



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ,
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ α,α -ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΛΔΕΪΔΩΝ
ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ α,α -
ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ**

ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2013



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ,
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ α,α -ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΛΔΕΪΔΩΝ
ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ α,α -
ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ**

ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2013

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ α,α -ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ
ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ α,α -
ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ**

ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

A.M.: 111507

Επιβλέπουσα: Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη
(Αναπληρώτρια Καθηγήτρια)

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη
(Αναπληρώτρια Καθηγήτρια)

Γεώργιος Κόκοτος
(Καθηγητής)

Δημήτριος Γεωργιάδης
(Επίκουρος Καθηγητής)

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2013

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο κεφάλαιο 1, αρχικά περιγράφονται τα πλεονεκτήματα της οργανοκατάλυσης έναντι των άλλων καταλυτικών μεθόδων, αναλύονται οι κύριοι τρόποι ενεργοποίησης και παρουσιάζονται χαρακτηριστικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται με ενεργοποίηση μέσω μηχανισμού εναμίνης. Επιπλέον, για την αντίδραση της α-αμίνωσης αλδεϋδών παρουσιάζονται οι αναφορές της βιβλιογραφίας στις οποίες είτε συμμετέχουν α-μονοϋποκατεστημένες, είτε α,α-διυποκατεστημένες αλδεϋδες.

Στο κεφάλαιο 2, περιγράφεται ο σκοπός της παρούσας διατριβής, ο οποίος ήταν η ανεύρεση του κατάλληλου παραγώγου α-αμινοξέος ικανού να καταλύσει την αντίδραση μεταξύ α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και δι-άλκυλο αζωκαρβοξυλικών παραγώγων.

Στο κεφάλαιο 3, αρχικά περιγράφονται και σχολιάζονται οι μέθοδοι σύνθεσης των αλδεϋδικών υποστρωμάτων και στη συνέχεια παρουσιάζονται και σχολιάζονται τα αποτελέσματα των καταλυτικών αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν την εύρεση του καταλληλότερου καταλύτη και των βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης. Ακολούθησε η μελέτη της συμπεριφοράς διάφορων υποστρωμάτων στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης. Επίσης, περιγράφεται η μετατροπή του οργανοκαταλυτικού προϊόντος σε προστατευμένο παράγωγο α,α-διυποκατεστημένου αμινοξέος. Τέλος, περιγράφεται η αποτίμηση και ο σχολιασμός επιλεγμένων φασματογραφικών και χρωματογραφικών δεδομένων.

Στο κεφάλαιο 4, παρατίθενται οι πειραματικές πορείες και τα φασματοσκοπικά δεδομένα των υποστρωμάτων και των προϊόντων της καταλυτικής αντίδρασης.

ABSTRACT

In chapter 1, an introduction in organocatalysis and its main advantages are described. The existing modes of activation in organocatalysis as well as some representative examples of the enamine activation mode are discussed. Furthermore, a detail analysis of the enantioselective α -amination of α -substituted aldehydes and α,α -disubstituted aldehydes is given.

The second chapter presents the aim of the current thesis, which is the identification of the appropriate α -amino acid derivative that can efficiently catalyse the organocatalytic reaction between α,α -disubstituted aldehyde and the di-alkyl azocarboxylates.

In chapter 3, the synthesis and the mechanistic aspects of the synthesis of α,α -disubstituted aldehydes are presented. After identification of β -tert-butyl-aspartate as the best catalyst for the reaction between α,α -disubstituted aldehyde and the di-alkyl azocarboxylates, the optimum reaction conditions and the substrate scope of the reaction were studied. Moreover, the transformation of the organocatalytic product to a protected derivative of α,α -disubstituted amino acid was carried out. Finally, the spectroscopic data were quoted.

The fourth chapter describes all the experimental and spectroscopic data of all the substrates and products that were synthesized in this thesis.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών το χρονικό διάστημα από το Δεκέμβριο του 2011 έως το Μάιο του 2013, υπό την επίβλεψη της Αναπλ. Καθηγήτριας Παναγιώτας Μουτεβελή Μηνακάκη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Γεώργιο Κόκοτο, Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και με επέλεξε να ασχοληθώ στον τομέα της οργανοκατάλυσης και για το συνεχές του ενδιαφέρον για την πρόοδο της εργασίας μου.

Επίσης, ευχαριστώ τον Επικ. Καθηγητή κ. Δημήτριο Γεωργιάδη, μέλος της εξεταστικής επιτροπής, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις του.

Εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Μεταδιδακτορικό ερευνητή Δρ. Χριστόφορο Κόκοτο, για την πρότασή του να ασχοληθούμε με το συγκεκριμένο θέμα, για τις συμβουλές και την βοήθεια και την άριστη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το μεταπτυχιακό φοιτητή Γεώργιο Παπαδόπουλο για την άριστη συνεργασία και τη βοήθεια στο τμήμα της μελέτης των οργανοκαταλυτικών αντιδράσεων, καθώς και τα μέλη του εργαστηρίου, Μιχαήλ Τσάκο και Δημήτριο Λημνιό για τη βοήθεια τους και για τη διαμόρφωση μίας ευχάριστης και δημιουργικής ατμόσφαιρας στο χώρο του εργαστηρίου.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους τους καθηγητές και συμφοιτητές μου που με βοήθησαν καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1.1. Ο αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων τα τελευταία χρόνια στο πεδίο της οργανοκατάλυσης	2
Σχήμα 1.1.2. Η πρώτη αναφορά οργανοκαταλυτικής αντίδρασης	4
Σχήμα 1.1.3. Εναντιοεκλεκτική προσθήκη μεθανόλης σε φαινυλομεθυλο κετένια	4
Σχήμα 1.1.4. Το πιο γνωστό παράδειγμα οργανοκαταλυτικής αντίδρασης στα πρώτα χρόνια της οργανοκατάλυσης	5
Σχήμα 1.1.5. Προσθήκη HCN στη βενζαλδεΐδη με χρήση διπεπτιδίου L-ιστιδίνης - L-φαινυλαλανίνης ως καταλύτη	5
Σχήμα 1.1.6. Παραδείγματα οργανοκαταλυτικής ασύμμετρης εποξειδωσης.	6
Σχήμα 1.1.7. Διαμοριακή αλδολική αντίδραση μεταξύ ακετόνης και ισοβουτυραλδεΐδης.	6
Σχήμα 1.1.8. Αντίδραση Diels-Alder α,β-ακόρεστων αλδεϋδών	7
Σχήμα 1.3.1. Πρώτο παράδειγμα κατάλυσης μέσω εναμίνης	12
Σχήμα 1.3.2. Προτεινόμενοι τρόποι ενεργοποίησης μέσω μηχανισμού εναμίνης με το πέρασμα των χρόνων, με αυτόν των Barbas-List-Lerner να είναι ο πλέον αποδεκτός	13
Σχήμα 1.3.3. Οργανοκαταλυτικός κύκλος σύμφωνα με το μοντέλο List-Lerner-Barbas	14
Σχήμα 1.4.1. Νέοι οργανοκαταλύτες που βασίζονται στον πυρρολιδινικό δακτύλιο της προλίνης	15
Σχήμα 1.4.2. Αλδολική αντίδραση μεταξύ δύο αλδεϋδών παρουσία του οργανοκαταλύτη πυρρολιδινοπυρρολιδίνη	15
Σχήμα 1.4.3. Ενδομοριακή αλδολική αντίδραση από τον Itagaki παρουσία του οργανοκαταλύτη j	16
Σχήμα 1.4.4. Αλδολική αντίδραση με τη χρήση οργανοκαταλυτών σε διαλύτη νερό	16
Σχήμα 1.4.5. Αντίδραση Mannich μεταξύ αλδεϋδών και ενεργοποιημένων ιμινών παρουσία του οργανοκαταλύτη m προς παραγωγή προϊόντων με anti στεreoχημεία	17
Σχήμα 1.4.6. Αντίδραση Mannich παρουσία του φυσικού αμινοξέος προλίνη ως οργανοκαταλύτη μεταξύ αλδεϋδών και ιμινών που προέρχονται από αρωματικές αλδεϋδες	18
Σχήμα 1.4.7. Ασύμμετρη αντίδραση α- οξυγόνωσης αλδεϋδών με	18

χρήση του φυσικού αμινοξέος προλίνη ως οργανοκαταλύτη

Σχήμα 1.4.8. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-φθορίωσης αλδεϋδών παρουσία του φθοριωτικού αντιδραστήριου NFSI και της ιμιδαζολιδινόνης n .	19
Σχήμα 1.4.9. Αντίδραση α-φθορίωσης αλδεϋδών παρουσία του φθοριωτικού αντιδραστήριου NFSI και της διαρυλοπρολινόλης o ως οργανοκαταλύτη.	19
Σχήμα 1.4.10. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-χλωρίωσης αλδεϋδών με χρήση της ιμιδαζολιδινόνης p	20
Σχήμα 1.4.11. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-χλωρίωσης αλδεϋδών με χρήση του οργανοκαταλύτη q	20
Σχήμα 1.5.1. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων κετονών και του αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης	21
Σχήμα 1.5.2. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α-μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης	21
Σχήμα 1.5.3. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α-μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης	22
Σχήμα 1.5.4. Διπλή αντίδραση αλδολικής και α-αμίνωσης μεταξύ ακετόνης, πραπανάλης και αζωδικαρβοξυλικού δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα με χρήση L-προλίνης ως καταλύτη	23
Σχήμα 1.5.5. Οργανοκαταλυτική α-αμίνωση α-μονοϋποκατεστημένων με χρήση παραγώγου προλίνης ως οργανοκαταλύτη	23
Σχήμα 1.5.6. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (-)- δ -κονισεΐνης ξεκινώντας από το κυκλοεξένιο	23
Σχήμα 1.6.1. Πρώτο παράδειγμα οργανοκαταλυτικής α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών	24
Σχήμα 1.6.2. Οργανοκαταλυτική α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μικροκύματα	25
Σχήμα 1.6.3. Εναντιοεκλεκτική α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-βενζυλο-βουτυλεστέρα.	25
Σχήμα 1.6.4. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το υδροχλωρικό αλάτι της 3-(1-ναφθυλο) αλανίνης	26

