



СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ**

Александър Свиленов Пъшев

**Реакции на моноциклени анхидриди с циклични имини –
метод за синтез на диастереомерни хетерополициклени
съединения**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

НА

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Научна специалност 4.2 химически науки (Органична химия)

Научен ръководител: доц. д-р Елена Станоева

Научен консултант: доц. д-р Никола Бурджиев

София

2024 г.

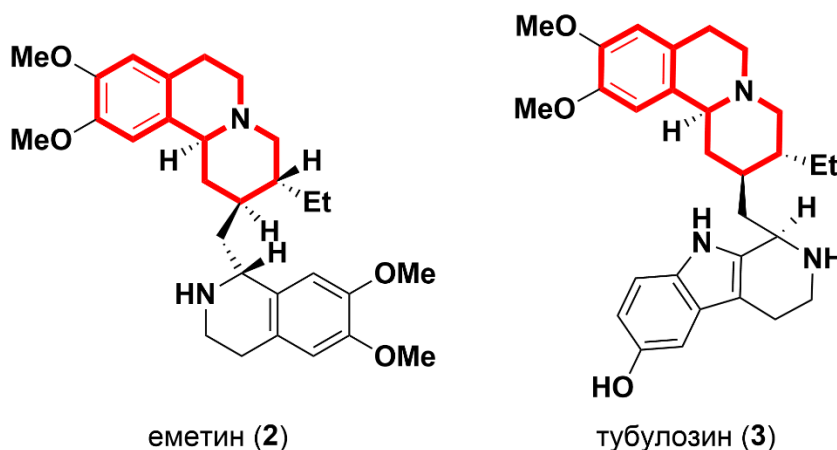
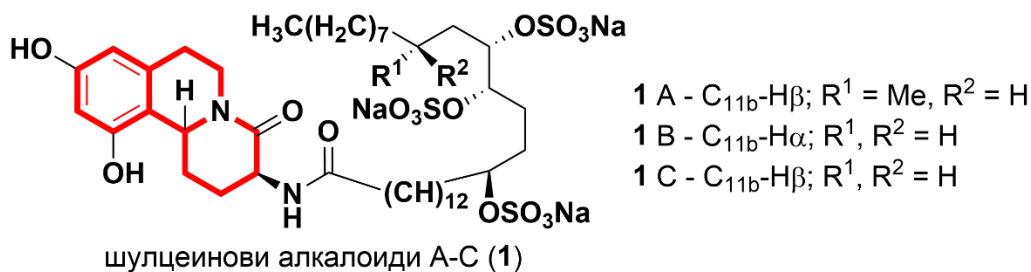
Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от катедрен съвет на Катедрата по органична химия и фармакогнозия на Факултет по химия и фармация на Софийски университет Св. „Климент Охридски“.

Изследванията по дисертационния труд са извършени във Факултета по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Дисертацията е написана на 157 печатни страници и съдържа 87 схеми, 7 таблици и 29 фигури. Приложени са и ЯМР спектрите на всички получени целеви съединения. Библиографската справка обхваща 179 литературни източника.

УВОД

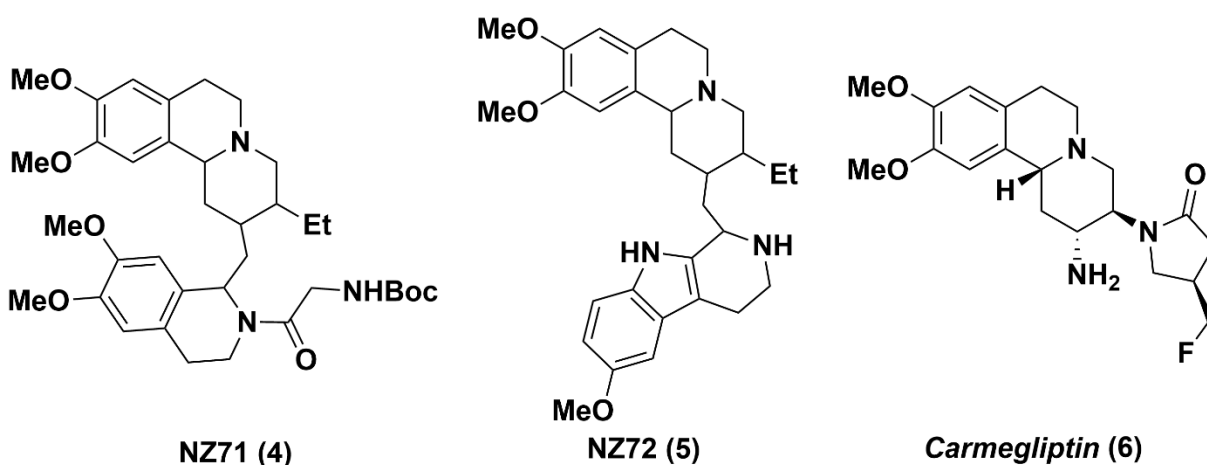
Бензо[а]хинолизидиновата система (Фиг. 1, в червено) е ключов хетероциклен фрагмент, присъстващ в редица съединения от природен и синтетичен произход, притежаващи разнообразни физиологични свойства, някои от които и в процес на клинично изпитване.¹⁻⁸



Фигура 1

Тази хетероциклена система присъства в алкалоидите от шулцеиновата група (*Schulzeine species*, включва шулцеини А–В (1)) и ипекакуановата група (*Ipecac species*, включва еметин (2) и тубулозин (3)). Шулцеиновите алкалоиди 1, се разглеждат като потенциални инхибитори на α -глюкозидазата, което е от нарастващо значение при лечение на диабет, рак и вирусни инфекции.^{9,10} Алкалоидът еметин (2) е познат от дълбока древност с полезните си антипаразитни и еметични свойства. В проучване от края на 2018 год. бе установено инхибирането на разпространението на вирусите Зика и Ебола от еметин в наномоларни концентрации.¹¹ Обзорната публикация на Аркинбой и Бакаре предлага едно от най-пълните описания на разнообразните биологични свойства на еметин и аналозите му, в т. ч. антипаразитни, противовирусни и противоракови, а също така и контрацептивни.⁸ Тубулозин (3) е индол-съдържащ аналог на еметин, показващ сходни свойства и активности.¹²⁻¹⁵

Въпреки широките медицински приложения на *еметин* (**2**), неговите странични ефекти и токсичност обуславят търсенето на негови аналози с подобрени терапевтични качества (*Фиг. 2*). Според скринингово проучване на близо 2000 съединения, съединенията **4** и **5** са обещаващи противоракови препарати, действащи чрез инхибиране на HSP протеините, по-конкретно – HSP90, и по-този начин драстично повишават чувствителността на раковите клетки спрямо химиотерапевтици.^{4,16,17} Авторите считат наличието на бензо[а]хинолизидинова система като основополагащо за активността на съединенията.⁴ Друг обещаващ лекарствен кандидат е *кармеглиптин* (**6**), който действа чрез инхибиране на ензима дипептидил пептидаза IV (DPP-IV), което е нов перспективен начин за лечение на диабет от тип 2.¹⁸⁻²¹

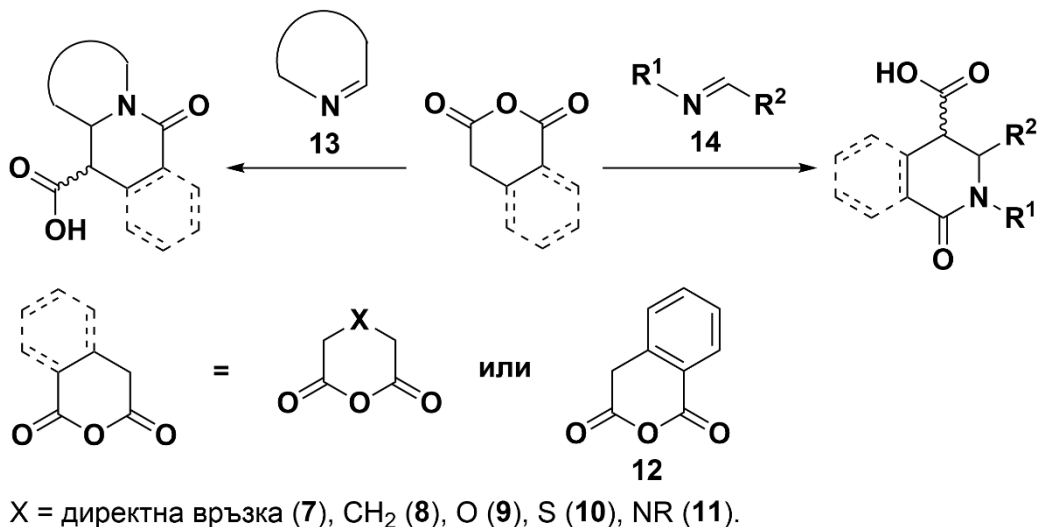


Фигура 2

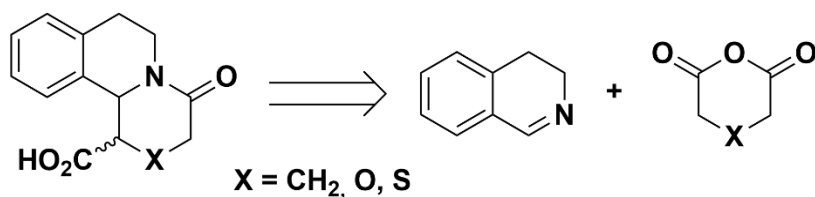
Разнообразните биологични свойства и потенциални приложения на тази хетероциклена система са били причина за разработване на голям брой подходи за тяхното получаване – чрез изолиране от природни суровини или посредством многостадийни синтези. Въпреки това, разработването на нови методи за получаването на тези хетероцикленни съединения е от огромно значение за фармацевтичната химия и е обект на нестихващ интерес.²²

Неизследван до настоящия момент подход, който би могъл да доведе до получаването на представители на този клас съединения, е циклоприсъединяването между циклични, енолизиращи анхидриди **7–12** и азометинови съединения **13, 14**. Реакцията представлява удобен, едностадийен метод за получаване на заместени карбоксилни киселини с лактамен фрагмент, разглеждан формално като циклоприсъединяване (*Фиг. 3*).²³ Макар литературата да изобилства от данни върху реакциите между хомофталов анхидрид (**12**) и хетероцикленни **13** и ациклически имини **14**,

взаимодействието между хетероциклени имини **13** и моноциклени анхидриди **7–11** остава до голяма степен неизследвано. Възможна причина за това е и понижената реакционна способност на тези анхидриди в сравнение с хомофталовия. Въпреки това взаимодействието между подходящо заместени хетероциклени имини **13** и шест-членни моноциклични анхидриди **8–11** би могло да постави основата на нов, едностадийен метод за получаване на диастереомерни бензо[а]хинолизидинови съединения, както и техни биоизостерични аналози (Фиг. 4).



Фигура 3



Фигура 4

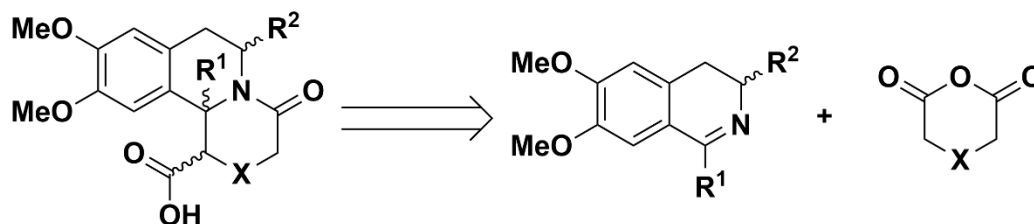
Цели на настоящия дисертационен труд:

- 1) Разработване на нов метод за получаване на диастереомерни бензо[а]хинолизидинови производни, както и на техни O– и S– биоизостерични аналози на базата на взаимодействие между пет- и шест-членни енолизираци анхидриди и хетероциклени имини. Разделяне и пълно охарактеризиране на получените диастереомерни съединения посредством спектрални и хроматографски методи

- 2) Изследване на границите на приложимост на реакцията, както и влиянието на заместителите в изходния имин и структурата на анхидрида върху хода на процеса;
- 3) Проследяване на хода на реакцията посредством ЯМР спектроскопия с цел получаване на информация за възможни реакционни интермедиати и стеричния ход на процеса.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Една от поставените цели в настоящия дисертационен труд е проучване на приложението на реакцията на циклични имини с енолизиращи анхидриди, като едностайден метод за получаване на диастереомерни полицикленни съединения от бензо[а]хинолизидинов тип.

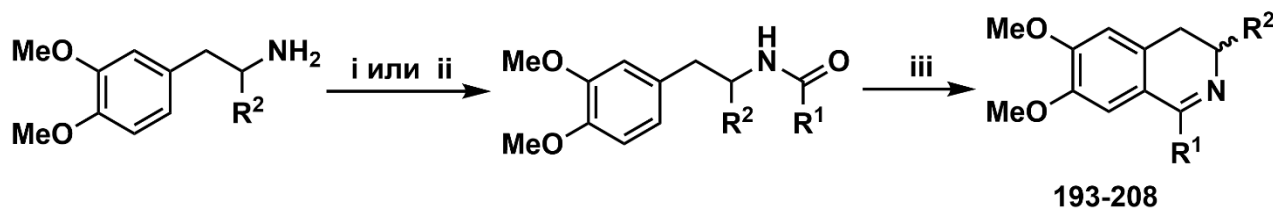


$R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{Ar}; R^2 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$
 $X = \text{директна връзка}, \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$

Фигура 5

Както бе изтъкнато в литературния обзор, азотсъдържащите съединения, притежаващи ароматна структура се характеризират с понижена реакционна способност в реакции с енолизиращи анхидриди, което се дължи на повишената им ароматна стабилизация²⁴⁻²⁶. Поради тази причина в ролята на на иминен компонент в реакцията се спряхме на производни на 3,4-дихидроизохинолина (Фиг. 5).

Първия етап от работата бе получаване на различни 3,4-дихидроизохинолини, като за целта бе използван метода на Бишлер-Напиралски^{27,28-30}. С цел проучване на влиянието на заместител, директно свързан към реагиращата иминна връзка върху хода на реакцията, бе синтезирана серия 3,4-дихидроизохинолини **193-208** с различни заместители при С-1. Съединенията **193-208** бяха получени чрез двустайдийна реакционна схема, включваща ацилиране на хомовератриламин и следваща циклизация (Схема 69, Таблица 1).



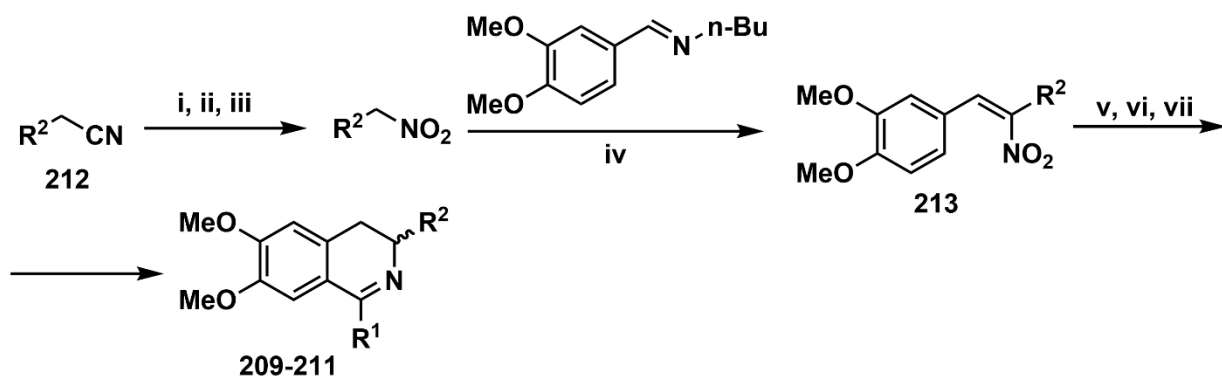
(i): HCOOEt , кипене, 5 ч; (ii): R^1COCl , NaOH , CH_2Cl_2 , H_2O , 12 ч; (iii): POCl_3 , толуен, кипене, 2 ч.

Схема 69

Таблица 1. Получени циклични имини, със заместител при С-1 **193-208**

С-ие	R ¹	R ²	Добив, %	С-ие	R ¹	R ²	Добив, %
193	H	H	81	201	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	80
194	CH ₃	H	78	202	<i>p</i> -F ₃ CC ₆ H ₄	H	70
195	CH ₂ CH ₃	H	75	203	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	H	71
196	C ₆ H ₅	H	65	204	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	H	69
197	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	H	79	205	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	H	70
198	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	H	73	206	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	H	68
199	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	H	70	207	<i>o</i> -IC ₆ H ₄	H	72
200	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	74	208	<i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄	H	81

За изследване на влиянието на допълнителен стереогенен център върху реакцията, бяха използвани 3,4-дихидроизохинолините **209-211**, притежаващи арилов заместител при С-3 (Схема 70, Табл. 2). Нужните за тази цел изходни съединения бяха получени чрез 7-стадийна реакционна схема, започваща от замествено производно на фенилацетонитрила **212**³¹⁻³⁴ (Схема 70, Табл. 2). Ключов етап в реакционната схема образуването на нитростилбена **213**, от който след редукция, ацилиране и циклизация бяха получени имините **209-211**.



