

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

Мая Красиминова Маринова

**Синтетична стратегия за получаване на съединения с  
централна и осева хиралност с приложение в  
асиметричния синтез**

**ДИСЕРТАЦИЯ**

за получаване на образователна степен

„доктор“

Научни ръководители: проф. дн Владимир Димитров  
проф. Jégôme Lacom

Научен консултант: доц. д-р Калина Костова

София, 2016 г.

*Изказвам искрената си  
благодарност на проф.дн Владимир  
Димитров,  
на проф. Jérôme Lacombe и  
на доц. д-р Калина Костова  
за оказаната помощ и подкрепа  
при изработването и оформянето  
на настоящата дисертация*

## Съдържание

1.	Увод	9
2.	Цели и задачи	12
3.	Литературен обзор	13
3.1	Хиралност в асиметричния синтез и катализ	13
3.2	Диалкилцинк – структура, свойства и приложение в органичния синтез	18
3.2.1	Приложение на аминокалкохоли за енантоселективно присъединяване на диалкилцинк към алдехиди – каталитичен цикъл и механизъм	20
3.2.2	Приложение на хирални аминокалкохоли и биноли за енантоселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди	25
3.2.3	Приложение на хирални аминокалкохоли и биноли за енантоселективно присъединяване на алкинилцинк към алдехиди	28
3.3	Синтез на аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа <i>Betti</i>	32
3.3.1	Синтез на аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа <i>Betti</i> с различни алдехиди и хирални амини	36
3.3.2	Получаване на дихидро-1,3-оксазини посредством трикомпонентна кондензация от типа <i>Betti</i>	38
3.3.3	Синтез на двойнозаместени аминокбензилнафтоли от типа <i>Betti</i>	41
3.3.4	Приложение на „ <i>Betti</i> бази“ в реакции на енантоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди	44
3.4	Синтез на функционализирани хелицени	46
3.4.1	Дефиниция и историческо развитие	46
3.4.2	Приложение на хелицените като катализатори в асиметричния синтез	49
3.4.3	Синтез, свойства и приложение на хетерозаместени хелицени от семейството на триангулените	51
3.4.3.1	Хетерозаместени [4]хелицени	52
3.4.3.2	Хетерозаместени [6]хелицени	62
4.	Резултати и дискусия	65
4.1	Синтез на хирални аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа <i>Betti</i>	65
4.1.1	Кондензация на 2,6-дихидроксиафтаден, алдехиди и <i>S</i> (-)-фенилетиламин	65
4.1.1.1	Кондензация на 2,6-дихидроксиафтаден, 3-метилбензалдехид и <i>S</i> (-) фенилетиламин	65

4.1.1.2	Кондензация на 2,6-дихидроксинафтаден, 1-нафталдехид и S-(-)-фенилетиламин	68
4.1.2	Кондензация на 2,3-дихидроксинафтаден, 3-метилбензалдехид и S-(-)-фенилетиламин	69
4.1.3	Кондензация на 1,5-дихидроксинафтаден, 3-метилбензалдехид и S-(-)-фенилетиламин	70
4.1.4.	Кондензация на 2-хидроксинафтаден, алдехиди и S-(-)-фенилетиламин	71
4.1.4.1	Кондензация на 2-хидроксинафтаден, 3-метилбензалдехид и S-(-)-фенилетиламин	71
4.1.4.2	Кондензация на 2-хидроксинафтаден, 1-нафталдехид и S-(-)-фенилетиламин	72
4.1.5	Синтез на 1,3-оксазини от новосинтезираните хирални аминокбензилнафтоли	72
4.2	Определяне на абсолютната конфигурация на новоформираните стереогенни центрове на синтезираните хирални аминокбензилнафтоли	76
4.3	Енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди, катализирано от хирални аминокбензилнафтоли	79
4.3.1	Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди	79
4.3.2	Енантиселективно присъединяване на алкинцинкови реагенти към алдехиди	83
4.4	Синтез на функционализирани хетеро [5]хелицени	87
4.4.1	Реакционна схема за получаване на функционализиран прекурсор за синтез на [5]хелицени	87
4.4.2	Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2-метоксинафтил литий към арил-функционализирани прекурсори, получени от съединение <b>H-6</b>	90
4.4.3	Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2-метоксифенил литий към бром-функционализирания прекурсор <b>H-6</b>	99
4.4.3.1	Присъединяване на 2-метоксифенил литий към <b>H-6</b> и получаване на бром заместен диокса [5]хелицен	95
4.4.3.2	Функционализиране на бром-заместен диокса [5]хелицен <b>H-21</b> чрез провеждане на паладий катализирани реакции	97
4.4.3.2.1	Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен с фенилборонови киселини (реакция на <i>Suzuki</i> )	97
4.4.3.2.2	Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен със стирилборонови киселини	98
4.4.3.2.3	Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен с алилборонова киселина	99
4.4.3.3	Синтез на бром-заместен диаза [5]хелицен	99
4.4.3.4	Синтез на бром-заместен азаокса [5]хелицен	101

4.4.3.5	Синтез на неутрални [5] хелицени	102
4.4.4	Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2,6-диметоксифенил литий към бром-функционализирания прекурсор <b>H-6</b>	107
4.4.4.1	Синтез на функционализиран диоксо [5]хелицен	107
4.4.4.2	Синтез на функционализиран азаокса [5]хелицен – изучаване хода на реакцията	108
5.	Изводи	110
6.	Експериментална част	111
6.1	Получаване на хирални лиганди	113
6.1.1	Получаване на 1-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол ( <b>B-4</b> ) и 1,5-бис(((S)-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол ( <b>B-5</b> )	113
6.1.2	Получаване на 1-нафтален-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол ( <b>B-8</b> ) и 1,5-бис(нафтален-1-ил((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол ( <b>B-9</b> )	115
6.1.3	Получаване на 1-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,3-диол ( <b>B-11</b> )	116
6.1.4	Получаване на 1-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2-ол ( <b>B-16</b> )	117
6.1.5	Получаване на 1-нафтален-1-ил-(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2-ол ( <b>B-17</b> )	119
6.2	Обща процедура за получаване на оксазини	120
6.2.1	Получаване на (S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-( <i>m</i> -толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2- <i>e</i> ]-[1,3]оксазин-8-ол ( <b>B-18</b> )	120
6.2.2	Получаване на (S)-1-(нафтален-1-ил)-((S)-1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто-[1,2- <i>e</i> ][1,3]оксазин-8-ол ( <b>B-19</b> )	120
6.2.3	Получаване на (S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-( <i>m</i> -толил)-2,3-дихидро-1H-нафто [1,2- <i>e</i> ]-[1,3]оксазин-5-ол ( <b>B-20</b> )	121
6.2.4	Получаване на (S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-( <i>m</i> -толил)-2,3-дихидро-1H-нафто [1,2- <i>e</i> ]-[1,3]оксазин ( <b>B-21a</b> )	122
6.2.5	Получаване на (R)-2-((S)-1-фенилетил)-1-( <i>m</i> -толил)-2,3-дихидро-1H-нафто [1,2- <i>e</i> ]-[1,3]оксазин ( <b>B-21b</b> )	122
6.2.6	Получаване на (S)-1-(нафтален-1-ил)-2-((S)-1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто-[1,2- <i>e</i> ][1,3]оксазин ( <b>B-22</b> )	123
6.2.7	Получаване на (S)-2-(1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2- <i>e</i> ][1,3]оксазин ( <b>B-25</b> )	124

6.2.8	Получаване на ( <i>S</i> )-2-(1-(нафтаден-1-ил)етил)-2,3-дихидро-1Н-нафто [1,2-е][1,3]-оксазин ( <b>В-26</b> )	124
6.2.9	Получаване на ( <i>S</i> )-2-(1-(нафтаден-2-ил)етил)-2,3-дихидро-1Н-нафто [1,2-е][1,3]-оксазин ( <b>В-27</b> )	125
6.3	Обща процедура за редуциране на дихидро-1,3-оксазини с LiAlH <sub>4</sub>	126
6.3.1	Получаване на ( <i>S</i> )-1-((метил(1-фенилетил)амино)метил)нафтаден-2-ол ( <b>В-28</b> )	126
6.3.2	Получаване на ( <i>S</i> )-1-((метил(1-(нафтаден-1-ил)етил)амино)метил)нафтаден-2-ол ( <b>В-29</b> )	126
6.3.3	Получаване на ( <i>S</i> )-1-((метил(1-нафтаден-2-ил)етил)амино)метил)нафтаден-2-ол ( <b>В-30</b> )	127
6.4	Енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди	128
6.4.1	Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, обща процедура	128
6.4.2	Енантиселективно присъединяване на алкинилцинк към алдехиди, обща процедура	131
6.5	Синтез на [5]хелицени	134
6.5.1	(6-Бромо-метоксинафтаден-1-ил)(2,6-диметоксифенил)метанол ( <b>Н-3</b> )	134
6.5.2	(6-Бромо-2-метоксинафтаден-1-ил)(2,6-диметоксифенил)метанон ( <b>Н-4</b> )	134
6.5.3	(6-Бромо-2-метоксинафтаден-1-ил)(2-хидрокси-6-метоксифенил)метанон ( <b>Н-5</b> )	135
6.5.4	3-Бромо-11-метокси-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>Н-6</b> )	136
6.5.5	Обща процедура за реакция на <i>Suzuki</i> с функционализирания кетон <b>Н-6</b>	136
6.5.5.1	11-метокси-3-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>Н-8а</b> )	136
6.5.5.2	11-метокси-3-(нафтаден-1-ил)-12Н-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>Н-8б</b> )	137
6.5.5.3	3-(антрацен-9-ил)-11-метокси-12Н-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>Н-8в</b> )	137
6.5.5.4	11-метокси-(2,4,6-триизопропилфенил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>Н-8г</b> )	138
6.5.6	Обща процедура за присъединяване на метоксинафтил литий към активираните кетони	138
6.5.6.1	3-бромо-11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-ол ( <b>Н-9</b> )	139
6.5.6.2	11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-3-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат ( <b>Н-11</b> )	139

6.5.6.3	11-метокси-12-(3-метоксинафтален-2-ил)-3-(нафтален-1-ил)-12Н-бензо [а]-ксантен-12-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-12</b> )	140
6.5.7	3-бромо-11-хидрокси-12Н-бензо[а]ксантен-12-он ( <b>H-14</b> )	140
6.5.8	3-бромо-12-(3-метоксинафтален-2-ил)-12Н-бензо[а]ксантен-11,12-диол ( <b>H-15</b> )	141
6.5.9	11-метокси-12-(3-метоксинафтален-2-ил)-3-(нафтален-1-ил)-N-октил-12Н-бензо[а]ксантен-12-амин ( <b>H-18</b> )	141
6.5.10	3-Бромо-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-ол ( <b>H-19</b> )	142
6.5.11	3-Бромо-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-20</b> )	143
6.5.12	14-Бромо-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-21</b> )	143
6.5.13	Обща процедура за реакция на <i>Suzuki</i> за функционализация на диокса хелицени	144
6.5.13.1	14-Фенил-бензо [а]хромено [2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-23а</b> )	144
6.5.13.2	14-(4-Нитрофенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуоро-борат ( <b>H-23б</b> )	145
6.5.13.3	14-(3-Нитрофенил)-бензо[а]хромено [2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуоро-борат ( <b>H-23в</b> )	146
6.5.13.4	14-(4-Метоксифенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-23г</b> )	146
6.5.14	Обща процедура за реакция на <i>Suzuki</i> със стирилборонови киселини	147
6.5.14.1	( <i>E</i> )-14-стирил-бензо [а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-25а</b> )	147
6.5.14.2	( <i>E</i> )-14-(4-Флуоростирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-25б</b> )	148
6.5.14.3	( <i>E</i> )-14-(4-Метоксистирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-25в</b> )	149
6.5.15	14-Бромо-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-28</b> )	149
6.5.16	14-Фенил-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-29</b> )	150
6.5.17	14-Бромо-3-пропил-3Н-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-30</b> )	151
6.5.18	14-Бромо-3,11б-дихидробензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен ( <b>H-31</b> )	152

6.5.19	14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин (Н-33)	152
6.5.20	3-Бромо-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12Н-бензо[а]ксантен-12-ол (Н-34)	153
6.5.21	3-Бромо-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12Н-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат (Н-35)	154
6.5.22	14-Бромо-11-хидрокси-11б-Н-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-36)	154
6.5.23	14-Бромо-11Н-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11-он (Н-37)	155
6.5.24	3-Бромо-12-(2-хидрокси-6-метоксифенил)-11-метокси-7-пропил-7,12-дихидробензо[а]акридин-12-илиум тетрафлуороборат (Н-38)	156
6.5.25	14-Бромо-11-метокси-3-пропилбензо[а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11б(3Н)-илиум тетрафлуороборат (Н-39)	156
6.6	Ренгеноструктурен анализ на монокристал	158
6.7	Разделяне на енантиомери, определяне на енантиомерната чистота и ECD спектри	164
6.7.1	Разделяне на енантиомери на 14-Бромо-3,11б-дихидробензо[а]хромено [2,3,4-kl]-ксантен на (+)-Н-31а и (-)-Н-31б	164
6.7.2	Разделяне на енантиомери на 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидро-бензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин (Н-33)	165
6.8	Определяне на бариера на рацемизация	168
6.9	Електрохимични изследвания	169
6.10	Фотофизични свойства на получените хетеро [5]хелицени	170
7.	Литература	172
8.	Списък на новосинтезираните съединения	177



## Съкращения и понятия, използвани в текста на дисертационната работа

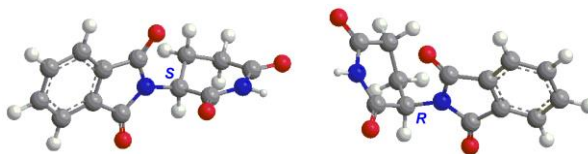
- “*Бети база*” аминоксхол, получен чрез трикомпонентна кондензация на 2-хидрокси-нафтаден, алдехид и амоняк (амин) от типа описан от *M. Betti*
- DAIB (-)-3-екзо-диметиламино-изоборнеол
- DMSO диметилсулфоксид
- ТБМЕ трет.-бутилметил етер
- NMP *N*-метил-2-пиридон
- DMAP *N,N*-Dimethylpyridin-4-amine (*N,N*-диметилпиридин-4-амин)
- BINOL 1,1'-BI-2-NaphthOL (1,1'-би-2-нафтол)
- PHELIX 2,5-бис-(дифенилфосфино)хексахелицен
- DDQ 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-*p*-benzoQuinone (2,3-дихлоро-5,6-дициано-*p*-бензохинон)
- TBAPF<sub>6</sub> Tetrabutylammonium hexafluorophosphate (тетрабутиламониев хексафлуороборат)
- ТХФ тетрахидрофуран
- *m*-CPBA *мета*-хлоропероксибензоена киселина
- ТАРА 2-(2,4,5,7-тетранитро-9-флуороенелиденамиокси)-пропанова киселина
- MeOPEG полиетиленгликол монометилетер
- (*S*)-VAPOL (*S*)-2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol) ((*S*)-2,2'-дифенил-(4-бифенантрол))
- (*S*)-(-)-MOP (*S*)-(-)-(3-(*N*-morpholino)propanesulfonic acid) ((*S*)-(-)-(3-(*N*-морфолино)пропансулфонова киселина)
- de diastereoisomeric excess (диастереоизомерен излишък)
- dr diastereoisomeric ratio (диастереоизомерено съотношение)
- ee enantiomeric excess (енантиомерен излишък)
- BETX (HPLC) високоефективна течна хроматография
- CPS-HPLC Chiral Phase State – High Performance Liquid Chromatography  
високоефективна течна хроматография с използване на хирална колона
- ГХ Газова Хроматография
- ЯМР Ядрен Магнитен Резонанс
- NOESY Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy  
Двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер
- HSQC Heteronuclear Single-Quantum Coherence  
Хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност
- HMBC Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
Двумерна хетероядрена корелация през повече от една връзка
- COSY COrrelation Spectroscopy (Двумерна хомоядрена корелация)
- м.ч. милионни части
- UV-Vis Ултравиолетова видима област

- CD            **Circular Dichroism** (Кръгов Дихроизъм)
- VCD        **Vibrational Circular Dichroism** (Вибрационен Кръгов дихроизъм)
- FT-IR      **Fourier Transform Infrared Spectroscopy**  
Инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация
  
- CI            **Chemical Ionisation**  
Химична йонизация, като метод за йонизация в мас-спектрометрията
- ESI         **Electro Spray Ionisation**  
Електроспрей йонизация
- HRMS      **High-resolution Mass Spectrometry**  
Мас-спектрометрия с висока разделителна способност
  
- TOTA      **TriOxaTriAngulen** (триоксатриангулен)
- TATA      **TriAzaTriAngulen** (триазатриангулен)
- DMQA     **DiMethoxyQuidinoAcridine** (диметоксихинолиноакридин)
- DMCX     **DiMethoxyChromenoXanten** (диметоксихроменоксантен)
- DMCA     **DiMethoxyChromenoAcridine** (диметоксихроменоакридин)
- BINPHAT    **(Λ,R)-(1,1'-BINaphthalene-2,2'diolato)(bis(tetrachlor-1,2-benzenediolato)-phosPHAT(V))**  
**((Λ,R)-(1,1'-бинафтален-2,2'диолато)(бис (тетрахлоро-1,2-бензендиолато)-фосфат(V))**
- TRISPHAT   **Phosphorus(V) TRIs(tetrachlorocatecholate)PHAT**  
**Фосфорен (V)трисфат(тетрахлорокатехолат)**
  
- За по-голяма яснота пред номерацията на всички съединения, фигури, схеми и таблици е сложена буква както следва:  
**L** – пред номерацията в „Литературен обзор“  
**B** – пред номерацията в „Резултати и дискусия“, касаеща „Бети бази“  
**H** – пред номерацията в „Резултати и дискусия“, касаеща хелицени

## 1. Увод

Синтезът на нови хирални органични и металоорганични съединения е една от най-интензивно разработваните области на органичния синтез понастоящем. Това се дължи на приложението им в най-разнообразни области в отговор на потребностите на обществото – създават се терапевтични препарати и лекарствени форми, козметични препарати и парфюмерия, хранителни добавки, агрохимикали, но не последно място нови материали за съвременните технологии. Преобладаващият интерес е насочен към получаването на енантиомерно или диастереоизомерно чисти съединения, особено когато се касае за лекарствени средства и в тази посока са насочени значителни усилия в рамките на академичните научни разработки и фармацевтичната промишленост. Трябва да се подчертае, че ако в структурата на един лекарствен продукт има хиралност, то е за очакване енантиомерите му да имат различно действие в организма. Обикновено само единият притежава желаната полезна активност, докато другият може да има сериозни и дори трагични последици за човешкото здраве. Печален пример в това отношение е лекарството

талидомид (фигурата), което в края на 50<sup>те</sup> и началото 60<sup>те</sup> години е използвано за преодоляване на симптомите на сутрешно гадене при бременни жени. През 1961 г. е



установено, че това лекарство в много случаи предизвиква ужасни увреждания на плода, особено когато е приемано в първите месеци от бременността. По-късно е установено, че единият енантиомер (*R*-формата) притежава желаните свойства да потиска сутрешното гадене, докато другият сериозно уврежда плода на бременната жена. По тази причина напълно са разбираеми изключително строгите правила на Американската агенция за храни и лекарства (FDA) и подобни агенции, касаещи енантиомерната чистота на лекарства, притежаващи стереогенен център.

Поради по-горе изложените аргументи е обясним огромният интерес към управлението на стереоселективността на органичните синтези и научните разработки в тази област. Броят на енантиселективните процеси, намерили практическо приложение в наши дни (главно във фармацевтичната индустрия) е сравнително малък. Изглежда, че енантиселективното каталитично хидриране е единственият процес, който е намерил широко приложение (напр. синтезът на L-DOPA или получаването на (*S*)-metolachlor, чрез асиметрично хидриране, което е енантиселективният процес, осъществяван в големи скали в индустрията;<sup>1,2</sup> методът на *Takasako* за синтез на ментол чрез енантиселективна

изомеризация е също удачен пример за промишлен процес<sup>3,4,5</sup>). Следва да се подчертае, че повечето от органичните трансформации, водещи до формиране на стереоизомери, са обект на интензивни изследвания<sup>6</sup> и развитие от практическа гледна точка. Основните интереси и усилия на модерната органична химия са насочени към разработване на **енантиселективни каталитични** варианти на всяка органична трансформация. Решаващ елемент за успешното провеждане на множество важни химични реакции (напр. всички варианти на реакции за формиране на C-C-връзка, реакции на аминирание и окисление и др.) е модифицирането на метален катализатор с хирален лиганд. По тази причина, **хиралният лиганд** играе централна роля в асиметричния катализ.<sup>7-10</sup>

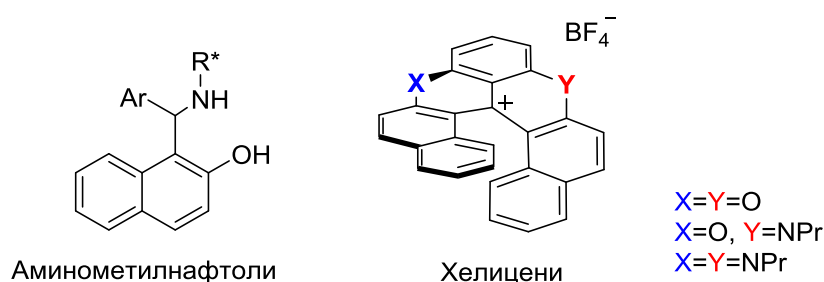
Множество лиганди, притежаващи P-, O- и N-хетероатомни функционални групи (напр. хирални диоли, аминоклохоли, амино- и амидо-фосфини и фосфити)<sup>1,2,11-13</sup> са успешно прилагани като хирални катализатори при серия разнообразни химични реакции, като редукция с хидриди, нуклеофилно присъединяване към карбонилни съединения, алдолни реакции, реакции на *Diels-Alder* (ще отбележим само някои) и като матрици при синтез на полезни хирални градивни елементи и продукти.<sup>14</sup> Понастоящем в органичния синтез се влага значителен ресурс за получаване на нови лиганди, защото всеки енантиселективен процес се нуждае от „фино регулирана“ каталитична система, в която решаваща роля играе хиралният лиганд.

В настоящия дисертационен труд се насочихме основно към прилагане на синтетични подходи за получаване на хирални съединения, които могат да се прилагат като лиганди или помощни съединения в асиметричния синтез. За някои от проектираните за синтез съединения се очакват интересни фотофизични свойства и поради това са потенциално приложими като нови материали в модерните технологии.

При всички концепции за синтезиране на нови съединения основният ни интерес е насочен към разработването на ефективни синтетични подходи за получаване на хирални съединения, притежаващи не само **център на хиралност**, но и към такива с **ос на хиралност**.

За създаването на многофункционални съединения, притежаващи стереогенен център се насочихме към аминоклохоли поради две основни причини – А) известно е, че хиралните аминоклохоли катализират енантиселективното присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди, в някои случаи с висока степен на енантиселективност и Б) интересувахме се от създаване на нови подходи за използване на възможностите на т.н. трикомпонентна *Betti*-кондензация за получаване с висока диастереоселективност на нови хирални аминоклохоли. Трикомпонентната кондензация от

*Betti*-тип е реакция на 2-нафтол, алдехид и хирален амин, при което се формира диастереоселективно  $\alpha$ -аминобензилнафтол, притежаващ нов стереогенен център. Чрез вариране на компонентите на реакцията може да се постигне богато структурно разнообразие на синтезираните аминафтоли, като диастереоселективността на формирането им зависи преди всичко от вложения хирален амин.



При съединения притежаващи ос на хиралност са известни различни структурни типове. Интересът ни в настоящия труд е насочен към съединенията от хелиценов тип, и то такива с включен в структурата хетеро атом. Началото на синтетичните разработки в тази област е поставено от общите проекти на проф. *Владимир Димитров* и проф. *Jérôme Lacour* (от Университета в Женева), подпомогнати от Швейцарския национален фонд. Осевата хиралност при хелицените се изучава с нарастващ интерес поради множество примери за приложения в асиметричния синтез. Освен това тези съединения биха намерили и други приложения поради интересните фотофизични свойства на някои техни представители.

В настоящия дисертационен труд се представят основно резултатите от синтеза на хирални  $\alpha$ -аминобензилнафтол от *Betti*-тип и хирални функционализирани хетерохелицени, методите, с които са изучени свойствата им, както и някои техни приложения. Поради това в литературния обзор са разгледани основно методите за синтез и най-съществените приложения на тези съединения.

## 2. Цели и задачи

Целите на настоящия дисертационен труд са следните:

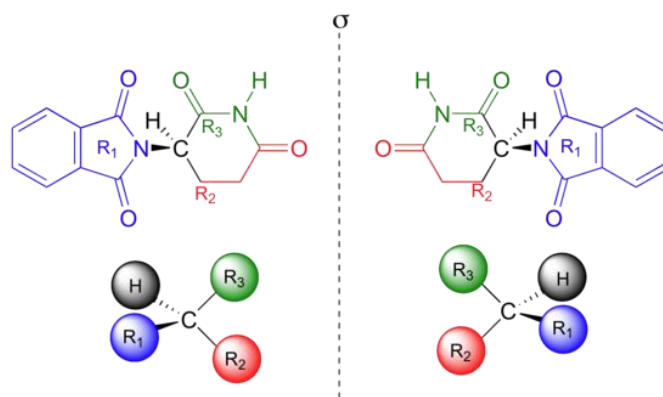
- Осъществяване на трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип с вариране на нафтолната и алдехидната компоненти на реакцията; изучаване на диастереоселективността и изолиране в чист вид на аминокбензилнафтоли като индивидуални диастереоизомери;
- Приложение на ЯМР подходи за определяне на конфигурацията на новоформирания стереогенен център;
- Приложение на диастереоизомерно чисти аминокбензилнафтоли като катализатори в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк и алкинилцинкови реагенти към алдехиди;
- Разработване на синтетичен подход за синтез на ключов прекурсор за получаване на хетерохелицени с възможности за въвеждане на функционални заместители и осъществяване на структурни промени;
- Синтез на функционализирани [5]хелицени с включен хетероатом (кислороден и/или азотен) в хелиценовата структура; изучаване на стереохимията на формиране, както и на възможностите за изолиране на енантиомерно чисти хелицени; изучаване свойствата на получените съединения.

### 3. Литературен обзор.

#### 3.1 Хиралност в асиметричния синтез и катализ

Хиралните органични съединения добиват все по-голямо значение в най-разнообразни области на потребностите на обществото – терапевтични препарати и лекарствени форми, козметични препарати и парфюмерия, хранителни добавки, агрохимикали и др. Преобладаващият интерес е насочен към получаването на енантиомерно или диастереоизомерно чисти лекарствени средства и в тази насока са насочени значителни усилия в рамките на фармацевтичната промишленост. Това се дължи от една страна на все по-сериозните изисквания към производителите да доказват биологичното действие на всички налични стереоизомери на даден лекарствен препарат с наличие на стереогенни центрове в молекулата. Живите организми са се усъвършенствали в течение на милиарди години, за да могат да синтезират чисти енантиомери. През 21<sup>-ви</sup> век химиците се опитват да постигнат ефикасност и хирална селективност, която се проявява от биологичните структури. Въпреки огромния прогрес до момента дори не сме близо до това ниво на синтетично усъвършенстване, която често е сравнявана с асиметричен синтез. Един от най-важните принципи в дизайна на химични съединения е получаването на хирални материали и това, че се нуждаем от хиралност, за да се породи хиралност. Синтезът на хирални съединения трябва да бъде осъществяван във възможно най-кратък срок поради нарастващата нужда от реагенти, носители на хиралност. Друг вариант е изолиране и приложение на природни съединения от така наречения “chiral pool”, като например  $\alpha$ -аминокиселини, терпени, алкалоиди и други. По принцип колкото повече хирални центрове има в молекулата, толкова по-труден би бил синтеза ѝ. Доста важни лекарства са изолирани от растения и животни, но обикновено в много малки количества. Синтезът на тези лекарствени средства с точната конфигурация при стереогенните центрове се нарича тотален синтез и се развива с бързи темпове през последните години. За неговото осъществяване постоянно са нужни хирални обекти, които да катализират определена реакция. Ето защо постоянно се търсят нови, ефективни лиганди за осъществяване на асиметричен синтез.

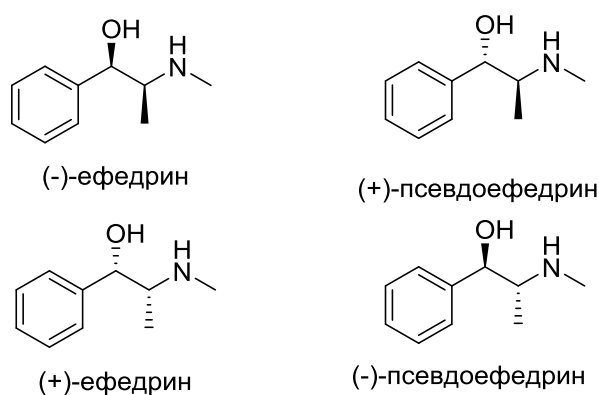
Най-често наблюдавания случай на хиралност при органичните молекули е, когато един въглероден атом притежава четири различни заместителя. Двата енантиомера на едно и също съединение се различават по абсолютната конфигурация при стереогенния център. Пример за такава хиралност е даден на Фиг. L-1, където е представена структурата на двата енантиомера на талидомида.



Фигура L-1

Активността на лекарства, притежаващи стереогенен въглероден атом, е различна за двата енантиомера и понякога прилагането на смес от двата изомера може да доведе до сериозни и дори трагични последици. В края на 50<sup>те</sup> години лекарството талидомид (Фиг. L-1) е използвано за преодоляване на симптомите на сутрешно гадене при бременни жени. През 1961 г. е установено, че това лекарство е причината в много случаи да предизвиква увреждания на плода, особено когато е приемано в първите месеци от бременността. По-късно е установено, че единият енантиомер (*R*-формата) притежава желаните свойства да подтиска сутрешното гадене, докато другият (*S*-формата) сериозно уврежда плода на бременната жена. Проблемът е, че дори ако се използва само единият енантиомер (*R*-формата), той рацемизира в организма.<sup>15</sup>

Един от най-добрите примери за хирална селективност са различните фармацевтични свойства на (-)-ефедрин и неговите диастереоизомери (Фиг. L-2).



Фигура L-2.

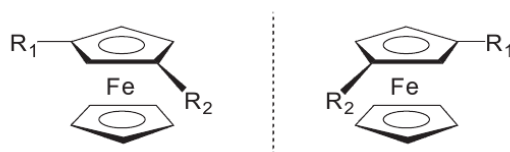


Активната съставка, която е изолирана от растението *Ma Hung* е (-)-ефедрин. Както се вижда от Фиг. L-2, останалите изомери се различават по конфигурацията на двата хирални въглеродни атома. И двата диастереоизомера (-)-ефедрин и (+)-псевдоефедрин са изолирани от природни продукти, докато (+)-ефедрин и (-)-псевдоефедрин са получени чрез енантоселективен синтез. Докато (-)-ефедринът е забранен за употреба като хранителна добавка от FDA (Food and Drug Administration), то (+)-ефедринът е патентован през 1999 г. като добавка към храната, която потиска апетита и не влияе върху централната нервна система. (-)-Псевдоефедринът е широко разпространено лекарствено средство за отпушване на носа при състояния на настинка и грип.

До сега бяха дадени примери за централна хиралност, където асиметричността е породена от въглероден атом, свързан с 4 различни заместителя. Други примери за хиралност са планарната и аксиалната. Те се наблюдават при съединения без равнина на симетрия и без ос на симетрия, съответно.

Планарнохиралните фeroцени намират широко приложение в каталитични асиметрични трансформации, както в научната сфера, така и в производството. Разработени са изключително много методи за получаване на тези съединения с висока регио- или стереоселективност. Синтезът на 1,2 и 1,3- заместени фeroцени чрез електрофилно ароматно заместване, *ortho* насочено металиране, кинетично разделяне и десиметризиране са едни от най-често използваните трансформации.

Някои типични примери за планарна хиралност са дадени на Фиг. L-3<sup>16</sup> и Фиг. L-4.

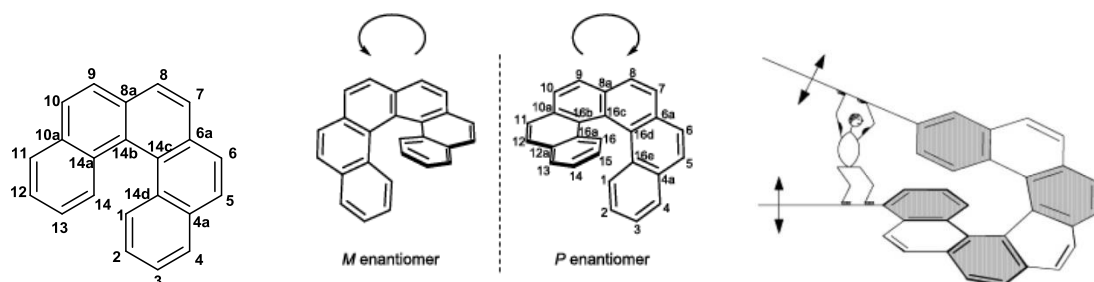


Фигура L-3



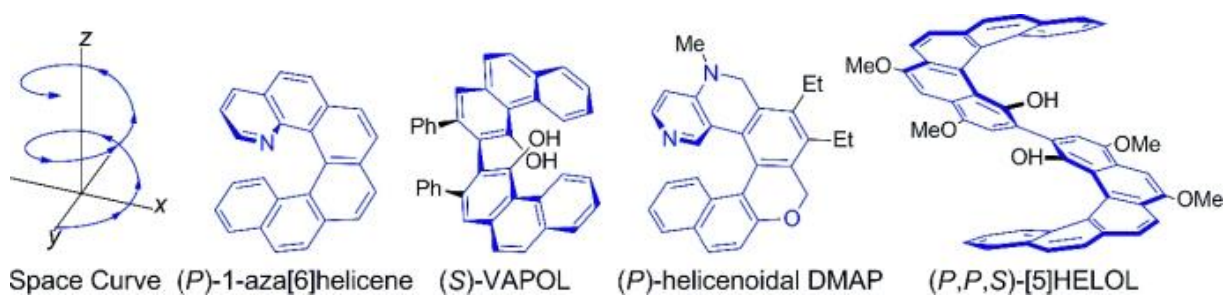
Фигура L-4

Типичен пример за аксиална хиралност са хелицените. По дефиниция хелицените са *орто*-кондензирани, спрегнати полициклени ароматни съединения, които проявяват спирална геометрия. Според номенклатурата [n]хелицени, означава, че спиралата се състои от „n“ на брой *орто*-кондензирани, ароматни цикъла. Номерирането е показано на Фиг. L-5.



Фигура L-5

Поради тяхната спирална конформация хелицените се разделят на въртящи по посока на часовниковата стрелка и срещуположно на часовниковата стрелка. Така техните огледални образи не могат да бъдат насложени един върху друг. Двата енантиомера се означават като *M* (минус) за лявовъртящата спирала (срещуположно на часовниковата стрелка) и *P* (плюс) за дясновъртящата спирала (по посока на часовниковата стрелка). На Фиг. L-6 са дадени някои примери за съединения с аксиална хиралност.



Фигура L-6

Хелицените проявяват интересни каталитични<sup>17,18</sup> и фотофизични свойства, и са изключително перспективни за новите технологии.<sup>19</sup> Интересен пример е разгледан при асиметрично присъединяване на диизопропилцинк към алдехиди катализирано от лиганди с централна, планарна и аксилна хиралност (Схема L-1).<sup>20</sup>

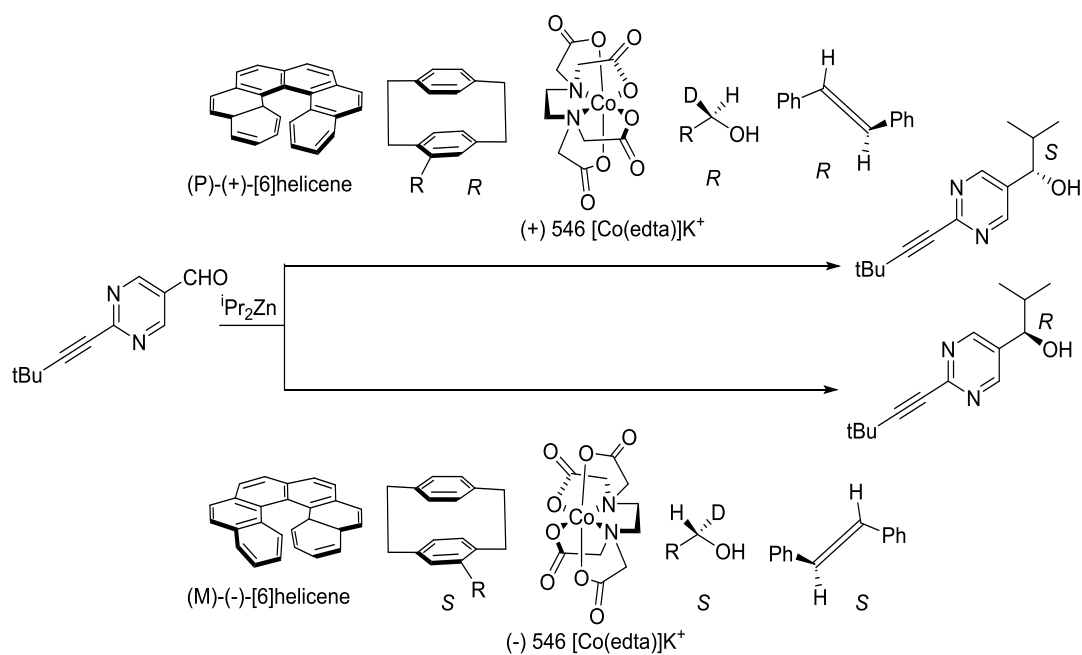


Схема L-1

В тази реакция е установено, че продуктът също играе роля на катализатор на реакцията и се включва в каталитичния цикъл. Асиметричната автокатализа при реакцията на присъединяване на диизопропилцинк към пиримидин-5-карбалдехид, катализирана от пиримидилов алкохол протича с  $>99.5\%$  енантиомерен излишък и количествен добив. В случая е необходимо първоначално да се вложи хирален реагент, за да генерира асиметрична индукция.

### 3.2 Диалкилцинк – структура, свойства и приложение в органичния синтез

За първи път органоцинково съединение е получено през 1849 г. от *Frankland*<sup>21</sup> при опити да бъдат получени свободни метилови и етилови радикали, при реакция на цинк с метил- или етилбромид, съответно. При тази реакция са получени метил- и етилбромиди, които при нагряване диспропорционират до съответните диалкилцинкови съединения (Схема L-2).

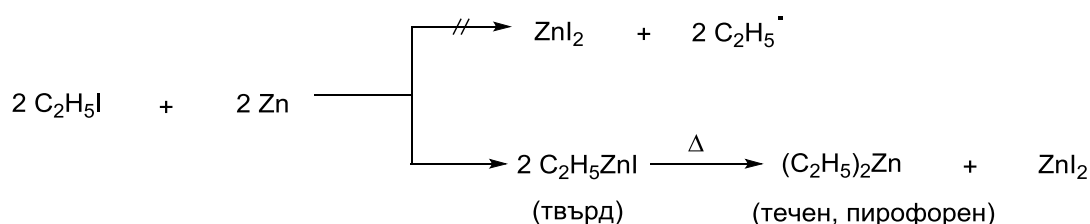


Схема L-2

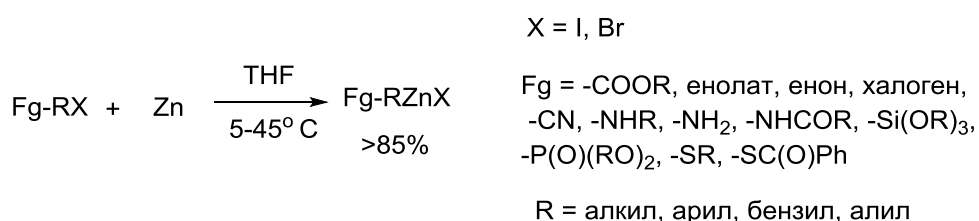
Използването на диалкилцинкови съединения в органичния синтез за създаване на C-C връзка е изследвано от *Freund*<sup>22</sup> за получаване на кетони при реакция между карбонови киселини и диетилцинк. Поведението, както и изучаването на свойствата на органоцинковите съединения, в този период са изследвани и от редица други автори.<sup>23-25</sup>

Една от най-използваните и известни реакции в органичната химия е реакция на *Reformatsky*,<sup>26,27</sup> която описва синтеза на β-хидрокиестери, получени от кондензацията на алдехиди или кетони с α-халогензаместени естери, като се използва активиран цинков прах. Енолатите получени по този начин са по-малко реактивоспособни от литиевите енолати или Гриняровите реагенти, а нуклеофилно присъединяване към естерната група не се наблюдава.

През 1911 *Bleise*<sup>28</sup> публикува синтез и приложение на алкилцинкови халогениди, а също и синтеза на диарилцинк от диарилживак и цинк.<sup>29</sup> Тези изследвания предпоставят развитието на различни методи за получаване на диалкилцинкови съединения чрез трансметилиране от  $\text{ZnCl}_2$  и органолитиеви, органоборни, органоалуминиеви, органоживачни и Гринярови реагенти. След първоначалния интерес към пирофорните органоцинковите съединения фокусът се измества за известен период от време към по-безопасните и по-разнообразни Гринярови съединения.

Интересът към органоцинковите съединения се завърща и през последните 30 години приложимостта им нараства. Разработени са нови варианти за получаването им, като за целта в много от случаите не е необходимо изолирането им в чист вид. За препаративно

приложение органоцинковият реагент може да бъде получен *in situ*. За да се увеличи обхвата на приложение на тези съединения са разработени методи за получаване на органоцинкови фрагменти, носещи функционални групи в органичния остатък (Схема L-3). За пръв път *Hunsdiecker*<sup>30</sup> получава различни органоцинкови йодиди с естерна функция чрез прибавяне на цинков прах в кипящ разтвор на съответните алкилйодиди.



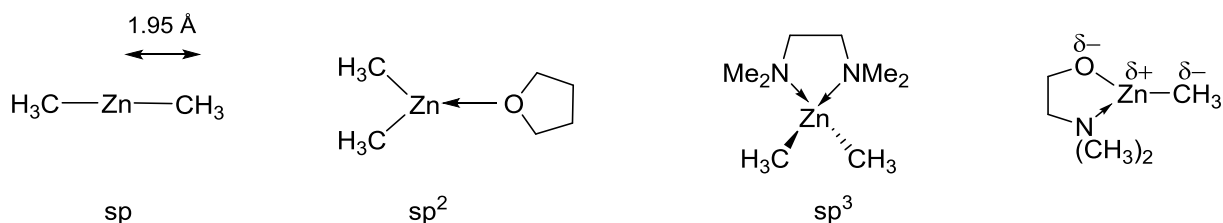
### Схема L-3

Директното метилиране си остава и до днес един от основните методи за получаването на органоцинкови реагенти. Разработени са методи за получаване на активиран цинк, което значително разширява обхвата на приложение на тези съединения.

Нуклеофилното присъединяване на органометални реагенти към карбонилни съединения е една от основните синтетични реакции за създаване на C-C връзка. Енантиселективното провеждане на тази реакция чрез използване на хирални реагенти, води до енантимерно обогатени или енантимерно чисти алкохоли, някои от които приложими за синтез на биологично активни съединения.

Сред множеството от органометални реагенти, диалкилцинковите се оказват много подходящи за практическо приложение. Присъединяването на диалкилцинкови реагенти към алдехиди е много бавно в сравнение с присъединяването на органолитиеви или Гринярови реагенти, поради което редуцията на алдехидната група е често наблюдавана странична реакция. Ниската реактивност на R<sub>2</sub>Zn-съединения е резултат от ниската нуклеофилност на органичните остатъци свързани с цинка. Това се обяснява със структурата на реагента. Мономерният диалкилцинк има sp-хибридизирана линейна геометрия, т.е валентният ъгъл е равен на 180°, а дължина на връзката Zn-C е 1.95 Å (Фиг. L-7). Това е доказано посредством ИЧ и Раманова спектроскопия на молекулата на диметилцинк. След теоретични и спектроскопски наблюдения е установено, че диполният момент на диакил-, и диарилцинка е равен на нула.<sup>31</sup> Връзката алкил-цинк е слабо полярна, което обуславя инертността на тези

съединения към алдехиди. От друга страна, органоцинковите съединения са електронни акцептори и образуват комплекси със съединения със свободна електронна двойка (амини, аминокиселини).<sup>32</sup> При това комплексообразуването с една бидентатна молекула води до образуване на тетраедрично изграден комплекс с  $sp^3$ -подобна хибризация на цинковия атом с валентен ъгъл  $145^\circ$ .



Фигура L-7

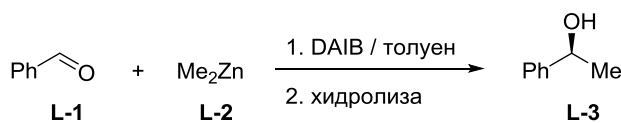
Тези промени водят до увеличаване дължината на връзката Zn-C и на полярността ѝ, а оттам и до нарастване нуклеофилността на алкилната част на молекулата, което повишава реакционната способност на диалкилцинковите реагенти. Така например, *Soai*<sup>33</sup> демонстрира, че 5 молни % N,N,N',N'-тетраметилетилендиамин катализират присъединяването на диалкилцинк към алдехиди, при което съответният алкохол се получава количествено. Комплексообразуването дава възможност за контролиране на кинетичния и стереохимичния ход на реакцията чрез използване на подходящи хирални помощни вещества. През последните години са описани редица реакции на присъединяване с висока енантиселективност на диалкилцинкови съединения към алдехиди в присъствие на каталитични количества аминокиселини,<sup>34</sup> аминокиселини и диоли в комбинация с  $Ti(Oi-Pr)_4$  като хирални модифициращи лиганди.

### 3.2.1 Приложение на аминокиселини за енантиселективно присъединяване на диалкилцинк към алдехиди – каталитичен цикъл и механизъм

През 1984 г. *Oguni* и *Omi* за пръв път докладват за каталитично енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди, използвайки хирални  $\beta$ -аминокиселини. Така например, при реакция на бензалдехид в присъствие на каталитични количества (2 молни %) (*S*)-левцинол се получава (*R*)-1-фенил-1-пропанол с енантиомерен излишък 48.8%.<sup>35</sup>

Откритието на *Oguni* и *Omi* дава старт на лавинообразно нарастващ интерес към този тип присъединителни реакции, които продължава и до днес. Причината за това се обяснява с факта, че оптически активните вторични алкохоли, които се получават при този тип реакции са полезни изходни съединения за получаване на биологично активни съединения и често са част от структурата на природни продукти.

През 1986 г. *Noyori* и сътрудници реализират първата каталитична реакция с висока енантиселективност на присъединяване на диалкилцинк към ароматни алдехиди. Лигандът (-)-3-екзо-диметиламино-изоборнеол (DAIB L-4) катализира реакцията на присъединяване на диетилицинк към бензалдехид до (S)-1-фенил-1-пропанол с 97% добив и 98% енантиселективност (Схема L-4). В присъствие на другия енантиомер, (+)-3-екзо-диметиламино-изоборнеол, се получава (R)-1-фенил-1-пропанол с 95% ee (Схема L-4).<sup>36</sup> Феноменът “ligand acceleration”, т.е. «лигандно ускоряване» на реакцията е изследван детайлно от *Noyori*<sup>37-44</sup> и е илюстриран посредством присъединяване на диметилцинк към бензалдехид.



DAIB mol %	Добив %	ee %
0	0	-
2	97	95
100	0	-

Формиране на катализатора:

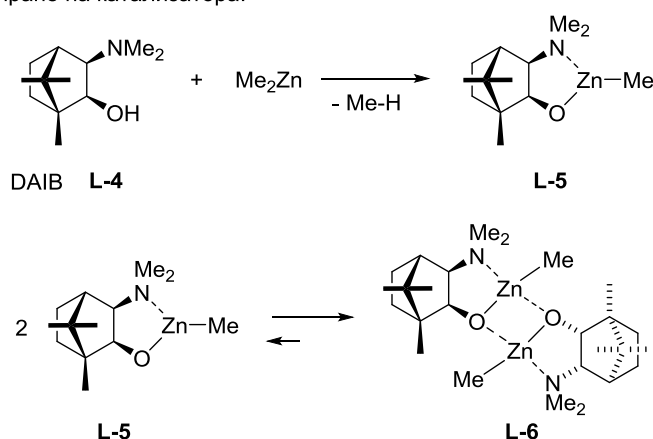


Схема L-4

Както беше споменато по-горе реакция между  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (**L-2**) и бензалдехид (**L-1**) в толуен или хексан при стайна температура не протича. Обаче прибавянето на 2 мол % от аминокатола DAIB (**L-4**) води до почти количествен добив на вторичния алкохол **L-3**, при това с висока енантиселективност (95% ee). След прибавяне на аминокатола **L-4** първата стъпка е получаването на алкоксида **L-5** като резултат на протолизата на една от метиловите групи при цинка посредством хидрокси протона на аминокатола. В цинковия алкоксид **L-5** имаме вътрешна координация с  $\text{Me}_2\text{N}$ -групата, обаче комплексът остава координативно ненаситен и образува бързо димера **L-6**, като по принцип равновесието е изтеглено към страната на димера, който е по-стабилен (координативно и електронно наситен). Мономерният Zn-алкоксид **L-5** е реалният катализатор на реакцията на присъединяване, способен да координира и алдехида **L-1** и цинковия реагент **L-2**, което води до осъществяване на реакцията между тях. Ако вместо каталитични количества от аминокатола **L-4** се вложат 100 мол % в реакцията, то не се наблюдава образуване на продукта **L-3**, защото органоцинковия реагент **L-2** се консумира количествено поради протолиза, с образуване изцяло на мономера **L-5** и после на димера **L-6**.

Проведените квантово химични *ab initio* изчисления върху възможно най-простата моделна система от взаимодействащи си диметилцинк и формалдехид в присъствие на катализатор 2-аминоетанол, заедно с множество експериментални резултати позволиха на *Noyori* да формулира каталитичния цикъл на присъединителната реакция, както е представено в Схема L-5.<sup>45</sup>



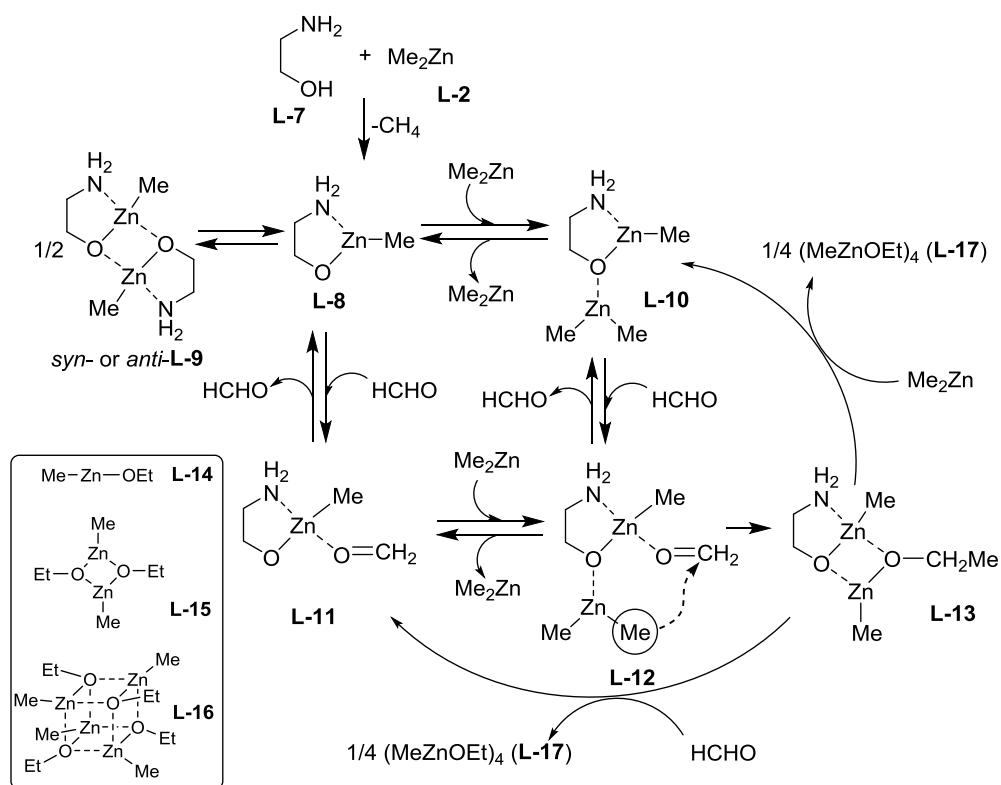


Схема L-5

Координативно ненаситения аминоксиден комплекс **L-8** действа от една страна като Луисова киселина (Zn-атом), а от друга като база (O-атом) и по този начин е способен да координира или молекула диметилцинк до **L-10**, или формалдехид до **L-11**. Междинните комплекси **L-10** и **L-11** са способни да координират допълнителна молекула формалдехид или диметилцинк респективно, образувайки смесения комплекс **L-12**. Изчисленията показват,<sup>46</sup> че в комплекс **L-12** нуклеофилният характер на метиловата група в комплексно свързания  $\text{Me}_2\text{Zn}$  и електрофилността на алдехида са повишени, което улеснява вътрешномолекулния пренос на алкиловата група с образуване на **L-13**. Цинковият алкоксид **L-13** реагира с диметилцинк или формалдехид съответно до **L-10** или **L-11**, при което се освобождава продуктът на присъединителната реакция алкоксидът  $\text{MeZnOEt}$  (**L-17**). В същото време от комплексите **L-10** и **L-11** се образува отново смесения комплекс **L-12**. Алкоксидът **L-14** е нестабилен като мономер. Той образува димерът **L-15**, от който в крайна сметка се образува тетрамерът **L-16**. При неговата хидролиза се получава крайният продукт на реакцията, в случая етанол.

Друга интересна особеност на енантиселективното присъединяване на диметилцинк към алдехиди катализирано от DAIB **L-4** е, че се наблюдава значителен нелинеен ефект

между енантиомерната чистота на вложения катализатор и енантиомерния излишък на получения алкохол. Това явление е известно като “хирално усилване” (chirality amplification).<sup>36,41,43</sup> Така например, 8 молни % DAIB само с 15%-на енантиомерна чистота катализират присъединяването на Et<sub>2</sub>Zn към PhCHO с образуване на 1-фенил-1-пропанол с енантиомерна чистота от 95% ee. Тази нелинейна зависимост може да се обясни с разликата в относителните стабилности на димерите **L-9** (Схема L-6).

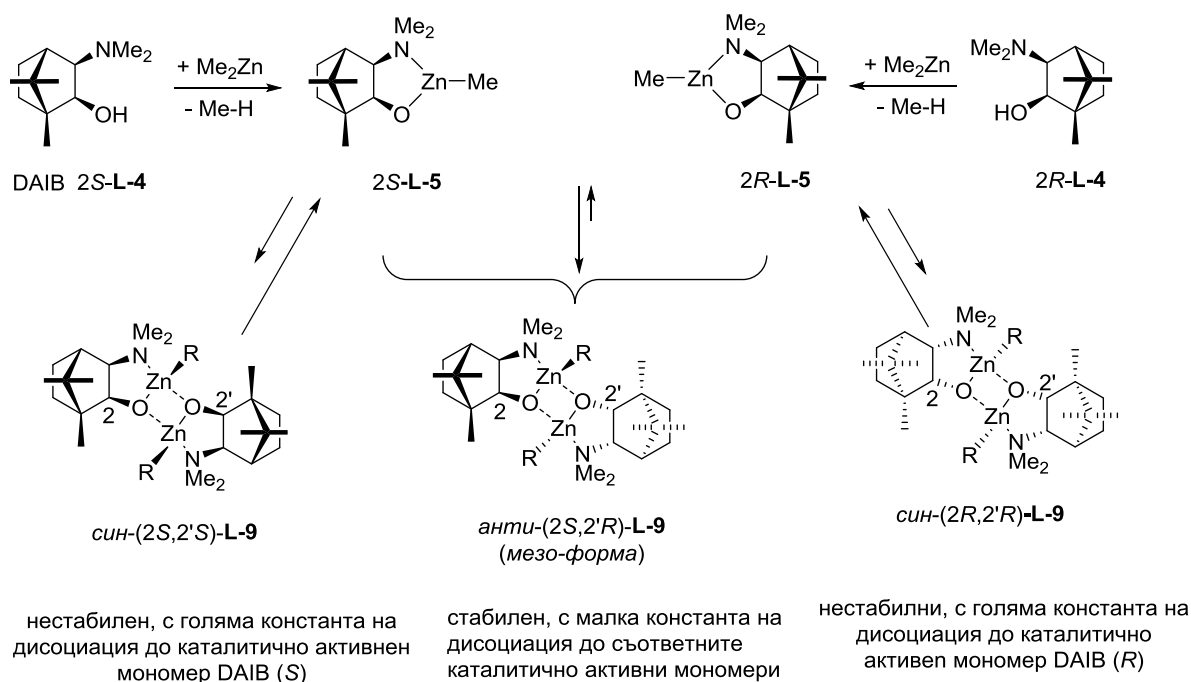


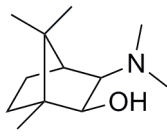
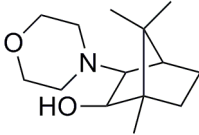
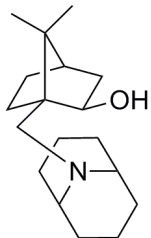
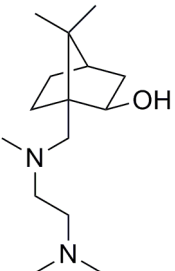
Схема L-6

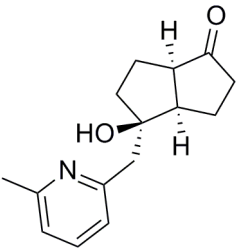
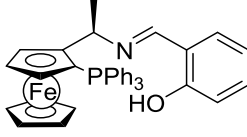
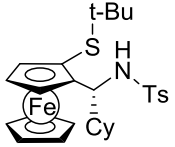
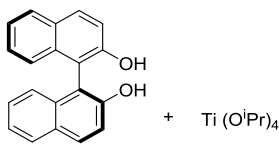
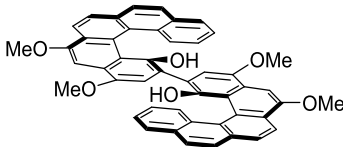
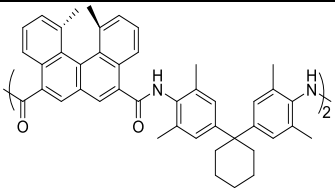
Взаимодействието на енантиомерно чисти (*2S*)- или (*2R*)-DAIB (**2S-L-4**) или (**2R-L-4**) с диметилцинк води до (*2S,2'S*)- и (*2R,2'R*)-**L-9**, съответно, докато рацемичният DAIB формира предимно (*2S,2'R*)-**L-9**. Последният представлява хетерохирален димер и притежава *анти*-5/4/5-трициклична система и е по-стабилен от първите два хомохирални димера със *син*-5/4/5 геометрия. Тази разлика в стабилността е причина *мезо*-димерът *анти*-**L-9** да блокира действието на единия енантиомер на DAIB (който е в по-малко количество), извеждайки го от каталитичния цикъл.

### 3.2.2 Приложение на хирални аминокиселини и биноли за енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди

За дълъг период от време  $\beta$ -аминоалкохолите са били считани за най-ефективни лиганди за енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови реагенти към алдехиди. Това вероятно е резултат от факта, че те лесно могат да бъдат синтезирани и модифицирани, особено като се има пред вид големия набор от хирални предшественици от природния фонд (chiral pool) като напр. аминокиселини, алкалоиди и др. Освен с тях тази реакция протича и с  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминоалкохоли, както и с лиганди с планарна или аксиална хиралност, които проявяват висока каталитична активност. Избрани примери са включени в Таблица L-1.

**Таблица L-1.** Енантиселективно присъединяване на  $R_2Zn$  към алдехиди, катализирано от хирални нерацемични аминокиселини и биноли:

No	Лиганд	R-CHO R=	$R_2Zn$	Добив [%]	ee [%] (R/S)	Лит.
1.		Ph 4-MeOPh (E)-PhCH=CH PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Et <sub>2</sub> Zn	98 96 81 80 81	99 (S) 93 (S) 96 (S) 90 (S) 61 (S)	Лит. <sup>32</sup>
2.		Ph n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> i-Bu циклохексил 3-MePh	Et <sub>2</sub> Zn    Me <sub>2</sub> Zn	98 96 94 94 88	98 (R) 91 (R) 99 (R) 99 (R) 95 (R)	Лит. <sup>47</sup>
3.		Ph 4-MePh 4-ClPh 2-MePh 1-нафтил (E)-PhCH=CH PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> Zn	91 99 99 99 94 86 82	94 (R) 93 (R) 92 (R) 95 (R) 91 (R) 79 (R) 84 (R)	Лит. <sup>48</sup>
4.		Ph Ph Ph C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> циклохексил	Et <sub>2</sub> Zn (n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> Zn (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn	85 85 96 90 86 83	92 (S) 92 (S) 87 (S) >96 (R) 87 (R) 82 (S)	Лит. <sup>49</sup>

No	Лиганд	R-CHO R=	R <sub>2</sub> Zn	Добив [%]	ee [%] (R/S)	Лит.
5.		Ph	Et <sub>2</sub> Zn	100	92 (S)	Лит. <sup>50</sup>
6.		Ph	Et <sub>2</sub> Zn	40	98 (S)	Лит. <sup>51</sup>
7.		Ph	Et <sub>2</sub> Zn	76	90 (S)	Лит. <sup>52</sup>
8.	 + Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	Ph 1-нафтил 3-МеОPh 4-МеОPh 3-СlPh 4-FPh	Et <sub>2</sub> Zn	100 100 100 100 99 100	92 (S) 94 (S) 94 (S) 79 (S) 88 (S) 86 (S)	Лит. <sup>53</sup>
9.		Ph	Et <sub>2</sub> Zn	93	81 (S)	Лит. <sup>54</sup>
10.		Ph 4-МеОPh 2-нафталдеhid	Et <sub>2</sub> Zn Et <sub>2</sub> Zn Et <sub>2</sub> Zn	76 73 59	33 (R) 28 (R) 50 (R)	Лит. <sup>55</sup>

Що се отнася до механизма и стереоселективността на реакциите при използване на  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминоалкохоли има някои различия в сравнение с  $\beta$ -аминоалкохолите. При присъединителните реакции катализирани от  $\beta$ -аминоалкохоли се преминава през 5-членен конформационно неподвижен комплекс, докато при реакциите катализирани от  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминоалкохоли се образуват конформационно подвижни 6- и 7-членни хелатни комплекси. Това означава, че структурната неподвижност на ефективните  $\gamma$ - и  $\delta$ -аминоалкохоли е от съществено значение за ограничаване на конформационната подвижност в близост до N- и O-атоми, които свързват органоминерното съединение в каталитичния комплекс. В този

смисъл лиганди съдържащи бицикло[2.2.1]-хептанов скелет са подходящи моделни съединения за сравнителни изследвания.<sup>56,57</sup>

Интерес представляват лигандите, които притежават планарна хиралност или ос на хиралност. Използването на 1,2-дизаместени фeroцени в тази реакция за пръв път е докладвано от *Butsugan*<sup>58</sup> през 1991 и от тогава има множество примери, в които лиганди с планарна хиралност са използвани като катализатори в реакцията за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди,<sup>51,52</sup> като продуктите на присъединяване се изолират с умерен добив и висок енантиомерен излишък, както е показано в Таблица L-1 (ред 6 и 7).

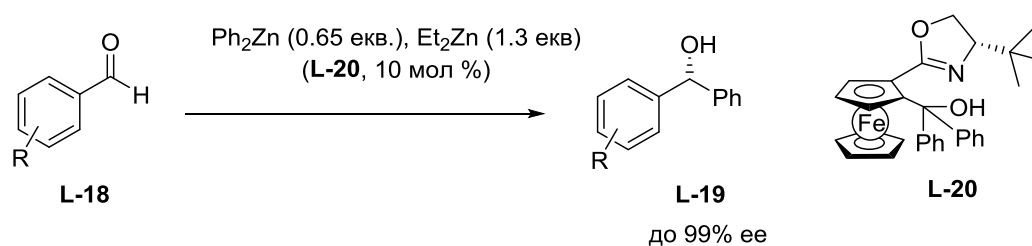
От друга страна от определен интерес са катализаторите, които притежават аксиална хиралност. Хиралните диоли са едни от модифициращите хирални съединения, успешно прилагани при реакцията на асиметрично алкилиране на алдехиди с диалкилцинк. Най-често те се използват под формата на смесени титанови алкоксиди (титанати). За промотор на реакцията служи  $Ti(Oi-Pr)_4$ . Добре е изследвано каталитичното действие на хиралния комплекс, който е получен *in situ* при смесване на  $Ti(Oi-Pr)_4$  с (*S*)- или (*R*)- бинафтол.<sup>59</sup> След оптимизиране на реакционните условия са достигнати енантиселективности на алкилиране на бензалдехид до 92% ee (ред 8, R=Ph). Проведени са и реакции с голям брой ароматни алдехиди,<sup>60</sup> като най-добра енантиселективност (94% ee) е получена при *m*-метоксибензалдехид. Вдъхновен от реакциите, катализирани от заместен BINOL и запрещения биариллов лиганд VAPOL (Фиг L-6), *Katz* и сътрудници откриват, че и (*P,P,S*)-[5]HELOL 500 също може да бъде използван като лиганд за енантиселективно присъединяване на етилцинк към алдехиди, като в тази реакция продуктът се изолира с 81% енантиомерен излишък<sup>54</sup> (ред 9).

От казаното до тук следва, че дизайнът и синтезът на различни по структура аминокислотни алкохоли и диоли е от съществено значение в два аспекта. От една страна е търсенето на нови, ефективни лиганди за приложение в синтеза, от друга – необходимостта от изследване на механизма на стереоселективността, който все още не е разбран напълно.