Σχήμα 1.6.5. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-tert-βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από 9-αμινο-(9-δεοξυ)-επι-κινχονιδίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης	27
Σχήμα 1.6.6. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-tert-βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από 9-αμινο-(9-δεοξυ)-επι-κινχονιδίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης	27
Σχήμα 2.1. Ρетроσυνθετική ανάλυση α,α-διυποκατεστημένων αμινοξέων X .	28
Σχήμα 2.2. Επιθυμητές ιδιότητες οργανοκαταλύτη	28
Σχήμα 3.1.1. Σύνθεση της 2-φαινυλο-προπανάλης από την ακετοφαινόνη.	30
Σχήμα 3.1.2. Προσπάθεια σύνθεσης της αλδεΐδης 3	31
Σχήμα 3.1.3. Μηχανισμός αντίδρασης Wittig	31
Σχήμα 3.1.4. Σύνθεση της αλδεΐδης 3 από την 4-μεθυλο-ακετοφαινόνη	32
Σχήμα 3.1.5. Δοκιμές διάνοιξης του εποξειδίου στο μίγμα της αντίδρασης	33
Σχήμα 3.1.6. Μη επιτυχημένη προσπάθεια σύνθεσης του εποξειδίου 8 από την ρ-βρώμο υποκατεστημένη ακετοφαινόνη	34
Σχήμα 3.1.7. Σύνθεση της ένωσης 8 με αντίδραση Corey-Chaykovsky	35
Σχήμα 3.1.8. Αντίδραση διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis	35
Σχήμα 3.1.9. Μηχανισμός αντίδρασης Corey-Chaykovsky	36
Σχήμα 3.1.10. Μηχανισμός διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis	36
Σχήμα 3.1.11. Σύνθεση της ένωσης 13 ξεκινώντας από την 2-βρώμο-ακετοφαινόνη	37
Σχήμα 3.1.12. Σύνθεση εποξειδίου 15 με αντίδραση Corey-Chaykovsky	38
Σχήμα 3.1.13. Αποτυχημένη προσπάθεια διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis.	38
Σχήμα 3.1.14. Αντίδραση διάνοιξης εποξειδίου 15 με χρήση InBr_3 ως οξύ Lewis	38
Σχήμα 3.1.15. Μηχανισμός διάνοιξης εποξειδίου με InBr_3 ως οξύ Lewis	39
Σχήμα 3.1.16. Σύνθεση της αλδεΐδης 19 ξεκινώντας από την κετόνη	40

Σχήμα 3.1.17. Σύνθεση της αλδεΐδης 22 από την 4-φθόρο ακετοφαινόνη	40
Σχήμα 3.1.18. Σύνθεση της αλδεΐδης 25 μέσω μονοπροστασίας και οξειδωσης της αντίστοιχης διόλης 23 .	41
Σχήμα 3.1.19. Μηχανισμός οξειδωσης Swern της αλκοόλης 24	42
Σχήμα 3.1.20. Αντίδραση αλειδωσης της αλκοόλης 15 με χρήση οξειδωτικού Dess-Martin	43
Σχήμα 3.1.21. Μηχανισμός οξειδωσης της αλκοόλης 29 με χρήση του οξειδωτικού Dess-Martin	43
Σχήμα 3.2.1. Γενικός σχεδιασμός καταλύτη για την αντίδραση α- αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών	44
Σχήμα 3.2.2. Αντίδραση μεταξύ της αλδεΐδης 31 και του διοσοπροπυλο αζωκαρβοξυλικού 32a , χρησιμοποιώντας μια ποικιλία οργανοκαταλυτών	47
Σχήμα 3.3.1. Προϊόντα α-αμίνωσης διάφορων α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών	52
Σχήμα 3.3.2. Προτεινόμενος μηχανισμός της καταλυτικής αντίδρασης	55
Σχήμα 3.3.3. Μετατροπή του οργανοκαταλυτικού προϊόντος 33c στην α-μεθυλο-α-φαινυλο-γλυκίνη 42	58
Σχήμα 3.3.4. Μηχανισμός οξειδωσης Pinnick	58
Σχήμα 3.4.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 40 σε CDCl_3	60
Σχήμα 3.4.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 40 σε CDCl_3	61
Σχήμα 3.4.3. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του ρακεμικού προϊόντος 40	61
Σχήμα 3.4.4. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος 40	62
Σχήμα 3.4.5. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 36 σε CDCl_3	63
Σχήμα 3.4.6. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 36 σε CDCl_3	64
Σχήμα 3.4.7. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του ρακεμικού προϊόντος 36	64
Σχήμα 3.4.8. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος 36	65
Σχήμα 3.4.9. Σύγκριση χρωματογραφημάτων HPLC της ένωσης 33c	66

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1. Οι γενικοί τρόποι ενεργοποίησης που χρησιμοποιούνται στις οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις	10
Πίνακας 3.1. Εύρεση συνθηκών αντίδρασης για το σχηματισμό του εποξειδίου 8 με αντίδραση Corey-Chaykovsky	34
Πίνακας 3.2. Μελέτη βελτιστοποίησης της αντίδρασης μεταξύ της αλδεΐδης 38 και του αντιδραστηρίου 33a	48
Πίνακας 3.3. Αντίδραση μεταξύ της αλδεΐδης 31 και διαφόρων διακυλο αζωκαρβοξυλικών 32a-d , χρησιμοποιώντας το β- <i>tert</i> -βουτυλο ασπαρτικό ως καταλύτη	50
Πίνακας 3.4. Εναντιοεκλεκτική α-αμίνωση α-α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών με το αζωκαρβοξυλικό 39c χρησιμοποιώντας το β- <i>tert</i> -βουτυλο-ασπαρτικό ως καταλύτη	54
Πίνακας 3.5. Αντίδραση της αλδεΐδης 31 και του αζωκαρβοξυλικού παραγώγου 32a προς το σχηματισμό του προϊόντος 33a	57