(i): CH₃ONO₂, EtONa, абс. EtOH; (ii): NaOH, H₂O, кипене; (iii): HCl, H₂O, 0°C; (iv): CH₃COOH; (v): LiAlH₄, THF, 0°C до ст. темп.; (vi): R¹COOEt, кипене, 5 ч.; (vii): POCl₃, толуен, кипене, 1,5 ч.

Схема 70

Таблица 2. Получени циклични имини със заместител при С-3 **209-211**

С-ие	R ¹	R ²	Добив, %
209	H	C ₆ H ₅	69
210	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	71
211	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	73

С цел по-добро пречистване, съединения **193**, **195**, **198**, **199**, **201**, **206**, **207** и **208** бяха превърнати в съответните перхлоратни соли и бяха допълнително прекристализирани из етанол. Продуктите **209-211** представляват кристални вещества, които бяха пречистени посредством колонна хроматография.

Получените дихидроизохинолини **193-211** бяха охарактеризирани посредством техните температури на топене и инфрачервени спектри, които бяха сравнени с данни в литературата.

Необходимите за целта на изследването анхидриди **7-9** са търговски продукти, с изключение на тиодιοцетния анхидрид **10**. Той бе получен чрез циклизация на съответната 2,2'-тиодιοцетна киселина **214** под действието на трифлуороцетен анхидрид в среда от дихлорометан (Схема 71).³⁵

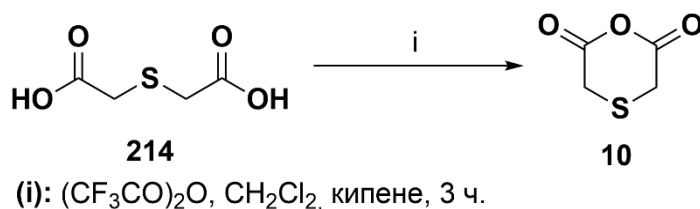
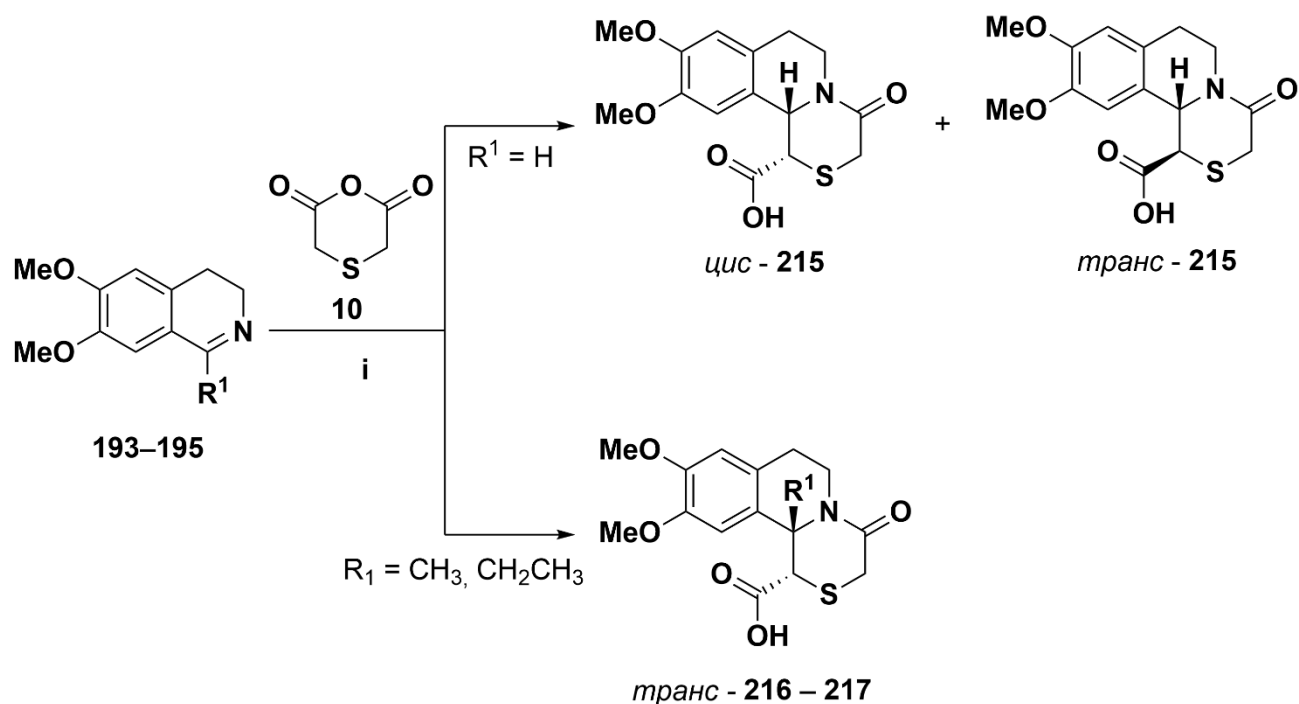


Схема 71

1. Реакции между тиодиоцетен анхидрид **10** и 3,4-дихидроизохинолини **193-211**

1.1. Реакции между тиодиоцетен анхидрид **10** и имини **193-195**

Реакциите между тиодиоцетен анхидрид **10** и имините **193-195** ($R^1=H, CH_3, C_2H_5$) бяха проведени при температура 120°C в среда от ксилен. Предишни изследвания върху реакцията между енолизиращи моноциклени анхидриди и шифови бази доказват необходимостта от провеждане на реакцията при високи температури, тъй като добивът на целевите продукти зависи силно от температурата³⁶⁻³⁹.

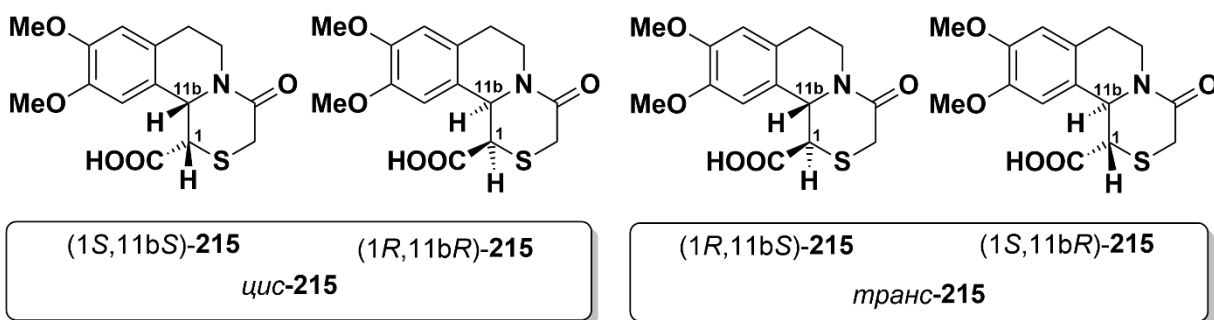


(i): толуен, 120°C , инертна атомсфера, 6 h

Схема 72

Реакционните смеси бяха нагрявани за 6 часа, до изчерпване на изходния имин. Ходът на реакцията бе проследен посредством тънкослойна хроматография. След приключване на реакцията и премахване на разтворителя бе определено съотношението между получените диастереомерни продукти чрез ^1H -ЯМР спектроскопия на суровите реакционни смеси. В хода на реакцията се формират два стереоцентра – при C-11b и C-1. В структурата на **215** водородните атоми при стереоцентровете могат да бъдат от една и съща или от противоположни страни спрямо пръстенната система, което съответства на *cis*- и *trans*- относителна конфигурация съответно. Посредством колонна хроматография диастереомерната смес бе разделена на отделните компоненти, които след това бяха

допълнително пречистени чрез прекристализация. В случая на **215** се формират двете възможни диастереомерни двойки в съотношение 1:1 (Фиг. 7).



Фигура 7

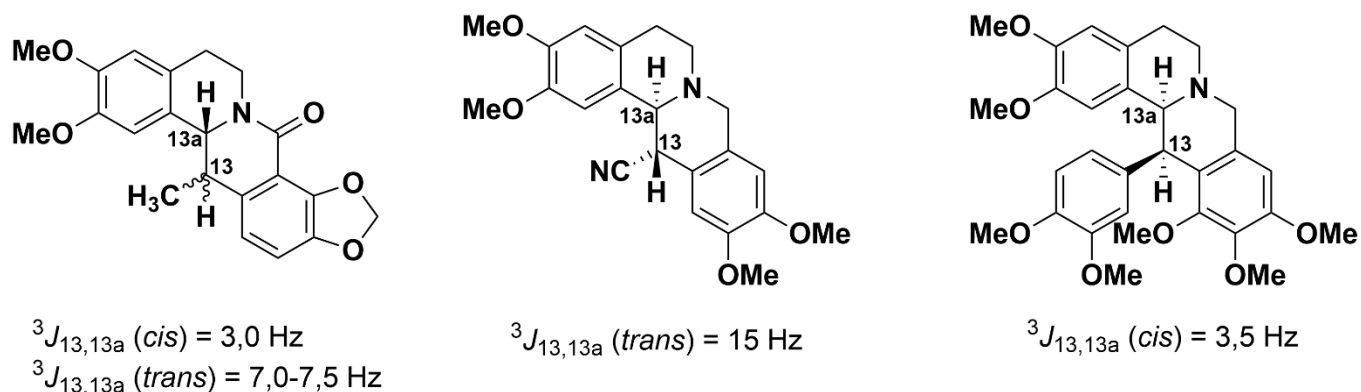
Таблица 3.

С-ие	R ¹	Добив, % ^a	Добив, % ^b
<i>цис-215</i>	H	40	38
<i>транс-215</i>	H	41	38
<i>транс-216</i>	CH ₃	76	71
<i>транс-217</i>	CH ₂ CH ₃	49	30

а) добив след колонна хроматография;

б) добив след последваща прекристализация

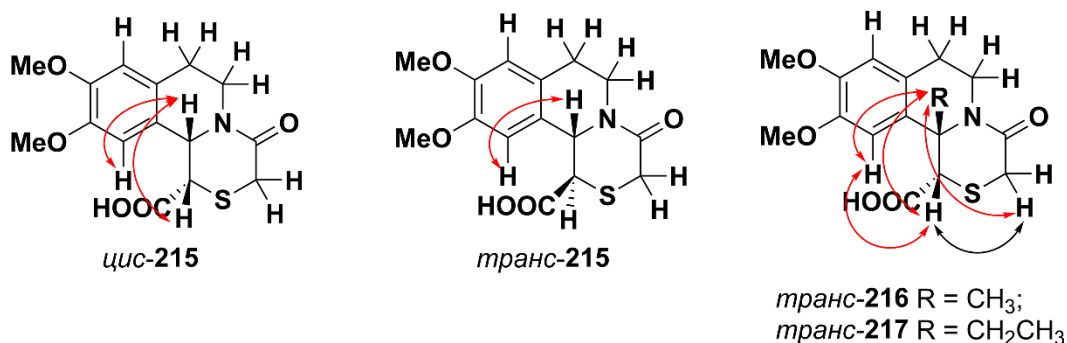
Относителната конфигурация на **215** бе определена чрез използване на вициналните константи на спин-спиново взаимодействие за атомите Н–1 и Н–11b: $^3J_{1,11b}$. Според наличните данни в литературата, константата $^3J_{1,11b}$ за *транс* диастереомера приема по-високи стойности в сравнение с неговият *цис*-аналог.⁴⁰⁻⁴³ Подобна зависимост е наблюдавана и потвърдена и при съединения от дибензо[а,г]хинолизидинов тип (Фиг. 8).⁴¹⁻⁴³



Фигура 8

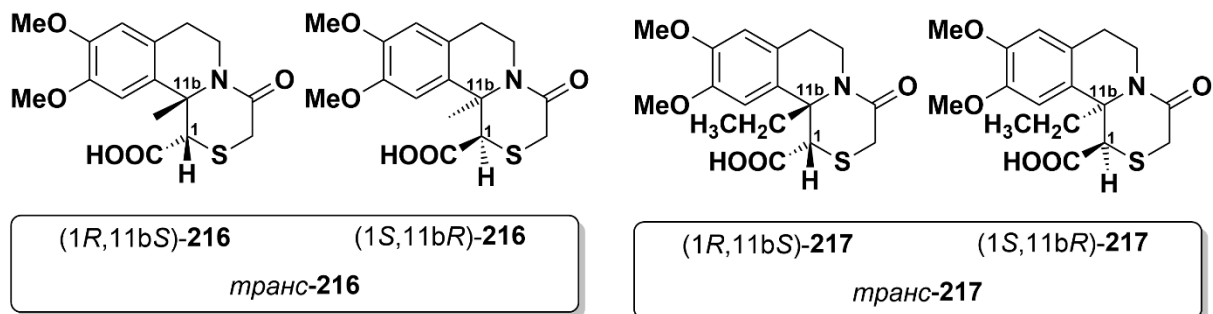
Прилагайки тази закономерност, както и уравнението на Карплъс (във вида предложен от Хаснот и сътр.⁴⁴) бе установена относителната конфигурация на *цис* и *транс*-**215**. Определената константа за *цис*-**215** бе 4,0 Hz, докато в случая на *транс*-**215** – 10,3 Hz. Торзионните ъгли, които съответстват на тези константи са съответно 52° за *цис*-**215** и 175° за *транс*-диастереомерът. Конфигурацията на *цис*- и *транс*-**215** бе потвърдена и посредством NOESY ЯМР спектроскопия. В спектъра на *цис*-**215** се наблюдава NOE сигнал между водородните атоми H-1 и H-11b. Подобен сигнал не бе наблюдаван в спектрите на *транс*-**215**, което потвърди направените заключения.

За разлика от **215**, продуктите **216** и **217** бяха получени под формата на единствени диастереомери. Относителната конфигурация на продуктите **216**–**217**, които притежават заместител при C-11b, бе определена посредством NOESY спектроскопия. В спектрите на съединенията **216**, **217** се наблюдават кръстосани NOE-сигнали между *цис*-разположените алкилови групи при C-11b и H-1 (Фиг. 9 и 11).

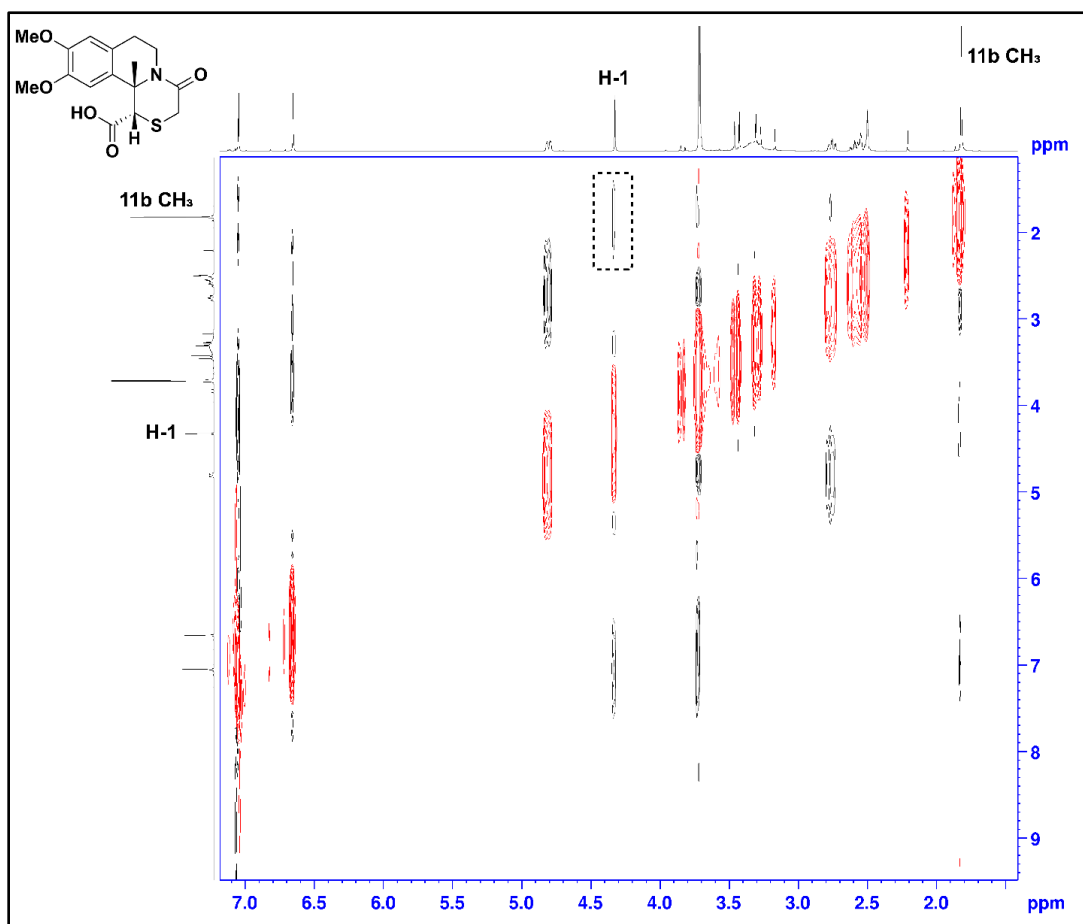


Фигура 9

Въз основа на доказаното пространствено разположение на заместителите при стереогенните центрове в **216-217**, бе определена тяхната относителна конфигурация (Фиг. 10).



