



**Мария Валентинова Бъчварова**

**Синтетични трансформации на 2-арил тиазолови и  
бензотиазолови съединения**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен  
„доктор“

област на висше образование – 4. Природни науки, математика и  
информатика; професионално направление – 4.2. Химически науки;  
докторска програма – Органична химия

Научен ръководител  
доц. д-р **Стела Статкова-Абегхе**

**Пловдив  
2026**

Настоящият дисертационен труд е разработен в катедрата по органична химия към Химическия факултет на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“.

Проведените изследвания са реализирани с финансовата подкрепа на Европейската комисия (NextGenerationEU, чрез националния план за възстановяване и устойчивост на Република България), проект – ДУЕКОС BG-RRP-2.004-0001-C01, Д23-ХФ-001 на тема: „Получаване на фитоалексини и техни аналози с потенциал за приложение в растителната защита“ с ръководител доц. д-р Стела Статкова-Абегхе и Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина, ПЕРИМЕД-2” (BG Програма „Изследвания, иновации и дигитализация за интелигентна трансформация“ 2021–2027, съфинансирана от ЕС, договор № BG16RFPR002-1.014-0007).



Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на катедрения съвет към катедра „Органична химия“ при Химическия факултет на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ (Протокол № 395/22.04.2026 г.) и съдържа 145 печатни страници, 92 схеми, 59 фигури, 11 таблици и 264 цитирани литературни източника.

Материалите по защитата са на разположение на заинтересованите лица в Централната библиотека и отдел „Развитие на академичния състав и докторантури“ при Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“.

#### Научно жури:

1. Проф. дхн Марияна Аргирова
2. Проф. д-р Деница Панталеева
3. Проф. д-р Петко Денев
4. Проф. д-р Стоянка Атанасова
5. Доц. д-р Станимир Манолов

## БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам своята искрена признателност и благодарност към моя научен ръководител – доц. д-р Стела Статкова-Абегхе, за оказаното доверие, ценните научни насоки, проявеното търпение и предоставената възможност за изследователска дейност. Нейната подкрепа и висок професионализъм имат съществен принос за успешното завършване на настоящия дисертационен труд.

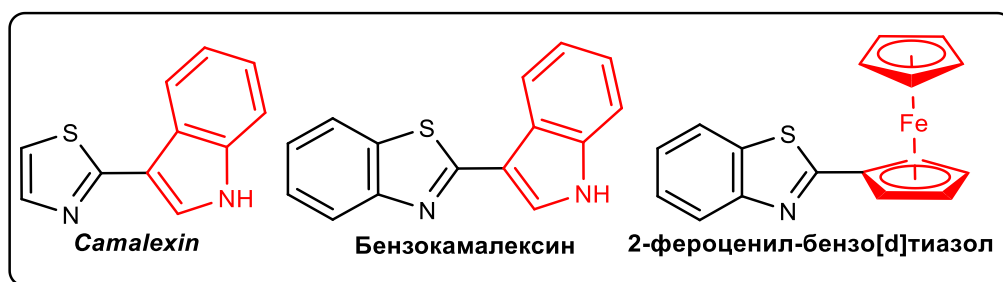
Благодаря, че имах възможност да се включа в научния екип, в който разработих дисертационния си труд, благодаря на гл. ас. д-р Йордан Стремски за ползотворното сътрудничество, ценните насоки и съвместната работа.

Специални благодарности към целия колектив на катедра „Органична химия“, Химическия факултет на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ за създадената благоприятна работна среда, както и за оказаните насоки в процеса на обучение и разработване на дисертационния труд.

Не на последно място, изказвам признателност към моето семейство и приятели за тяхната морална подкрепа, търпение и вяра.

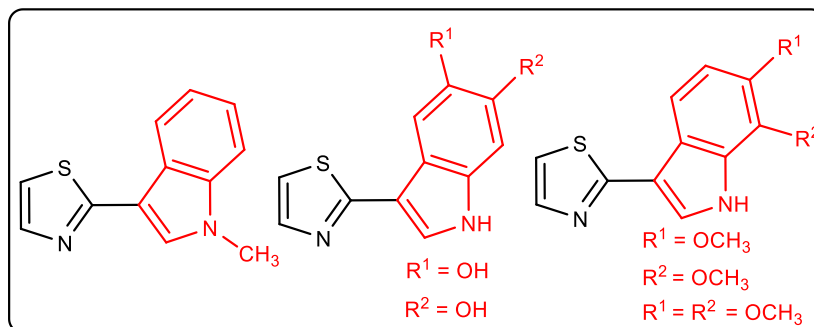
## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Хетероциклените фрагменти са едни от най-често срещаните в редица лекарства с широк спектър от терапевтични приложения. Тиазол и бензотиазол представляват значими фармакофорни ядра в органичния синтез и медицинската химия [1]. Бензотиазоловият пръстен се класифицира като един от „привилегированите фрагменти“ при дизайна и синтеза на биологично активни вещества, противоракови агенти и редица лекарствени продукти [2]. В този контекст, *Camalexin*, бензокамалексин и 2-фероценил-бензо[*d*]тиазол се отличават като важни антитуморни съединения с висок терапевтичен потенциал и специфична биологична активност, **Фигура 1** [3, 4].



**Фигура 1.** Съединения с антитуморна активност.

Интересът към природните индолови фитоалексини нараства, тъй като съединенията от тази група притежават широк спектър от биологични активности: антимикробна, противогъбична, антивирусна, антиоксидантна, противовъзпалителна, ензимно-инхибиторна, антитуморна, антипролиферативна и цитотоксични ефекти. Освен *Camalexin*, изолиран от *Arabidopsis thaliana* и *Camelina sativa*, в последните години са идентифицирани и други негови метоксилирани аналози, изолирани от *Capsella bursa-pastoris* и *Neslia paniculata*. Като ключови метаболити при патогенни взаимодействия са идентифицирани и камалексини, съдържащи хидроксилни групи (**Фигура 2**). Значителното структурно многообразие и биологичната активност, която притежават окси-камалексините ги определят като перспективни обекти за разработка на нови терапевтични съединения.



**Фигура 2.** Природни камалексини.

През 2018 г. от научната група е предложен нов подход за синтез на природния фитоалексин *Camalexin* и негови аналози, чрез въвеждане на

тиазол, имидазол и бензотиазол във фармакофорния индолов фрагмент, прилагайки реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране и последваща окислителна ароматизация [5].

Настоящата работа е естествено продължение на тези изследвания с разширяване обхвата на реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране. Основният фокус на дисертационния труд е върху синтеза на нови 2-арил/хетероарил тиазолови и бензотиазолови съединения, природни камалексини и техни функционализирани аналози с потенциална биологична активност.

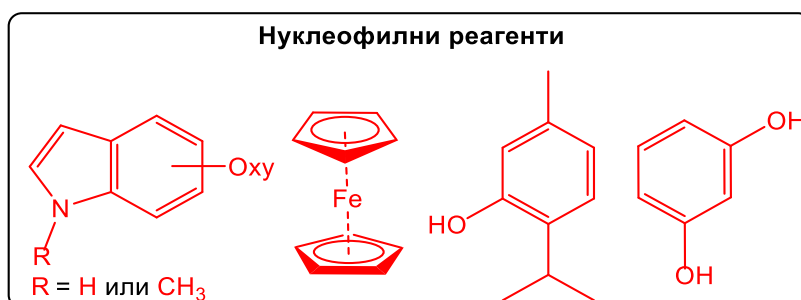
## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Целта на дисертационния труд е разработване на ефективни синтетични подходи за трансформации на 2-арил/хетероарил тиазолови и бензотиазолови съединения с получаване на нови функционализирани аналози на природни и биологично активни съединения.

Формулирани са следните изследователски задачи:

1. Изследване на границите за приложение на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол, 4-метилтиазол, 4,5-диметилтиазол, бензотиазол и алкилхлороформиати в реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на ароматни съединения;
2. Синтез на нови *N*-ацилирани 2-арил/хетероарилбензотиазолини и 2-хетероарилтиазолини;
3. Окислителни трансформации на 2-арил/хетероарилтиазолини и бензотиазолини;
4. Разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на *N*-Трос-2-(3-индолил)-тиазолини;
5. Хроматографско пречистване и спектрална характеристика на получените съединения.

За реализация на поставената цел са използвани различно заместени тиазоли и бензотиазол, които след активиране като *N*-ацилиминиеви реагенти да бъдат функционализирани, чрез реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране. Като нуклеофили са избрани различни активирани ароматни съединения - фeroцен, различно заместени окси-индоли, феноли и др., представени на **Фигура 3**.



**Фигура 3.** Подбрани ароматни нуклеофили.

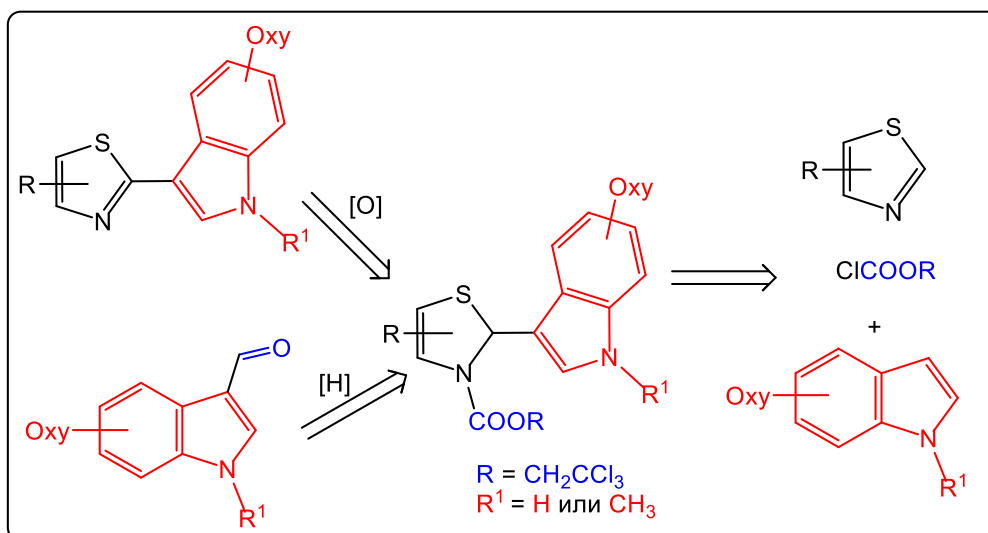


Схема 1. Ретросинтезна схема за получаване на биологично активни съединения.

### III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

#### III. 1. Реакции за амидоалкилиране на фeroцен с *N*-ацилиминиеви реагенти получени от бензотиазол и алкил хлороформиати.