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ac	ακέτυλο ομάδα
Bn	βένζυλο ομάδα
Boc	<i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβόνυλο ομάδα
Cbz	βενζυλοξυ καρβόνυλο ομάδα
CSA	καμφοροσουλφονικό οξύ
1,2-DCE	1,2-διχλωροαιθάνιο
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
ESI-MS	φασματομετρία μάζας με ιονισμό ψεκασμού ηλεκτρονίων
Et	αίθυλο ομάδα
HPLC	υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
4-NBA	4-νιτροβενζοϊκό οξύ
NFSI	N-φθοροδιβένζυλο σουλφοναμίδιο
r.t.	θερμοκρασία δωματίου
TBDMS	<i>tert</i> -βουτυλοδιμέθυλο σίλυλο ομάδα
TBDPS	<i>tert</i> -βουτυλοδιφαινύλο σίλυλο ομάδα
^t Bu	<i>tert</i> -βούτυλο ομάδα
TFA	τριφθοροξικό οξύ
THF	τετραϋδροφουράνιο
TLC	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Ασύμμετρη οργανική κατάλυση	1
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Κύριοι τρόποι ενεργοποίησης	7
1.3 Ενεργοποίηση μέσω μηχανισμού εναμίνης	12
1.4 Άλλες αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μέσω μηχανισμού εναμίνης	14
1.5 α-Αμίνωση α-μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών	20
1.6 α-Αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Σκοπός της εργασίας	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Σχολιασμός πειραματικών δεδομένων	30
3.1 Σύνθεση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών	30
3.2 Μελέτη των καταλυτικών αντιδράσεων	43
3.3 Μελέτη υποστρωμάτων	51
3.4 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά και χρωματογραφικά δεδομένα	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων	68
4.1 Γενικό πειραματικό μέρος	68
4.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες	68
4.1.2 Όργανα και διατάξεις	68
4.1.3 Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC)	69
4.1.4 Χρωματογραφία στήλης (column chromatography)	70
4.2 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί ενώσεων	70
4.2.1 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί εποξειδίων	70
4.2.2 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί αλδεϋδών	73
4.2.3 Χαρακτηρισμός καταλυτικών προϊόντων	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	94

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ

1.1 Εισαγωγή

Η ασύμμετρη οργανική σύνθεση εδώ και πολλά χρόνια διαδραμάτισε σπουδαίο ρόλο στην Οργανική, και όχι μόνο, Χημεία. Ουσιαστικά, αποτελεί ένα βασικό εργαλείο για τη σύνθεση κυρίως φαρμάκων αλλά και πληθώρας άλλων προϊόντων. Με το πέρασμα των χρόνων όμως, τα προβλήματα τα οποία αντιμετώπιζαν οι εκάστοτε ερευνητές ήταν ποικίλα. Έτσι λοιπόν, κατάφεραν μετά από πολλές μελέτες να συνθέσουν χειρόμορφα μόρια (καταλύτες), βάση των οποίων θα μπορούσαν να παράγουν και τα δύο εναντιομερή οποιασδήποτε επιθυμητής ένωσης, και κατ'αυτόν τον τρόπο μπήκαν σιγά-σιγά οι βάσεις για την ασύμμετρη σύνθεση-κατάλυση.

Οι τρεις πυλώνες της σύγχρονης κατάλυσης στην Οργανική Χημεία είναι :

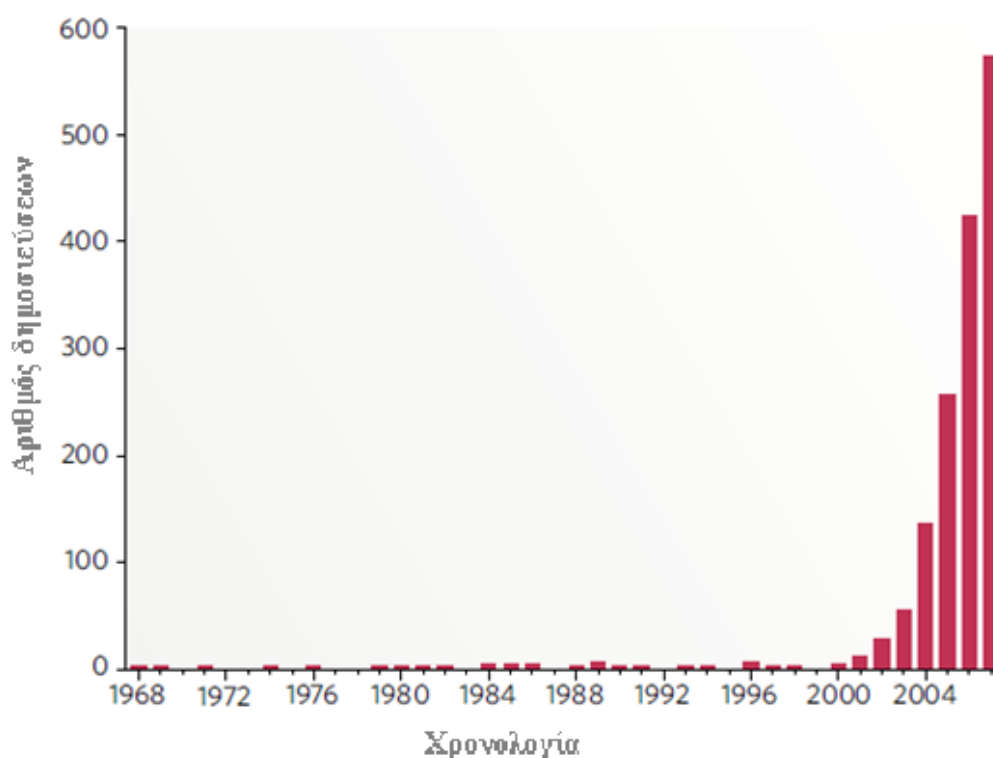
- α) Η ασύμμετρη κατάλυση με τη χρήση μετάλλων μεταπτώσεως,
- β) Η ασύμμετρη κατάλυση με τη χρήση ενζύμων (βιοκατάλυση), και
- γ) Η οργανοκατάλυση

Το 1980 η ερευνητική ομάδα του Sharpless¹ πραγματοποιώντας ουσιαστικά ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών έκανε την αρχή για την κατάλυση με τη χρήση μετάλλων μεταπτώσεως. Έκτοτε, ακολούθησε μια πληθώρα αντιδράσεων, καθιστώντας ουσιαστικά αυτόν τον κλάδο ως το πιο ανεπτυγμένο πεδίο της οργανικής σύνθεσης. Ωστόσο, το υψηλό κόστος των πρώτων υλών, η τοξικότητα των μετάλλων αλλά και η ευαισθησία αυτών στην υγρασία και τον αέρα αποτελούσαν σημαντικά μειονεκτήματα.

