

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

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

Мартин Антониев Равуцов

**СУЛФОНАМИД НАСОЧЕНО *ОРТО*-МЕТАЛИРАНЕ КАТО
СРЕДСТВО ЗА РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВЕН СИНТЕЗ НА
МУЛТИФУНКЦИОНАЛНИ АРОМАТНИ СЪЕДИНЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Научна специалност: 4.2 Химически науки (Органична химия)

Научен ръководител: проф. дхн. Владимир Димитров

Научен консултант: доц. д-р Георги Добриков

София, 2021 г.

Синтетичните изследвания, свързани с дисертационния труд, са проведени в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ – Институт по Органична химия с Център по Фитохимия, Българска Академия на Науките (ИОХЦФ-БАН).

ЯМР спектралните изследвания са проведени в Центъра по ЯМР спектроскопия, ИОХЦФ-БАН.

Рентгеноструктурният анализ е проведен в Института по минералогия и кристалография „Акад. Иван Костов“ при БАН, от групата на проф. Борис Шивачев.

Микробиологичните изследвания са проведени в Института по Микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН, от доц. д-р Виолета Вълчева.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от колоквиум „Природни и синтетични биологично активни съединения“ при ИОХЦФ-БАН на 18.12.2020 г.

Дисертационният труд е изложен на 144 страници, включва 17 таблици, 21 фигури и 37 схеми. Библиографията обхваща 165 литературни източника. Резултатите са публикувани в 2 научни публикации и са представени на 12 научни форума.

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

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на открито заседание на Научното жури на 16.03.2021г. от 11:00 часа в ИОХЦФ-БАН, зала 111 „Акад. Г. Бончев“, бл. 9, гр. София.

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

Списък с използвани съкращения

CЗО	Световна здравна организация
BSA	<i>N,O</i> -бис(триметилсилил)ацетамид
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>s</i> -BuLi	<i>втор</i> -бутиллитий
<i>t</i> -BuLi	<i>терт</i> -бутиллитий
COSY	двумерна хомоядрена корелация
Ср	циклопентадиенил
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен
DCM	дихлорометан
DIPA	<i>N,N</i> -диизопропиламин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилетиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMG	насочваща група за металиране
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DoL	насочено <i>орто</i> -литиране
de	диастереоизомерен излишък
dr	диастереоизомерно съотношение
ee	енантиомерен излишък
EMB	етамбутол
Et ₂ O	диетилов етер
EtI	йодетан
HMBC	двумерна хетероядрена корелация през повече от една връзки
HSQC	хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност
KOAc	калиев ацетат
LiHMDS	литиев хексаметилдисилазид
LIM-KOR	смес от метилитий и калиев <i>терт</i> -бутоксид
LIT-KOR	смес от <i>терт</i> -бутиллитий и калиев <i>терт</i> -бутоксид
Me	метил
MDR	мултирезистентен щам
MIC	Минимална инхибираща концентрация
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NOESY	двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер
Ph	фенил
Ph ₂ CO	бензофенон

Ph_2PCl	дифенилфосфин хлорид
$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$	дифенилхлорофосфин оксид
$i\text{-PrLi}$	изопропиллитий
$i\text{-Pr}_2\text{O}$	диизопропил етер
$i\text{-PrOH}$	изопропанол
THF	тетрагидрофуран
TMEDA	N,N,N',N' -тетраметилетилендиамин
TMPIH	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
TMPLi	литиев 2,2,6,6-тетраметилпиперидид

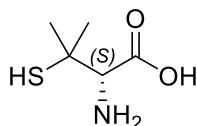
Съдържание

1	Въведение.....	6
2	Цели и Задачи	7
4	Резултати и обсъждане	8
4.1	Насочено <i>орто</i> -литиране на хирални 1- и 2-нафтилсулфонамиди	8
4.2	Синтез на 1,2-дизаместени планарно хирални фeroценови производни	16
4.2.1	Получаване на монозаместени хирални фeroценсулфонамиди	17
4.2.2	Насочено <i>орто</i> -литиране на хирални фeroценсулфонамиди – получаване, структура и свойства на 1,2-дизаместени планарно хирални фeroценови производни	20
4.2.3	Антимикобактериални изследвания и бъдещи планове за работа	29
5	Изводи	33
6	Литература	34

1 Въведение

Хиралните енантиомерно чисти органични съединения стоят в основата на живата самоорганизираща се материя. При получаването им природата прилага сложни биохимични процеси, оптимизирани в рамките на милиони години. В съвременната химия ролята на хиралните съединения непрекъснато нараства, особено в процеса на разработване на нови лекарствени кандидати. Молекулното разпознаване в организмите, базирано на така нареченото „стереоизомерно взаимоотношение“, определя различната биологична активност на стереоизомерите на дадено съединение (енантиомери, диастереоизомери). Често, енантиомерите на органични съединения притежават различна биологичната активност, дори е възможно единият изомер да проявява вредно за организма действие. (Фигура 1.1). В резултат, изискванията за енантиомерна чистота при регистрация на нови лекарствени препарати се следят стриктно от регулаторните агенции като Агенцията за контрол на храните и лекарствата в САЩ и Европейската агенция по лекарствата.

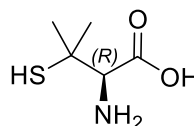
D-пенициламин
(Купримин)



Активност:

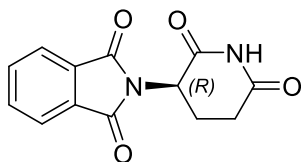
- понижава нивата на цистеина в урината (при цистинурия);
- срещу отравяне с тежки метали;
- противоревматично средство

L-Пенициламин

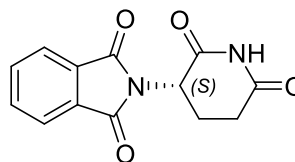


Силно токсичен,
потиска действието
на витамин B₆

Талидомид
(Контерган)



Седатив с антиконвулсивно
(antiepileptic) действие



Тератогенно действие

Фигура 1.1 Разлики в биологичната активност на енантиомерите на пенициламин и талидомид.

2 Цели и Задачи

Целите на дисертационния труд са част от научната тематика на групата на *Димитров*, а именно – синтез на хирални многофункционални съединения с приложение в асиметричния синтез и медицинската химия. По-специално, настоящото изследване е фокусирано върху разработването на надеждни процедури за селективна функционализация на нафтаден и ферицен на базата на сулфонамид-насочено *орто*-лителиране. Научните разработки са насочени към две отделни области на приложение: (а) синтез на хирални *P*-съдържащи нафтаденови лиганди за Pd-катализирано асиметрично алилово заместване и (б) синтез на фериценсулфонамиди с потенциална биологична активност срещу *Mycobacterium tuberculosis*. Предвид гореспоменатите цели, могат да бъдат очертани следните задачи:

- Изучаване на региоселективността на реакция на *орто*-лителиране при 1- и 2-нафтаилсулфонамиди.
- Синтез на хирални нафтаденови *P,O*-лиганди чрез реакция на сулфонамид-насочено *орто*-лителиране.
- Изследване на каталитичната активност на хирални нафтаденови *P,O*-лиганди в моделна реакция на Pd-катализирано алилово заместване.
- Разработване на синтетичен подход за получаване на монозаместени хирални фериценсулфонамиди.
- Получаване на планарно хирални 1,2-дизаместени фериценови производни чрез реакция на *орто*-лителиране, насочено от хирална сулфонамидна група. Изучаване на диастереоселективността на реакцията и взаимодействието на получените органолитиеви интермедиати с различни електрофили.
- Разработване на подходящи техники за разделяне и изолиране на получените диастереоизомери.
- Изучаване на структурните характеристики на 1,2-дизаместени планарно хирални фериценови производни чрез прилагане на физико-химични методи.
- Изследване на антимикуобактериалната активност на избрани фериценсулфонамиди срещу *Mycobacterium tuberculosis*. Разработване на потенциални лекарствени и открояване на водещи структури.

4 Резултати и обсъждане

4.1 Насочено *орто*-лителиране на хирални 1- и 2-нафтилсулфонамиди

Нафталеновото ядро е важен структурен фрагмент в органичната химия, което се среща в редица природни продукти и биологично активни съединения, както и в ароматни производни, притежаващи оптични и електронни свойства. Предвид разнообразното им приложение, получаването на полизаместени нафталени е от съществен интерес. Традиционен начин за синтез на такъв тип производни е реакцията на електрофилно ароматно заместване. Този метод има някои недостатъци, като трудно контролируема региоселективност, твърди реакционни условия и проблеми, свързани с несъвместимост с определени функционални групи.¹ Като алтернатива, реакцията на насочено *орто*-лителиране (DoL) представлява надежден метод за региоселективно функционализиране на ароматни съединения.² Имайки предвид гореизложеното, една от целите на настоящия дисертационен труд е разработването на ефективни процедури за региоселективно лителиране на 1- и 2-заместени нафталени, базирани на насочващата способност на хирални сулфонамидни групи. Въпреки че хиралността не оказва влияние върху процеса на металиране в тези системи, нейното присъствие разширява обхвата на потенциално приложение на синтезираните производни. Поради това, хиралните заместители при азотния атом са избрани така, че да проявяват определени стерични ефекти.

Синтезът на изходните нафтилсулфонамиди (**4.11–4.15**), необходими за изследванията на региоселективността, е проведен в две стъпки, започвайки от съответните нафтилсулфонил хлориди **4.1** и **4.2** и хирални амини **4.3–4.5** (Схема 4.1). Амини **4.3** и **4.4** са търговски продукти, докато **4.5** е получен в две стъпки по описана в литературата процедура и е приложен като смес от (*R*)-(-)-изоборниламин (**4.5_{exo}**) и (*R*)-(+)-борниламин (**4.5_{endo}**) в съотношение 96:4.^{3,4} Вторичните сулфонамиди **4.6–4.10** са изолирани с отлични добиви след хроматографско пречистване. В последваща реакция на *N*-етилиране, целевите третични производни **4.11–4.15** са получени с отлични до количествени добиви.

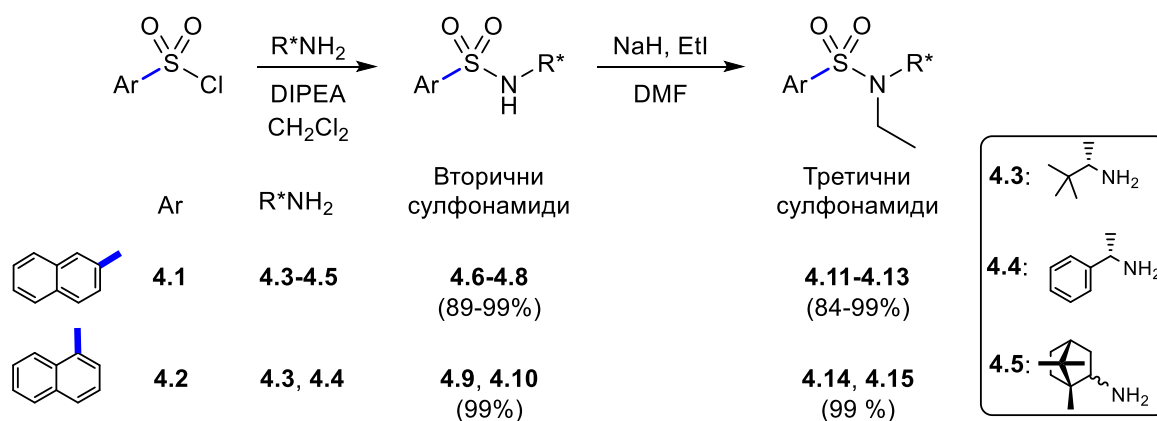
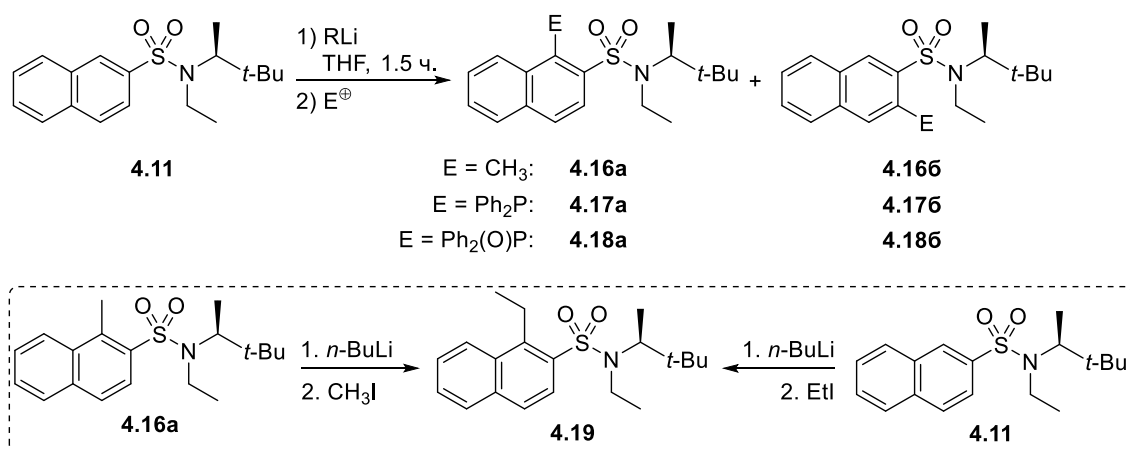


Схема 4.1 Получаване на хирални 1- и 2-нафтилсулфонамиди.