В основата на изследванията стои разработеният „one-pot“ синтетичен подход, при който успешно се амидоалкилират широк спектър ароматни нуклеофили, чрез *in situ* генерирани *N*-ацилиминиеви реагенти от азолови или бензоазолови хетероциклени съединения. През последните години обсегът на този подход е разширен и методологията е приложена успешно за получаване в грамиви количества на биологично активните съединения – *Camalexin* и бензокамалексин, чрез мултикомпонентни реакции на амидоалкилиране на индол и последваща окислителна ароматизация [5]. Чрез този подход успешно са получени и нови кверцетинови, тимолови и карвакролови хибридни молекули. Синтезираните съединения съдържат фармакофор с антитуморно действие, което подчертава потенциалното практическо приложение на метода в медицинската химия.

В този контекст насочихме вниманието си към изследване на фeroцена като нуклеофил в реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране с приложението на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол, 4,5-диметил тиазол, имидазол и бензотиазол. Липсват данни за  $\alpha$ -амидоалкилиране на фeroцен с приложението на *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от различно заместени азолови и бензоазолови съединения.

Стъпвайки на синтетичния опит в научната ни група и публикуваните в литературата подходи за синтез на фeroцен-заместени хетероциклени съединения, фокусът ни бе проучване на възможността за прилагане на нов подход, базиран на „one-pot“  $\alpha$ -амидоалкилиране. Първоначално реакцията на амидоалкилиране на фeroцен, бе изпитана с използването на тиазол и 2,2,2-трихлоретил хлороформиат (Трос-Cl) в 1,2-дихлоретан ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ ).

Провеждайки реакцията при стайна температура за 24 часа, не бе наблюдавано протичане на взаимодействие. Това наложи търсене на подходящи реакционни условия. При кипене на реакционната смес за 2 часа, не бе наблюдавана разлика в протичане на реакция. Същите реакционни условия бяха изпитани и с приложението на имидазол, но това също не доведе до резултат.

При опитите да заменим използвания алкилхлороформиат (Трос-Cl) с киселинни хлориди, например ацетил- и бензоилхлорид взаимодействие също не бе констатирано. Едва при използването на безводен  $AlCl_3$ , като Люисова киселина, бе регистрирано взаимодействие. Спектралните данни на изолирания продукт показаха, че при тези условия протича реакцията на ацилиране по Фридел-Крафтс механизъм, без участието на тиазола. При използване на 4,5-диметилтиазол (**1c**) са получени ацетилфероцен (**3a**) (62 %) и бензоилфероцен (**3b**) (72 %) с добри добиви (Схема 2).

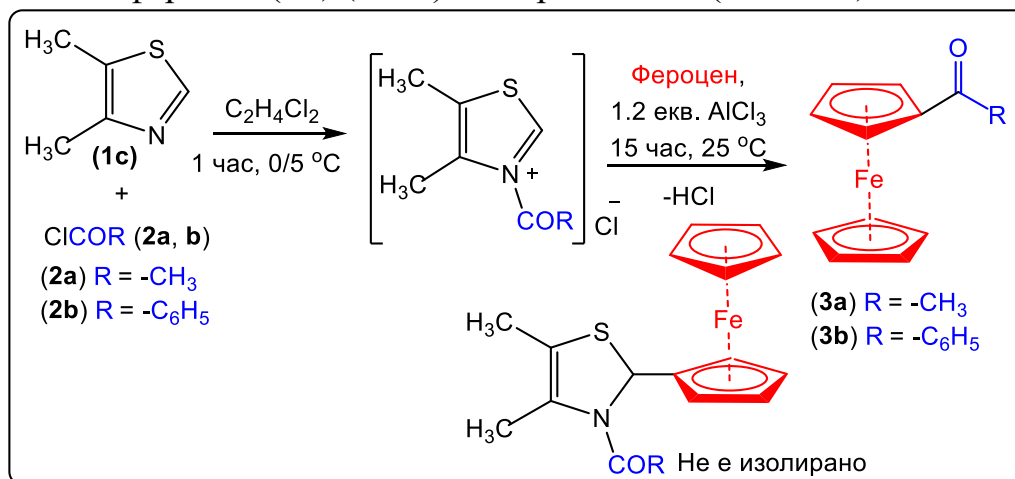


Схема 2. Опити за амидоалкилиране на фероцен в присъствие на безводен  $AlCl_3$ .

Продължихме с опитите за амидоалкилиране на фероцен с *N*-ацилиминиеви реагенти, генерирани *in situ* от бензотиазол. Изследвахме реактивоспособността на *N*-ацилиминиеви йони, получени от бензотиазол и киселинните хлориди: ацетилхлорид, бензоилхлорид, и избрани алкилхлороформиати – метилхлороформиат, етилхлороформиат и 2,2,2-трихлороетилхлороформиат (Трос-Cl). Установихме, че *N*-ацилиминиевите реагенти, получени с участие на алкилхлороформиати са по-ефективни за амидоалкилиране на фероцен при кипене в 1,2-дихлоретан. В останалите случаи реакция не протича (Схема 3). При използване на еквимоларни количества от реактантите, при тези условия се наблюдава получаване на два продукта, единият от които е основен. Реакционните условия са представени на Таблица 1.

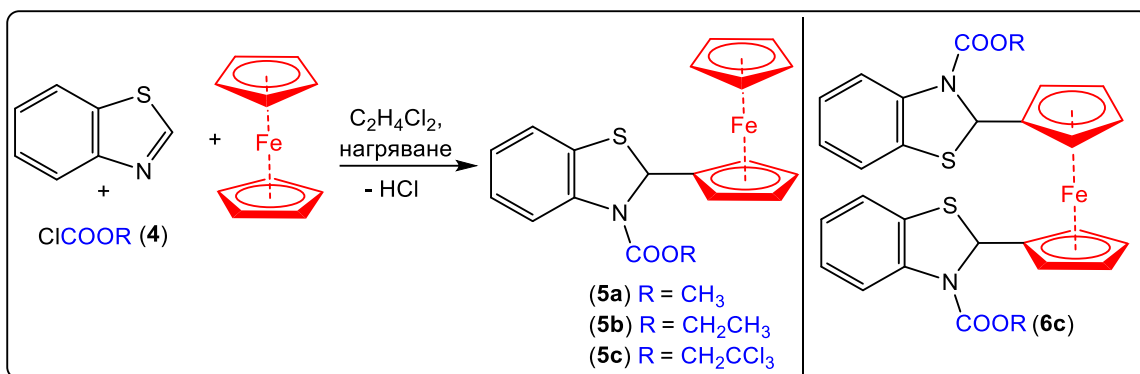


Схема 3.  $\alpha$ -Амидоалкилиране на фероцен и получаване на продукти (5a–c).

Различните реакционни условия са представени като методи **A** и **B**. При реакционни условия **A**: молно съотношение е 1:1 и реакционно време от 6 часа, съединения **5a-c** след изолиране и хроматографско пречистване са получени с добиви от 49 % до 63 %. За насочване на реакцията към получаване на монозаместени продукти, бе използван двукратен излишък от бензотиазол и съответния алкилхлороформиат. Реакционното време също бе удължено до 12 часа. При тези условия се наблюдава очакваното повишаване на добивите за съединения **5a** (66 %) и **5b** (65 %), докато съединение **5c** е получено с добив едва 41 %. Тук бе наблюдавано получаване на значително количество от дизаместения продукт с фероцен **6c**.

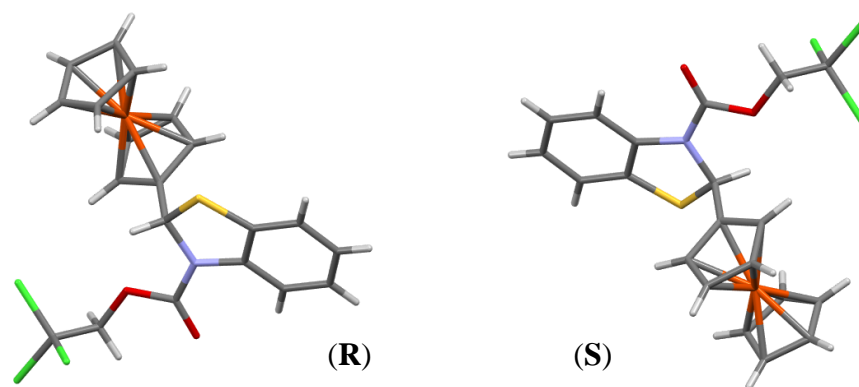
Таблица 1. Добиви за съединения (5a–c).

Продукт (5a-c)	R	Добив, % Метод А	Добив, % Метод В	Интервал на топене, $t_r, ^\circ\text{C}$
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	49	66	119–121
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	56	65	129–131
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	63	41	130–132

**A**: Съотношение бензотиазол + ClCOOR : фероцен = 1:1, реакционно време 6 часа.

**B**: Съотношение бензотиазол + ClCOOR : фероцен = 2:1, реакционно време 12 часа.

След проведените реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране, бяха получени монокристали от съединение **5c** (2,2,2-трихлороетил 2-фероценил-бензотиазол-3(2*H*)-карбоксилат), ето защо беше проведена монокристална рентгенова дифракция. Получените резултати потвърждават получаването на рацемична смес при реакцията на амидоалкилиране, което е наблюдавано и в предходни изследвания. Структурите на двата стереоизомера са представени на **Фигура 4**.



**Фигура 4.** Рацемична смес, потвърдена чрез рентгеноструктурен анализ.

Предложените реакции на **Схема 3**, включващи амидоалкилиране на фероцен представляват нова стратегия за получаване на *N*-алкоксикарбонил-2-фероценил-бензотиазолинови съединения (**5a-c**). Видът на използвания ацилиращ реагент е ключов за тяхното генериране. От получените резултати става ясно, че сред тестваните алкилхлороформиати – 2,2,2-трихлороетил хлороформиатът генерира най-реактивоспособния *N*-ацилиминиев йон. При използване на излишък от реагентите (**Таблица 1**, реакционни условия – **В**), поради високата му реактивоспособност, се наблюдава понижаване на добива за съединение **5c**, с получаване на дизаместен продукт **6c**. Дизаместеният продукт е идентифициран, чрез HPLC-MS анализ, но насочването на реакцията към получаване на диастереоизомери, изследване на стереохимичен ход и определяне на добив е обект на следващи изследвания.

Може да обобщим, че при използването на ацетил- и бензоилхлорид в присъствие на Люисов катализатор се получават основно кетони, като добивите са най-високи при реакциите с 4,5-диметилтиазол, докато алкил хлороформиатите са по-ефективни за получаване на *N*-ацилирани 2-фероценилбензотиазолини. При приложението на ацетил- и бензоилхлорид, независимо от хетероциклената система дали е 4,5-диметил тиазол или бензотиазол, основният продукт на реакцията и в двата случая е кетон (**3a**, **3b**). При тези условия, не се наблюдава получаване на амидоалкилиран фероцен. За разлика от неуспешните опити с фероцен, в предходни изследвания на нашата синтетична група е констатирано, че *N*-ацилиминиеви реагенти генерирани от тиазол, бензотиазол и киселинни хлориди (ацетил и бензоил хлорид), успешно амидоалкилират индол, пирол и други нуклеофилни реагенти <sup>[5]</sup>.