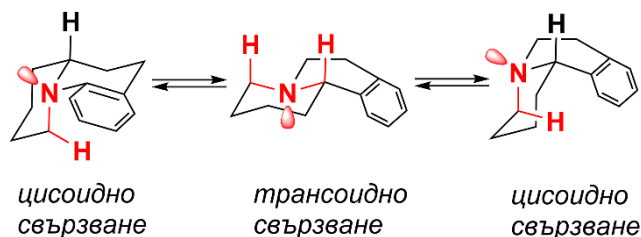
Фигура 10



Фигура 11

Целевата бензо[а]хинолизидинова система може да съществува във взаимно превръщащи се конформационни изомери с трансoidно и цисoidно анелиране на пръстените поради наличието на стереохимично подвижен азотен атом.²⁹

Конформационната инверсия е показана на *Фиг. 12*. Цисоидните и трансоидните хинолизидинови форми не могат да бъдат разделени, те бързо преминават от една в друга. Посредством различни спектрални методи, предпочетените конформационни състояния на прости бензо[а]хинолизидини са добре изучени.⁴⁵⁻⁴⁹ Въпреки това, редица проучвания в литературата показват, че предпочитаната конформация на бензо[а]хинолизидини зависи силно от вида на заместителите в молекулата, както и от наличието на стереоцентрове и тяхната конфигурация.^{40,45,50-52}



Фигура 12

Съединенията с хинолизидинов хетероцикъл, които съдържат *трансоидно*-анелиране между пръстените около азотния атом проявяват характерни адсорбционна ивица в ИЧ-спектъра в интервала $2800-2700\text{ cm}^{-1}$.^{53,54} Тези абсорбционни ивици, са известни под названието „Болманови ивици“ (Bohlmann bands), произтичат от специфично взаимодействие между неподделената електронна двойка при азотния атом и поне два аксиално разположени и трансоидно ориентирани спрямо тази електронна двойка водородни атоми, намиращи се при съседните спрямо азота въглеродни атоми. Хинолизидинови производни, които не отговарят на тези конфигурационни критерии, имат много слаби или почти никакви болманови ивици в ИЧ-спектрите си (*Фиг. 9*).⁵⁵

Важно е да се отбележи, че поради наличието на планарен амиден фрагмент в бензо[а]хинолизидин-4-оните, определянето на предпочетената конформация е затруднено.

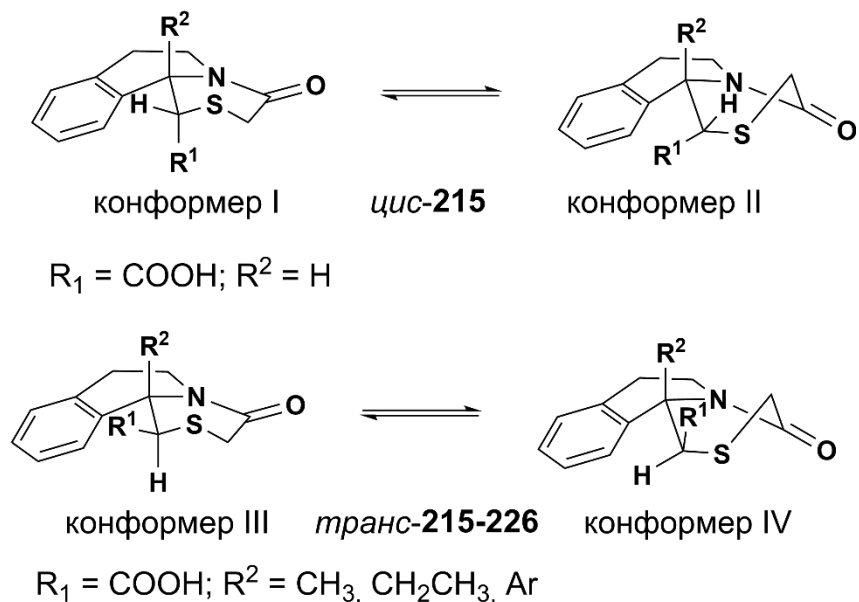
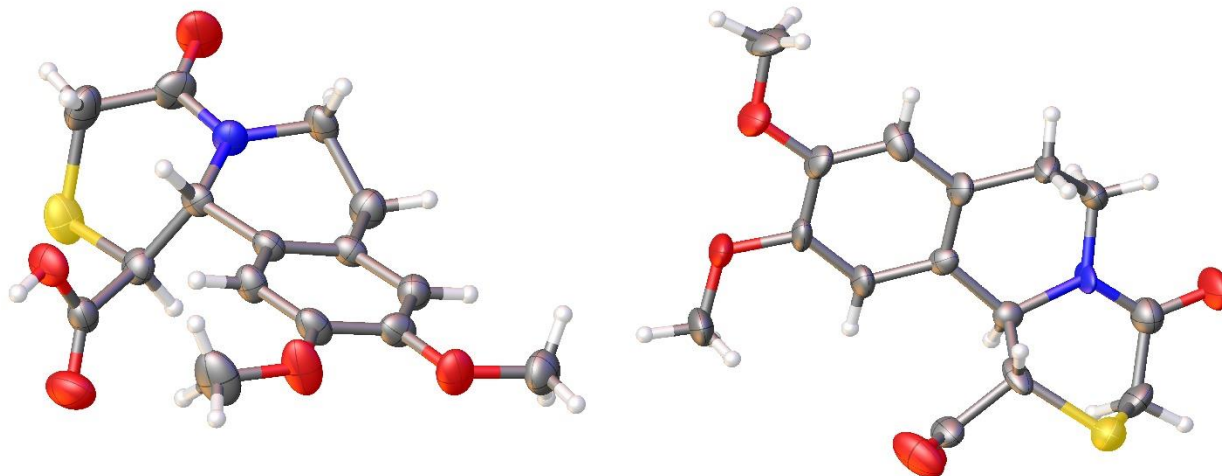


Схема 73

Тъй като в спектрите на *транс*-216–226 се наблюдават NOE-сигнали между заместителя при C-11b и водородните атоми при C-3, би могло да се очаква конформационното равновесие да благоприятства конформер IV.

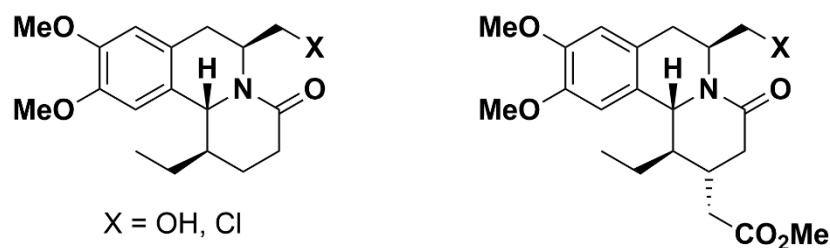
Направените заключения за конформацията и относителната конфигурация на получените съединения бяха потвърдени чрез рентгеноструктурен анализ на монокристална проба на *транс*-215. Пръстен В заема усукана (*twist*) конформация, като въглеродният атом C-6 заема позиция извън равнината на анелирания бензенов пръстен (Фиг. 13). Карбоксилната група заема екваториална позиция, по този начин намалявайки стеричното пречене между H-11b и водородния атом от ароматното ядро H-11. Наличието на карбонилна група, в съседство с азотния атом, води до приблизително планарна геометрия около азотния атом. Важно е да се отбележи, че наличието на хетероатом в пръстен С води до значителна деформация на пръстена, в сравнение с бензо[а]хинолизидиновата система.



Фигура 13

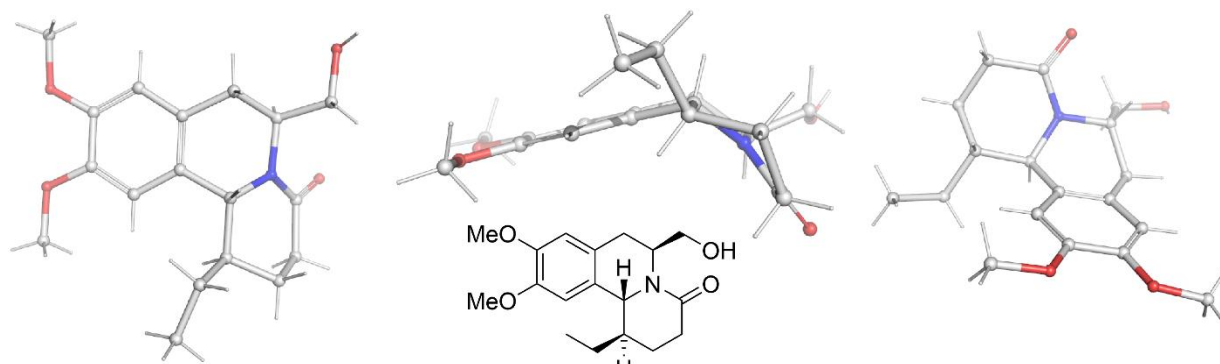
В ИЧ спектрите на получените продукти **215-217** не се наблюдават болманови ивици, поради наличието на интензивна ивица за хидроксилната група в състава на карбоксилната група.

Резултатите за конфигурацията на *транс-215* могат да бъдат съпоставени с данните на Алат и сътр., които успешно получават няколко *транс-1*-заместени бензо[а]хинолизидинони, съдържащи амиден фрагмент (Фиг. 14).⁵⁶ Получените от авторите *транс*-съединения показват сходни химични отмествания и константи 3J между Н-1 и Н-11b със *транс-215* в техните ИЧ спектри не са регистрирани болманови ивици.



Фигура 14

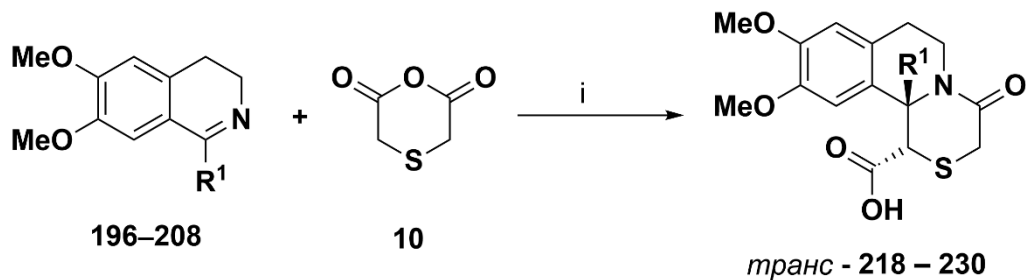
Рентгеноструктурният анализ на съединенията, получени от Алат и сътр.⁵⁶ е сходен с направените изводи за структурата и конфигурацията на *транс-215* (Фиг. 12). Пръстен В възприема усукана конформация, разполагайки въглеродният атом С-6 извън равнината на бензеновият пръстен. Етиловата група при С-1 е в екваториална позиция, а Н-11b и Н-1 са в приблизително антиперипланарно разположение. Пръстен С притежава планарна геометрия около азотния атом поради спрежение между азотния атом и съседната карбонилна група (Фиг. 15).



Фигура 15ⁱ

1.2. Реакции между тиодиоцетен анхидрид и имини **196-208**

Проведени бяха изследвания между серия 1-арил-3,4-дихидроизохинолини **196-208** и анхидрида **10** с цел получаване на [1,4]тиазино[3,4-а]изохинолин карбоксилни киселини, съдържащи ангуларен арилов заместител. В допълнение очакваните продукти съдържат 1-арилтетраhydroизохинолинов фрагмент в структурата си, който се среща в съединения, проявяващи анти-ХИВ, антималярийна и антиконвулсанта активност (Схема 74).^{57, 58, 59}



(i): ксилен, 120°C, 2-6 ч.

Схема 74

Реакцията между 1-арил заместените 3,4-дихидроизохинолини **196-208** и тиодиоцетния анхидрид **10** би довела до сярна-съдържащи аналози на бензо[а]хинолизидиновата система, с ангуларен арилов заместител на позиция 11b. Според литературни данни, няма алтернативен синтетичен метод за получаване на подобни съединения. Реакционните условия са аналогични на използваните в реакцията между **193-195** и анхидрида **10** – нагряване в сух ксилен и в инертна атмосфера. Ходът на реакцията се проследява чрез ТСХ, до изчерпване на изходния имин **196-208**. Аналогично

ⁱ M.Amat, M.M.M.Santos, O.Bassas, N.Llor, C.Escolano, A.Gomez-Esque, E.Molins, S.M.Allin, V.McKee, J.Bosch CCDC 657377: Experimental Crystal Structure Determination, 2007, DOI: 10.5517/ccq21qj.

на реакцията между тиодиоцетен анхидрид **10** и 1-алкил-3,4-дихидроизохинолини **194** и **195**, продуктът на реакцията е под формата на единствен диастереомер.

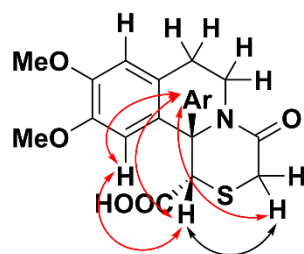
Таблица 4.

С-ие	R ¹	Добив, % ^a	Добив, , % ^b	С-ие	R ¹	Добив, % ^a	Добив, % ^b
218	C ₆ H ₅	54	35	225	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	78	50
219	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	69	52	226	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	89	69
220	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	53	37	227	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	—	—
221	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	49	27	228	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	—	—
222	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	67	38	229	<i>o</i> -IC ₆ H ₄	—	—
223	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	51	32	230	<i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	—	—
224	<i>p</i> -F ₃ CC ₆ H ₄	69	40	231	<i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄	—	—

а) добив след колонна хроматография; б) добив след последваща прекристализация

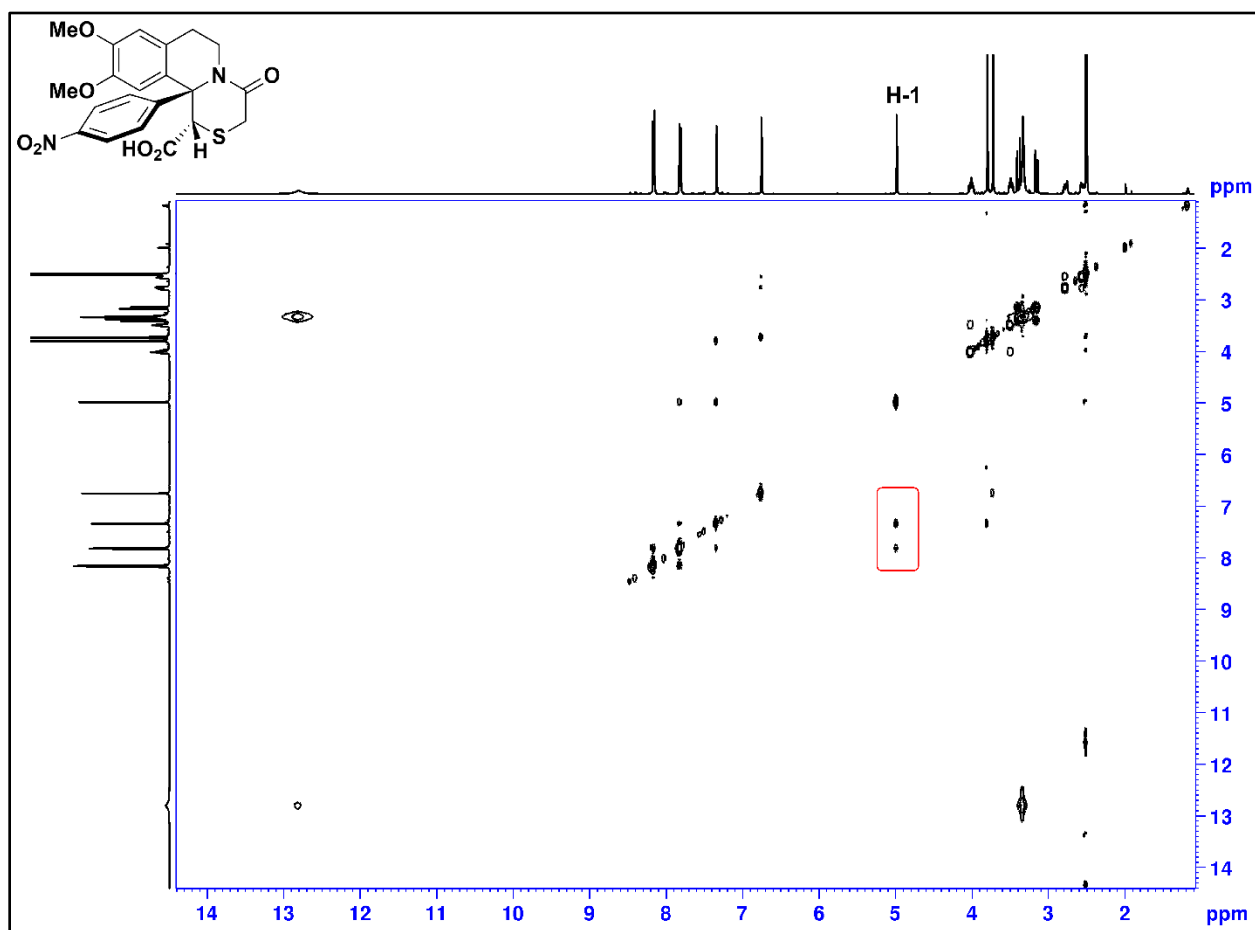
Реакцията между орто-заместените 1-арил-3,4-дихидроизохинолини и тиодиоцетния анхидрид доведоха до получаването на сложни реакционни смеси, от които не бяха изолирани целевите продукти **227–230**. Може да бъде направен изводът, че увеличеният размер на заместителя при 1-ариловия остатък, както и близостта му до реакционния център затруднява протичането на реакцията.