Нафтилсулфонамиди, в които сулфонамидната група е разположена във втора позиция на ароматното ядро, могат да претърпят литиране в една или и в двете *орто*-позиции (C1- и/или C3-позиция) в зависимост от температурата и вида на органолитиевия реагент.⁵⁻⁹ Оптимизирането на реакционните условия при сулфонамид **4.11** е проведено чрез вариране на тези параметри (Таблица 4.1). Първоначално, съединение **4.11** е подложено на условия за металиране на фенилсулфонамиди, разработени в групата на *Димитров*: литиране с 1.1 еквивалента *n*-бутиллитий (*n*-BuLi) при -78°C в среда от тетраhydroфуран (THF) за 1.5 часа, последвано от добавяне на йодометан (CH_3I) като електрофил.¹⁰ Неочаквано, тези условия не водят до протичане на реакция, поради което количеството на *n*-BuLi е увеличено до 2.0 еквивалента (Таблица 4.1, ред 1), в резултат на което е постигната селективност от 2:1 в полза на продукт **4.16a**, метилиран в първа позиция. В допълнение се наблюдава и получаването на C1-етилирано производно (**4.19**), което се образува в резултат на литиране на метиловата група от бензилов тип в **4.16a**, последвано от реакция с CH_3I , по аналогия с литературни данни.¹¹ Страничният продукт **4.19** е идентифициран чрез ЯМР спектроскопия във фракции, съдържащи региоизомери **4.16a** и **4.16b**. С цел еднозначно определяне на структурата на този страничен продукт, **4.19** е допълнително синтезиран чрез последователно третиране на **4.11** с *n*-BuLi и йодостан (EtI).

Предвид ниската селективност, получена с *n*-BuLi при -78°C , експерименти с допълнително увеличаване на количество на базата не са проведени при тези условия. Вместо това, е изследвано влиянието на реакционната температура – повишаване на температурата на литиране до -40°C води до подобряване както на добива, така и на региоселективността (ред 2). Селективно металиране в 1-ва позиция е постигнато чрез по-нататъшно повишаване на реакционната температура до 0°C (редове 3 и 4).

Таблица 4.1 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-лителиране при сулфонамид **4.11**.



№	RLi (екв.)	T, °C	E ⁺ (екв.)	Молно съотношение ^[a]	Добив, % ^[б]	
					1-E	3-E
1	<i>n</i> -BuLi (2.0)	-78	CH ₃ I (5.0)	4.16a:4.166:4.19:4.11 44:21:3:32	38 (3) ^[в]	18
2	<i>n</i> -BuLi (1.5)	-40	CH ₃ I (5.0)	4.16a:4.166:4.19:4.11 52:7:17:24	50 (16) ^[в]	7
3	<i>n</i> -BuLi (1.1)	0	CH ₃ I (5.0)	4.16a:4.166:4.19:4.11 65:0:3:32	65 (3) ^[в]	—
4	<i>n</i> -BuLi (1.4)	0	CH ₃ I (5.1)	4.16a:4.166:4.19:4.11 70:0:8:22	70 (8) ^[в]	—
5	<i>n</i> -BuLi (1.4)	0	Ph ₂ PCl (1.8)	—	38 ^[г,д]	—
6	<i>n</i> -BuLi (1.5)	0	Ph ₂ PCl (3.0)	—	86 ^[д,е]	—
7	<i>n</i> -BuLi (2.0)	0	Ph ₂ PCl (2.2)	—	53 ^[г,д]	—
8	<i>t</i> -BuLi (1.1)	-78	CH ₃ I (5.0)	4.16a:4.166:4.19:4.11 3:20:0:77	2	17
9	TMPLi (3.0)	-78	Ph ₂ PCl (3.0)	4.17a:4.176:4.11 6:82:12	5	71
10	TMPLi (3.0)	-78	Ph ₂ PCl (3.0)	—	6 ^[д,е]	80 ^[д,е]

[а] Молните съотношения са определени чрез ¹H-ЯМР спектри на смесени фракции, изолирани след пречистване на суровия продукт с колонна хроматография. [б] Добив, определен чрез ЯМР спектроскопия (**1-E** = заместване в 1-ва позиция, **3-E** = заместване в 3-та позиция). [в] В скоби – добив на продукт, етилиран в 1-ва позиция (**4.19**). [г] Добив на съответното P(O)-производно **4.18a/б**, получено в резултат на окисление по време на хроматографското пречистване. [д] Добив на изолирано съединение. [е] Добив на съответното P(O)-производно **4.18a/б**, получено в резултат на *in situ* окисление с H₂O₂.

Въз основа на оптимизираните реакционни условия за металиране в 1-ва позиция на нафталеновото ядро при сулфонамид **4.11** са проведени реакции за получаване на P(III)-производно **4.17a**, чрез прилагане на електрофил дифенилфосфин

хлорид (редове 5 и 7). При пречистване на реакционната смес с колонна хроматография, вместо целевото съединение **4.17a**, е изолиран съответният фосфин оксид **4.18a**, получен в резултат на окисление на P(III) до P(V). Сравнявайки добивите от реакциите, проведени с CH₃I (**4.16a** = 70 %, ред 4) и Ph₂PCl (**4.18a** = 38 %, ред 5) при еднакви други условия, възниква въпросът дали освен окисление на **4.17a** до **4.18a**, не протичат и други странични процеси по време на хроматографското пречистване на **4.17a**. За тази цел е проведен експеримент, при който реакционната смес за получаване на **4.17a** е третирана с водороден пероксид, при което окисленият продукт **4.18a** е изолиран с 86 % добив. Следователно **4.17a** е не само предразположен към окисление, но и към разпадане по време на хроматографско пречистване.

С оглед на получените до този момент резултати, следващите експерименти са насочени към оптимизиране на реакционните условия за селективно функционализиране в 3-та позиция на нафталеновото ядро, чрез прилагане на стерично запречени органолитиеви реагенти (редове 8–10). Третиране на сулфонамид **4.11** с 1.1 еквивалента *терт*-бутиллитий (*t*-BuLi) при –78 °C и CH₃I като електрофил води до преобладаващо C3-заместване (C1/C3 ≈ 1:9) с нисък добив (ред 8). Прилагането на *втор*-бутиллитий (*s*-BuLi) в присъствието на *N,N,N',N'*-тетраметилетилендиамин (TMEDA), изненадващо не води до протичане на реакция. Отлични резултати по отношение на C3-региоселективността са получени с 3.0 еквивалента литиев тетраметилпиперидид (TMPLi),¹¹ като в тези експерименти съединение **4.176** се формира като основен продукт и за разлика от **4.17a**, не се окислява при хроматографското пречистване (ред 9). Нещо повече, малки количества фосфин **4.17a** (до 5 %) също са детектирани в изолираните фракции. Това е изненадващо, тъй като при предшестващите опити за пречистване на **4.17a** (редове 5 и 7) е изолирана само неговата окислена форма **4.18a**. В тази връзка, по-голямата предразположеност на съединение **4.17a** към P-окисление, в сравнение с **4.176**, може да се обясни с по-сложната процедура за пречистване, когато литирането не протича до край. Като се има предвид, че *R_f* стойностите на **4.11** и съответните фосфинови производни **4.17a/6** са сходни в различни подвижни фази, количеството на нереагирал субстрат оказва значително влияние върху резултата от пречистването. Както може да се види при сравнение на проведените експерименти с TMPLi за получаване на P(III)- (ред 9) и P(V)-производни (ред 10, *in situ* окисление с H₂O₂), **4.17a** и **4.176** са изолирани без значителни загуби, когато реакциите протичат почти количествено. Следователно, продължителният контакт на **4.17a** със силикагел води до наблюдаваното окисление.

Условията за *орто*-лителиране на сулфонамид **4.12** са оптимизирани, прилагайки аналогичен подход – изследвано е влиянието на реакционната температура и литиращия реагент (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-лителиране при сулфонамид **4.12**.

4.12			E = CH ₃ :	4.20a	4.206	
			E = PPh ₂ :	4.21a	4.216	
			E = P(O)Ph ₂ :	4.22a	4.226	
			E = TMS:	4.23a	4.236	
№	RLi (екв.)	T, °C	E ⁺ (екв.)	Молно съотношение ^[a]	Добив, % ^[б]	
					1-E	3-E
1	<i>n</i> -BuLi (1.4)	−78	CH ₃ I (5.0)	4.20a:4.206:4.12 60:8:32	58	8
2	<i>n</i> -BuLi (1.4)	−40	CH ₃ I (5.0)	4.20a:4.206:4.12 46:0:54	44	—
3	<i>n</i> -BuLi (1.8)	−40	CH ₃ I (5.2)	4.20a:4.206:4.12 55:0:45	48	—
4	<i>t</i> -BuLi (1.1)	−78	CH ₃ I (5.0)	4.20a:4.206:4.12 6:32:62	5	29
5	<i>t</i> -BuLi (1.4)	−78	CH ₃ I (5.2)	4.20a:4.206:4.12 8:46:46	8	44
6	TMPLi (3.0)	−78	TMSCl (3.0)	—	—	70 ^[в]
7	TMPLi (3.0)	−78	Ph ₂ PCl (2.0)	—	—	87 ^[в]
8	TMPLi (3.0)	−78	Ph ₂ PCl (3.0)	—	—	89 ^[в,г]

[а] Молните съотношения са определени чрез ¹H-ЯМР спектри на смесени фракции, изолирани след пречистване на суровия продукт с колонна хроматография. [б] Добив, определен чрез ЯМР спектроскопия (**1-E** = заместване в 1-ва позиция, **3-E** = заместване в 3-та позиция). [в] Добив на изолирано съединение. [г] Добив на съответното P(O)-производно **4.22a/б**, получено в резултат на *in situ* окисление с H₂O₂.