Методът е алтернативен за получаване на антитуморния агент 2-фероценил-бензо[*d*]тиазол (**11**), синтезиран по-рано, чрез кондензационна реакция между ароматен алдехид и 2-аминотиофенол, както е посочено в литературния обзор. Предложеният сега синтетичен подход, позволява осъществяване на молекулна хибридизация и директно изграждане на въглерод-въглеродни (C-C) връзки, чрез генерирани *in situ* *N*-ацилиминиеви йони, което е едно от предимствата на подхода.

### III. 2. Синтез на прекурсори за получаване на *N*-methylcamalexin и окси-камалексини.

Интересът към камалексините, в следствие на техните физиологични свойства, обуславя търсене на достъпни пътища за техния синтез. Успехът на предложения по-рано от групата подход за получаване на *Camalexin*, бензокамалексин и азакамалексин [5], предполага разширение с приложение на различно заместени окси-индоли, за получаване на природни камалексини и техни аналози, недостъпни по други методи. Стъпвайки на тези опити, както и на сегашните ни с фероцен, избрахме ацилиминиеви реагенти, получени *in situ* от тиазол, 2,2,2-трихлороетилхлороформиат (Трос-Cl) и етилхлороформиат за  $\alpha$ -амидоалкилиране на *N*-метилиндол (Схема 4).

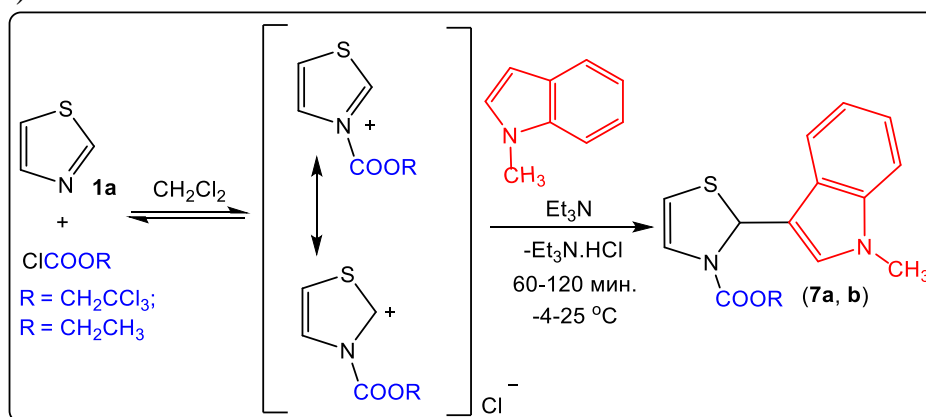


Схема 4. Реакция на  $\alpha$ -амидоалкилиране на *N*-метилиндол за получаване на прекурсори на *N*-метилкамалексин.

Реакциите протичат при меки реакционни условия. Реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране е успешно демонстрирана с използването на по-икономичния етилхлороформиат за синтеза на съединение **7b**, получено с добив от 78 %.

За да се определи приложимостта на двуетапния подход, бяха проведени опити за мащабиране на реакцията и получаване на прекурсора в грамове количества. За тази цел избрахме целевия продукт 2,2,2-трихлороетил 2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-3(2*H*)-карбоксилат **7a**, поради високата реактивоспособност на Трос-Cl и продължителност на реакцията за време от 1 час при температури в интервала -4–0 °C (Таблица 2).

Таблица 2. Реакционни условия и добиви на съединения (**7a**, **b**), получени съгласно Схема 4.

Продукт (7)	R	Реакционни условия, T, h	Добив, %	t <sub>r</sub> , °C
a	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	-4–0 °C, 1	72*	137–139
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0–25 °C, 2	78	115–116

\* Съединение **7a** е получено в грамове мащаб (2,256 g) с добив 72 %.

Опитите за изолиране на чист продукт след прекристализация доведоха до загуби и нисък добив, ето защо бе използвана колонна хроматография с неподвижна фаза – неутрален диалуминиев триоксид ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), което потвърди ефективността на реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране в грамове мащаб.

При предходни изследвания проведени от синтетичната ни група е установено, че *N*-ацилтиазолиевы реагенти приложени в реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на индол, води до бързото освобождаване на хлороводород. Това е една от причините, при която целевите продукти се разпадат. Ето защо контролът върху киселинността на реакцията е от ключово значение. За постигане на оптимални условия и синтез на целевите продукти, бавно на капки се добавя триетиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), в ролята на хлороводороден акцептор, предварително разтворен в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Провеждането на реакциите в отсъствие на  $\text{Et}_3\text{N}$  води до образуването на трииндолилметан като основен продукт <sup>[5]</sup>.

В същите тези предходни изследвания е установено, че снемането на протонните  $^1\text{H}$ -ЯМР спектри на *N*-алкоксикарбонилните продукти при стайна температура в деутериран диметилсулфоксид ( $\text{DMSO-}d_6$ ) е довело до регистриране на силно уширени сигнали, което прави невъзможно тяхното правилно интегриране и последваща интерпретация. Във въглеродните  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -ЯМР спектри, снети при същите условия, се наблюдава отсъствие на важни характерни сигнали за молекулите. Това се дължи на ротамерни превръщания в алкоксикарбонилната група при стайна температура. За снемането на протонните  $^1\text{H}$ - и въглеродните  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -ЯМР спектри са установени оптимални условия, с цел увеличаване на скоростта на ротамерните преходи и осредняване на регистрираните сигнали. Като подходящи условия за тяхното снемане са установени заснемане на спектрите при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  в деутериран диметилсулфоксид ( $\text{DMSO-}d_6$ ) <sup>[5]</sup>.

Основна задача представляваше структурната идентификация на получените съединения (**7a**, **b**). В протонните  $^1\text{H-NMR}$  спектри на анализирания съединения, се наблюдават характеристични синглети в диапазона  $\delta = 6,87\text{--}7,19\text{ ppm}$ , съответстващи на протона свързан към  $\text{sp}^3$ -хибридизирания, част от асиметричния  $\text{C}_2$  въглероден атом в тиазолиновия пръстен.

Изолирането на нови окси-камалексини от други растения през 2021 г. <sup>[6]</sup> определи и посоката на следващите изследвания. С цел разширение обсега на реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране, целенасочено заменихме нуклеофилния реагент с различно заместени търговски окси-индоли. Както бе посочено в литературния обзор, познатите методи за синтез водят до получаване на камалексини, съдържащи в структурата си две метоксилни групи в следи. Неуспехът за тяхното получаване е, поради повишаване на нуклеофилния характер на ароматното бензеново ядро в индола и протичане на странични конкурентни реакции <sup>[7]</sup>.

Изборът на Троц-Cl, като алкилхлороформиат се обуславя от високата му реактивоспособност и генериране на различно заместени *N*-ацилтиазолиеве интермедиати. Електроноакцепторният характер на трихлороетиловата група повишава електрофилността и улеснява образуването на реактивоспособни *N*-ацилтиазолиеве соли, които участват в реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на различно заместени оксииндоли в качеството на нуклеофилни реагенти, (Схема 5). В резултат се наблюдава по-висока скорост на реакцията и по-добри добиви на целевите продукти в сравнение с другите алкилхлороформиати, например етилхлороформиат.

В изследваните реакции успешно бяха приложени *N*-ацилтиазолиеве реагенти, получени *in situ* чрез смесване на тиазол/4-метилтиазол/4,5-диметилтиазол (1a–c) с 2,2,2-трихлоретилхлороформиат (Троц-Cl). Предпочетена е работата с 2,2,2-трихлороетилхлороформиатът, поради по-бързата скорост на реакцията и по-високите добиви на целевите продукти в сравнение с етилхлороформиат.

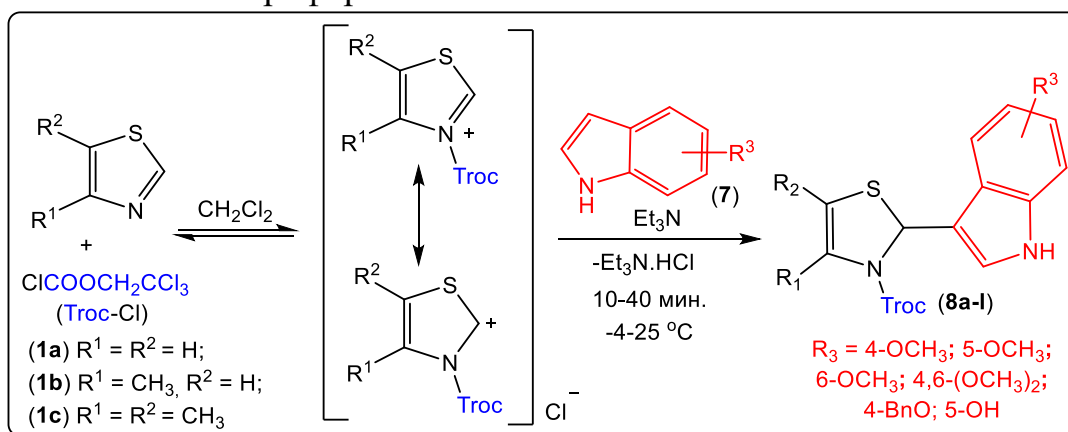
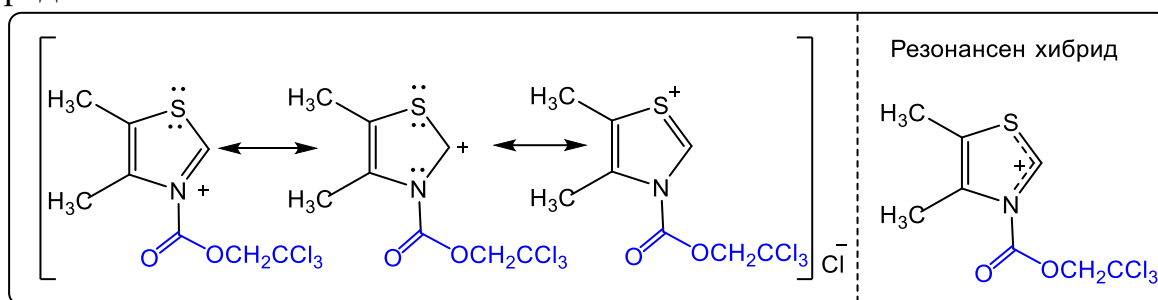


Схема 5. Синтез на прекурсори за получаване на окси-камалексины.