Относителната конфигурация на продуктите **218-226** бе установена посредством NOESY ЯМР спектроскопия, по аналогия с гореобсъжданите **215-217** (Фиг. 16). Всички продукти **218-226** имат кръстосани NOE-сигнали между водородният атом H-1 и водородни атоми от 11b-ариловата група, от където следва, че тези заместители се намират от една и съща страна на пръстенната система (Фиг. 17).



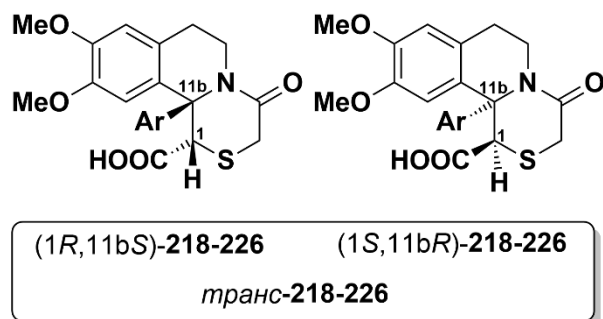
транс 218 - 226

Фигура 16



Фигура 17

Това наблюдение потвърждава очакваната *транс*-относителна конфигурация на карбоксилната група и ариловият заместител. Следователно съединенията **218-226**, са получени под формата на съответните рацемични смеси.



Фигура 18

Механизмът на реакцията между анхидриди и имини не е еднозначно установен и все още е обект на изследвания.⁶⁰⁻⁶⁴ Двете основни хипотези върху механизма включват първоначално *N*-ацилиране, следвано от циклизация или реакция от манихов тип на енолизирания анхидрид и следващо *N*-ацилиране.^{61,63,65-71} Основната разлика между двата реакционни пътя е последователността на образуването на връзките, изграждащи целевия лактамен пръстен (Схема 75).

В реакционния път, включващ реакция от манихов тип, анхидридната енолизация представлява ключов етап, като анхидридите, които могат да енолизират по-лесно се характеризират с по-висока реактивоспособност^{61,63}. Наличието на хетероатоми (напр. S или N) или функционални групи (напр. циано, тиолна, сулфонова и др.) които могат да улеснят процеса на енолизация водят до повишаване на реакционната способност на анхидридите в реакции с имини^{23,61,63,69,72}. Сред използваните анхидриди в настоящото проучване, тиодиоцетният анхидрид се очаква да проявява най-висока реакционна способност, тъй като би могъл да образува най-стабилното енолно производно. Повишената реакционна способност на тиодиоцетния анхидрид е сравнима с реактивоспособността на янтарни и глутарови анхидриди, притежаващи електроноакцептрони заместители в α -позиция^{61,63,67,73}.

Предишни резултати върху реакцията между хомофталов анхидрид и шифови бази показват, че наличието на електронодонорни заместители R^2 (като CH_3 , OCH_3 и $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) на пара-позиция в ароматното ядро улеснява реакцията между тях. На база на тези резултати е предложен механизъм, включващ първоначална иминолиза на анхидрида с участието на имина⁶⁰ (реакционен път *B*, Схема 75).

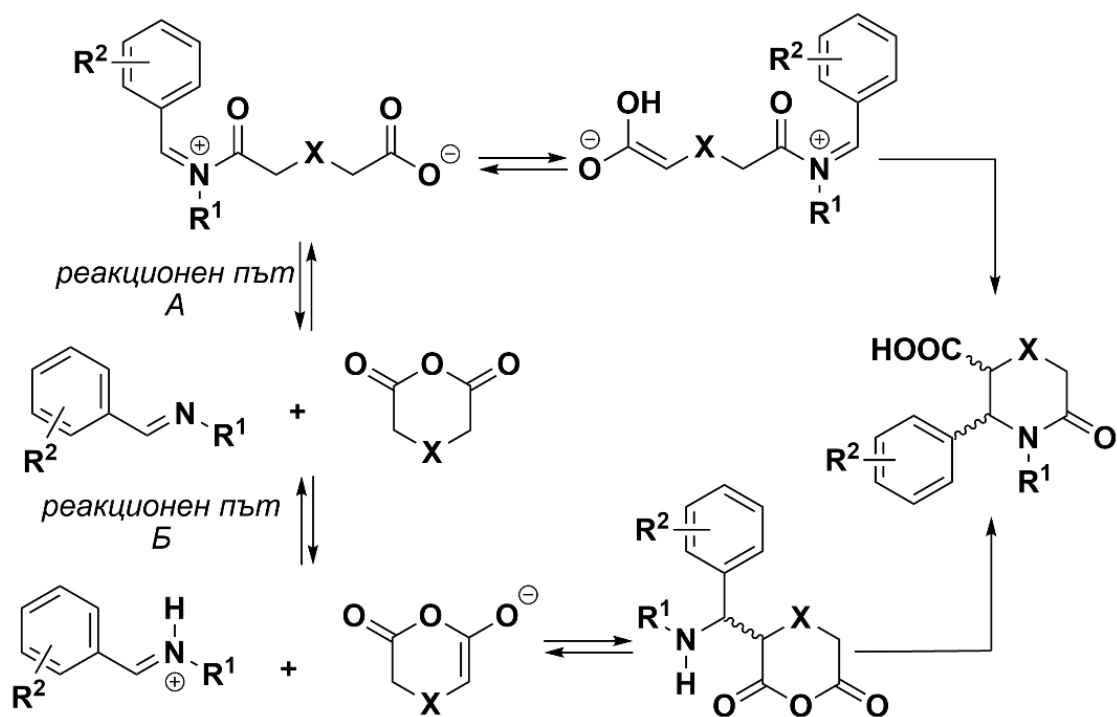
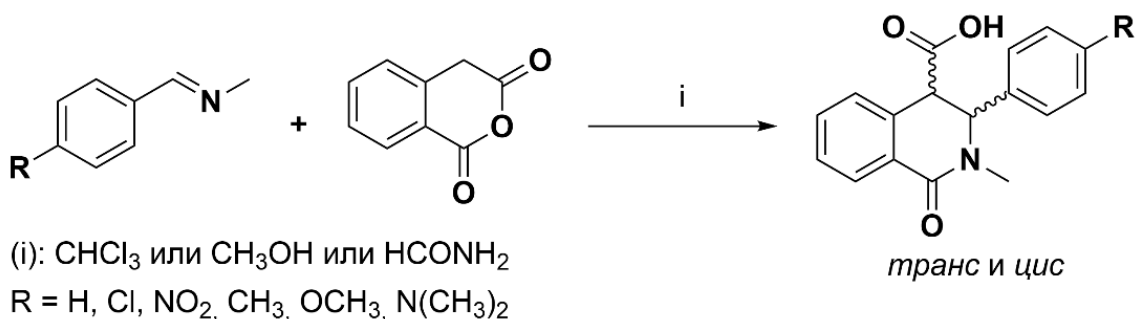
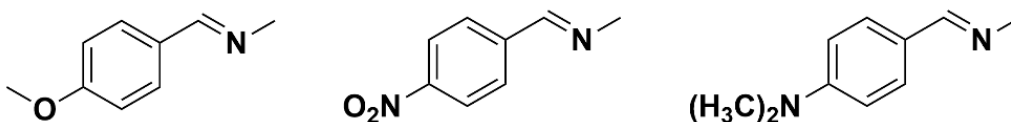


Схема 75

Изходните съединения **201**, **203** и **208** притежават същите фрагменти като шифовите бази, използвани в изследването на реакционната способност на хомофталов анхидрид от Къшман и сътр.⁶⁰, което ни позволява да съпоставим резултатите от двете изследвания (Схема 76). В нашите изследвания се забелязва, че електроноакцепторните заместители във фениловия остатък при C-1 на изходните съединения **196-208** силно благоприятстват протичането на реакцията с тиодиоцетния анхидрид. Най-висока реакционна способност бе проявена от съединенията с групи като *p*-F, *p*-NO₂, *p*-CN, *p*-CF₃. От друга страна, наличието на електронодонорни заместители като *p*-CH₃O води до ниски добиви и удължено реакционно време, а в случая с *p*-(CH₃)₂N не бе отчетено образуването на продукт. Изложените резултати от настоящото изследване показват противоположна тенденция спрямо наличните резултати в литературата⁶⁰ за реакционната способност на хомофталов анхидрид в реакции с шифови бази.



Къшман и сътр., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 907



Пъшев и сътр., *J. Heterocycl. Chem.* **2023**, 60, 513

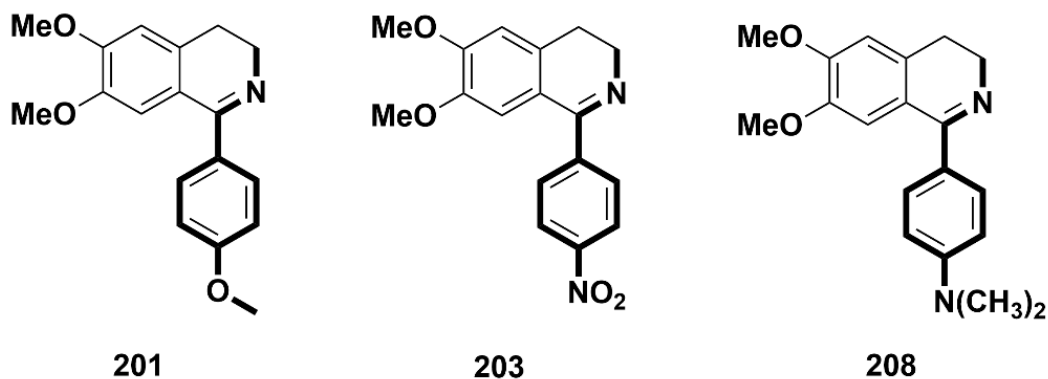


Схема 76

От направените наблюдения върху връзката между структурата на изходния 3,4-дихидроизохинолин и реакционната му способност може да се направи изводът, че механизмът на реакцията включва първоначална енолизация на тиодиоцетния анхидрид, следвана от нуклеофилна атака върху С-1 на 3,4-дихидроизохинолиновия пръстен. Наличието на електронодонорни заместители в ариловата група на изходния имин **196-208** води до намаляване на електрофилния характер на иминовия С-атом и възпрепятства протичането на реакционен път А. В същото време, повишаването на електрофилния характер на С-1 улеснява нуклеофилна атака в тази позиция от енолната форма на анхидрида и следващо образуване на интермедиат от манихов тип **231**, от който се образуват целевите продукти.

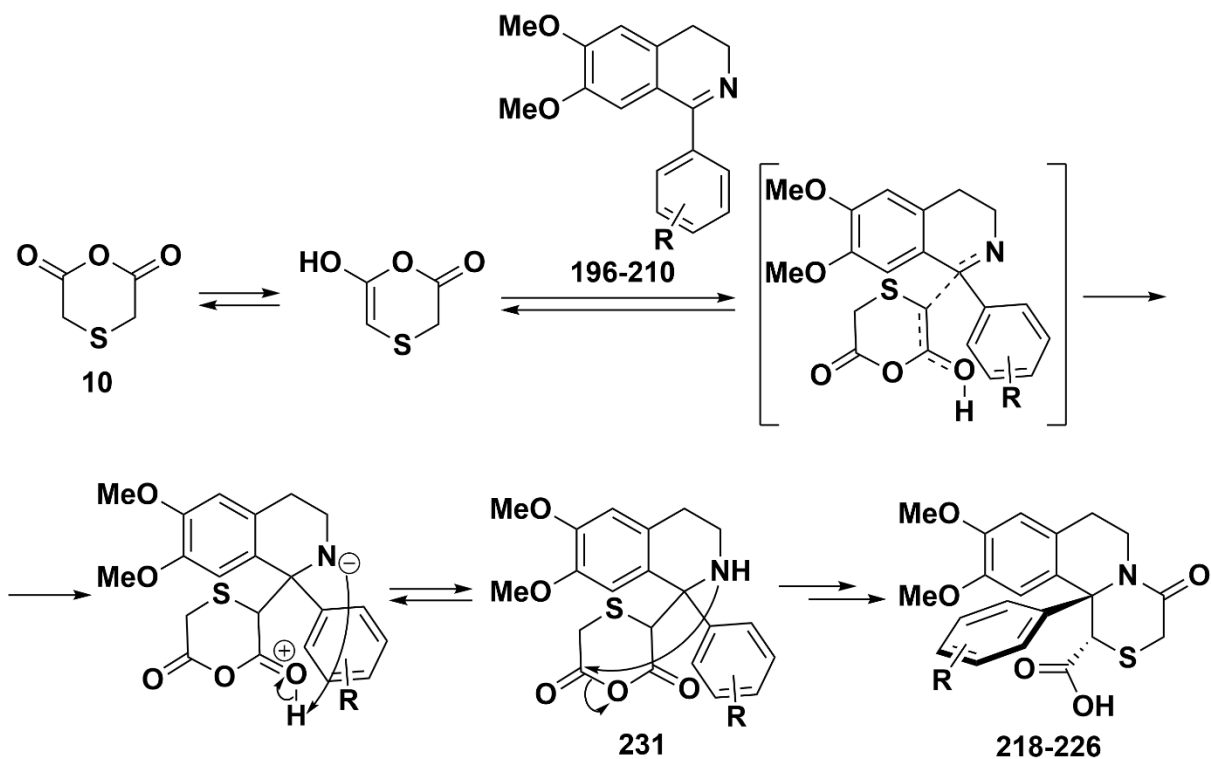


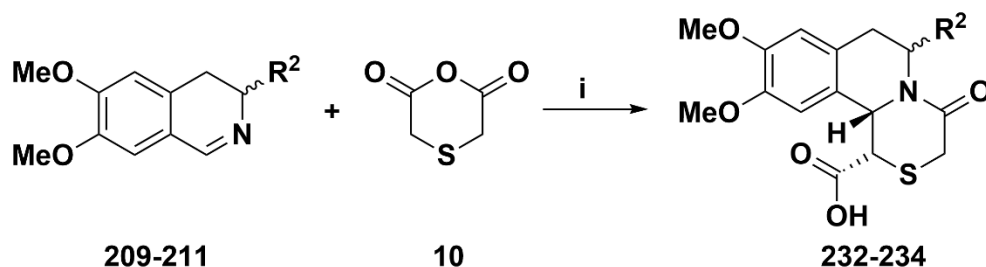
Схема 77

Реакционният път, включващ реакция на Маних е потвърден чрез изчислителни методи, както и изтъкнат като основен реакционен път при взаимодействие между моноциклични анхидриди и различни имини.^{63,74-76} Бакулина и сътр. изолират и описват подобен тип интермедиат в реакцията между хомофталов анхидриди и заместени индоленини.⁶⁴

Успешното протичане на реакцията между **196-204** и анхидрида **10** може да се разглежда като произтичащо от два взаимно допълващи се фактори – повишената електрофилност на иминната двойна връзка, в случаите с наличие на електроноакцепторни групи към ароматното ядро на C-1 и улеснената енолизация на анхидрида **10**. Получените резултати онагледяват неизследвани закономерности в механизма на реакцията между циклични анхидриди и имини. Разработената синтетична методология би могла да се използва за получаване на неописани до този момент сложни хетероциклени системи, с потенциална биологична активност.