Първоначално е проведена реакция на литиране на **4.12** с 1.4 еквивалента *n*-BuLi при −78 °C и електрофил CH₃I, като в резултат са получени продукти на C1- (**4.20a**) и C3-заместване (**4.206**) в съотношение 7:1 (ред 1). Повишаването на температурата до −40 °C води до региоселективно получаване на **4.20a** с умерени добиви (редове 2 и 3). За разлика от **4.11**, металирането на **4.12** при по-високи температури (между −20 и 0 °C) протича с образуване на странични продукти. При тези

условия се наблюдава разпадане на сулфонамид **4.12**, в следствие на депротониране на бензиловия Н-атом в α -позиция спрямо азота от сулфонамидната група, последвано от реакция на 1,2-елиминиране, съгласно аналогични резултати публикувани в литературата.¹² Изучаването на региоселективността като функция на металиращите агенти и при този субстрат е проведено с прилагане на стерично задръжани бази. Депротониране на **4.12** с *t*-BuLi води до предпочетено С3-металиране и умерени добиви на **4.20a** (редове 4 и 5). Изненадващо, реакция в присъствие на литиев хексаметилдисилазид (LiHMDS) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ не протича. Пълна С3-региоселективност е постигната чрез литиране с TMPLi (редове 6–8). При използване на електрофил Ph₂PCl е получено Р(III)-производно **4.216** с отличен добив, без следи от окисление (ред 7). Това е потвърдено в отделен експеримент чрез *in situ* окисление на **4.216** с H₂O₂ (ред 8), като в резултат, съответното Р(V)-производно **4.226** е изолирано с идентичен добив.

В следващи експерименти е изследвана ролята на т. нар. „супер бази“ LIM-KOR (смес от метилитий и калиев *терт*-бутоксид) и LIT-KOR (смес от *терт*-бутиллитий и калиев *терт*-бутоксид) за осъществяване на селективно С1-депротониране.^{13,14} В двата случая е наблюдавано получаването на значително количество странични продукти.

Оптимизираните реакционни условия за С1- (*n*-BuLi, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) и С3-металиране (TMPLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) са приложени при реакции със сулфонамид **4.13** (Таблица 4.3). Прилагането на 1.5 еквивалента *n*-BuLi и Ph₂PCl води до региоселективно получаване на фосфин **4.24a** (ред 1), като след хроматографско пречистване на суровия продукт, съединение **4.24a** е изолирано в смесена фракция с нереагирал субстрат **4.13** и следи от С3-производно **4.246**. В допълнение е изолирано и известно количество от фосфин оксид **4.25a** (до 13 %), което показва, че **4.24a** проявява склонност към окисление. За по-добра оценка на региоселективността на реакцията на *орто*-лителиране е проведен експеримент с *in situ* окисление с H₂O₂ (ред 2). И в този случай, аналогично на съединение **4.17a** (Таблица 4.1, редове 5 и 6), се наблюдава значителна разлика в добивите от двете реакции. Селективно заместване в 3-та позиция на нафталеновото ядро и при този субстрат е постигнато с прилагане на TMPLi при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ред 3), като за разлика от **4.11** и **4.12**, литирането при **4.13** протича в по-малка степен и с по-ниска региоселективност.

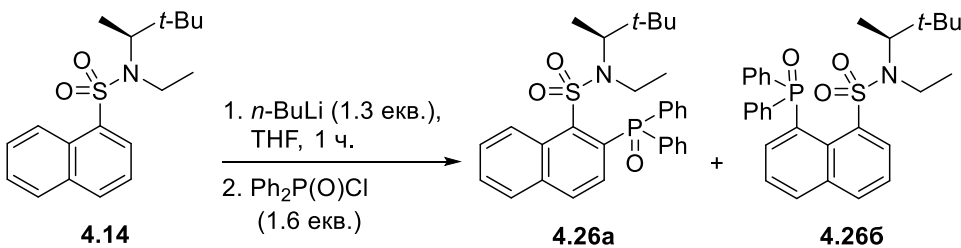
Таблица 4.3 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-литиране при сулфонамид **4.13**.

№	RLi (екв.)	T, °C	E ⁺ (екв.)	Молно съотношение ^[a]	Добив, % ^[б]	
					1-Е	3-Е
1	<i>n</i> -BuLi (1.5)	-78	Ph ₂ PCl (2.0)	4.24a:4.24b:4.13 59:сл.:41	44	сл.
2	<i>n</i> -BuLi (1.5)	-40	Ph ₂ PCl (2.0)	—	69 ^[в,г]	сл.
3	TMPLi (3.0)	-78	Ph ₂ PCl (3.2)	4.24a:4.24b:4.13 10:63:27	6	33
4	TMPLi (3.0)	-78	Ph ₂ PCl (3.2)	—	9 ^[в,г]	53 ^[в,г]

[a] Молните съотношения са определени чрез ¹H-ЯМР спектри на смесени фракции, изолирани след пречистване на суровия продукт с колонна хроматография (сл. = следи). [б] Добив, определен чрез ЯМР спектроскопия (**1-Е** = заместване в 1-ва позиция, **3-Е** = заместване в 3-та позиция). [в] Добив на изолирано съединение. [г] Добив на съответното P(O)-производно **4.25a/б**, получено в резултат на *in situ* окисление с H₂O₂.

1-нафтилсулфонамидите могат да претърпят металиране във втора (*орто*) или осма (*пери*) позиция на нафталеновото ядро, в зависимост от насочващата група, металиращия агент и реакционната температура.^{5,9,15-18} Региоселективността на литиране на **4.14** е изследвана чрез прилагане на *n*-BuLi в THF при различна температура (Таблица 4.4). В този случай за електрофил е избран дифенилхлорофосфин оксид (Ph₂P(O)Cl) поради очакваната стабилност на реакционните продукти и лесното им хроматографско разделяне от нереагирал субстрат. Региоселективно заместване в *орто*-позиция (C2) с умерен добив е постигнато при -78 и -40 °C (редове 1 и 2). Провеждане на реакцията при 0 °C води до понижаване на добива на **4.26a** и образуване на следи от C8-заместен продукт **4.26б** (ред 3). Следователно, литирането на **4.14** протича в съответствие с наблюдаваните в литературата резултати, т.е. депротониране с *n*-BuLi при ниски температури води до образуването на кинетично предпочетените *орто*-заместени продукти.

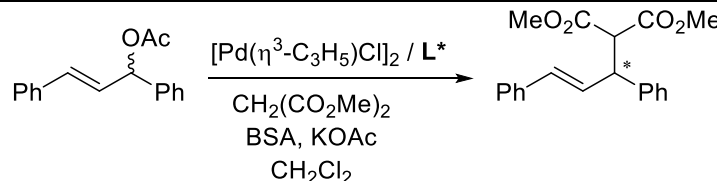
Таблица 4.4 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-лителиране при сулфонамид **4.14**.

				
№	T, °C	Добив, % ^[a]		Recovered 4.14, % ^[a]
		4.26a	4.26b	
1	-78	57	—	23
2	-40	51	—	26
3	0	27 ^[б]	3 ^[б]	31

[a] Добив на изолирано съединение. [б] Добив, определен чрез ¹H-ЯМР спектри на смесени фракции, изолирани след пречистване на суровия продукт с колонна хроматография.

Синтезираните фосфинсулфонамиди **4.17a/4.17b** (смес 1:9) и **4.21b** са приложени като хирални *P,O*-лиганди в моделна реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване на рацемичен (*E*)-1,3-дифенил-2-пропенилацетат (Таблица 4.5). Активният Pd(II)-катализатор е генериран чрез реакция на 6 mol% от съответния хирален лиганд с 3 mol% алилпаладиев (II) хлорид димер. Нуклеофилът е генериран *in situ* с помощта на *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA) и каталитично количество калиев ацетат (KOAc), в среда от дихлорометан, при стайна температура, следвайки процедурата на *Trost*.¹⁹

Таблица 4.5 Приложение на синтезираните *P,O*-лиганди в реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване.

					
№	L*	Реакционно време, ч.	Добив, %	ee, % ^[a]	Конфигурация ^[б]
1	4.17a/б ^[в]	24	86	30	<i>S</i>
2	4.21b	20	99	27	<i>S</i>
3	4.21b ^[г]	3	88	9	<i>S</i>

[a] Енантиомерен излишък, определен чрез високоефективна течна хроматография с хирална колона (Chiralpak IC). [б] Абсолютната конфигурация е определена чрез поляриметрия и сравняване на специфичния ъгъл на въртене с този от литературни данни. [в] Лиганди, приложени като смес в съотношение 1:9. [г] База = Cs₂CO₃.

Проведените реакции протичат с много добри до отлични добиви, но с ниска енантиоселективност. Въпреки това, резултатите, получени с лиганди **4.17a/6** (ред 1) и **4.21b** (ред 2), могат да се считат за обещаващи, тъй като съответните бензенови производни, изследвани в предишно проучване,¹⁰ проявяват значително по-ниска енантиоселективност.

В заключение, реакцията на *орто*-лителиране на редица хирални нафтилсулфонамиди е приложена като селективен метод за получаване на функционализирани *орто*-заместени производни. Въпреки обстоятелството, че металирането на 1- и 2-нафтилсулфонамиди е затруднено поради образуването на региоизомери, са разработени процедури за региоселективно депротониране. Представената методология може да се използва за получаване структурно разнообразни сулфонамиди с потенциално приложение в медицинската химия и асиметричния катализ. В представеното изследване реакцията на *орто*-лителиране е приложена за получаване на хирални фосфин-сулфонамиди чрез въвеждане на Ph₂P-фрагмент, които впоследствие са изследвани като *P,O*-лиганди в моделна реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване.

4.2 Синтез на 1,2-дизаместени планарно хирални фeroценови производни

Предвид обещаващите резултати, получени за региоселективното модифициране на нафтален чрез реакция на сулфонамид-насочено *орто*-лителиране, насочихме интересът си към стереоселективното модифициране на друг ароматен фрагмент с голямо значение в асиметричния синтез, медицинската химия и материалознанието, а именно – *фероцен*.^{20,21} Реакцията на *орто*-лителиране е успешно приложена за получаването на множество планарно хирални фeroценови производни, като за целта са изследвани редица хирални насочващи групи (DMG).²² До този момент в литературата няма данни за използването на хирална сулфонамидна група за тази цел. Нещо повече, дори публикациите, засягащи *орто*-лителиране на ахирални фeroценсулфонамиди, са оскъдни.²³⁻²⁵ Поради това си поставихме за цел да изучим стереоселективността на *орто*-лителиране на фeroцен, индуцирана от хирални сулфонамидни групи и разработване на подходящи техники за разделяне и изолиране на получените диастереоизомери. Въз основа на няколко скорошни разработки в

групата на *Димитров*, където е установено, че производни на (+)-камфор с фeroценилметиленов и сулфонамиден фрагмент притежават обещаваща активност срещу серии от човешки клетъчни линии от нормален и туморен произход,^{26,27} както и сулфонамидни фенханови производни проявяват съпоставима с етамбутол (референтно съединение) антимикубактериална активност спрямо референтен щам *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv.²⁸

4.2.1 Получаване на монозаместени хирални фeroценсулфонамиди

Проведените експерименти са насочени към разработване на ефективни процедури за получаване на хирални монозаместени фeroценсулфонамиди **4.28–4.30** (Таблица 4.6). Синтезът на серия от монозаместени фeroценсулфонамиди е описан в литературата, като преобладаващият синтетичен път е базиран на взаимодействие на фeroценсулфонил хлорид (**4.27**) с първични или вторични амини.^{23,25,29-39} Оптимизирането на реакционните условия за получаване на **4.28–4.30** е проведено чрез първоначално изследване на публикувани реакционни условия. Реакция на **4.27** с (*S*)-(-)-1-фенилетиламин (**4.4**) в еквимоларни количества е проведена в среда от апротонни полярни разтворители като CH₃CN и диметилформамид (DMF) в присъствие на K₂CO₃ (ред 1) и Cs₂CO₃ (ред 2),^{29,40} като и в двата случая целевият продукт **4.29** е изолиран с ниски добиви. Умерен добив на **4.29** е получен при стандартни реакционни условия с прилагане на *N,N*-диизопропилетиламин (DIPEA) в среда от CH₂Cl₂ (ред 3).¹⁰ Добавянето на 10 mol% 4-диметиламинопиридин (DMAP)⁴¹, в допълнение на DIPEA, води до намаляване на добива от **4.29** и неочаквано образуване на фeroценсулфонамид **4.31** като страничен продукт (ред 4). Използването на 1.0 еквивалент DMAP вместо DIPEA води до изолиране на **4.29** с 16 % добив, докато **4.31** е основният продукт (ред 5). Известно подобрене на добива до 79 %, е получено при провеждане на реакцията в пиридин (редове 6 и 7).³⁸ Впоследствие, ефектът на други базични разтворители е изследван чрез използване на *N*-метилморфолин (NMM) и 2,6-лутидин, като и в двата случая реакциите протичат с ниско превръщане (редове 17 и 18).