Енантиомерно чистите пропаргилови алкохоли, получени след енантиселективното присъединяване на диетилцинк към алдехиди се използват като хирални предшественици за получаване на разнообразни хирални органични съединения, като природни продукти, лекарствени вещества и др.<sup>61-63</sup>

Ограничението на този метод е получаването на пропаргилови алкохоли, при което може да се варира само алдехидната компонента. Поради тази причина са проучени методи за присъединяване на диарилцинк към алдехиди, което дава възможност за въвеждане на втори

ароматен участък в тази енантиселективна реакция. Друг вариант за получаване на диарилови карбиноли е асиметричната редукция на прохирални кетони, но там се изисква определена структура в субстрата, за да се направи разлика в енантиотопните лица на карбонилната група. Главният пробив за получаване на хирални карбиноли е постигнат от *Fu*, а след това и от *Bolm*<sup>64</sup> и *Pu*, като използват  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ , като арилоносител (Схема L-7).

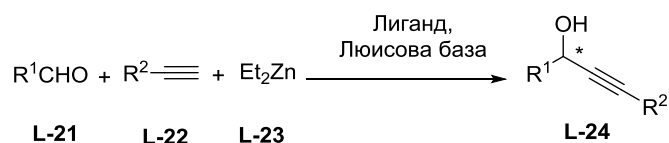


**Схема L-7**

Реакциите се провеждат със смес от  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  и  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , с различни ароматни алдехиди, като се изолира само продуктът, получен от пренос на фениловата група с много добри добиви и енантиселективност.

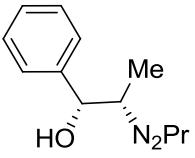
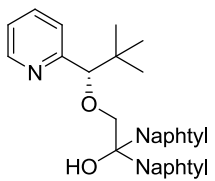
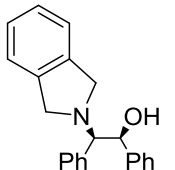
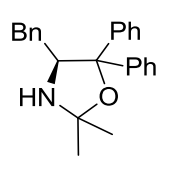
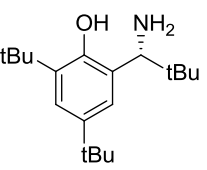
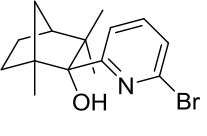
### 3.2.3 Приложение на хирални аминокиселини и биноли за енантиселективно присъединяване на алкинилцинк към алдехиди

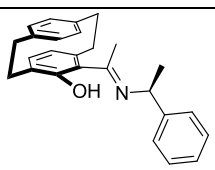
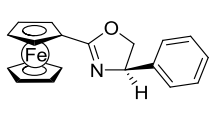
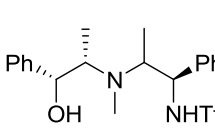
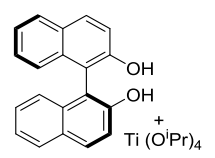
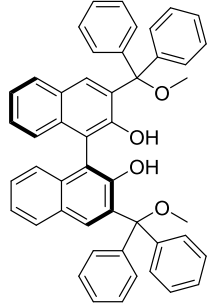
Друг лесен и удобен метод за получаване на разнообразни вторични алкохоли е енантиселективното присъединяване на алкинилцинкови реагенти към алдехиди, катализирано от хирални аминокиселини.<sup>65-68</sup> Тези съединения са използвани като прекурсори за множество хирални материали като хетероатома и тройната връзка се запазват за по-нататъшни трансформации.<sup>69</sup> Тази енантиселективна реакция може да бъде използвана както в тоталния синтез, поради леките условия, при които протича, така и за синтез на нови лекарствени средства. В повечето статии от последните години бис-алкинилцинкови и алкилцинкови съединения са използвани като нуклеофили, поради толерантността им към много функционални групи, а също и поради факта, че реагират изключително бавно с карбонилни функции в отсъствие на Люисова база<sup>70</sup>. Съществен прогрес е постигнат чрез асиметричното алкиниране на алдехиди, като се използва хирален аминокиселин като лиганд (Схема L-8). За сравнение при енантиселективното алкилиране на прохирални кетони се постига минимален успех. Избрани примери са описани в Таблица L-2.



## Схема L-8

**Таблица L-2** Енантиселективно присъединяване на алкинилцинк към алдехиди, катализирано от хирални нерацемични аминокалкохоли и биноли

No	Лиганд	R <sup>1</sup> =	R <sup>2</sup> =	Люисова база	Добив (%)	ee (%)	Лит.
1		Ph	Ph	-	100	34	Лит. <sup>71</sup>
2		Ph	Ph	-	64	90 (R)	Лит. <sup>72</sup>
3		<i>o,m</i> -F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	-	94	81	Лит. <sup>73</sup>
4		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph Ph Ph Ph Ph	-	75 60 74 77 76	93 99 91 90 88	Лит. <sup>74</sup>
5		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph Ph Ph Ph Ph	1,8-бис- (диметиламино) нафтаген	94 75 96 79 96	69 99 88 99 89	Лит. <sup>75</sup>
6		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> сус-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ph Ph Ph COOEt Ph	-	-	76 (R) 85 63 85 47	Лит. <sup>76</sup>

No	Лиганд	R <sup>1</sup> =	R <sup>2</sup> =	Люисова база	Добив (%)	ee (%)	Лит.
7		Ph	Ph	MeOPEG	51	91 (R)	Лит. <sup>77</sup>
8		<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 1-naphtyl	Ph Ph Ph Ph Ph	-	86 72 87 82 84	86 67 82 90 88	Лит. <sup>78</sup>
9		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> сус-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ph Ph Ph Ph Ph	-	99 99 92 99 84	92 90 90 89 54	Лит. <sup>79</sup>
10		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph Ph Ph	-	77 81 79	96 97 97	Лит. <sup>80</sup>
11		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <i>p</i> -Cl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph Ph Ph Ph	Et <sub>3</sub> N Et <sub>3</sub> N Et <sub>3</sub> N Et <sub>3</sub> N	81 76 71 75	91 87 90 92	Лит. <sup>81</sup>

За първи път през 1990 година *Soai* и сътрудници описват каталитично асиметрично присъединяване на алкинилцинкови съединения към алдехиди, като получават продукти с умерена енантиселективност<sup>71</sup> (ред 1). В опити за повишаване на енантиселективността през 1994 година *Miyuki* и *Hoshino* установяват, че в присъствие на 10 молни % от хирален пиридилов алкохол като лиганд се получават продукти с добри до високи енантиселективности, които могат да достигнат 90% ee<sup>72</sup> (ред 2). За оптимизация на условията на тази реакция *Li* и сътрудници през 1999 година описват реакции с използването на хирални аминокиселини за катализиране на реакциите на присъединяване на алкинцинк към ароматни алдехиди, като продуктите са изолирани с 81% ee и 94% добив<sup>73</sup> (ред 3).



За да се повиши реактивоспособността на вложените алкини в някой от случаите се използва Люисова база, като 1,8-бис-(диметиламино)нафтаген,  $\text{Et}_3\text{N}$  или MeOPEG. Базата се влага в стехеометрични или каталитични количества, като продуктите на присъединяване се изолират с добри добиви и високи енантиселективности (ред 5, 7, 11). Изненадващо е, че при използването на ароматни алдехиди енантиселективността намалява. Трябва да се отбележи, че в примерите, в които за хирален инициатор е използван BINOL и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  се постигат много добри резултати (ред 10).<sup>80,82</sup> В тази моделна реакция са приложени и различни N,O- съдържащи лиганди (ред 4, 5, 6, 9).

Описани са много примери включващи аминокалкохоли,<sup>78,80,83</sup> иминоалкохоли,<sup>78</sup> оксазолини,<sup>74</sup> хидроксисулфонамиди и хидрокси карбоксиамиди като продуктите, които се получават при присъединяването на терминални ацетилени към алифатни алдехиди са с високи добиви и енантиселективности. Трябва да се отбележи, че в тази реакция са използвани лиганди както с централна, така и с планарна (ред 8 и 9) и аксиална хиралност (ред 10 и 11), като и в тези случаи се отчита висока асиметрична индукция.

### 3.3 Синтез на аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа *Betti*

Преди повече от 100 г. *Mario Betti* публикува директен синтез на 1-( $\alpha$ -аминобензил)-нафтален-2-ол **L-30** от 2-хидроксинафтален (**L-25**), бензалдеhid (**L-26**) и амоняк (**L-27**).<sup>83,84</sup> Синтетичният път е представен на Схема L-9.

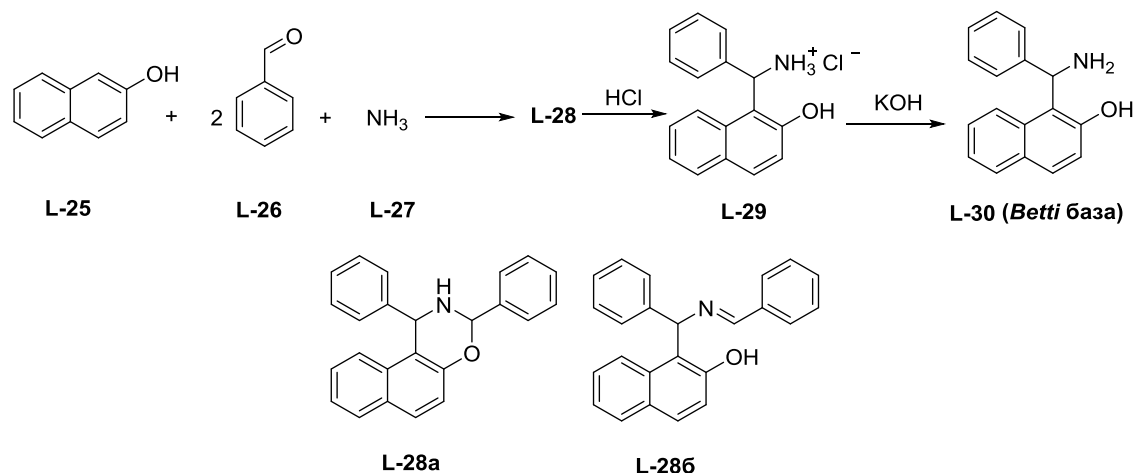
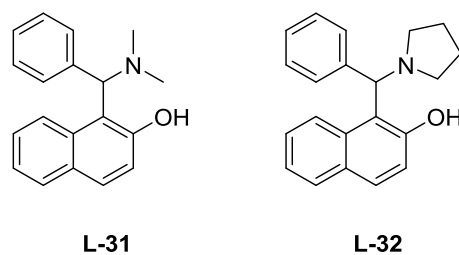


Схема L-9

Така наречената „*Betti база*“ **L-30** се получава при кисела обработка на интермедиата **L-28** с последващо прибавяне на KOH към амониевата сол **L-29**, при което се освобождава базата **L-30**. С помощта на ИЧ данни<sup>85</sup> е показано, че структурата **L-28a** може да се счита за валидна в твърдо състояние, докато в разтвор се доказва равновесие между структури **L-28a** и **L-28b**.

Процедурата на *Betti* може да се интерпретира като модифицирана *Mannich* кондензация, при която формалдеhidът е заменен от ароматен алдеhid, вместо амини се използва амоняк, а компонентата с C-H кисел протон е заменена от електронно богато ароматно съединение като напр. 2-хидроксинафтален. В резултат се получават  $\gamma$ -аминонафтоли – така наречените „*Betti бази*“. За синтез на нови аминокбензилнафтоли са използвани следните подходи: модифициране на оригиналната *Betti база* **L-30** или провеждане на кондензацията с различни алдехиди и ахирални или хирални нерацемични амини.

Първи опити за провеждане на реакцията с други реагенти правят *Littman* и *Brode* през 1930 г.<sup>86,87</sup> Вместо амоняк, те влагат в реакцията вторични амини - диметиламин и пиперидин, при което получават „*Betti бази*“ **L-31** (71% добив) и **L-32** (73% добив), съответно (Фиг. L-8).

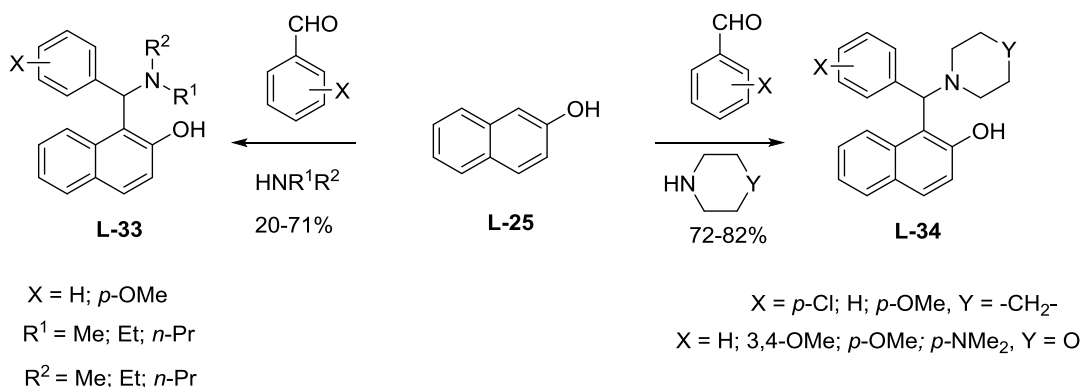


**Фигура L-8**

След тези експерименти следва дългогодишно затишие по темата „*Betti бази*“.

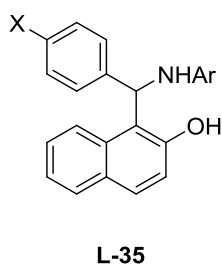
Първото рацематно разделяне на 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтол от типа **L-30** е осъществено от *Betti*<sup>88,89</sup> посредством образуване на диастереоизомерни соли с винена киселина. *Naso* и сътрудници<sup>90</sup> докладват по-късно за разделяне на **L-30** на енантиомери посредством обработване на рацемата с еквивалентно количество (2*R*,3*R*)-винена киселина в смес от 95% етанол и метанол (6:1). Фракционната кристализация води до получаването на по-малко разтворимата сол, а нейната абсолютна конфигурация е определена като (*S*) посредством рентгеноструктурен анализ на **L-30** като бромоводородна сол. Добри резултати са получени и при получаването на тартарати на **L-30** в ацетон. За това разделяне докладват *Hi* и сътрудници.<sup>91</sup> При провеждането на процедурата в ацетон, те получават две различни съединения – N,O- кетал на (*R*)-енантиомера на **L-30** и сол на (*S*)-енантиомера с винената киселина. Установено е, че за разделяне на енантиомерите на „*Betti бази*“ не е подходящо използването на протонни разтворители, защото те могат да предизвикат обратимост на реакцията (ретро-*Betti* реакция).

*Betti* кондензацията е била разширена при използване на различно заместени бензалдехиди и вторични амини, при което се получават съединения от типа **L-33**, както и при използване на циклични амини, водещи до **L-34**<sup>92,93</sup> (Схема L-10).



### Схема L-10

Получени са също така „*Бети бази*” от типа **L-30** при кондензация на 2-хидрокси-нафтаден, различно заместени бензалдехиди и амоняк.<sup>94,95</sup> Реакциите са проведени в метанол, като новите съединения са получени с добиви от 16 до 53%.



$X = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}$   
 $\text{Ar} = 2\text{-пиримидинил}, 2\text{-пиразинил}, 2\text{-пиридил}$

### Фигура L-9

Получени са интересни хетероциклени съединения от типа **L-35** (Фиг. L-9) при провеждането на *Betti*-кондензация между 2-хидрокси-нафтаден, ароматни алдехиди и хетероциклени ароматни амини.<sup>96</sup> Новото при този метод е използването на вода като разтворител. Реакцията се характеризира с много кратко реакционно време (по-малко от час при стайна температура и само 10 минути при нагряване) и високи добиви (95-98%). Реакции за получаване на „*Бети бази*“ са провеждани и с използване на микровълново лъчение. При реакции между 2-хидрокси-нафтаден, алдехиди и циклични вторични амини в присъствието на каталитични количества *p*-толуенсулфонова киселина и отсъствие на разтворител са получени добиви на кондензационните продукти от 43 до 86 %. Реакционното време при тези условия е само 1 минута, което рязко контрастира с процедури изискващи време от една седмица, за да бъдат достигнати същите резултати.



### 3.3.1 Синтез на аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа *Betti* с различни алдехиди и хирални амини

Използването на енантиомерно чисти амини при провеждане на *Betti*-кондензацията разкрива обширна област за изследвания. При този нов подход наличието на стереогенен център с известна конфигурация при amino-компонента индуцира формирането на новия стереогенен център с висока стереоселективност. След провеждане на реакцията чрез проста кристализация може да се получи предпочетения диастереоизомер на аминокбензилнафтола с определена конфигурация на новоформирания стереогенен център. Провеждането на *Betti* кондензация с хирален амин е описано за първи път от *Palmieri*.<sup>98</sup> Синтезът е извършена с 2-хидроксинафтален (**L-25**), бензалдехид (**L-41**, R<sub>2</sub> = фенил) и (*R*)-(+)-фенилетиламин (**L-40**) без разтворител при 60°C в продължение на 8 часа. След приключване на реакцията при добавяне на малко количество етанол (*R,R*)-**L-42** се отделя като утайка и по този начин може лесно да бъде изолиран от реакционната смес (Схема L-13). Полученият продукт е с много висок добив (93%) и високо диастереоизомерно съотношение (dr = 99:1).

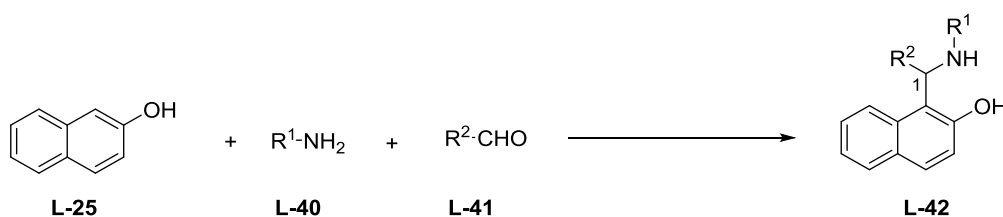


Схема L-13

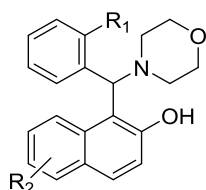
След успешния опит с бензалдехид, *Palmieri* и сътрудници синтезират значителен брой аминокбензилнафтоли от типа **L-42** като за целта използват различни ароматни алдехиди и хирални амини. Част от получените резултати са систематизирани в Таблица L-3.<sup>99,100,101</sup>

Посредством *Betti*-кондензация с различно заместена нафтолна компонента са получени и съединения с доказано фармакологично действие. Такива са аминокбензилнафтолите от типа на **L-43** и **L-44** (Фиг. L-10). Установено е, че те проявяват болкоуспокояващ ефект, поради афинитета им към рецепторите от семейството на *N*-метил-D-аспартат (NMDA) и към адренергичните и опиоидните рецептори.<sup>102</sup>

**Таблица L-3** Кондензация на 2-хидроксинафтаден (**L-25**) с хирални амини и ароматни алдехиди

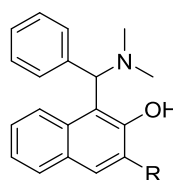
	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Продукт (конфигурация)</b>	<b>Време (ч.)</b>	<b>Добив (%)</b>	<b>dr</b>
1	( <i>R</i> )-PhCHMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(1 <i>R</i> )	8	93	99:1 <sup>99</sup>
2	( <i>R</i> )-PhCHMe	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(1 <i>R</i> )	8	72	96:4 <sup>100</sup>
3	( <i>R</i> )-PhCHMe	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(1 <i>R</i> )	7	72	81:19 <sup>100</sup>
4	( <i>R</i> )-PhCHMe	1-нафтил	(1 <i>R</i> )	20	54	90.5:9.5 <sup>100</sup>
5	( <i>R</i> )-PhCHMe	2-нафтил	(1 <i>R</i> )	30	62	82:18 <sup>100</sup>
6	( <i>R</i> )-PhCHMe	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(1 <i>S</i> )	9	75	75:25 <sup>101</sup>
7	( <i>R</i> )-PhCHCH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(1 <i>S</i> )	8	66	78:22 <sup>101</sup>
8	( <i>R</i> )-(1-нафтил)CHMe	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(1 <i>R</i> )	14	80	80:20 <sup>101</sup>
9	( <i>S</i> )- <i>N</i> , $\alpha$ -диметилбензиламин	1-нафтил	(1 <i>S</i> )	72	51	98.5:1.5 <sup>103</sup>

Експерименталната процедура започва с предварителна реакция между амин и ароматен алдехид, след което полученият имин е включен в реакция със заместени 2-хидроксинафтадени в ацетонитрил при 90°C в продължение на 16 часа.



R<sub>1</sub> = Me, Cl, OMe  
R<sub>2</sub> = H, 6-Br, 6-OMe, 5-COOH

L-43



R = CONHNH<sub>2</sub>, COOMe, COOH, COOPh,  
NH<sub>2</sub>, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(2-Me)

L-44

**Фигура L-10**

За трикомпонентната кондензация с образуване на "Бети бази" са използвани множество алдехиди и хирални амини, докато понастоящем предимно 2-хидроксинафтаденът е намерил приложение като трети компонент. Синтези, при които са използвани 1-нафтол<sup>104</sup> или феноли,<sup>98</sup> като нафтилна компонента са изключително редки. За

да протече реакцията с енергетично по-бедната компонента 1-нафтол е необходимо реакцията да бъде проведена с активиран имин.<sup>105,106</sup>

Наскоро беше изследвана кондензацията на (*S*)-фенилетиламин (**L-46**), 1-нафталдехид (**L-45**) и **L-47** като електронно богата компонента, където 2-хидроксинафтолът е част от структурата на съединение със стероиден скелет. Реакцията се провежда без разтворител, при нагряване до 90° за 70-90 часа (Схема L-14).<sup>107</sup>

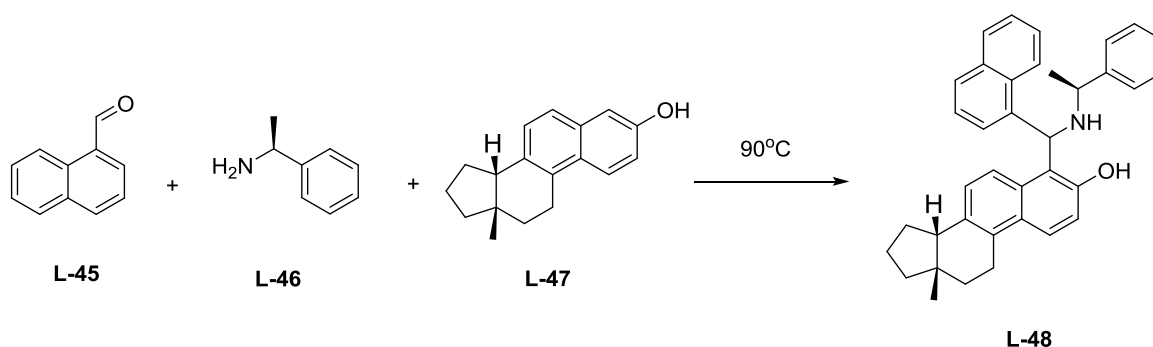


Схема L-14

Съединение **L-48** е изолирано чрез кристализация като единичен диастереоизомер. Новият лиганд **L-48** е използван в концентрация от 3 мол % при катализ на асиметрично присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехиди. Продуктите на тези каталитични реакции, вторични алкохоли, са получени с отлични добиви, и енантиселективности достигащи 98% ee.

### 3.3.2 Получаване на дихидро-1,3-оксазини посредством трикомпонентна кондензация от типа *Betti*

При използването на формалдехид като алдехидна компонента в кондензация от тип *Betti* се получават дихидро-1,3-оксазини, които проявяват изявени антибактериални и противогъбични свойства.<sup>108</sup> Оксазиновият фрагмент е градивна единица на много важни природни продукти и биоактивни молекули, а неговата структура е подходяща за получаването на разнообразни азотзаместени аминокалкохоли или хетероциклични системи с азотен мост.

През 2013 г. е публикуван лесен и ефективен метод за синтез на нови дихидро-1,3-оксазини, чрез осъществяване на реакция на *Betti* в глицерол (Схема L-15). Реакциите протичат с отлични добиви при използването на различни алифатни амини, бензиламин или 4-броманилин.<sup>109</sup>



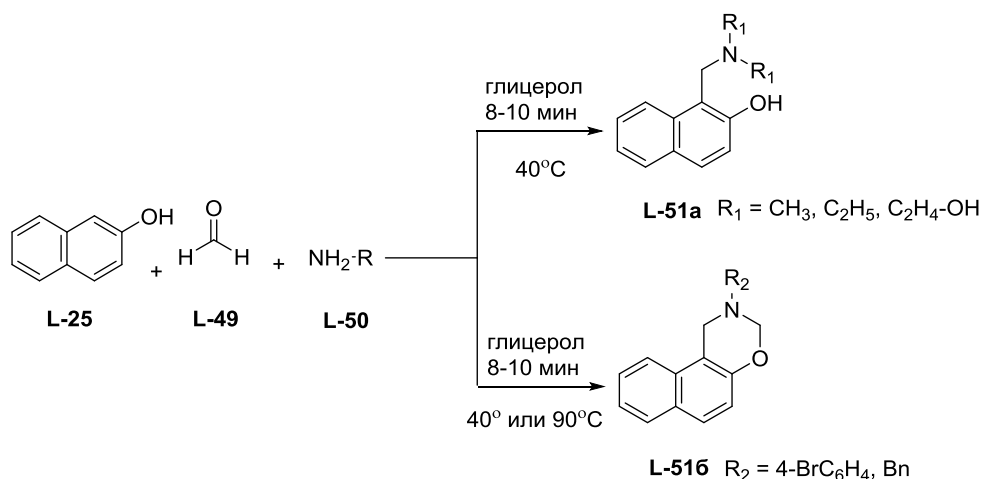


Схема L-15

Друг вариант за получаване на различно заместени дихидро-1,3-оксазини е описан от *Shingare* през 2010 г., като той използва алуминий като катализатор, а реакциите се провеждат във водна среда (Схема L-16).<sup>110</sup>

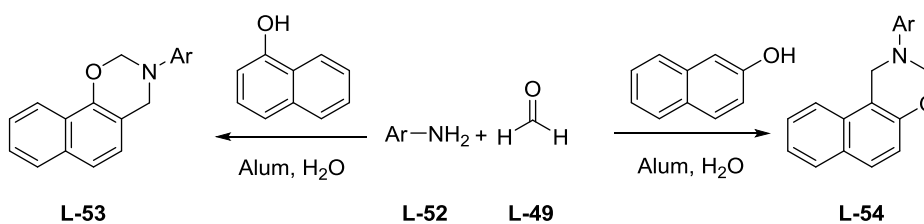


Схема L-16

Синтезиран е бис-дихидро-1,3-оксазинът (**L-56**) (Схема L-17) от етилендиамин (**L-55**) с висок добив. Съединението проявява много добра микробиална активност.<sup>111</sup>

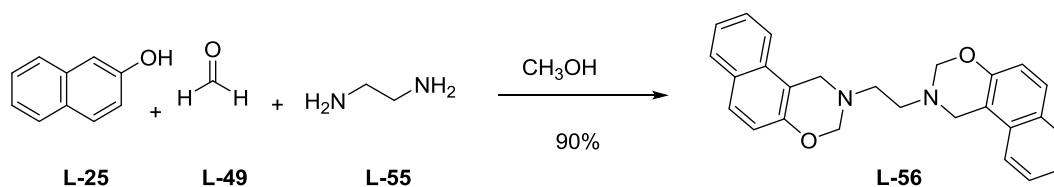
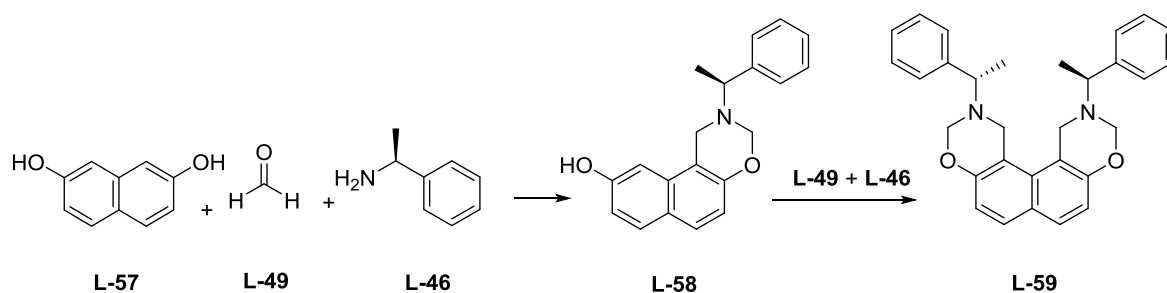


Схема L-17

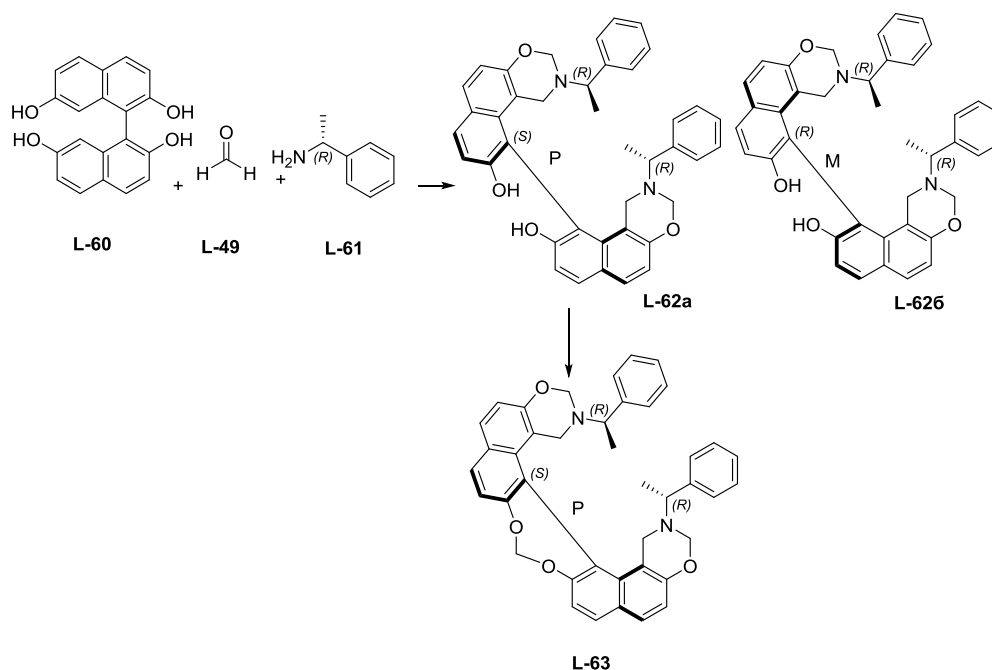
Интересен е синтезът осъществен от *Talele* през 2012 г., който описва получаването на бис-дихидро-1,3-оксазини.<sup>112</sup>



### Схема L-18

Като нафтолна компонента се използва 1,7-дихидроксиафтаден (**L-57**), а за алдехидна - формалдехид. В реакцията е установено получаването на монозаместен продукт (**L-58**), които може да реагира с втора молекула формалдехид и (*S*)-фенилетил амин (**L-46**) до получаването на **L-58**. По този начин са получени енантиомерите (*S,S*) и (*R,R*), също така и диастереоизомера (*S,R*). Съединения от семейството на дихидро-1,3-оксазините,<sup>105,113,114,100</sup> имат изявени антибактериални и противогъбични свойства, както някои от тях могат да бъдат използвани и като междинна стъпка в тоталния синтез на природни продукти.<sup>115</sup>

Като продължение на тези изследвания са синтезирани нови хирални дихидро-1,3-оксазини, като е използвана същата реакция, но като нафтолна компонента се прилага 7,7'-дихидрокси-2,2'-бинафтол (**L-60**)(Схема L-19).<sup>116</sup>



### Схема L-19

Получените продукти **L-62a**, **L-62b** и **L-63** притежаващи аксилна хиралност, биват разделени посредством прекристализация и служат като изходни вещества за получаване на съответните хелицени след циклизация с  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  и  $\text{CH}_2\text{I}_2$ .

### 3.3.3 Синтез на двойнозаместени аминобензилнафтоли от типа *Betti*

Трикомпонентната кондензация от типа *Betti* е проведена с 2-хидроксинафтален (**L-25**), *орто*-, *мета*- или *пара*-диалдехид (**L-64a-b**) и *S*-фенилетиламин (**L-46**), като източник на хиралност (Схема L-20). В случая, в който е използван *орто*-диалдехид (**L-64a**) се изолира само продукт **L-66**, резултат на реакция между алдехида (**L-64a**) и една молекула амин (**L-46**). При използването на *мета*-диалдехид (**L-64b**) и *пара*-диалдехид (**L-64c**) се получават хирални аминафтоли **L-65** и **L-67**, съответно. Новополучените аминафтоли притежават  $\text{C}_2$ -симетрия и имат потенциал за приложение като лиганди в асиметричния синтез.<sup>117</sup>

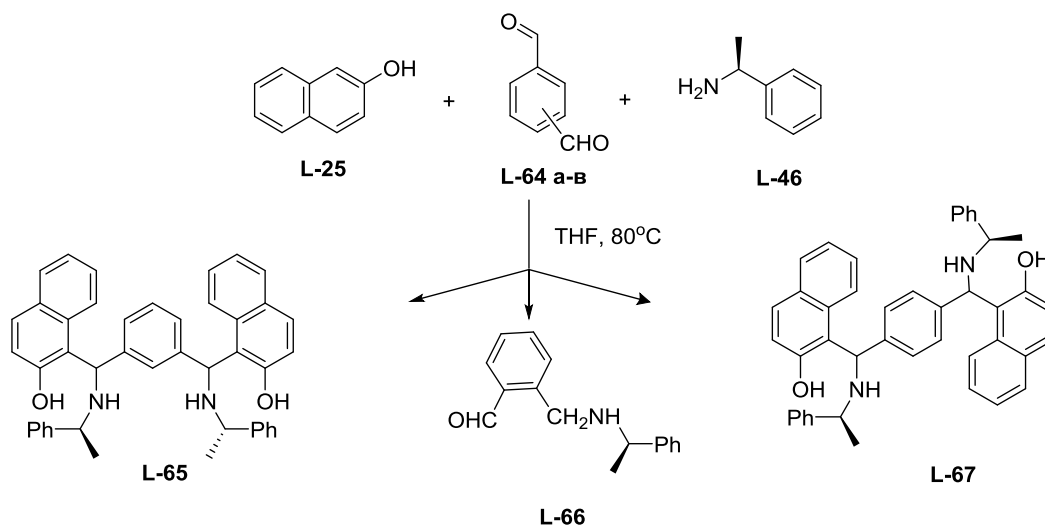


Схема L-20

Аминафтолът **L-65**, получен от предходната реакция, се влага в реакция на циклизация за получаване на хирален макроцикъл **L-69** (Схема L-21). Реакцията протича с много високи добиви и получения продукт **L-69** е използван успешно като хирален отместващ реагент за определяне на енантиомерна чистота на хирални карбоксилнови киселини в ЯМР-спектроскопията.<sup>118</sup>



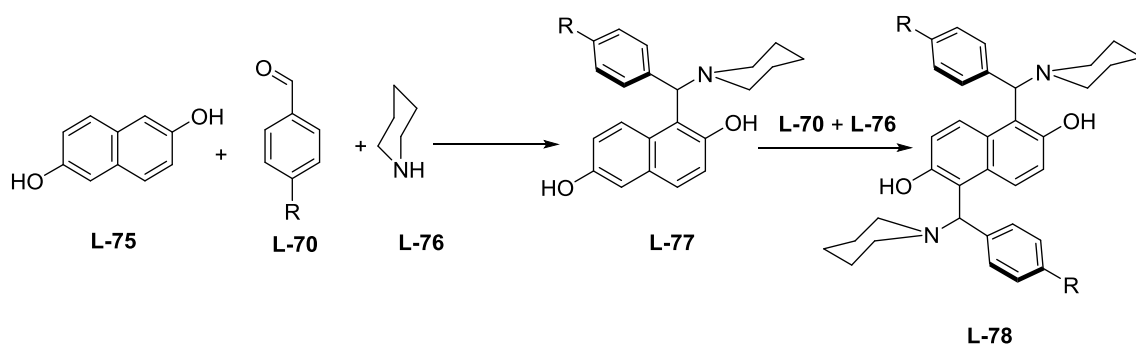


Схема L-23

В статията от 2012 г. на *Shafiee* като нафтолна компонента отново е използван 2,6-дихидроксиनाфтален **L-75**, но също така и 2,3-дихидроксинафтален (**L-79**), като в последния случай кондензацията се осъществява само в една стъпка (Схема L-24).<sup>121</sup> Добивите на получените аминанафтоли с 5-метилизоксазол-3-амин са много добри до отлични (до 90%). Диастереоселективността в тази реакция се влияе от природата на алдехида, като съотношението между двата диастереизомера може да варира от 60:40 при използване на *para*-хлорбензалдехид и до 70:30 с *para*-нитробензалдехид.

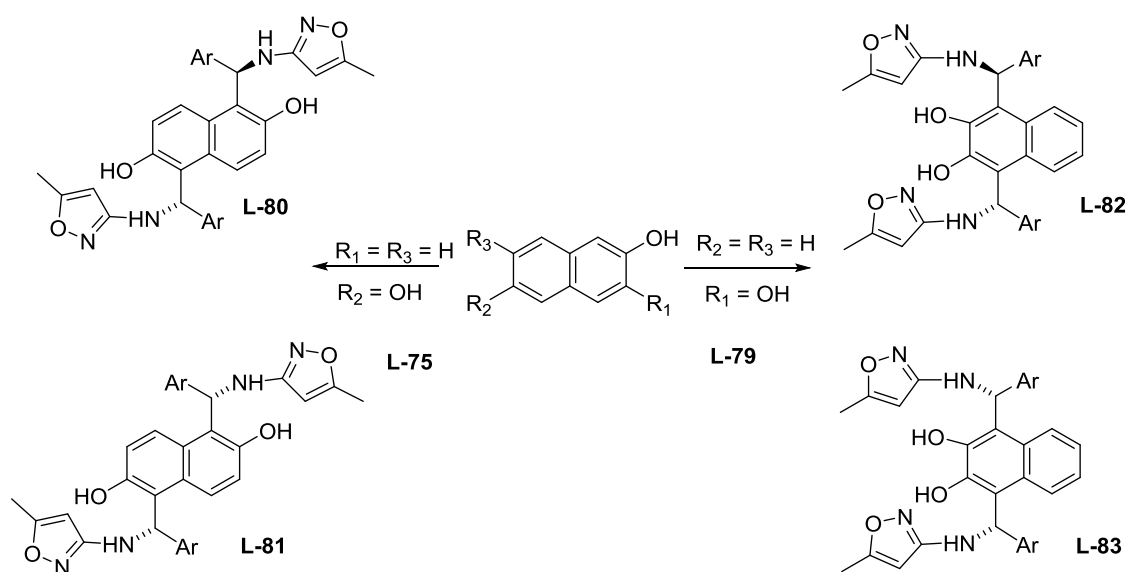


Схема L-24

### 3.3.4 Приложение на „Бети бази“ в реакции на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди

В раздел 3.2 бяха разгледани реакциите на енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди като полезен и ефективен синтетичен метод за получаване на хирални алкохоли. Бяха дадени редица примери за успешното прилагане на хирални лиганди от типа аминокалкохоли като катализатори на реакцията. Аминобензилнафтолите от типа „Бети бази“ също са намерили приложение в този тип реакции. *Naso* и сътрудници първи докладват употребата на получените от тях „Бети бази“ в реакции на енантиселективно алкилиране.<sup>57</sup> Най-добри резултати са получени при провеждане на реакциите в толуен или хексан (от 73 до 96% ее). При провеждане на присъединителната реакция към бензалдехид в присъствието на „Бети база“ **L-30** (Схема L-11) полученият 1-фенил-1-пропанол (**L-85a**) е с нисък енантиомерен излишък (35% ее), докато използването на **L-37** (Схема L-11) като катализатор води до увеличаване на енантиомерния излишък на продукта до 87% ее. Най-висока стойност на енантиомерния излишък на получавания алкохол **L-85a** се наблюдава с **L-31** (Фиг. L-8) – 96% ее.

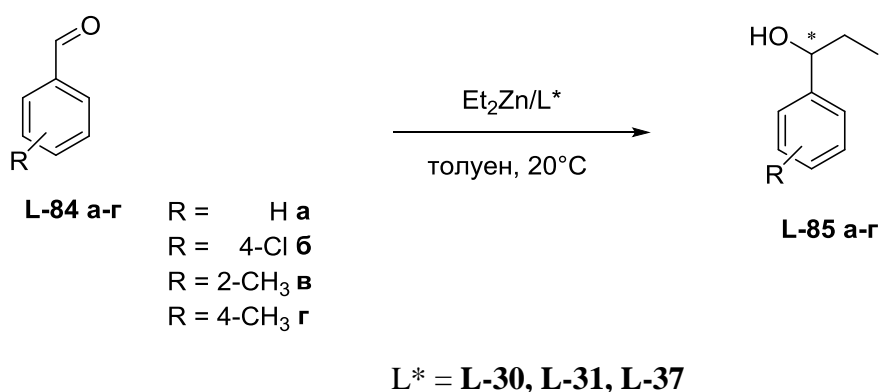


Схема L-25

Тъй като с лиганд **L-31** са получени най-добри резултати, той е използван в каталитични реакции с други ароматни алдехиди (напр. **L-846-г**). Алкохолите **L-856-г** се получават със 94%, 99% и 96 % ее, съответно.

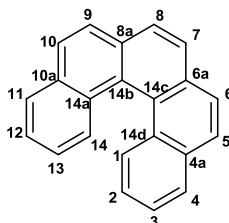
*Palmieri* и сътр.<sup>43,44,45</sup> също докладват приложението на синтезираните от тях аминокалкохоли от типа „Бети бази“ в реакции на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към бензалдехид. Стойностите на енантиомерния излишък на алкохола **L-85a** варират в границите 15-89%.

Интересът на научната общност в последните години към стереоселективния синтез на този тип аминокбензилнафтоли и към приложението им при нуклеофилно присъединяване на органоминерални съединения към алдехиди се засилва чувствително поради високата им ефективност като лиганди.<sup>122-124</sup>

### 3.4 Синтез на функционализирани хелицени

#### 3.4.1 Дефиниция и историческо развитие

По дефиниция хелицените са ортокондензирани, спрегнати, полициклени, ароматни съединения, които приемат спирална геометрия. Според номенклатурата [n]хелицени, означава, че спиралите се състоят от „n“ на брой ортокондензирани, ароматни цикъла. Номерирането е показано на фигура L-11.



Фигура L-11

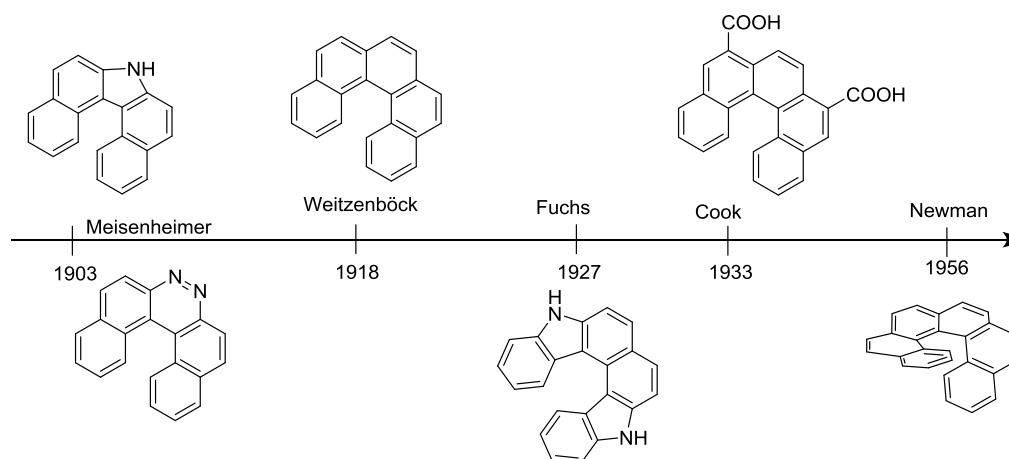
За първи път е описан синтезът на хелицени през 1903 година от *Meisenheimer* и *Mitte*, но така и не успяват да ги охарактеризират (Фиг. L-12). Те провеждат реакция на редукция на 2-нитронафтален, като получават азотсъдържащ [5]хелицен.<sup>125</sup>

През 1918 г. първият карбо [5]хелицен е синтезиран от *Weitzenbock* и *Klingler*.<sup>126</sup> Но и в този случай авторите не успяват да охарактеризират продуктите на реакцията. Същата процедура по-късно е повторена от *Cook*,<sup>127</sup> при което се получават заместени [5]хелицени от 9-фенилендиоцетна киселина и о-нитробензалдеhid, чрез серии от реакции на *Pshorr*. В този случай *Cook* успява да изолира продуктите на реакцията в чист вид и да ги охарактеризира.

Първият охарактеризиран аза [6]хелицен е описан през 1927 г. от *Fuch* и *Niszel*. Синтезът се осъществява с 2,7-дихидроксинафтален и хидразин посредством двойна реакция на *Bucherer*.<sup>128</sup>

През 1956 г. *Newman* и *Lendnicer* описват получаването на карбо [6]хелицени, наречени също хексахелицени в десет стъпков синтез започвайки от 1-нафталдеhid с етилмалонат. Още повече авторите за пръв път доказват разделянето на хелицени на енантиомери като използват 2-(2,4,5,7-тетранитро-9-флуороенелиденамиокси)-пропанова киселина (ТАРА) като хирален агент<sup>129,130</sup> и по този начин доказват хиралната структура на тези съединения.





Фигура L-12

През 1999 г. *Stara, Stary* и *Saman*<sup>131</sup> за пръв път докладват за енантиселективен синтез на хелицени като използват метален катализатор (Схема L-26). Хелицените са получени чрез [2+2+2] циклоизомеризация на триалкини **L-86**, катализирани от Ni и хирален фосфинов лиганд (*S*)-(-)-MOP. [6]Хелиценът **L-87** е получен с 53% добив и 43% енантиомерен излишък.

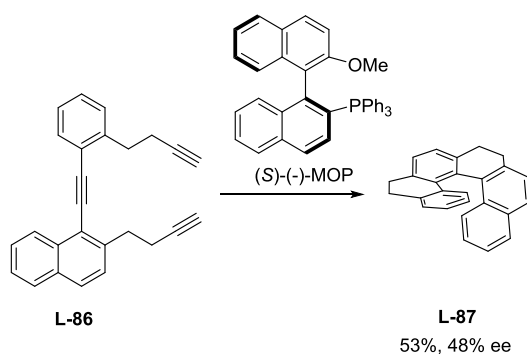
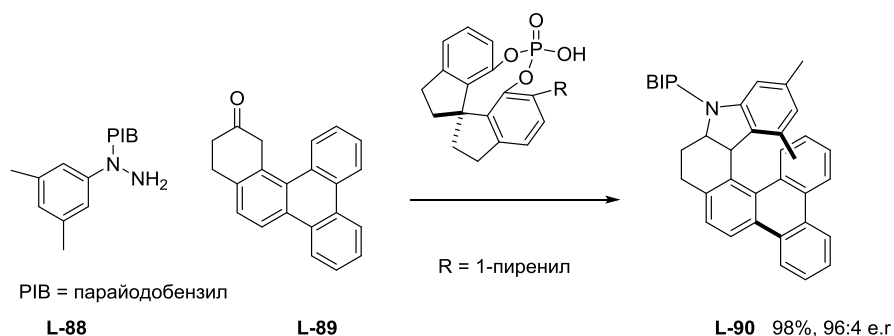


Схема L-26

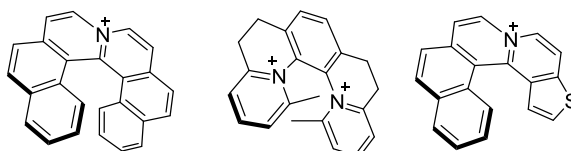
Наскоро *List* и сътрудници<sup>132</sup> описаха за пръв път синтез на хетерохелицени, като използват фосфорна киселина като промотор на индолизация по *Fisher* (Схема L-27). Синтезът започва от защитен 3,5-дифенилхидразин (**L-88**) и полицикличен кетон (**L-89**), като успяват да достигнат енантиомерно съотношение от 96:4 с 98% добив на получения продукт (**L-90**).



### Схема L-27

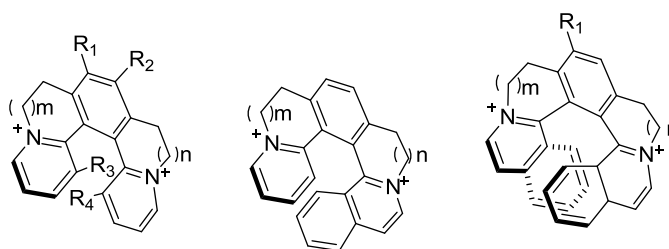
Въпреки огромния интерес на химичната общност към хелицените съществуват сравнително малко примери за катионни спирали. Тези структури съдържат обикновено хетероатом като азот, кислород или сяра, които поради донорния ефект на хетероатомите стабилизират положителния заряд.

През 90<sup>-те</sup> години на миналия век различни катионни хелицени съдържащи четвъртичен азотен атом са описани от *Arai* и сътрудници, получени чрез фотоциклични процеси.<sup>133-135</sup> (Фиг. L-13).



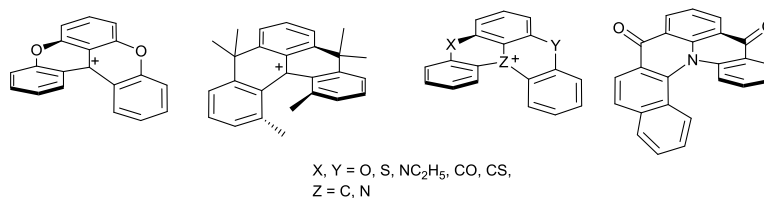
Фигура L-13

След успеха на *Stary* и *Stara* при използването на циклоизомеризация на триини за получаване на хетерохелицени, *Teply* и сътрудници публикуват серия от дикатионни хелицени, като се използват [2+2+2] реакция на циклоизомеризация (Фиг. L-14).<sup>136</sup>



Фигура L-14

През 70<sup>-те</sup> години *Heilwihkel* публикува серия от катионни хелицени (Фиг. L-15)<sup>137,138-142</sup> съдържащи допълнителни ароматни групи, които стабилизират положителния заряд и ограничават конфигурационната подвижност на структурите.



Фигура L-15

### 3.4.2 Приложение на хелицените в асиметричния синтез

Изненадващо е, че лиганди с хеликална структура не са използвани за катализатори преди 1997 г., когато *Reetz* и сътрудници за пръв път осъществяват реакция катализирана от аксиално хирален лиганд (Схема L-28).<sup>143</sup> Катализаторът се синтезира *in situ* от PHelix **L-93** и Rh<sup>+</sup>(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> в стехиометрично съотношение и се използва за хидриране на диметилевия естер на итаконовата киселина **L-91** в меки условия, като продуктът (*S*) **L-92** се изолира с 54% добив и 39% ee. През 2003 *Yamaguchi* и *Nakano* отново провеждат същата реакция, но катализирана от бихелиценов фосфитен лиганд състоящ се от два [4]хелиценови фрагменти (**L-94**).<sup>144</sup> В този случай установяват зависимост, съществуваща в каталитичните реакции, че лигандът **L-94** притежаващ едновременно (*M*)-спирала и *S*-аксиална хиралност дава най-добрите резултати (количествен добив и 96% ee).

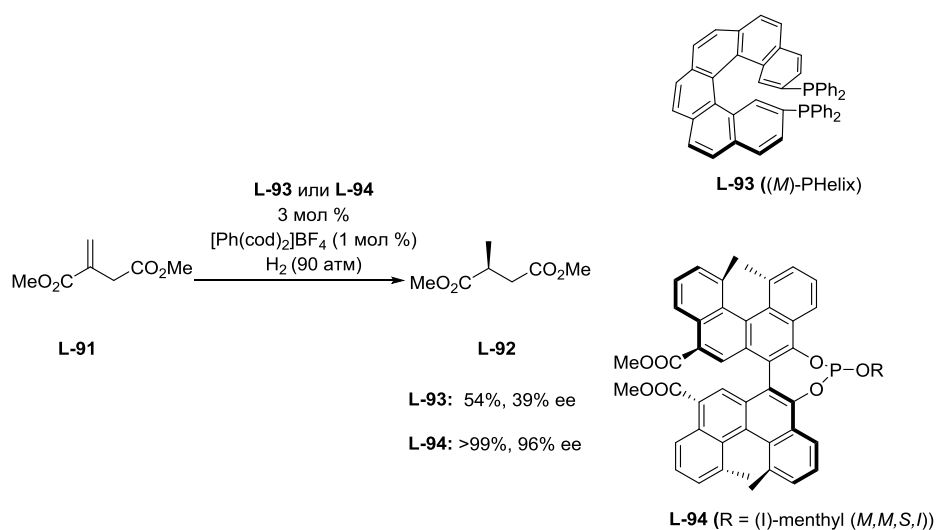


Схема L-28

*Reetz* и сътрудници провеждат реакция за кинетично разделяне чрез Pd-катализирано алилово заместване (Схема L-29).<sup>145</sup> В случая PHelix **L-93** играе ролята на монодентатен лиганд поради голямото разстояние между двата фосфорни атома. Установява се, че при каталитична система Pd:PHelix = 1:4, реакцията протича с 81% превръщане и продуктът на присъединяване **L-97** се изолира с 84% ee. Изолира се нереагирал дифенил алилов ацетат **L-98** с повече от 99% ee.

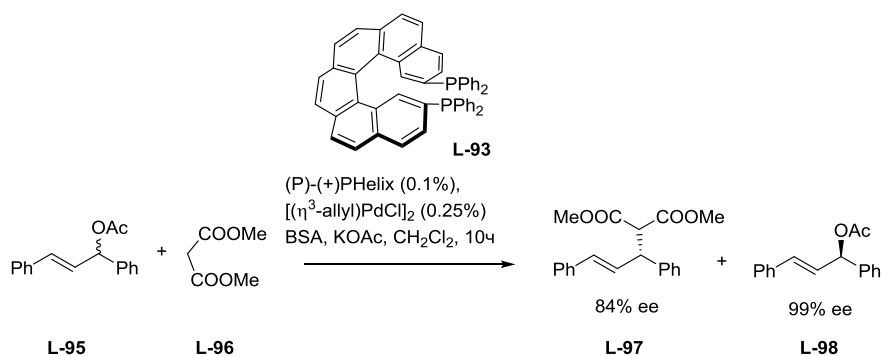


Схема L-29

*Takenaka* и сътрудници синтезират две нови серии от катализатори базирани на свойствата на 1-азахелицени (Схема L-30).<sup>146</sup> Те успяват да получат хирални пиридин N-оксиди (**L-101**, **L-102**, **L-103**), чрез окисление на съответния азахелицен с *m*-CPBA. N-оксидите могат да бъдат използвани като Люисови бази в каталитично енантиселективно отваряне на пръстена на мезо-епоксида **L-99**. Присъствието на обемни катионни хелицени, които координират с  $\text{SiCl}_4$  е предпоставка хлоридният анион да атакува предпочетено епоксидния пръстен откъм по-запречената страна на комплекса с **L-99**, при което се наблюдава висок енантиомерен излишък от 94% на получения продукт **L-100**.<sup>147</sup>

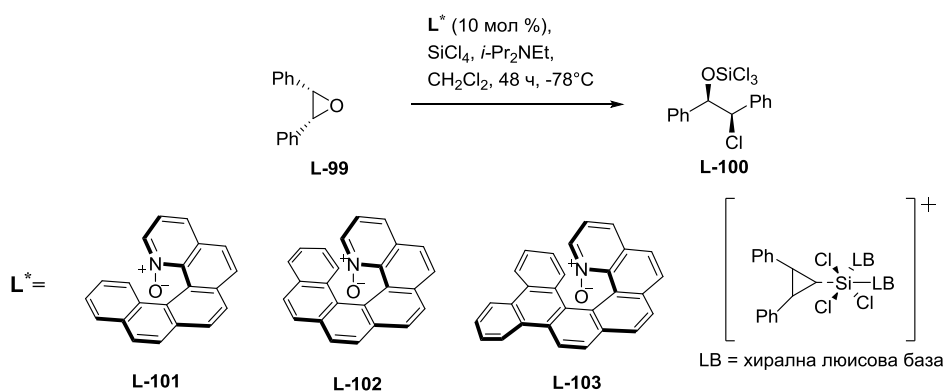


Схема L-30

От така показаните примери можем да твърдим, че хелицените имат голям потенциал в асиметричния синтез.<sup>18,17</sup> От определен интерес за нас е синтезът на хетероцикличните хелицени от семейството на триангулените. До момента от тази група съединения са известни различно заместени [4] и [6]хелицени, като синтеза и разделянето им в енантиомерно чист вид ще обсъдим по-подробно в този обзор.

### 3.4.3 Синтез, свойства и приложение на хетерозаместени хелицени от семейството на триангулените

За пръв път в 1964 г. *Martin* и *Smith* извършват синтез на триарилкарбениевите йони и изследват тяхната стабилност (Схема L-31).<sup>137</sup> По тази реакционна схема се осъществява синтезът на прекурсор **L-106** за получаване на хетереозаместени [4]хелицени.

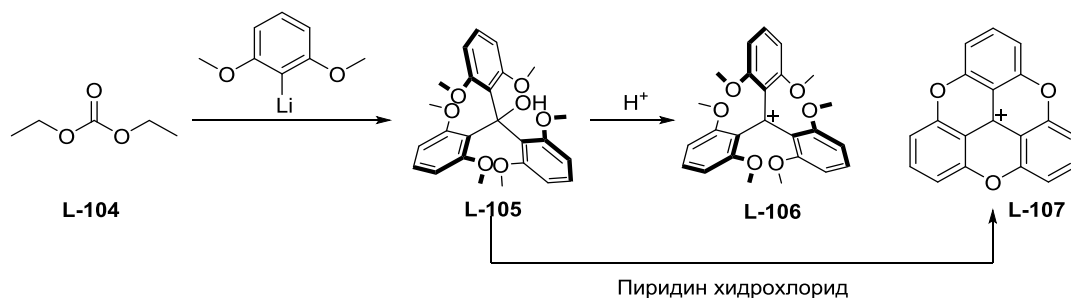


Схема L-31

Първоначално се получава карбинолът **L-105** чрез присъединяването на 3 екв. от получения *in situ* орто-литирани 1,3-диметоксибензен към диетилкарбонат **L-104**.<sup>137</sup> Съединение **L-105** е получено като сива утайка с 57% добив. Алтернативен метод за неговия синтез е реакция на тетраметокси бензофенон с един еквивалент получен *in situ* ортолитиран 1,3-диметоксибензен. Съответният карбокатион **L-106** е получен чрез обработка на карбинола **L-105** с разреден воден разтвор на киселина. Превръщането на карбокатиона **L-106** до ТОТА (триоксатриангулениев йон) (**L-107**) е постигнато при нагряване в среда от разтопен пиридин хидрохлорид за един час, като цикличният продукт **L-107** се изолира под формата на жълта утайка. *Martin* и *Smith* изказват предположение, че съединението ТОТА (**L-107**) е по-стабилно от карбокатиона **L-106**, като подчертават като преимущество планарната структура, която увеличава резонансната стабилност на карбениевите йони. По-рано през 1953 г. година *Clar* и *Stewart* докладват за съединения със структура подобна на

ТОТА, като им дават името триангулени.<sup>148</sup> Триангулениевите карбокатиони, притежаващи планарна структура, са изключително стабилни. Те се характеризират със специфични фотофизични свойства<sup>149-151</sup> и се ползват с нарастващ интерес за приложения в био-диагностиката, намират приложения и в модерните технологии, като например функционализиране на метални повърхности и взаимодействие с ДНК.<sup>152-156</sup>

### 3.4.3.1 Хетерозаместени [4]хелицени

#### Синтез на хетерозаместени [4]хелицени

Голям напредък в областта на синтеза на диметоксихинолиноакридинов йон (DMQA) **L-109** е описан от *Laursen* и *Krebs* през 2000 година (Схема L-32).<sup>157</sup> В предходни изследвания се разглежда основно възможността за получаване на функционализирани производни на триангулените, като не се дискутира нито една реакция по метокси групата разположена на орто позиция до централния атом. Въпреки това  $S_NAr$  реакция се наблюдава с първични амини, като интермедиатите спонтанно реагират с втора групи метокси група и създават аминок мост. С внимателен подбор на реакционните условия, може да се осъществи селективно присъединяване от една, две или три аминок групи, като се получават тъмночервен акридинов йон **L-108** и тъмносин диметоксихинолиноакридинов йон (DMQA) **L-109**, съответно, а също така и виолетово оцветената сол на ТАТА **L-110**. Важно е да се отбележи, че в случая на амини с ниска температура на кипене като пропиламин добавянето на бензоена киселина е задължително, за да се извърши циклизация до **L-110**, тъй като киселината прави сол с амина, което възпрепятства изпаряването му.

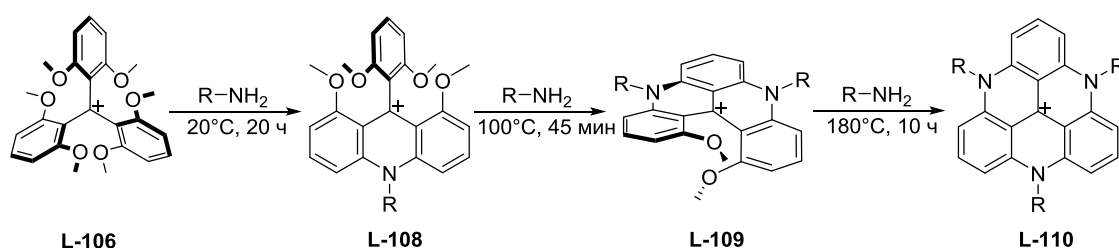


Схема L-32

Отчетени са различията в стабилността на акридиновите йони **L-108**, DMQA **L-109** и ТАТА (**L-110**), като са измерени техните рКа стойности. Трябва да се отбележи, че азотът стабилизира катионната структура, което може да бъде обяснено с ясно изразената

електроно-донорна способност на amino групите сравнена с тази на метокси групите. Делокализацията на заряда се стабилизира, като се създават един, два или съответно три нови ароматни цикъла. Този подход може да бъде използван за последователното образуване на азотните пръстени, като се използват различни амини и това дава възможността за получаване на нови различно заместени хелицениеве йони.<sup>158</sup>

Наскоро *Ueda* и сътрудници представиха синтез на модифицирани [4]хелицени, като използват заместен прекурсор **L-112** (Схема L-33).<sup>159</sup>

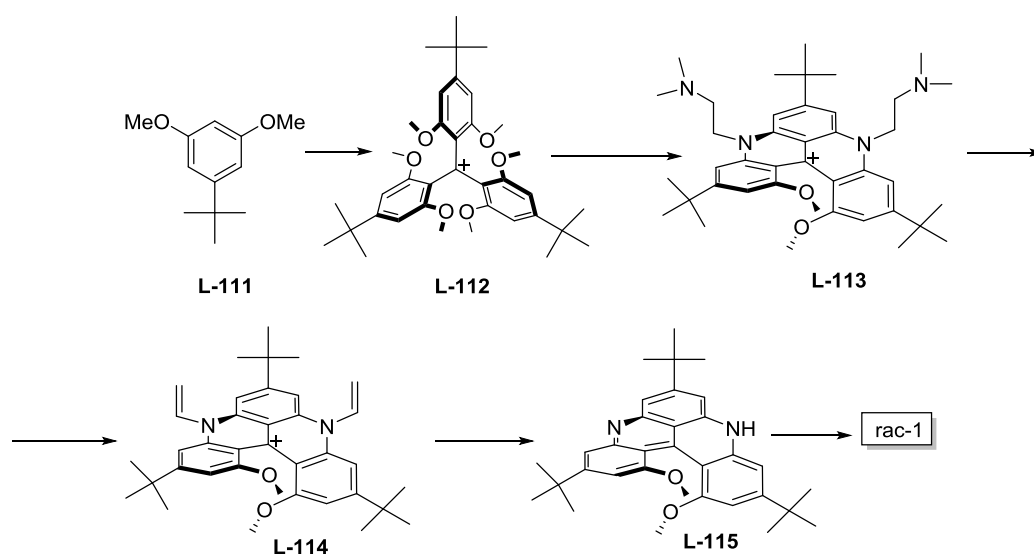


Схема L-33

Иновативното в този подход е редукция на *Hofmann* по азотния атом, като по този начин се получават хетерозаместени хелицени с незаместен азотен атом, от които лесно се получава неутралната форма **L-115**. Тези така получени неутрални съединения от типа **L-115** са изолирани, охарактеризирани, разделени на енантиомери, направен е кръгов дихроизъм и е изчислена бариерата на рацемизация.

Заинтригувани от възможността за получаване на незаредени хетероциклени хелицени през 2014 година *Lacour* и сътрудници разработват метод за получаване на различно заместени неутрални [4]хелицени (Схема L-34)<sup>160</sup>. Целта е получаването на асиметрична система, при която да има възможност за преминаване от йонна в неутрална форма според промяна на рН на средата.