1.3. Реакции на тиодиюцетен анхидрид с имини **209-211**

Реакциите между имините **209-211** и тиодиюцетния анхидрид бяха извършени с цел установяване влиянието на допълнителен стереогенен център в молекулата на изходния имин върху хода на реакцията. Имините **209-211** се отличиха с повишена реакционна способност в реакции с анхидрида **10**, в сравнение с имините **193-208**.

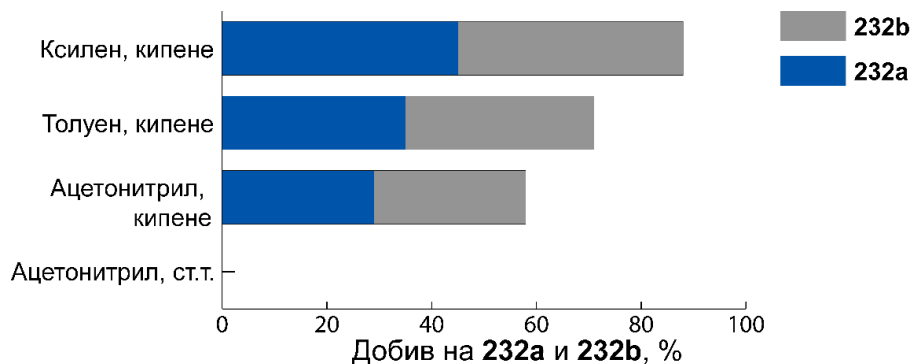


(i): ксилен, 120 °С, инертна атмосфера, 15 мин - 2 ч.

Схема 78

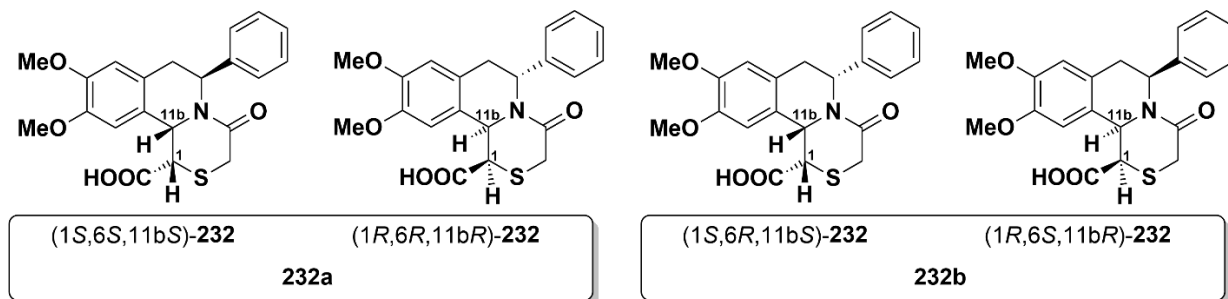
Продуктите на реакцията **232-234** имат три стереоцентра в структурата си – С-1, С-6 и С-11b. В хода на получаването на **232** бяха изолирани два продукта – **232a** и **232b**. Относителната конфигурация при С-1 и С-11b бе определена по аналогия с конфигурацията на *цис*- и *транс*-**215**. И в двете съединения водородните атоми при С-1 и С-11b се разполагат от една и съща страна спрямо равнината на пръстенната система. Съединенията **232a** и **232b** се различават по относителното разположение на фениловата група при С-6 спрямо равнината на пръстена.

Реакцията между **209** и **10** бе проведена в няколко различни разтворителя с цел проверяване на влиянието на температурата на провеждане на реакцията върху добива и съотношението на наблюдаваните продукти. Най-висок добив и кратко реакционно време бе постигнато при провеждане на реакцията в среда от кипящ ксилен. Понижаването на температурата на провеждане на реакцията доведе до понижаване на добива на целевите продукти и до удължаване на реакционното време. Във всички изследвани случаи съотношението между двата диастереомера **232a** и **232b** се запазва същото. Наблюдението е в съответствие с предишни резултати върху реакцията на моноциклични анхидриди и Шифови бази.³⁶



Фигура 19

Относителната конфигурация на стереоцентровете при **232a** и **232b** е показана на Фигура 20. И двата продукта са изолирани под формата на съответните рацемични смеси от енантиомери.



Фигура 20

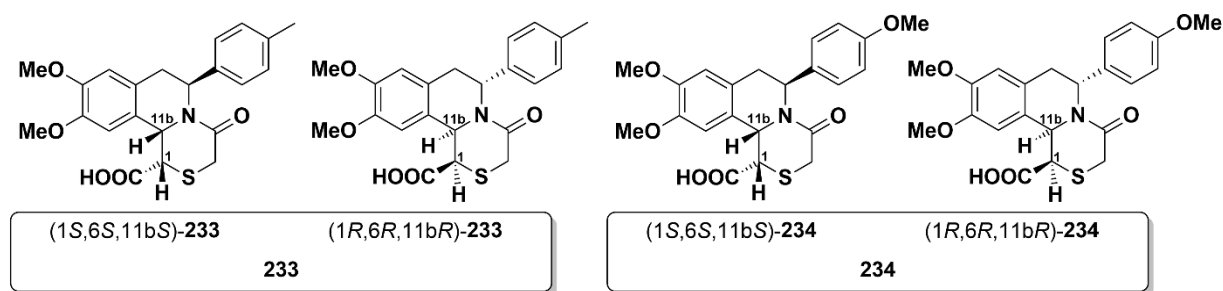
В случая на **233** и **234** бе изолиран само единия възможен диастереомер в чист вид. Опитите за разделяне на двата диастереомера от реакционната смес посредством колонна хроматография доведе до изолиране на смес от двата диастереомера.

Таблица 5.

ЯМР данни и стереохимично отнасяне на **232–234**

Съединение	R ²	Добив, %	H-1, ppm	H-11b, ppm	³ J _{1,11b}	Торзионен ъгъл H1–H11b
232a	C ₆ H ₅	45%	4.36	5.25	3.9	53°
232b	C ₆ H ₅	43%	4.17	5.36	10.7	69°
233	C ₆ H ₄ CH ₃	46%	5.19	4.34	3.9	53°
234	C ₆ H ₄ OCH ₃	43%	5.16	4.35	3.9	53°

Относителната конфигурация на получените продукти **233** и **234** е представена на Фигура 21.



Фигура 21

Във всички получени съединения **232-234** водородните атоми при C-1 и C-11b са разположени от една и съща страна спрямо хетероциклената система.

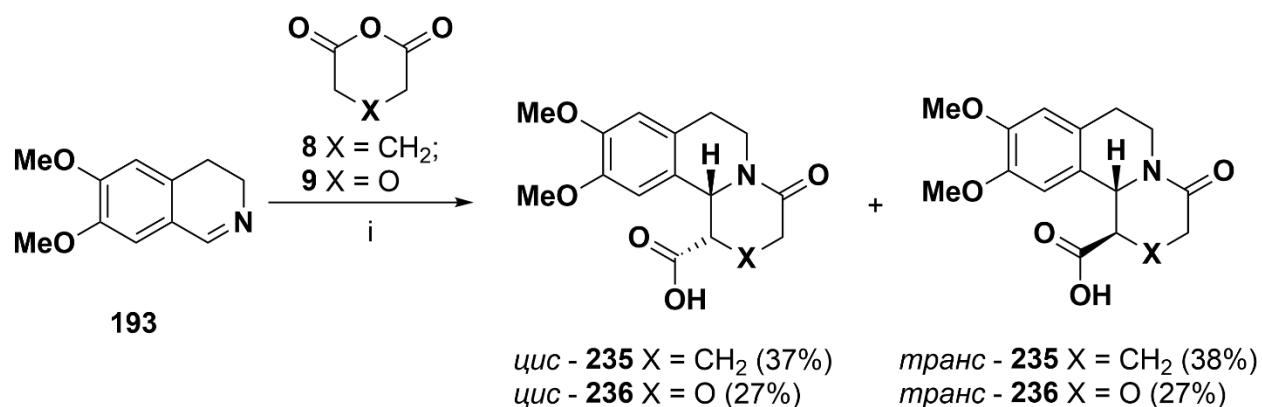
Трите изохинолини **209-211** се отличиха с повишена реакционна способност по отношение на тиодиоцетния анхидрид **10**, като времето за протичане на реакцията бе от 15 минути (в случая с кипящ ксилен) до 2 ч (в случая с кипящ ацетонитрил).

В ход е изследване на цитотоксичността и инхибиращата активност спрямо човешки DPP-IV на съединения **232-234**.

2. Реакции между глутаров **8** и дигликолов анхидрид **9** и циклични имини

2.1. Реакции между глутаров и дигликолов анхидрид с 3,4-дихидроизохинолин **193**

Реакциите между анхидридите **8** и **9** и имините **193-208** бяха извършени по аналогичен начин спрямо изследванията с тиодиоцетен анхидрид **10**. В изследвания на Бурджиев и Станоева върху взаимодействието на глутаров анхидрид **8** с *N*-бензилиденбензиламин е установена нуждата от висока температура за протичане на реакцията, тъй като добивът на целевите лактамни продукти нараства с повишаване на температурата³⁶ (Схема 79).



(i): ксиелн, 120°C, инертна атмосфера, 6 ч.

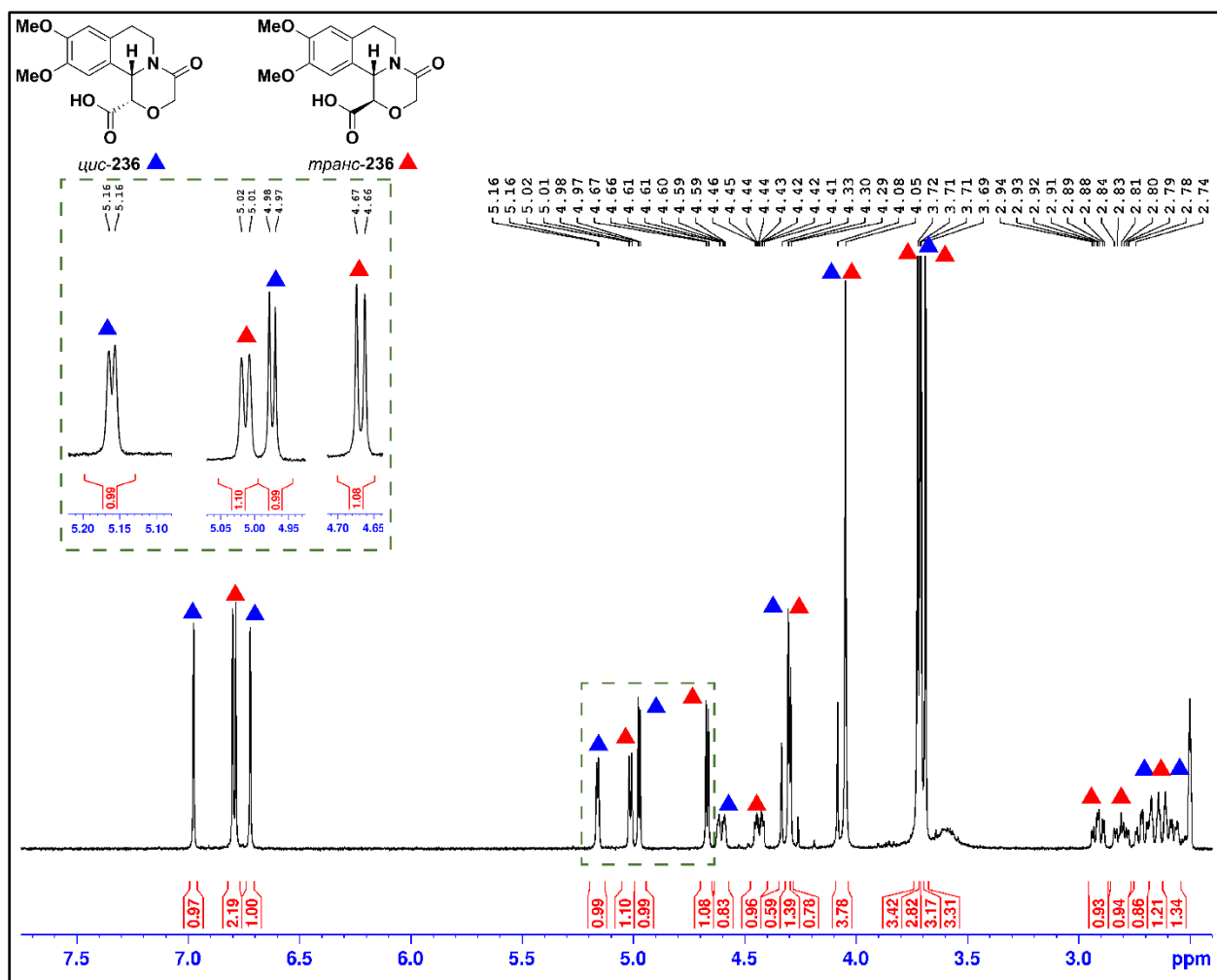
Схема 79

В случая с незаместен 3,4-дихидроизохинолин **193** се наблюдава образуването на двата възможни диастереомера *цис*- и *транс*-**235** и **236**. Посредством ¹H-ЯМР спектроскопия на суровата реакционна смес, бе определено диастереомерното съотношение на получените продукти. Полученият ¹H-ЯМР спектър на реакционната смес от синтеза на *цис*- и *транс*-**236** е представен на Фигура 22. Сигналите в спектъра са обозначени спрямо съответния диастереомер, за когото се отнасят.

От там бе потвърдено наблюдението, че диастереомерното отношение отново е 1:1, аналогично на образуването на *цис* и *транс*-**215**. Диастереомерната смес бе подложена на колонохроматографско изследване, което позволи разделянето на *цис*- и *транс*-**235** и **236**. Получените диастереомерни продукти **235** и **236** бяха допълнително прекристализирани из етилацетат.

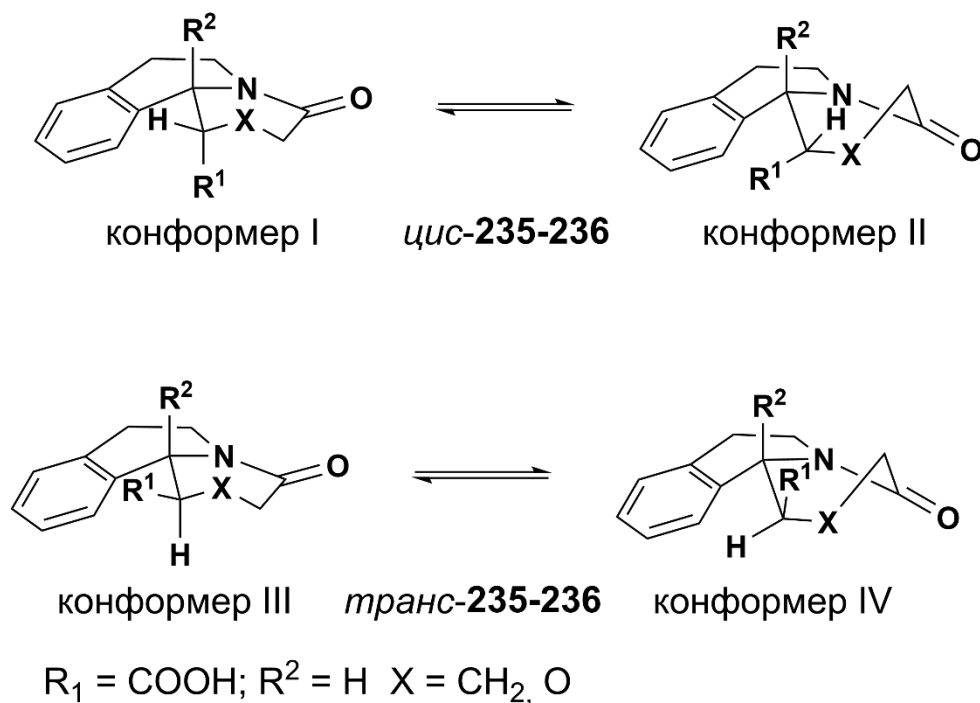
Таблица 6.
ЯМР данни и стереохимично отнасяне на **215**, **232** и **233**

Съединение	X	H-1, ppm	H-11 _b , ppm	$^3J_{1,11b}$	Торзионен ъгъл H1-H11b
<i>цис</i> -235	CH ₂	4.64 m	4.84 d	4.2 Hz	51°
<i>транс</i> -235	CH ₂	3.10 ddd	4.93 d	7.1 Hz	145°
<i>цис</i> -236	O	4.96 d	5.16 d	4.2 Hz	54°
<i>транс</i> -236	O	5.03 d	4.73 d	5.7 Hz	147°
<i>цис</i> -215	S	4.54 d	5.08 d	4.0 Hz	52°
<i>транс</i> -215	S	3.55 d	5.05 d	10.3 Hz	175°



Фигура 22

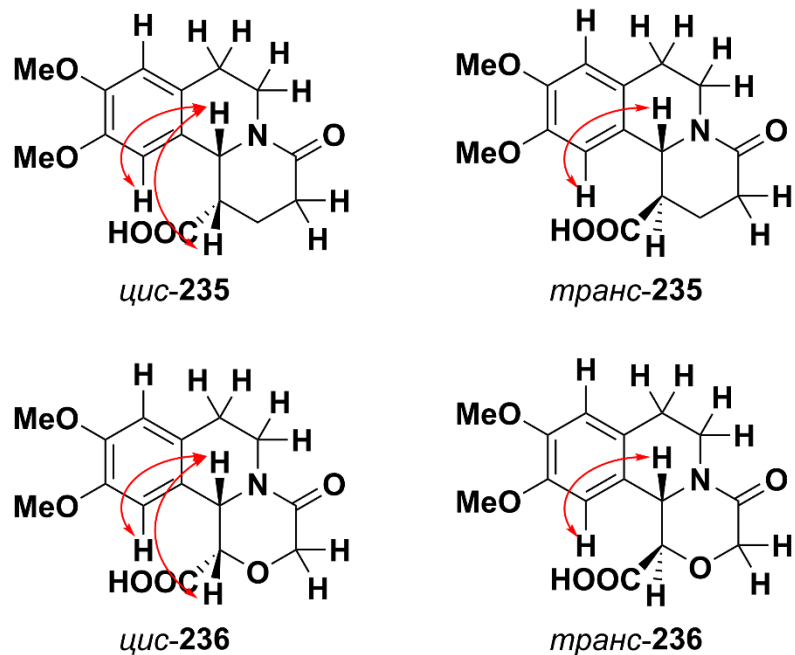
От данните в Таблица 6 се вижда, че *цис*-диастереомерните киселини **215**, **235** и **236** притежават близки стойности на константите $^3J_{1,11b}$ (от 4.0 до 4.2 Hz), съответстващи на торзионни ъгли 51–54°. Това може да бъде отдадено на понижена конформационна подвижност на *цис*-диастереомерите. В спектрите на *транс*-киселините **215**, **235** и **236** се наблюдават $^3J_{1,11b}$ със стойности в по-широк интервал: 5.7 до 10.3 Hz. Съответстващите им торзионни ъгли са 145–175°, което може да се обясни с повишена конформационна подвижност на *транс*-**215**, **235** и **236** (Фиг. 23).