Таблица 4.6 Оптимизиране на реакционните условия за получаване на хирални монозамести фероценсулфонамиди **4.28–4.30**.

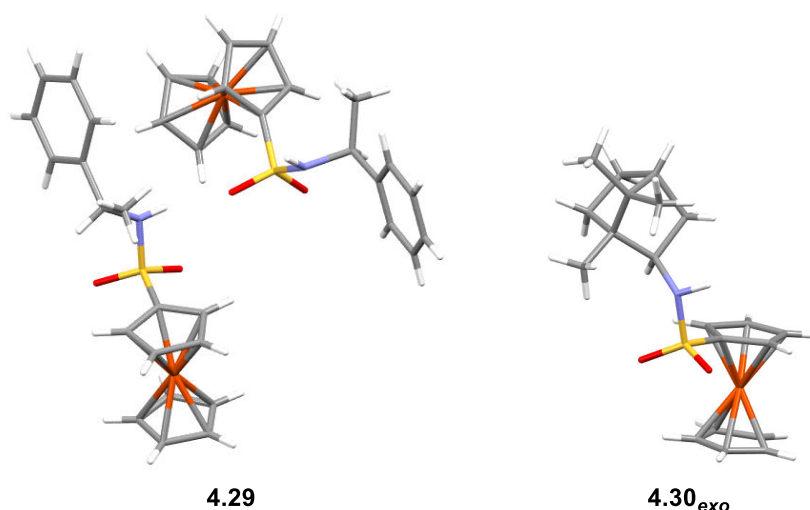
4.27 + 4.3-4.5 R*NH₂ База Разтворител ст. темп. 4.28-4.30 + 4.31 4.3: 4.4: 4.5:					
№	Амин (екв.)	Разтворител ^[а]	База (екв.)	Време, ч.	Добив, % ^[б,в]
1	4.4 (1.0)	CH ₃ CN ^[г]	K ₂ CO ₃ (1.0)	16	31
2	4.4 (1.0)	DMF ^[д]	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	48	4
3	4.4 (1.5)	CH ₂ Cl ₂	DIPEA (2.0)	120	44
4	4.4 (1.5)	CH ₂ Cl ₂	DIPEA (2.0) DMAP (0.1)	96	24 (12)
5	4.4 (1.1)	CH ₂ Cl ₂	DMAP (1.0)	50	16 (60)
6	4.4 (2.0)	Пиридин	–	48	58 (26)
7	4.4 (3.0)	Пиридин	–	48	79 (14)
8	4.4 (1.5)	Пиридин	DMAP (0.1)	168	38 (12)
9	4.4 (1.5)	Пиридин	DMAP (1.0)	24	8 (35)
10	4.4 (1.5)	Пиридин	DABCO (1.0)	24	12 (46)
11	4.4 (1.0)	Пиридин	DBU (1.0)	48	31 (6)
12	4.4 (1.0)	Пиридин	DIPEA (1.0)	45	37 (29)
13	4.4 (1.0)	Пиридин	TMPH (2.0)	48	43 (38)
14	4.4 (1.5)	Пиридин	TMPH (2.0)	48	60 (29)
15	4.4 (2.0)	Пиридин	TMPH (2.0)	48	73 (23)
16	4.4 (1.5)	Пиридин	DIPA (2.0)	48	68 (12)
17	4.4 (2.0)	NMM	–	50	25
18	4.4 (2.0)	2,6-Лутидин	–	49	25
19	4.3 (3.0)	Пиридин	–	48	63 (22)
20	4.3 (1.5)	Пиридин	TMPH (2.0)	48	38 (23)
21	4.3 (2.0)	Пиридин	DIPA (2.0)	48	42 (15)
22	4.3 (3.0)	Пиридин	DIPA (2.0)	48	67 (11)
23	4.5 (2.0) ^[е]	Пиридин	–	51	44 ^[ж] /14 ^[з] (19)
24	4.5 (3.0) ^[е]	Пиридин	DIPA (2.0)	50	45 ^[ж] /31 ^[з] (7)

[а] 1.0 М разтвор на **4.27**; ст. темп. [б] Добив на изолирани съединения. [в] В скоби – добив на фероценсулфонамид **4.31**. [г] 0.02 М разтвор на **4.27**. [д] 0.014 М разтвор **4.27**; кипене. [е] Реакцията е проведена със смес от **4.5_{exo}** и **4.5_{endo}** в съотношение 83:17. [ж] Добив на **4.30_{exo}**. [з] Добив на **4.30_{endo}**.

Получените до този момент резултати показват, че пиридинът е най-подходящият разтворител за тази трансформация. Поради това следващите

оптимизационни експерименти са проведени именно в този разтворител, чрез добавяне на допълнителна база. Прилагането на органични бази като DMAP, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и DIPEA води до образуването на продукт **4.29** с ниски добиви (редове 8–12). Много добри добиви (до 73%) са постигнати със стерично запрещени бази като 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMPH, редове 13–15) и *N,N*-диизопропиламин (DIPA, ред 16).

Оптимизираните реакционни условия (ред 7) са приложени за получаване на **4.28** чрез реакция на (*S*)-(+)-3,3-диметил-2-бутиламин **4.3** с фeroценсулфонилхлорид **4.27** (ред 19). Продукт **4.28** е изолиран с добър добив от 63 %, заедно с 22 % от страничен продукт **4.31**. В този случай добавянето на TMPH (ред 20) или DIPA (редове 21 и 22) не води до значително подобрене в добива. Аналогични резултати са постигнати при получаването на фeroценсулфонамид **4.30** (редове 23 и 24).



Фигура 4.1 Молекулни диаграми на съединения **4.29** и **4.30_{exo}**, получени чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал.

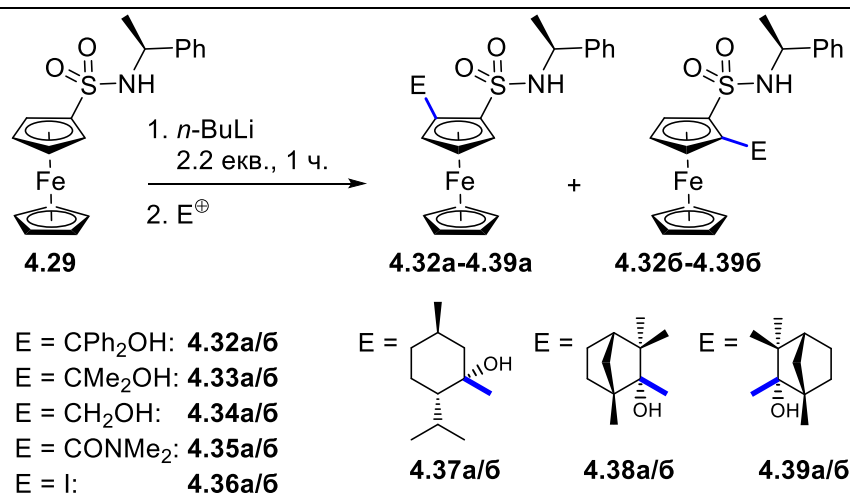
Както може да се види от Таблица 4.6, фeroценсулфонамид **4.31** се получава в почти всички случаи. Образуването му се дължи на формално разкъсване на връзката C-N. Такъв тип реакция на *N*-деалкилиране при сулфонамиди са известни в литературата, но тяхното протичане е описано в киселинни условия – в присъствие на протни или Люисови киселини.⁴²⁻⁴⁷ Към този момент причината за протичане на тази странична реакция в базични условия не е напълно изяснена. Въпреки това от получените резултати става ясно, че образуването на **4.31** се наблюдава, когато като бази се прилагат амини с нуклеофилни свойства (напр. DMAP, пиридин, DABCO).

4.2.2 Насочено *орто*-лителиране на хирални фироценсулфонамиди – получаване, структура и свойства на 1,2-дизаместени планарно хирални фироценови производни

4.2.2.1 Оптимизиране на реакционните условия на диастереоселективно *орто*-лителиране за получаване на мултифункционални планарно хирални фироценови производни

Както бе споменато във въведението на тази глава, стереоселективно *орто*-лителиране на фироцен, насочено от хирално модифицирани сулфонамидни групи, не е публикувано до този момент в литературата. Планираните експерименти за изследване на диастереоселективността на *орто*-лителиране на фироценсулфонамиди са фокусирани върху оптимизиране на реакционните условия при съединение **4.29** чрез вариране на реакционната температура, разтворителя и органолитивия реагент (Таблица 4.7). Първоначално сулфонамид **4.29** е третиран с *n*-BuLi при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в среда от тетраhydroфуран и бензофенон (Ph_2CO) като електрофил (ред 1). След пречистване на суровия продукт чрез колонна хроматография е получена смес от диастереоизомери **4.32a/b** в съотношение 73:27 с общ добив от 60% (ред 1). Двата диастереоизомера са изолирани в чист вид чрез фракционна кристализация из изопропанол (*i*-PrOH) или диизопропил етер (*i*-Pr₂O). Абсолютната конфигурация на изомер **4.32b** (*S*, *R*_p) е определена чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал (Фигура 4.2A). При по-нататъшни експерименти времето на лителиране е увеличено до 2 часа, което води до повишаване на добива с 20 % (ред 2). Прилагането на координиращ реагент (TMEDA) не води до повишаване на добива на реакцията (ред 3). Това е постигнато чрез повишаване на температурата на лителиране до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ред 4). Смяната на разтворителя с диетилов етер (Et_2O) води до обръщане на селективността в полза на *R*_p-изомера **4.32b** (**4.32a:4.32b** = 32:68) и понижаване на добива (ред 5). Прилагането на TMEDA в Et_2O води до повторно обръщане на селективността в полза на изомер **4.32a** с *S*_p-конфигурация (ред 6). Подобна зависимост на селективността от природата на разтворителя и наличието на комплексообразуващи добавки е наблюдавана при монолителиране на 1,1'-бис(оксазолинил)фироценови производни.⁴⁸ Трябва да се отбележи, че всички реакции проведени в THF протичат в хомогенен разтвор, докато лителирането на **4.29** в Et_2O води до бързо образуване на суспензия и реакционните смеси остават хетерогенни дори след добавяне на електрофила. Тези разлики изглежда оказват влияние както върху добива, така и върху диастереоселективността на реакцията.

Таблица 4.7 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-литиране при сулфонамид **4.29**.