Σε ό,τι αφορά τη βιοκατάλυση, δηλαδή την ασύμμετρη κατάλυση με τη χρήση ενζύμων, αντιλαμβανόμαστε ότι η φύση πρωτίστως αποτελεί τη βασική συνθετική μηχανή, καθώς μπορεί να χρησιμοποιήσει τα κατάλληλα ένζυμα ως

καταλύτες για να πραγματοποιήσει κάθε είδους αντίδραση. Και στην περίπτωση αυτή, τα μειονεκτήματα είναι πολλά, καθώς απαιτούνται για τις χημικές αντιδράσεις μεγάλες ποσότητες ενζύμου και κατ'επέκταση αυξημένο κόστος.

Έτσι λοιπόν, αναγκαία ήταν η ανάπτυξη μιας νέας κατηγορίας ασύμμετρης κατάλυσης, η οποία καλείται **οργανοκατάλυση**. Με τον όρο αυτόν, ουσιαστικά αναφερόμαστε στη χρήση μικρών οργανικών μορίων, τα οποία δεν περιέχουν μέταλλα, προκειμένου να πραγματοποιηθεί εναντιοεκλεκτικά μια χημική αντίδραση. Τον τελευταίο αιώνα δεν υπήρξαν παρά μόνο σποραδικές αναφορές στη βιβλιογραφία για την κατάλυση χημικών αντιδράσεων με τη χρήση οργανοκαταλυτών. Ωστόσο στα τέλη της δεκαετίας του 90' πραγματοποιήθηκε ραγδαία εξάπλωση του συγκεκριμένου τομέα.² Από το 1998 μέχρι και το 2008, έχουν γίνει περισσότερες από 1500 αναφορές για τη χρήση οργανοκαταλυτών σε περισσότερους από 130 διαφορετικούς



Σχήμα 1.1.1. Ο αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων τα τελευταία χρόνια στο πεδίο της οργανοκατάλυσης.

τύπους καταλυτικών αντιδράσεων που αφορούν στο σχηματισμό δεσμών C-C, C-N, C-O, C-S, C-P κ.α (Σχήμα 1.1.1). Αξιοσημείωτο είναι ότι το 1995 δεν υπήρξε απολύτως καμία αναφορά στο συγκεκριμένο πεδίο.

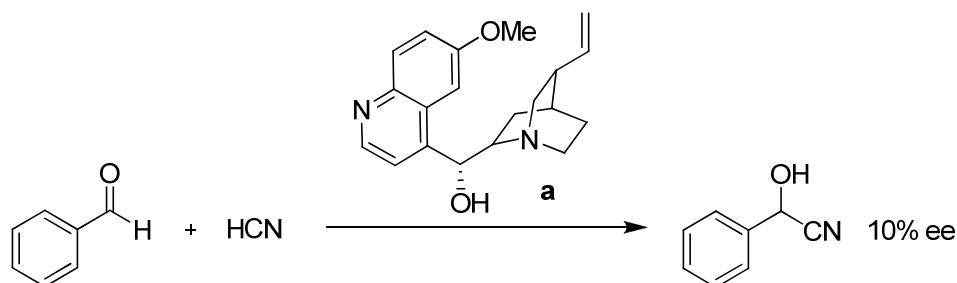
Όπως ήταν φυσικό, τα πολλά οφέλη που προσφέρει ο συγκεκριμένος κλάδος είχαν ως αποτέλεσμα την ευρεία εξάπλωση αυτού και την κοινή αποδοχή του από όλη την ερευνητική κοινότητα. Παρακάτω παραθέτουμε τα βασικά πλεονεκτήματα των οργανοκαταλυτών που καθιστούν την οργανοκατάλυση έναν τομέα σύγχρονο και ραγδαία εξελισσόμενο.

- Είναι μόρια φτηνά, μικρού μοριακού βάρους τα οποία συντίθενται εύκολα και κάποια από αυτά, όπως τα αμινοξέα, είναι εύκολα διαθέσιμα από φυσικές πηγές ως απλά εναντιομερή.
- Δεν επηρεάζονται από το οξυγόνο, την υγρασία της ατμόσφαιρας και το νερό και κατ'αυτόν τον τρόπο δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες αντίδρασης και υπέρξηροι διαλύτες.
- Είναι μη τοξικοί και φιλικότεροι προς το περιβάλλον, καθιστώντας την κατάλυση γενικά πιο ασφαλή, ειδικά σε επίπεδο χημικών βιομηχανιών, ενώ ειδική μνεία πρέπει να γίνει για τις οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις που γίνονται σε νερό.
- Με χρωματογραφικές μεθόδους είναι εύκολα διαχωρίσιμοι από το προϊόν της αντίδρασης.
- Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν σε σύνθεση σε στερεά φάση, καθώς προσδένονται σε ρητίνες, με την ανάκτηση και επαναχρησιμοποίησή τους να αποτελεί εύκολη διαδικασία.