Фигура 23

Относителната конфигурация на продуктите **235–236** бе потвърдена посредством NOESY спектроскопия. В спектрите на съединенията *цис*-**235-236** се наблюдават NOE-сигнали между *цис*-разположените водородни атоми при C-11b и H-1, каквито не се наблюдават в случая на техните *транс*-аналози (Фиг. 24).

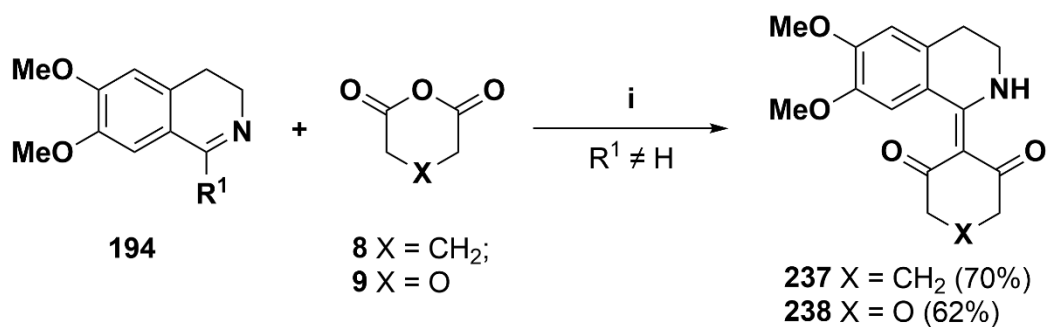
Получаването на метиловия естер на киселината (-)-*транс*-**235** по алтернативен метод е описано в литературата⁷⁷. Неговият 1H-ЯМР спектър е сходен с този на описаната от нас киселина *транс*-**235**.



Фигура 24

2.2. Реакции между глутаров и дигликолов анхидрид с 1-алкил-3,4-дихидроизохинолин **194**

Реакциите на **8** и **9** с 1-метил-3,4-дихидроизохинолина **194** доведоха до получаване на продуктите **237** и **238**, съдържащи экзоциклична двойна връзка. Няма данни в литературата за образуване на подобни съединения в реакции между имини и циклични анхидриди⁷⁸ (Схема 80).

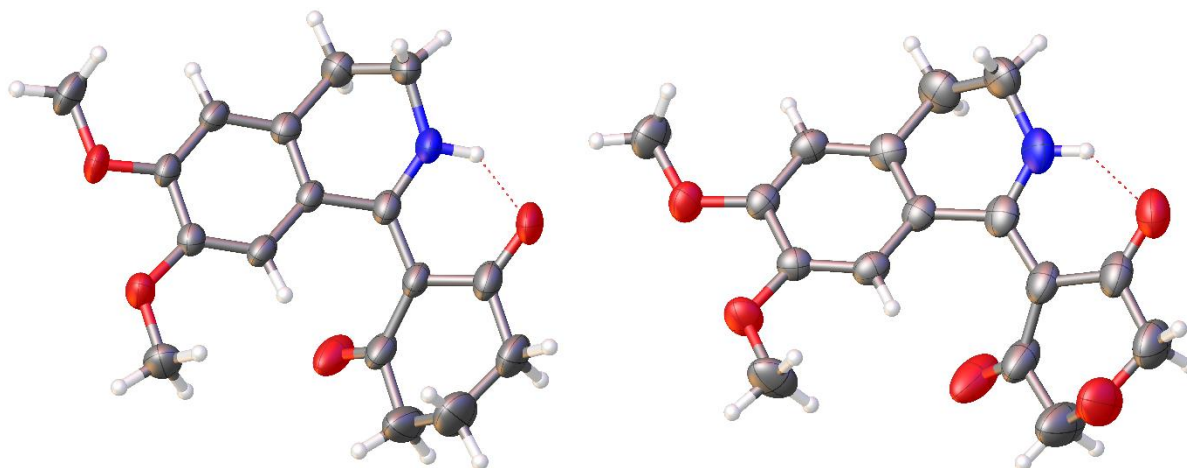


(i): ксилен, 120 °C, инертна атомсфера, 6 ч.

Схема 80

Структурата на съединения **237** и **238** бяха потвърдени чрез ИЧ спектроскопия, едно- и двумерни ЯМР техники, както и чрез рентгеноструктурен анализ на монокристална проба (Фиг. 25). Кристалографските данни и оптимизираните структури на **237** и **238** могат

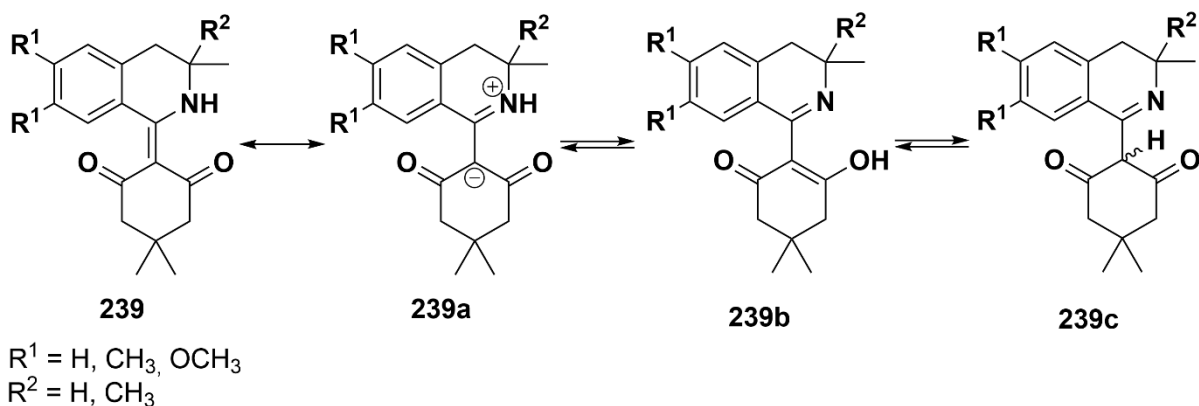
да бъдат свалени от Cambridge Crystallographic Data Centre, номера 1963825 и 1963826, съответно.



Фигура 25

Пиперидиновият пръстен в **237** и **238** е оплоскостен в значителна степен поради наличие на кондензирано ароматно ядро и екзоциклична C=C- връзка. Азотният атом също приема планарна геометрия поради спрежение с екзоцикличната C=C връзка и двете C=O групи, както и заради възникване на вътрешномолекулна водородна връзка между NH-групата и съседните карбонилни кислородни атоми (Фиг. 25).

В литературата са налични данни за структурата и предпочетената конформация в разтвор и в твърдо състояние за производните на 5,5-диметил-2-(3-метил-3,4-дихидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)циклохексан-1,3-дион⁷⁹ **239**. Възможните тавтомерни форми – енамин-дикетон **239**, азометин-енол **239b** и азометин-дикетон **239c**, са представени на Фигура 26. В твърдо състояние **239** съществува под формата на енамин-дикетон тавтомер, което е в съответствие с получените резултати за **237** и **238** (Фиг. 25). В разтворено състояние, равновесието между тавтомерните форми на **239** зависи от природата на разтворителя, като в DMSO-*d*₆ преобладава отново енамин-дикетония тавтомер **239**, което е в съответствие с получените ¹H- и ¹³C-ЯМР спектри на **237** и **238**.



Фигура 26

1-Алкил-заместените 3,4-дихидроизохинолини могат да реагират като въглеродни нуклеофили или като 1,3-С, N-амбидентни нуклеофили с електрофилни частици⁸⁰⁻⁸³. По този начин образуването на съединения **237-238** може да бъде обяснено чрез първоначална нуклеофилна атака на енаминния тавтомер **194a** на 3,4-дихидроизохинолина към карбонилна група от цикличните анхидриди **8** и **9**, следвано от отваряне на анхидридния пръстен. Така полученият заместен 3,4-дихидроизохинолин **240**, който е в равновесие с тавтомерната си форма **240a**, участва в реакция на *б-екзо-триг* циклизация до образуване на продуктите **237** и **238** (Схема 81).

Направените заключения за възможността **194** да реагира като амбидентен нуклеофил, както и следвайки механизъм включващ аналогичен процес на изомеризация, бяха потвърдени в изследвания на Шувалов и сътр. върху реакциите между 3,3-диметилловото производно на **194** и азлактони (Схема 82).⁸⁴

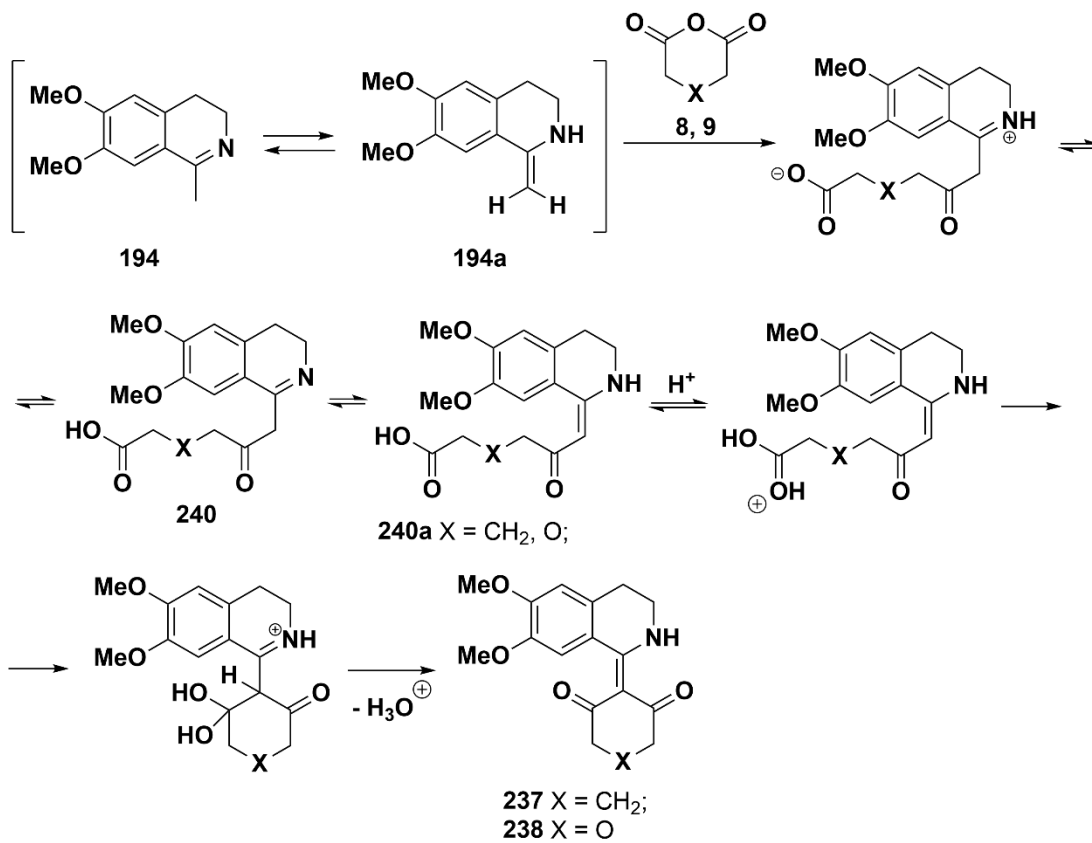


Схема 81

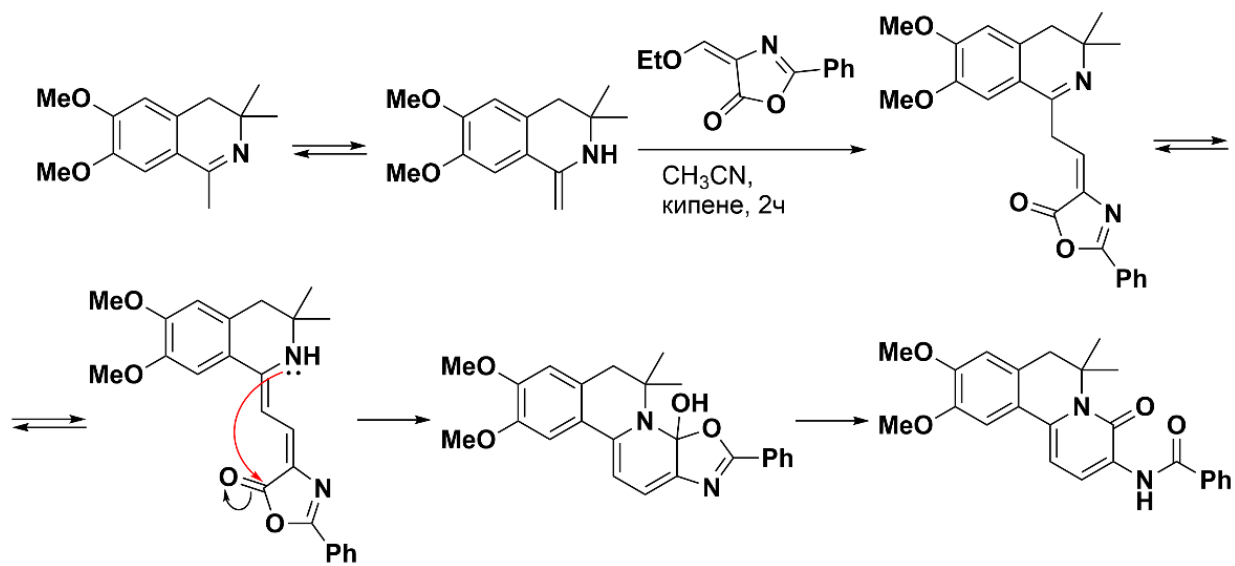
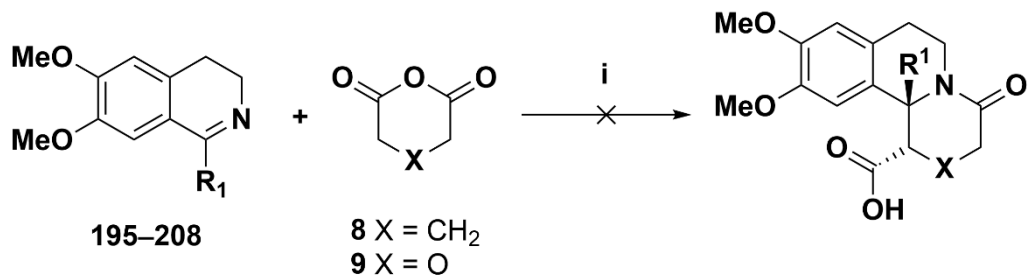


Схема 82

2.3. Реакции между глутаров и дигликолов анхидрид и имини 195-208

Реакциите между имините 195-208 и анхидридите 8 и 9 бяха проведени в същите реакционни условия както предишните експерименти между 193 и 194 с анхидридите 8 и 9.