Бе изследвано влиянието на заместителите в тиазоловия пръстен върху стабилността на *N*-ацилиминиевите реагенти. Експерименталните резултати, представени на Таблица 3, показват разлика в скоростта на реакцията в зависимост от използвания тиазол (1a–c). Реакциите с 4,5-диметилтиазол протичат като цяло по-бързо, в рамките от 10 до 30 минути. Това вероятно се дължи на наличието на електронодонорни метилови групи, които увеличават нуклеофилността на азотния атом в тиазола и стабилизират *N*-ацилиминиевите йони, улеснявайки тяхното генериране.

Полученият катионен интермедиат се стабилизира, чрез резонансна делокализация на положителния заряд в различно заместения тиазолиев пръстен. Метилите групи в позиции C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> проявяват електронодонорен индукционен (+I) ефект, който допълнително стабилизира системата и улеснява протичането на реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране. Генерираният *in situ* *N*-ацилиран тиазолиев катион, не се изолира, а съществува като реактивоспособен интермедиат. Каноничните форми и резонансния хибрид

на *N*-ацилтиазолиев катион, получен от 4,5-диметилтиазол и (Трос-Cl) е представен на **Схема 6**.



**Схема 6.** Канонични форми на *N*-ацилтиазолиев катион, получен от 4,5-диметилтиазол и (Трос-Cl).

Позицията на метокси групата в индола не повлиява значително на реакционното време и добивът на крайните продукти. Наличието на втори метокси заместител в 4,6-диметоксииндол, доведе до по-бърза реакция. При амидоалкилиране на 5-хидроксииндол се наблюдава втори продукт, което води до намаляване на добива на продукт **8l** (77 %). Вероятно протича конкурентна реакция в бензеновия пръстен на 5-хидроксииндола, подобно на други реакции с фенолни съединения.

**Таблица 3.** Реакционно време и добив на съединения (**8a-l**), съгласно **Схема 5**.

Продукт (8)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Реакционно време, min.	Добив, %	t <sub>r</sub> , °C
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	30	98	175–177
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	20	97	191–193
<b>c</b>	H	H	5-OCH <sub>3</sub>	40	93	162–164 <sup>[8]</sup>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	H	5-OCH <sub>3</sub>	30	96	122–124
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	20	98*	143–145
<b>f</b>	H	H	6-OCH <sub>3</sub>	30	96	масло
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	20	93	66–68
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	H	4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	92	171–173
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	96	183–185
<b>j</b>	H	H	4-BnO	30	97	54–56
<b>k</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-BnO	30	93	141–143
<b>l</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OH	10	77	масло

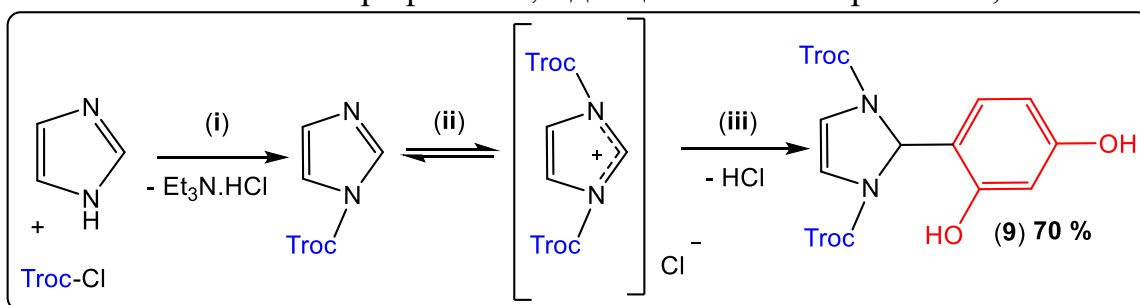
\* Съединение **8e** е получено в грамиви количества (1,255 g) с 96 % добив.

За да се определи обхват на действие и приложимост на този метод, беше необходимо мащабиране на синтеза и в грамиви количества. За тази цел избрахме целеви продукт - 2,2,2-трихлороетил-2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-4,5-диметилтиазол-3(2*H*)-карбоксилат (**8e**), прекурсор за получаване аналог на 2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)тиазол (**13c**), който е с доказана фунгицидна активност. Реакцията в този случай успешно беше мащабирана

с получаване на съединение (**8e**) с висок добив 96 %, (1,255 g). При това мащабиране бяха намерени условия за изолиране на продукта чрез прекристализация, вместо чрез колонна хроматография, което потвърди отново ефективността на метода в грамов мащаб.

В настоящия дисертационен труд, освен хидрокси- и метокси-заместени индоли, които се срещат в природни съединения или техни аналози в изследването е включен и 4-бензилоксииндол. Въвеждането на бензилокси група има за цел да разшири структурното разнообразие на изследваните субстрати и да се оцени влиянието на по обемисти заместители върху протичането на реакцията. С това разширение обсега на подхода, може да се оцени приложимостта на метода и към други нуклеофилни реагенти, включително към феноли и фенолни природни монотерпеноиди.

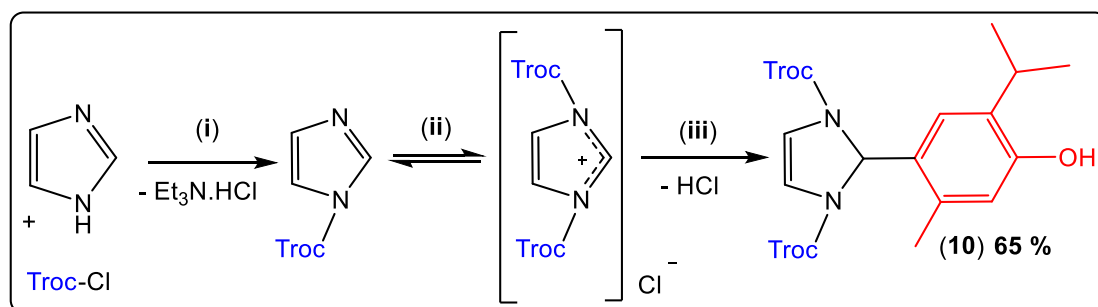
Подходът беше изпитан и за фенолни нуклеофилни реагенти, като резорцин и тимол. Въпреки проведените опити при различни реакционни условия, *N*-ацилтиазолиновите реагенти не доведоха до успешното амидоалкилиране на фенолни съединения. Вероятната причина за това е по-ниската реактивоспособност и невъзможността за генериране на стабилен *N*-ацилиминиев реагент получен от тиазоли. С цел преодоляване на тези ограничения тиазолите бяха заменени с друг хетероцикъл имидазол. Имидазоловият пръстен е по-базичен и има по-голяма способност за стабилизиране на катионния интермедиат, чрез делокализация на положителния заряд, генерирайки по стабилни 1,3-диацилиминиеви реагенти. Също така, проявява способност за стабилизиране на катионния интермедиат, което го прави по-подходящ за генериране на по-реактивоспособни електрофилни 1,3-диацилиминиеви реагенти, **Схема 7**.



**Схема 7.** Синтез на бис(2,2,2-трихлороетил)-2-(2,4-дихидроксифенил)-1*H*-имидазол-1,3(2*H*)-дикарбоксилат (**9**), чрез реакция на  $\alpha$ -амидоалкилиране; (i) имидазол (2 mmol), разтворен в 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mmol), 0–4 °C, Troc-Cl (2 mmol), 20 мин.; (ii) Troc-Cl (2 mmol), 0–4 °C, 20 мин.; (iii) резорцин (1,5 mmol), 0–4 °C, 2 часа.

След успешното приложение на реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране при резорцин, синтетичният подход е разширен и с други природни фенолни нуклеофилни реагенти. По аналогичен начин на описаната по-горе методология, имидазолът първоначално се активира, чрез азот-ацилиране с

Troc-Cl. В следващия етап природният монотерпеноид тимол участва в реакцията, чрез електрофилно ароматно заместване, генерираният 1,3-диацилиминиев реагент успешно амидоалкилира тимола. Реакцията на амидоалкилиране протича при сходни условия, приложени при резорцин, което показва приложимостта на метода към разнообразни фенолни нуклеофили. Успешно се получава съединение бис(2,2,2-трихлороетил)-2-(4-хидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-1*H*-имидазол-1,3(2*H*)-дикарбоксилат (**10**) с добив от 65 %, представени на **Схема 8**.



**Схема 8.** Синтез на бис(2,2,2-трихлороетил)-2-(4-хидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-1*H*-имидазол-1,3(2*H*)-дикарбоксилат (**10**), чрез реакция на  $\alpha$ -амидоалкилиране; (i) имидазол (4 mmol), разтворен в 12 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 mmol), 0–4 °C, Troc-Cl (4 mmol), 20 мин.; (ii) Troc-Cl (4 mmol), 0–4 °C, 20 мин.; (iii) тимол (2 mmol), 25 °C, 24 часа.

Опитите за изолиране на продукти от амидоалкилиране на резорцин и тимол с различно заместени тиазоли не бяха успешни, докато с използването на имидазол и оптимизиране на условията, успешно бяха получени съединения (**9**, 70 %; **10**, 65 %) с добър добив.

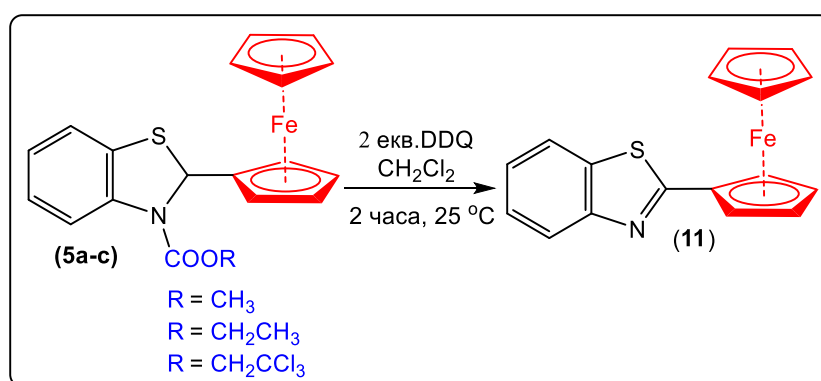
Структурите на всички получени целеви продукти, бяха охарактеризирани чрез техните протонни  $^1\text{H}$ - и въглеродни  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -ЯМР спектри, прилагане на двумерни техники HSQC-ЯМР, инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация – (FTIR) и високорезолуционна масспектрометрия (HRMS).