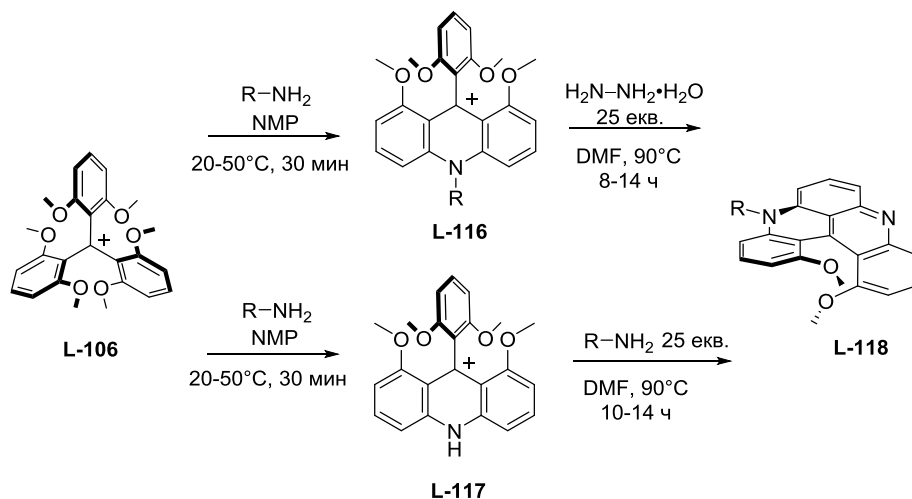
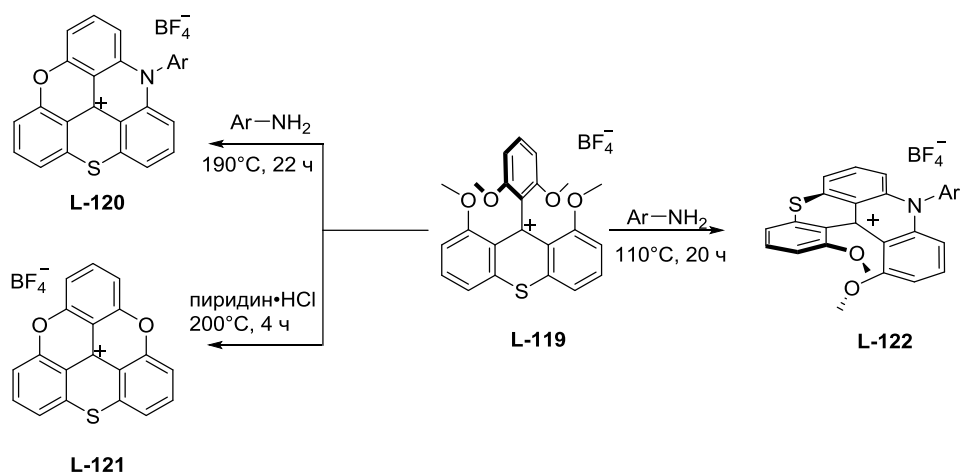


Схема L-34

Обсъдени са два варианта за получаването на този тип съединения. При първия първоначално се получава акридиновата сол **L-116**, която е получена чрез циклизация на **L-106** с подходящ амин и след това се извършва повторна циклизация с хидразин хидрат. Вторият вариант за циклизация е получаване на акридинова сол без заместител при азота до **L-117**, която в последствие се циклизира със съответния амин до **L-118**. Получените хелицени **L-118** са конфигурационно стабилни, като е установено, че отсъствието на алкилова верига при азотния атом увеличава конформационната подвижност на структурата.

За да се определи влиянието на хетероатома, включен в хелиценовия скелет са синтезирани хелиценови йони със серен мост (Схема L-35).<sup>161</sup> За синтез на серните производни е направен безуспешен опит да се приложи методът за получаване на DMQA (**L-109**, Схема L-32) и поради видния неуспех се предлага поетапен синтез. В резултат на синтезата тетраметоксифенилтиоксантеновият йон **L-119** се получава като зелена утайка след шест стъпки. Трябва да се отбележи, че циклизацията до съответния триангуленов йон (от типа **L-110**), като се използват първични алифатни амини не протича. Като възможно обяснение, дадено от авторите е ниската реактивоспособност на метокси групите в  $S_NAr$  реакции поради увеличената електрофилност на тиоксантеновия йон. При използване на алифатни амини се образуват стабилни междинни продукти в резултат на атаката на амина към централния въглероден атом. Това се избягва, като се използват по-слабо нуклеofilни, ароматни амини, като например анилин (Схема L-35).





### Схема L-35

В действителност при реакция на **L-119** с анилин при висока температура се получава триангулена **L-120**, докато при реакция с пиридин хидрохлорид се получава триангулена **L-121**. При реакция на **L-119** с анилин при по-ниска температура се изолира хелицена **L-122**, като зелена сол с 30% добив. Не се наблюдава получаването на диазатиотриангулен от типа **L-110**.

През 2010 година групата на *Lacour* описват синтеза на диокса [4]хелиценов йон наречен диметоксихроменоксантенов йон **L-126** (DMCX) (Схема L-36).<sup>162</sup> При синтеза на триангулена TOTA (**L-107**) най-вероятно DMCX (**L-126**) се получава като интермедиат, който никога не е изолиран. Неговото целево получаване се осъществява посредством многостъпков синтез, като за изходно вещество се използва карбокатионът **L-106**. В първия етап на реакцията **L-106** реагира с излишък от  $\text{BBr}_3$  като се получава смес от моно- и бифеноли (**L-123**). След обработката на реакционната смес с разтвор на  $\text{HBF}_4$ , утайката се нагрява при  $100^\circ\text{C}$  и се получава смес от DMCX (**L-124**) и TOTA (**L-107**) като главен продукт. В йонната си форма DMCX (**L-124**) и TOTA (**L-107**) не могат да бъдат разделени и се налага редуцирането им с  $\text{NaBH}_4$  до неутрални продукти, от които **L-125** може да бъде изолиран в чист вид посредством колонна хроматография. Диокса [4]хелиценът **L-125** се окислява с йод, за да се възвърне йонната форма, като се получава солта DMCX- $\text{I}_3$  (**L-126**).

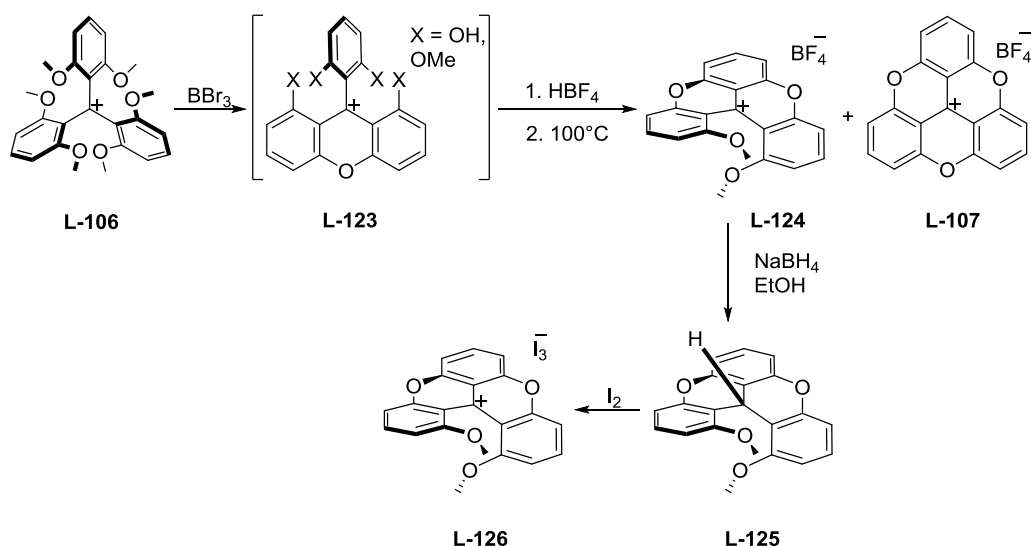


Схема L-36

След получаването на диаза и диокса [4]хелицени, следващото предизвикателство е получаването на селективно циклизирана хелиценова структура с азотен и кислороден мост, съответно. През 2014 година са публикувани две статии за получаване на азаокса [4]хелицени (DMCA). В групите на *Laursen* и *Lacour* паралелно са изследвани възможностите за получаване и охарактеризиране на азаокса [4]хелицен **L-127**, като са използвани два различни подхода. В групата на *Laursen*<sup>163</sup> карбокатионът **L-106** реагира най-напред с амин до получаване на акридиновата сол **L-108**, която със сярна киселина циклизира с образуването на кислороден мост (Схема L-37) до целевия продукт **L-127**.

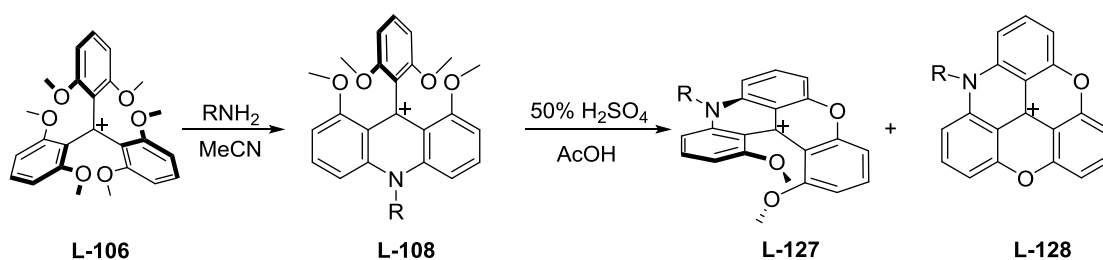


Схема L-37

В групата на *Lacour*<sup>164</sup> първоначално се извършва циклизация на прекурсора **L-106** до ксантеновия аналог **L-129** посредством образуване на кислороден мост. След това при взаимодействие с амин се извършва повторна циклизация (Схема L-38) с образуване на

азаокса [4]хелиценът **L-127**. В този случай DMQA **L-127** е разделен на енаотиомери като е направен кръгов дихроизъм и е изчислена бариерата на рацемизация.

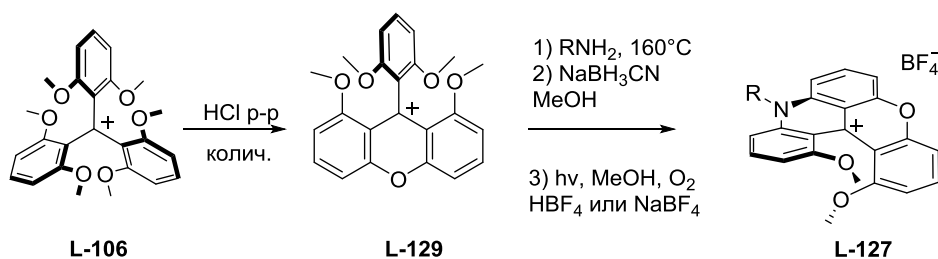


Схема L-38

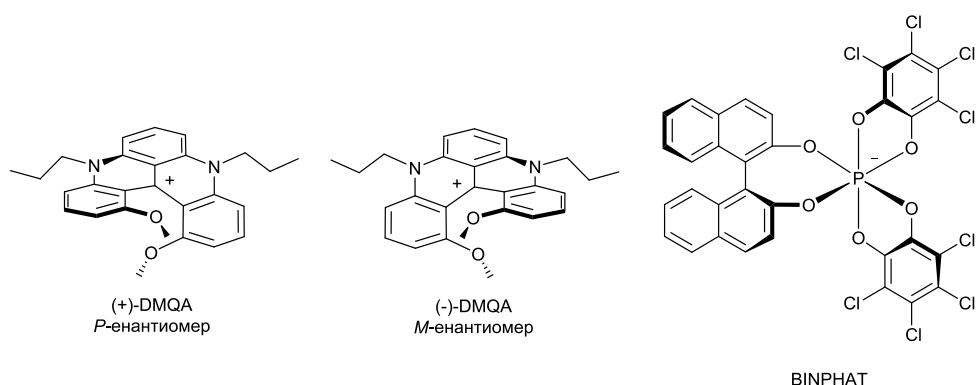
### Хиралност при хетерозаместените [4]хелицени

От гледна точка на хиралността в основата си DMQA (**L-109**) се състои от четири *орто*-кондензирани ароматни цикъла, следователно той може да се разгледа като катионна спирала. Стеричното отблъскване на метокси групите в краищата на спиралата формира спирална конформация. Колкото краищата на спиралите са по-запречени, толкова е по-голям диедралният ъгъл. Този ъгъл е наречен също така и торсионен (определя се от ъгъла сключен между двете равнини образувани от 12a-13-14-15-16-16a и 1-2-3-4-4a-16e, Фиг. L-11) като се имат предвид крайните ароматни пръстени.

За да се определи конфигурационната стабилност на хелицените се определя бариерата на рацемизация<sup>165,166,167</sup> Тя отговаря на енергията, която е нужна за да се премине от енантимерно чиста спирала до рацемична смес. Не е изненадващо, че с увеличаване на броя на ароматните пръстени бариерата на рацемизация се увеличава. Това се дължи на затрудненото преминаване на единия енаотиомер в другия. По правило хелицените с по-голям брой кондензирани ароматни ядра [4]хелицените са енаотиомерно стабилни при 20°C, което дава възможност да се изолират в енаотиомерно чист вид.

През 2003 г. в резултат на съвместни изследвания между групите на *Laursen* и *Lacour* се провеждат опити, чиято главната цел е изследване хиралността на катионните [4]хелицени.<sup>168</sup> След рентгеноструктурен анализ на монокристал, структурата на DMQA (**L-109**) доказва, че принадлежи към семейството на катионните спирали, като пространственото пречене на двете метокси групи е отговорно за изкривяването на структурата. За да може рацемичната смес на DMQA (**L-109**) да бъде разделена на енаотиомери, авторите използват

хирален анион и по-точно енантиомерно чист BINPHAT получен от *Lacour* и сътрудници (Фиг. L-16).<sup>169</sup>



**Фиг. L-16**

Чрез създаване на йонна връзка между енантиомерно чистия BINPHAT-ен анион с рацемичната смес на катионния DMQA (**L-109**) се получават две диастереоизомерни соли. Абсолютната конфигурация и на двата DMQA енантиомера е определена след използване на VCD техники, при което е установено, че (+)-DMQA е *P*-енантиомера, докато (-)-DMQA е *M*-енантиомера.

Взимайки в предвид възможността за нуклеофилна атака към централния С-атом на DMQA (**L-109**), през 2005 г. *Lacour* и сътрудници разработват нов подход за получаване на енантиомерно чисти катионни [4]хелицени (Схема L-39).<sup>170</sup> Присъединяването на хирална сулфоксидна молекула към централния С-атом води до получаването на два диастереоизомера, които лесно могат да бъдат разделени посредством колонна хроматография на силикагел. Хиралната сулфоксидна част може лесно да бъде свалена чрез фрагментация от *Pummerer* тип. За щастие в случая на DMQA след обработка с разтвор на  $\text{HPF}_6$  като активиращ реагент, не се наблюдава загуба на протон като при класическия вариант на прегрупирането на *Pummerer*. (Схема L-39)

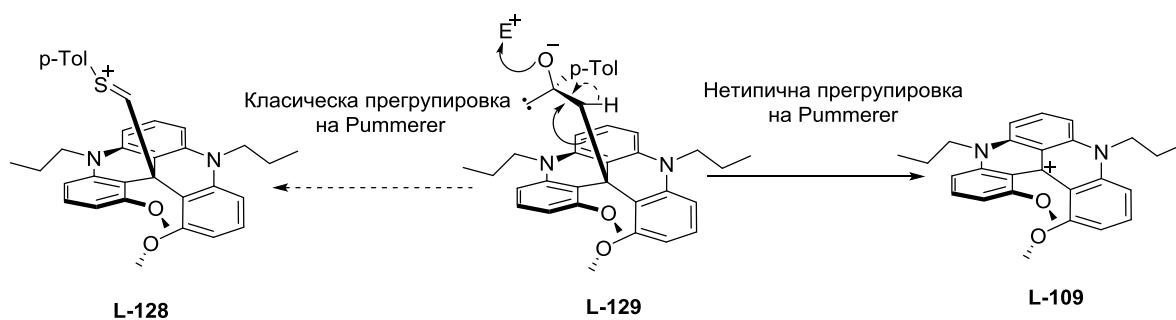
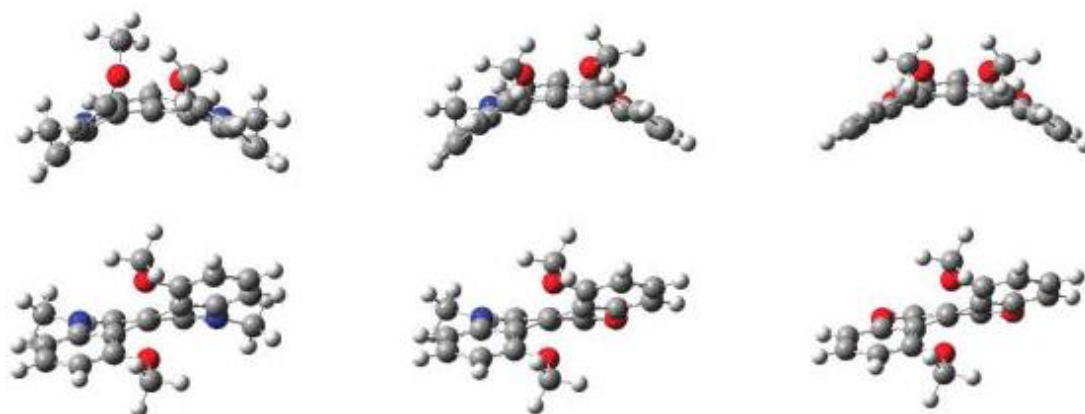


Схема L-39

Тази необичайна прегрупировка на *Pummerer* протича с обръщане на конфигурацията и може да се приложи към набор от различно заместени DMQA йони от типа **L-109**. Всъщност разликата в селективността между класическата и необичайната прегрупировка на *Pummerer* може би се дължи на  $pK_R^+$  стойността на дадения катион.

Друг вариант за разделяне на рацемичната смес на DMQA (**L-109**) е чрез CSP-HPLC.<sup>171</sup> В резултат на това, когато се използва водно съдържаща обратна фаза като елуент (етанол/вода или ацетонитрил/вода) в присъствие на  $KPF_6$  могат да бъдат постигнати добри резултати.

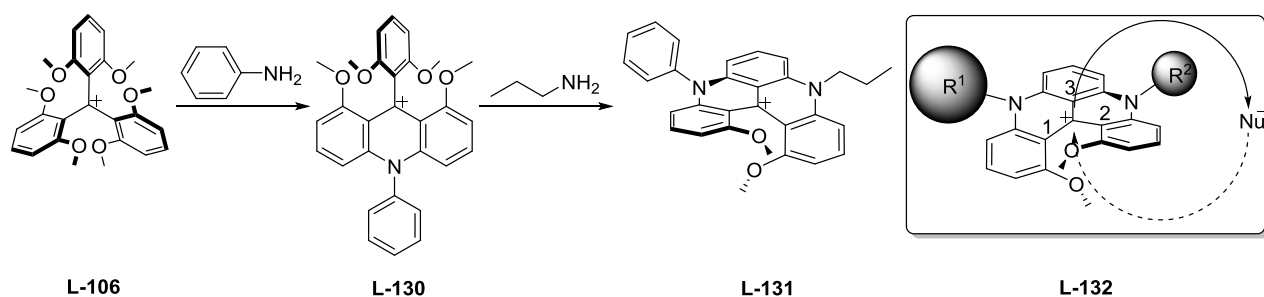
*Elm* и сътрудници изследват чрез теоретични методи механизма на рацемизация при катионни хетеро [4]хелицени като използват диметил DMQA, диокса [4]хелицени и N-метил азаокса [4]хелицени като моделни съединения (Фиг. L-17).<sup>172</sup> Авторите твърдят, че рацемизацията протича през образуването на интермедиат, при който ъгъла е  $0^\circ$ . Барьерата на рацемизация е изчислена като разлика между общата енергия на преходното състояние и равновесието. За N,N-диметилдиаза [4]хелиценовия йон барьерата на рацемизация е изчислена на  $(166.4 \text{ kJ/mol}^{-1})$  и е с много добра съвместимост с експерименталните данни  $(169.9 - 172.8 \text{ kJ/mol}^{-1})$  получени от изследванията в групите на *Lacour* и *Laursen*.<sup>168</sup>



Фигура L-17

Като цяло стабилността на енантиомерно чистите [4]хелицени зависи от природата на хетероатома, включен в хиралната структура и по-конкретно от *Van der Waals* радиуса на хетероатома, като стабилността нараства с увеличаване на размера на хетероатома в моста. В следствие на това диокса [4]хелиценовият йон (**L-126**) е по-малко стабилен от дикарбо [4]хелиценовия йон и диаза [4]хелиценовия йон (**L-109**). Дисулфо [4]хелиценовият йон би трябвало да е най-стабилен в тази серия. Това може да се обясни с факта, че с увеличаване на атомния радиус на мостовия хетероатом се получава по-силно напрегане на системата, когато се достига до преходното състояние по време на процеса на рацемизация. Въпреки това доста по-малкият атомен радиус на азотния атом сравнен с въглеродния атом дава алтернативно предложение в случая на диаза [4]хелицена (**L-109**), където резонансните ефекти оказват влияние върху стабилизацията на енантиомерите.

От изключителен интерес по отношение на хиралността е получаването на асиметричен DMQA (**L-131**) през 2008 г. (Схема L-40).<sup>173</sup> При реакция на карбокатиона **L-106** с анилин се получава акридина **L-130**. Както бе показано от *Krebs*<sup>174</sup> ако се използва само анилин не се осъществява следващата стъпка, циклизация до хелицен от типа DMQA, поради което се налага използването на алифатен амин за получаването на **L-131**. Това е първият пример, при който за получаване на DMQA (**L-131**) се използват два различни амина.



**Схема L-40**

Присъединяването към централния въглероден атом на несиметричния хирален DMQA (**L-131**) е въпрос на селективност на атаката на нуклеофила към карбокатиона. Това поражда две възможности за присъединяване по отношение на двете лица на молекулата, при което се образуват два диастереоизомера. *Lacour* и сътрудници изследват възможната дискриминация на диастереоизотопните лица на несиметричния DMQA (**L-131**)<sup>158</sup>. Те синтезират серия от несиметрични DMQA (от типа **L-132**), които са получени под формата на рацемати. Атаката на нуклеофила към централния въглероден атом може да протече както

откъм *re*, така и откъм *si* страната на катиона. При използване на  $\text{NaBH}_4$  се получава редуцираната форма на DMQA (**L-132**). Синтезирани са редица неутрални продукти с над 95% добив. В случая на заместен DMQA с две различни неразклонени алкилни вериги не се наблюдава дискриминация на двете диастереотопни страни. При наличие на обемни алкилни вериги свързани с азотния атом се наблюдава диастереоселективност, дължаща се на стеричното пречене на заместителите при азота. Селективността на атаката, най-ясно се проявява, когато едната странична верига е ароматна система. В случаите когато нуклеofilният реагент е фенил се забелязва само лека промяна на селективността при диалкилзаместени DMQA, но се увеличава при хелицени с алкилови и арилови заместители при азотните атоми в една молекула. След проведени серия от опити с различни нуклеofilни реагенти се установява, че размерът на реагента значително влияе на диастереоселективността на реакцията.

#### Приложение на хетерозаместените [4]хелицени

През 2006 г. групата на *Lacour* публикува използването на хелиценови йони за получаването на хирални псевдоротаксани (Схема L-41).<sup>175</sup> При алкилиране на енантиомерно чист DMQA (**L-109**) с ацетонитрил по централния въглероден атом се получава неутрално съединение, което може да се използва като така наречената „хирална тапа“. Нитрилната група се редуцира до амин, след което се функционализира и преобразува до съответната амониева  $\text{PF}_6^-$  сол (Схема L-41). Така полученото хирално нишкообразно съединение **L-133** се смесва съответно с ахирален или хирален пръстен. При използването на ахирален пръстен се образува псевдоротаксан **L-134**, което еднозначно се доказва с  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{R}=\text{H}$ , наблюдават се сигнали само за едно съединение). Употребата на хирален пръстен ( $\text{R} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Ph}$ ) води до образуването на два диастереоизомерни псевдоротаксани, но диастереоселективност не се наблюдава (d.r. 1:1).

Забележителен е фактът, че при измерване на константите на равновесие ротаксаните получени с ахирален пръстен са много по-стабилни от тези получени с хирален пръстен ( $K_a = 510$  и  $280 \text{ M}^{-1}$  съответно). Промяната на противойона в нишкообразната част от  $\text{PF}_6^-$  на полифилния и стерично запречен  $\text{TRISPHAT}^{176}$  води до предпочетено образуване на по-стабилен ротаксан ( $K_a = 2070 \text{ M}^{-1}$  в случая на хирален пръстен). При получаване на ротаксан с хирален пръстен и използване на  $\text{TRISPHAT}$  като анион се постига ниска диастереоселективност (d.r. 54:46).

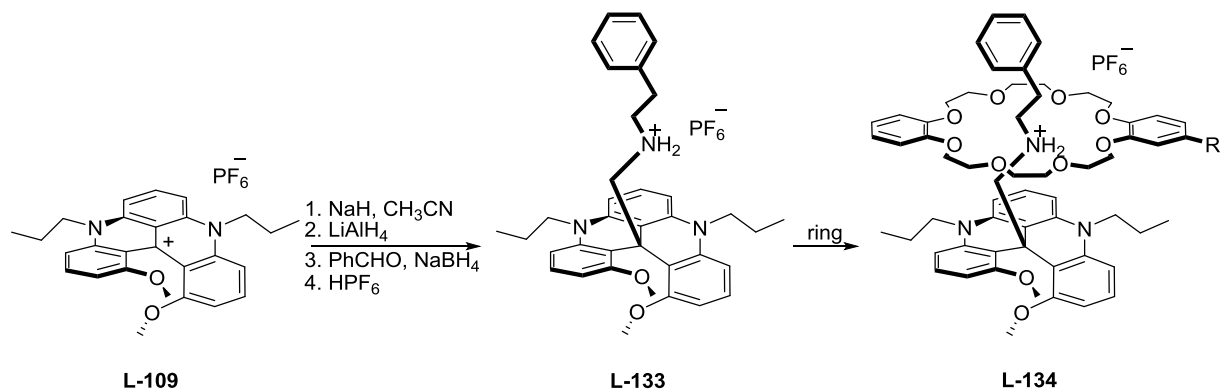


Схема L-41

Трябва да отбележим, че и двата случая - на триангулени и хелицени главната промяна в структурите, която е възможна е замяната на природата на хетероатомите, които участва в пръстена (O, N, S). Друга възможност за функционализация на триангуленовите йони е като бъдат получени от предварително функционализирани прекурсори. Тези резултати са трудно постижими от гледна точка на региоселективността при следваща функционализация. Това се дължи на липса на електронна разлика между ароматните части в тези структури. Това би могло да се наблюдава в [5]хелицени или [6]хелицени. До момента в литературата няма описани хетерозаместени [5]хелицени.

### 3.4.3.2 Хетерозаместени [6]хелицени

Неотдавна *Lacour* и сътрудници публикуваха синтез на катионни [6]хелицени<sup>177</sup> с различни хетероатоми в пръстена. Диокса [6]хелицени (**L-138**), азаокса [6]хелицени (**L-137**) и диаза [6]хелицени (**L-136**) могат да бъдат получени с 59% добив след 5 стъпков синтез от търговски достъпни продукти, като има възможност да се синтезират в 10 грамова скала. Диокса [6]хелиценът е получен при реакция на отворения прекурсор (**L-135**) с пиридин хидрохлорид с 95% добив (Схема L-42). Азаокса [6]хелиценът (**L-137**) е получен в две стъпки, като най-напред **L-135** се нагрява на 50°C в присъствие на пропил амин (R=Pr). След изпаряване на амина, реакционната смес се нагрява допълнително на 200°C. Диаза [6]хелиценът (**L-136**) е изолиран след реакция в инертна атмосфера в присъствие на голям излишък на амин (25 екв), а за разтворител се използва NMP. Реакцията протича при микровълнова радиация при температура от 170°C за 5 минути. Диаза [6]хелиценът (**L-136**) е получен с добиви от 40% до 50% в зависимост от използвания амин.



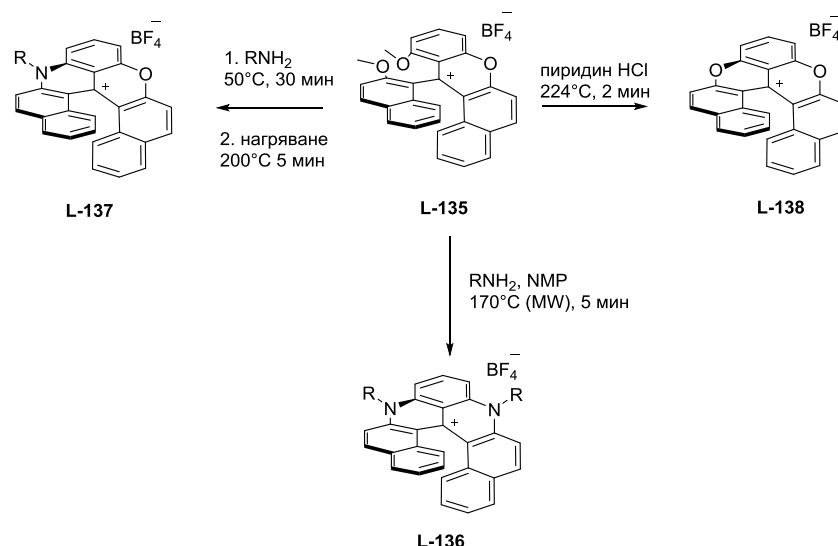


Схема L-42

Друга възможност за функционализация на диаза [6]хелиценът (**L-139**) е присъединяване на електрофилни реагенти в „северната част“ на молекулата, поради факта че тази част има по-голяма електронна плътност под влияние на двата азотни атома (Схема L-42). Докато „северната част“ на молекулата реагира с електрофилни реагенти, то в „южната част“ нафтиловите фрагменти по-скоро биха реагирали с нуклеофилни реагенти. Като се вземат в предвид тези варианти възможно е нуклеофилно заместване на позиции 5 и 13, докато позиции 8 и 10 са по-склонни да участват в електрофилни реакции. Възможни са по-нататъшни трансформации, като пример за това е 8,10-дибромо диаза [6]хелиценът от типа **L-141** ( $\text{X} = \text{Br}$ ), който след това може да участва в паладий катализирани крос-къплинг реакции.

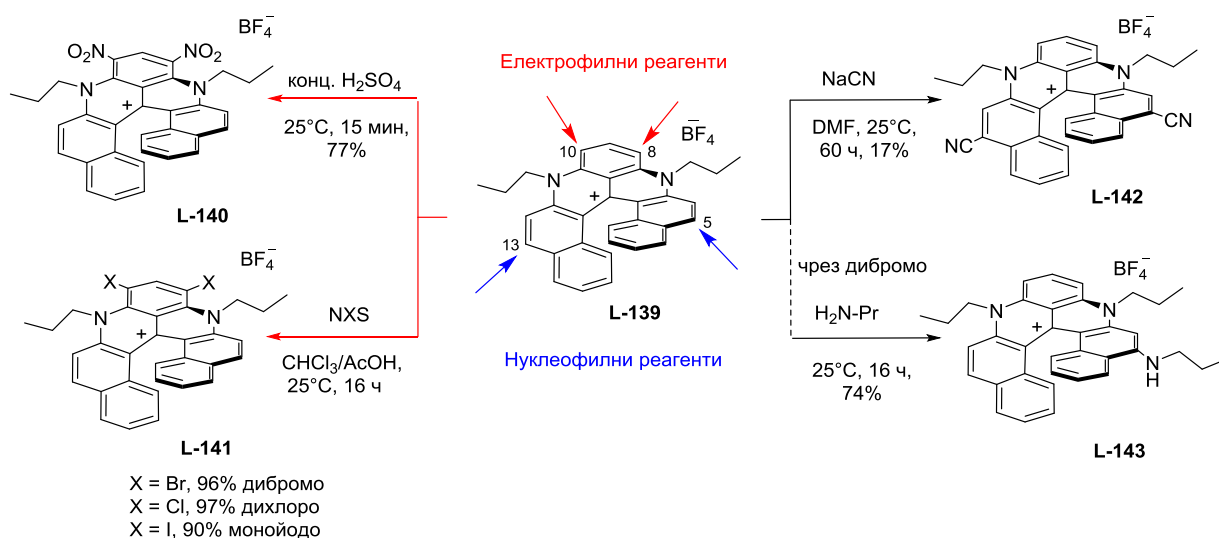


Схема L-43

Трябва да се отбележи, че тези функционализации имат много силно влияние върху електронните свойства на съответните производни, като с подходящ избор на заместители се дава възможност за контрол на фотофизичните свойства на хелицените.

Измерена е и бариерата на рацемизация като след изчисляване на получените стойности се установява, че съответните диаза [6]хелиценови йони **L-136** ( $\Delta G^\ddagger = 154.3 \text{ kJ.mol}^{-1}$  и  $t_{1/2} = 13.4$  мин. при  $196^\circ\text{C}$ ) са по-нестабилни на рацемизация от DMQA **L-109** ( $\Delta G^\ddagger = 172.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$  и  $t_{1/2} = 182.7$  часа при  $200^\circ\text{C}$ ).

Както видяхме по-горе в последните години обект на изследване е дизайнът и охарактеризирането на нови катионни диокса, азаокса, и диаза [4] и [6]хелицени, чиито електронни характеристики лесно могат да бъдат контролирани от заместители в периферията на хелицена. Усилията се концентрират върху функционализирането на позиции в изходните структури, които не са достъпни по познатите методи. За това в нашия проект бе заложено въвеждане на Br-атом още от началото на реакционната схема, което би позволило функционализация на желана от нас позиция във вече получените хелицени. Наличието на Br-атом в ароматното ядро е подходящ структурен елемент, който дава възможност за осъществяване на различни химични трансформации и получаване на разнообразни производни. Например реакцията на *Suzuki*, при която се използват различно заместени боронови киселини, дава възможност да се получат редица нови производни на изходните структури.

## 4. Резултати и дискусия

### 4.1 Синтез на хирални аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от типа *Betti*

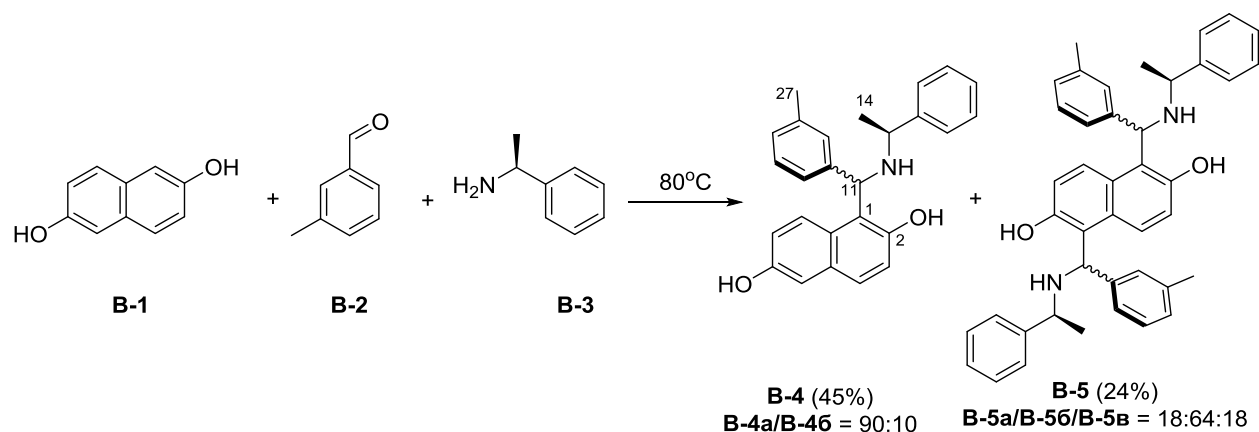
Синтезът на хирални аминокбензилнафтоли чрез *Betti* кондензация се ползва през последните години от нарастващ интерес поради многостранните възможности за приложение, както това е отбелязано в литературния обзор. В групата на *Димитров* и сътрудници в последните години са синтезирани значителен брой аминокбензилнафтоли чрез *Betti* кондензация.<sup>107,178</sup> Основната цел на провежданите синтези се състои във вариране на компонентите на реакцията, за да се получат нови хирални аминокбензилнафтоли притежаващи богато структурно разнообразие. В настоящото изложение се представят резултати демонстриращи приложимостта на група изомерни дихидроксинафталени, в качеството им на нафтолна компонента в реакцията на Бети кондензация.

#### 4.1.1 Кондензация с участие на 2,6-дихидроксинафтален, алдехиди и *S*(-)-фенилетиламин

Като 2-нафтолна компонента 2,6-дихидроксинафталенът е избран за провеждане на кондензационни реакции поради очевидната възможност да предложи два реакционни центъра и следователно да протече реакция, която бихме могли да наречем в случая „двойна“ кондензация от *Betti* тип.

##### 4.1.1.1 Кондензация на 2,6-дихидроксинафтален, 3-метилбензалдехид и *S*(-)-фенилетиламин

Проведени са експерименти за синтез на аминокбензилнафтол чрез *Betti* кондензация на 2,6-дихидроксинафтален (**В-1**), 3-метилбензалдехид (**В-2**) и *S*(-)-фенилетиламин (**В-3**). След провеждане на експерименти за оптимизиране на реакционните условия и в съответствие с публикувани в литературата данни, както и натрупания експериментален опит в групата на *Димитров*, като най-удачни бяха подбрани следните условия за получаване на целевия аминокбензилнафтол – смесване на компонентите на реакцията в съотношение **В-1/В-2/В-3** = 1:2.1:2.4 и нагряване на сместа при 80°C в продължение на 48 часа без употреба на разтворител (Схема В-1). Съотношението на изходните компоненти на реакцията е подбрано така, че да може да се осъществи „двойна“ кондензация с образуване на продукт **В-5**. Протичането на реакцията може да се следи посредством тънкослойна хроматография.

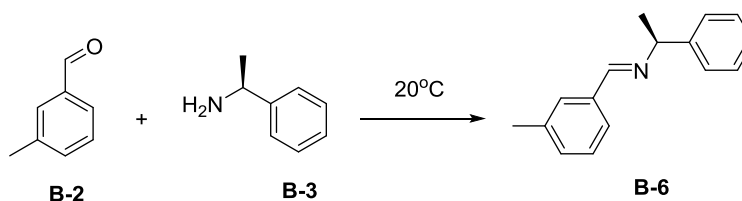


### Схема В-1

(Забележка – За пълно номериране на С-атомите, вж. Експерименталната част. Атомите са номерирани произволно с цел сравнително отнасяне на сигналите в ЯМР спектрите и номерацията не съответстват на номенклатурното название според IUPAC)

В хода на реакцията се получава тъмнокафяво масло, което директно се нанася за пречистване с помощта на колонна хроматография. Изолират се смес от nereагирал изходен алдехид, имин (получен при реакцията на 3-метилбензалдехид с *S*-(-)-фенилетиламин), дизаместен продукт **B-5** (около 24%, под формата на жълти кристали) и монозаместеният продукт **B-4** (45%, като светложълти кристали). При провеждане на реакцията при различни условия, промяна на реакционното време и на количеството на изходните компоненти (но не и съотношението между тях), добивите на дизаместен продукт **B-5** и на монозаместен продукт **B-4** варират в определени граници (относително слабо). При удължаване на времетраенето на реакцията, количеството на продукт **B-5** се увеличава незначително. По-дългото реакционно време, обаче, води до образуване на продукти на разлагане и намаляване добива на **B-4**. При различно реакционно време е различно и количеството nereагирал изходен алдехид и формиран имин, както и тяхното съотношение. В експерименталната част е описан опитът с оптимални добиви по отношение на продуктите **B-4** и **B-5**. Проведени са експерименти за осъществяване на реакцията на два етапа, като най-напред е получен и изолиран имина **B-6** (Схема В-2). Той се получава лесно и количествено чрез смесване на еквимоларни количества 3-метилбензалдехид и *S*-(-)-фенилетиламин, и разбъркване при 20°C в продължение на 3 часа. Заснетите  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри еднозначно потвърждават структурата на **B-6**. Протонът при C=N-връзката има характерно химично отместване при 8.33 м.ч., което прави възможно определянето на количеството на **B-6** в смес с изходния

алдехид чрез сравняване на интегралите за протона от алдехидната група и протона при C=N от имина. Основанието за получаването на имин **B-6** е описаният в литературата<sup>100,179</sup> възможен механизъм за трикомпонентната кондензация, който включва първоначално получаването на имин от алдехидната и аминната компоненти.



**Схема B-2**

Смес от получения имин **B-6** и 2,6-дихидроксинафтален (**B-1**) се нагрява при 80°C в продължение на 48 часа. След пречистване на реакционната смес с помощта на колонна хроматография бяха изолирани 20% от изходния амин, 20% дизаместен продукт **B-5** и 39% от монозаместения **B-4**. Проведените експерименти при тези реакционни условия не водят до повишаване на добивите на продуктите, но показват еднозначно, че първата стъпка на кондензационната реакция е формирането на имин.

Монозаместеният продукт **B-4** се изолира като смес от два диастереоизомера в съотношение **B-4a/B-4b** = 90:10. След еднократна прекристализация на сместа из хексан/диетилов етер, **B-4a** се изолира в чист вид като бледожълти кристали. Аминонафтолът **B-4a** е охарактеризиран с помощта на <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектри, хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ (данните в Експерименталната част).

Дизаместеният аминафтол **B-5** се изолира при всички експерименти като смес от възможните три диастереоизомера в съотношение **B-5a/B-5b/B-5c** = 18:64:18. Определянето на диастереоизомерното съотношение е извършено посредством <sup>1</sup>H ЯМР спектрите – използвани са сигналите за протоните при C(11), три синглета при 5.78, 5.39 и 5.37 м.ч., както и протоните за метиловата група при C(27), три синглета при 2.32, 2.26 и 2.21 м.ч. Трите дублета при 1.53 (*J* = 6.92 Хц), 1.49 (*J* = 6.80 Хц), и при 1.43 (*J* = 7.15 Хц) за метиловите протони при C(14) също могат да се използват за определяне на диастереоизомерно съотношение. Диастереоизомерите на **B-5** имат еднаква R<sub>f</sub> стойност (при всички изпробвани комбинации от разтворители и условия) и не могат да бъдат разделени с

помощта на колонна хроматография или чрез прекристализация. Полученият дизаместен продукт **B-5** е охарактеризиран с едномерни и двумерни  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри. С мас-спектрален анализ и използване на електроспрей като техника за йонизация се регистрира молекулния йон при  $607 [\text{M}+1]^+$ .

#### 4.1.1.2 Кондензация на 2,6-дихидроксинафтаден, 1-нафтадехид и *S*-(-)-фенилетиламин

В рамките на следващи планирани експерименти алдехидната компонента 3-метилбензалдехид (**B-2**) е заменена с 1-нафтадехид (**B-7**) (Схема В-3). Основанието за това е възможността да се сравни влиянието на относителния обем на двете алдехидни компоненти върху добивите и диастереоселективността на кондензационната реакция.

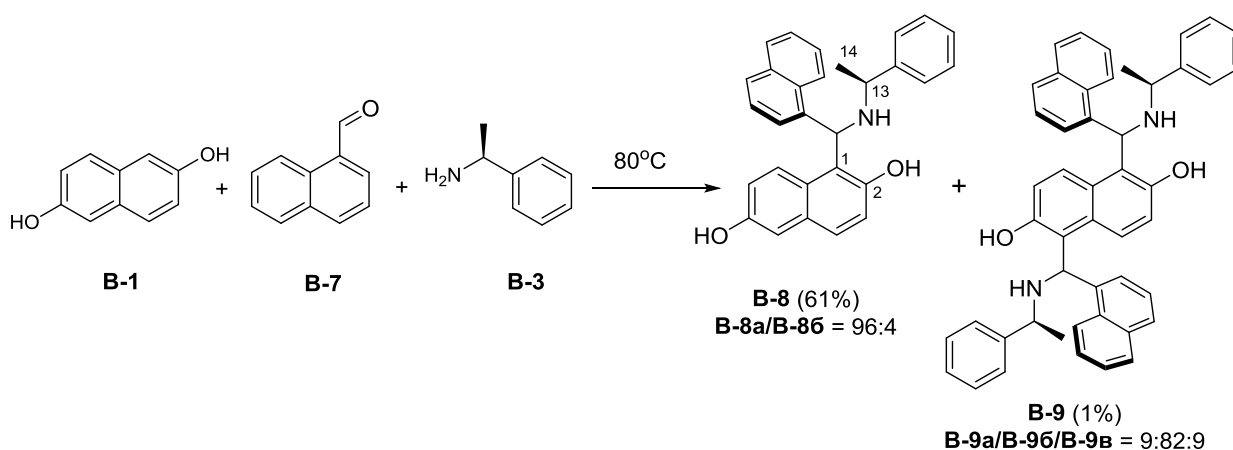


Схема В-3

Реакцията за кондензация на 2,6-дихидроксинафтаден (**B-1**), 1-нафтадехид (**B-7**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**B-3**) е проведена при съотношение на реактантите съответно 1:2.1:2.4, при температура 80°C в продължение на 24 часа (Схема В-3). Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. Полученото тъмнокафяво масло се пречиства с помощта на колонна хроматография. Изолират се смес от нереагирал изходен алдехид и имин (получен при реакцията на 1-нафтадехида с *S*-(-)-фенилетиламин), монозаместен продукт **B-8** (61%, бледорозови кристали) и дизаместен продукт **B-9** (1%, жълти кристали).

Монозаместеният аминафтаол **B-8** е изолиран като смес от два диастереоизомера в съотношение **B-8a/B-8b** = 96:4. Посредством еднократна прекристализация на сместа из ацетонитрил, диастереоизомерът **B-8a** е изолиран в чист вид под формата на бледорозови кристали. Продукт **B-8a** е охарактеризиран с помощта на  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри, HSQC и NOESY спектри, мас-спектрометрия и елементен анализ (Експериментална част).

Дизаместеният продукт **B-9** се изолира под формата на смес от три диастереоизомера в съотношение **B-9a/B-9b/B-9c** = 9:82:9. Диастереоизомерите не могат да бъдат разделени с помощта на колонна хроматография (имат еднаква  $R_f$  стойност при всички изпробвани условия) и/или чрез прекристализация. Полученият дизаместен продукт **B-9** е охарактеризиран с  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри. С мас-спектрален анализ с използване на електроспрей като техника на йонизация се регистрира молекулния йон при  $679 [\text{M}+1]^+$ .

Получените резултати показват, че по-обемният нафталдеhid води до формирането на значително по-малко количество от дизаместения продукт, като едновременно с това се наблюдава известно подобрене на диастереоселективността. Добивът на изолиран монозаместен аминанафтол **B-8** е по-висок от този реализиран при **B-4**.

#### 4.1.2 Кондензация на 2,3-дихидроксинафтален, 3-метилбензалдеhid и *S*-(-)-фенилетиламин

В следващи експерименти се използва изомерният 2,3-дихидроксинафтален като нафтолна компонента. Реакцията за кондензация на 2,3-дихидроксинафтален (**B-10**), 3-метилбензалдеhid (**B-2**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**B-3**) е проведена при съотношение на реактантите съответно 1:2.1:2.4, при температура  $80^\circ\text{C}$  в продължение на 24 часа (Схема В-4).

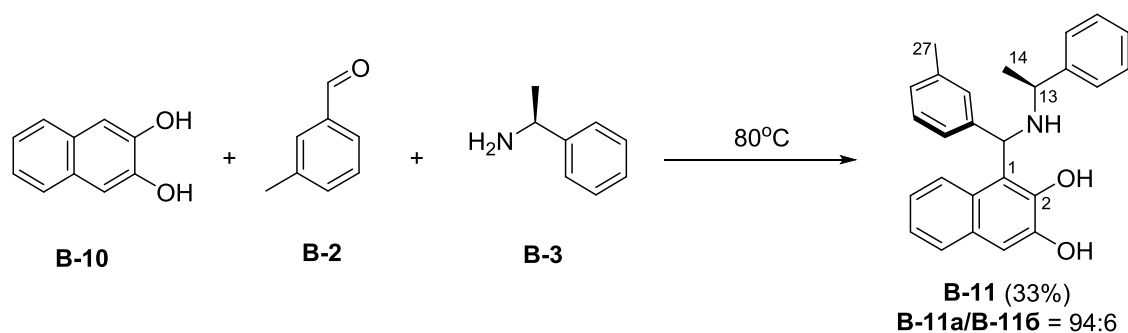


Схема В-4

Полученото тъмнокафяво масло се пречиства с помощта на колонна хроматография. Изолят се смес от нереагирал изходен алдеhid и имин (получен при реакцията на 3-метилбензалдеhid с *S*-(-)-фенилетиламина) и монозаместен продукт **B-8**. В този случай формирането на дизаместен продукт не беше наблюдавано. При почистването на суровата реакционна смес посредством колонна хроматография, фракциите, които съдържаха продукт не даваха ясно обособени петна при следене с тънкослойна хроматография, поради което

този метод не се оказва удачен за проследяване на хода на реакциите. След пречистване на суровия продукт с колонна хроматография е изолиран аминафтол **V-11** с 33% добив като смес от два диастереоизомера **V-11a/V-11b** = 94:6. Добивът, реализиран при описаното реакционно време, макар и нисък, е оптимален, защото когато кондензационната реакция се провежда при по-дълго реакционно време, това води до образуване на продукти на разлагане и намаляване добива на **V-11**. При еднократна прекристализация на диастереоизомерната смес из хексан/диетилов етер, диастереоизомерът **V-11a** се изолира в чист вид под формата на безцветни кристали. Продуктът **V-11a** е охарактеризиран с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC и NOESY спектри, мас-спектрометрия и елементен анализ (Експериментална част).

#### 4.1.3 Кондензация на 1,5-дихидроксинафтаден, 3-метилбензалдехид и *S*-(-)-фенилетиламин

Във връзка с прилагането на изомерни дихидрокси нафтадени в трикомпонентната кондензация от *Betti* тип беше проведена реакция при използване на 1,5-дихидрокси-нафтаден (Схема В-5).

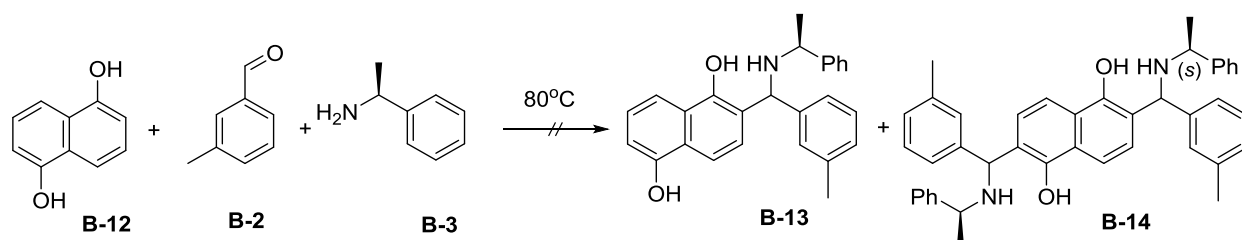


Схема В-5

Реакцията на 1,5-дихидроксинафтаден (**V-12**), 3-метилбензалдехид (**V-2**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**V-3**) беше проведена по аналогия с по-горе описаните реакции при нагряване на 80°C и продължителност от 120 часа. Още след 24 часа беше установено наличието на множество продукти (тънкослойна хроматография). След разработване на реакционната смес и опити за пречистване и изолиране на дефинирани съединения, не беше детектирано наличието на съединения **V-13** и **V-14**. От множеството налични компоненти в реакционната смес не беше възможно да се изолира и охарактеризира дефинирано съединение. Поради това по-нататъшни експерименти по реакции с 1,5-дихидроксинафтаден бяха определени като нецелесъобразни.



#### 4.1.4. Кондензация на 2-хидроксинафтаден, алдехиди и *S*-(-)-фенилетиламин

За да изучим възможното влияние на нафтолната част от структурите, получени чрез кондензация от *Betti* тип (изомерни дихидроксинафтадени или 2-нафтол), като част от каталитичната система при реакции за присъединяване на Et<sub>2</sub>Zn към алдехиди, беше целесъобразно да се реализират синтезите, описани до тук с използване само на 2-нафтол.

##### 4.1.4.1 Кондензация на 2-хидроксинафтаден, 3-метилбензалдехид и *S*-(-)-фенилетиламин

Смес от 2-хидроксинафтаден (**B-15**), 3-метилбензалдехид (**B-2**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**B-3**) се нагрява при температура 80°C за 48 часа (Схема В-6). Към топлата реакционна смес се добавя метанол, из който при охлаждане кристализира продуктът **B-16** с 40% добив като смес от два диастереоизомера в съотношение от **B-16a/B-16b** = 95:5.

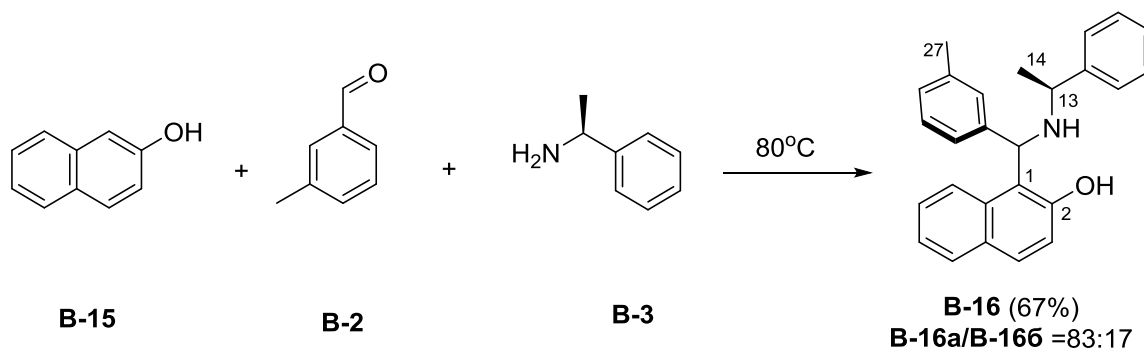


Схема В-6

Матерната луга, която съдържа допълнително количество от **B-16** се пречиства с помощта на колонна хроматография. Изолират се смес от изходен алдехид и имин в (получен при реакцията на 3-метилбензалдехида с *S*-(-)-фенилетиламин) в съотношение от 47:53 и продукта **B-16** с 27% добив, като смес от двата диастереоизомера **B-16a/B-16b** = 64:36. Общият добив на **B-16** в кондензационната реакция е 67% и съотношението на двата диастереоизомера е 83:17 (определени от всички изолирани фракции с помощта на ЯМР спектроскопия). Чрез прекристализация из хексан/диетилов етер, диастереоизомерът **B-16a** се изолира в чист вид под формата на безцветни кристали. След поредица от прекристализации на матерната луга **B-16b** е изолиран в чист вид. Аминонафтолите **B-16a** и **B-16b** са охарактеризирани с помощта на <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектри, HSQC и NOESY експерименти, мас-спектрометрия и елементен анализ (Експериментална част).

#### 4.1.4.2 Кондензация на 2-хидроксинафтаден, 1-нафтадехид и *S*-(-)-фенилетиламин

При аналогични условия на тези, описани по-горе смес от 2-хидроксинафтаден (**B-15**), 1-нафтадехид (**B-7**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**B-3**) се нагряват при температура 80°C за 72 часа (Схема В-7). Към топлата реакционна смес се добавя метанол, из който при охлаждане кристализира продуктът **B-17** с 82% добив като смес от два диастереоизомера в съотношение от **B-17a/B-17b** = 98:2. След измиване с диетилов етер и филтруване **B-17a** се изолира в чист вид с 78% добив.

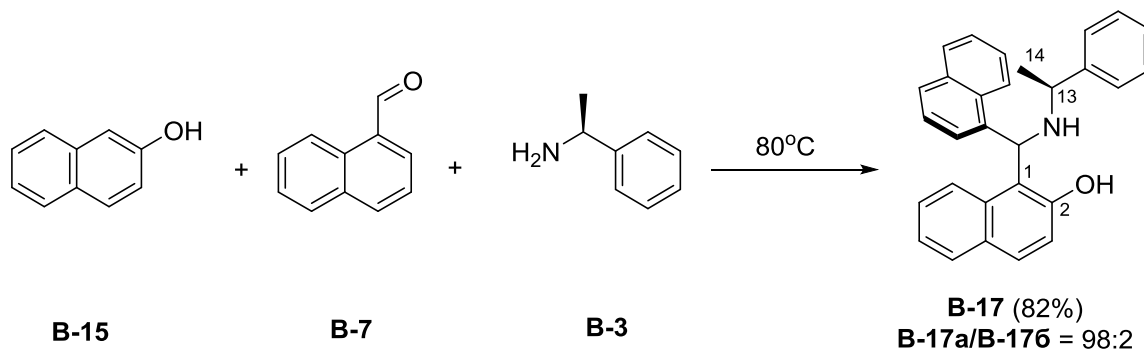


Схема В-7

Следва да се спомене, че съединение **B-17** вече е получавано<sup>100</sup>, но при използване на (*R*)-енантиомера аналог на **B-3**. Освен това диастереоизомерният аналог на **B-17a**, описан в цитираната публикация е изолиран само с добив от 54%.

Аминобензилнафтолът **B-17** и неговите диастереоизомери са охарактеризирани с помощта на <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектри, HSQC и NOESY експерименти, мас-спектрометрия и елементен анализ (Експериментална част).

#### 4.1.5 Синтез на 1,3-оксазини от новосинтезираните хирални аминобензилнафтоли

От публикуваните в литературата резултати е известно, че аминафтоли, получени чрез трикомпонентна кондензация от тип *Betti*, както и техни аналози образуват сравнително лесно, посредством реакция с формалдехид, съответните дихидро-1,3-оксазини (коректното номенклатурно название е 3,4-дихидро-2*H*-бензо[*e*][1,3]оксазини). В известна степен е учудващо, че не са много примерите за получаване на дихидро-1,3-оксазини от аминодиоли с аналогична структура на тези, описани по-горе. Това е една от причините да се насочим към синтез на 1,3-оксазини, използвайки изолираните аминафтоли. Друга причина е възможността да се обогати реда от структурно разнообразни аминафтоли със серия от 1,3-оксазинови аналози – известно е, че аналогични структури притежават биологична

активност, което означава, че биха могли да се планират бъдещи изследвания в тази област. На последно място, но не по-важност, ние целим получаване на оксазини от синтезираните аминаптоли за да се постигне определена „ограничена гъвкавост“ на молекулата в непосредственото обкръжение на новоформирания стереогенен център при С-11. По този начин се ограничава броя на позволените конформери, което от своя страна би спомогнало за получаване на ЯМР структурна информация, с помощта на която да се правят заключения за относителната конфигурация на новоформираните стереогенни центрове.

Синтезираните аминаптоли **В-4а**, **В-8а**, **В-11а**, **В-16а** (както и **В-16** като смес от диастереоизомери) и **В-17а** са подложени на реакция с формалдехид по два метода (Схема В-8).

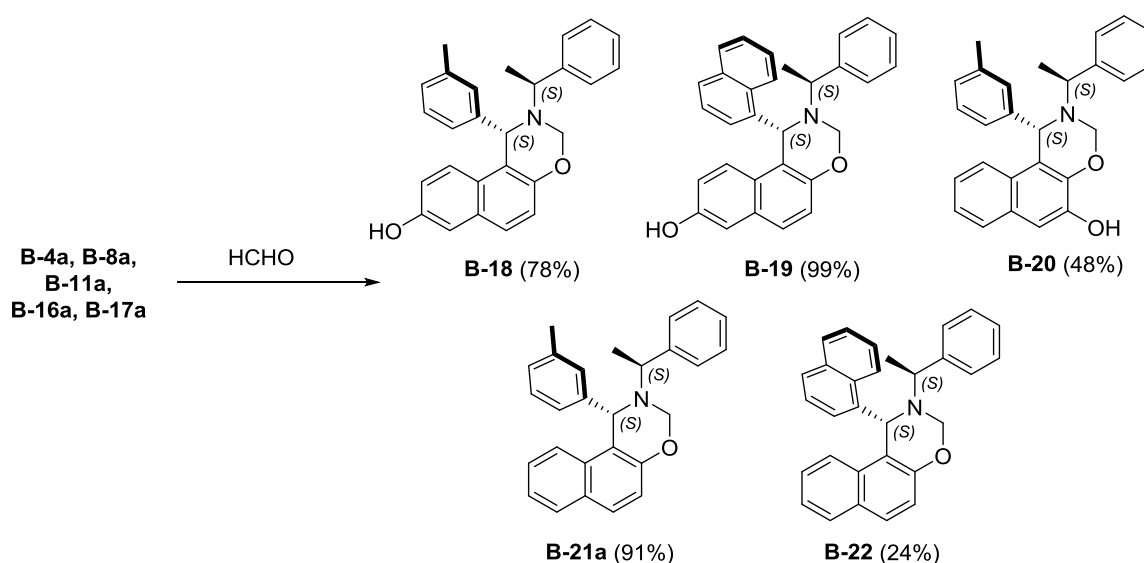


Схема В-8

**Метод А:** Аминоалкохол **В-4а** или **В-16а** се разтваря в етанол и се добавят 5 екв. параформалдехид. Реакционната смес се загрява на 50°C за 2 часа; ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография и се спира след изчерпване на изходното вещество. Новополученият оксазин се пречиства посредством колона хроматография (хексан/МТБЕ = 5:1). Получените оксазини (**В-18** и **В-21а**) се изолират под формата на безцветни аморфни вещества.

**Метод Б:** Аминоалкохол **В-8а**, **В-11а** или **В-17а** се разтваря в етанол и се добавят 10 екв. формалин (37% воден формалдехид). Реакционната смес се загрява на 55°C (възможно е да се приложи само разбъркване при стайна температура) за определеното време (вж.

Експериментална част); ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография и се спира след изчерпване на изходното вещество. Новополученият оксазин (**B-19**, **B-20** или **B-22**) се пречиства посредством колонна хроматография (хексан/МТБЕ = 3:1); изолира се под формата на безцветно аморфно вещество.

Възможно е получаването на оксазини да се използва за разделяне на диастереоизомерните изходни аминафтоли. От аминафтол **B-16** получихме с формалин смес от диастереоизомерните **B-21a** и **B-21b** (Схема В-9). Диастереоизомерните оксазини са разделени посредством колонна хроматография, както следва – колона силикагел и елуент хексан/МТБЕ = 300:1 дават възможност да се изолират **B-21a** (5.7%), смес от **B-21a** и **B-21b** (81%) и **B-21b** (7.3%).



Схема В-9

Формирането на оксазини може успешно да се съчетае с трикомпонентна кондензация с участието на 2-нафтол, формалдехид и хирални амини (Схема В-10).

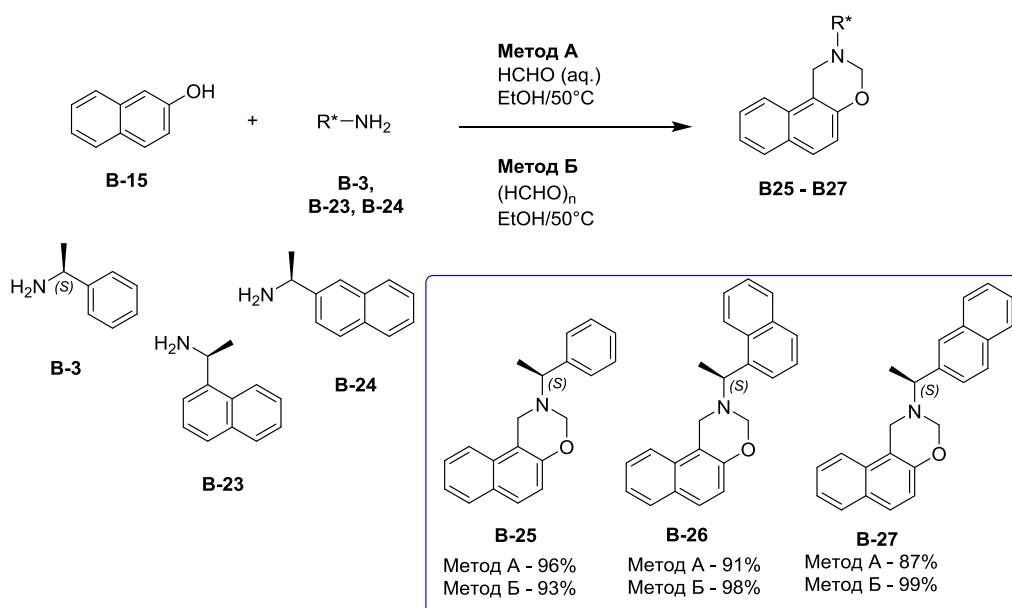


Схема В-10

Поради високата реакционна способност на формалдехида, едновременно се извършва формирането на аминобензилнафтол и в последваща реакция оксазин. Чрез използването на разнообразни хирални амини на практика се реализира възможността за получаване на серии от структурно многообразни съединения с различна хиралност. В кондензационната реакция е възможно да се използва както формалин, така и параформалдехид, като реакциите с участие на последния доведоха до по-добри добиви (Схема 10).

Получените формално незаместени (по отношение на заместители от алдехидната компонента) оксазини с помощта на кондензации с формалдехид се редуцират успешно до съответните N-метил-аминонафтоли (Схема В-11).