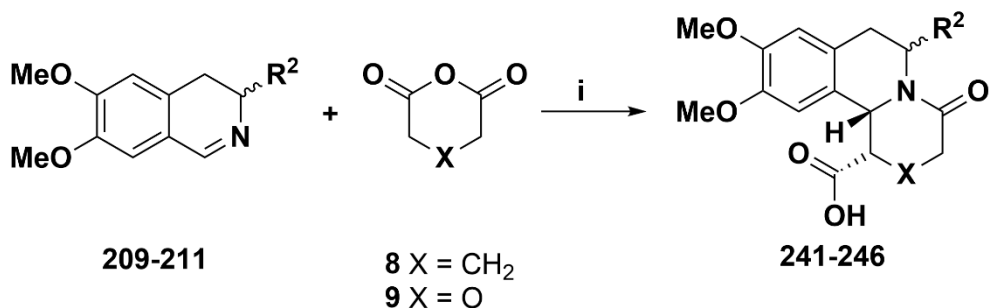
(i): ксилен, 120 °С, инертна атмосфера, 24 ч.

Схема 83

Като резултат бяха получени сложни реакционни смеси, в които присъстваше значително количество нереагирал 3,4-дихидроизохинолин 195-208. Може да бъде направено заключението, че повишеният стеричен обем на заместителя при С-1, в комбинация с понижената реакционна способност на анхидридите 8 и 9 в сравнение с тиодиоцетния анхидрид 10 възпрепятства успешното протичане на реакцията.

2.3.1. Реакции между глутаров и дигликолов анхидрид и имини 209-211

Глутаровият и дигликоловият анхидрид бяха изследвани в реакции с 3,4-дихидроизохинолините 209-211, като показаха повишена реакционна способност също като тиодиоцетния анхидрид. Реакциите бяха проведени в среда от ксилен при 120 °С.



(i): ксилен, 120 °С, инертна атмосфера, 15 мин - 2 ч.

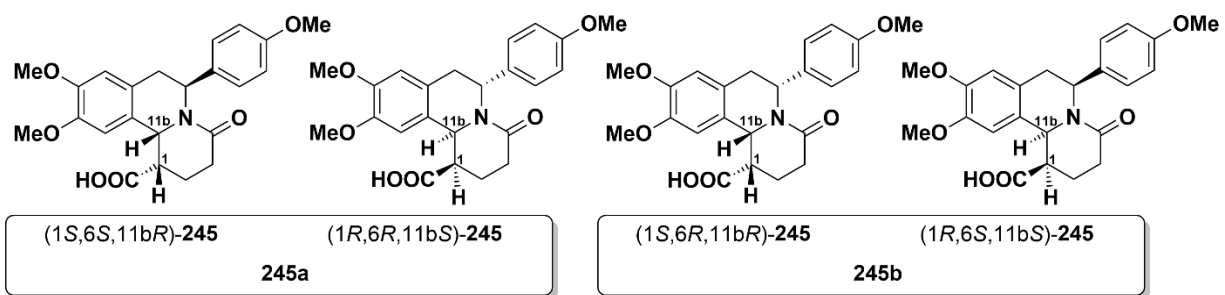
Схема 84

В резултат на взаимодесйтвието между **210** и глутаровия анхидрид **8** бяха изолирани двата диастереомера **245a** и **245b**. В останалите случаи бе успешно изолиран единия диастереомер. Добивът на всички продукти е представен в *Таблица 7*.

Таблица 7.
ЯМР данни и стереохимично отнасяне на **241–246**

Съединение	R ²	X	Добив, %	H-1, ppm	H-11b, ppm	³ J _{1,11b}	Торзионен ъгъл H1– H11b
241	C ₆ H ₅	CH ₂	50%	3.48	4.72	3.9 Hz	65°
242	C ₆ H ₅	O	48%	3.47	5.25	3.5 Hz	72°
243	C ₆ H ₄ CH ₃	CH ₂	49%	3.49	4.68	3.6 Hz	65°
244	C ₆ H ₄ CH ₃	O	47%	5.00	4.97	4.1 Hz	64°
245a	C ₆ H ₄ OCH ₃	CH ₂	43%	3,47	4,64	3 Hz	65°
245b	C ₆ H ₄ OCH ₃	CH ₂	49%	3.19	4.8	6 Hz	38°
246	C ₆ H ₄ OCH ₃	O	45%	3,47	4.64	4 Hz	64°

Изолираните продукти **245a** и **245b** се различават по относителното разположение на ариловият заместител при C-6 на пръстенната система. И при двата диастереомера водородните атоми при C-1 и C-11b са разположени от една и съща страна на хетероциклената системна.



Фигура 27

Относителната конфигурация при **245a** и **245b** бе установена посредством NOESY спектроскопия.

При съединенията **241–244** и **246** бе изолиран само единият възможен диастереомер, съответстващ на **245a** по относителна конфигурация.

3. Реакции между янтарен анхидрид **7** и циклични имини

3.1. Реакции между янтарен анхидрид и имини **193-194**

Реакциите с участието на янтарен анхидрид **7** с Шифови бази са описани за пръв път от Кастаньоли и Къшман^{85,86}. В предишни изследвания на Бурджиев и Станоева е представено получаването и по-нататъшните модификации на полизаместени пиролидинони, получени чрез взаимодействие между янтарен анхидрид и ациклични имини³⁷.

Янтарният анхидрид **7** проявява сходна реакционна способност с анхидридите **8** и **9** в реакции с циклични имини. Реакциите между имините **193-194** и янтарният анхидрид **7** са проведени по аналогия с предишни изследвания на колектива³⁷ (Схема 85).

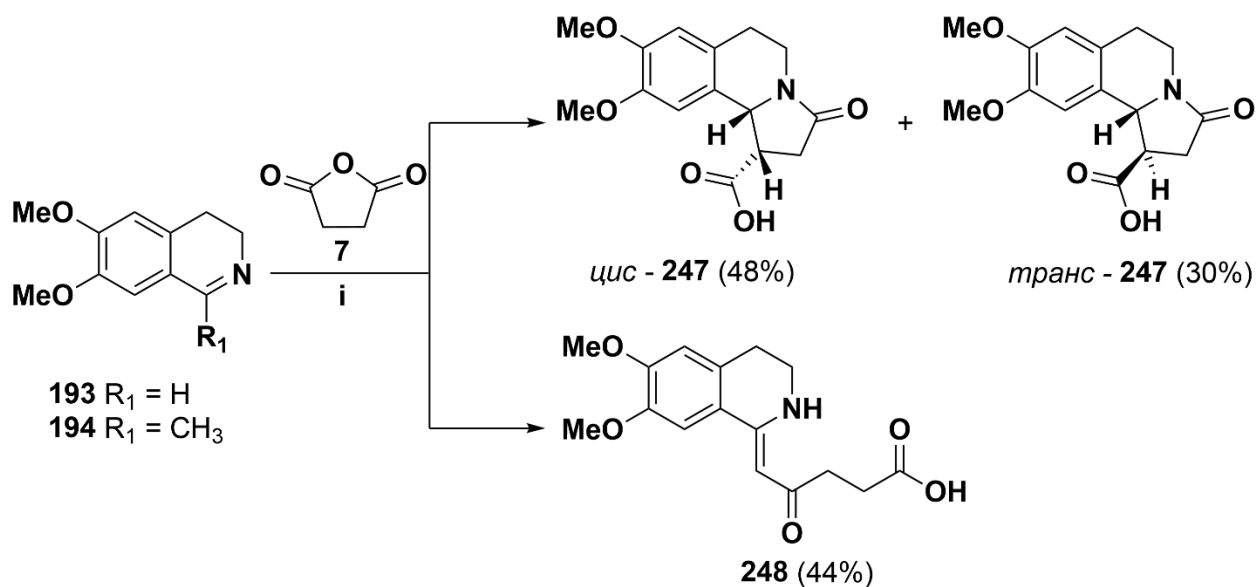
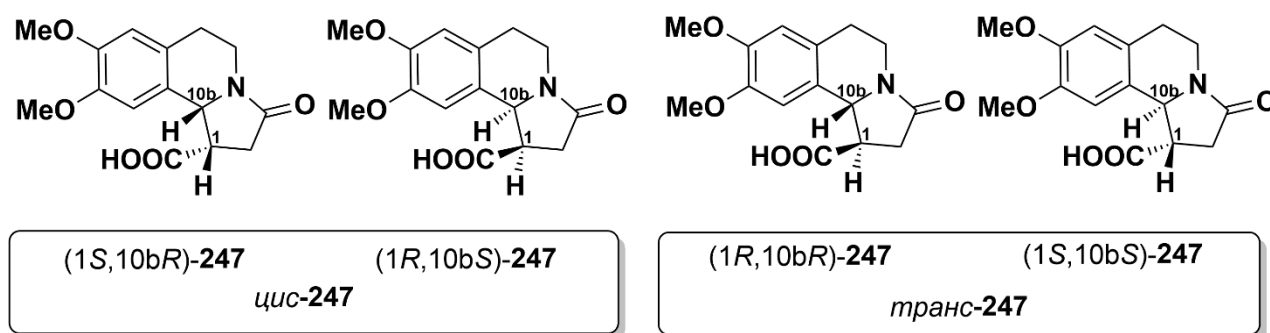


Схема 85

Ходът на изследваните реакции се следи посредством ТСХ, по изразходване на изходния имин **193-194**. В хода на реакцията се образуват два стереоцентра – при С-10b и С-1. След приключване на реакцията реакционната смес бе изпарена до сухо под вакуум и получената сурова смес от продукти бе изследвана посредством ¹H-ЯМР спектроскопия. По този начин бе определено, че продуктите *цис*- и *транс*-**247** се получават в съотношение 1:1. Получената диастереомерна смес бе разделена посредством колонна хроматография

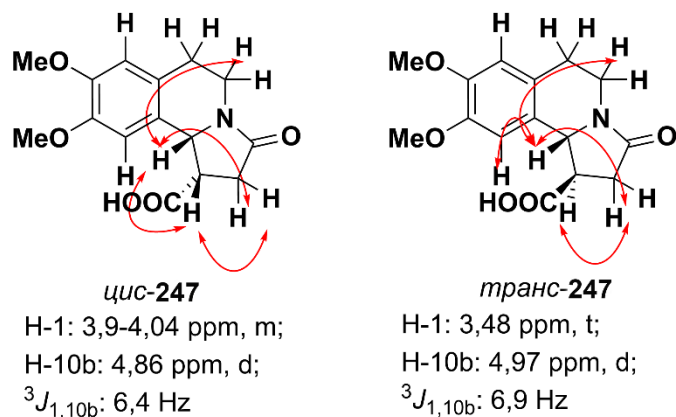
за изолиране на индивидуалните диастереомери *цис*- и *транс*-пироло[2,1-а]изохинолин **247**. Относителната конфигурация на получените продукти **247** е предствена на Фигура 28.



Фигура 28

Стереохимичното отнасяне на изомерните продукти **247** бе извършено посредством NOESY ЯМР спектроскопия. В спектъра на *цис*-**247** се наблюдават отчетливи кръстосани NOE сигнали между водородните атоми H-10b и H-1. Подобни сигнали не могат да се открият в спектъра на *транс*-**247** (Фиг. 29).

Допълнително потвърждение за направените изводи върху стереохимията на *цис*- и *транс*-**247** бе потърсено във вициналните константи на спин-спиново взаимодействие между водородните атоми H-10b и H-1. В ¹H-ЯМР спектрите на *цис*- и *транс*-**247** наблюдаваните константи на спин-спиново взаимодействие ³J_{1,10b} показаха близки стойности – 6.4 Hz за *цис*-**247** и 6.9 Hz за *транс*-**247**. Това доведе до затруднения в определянето на конфигурацията на съединенията въз основа единствено на константите на спин-спиново взаимодействие. Въпреки това, взимайки предвид получените резултати от NOESY-ЯМР спектрите на двата диастереомера, относителната конфигурация на съединението **247**, което проявява ³J_{1,10b} от 6.4 Hz бе определена като *цис*, докато конфигурацията на изомерът му с ³J_{1,10b} от 6.9 Hz бе обозначена като *транс* (Фиг. 29).



Фигура 29

Реакцията между 1-метил-3,4-дихидроизохинолина **194** и янтарния анхидрид бе проведена по аналогия с реакцията между незаместения дихидроизохинолин **193** и янтарния анхидрид. Реакцията между 1-метил-3,4-дихидроизохинолина **194** и янтарния анхидрид води до получаване на продукт, съдържащ ацикличен заместител свързан с екзоциклична двойна връзка към тетраhydroизохинолиново ядро **248**. Структурата на **248** бе доказана чрез използване на едно- и двумерни ЯМР техники, ИЧ спектроскопия и масспектрометрия с висока разделителна способност.

Образуването на продукт **248** следва същия механизъм като формирането на продуктите **237** и **238**, започващ с енолизация на 1-метил-3,4-дихидроизохинолина **194** и отваряне на анхидридният пръстен на **7**. В случаите с участието на глутаров **8** и дигликолов анхидрид **9**, циклизацията до **237** и **238** протича като 6-екзо-триг процес, който е разрешен според правилата на Болдуин. Когато в процеса се използва янтарен анхидрид **7**, циклизацията спада към 5-екзо-триг процесите, които са разрешени при условие, че атакуващата частица заеме ъгъла на Бюрги-Дюниц. От тук може да бъде направено заключението, че циклизацията на **248** не може да се осъществи поради по-малката дължина на страничната верига, откъдето идва и невъзможността да се реализира необходимият ъгъл на нуклеофилна атака (Схема 86).

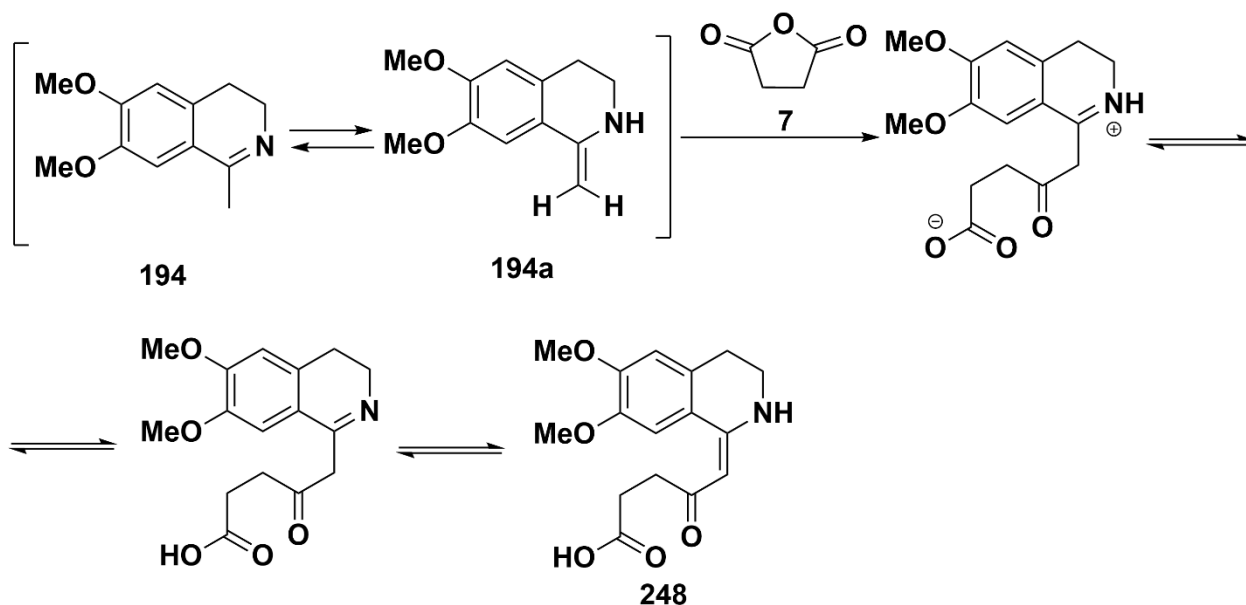
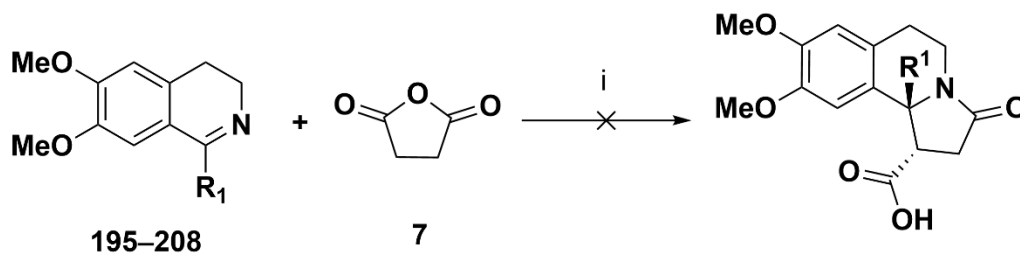


Схема 86

Направените изследвания са едно от първите проучвания върху реакционната способност на янтарен анхидрид с циклични имини. Получените резултати за реакционната способност на моноцикличните анхидриди **7-10** и имините **193-195** бяха включени в наскоро публикувана обзорна статия върху реакциите между анхидриди и имини⁷⁸.