### III. 3. Окислителна ароматизация на *N*-ацил-2-(1-фероценил)-бензотиазолини.

От направената литературна справка става ясно, че окислителната ароматизация на 2-заместени-*N*-ацилирани хетероцикленни съединения зависи на първо място от вида на хетеропръстена, но също така от ацилната компонента и заместителя на втора позиция. В литературата липсват данни за подобни окислителни трансформации с фероценил-бензотиазолини, но са описани широк спектър от методи за други синтетични трансформации на фероцен-съдържащи хетероцикленни съединения. Намерените в литературата изследвания са насочени към синтеза на нови 4-фероценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини и 4-фероценилхинолини. Тези съединения са важни, тъй като хинолиновото ядро и неговите производни притежават

значителна биологична активност (антималарийна, антибактериална) и антиоксидантни свойства, а присъствието на фeroценов фрагмент често засилва техния фармакологичен потенциал. Представеният в литературата метод е универсален и високоефективен за синтез на нови 4-фeroценил-1,2,3,4-тетрахидрохинолини и 4-фeroценилхинолини. С използването на 2 еквивалента окислителен агент DDQ в толуен, успешно протича ароматизацията на тетраhydroхинолините, като подходът осигурява високи добиви на целевите продукти до 93 % [9].

След успешните реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на фeroцен и получаване на нови *N*-ацилирани бензотиазолини, следващата стъпка бе синтетични трансформации, чрез тяхната окислителна ароматизация. В търсенето на подходящи условия, за първи път бе изпитано приложението на DDQ, като силен окислителен агент при фeroцен-съдържащите *N*-ацилирани хетероциклени съединения. Бе установено, че окислителни реакции протичат още при стайна температура в разтворител  $C_2H_4Cl_2$  и еквимоларно съотношение на реактантите, но дори след 24 часа остава нереагирал *N*-алкоксикарбонил-2-фeroценилбензотиазолин. Добивите на целевото съединение (11) (с доказано антитуморно действие) остават ниски дори след кипене на реакционната смес. Ето защо реакциите бяха проведени с двукратен излишък от окислителя DDQ. Така максимални добиви бяха получени при провеждане на окислителните реакции при стайна температура в  $C_2H_4Cl_2$  за 2 часа с използването на 2 еквивалента DDQ.



**Схема 9.** Окислителни трансформации на *N*-ацил-2-фeroценилбензотиазолини (5a–c).

**Таблица 4.** Добиви на 2-фeroценил-бензо[*d*]тиазол (11), съгласно Схема 9.

Исходно съединение (5)	Добив (11), %	$t_r$ , °C
a	73	
b	66	120 – 122
c	81	

Получените прекурсори (**5a-c**) успешно са трансформирани в целевия 2-фероценилбензо[*d*]тиазол (**11**) с високи добиви от 66 % до 81 % (Схема 3, Таблица 1). Както е наблюдавано по-рано от други автори, ацилната компонента оказва влияние върху реакцията, чиято скорост зависи от напускащата ѝ способност. От представените резултати се вижда, че добивът на целевия продукт (**11**) варира в зависимост от използвания алкилхлороформиат. За разлика от метиловата и етиловата група, наличието на електроноакцепторни атоми Тгос-Сl, вероятно улеснява окислителната ароматизация. Последващата окислителна трансформация, води до по-високи добиви в сравнение с окислителното превръщане на съединения **5a** и **5b**. Етоксикарбонилната група при съединение **5b**, се отцепва по трудно и това може би води до странични реакции при окислителната ароматизация, което обяснява и по-ниският добив от 66 %.

Получените продукти бяха пречистени чрез колонна хроматография и спектрално охарактеризирани чрез <sup>1</sup>H-ЯМР, <sup>13</sup>C-ЯМР, ИЧ-спектроскопия и HPLC-MS анализи.

### III. 4. Окислителни трансформации на 2-индолилтиазолини. Получаване на природния фитоалексин *N*-methylcamalexin и оксикамалексини.

Реактивоспособността на 2-заместени-*N*-ацилтиазолини в реакции на окислителна ароматизация е значително по-висока в сравнение с аналогично заместени бензотиазолини. При окислителната ароматизация за получаване на фитоалексина *N*-methylcamalexin бяха първоначално приложени установените по-рано и публикувани условия. Условията на реакцията за окислителна ароматизация бяха успешно оптимизирани с вариране на температурата, съотношението на реактантите и вида на окислителя (Таблица 5). Окислителния агент *o*-Chloranil беше предпочетен, поради екологични фактори, ефективно хроматографско пречистване и изолиране на желаните камалексини. Изходните прекурсори *N*-ацилирани съединения **7a-b**, бяха успешно окислени с еквивалентно количество *o*-Chloranil (Схема 10). Получен е фитоалексинът *N*-methylcamalexin с количествен добив.

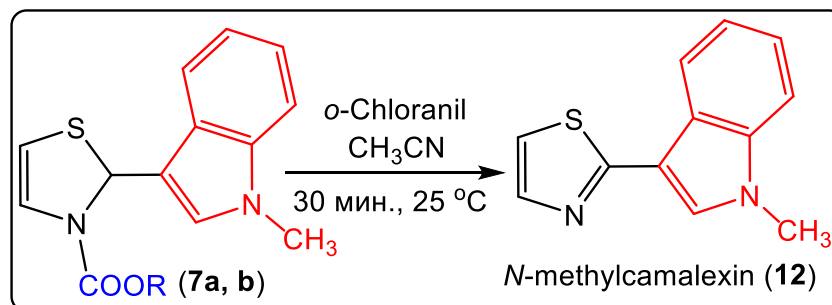


Схема 10. Окислителна ароматизация за получаване на *N*-methylcamalexin (**12**).

**Таблица 5.** Добиви за природния *N-methylcamalexin* (**12**), съгласно Схема 4.

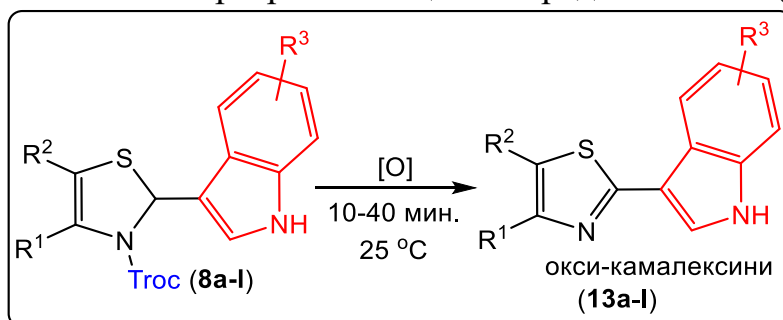
Изходно съединение ( <b>7</b> )	<i>o</i> -Chloranil	
	Добив ( <b>12</b> ), %	$t_r$ , °C
<b>a</b>	86* <sup>[8]</sup>	58–60
<b>b</b>	99	

\* Природният *N-methylcamalexin* (**12**) е получен в граммов мащаб (1.014 g) с добив 86 %.

Оптимизирането на реакционните условия за синтеза на природния *N-methylcamalexin* (**12**) включва също промяна на вида и количеството на разтворителя. Като оптимални условия за окислителна ароматизация са определени следните: Окислителен агент *o*-Chloranil; Разтворител ацетонитрил; Стайна температура; Реакционно време - 30 минути.

Фитоалексинът *N-methylcamalexin* (**12**) беше получен в граммови количества от съединение (**7a**) с добив 86 % (1,014 g, Схема 4). Структурата на полученото ароматно съединение (**12**) е потвърдена, чрез спектрални методи за анализ.

След тези успешни окислителни ароматизации, продължихме с оптимизиране на условията и провеждане на други окислителни трансформации за синтез на окси-камалексини. Бяха проведени редица опити с еквивалентни количества от окислителните агенти *o*-Chloranil и DDQ. Оптимизиране на реакционните условия за синтез на окси-камалексини, включва промяна на вида и количеството на разтворителя, както и използване на различни окислителни реагенти. Реакционните условията за окислителна реароматизация са представени на (Схема 11).



**Схема 11.** Окислителни реакции за получаване на окси-камалексини (**13a-l**).

Окислителната реакция с *o*-Chloranil протича в ацетонитрил при стайна температура за време от 10 до 40 минути. Получени са десет нови окси-камалексини с висок добив в интервала от 62 % до 98 %, представени на (Схема 11). За някои от реакциите, окислителната ароматизация беше изпитана и с DDQ. Синтетичните трансформации на прекурсори (**8b**) и (**8i**) са проведени при стайна температура в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при използване на еквимоларно количество от окислителя. От проведените окислителни реакции можем да направим извод, че окислителният агент оказва влияние върху реакционното време на реакцията. Окислителните трансформации с *o*-Chloranil протича за време в интервала от 15-40 минути, в зависимост

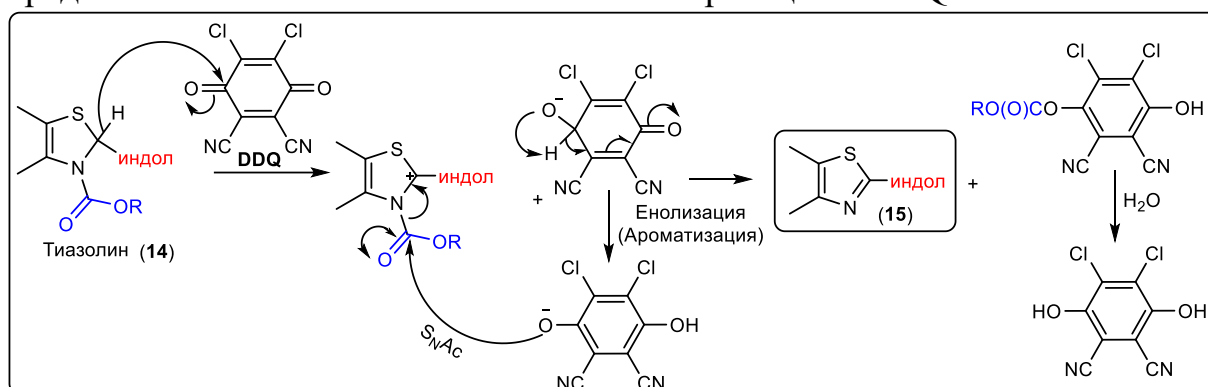
различно заместения индолов фрагмент. Електронните ефекти на заместителя в индоловия фрагмент оказват влияние, съединение (13c) претърпява пълна ароматизация за 15 минути. Докато съединение (13l), което има хидроксилна група, при него реакцията протича за най-дълго време от 40 минути. Докато реакциите с използването на DDQ значително съкращава реакционното време на 10 минути. Получените продукти (13b и 13i) са изолирани с приблизително 10 % по-висок добив в сравнение с реакциите, проведени с *o*-Chloranil (Таблица 6).