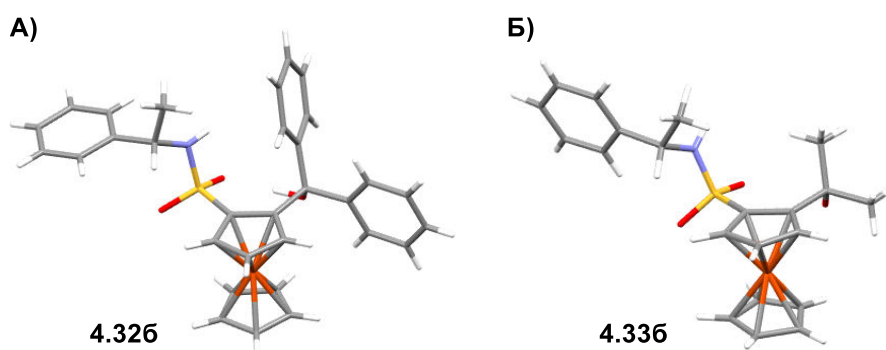


№	Разтворител ^[а]	T, °C	Електрофил (екв.)	Време, ч. ^[б]	Общ добив (а+б), % ^[в]	dr (а:б) ^[г]	Изолиран 4.29 , % ^[а]
1	THF	-80	Ph ₂ CO (2.3)	3	60	73:27	38
2 ^[е]	THF	-80	Ph ₂ CO (2.3)	3	80	71:29	20
3 ^[ж]	THF	-80	Ph ₂ CO (2.3)	5	60	73:27	40
4	THF	0	Ph ₂ CO (2.3)	3	90	57:43	4
5	Et ₂ O	0	Ph ₂ CO (2.3)	23	50	32:68	37
6 ^[ж,з]	Et ₂ O	0	Ph ₂ CO (2.3)	5	42	58:42	48
7	THF	0	CH ₃ COCH ₃ (2.5)	19	89	60:40	9
8	Et ₂ O	0	CH ₃ COCH ₃ (2.5)	23	46	28:72	39
9	THF	0	HCHO (3.1)	22	70	60:40	16
10	Et ₂ O	0	HCHO (3.1)	20	32	32:68	60
11	THF	0	ClCONMe ₂ (3.2)	22	80	60:40	6
12	Et ₂ O	0	ClCONMe ₂ (3.2)	22	42	34:67	47
13	THF	0	I ₂ (2.2)	5	80	60:40	10
14	Et ₂ O	0	I ₂ (2.2)	5	60	28:72	28
15 ^[е,и]	THF	-80	(-)-ментон (2.4)	21	59	81:19	41
16 ^[и]	THF	0	(-)-ментон (2.6)	21	85	64:36	9
17	Et ₂ O	0	(-)-ментон (2.4)	24	8	42:58	88
18 ^[и]	THF	0	(-)-фенхон (2.5)	24	57	75:25	11
19 ^[и]	THF	0	(-)-фенхон (2.5)	5	45	92:8	17
20 ^[и]	Et ₂ O	0	(-)-фенхон (2.5)	22	55	36:64	26
21	THF	0	(+)-фенхон (2.3)	22	62	49:51	20
22	Et ₂ O	0	(+)-фенхон (2.3)	22	25	29:71	69

[а] 0.07 М разтвор на **4.29**. [б] Реакционно време след прибавяне на електрофила. [в] Добив на смес от диастереоизомери **а** и **б**, изолирана след колонна хроматография. [г] Съотношение, определено с ¹H-ЯМР спектроскопия. [д] Добив след колонна хроматография. [е] Време на литиране: 2 ч.. [ж] Литиране с *n*-BuLi/TMEDA (1:1). [з] Време на литиране: 1.5 ч. [и] 2.4 еквивалента *n*-BuLi.

Условията за литиране, описани в експерименти 4 и 5 (THF или Et₂O, *n*-BuLi, 0 °C), са приложени в реакции с други електрофили – ацетон (редове 7 и 8), формалдехид (редове 9 и 10), *N,N*-диметилкарбамоил хлорид (редове 11 и 12) и йод

(редове 13 и 14), като наблюдаваната разлика в стереоиндукцията за двата разтворителя е еднозначно потвърдена. Диастереоизомери **4.33a** и **4.33b** са изолирани в чист вид чрез фракционна кристализация. Абсолютната конфигурация на **4.33b** (*S*, *R*_p) е определена чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал (Фигура 4.2Б). Продукти **4.34** (редове 9 и 10) и **4.35** (редове 11 и 12) са получени в умерени (в Et₂O) до добри (в THF) добиви.

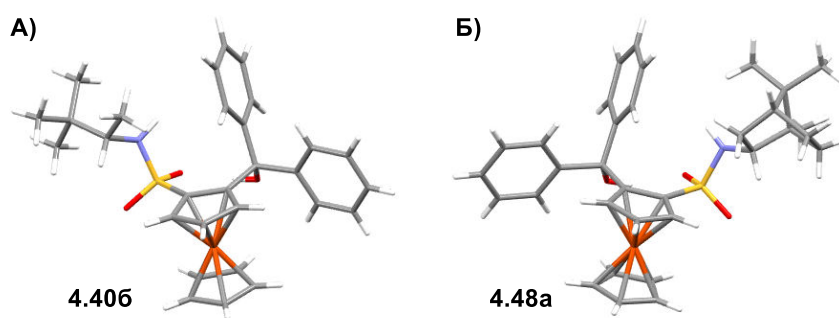


Фигура 4.2 Молекулни диаграми на съединения **4.326** (А) и **4.336** (Б), получени чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал.

Като следваща стъпка са проведени експерименти за получаване на фероценови производни на природните монотерпени (–)-ментон (редове 15–17), (–)-фенхон (редове 18–20) и (+)-фенхон (редове 21 и 22). Литиране на **4.29** с *n*-BuLi в THF при –80 °C, последвано от третиране с (–)-ментон, води до продукти **4.37a/b** с добър добив и селективност в полза на *S*_p-изомера **4.37a** (ред 15), като и двата изомера са успешно изолирани чрез колонна хроматография. Повишаването на реакционната температура до 0 °C води до подобряване на добива, придружено обаче от понижаване на стереоиндукцията (ред 16). Изненадващи резултати са получени при реакция на литиран **4.29** с (–)-фенхон (ред 18). Във фракциите, изолирани след колонна хроматография и кристализация, освен двата диастереоизомера на **4.38**, са разпознати две допълнителни съединения. На базата на наблюдаваните сигнали в ¹H-ЯМР единият от тези продукти е идентифициран като 2,5-дизаместено производно. Вторият продукт е идентифициран, съвсем изненадващо, като **4.39b**. Това съединение е изолирано под формата на смес с **4.38a** в съотношение 1:1 и охарактеризирано с помощта на ЯМР и рентгеноструктурен анализ (вж. Раздел 4.2.2.2). Образуването на **4.39b** в този случай се дължи на наличието на 8 до 17 % 1*S*-(+)-фенхон в търговския 1*R*-(–)-фенхон (количеството му варира в зависимост от съответната партида), определено чрез изследване на проби от различни партии 1*R*-(–)-фенхон с газова хроматография. Получаването на този продукт е еднозначно доказано чрез взаимодействие на

органолитиевите интермедиати, получени от **4.29**, с 1*S*-(+)-фенхон (редове 21 и 22), като отделните диастереоизомери **4.39a** и **4.39b** са изолирани чрез колонна хроматография. Абсолютните конфигурации на терпеновите производни **4.37–4.39** са определени чрез ЯМР спектроскопия и рентгеноструктурен анализ (раздел 4.2.2.2).

Селективността на *орто*-литиране при сулфонамид **4.28** е оптимизирана по аналогичен на **4.29** начин, като първоначално е изследвано влиянието на температурата, прилагайки *n*-BuLi и електрофил бензофенон (Таблица 4.8, редове 1-6). Повишаването на температура в диапазона от –80 до 0 °C води до значително повишаване на добива на продуктите **4.40a/b** (до 67 %, редове 1-5). В допълнение се наблюдава и значителна температурна зависимост на диастереоселективността – *Sp*-изомерът (**4.40a**) е предпочетен при –80 °C (редове 1–3), докато по-високи температури (–40 и 0 °C) водят до предпочетено получаване на *Rp*-производното **4.40b** (редове 4 и 5), чиято абсолютна конфигурация е определена чрез рентгеноструктурен анализ (Фигура 4.3A).

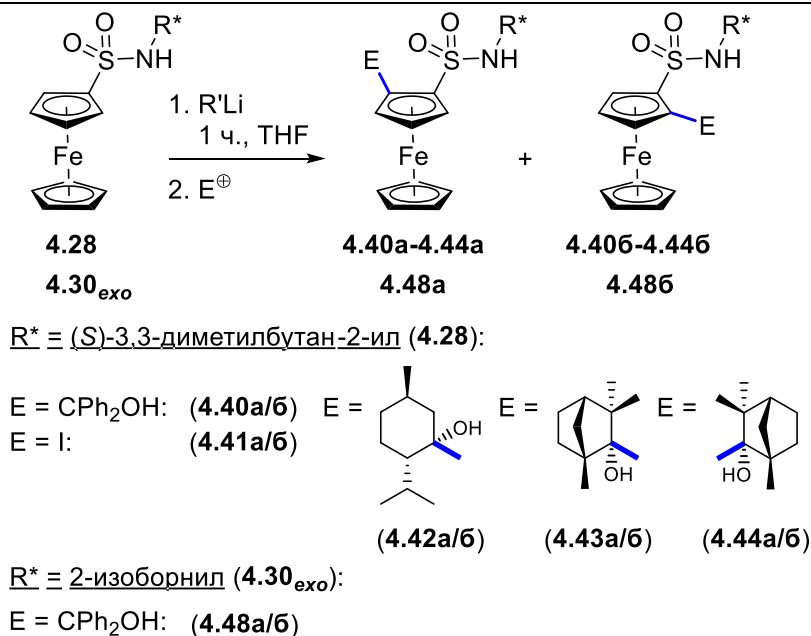


Фигура 4.3 Молекулни диаграми на съединения **4.40b** (A) и **4.48a** (B), получени чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал.

Повишаването на температурата на литиране води и до образуването на странични продукти (редове 4 и 5), които след провеждане на ЯМР и Мас-спектрални експерименти са определени като полизаместени фeroценсулфонамиди **4.45–4.47** (Фигура 4.4). Влиянието на други металиращи реагенти върху добива и диастереоселективността на реакцията е изследвано с помощта на *s*-BuLi и изопропилитий (*i*-PrLi). При провеждане на реакцията на литиране със *s*-BuLi при –80 °C (ред 7), съединения **4.40a/b** се получават с добри добиви, заедно с малки количества от продуктите на полизаместване. Подобни резултати са постигнати при същите реакционни условия и с *i*-PrLi (ред 8). Трябва да се отбележи, че в сравнение с *n*-BuLi, при който предпочтеният изомер при –80 °C е *Sp* (*Sp:Rp* = 58:42, ред 2), *s*-BuLi и *i*-PrLi благоприятстват образуването на *Rp*-изомера и подобряват стереоиндукцията – *Sp:Rp* =

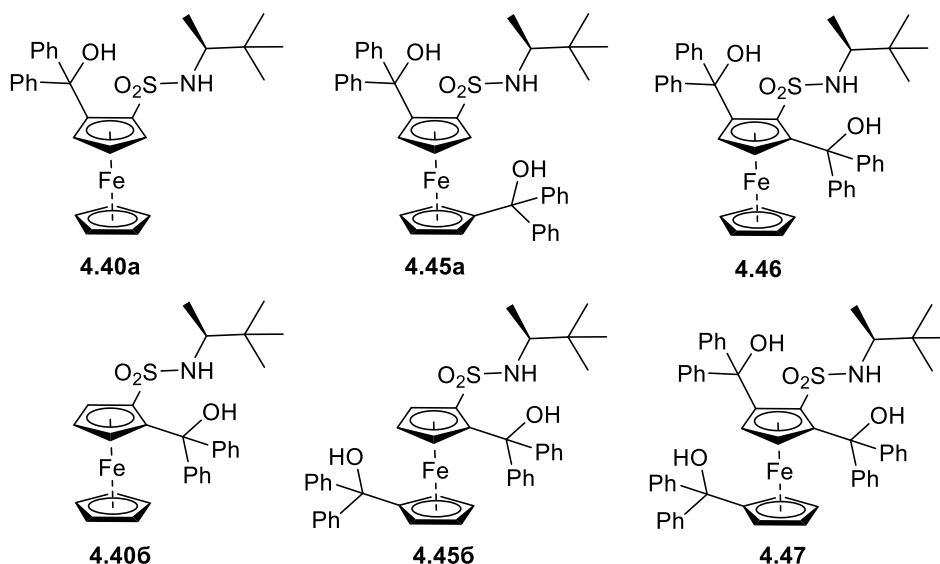
22:78 (редове 7 и 8). Друга съществена разлика между е, че при *i*-PrLi не се наблюдава значителна температурна зависимост на диастереоселективността (редове 8–10).