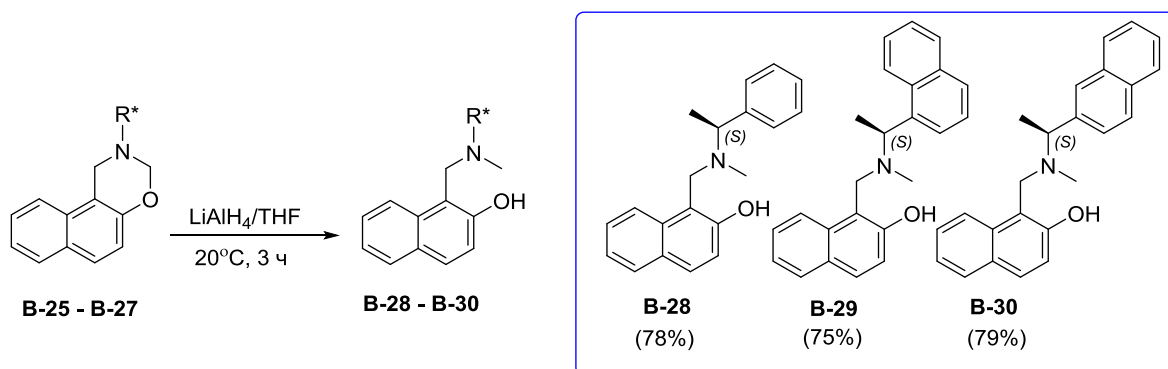


Схема В-11

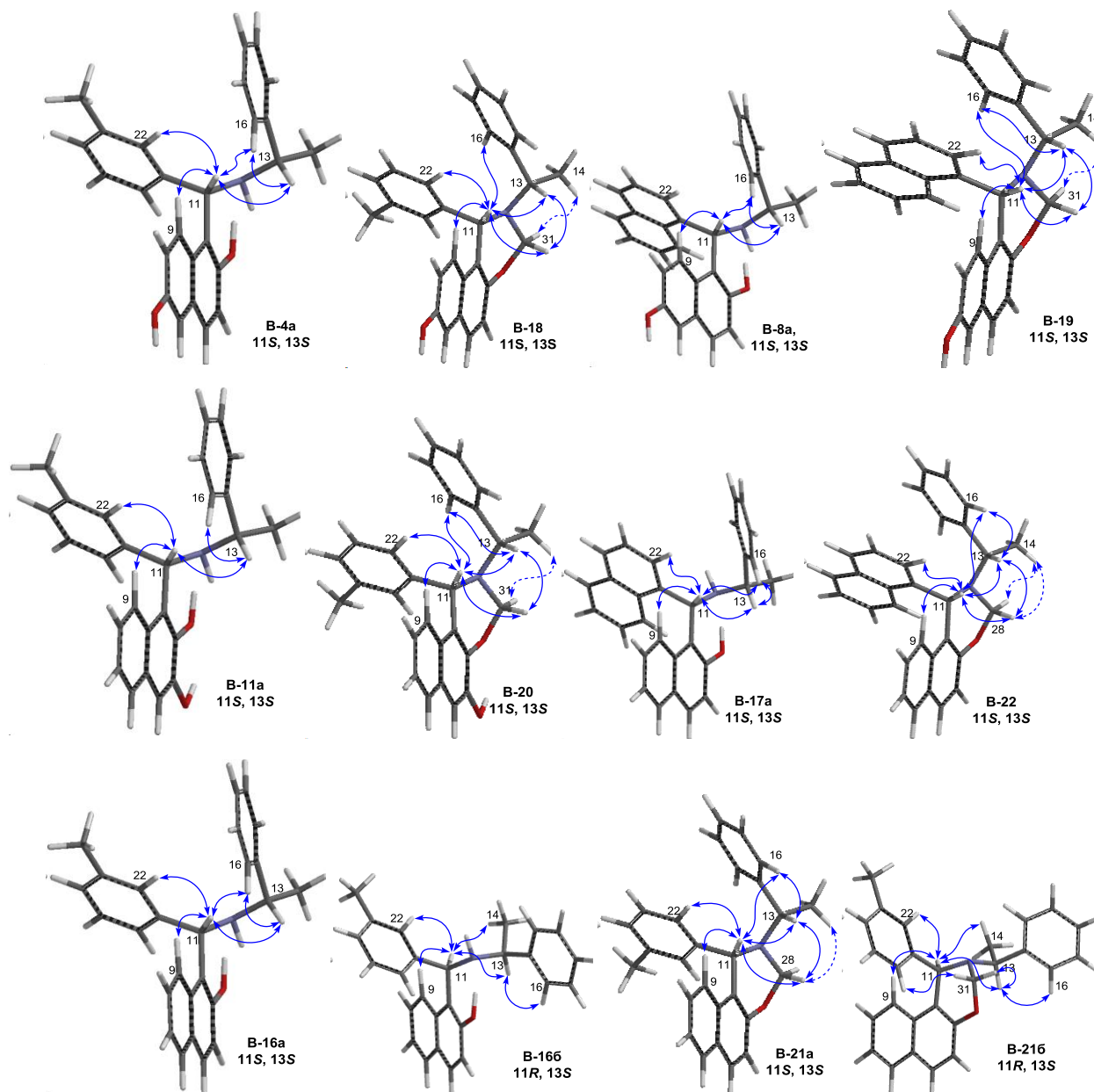
Следва да се отбележи, че рационалното получаване на аминанафтоли и оксазини посредством участието на формалдехид предоставя богати възможности за бъдещи синтети със структурно вариране с цел идентифициране на биологично активни съединения.

#### 4.2 Определяне на абсолютната конфигурация на новоформираните стереогенни центрове на синтезираните хирални аминокбензилнафтоли

При органични съединения чрез подходящи ЯМР експерименти с използване на ядрения ефект на *Overhauser*, е възможно да се получи информация за пространствената близост на определени интересувачи ни протони. Когато се интересуваме от стереогенен център и в конкретното съединение е налице ограничена молекулна подвижност, от пространствената близост на подходящи протони може да се извлече сравнително еднозначна информация и да се заключи за относителното разположение на атоми (или групи) около този център. По този начин може да се определи относителната му конфигурация. В настоящият раздел ще се представят най-съществените аргументи, позволили да се определят относителните конфигурации на новополучените аминокбензилнафтоли и съответстващите им оксизини, които от своя страна водят до правилно определяне и на абсолютните конфигурации, поради наличието на център с известна конфигурация в синтезираните структури (стереогенният център при аминокбензилната група от изходния амин). Този подход за определяне на конфигурация при новосъздадени стереогенни центрове е прилаган многократно и успешно в групата на *Димитров*.<sup>180-182</sup>

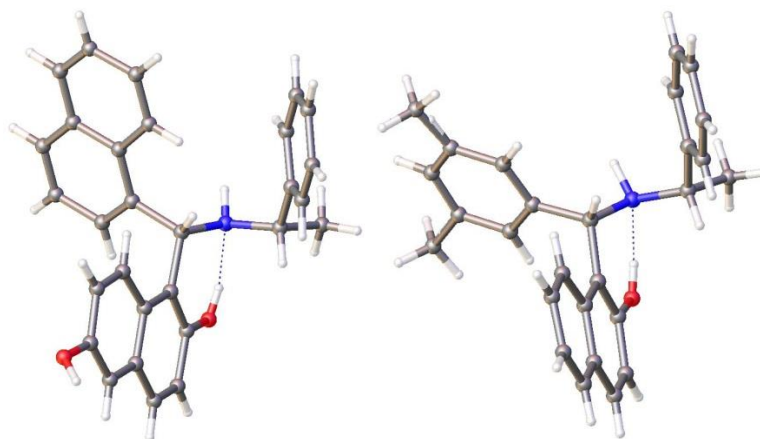
С помощта на NOESY спектри са определени протоните, които притежават пространствена близост с протона при стереогенния център C-11 (Фигура В-1). При всички синтезирани съединения се наблюдава близост на C(11)-H с *орто*-протон от ароматната група принадлежаща на алдехидната компонента, с псевдо *орто*-протон от нафтолната компонента, както и с C-H протона при стереогенния център на аминокбензил-компонентата. Тези данни не позволяват еднозначно да се определи относителната конфигурация при C-11. За определяне на конфигурацията при C-11 е необходимо да се знае относителното разположение на метиловата и фениловата групи, в рамките на разглежданите структури, произхождащи от аминокбензил-компонентата. Отговорът се дава еднозначно от пространствената близост на C(11)-H с *орто*-протона от фениловата група на аминокбензил-компонентата (както и последователността на близост C(11)-H/C(13)-H/ *орто*-протона от фениловата група на аминокбензил-компонентата), което е реализирано при формираните преобладаващи диастереоизомери; допълнително и еднозначно е и липсата на близост с метиловата група от аминокбензил-компонентата. Следователно при преобладаващо формираните диастереоизомери, новоформираният стереогенен център притежава *S*- конфигурация при известна *S*-конфигурация на вложения в кондензацията *S*-(-)-фенилетиламин. Обратно, при диастереоизомерите формираните в по-малки или незначителни количества е налице пространствено взаимодействие на C(11)-H с метиловата група от аминокбензил-компонентата

(структура **B-166**, Фиг. В-1; абсолютна конфигурация 11*R*,13*S*). Наблюдаваните пространствени близости на протони при синтезираните дихидрооксазини предоставят допълнителна и еднозначна информация чрез пространствените ефекти на CH<sub>2</sub>-протоните от оксазиновия пръстен, както е илюстрирано със стрелки на Фигура В-1. От наблюдаваните NOESY спектри следва да се направи заключението, че конформационната неподвижност на аминаптолите е съпоставима с тази при съответните оксазини. Вероятната причина е наличието на водородни връзки с участието на хидрокси- и amino-групите.



**Фигура В-1.** Най-важните пространствено близки протони (показани със стрелки) в структурите на получените аминаптоли и съответни оксазини, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират относителното разположение на заместителите около новоформирувания стереогенен център С-11.

Достоверността на предложения подход, получените резултати и представените изводи се потвърждава еднозначно от рентгеноструктурния анализ на монокристали на съединения **В-8а** и **В-16а**. Чрез рентгеновата дифракция е определена по независим метод абсолютната конфигурация на съединенията, която съвпада с тази определена чрез ЯМР експерименти. В допълнение еднозначно е определено формирането на водородни връзки, както е аргументирано по-горе.



**Фигура В-2.** Структури на **В-8а** и **В-16а**, получени чрез рентгенова дифракция



### 4.3 Енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди, катализирано от хирални аминобензилнафтоли

#### 4.3.1 Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди

Новополучените лиганди **B-4a**, **B-8a**, **B-11a**, **B-16a**, **B-17a**, **B-28**, **B-29** и **B-30** притежават подходяща структура и свойства, позволяващи да бъдат използвани като лиганди в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към бензалдехид, но също така и към други алдехиди (Схема В-12). При тази присъединителна реакция от алдехид **B-31**, чрез присъединяване на диетилцинк в присъствие на каталитични количества аминоалкохол (лиганд; обикновено около 3 молни %) могат да се получат енантиомерно чисти или обогатени вторични алкохоли от типа **B-32**. Следва да се подчертае, че първичният алкохол **B-33**, представен в схемата понякога е съпътстващ продукт на редукция на изходния алдехид и обикновено се получава при реакции с продължително реакционно време при не особено ефективните лиганди.

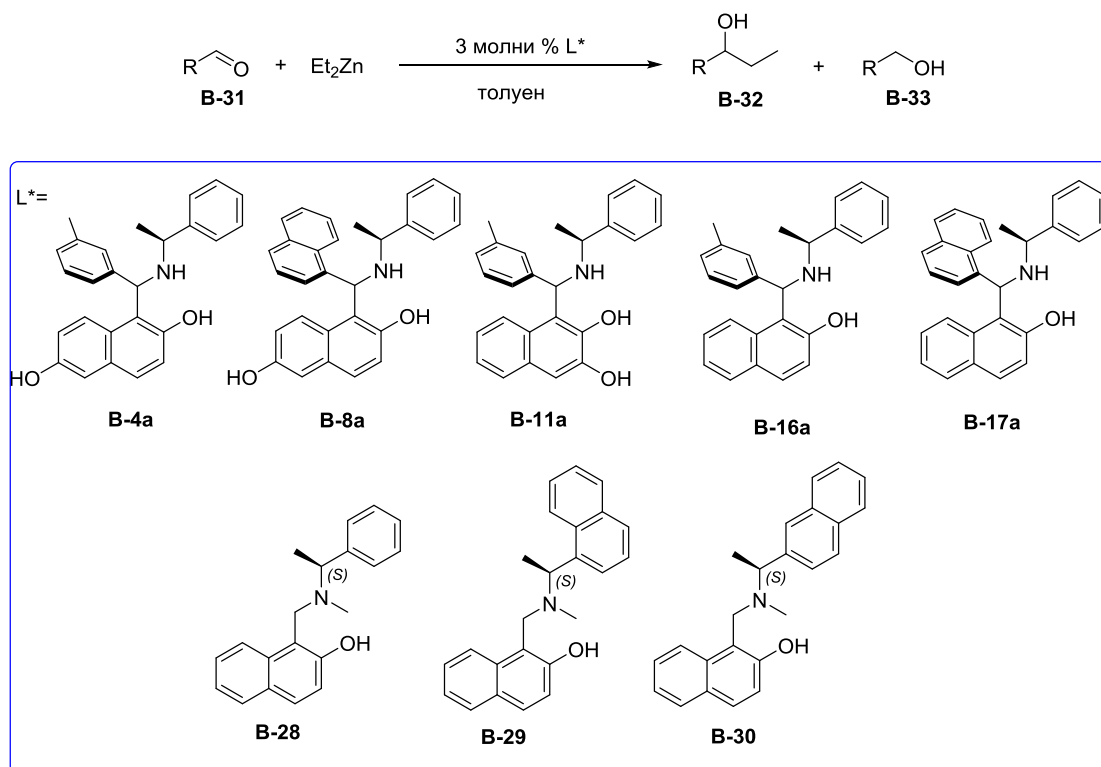


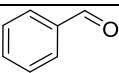
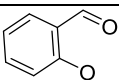
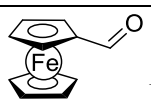
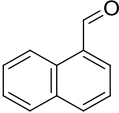
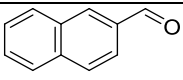
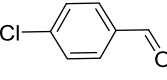
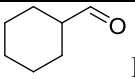
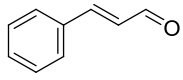
Схема В-12

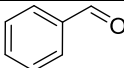
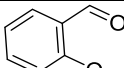
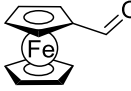
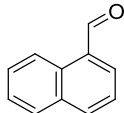
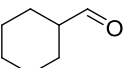
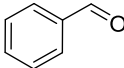
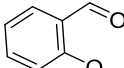
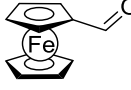
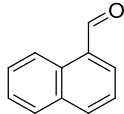
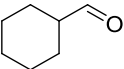
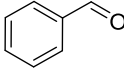
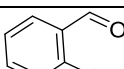
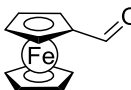
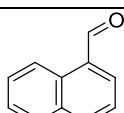
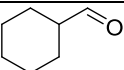
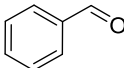
Принципно присъединителните реакции се провеждат както следва: към разтвор от 3 молни % на съответния лиганд (спрямо алдехида) в 4 мл толуен при  $0^\circ\text{C}$ , се добавя диетилцинк. Реакционната смес се бърка при  $0^\circ\text{C}$  за 30 мин., след което се охлажда до  $-25^\circ\text{C}$

и се добавя съответният алдехид. Сместа се оставя да се стопли до стайна температура и се бърка до изчерпване на алдехида, което се следи с помощта на тънкослойна хроматография (хексан/ТБМЕ = 2:1). След разработване на реакционната смес (хидролиза с наситен разтвор на  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), съответно полученият алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Енантиомерният излишък (ee) е определен чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при аналогични изследвания в групата на *Димитров* (хроматографски по време на задържане или по специфичен ъгъл на въртене).

Присъединителните реакции на диетилцинк към алдехиди **В-31а-з** (Таблица В-1), катализирани от синтезираните аминафтали (лиганди) протичат в повечето случаи с много добри добиви (60-90%) и продължителност типична за този тип реакции (24-90 часа).

**Таблица В-1** Енантиоселективно присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехиди, катализирано от аминобензилнафтали

	Алдехид	Лиганд	Реакционно време (часа)	Добив <sup>а</sup> (%) В-32а-з	ee (%), конфигурация <sup>б,в</sup>	Добив <sup>а</sup> (%) В-33а-з
1	 В-31а	В-4а	114	66	32 (R) <sup>б</sup>	—
2	 В-31б	В-4а	48	59	82 (R) <sup>б</sup>	14
3	 В-31в	В-4а	24	80	96 (R) <sup>б</sup>	—
4	 В-31г	В-4а	72	87	84 (R) <sup>б</sup>	—
5	 В-31д	В-4а	62	62	84 (R) <sup>б</sup>	—
6	 В-31е	В-4а	46	46	56 (R) <sup>б</sup>	—
7	 В-31ж	В-4а	62	62	85 (R) <sup>б</sup>	—
8	 В-31з	В-4а	59	59	44 (R) <sup>б</sup>	—

9	 <b>B-31a</b>	<b>B-8a</b>	144	88	73 (R) <sup>δ</sup>	—
10	 <b>B-31б</b>	<b>B-8a</b>	24	81	<b>95</b> (R) <sup>δ</sup>	—
11	 <b>B-31в</b>	<b>B-8a</b>	24	88	<b>98</b> (R) <sup>β</sup>	1
12	 <b>B-31г</b>	<b>B-8a</b>	72	78	<b>94</b> (R) <sup>δ</sup>	21
13	 <b>B-31ж</b>	<b>B-8a</b>	22	67	<b>89</b> (R) <sup>δ</sup>	—
14	 <b>B-31a</b>	<b>B-11a</b>	144	88	2 (-)	—
15	 <b>B-31б</b>	<b>B-11a</b>	96	70	13 (R) <sup>δ</sup>	—
16	 <b>B-31в</b>	<b>B-11a</b>	96	74	<b>80</b> (R) <sup>β</sup>	—
17	 <b>B-31г</b>	<b>B-11a</b>	114	51	2 (-)	31
18	 <b>B-31ж</b>	<b>B-11a</b>	48	41	14 (R) <sup>δ</sup>	1
19	 <b>B-31a</b>	<b>B-16a</b>	96	61	60 (R) <sup>δ</sup>	5
20	 <b>B-31б</b>	<b>B-16a</b>	27	77	<b>93</b> (R) <sup>δ</sup>	—
21	 <b>B-31в</b>	<b>B-16a</b>	28	88	<b>96</b> (R) <sup>β</sup>	—
22	 <b>B-31г</b>	<b>B-16a</b>	96	76	<b>90</b> (R) <sup>δ</sup>	23
23	 <b>B-31ж</b>	<b>B-16a</b>	24	96	<b>86</b> (R) <sup>δ</sup>	—
24	 <b>B-31a</b>	<b>B-17a</b>	144	88	18 (R) <sup>δ</sup>	—

25	<b>B-31б</b>	<b>B-17a</b>	24	80	<b>96 (R)<sup>б</sup></b>	8
26	<b>B-31в</b>	<b>B-17a</b>	17	85	<b>98 (R)<sup>в</sup></b>	—
27	<b>B-31г</b>	<b>B-17a</b>	72	83	<b>92 (R)<sup>б</sup></b>	—
28	<b>B-31ж</b>	<b>B-17a</b>	24	98	<b>91 (R)<sup>б</sup></b>	—
29	<b>B-31б</b>	<b>B-28</b>	24	68	0	—
30	<b>B-31д</b>	<b>B-28</b>	24	54	3 (R) <sup>б</sup>	—
31	<b>B-31б</b>	<b>B-29</b>	48	86	47 (R) <sup>б</sup>	—
32	<b>B-31д</b>	<b>B-29</b>	48	57	2 <sup>б</sup>	—
33	<b>B-31б</b>	<b>B-30</b>	24	64	24 (R) <sup>б</sup>	—
34	<b>B-31д</b>	<b>B-30</b>	72	36	14 (R) <sup>б</sup>	—

<sup>а</sup>Добивът е на продуктите изолирани в чист вид след колонна хроматография

<sup>б</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ГХ анализи

<sup>в</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ВЕТХ анализи.

Абсолютната конфигурация е определена чрез сравняване на специфичния ъгъл на въртене с литературните данни.

Най-високи енантиселективности на получените вторични алкохоли **B-32** (до 98% ee) са постигнати с лиганди **B-8a** (редове 10-12 в таб. В-1), **B-16a** (редове 20-22) и **B-17a** (редове 25-27) в присъединителните реакции към алдеhidите, съответно *орто*-метоксибензалдехид (**B-31б**), фeroценкарбалдехид (**B-31в**) и 1-нафталдехид (**B-31г**). В редица случаи енантиселективността надвишава 80% ee (напр. при лиганд **B-4a**, редове 2, 4 и 5) или е умерена, между 60-80% ee. Само при лиганд **B-11a** се наблюдават ниски стойности за енантиселективността на формиране на вторични алкохоли **B-32**, с едно изключение, а именно реакцията с фeroцен карбалдехид, при която се изолира вторичният алкохол **B-32в** с 80% енантиомерен излишък. Причина за наблюдаваните ниски енантиселективности с лиганд **B-11a** по всяка вероятност е наличието на втора ОН-група в непосредствена близост 2-нафтолната хидрокси група, която, заедно с азотния атом, участва във формирането на

каталитичния комплекс. Вероятно тази близост е свързана с конкурентна реакция на свързване с Zn-атом (при формирането на каталитичния комплекс) и по този начин се променя хода на асиметричния катализ. В литературата има множество примери за присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехиди, катализирани от диоли, но в тези случаи е необходимо използването и на  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ,<sup>60,183,181</sup> за да се постигне добра асиметрична индукция.

Най-показателно за ефективността на синтезираните аминокбензилнафтоли като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, е присъединяването към циклохексил карбалдехид, протичащо с лиганди **V-4a**, **V-8a**, **V-16a** и **V-17a** с енантиселективност над 80%. Тук следва да се отбележи, че обикновено трудно се постигат високи енантиселективности на присъединителните реакции към алифатни алдехиди. При всички изучени случаи, при вторичните алкохоли **V-32** се формира преобладаващо *R*-енантиомерът. Това очевидно се дължи на структурата на лигандите, при които наблюдаваме един и същи тип хиралност по отношение на конфигурацията.

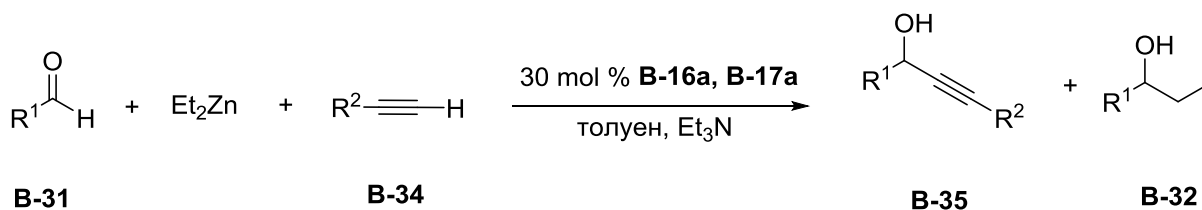
Аминокбензилнафтолите **V-28**, **V-29**, **V-30** са приложени в каталитични количества в реакцията за присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехиди, като се изолират продуктите **V-32** с добри добиви (ред 29-34), но нискък енантиселективен излишък, като най-високата постигната стойност е от 47% ее (ред 31).

В някои от случаите на присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехидите **V-31a-z** се наблюдава формирането на редукционния продукт, алкохол **V-33** (Таб. V-1, редове 2, 11, 12, 17-19, 22 и 25), дори в значителни количества. От представените в таблицата данни за ефективността на лигандите и продължителността на реакциите не може да се заключи, че формирането на **V-33** е резултат от продължителни реакции на неефективни катализатори. Всяка дискусия на базата на наличните данни би била спекулативна.

#### 4.3.2 Енантиселективно присъединяване на алкинцинкови реагенти към алдехиди

Получените хирални аминокбензилни алкохоли **V-16a** и **V-17a** притежават подходяща структура и свойства, позволяващи да бъдат използвани като лиганди в реакцията за енантиселективно присъединяване на алкинцинкови реагенти към различни алдехиди (Схема V-13). Алкинцинковите реагенти се получават *in situ* от диетилцинк и алкин по известни методики. От предходните резултати, като се сравнят съответно лиганди **V-4a** и **V-8a** с **V-16a** и **V-17a**, които се различават само по допълнителната ОН-група в положение 6 на нафталеновото ядро (при **V-4a** и **V-8a**), може да се направи извода, че тази ОН-група не влияе

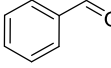
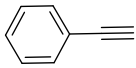
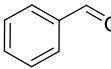
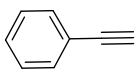
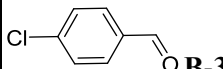
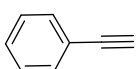
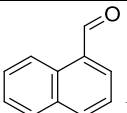
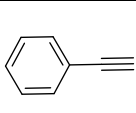
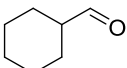
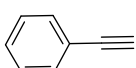
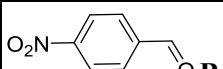
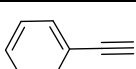
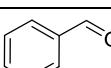
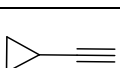
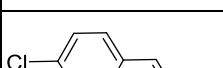

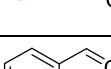
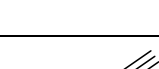
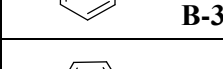
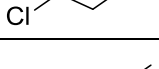
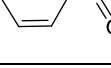
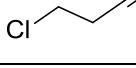
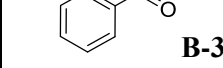
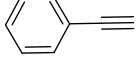
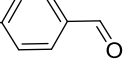
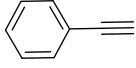
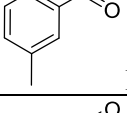
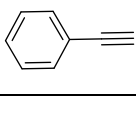
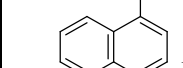
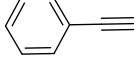
съществено върху ефективността на лигандите да катализират енантиселективно присъединяването на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към алдехиди. Поради това решихме реакциите за енантиселективно присъединяване на алкинилцинкови реагенти към алдехиди да се осъществи само с лигандите **B-16a** и **B-17a**. При провеждане на реакциите представени принципно в Схема В-13, формирането на алкинцинковия реагент предхожда желаната присъединителна реакция, която води до образуването на продукт от типа на **B-35**. Трябва да се има предвид, обаче, че при непълен обмен на една от етиловите групи от  $\text{Et}_2\text{Zn}$  с алкинова група, в реакционната смес може да присъства значително количество нереагирал диетилцинк. Тогава е логично да се очаква и продукт на присъединяване на  $\text{Et}_2\text{Zn}$  към съответния алдехид с образуване на вторичен алкохол **B-32**.



### Схема В-13

Принципно присъединителните реакции се провеждат както следва: към разтвор от 30 молни % на съответния лиганд (спрямо алдехида) в 4 мл толуен при стайна температура, се добавя диетилцинк и триетиламин, и реакционната смес се бърка 1 час. След това се добавя алкина и бъркането продължава още 2 часа; следва охлаждане до  $0^\circ\text{C}$  и добавяне на съответния алдехид. Сместа се оставя да се стопли до стайна температура и се бърка до изчерпване на алдехида, което се следи с помощта на тънкослойна хроматография (хексан/ТБМЕ = 5:1). След разработване на реакционната смес (хидролиза с наситен разтвор на  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), полученият алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Енантиомерният излишък (ee) е определен чрез високо ефективна течна, респективно газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените алкохоли се определи чрез сравняване на резултатите (време на задържане и/или специфичен ъгъл на въртене) с тези получени при аналогични изследвания.

**Таблица В-2** Енантиселективно присъединяване на алкинцинкови съединения към алдехиди, катализирано от аминобензилнафтоли

	Алдеhid $R^1CHO$	Алкин	Лиганд	Добив <sup>a</sup> на В-35 (%)	ee <sup>b</sup> на В-35 (%)	Добив <sup>a</sup> на В-32 (%)
1	 В-31а		В-16а	99	38	—
2	 В-31а		В-16а (без Et <sub>3</sub> N)	88	10	11
3	 В-31е		В-16а	58	39	27
4	 В-31г		В-16а	98	16	—
5	 В-31ж		В-16а	99	26	—
6	 В-31и		В-16а	23	50	—
7	 В-31а		В-16а	98	10	2 (50% ee)
8	 В-31е		В-16а	56	31	25
9	 В-31а		В-16а	60	10	40 (55 ee)
10	 В-31е		В-16а	45	25	29 (43 ee)
11	 В-31а		В-17а	66	12	—
12	 В-31е		В-17а	56	9	19
13	 В-31й		В-17а	52	11	21
14	 В-31г		В-17а	81	8	15
15	 В-31д		В-17а	57	15	41

16	<b>B-31ж</b>		<b>B-17a</b>	45	25	17
17	<b>B-31e</b>		<b>B-17a</b>	75	5	25

<sup>a</sup>Добивът е определен е определен спрямо продуктите изолирани в чист вид след колонна хроматография

<sup>b</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ВЕТХ анализи.

Абсолютната конфигурация е определена чрез сравняване с литературните данни.

От таблицата се вижда, че присъединяването на алкинилцинковото съединение, получено от фенилацетилен, към алдехиди катализирано от лиганд **B-16a** протича с добри до високи добиви (в някои случаи до 99%, ред 1). При присъединяване към *p*-нитробензалдехид добивът на реакцията рязко спада на 23% (ред 6). Реакционното време варира от 24 до 68 часа. Интересно е да се отбележи, че при присъединяване на фенилацетиленид-Zn-реагент към бензалдехид в отсъствие на триетиламин, реакционното време се увеличава на 68 часа (с Et<sub>3</sub>N времетраенето е 24 часа), а добива и енантиселективността намаляват (Таблица В-2, редове 1 и 2). Това може да се дължи на недостатъчно активиране на фенилацетилена, което пречи на формирането на алкин-Zn-реагент, в резултат на което добивът на **B-35a** намалява и се образува страничният продукт **B-32a**. Най-висока асиметрична индукция се регистрира в случая с 4-нитробензалдехид (50% ее, ред 6), но за сметка на най-ниския наблюдаван добив (23%). Не разполагаме с достатъчно данни за да се обясни това наблюдение.

Проведени са реакции и с различно заместени алкинцинкови реагенти (Таблица В-2, редове 6-10). За алдехидна компонента са избрани бензалдехид (**B-31a**) и *p*-хлорбензалдехид (**B-31e**). При присъединителните реакции се наблюдават умерени до добри добиви и ниска енантиселективност. При тези експерименти формирането на алкинцинковия реагент очевидно е непълно, поради което се наблюдават значителни количества от конкурентните продукти **B-32** на присъединяване на диетилцинк.

Присъединяването на алкинилцинкови съединения към алдехиди, катализирано от лиганд **B-17a** протича с добри до високи добиви (81% с 1-нафталдеhid, ред 14). Реакционното време варира от 22 до 48 часа. При реакцията на присъединяване към ароматни алдехиди енантиомерният излишък, който се наблюдава е нисък и варира от 8 до 15% ее. Най-висока асиметрична индукция с този лиганд е регистрирана в случая с циклохексилкарбалдехид (25% ее, ред 16). В почти всички случаи са изолирани продуктите **B-32**, формирани посредством конкурентната реакция на присъединяване на диетилцинк.



#### 4.4 Синтез на функционализирани хетеро [5]хелицени

##### 4.4.1 Реакционна схема за получаване на функционализиран прекурсор за синтез на хетеро [5]хелицени

Подходът за създаването на функционализирани [5]хелицени се състои във въвеждане на подходящ заместител в структурата на прекурсора, който се използва за синтез и на [6]хелицени, но който е подходящ и за получаване на планираните структури. Усилията бяха насочени към функционализирането на позиция в изходните съединения, която би довела до възможности за въвеждане на заместители в крайните хелиценови структури, които не са достъпни по познатите методи (Схема Н-1). Поради това се насочихме към въвеждане на Br атом още в изходните съединения, което би позволило в подходящ етап на синтеза да осъществим реакция на *Suzuki* с различни фенил и стирилбороновы киселини.

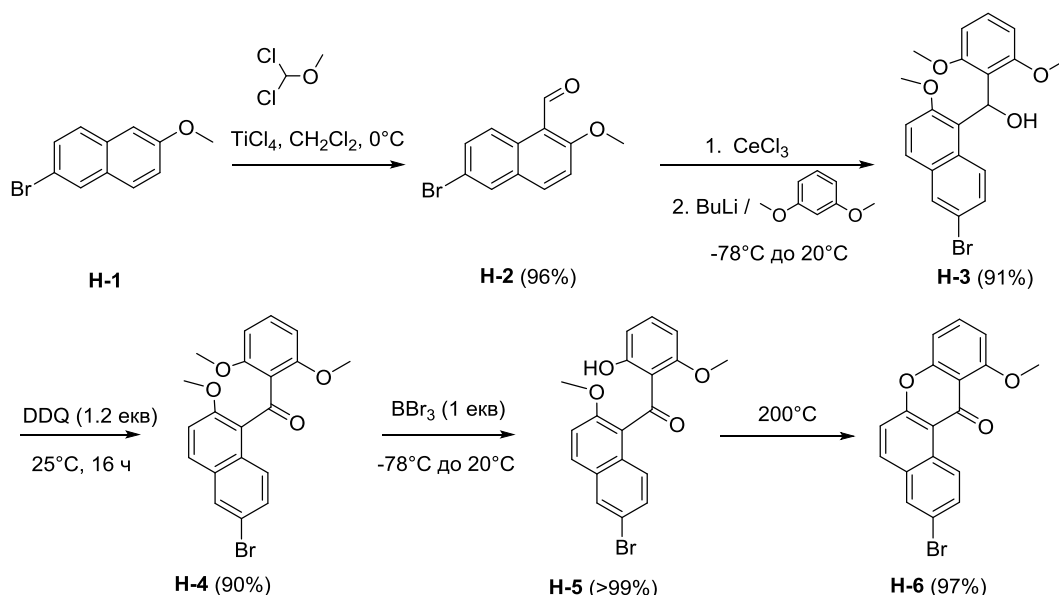


Схема Н-1

За изходно съединения в нашата реакционна схема беше избран търговският продукт 2-бромо-6-метоксинафтаген (**Н-1**) с идеята, че при успешен синтез можем да получим хелицени заместени на трета позиция в периферията. Търговският продукт **Н-1** се формилира по вече описана в литературата процедура с дихлорометоксиметан и титанов тетрафторид в метилен хлорид при 0°C.<sup>184</sup> След това реакционната смес се мие с разтвор на солна киселина, суши се с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява под вакуум. Продуктът **Н-2** се изолира с 96% добив, без да е необходимо допълнително пречистване.

Следващата стъпка от реакционната схема е синтезът на **H-3**. За целта първоначално се генерира органолитиево съединение от 1,3-диметоксибензен и *n*-BuLi. Паралелно се осъществява активиране на алдехидната група на **H-2** с помощта на безводен CeCl<sub>3</sub> по метода на *Димитров*.<sup>185</sup> Следва прибавяне на 1.2 екв. от литиирания 1,3-диметоксибензен към **H-2** с активирана алдехидна група. При така проведената реакция продукт **H-3** се получава с 35% добив, което е незадоволително. Използването на 2.5 екв. литиран 1,3-диметоксибензен повиши значително добива на реакцията на 91%. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография до пълното изразходване на изходното вещество. След 8 часа се добавя вода към реакционната смес, за да се хидролизират останалите литиеви реагенти. Екстрахира се няколкократно с метилен хлорид и се мие с вода. Суши се с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява под вакуум. Продуктът **H-3** се мие с диетилов етер и след това се изолира с 91% добив без да е необходимо допълнително пречистване.

Хидроксилната група в **H-3** лесно се окислява до карбонилна (кетон **H-4**) при използване на дицианодихлоро хиолин (DDQ). Реакцията се провежда в метилен хлорид на стайна температура при постоянно разбъркване за 24 часа. За да се изолира **H-4** в чист вид е много важно многократното миене на реакционната смес с вода до пълно обезцветяване на водния слой. Суши се с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява под вакуум. Продуктът **H-4** се изолира с 90% добив като жълт прах и е достатъчно чист, за да се вложи в следващата реакция.

Следващата стъпка в реакционната схема е селективно деметилиране на една от метокси групите. Предизвикателство е деметилирането само на една от трите метокси групи, което в този случай протече селективно с получаване само на един региоизомер. За целта към кетона **H-4** се добавя 1 екв. VBr<sub>3</sub> при -78°C в метилен хлорид, като реакционната смес се оставя 30 минути при тази температура, а след това се стопля до стайна температура. След още един час реакционната смес се мие с 1M HCl. Органичната фаза се суши се с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява под вакуум. След така проведената реакция се изолира само продукт (**H-5**) на частично деметилиране, като само едната от трите метоксигрупи (тази в диметоксибензеновия пръстен) се трансформира в ОН-група. Продуктът **H-5** се изолира с количествен добив.

Циклизацията на **H-5** до **H-6**, които е ключов краен продукт в представената реакционна схема, се осъществява при нагряване на деметилирания продукт **H-5** на 200°C за 6 часа в отворена колба без разтворител. Продуктът **H-6** се получава с количествен добив (97%) и в достатъчно чист вид, без да е необходимо допълнително пречистване.

Когато реакционната последователност, представена в Схема **H-1** се изпълни с 10 г. изходен продукт **H-1**, добивите на всяка стъпка са над 90% освен при получаването на

съединение **H-3** (получават се 12.25 г., което е 75% добив). Следва да се подчертае, че от 10 г. **H-1** се получават 9.43 г. краен продукт **H-6**, като тоталният добив е 63%, като на никоя от петте стъпки на синтеза не се използват хроматографски методи за пречистване (вж. експериментална част). Основно предимство на разработения метод е, че продуктите се получават в чист вид с обикновено измиване. Всички продукти са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC и COSY ЯМР-спектри, мас-спектри и инфрачервена спектроскопия.

Ключовото съединение **H-6** може да се използва за синтез на функционализирани хетерохелицени посредством различни синтетични варианти. В Схема **H-2** са обобщени принципните възможности, към които се насочихме в настоящия труд.

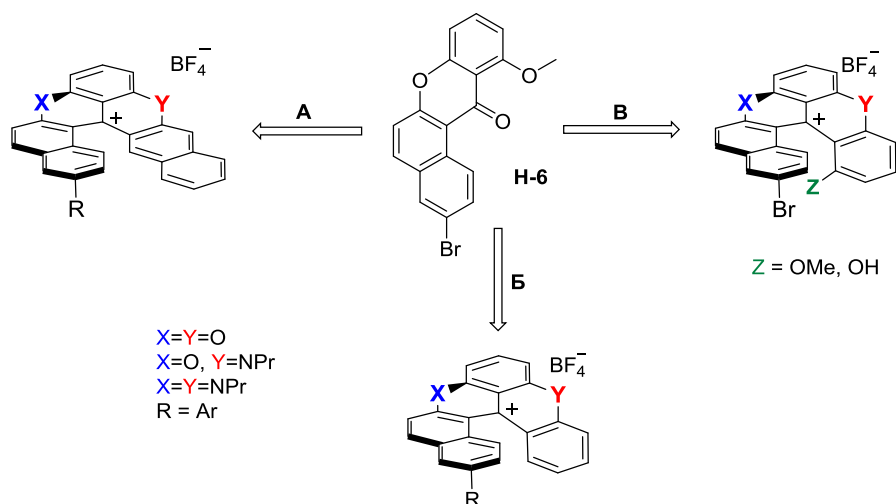


Схема **H-2**

Синтетични възможности:

- Вариант А** – прекурсора **H-6** се използва в реакции с арил боронови киселини (реакция на *Suzuki*) и по този начин бромният атом се заменя с подходящ арилен заместител; след това към карбонилната група на арил-функционализираните производни може да се присъедини метоксинафтил литий (или друг подходящ арил-литиев реагент). След провеждане на реакция на циклизация до получаване на диокса хелицени и формиране на хелиценови карбокатиони може да се проведе последваща замяна на кислородните атоми с азотни и формиране на аза-окса- и ди-аза-[6]хелицени.

- Вариант Б** – присъединяване на метоксифенил литий към **Н-6**, получаване на бром-заместени хетероцикленни [5]хелиценови производни и последваща функционализация посредством реакции с арил боронови киселини (реакция на *Suzuki*).
- Вариант В** – присъединяване на диметоксифенил литий към **Н-6** и получаване на бром-заместени хетероцикленни [5]хелиценови производни с допълнителна метокси или хидрокси група в другото ароматно ядро.

#### 4.4.2 Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2-метоксинафтил литий към арил-функционализирани прекурсори, получени от съединение **Н-6**

В осъществяване на синтетичната стратегия представена като **Вариант А** (Схема Н-2) с помощта на паладий катализирани реакции с фенилборонови киселини при условията на реакция на *Suzuki* бяха получени с добри добиви арил-функционализираните прекурсори **Н-8а-г**. Продуктите са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC и NOESY спектри, мас-спектрометрия и инфрачервена спектроскопия.

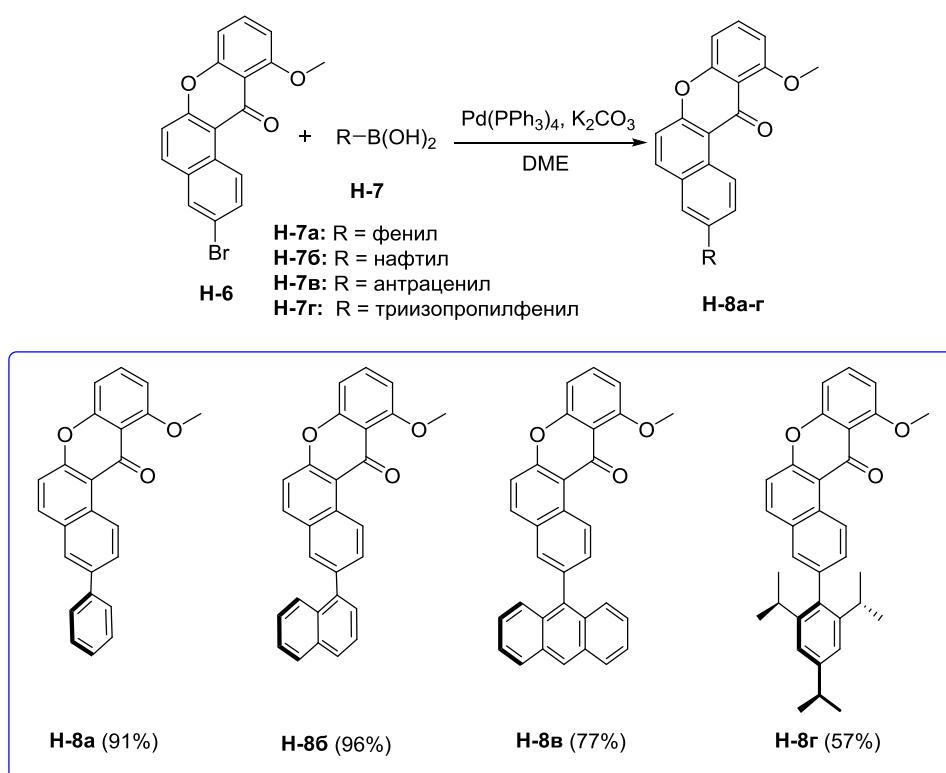


Схема Н-3

Първоначално беше планирано да се приложат съединенията **H-6** и **H-8a-г** като прекурсори за получаване на функционализирани хетеро хелицени чрез присъединяване на 1-литий-2-метокси-нафтаден към кетоните **H-6** и **H-8a-г** последвано от циклизация. Реагентът 1-литий-2-метокси-нафтаден се получава *in situ* посредством реакция на 2-метокси нафтаден с бутил литий и обикновено се очаква литирането да се извърши в 1-ва позиция (Схема H-4). Възможно е реакцията на литиране да се извърши изцяло във 3-та позиция, като причините за това не са напълно изяснени.<sup>186</sup> Следователно, възможно е да се реализират два структурни варианта **A** и **B**, в зависимост от литирането на 2-метокси нафтадена, както е показано на Схема-H-4.

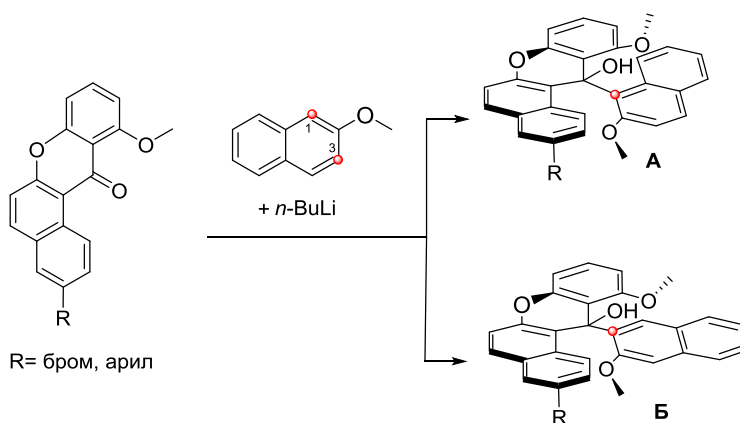


Схема H-4

При проведените от нас експерименти реакцията на литиране на 2-метокси нафтадена протече с пълно металиране на 3-та позиция. Проведени са реакции на присъединяване на получения (3-метоксинафтаден-2-ил)литий към функционализираните кетони **H-6**, **H-8a** и **H-8b** (Схема H-5).

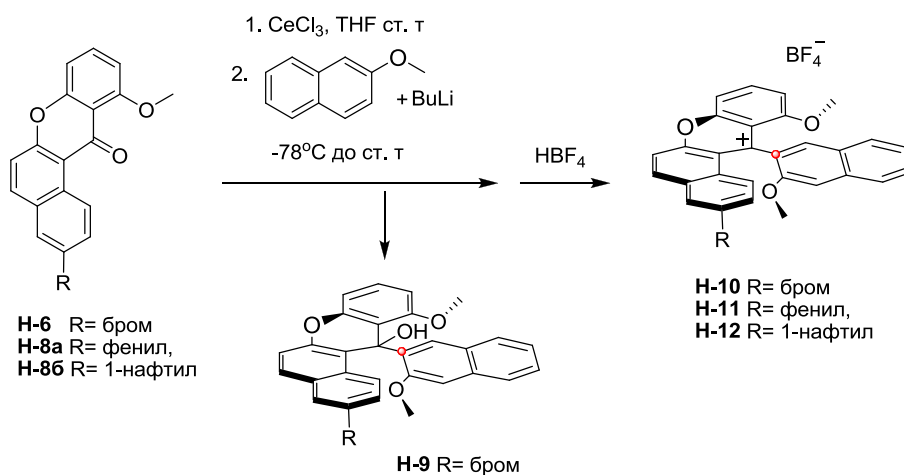
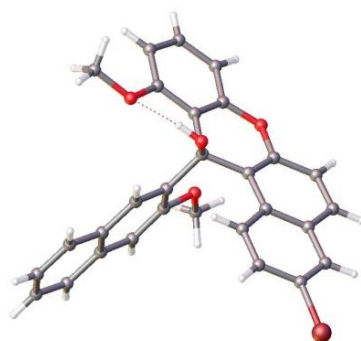


Схема H-5

За успешно провеждане на присъединителните реакции е необходимо карбонилната група на съединения **H-6**, **H-8a** и **H-8b** да се активира с помощта на безводен  $\text{CeCl}_3$  по метода на *Димитров*,<sup>185</sup> след което се прибавят 1.2 екв. от предварително генерирания (3-метоксинафтаден-2-ил)литий. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография до пълното изразходване на изходния кетон. След хидролиза и екстракция с метилен хлорид, органичният слой се суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , изпарява се под вакуум и след това се мие с  $\text{Et}_2\text{O}$ . Получения карбинол не се изолира в чист вид, а се влага в реакция за генериране на съответния карбокатион с помощта на тетрафлуороборна киселина ( $\text{HBF}_4$ ). Добивите на получените катионни продукти **H-11** и **H-12** са над 90%. Тези съединения са действителните предшественици за получаването на хетеро [5]хелицени. Синтезираните продукти са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY експерименти и мас-спектрометрия.

В случая на бромното производно беше изолиран карбинолът **H-9** (91%), който е охарактеризиран с  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY експерименти и мас-спектрометрия. Структурата на това съединение е потвърдена еднозначно чрез рентгеноструктурен анализ (Фиг. H-1). Следва да се отбележи, че от карбинола **H-9**, генерирането на съответния катионен продукт **H-10** става с превръщане не по-високо от 50%. Поради това експериментите за циклизация се провеждат в този случай на базата на смеси от **H-9** и **H-10**.



**Фигура H-1.** Структура на **H-9**, получена чрез рентгенова дифракция

За да се синтезират хетеро [5]хелицени е необходимо при съединенията **H-10**, **H-11** и **H-12** да се реализира втори оксо-мост като чрез провеждане на реакция с участие на двете формално *орто*-разположени метокси групи биха се формирали съответните диокса [5]хелицени. При всички опити за синтез на хетеро [5]хелицени са използвани синтетични процедури изпробвани вече при получаване на [4]хелицени и [6]хелицени.

Експериментите за формиране при съединения **H-10**, **H-11** и **H-12** на оксо-мост чрез пиридин хидрохлорид и нагряване (по аналогия с получаването на диокса [6]хелицени) или посредством процедурата с LiI (описана при синтеза на диокса [4]хелицени) не доведоха до получаване на диокса [5]хелицени от типа на **H-13**. С помощта на мас-спектри бяха детектирани маси, свидетелстващи за вероятно формиране на продукти от типа на **H-13**, но са регистрирани преди всичко множество продукти на разлагане.

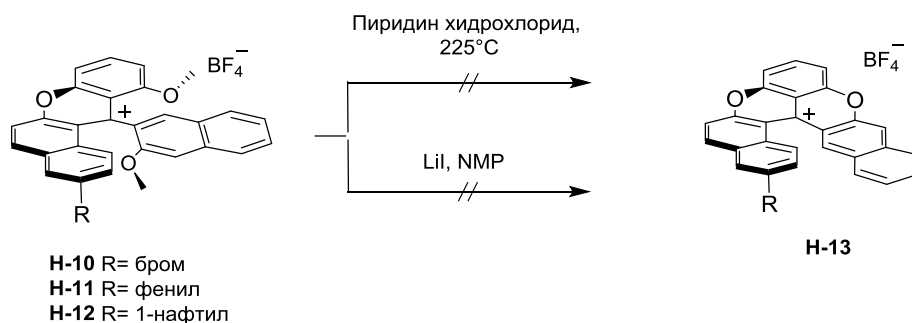


Схема H-6

След тези неуспешни опити за синтез на диокса [5]хелицени, беше направен опит използвайки съединение **H-6** като изходно, да се подпомогне възможното формиране на оксо-мост чрез предварителна замяна на една от метокси групите с хидрокси група (Схема H-7). Това се осъществява чрез реакция на **H-6** с  $\text{BBr}_3$ , след което се провежда вече описаната синтетична последователност до образуването на катионния продукт **H-16**. Опитите за получаване на продукт от типа на **H-13** ( $\text{R} = \text{Br}$ ) и в този случай бяха неуспешни.

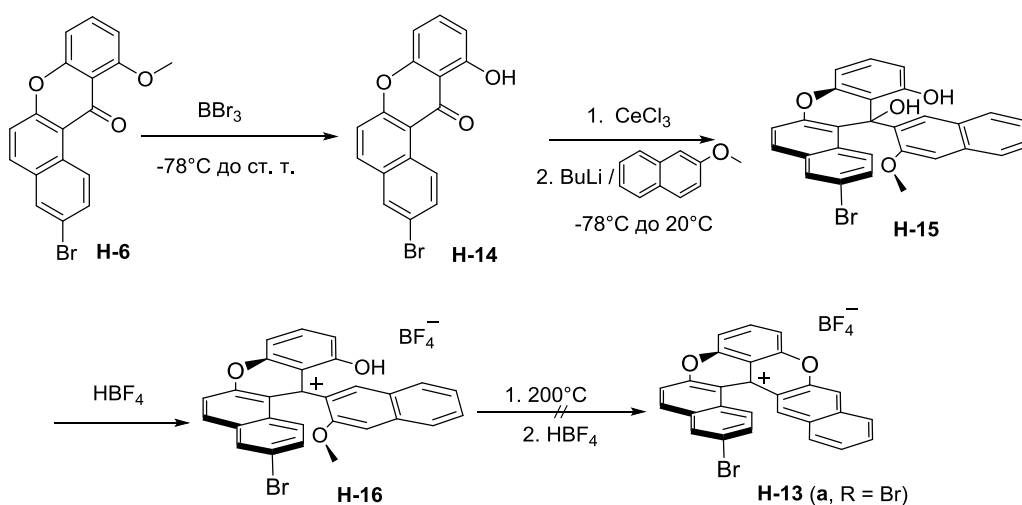


Схема H-7

Неуспешни се оказаха и всички опити да се синтезират от съединенията **H-10**, **H-11** и **H-12** съответните аза-окса или диокса [5]хелицени от типа **H-17**, чрез реакции с подходящи амини, съгласно процедури, приложени за получаването на [6]хелицени (Схема Н-8).

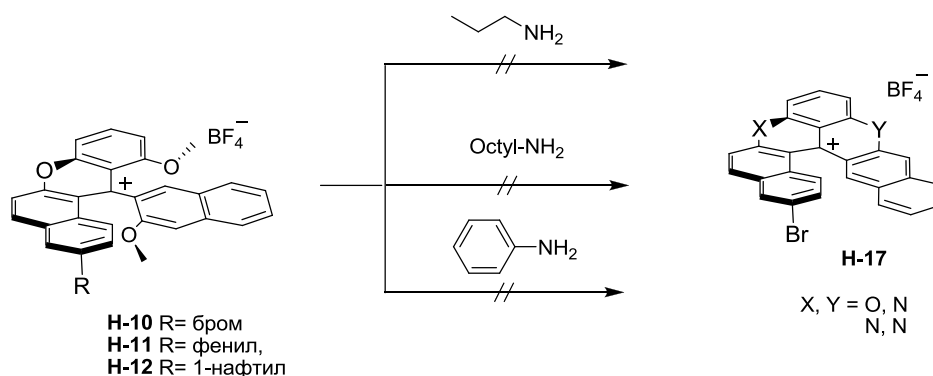
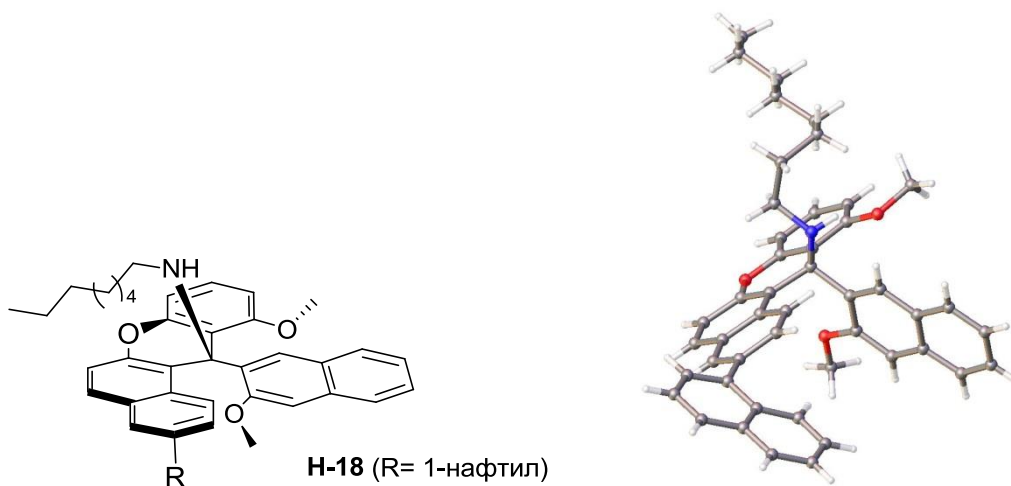


Схема Н-8

Интересен резултат се получи при провеждането на реакции с октиламин. При реакцията на октиламина с **H-12** и използването на ацетонитрил като разтворител е изолиран продукта **H-18**, формиран в резултат на атаката на амина към електрофилния център. С помощта на рентгеноструктурен анализ е доказана еднозначно структурата на този продукт (Фиг. Н-2).



Фигура Н-2. Структура на **H-18**, получена чрез рентгенова дифракция



#### 4.4.3 Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2-метоксифенил литий към бром-функционализирания прекурсор **H-6**

След неуспешните опити за получаване на хетеро [5]хелицени, посредством присъединяване на (3-метоксинафтаден-2-ил)литий към прекурсора **H-6** и следващи реакции на циклизация чрез образуване на оксо-мост, интерпретирахме причините за неуспеха съсдействието на стерични фактори. Поради това се насочихме към аналогични реакции с участието на 2-метоксифенил литий.

##### 4.4.3.1 Присъединяване на 2-метоксифенил литий към **H-6** и получаване на бром заместен диокса [5]хелицен

Генерирането *in situ* на 2-метоксифенил литий се извършва лесно по стандартни процедури. Присъединителните реакции на този реагент към кетона **H-6** и в този случай се провеждат след предварително активиране с безводен  $\text{CeCl}_3$ . Ходът на реакцията се контролира с тънкослойна хроматография до изчерпване на изходния **H-6**. След хидролиза и стандартна обработка, суровата реакционна смес се мие с  $\text{Et}_2\text{O}$  (процедура за пречистване) при което се изолира карбинолът **H-19**. В зависимост от качеството на безводния  $\text{CeCl}_3$  добивите на **H-19** достигат до 91%.

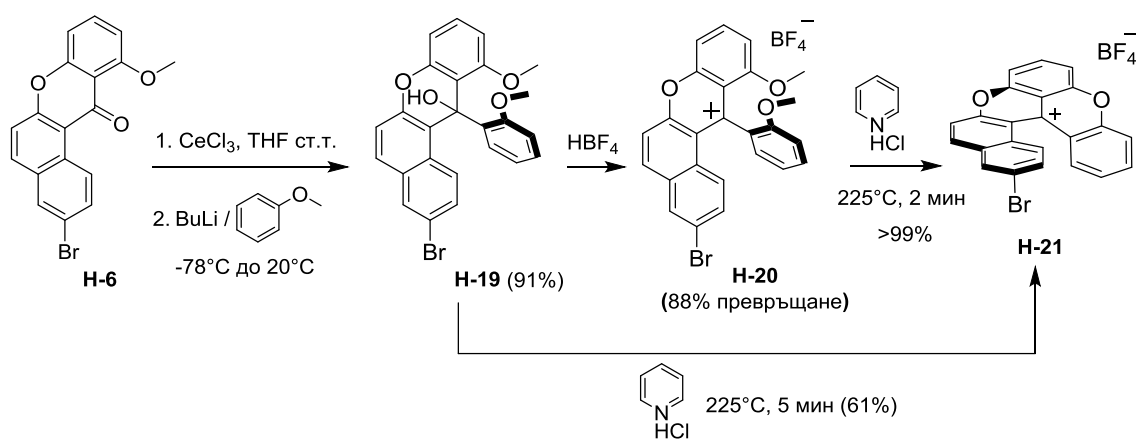
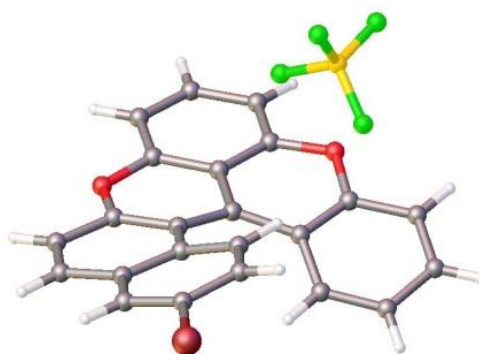


Схема H-9

В следваща реакция с тетрафлуороборна киселина се генерира карбокатионът **H-20**, които се формира непълно и поради това винаги съдържа нереагирал **H-19**. Вероятната причина за това е слабата разтворимост на карбинола **H-19**. Следва да се отбележи, че неговото присъствие не пречи на следващата реакция на циклизация чрез формиране на

оксо-мост до желания диоксида [5]хелицен **H-21**, която протича бързо и количествено. Чрез допълнителен експеримент се доказва възможността за директна циклизация на **H-19** до **H-21**, но и в този случай се наблюдава нереагирал карбинол **H-19**. Неговото съдържане в крайния продукт **H-21** може да достигне до 8%. Следва да се отбележи, че досега в литературата са известни само два примера за получени диоксида хелицени, а именно съответните [4] и [6]хелицени.

Продуктите са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY спектри, мас-спектри и инфрачервена спектроскопия. Диоксида [5]хелиценът **H-21** е кристално съединение и след изолиране на монокристал беше възможно да се докаже структурата посредством рентгенова дифракция (Фиг. H-3).



**Фигура H-3.** Структура на **H-21**, получена чрез рентгенова дифракция (на фигурата е показан P-енантиомерът)

На това място е целесъобразно да се направят някои пояснения относно стереохимията на катионните [5]хелицени. Катионният централен въглероден атом е в планарна конфигурация и хиралността на молекулата се осъществява чрез вътрешна деформация, по стерични причини, предизвикваща спирална подредба на елементите на структурата около ос, преминаваща перпендикулярно през планарния C-атом. В този случай молекулната хиралност е вътрешно присъща (английският термин, който се употребява е *intrinsic*). Не е такъв случаят с неутралните [5]хелицени, когато централният C-атом е с 4 различни заместителя и е тетраедричен. Тогава осевата хиралност е резултат на вътрешна деформация, предизвикана от тетраедричността на централния атом (примери за това ще бъдат представени по-долу в изложението).

Със синтеза на съединения **H-20** и **H-21** се отварят многостранни възможности за структурни вариации. На първо място бромният атом може да се замества с подходящи

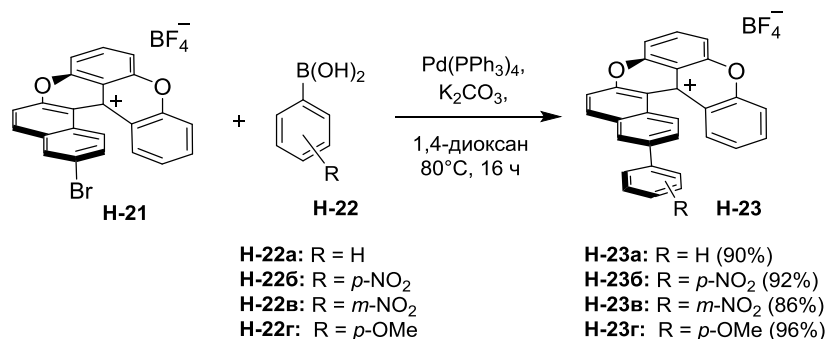
органични групи до функционализирани диокса [5]хелицени. Чрез реакции с подходящи амини от съединения **H-20** и **H-21** биха могли да се синтезират аза-окса- и диаза [5]хелицени.

#### 4.4.3.2 Функционализиране на бром-заместен диокса [5]хелицен **H-21** чрез провеждане на паладий катализирани реакции

Синтезът на диокса [5]хелицен **H-21** с отличен добив и в препаративни количества, предоставя възможности за по-нататъшни трансформации посредством паладий катализирани реакции с образуване на С-С-връзки и въвеждане на заместители с подходящи електроннодонорни или електронноакцепторни свойства.

##### 4.4.3.2.1 Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен с фенилборонови киселини (реакция на *Suzuki*)

Проведени са серия от успешни реакции на **H-21** с арил боронови киселини по протокол на реакция на *Suzuki*. Оптимизирани са условията за максимално превръщане на изходния хелицен и получаване на функционализирани катионни диокса [5]хелицени от типа **H-23** (Схема H-10).



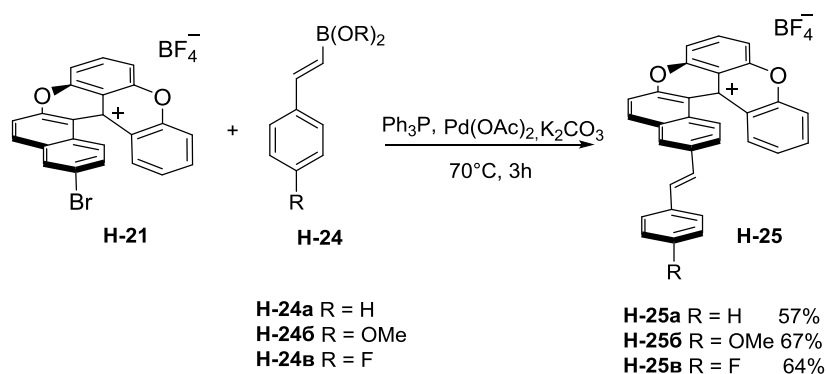
**Схема H-10**

Реакциите се провежда в диоксан в инертна атмосфера от азот. Приготвя се смес от **H-21**, съответната фенилборонова киселина **H-22**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и към нея се добавя K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> разтворен във вода. Реакционната смес се нагрява на 80°C за 2 часа. Суровата смес се екстрахира с метилен хлорид и се мие с 1M разтвор на HBF<sub>4</sub>, след което се утаява с диетилов етер. Във всички случаи реакциите протичат с количествено изразходване на изходния карбокатион **H-21**. Продуктите **H-23** са твърди вещества с цветове в диапазона от червен до виолетов и са изолирани с отлични добиви. Охарактеризирани са с помощта на <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C,

HSQC, HMBC и NOESY ЯМР-експерименти, мас-спектрометрия и инфрачервена спектроскопия.

#### 4.4.3.2 Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен със стирилборонови киселини

За да се изучи влиянието на заместителя в периферията на хетеро [5]хелицените е удачно да се синтезира серия от съединения с възможно разнообразни заместители. За целта са проведени реакции на диокса [5]хелицена **H-21** със заместени стирил боронови производни от типа на **H-24** (Схема H-11).

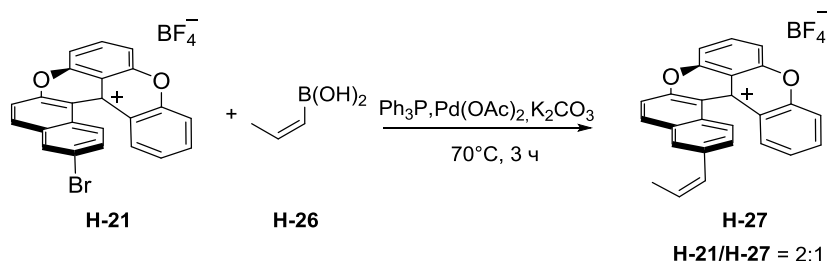


**Схема H-11**

Реакциите се провеждат при условия, аналогични на тези, описани по-горе – към смес от **H-21**, палладиев ацетат,  $\text{PPh}_3$  и стирилборонова киселина в диоксан в инертна атмосфера от азот, се добавя  $\text{K}_2\text{CO}_3$  разтворен във вода. Реакционната смес се нагрява при  $70^\circ\text{C}$  за 3 часа. След това сместа се екстрахира с метилен хлорид и се мие с 1M разтвор на  $\text{HBF}_4$ . Изолирането на продуктите в чист вид се осъществява посредством утаяване с толуен (за да се отстрани  $\text{PPh}_3$  от реакцията) и след това се мие няколкократно с диетилов етер. Поради частичната разтворимост на получените продукти в толуен се наблюдава спад в общия добив на реакцията, въпреки че превръщането на изходния хелицен **H-21** е количествено. Добивите на изолираните съединения **H-25a-в** са умерени (Схема H-11). Съединенията са охарактеризирани посредством ЯМР техники, мас-спектри и др. методи (вж. експериментална част).