**Таблица 6.** Реакционни условия и добиви на получените съединения (13a-l), съгласно Схема 11.

Продукт (13a-l)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Реакционно време, min.	Добив, %	t <sub>r</sub> , °C
a	CH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	30	86	180–181
b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	30	80(93)*	212–214
c	H	H	5-OCH <sub>3</sub>	15	98	112–114 [8, 10]
d	CH <sub>3</sub>	H	5-OCH <sub>3</sub>	30	90	масло
e	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	30	91	169–170
f	H	H	6-OCH <sub>3</sub>	30	78	161–163 [10]
g	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	20	91	163–165
h	CH <sub>3</sub>	H	4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	68	167–169
i	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	70(80)*	188–190
j	H	H	4-BnO	30	82	166–168
k	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-BnO	30	90	168–170
l	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OH	40	62	233–235

\* С окислител DDQ в дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в продължение на 10 минути при стайна температура.

Въпреки по-високия добив и намаленото реакционно време, окислителният агент *o*-Chloranil беше предпочетен, поради екологични съображения и възможността за по-ефективно хроматографско разделяне и изолиране на получените окси-камалексини. На Схема 12 е предложен предполагаем механизъм на окислителната реакция с DDQ.



**Схема 12.** Предложен предполагаем механизъм за окислителна реароматизация с DDQ.

Предложеният механизъм на окислителната ароматизация, включва приложение на окислителния агент DDQ, който отцепва хидриден анион от C-атом във втора позиция на тиазолиновия пръстен (**14**), генерира се иминиев тип тиазолиниев катион и окислителния агент се превръща в редуцираната си хидрохинонова форма (DDQH<sub>2</sub>). Следващият ключов етап е деацилиране, при който чрез нуклеофилно ацилно заместване (S<sub>N</sub>Ac) се отстранява защитната група от N-атом с последваща енолизация, която позволява реароматизация на пръстена. При този тип окислителна ароматизация тиазолиновите съединения се трансформират в стабилни ароматни продукти с успешно получаване на окси-камалексини.

Методът е с доказана ефективност и при мащабиране за синтез в грамове количества. За тази цел избрахме съединение **8e**, 2,2,2-трихлороетил 5-метокси-3-(тиазол-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат. Чрез провеждане на окислителна ароматизация на **8e** е синтезиран и крайният целеви продукт 2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-4,5-диметилтиазол (**13e**) с добив 90 % (0,6975 g).

В заключение може да кажем, че основните предимства на разработения двуетапен подход за синтез на окси-камалексини е високо ефективен, използват се достъпни изходни реагенти и получените съединения с добиви в интервала от 62 % до 98 %. За разлика от публикуваните подходи представени в литературния обзор, като приложение реакцията на Сузуки, предложеният от нас синтетичен подход за получаване на окси-камалексини не изисква използване на скъпи катализатори. Методът дава възможност за мащабиране и получаване на количества от целевите продукти, необходими за последващи изследвания. Подходът е успешен за получаване на съединения, които са недостъпни по докладваните в литературата методи, като метод на Ауер и реакцията на Ханч. Едно от предимствата и успехът в настоящата работа е приложението на предложения от нас подход за синтез на *N-Methylcamalexin* и трудно достъпни аналози на *Camalexin*. Успешно получихме два 4,6-диметокси камалексини – (2-(4,6-диметокси-1*H*-индол-3-ил)-4-метилтиазол и 2-(4,6-диметокси-1*H*-индол-3-ил)-4,5-диметилтиазол), за които няма намерени условия за получаване по публикуваните в литературата методи.

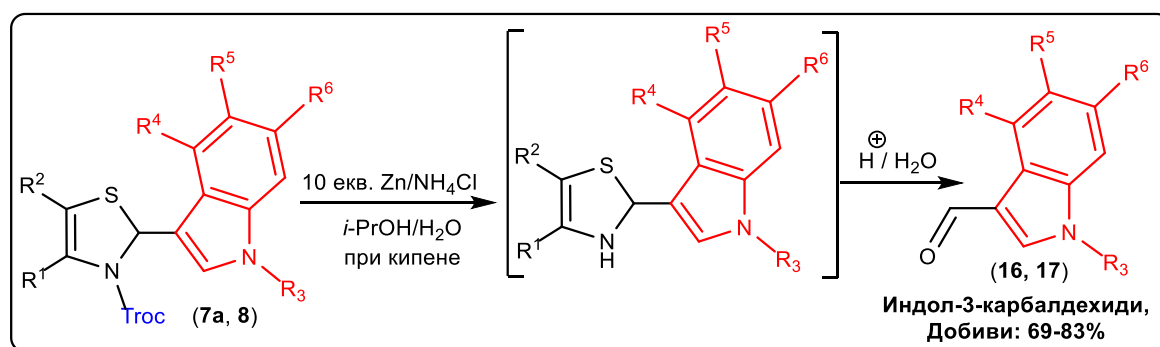
### **III. 5. Разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на *N*-Трос-2-(3-индолил)-тиазолини.**

През 2018 г. е демонстриран нов подход за получаване на индол-3-карбоксалдехиди <sup>[5]</sup>, който се базира на използването на *N*-Трос-2-(3-индолил)-тиазолини и 1,3-диацилимидазолинови междинни съединения като „маскирани формилни еквиваленти“. Този тип реакция включва редуктивно снемане на ацилната компонента (2,2,2-трихлороетилоксикарбонил), чрез използване на активиран цинк (Zn) и амониев хлорид (NH<sub>4</sub>Cl). При тиазолиновите съединения, реакцията

протича при нагряване в смес от метанол и вода MeOH/H<sub>2</sub>O за 3 часа и добиви в интервала 70 % – 74 %. Редуктивните трансформации с участието на 1,3-диацилимидазолинови съединения водят до повишаване на добивите до 82 %. При тези изследвания е установено, че имидазолиновият пръстен се оказва по-стабилен и по-трудно хидролизира от тиазолиновите аналози. Този подход има потенциал да бъде разширен и мащабиран, с цел получаване на разнообразни формиранни съединения, съдържащи в структурата си чувствителни функционални групи, електронодонорни заместители, избягвайки приложението на скъпи катализатори или органометални реагенти.

Ето защо в настоящия дисертационен труд, фокусът ни беше да надградим предложеният подход за формиране на индоли, тук успешно доразвиваме концепцията за използване на *N*-Troc-тиазолиновата част като маскиран формилен еквивалент. При настоящите изследвания, разширихме границите на подхода, като изследвахме реактивоспособността на вече получените прекурсори за синтез на окси-камалексини, *N*-methylcamalexin, както и 1,3-диацилимидазолините, съдържащи в структурата си фенолен фрагмент. Изследваните редуктивни трансформации протекоха в присъствие на активиран Zn и NH<sub>4</sub>Cl, като реакционните условия, бяха оптимизирани. Първоначално използваната смес MeOH/H<sub>2</sub>O беше заменена със система изопропанол и вода *i*-PrOH/H<sub>2</sub>O, която позволява провеждане на реакцията при по-висока температура достигайки кипене на реакционната смес, което от своя страна повиши добивите на целевите продукти.

Редуктивните трансформации на *N*-Troc-тиазолиновата част, са представени на схема (Схема 13), а реакционните условия и добиви в Таблица 7. Реакционните условия за получаване на индол-3-карбалдехиди са – 2 часа при кипене в *i*-PrOH/H<sub>2</sub>O (10:2).



**Схема 13.** Разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на *N*-Troc-2-(3-индолил)-тиазолини.

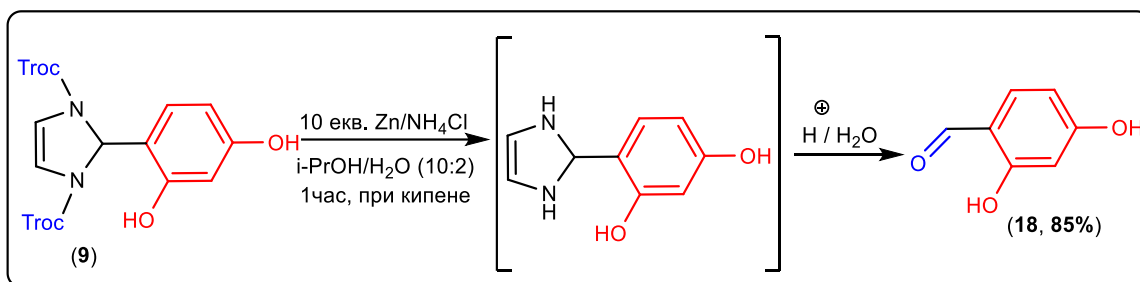
**Таблица 7.** Добиви на различно заместени индол-3-карбалдехиди.

Исходно съединение (8)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Добив (16/17), %	t <sub>г</sub> , °C
<b>l</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H	<b>a</b> 73	239–241
<b>c</b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>b</b> 77	177–179
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>b</b> 83	
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	<b>c</b> 77	140–142
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	<b>d</b> 69	153–155
<b>k</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	BnO	H	H	<b>e</b> 72	179–181
<b>7a</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	75	масло

За установяване на обхвата на метода, са приложени различно заместени *N*-Трос-2-индолилтиазолини, съдържащи в структурата си електронодонорни заместители – хидрокси (-OH), метокси (-OCH<sub>3</sub>), бензилокси (-BnO) и *N*-метилова група. Получените резултати показват, че методът е приложим за синтез на разнообразно заместени индол-3-карбалдехиди, включително съединения, съдържащи чувствителни функционални групи, заедно с *N*-метилиндол-3-карбалдехид и особено 4,6-диметокси-1*H*-индол-3-карбалдехид, който се получава в следи по познатите до сега методи. Pedras докладва, че при формилирането на 4,6-диметоксииндол се получава очакваният 4,6-диметокси-1*H*-индол-3-карбалдехид (33 %), както и допълнителен продукт на заместване с формилна група в позиция C<sub>7</sub> (59 %). По същия начин при формилирането на 5,7-диметоксииндол е довело до съответния 5,7-диметокси-1*H*-индол-3-карбалдехид (45 %), плюс допълнителен продукт на заместване с формилна група в позиция C<sub>4</sub> (30 %) [7]. Селективното получаване на трудно достъпни алдехиди е едно от предимствата на тази синтетична трансформация.

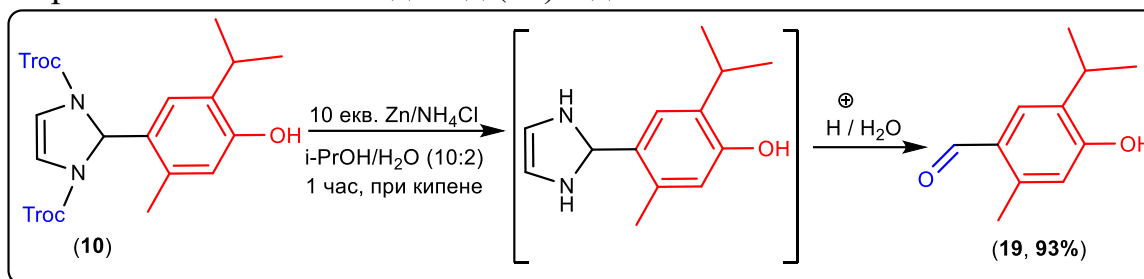
### III. 5.1. Разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на 1,3-бис(2,2,2-трихлороетоксикарбонил)-2-фенил-имидазолини.