Таблица 4.8 Оптимизиране на реакционните условия на *орто*-лителиране при сулфонамиди **4.28** и **4.30_{exo}**.



№	Субстрат	R'Li (екв.)	T, °C	Електрофил (екв.)	Общ добив, (a+b), % ^[a,б]	dr (a:b) ^[a]	Изолирано ИС, % ^[б]
1 ^[г]	4.28	<i>n</i> -BuLi (2.2)	−80	Ph ₂ CO (2.3)	15 (сл.)	57:43	78
2 ^[д]		<i>n</i> -BuLi (2.2)	−80	Ph ₂ CO (2.3)	23 (сл.)	58:42	72
3 ^[д]		<i>n</i> -BuLi (3.0)	−80	Ph ₂ CO (3.0)	32 (сл.)	58:42	65
4 ^[г]		<i>n</i> -BuLi (2.2)	−40	Ph ₂ CO (3.0)	42 (6)	41:59	52
5 ^[г]		<i>n</i> -BuLi (2.2)	0	Ph ₂ CO (2.3)	67 (13)	36:64	15
6 ^[г]		<i>n</i> -BuLi (3.0)	0	Ph ₂ CO (3.0)	28 (60)	30:70	9
7 ^[е]		<i>s</i> -BuLi (3.0)	−80	Ph ₂ CO (2.3)	78 (5)	22:78	12
8 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−80	Ph ₂ CO (2.3)	84 (−) ^[ж]	22:78	10
9 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (2.2)	0	Ph ₂ CO (2.3)	53 (сл.)	33:67	39
10 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (2.2)	0	Ph ₂ CO (2.3)	66 (6)	30:70	22
11 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−80	I ₂ (2.3)	74 (−)	21:79	20
12 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−80	(−)-ментон (2.3)	71 (−) ^[ж]	24:76	24
13 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−80	(−)-фенхон (2.2)	34 (−)	21:79	34
14 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−80	(+)-фенхон (2.2)	61 (−)	4:96	24
15 ^[е]	4.30_{exo}	<i>n</i> -BuLi (3.0)	−40	Ph ₂ CO (2.3)	52 (сл.)	54:46	37
16 ^[е]		<i>n</i> -BuLi (3.0)	0	Ph ₂ CO (2.3)	66 (сл.)	58:42	8
17 ^[е]		<i>i</i> -PrLi (3.0)	−40	Ph ₂ CO (2.3)	53 (−)	57:43	37

[а] Определен/о чрез ¹H-ЯМР спектри на смесени фракции, изолирани след колонна хроматография.
 [б] В скоби – общ добив на 2,1'-дизаместени, 2,5-дизаместени и 2,5,1'-тризаместени продукти (сл. = следи). [в] ИС = изходно съединение (**4.28** или **4.30_{exo}**). [г] 0.07 М разтвор на **4.28**. [д] Време на лителиране: 3 ч. [е] 0.035 М разтвор на **4.28** или **4.30_{exo}**. [ж] Добив на изолирано съединение.



<i>n</i> -BuLi екв.:	Добив (%) ^[a] :					
	4.40a	4.40b	4.45a/b	4.45a/b	4.46	4.47
2.2	24.0	42.7	3.5	6.0	3.9	сл.
3.0	8.4	19.8	17.2	21.7	19.8	1.4
4.0	0	0	29.1	22.5	10.5	19.1

Фигура 4.4 Получаване на полизаместени фероценсулфонамиди в зависимост от количеството на *n*-BuLi.

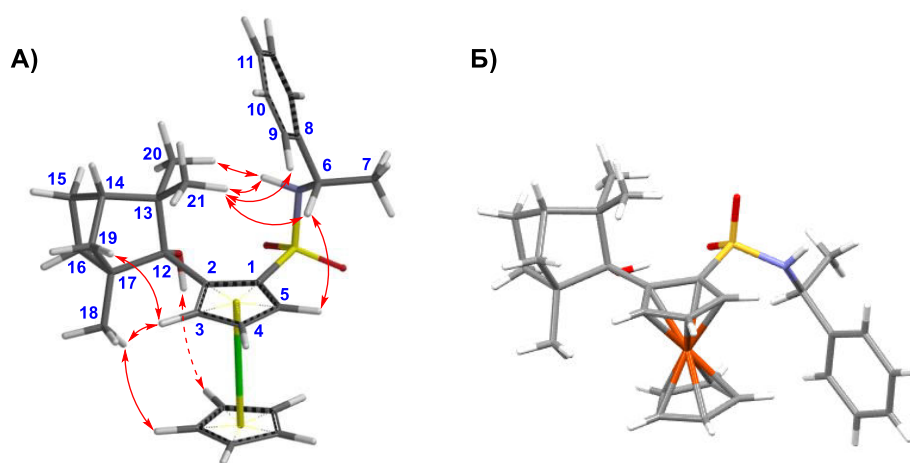
С оптимизираните реакционни условия (3.0 еквивалента *i*-PrLi, -80°C , THF), са проведени експерименти за получаване на терпенови производни **4.42–4.44** (редове 12–14). Интересен резултат в този случай е повишената селективност, наблюдавана при прилагане на (+)-фенхон като електрофил ($Sp/Rp = 4:96$, ред 14), в сравнение с реакцията с (–)-фенхон ($Sp/Rp = 21:79$, ред 13), което би могло да се отдаде на синергично взаимодействие на хиралния фероценилтиев интермедиат (*Rp*)-**4.28**-Li и (+)-фенхон. Абсолютните конфигурации на терпенови производни **4.42–4.44** и **4.48** са определени чрез ЯМР и/или рентгеноструктурен анализ (раздел 4.2.2.2).

4.2.2.2 Планарно хирални фероценсулфонамиди – структура и абсолютна конфигурация

Структурата на фероценови производни **4.37–4.39** и **4.42–4.44** е изследвана с помощта на различни ЯМР техники. Отнасянето на сигналите в ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектрите е направено въз основа на 1D и 2D ЯМР експерименти (DEPT, COSY, HSQC, HMBC и NOESY експерименти). Посредством информацията, получена от NOESY-

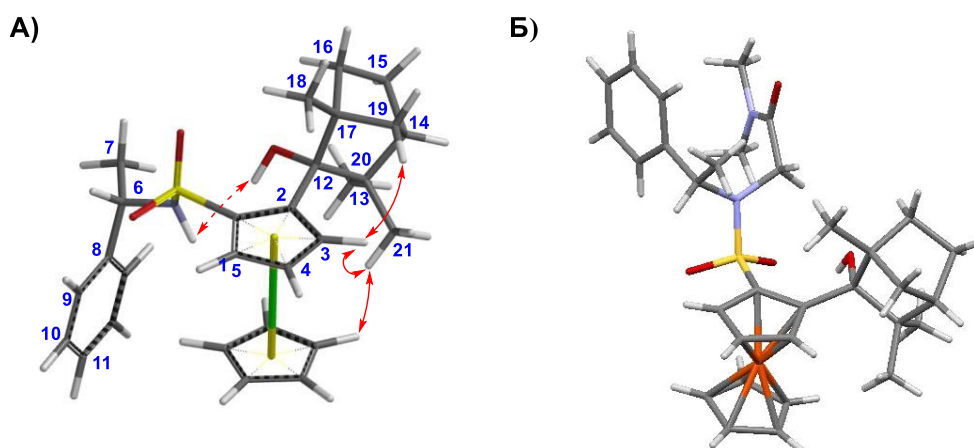
ЯМР експериментите, е възможно да се определи еднозначно пространствената близост на определени протони в молекулите на изследваните съединения. В допълнение, ригидността и обемът на терпеновите фрагменти позволяват наблюдаването на достатъчен брой протонни взаимодействия за изясняване на относителното разположение на отделните фрагменти. Този подход предоставя информация за относителните конфигурации, но като се вземе предвид известната абсолютна конфигурация на терпеновия скелет, е възможно да се определи позицията на сулфонамидната група, съответно и конфигурацията по отношение на равнината на хиралност.

В случая на **4.38a** (Фигура 4.5А), позицията на фенхановия скелет спрямо сулфонамидната група (конфигурация *S_p*) е определена на базата на следните наблюдения: (1) близостта на метиловите групи C20 и C21 до amidния фрагмент (C20-H ↔ NH; C21-H ↔ NH, C6-H, C9-H); (2) позицията на C18 между двата Ср-пръстена (близо до незаместения Ср-пръстен и *орто*-Ср-протона при C3); (3) близостта на мостовия протон C19-H_{syn} до C3-H, което показва, че фeroценилитиевият интермедиат (*S_p*)-**4.29**-Li се присъединява в *exo*-позиция към карбонилната група на (-)-фенхона. Протонът от хидроксилната група в **4.38a** също е разположен между двата Ср-пръстена в тази, вероятно, най-застъпена конформация в разтвор. В тази конформация amidният фрагмент е разположен над равнината на заместения Ср-пръстен. Така определената *S_p*-конфигурация впоследствие е потвърдена чрез рентгеноструктурен анализ на монокристал (Фигура 4.5Б).



Фигура 4.5 А) Наблюдавана пространствената близост на протоните при съединение **4.38a**; Б) Молекулна диаграма на съединение **4.38a**.

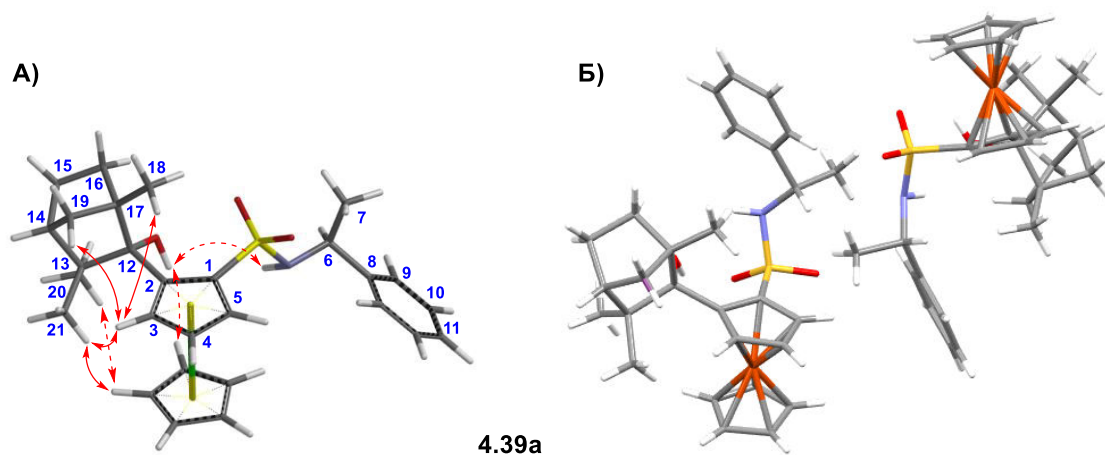
При диастереоизомер **4.386** не се наблюдава пространствена близост между протоните при C18 и незаместения Sr-пръстен или C3-H (Фигура 4.6А). Такава близост е налице за метиловите протони при C21. Тези резултати, заедно с наблюдаваното взаимодействие между C19-H_{syn} и C3-H (индикация за *exo* разположение на фeroценовото ядро във фенхановия скелет), обуславят планарната конфигурация на **4.386** като *R_p*. Проведените експерименти за получаване на монокристал от **4.386** са неуспешни, поради което съединението е дериватизирано до диметилацетамидно производно **4.386-дериват** чрез последователно взаимодействие с натриев хидрид и 2-хлоро-*N,N*-диметилацетамид в DMF. Монокристал от **4.386-дериват** е получен чрез кристализация из смес хексан/EtOAc в съотношение 5:1, като в съответствие с изложените по-горе изводи, планарната конфигурация на това съединение е определена като *R_p* чрез рентгеноструктурен анализ (Фигура 4.6Б).