#### 4.4.3.2.3 Реакция на бром-заместен диокса [5]хелицен с алилборонова киселина

Проведена е реакция с алилборонова киселина с цел получаване на алил заместеното съединение **H-27**, което е аналог на **H-25**, но без ароматната част.



#### Схема H-12

При тази реакция се прилага вече описаната по-горе процедура. Превръщането на хелицена **H-21** в този случай е непълно дори при удължено реакционно време. Разделянето на изходното съединение **H-21** и продукта **H-27** е изключително трудно поради факта, че тези съединения не са стабилни в условията на колонна хроматография, а чрез прилагане на техники на миене и утаяване не се удаде разделяне и винаги се изолират в смес в съотношение **H-21/H-27** = 2:1.

#### 4.4.3.3 Синтез на бром-заместен диаза [5]хелицен

След като беше разработен успешно метод за функционализиране на диокса [5]хелицени в периферията на хелиценовия скелет, с което се демонстрира принципната възможност за получаване на серии подходящо заместени производни, се насочихме към изучаване на възможността за въвеждане на азотен атом в структурата на [5]хелицена.

По аналогия с процедури, успешно приложени при синтеза на [6]хелицени се насочихме към реакции на диокса [5]хелицени с пропиламин. В рамките на серия от експерименти са определени следните оптимални условия (Схема H-13). Реакциите се провеждат в атмосфера от азот, като смес от **H-20** (или **H-21**), пропиламин, бензоена киселина и NMP се нагрява при 140°C в продължение на 22 часа. След това сместа се екстрахира с 1M разтвор на HBF<sub>4</sub> и се утаява няколкократно с диетилов етер. Получената утайка се пречиства посредством колонна хроматография с елуент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2. Изолираният диаза [5]хелицен **H-28** е с добив 19%, когато се използва **H-20** като изходно съединение и с 31%, когато се използва **H-21**. Следва да се подчертае, че без присъствието на

бензоена киселина в реакционната смес, добивите са значително по-ниски – съответно 5% и 8%.

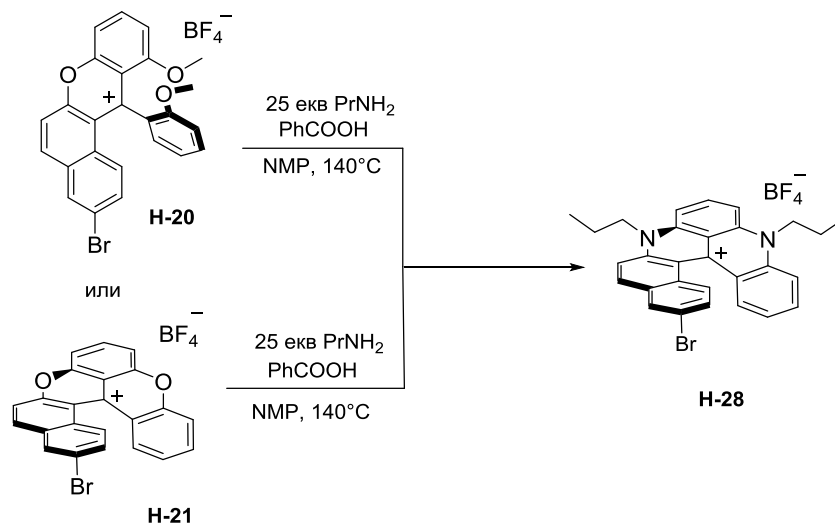
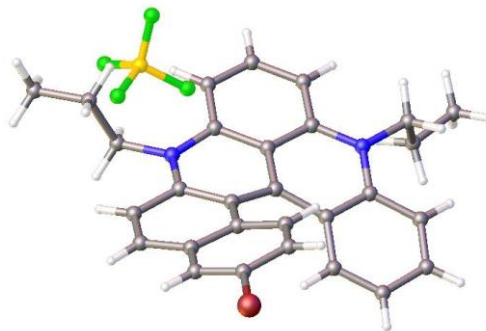


Схема Н-13

Полученият диаза [5]хелицен **H-28** е охарактеризиран с ЯМР техники, мас-спектри и ИЧ. Направен е рентгеноструктурен анализ на монокристалн, който потвърждава еднозначно структурата на **H-28** (Фиг. Н-4).



Фигура Н-4. Структура на **H-28**, получена чрез рентгенова дифракция (на фигурата е показан Р-енантиомерът).

Приложимостта на синтетичния подход за получаване на диаза [5]хелицени от съответен диокса [5]хелицен е демонстрирана в допълнение и с примера, представен на Схема Н-14. От фенил заместен в периферията диокса [5]хелицен **H-23a** е синтезиран съответния диаза [5]хелицен **H-29**.

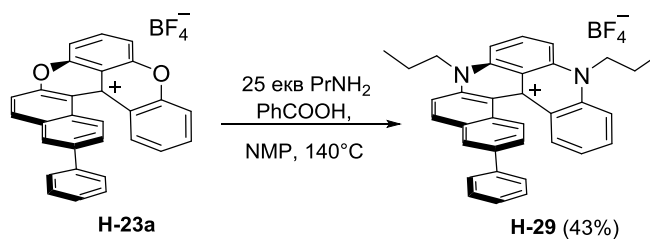


Схема H-14

Реакцията се провежда при аналогични условия, както е описано по-горе при синтеза на съединение H-28, но в този случай времето на реакцията е значително по-кратко (2 часа). И тук суровата реакционна смес се екстрахира с 1M разтвор на  $\text{HBF}_4$  и се утаява неколkokратно с диетилов етер. След пречистване с колонна хроматография с елуент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98:2$  се изолира **H-29** с 43% добив под формата на синьо аморфно вещество. Съединението е охарактеризирано с ЯМР техники, мас-спектрометрия и ИЧ.

#### 4.4.3.4 Синтез на бром-заместен азаокса [5]хелицен

От особен интерес беше възможността за получаване на смесени азаокса [5]хелицени. За целта преценихме, че е подходящо да се изпробва реакция на катион **H-20** с пропиламин. Опитите с диокса [5]хелицен **H-21** бяха неуспешни. Изпробвани са различни условия и се установи, че реакция се осъществява в отсъствие на бензоена киселина, за разлика от по-горе описаните експерименти. Процедурата за синтез е както следва: кипене на **H-20** в ацетонитил и сравнително малък излишък (5 екв.) от пропиламин в инертна атмосфера от азот. След изпарение на разтворителя се мие с 1M разтвор на  $\text{HBF}_4$  и се хроматографира с елуент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98:2$ . Полученият по този начин азаокса [5]хелицен **H-30** се изолира с много нисък добив (3%) под формата на твърдо розово вещество. По-съществено е обстоятелството, че се образува само един региоизомер, формиран в резултат на заместване на мостовия кислороден атом с азотен и формиране на нов кислороден мост с участие на метокси групите в съединение **H-20**.

Трудно биха могли да се представят обяснения за хода на реакцията. На този етап е съществен фактът, че е възможно да се формират по принцип смесени азаокса [5]хелицени.

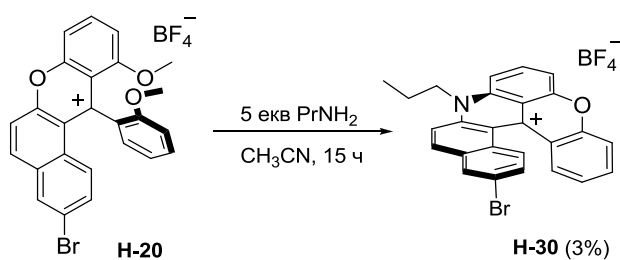


Схема H-15

Съединение **H-30** е охарактеризирано с ЯМР техники, мас-спектрометрия и ИЧ спектроскопия.

#### 4.4.3.5 Синтез на неутрални [5]хелицени

Синтезът на неутрални [5]хелицени чрез реакция на съответната катионната форма с комплексен хидрид беше от особен интерес във връзка с изучаване на стереохимичните отнасяния. Реакцията на диокса [5]хелицен **H-21** с натриев борохидрид в ацетонитрил протича гладко с бърза промяна на цвета от виолетов в безцветен. След разработване на реакционната смес, отделяне на ацетонитрила във вакуум, продуктът се разтваря в метилен хлорид и се мие няколкократно с вода. Неутралният хелицен **H-31** се изолира с добив от 70%. Следва да се отбележи, че реакционният съд, както и манипулациите с формираните неутрални хелицени трябва да са защитени от влиянието на директна дневна светлина.

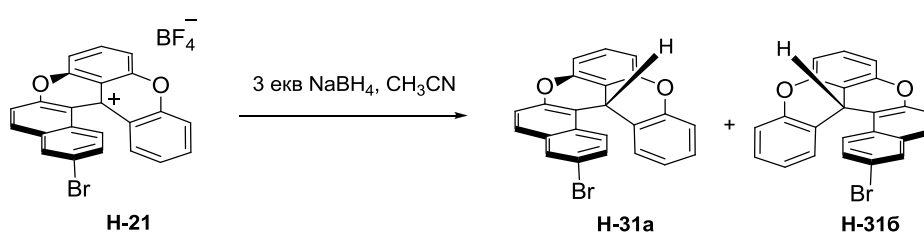


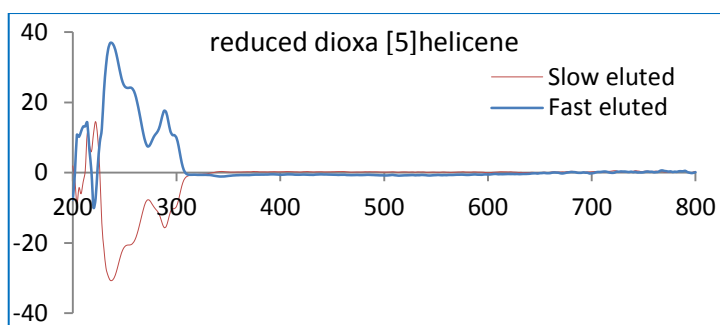
Схема H-16

Посредством ЯМР спектроскопия се наблюдава образуването само на един диастереоизомер, което беше неочаквано, защото катионният диокса [5]хелицен **H-21** използван в реакцията е рацемична смес от двата осево хирални енантиомера. Атаката на нуклеофила към **H-21** може да се извърши от произволна страна на катионния център и следователно следва да се очаква образуването на два диастереоизомера. Изолирането само



на един диастереоизомер вероятно се дължи на следните обстоятелства. Осевата хиралност при катионната форма на **H-21** е резултат на вътрешно присъща деформация в скелета на молекулата, която е следствие на планарността на катионния център (intrinsic chirality). Различен е случаят когато при неутралната форма **H-31** се премине към тетраедричен централен С-атом. Осевата хиралност в този случай е резултат от деформация в едната част на хелиценовия скелет, а именно във формално „ксантеновата“ част, при която терминално разположената фенилова група е извън равнината на останалата част на хелиценовата структура, в следствие на тетраедричността на централния С-атом. Интересно е, че другата част от хелиценовата структура, формирана с участие на нафтиловата група, като част от формално също „ксантенов“ структурен елемент, заема планарна конфигурация. Изглежда, че планарността в тази част от структурата на неутралния диокса [5]хелицен **H-31** и деформацията в частта, съдържаща фениловата група директно свързана с тетраедричния централен С-атом, е енергетично най-изгодна

Енантиомерните форми на **H-31** бяха разделени успешно с помощта на препаративна високоефективна течна хроматография с хирална колона. На изолираните индивидуални енантиомери **H-31a** и **H-31b** са снети кръговодихроични спектри, които показват еднозначно разделянето на неутралния хелицен **H-31** на два индивидуални енантиомера (Фиг. H-5).

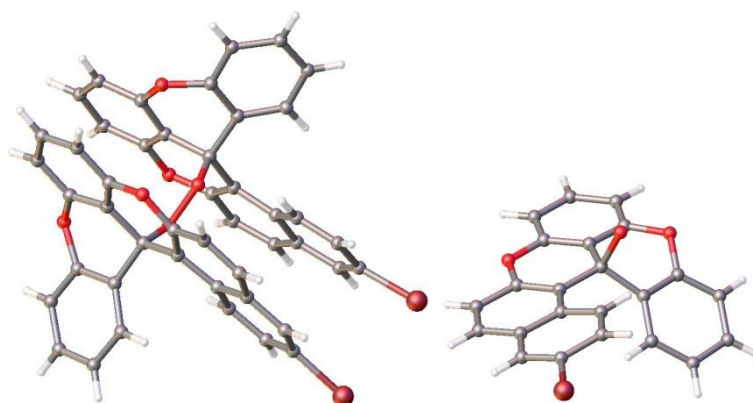


**Фигура H-5.** Кръговодихроични спектри на неутралните продукти **H-31a** и **H-31b**

Всички опити за генериране на йонната форма на диокса [5]хелицен от неутралните **H-31a** и **H-31b**, с помощта на реакции с  $\text{HBF}_4$  или с  $\text{I}_2$ , водят наистина до получаване на йонната форма, но под формата на рацемична смес от енантиомери.

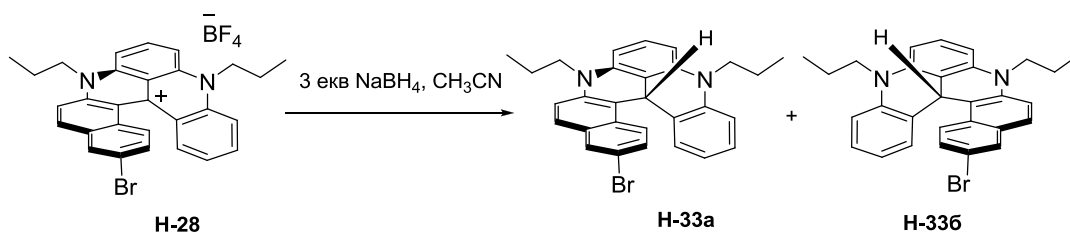
Направени са опити за получаване на монокристали на неутралния диокса [5]хелицен **H-31**. Бяха изолирани подходящи кристали и след провеждане на структурен анализ се оказа, че хелицена **H-31** е окислен от кислорода на въздуха до продукт **H-32**, при който две

хелиценови структурни единици са свързани помежду си с пероксо-мост. Най-интересно е обстоятелството, че се касае за две свързани хомохирални структурни единици на диокса [5]хелицена, въпреки, че реакцията на окисление с кислород е извършена върху рацемичния **H-31**. Получената с помощта на рентгенова дифракция структура на новия продукт **H-32** е основа за стереохимичните заключения, представени по-горе. Ясно се разпознава деформацията, предизвикана от тетраедричността на централния С-атом. Съединение **H-32** не е изолирано в чист вид.



**Фигура H-6.** Структура на **H-32**, получена чрез рентгенова дифракция (за улеснение вдясно е показан и изгледа само на половината от структурата)

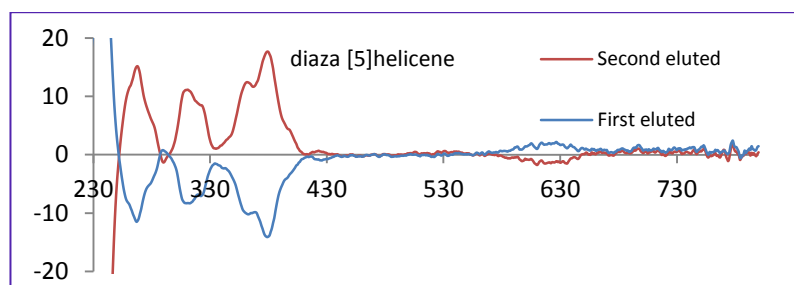
Усилията за получаване на неутрални [5]хелицени продължиха с реакцията на диаза [5]хелицени с  $\text{NaBH}_4$  в ацетонитрил. И тук цветът на продукта **H-28** се променя бързо в хода на реакцията от син до безцветен, с образуването на неутралния **H-33** (Експериментална част).



**Схема H-17**

Неутралният продукт **H-33** е разделен на съответните енантиомери с помощта на препаративна високоефективна течна хроматография с хирална колона. Изолираните

индивидуални енантиомери **H-33a** и **H-33b** се окисляват спонтанно до съответните йонни форми, които не са изолирани като индивидуални съединения. На йонните форми на **H-33a** и **H-33b** са снети кръговодихроични спектри, които показват еднозначно разделянето на неутралния хелицен **H-33** на два индивидуални енантиомера (Фиг. 7).



**Фигура Н-7** Електронен Кръгов дихроизъм на йонните форми на неутралния продукт **H-33**

Йонните форми на индивидуалните енантиомери **H-33a** и **H-33b**, а именно (+)-**H-33a** и (-)-**H-33b** са използвани за да се определи бариера на рацемизация.

Измерен е електронния кръгов дихроизъм чрез времево зависими измервания на катионните форми на (+)-**H-33a** и (-)-**H-33b** (379 nm,  $c \sim 10^{-4}$  M, ДМСО), като се заснемат данни при 32°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C и 80°C в период от 1000 s. Бариерата на рацемизация се определя посредством стандартни изчисления. В Таблица Н-1 е показана бариерата на рацемизация на катионната форма на (-)-**H-33b**. Параметрите на активация са за рацемизацията на катионната форма на ((-)-**H-33b**)-  $\ln(k)=f(1000/T)$ .

Таблица Н-1

T [°C]	T [K]	1000/T	k	ln(k)	R-Square	DG	t1/2	
32	305.15	3.2771	1.95E-05	-1.948E-05	-10.846	0.203119	102.3 kJ/mol	9.8828 h
40	313.15	3.1934	4.39E-05	-4.39E-05	-10.033	0.551	102.9 kJ/mol	4.3841 h
50	323.15	3.0945	0.000126	-1.263E-04	-8.977	0.887	103.5 kJ/mol	1.5239 h
60	333.15	3.0017	0.000349	-3.489E-04	-7.961	0.977	104.0 kJ/mol	0.5519 h
70	343.15	2.9142	0.000972	-9.723E-04	-6.936	0.988	104.2 kJ/mol	0.1980 h
slope=		-10.78 ±	0.20	- Ea/R				
intercept=		24.44 ±	0.61	Ln(A)				
T	20	°C						
Ea	89.7 ±	1.6		kJ/mol	21.4 ±	0.4	kcal/mol	
A	4.1E+10 ±	1.0E+09						
ΔH# = Ea - RT		87.2 ±	-1.6	kJ/mol	20.9 ±	-0.4	kcal/mol	
ΔS# = R [ln(h*A/k*T)-1]		-49.9 ±	-1.2	J.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>	-11.9 ±	-0.3	cal.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>	
ΔG#		101.8 ±	-1.2	kJ/mol	24.4 ±	-0.3	kcal/mol	

T [°C]	t1/2 [H]	DH kJ/mol	DS J.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup>	DG kJ/mol	DH kcal/mol	DS cal.mol <sup>-1</sup>	DG kcal/mol
32	9.8828	21.9	-50.3	37.2	5.24	-12.02	8.91
40	4.3841	21.8	-50.5	37.6	5.22	-12.07	9.00
50	1.5239	21.7	-50.7	38.1	5.20	-12.14	9.13
60	0.5519	21.7	-51.0	38.7	5.18	-12.20	9.25
70	0.1980	21.6					
20		22.0	-49.9	36.6	5.26	-11.94	8.76

#### 4.4.4 Синтетичен подход за получаване на хетеро [5]хелицени чрез присъединяване на 2,6-диметоксифенил литий към бром-функционализирания прекурсор **H-6**

Успешният синтез на прекурсора **H-6** в многограмови количества, който беше демонстриран още в началото на изложението, предоставя широки възможности за планиране на бъдещи изследвания. Представените по-горе резултати относно синтеза на хетеро [5]хелицените функционализирани в периферията на скелета с бром атом и с други заместители са само начало в тази перспективна тематична област.

В следващите страници ще представим резултатите, получени от присъединителната реакция на 2,6-диметоксифенил литий към бром-функционализирания прекурсор **H-6** и по-нататъшните трансформации които водят до получаването на нови хетеро [5]хелицени, които притежават допълнително заместване в периферията на скелета. Тези резултати демонстрират възможностите за бъдещи разработки, които ще продължат извън задачите, поставени пред настоящата дисертация.

##### 4.4.4.1 Синтез на функционализиран диоксо [5]хелицен

Проведена е успешна присъединителна реакция на *in situ* получен 2,6-диметоксибензен литий към карбонилната група на **H-6**, предварително активирана с безводен  $\text{CeCl}_3$  (Схема H-18). След стандартно хидролитично разработване на реакционната смес, изпаряване до сухо и измиване на остатък с диетилов етер, беше изолиран карбинолът **H-34** с 82% добив. Карбинолът **H-34** се разтваря в метилен хлорид, добавя се воден разтвор на  $\text{HBF}_4$ . Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 минути, при което се формира количествено катиона **H-35**. Органичният слой се отделя, суши се и след изпаряване на разтворителя **H-35** се изолира с добив от 99%.

Продуктите **H-34** и **H-35** са охарактеризирани с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY експерименти, високоразделителна мас-спектрометрия и инфрачервена спектроскопия.

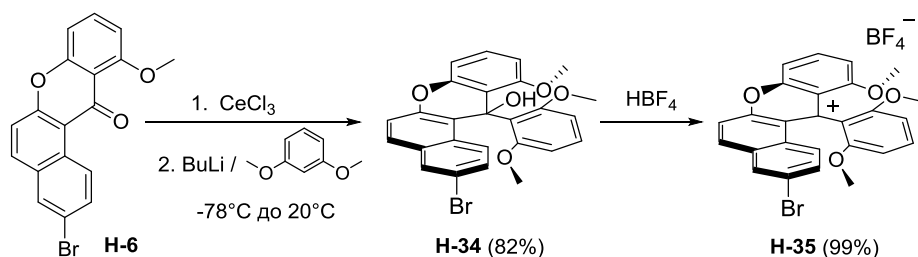


Схема H-18

За създаване на втория оксо-мост и формиране на диоксо [5]хелицен бяха използвани стандартните условия, прилагани в аналогичните синтези, а именно нагряване на смес от **H-35** и пиридин хидрохлорид при 225°C в продължение на 2 минути (вж. Схема H-19 и експериментална част). Суровата реакционна смес се охлажда, екстрахира се с метилен хлорид и органичният слой се мие с 1M воден разтвор на  $\text{HBF}_4$ . След сушене и отделяне на разтворителя диоксо [5]хелиценът **H-36** се изолира с количествен добив под формата на кафяво твърдо вещество. Следва да се отбележи, че в хода на реакцията съединението се деметилира допълнително, поради което продукт **H-36** съдържа свободна хидроксилна група. Продуктът **H-36** е охарактеризиран с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY експерименти, високоразделителна мас-спектрометрия и инфрачервена спектроскопия.

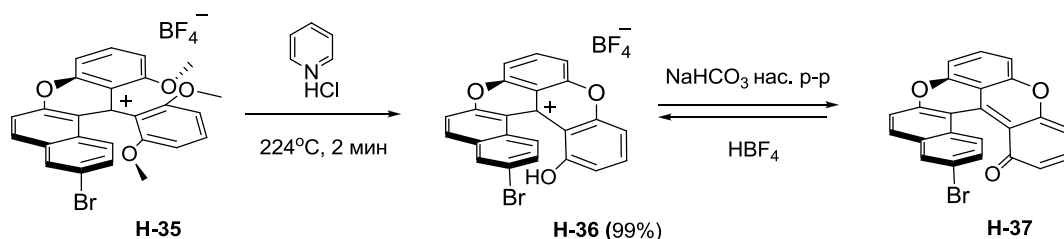


Схема H-19

Когато разтвор на **H-36** в метилен хлорид се третира с разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ , то цветът на този разтвор се променя бързо в зелен. След изпаряване на разтворителя е изолиран количествено неутралният продукт **H-37** под формата на зелено аморфно вещество. Продуктът **H-37** е охарактеризиран с помощта на  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри, HSQC, HMBC и NOESY спектри, високоразделителна мас-спектрометрия и инфрачервена спектроскопия. Аналогично отнасяне е наблюдавано при катионен диаза [4]хелицен (вж. литературен обзор).

#### 4.4.4.2 Синтез на функционализиран аза-окса [5]хелицен – изучаване хода на реакцията

Проведени са редица експерименти за оптимизиране на условия за синтез на азаокса [5]хелицен от изходно съединение **H-35**. Първоначално реакциите бяха провеждани чрез разбъркване на смес от **H-35** и пропиламин при стайна температура в продължение на 3 дни, като след това сместа се нагрява в продължение на 15 минути при 80°C. Реакционната смес се мие с  $\text{HBF}_4$ , екстрахира се с метилен хлорид, суши се и след отстраняване на разтворителя се хроматографира ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:1$ ). Продуктът **H-39** е изолиран по този начин с

добив от 53% под формата на розово твърдо вещество. При по-внимателно изучаване на хода на реакцията беше установено, че в сместа от **H-35** и пропиламин се формира първоначално съединение **H-38** (Схема Н-20), което е продукт на замяна на мостовия кислороден атом с азотен. Съединението беше изолирано в чист вид чрез колонна хроматография и е напълно охарактеризирано (вж. експериментална част). Интересно е да се отбележи, че след заснемане на ЯМР спектрите на **H-38** в  $CD_2Cl_2$ , след няколко часа престой в разтвор, цветът се променя от жълт (този на разтворен **H-38**) в розов. След повторното заснемане на ЯМР спектри се установи формирането на продукт **H-39** в значителна степен (превръщане от 37%; в спектъра е установено и наличието на отделен по време на реакцията метанол).

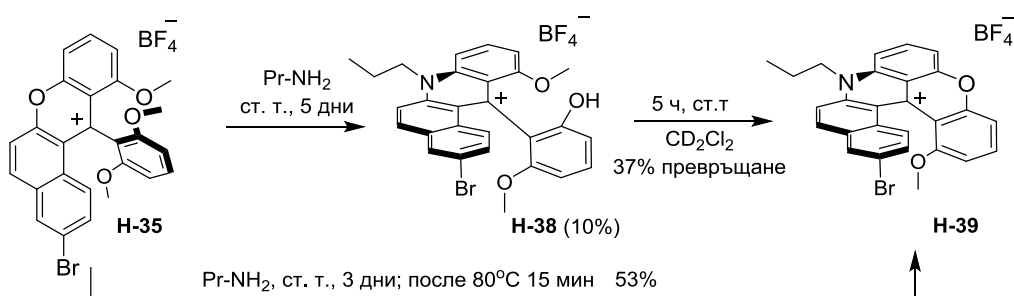
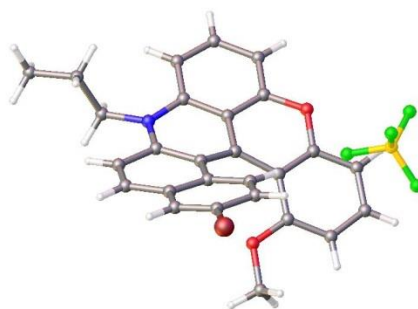


Схема Н-20

От съединение **H-39** бяха получени монокристали с качества, подходящи за провеждане на рентгеноструктурен анализ. Определената чрез този метод структура е еднозначно доказателство за интерпретацията на ЯМР спектрите по отношение на региоселективността на формиране на аза-моста (Фиг. Н-8).



Фигура Н-8. Структура на **H-39** получена чрез рентгенова дифракция (за улеснение е показан само *P*-енантиомера).

## 5. Изводи

- Синтезирани са нови хирални аминокбензилнафтоли посредством трикомпонентна *Betti* кондензация на дихидроксинафталени, алдехиди и (*S*)-(-)-фенилетиламин. Изучена е диастереоселективността на реакцията и е изолирана поредица от диастереоизомерно чисти аминокбензилнафтоли.
- Определена е конфигурацията на синтезираните аминокбензилнафтоли чрез прилагане на ЯМР техники. Определените конфигурации са потвърдени с рентгеноструктурен анализ на две от синтезираните съединения.
- Синтезираните хирални и енантиомерно чисти аминокбензилнафтоли са приложени в каталитични количества като хирални лиганди за осъществяване на енантиоселективно присъединяване на алкил- и алкинил-цинкови реагенти към различни алдехиди. В много от случаите енантиоселективността е отлична от 90 до 98%.
- Разработен е оригинален подход за получаване на ключов прекурсор за синтез на функционализирани хелицени. Методът е оптимизиран за получаване на многограмови количества.
- Синтезирани са за първи път хетеро [5]хелицени с включен хетероатом (кислороден и/или азотен) в хелиценовия скелет. Разработен е синтетичен подход за функционализиране в периферията на скелета с възможности за въвеждане на разнообразни заместители.
- Изолирани са в чист вид редица структурно разнообразни хетеро [5]хелицени в катионна или неутрална форма, подходящи за оценка на фотофизичните им свойства (предмет на други изследвания).
- Изолирани са хетеро [5]хелицени в енантиомерно чист вид чрез хроматографско разделяне с хирални колони. Определена е бариерата на рацемизация при едно от съединенията.



## 6. Еспериментална част

Всички реакции с участие на диетилцинк са проведени в Шленкови съдове в атмосфера на аргон. Толуенът е сушен с  $\text{LiAlH}_4$  и отдестилиран под аргон. Пропиламинът използван в реакциите за циклизация е дестилиран над  $\text{Zn}$  прах. Тънкослойната хроматография е проведена на алуминиеви плочки с нанесен силикагел 60 F<sub>254</sub> (0.063-0.200 mm Merck), определен е факторът на задържане ( $R_f$ ). Колонната хроматография е проведена при повишено налягане – силика гел 60, 230-400 mesh, Merck. Температурите на топене са определяни с апарат ВОЕТИУС тип РНМК 5 или капиляра на апарат SRS MPA100 OptiMelt или Vuchi B-550 автоматични системи за определяне на т.т. Специфичният ъгъл на въртене ( $[\alpha]_D^{20}$ ) е определен с поляриметър „Perkin-Elmer 241”. Енантиомерният излишък (% ee) е определен посредством течен хроматограф „Agilent 1100” DAD (детектор диодна матрица) и с газов хроматограф „Shimadzu GC-17A” с пламъчно-йонизационен детектор. За ВЕТХ анализите за разделяне на енантиомери в случая на хелицени (CHROMOSOLV Plus), са използвани разтворители от Sigma/Aldrich. ЯМР-спектри: спектрометър „Brucker Avance II ( $^1\text{H}$  ЯМР спектри при 600 МХц,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри при 150.92 МХц), DRX-250 ( $^1\text{H}$  ЯМР спектри при 250.1 МХц,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри при 62.9 МХц), AMX-500 ( $^1\text{H}$  ЯМР спектри при 500 МХц,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри при 125.77 МХц), AMX-400 ( $^1\text{H}$  ЯМР спектри при 400 МХц,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри при 100.61 МХц) и ARX-300 ( $^1\text{H}$  ЯМР спектри при 300 МХц,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри при 75.46 МХц) химично отместване  $\delta$  в милионни части (м.ч.); тетраметилсилан като вътрешен стандарт (TMS,  $\delta = 0$  м.ч.). Константата на спин-спиново взаимодействие  $J$  в Хц. Отнасянето на сигналите отбелязани с (\*) е несигурно. Мултиплетността на въглеродните атоми е определена с DEPT техника.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрите са описани както следва: химично отместване, мултиплетност (s = синглет, d = дублет, dd = дублет от дублети, t = триплет, q = квартет, m = мултиплет, br. (broad) = широк), константа на спин-спиново взаимодействие, интеграл и отнасяне на сигналите. Описанието на  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрите са направени на базата на DEPT, HSQC, HMBC, COSY и NOESY експерименти. Пробите за ЯМР са снети при използване на сух  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  и DMSO (молекулно сито 4Å) и при 300 К. Масспектрите са снети на апарати Thermo Fisher Scientific DFS (Hight Resolution Magnetic Sector) (ИОХЦФ-БАН), Finnigan SSQ 7000 спектрометър QSTAR pulsar *i* (AB / MDS Sciex) (Департамент по органична химия към университета в Женева), ESI: (TIS)/nanoESI/APCI-QqTof (Департамент за Мас-спектрометрия към Университета в Женева); като е използвана химична йонизация (CI) и йонизация с електроспрей (ESI), фрагментацията е представена като  $m/z$ , а интензивността е дадена в скоби и е проценти от базисния сигнал (100%).

Елементният анализ е направен в Микроаналитичната лаборатория на Института по органична химия при БАН. Инфрачервените спектри са снети на Perkin-Elmer 1650 - FT-IR спектрометър, който използва диаматна ATR Golden Gate sampling. Абсорбционните спектри са измерени с Cary 50 (Varian) спектрофотометър. Флуоресцентните спектри са снети с Cary Eclipse (Varian) спектрофлуориметър. Всички флуоресцентни спектри са коригирани според вълновозависимата чувствителност на детектора. Флуоресцентният квантов добив е измерен спрямо Rose Bengal в етанол ( $\Phi_f = 0.11$ ) или спрямо Оксазин 1 в етанол ( $\Phi_f = 0.11$ ). При всички измервания са използвани кварцови кювети с размери  $10 \times 10$  мм<sup>2</sup> и асорбцията на пробите е измерена с около 0.1 под абсорбционния максимум, а абсорбционните максимуми на пробите в ултравиолетовия спекър са получени, чрез използването на JASCO-650 спектрометър (Университета в Женева).

## 6.1. Получаване на хирални лиганди

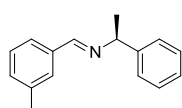
### 6.1.1. Получаване на 1-(((*S*)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол (**V-4**) и 1,5-бис(((*S*)-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол (**V-5**)

Смес от 2,6-дихидроксинафтален (**V-1**) (0.300 г, 1.87 ммол), 3-метилбензалдехид (**V-2**) (0.473 г, 3.93 ммол) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**V-3**) (0.545 г, 4.95 ммол) се нагрива при 80°C в продължение на 48 часа. Полученото тъмнокафяво масло се пречиства чрез колонна хроматография (колона:  $\phi = 30$  мм,  $h = 577$  мм, 125 г силикагел, фаза: хексан/ТБМЕ = 5:1). Изолират се: 0.267 г смес от алдехид (0.166 г, 35%) и имин **V-6** (0.101 г, 12%), изчислено на база на стойностите на интегралите в  $^1\text{H}$  ЯМР спектъра, дизаместен продукт **V-5** (0.277 г, 24%) като смес от три диастереоизомера в съотношение 18:64:18 и монозаместен продукт **V-4** (0.320 г, 45%) като смес от два диастереоизомера в съотношение 90:10. При прекристализация на монозаместения продукт из етер/хексан се изолира **V-4a** (0.157 г, 22%) като чист диастереоизомер, бледожълти кристали.

### Получаване на (*S*)-*N*-(3-метилбензилиден)-1-фенилетиламин (**V-6**) и неговата директна кондензация с 2,6-дихидроксинафтален (**V-1**)

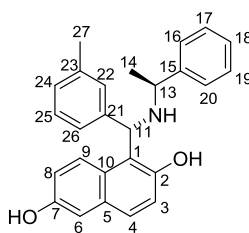
Към разтвор на 3-метилбензалдехид (**V-2**) (0.100 г, 0.832 ммол) и *S*-(-)-фенилетиламин (**V-3**) (0.092 г, 0.757 ммол) в сух  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) се добавя  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  като обезводняващо средство. Сместта се бърка 3 часа при 20°C, филтрува се и разтворителят се изпарява. Иминът **V-6** се изолира количествено. Смес от имин **V-6** и 2,6-дихидроксинафтален (**V-1**) (0.121 г, 0.757 ммол), се нагрива при 80°C в продължение на 96 часа. Полученото тъмнокафяво масло се пречиства чрез колонна хроматография (колона:  $\phi = 20$  мм,  $h = 400$  мм, 43 г силикагел, фаза: хексан/ТБМЕ = 5:1). Изолират се: 0.034 г алдехид, дизаместен продукт **V-5** (0.094 г, 20%) като смес от три диастереоизомера в съотношение 15.5:69:15.5 и монозаместен продукт **V-4** (0.114 г, 39%) като смес от два диастереоизомера.

Данни за (*S*)-*N*-(3-метилбензилиден)-1-фенилетиламин **V-6**:



$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H (HC=N)), 7.67-7.17 (m, 9H, Ar), 4.43 (q, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, HC-N), 2.27 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C}_{\text{Ar}}$ ), 1.59 (d, 3H,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц,  $\text{H}_3\text{C-CH}$ ).

Данни за **1-((S)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол (В-4а)**:

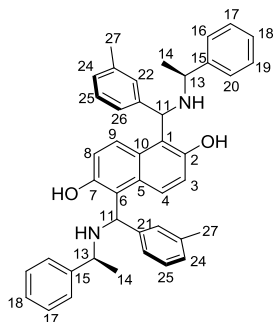


**Т.т.:** 74-75°C.  $[\alpha]_D^{20} = +142.6$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  13.48 (br. s, 1H, OH-C-2), 7.56 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Хц, 1H, H-4), 7.39 (t', 2H, H-17, H-19), 7.36 (t', 1H, H-18), 7.26 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Хц, 1H, H-9), 7.19 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Хц, 1H, H-3), 7.17 (d', 2H, H-16, H-20), 7.11 (t', 1H, H-25), 7.07 (d',  $J_{\text{H,H}} = 2.6$  Хц, 1H, H-6), 7.00 (d', 1H, H-24), 6.97 (s, 1H, H-22), 6.96 (d', 1H, H-26), 6.86 (dd',  $J_{\text{H,H}} = 9.2, 2.7$  Хц, 1H, H-8), 5.34 (s, 1H, H-11), 5.03 (br s, 1H, HO-C-7), 3.87 (br q,  $J_{\text{H,H}} = 6.8$  Хц, 1H, H-13), 2.23 (br s, 1H, NH), 2.23 (s, 3H, H-27), 1.48 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Хц, 3H, H-14).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  155.23 (s, C-2), 150.88 (s, C-7), 142.81 (s, C-15), 141.10 (s, C-21), 138.77 (s, C-23), 129.76 (s, C-5), 128.92 (2d, C-17, C-19), 128.92 (d, C-25), 128.81 (d, C-24), 128.23 (d, C-22), 128.05 (d, C-4), 127.90 (d, C-18), 127.71 (s, C-10), 126.75 (2d, C-16, C-20), 124.74 (d, C-26), 122.94 (d, C-9), 120.70 (d, C-3), 117.83 (d, C-8), 113.39 (s, C-1), 110.74 (d, C-6), 60.38 (d, C-11), 56.64 (d, C-13), 22.90 (q, C-14), 21.44 (q, C-27). **Масспектър (CI)  $m/z$ :** 384 (18,  $[\text{M}+1]^+$ ), 383 (13), 264 (22,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 263 (100,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 224 (32,  $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 161 (45), 160 (16), 133 (19,  $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHNH}=\text{CH}]^+$ ), 122 (18,  $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{HN}]^+$ ), 120 (34,  $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{NH}]^+$ ). **Елементен анализ за  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  (383.48):** Изчислено (%): С 81.43, Н 6.57, N 3.65. Намерено (%): С 81.14, Н 6.95, N 3.73.

Данни за **1-((R)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол (В-4б)** (В смес с **В-4а**):

**$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  5.76 (s, 1H, H-11), 3.95 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.86$  Хц, 1H, H-13), 2.24 (s, 3H, H-27), 1.55 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.4$  Хц, 1H, H-14).

Данни за **5-бис(((S)- фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2,6-диол (В-5)**, (смес от три диастереоизомера А/Б/В = 21:60:19):

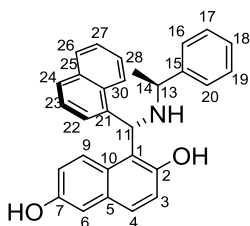


**$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  5.78, 5.39, 5.37 (3s, H-11), 2.32, 2.26, 2.21 (3s, H-27), 1.53, 1.49, 1.43 (3d,  $J_{\text{H,H}} = 6.8, 6.8, 6.7$  Хц, 9H, H-14). **Масспектър (ESI):** 607 (63,  $[\text{M}+1]^+$ ), 487 (38,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 486 (100,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 365 (33).

### 6.1.2. Получаване на 1-нафтален-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол (В-8) и 1,5-бис(нафтален-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол (В-9)

Смес от 2,6-дихидроксиафтален (В-1) (0.300 г, 1.87 ммол), 1-нафтаaldeхид (В-7) (0.614 г, 3.93 ммол) и S(-)-фенилетиламин (В-3) (0.545 г, 4.50 ммол) се нагрива при температура 80°C в продължение на 24 часа. Към полученото тъмно кафяво масло се добавя метанол, при което се образува утайка. След филтруване се изолират 0.477 г (61%) от продукта В-8 като смес от два диастереоизомера В-8а/В-8б (96:4). Матерната луга се дели посредством колона хроматография (колона с  $\phi = 20$  мм,  $h = 577$  мм, 55 г силикагел, фаза: хексан/ТБМЕ = 5:1). Изолират се: 0.589 г смес от aldeхид В-7 (0.255 г, 43%) и съответния имин (0.334 г, 33%), изчислено на база на стойностите на интегралите в  $^1\text{H}$  ЯМР спектъра и дизаместен продукт В-9 (0.010 г, 1%). Продуктът В-8 се прекристализира из ацетонитрил, при което се изолира В-8а, като чист диастереоизомер (0.202 г, 26%), като бледорозови кристали.

Данни за 1-((S)-нафтален-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол (В-8а):

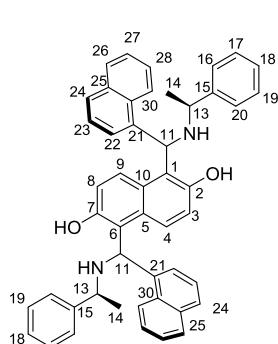


**Т.т.:** 179-180°C.  $[\alpha]_D^{20} = +522.9$  (с 1.00, DMSO).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц, DMSO):  $\delta$  14.08 (br. s, 1H, OH-C-2), 9.3 (s, 1H, HO-C-7), 7.93 (d', 1H, H-26), 7.80 (d', 1H, H-24), 7.59 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Хц, 1H, H-4), 7.50 (t',  $J_{\text{H,H}} = 7.8$  Хц, 1H, H-27), 7.48 (t', 1H, H-18), 7.47 (t', 2H, H-17, H-19), 7.34 (d', 2H, H-16, H-20), 7.33 (t', 1H, H-23), 7.28 (d', 1H, H-22), 7.27 (t', 1H, H-28), 7.10 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Хц, 1H, H-3), 7.03 (d',  $J_{\text{H,H}} = 2.5$  Хц, 1H, H-6), 6.99 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.6$  Хц, 1H, H-29), 6.92 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.3$  Хц, 1H, H-9), 6.69 (dd',  $J_{\text{H,H}} = 9.2, 2.5$  Хц, 1H, H-8), 6.02 (s, 1H, H-11), 3.94 (q,  $J_{\text{H,H}} = 11.8$  Хц, 1H, NH), 3.76 (dq,  $J_{\text{H,H}} = 11.8, 6.9$  Хц, 1H, H-13), 1.45 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Хц, 3H, H-14).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO):  $\delta$  155.48 (s, C-2), 152.46 (s, C-7), 142.84 (s, C-15), 136.31 (s, C-21), 133.60 (s, C-25), 130.24 (s, C-30), 129.58 (s, C-5), 128.94 (s, C-26), 128.53 (2d, C-17, C-19), 128.34 (s, C-24), 127.94 (d, C-18), 127.86 (2d, C-16, C-20), 127.59 (d, C-4), 126.63 (s, C-10), 126.53 (d, C-28), 126.35 (d, C-22), 125.78 (d, C-27), 125.68 (d, C-23), 121.99 (d, C-29), 121.55 (d, C-9), 120.12 (d, C-3), 118.70 (d, C-8), 113.97 (s, C-1), 110.26 (d, C-6), 56.23 (d, C-13), 54.64 (d, C-11), 21.90 (q, C-14). **Масспектър (CI):** 420 (2,  $[\text{M}+1]^+$ ), 300 (13), 299 (43,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 298 (13,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 161 (11), 106 (21,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ), 105 (100,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ). **Елементарен анализ за C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (419.52):** Изчислено (%): C 83.03, H 6.01, N 3.34; Намерено (%): C 82.73, H 6.30, N 3.57.

Данни за **1-((R)-нафтаген-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтаген-2,6-диол (В-8б)**  
(В смес с В-8а):

$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц, DMSO):  $\delta = 4.68$  (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.5$  Хц, 1H, H-13), 1.57 (d, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 3H, H-14).

Данни за **1,5-бис(нафтаген-1-ил(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтаген-2,6-диол (В-9)**:  
(смес от три диастереоизомера в съотношение А/Б/В = 9:81:10).

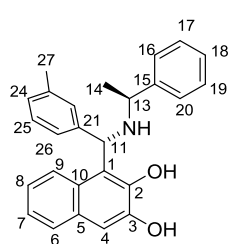


$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  6.76, 6.33, 6.29 (3s, 3H, H-11), 4.15, 4.03, 3.92 (3q,  $J_{\text{H,H}} = 6.6, 7.5, 6.6$  Хц, H-13), 1.68, 1.55, 1.46 (3d,  $J_{\text{H,H}} = 6.6, 6.9, 6.9$  Хц, H-14). Масспектър (ESI): 679 (17,  $[\text{M}+1]^+$ ), 559 (24,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 558 (63,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3) - \text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 438 (11,  $[\text{M}^+ - 2 \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 437 (34,  $[\text{M}^+ - 2 \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^{2+}$ ), 263 (40), 122 (34), 105 (100,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ).

### 6.1.3. Получаване на **1-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаген-2,3-диол (В-11)**

Смес от 2,3-дихидроксинафтаген (В-10) (0.300 г, 3.93 ммол), 3-метилбензалдехид (В-2) (0.472 г, 3.93 ммол) и S-(-)-фенилетиламин (В-3) (0.450 г, 4.50 ммол) се нагряват при 80°C в продължение на 24 часа. Полученото тъмнокафяво масло се пречиства чрез колонна хроматография (фаза: хексан/ТБМЕ = 5:1). Изолират се: 0.164 г смес от алдехид и имин В-6 (45:55) изчислено чрез интегралите в  $^1\text{H}$  ЯМР спектъра и монозаместен продукт В-11 (0.239 г, 33%) като смес от два диастереоизомера в съотношение 94:6. При прекристализация из етер/хексан се изолират 0.097 г (13%) В-11а като чист диастереоизомер, като безцветни кристали.

Данни за **1-(((S)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаген-2,3-диол (В-11а)**:



Т.т.: 130-131°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +194.2$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  14.82 (br. s, 1H, OH-C-2), 7.63 (dd',  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 1.2$  Хц, 1H, H-6), 7.41 (t', 2H, H-17, H-19), 7.38 (t', 1H, H-18), 7.28 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 1H, H-9), 7.27 (s', 1H, H-4), 7.19 (d', 2H, H-16, H-20), 7.19 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Хц, 1H, H-7), 7.12 (t',  $J_{\text{H,H}} = 8.0$  Хц, 1H, H-25), 7.09 (ddd',  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 6.8, 1.5$  Хц, 1H, H-8), 7.01 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.5$  Хц, 1H, H-24), 6.93 (s, 1H, H-22), 6.92 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 1H, H-26),

6.28 (br s, 1H, HO-C-3), 5.38 (s, 1H, H-11), 3.88 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.5$  Хц, 1H, H-13), 2.23 (s, 3H, H-27), 1.57 (br s, 1H, NH), 1.50 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Хц, 3H, H-14).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  147.28 (s, C-2), 145.55 (s, C-3), 142.61 (s, C-15), 140.91 (s, C-21), 138.87 (s, C-23), 129.00 (2d, C-17, C-19), 128.99 (d, C-25), 128.95 (s, C-5), 128.94 (d, C-24), 128.12 (d, C-22), 128.04 (d, C-18), 127.30 (d, C-6), 127.18 (s, C-10), 126.69 (2d, C-16, C-20), 124.64 (d, C-26), 123.70 (d, C-8), 123.05 (d, C-7), 120.94 (d, C-9), 113.17 (s, C-1), 108.83 (d, C-4), 60.68 (d, C-11), 56.75 (d, C-13), 22.83 (q, C-14), 21.45 (q, C-27). **Масспектър (ESI):** 384 (50,  $[\text{M}+1]^+$ ), 264 (22,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 263 (100,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 245 (20), 122 (51,  $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{HN}]^+$ ), 105 (55,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ). **Елементен анализ за  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  (383.49):** Изчислено (%): С 81.43, Н 6.57, N 3.65; Намерено (%): С 81.48, Н 6.65, N 3.85.

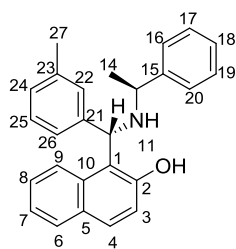
Данни за **1-((R)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаден-2,3-диол (В-11б)** (В смес с **В-11а**):

$^1\text{H}$  ЯМР (250 МХц, DMSO):  $\delta$  5.81 (s, 1H, H-11), 3.96 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 1H, H-13), 2.28 (s, 3H, H-27), 1.60 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 3H, H-14).

#### 6.1.4. Получаване на 1-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаден-2-ол (В-16)

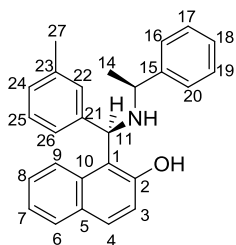
Смес от 2-хидроксинафтаден (0.300 г, 2.08 ммол) (**В-15**), 3-метилбензалдехид (**В-2**) (0.275 г, 2.29 ммол) и S-(-)-фенилетиламин (**В-3**) (0.322 г, 2.50 ммол) се нагряват при температура 80°C в продължение на 48 часа. Към полученото тъмно кафяво масло се добавя метанол и част от продукта **В-16** (0.306 г, 40%) кристализира под формата на два диастеомера в съотношение 95:5. Матерната луга се дели посредством колона хроматография (колона с  $\phi = 24$  мм,  $h = 520$  мм, 87 г силикагел, фаза: хексан/ТБМЕ = 5:1). Изолират се: 0.201 г смес от нереагирал алдехид **В-2** (0.094 г, 34%) и имин **В-6** (0.107 г, 21%), изчислено чрез интегралите в  $^1\text{H}$  ЯМР спектъра, и допълнително количество **В-16** (0.209 г, 27%), като смес от два диастереоизомера в съотношение 64:36. Общ добив на реакцията по отношение на **В-16** е 67%. При прекристализация из етер/хексан се изолира целевият продукт **В-16а** (0.184 г, 24%) като чист диастереоизомер, безцветни кристали. Матерната луга се прекристализира из етер/хексан, при което се изолират кристали, обогатени на вторичния стереоизомер, а след повторна прекристализация **В-16б** се изолира като чист диастереоизомер.

Данни за **1-(S)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаген-2-ол (В-16а)**



**Т.т.:** 170-171°C.  $[\alpha]_D^{20} = +197.0$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  13.76 (br. s, 1H, OH-C-2), 7.73 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.7$  Хц, 1H, H-4), 7.72 (d', 1H, H-6), 7.39 (t', 2H, H-17, H-19), 7.37 (t', 1H, H-18), 7.37 (t', 1H, H-6), 7.36 (t', 1H, H-9), 7.22 (t', 1H, H-8), 7.21 (d', 1H, H-3), 7.20 (t', 1H, H-7), 7.18 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.3$  Хц, 2H, H-16, H-20), 7.12 (t',  $J_{\text{H,H}} = 7.5$  Хц, 1H, H-25), 7.00 (d', 1H, H-24), 6.98 (s, 1H, H-22), 6.97 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 1H, H-26), 5.41 (s, 1H, H-11), 3.88 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.4$  Хц, 1H, H-13), 2.27 (br s, 1H, NH), 2.22 (s, 3H, H-27), 1.49 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Хц, 3H, H-14).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  157.22 (s, C-2), 143.08 (s, C-15), 141.46 (s, C-21), 138.75 (s, C-23), 132.57 (s, C-10), 129.63 (d, C-4), 128.91 (2d, C-17, C-19), 128.91 (d, C-25), 127.86 (d, C-18), 128.75 (d, C-24), 128.70 (d, C-6), 128.21 (d, C-22), 128.64 (s, C-5), 126.71 (2d, C-16, C-20), 124.34 (d, C-8), 124.73 (d, C-26), 122.33 (d, C-7), 121.14 (d, C-9), 120.04 (d, C-3), 113.11 (s, C-1), 60.31 (d, C-11), 56.63 (d, C-13), 22.97 (q, C-14), 21.45 (q, C-27). **Масспектър (CI):** 368 (12,  $[\text{M}+1]^+$ ), 248 (15,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 247 (100,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 231 (11), 105 (21,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ). **Елементен анализ за  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$  (367.49):** Изчислено (%): С 84.98, Н 6.86, N 3.81. Намерено (%): С 85.11, Н 6.98, N 3.77

Данни за **1-((R)-(((S)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтаген-2-ол (В-16б)**



**Т.т.:** 98°C.  $[\alpha]_D^{20} = -70.7$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  13.21 (br. s, 1H, OH-C-2), 7.73 (d', 1H, H-9), 7.710 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Хц, 1H, H-6), 7.68 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Хц, 1H, H-4), 7.34 (dd',  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 6.9$  Хц, 1H, H-8), 7.31 (t',  $J_{\text{H,H}} = 7.4$  Хц, 2H, H-17, H-19), 7.26 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 2H, H-16, H-20), 7.24 (t', 1H, H-18), 7.21 (t', 1H, H-7), 7.19 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.2$  Хц, 1H, H-26), 7.19 (s, 1H, H-22), 7.16 (t', Хц, 1H, H-25), 7.13 (d', 1H, H-3), 7.04 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.3$  Хц, 1H, H-24), 5.84 (s, 1H, H-11), 3.97 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 1H, H-13), 2.28 (s, 3H, H-27), 1.58 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 3H, H-14).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  156.69 (s, C-2), 143.28 (s, C-21), 143.07 (s, C-15), 138.73 (s, C-23), 132.33 (s, C-10), 129.57 (s, C-4), 128.89 (d, C-25), 128.81 (d, C-6), 128.77 (d, C-24), 128.64 (2d, C-17, C-19), 128.58 (s, C-5), 128.48 (d, C-22), 127.49 (d, C-18), 126.71 (2d, C-16, C-20), 126.46 (d, C-8), 124.98 (d, C-26), 122.35 (d, C-7), 121.04 (d, C-9), 120.28 (d, C-3), 114.12 (s, C-1), 60.17 (d, C-11), 55.35 (d, C-13), 20.97 (q, C-14), 21.49 (q, C-27). **Масспектър (CI):** 368 (12,  $[\text{M}+1]^+$ ), 248 (15,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 247 (100,  $[\text{M}^+-\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 231 (11),

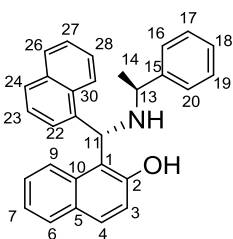


105 (21,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ). **Елементарен анализ за  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$  (367.49)**: Изчислено (%): С 84.98, Н 6.86, N 3.81. Намерено (%): С 85.11, Н 6.98, N 3.77

### 6.1.5 Получаване на 1-нафтаден-1-ил-(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтаден-2-ол (B-17)

Смес от 2-хидроксинафтаден (0.500 г, 3.47 ммол) (B-15), 1-нафтаден (B-7) (0.677 г, 4.33 ммол) и S(-)-фенилетиламин (B-3) (0.546 г, 4.51 ммол) се нагряват при температура 80°C в продължение на 72 часа. Към полученото тъмно кафяво масло се добавя метанол и част от продукта B-17 (1.150 г, 82%) кристализира под формата на два диастеомера в съотношение 98:2. След миене с 2 мл Et<sub>2</sub>O и филтруване B-17a (1.094, 78%) се изолира в чист вид като бели кристали.

Данни за 1-((S)-нафтаден-1-ил-(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтаден-2-ол (B-17a):



Т.т.: 169-170°C.  $[\alpha]_D^{20} = +449.4$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц,**

**DMSO)**:  $\delta$  13.69 (br. s, 1H, OH-C-2), 7.85 (d', 1H, H-26), 7.81 (d', 1H, H-4), 7.77 (d', 1H, H-6), 7.70 (d', 1H, H-24), 7.48 (t', 1H, H-18), 7.48 (t', 2H, H-17, H-19), 7.46 (t', 1H, H-27), 7.32 (d', 1H, H-22), 7.29 (d', 1H, H-9), 7.29 (d', 1H, H-3), 7.27 (t', 1H, H-28), 7.26 (d', 2H, H-16, H-20), 7.24 (d', 1H, H-23), 7.21 (t', 1H, H-7), 7.15 (t', 1H, H-8), 6.98 (d', 1H, H-29), 6.30 (s, 1H, H-

11), 3.99 (dq, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 11.6$ , 6.9 Хц, H-13), 2.21 (q, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 11.6$  Хц, NH), 1.55 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Хц, 3H, H-14). **<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO)**:  $\delta$  158.11 (s, C-2), 142.07 (s, C-15), 135.27 (s, C-21), 134.07 (s, C-25), 132.76 (s, C-10), 130.22 (s, C-30), 129.58 (s, C-4), 129.29 (d, C-26), 128.92 (2d, C-17, C-19), 128.78 (s, C-5), 128.77 (d, C-6), 128.72 (d, C-24), 128.31 (s, C-18), 127.60 (2d, C-16, C-20), 127.00 (d, C-22), 126.71 (d, C-28), 126.60 (s, C-8), 125.98 (d, C-23), 125.56 (d, C-27), 122.49 (d, C-7), 121.66 (d, C-29), 121.06 (d, C-9), 119.99 (d, C-3), 113.17 (s, C-1), 56.48 (d, C-13), 55.53 (d, C-11), 21.63 (q, C-14). **Масспектър(CI)**: 404 (2,  $[\text{M}+1]^+$ ), 300 (13), 299 (43,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 298 (13,  $[\text{M}^+ - \text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ), 161 (11), 106 (21,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ), 105 (100,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$ ). **Елементарен анализ за  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}$  (403.53)**: Изчислено (%): С 86.32, Н 6.24, N 3.47; Намерено (%): С 86.06, Н 6.20, N 3.39.

Данни за 1-((R)-нафтаден-1-ил-(((S)-1-фенилетиламино)метил)нафтаден-2-ол (B-17b):

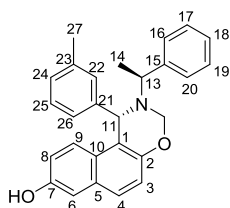
**<sup>1</sup>H ЯМР (250 МХц)**:  $\delta$  = 6.11 (s, 1H, H-11), 4.69 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.5$  Хц, 1H, H-13), 1.57 (d, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 3H, H-14).

## 6.2. Обща процедура за получаване на оксазини.

Към разтвор на съответните аминафтоли **В-4а**, **В-8а**, **В-11а**, **В-16а**, **В-17а** както и **В-16** (като смес от **В-16а/В-16б** = 68:32) се добавя 37% воден разтвор на формалдехид (изчислен съответно за 10 екв. формалдехид) и така получената реакционна смес се оставя на постоянно разбъркване при 20°C или 55°C за определено време (описано в експерименталната част по-долу). Съединения **В-4а** и **В-16а** се разтварят в етанол и след това се добавя параформалдехид (5 до 10 екв.). След изпаряване на разтворителя суровите продукти се пречистват чрез колонна хроматография (хексан/МТБЕ = 5:1)

### 6.2.1 Получаване на (S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(*m*-толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*]-[1,3]оксазин-8-ол (**В-18**)

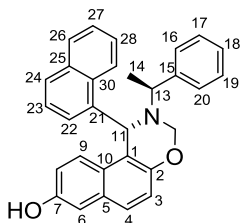
Към разтвор на **В-4а** (0.117 г, 0.31 ммол) в етанол (1 мл) се добавя параформалдехид (5 екв.) и според общата процедура се нагрява при 55°C за 2 часа. Продуктът **В-18** се изолира като бели кристали (0.094 г, 78%).



**Т.т.:** 84-85°C.  $[\alpha]_D^{20} = +129.4$  (с 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.59 (d', *J*<sub>H,H</sub> = 8.9 Хц, 1H, H-4), 7.38 (d', 2H, H-16, H-20), 7.37 (t', 2H, H-17, H-19), 7.32 (t', 1H, H-18), 7.11 (d', 1H, H-3), 7.07 (t', 1H, H-25), 7.06 (d', 1H, H-6), 6.99 (d', *J*<sub>H,H</sub> = 7.5, 1H, H-24), 6.95 (d', *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Хц, 1H, H-9), 6.83 (br s, 1H, H-22), 6.79 (d', *J*<sub>H,H</sub> = 9.0 Хц, 1H, H-26), 6.78 (d', *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Хц, 1H, H-8), 5.11 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 11.0, 1.9 Хц, H-28), 5.10 (s, 1H, H-11), 4.94 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 11.3, 1.6 Хц, H-28), 4.76 (br s, 1H, HO-H-7), 3.96 (q, *J*<sub>H,H</sub> = 6.6 Хц, 1H, H-13), 2.23 (s, 3H, H-27), 1.54 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6.6 Хц, 3H, H-14). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>Cl):** δ 151.25 (s, C-7), 151.15 (s, C-2), 145.39 (s, C-15), 143.13 (s, C-21), 137.64 (s, C-23), 130.02 (s, C-10), 129.71 (d, C-22), 128.55 (2d, C-17, C-19), 128.01 (d, C-5), 127.94 (d, C-24), 127.92 (d, C-25), 127.86 (2d, C-16, C-20), 127.46 (d, C-18), 127.24 (d, C-4), 126.22 (d, C-26), 124.45 (d, C-9), 119.13 (d, C-3), 117.78 (d, C-8), 112.48 (s, C-1), 110.56 (d, C-6), 74.19 (d, C-28), 59.06 (d, C-13), 57.18 (d, C-11), 21.58 (q, C-14), 21.48 (q, C-27). **Масспектър(Cl):** 396 (16. [M+1]<sup>+</sup>)

### 6.2.2 Получаване на (S)-1-(нафтаден-1-ил)-((S)-1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*][1,3]оксазин-8-ол (**В-19**):

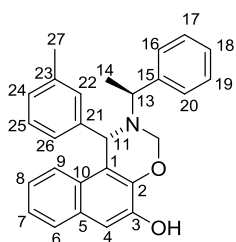
Към разтвор на **В-8а** (0.120 г, 0.29 ммол) в етанол (1 мл) се добавя формалин (10 екв.) и според общата процедура се нагрява при 55°C за 2 часа. Продуктът **В-19** се изолира като бели кристали (0.123 г, 99%).



**Т.т.:** 109°C.  $[\alpha]_D^{20} = +257.4$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.82 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 1H, H-26), 7.68 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Хц, 1H, H-24), 7.63 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Хц, 1H, H-4), 7.44 (t', 1H, H-18), 7.44 (t', 1H, H-27), 7.43 (t', 2H, H-17, H-19), 7.38 (d', 2H, H-16, H-20), 7.21 (t', 1H, H-28), 7.19 (d', 1H, H-29), 7.17 (t', 1H, H-23), 7.17 (d', 1H, H-3), 7.12 (d',  $J_{\text{H,H}} = 2.4$  Хц, 1H, H-6), 6.96 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.2$  Хц, 1H, H-22), 6.94 (d',  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Хц, 1H, H-9), 6.73 (dd',  $J_{\text{H,H}} = 9.0, 2.5$  Хц, 1H, H-8), 6.00 (s, 1H, H-11), 5.15 (d,  $J_{\text{H,H}} = 10.8$  Хц, 1H, H-31), 5.03 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 10.7, 1.2$  Хц, 1H, H-31), 4.75 (s, 1H, OH), 4.14 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 1H, H-13), 1.64 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 3H, H-14).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  151.38 (s, C-7), 151.31 (s, C-2), 143.76 (s, C-15), 138.09 (s, C-21), 134.08 (s, C-25), 131.16 (s, C-30), 130.20 (s, C-5), 129.45 (s, C-22), 129.00 (2d, C-16, C-20), 128.62 (s, C-26), 128.53 (2d, C-17, C-19), 128.36 (s, C-24), 127.90 (d, C-18), 127.64 (d, C-10), 127.37 (s, C-4), 125.95 (d, C-28), 125.53 (d, C-27), 124.80 (d, C-23), 124.17 (d, C-29), 123.92 (d, C-9), 118.98 (d, C-3), 118.00 (d, C-8), 112.90 (s, C-1), 110.70 (d, C-6), 74.08 (t, C-31), 59.49 (d, C-13), 54.31 (d, C-11), 20.21 (q, C-14). **Масспектър (CI):** 432 (2,  $[\text{M}+1]^+$ ).

### 6.2.3 Получаване на (S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(*m*-толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*]-[1,3]оксазин-5-ол (B-20)

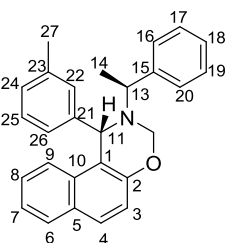
Към разтвор на **B-11a** (0.156 г, 0.41 ммол) в етанол (2.5 мл) се добавя формалин (10 екв.) и според общата процедура се бърка при 20°C за 2 часа. Продуктът **B-20** се изолира като бели кристали (0.078 г, 48%).