След успешното приложение на метода за синтез на различно заместени индол-3-карбалдехиди, беше изследвана и възможността за трансформации на 1,3-диацилирани имидазолини, съдържащи в структурата си фенолни фрагменти. За целта бяха подбрани съединения (**9**, **10**), съдържащи в структурата си резорцин и тимол, представени на **Схеми 14** и **15**. Трансформациите на подобни съединения представлява особен интерес, поради наличието на хидроксилни групи, които могат да участват допълнително в реакции или да бъдат получени нежелани странични реакции. Разкриването на формилната група в този случай протича значително по-лесно в сравнение с тиазолините, като съответният алдехид е получен с по-висок добив (**Схема 14**).



**Схема 14.** Разкриване на алдехидна група при редуktivна трансформация на бис(2,2,2-трихлороетил)-2-(2,4-дихидроксифенил)-1*H*-имидазол-1,3(2*H*)-дикарбоксилат.

Аналогично при съединение (10), съдържащо тимолов фрагмент, реакцията протича ефективно и успешно се получава, 4-хидрокси-5-изопропил-2-метилбензалдехид (19) с добив от 93 %.



**Схема 15.** Разкриване на алдехидна група при редуktivна трансформация на бис(2,2,2-трихлороетил)-2-(4-хидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-1*H*-имидазол-1,3(2*H*)-дикарбоксилат.

На **Таблица 8** са представени добиви при получаване на целевите арилкарбалдехиди. Реакциите протичат с добри добиви, което показва, че методът е приложим и за други субстрати, каквито са избраните активирани арени, съдържащи в структурата си две хидроксилни групи. Съединение (19) се получава с по-висок добив 93 %, за разлика от съединение (18), вероятната причина е по-добрата разтворимост на изходния прекурсор.

**Таблица 8.** Добиви на получените арил карбалдехиди (18, 19).

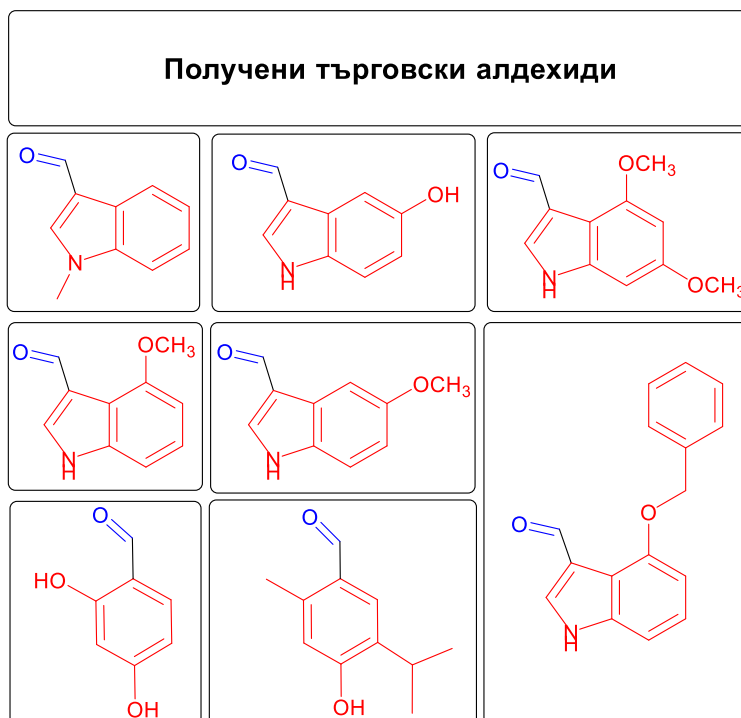
Иходно съединение	Продукт	Добив, %	$t_r$ , °C
<b>9</b>	<b>18</b>	85	136–138
<b>10</b>	<b>19</b>	93	131–133

В заключенията може да обобщим, че с настоящото изследване е разширен синтетичният потенциал на метода, предложен от Stremski и съавтори [5]. Методът демонстрира добра функционалност, като позволява получаване на разнообразни алдехиди, съдържащи в структурата си електронодонорни заместители – хидрокси, метокси, бензилокси и *N*-метилови групи. Демонстрирано е, че разработеният подход е приложим и

за синтетични трансформации на прекурсори, съдържащи фенолни фрагменти, каквито са получените производни съединения на резорцин и тимол. Получените резултати разширяват синтетичния потенциал на по-рано предложения метод от синтетичната ни група и потвърждават неговата приложимост като мащабируем подход за синтез на функционализирани индол-3-карбалдехиди. Някои от които представляват важни прекурсори за получаване на биологично активни хетероциклени съединения. Съществено предимство по отношение на приложимостта му е получаването на 4,6-диметоксииндол-3-карбалдехид. Получаването на труднодостъпни алдехиди, природни и такива с важно биологично действие подчертава ефективността и практическата стойност на подхода.

Съществено ограничение на метода е реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране и получаването на прекурсори за редукидни трансформации. В дисертационния труд са представени само една малка част от успешните опити. До момента амидоалкилирането протича успешно с активирани арени – хидроксibenзени, фенолни терпеноиди, *N,N*-диметиланилин, други различно заместени индоли и пирол. Това значително стеснява обхвата на приложимостта му и налага подбор на изходните нуклеофилни реагенти, както и оптимизация на реакционните условия. В резултат на това обхватът на приложимост на метода остава ограничен. Обект на бъдещи изследвания е провеждане на реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране с други нуклеофилни реагенти и потенциалните продукти да бъдат подложени на редукидни трансформации.

Всички получени алдехиди в настоящия дисертационен труд, представени на **Фигура 5**, представляват известни съединения, описани в научната литература. Те се предлагат и в търговската мрежа от специализирани доставчици на химични реактиви, което потвърждава тяхното място сред познатите органични съединения.



**Фигура 5.** Получени търговски алдехиди.

Структурите и чистотата на всички получени съединения са потвърдени, чрез спектрални методи. Непубликуваните спектрални данни са описани в дисертационния труд, отнесени са сигналите за протонните  $^1\text{H}$ -ЯМР и въглеродните  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектри и са представени в раздела експериментална част. За публикуваните съединения, всички протонни  $^1\text{H}$ -и въглеродни  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -ЯМР спектри, двумерни техники HSQC-ЯМР, ИЧ и HPLC-MS спектри са достъпни в научните публикации и придружаващите ги допълнителни материали, които са с отворен достъп.

#### IV. ОБОБЩЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ИЗВОДИ

- За първи път са проведени реакции на  $\alpha$ -амидоалкилиране на фероцен с *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от бензотиазол и алкилхлороформиати. Синтезирани са **3 нови** (SciFinder, Reaxys) фероцен-съдържащи хибридни молекули;
- Установени са подходящите условия за окислителна ароматизация на *N*-ацил-2-(1-фероценил)бензотиазолини, с получаване на антитуморния агент – 2-фероценил-бензо[*d*]тиазол с добиви 66 % – 81 %;
- Установени са подходящите условия за  $\alpha$ -амидоалкилиране на хидрокси-, метокси-, *N*-метил- и бензилоксииндоли с *N*-ацилиминиеви реагенти, получени от тиазол/метил тиазоли и алкилхлороформиати. Синтезирани са **13 нови** (SciFinder, Reaxys) *N*-ацилирани прекурсори на камалексини;
- За първи път са установени подходящите условия за  $\alpha$ -амидоалкилиране на резорцин и тимол с 1,3-диацилиминиеви реагенти, получени от имидазол и Трос-Cl. Получени са **2 нови** (SciFinder, Reaxys) имидазолинови производни, съдържащи фенолен фрагмент;
- След окислителна ароматизация на съответните тиазолини са получени **10 нови** (SciFinder, Reaxys) окси-камалексини, между които аналози на труднодостъпния 2-(4,6-диметокси-1*H*-индол-3-ил)тиазол. Двуетапният синтетичен подход, се отличава с висока ефективност, използване на достъпни реагенти и възможност за мащабиране;
- За първи път е предложен подход за синтез на природния *N-methylcamalexin* в грамове количества;
- Намерени са подходящите условия за пречистване и изолиране на всички получени продукти с препаративна колонна хроматография на неутрален алуминиев оксид Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> или силикагел;
- Синтезирани са разнообразни 1*H*-индол-3-карбалдехиди, чрез разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на *N*-Трос-2-(3-индолил)-тиазолини с различни заместители в индоловия фрагмент. Получени са **6 различно заместени** 1*H*-индол-3-карбалдехиди с високи добиви в интервала 69 % – 83 %, сред които и природният – 5-хидрокси-1*H*-индол-3-карбалдехид с важно биологично действие;
- Методът е разширен с разкриване на алдехидна група при редуктивни трансформации на 1,3-диацилимидазолините, съдържащи в структурата си

фенолен фрагмент, като дава възможност за селективно получаване на ароматни алдехиди с различни заместители и чувствителни функционални групи;

- Обхватът на приложимост на метода остава ограничен по отношение реакцията на  $\alpha$ -амидоалкилиране;
- В резултат на проведените изследвания са синтезирани **43 съединения**, от които **28 нови** и неописани в литературата (SciFinder, Reaxys);
- Всички новосинтезирани съединения са спектрално охарактеризирани и структурно доказани чрез –  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, FTIR спектри, HSQC-ЯМР и масспектрометрия (HRMS). За твърдите вещества са определени интервали на топене.