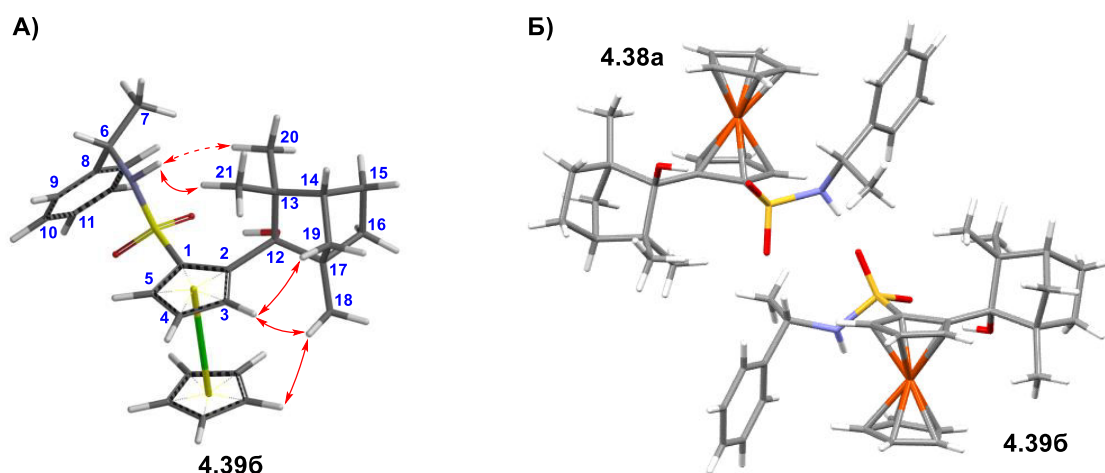
Фигура 4.6 А) Наблюдавана пространствената близост на протоните при съединение **4.386**; Б) Молекулна диаграма на съединение **4.386-дериват**.

При производните на (+)-фенхон **4.39a/б** са наблюдавани следните пространствени близости: (1) в съединение **4.39a** метиловите групи C20 и C21 са разположени между двата Sr-пръстена, докато хидроксилната групата е в близост до амидния протон, което е индикация за наличие на водородна връзка (Фигура 4.7А); (2) метиловите протони при C20 и C21 в диастереоизомер **4.39б** са в непосредствена близост до амидния фрагмент (над равнината на заместеното Sr-ядро), докато метиловите протони при C18 са разположени между циклопентадиеновите ядра (Фигура 4.8А); (3) и при двата стереоизомера протоните C19-H_{syn} са в близост до *орто*-Sr протона при C3, което показва *exo* присъединяване на съответните органолитиеви интермедиати към карбонилната група на (+)-фенхона. Въз основа на наблюдаваните

взаимодействия, планарните конфигурации на **4.39a** и **4.39b** са определени, съответно като *Sr* и *Rr*. Отново, това заключение е потвърдено чрез рентгеноструктурен анализ (Фигура 4.7Б и Фигура 4.8Б).



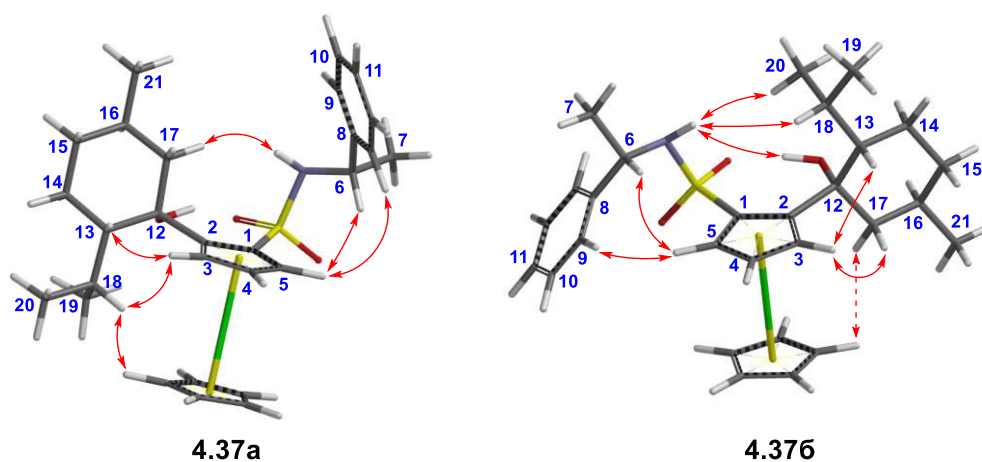
Фигура 4.7 А) Наблюдавана пространствената близост на протоните при съединение **4.39a**; Б) Молекулна диаграма на съединение **4.39a**.



Фигура 4.8 А) Наблюдавана пространствената близост на протоните при съединение **4.39b**; Б) Молекулна диаграма на съединения **4.38a** и **4.39b**.

Анализът на данните от NOESY-ЯМР експериментите при производните на (–)-ментон **4.37a/b** показва пространствени близости, които съответстват на представените на Фигура 4.9 конфигурации (и конформации). При съединение **4.37a**, ориентацията на изопропиловия протон при C18 между двата *Sr*-пръстена се потвърждава от наблюдаваните взаимодействия с *орто*-*Sr*-протона при C3 и протоните на незаместения *Sr*-пръстен. Аксиалният протон при C13 е в непосредствена близост до C3-H, което е показателно за екваториално разположение на фероценовото ядро. C5-H е

в непосредствена близост до протони С6-Н и С9-Н от амидния фрагмент. Тези наблюдения, заедно с непосредствената близост на екваториалния протон при С17 и амидния NH-протон, обуславят конфигурацията на **4.37a** като *Sr*. За разлика от **4.37a**, при съединение **4.37b** се наблюдава характерна пространствена близост на протони С18-Н, С20-Н и ОН от ментановия фрагмент с амидния NH-протон, като последното от изброените взаимодействия предполага наличието на водородна връзка (О-Н $\cdots$ N). В допълнение, екваториалният протон при С17 се намира в близост до незаместения Ср-пръстен. Екваториалното разположение на фeroценовото ядро и в този случай се доказва от наблюдаваното взаимодействие между аксиалните протони при С13 и С17 с С3-Н. В резултат, планарната конфигурация на **4.37b** е определена като *Rp*.



Фигура 4.9 Наблюдавана пространствена близост на протоните при съединения **4.37a** и **4.37b**.

4.2.3 Антимикобактериални изследвания и бъдещи планове за работа

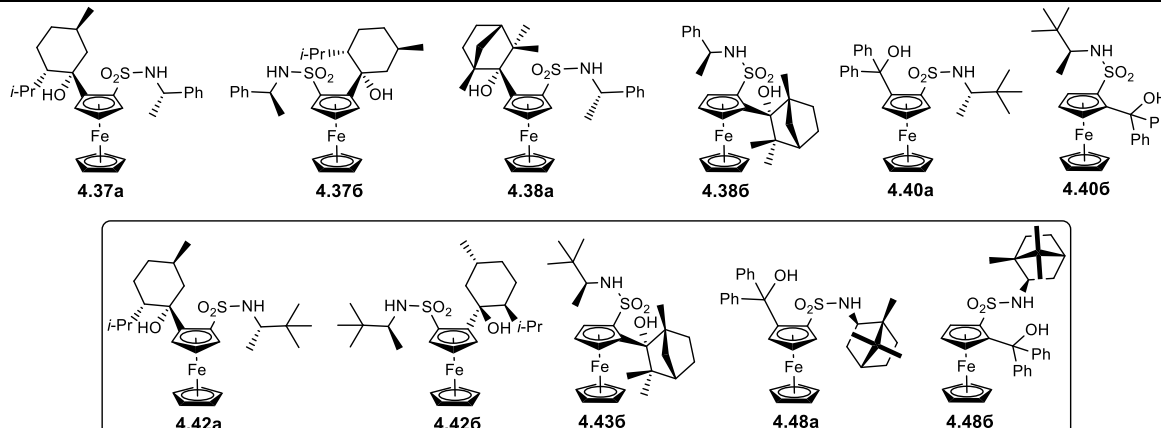
4.2.3.1 Оценка на биологичната активност на избрани фeroценсулфонамиди срещу *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

Белодробната туберкулоза заема второ място по смъртност сред инфекциозните заболявания в световен мащаб.⁴⁹ Според оценка на Световната здравна организация (СЗО) през 2017 г. са регистрирани над девет милиона новозаразени и около 1.3 милиона смъртни случая.⁴⁹ Появата на резистентни щамове ограничава ефективността на съществуващите лекарства, поради което, настоящите препоръки на СЗО за лечение на туберкулоза включват прилагане на четири до шест препарата в комбинация.⁴⁹ Следователно, разработването на нови лекарствени кандидати е от съществено значение за постигане на целите, поставени в програмата „Да спрем туберкулозата“ под

егидата на СЗО.⁴⁹ Сулфонамидите са сред първите ефективни лекарства, използвани за лечение на туберкулоза.⁵⁰ Тяхното приложение обаче остава ограничено, поради развитието на резистентност от страна на бактериите чрез мутации в ензима дихидроптероат синтетаза.⁵¹ Поради това, включването на други функционалности, в допълнение на сулфонамидната група, представлява обещаващ подход за справяне с този проблем.⁵²

В рамките на представените синтетични изследвания (Секция 4.2.2) са разработени фeroценсулфонамидни производни, които съдържат съпътстващи фармакофорни групи. Антимикобактериалната активност на избрани съединения е изследвана *in vitro* срещу референтен (H₃₇Rv) и мултирезистентен щам (43) на *Mycobacterium tuberculosis* (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 *In vitro* антибактериална активност на избрани фeroценсулфонамиди.

			
№	Съединение	MTB MIC (μM) ^[a]	MDR MTB MIC (μM) ^[c]
1	4.37a	3.82	3.82
2	4.37b	3.82	3.82
3	4.38a	1.92	1.92
4	4.38b	1.92	3.84
5	4.40a	1.88	3.76
6	4.40b	1.88	3.76
7	4.42a	0.99	1.98
8	4.42b	0.99	1.98
9	4.43b	0.99	1.99
10	4.48a	0.43	1.71
11	4.48b	0.43	1.71
12	EMB.2HCl ^[b]	7.22	— ^[r]

^[a] Антибактериална активност срещу референтен щам H₃₇Rv на *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

^[c] Антибактериална активност срещу мултирезистентен щам (MDR) 43 на *Mycobacterium tuberculosis*.

^[b] EMB.2HCl = етамбутол дихидрохлорид (референтно съединение). ^[r] Не е изследвано.

От представените в Таблица 4.9 данни може да се види, че изследваните фeroценсулфонамиди проявяват по-висока активност от референтното съединение етамбутол дихидрохлорид (EMB.2HCl). Нещо повече, съединения **4.42a/б** (редове 7 и 8), **4.43б** (ред 9) и **4.48a/б** (редове 10 и 11) са значително по-активни от EMB.2HCl, което отваря перспективи за последващи изследвания, насочени към потенциални терапевтични приложения.