**Т.т.:** 79°C.  $[\alpha]_D^{20} = +131.4$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.66 (dd', 1H, H-6), 7.38 (d', 2H, H-16, H-20), 7.37 (d', 2H, H-17, H-29), 7.33 (t', 1H, H-18), 7.28 (d', 1H, H-4), 7.24 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 6.7, 1.2$  Хц, 1H, H-7), 7.08 (t', 1H, H-25), 7.04 (ddd',  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 6.8, 1.5$  Хц, 1H, H-8), 7.00 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.3$  Хц, 1H, H-24), 6.99 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Хц, 1H, H-9), 6.83 (s, 1H, H-22), 6.77 (br s, 1H, H-26), 5.90 (s, 1H, H-OH), 5.29 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 10.5, 1.6$  Хц, 1H, H-28), 5.19 (s, 1H, H-11), 5.04 (d,  $J_{\text{H,H}} = 10.5$  Хц, 1H, H-28), 3.97 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 1H, H-13), 2.23 (s, 3H, H-27), 1.54 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.6$  Хц, 3H, H-14).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  144.96 (s, C-15), 144.19 (s, C-3), 142.77 (s, C-2), 142.49 (s, C-21), 137.71 (s, C-23), 129.63 (d, C-22), 128.84 (s, C-5), 128.61 (2d, C-17, C-19), 128.09 (d, C-24), 127.99 (d, C-25), 127.80 (2d, C-16, C-20), 127.60 (d, C-18), 127.54 (s, C-10), 127.10 (d, C-6), 126.17 (d, C-26), 123.86 (d, C-8), 123.82 (d, C-7), 122.84 (d, C-9), 113.04 (s, C-1), 108.67 (d, C-4), 75.51 (t, C-28), 59.17 (d, C-13), 56.93 (d, C-11), 21.54 (q, C-14), 21.47 (q, C-27). **Масспектър (ESI):** 396 (33,  $[\text{M}+1]^+$ ).

### 6.2.4 Получаване на (*S*)-2-((*S*)-1-фенилетил)-1-(*m*-толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*]-[1,3]оксазин (**B-21a**)

Към разтвор на **B-16a** (0.120 г, 0.33 ммол) в етанол (1 мл) се добавя параформалдехид (5 екв.) и според общата процедура се нагрява при 50°C за 2 часа. Продукта **B-21a** се изолира като бели кристали (0.113 г, 91%).



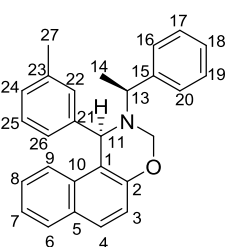
**Т.т.:** 98-100°C.  $[\alpha]_D^{20} = +164.7$  (с 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76 (d',  $J_{H,H} = 8.6$  Хц, 1H, H-6), 7.74 (d',  $J_{H,H} = 8.8$  Хц, 1H, H-4), 7.38 (d',  $J_{H,H} = 7.3$  Хц, 2H, H-16, H-20), 7.37 (t', 2H, H-17, H-19), 7.32 (t', 1H, H-18), 7.24 (t', 1H, H-7), 7.17 (t', 1H, H-8), 7.14 (t',  $J_{H,H} = 8.8$  Хц, 1H, H-3), 7.07 (t', 1H, H-25), 7.05 (d', 1H, H-9), 6.99 (t',  $J_{H,H} = 7.5$  Хц, 1H, H-24), 6.98 (s, 1H, H-22), 6.80 (br s, 1H, H-26), 5.16 (s, 1H, H-11), 5.14 (dd,  $J_{H,H} = 10.7, 1.8$  Хц, 1H, H-28), 4.97 (dd,  $J_{H,H} = 10.5$  Хц, 1H, H-28), 3.96 (q,  $J_{H,H} = 6.6$  Хц, 1H, H-13), 2.22 (s, 3H, H-27), 1.54 (dd,  $J_{H,H} = 10.7, 1.8$  Хц, 3H, H-14). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>Cl):** δ 152.75 (s, C-2), 145.38 (s, C-15), 143.10 (s, C-21), 138.62 (s, C-23), 132.86 (s, C-10), 129.70 (d, C-22), 128.93 (s, C-5), 128.81 (d, C-4), 128.54 (2d, C-17, C-19), 128.64 (d, C-6), 127.92 (d, C-24), 127.92 (d, C-25), 127.84 (2d, C-16, C-20) 127.45 (d, C-18), 126.41 (d, C-8), 126.24 (d, C-26), 123.05 (d, C-7), 122.63 (d, C-9), 118.42 (d, C-3), 112.19 (s, C-1), 74.31 (t, C-31), 59.08 (d, C-13), 57.13 (d, C-11), 21.60 (q, C-14), 21.48 (q, C-27). **Масспектър (ESI):** 380 (3, [M+1]<sup>+</sup>).

### 6.2.5 Получаване на (*R*)-2-((*S*)-1-фенилетил)-1-(*m*-толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*]-[1,3]оксазин (**B-21b**)

Към разтвор на диастереоизомерната смес **B-16a/B-16b** = 68:32 (0.120 г, 0.316 ммол) в етанол (2.5 мл) се добавя формалин (10 екв.) и според общата процедура се бърка при 20°C за 30 минути. След колонна хроматография (хексан/МТБЕ = 300:1) са изолирани: 0.007 г (5.7%) от **B-21a**, 0.100 г (81%) смес **B-B-21a** и **B-21b** и 0.009 г (7.3%) от **B-21b**.

Данни за продукта **B-21a** може да се видят от реакцията на **B-16a** с формалдехид (виж по-горе).

Данни за (*R*)-2-((*S*)-1-фенилетил)-1-(*m*-толил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-*e*]-[1,3]оксазин (**B-21b**)



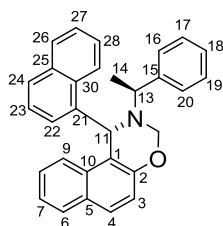
**Т.т.:** 169-171°C.  $[\alpha]_D^{20} = -64.8$  (с 0.45, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.79 (d', 1H, H-6), 7.74 (d',  $J_{H,H} = 8.9$  Хц, 1H, H-4), 7.44 (d',  $J_{H,H} = 7.3$  Хц, 2H, H-16, H-20), 7.40 (d', 1H, H-9), 7.35 (t', 2H, H-17, H-19), 7.31 (t', 1H, H-

8), 7.30 (t', 1H, H-7), 7.28 (t', 1H, H-18), 7.15 (t', 1H, H-25), 7.12 (t',  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Хц, 1H, H-3), 7.08 (br s, 1H, H-22), 7.05 (t',  $J_{\text{H,H}} = 7.5$  Хц, 1H, H-24), 7.00 (br s, 1H, H-26), 5.71 (s, 1H, H-11), 4.69 (d,  $J_{\text{H,H}} = 10.4$ , 1H, H-28), 4.45 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 10.5, 2.2$  Хц, 1H, H-28), 4.10 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.5$  Хц, 1H, H-13), 2.29 (s, 3H, H-27), 1.57 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.0$  Хц, 3H, H-14).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  152.75 (s, C-2), 145.38 (s, C-15), 143.10 (s, C-21), 138.62 (s, C-23), 132.86 (s, C-10), 129.70 (d, C-22), 128.93 (s, C-5), 128.81 (d, C-4), 128.54 (2d, C-17, C-19), 128.64 (d, C-6), 127.92 (d, C-24), 127.92 (d, C-25), 127.84 (2d, C-16, C-20), 127.45 (d, C-18), 126.41 (d, C-8), 126.24 (d, C-26), 123.05 (d, C-7), 122.63 (d, C-9), 118.42 (d, C-3), 112.19 (s, C-1), 74.31 (t, C-31), 59.08 (d, C-13), 57.13 (d, C-11), 21.60 (q, C-14), 21.48 (q, C-27). **Масспектър (ESI):** 380 (3,  $[\text{M}+1]^+$ ).

### 6.2.6 Получване на (S)-1-(нафтаген-1-ил)-2-((S)-1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто-[1,2-e][1,3]оксазин (B-22)

Към разтвор на **B-17a** (0.120 г, 0.290 ммол) в етанол (2.5 мл) се добавя формалин (10 екв.) и според общата процедура се бъркат при 20°C за 24 часа. Продуктът **B-22** се изолира като бели кристали (0.028 г, 23%), изолира се и нереагирал **B-17a** (0.029 г, 24%).

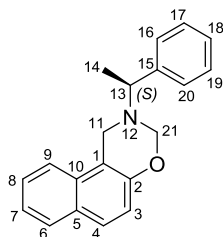
**Т.т.:** 85°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +283.7$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$



7.82 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Хц, 1H, H-26), 7.78 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.0$  Хц, 1H, H-6), 7.68 (d',  $J = 8.0$  Хц, 1H, H-24), 7.63 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.6$  Хц, 1H, H-4), 7.44 (t', 1H, H-18), 7.44 (t', 1H, H-27), 7.43 (t', 2H, H-17, H-19), 7.38 (d', 2H, H-16, H-20), 7.24 (ddd',  $J_{\text{H,H}} = 8.0, 6.9, 1.1$  Хц, 1H, H-7), 7.21 (t', 1H, H-28), 7.21 (d', 1H, H-29), 7.20 (d', 1H, H-3), 7.16 (t', 1H, H-23), 7.12 (ddd',  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 6.8, 1.2$  Хц, 1H, H-8), 7.05 (d',  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Хц, 1H, H-9), 6.97 (d',  $J_{\text{H,H}} = 7.1$  Хц, 1H, H-22), 6.06 (s, 1H, H-11), 5.18 (d,  $J_{\text{H,H}} = 10.8$  Хц, 1H, H-31), 5.06 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 10.8, 1.8$  Хц, 1H, H-31), 4.14 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 1H, H-13), 1.64 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Хц, 3H, H-14).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  152.99 (s, C-2), 143.77 (s, C-15), 138.06 (s, C-21), 134.08 (s, C-25), 132.52 (s, C-10), 131.19 (s, C-30), 129.43 (s, C-22), 129.13 (s, C-5), 129.00 (2d, C-16, C-20), 128.96 (d, C-4), 128.62 (d, C-26), 128.54 (2d, C-17, C-19), 128.36 (s, C-24), 127.90 (d, C-18), 125.96 (d, C-28), 125.53 (d, C-27), 124.81 (d, C-23), 124.21 (d, C-29), 123.92 (d, C-9), 123.16 (d, C-7), 118.98 (d, C-3), 118.00 (d, C-8), 112.90 (s, C-1), 110.70 (d, C-6), 74.24 (t, C-31), 59.55 (d, C-13), 54.29 (d, C-11), 20.23 (q, C-14). **Масспектър(CI):** 416 (22,  $[\text{M}+1]^+$ ).

### 6.2.7 Получаване на (S)-2-(1-фенилетил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-e][1,3]оксазин (В-25)

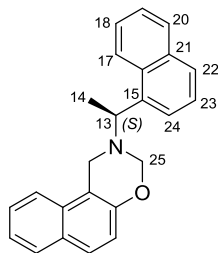
Към разтвор на 2-хидроксинафтаден (В-15) (0.100 г, 0.694 ммол) and S(-)-1-фенилетиламин (В-3) (0.088 g, 0.728 mmol) в EtOH (3 ml) се добавя 37% воден разтвор на формалдехид (изчислен за 3 екв.). Получената смес се нагрива при 50°C за 2 часа. След това разтворителя се изпарява под вакуум и суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (петролев етер/МТБЕ = 20:1) и се изолира **25** (0.192 г, 96%).



$[\alpha]_D^{20} = +66$  (с 1.04, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.50 (d,  $J_{H,H} = 6.6$  Hz, 3H, H-14), 4.04 (q,  $J_{H,H} = 6.6$  Hz, 1H, H-13), 4.17 (d,  $J_{H,H} = 16.7$  Hz, 1H, H-11), 4.41 (d,  $J_{H,H} = 16.8$  Hz, 1H, H-11), 4.92 (d,  $J_{H,H} = 10.1$  Hz, 1H, H-21), 5.17 (dd,  $J_{H,H} = 10.1, 1.0$  Hz, 1H, H-21), 7.05 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-3), 7.25-7.29 (m, 1H, H-18), 7.30-7.37 (m, 5H, H-16, H-17, H-7, H-19, H-20), 7.38-7.42 (m, 1H, H-8), 7.46 (d,  $J_{H,H} = 8.4$  Hz, 1H, H-9), 7.64 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-4), 7.76 (d,  $J_{H,H} = 8.1$  Hz, 1H, H-6) ppm. **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>Cl):** δ 21.62 (q, C-14), 46.12 (t, C-11), 58.21 (d, C-13), 79.91 (t, C-21), 112.14 (s, C-1), 118.48 (d, C-3), 121.03 (d, C-9), 123.34 (d, C-7), 126.39 (d, C-8), 127.23 (d, C-18), 127.30 (2d, C-16, C-20), 127.85 (d, C-4), 128.53 (2d, C-17, C-19), 128.57 (d, C-6), 128.90 (s, C-5), 131.82 (s, C-10), 144.70 (s, C-15), 152.55 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 290 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 157 (17), 152 (10), 128 (30), 104 (40). **Елементен анализ за C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (289.37):** Изчислено (%): C 83.01, H 6.62, N 4.84; Намерено (%): C 83.24, H 6.54, N, 4.71.

### 6.2.8 Получаване на (S)-2-(1-(нафтаден-1-ил)етил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-e][1,3]оксазин (В-26)

Към разтвор на 2-хидроксинафтаден (В-15) (0.200 г, 1.387 ммол) and S(-)-1-(нафтил)-етиламин (В-23) (0.249 г, 1.456 ммол) в EtOH (3 мл) и се добавя параформалдехид (0.104 г). Получената смес се нагрива при 50°C за 4 часа. След това разтворителят се изпарява под вакуум и суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (петролев етер/МТБЕ = 10:1), при което се изолира **В-26** (0.461 г, 98%).

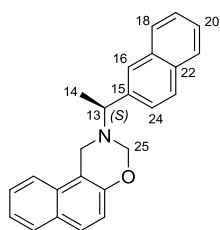


$[\alpha]_D^{20} = +104$  (с 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.64 (d,  $J_{H,H} = 6.7$  Hz, 3H, H-14), 4.18 (d,  $J_{H,H} = 16.9$  Hz, 1H, H-11), 4.52 (d,  $J_{H,H} = 16.9$  Hz, 1H, H-11), 4.86 (q,  $J_{H,H} = 6.6$  Hz, 1H, H-13), 5.02 (d,  $J_{H,H} = 10.2$  Hz, 1H, H-25), 5.26 (dd,  $J_{H,H} = 10.2, 1.4$  Hz, 1H, H-25), 7.08 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-3), 7.28-7.31 (m, 1H, H-7), 7.32-7.35 (m, 1H, H-8), 7.37-7.41 (m, 2H, H-9, H-19), 7.42-7.45 (m, 1H,

H-18), 7.46-7.50 (m, 1H, H-23), 7.66 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-4), 7.72-7.76 (m, 2H, H-6, H-24), 7.78 (d,  $J_{H,H} = 8.17$  Hz, 1H, H-22), 7.86 (d,  $J_{H,H} = 8.04$  Hz, 1H, H-17), 8.17 (d,  $J_{H,H} = 7.58$  Hz, 1H, H-20) ppm.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  20.69 (q, C-14,  $\text{CH}_3$ ), 46.42 (t, C-11), 55.18 (d, C-13), 80.03 (t, C-25), 112.46 (s, C-1), 118.57 (d, C-3), 121.09 (d, C-9), 123.33 (d, C-7), 123.69 (d, C-20), 124.62 (d, C-24), 125.39 (d, C-18), 125.63 (d, C-23), 125.72 (d, C-19), 126.33 (d, C-8), 127.69 (d, C-22), 127.83 (d, C-4), 128.53 (d, C-6), 128.81 (d, C-17), 128.91 (s, C-5), 131.33 (s, C-16), 131.82 (s, C-10), 134.08 (s, C-21), 140.14 (s, C-15), 152.70 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 340 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 155 (73). **Елементен анализ за  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$  (339.43):** Изчислено (%): C 84.92, H 6.24, N, 4.13; Намерено (%): C 85.19, H 6.17, N, 4.09.

### 6.2.9 Получаване на (S)-2-(1-(нафтален-2-ил)етил)-2,3-дихидро-1H-нафто[1,2-e][1,3]-оксазин (B-27)

Към разтвор на 2-хидроксинафтален (B-15) (0.200 г, 1.387 ммол) and S(-)-1-фенилетиламин (B-24) (0.249 г, 1.456 ммол) в EtOH (3 мл) и се добавя параформалдехид (0.104 г). Получената смес се нагрява при 50°C за 3 часа. След това разтворителя се изпарява под вакуум и суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (петролев етер/МТБЕ = 10:1) и се изолира B-27 (0.466 г, 99%).



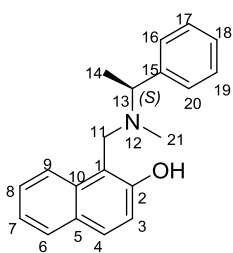
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.6$  (с 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.57 (d,  $J_{H,H} = 6.6$  Hz, 3H, H-14), 4.16-4.23 (m, 2H, H-11, H-13), 4.44 (d,  $J_{H,H} = 16.9$  Hz, 1H, H-11), 4.98 (d,  $J_{H,H} = 10.1$  Hz, 1H, H-25), 5.23 (dd,  $J_{H,H} = 10.1, 1.30$ , Hz, 1H, H-25), 7.07 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-3), 7.31 (ddd,  $J_{H,H} = 10.2, 5.7, 2.4$ , Hz, 1H, H-7), 7.35 (ddd,  $J_{H,H} = 8.3, 6.8, 1.4$ , Hz, 1H, H-8), 7.42 (d,  $J_{H,H} = 8.3$  Hz, 1H, H-9), 7.44-7.48 (m, 2H, H-19, H-20), 7.56 (dd,  $J_{H,H} = 8.5, 1.64$ , Hz, 1H, H-24), 7.66 (d,  $J_{H,H} = 8.9$  Hz, 1H, H-4), 7.73-7.79 (m, 3H, H-6, H-16, H-18), 7.82-7.86 (m, 2H, H-23, H-21) ppm.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  21.62 (q, C-14), 46.21 (t, C-11), 58.33 (d, C-13), 79.89 (t, C-25), 112.18 (s, C-1), 118.51 (d, C-3), 121.09 (d, C-9), 123.36 (d, C-7), 125.44 (d, C-24), 125.64\* (d, C-19), 125.94\* (d, C-20), 125.99\* (d, C-16), 126.41 (d, C-8), 127.63\* (d, C-18), 127.83 (d, C-4), 127.86\* (d, C-21), 128.36\* (d, C-23), 128.55 (d, C-6), 128.91 (s, C-5), 131.84 (s, C-10), 132.91 (s, C-22), 133.41 (s, C-17), 142.28 (s, C-15), 152.61 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 340 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 155 (40). **Елементен анализ за  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$  (339.43):** Изчислено (%): C 84.92, H 6.24, N, 4.13; Намерено (%): C 85.19, H 6.18, N, 4.05.

### 6.3 Обща процедура за редуциране на дихидро-1,3-оксазини с $\text{LiAlH}_4$

Към разтвор на съответния дихидро-1,3-оксазин (1 екв.) в сух ТХФ (4 мл) постепенно се добавя  $\text{LiAlH}_4$  (2.5 екв.) при  $0^\circ\text{C}$  и след това реакционната смес се оставя на постоянно бъркане за 3 часа. След това към суровата реакционна смес се добавя вода и суспензията се филтрува през целит. Водната фаза се екстрахира с етилацетат и органичният слой се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . След изпаряване на разтворителя, суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (петролев етер/МТВЕ = 5:1).

#### 6.3.1 Получаване на (S)-1-((метил(1-фенилетил)амино)метил)нафтален-2-ол (B-28)

Следвайки общата процедура за редуциране на дихидро-1,3-оксазини към съединение **B-25** (0.160 г, 0.553 ммол) се добавя  $\text{LiAlH}_4$  (0.031 г, 0.830 ммол). След разработка на реакционната смес суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография и се изолира **B-28** (0.126 г, 78%).

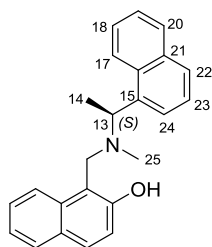


$[\alpha]_D^{20} = -11$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 3H, H-14), 2.28 (s, 3H, H-21), 3.86 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 1H, H-13), 4.14 (br s, 2H, H-11), 7.10 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 7.26 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 7.9, 6.8, 0.9$  Hz, 1H, H-7), 7.28-7.31 (m, 1H, H-18), 7.33 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 2H, H-16, H-20), 7.35-7.38 (m, 2H, H-17, H-19), 7.38-7.42 (m, 1H, H-8), 7.67 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-4), 7.71-7.76 (m, 2H, H-9, H-6) ppm.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  17.68 (q, C-14), 37.61 (q, C-21), 53.29 (t, C-11), 62.79 (d, C-13), 111.26 (s, C-1), 119.14, (d, C-3), 120.87 (d, C-9), 122.29 (d, C-7), 126.19 (d, C-8), 127.69 (d, C-18), 128.06 (2d, C-16, C-20), 128.42 (s, C-5), 128.55 (2d, C-17, C-19), 128.85 (d, C-6), 129.01 (d, C-4), 132.49 (s, C-10), 140.42 (s, C-15) 156.72 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 292 (70  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 157 (73), 136 (32), 129 (93), 105 (100), 102 (18). **Елементен анализ за  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$  (291.39):** Изчислено (%): C 82.44, H 7.26, N 4.81; Намерено (%): C 82.23, H 7.35, N 4.58.

#### 6.3.2 Получаване на (S)-1-((метил(1-(нафтален-1-ил)етил)амино)метил)нафтален-2-ол (B-29)

Следвайки общата процедура за редуциране на дихидро-1,3-оксазини към съединение **B-26** (0.140 г, 0.410 ммол) се добавя  $\text{LiAlH}_4$  (0.040 г, 1.031 ммол). След разработка на реакционната смес суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография, при което се изолира **B-29** (0.106 г, 75%).

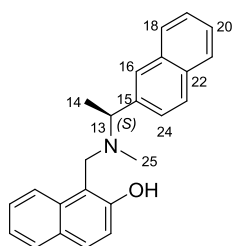




$[\alpha]_D^{20} = +187$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.71 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz, 3H, H-14), 2.38 (s, 3H, H-25), 4.22 (d,  $J_{\text{H,H}} = 14.4$ , 1H, H-11), 4.29 (d,  $J_{\text{H,H}} = 14.5$ , 1H, H-11), 4.70-4.78 (m, 1H, H-13), 7.04 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 7.25 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.2, 5.6$  Hz, 1H, H-7), 7.36-7.41 (m, 1H, H-8), 7.50 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.6$ , Hz, 1H, H-19), 7.53 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$ , Hz, 1H, H-23), 7.59 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 1H, H-18), 7.63 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$ , 1H, H-4), 7.66 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 1H, H-24), 7.72 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1H, H-6), 7.74 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 1H, H-9), 7.81 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1H, H-22), 7.89 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1H, H-20), 8.20 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.53$  Hz, 1H, H-17) ppm.  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  16.51 (q, C-14), 38.71 (q, C-25), 53.42 (d, C-13), 59.14 (t, C-11), 111.24 (s, C-1), 119.11 (d, C-3), 120.89 (d, C-9), 122.30 (d, C-7), 122.81 (d, C-17), 124.69 (d, C-24), 125.33 (d, C-23), 125.75 (d, C-19), 126.15 (d, C-8), 126.46 (d, C-18), 128.26 (d, C-22), 128.41 (s, C-5), 128.82 (d, C-6), 128.96 (d, C-4), 129.14 (d, C-20), 131.51 (s, C-16), 132.54 (s, C-10), 134.07 (s, C-21), 137.73 (s, C-15), 156.24 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 342 (10,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 186 (40), 155 (100).

### 6.3.3 Получаване на (S)-1-((метил)(1-нафтаген-2-ил)етил)аминометил)нафтаген-2-ол (B-30)

Следвайки общата процедура за редуциране на дихидро-1,3-оксазини съединение **B-27** (0.190 г, 0.560 ммол) се добавя  $\text{LiAlH}_4$  (0.053 г, 1.40 ммол). След разработка на реакционната смес суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография, при което се изолира **B-30** (0.150 г, 79%).

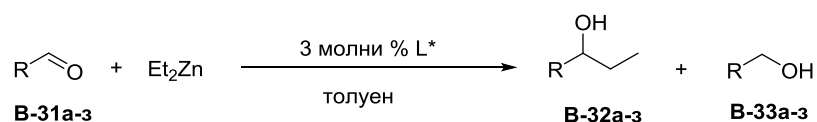


$[\alpha]_D^{20} = -49.3$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )  **$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz, 3H, H-14), 2.33 (s, 3H, H-25), 4.03 (q,  $J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz, 1H, H-13), 4.11-4.30 (m, 2H, H-11), 7.12 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 7.27 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 7.38-7.43 (m, 1H, H-8), 7.45-7.54 (m, 3H, H-19, H-20, H-24), 7.68 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-4), 7.71 (s, 1H, H-16), 7.72-7.76 (m, 2H, H-6, H-9), 7.80-7.85 (m, 2H, H-21, H-18), 7.87 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 1H, H-23) ppm  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):**  $\delta$  17.7 (q, C-14), 37.71 (q, C-25), 53.31 (t, C-11), 62.73 (d, C-13), 111.31 (s, C-1), 119.14 (d, C-3), 120.95 (d, C-9), 122.34 (d, C-7), 125.84 (d, C-20)\*, 126.04 (d, C-19)\*, 126.21 (d, C-24)\*, 126.25 (d, C-8), 127.16 (d, C-16), 127.63 (d, C-18)\*, 127.89 (d, C-21)\*, 128.41 (d, C-23), 128.46 (s, C-5), 128.87 (d, C-6), 129.08 (d, C-4), 132.49 (s, C-10), 132.90 (s, C-22), 133.13 (s, C-17), 137.8 (s, C-15) 156.74 (s, C-2) ppm. **Масспектър (ESI):** 342 (43,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 155 (100), 153 (43), 129 (40). **Елементен анализ за  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$  (341.45):** Изчислено (%): C 84.42, H 6.79, N 4.10; Намерено (%): C 84.56, H 6.85, N 3.98.

## 6.4 Енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди

### 6.4.1 Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, обща процедура

Към разтвор на съответния катализатор (3 молни %) в толуен (4 мл) се прибавя диетилцинк (1.7 ммол, 1М разтвор в хексан) при 0°C в атмосфера на аргон. След 30 мин сместта се охлажда до -25°C и се добавя съответния алдехид (1.0 ммол). Сместта се оставя да се стопли до стайна температура. Реакцията се следи с тънкослойна хроматография (хексан/ТБМЕ = 2:1), до изчерпване на алдехида. Реакционната смес се хидролизира с наситен разтвор на NH<sub>4</sub>Cl, получената смес се екстрахира с диетилов етер. Органичната фаза се мие с вода, суши се с безводен Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и разтворителят се изпарява. Суровият продукт се пречиства с колонна хроматография, елуентна фаза хексан/ТБМЕ = 5:1. На получените продукти се определя енанантиомерен излишък (ee = enantiomeric excess).



	Алдехид В-31а-з	Лиганд	Реакционно време (часа)	Добив <sup>а</sup> В-32а-з(%)	ee (%), (конфигурация) <sup>б,в</sup>	Добив <sup>а</sup> В-33а-з(%)
1	Бензалдехид (а)	В-4а	114	66	32 (R) <sup>б</sup>	—
2	2-Метоксибензалдехид (б)	В-4а	48	59	82 (R) <sup>б</sup>	14
3	Фероценкарбалдехид (в)	В-4а	24	80	96 (R) <sup>в</sup>	—
4	1-Нафталдехид (г)	В-4а	72	87	84 (R) <sup>б</sup>	—
5	2-Нафталехид (д)	В-4а	62	62	84 (R) <sup>б</sup>	—
6	4-Хлоробензалдехид (е)	В-4а	46	46	56 (R) <sup>в</sup>	—
7	Циклохексанкарбалдехид (ж)	В-4а	62	62	85 (R) <sup>б</sup>	—
8	Канелен алдехид (з)	В-4а	59	59	44 (R) <sup>в</sup>	—
9	Бензалдехид (а)	В-8а	144	88	73 (R) <sup>б</sup>	—
10	2- Метоксибензалдехид (б)	В-8а	24	81	95 (R) <sup>б</sup>	—

11	Фероценкарбалдехид (в)	<b>B-8a</b>	24	88	98 (R) <sup>B</sup>	1
12	1-Нафталдехид (г)	<b>B-8a</b>	72	78	94 (R) <sup>б</sup>	21
13	Циклохексанкарбалдехид (ж)	<b>B-8a</b>	22	67	89 (R) <sup>б</sup>	—
14	Бензалдехид (а)	<b>B-11a</b>	144	88	2 (-)	—
15	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-11a</b>	96	70	13 (R) <sup>б</sup>	—
16	Фероценкарбалдехид (в)	<b>B-11a</b>	96	74	80 (R) <sup>B</sup>	—
17	1-Нафталдехид (г)	<b>B-11a</b>	114	51	2 (-)	31
18	Циклохексанкарбалдехид (ж)	<b>B-11a</b>	48	41	14 (R) <sup>б</sup>	1
19	Бензалдехид (а)	<b>B-16a</b>	96	61	60 (R) <sup>б</sup>	5
20	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-16a</b>	27	77	93 (R) <sup>б</sup>	—
21	Фероценкарбалдехид (в)	<b>B-16a</b>	28	88	96 (R) <sup>B</sup>	—
22	1-Нафталдехид (г)	<b>B-16a</b>	96	76	90 (R) <sup>б</sup>	23
23	Циклохексанкарбалдехид (ж)	<b>B-16a</b>	24	96	86 (R) <sup>б</sup>	—
24	Бензалдехид (а)	<b>B-17a</b>	144	88	18 (R) <sup>б</sup>	—
25	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-17a</b>	24	80	96 (R) <sup>б</sup>	8
26	Фероценкарбалдехид (в)	<b>B-17a</b>	17	85	98 (R) <sup>B</sup>	—
27	1-Нафталдехид (г)	<b>B-17a</b>	72	83	92 (R) <sup>б</sup>	—
28	Циклохексанкарбалдехид (ж)	<b>B-17a</b>	24	98	91 (R) <sup>б</sup>	—
29	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-28</b>	24	68	0 <sup>б</sup>	—
30	2-Нафталдехид (д)	<b>B-28</b>	24	54	3 (R) <sup>б</sup>	—
31	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-29</b>	48	86	47 (R) <sup>б</sup>	—
32	2-Нафталдехид (д)	<b>B-29</b>	48	57	2 <sup>б</sup>	—
33	2-Метоксибензалдехид (б)	<b>B-30</b>	24	64	24 (R) <sup>б</sup>	—
34	2-Нафталдехид (д)	<b>B-30</b>	72	36	14 (R) <sup>б</sup>	—

<sup>a</sup>Добивът е определен спрямо продуктите изолирани в чист вид след колонна хроматография

<sup>б</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ГХ анализи

<sup>B</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ВЕТХ анализи.

Абсолютната конфигурация е определена чрез сравняване с литературни данни.

Стойностите за ee (%) на **1-Фенилпропан-1-ол (B-32a)** са определени посредством ГХ на хирална колона (MN-Hydrodex-b-TBAs при температура 122°C, He 1мл/мин, сплит 21:1,  $t_{дет} = 240^\circ\text{C}$  и  $t_{инж} = 240^\circ\text{C}$ ). Време на задържане:  $t_{minor} = 9.8$  мин,  $t_{major} = 10.1$  мин.

Стойностите за ее (%) на **1-(2-Метоксифенил)пропан-1-ол (В-32б)** са определени посредством ГХ на хирална колона (FS-Cyclolex beta – I/P при температура 150°C, He 1мл/мин, сплит 21:1,  $t_{дет} = 230^\circ\text{C}$  и  $t_{инж} = 220^\circ\text{C}$ ). Време на задържане:  $t_{minor} = 9.6$  мин,  $t_{major} = 10.1$  мин.

Стойностите за ее (%) на **1-Фероценилпропан-1-ол (В-32в)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/*i*PrOH = 95:5, температура 25°C. 1 мгр/4 мл). Време на задържане:  $t_{minor} = 7.5$  мин,  $t_{major} = 8.0$  мин.

Стойностите за ее (%) на **1-(Нафтаден-1-ил)пропан-1-ол (В-32г)** са определени посредством ГХ на хирална колона (FS-Cyclolex beta—I/P, при температура 160 °C, 1 мл/мин He, сплит 21:1,  $t_{дет} = 230$  °C,  $t_{инж} = 220$  °C). Време на задържане:  $t_{minor} = 29.2$  мин,  $t_{major} = 30.0$  мин.

Стойностите за ее (%) на **1-(Нафтаден-2-ил)пропан-1-ол (В-32д)** са определени посредством ГХ на хирална колона (MN-Hydrodex-b-ТВАс при температура 160 °C, He 1мл/мин, сплит 21:1,  $t_{дет} = 240$  °C). Време на задържане:  $t_{инж} = 240$  °C.  $t_{minor} = 31.9$  мин,  $t_{major} = 30.9$  мин.

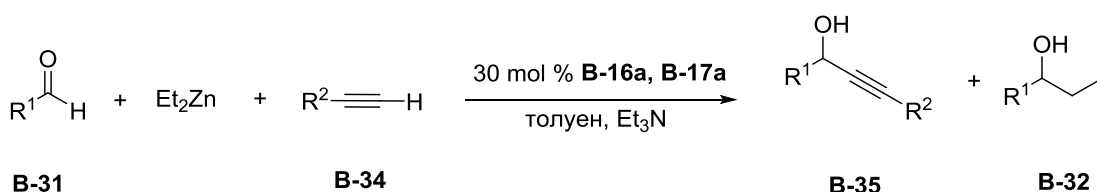
Стойностите за ее (%) на **1-(4-Хлорофенил)пропан-1-ол (В-32е)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/*i*PrOH = 98:2, температура 25 °C. 1 мгр/4 мл). Време на задържане:  $t_{minor} = 8.1$  min,  $t_{major} = 7.5$  min.

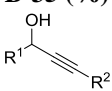

Стойностите за ее (%) на **Циклохексан-1-ол (В-32ж)** са определени посредством ГХ на хирална колона ((Cyclosilb (JB), при температура 115 °C, He 1 мл/мин, сплит 21:1,  $t_{дет} = 200$  °C,  $t_{инж} = 190$  °C). Време на задържане:  $t_{minor} = 18.4$  мин,  $t_{major} = 18.8$  мин

Стойностите за ее (%) на **(Е)-1-фенилпент-1-ен-3-ол (В-32з)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/THF = 90:10, температура 25 °C, 1 мгр/4 мл). Време на задържане:  $t_{major} = 5.3$  мин,  $t_{minor} = 6.2$ мин.

### 6.4.2 Енантиоселективно присъединяване на алкинилцинк към алдеhide, обща процедура:

Към разтвор на съответния катализатор **В-16а** и **В-17а** (0.3 екв.) в толуен (4 мл) се добавят  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2 екв., 1М разтвор в хексан) и Люисова база ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 2 екв) при стайна температура под аргон. Реакционната смес се бърка 1 ч. на стайна температура, след което при  $0^\circ\text{C}$  се добавя съответния алкин (1 екв.). Сместта се оставя да се стопли до стайна температура и се следи с тънкослойна хроматография (хексан/ТБМЕ = 5:1), изчерпване на алдеhideа. Реакционната смес се хидролизира с наситен разтвор на  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и екстрахира се с диетилов етер. Органичната фаза се мие с вода, суши се с безводен  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и разтворителят се изпарява. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография, елуентна фаза хексан/ТБМЕ = 5:1. На получените продукти се определя енантиомерен излишък (ee = enantiomeric excess).



	Алдеhide В-31 R <sup>1</sup> =	Алкин В-34 R <sup>2</sup> =	Лиганд	Добив <sup>а</sup> на В-35 (%) 	ee <sup>б</sup> на В-35 (%)	Добив <sup>а</sup> на В-32  (%)
1	Фенил	Фенил	<b>В-16а</b>	99	38	—
2	Фенил	Фенил	<b>В-16а</b> (без $\text{Et}_3\text{N}$ )	88	10	11
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Фенил	<b>В-16а</b>	58	39	27
4	1-Нафтил	Фенил	<b>В-16а</b>	98	16	—
5	Циклохексил	Фенил	<b>В-16а</b>	99	26	—
6	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Фенил	<b>В-16а</b>	23	50	—
7	Фенил	Циклопропил	<b>В-16а</b>	98	10	2 (50% ee)
8	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Циклопропил	<b>В-16а</b>	56	31	25
9	Фенил	3-Cl-пропил	<b>В-16а</b>	60	10	40 (55 ee)
10	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-пропил	<b>В-16а</b>	45	25	29 (43 ee)
11	Фенил	Фенил	<b>В-17а</b>	66	12	—

12	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Фенил	<b>В-17а</b>	56	9	19
13	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Фенил	<b>В-17а</b>	52	11	21
14	1-Нафтил	Фенил	<b>В-17а</b>	81	8	15
15	2-Нафтил	Фенил	<b>В-17а</b>	57	15	41
16	Циклохексил	Фенил	<b>В-17а</b>	45	25	17
17	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Циклопропил	<b>В-17а</b>	75	5	25

<sup>a</sup>Добива е определен е определен спрямо продуктите изолирани в чист вид след колонна хроматография

<sup>b</sup>Енантиомерният излишък е определен чрез ВЕТХ анализи.

Абсолютната конфигурация е определена чрез сравняване с литературните данни.

Стойностите за ee (%) на **1,3-Дифенилпроп-2-ин-1-ол (В-35а)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/МТБЕ = 70:30, температура 25°C. 1.1 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 8.6$  мин,  $t_{\text{major}} = 9.6$  мин.

Стойностите за ee (%) на **1-(4-Хлорофенил)-3-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35б)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/ i-PrOH = 99:1, температура 25°C. 1.4 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 18.8$  мин,  $t_{\text{major}} = 19.9$  мин.

Стойностите за ee (%) на **1-(Нафтален-1-ил)-3-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35в)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/ i-PrOH = 96:4, температура 25°C. 1.3 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 15.4$  мин,  $t_{\text{major}} = 18.6$  мин.

Стойностите за ee (%) на **1-Циклохексил-3-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35г)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/ i-PrOH = 97:3, температура 25°C. 1.4 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 10.5$  мин,  $t_{\text{major}} = 11.4$  мин.

Стойностите за ee (%) на **1-(4-Нитрофенил)-3-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35д)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ i-PrOH = 90:10, температура 25°C. 1.5 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{major}} = 11.5$  мин,  $t_{\text{minor}} = 14.7$  мин.

Стойностите за ee (%) на **1-(Нафтален-2-ил)-3-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35е)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ i-PrOH = 92:8, температура 25°C. 1.4 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 15.1$  мин,  $t_{\text{major}} = 17.3$  мин.

Стойностите за ее (%) на **3-Фенил-1-*m*-толилпроп-2-ин-1-ол (В-35ж)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IC, хексан/ МТБЕ = 83:17, температура 25°C. 1.7 мгр/2.5 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 18.0$  мин,  $t_{\text{major}} = 21.6$  мин.

Стойностите за ее (%) на **3-Циклопропил-1-фенилпроп-2-ин-1-ол (В-35з)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ *i*-PrOH = 95:5, температура 25°C. 1.3 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 9.7$  мин,  $t_{\text{major}} = 11.5$  мин.

Стойностите за ее (%) на **1-(4-Хлорофенил)-3-цикпроп-2-ин-1-ол (В-35и)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ *i*-PrOH = 90:10, температура 25°C. 1.3 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 6.7$  мин,  $t_{\text{major}} = 8.0$  мин.

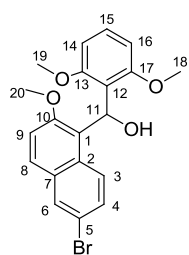
Стойностите за ее (%) на **6-Хлоро-1-фенилхекс-2-ин-1-ол (В-35й)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ *i*-PrOH = 95:5, температура 25°C. 1.1 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 11.7$  мин,  $t_{\text{major}} = 13.4$  мин.

Стойностите за ее (%) на **6-Хлоро-1-(4-хлорофенил)хекс-2-ин-1-ол (В-35к)** са определени посредством ВЕТХ на хирална колона (Chiralpak IA, хексан/ *i*-PrOH = 95:5, температура 25°C. 1.2 мгр/2 мл). Време на задържане:  $t_{\text{minor}} = 12.5$  мин,  $t_{\text{major}} = 15.7$  мин.

## 6.5 Синтез на [5]хелицени

### 6.5.1 (6-Бромо-метоксинафтаден-1-ил)(2,6-диметоксифенил)метанол (Н-3)

Към разтвор на 1,3-диметоксибензен (15.9 мл, 121.5 ммол, 3 екв.) в сух ТХФ (50 мл) се добавя *n*-BuLi (1.6М в хексан, 63.3 мл, 101.3 ммол, 2.5 екв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Температурата се оставя да се покачи до стайна. След това към сместа се добавя суспензия от изчисленото количество активиран 6-Бромо-2-метокси-1-нафталдеhid **Н-2**. Активацията на кетона се осъществява като се смесват **Н-2** (10.7 г, 40.5 ммол) и сух  $\text{CeCl}_3$  (12.0 г, 48.6 ммол, 1.3 екв.) в сух ТХФ (80 мл) и сместа се бърка при стайна температура 24 часа. Реакцията се спира 16 часа след добавянето на органолитиевото съединение към кетона, като внимателно се добавя вода към реакционната смес, за да неутрализира излишъка от литивия реагент. Разтворителят се изпарява под вакуум, остатъкът се разтваря в метилен хлорид и се измива двукратно с по 200 мл вода. Органичният слой се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и се изпарява. Суровата реакционна смес се утаява с  $\text{Et}_2\text{O}$  и полученото съединение **Н-3** се изолира в чист вид като безцветни кристали (12.2 г, 75%).



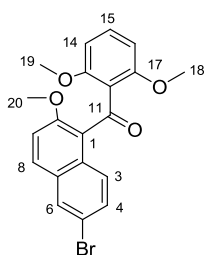
**Т.т.:**  $183^{\circ}\text{C}$ . **Rf** = 0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.14 (dd,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.2, 0.7 Hz, 1H, H-3), 7.90 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.68 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.0 Hz, 1H, H-8), 7.46 (dd,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.3, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.30 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.1 Hz, 1H, H-9), 7.17 (t,  $J_{\text{H,H}}$  = 8.3 Hz, 1H, H-15), 6.94 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.4 Hz, 1H, H-11), 6.56 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 8.4 Hz, 2H, H-14, H-16), 5.68 (d,  $J_{\text{H,H}}$  = 9.4 Hz, 1H, H-OH), 3.88 (s, 3H, H-20), 3.72 (s, 6H, H-18, H-19).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  158.40 (2s, C-13, C-17), 156.16 (s, C-10), 131.29 (s, C-1), 130.81 (s, C-7), 130.38 (d, C-6), 129.49 (d, C-4), 128.79 (d, C-15), 128.39 (d, C-8), 126.36 (d, C-3), 125.78 (s, C-2), 120.38 (s, C-12), 117.21 (s, C-5), 116.12 (d, C-9), 104.96 (2d, C-14, C-16), 66.57 (s, C-11), 57.25 (q, C-20), 56.15 (2s, C-18, C-19). **ИЧ:**  $\nu$  3523, 2935, 2896, 1586, 1496, 1455, 1266, 1236, 1173, 1104, 1045, 801  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):** изчислено за  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrO}_3^+$  [M-OH] $^+$ : 385.0434, Намерено: 385.0431.

### 6.5.2 (6-Бромо-2-метоксинафтаден-1-ил)(2,6-диметоксифенил)метанон (Н-4)

Към разтвор на **Н-3** (12.2 г, 30.37 ммол) в метилен хлорид (100 мл) се добавя 2,3-дихлоро-5,6-дициано-*p*-бензохинон (8.3 г, 36.4 ммол, 1.2 екв.). Реакционната смес се бърка 24 ч. при стайна температура в атмосфера от  $\text{N}_2$ . След това време реакционната смес се измива един път с воден разтвор на 1 М натриева основа (30мл) и след това толкова пъти с вода, докато водната фаза се обезцвети. Органичната фаза се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , разтворителят се



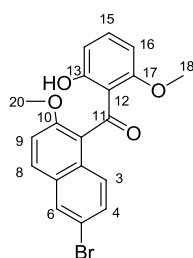
изпарява под вакуум, при което се получава желаният продукт **H-4** (11.0 г., 90%) като жълт прах.



**Т.т.:** 208°C. **R<sub>f</sub>** = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 7.98 - 7.94 (2d, 2H, H-3, H-6), 7.80 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.0, 0.6 Hz, 1H, H-8), 7.54 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 9.2, 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.30 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-15), 7.24 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-9), 6.57 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, H-14, H-16), 3.64 (s, 3H, H-20), 3.59 (2s, 6H, H-18, H-19). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 196.60 (s, C-11), 158.58 (2s, C-13, C-17), 156.32 (s, C-10), 131.49 (d, C-15), 131.31 (d, C-8), 130.67 (d, C-4), 130.63 (s, C-5)\*, 130.56 (s, C-7)\*, 130.14 (d, C-6), 127.53 (d, C-3), 127.00 (s, C-1)\*, 122.20 (s, C-12), 117.90 (s, C-2)\*, 115.60 (d, C-9), 104.67 (2d, C-14, C-16), 57.32 (q, C-20), 56.27 (2q, C-18, C-19); **ИЧ:** ν 2943, 1589, 1468, 1252, 1110 см<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** изчислено за C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 401.0383, намерено: 401.0394.

### 6.5.3 (6-Бromo-2-метоксинафтаген-1-ил)(2-хидрокси-6-метоксифенил)метанон (H-5)

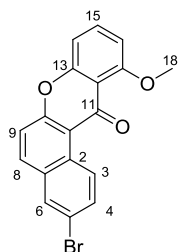
Към разтвор на **H-4** (11 г, 27.3 ммол) в метиленхлорид (90 мл) се добавя постепенно BBr<sub>3</sub> (1M разтвор в метилен хлорид, 27.3 мл, 1 екв) при -78°C в атмосфера от N<sub>2</sub>. След 30 мин разбъркване при тази температура, реакционната смес се оставя да се стопли до стайна температура. Ходът на реакцията се следи с тънкослойна хроматография до пълното изразходване на изходното вещество. След това се добавя разтвор на 1M HCl, екстрахира се с метилен хлорид (200 мл) и се мие двукратно с вода (200 мл). Органичната фаза се суши с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява. Суровият продукт се утаява с Et<sub>2</sub>O и полученото съединение **H-5** (10.5 г, >99%) се изолира като жълт прах.



**Т.т.:** 148°C. **R<sub>f</sub>** = 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 13.08 (s, 1H, H-OH), 8.00 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.83 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-8), 7.45 - 7.38 (m, 3H, H-3, H-4, H-15), 7.36 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-9), 6.65 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H-14), 6.25 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H-16), 3.84 (s, 3H, H-20), 3.13 (s, 3H, H-18). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 201.17 (s, C-11), 165.27 (s, C-13), 162.19 (s, C-17), 153.20 (s, C-10), 137.85 (d, C-15), 130.41 (d, C-4), 130.35 (d, C-6), 130.08 (s, C-7)\*, 129.48 (d, C-8), 129.34 (s, C-2)\*, 127.70 (s, C-1)\*, 125.66 (d, C-3), 117.62 (s, C-5), 114.66 (d, C-9), 113.14 (s, C-12), 110.88 (d, C-16), 102.17 (d, C-14), 57.04 (q, C-20), 56.02 (q, C-18). **ИЧ:** ν 2944, 1583, 1497, 1455, 1339, 1231, 1180, 1089, 803 см<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** изчислено за C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 387.0227, Намерено: 387.0227.

### 6.5.4 3-Бromo-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-он (Н-6)

В отворена колба (6-Бromo-2-метоксинафтален-1-ил)(2-хидрокси-6-метоксифенил) метанон **Н-5** (10.5 г, 27.3 ммол) се нагрява при 200°C за 2 часа. Полученият продукт **Н-6** се получава количествено като бледосив прах (9.6 г, 99% добив).



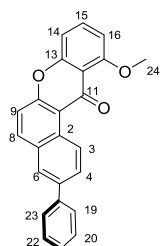
**Т.т.:** 233°C. **R<sub>f</sub>** = 0.42 (Силикагел, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 9.86 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 9.3, 0.6$  Hz, 1H, H-3), 8.07 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, 1H, H-6), 8.02 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 9.0, 0.6$  Hz, 1H, H-8), 7.80 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.3, 2.2$  Hz, 1H, H-4), 7.64 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H, H-15), 7.56 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H, H-9), 7.13 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 1.0$  Hz, 1H, H-14), 6.89 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 0.9$  Hz, 1H, H-16), 4.02 (s, 3H, H-18). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 178.06 (s, C-11), 160.87 (s, C-17), 157.11 (s, C-13), 156.53 (s, C-10), 135.18 (d, C-8), 134.63 (d, C-15), 132.48 (d, C-4), 132.15 (s, C-2)\*, 130.75 (d, C-6), 129.96 (s, C-5), 128.95 (d, C-3), 120.11 (s, C-7)\*, 119.41 (d, C-9), 116.15 (s, C-1)\*, 114.43 (s, C-12), 109.87 (d, C-14), 106.56 (d, C-16), 56.77 (q, C-18). **ИЧ:** ν 2920, 1740, 1644, 1603, 1581, 1495, 1469, 1438, 1415, 1268, 1254, 1086, 1070, 903, 831, 782 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** изчислено за C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 354.9964, Намерено: 354.9961.

### 6.5.5 Обща процедура за реакция на Suzuki с функционализирания кетон Н-6

Към разтвор **Н-6** в ДМЕ (2 мл) в шленков съд се добавят Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 екв.) и съответната боронова киселина (1.25 екв.) в атмосфера от N<sub>2</sub>. Към тази смес се добавя K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4екв.) разтворен във 10 мл вода. Реакционната смес се нагрява при 80°C в продължение на 5 часа. След края на реакцията, суровата реакционна смес се охлажда, изпарява се, екстрахира се с метилен хлорид и се суши с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография (елуент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### 6.5.5.1 11-метокси -3-фенил-12H-бензо[а]ксантен-12-он (Н-8а)

Следвайки общата процедура за Suzuki кълпинг се смесват съединение **Н-6** (0.250 г, 0.703 ммол, 1 екв.), фенилборонова киселина (0.107 г, 0.878 ммол, 1.25 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.082 г, 0.0703 ммол, 0.1 екв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.389 г, 2.815 ммол, 4 екв.). След разработка на реакцията се изолира **Н-8а** (0.226 г, 91%) като безцветни кристали.

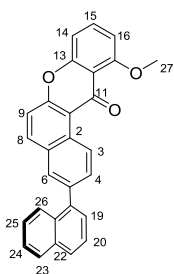


**Т.т.** 150°C. **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.09 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 8.06 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1H, H-8), 8.00 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.0$  Hz, 1H, H-6), 7.97 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-4), 7.78-7.69 (m, 2H, H-19, H-23), 7.55 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H, H-15), 7.51-7.31 (m, 4H, H-9, H-20, H-21, H-22), 7.06 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 0.9$  Hz, 1H, H-14), 6.81 (dd,

$J_{\text{H,H}} = 8.3, 0.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-16), 4.05 (s, 3H, H-18).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.42 (s, C-11), 160.52 (s, C-17), 156.70 (s, C-13), 156.12 (s, C-1)\*, 140.38 (s, C-5), 138.43 (s, C-7)\*, 136.27 (d, C-8), 133.94 (d, C-15), 130.66 (s, C-18), 130.09 (2d, C-20, C-22), 128.92 (d, C-4), 128.56 (d, C-21), 127.55 (2d, C-19, C-23), 127.33 (d, C-3), 126.02 (d, C-6), 117.87 (d, C-9), 115.65 (s, C-2), 114.13 (s, C-12), 109.66 (d, C-14), 105.80 (d, C-16), 56.50 (q, C-24). **Масспектър (ESI):** 353.0 (100,  $[\text{M}+1]^+$ ), 338 (60,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ).

### 6.5.5.2 11-метокси -3-(нафтаген-1-ил)-12Н-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-он (Н-8б)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* кьплинг се смесват съединение **Н-6** (1.250 г, 3.52 ммол, 1 екв.), нафтилборонова киселина (0.756 г, 4.40 ммол, 1.25 екв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.407 г, 0.319 ммол, 0.1 екв) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.94 г, 17.08 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията се изолира **Н-8б** (1.356 г, 96%) като безцветни кристали.

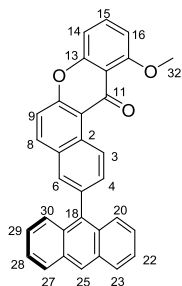


**Т.т.** 185°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.17 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 8.10 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-8), 7.98 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.95 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-20), 7.94-7.86 (m, 3H, H-Ar), 7.60 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-15), 7.57-7.54 (m, 1H, H-Ar), 7.54-7.51 (m, 2H, H-Ar), 7.50 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-Ar), 7.44 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-Ar), 7.12 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-14), 6.85 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-16), 4.07 (s, 3H, H-27).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.58 (s, C-11), 160.56 (s, C-17), 156.77 (s, C-13), 156.28 (s, C-10), 139.56 (s, C-Ar), 138.39 (s, C-5), 136.25 (d, C-8), 134.05 (d, C-15), 133.85 (d, C-4), 131.66 (d, C-Ar), 130.39 (s, C-Ar), 130.12 (s, C-Ar), 129.16 (d, C-Ar), 128.39 (d, C-Ar), 127.95 (d, C-Ar), 127.39 (d, C-Ar), 126.89 (s, C-Ar), 126.29 (d, C-Ar), 125.98 (d, C-Ar), 125.92 (d, C-Ar), 125.46 (d, C-Ar), 117.94 (d, C-9), 115.79 (s, C-2), 114.19 (s, C-12), 109.70 (d, C-14), 105.86 (d, C-16), 56.55 (q, C-27). **Масспектър (ESI):** 403 (100,  $[\text{M}+1]^+$ ), 388 (10,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ).

### 6.5.5.3 3-(антрацен-9-ил)-11-метокси -12Н-фенил-12Н-бензо[а]ксантен-12-он (Н-8в)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* кьплинг се смесват съединение **Н-6** (0.500 г, 1.407 ммол, 1 екв.), антраценилборонова киселина (0.390 г, 1.760 ммол, 1.25 екв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.162 г, 0.141 ммол, 0.1 екв) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.778 г, 5.631 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията се изолира **Н-8в** (0.490 г, 77%) като безцветни кристали.

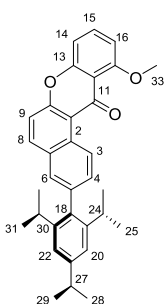
**Т.т.** 242-247°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.26 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 8.52 (s, 1H, H-25), 8.09 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-8), 8.05 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H, H-23, H-27), 7.95 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.84 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.7, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 7.67 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H, H-20, H-30), 7.60 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-15), 7.56 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-9), 7.48-7.41 (m, 2H, H-22, H-28), 7.36-



7.28 (m, 2H, H-21, H-29), 7.14 (d,  $J_{H,H} = 8.4$  Hz, 1H, H-14), 6.86 (d,  $J_{H,H} = 8.3$  Hz, 1H, H-16), 4.08 (s, 3H, H-32).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.75 (s, C-11), 160.71 (s, C-17), 156.93 (s, C-13), 156.53 (s, C-10), 136.37 (s, C-18), 136.62 (d, C-8), 136.62 (2s, C-19, C-31), 134.23 (d, C-15), 132.95 (d, C-4), 131.50 (d, C-6), 130.70 (s, C-5)\*, 130.51 (2s, C-24, C-26), 130.47\* (s, C-1), 128.58 (2d, C-23, H-27), 127.21 (d, C-3), 127.03 (d, C-25), 126.93 (2d, C-20, C-30), 125.72 (2d, C-21, C-29), 125.32 (2d, C-22, C-28), 118.17 (d, C-9), 116.04 (s, C-2), 114.36 (s, C-12), 109.85 (d, C-14), 106.06 (d, C-16), 56.71 (q, C-32). **Масспектър (ESI):** 453 (100,  $[\text{M}+1]^+$ ), 438 (5,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ).

#### 6.5.5.4 11-метокси –(2,4,6-триизопропилфенил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-он (Н-8г)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* кълпинг се смесват съединение **Н-6** (0.500 г, 1.407 ммол, 1 екв.), триизопропилфенилборонова киселина (0.435 г, 1.760 ммол, 1.25 екв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.162 г, 0.141 ммол, 0.1 екв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.778 г, 5.631 ммол, 4 екв.). След разработка на реакцията се изолира **Н-8г** (0.385 г, 57%) като безцветни кристали.



**Т.т.** 141°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.05 (d,  $J_{H,H} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 8.06 (d,  $J_{H,H} = 9.0$  Hz, 1H, H-8), 7.70 (d,  $J_{H,H} = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 7.64-7.57 (m, 2H, H-15, H-4), 7.52 (d,  $J_{H,H} = 9.0$  Hz, 1H, H-9), 7.12 (dd,  $J_{H,H} = 8.4, 0.8$  Hz, 1H, H-14), 7.09 (s, 2H, H-20, H-22), 6.85 (d,  $J_{H,H} = 7.9$  Hz, 1H, H-16), 4.06 (s, 3H, C-33), 3.13 (m,  $J_{H,H} = 6.9$  Hz, 1H, H-27), 2.77 (m,  $J_{H,H} = 6.8$  Hz, 2H, H-24, H-29), 1.49 (d,  $J_{H,H} = 7.0$  Hz, 6H, H-28, H-29), 1.24 (dd,  $J_{H,H} = 6.9, 2.0$  Hz, 12H, H-25, H-26, H-31, H-32).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.58 (s, C-11), 160.52 (s, C-17), 156.74 (s, C-13), 156.10 (s, C-10), 148.17 (s, C-22), 146.67 (2s, C-20, C-24), 138.63 (s, C-5), 136.37 (s, C-19), 136.15 (d, C-8), 133.93 (d, C-15), 131.85 (d, C-4), 130.11 (s, C-1), 129.57 (s, C-7), 128.63 (d, C-6), 126.44 (d, C-3), 120.59 (2d, C-20, C-22), 117.60 (d, C-9), 115.83 (s, C-1), 114.18 (s, C-12), 109.61 (d, C-14), 105.84 (d, C-16), 56.50 (q, C-33), 34.33 (d, C-27), 30.36 (2d, C-24, C-29), 24.26 (2q, C-28, C-29), 24.17 (2q, C-32, C-31)\*, 24.12 (2q, C-25, C-26)\*. **Масспектър (ESI):** 479 (100,  $[\text{M}+1]^+$ ), 247 (13).

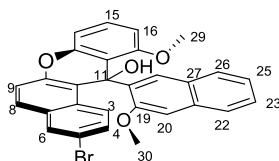
#### 6.5.6 Обща процедура за присъединяване на метоксинафтил литий към активираните кетони:

Към разтвор на метоксинафтаген (3 екв.) в сух ТХФ се добавя внимателно *n*-BuLi (1.6 М в хексан, 2.5 екв.) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Температурата се оставя да се повиши до стайна. След 3 часа към сместа се добавя вече приготвената суспензия на активираният кетон. Активацията на кетона се осъществява като се смесват съответния кетон и сух  $\text{CeCl}_3$  в

сух ТХФ в атмосфера от N<sub>2</sub> при стайна температура и сместа се бърка 24 часа при стайна температура. Реакцията се спира 16 часа след добавянето на органолитиевото съединение към кетона, като внимателно се добавя вода към реакционната смес, за да неутрализира излишъка от литивия реагент. Разтворителят се изпарява под вакуум и след това реакционната смес се екстрахира с метилен хлорид и се измива двукратно с по 200 мл вода. Органичният слой се суши над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и се изпарява. Суровата реакционна смес се утаява с Et<sub>2</sub>O и карбинолът се разтваря в метилен хлорид, добавя се HBF<sub>4</sub> и се разбърква на ултразвукова баня за 15 мин. Карбокатиона се изолира в чист вид като тъмночервена сол.

### 6.5.6.1 3-бромо-11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-12H-бензо[а]ксантен-12-ол (Н-9)

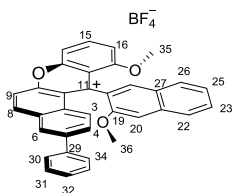
Следвайки общата процедура активирания кетон **Н-6** (0.500 г, 1.23 ммол, 1 екв.) се активира със сух CeCl<sub>3</sub> (0.364 г, 1.48 ммол, 1.2 екв.) и към тази смес се прибавя литирания метоксинафтаден (0.584 г, 3.70 ммол, 3 екв.) с бутил литий (1.2 мл, 3.08 ммол, 2.5 екв., 2.5М разтвор). След 18 часа реакционната смес се разработва и **Н-9** (0.736 г, 94%) се изолира като карбинол (безцветни кристали).



<sup>1</sup>H NMR (300 МХц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (d, J<sub>H,H</sub> = 9.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (dd, J<sub>H,H</sub> = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J<sub>H,H</sub> = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J<sub>H,H</sub> = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 6.58 (dd, J<sub>H,H</sub> = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

### 6.5.6.2 11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-3-фенил-12H-бензо[а]ксантен-12-ил-ниум тетрафлуороборат (Н-11)

Следвайки общата процедура кетонът **Н-8а** (0.700 г, 1.988 ммол, 1 екв.) се активира със сух CeCl<sub>3</sub> (0.650 г, 2.64 ммол, 1.3 екв.) и към тази смес се прибавя литираният метоксинафтаден, получен от метоксинафтаден (0.943 г, 5.96 ммол, 3 екв.) и *n*-BuLi (2 мл, 4.97 ммол, 2.5 екв., 2.5М разтвор). След 24 часа реакционната смес се разработва и **Н-11** (1.082 г, 94%) се изолира като тъмночервена сол.

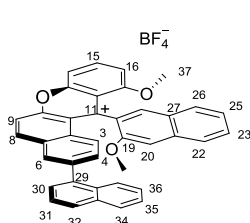


Т.т. 280°C. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 8.90 (d, J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (t, J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J<sub>H,H</sub> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.59 (t, J<sub>H,H</sub> = 4.5 Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 5H),

7.23 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). **Масспектър (ESI):** 493.4 (80,  $[\text{M}]^+$ ), 447 (100,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ).

### 6.5.6.3 11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-3-(нафтаден-1-ил)-12H-бензо[а]-ксантен-12-илиум тетрафлуороборат (H-12)

Следвайки общата процедура кетонът **H-86** (0.500 г, 1.23 ммол, 1 екв.) се активира със сух  $\text{CeCl}_3$  (0.364 г, 1.48 ммол, 1.2 екв.) и към тази смес се прибавя литирианият метоксинафтаден, получен от метоксинафтаден (0.584 г, 3.70 ммол, 3 екв.) и  $n\text{-BuLi}$  (1.2 мл, 3.08 ммол, 2.5 екв., 2.5M разтвор). След 18 часа реакционната смес се разработва и **H-12** (0.736 г, 94%) се изолира като тъмночервена сол.

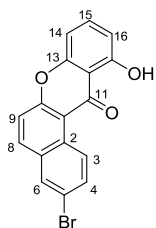


**$^1\text{H}$  ЯМР (600 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.87 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H), 8.42 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.8$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H), 7.92 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.24 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  169.57 (s, C-Ar), 162.26 (s, C-Ar), 161.00 (s, C-Ar), 155.37 (s, C-Ar), 154.74 (s, C-Ar), 149.67 (d, C-Ar), 143.94 (d, C-Ar), 142.47 (s, C-Ar), 137.59 (s, C-Ar), 135.75 (s, C-Ar), 134.13 (s, C-Ar), 133.71 (s, C-Ar), 132.88 (s, C-Ar), 132.56 (d, C-Ar), 131.25 (d, C-Ar), 130.07 (s, C-Ar), 129.67 (s, C-Ar), 129.15 (s, C-Ar), 128.86 (d, C-Ar), 128.62 (d, C-Ar), 128.47 (d, C-Ar), 128.02 (d, C-Ar), 127.94 (d, C-Ar), 127.53 (d, C-Ar), 126.99 (d, C-Ar), 126.51 (d, C-Ar), 125.74 (d, C-Ar), 125.60 (d, C-Ar), 125.26 (d, C-Ar), 125.23 (d, C-Ar), 122.53 (d, C-Ar), 118.39 (d, C-Ar), 110.73 (d, C-Ar), 109.81 (d, C-Ar), 106.38 (d, C-Ar), 57.58 (q, C-37)\*, 56.60 (q, C-38)\*. **Масспектър (ESI):** 543.3 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 447 (2,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ).

### 6.5.7 3-бромо-11-хидрокси-12H-бензо[а]ксантен-12-он (H-14)

Към разтвор на **H-6** (0.200г, 0.58 ммол) в метиленхлорид (7 мл) се добавя постепенно  $\text{VBr}_3$  (1M, разтвор в метилен хлорид, 0.88 мл, 1.5 екв) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфера от  $\text{N}_2$ . След 1 час разбъркване при тази температура, реакционната смес се оставя да се стопли до стайна температура, като хода на реакцията се следи с тънкослойна хроматография до пълното изразходване на изходното вещество. След 5 дена се добавя разтвор на 1M  $\text{HCl}$ , екстрахира се с метилен хлорид (200 мл) и се мие двукратно с  $\text{HCl}$  (50 мл, 2N). Органичната фаза се

суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и изпарява. Полученото съединение **H-14** (0.180 г, 94%) се изолира като жълт прах.

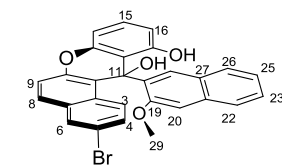


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.4$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6.1, 3.3$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6.1, 3.4$  Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 6.58 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

Масспектър (ESI): 495.3 (100,  $[\text{M-OH}]^+$ ), 451 (10,  $[\text{M-CH}_3]^+$ ), 328 (7).

### 6.5.8 3-бромо-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-12Н-бензо[а]ксантен-11,12-диол (H-15)

Следвайки общата процедура активирания кетон **H-14** (0.100 г, 0.293 ммол, 1 екв.) се активира със сух  $\text{CeCl}_3$  (0.087 г, 0.352 ммол, 1.2 екв.) и към тази смес се прибавя литирания метоксинафтаден (0.139 г, 0.879 ммол, 3 екв.) с бутил литий (0.35 мл, 0.88 ммол, 2.5 екв., 2.5М разтвор). След 32 часа реакционната смес се разработва, суровия продукт се пречиства чрез колонна хроматография: елуентна фаза (хексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ ). Изолира се **H-15** (0.029 г, 20%) под формата на бели кристали.