Ιστορική αναδρομή της οργανοκατάλυσης

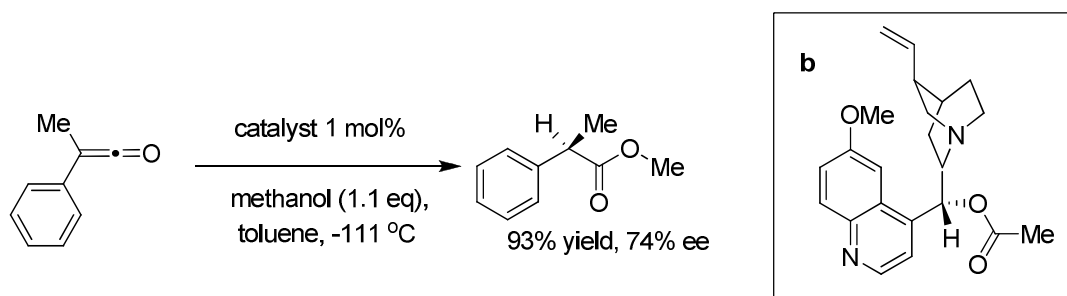
Η οργανοκατάλυση μπορεί να βρίσκεται σε μεγάλη πρόοδο, ωστόσο πρώτη αναφορά οργανοκαταλυτικής αντίδρασης έγινε το 1912 από τους Bredig και Fiske.³ Οι δύο αυτοί Γερμανοί χημικοί πραγματοποίησαν προσθήκη υδροκυανίου στη βενζαλδεΐδη χρησιμοποιώντας ως καταλύτη είτε την κινίνη (ένωση **a**), είτε την κινιδίνη παραλαμβάνοντας την αντίστοιχη κυανυδρίνη εναντιοεκλεκτικά (σχήμα 1.1.2). Ωστόσο παραλάμβαναν το προϊόν με μικρή

εναντιοεκλεκτικότητα (10% ee), οπότε η μέθοδος δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί βιομηχανικά και εγκαταλείφθηκε.



Σχήμα 1.1.2. Η πρώτη αναφορά οργανοκαταλυτικής αντίδρασης.

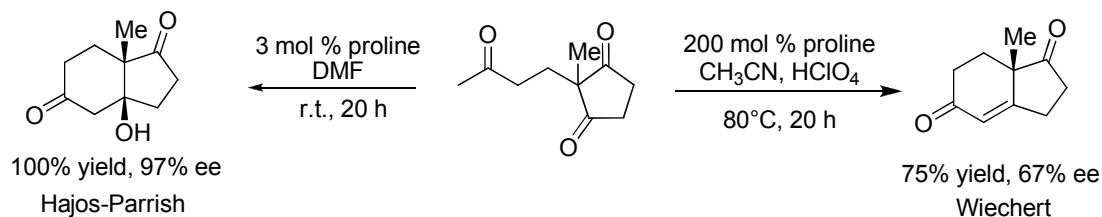
Ύστερα από αρκετά χρόνια, ένα πρωτοποριακό για την εποχή παράδειγμα δημοσιεύθηκε το 1960 από τον Pracejus ο οποίος χρησιμοποιώντας και αυτός αλκαλοειδή ως καταλύτες απέδωσε αρκετά υψηλή εναντιομερική περίσσεια της τάξης του 74%, στην προσθήκη μεθανόλης σε φαινυλο μεθυλο κετένια με μόλις 1 mol% O-ακετυλο-κινίνη (ένωση **b**) ως καταλύτη (σχήμα 1.1.3).^{4,5}



Σχήμα 1.1.3. Εναντιοεκλεκτική προσθήκη μεθανόλης σε φαινυλο-μεθυλο κετένια.

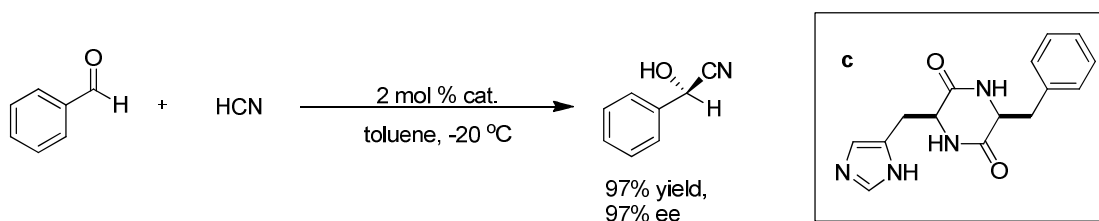
Το πιο γνωστό παράδειγμα πριν την αναγέννηση του πεδίου της οργανοκατάλυσης, ήρθε τη δεκαετία του 1970 από δύο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, του Hajos-Parrish⁶ και του Wiechert⁷ (Σχήμα 1.1.4). Οι πρώτοι χρησιμοποιώντας το φυσικό αμινοξύ προλίνη κατάφεραν να πάρουν με μόλις 3 mol% καταλυτικό φορτίο το επιθυμητό προϊόν της ενδομοριακής

αλδολικής αντίδρασης σε πολύ υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (97% ee). Παράλληλα, η ερευνητική ομάδα του Wiechert πραγματοποίησε ακριβώς την ίδια αντίδραση με τον ίδιο καταλύτη χρησιμοποιώντας όμως πολύ υψηλότερο καταλυτικό φορτίο σε υψηλή θερμοκρασία, λαμβάνοντας το προϊόν της αφυδάτωσης σε εναντιομερική περίσσεια 67% ee, ένα προϊόν που αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στη σύνθεση στεροειδών.



Σχήμα 1.1.4. Το πιο γνωστό παράδειγμα οργανοκαταλυτικής αντίδρασης στα πρώτα χρόνια της οργανοκατάλυσης.