## V. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Stremski, Y.; **Bachvarova, M.**; Statkova-Abeghe, S.; Angelov, P.; Ivanov, I.; Ahmedova, A.; Dołęga, A. Synthesis and Crystal Structure of Ferrocenyl Benzothiazole Derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1001, **2023**. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2023.122871>

### **Забелязани цитати:**

Yang, H.; Zhang, D.; Song, Y.; Shi, J.; Yang, L.; Zhang, D.; Liang, R.; Liu, A. Molecular Dynamic Study of Heterocyclic Compounds and Carbon Nanotube. *Applied Physics A*, 130(6), **2024**. <https://doi.org/10.1007/s00339-024-07555-y>

2. **Bachvarova, M.**; Stremski, Y.; Ganchev, D.; Statkova-Abeghe, S.; Angelov, P.; Ivanov, I. An Efficient Method for the Synthesis and *In Silico* Study of Novel Оху-Самалексини. *Molecules*, 30(9), 2049, **2025**. <https://doi.org/10.3390/molecules30092049>

Публикация 1	Публикация 2
IF <sub>2023</sub> = 2.4, (Q2 - Scopus, Web of Science)	IF <sub>2025</sub> = 4.6, (Q1 - Scopus, Web of Science)

## VI. УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ

- **7–8 октомври 2022 г.** – Шеста научна конференция за студенти и докторанти „Предизвикателства в химията“, Химически факултет, ПУ „Паисий Хилендарски“. Доклад: Синтез на нови халоген-съдържащи аналози на фитоалексина *Camalexin*. Автори: **М. Бъчварова**, Й. Стремски, С. Статкова-Абегхе, П. Ангелов, Ил. Иванов;
- **19 май 2023 г.** – XXI Национална конференция по химия за студенти и докторанти, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“. Доклад: Синтез и радикал-улавяща активност на бензоазоли съдържащи резорцинолов фрагмент. Автори: Е. Сюлейман, **М. Бъчварова**, Й. Стремски, С. Статкова-Абегхе, Д. Киркова, М. Дочева. Доклад: „Синтез и антимикробна активност на халогенирани камалексини“. Автори: **М. Бъчварова**, Й. Стремски, Б. Горанов, З. Денкова, С. Статкова-Абегхе, Пл. Ангелов, Ил. Иванов;
- **17–20 август 2023 г.** – Устен доклад на английски език в 25-та международна конференция „Materials, Methods & Technologies“, Bulgaria, Burgas, България. „The synthesis and radical scavenging activity of new benzazole-resorcinol hybrids“. Автори: **М. Bachvarova**, E. Suyleyman, D. Kirkova, Y. Stremski, S. Statkova-Abeghe, M. Docheva;
- **13–14 октомври 2023 г.** – Две постерни участия в 12-та научна конференция по химия с международно участие, Парк хотел Санкт Петербург, Пловдив, организирана от Химическия факултет при ПУ „Паисий Хилендарски“. „Novel analogues of Azacamalexin“. Автори: Y. Stremski, **М. Bachvarova**, D. Kirkova, S. Statkova-Abeghe. „Synthesis, structure and activity of benzazole-based hybrids“. Автори: **М. Bachvarova**, E. Suyleyman, D. Kirkova, Y. Stremski, S. Statkova-Abeghe, M. Docheva;
- **17–19 ноември 2023 г.** – Юбилейна конференция, посветена на 20-годишнината от обучението по фармация, МУ Пловдив. Доклад: Антимикробна активност на природни и синтетични камалексини. Автори: **М. Бъчварова**, Й. Стремски, Б. Горанов, З. Денкова, С. Статкова-Абегхе, Пл. Ангелов, Ил. Иванов;
- **05–06 юни 2024 г.** – Две постерни участия в Семинар с международно участие: Инструментални техники и методи за химичен анализ – Предизвикателства и нови решения, Пловдив. Постер: „Application of thyme essential oil for the preparation of biologically active substances“. Автори: **М. Bachvarova**, S. Bobova, A. Hristozova, Y. Stremski, S. Statkova-Abeghe.

Постер: Synthesis and spectral characterization of novel indole-containing tris-heterocycles. Автори: E. Milinova, Y. Stremski, **M. Bachvarova**, D. Kirkova, S. Statkova-Abeghe;

● **20–23 юни 2024 г.** – X-та Международна научна конференция на младите учени – Пловдив 2024, организирана от Клуба на младите учени към Съюз на учените в България – Пловдив. Постер: „Study of the spectral properties of Benzocamalexin“. Автори: **Maria Bachvarova**, Mina Todorova, Ivan Popov, Yordan Stremski, Stela Statkova-Abeghe;

● **05–07 март 2024 г.** – Научен форум за студенти и докторанти „Революции и еволюции“, ПУ „Паисий Хилендарски“. Доклад: Приложение на етеричното масло от мащерка за получаване на биологично активни вещества. Автори: Ст. Бобова, **М. Бъчварова**, Й. Стремски, С. Статкова-Абегхе;

● **16–17 май 2024 г.** – XXII Национална конференция по химия за студенти и докторанти 2024, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“. Доклад: „Свойства на мултифункционални молекули с потенциално приложение в козметиката“. Автори: Ст. Бобова, **М. Бъчварова**, Й. Стремски, М. Тодорова, С. Статкова-Абегхе. Доклад: „Синтез на нови бензазакамалексинови аналози“. Автори: Е. Милинова, Й. Стремски, **М. Бъчварова**, Д. Киркова, С. Статкова-Абегхе;

● **05 юни 2024 г.** – Международен семинар Инструментални техники и методи за химичен анализ – Предизвикателства и нови решения, организиран от фирма АСМ2, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ и Thermo Fisher Scientific. Постер: Synthesis and spectral study of benzocamalexins. Автори: **M. Bachvarova**, Y. Stremski, I. Popov, M. Todorova, S. Statkova-Abeghe;

● **18–19 октомври 2024 г.** – Седма научна конференция за студенти и докторанти „Предизвикателства в химията“, Химически факултет, ПУ „Паисий Хилендарски“. Доклад: „Редуктивни трансформации на 2-заместени тиазолини“. Автори: **М. Бъчварова**, Й. Стремски, С. Статкова-Абегхе, П. Ангелов, Ил. Иванов;

● **16–17 май 2025 г.** – 2-ра Международна научна конференция – Пловдив 2025, The Second International Conference Medicinal, Aromatic and Edible Plants (MAEPs) and their by-products. Устен доклад: „Application of Thyme essential oil for the synthesis of 2-substituted benzimidazolines“. Автори: **M. Bachvarova**, D. Kirkova, Y. Stremski, S. Statkova-Abeghe, M. Docheva. Постер: Antioxidant activity of various extracts from medicinal plants and

tobacco. Автори: Desislava Kirkova, M. Bachvarova, Y. Stremski, M. Docheva, S. Statkova-Abeghe;

• 3 юли 2025 г. – Конференция „Дигитални устойчиви екосистеми – технологични решения и социални модели за устойчивост на екосистемите – ДУЕкоС“, ПУ „Паисий Хилендарски“. Доклад: Синтез и *in silico* анализ на нови (аза)камалексинови аналози. Автори: Й. Стремски, M. Бъчварова, С. Статкова-Абегхе, Д. Гънчев.

## VII. УЧАСТИЕ В НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ

1. 2022–2024 г. Национален проект с договор № **КП-06-M69/4**, финансиран от Фонд „Научни изследвания“, МОН, на тема: „Изследване на активност и дериватизация на биологично активни вещества в тютюн (*Nicotiana tabacum*) и диворастящи лечебни растения в България“, с ръководител гл. ас. д-р Десислава Киркова, ИТТИ;

2. 2023–2024 г. Проект към НПД на ПУ, договор № **МУ-ПД23-ХФ-003** на тема: „Синтез и свойства на нови мултифункционални молекули с потенциално приложение в козметиката“, с ръководител доц. д-р Стела Статкова-Абегхе;

3. 2023–2024 г. Проект с договор № **ФП23-ХФ-005** на тема: „Синтез, приложение, *in silico* и *in vitro* биологично изпитване на нови биофункционални молекули“, с ръководител проф. д-р Илиян Иванов;

4. 2023–2025 г. Национален проект № **BG-RRP-2.004-0001-C01**, финансиран от Европейския съюз - NextGeneration EU, чрез Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България. „Дигитални устойчиви екосистеми - технологични решения и социални модели за устойчивост на екосистеми“ (ДУЕкоС), договор **Д23-ХФ-001** на тема: „Получаване на фитоалексини и техни аналози с потенциал за приложение в растителната защита“, с ръководител доц. д-р Стела Статкова-Абегхе;

5. 2025–2027 г. Национален проект № **BG16RFPR002-1.014-0007**, Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина (ПЕРИМЕД-2)“, финансиран по Програма „Изследвания, иновации и дигитализация за интелигентна трансформация“ съфинансирана от Европейския съюз.

## VIII. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ward, M.; O’Boyle, N.M. Analysis of the structural diversity of heterocycles amongst European medicines agency approved pharmaceuticals (2014-2023). *RSC Med. Chem.*, 4540–4570, **2025**. <https://doi.org/10.1039/d5md00403a>
- [2] Aayishamma, I.; Swamy, G.; Matada, P.; Pal, R.; Ghara, A.; Venkata, N.; Sai, S.; Kumaraswamy, B.; Hosamani, K. R.; Manjushree, B. V.; Haripriya, E. Benzothiazole a privileged scaffold for Cutting-Edges anticancer agents: Exploring drug design, structure-activity relationship, and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 279, 116831, **2024**. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116831>
- [3] Ranjan, A.; Sharma, D.; Srivastava, A.K.; Varma, A.; Jayadev, M.S.K.; Joshi, R.K. Evaluation of Anticancer Activity of Ferrocene Based Benzothiazole and  $\beta$ -Ketoaldehyde. *J. Organomet. Chem.*, 979, 122500, **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122500>
- [4] Chripkova, M.; Zigo, F.; Mojžiš, J. Antiproliferative Effect of Indole Phytoalexins. *Molecules*, 21, 1–15, **2016**. <https://doi.org/10.3390/molecules21121626>
- [5] Stremski, Y.; Statkova-Abeghe, S.; Angelov, P.; Ivanov, I. Synthesis of Camalexin and related analogues, *J. Heterocycl. Chem.*, 55, 1589–1595, **2018**. <https://doi.org/10.1002/jhet.3192>
- [6] Pedras, M.S.C.; Alavi, M.; Abdoli, A. Phytoalexins and Signalling Metabolites Produced in the Wild Crucifer *Neslia Paniculata*: Camalexins and Arabidopsides. *ChemRxiv*, 1–24, **2021**. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.14166866.v2>
- [7] Pedras, M.S.C.; Abdoli, A. Methoxycamalexins and Related Compounds: Syntheses, Antifungal Activity and Inhibition of Brassinin Oxidase. *Bioorganic Med. Chem.*, 26, 4461–4469, **2018**. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.07.030>
- [8] Liao, A.; Li, L.; Wang, T.; Lu, A.; Wang, Z.; Wang, Q. Discovery of Phytoalexin Camalexin and Its Derivatives as Novel Antiviral and Antiphytopathogenic-Fungus Agents. *J. Agric. Food Chem.*, 70, 2554–2563, **2022**. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07805>
- [9] Minić, A.; Stevanović, D.; Vukićević, M.; Bogdanović, G.A.; D’hooghe, M.; Radulović, N.S.; Vukićević, R.D. Synthesis of Novel 4-Ferrocenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 4-Ferrocenylquinolines via  $\alpha$ -Ferrocenyl Carbenium Ions as Key Intermediates. *Tetrahedron*, 73, 6268–6274, **2017**. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.09.014>
- [10] Ayer, W.A.; Craw, P.A.; Ma, Y.; Miao, S. Synthesis of camalexin and related phytoalexins. *Tetrahedron*, 48, 2919–2924, **1992**. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90973-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90973-1)