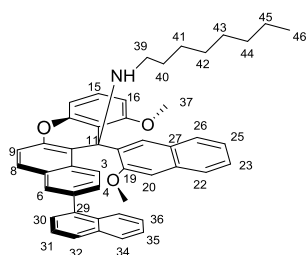


$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.64 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.4$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6.0, 3.5$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H).

Масспектър (ESI): 493.4 (100,  $[\text{M-OH}]^+$ ), 451 (45,  $[\text{M-CH}_3, -\text{OH}]^+$ )

### 6.5.9 11-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-3-(нафтаден-1-ил)-N-октил-12Н-бензо[а]ксантен-12-амин (H-18)

Към разтвор на **H-126** (0.100 мг, 0.159 ммол, 1 екв.) в ацетонитрил (50 мл) се добавя пропиламин (0.066 мл, 0.793 ммол, 5 екв.) в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Реакционната смес се кипи на обратен хладник в продължение на 48 часа, при което пада утайка от съединение **H-18** като безцветни кристали, които се филтрат.

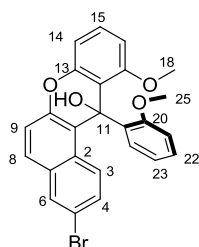


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  9.31 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.82 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6.0, 3.4$  Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 6H), 7.19 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 3.41

(s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (d,  $J_{\text{H,H}} = 10.6$  Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.97 (s, 4H), 1.44 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 13.2, 7.1$  Hz, 4H), 1.33 – 1.13 (m, 24H), 0.92 – 0.80 (m, 10H).

### 6.5.10 3-Бромо-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12Н-бензо[а]ксантен-12-ол (Н-19)

Към разтвор на метоксибензен (0.96 мл, 8.44 ммол, 3 экв.) в сух ТХФ (4 мл) се добавя внимателно *n*-BuLi (1.6 М в хексан, 4.4 мл, 7.03 ммол, 2.5 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Температурата на реакционната смес се оставя бавно да се повиши до стайна температура. След 3 ч. към реакционната смес се добавя вече приготвената суспензия на активираният 3-бромо-11-метокси-12Н-бензо[а]ксантен-12-он **Н-6**. Активацията на кетона се осъществява като се смесват **Н-6** (1.00 г, 2.81 ммол) и сух  $\text{CeCl}_3$  (0.90 г, 3.66 ммол, 1.3 экв.) в сух ТХФ (6 мл) в атмосфера на  $\text{N}_2$  при стайна температура и се бърка 24 часа. Реакцията се спира 16 часа след добавянето на органолитиевото съединение към кетона, като внимателно се добавя вода към реакционната смес, за да неутрализира излишъка от литиевия реагент. Разтворителят се изпарява под вакуум и след това реакционната смес се екстрахира с метилен хлорид и се измива двукратно с по 200 мл вода. Органичният слой се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и се изпарява. Суровата реакционна смес се утаява с  $\text{Et}_2\text{O}$  и съединение **Н-19** се изолира в чист вид като безцветни кристали (1.03 г, 79%).

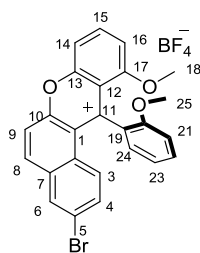


**Т.т:**  $225^{\circ}\text{C}$ . **R<sub>f</sub>** = 0.55 (Силикагел,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.54 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 8.06 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H, H-23), 7.85 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 7.66 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-8), 7.34 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 5.6, 3.3$  Hz, 1H, H-9), 7.33 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 5.8, 3.5$  Hz, 1H, H-4), 7.25 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H, H-15), 7.13 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 7.4, 1.8$  Hz, 1H, H-21), 7.05 (td,  $J_{\text{H,H}} = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-22), 6.87 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, H-14), 6.63 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 1.1$  Hz, 1H, H-20), 6.60 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 0.9$  Hz, 1H, H-16), 5.38 (s, 1H, H-OH), 3.69 (s, 3H, H-24), 3.25 (s, 3H, H-25).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  157.35 (s, C-17), 156.84 (s, C-19), 150.19 (s, C-13), 148.47 (s, C-10), 135.89 (s, C-18), 132.89 (s, C-7)\*, 130.4 (d, C-6), 130.33 (s, C-2)\*, 129.41 (d, C-8), 129.35 (d, C-3), 129.08 (d, C-9), 129.00 (d, C-15), 128.63 (d, C-21), 127.22 (d, C-23), 119.71 (d, C-22), 118.84 (d, C-4), 117.51 (s, C-5), 116.96 (s, C-1), 115.39 (s, C-12), 113.02 (d, C-20), 109.49 (d, C-14), 106.48 (d, C-16), 70.85 (d, C-11), 56.23 (q, C-24), 55.71 (q, C-25); **ИЧ:**  $\nu$  3544, 3113, 2952, 1612, 1588, 1478, 1383, 1281, 1269, 1250, 1086, 1062, 1024, 903, 795, 762  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS ESI:** изчислено за  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrO}_3^+$  [M-OH]: 445.0434, Намерено: 445.0439.



### 6.5.11 3-Бromo-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12H-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат (Н-20)

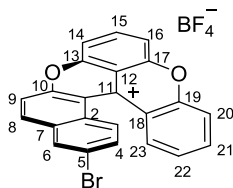
Съединение **Н-19** се разтваря в метилен хлорид и към разтвора се добавя 50 % воден разтвор на  $\text{HBF}_4$  (0.5 мл), разбърква се 2 часа, след това се екстрахира с метиленхлорид и се суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Разтворителят се изпарява се под вакуум и **Н-20** (0.175 г, 99%) се изолира като червена сол.



**Т.т.** 211°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  8.70 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.42 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 1H, H-15), 8.30 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, 1H, H-6), 8.19 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-9), 7.91 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.6, 0.9$  Hz, 1H, H-14), 7.75 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 7.6, 1.7$  Hz, 1H, H-22), 7.58 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.3, 2.3$  Hz, 1H, H-4), 7.32 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 9.5, 2.4$  Hz, 1H, H-3), 7.26 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 10.3, 6.7, 2.5$  Hz, 3H, H-16, H-20, H-21), 7.09 – 6.99 (m, 1H, H-23), 3.72 (s, 3H, H-24), 3.68 (s, 3H, H-25).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  170.12 (s, C-12)\*, 161.42 (s, C-10), 161.01 (s, C-17), 155.34 (s, C-13), 155.17 (s, C-19), 147.44 (d, C-8), 144.15 (d, C-15), 134.23 (d, C-4), 133.58 (d, C-6), 133.32 (s, C-7)\*, 132.59 (d, C-22), 128.77 (d, C-3), 128.28 (s, C-5), 127.24 (s, C-18)\*, 125.80 (d, C-23), 123.83 (s, C-2)\*, 122.76 (d, C-20), 121.58 (s, C-1)\*, 118.99 (d, C-9), 117.88 (s, C-11)\*, 111.42 (d, C-16), 110.36 (d, C-14), 109.53 (d, C-21), 57.40 (q, C-25), 56.01 (q, C-24). **ИЧ:**  $\nu$  3409, 2933, 1615, 1591, 1500, 1476, 1384, 1329, 1291, 1199, 1154, 1074, 1059, 895, 832, 753  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  -152.47, -152.53. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $2.10^{-5}\text{M}$ ,  $\epsilon$  max (Log  $\epsilon$ )): 516 (3.83), 445 (4.23), 310 (4.52). **HRMS (ESI):** изчислено за  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrO}_3^+ [\text{M}]^+$ : 445.0434, Намерено: 445.0445.

### 6.5.12 14-Бromo-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат (Н-21).

**Процедура А.** В отворена колба пиридин хидрохлорид (4 г, 100 екв.) се нагрява на 225°C за 30 мин. След това **Н-20** (250 мг, 0.47 ммол) се добавя наведнъж и реакционната смес остава на тази температура за 2 мин. Към суровата реакционна смес се добавя  $\text{HBF}_4$  (30 мл, 1M воден разтвор) и реакционната смес се екстрахира с метиленхлорид (5x30 мл). Органичната фаза се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , изпарява се при което се изолира съединение **Н-21** като тъмночервена сол (0.209 мг, 92%).



**Т.т.:** 303°C (разлагане).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.51 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H, H-15), 8.45 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1H, H-3), 8.41 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz, 1H, H-6), 8.34 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.5, 1.6$  Hz, 1H, H-20), 8.18 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.7, 7.1, 1.5$  Hz, 1H, H-22), 8.00 – 7.93 (m, 4H, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.77 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.0, 2.2$  Hz, 1H, H-4), 7.53 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, H-21).  $^{13}\text{C}$

**ЯМР (CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  162.57 (q, C-10), 158.42 (q, C-19), 155.56 (q, C-11), 152.57 (q, C-13), 152.23 (q, C-17), 144.51 (d, C-8), 142.14 (d, C-22), 141.58 (d, C-15), 134.04 (q, C-1), 132.99 (d, C-4), 132.57 (d, C-6), 131.51 (d, C-20), 128.97 (q, C-5), 128.76 (d, C-3), 126.77 (d, C-21), 123.42 (q, C-2)\*, 120.64 (d, C-20), 119.86 (d, C-9), 118.93 (q, C-18), 115.80 (q, C-7)\*, 115.75 (q, C-12)\*, 112.99 (d, C-14), 112.07 (d, C-16). **ИЧ:**  $\nu$  3096, 1638, 1579, 1541, 1489, 1378, 1349, 1035, 775 cm<sup>-1</sup>. **<sup>19</sup>F ЯМР (282 МХц, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  -151.08, -151.13. **UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN, c = 2.10<sup>-5</sup>M):**  $\lambda_{\max}$  (Log  $\epsilon$ ): 556 (4.01), 447 (3.83), 362 (4.07), 332 (4.08), 281 (4.08), 239 (4.67). **HRMS (ESI):** изчислено за C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 399.0015, Намерено: 399.0016.

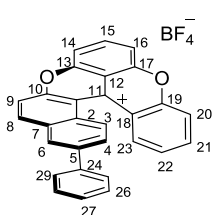
**Процедура Б.** В отворена колба пиридин хидрохлорид (1 г, 100 екв.) се нагрява на 225°C за 30 мин. След това карбинол **H-19** (50 мг, 0.108 ммол) се добавя наведнъж и реакционната смес се оставя на тази температура за 5 мин. Към суровата реакционна смес се добавя HBF<sub>4</sub> (10 мл, 1М воден разтвор) и водната фаза се екстрахира с метиленхлорид (5x30 мл). Органичната фаза се суши над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, изпарява се и се получава съединение **H-21** като тъмночервена сол (0.035 мг, 61%).

### 6.5.13 Обща процедура за реакция на *Suzuki* за функционализация на диокса хелицени

Към разтвор на **H-21** (1 екв.) в 1,4-диоксан (2 мл) в шленков съд се добавят Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 екв.) и съответната боронова киселина (1.25 екв.) в атмосфера от N<sub>2</sub>. Към тази смес се добавя K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4екв.) разтворен във 2 мл вода. Реакционната смес се нагрява при 80°C в продължение на 16 часа. След края на реакцията, суровата реакционна смес се охлажда, добавят се 5 мл метилен хлорид и след това се измива с HBF<sub>4</sub> (15 мл, 1М воден разтвор), изпарява се и се утаява с Et<sub>2</sub>O.

#### 6.5.13.1 14-Фенил-бензо [a]хромено [2,3,4-kl]ксантен -11b-илиум тетрафлуороборат (**H-23a**)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* къплинг се смесват **H-21** (0.050 г, 0,103 ммол, 1 екв.), фенилборонова киселина (0.016 г, 0.129 ммол, 1.25 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.057 г, 0.410 ммол, 4 екв.). След разработка на реакцията **H-23a** се изолира като виолетова сол (0.0445 г, 90%).

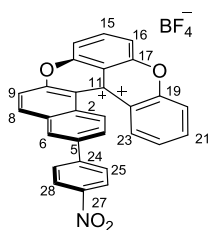


**Т.т.:** 298°C (разлагане). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  8.78 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H, H-8), 8.66 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 1H, C-3), 8.50 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, H-15); 8.48 (d, 1H, H-6), 8.45 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 1.6$  Hz, 1H, H-20), 8.17 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.5, 7.0,$

1.5 Hz, 1H, H-22), 8.01-7.93 (m, 5H, H-4, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.89-7.85 (d, 2H,  $J_{H,H} = 7.4$ , H-25, H-29), 7.60-7.56 (t, 2H,  $J_{H,H} = 7.4$ , H-26, H-28), 7.55-7.46 (m, 2H, H-21, H-27).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.90 (s, C-10), 158.29 (s, C-19), 155.23 (s, C-11), 152.51 (s, C-13), 152.26 (s, C-17), 146.29 (d, C-8), 142.43 (s, C-24), 141.86 (d, C-22), 141.21 (d, C-15), 139.74 (s, C-5), 133.28 (s, C-7)\*, 131.50 (d, C-20), 130.26 (2d, C-26, C-28), 129.56 (d, C-4), 129.10 (s, C-2)\*, 129.07 (d, C-27), 128.14 (2d, C-25, C-29), 128.11 (d, C-6), 127.74 (d, C-3), 126.57 (d, C-21), 120.60 (d, C-23), 119.00 (d, C-9), 118.96 (s, C-18), 116.03 (s, C-12)\*, 115.64 (s, C-1)\*, 112.85 (d, C-14), 112.02 (d, C-16); ИЧ:  $\nu$  3086, 2920, 1638, 1580, 1496, 1376, 1346, 1052, 771, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (**282 МХц**,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -151.03, -151.08 UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 570 (3.93), 463 (3.69), 338 (4.15), 264 (4.64). HRMS (ESI) изчислено за  $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$   $[\text{M}]^+$ : 397.1223, Намерено: 397.1224.

### 6.5.13.2 14-(4-Нитрофенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-236)

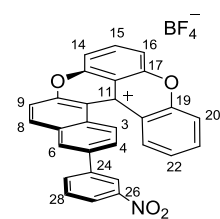
Следвайки общата процедура за *Suzuki* кьплинг се смесват съединение **Н-21** (0.050 г, 0,103 ммол, 1 екв), *p*-нитрофенилборонова киселина (0.021 г, 0.129 ммол, 1.25 екв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.057 г, 0.410 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията **Н-236** се изолира като червена сол 0.0492 г (92%).



Т.т.: 253°C (разлагане).  $^1\text{H}$  ЯМР (**500 МХц**,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8.77 (d,  $J_{H,H} = 9.1$  Hz, 1H, H-8), 8.64 (d,  $J_{H,H} = 8.7$  Hz, 1H, H-3), 8.53 – 8.47 (m, 2H, H-6, H-15), 8.40-8.33 (m, 3H, H-20, H-26, H-28), 8.17 (ddd,  $J_{H,H} = 8.7, 7.1, 1.5$  Hz, 1H, H-22), 8.06-8.01 (m, 2H, H-25, H-29), 8.00-7.92 (m, 5H, H-4, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.51 (ddd,  $J_{H,H} = 8.3, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, H-21).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.98 (s, C-10), 158.35 (s, C-19), 155.39 (s, C-11), 152.51 (s, C-13), 152.18 (s, C-17), 148.80 (s, C-27), 146.07 (d, C-8), 146.00 (s, C-24), 142.05 (d, H-22), 141.45 (d, H-15), 139.80 (s, C-5), 133.07 (s, C-1), 131.50 (d, C-20), 130.03 (s, C-7)\*, 129.13 (d, C-6), 129.10 (2d, C-25, C-29), 128.93 (d, C-4), 127.93 (d, C-3), 126.67 (d, C-21), 125.28 (2d, C-26, C-28), 120.64 (d, C-23), 119.35 (d, C-9), 118.91(s, C-18)\*, 115.76 (s, C-2)\*, 115.62 (s, C-12)\*, 112.97 (d, C-14), 112.07 (d, C-16). ИЧ:  $\nu$  3089, 1638, 1579, 1498, 1376, 1343, 1277, 1241, 1052, 841, 772  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (**282 МХц**,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -151.11, -151.16; UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 563 (4.08), 457 (3.88), 341 (4.52), 268 (4.34). HRMS (ESI) изчислена за  $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$   $[\text{M}]^+$ : 442.1074, Намерена: 442.1069.

### 6.5.13.3 14-(3-Нитрофенил)-бензо[а]хромено [2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-23в)

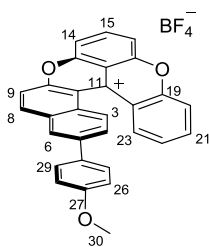
Следвайки общата процедура за *Suzuki* къплинг се смесват съединение **Н-21** (0.040 г, 0, 82 ммол, 1 екв), *m*-нитрофенилборонова киселина (0.017 г, 0.103 ммол, 1.25 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.009 г, 0.008 ммол, 0.1 екв) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.045 г, 0.410 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията **Н-23в** се изолира като червена сол 0.0368 г (86%).



Т.т.: 254°C (разлагане). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.80 (d, J<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-8), 8.70 – 8.65 (m, 2H, H-25, H-3), 8.56 (d, J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-6), 8.51 (t, J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-15), 8.42 (dd, J<sub>H,H</sub> = 8.5, 1.5 Hz, 1H, H-20), 8.31 (ddd, J<sub>H,H</sub> = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H, H-27), 8.25 (ddd, J<sub>H,H</sub> = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H-29), 8.19 (ddd, J<sub>H,H</sub> = 8.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H, H-22), 8.02 (dd, J<sub>H,H</sub> = 8.8, 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.00 – 7.95 (m, 4H, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.81 (t, J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-28), 7.25 (t, 1H, H-21). <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>CN): δ 162.99 (s, C-10), 158.36 (s, C-19), 155.42 (s, C-11), 152.54 (s, C-13), 152.24 (s, C-17), 150.04 (s, C-26), 146.08 (d, C-8), 142.02 (d, C-22), 141.40 (d, C-15), 139.85 (s, C-5), 134.30 (d, C-27), 133.15 (s, C-1), 131.53 (d, C-20), 129.82 (s, C-28), 128.90 (d, C-4), 128.78 (d, C-6), 127.98 (d, C-3), 126.68 (d, C-21), 124.08 (d, C-29), 122.84 (d, C-2 5), 120.64 (d, C-23), 119.31 (d, C-9), 118.96 (s, C-18), 115.84 (s, C-12)\*, 115.66 (s, C-2)\*, 112.95 (d, C-14), 112.06 (d, C-16). ИЧ: ν 3083, 2925, 2852, 1741, 1637, 1601, 1580, 1496, 1374, 1347, 1281, 1243, 1053, 769, 735 cm<sup>-1</sup>. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МХц, CD<sub>3</sub>CN): δ -151.12, -151.16; UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN, c = 2.10<sup>-5</sup>M): λ<sub>max</sub> (Log ε): 563 (3.99), 458 (3.77), 361 (3.99), 334 (4.22), 268 (4.52). HRMS (ESI) изчислено за C<sub>29</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 442.1074, Намерено: 442.1084.

### 6.5.13.4 14-(4-Метоксифенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-23г)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* къплинг се смесват съединение **Н-21** (0.050 г, 0,103 ммол, 1 екв.), *p*-метоксифенилборонова киселина (0.019 г, 0.129 ммол, 1.25 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.057 г, 0.410 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията **Н-23г** се изолира като виолетова сол 0.0501 г (95%).



Т.т.: 182°C (разлагане). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.76 (d, J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-8), 8.62 (d, J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.49 (t, J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-15), 8.46 – 8.38 (m, 2H, H-20, H-6), 8.16 (t, J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-22), 7.99 – 7.91 (m, 5H, H-4, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.86 – 7.77 (m, 2H, H-26, H-28), 7.51 (ddd, J<sub>H,H</sub> = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H-21), 7.17 – 7.07 (m, 2H, H-25, H-29), 3.88 (s, 3H, H-30).

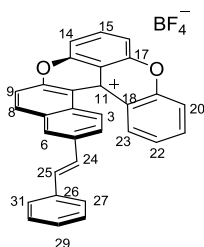
$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.72 (s, C-10), 161.23 (s, C-27), 158.20 (s, C-19), 154.93 (s, C-11), 152.43 (s, C-13), 152.18 (s, C-17), 146.30 (d, C-8), 141.98 (s, C-24), 141.79 (d, C-22), 141.11 (d, C-15), 133.30 (s, C-1), 131.81 (s, C-5), 131.41 (d, C-20), 129.22 (2d, C-26, C-28), 128.58 (d, C-4), 128.42 (s, C-7)\*, 127.63 (d, C-3), 127.16 (d, C-6), 126.51 (d, C-21), 120.57 (d, C-23), 118.93 (s, C-18), 118.83 (d, C-9), 116.03 (s, C-2)\*, 115.60 (2d, C-25, C-29) 115.53 (s, C-12)\*, 112.82 (d, C-14), 112.01 (d, C-16), 56.11 (q, C-30). ИЧ:  $\nu$  3077, 2926, 2858, 1637, 1603, 1580, 1498, 1374, 1348, 1279, 1250, 1183, 1054, 833, 777, 731  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -151.10, -151.16. UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $c = 2 \cdot 10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 581 (3.90), 456 (3.72), 340 (4.23), 269 (4.60). HRMS (ESI) изчислено за  $\text{C}_{30}\text{H}_{19}\text{O}_3^+ [\text{M}]^+$ : 427.129, Намерено: 427.1325.

#### 6.5.14 Обща процедура за реакция на *Suzuki* със стирилборонови киселини

Към разтвор на **H-21** в 1,4-диоксан (2 мл) в шленков съд се добавя смес от  $\text{PPh}_3$  (0.3 екв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.1 екв.) и съответната стирил боронова киселина (5 екв) в атмосфера от азот. Към тази смес се добавя  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4екв.) предварително разтворен в 2 мл вода. Реакционната смес се нагрява при  $90^\circ\text{C}$  в продължение на 3 часа. След края на реакцията, суровата реакционна смес се охлажда, добавят се 5 мл метилен хлорид и след това се измива с 15 мл 1М  $\text{HBF}_4$ , изпарява се и се утаява първо три пъти с толуен ( $3 \times 20$  мл) след това с  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 30$  мл).

##### 6.5.14.1 (*E*)-14-стирил-бензо [а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат (**H-25a**)

Следвайки общата процедура за *Suzuki* къплинг се смесват съединение **H-21** (0.050 г, 0,103 ммол, 1 екв.), *E*-стирил-боронова киселина (0.075 г, 0.129 ммол, 1.25 екв),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.057 г, 0.410 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията **H-25a** се изолира като синьо-зелена сол 0.030 г (57%).

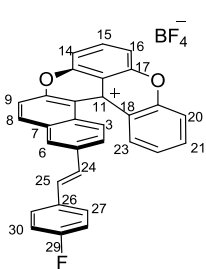


Т.т.:  $205^\circ\text{C}$  (разлагане).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 8.70 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.55 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 8.48 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H, H-15), 8.42 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 1H, H-20), 8.25 (s, 1H, H-6), 8.16 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.7, 7.1, 1.6$  Hz, 1H, H-22), 7.99-7.88 (m, 5H, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.87 (d, 1H, H-4) 7.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7.5$  Hz, 2H, H-27, H-31), 7.52 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 7.1, 1.2$  Hz, 1H, H-21), 7.43 (m, 4H, H-24, H-25, H-28, H-30), 7.39-7.31 (m, 1H, H-29).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  162.78 (s, C-10), 158.28 (s, C-11), 154.91 (s, C-19), 152.50 (s, C-13), 152.22 (s, C-17), 146.16 (d, C-8), 141.87 (d, C-22), 141.17 (d, C-15), 139.57 (s, C-5), 137.71 (s, C-26), 133.31 (s, C-1), 132.63

(d, C-24), 131.48 (d, C-20), 129.87 (2d, C-27, C-31), 129.44 (d, C-25), 129.17 (s, C-7)\*, 128.35 (d, C-6), 127.81 (2d, C-28, C-30), 127.69 (d, C-3), 127.57 (d, C-4), 126.55 (d, C-21), 120.59 (d, C-23), 118.93 (s, C-18), 118.26 (d, C-9), 116.16 (s, C-2)\*, 115.55 (s, C-12)\*, 112.84 (d, C-14), 112.04 (d, C-16). **ИЧ:**  $\nu$  3540, 2925, 2857, 1638, 1601, 1579, 1498, 1374, 1347, 1275, 1157, 1059, 792, 755, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**  $\delta$  -151.06, -151.11. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 613 (4.00), 465 (3.95), 353 (4.54). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$   $[\text{M}]^+$ : Намерено: 423.1371.

#### 6.5.14.2 (*E*)-14-(4-Флуоростирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-256)

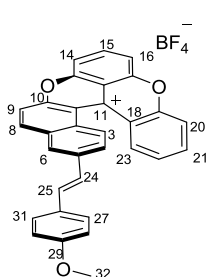
Следвайки общата процедура за *Suzuki* кълпинг се смесват съединение **Н-21** (0.050 г, 0.103 ммол, 1 екв.), (*E*)-2-(4-флуоростирил)-1,3,2-диоксаборолан (0.098 г, 0.513 ммол, 5 екв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.071 г, 0.513 ммол, 5 екв.). След разработка на реакцията **Н-256** се изолира като синьо-зелена сол 0.037 г (68%).



**Т.т.:** 194°C (разлагане).  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  8.57 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H, H-8), 8.46 – 8.40 (m, 2H, H-15, H-3), 8.30 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.5, 1.5$  Hz, 1H, H-20), 8.16-8.11 (m, 1H, H-22), 8.05 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 7.92-7.87 (m, 3H, H-14, H-16, H-23), 7.82 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H, H-9), 7.76 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.8, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 7.58-7.53 (m, 2H, H-27, H-31), 7.48 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 6.9, 1.1$  Hz, 1H, H-21), 7.28 (d,  $J_{\text{H,H}} = 16.4$  Hz, 1H, H-24), 7.17 (d,  $J_{\text{H,H}} = 16.4$  Hz, 1H, H-25), 7.11 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 2H, H-28, H-30).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  164.52 (s, C-29), 162.56 (s, C-26), 162.48 (s, C-10), 158.13 (s, C-19), 154.62 (s, C-11), 152.29 (s, C-13), 151.97 (s, C-17), 146.05 (d, C-8), 141.89 (d, C-22), 141.16 (d, C-15), 139.22 (s, C-5), 134.02- (s, C-26), 133.11 (s, C-1), 131.30 (d, C-20), 131.14 (d, C-24), 129.60, 129.54 (2d, C-27, C-31), 128.90 (s, C-7)\*, 128.20 (d, C-6), 127.46 (2d, C-4, C-3), 127.36 (d, C-25), 126.49 (d, C-21), 120.58 (d, C-23), 118.86 (d, C-9), 118.77 (s, C-18), 116.67, 116.49 (2d, C-28, C-30), 115.86 (s, C-2)\*, 115.34 (s, C-12)\*, 112.85 (d, C-14), 112.06 (d, C-16). **ИЧ:**  $\nu$  3315, 2929, 1634, 1581, 1503, 1376, 1350, 1278, 1228, 1159, 1057, 974, 773  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )**  $\delta$  -113.90, -150.99, -151.04. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 612 (4.07), 465 (4.01), 352 (4.60). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{31}\text{H}_{18}\text{FO}_2^+$   $[\text{M}]^+$ : 441.1285, Намерено: 441.1276.

### 6.5.14.3 (*E*)-14-(4-Метоксистирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-25в)

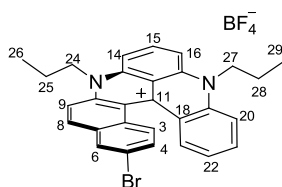
Следвайки общата процедура за *Suzuki* къплинг се смесват съединение **Н-21** (0.050 г, 0,103 ммол, 1 екв.), (*E*)-4-метоксистирил-боронова киселина (0.091 г, 0.129 ммол, 1.25 екв), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.012 г, 0.0103 ммол, 0.1 екв) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.057 г, 0.410 ммол, 4 екв). След разработка на реакцията **Н-25в** се изолира като зелена сол 0.029 г (53%).



**Т.т.:** 206°C (разлагане). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>3</sub>CN):** δ 8.69 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-8), 8.53 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.47 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-15), 8.42 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8.5, 1.6 Hz, 1H, H-20), 8.20 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-6), 8.16 (t, 1H, H-22), 7.97-7.90 (m, 4H, H-9, H-14, H-16, H-23), 7.88 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.9, 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.61-7.55 (m, 2H, H-27, H-31), 7.54-7.49 (m, 1H, H-21), 7.41 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 16.4 Hz, 1H, H-24), 7.26 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 16.4 Hz, 1H, H-25), 7.02-6.95 (m, 2H, H-28, H-30), 3.83 (s, 3H, H-32). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>CN):** δ 162.51 (s, C-10), 160.97 (s, C-29), 158.12 (s, C-11), 154.55 (s, C-19), 152.32 (s, C-13), 152.03 (s, C-17), 146.09 (d, C-8), 141.80 (d, C-22), 141.04 (d, C-15), 139.81 (s, C-5), 133.22 (s, C-1), 132.10 (d, C-24), 131.31 (d, C-20), 130.14 (s, C-26), 129.11 (2d, C-27, C-31), 128.60 (s, C-7)\*, 127.80 (d, C-6), 127.46 (d, C-3), 127.33 (d, C-4), 126.44 (d, C-21), 125.20 (d, C-25), 120.56 (d, C-23), 118.86 (s, C-18), 118.80 (d, C-9), 116.02 (s, C-2)\*, 115.39 (d, C-12)\*, 115.17 (2d, C-28, C-30), 112.77 (d, C-14), 112.02 (d, C-16), 55.98 (s, C-32). **ИЧ:** ν 3072, 2933, 1636, 1600, 1580, 1508, 1495, 1345, 1243, 1176, 1047, 1034, 972, 763 cm<sup>-1</sup>. **<sup>19</sup>F ЯМР (282 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ -151.04, -151.09. **UV/VIS** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 2.10<sup>-5</sup> M): λ<sub>max</sub> (Log ε): 634 (4.02), 474 (4.14), 358 (4.71). **HRMS (ESI)** изчислено за C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 453.1485, Намерено: 453.1486.

### 6.5.15 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат (Н-28)

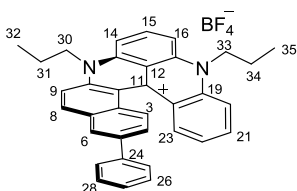
Към смес от **Н-21** (100 мг, 0.205 ммол), бензоена киселина (313 мг, 2.56 ммол, 12.5 екв) и NMP (0.5мл) се добавя прясно дестилиран пропиламин (25 екв, 5.13 ммол) в атмосфера от N<sub>2</sub>. Реакционната смес се нагрява 140°C за 22 часа. Реакционната смес се разтваря в метилен хлорид и се мие с HBF<sub>4</sub> (1M воден разтвор, 2x5мл). Органичната фаза се суши с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, изпарява под вакуум и се утаява с Et<sub>2</sub>O (3x50 мл). Получената утайка се пречиства посредством колонна хроматография с елуент DCM/MeOH = 98:2. Продуктът **Н-28** се изолира като синя аморфна сол (36 мг, 32%).



**Т.т.:** 124°C. **R<sub>f</sub>** = 0.29 (DCM/MeOH, 98:2). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 8.35-8.28 (m, 2H, H-8, H-15), 8.15 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.96 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.9, 7.2 Hz, 2H, H-9, H-23), 7.92-7.84 (m, 3H, H-22, H-3, H-20), 7.60 (dd, 2H, *J*<sub>H,H</sub> = 8.6, 1.7 Hz, H-14, H-16), 7.45 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 9.0, 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.27 (ddd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-21), 4.81 (ddd, *J*<sub>H,H</sub> = 15.4, 11.2, 5.8 Hz, 1H, H-24), 4.72 (ddd, *J*<sub>H,H</sub> = 15.3, 11.5, 5.5 Hz, 1H, H-27), 4.54 (tdd, *J*<sub>H,H</sub> = 15.5, 11.1, 5.3 Hz, 2H, H-24, H-27), 2.27-2.06 (m, 4H, H-25, H-28), 1.33-1.22 (m, 6H, H-26, H-29). **<sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 145.35 (s, C-10), 143.32 (s, C-19), 141.39 (s, C-11), 139.24 (s, C-13), 139.07 (s, C-17), 138.20 (d, C-8), 137.26 (d, C-15), 136.88 (d, C-22), 131.76 (s, C-1), 131.36 (d, C-6), 131.24 (d, C-4), 131.10 (d, C-20), 129.54 (s, C-5), 126.74 (d, C-3), 123.97 (d, C-21), 121.81 (s, C-7)\*, 120.39 (s, C-12), 119.85 (s, C-18)\*, 117.28 (d, C-23), 116.06 (d, C-9), 115.01 (s, C-2)\*, 106.65 (d, C-16), 106.11 (d, C-14), 51.99 (t, C-24), 51.57 (t, C-27), 20.94 (t, C-25), 20.02 (t, C-28), 11.27 (q, C-29), 11.19 (q, C-26). **ИЧ:** ν 2962, 2927, 2881, 1610, 1584, 1548, 1499, 1343, 1248, 1176, 1051, 908, 881, 761 cm<sup>-1</sup>. **<sup>19</sup>F ЯМР (282 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ -151.24, -151.30. **UV/VIS** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 2.10<sup>-5</sup>M): λ<sub>max</sub> (Log ε): 616 (3.94), 372 (4.00), 285 (4.45), 238 (4.61). **HRMS (ESI)** изчислено за C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 481.1274, Намерено: 481.1289.

#### 6.5.16 14-Фенил-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат (Н-29)

Към смес от **Н-23а** (0.020 мг, 0.041 ммол), бензоена киселина (63 мг, 0.516 ммол, 12.5 екв) и NMP (0.5мл) се добавя пряно дестилиран пропиламин (0.085 мл, 1.03 ммол, 25 екв) в атмосфера от N<sub>2</sub>. Реакционната смес се нагрява 140°C за 2 часа. Суровият продукт се разтваря в метилен хлорид и се мие с HBF<sub>4</sub> (1M воден разтвор, 2x5мл). Органичната фаза се суши с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, изпарява под вакуум и се утаява с Et<sub>2</sub>O (3×10 мл). Получената утайка се пречиства посредством колонна хроматография с елуент DCM/MeOH = 98:2. Продуктът **Н-29** се изолира като синя аморфна сол (10 мг, 43%).



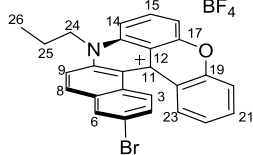
**Т.т.:** 153°C. **R<sub>f</sub>** = 0.67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2). **<sup>1</sup>H ЯМР (500 МХц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ 8.48 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-8), 8.29 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-15), 8.22 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-6), 8.13 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-3), 8.01 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 1H, H-23), 7.987.92 (m, 2H, H-9, H-22), 7.90 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-20), 7.76 (dt, *J*<sub>H,H</sub> = 8.2, 1.7 Hz, 2H, H-25, H-29), 7.68-7.64 (m, 1H, H-4), 7.59 (dd, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4, 6.7 Hz, 2H, H-14, H-16), 7.55-7.50 (m, 2H, H-26, H-28), 7.47-7.40 (m, 1H, H-27), 7.30-7.23 (m, 1H, H-21), 4.84 (ddd, *J*<sub>H,H</sub> = 16.7, 11.2, 5.8 Hz, 1H, H-30), 4.72 (ddd, *J*<sub>H,H</sub> =



16.8, 11.5, 5.5 Hz, 1H, H-33), 4.62-4.46 (m, 2H, H-30, H-33), 2.28-2.08 (m, 4H, 2H-31, 2H-34), 1.33-1.23 (m, 6H, 3H-32, 3H-34).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  145.43 (s, C-11), 143.43 (s, C-10), 141.38 (s, C-19), 141.03 (s, C-24), 139.86 (d, C-8), 139.62 (s, C-17), 139.32 (s, C-13), 139.08 (s, C-2)\*, 137.01 (d, C-15), 136.70 (d, C-22), 131.60 (d, C-23), 130.98 (s, C-1), 129.84 (s, C-5), 129.54 (2d, C-26, C-28), 128.64 (d, C-27), 127.43 (2d, C-25, C-29), 127.36 (d, C-4), 126.62 (d, C-6), 125.79 (d, C-3), 123.80 (d, C-21), 120.28 (s, C-12), 120.04 (s, C-18), 117.12 (d, C-20), 115.38 (s, C-7)\*, 115.04 (d, C-9), 106.42 (d, C-14), 105.97 (d, C-16), 52.09 (t, C-30), 51.53 (t, C-33), 20.94 (t, C-31), 19.99 (t, C-34), 11.30 (q, C-32), 11.24 (q, C-35). ИЧ:  $\nu$  2924, 2852, 1609, 1575, 1553, 1500, 1460, 1342, 1246, 1177, 1038, 890, 812, 759, 697, 628  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  -152.46, -152.47. UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 624 (3.89), 429 (3.11), 379 (3.93), 289 (4.34). HRMS (ESI) изчислено за  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_2^+ [\text{M}]^+$ : 440.0645, Намерено: 440.0649.

### 6.5.17 14-Бромо-3-пропил-3Н-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат (Н-30)

Към разтвор на **H-20** (0.100 мг, 0.187 ммол, 1 екв.) в ацетонитрил (50 мл) се добавя пропиламин (0.09 мл, 1.125 ммол, 5 екв.) в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Реакционната смес се кипи на обратен хладник в продължение на 48 часа. Разтворът се изпарява, екстрахира с метилен хлорид и мие с  $\text{HBF}_4$  (30 мл, 1М воден разтвор). Органичната фаза се изпарява под вакуум и се пречиства посредством колонна хроматография с елуент ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100:1$ ). Изолира се продуктът **H-30** (3.4 мг, 3%) като тъмнорозова сол.

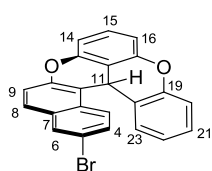


Т.т.: 124°C.  $R_f = 0.19$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98:2).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  8.47 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.6$  Hz, 1H, H-8), 8.40 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-3), 8.35 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.8, 8.2$  Hz, 1H, H-15), 8.23 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz, 1H, H-6), 8.14 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.7$  Hz, 1H, H-9), 7.98 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.5$  Hz, 1H, H-20), 7.96 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-14), 7.84 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.6, 7.1, 1.5$  Hz, 1H, H-22), 7.78 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 0.5$  Hz, 1H, H-16), 7.70 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.5, 0.9$  Hz, 1H, H-23), 7.60 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.9, 2.1$  Hz, 1H, H-4), 7.28 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 7.1, 1.2$  Hz, 1H, H-21), 5.06 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 16.7, 10.6, 6.3$  Hz, 1H, H-24), 4.88 (td,  $J_{\text{H,H}} = 10.1, 5.6$  Hz, 1H, H-24), 2.25 – 2.13 (m, 2H, H-25), 1.28 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 14.4, 6.9$  Hz, 3H, H-26).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  155.17 (s, C-19), 151.30 (s, C-17), 145.33 (s, C-10), 145.24 (s, C-13), 141.24 (d, C-8), 137.94 (d, C-15), 137.70 (d, C-22), 132.38 (s, C-1), 131.90 (d, C-4), 131.65 (d, C-6), 130.20 (d, C-20), 128.51 (d, C-3), 128.29 (s, C-5), 125.45 (d, C-21), 123.97 (s, C-7)\*, 119.66 (d, C-23), 118.69 (s, C-18)\*, 117.75 (s, C-2)\*, 117.55 (s, C-12), 116.63 (d, C-9), 111.52 (d, C-16), 110.46 (d, C-14),

52.90 (t, C-24), 21.98 (t, C-25), 11.18 (q, C-26). **ИЧ:**  $\nu$  3075, 2928, 1628, 1583, 1547, 1531, 1491, 1350, 1145, 1057, 832, 776, 728  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  -151.15, -151.20. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 556 (4.01), 447(3.83), 362 (4.07), 332 (4.08), 281 (4.67). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrNO}^+ [\text{M}]^+$ : 440.0645, Намерено: 440.0649.

#### 6.5.18 14-Бromo-3,11б-дихидробензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен (Н-31)

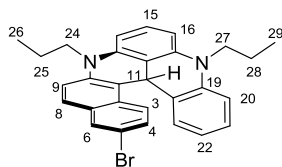
Към разтвор на **Н-21** (0.035 г, 0.087 ммол, 1 екв) в ацетонитрил (10 мл) се добавя  $\text{NaBH}_4$  (10мг, 3 екв) и реакционната смес се оставя за 5 мин. на тъмно при стайна температура. Разтворителят се изпарява под вакуум, реакционната смес се разтваря в метилен хлорид и се измира неколкократно с вода. Неутралният продукт **Н-31** (0.020 г, 70%) се изолира като безцветна сол и двата енантиомера са изолирани в чист вид посредством препаративна ВЕТХ с хирална колона (виж по-долу).



**$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.05 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 7.79 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-8), 7.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1H, H-3), 7.52 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.0, 2.1$  Hz, 1H, H-4), 7.35 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz, 1H, H-9), 7.30 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1, 1.3$  Hz, 1H, H-20), 7.26-7.19 (m, 2H, H-15, H-21), 6.98 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz, 1H, H-14), 6.93 (td,  $J_{\text{H,H}} = 7.5, 1.4$  Hz, 1H, H-22), 6.86 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H, H-16), 6.78 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, H-23), 5.47 (s, 1H, H-11).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  157.02 (s, C-17), 156.57 (s, C-19), 150.38 (s, C-10), 149.09 (s, C-13), 132.07 (s, C-1), 131.75 (s, C-5), 130.76 (d, C-6), 129.90 (d, C-4), 129.64 (s, C-18)\*, 129.42 (d, C-8), 128.29 (d, C-15), 127.60 (d, C-22), 126.9 (d, C-3), 126.48 (d, C-23), 123.55 (d, C-21), 120.10 (d, C-9), 118.55 (s, C-7)\*, 117.69 (d, C-20), 111.11 (d, C-14), 111.01 (s, C-12), 110.81 (d, C-16), 110.65 (s, C-2)\*, 30.50 (d, C-11).

#### 6.5.19 14-Бromo-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин (Н-33)

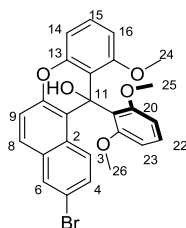
Към разтвор на **Н-28** (0.012 г, 0.015 ммол, 1 екв) в ацетонитрил (5 мл) се добавя  $\text{NaBH}_4$  (2 мг, 0.045 ммол, 3 екв.) и реакционната смес се оставя за 5 мин на тъмно при стайна температура. Разтворителят се изпарява под вакуум, реакционната смес се разтваря във метилен хлорид и се измира неколкократно с вода. Неутралният продукт **Н-33** се пречиства посредством колонна хроматография на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 98:2) на тъмно. Така получените неутрални енантиомери се разделят посредством препаративна ВЕТХ с хирална колона (виж по-долу).



**$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  7.94 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.0$  Hz, 1H, H-6), 7.75 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 7.39-7.31 (m, 4H, H-3, H-4, H-9), 7.15-7.08 (m, 4H, H-15, H-20, H-22), 6.77-6.70 (m, 1H, H-21), 6.65 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz, 1H, H-16), 6.55 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H, H-14), 6.46-6.40 (m, 1H, H-23), 5.15 (s, 1H, H-11), 3.95 (dq,  $J_{\text{H,H}} = 8.8, 6.7$  Hz, 2H, H-27), 3.92-3.82 (m, 1H, H-24), 3.72 (td,  $J_{\text{H,H}} = 10.4, 5.5$  Hz, 1H, H-24), 2.00-1.92 (m, 2H, H-28), 1.82 (d,  $J_{\text{H,H}} = 3.9$  Hz, 2H, H-25), 1.10-1.04 (m, 6H, H-26, H-29).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  145.92 (s, C-17), 144.55 (s, C-19), 139.97 (s, C-10), 138.61 (s, C-13), 132.11 (s, C-1), 131.10 (s, C-5), 130.13 (d, C-6), 129.93 (s, C-7)\*, 129.45 (d, C-8), 128.40 (d, C-15), 127.07 (d, C-22), 125.94 (d, C-3), 125.87 (d, C-4), 125.51 (d, C-23), 120.80 (d, C-21), 116.84 (d, C-9), 116.46 (s, C-18)\*, 113.87 (d, C-20), 111.67 (s, C-12), 110.88 (s, C-2)\*, 106.07 (d, C-14), 105.65 (d, C-16), 48.55 (t, C-24), 47.43 (t, C-27), 36.03 (d, C-11), 21.15 (t, C-28), 20.54 (t, C-25), 11.70 (q, C-29)\*, 11.07 (q, C-26)\*.

### 6.5.20 3-Бromo-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-ол (Н-34)

Към разтвор на диметоксибензен (1.1 мл, 8.44 ммол, 3 екв.), в сух ТХФ (5 мл) се добавя внимателно *n*-BuLi (1.6 М в хексан, 4.4 мл, 7.04 ммол, 2.5 екв.) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфера от  $\text{N}_2$ . Реакционната смес се оставя да се стопли до стайна температура. След 3 часа към нея се добавя вече приготвената суспензия на активираният 3-Бromo-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-он Н-6. Активацията на кетона се осъществява като се смесват Н-6 (1.00 г, 2.82 ммол) и сух  $\text{CeCl}_3$  (0.83 г, 3.38 ммол, 1.2 екв.) в сух ТХФ (7 мл) в атмосфера на  $\text{N}_2$  при стайна температура и реакционната смес се бърка 24 часа при стайна температура. Реакцията се спира 2 часа след добавянето на органолитиетовото съединение към кетона, като внимателно се добавя вода към реакционната смес, за да неутрализира излишък от литиевия реагент. Разтворителят се изпарява под вакуум и след това реакционната смес се екстрахира с метилен хлорид и се измива двукратно с по 200 мл вода. Органичният слой се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и се изпарява. Суровата реакционна смес се утаява с  $\text{Et}_2\text{O}$  и съединение Н-34 се изолира в чист вид като безцветни кристали (1.125 г, 82%).

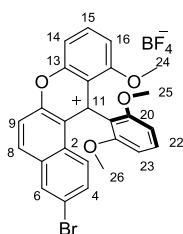


**Т.т.**  $254^\circ\text{C}$ .  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.45 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 7.86 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 7.64 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-8), 7.41-7.34 (m, 1H, H-4), 7.31 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-9), 7.21 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$  Hz, 1H, H-15), 7.09 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H, H-21), 6.92 (s, 1H, H-OH), 6.81 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, H-14), 6.70 (br s, 1H, H-20), 6.61 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2, 0.8$  Hz, 1H, H-14), 6.29 (br s, 1H, H-22), 4.18 (br s, 3H, H-25), 3.71 (s, 3H, H-24), 3.06 (br s, 3H, H-26).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  158.01

(3s, C-17, C-19, C-23), 149.65 (s, C-13), 148.27 (s, C-10), 132.67 (s, C-2), 130.52 (d, C-6), 130.49 (d, C-4), 129.02 (d, C-4), 128.90 (d, C-8), 128.74 (d, C-21), 128.48 (d, C-15), 128.38 (d, C-3), 123.47 (s, C-18), 119.22 (s, C-1), 118.65 (d, C-9), 117.57 (s, C-12), 117.29 (s, C-5), 108.78 (d, C-14), 106.23 (d, C-16), 71.83 (s, C-11), 56.07 (q, C-25), 56.53 (q, C-24), 56.07 (q, C-26). **ИЧ:**  $\nu$  3494, 2933, 2841, 1630, 1590, 1468, 1393, 1353, 1301, 1254, 1090, 1025, 1006  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrO}_4^+ [\text{M-OH}]^+$ : 475.0540, Намерено: 475.0550

### 6.5.21 3-Бromo-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат (Н-35)

Съединение **Н-34** (1.13 г, 2.28 ммол) се разтваря в метилен хлорид и се добавя 50 % воден разтвор на  $\text{HBF}_4$  (6 мл, 2.66 екв). Реакционната смес се бърка 5 мин., след което се екстрахира с метиленхлорид и се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органичният разтворител се изпарява под вакуум и **Н-35** се изолира като кафява сол (1.33 г, 99%).

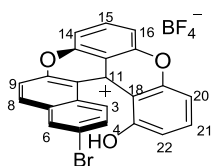


**Т.т.** 256°C.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$   $^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.39 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H, H-15), 8.30 (d,  $J_{\text{H,H}} = 1.9$  Hz, 1H, H-6), 8.17 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.2$  Hz, 1H, H-9), 7.89 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.6, 0.9$  Hz, 1H, H-14), 7.71 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 1H, H-21), 7.68-7.59 (m, 2H, H-3, H-4), 7.29-7.20 (m, 1H, H-16), 6.87 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.5$  Hz, 2H, H-20, H-22), 3.71 (s, 3H, H-24), 3.56 (s, 6H, H-25, H-26).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$   $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  169.15 (s, C-11), 161.58 (s, C-10), 161.46 (C-13), 155.90 (C-17), 155.74 (2s, C-16, C-23), 147.40 (d, C-8), 144.19 (d, C-15), 134.89 (d, C-4), 133.92 (d, C-6), 133.86 (d, C-21), 133.49 (s, C-1), 128.94 (s, C-5), 127.99 (d, C-4), 124.24 (s, C-2), 122.42 (s, C-7), 119.43 (d, C-9), 118.76 (s, C-12), 115.79 (s, C-18), 110.76 (d, C-14), 109.66 (d, C-16), 105.48 (2d, C-20, C-22), 57.94 (q, C-24), 56.57 (2q, C-25, C-26). **ИЧ:**  $\nu$  3300, 2932, 1612, 1588, 1504, 1476, 1432, 1380, 1287, 1260, 1106, 1065, 901, 808, 785, 752  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  -152.36, -152.41. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2 \cdot 10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 504(3.95), 428 (4.39), 307 (4.64), 207 (4.99). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrO}_4^+ [\text{M}]^+$ : 475.0540, Намерено: 475.054.

### 6.5.22 14-Бromo-11-хидрокси-116-Н-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-116-илиум тетрафлуороборат (Н-36)

В отворена колба пиридин хидрохлорид (2 г, 100 екв.) се нагрива на 225°C за 30 мин. След това **Н-35** (0.100 г, 0.177 ммол) се добавя наведнъж и реакционната смес остава на тази температура за 2 мин. Към суровата реакционна смес се добавя  $\text{HBF}_4$  (30 мл, 1M воден

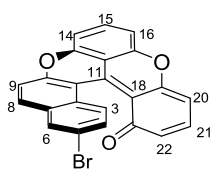
разтвор) и водната фаза се екстрахира с метиленхлорид (5x30 мл). Органичната фаза се суши над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , изпарява се и се изолира съединение **H-36** като тъмнокафява сол (0.86 г, 96%).



**Т.т.** 256°C.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  8.57-8.50 (m, 1H, H-8), 8.39 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H, H-15), 8.32 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz, 1H, H-6), 8.15 (dt,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$ , 0.6 Hz, 1H, H-3), 7.99 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H, H-21), 7.93-7.87 (m, 2H, H-9, H-16), 7.84 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , 0.8 Hz, 1H, H-14), 7.74 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.0$ , 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.35 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , 1.0 Hz, 1H, H-22), 6.89 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.2$ , 1.0 Hz, 1H, H-20), 5.45 (s, 1H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  161.81 (s, C-10), 159.48 (s, C-19), 158.96 (s, C-23), 152.69 (s, C-18), 152.15 (s, C-13), 151.93 (s, C-17), 143.97 (d, C-8), 142.88 (d, C-21), 140.42 (d, C-15), 133.03 (d, C-4), 132.23 (d, C-6), 132.04 (s, C-7), 130.32 (s, C-5), 127.79 (d, C-3), 122.76 (s, C-2), 119.46 (d, C-9), 117.13 (s, C-12), 116.08 (s, C-12), 113.55 (d, C-22), 112.47 (d, C-16), 112.21 (s, C-11), 111.89 (d, C-14), 109.80 (d, C-20). **ИЧ:**  $\nu$  2956, 2922, 2857, 1605, 1581, 1503, 1462, 1378, 1344, 1267, 1241, 1056, 908, 810, 785  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  -151.08, -151.13. **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{BrO}_3^+$  [ $\text{M}^+$ ]: 414.9964, Намерено: 414.9951.

### 6.5.23 14-Бromo-11H-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11-он (H-37)

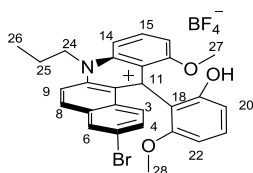
Продукт **H-36** (0.275г, 0.56 ммол) се разтваря в метилен хлорид и след това се измива няколкократно с 1M разтвор на  $\text{NaHCO}_3$ . Органичният слой се суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и изпарява под вакуум. Продукт **H-37** се изолира като тъмнозелено твърдо вещество (0.234 г, 99%)



**Т.т.** 365°C.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.07-8.00 (m, 3H), 7.70 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 7.3$ , 4.6, 3.7 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$ , 0.9 Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.4$ , 1.0 Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 7.4$ , 1.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  180.19 (s, C-Ar), 156.86 (s, C-Ar), 155.24 (s, C-Ar), 152.27 (s, C-Ar), 150.03 (s, C-Ar), 139.07 (s, C-Ar), 138.70 (d, C-Ar), 136.46 (d, C-Ar), 133.80 (d, C-Ar), 131.04 (s, C-Ar), 130.77 (s, C-Ar), 130.70 (d, C-Ar), 128.63 (s, C-Ar), 128.30 (d, C-Ar), 121.73 (d, C-Ar), 120.14 (s, C-Ar), 119.42 (s, C-Ar), 118.91 (d, C-Ar), 113.49 (s, C-Ar), 113.19 (s, C-Ar), 110.54 (d, C-Ar), 110.05 (d, C-Ar), 97.47 (d, C-Ar). **ИЧ:**  $\nu$  2924, 2853, 1718, 1620, 1585, 1519, 1502, 1471, 1438, 1334, 1240, 1194, 1151, 1063, 1028, 911, 873, 807, 776, 754  $\text{cm}^{-1}$ . **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2 \cdot 10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 654 (3.81), 461 (4.26), 339 (4.26), 308 (4.31), 254 (4.39). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{BrO}_3^+$  [ $\text{M}^+$ ]: 414.9964, намерено: 414.9968

### 6.5.24 3-Бromo-12-(2-хидрокси-6-метоксифенил)-11-метокси-7-пропил-7,12-дихидро-бензо[а]акридин-12-илиум тетрафлуороборат (Н-38)

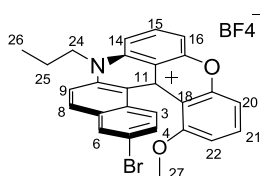
Към **Н-35** (0.150г, 0.266 ммол) се добавя пропиламин (0.55 мл, 6.66 ммол, 25 екв.) Така получената смес се оставя на стайна температура за 3 дена. След това се екстрахира с метилен хлорид и се мие с 1М воден разтвор на  $\text{HBF}_4$  (2 x 5мл). Органичната фаза се суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Получената смес се пречиства посредством колонна хроматография с елуент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98:2$ . Продуктът **Н-38** се изолира като жълта аморфна сол (0.016г, 10%).



**Т.т.** 191°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  8.37 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.6$  Hz, 1H, H-8), 8.18 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.0, 8.1$  Hz, 1H, H-15), 8.14 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.3$  Hz, 1H, H-6), 8.06 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.7$  Hz, 1H, H-9), 7.81 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H, H-14), 7.74 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.3$  Hz, 1H, H-3), 7.49-7.43 (m, 2H, H-4, H-21), 7.15 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz, 1H, H-16), 6.80 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.3, 0.6$  Hz, 1H, H-20), 6.66 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H, H-22), 6.58 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H, H-24), 3.67 (s, 3H, H-27), 3.44 (s, 3H, H-28), 2.33 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 16.9, 7.6$  Hz, 2H, H-25), 1.36 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 3H, H-26).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  161.01 (s, C-17), 156.61 (s, C-19), 153.49 (s, C-23), 153.27 (s, C-11), 143.67 (s, C-10), 141.55 (d, C-8), 140.29 (s, C-13), 138.84 (d, C-15), 132.73 (2d, C-4, C-21), 132.20 (d, C-6), 132.03 (d, C-3), 129.60 (2s, C-2, C-7), 125.36 (s, C-1), 123.55 (s, C-5), 121.32 (s, C-12), 116.92 (s, C-18), 116.39 (d, C-9), 110.42 (d, C-20), 109.03 (d, C-14), 108.18 (C-22), 103.83 (d, C-16), 57.47 (q, C-27), 56.22 (q, C-28), 22.45 (t, C-25), 11.24 (q, C-26). **ИЧ:**  $\nu$  3401, 2941, 2350, 1609, 1591, 1517, 14698, 1344, 1265, 1148, 1078, 780, 748  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  -151.64, -151.69. **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2.10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 404 (4.14), 324 (4.53), 304 (4.60). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3^+ [\text{M}]^+$ : 502.1012, Намерено: 502.0996

### 6.5.25 14-Бromo-11-метокси-3-пропилбензо[а]хромено[2,3,4-kl]акридин-11(3H)-илиум тетрафлуороборат (Н-39)

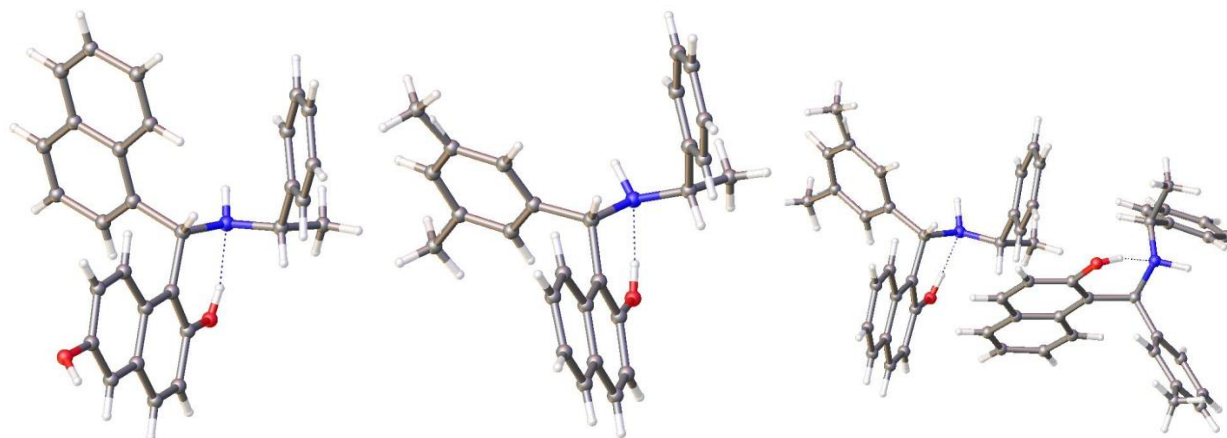
Към съединение **Н-35** (0.100 г, 0.177 ммол) и се добавя пропиламин (0.37 мл, 4.44 ммол, 25 екв.). Получената смес се оставя на стайна температура за 5 дена и след това се добавя ацетонитрил (5 мл) и се нагрява при 80°C за 15 мин. Реакционната смес се охлажда, екстрахира с метилен хлорид и се мие с 1М воден разтвор на  $\text{HBF}_4$  (2 x 5мл). Органичната фаза се суши с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , изпарява под вакуум и се утаява с  $\text{Et}_2\text{O}$ . Получената утайка се пречиства посредством колонна хроматография, като се използва като елуент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98:2$ . Продуктът **Н-39** се изолира като тъмнорозова аморфна сол (0.051 г, 51%).



**Т.т.** 146°C.  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  8.43 (d,  $J_{\text{H,H}} = 9.6$  Hz, 1H, H-8), 8.29 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.9, 8.1$  Hz, 1H, H-15), 8.21 (d,  $J_{\text{H,H}} = 2.1$  Hz, 1H, H-6), 8.12 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 9.4, 3.6$  Hz, 2H, H-3, H-9), 7.96 (d,  $J_{\text{H,H}} = 8.8$  Hz, 1H, H-14), 7.82 (t,  $J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 1H, H-21), 7.72 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.0, 0.7$  Hz, 1H, H-16), 7.57 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.9, 2.1$  Hz, 1H, H-4), 7.30 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 1.0$  Hz, 1H, H-20), 6.78 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 8.4, 0.9$  Hz, 1H, H-22), 5.05 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 15.3, 10.8, 6.2$  Hz, 1H, H-24), 4.87 (ddd,  $J_{\text{H,H}} = 15.9, 10.7, 6.0$  Hz, 1H, H-24), 3.18 (s, 3H, H-27), 2.26-2.13 (m, 2H, H-25), 1.29 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 16.0, 8.6$  Hz, 6H, H-26).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  157.73 (s, C-23), 156.61 (s, C-17), 150.88 (s, C-13), 144.53 (s, C-10), 141.97 (s, C-19), 141.05 (d, C-8), 138.25 (d, C-21), 137.52 (s, C-11), 137.03 (d, C-15), 131.96 (d, C-4), 131.44 (d, C-6), 130.44 (s, C-2), 130.33 (s, C-7), 125.42 (d, C-3), 123.19 (s, C-5), 119.52 (s, C-1), 118.51 (s, C-12), 116.41 (d, C-9), 111.06 (d, C-14), 110.60 (d, C-20), 110.37 (d, C-16), 107.66 (d, C-22), 50 (q, C-27), 30.08 (t, C-24), 22.14 (t, C-25), 11.18 (q, C-26). **ИК:**  $\nu$  2967, 2925, 1627, 1587, 1528, 1474, 1390, 1349, 1259, 1189, 1047, 955, 883, 809, 779, 708, 675  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МХц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  -151.03, -151.09, **UV/VIS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 2 \cdot 10^{-5}\text{M}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (Log  $\epsilon$ ): 529 (3.73), 411 (3.78), 335 (4.24), 265 (4.36). **HRMS (ESI)** изчислено за  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2^+$   $[\text{M}]^+$ : 470.0750, Намерено: 470.072

## 6.6 Ренгеноструктурен анализ на монокристал

Анализите са направени, чрез използването на Cu излъчване от Agilent supernova X-ray дифрактометър, притежаващ Atlas CCD детектор. Структурите са определени с използването на методи от shelxs program and a full matrix least square refinement on F2 са получени, чрез използването на shelxl software. Детайли могат да се видят в таблицата по-долу.



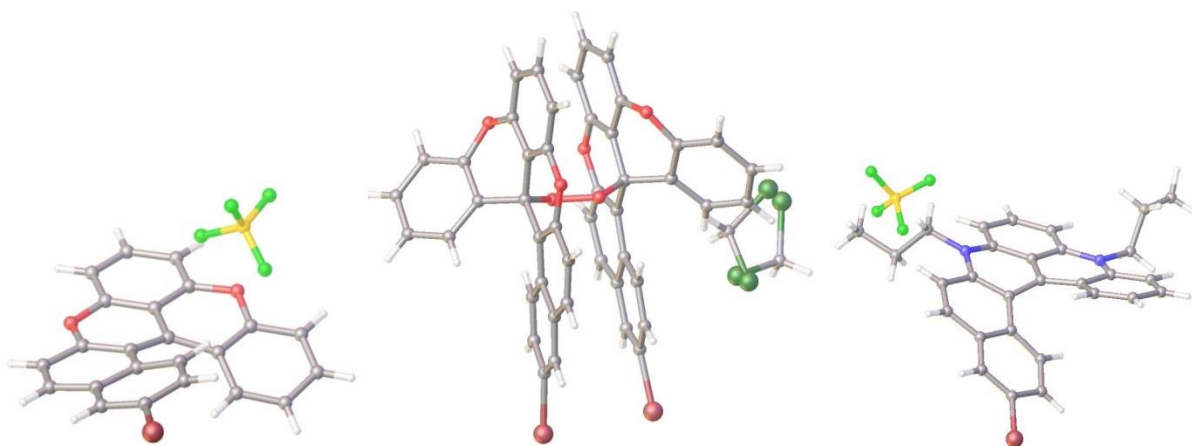
**Фиг.6-1** Ortep View на съединенията (1-((*S*)-нафтален-1-ил-(((*S*)-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол (**B-8a**) и 1-(*S*)-(((*S*)-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2-ол (**B-16a**)

**Таблица 6-1.** Кристалографски данни и структурно определяне на **B-8a** и **B-16a**

	(1-(( <i>S</i> )-нафтален-1-ил-((( <i>S</i> )-1-фенилетиламино)метил)нафтален-2,6-диол ( <b>B-8a</b> ))	1-( <i>S</i> )-((( <i>S</i> )-1-фенилетиламино)(3-толил)метил)нафтален-2-ол ( <b>B-16a</b> )
<b>Formula</b>	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N O	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N O
<b>Formula weight</b>	419.50	367.47
<b>Temperature/K</b>	290	290
<b>Crystal system</b>	Orthorhombic	Tetragonal
<b>Space group</b>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 4 <sub>3</sub>
<b>a/Å</b>	10.2964(5)	9.89.71(2)
<b>b/Å</b>	14.7434(7)	9.89.71(2)



<b>c/Å</b>	14.8179(8)	43.5016(11)
<b>α/°</b>	90	90
<b>β/°</b>	90	90
<b>γ/°</b>	90	90
<b>Volume/Å<sup>3</sup></b>	2249(2)	4261.1(2)
<b>Z</b>	4	8
<b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>	1.736	1.553
<b>μ/mm<sup>-1</sup></b>	3.544	4.024
<b>F(000)</b>	484.0	1790.0
<b>Crystal size/mm<sup>3</sup></b>	0.23 x 0.22 x 0.18	0.26 x 0.24 x 0.22
<b>Radiation</b>	1.5418 (Cu Kα)	1.5418 (Cu Kα)
<b>d (mg. m<sup>-3</sup>)</b>	1.239	1.146
<b>μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.61	0.53
<b>Reflections collected/unique</b>	4965/3097	19399/6510
<b>R<sub>1</sub> (I &gt; 2σ (I))</b>	0.086	0.046
<b>wR<sub>2</sub> (all data)</b>	0.128	0.128
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.02	1.05
<b>Absolute structure/ Flack parameter</b>	Classical Flack method preferred over Parsons because s.u. lower (-0.4 (2))	Refined as an inversion twin. 0.1(2)

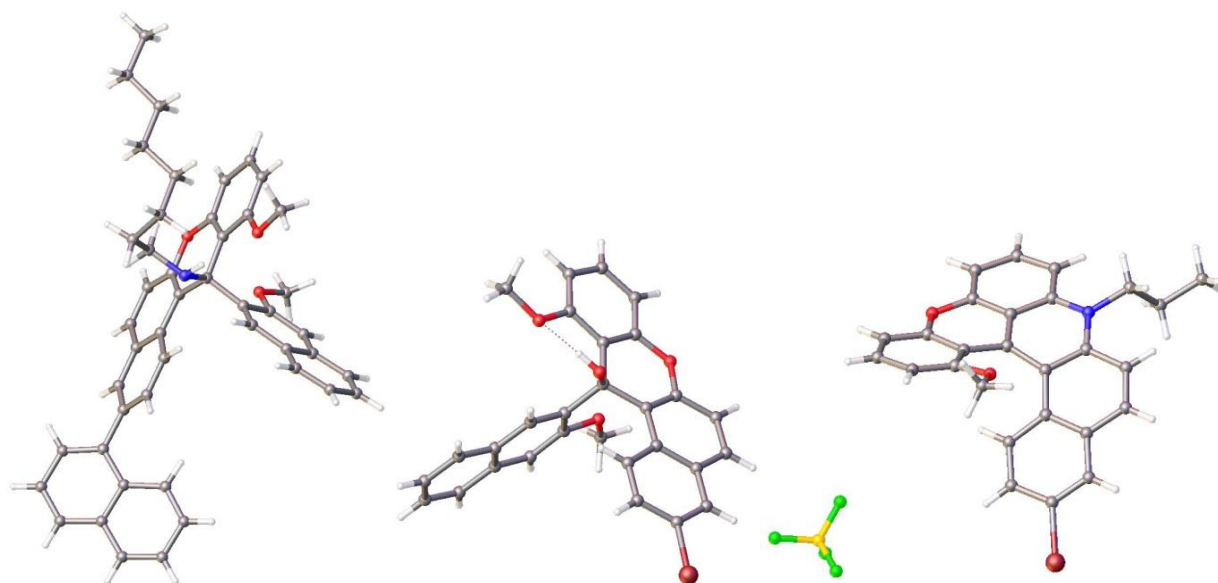


**Фиг. 6-2** Ortep View на съединенията 14-Бromo-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат (**H-21**), (11bR,11b'R)-11b,11b'-пероксобис(14-бromo-11bH-бензо[а]-хромено[2,3,4-kl]ксантен) (**H-32**), 14-Бromo-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино-[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат (**H-28**).