3.2. Реакции между янтарен анхидрид и имини **195-208**

Реакциите между янтарния анхидрид и имините **195-208** бяха проведени по същия начин като описаните по-горе взаимодействия.



(i): ксилен, 120 °C, инертна атмосфера, 24 ч.

Схема 87

По подобие на взаимодействието между анхидридите **8** и **9** и имините **195-208**, в хода на взаимодействията бяха получени сложни реакционни смеси, от които не бе възможно

изолирането на основен продукт. Също така бе забелязано наличието на значително количество нереагирал изходен имин дори и след реакционно време от 24 ч. Наблюденията допълнително показват сходствата в реакционната способност между янтарния анхидрид **7** и глутаровия **8** и дигликоловия анхидрид **9**.

ОБОБЩЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Разработен е нов, едностадийен метод за получаване на съединения, съдържащи бензо[а]хинолизидинова пръстенна система, от достъпни изходни съединения – моноциклични анхидриди (глутаров, дигликолов, тиодигликолов и янтарен) и заместени 3,4-дихидроизохинолинови производни. Предложеният метод за синтез дава възможност за получаване и на кислород- и сяра-съдържащи аналози на гореспоменатата хетероциклена система с потенциална биологична активност.
2. За пръв път бе наблюдавано образуването на продукти, съдържащи екзоциклична двойна връзка към тетраhydroизохинолинов пръстен, в хода на циклоприсъединителни реакции между анхидриди и имини. Предложен бе и реакционен механизъм, обясняващ получаването на продуктите.
3. Установено е, че стереселективността на реакцията зависи от стеричния обем на заместителя при С-1 в 3,4-дихидроизохинолиновия пръстен. С нарастване на стеричния му обем, реакционната способност на изходния 3,4-дихидроизохинолин се понижава, но в хода на реакцията му с анхидрид се получава продукт под формата на единствен диастереомер.
4. Установена бе корелация между наличието на електроноакцепторни заместители в близост до реакционния център и наблюдаваната реакционна способност на 1-арил-3,4-дихидроизохинолини в реакции с тиодиоцетен анхидрид. Наблюдаваната корелация не е описвана в литературата и предполага реакционен механизъм, включващ енолизация на анхидридният компонент и следваща нуклеофилна атака към иминната връзка в 3,4-дихидроизохинолиновия пръстен.
5. Получени бяха неописани в литературата сярасъдържащи аналози на бензо[а]хинолизидиновата система, съдържащи ангуларен фенилов заместител под формата на единствен диастереомер. Структурата на всички синтезирани съединения е еднозначно доказана посредством спектрални методи, елементни анализи, маспектри с висока разделителна способност, а в три от случаите и с рентгеноструктурен анализ.
6. Относителната конфигурация на получените съединения бе определена посредством константите на спин-спиново взаимодействие от ¹H-ЯМР спектрите им, като диедричният ъгъл бе изчислен чрез уравнението на Карплъс. Допълнително стереохимията бе доказана чрез NOESY-ЯМР спектроскопия, а в случая на едно от съединенията – и с рентгеноструктурен анализ.

7. Изследвана бе реакционната способност на 3,4-дихидроизохинолини, съдържащи допълнителен стереоцентър в молекулата в реакции с избраните моноциклени анхидриди. За целта бяха използвани 3-арил-заместени 3,4-дихидроизохинолини, които показаха висока реакционна способност в реакции с анхидриди, както и диастереоселективност в хода на реакцията.

Част от резултатите, получени при разработване на дисертацията, са отразени в следните публикации и научни форуми:

Публикувани статии:

- 1) Pashev, A.; Burdzhiev, N.; Stanoeva, E, Novel angularly substituted [1,4]thiazino[3,4-a]isoquinoline carboxylic acids prepared by cyclic imine-cyclic anhydride reaction, *J. Heterocycl. Chem.* 2023, 60(3), 513;
- 2) Pashev, A.; Burdzhiev, N.; Stanoeva, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1456–1464, **забелязани цитати – 6 броя**

Участия в научни форуми (избрани):

- 1) IX-та Национална конференция по химия (Наука и технология за по-добър живот), София, България, 29.09-01.10.2016 год.;
- 2) XVI Национална конференция по химия, София, България, 17.05.-19.05.2017 г.
- 3) Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Linz, Austria, 30.08-02.09.2017 год.;
- 4) 19th Tetrahedron Symposium, Riva del Garda, Italy, 26.06.-29.06.2018 год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garrido Montalban, A. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011; pp. 299-339.
2. Takada, K.; Uehara, T.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 187-193.
3. Spurr, P. R. *Tetrahedron Lett* **1995**, *36*, 2745-2748.
4. Zaarur, N.; Gabai, V. L.; Porco, J. A.; Calderwood, S.; Sherman, M. Y. *Cancer Res* **2006**, *66*, 1783.
5. Guay, D. R. P. *Am J Geriat Pharmacother* **2010**, *8*, 331-373.
6. Meyer, A. C.; Horton, D. B.; Neugebauer, N. M.; Wooters, T. E.; Nickell, J. R.; Dvoskin, L. P.; Bardo, M. T. *Neuropharmacology* **2011**, *61*, 849-856.
7. Lee, L. C.; Vander Borcht, T.; Sherman, P. S.; Frey, K. A.; Kilbourn, M. R. *J Med Chem* **1996**, *39*, 191-196.
8. Akinboye, E. S.; Bakare, O. *The Open Natural Products Journal* **2011**, *4*, 8-15.
9. Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; Zitzmann, N. *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2002**, *1*, 65-75.
10. Mehta, A.; Zitzmann, N.; Rudd, P. M.; Block, T. M.; Dwek, R. A. *FEBS Letters* **1998**, *430*, 17-22.
11. Yang, S.; Xu, M.; Lee, E. M.; Gorshkov, K.; Shiryaev, S. A.; He, S.; Sun, W.; Cheng, Y.-S.; Hu, X.; Tharappel, A. M.; Lu, B.; Pinto, A.; Farhy, C.; Huang, C.-T.; Zhang, Z.; Zhu, W.; Wu, Y.; Zhou, Y.; Song, G.; Zhu, H.; Shamim, K.; Martínez-Romero, C.; García-Sastre, A.; Preston, R. A.; Jayaweera, D. T.; Huang, R.; Huang, W.; Xia, M.; Simeonov, A.; Ming, G.; Qiu, X.; Terskikh, A. V.; Tang, H.; Song, H.; Zheng, W. *Cell Disc* **2018**, *4*, 31.
12. Sauvain, M.; Moretti, C.; Bravo, J.-A.; Callapa, J.; Muñoz, V.; Ruiz, E.; Richard, B.; Le Men-Olivier, L. *Phytotherapy Res* **1996**, *10*, 198-201.
13. Ma, W. W.; Anderson, J. E.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; McLaughlin, J. L.; Hudson, M. S. *J Nat Prod* **1990**, *53*, 1009-1014.
14. Kantamreddi, V. S. S.; Marston, G.; Shnyder, S. D.; Wright, C. W. *Nat Prod Commun* **2018**, *13*, 1283-1285.
15. A, V.; Velayutham, R.; Jayakumari, S.; Selvakannan, A.; Sangeetha, G. *Der Pharma Chemica* **2016**, *18*, 249-256.
16. Sharma, C.; Seo, Y. H. *Molecules* **2018**, *23*, 2757.
17. Schilling, D.; Kühnel, A.; Tetzlaff, F.; Konrad, S.; Multhoff, G. *Cancer Immunol Immunother* **2015**, *64*, 599-608.
18. Boehringer, M.; Fischer, H.; Hennig, M.; Hunziker, D.; Huwyler, J.; Kuhn, B.; Loeffler, B. M.; Luebbers, T.; Mattei, P.; Narquizian, R.; Sebokova, E.; Sprecher, U.; Wessel, H. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1106-1108.
19. Mattei, P.; Boehringer, M.; Di Giorgio, P.; Fischer, H.; Hennig, M.; Huwyler, J.; Koçer, B.; Kuhn, B.; Loeffler, B. M.; MacDonald, A.; Narquizian, R.; Rauber, E.; Sebokova, E.; Sprecher, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1109-1113.
20. Patel, B. D.; Ghatge, M. D. *Eur J Med Chem* **2014**, *74*, 574-605.
21. Havale, S. H.; Pal, M. *Bioorg Med Chem* **2009**, *17*, 1783-1802.
22. Pashev, A. S.; Burdzhiev, N. T.; Stanoeva, E. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 425-467.
23. Gonzalez-Lopez, M.; Shaw, J. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164-189.

24. Stanoeva, E.; Haimova, M.; Ognyanov, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 389-394.
25. Bakalova, S.; Nikolov, P.; Stanoeva, E.; Ognyanov, V.; Haimova, M. *Z Naturforsch A* **1992**, *47*, 521-526.
26. Dar'in, D.; Bakulina, O.; Chizhova, M.; Krasavin, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3930-3933.
27. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. In *Handbook of Heterocyclic Chemistry (Third Edition)*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2010; pp. 797-871.
28. Heravi, M. M.; Khaghaninejad, S.; Nazari, N. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R. Ed.; Academic Press, 2014; pp. 183-234.
29. Avendaño, C.; Menéndez, J. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Eds.; Elsevier: Oxford, 2008; pp. 1-75.
30. Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. In *Organic Reactions*; pp. 74-150.
31. Brodrick, C. I.; Short, W. F. *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1343-1345.
32. Brossi, A.; Dolan, L. A.; Teitel, S. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1977**, *56*, 3.
33. Valenta, V.; Holubek, J.; Svátek, E.; Dlabač, A.; Bartošová, M.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1447-1464.
34. Christopher, J. A.; Atkinson, F. L.; Bax, B. D.; Brown, M. J. B.; Champigny, A. C.; Chuang, T. T.; Jones, E. J.; Mosley, J. E.; Musgrave, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2230-2234.
35. Tan, D. Q.; Atherton, A. L.; Smith, A. J.; Soldi, C.; Hurley, K. A.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T. *Acs Combinatorial Science* **2012**, *14*, 218-223.
36. Burdzhiev, N. T.; Stanoeva, E. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8318-8326.
37. Burdzhiev Nikola, T.; Stanoeva Elena, R. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2008**, *63*, 313-320.
38. Burdzhiev, N.; Stanoeva, E.; Shivachev, B.; Nikolova, R. *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 420-430.
39. Stanoeva, E.; Georgieva, A.; Avramova, S.; Burdzhiev, N.; Lazar, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 130-135.
40. Kóbor, J.; Sohár, P.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4873-4886.
41. Lenz, G. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2201-2207.
42. Kametani, T.; Takahashi, T.; Honda, T.; Ogasawara, K.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 447-450.
43. Yu, C. K.; MacLean, D. B.; Rodrigo, R. G. A.; Manske, R. H. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3673-3678.
44. Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
45. Sugiura, M.; Takao, N.; Iwasa, K.; Sasaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1901-1907.
46. Sugiura, M.; Takao, N.; Iwasa, K.; Sasaki, Y. *Chem Pharm Bull* **1978**, *26*, 1168-1176.
47. Uskokovic, M.; Bruderer, H.; von Planta, C.; Williams, T.; Brossi, A. *J Am Chem Soc* **1964**, *86*, 3364-3367.
48. Bruderer, H.; Baumann, M.; Uskoković, M.; Brossi, A. *Helv Chim Acta* **1964**, *47*, 1852-1860.

49. Crabb, T. A.; Newton, R. F.; Jackson, D. *Chem Rev* **1971**, *71*, 109-126.
50. Fülöp, F.; Bernáth, G.; El-Gharib, M. S.; Kóbor, J.; Sohár, P.; Pelczer, I.; Argay, G.; Kálmán, A. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 803-809.
51. Zalán, Z.; Hetényi, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5287-5295.
52. Van der Eycken, E.; Deroover, G.; Toppet, S. M.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9147-9150.
53. Skolik, J.; Krueger, P. J.; Wiewiorowski, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5439-5456.
54. Crabb, T. A.; Newton, R. F.; Jackson, D. *Chemical Reviews* **1971**, *71*, 109-126.
55. Gribble, G. W.; Nelson, R. B. *J Org Chem* **1973**, *38*, 2831-2834.
56. Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193-5201.
57. Cheng, P.; Huang, N.; Jiang, Z.-Y.; Zhang, Q.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2475-2478.
58. Hanna, J. N.; Ntie-Kang, F.; Kaiser, M.; Brun, R.; Efange, S. M. N. *RSC Advances* **2014**, *4*, 22856-22865.
59. Gitto, R.; De Luca, L.; Ferro, S.; Agnello, S.; Russo, E.; De Sarro, G.; Chimirri, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1602-1605.
60. Cushman, M.; Madaj, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 907-915.
61. Ng, P. Y.; Masse, C. E.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3999-4002.
62. Tang, Y.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3802-3805.
63. Di Maso, M. J.; Snyder, K. M.; Fernandes, F. D.; Pattawong, O.; Tan, D. Q.; Fettinger, J. C.; Cheong, P. H. Y.; Shaw, J. T. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 4794-4801.
64. Bakulina, O.; Ivanov, A.; Suslonov, V.; Dar'in, D.; Krasavin, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1413-1424.
65. Kaneti, J.; Bakalova, S. M.; Pojarlieff, I. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6824-6827.
66. Masse, C. E.; Ng, P. Y.; Fukase, Y.; Sanchez-Rosello, M.; Shaw, J. T. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 293-296.
67. Pattawong, O.; Tan, D. Q.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T.; Cheong, P. H. Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5130-5133.
68. Polyak, D.; Phung, N.; Liu, J.; Barrows, R.; Emge, T. J.; Knapp, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3879-3883.
69. Chizhova, M.; Dar'in, D.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3470-3473.
70. Jarvis, C. L.; Jemal, N. M.; Knapp, S.; Seidel, D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4231-4235.
71. Howard, S. Y.; Di Maso, M. J.; Shimabukuro, K.; Burlow, N. P.; Tan, D. Q.; Fettinger, J. C.; Malig, T. C.; Hein, J. E.; Shaw, J. T. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 11599-11607.
72. Martin, K. S.; Shaw, J. T.; Younai, A. *Anhydride-Based Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2015.
73. Sorto, N. A.; Di Maso, M. J.; Munoz, M. A.; Dougherty, R. J.; Fettinger, J. C.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2601-2610.
74. Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettinger, J. C.; Cheong, P. H. Y.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126-5129.
75. Laws, S. W.; Moore, L. C.; Di Maso, M. J.; Nguyen, Q. N. N.; Tantillo, D. J.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2466-2469.

76. Burlow, N. P.; Howard, S. Y.; Saunders, C. M.; Fettinger, J. C.; Tantillo, D. J.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1046-1049.
77. Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Seidel, T. M.; Suzuki, S.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5859-5871.
78. Ramiro, J. L.; Martínez-Caballero, S.; Neo, A. G.; Díaz, J.; Marcos, C. F. **2023**, *28*, 2654.
79. Davydov, V. V.; Sokol, V. I.; Balebanova, E. V.; ShklyaeV, Y. V.; Zakharov, V. F.; Kuznetsov, S. L.; Zaitsev, B. E. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1995**, *31*, 803-812.
80. Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sizov, A. Y.; Vorontsov, I. I.; ShklyaeV, Y. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3123-3126.
81. Tyutin, V. Y.; Chkanikov, N. D.; ShklyaeV, V. S.; ShklyaeV, Y. V.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1992**, *41*, 1474-1476.
82. Sviridov, V. D.; Chkanikov, N. D.; ShklyaeV, Y. V.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 1405-1405.
83. Sviridov, V. D.; Chkanikov, N. D.; Galakhov, M. V.; ShklyaeV, Y. V.; ShklyaeV, V. S.; Aleksandrov, B. B.; Gavrilov, M. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 1268-1272.
84. Shuvalov, V. Y.; Samsonenko, A. L.; Rozhkova, Y. S.; Morozov, V. V.; ShklyaeV, Y. V.; Fisyuk, A. S. **2021**, *6*, 11265-11269.
85. Castagnoli, N.; Cushman, M. *J Org Chem* **1971**, *36*, 3404-3406.
86. Cushman, M.; Castagnoli, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 440.