4.2.3.2 Бъдещи планове за работа

Резултатите от проведените антимикобактериални изследвания (Таблица 4.9), показват, че наличието на алифатни заместители има благоприятен ефект върху биологичната активност на изследваните фeroценсулфонамиди: а) при сравнение на производните на (-)-ментон **4.37** и **4.42**, може да се види, че заместването на фениловата група в α -позиция до азотния атом с *терт*-бутил, води до приблизително четири-кратно увеличение на инхибиращата активност спрямо референтен щам H₃₇Rv на *Mycobacterium tuberculosis*; б) наличието на камфанов скелет води до допълнително усилване на антибактериалното действие (**4.40** срещу **4.48**); в) всички терпенови производни проявяват по-висока активност от референтното съединение EMB.2HCl.

Предвид гореизложените заключения, фокусът на нашите изследователски планове за бъдещи разработки попада върху два аспекта: а) тъй като най-активните съединения са производни на **4.30_{exo}**, е необходимо допълнително оптимизиране на реакционните условия за *орто*-лителиране на този субстрат; б) изследване на влиянието на други фармакофорни групи върху антимикобактериалната активност. Като потенциален кандидат за последната от изброените цели е избран природният лактон тернатолид (**4.53**). Това съединение е идентифицирано като активна съставка в екстракти от *Ranunculus ternatus*, притежаващи инхибиторен ефект върху *Mycobacterium tuberculosis*.⁵³ До този момент са проведени предварителни експерименти за получаване на **4.53** от биовъзобновим фурфурилов алкохол (**4.49**). Както е показано на Схема 4.2, тернатолидът може да бъде получен в две до три стъпки от **4.49**. Прегрупировка на Ахматович на **4.49**, последвана от окисление на *Jones*, води до получаване на цикличен енон **4.52** с много добри общи добиви. След последващо хидрогениране на двойната връзка въглерод-въглерод, съединение **4.53** е изолирано с приемлив добив. Понастоящем нашата работа е фокусирана и върху разработването на

„зелен“ метод за синтез на **4.53** от **4.49** чрез реакция на Ir-катализирана изомеризация на двойната връзка въглерод-въглерод при съединение **4.50**. Влиянието на алифатните фрагменти върху биологичната активност ще бъде изследвано и чрез модифициране на фероценовите производни с ациклични заместители. За тази цел, алдехид **4.51** е синтезиран чрез редукция на **4.50**. Към този момент се провеждат експерименти за функционализиране на избрани фероценсулфонамиди със съединения **4.50–4.53**, чрез прилагане на подходящи реакционни условия, позволяващи регио- и хемоселективно протичане на целевите трансформации.

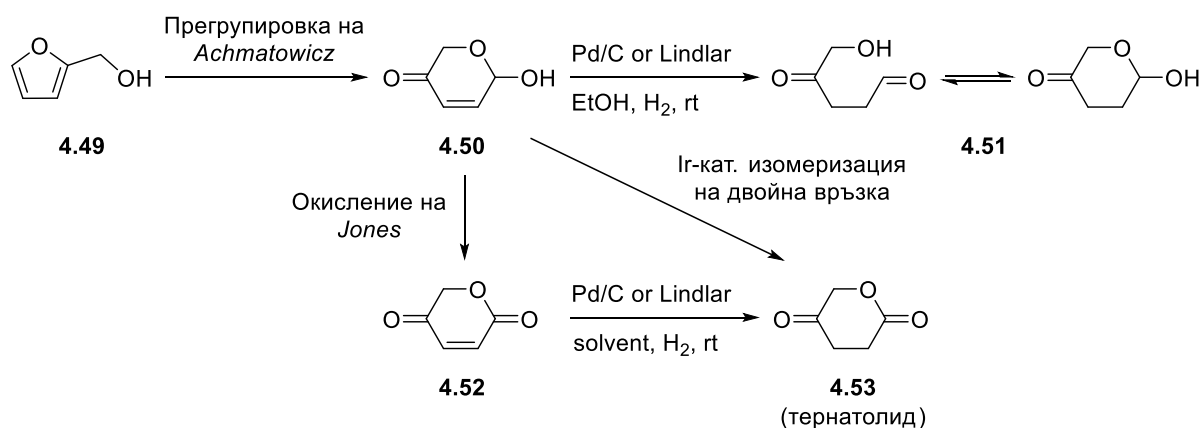


Схема 4.2 Получаване на тернатолид.

5 Изводи

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

- Разработен е ефективен метод за региоселективно *орто*-лителиране на 1- и 2-нафтилсулфонамиди.
- Синтезирани са хирални *P,O*-лиганди чрез региоселективно *орто*-лителиране на 2-нафтилсулфонамиди, последвано от реакция с дифенилфосфин. Каталитичната активност на получените лиганди е изследвана в моделна реакция на Pd-катализирано асиметрично алилово заместване.
- Оптимизирани са процедурите за получаване на монозаместени хирални фироценсулфонамиди.
- Разработен е практичен метод за получаване на 1,2-дизаместени планарно хирални фироценови производни, базиран на диастереоселективно *орто*-лителиране, насочено от хирални сулфонамидни групи. Отделните диастереоизомери за изолирани в чист вид чрез прилагане на подходящи техники за разделяне.
- Конфигурацията на получените диастереоизомери е определена чрез прилагане на набор от едномерни и двумерни ЯМР експерименти. Направените изводи относно планарната конфигурация на съединенията са потвърдени чрез рентгеноструктурен анализ.
- Определена е *in vitro* антибактериалната активност на 11 нови съединения спрямо стандартен лабораторен щам H₃₇Rv и мултирезистентен щам 43 на *Mycobacterium tuberculosis*.

6 Литература

- (1) Mortier, J. *Arene chemistry: reaction mechanisms and methods for aromatic compounds*; John Wiley & Sons, 2015.
- (2) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376-393.
- (3) Carman, R. M.; Greenfield, K. L. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1785-1790.
- (4) Ipaktschi, J. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856-858.
- (5) Saidykhan, A.; Ebert, J.; Ally, H.; Gallagher, R. T.; Martin, W. H. C.; Bowen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3089-3091.
- (6) Aliyenne, A. O.; Khiari, J. E.; Kraïem, J.; Kacem, Y.; Hassine, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6405-6408.
- (7) Da Settimo, F.; Primofiore, G.; La Motta, C.; Sartini, S.; Taliani, S.; Simorini, F.; Marini, A. M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Boldrini, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6897-6907.
- (8) Kacem, Y.; Bouraoui, A.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Ben Hassine, B. C. *R. Chim.* **2002**, *5*, 611-621.
- (9) Lombardino, J. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1843-1845.
- (10) Petkova, Z.; Stoyanova, M.; Dimitrov, V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2093-2096.
- (11) Groom, K.; Hussain, S. M. S.; Morin, J.; Nilewski, C.; Rantanen, T.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2378-2381.
- (12) Andersen, K. K.; Chumpradit, S.; McIntyre, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4667-4675.
- (13) Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Giurg, M.; Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1531-1535.
- (14) Cottet, F.; Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Synthesis* **2005**, *2005*, 798-803.
- (15) Schneider, C.; Broda, E.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3588-3591.
- (16) Alam, A.; Ohta, H.; Yamamoto, T.; Ogawa, S.; Sato, R. *Heteroat. Chem* **2007**, *18*, 239-248.
- (17) Harling, J. D.; Steel, P. G.; Woods, T. M.; Yufit, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3472-3476.
- (18) Becker, D.; Loewenthal, H. J. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2515-2522.
- (19) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
- (20) Stepnicka, P. *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*; John Wiley & Sons, 2008.
- (21) Ornelas, C. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1973-1985.
- (22) Schaarschmidt, D.; Lang, H. *Organometallics* **2013**, *32*, 5668-5704.
- (23) Hiroki, M.; Satoshi, O.; Noriyoshi, N.; Yasushi, K.; Ryu, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 2026-2036.
- (24) Nagahora, N.; Ogawa, S.; Kawai, Y.; Sato, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4157-4160.
- (25) Nagahora, N.; Ogawa, S.; Kawai, Y.; Sato, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5825-5828.
- (26) Kamenova-Nacheva, M.; Schröder, M.; Pasheva, E.; Slavchev, I.; Dimitrov, V.; Momekov, G.; Nikolova, R.; Shivachev, B.; Ugrinova, I.; Dobrikov, G. M. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9103-9112.
- (27) Schroder, M.; Yusein-Myashkova, S.; Petrova, M.; Dobrikov, G.; Kamenova-Nacheva, M.; Todorova, J.; Pasheva, E.; Ugrinova, I. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2019**, *19*, 1874-1886.
- (28) Dobrikov, G. M.; Valcheva, V.; Nikolova, Y.; Ugrinova, I.; Pasheva, E.; Dimitrov, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 243-247.
- (29) Jonek, M.; Makhloufi, A.; Rech, P.; Frank, W.; Ganter, C. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *750*, 140-149.
- (30) Ou Yang, H.; Gao, Y.; Yuan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2964-2966.

- (31) Yang, Y. T.; Yang, B. Q.; Li, M.; Ning, W.; Lu, Z. H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 530-536.
- (32) Li, M.; Bai, Y.; Lu, J.; Yang, B.; Zhu, K.; Ma, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 738-741.
- (33) Besenyei, G.; Párkányi, L.; Németh, S.; Simándi, L. I. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *563*, 81-86.
- (34) Cox, R. L.; Schneider, T. W.; Koppang, M. D. *Anal. Chim. Acta* **1992**, *262*, 145-159.
- (35) Simionescu, C.; Lixandru, T.; Scutaru, D.; Vâță, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *292*, 269-273.
- (36) Slocum, D. W.; Achermann, W. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1982**, *12*, 397-405.
- (37) Abramovitch, R. A.; Azogu, C. I.; Sutherland, R. G. *Chem. Commun.* **1969**, 1439-1440.
- (38) Falk, H.; Krasa, C.; Schlögl, K. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1552-1563.
- (39) Knox, G. R.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 692-696.
- (40) Reddy, M. B. M.; Pasha, M. A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2011**, *186*, 1867-1875.
- (41) Shao, P. P.; Ye, F.; Chakravarty, P. K.; Varughese, D. J.; Herrington, J. B.; Dai, G.; Bugianesi, R. M.; Haedo, R. J.; Swensen, A. M.; Warren, V. A. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9847-9855.
- (42) Li, M.-B.; Tang, X.-L.; Tian, S.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1980-1984.
- (43) Yang, C.-F.; Wang, J.-Y.; Tian, S.-K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8343-8345.
- (44) Weng, Z.-T.; Li, Y.; Tian, S.-K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8095-8099.
- (45) Liu, C.-R.; Li, M.-B.; Yang, C.-F.; Tian, S.-K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 793-797.
- (46) Liu, C.-R.; Li, M.-B.; Cheng, D.-J.; Yang, C.-F.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2543-2545.
- (47) Searles, S.; Nukina, S. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 1077-1103.
- (48) Park, J.; Lee, S.; Ahn, K. H.; Cho, C.-W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6137-6140.
- (49) *Global Tuberculosis Report 2018*, World Health Organization.
- (50) Bentley, R. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 775-786.
- (51) Yun, M. K.; Wu, Y. N.; Li, Z. M.; Zhao, Y.; Waddell, M. B.; Ferreira, A. M.; Lee, R. E.; Bashford, D.; White, S. W. *Science* **2012**, *335*, 1110-1114.
- (52) de Souza, M. V. *Tuberculosis Treatment: The Search For New Drugs*; Bentham Science, 2013.
- (53) Hao, D.-C.; Xiao, P.-G.; Ma, H.-Y.; Peng, Y.; He, C.-N. *Chin. J. Nat. Med.* **2015**, *13*, 507-520.