**Таблица 6-2.** Кристалографски данни и структурно определяне на **H-21**, **H-32** и **H-28**

	14-Бromo-бензо[а]-хромено[2,3,4-kl]ксантен-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-21</b> )	(11bR,11b'R)-11b,11b'-пероксобис(14-бromo-11bH-бензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен) ( <b>H-32</b> )	14-Бromo-3,7-дипропил-3,7-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин-11б-илиум тетрафлуороборат ( <b>H-28</b> )
<b>Formula</b>	C <sub>23</sub> H <sub>12</sub> BBrF <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>46</sub> H <sub>24</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ·0.7(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> BBrF <sub>4</sub> N <sub>2</sub>
<b>Formula weight</b>	487.05	891.92	569.24
<b>Temperature/K</b>	180(2)	190(1)	179.95(10)
<b>Crystal system</b>	triclinic	monoclinic	triclinic
<b>Space group</b>	P-1	C2/c	P-1
<b>a/Å</b>	8.4060(5)	7.8551(5)	12.7765(3)
<b>b/Å</b>	8.4660(7)	36.0449(18)	16.0668(6)
<b>c/Å</b>	14.6974(10)	13.8389(10)	17.3836(7)
<b>α/°</b>	89.549(6)	90	77.279(4)
<b>β/°</b>	77.343(5)	103.196(7)	80.071(3)

$\gamma/^\circ$	66.477(7)	90	80.432(3)
Volume/ $\text{\AA}^3$	932.01(11)	3814.8(4)	3398.0(2)
Z	2	4	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.736	1.553	1.113
$\mu/\text{mm}^{-1}$	3.544	4.024	1.978
F(000)	484.0	1790.0	1160.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.3484 \times 0.2057 \times 0.0250$	$0.6162 \times 0.0575 \times 0.0164$	$0.3395 \times 0.2228 \times 0.0181$
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )
2 $\theta$ range for data collection/ $^\circ$	6.18 to 144.84	8.194 to 152.374	6.95 to 148.03
Index ranges	$-10 \leq h \leq 9, -10 \leq k \leq 8, -16 \leq l \leq 18$	$-6 \leq h \leq 9, -43 \leq k \leq 21, -16 \leq l \leq 17$	$-15 \leq h \leq 11, -19 \leq k \leq 19, -19 \leq l \leq 21$
Reflections collected	6907	7874	23725
Independent reflections	3568 [ $R_{\text{int}} = 0.0263, R_{\text{sigma}} = 0.0311$ ]	3765 [ $R_{\text{int}} = 0.0214, R_{\text{sigma}} = 0.0284$ ]	13304 [ $R_{\text{int}} = 0.0493, R_{\text{sigma}} = 0.0556$ ]
Data/restraints/parameters	3568/0/280	3765/24/124	13304/0/671
Goodness-of-fit on $F^2$	1.056	1.046	1.084
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0480, wR_2 = 0.1348$	$R_1 = 0.0732, wR_2 = 0.2138$	$R_1 = 0.0655, wR_2 = 0.2006$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0527, wR_2 = 0.1404$	$R_1 = 0.0882, wR_2 = 0.2312$	$R_1 = 0.0753, wR_2 = 0.2148$
Largest diff. peak/hole/ $e \text{\AA}^{-3}$	1.30/-0.48	1.01/-0.87	1.15/-1.18



**Фиг. 6-3** Ортер View на съединенията 1-метокси-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-3-(нафтаден-1-ил)-N-октил-12Н-бензо[а]ксантен-12-амин (**Н-18**), 3-бромо-12-(3-метоксинафтаден-2-ил)-12Н-бензо[а]ксантен-11,12-диол (**Н-9**) и 14-Бромо-11-метокси-3-пропилбензо[а]хромено-[2,3,4-kl]акридин-11б(3Н)-илиум тетрафлуороборат (**Н-39**)

**Таблица 6-3.** Кристалографски данни и структурно определяне на **Н-18**, **Н-9**, **Н-39**

	1-метокси-12-(3-метокси-нафтаден-2-ил)-3-(нафтаден-1-ил)-N-октил-12Н-бензо[а]ксантен-12-амин ( <b>Н-18</b> )	3-бромо-12-(3-метокси-нафтаден-2-ил)-12Н-бензо[а]ксантен-11,12-диол ( <b>Н-9</b> )	14-Бромо-11-метокси-3-пропилбензо[а]хромено-[2,3,4-kl]акридин-11б(3Н)-илиум тетрафлуороборат ( <b>Н-39</b> )
<b>Formula</b>	C <sub>49</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> Br	C <sub>55</sub> H <sub>44</sub> B <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<b>Formula weight</b>	712.89	513.37	1201.26
<b>Temperature/K</b>	180.00(14)	180.15	179.95(10)
<b>Crystal system</b>	triclinic	monoclinic	triclinic
<b>Space group</b>	P-1	P21/c	P1
<b>a/Å</b>	8.54482(18)	9.23415(11)	7.7507(4)
<b>b/Å</b>	15.1498(3)	25.5568(3)	12.3048(5)
<b>c/Å</b>	16.1782(3)	9.64457(11)	13.5177(8)
<b>α/°</b>	76.6330(17)	90	104.972(5)

$\beta/^\circ$	74.9254(18)	95.9098(10)	95.439(4)
$\gamma/^\circ$	77.6681(17)	90	94.459(4)
Volume/ $\text{\AA}^3$	1941.03(7)	2263.97(4)	1232.79(11)
Z	2	4	1
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.220	1.506	1.618
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.587	2.763	3.787
F(000)	760.0	1048.0	606.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.7271 \times 0.0991 \times 0.0469$	$0.4659 \times 0.1865 \times 0.0676$	$0.265 \times 0.1635 \times 0.0374$
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.5418$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.5418$ )
2 $\theta$ range for data collection/ $^\circ$	6.078 to 145.142 $^\circ$	6.918 to 145.372 $^\circ$	6.818 to 147.198
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10, -18 \leq k \leq 18, -20 \leq l \leq 19$	$-11 \leq h \leq 7, -31 \leq k \leq 31, -11 \leq l \leq 11$	$-9 \leq h \leq 9, -14 \leq k \leq 14, -16 \leq l \leq 16$
Reflections collected	30501	15599	15209
Independent reflections	7585 [R <sub>int</sub> = 0.0367, R <sub>sigma</sub> = 0.0258]	4435 [R(int) = 0.0243]	15209 [R <sub>int</sub> = ?, R <sub>sigma</sub> = 0.0331]
Data/restraints/parameters	7585/0/495	4435/0/310	15209/202/761
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.019	1.056	1.054
Final R indexes [I $\geq 2\sigma$ (I)]	R1 = 0.0444, wR2 = 0.1151	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0770	R <sub>1</sub> = 0.0654, wR <sub>2</sub> = 0.1798
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0550, wR2 = 0.1241	R1 = 0.0307, wR2 = 0.0787	R <sub>1</sub> = 0.0697, wR <sub>2</sub> = 0.1839
Largest diff. peak/hole / e $\text{\AA}^{-3}$	0.27/-0.23	0.33/-0.68	0.62/-0.67
	exp_1462	mmc24	0.684(15)

## 6.7 Разделяне на енантиомери, определяне на енантиомерната чистота и ECD спектри

### 6.7.1 Разделяне на енантиомери на 14-Бромо-3,11б-дихидробензо[а]хромено[2,3,4-kl]-ксантен на (+)-**H-31a** и (-)-**H-31b**

Двата енантиомера на редуцирания диокса [5]хелицен **H-31** се разделят посредством ВЕТХ с хирална колона (Chiralcel IA) Разделянето е възможно с използването на семи-препаративен метод с хирална колона с големина 1 x 25 cm. Рацемичния редуциран диоксохелицен **H-31** (20 mg) се разделя на два енантиомера като се използва ВЕТХ разделяне, използвайки Agilent 1100 Series елуентна система (хексан:ТХФ 93:7, 2 мл/мин скорост на потока, инжектиране на разтвор на 10 mg от рацемата в 900 µl елуент). След изпарение на разтворителите са получени следните фракции.

(+)-**H-31a** (3.3 mg, >99 % ee) и (-)-**H-31b** (1.9 mg, >99 % ee) като бели аморфни соли.

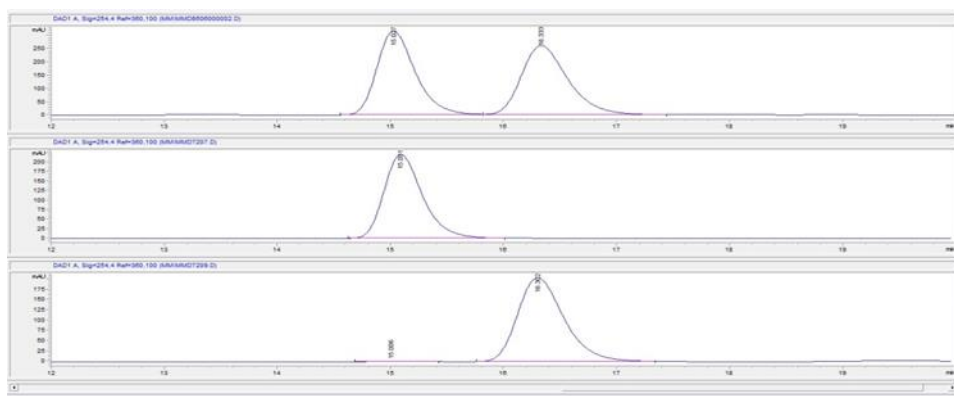
(+)-**H-31a** (3.3 mg, >99 % ee) време на задържане 15.0 мин (Chiralcel IA колона).

**H-31** (5.7 mg 20%ee) **H-31a:H-31b** = 65:35 (Chiralcel IA колона).

(-)-**H-31b** (1.9 mg, >99 % ee) време на задържане 16.3 мин (Chiralcel IA колона).

- **Доказване на енантиомерната чистота:**

Енантиомерната чистота е установена ВЕТХ с хирална колона Chiralcel IA (хексан:ТХФ 93:7, 2 мл/мин скорост на потока, 23°C, диоден детектор).

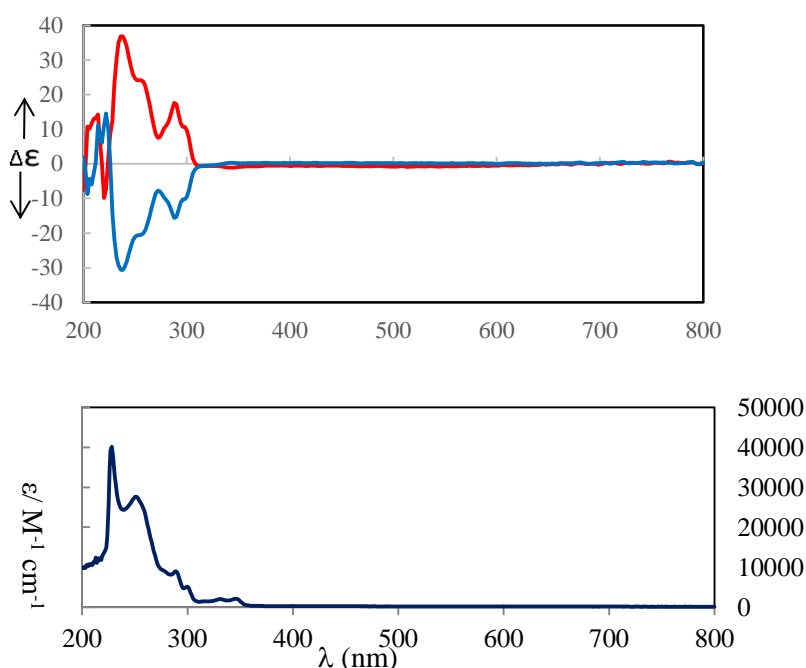


```

Acq. Operator   : Maya
Acq. Instrument : HPLC Prep
Injection Date  : 28/05/2014 14:55:21
Location       : Vial 4
Inj Volume     : 50.0 µl
Acq. Method    : C:\CHEM32\2\METHODS\SG\IA_SEMI_MAYA_R.M
Last changed   : 28/05/2014 13:24:55 by Maya
                (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\2\METHODS\SG\IA_SEMI_MAYA.M
Last changed   : 18/06/2014 15:26:14 by sté
                (modified after loading)
Sample Info    : IA semi-prep; n-Hex/THF 93/7; 2mL/min; 25 °C; Inj :50

```

- **Електронен кръгов дихроизъм на 14-Бромо-3,11б-дихидробензо[а]хромено[2,3,4-kl]ксантен Н-31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**



### 6.7.2 Разделяне на енантиомери на 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин (Н-33)

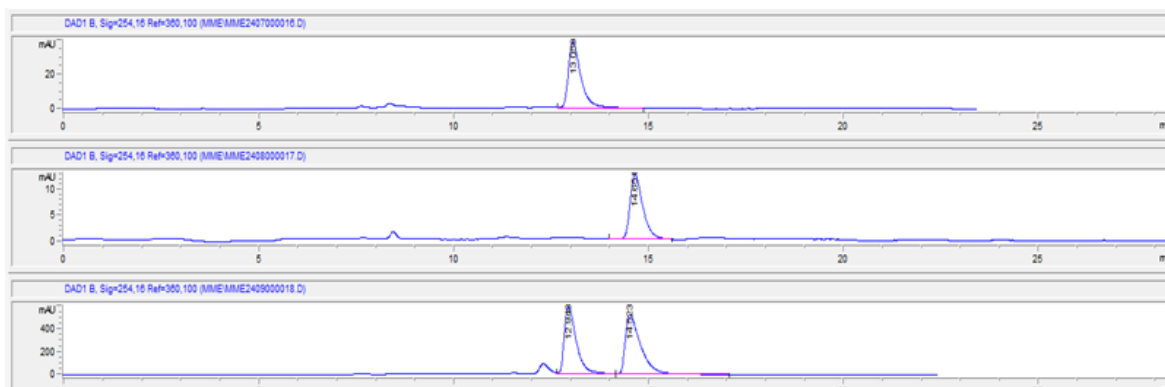
Двата енантиомера на 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]-хинолино[2,3,4-kl]акридин **Н-33** се разделят посредством ВЕТХ с хирална колона (Chiralcel IB). Разделянето е възможно с използването на семи-препаративен метод с хирална колона с големина 1 x 25 cm. 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридин **Н-33** (10 mg) се разделя на два енантиомера като се използва ВЕТХ разделяне, използвайки Agilent 1100 Series елуентна система (хексан:ТХФ 99:1, 0.5 мл/мин скорост на потока, инжектиране на разтвор на 10 mg от рацемата в 900 µl елуент). След изпарение на разтворителите и след утаяване с етер са получени следните фракции. Непосредствено след

изолирането на двата енантиомера те спонтанно се окисляват от въздуха и светлината до техните съответни йонни форми 16а и 16б.

(-)-**H-33a** (1.2 mg, >99 % ee) and (+)-**H-33b** (1.5 mg, >99 % ee) като безцветна сол  
 (-)-**H-33a**: (1.2 mg, >99 % ee) време на задържане 15.0 мин (Chiralcel IB column),  
 (+)-**H-33b** (1.5 mg, >99 % ee) време на задържане 14.5 мин (Chiralcel IB column),

- **Доказване на енантиомерната чистота:**

Енантиомерната чистота е установена ВЕТХ с хирална колона (Chiralcel IB, хексан:ТХФ 99:1, 0.5 мл/мин скорост на потока, 23°C, диоден детектор).



**File Information**

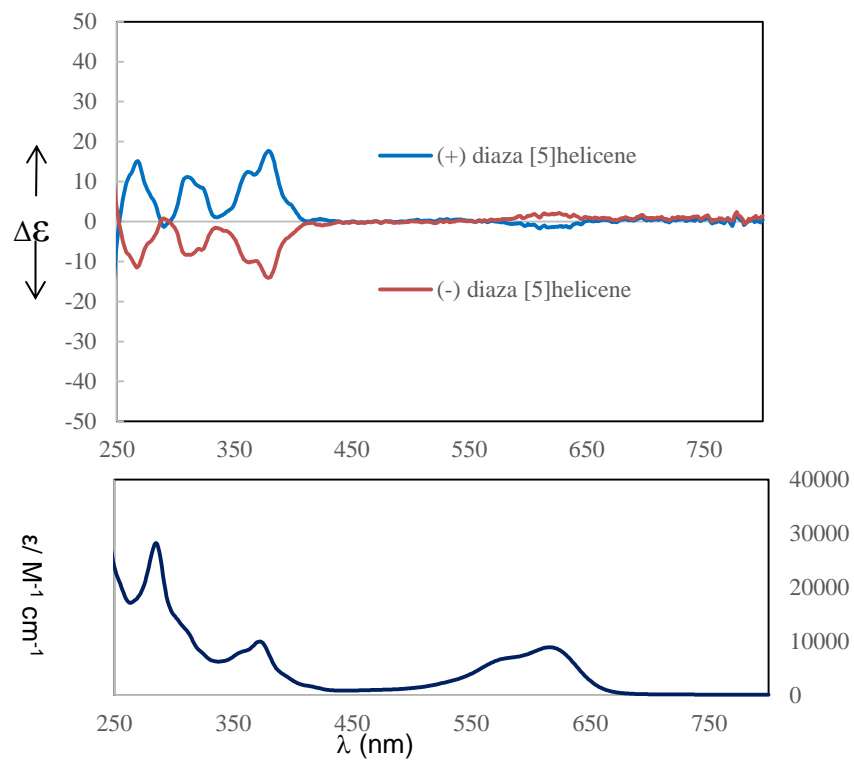
LC-File	MME2407000016.D
File Path	C:\CHEM32\2\DATA\MME\
Date	10-Nov-14, 14:41:04
Sample	MME2407
Sample Info	IB; n-Hex/THF 99/01; 0.5mL/min; 23 °C; Inj:10
Barcode	
Operator	maya
Method	MM_IBTHF1.M
Analysis Time	23.467 min
Sampling Rate	0.0067 min (0.402 sec), 3521 datapoints

- **Електронен кръгов дихроизъм на 14-Бromo-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридиниева сол (H-33) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**

Енантиомерите на йонната форма на **H-33** спонтанно преминават в йонна форма, което най-вероятно се продуцира от наличие на влага във въздуха и излагане на светлина. Това превръщане се наблюдава чрез смяна на цвета на разтвора от безцветен (неутралната форма) до тъмносин (йонна форма). Електронен кръгов дихроизъм е проведен на йонната



форма на двата енантиомера на 14-Бromo-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридиниева сол (**H-33**) ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )



## 6.8 Определяне на бариера на рацемизация

- **Обща процедура за определяне на бариера на рацемизация на 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридиниева сол (Н-33)**

Кръгов дихроизъм “Time course measurement” of (+)-**Н-33** и (-)-**Н-33** (379 nm,  $c \sim 10^{-4}$  M, диметил сулфоксид) са направени измервания при 32°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C и 80°C с продължителност от 1000 сек. Бариерата на рацемизация е определена посредством математични методи. На дадената схема е показана бариерата на рацемизация на катионната форма на (-)-**Н-33б**.

**Таблица 6-4.** Параметри на активация за 14-Бромо-3,7-дипропил-3,7,11б-дихидробензо[а]хинолино[2,3,4-kl]акридиниева сол (**Н-33**)  $\ln(k)=f(1000/T)$

T [°C]	T [K]	1000/T	k	ln(k)	R-Square	DG	t1/2
32	305.15	3.2771	1.95E-05	-1.948E-05	-10.846	0.203119	102.3 kJ/mol 9.8828 h
40	313.15	3.1934	4.39E-05	-4.39E-05	-10.033	0.551	102.9 kJ/mol 4.3841 h
50	323.15	3.0945	0.000126	-1.263E-04	-8.977	0.887	103.5 kJ/mol 1.5239 h
60	333.15	3.0017	0.000349	-3.489E-04	-7.961	0.977	104.0 kJ/mol 0.5519 h
70	343.15	2.9142	0.000972	-9.723E-04	-6.936	0.988	104.2 kJ/mol 0.1980 h
slope=		-10.78 ±	0.20	- Ea/R			
intercept=		24.44 ±	0.61	Ln(A)			
T	20	°C					
Ea	89.7 ±	1.6	kJ/mol		21.4 ±	0.4	kcal/mol
A	4.1E+10 ±	1.0E+09					
$\Delta H\# = Ea - RT$		87.2 ±	-1.6	kJ/mol		20.9 ±	-0.4 kcal/mol
$\Delta S\# = R [\ln(h*A/k*T)-1]$		-49.9 ±	-1.2	J.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>		-11.9 ±	-0.3 cal.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>
$\Delta G\#$		101.8 ±	-1.2	kJ/mol		24.4 ±	-0.3 kcal/mol

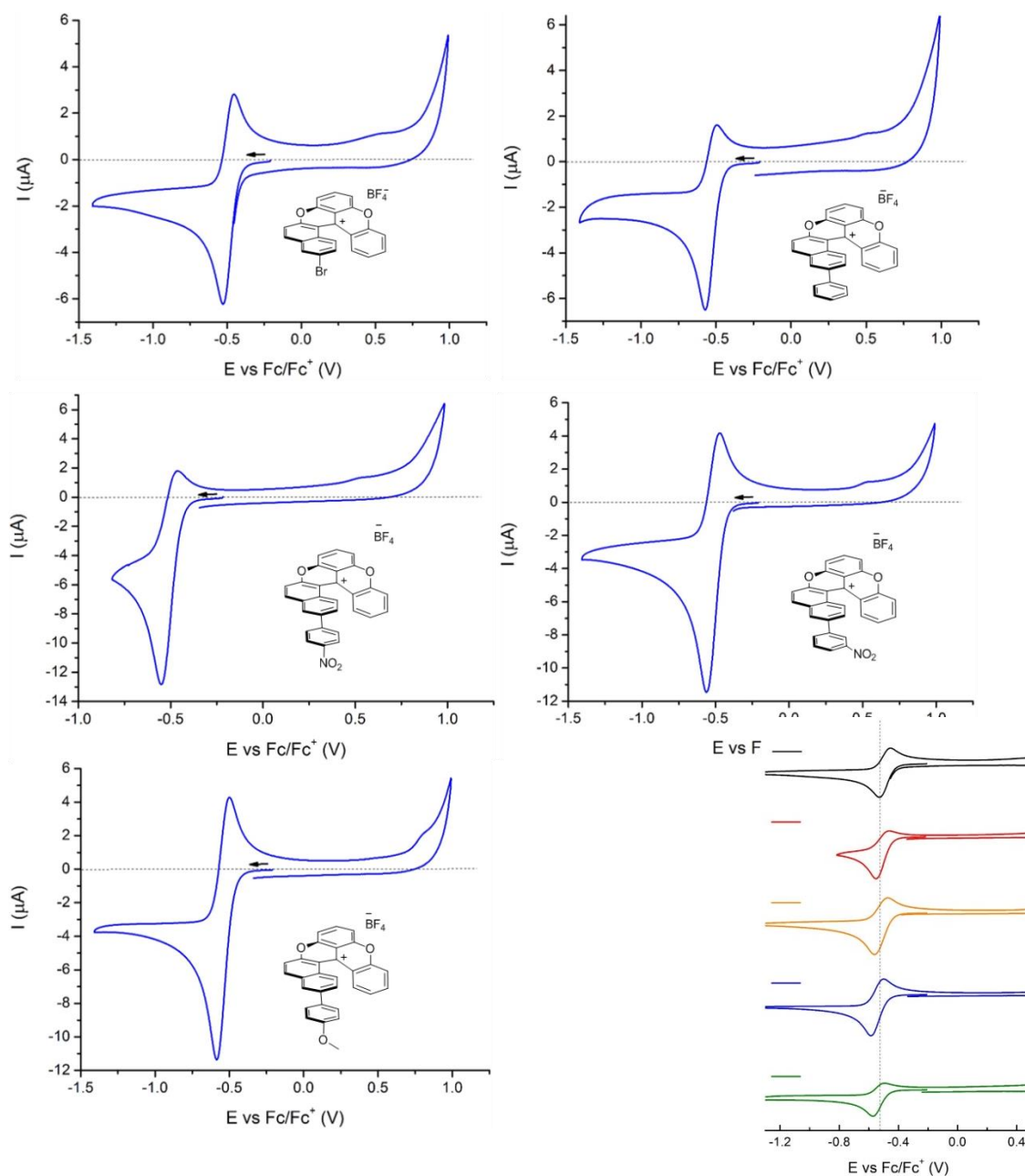
  

T [°C]	t1/2 [H]	DH kJ/mol	DS J.mol-1.K-1	DG kJ/mol	DH kcal/mol	DS cal.mol-1	DG kcal/mol
32	9.8828	21.9	-50.3	37.2	5.24	-12.02	8.91
40	4.3841	21.8	-50.5	37.6	5.22	-12.07	9.00
50	1.5239	21.7	-50.7	38.1	5.20	-12.14	9.13
60	0.5519	21.7	-51.0	38.7	5.18	-12.20	9.25
70	0.1980	21.6					
20		22.0	-49.9	36.6	5.26	-11.94	8.76

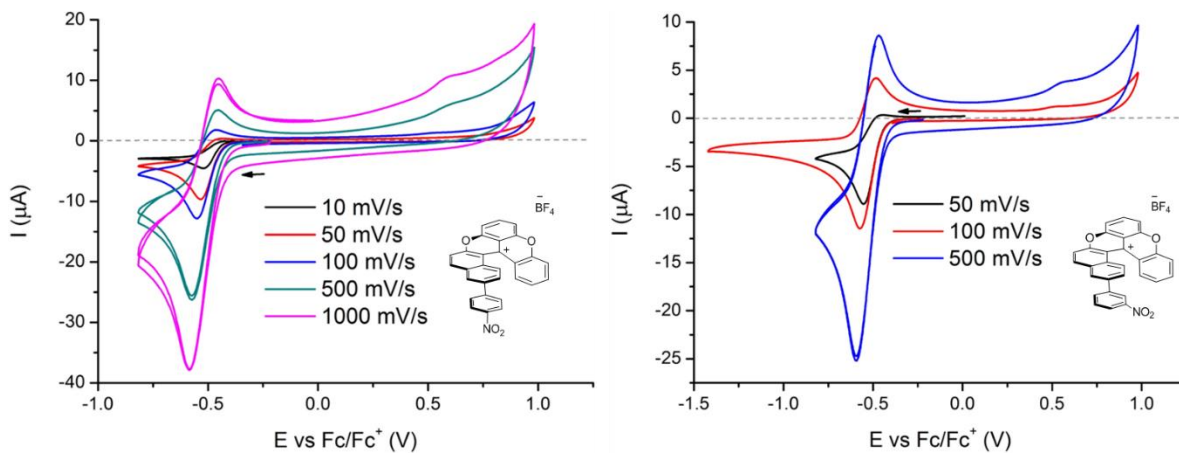
## 6.9 Електрохимични изследвания

Циклична волтаграма бе направена, чрез циклична волтаметрия ( $v = 0.1 \text{ V.s}^{-1}$ ) с н-тетрабутиламониев тетрафлуорофоосфат (0.1M), като допълнителен електролит, за псевдорефер бе използвана сребърна жица, а за противоположен електрод платинова жица. Преди експеримента разтвора с хелицена се дегазира с азот за 5 минути. За референтна стойност за редокс потенциал бе използван фероцен.

**Фиг. 6-4** Циклична волтаграма на **Н-21**, **Н-23а**, **Н-23б**, **Н-23в** и **Н-23г** в ацетонитрил с 0.1 М от  $\text{TBAPF}_6$  като електролит при 298 К с честота на скана  $10^{-3} \text{ V.s}^{-1}$ .

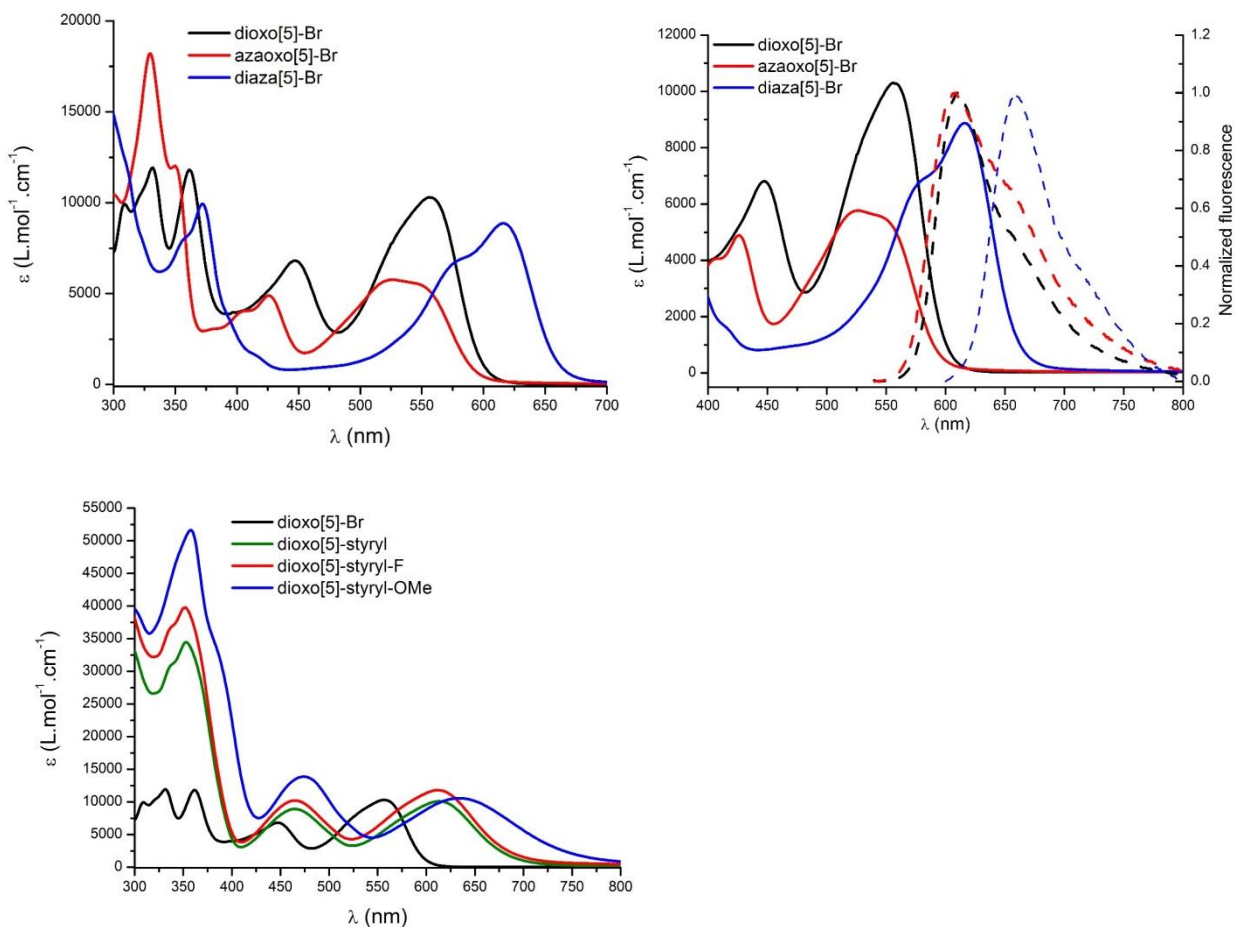


- Доказателство за хода на реакцията от Н-23б (вляво) до Н-23г (вдясно) при различни напрежения.



## 6.10 Фотофизични свойства на получените хетеро [5]хелицени

UV-Vis и емисионен спектър на [5]хелицени



**Таблица 6-5.** Абсорбционните и емисионни максимуми, квантовия добив и време на живот на флуоресценцията на **Н-21, Н-30, Н-28, Н-23а-г, Н-29, Н-25а-в**

	$\lambda_{\text{абс}}$ (нм)	$\lambda_{\text{ем}}$ (нм)	$\phi$ (%)	$\tau$ (нсек)
<b>Н-21</b>	570	610	9.5	3.8
<b>Н-30</b>	534, 558	608	26	10.1
<b>Н-28</b>	622	658	31	9.7
<b>Н-23а</b>	580	661	18	7.5
<b>Н-23б</b>	576	607	26	7.9
<b>Н-23в</b>	575	612	22	7.4
<b>Н-23г</b>	595	614	4.3	6.4
<b>Н-29</b>	624	661	-	-
<b>Н-25а</b>	614	-	-	-
<b>Н-25б</b>	612	-	-	-
<b>Н-25в</b>	633	-	-	-

## 7. Литература

1. Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
2. Blaser, H.-U., Brieden, W., Pugin, B., Spindler, F., Studer, M., Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3.
3. Takaya, H., Mashima, K., Koyano, K., Yagi, M., Kumobayashi, H., Taketomi, T., Akutagawa, S., Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
4. Takasago Perfumery Co., L. *Japanese Patent JP* **1984**, 59020294.
5. Takasago Perfumery Co., L. *European Patent EP* **1984**, 135392.
6. Beller, M., Bolm, C. *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA* **2004**.
7. Denmark, S. E., Jacobsen, E. N. . *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (No. 6), 8 review articles.
8. Mikami, K., Terada, M., Korenaga, T., Matsumoto, Y., Ueki, M., Angelaud, R. . *Angew.* **2000**, *112*, 3676.
9. Ma, J.-A., Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.
10. Feringa, B. L., van Delden, R. A. *Angew. Chem.* **1999**, 3624.
11. Pu, L., Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
12. Pu, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1687.
13. Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, 2405.
14. Lait, S. M., Rankic, D. A., Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.
15. Riehl, J. P. *Mirror-Image Asymmetry: An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality* **2010**.
16. Brettar, J., Bürgi, T., Donnio, B., Guillon, D., Klappert, R., Scharf, T., Deschenaux, R. *Advanced Functional Materials* **2006**, *16*, 260.
17. Narcis, M. J., Takenaka, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 21.
18. Aillard, P., Voituriez, A., Marinetti, A. *Dalton Trans* **2014**, *43*, 15263.
19. Bosson, J., Gouin, J., Lacour, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2824.
20. Soai, K. *Society of synthetic organic chemistry, Japan* **2004**, *62*, 673.
21. Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem* **1849**, *71*, 171.
22. Freund, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *118*, 1.
23. Rieth, R., Beilstein, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1863**, *126*, 248.
24. Wagner, G., Saytzeff, A. *Liebigs Ann. Chem* **1875**, *175*, 361.
25. Pawlow, D. *Liebigs. Ann. Chem* **1877**, *188*, 130.
26. Reformatsky, S. *Berichte* **1887**, *20*, 1210.
27. Reformatsky, S. *Berichte* **1895**, *28*, 2842.
28. Bleise, E. *Vortrag* **1911**, *9*, 1.
29. Hilpert, S., Grüttner, G. *Berichte* **1913**, *46*, 1675.
30. Hunsdiecker, H., Erlbach, H., Vogt, E. *German Patent* 722467 **1942**.
31. Strohmeier, W., Nützel, K. *Z. El. Ch.* **1955**, *59*, 538.
32. Soai, K., Niwa, S. *Chem. Rev* **1992**, *92*, 833.
33. Soai, K., Watanabe, M., Koyano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, 2124.
34. Pu, L., Yu, H.-B. *Chem. Rev* **2001**, *101*, 757.
35. Oguni, N., Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
36. Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc* **1986**, 6071.
37. Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402.
38. Soai, K., Shibata, T., Sato, I. *Acc. Chem. Res* **2000**, *33*, 382.
39. Fenwick, D., Kagan, H. *Top. Stereochem.* **1999**, *22*, 257.
40. Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed* **1991**, *30*, 49.
41. Kitamura, M., Suga, S., Niwa, M., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 4832.
42. Yamakawa, M., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 6327.
43. Kitamura, M., Suga, S., Oka, H., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.
44. Yamakawa, M., Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128.
45. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry* **1994**, *John Wiley and Sons, New York*
46. M. Kitamura, S. O., S. Suga, R. Noyori. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.
47. Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.
48. Hari, Y., Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *2005*, 583-587.
49. Oppolzer, W., Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 5645.

50. Zhong, Y.-W., Lei, X.-S., Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2251.
51. Kim, T.-J., Lee, H.-Y., Ryu, E.-S., Park, D.-K., Cho, C. S., Shim, S. C., Jeong, J. H. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *649*, 258.
52. Grah, G., Reboul, V., Metzger, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1744.
53. Zhang, F.-Y. Y., C.-W.; Cao, R.; Chan, C. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 585.
54. Dreher, S. D., Katz, T.J., Lam, K.-C., Rheigold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815.
55. Okubo, H., Yamaguchi, M., Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9500.
56. de Oliveira, L. F., Costa, V. E. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2583-2590.
57. Cardellicchio, C., Ciccarella, G., Naso, F., Perna, F., Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685.
58. Watanabe, M., Araki, S., Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218.
59. Rosini, C., Francini, L., Pini, D., Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 587.
60. Zhang, F.-Y., Yip, C.-W., Cao, R., Chan, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 585.
61. Chemin, D., Linstrumelle, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1943.
62. Gao, G., Wang, Q., Yu, X.-Q., Xie, R.-G., Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 122.
63. Chinkov, N., Warm, A., Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957-61.
64. Rudolph, J., Bolm, C., Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.
65. Boyall, D., López, F., Sasaki, H., Frantz, D., Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**.
66. Boyall, D., Frantz, D. E., Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *04*, 2605.
67. Gao, G., Xie, R. G., Pu, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 5417-20.
68. Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2668-2673.
69. Barry M. Trost, A. H. W., Axel Jacobi von Wangelin. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
70. Li, X., Lu, G., Jia, X., Wu, Y., Chan, A. S. *Chirality* **2007**, *19*, 638-41.
71. Niwa, S., Soai, K. *J. Chem. Soc. Trans* **1990**, 937.
72. Ishizaki, M., Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *05*, 1901.
73. Li, Z., Upadhyay, V., DeCamp, A. E., DiMichele, L., Reider, P. J. *Synthesis* **1999**, 1453.
74. Kang, Y.-f., Wang, R., Liu, L., Da, C.-s., Yan, W.-j., Xu, Z.-q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863-865.
75. Yang, X.-F., Hirose, T., Zhang, G.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2668-2673.
76. Liebehenschel, S., Cvengroš, J., Jacobi von Wangelin, A. *Synlett* **2007**, *2007*, 2574-2578.
77. Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *06*, 2113.
78. Li, M., Zhu, X.-Z., Yuan, K., Cao, B.-X., Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219-222.
79. Li, H., Li, X., Feng, X., Huang, Y., Jin, W., Wan, B. *Chinese Journal of Chemistry*, **2009**, *27*, 2013.
80. Moore, D., Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *04*, 1855.
81. Wang, Q., Chen, S.-Y., Yu, X.-Q., Pu, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4422-4428.
82. Xingshu Li, G. L., Wai Him Kwok, Albert S. C. Chan. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636.
83. Betti, M. *Gazz. Chim. Ital* **1900**, *30*, 310.
84. Betti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1901**, *31*, 377.
85. H. E. Smith, N. E. C. *J. Org. Chem* **1970**, *35*, 2212.
86. Littman, J. B., Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1531.
87. Littman, J. B., Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655.
88. Betti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *36*, 392.
89. Betti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *36*, 666.
90. Cardellicchio, C., Ciccarella, G., Naso, F., Schingaro, E., Scordari, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3667.
91. Wang, X., Dong, Y., Sun, J., Xu, X., Li, R., Hu, Y. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 1897.
92. Dilthey, W., Steinhorn, H. *J. prakt. Chem.* **1932**, *133*, 219.
93. Sechadri, S., Cherian, A. L., Pandit, P. Y. *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 1080.
94. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877.
95. Szatmári, I., Martinek, T. A., Lázár, L., Koch, A., Kleinpeter, E., Neuvonen, K., Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, 3645.
96. Gandhi, M., Olyaei, A., Raoufmoghaddam, S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4125.
97. Szatmári, I., Hetényi, A., Lázár, L., Fülöp, F. *JHetChem* **2004**, *41*, 367.
98. Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361.
99. Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361.
100. Cimarelli, C. M., A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.

101. Cimarelli, C., Palmieri, G., Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417.
102. Gerlach, M., Maul, C. *US Patent July 29th 2004*, US20041477570.
103. Jian-Xin Ji, J. W., Terry T.-L. Au-Yeung, Chiu-Wing Yip, Richard K. Haynes, Albert S. C. Chan. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 1093.
104. Cimarelli, C., Mazzanti, A., Palmieri, G., Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759.
105. Cardellina 2nd, J. H., Vieira, R. C., Eccard, V., Skerry, J., Montgomery, V., Campbell, Y., Roxas-Duncan, V., Leister, W., Leclair, C. A., Maloney, D. J., Padula, D., Pescitelli, G., Khavrutskii, I., Hu, X., Wallqvist, A., Smith, L. A. *ACS Med Chem Lett* **2011**, *2*, 396-401.
106. Rueping, M., Nachtsheim, B. J. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2010**, *6*, 6.
107. Zagranjarska, I., Kostova, K., Chimov, A., Zagranjarski, Y., Dimitrov, V. (*in preparation*).
108. Kuehne, M. E., Konopka, E. A. **1962**, 257.
109. Ganesan, S. S., Rajendran, N., Sundarakumar, S. I., Ganesan, A., Pemiah, B. *Synthesis* **2013**, *45*, 1564-1568.
110. Sadaphal, S. A.; Sonar, S. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2010**, *3*, 213-216.
111. Vaughan, D., Naidu, A. B., Jha, A. *CurrOrgSynth* **2012**, *09*, 613.
112. Talele, H. R., Bedekar, A. V. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 8579-82.
113. Deb, M. L., Dey, S. S., Bento, I., Barros, M. T., Maycock, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9791-5.
114. Karthikeyan, N. S., Ramachandran, G., Rathore, R. S., Sathiyarayanan, K. I. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2012**, *1*, 173-179.
115. Cheng, G., Wang, X., Zhu, R., Shao, C., Xu, J., Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2694.
116. Talele, H. R., Sahoo, S., Bedekar, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3166.
117. Sun, Y., Li, Z. M., Shen, X. M., Ma, F. N., Zhang, C. *ChinChemLett* **2005**, *16*, 879.
118. Ma, F., Ai, L., Shen, X. Zhang, C. *Org. Lett.* **2007**, 125.
119. Huang, P.-J. J., Youssef, D., Stamley Cameron, T., Jha, A. *ARKIVOC* **2008**, 165.
120. Xiong, R.-G. *LettOrgChem* **2008**, *5*, 265.
121. Shafiee, M., Khosropour, A. R., Mohammadpoor-Baltork, I., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 3086-3090.
122. I. Szatmari, R. S., F. Fülöp. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 612.
123. Dahmen, S., Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.
124. Ji, X.-Y., Wu, J., Au-Yeung, T. T.-L., Yip, C.-W., Haynes, R. K., Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.
125. Meisenheimer, J., Witte, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4153.
126. Weitzenböck, R., Klingler, A. *Monatsh. Chem. Verw. Tl.* **1918**, *39*, 315.
127. Cook, J. W. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1592.
128. Fuchs, W., Nizsel, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 209.
129. Newman, M. S., Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.
130. Newman, M. S., Lutz, W. B., Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420.
131. Stará, I. G., Starý, I., Kollárovič, A., Teplý, F., Vyskočil, Š., Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 1993.
132. Kötzner, L., Webber, M. J., Martínez, A., De Fusco, C., List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 5202.
133. Arai, S., Yafune, T., Ōkubo, M., Hida, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7217.
134. Arai, S., Ishikura, M., Sato, K., Yamagishi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 1081.
135. Arai, S., Ishikura, M., Yamagishi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1561.
136. Adriaenssens, L., Severa, L., Šalová, T., Císařová, I., Pohl, R., Šaman, D., Rocha, S. V., Finney, N. S., Pospíšil, L., Slaviček, P., Teplý, F. *J. Chem. Eur. J.* **2009**, 1072.
137. Martin, J. C., Smith, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2252-2256.
138. Bamberger, S., Hellwinkel, D., Neugebauer, F. A. *Chem. Ber.* **1975**, 2416.
139. Neugebauer, F. G., Hellwinkel, D., Aulmich A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4871.
140. Hellwinkel, D., Aulmich A. *Chem. Ber.* **1979**, 2602.
141. Hellwinkel, D., Aulmich A., Warth, W. *Chem. Ber.* **1980**, 3275.
142. Hellwinkel, D., Aulmich A., Melan, M. *Chem. Ber.* **1981**, 86.
143. Reetz, M. T., Beuttenmuller, E. W., Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211.
144. Nakano, D., Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44.

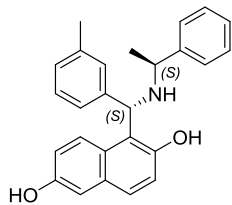


145. Reetz, M. T., Sostmann, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, *603*, 105.
146. Takenaka, N., Sarangthem, R. S., Captain, B. *Angew. Ed. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.
147. Chen, J., Takenaka, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7268.
148. Clar, E., Stewart, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2667-2672.
149. Dileesh, S., Gopidas, K. R. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2004**, *162*, 115-120.
150. Thyraug, E., Sørensen, T.J., Gryczynski, I., Gryczynski, Z., Laursen, B. W. . *The Journal of Physical Chemistry A* **2013**, *117*, 2160-2168.
151. Sørensen, T. J., Thyraug, E., Szabelski, M., Luchowski, R., Gryczynski, I., Gryczynski, Z., Laursen, B. W. . *Methods and Applications in Fluorescence* **2013**, *1*, 025001.
152. Rich, R. M., Stankowska, D. L., Maliwal, B. P., Sørensen, T. J., Laursen, B. W., Krishnamoorthy, R. R., Gryczynski, Z., Borejdo, J., Gryczynski, I., Fudala, R. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2013**, *405*, 2065-2075.
153. Sørensen, T. J., Laursen, B. W., Luchowski, R., Shtoyko, T., Akopova, I., Gryczynski, Z., Gryczynski, I. . *Chemical Physics Letters* **2009**, *476*, 46-50.
154. Haketa, Y., Takayama, M., Maeda, H. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 2603-2606.
155. Jung, U., Schütt, C., Filinova, O., Kubitschke, J., Herges, R., Magnussen, O. *The Journal of Physical Chemistry C* **2012**, *116*, 25943-25948.
156. Pothukuchy, A., Ellapan, S., Gopidas, K. R., Salazar, M. . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 1491-1494.
157. Laursen, B. W., Krebs, F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3432-3434.
158. Guin, J., Besnard, C., Pattison, P., Lacour, J. *Chemical Science* **2011**, *2*, 425-428.
159. Ueda, A., Wasa, H., Suzuki, S., Okada, K., Sato, K., Takui, T., Morita, Y. . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6691-5.
160. Wallabregue, A., Sherin, P., Guin, J., Besnard, C., Vauthey, E., Lacour, J. . *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 6431.
161. Nicolas, C., Bernardinelli, G., Lacour, J. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23*, 1049-1056.
162. Guin, J., Besnard, C., Lacour, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1748-1751.
163. Sørensen, T., Madsen, A., Laursen, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, 6391-6400.
164. Gouin, J., Bürgi, T., Guénée, L., Lacour, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3800-3803.
165. Martin, R. H., Marchant, M.-J. *Tetrahedron* **1974**, 347.
166. Goedicke, C., Stegemeyer, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 937.
167. Martin, R. H., Marchant, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3707.
168. Herse, C., Bas, D., Krebs, F., Bürgi, T., Weber, J., Wesolowski, T., Laursen, B. W., Lacour, J. . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3162-3166.
169. Lacour, J., Londez, A., Goujon-Ginglinger, C., Buss, V., Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4185-4188.
170. Laleu, B., Mobian, P., Herse, C., Laursen, B. W., Hopfgartner, G., Bernardinelli, G., Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1879-1883.
171. Villani, C., Laleu, B., Mobian, P., Lacour, J. *Chirality* **2007**, *19*, 601-606.
172. Elm, J., Lykkebo, J., Sorensen, T. J., Laursen, B. W., Mikkelsen, K. V. *Journal of Physical Chemistry A* **2011**, *115*, 12025-33.
173. Mobian, P., Nicolas, C., Francotte, E., Bürgi, T., Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6507-6514.
174. Krebs, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 17-21.
175. Mobian, P., Banerji, N., Bernardinelli, G., Lacour, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 224-231.
176. Lacour, J.; Ginglinger, C.; Grivet, C.; Bernardinelli, G. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36*, 608-610.
177. Torricelli, F. B., J.; Besnard, C.; Chekini, M.; Bürgi, T.; Lacour, J. . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1796-1800.
178. Dikova, K., Kostova, K., Chimov, A., Simova, S., Linden, A., Dimitrov, V. In (*in preparation*).
179. Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Mazzanti, A.; Palmieri, G. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 2094-2100.
180. Dimitrov, V., Linden, A., Hesse, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1331.

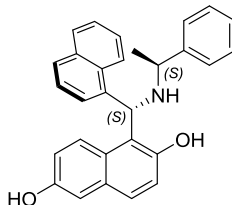
181. Dimitrov, V., Hopp Rentsch, G., Linden, A., Hesse M. . *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 106.
182. Stavrakov, G., Simova, S., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119.
183. Chen, Y.-J. L., R.-X.; Chen, C. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3561-3571.
184. Marchais-Oberwinkler, S. K., P.; Frotscher, M.; Ziegler, E.; Neugebauer, A., Bhoga, U.; Bey, E.; Müller-Vieira, U.; Messinger, J.; Thole, H.; Hartmann, R.W. . In *J. Med. Chem*, 2008; pp. 4685–4698.
185. Dimitrov, V., Kostova K., Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *37*, 6787.
186. Jastrzebski, J. T. B. H., Arink, A. M., Kleijn, H., Braam, T. W., Lutz, M., Spek, A. L., van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13371.

## Списък на новосинтезираните съединения

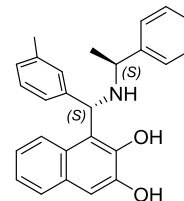
## Аминометилнафтоли



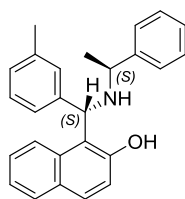
**B-4a**  
1-((S)-(((S)-1-фенилетиламино)-  
(3-толил)метил)нафтаден-2,6-  
диол



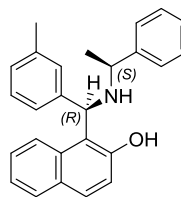
**B-8a**  
1-((S)-нафтаден-1-ил(((S)-1-  
фенилетиламино)метил)на  
фтаден-2,6-диол



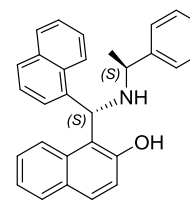
**B-11a**  
1-((S)-(((S)-1-фенилетиламино)-(3-  
толил)метил)нафтаден-2,3- диол



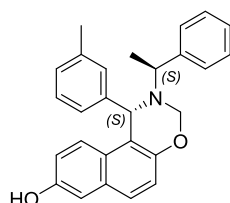
**B-16a**  
1-(S)-(((S)-1-фенилетиламино)-(3-  
толил)метил)нафтаден-2-ол



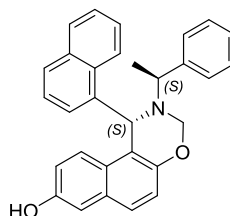
**B-166**  
1-((R)-(((S)-1-фенилетиламино)-(3-  
толил)метил)нафтаден-2-ол



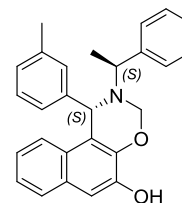
**B-17a**  
1-((S)-нафтаден-1-ил-(((S)-1-  
фенилетиламино)метил)наф  
таден-2-ол



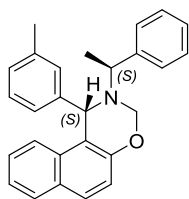
**B-18**  
(S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(m-  
толил)-2,3-дихидро-1H-  
нафто[1,2-e][1,3]оксазин-8-ол



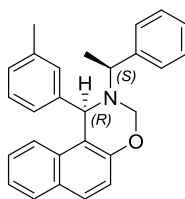
**B-19**  
(S)-1-(нафтаден-1-ил)-((S)-1-  
фенилетил)-2,3-дихидро-1H-  
нафто[1,2-e][1,3]оксазин-8-ол



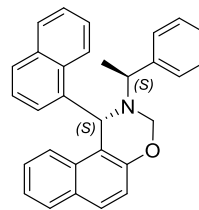
**B-20**  
(S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(m-  
толил)-2,3-дихидро-1H-  
нафто[1,2-e][1,3]оксазин-5-ол



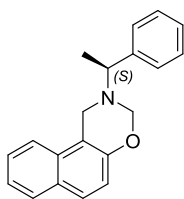
**B-21a**  
(S)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(м-толил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



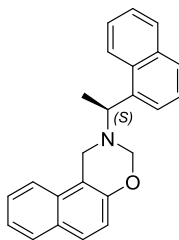
**B-21b**  
(R)-2-((S)-1-фенилетил)-1-(м-толил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



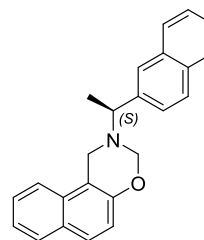
**B-22**  
(S)-1-(нафтален-1-ил)-2-((S)-1-фенилетил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



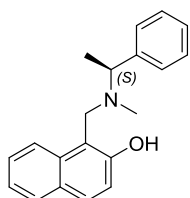
**B-25**  
(S)-2-(1-фенилетил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



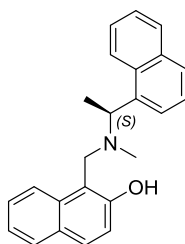
**B-26**  
(S)-2-(1-(нафтален-1-ил)етил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



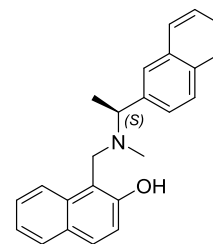
**B-27**  
(S)-2-(1-(нафтален-2-ил)етил)-2,3-дихидро-1Н-нафто[1,2-е][1,3]оксазин



**B-28**  
(S)-1-((метил(1-фенилетил)амино)метил)-нафтален-2-ол

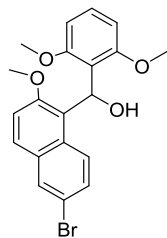


**B-29**  
(S)-1-((метил(1-(нафтален-1-ил)етил)амино)метил)-нафтален-2-ол

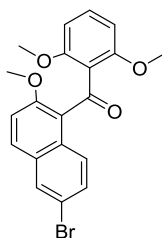


**B-30**  
(S)-1-((метил(1-(нафтален-2-ил)етил)амино)метил)нафтален-2-ол

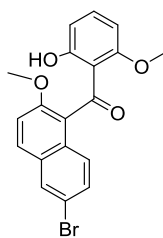
## Хелицени и техните прекурсори



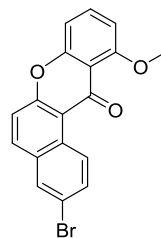
**H-3**  
(6-Бromo-метоксинафта-  
лен-1-ил)(2,6-диметокси-  
фенил)метанол



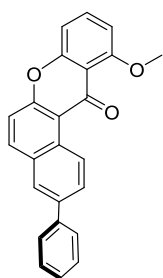
**H-4**  
(6-Бromo-метоксинафта-  
лен-1-ил)(2,6-диметокси-  
фенил)метанол



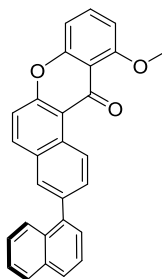
**H-5**  
(6-Бromo-2-  
метоксинафта-лен-1-ил)-  
(2,6-диметоксифенил)  
метанол



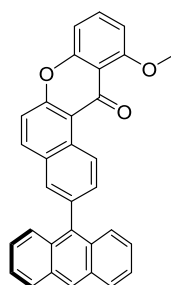
**H-6**  
(6-Бromo-2-метокси-  
нафта-лен-1-ил)(2-  
хидрокси-6-метокси-  
фенил) метанол



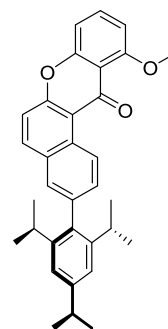
**H-8a**  
11-метокси -3-фенил-  
12H-бензо[а]ксантен-  
12-он



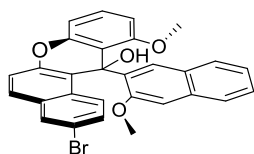
**H-8b**  
11-метокси -3-(нафта-  
лен-1-ил)-12H-фенил-12H-  
бензо[а]ксантен-12-он



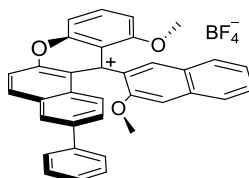
**H-8b**  
3-(антрацен-9-ил)-11-  
метокси -12H-фенил-12H-  
бензо[а]ксантен-12-он



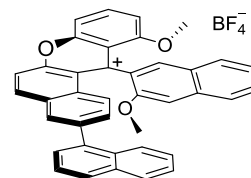
**H-8r**  
11-метокси -(2,4,6-  
триизопрпилфенил)-12H-  
бензо[а]ксантен-12-он



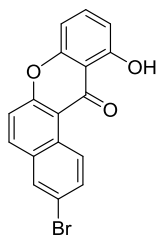
**H-9**  
3-бromo-11-метокси-12-(3-  
метоксинафта-лен-2-ил)-  
12H-бензо[а]ксантен-12-ол



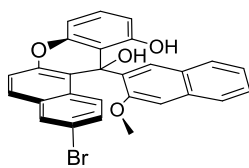
**H-11**  
11-метокси-12-(3-  
метоксинафта-лен-2-ил)-3-фенил-  
12H-бензо[а]ксантен-12-илиум  
тетрафлуороборат



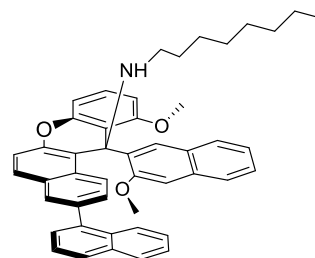
**H-12**  
11-метокси-12-(3-  
метоксинафта-лен-2-ил)-3-  
(нафта-лен-1-ил)-12H-  
бензо[а]ксантен-12-илиум  
тетрафлуороборат



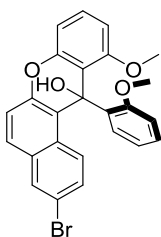
**H-14**  
3-бromo-11-гидрокси-12H-бензо[а]ксантен-12-он



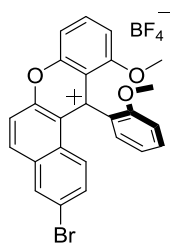
**H-15**  
3-бromo-12-(3-метокси-нафта-лен-2-ил)-12H-бензо[а]ксантен-11,12-диол



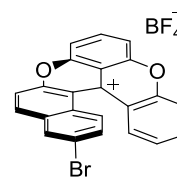
**H-18**  
11-метокси-12-(3-метокси-нафта-лен-2-ил)-3-(нафта-лен-1-ил)-N-октил-12H-бензо[а]ксантен-12-амин



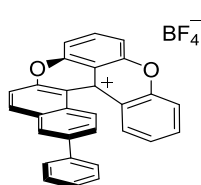
**H-19**  
3-Бromo-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12H-бензо[а]ксантен-12-ол



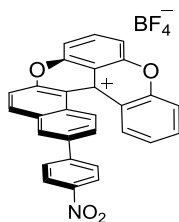
**H-20**  
3-Бromo-11-метокси-12-(2-метоксифенил)-12H-бензо[а]ксантен-12-илиум тетраборат



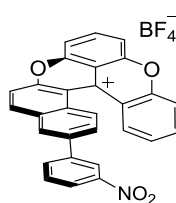
**H-21**  
14-Бromo-бензо[а]хромено[2,3,4-к]-ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат



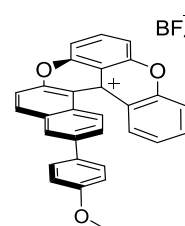
**H-23a**  
14-Фенил-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат



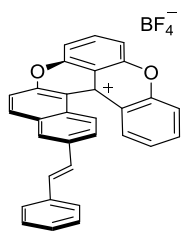
**H-23б**  
14-(4-Нитрофенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат



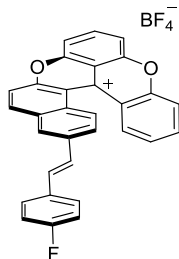
**H-23в**  
14-(3-Нитрофенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат



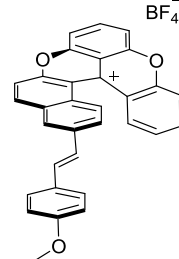
**H-23г**  
14-(4-Метоксифенил)-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуоро-борат



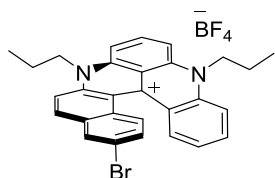
**H-25a**  
(E)-14-стирил-бензо[а]хромено[2,3,4-к]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат



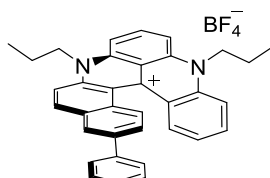
**H-25б**  
(E)-14-(4-Флуоростирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуоро-борат



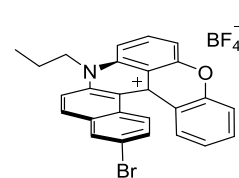
**H-25в**  
(E)-14-(4-Метоксистирил)-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат

**H-28**

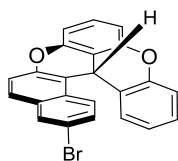
14-Бromo-3,7-дипропил-3,7-дигидробензо[а]квинолино[2,3,4-к]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат

**H-29**

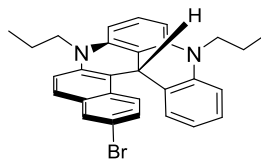
14-Фенил-3,7-дипропил-3,7-дигидробензо[а]квилино[2,3,4-к]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат

**H-30**

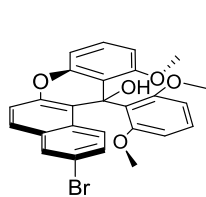
14-Бromo-3-пропил-3H-бензо[а]хромено[2,3,4-к]акридин-11b-илиум тетрафлуороборат

**H-31a**

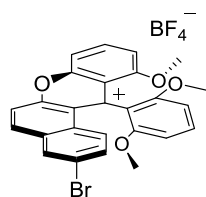
14-Бromo-3,11b-дигидробензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен

**H-33a**

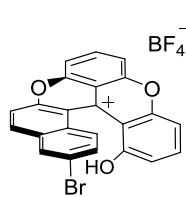
14-Бromo-3,7-дипропил-3,7,11b-дигидробензо[а]хинолино[2,3,4-к]акридин

**H-34**

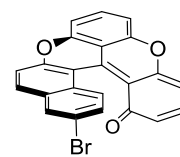
3-Бromo-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-ол

**H-35**

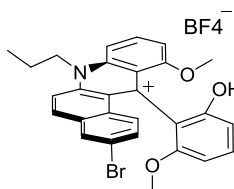
3-Бromo-12-(2,6-диметоксифенил)-11-метокси-12H-бензо[а]ксантен-12-илиум тетрафлуороборат

**H-36**

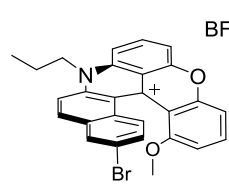
14-Бromo-11-гидрокси-11b-H-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11b-илиум тетрафлуороборат

**H-37**

14-Бromo-11H-бензо[а]хромено[2,3,4-к]ксантен-11-он

**H-38**

3-Бromo-12-(2-гидрокси-6-метоксифенил)-11-метокси-7-пропил-7,12-дигидробензо[а]акридин-12-илиум тетрафлуороборат

**H-39**

14-Бromo-11-метокси-3-пропилбензо[а]хромено[2,3,4-к]-акридин-11b(3H)-илиум тетрафлуороборат