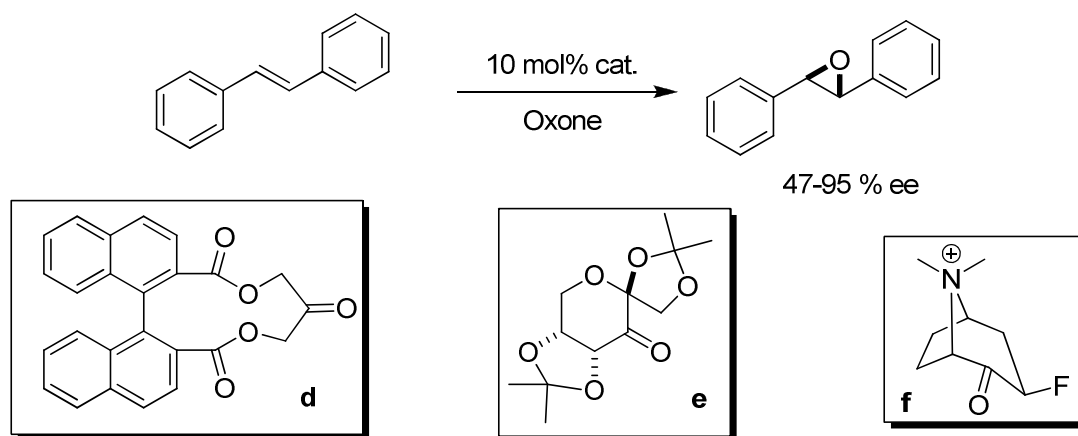
Ένα άλλο σημαντικό γεγονός αποτέλεσε η ανακάλυψη του κυκλικού διπεπτιδίου L-ιστιδίνης και L-φαινυλαλανίνης (ένωση **c**) από τον Inoue και την ερευνητική του ομάδα⁸ το 1981, μόριο το οποίο καταλύει την προσθήκη HCN στην βενζαλδεΐδη με πολύ υψηλή απόδοση και εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 1.1.5).



Σχήμα 1.1.5. Προσθήκη HCN στη βενζαλδεΐδη με χρήση διπεπτιδίου L-ιστιδίνης - L-φαινυλαλανίνης ως καταλύτη.

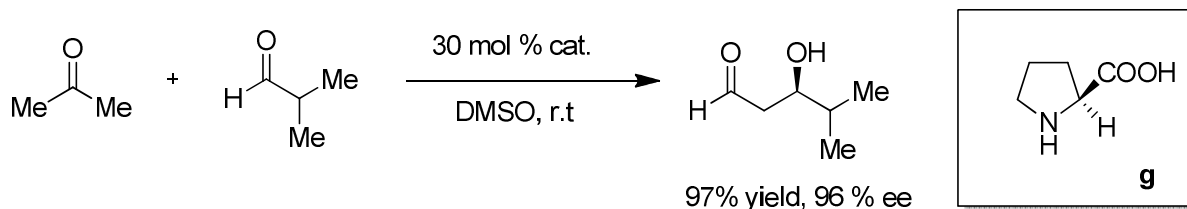
Έχοντας πολλές επιρροές από την ασύμμετρη αντίδραση εποξειδωσης μέσω της χρήσης μετάλλων μεταπτώσεως, πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν διαφορετικές ομάδες οργανικών ενώσεων ώστε να επιτύχουν την οργανοκαταλυτική εποξειδωση. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, οι

ερευνητικές ομάδες των Y. Shi, D. Yang και S. Denmark δημοσίευσαν ότι εναντιομερικά καθαρές κετόνες (ένωσεις **d**, **e**, **f**) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καταλύτες για την εναντιοεκλεκτική εποξειδωση απλών αλκενίων (Σχήμα 1.1.6).⁹⁻¹¹



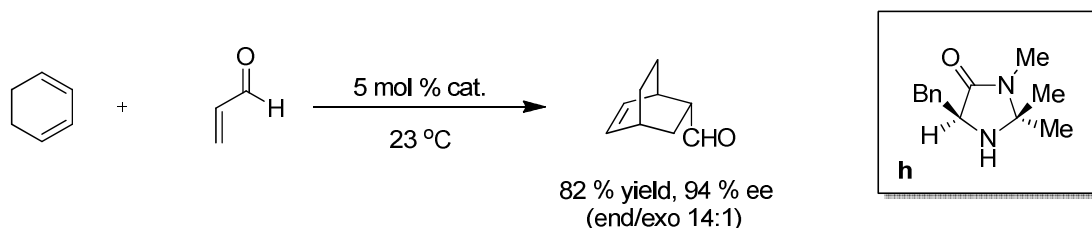
Σχήμα 1.1.6. Παραδείγματα οργανοκαταλυτικής ασύμμετρης εποξειδωσης.

Μέχρι το 2000, όσο και αν φαίνεται περίεργο, δεν είχε ερευνηθεί περαιτέρω η καταλυτική ικανότητα της προλίνης στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση, πιθανόν γιατί το παράδειγμα των Hajos-Parrish και Wiechert θεωρήθηκε τυχαίο γεγονός. Τότε, οι List, Lerner και Barbas μελέτησαν την διαμοριακή αλδολική αντίδραση με χρήση L-προλίνης (ένωση **g**) ως καταλύτη.^{12,13} Για παράδειγμα, η προσθήκη κετονών σε μία ποικιλία από αλδεύδες έδωσε το προϊόν της αλδολικής αντίδρασης σε εξαιρετικές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες. Στο σχήμα 1.1.7 φαίνεται η αντίδραση της ακετόνης με την ισοβουτυραλδεύδη, όπου έδωσε το προϊόν με 97% απόδοση και 96% εναντιομερική περίσσεια.



Σχήμα 1.1.7. Διαμοριακή αλδολική αντίδραση μεταξύ ακετόνης και ισοβουτυραλδεύδης.

Η αξιοσημείωτη χημειο- και εναντιοεκλεκτικότητα που παρατηρήθηκε, οδήγησε σε περαιτέρω ερευνητική δραστηριότητα σε αντιδράσεις καταλυόμενες από την προλίνη, όπως Mannich, Michael και άλλες. Το ίδιο έτος, ο MacMillan και η ερευνητική του ομάδα ανέφερε ότι δευτεροταγείς αμίνες που προέρχονται από την φαινυλαλανίνη (ένωση **h**) καταλύουν την αντίδραση Diels-Alder α,β-ακόρεστων αλδευδών με εναντιοεκλεκτικότητα πάνω από 94% (σχήμα 1.1.8).¹⁴



Σχήμα 1.1.8. Αντίδραση Diels-Alder α,β-ακόρεστων αλδευδών.

1.2 Κύριοι τρόποι ενεργοποίησης

Το πιο σημαντικό κομμάτι για την επιτυχία της οργανοκατάλυσης την τελευταία δεκαετία προφανώς και είναι η εύρεση των γενικών τρόπων ενεργοποίησης, πράγμα το οποίο εδραίωσε ουσιαστικά τον συγκεκριμένο κλάδο.

Οι περισσότερες από τις 130 διαφορετικές αντιδράσεις οι οποίες έχουν δημοσιευτεί από το 1998 έχουν καταταγεί σε 6 διαφορετικά μοντέλα ενεργοποίησης. Αυτό ουσιαστικά δεν πρέπει να μας εκπλήσει, καθώς είναι πολύ πιο εύκολο να πραγματοποιείς αντιδράσεις κάνοντας χρήση ενός ήδη γνωστού τρόπου ενεργοποίησης, παρά να ανακαλύψεις έναν καινούριο.

Εως τώρα αναφερθήκαμε σε δύο από τους κυριότερους τρόπους ενεργοποίησης στην οργανοκατάλυση μέσω εναμίνης και μέσω ιόντος ιμινίου. Το 2008, ο MacMillan¹⁵ κατηγοριοποίησε τα γενικά μοντέλα ενεργοποίησης, κατατάσσοντας σε αυτά μια μεγάλη ποικιλία ασύμμετρων οργανοκαταλυτικών αντιδράσεων που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα (Πίνακας 1.1).

Στην κατάλυση μέσω μηχανισμού **εναμίνης**, αναφέρθηκαν για πρώτη φορά όπως προείπαμε οι Hajos-Parrish⁶ και η ερευνητική ομάδα του Wiecheit⁷ σε

μια ενδομοριακή αλδολική αντίδραση με τη χρήση του φυσικού αμινοξέος προλίνη ως καταλύτη της συγκεκριμένης αντίδρασης. Τα αποτελέσματά τους έτυχαν της ευρύτερης αποδοχής από την ερευνητική κοινότητα, χωρίς ωστόσο να γίνεται αναφορά στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης. Αυτό πραγματοποιήθηκε πολύ αργότερα το 2000 από τους List, Lerner και Barbas¹² που χρησιμοποίησαν τη συγκεκριμένη κατάλυση για διαμοριακή αλδολική αντίδραση, όπως είδαμε στο σχήμα 4. Μηχανιστικά, η κατάλυση μέσω μηχανισμού εναμίνης αναφέρεται στην ανάπτυξη διλειτουργικών καταλυτών, οι οποίοι μέσω της αμινομάδας που εμπεριέχουν ενεργοποιούν μια καρβονυλική ένωση προς την ενδιάμεση εναμίνη, ενώ ταυτόχρονα είτε μέσω δεσμών υδρογόνου, είτε μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων ενεργοποιούν και το ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο. Αυτό το μοντέλο βρίσκει ευρεία εφαρμογή σε πληθώρα αντιδράσεων, όπως στις εναντιοεκλεκτικές υποκαταστάσεις καρβονυλικών ενώσεων.¹⁶

Η κατάλυση μέσω **ιόντος ιμινίου** είναι το πρώτο μοντέλο ενεργοποίησης το οποίο ουσιαστικά σχεδιάστηκε (παρά ανακαλύφθηκε) και αποτελεί και αυτό μια γενική μέθοδο ασύμμετρης οργανικής σύνθεσης. Βασίζεται στην ιδιότητα των χειρόμορφων αμινών να λειτουργούν ως καταλύτες σε διάφορες αντιδράσεις που συνήθως γίνονταν παρουσία καταλυτών οξέων κατά Lewis. Συγκεκριμένα, το ιόν ιμινίου που σχηματίζεται από τις α,β-ακόρεστες αλδεΐδες με τις χειρόμορφες αμίνες μπορεί να μιμηθεί τη δυναμική ισορροπία και τις ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις που εκ των πραγμάτων παρουσιάζουν τα οξέα κατά Lewis. Με τη χρήση των οργανοκαταλυτών τύπου ιμιδαζολιδιόνης, η κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου έχει βρεί ευρεία εφαρμογή σε περισσότερες από 50 διαφορετικές εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις.¹⁷

Σ'ό,τι αφορά την κατάλυση μέσω **δεσμών υδρογόνου**, τόσο η ενεργοποίηση του υποστρώματος, όσο και η διαμόρφωση της μεταβατικής κατάστασης οφείλονται αποκλειστικά στους σχηματιζόμενους δεσμούς υδρογόνου.^{8,18,19} Αυτό απέδειξαν ουσιαστικά οι Jacobsen²⁰ και Corey,²¹ οι οποίοι το 1998 και 1999 αντίστοιχα πραγματοποίησαν δημοσιεύσεις σχετικά με ασύμμετρες αντιδράσεις τύπου Strecker που αναφέρονταν στη χρήση οργανοκαταλυτών θειουρίας ή γουνιδίνης οι οποίοι είχαν την ικανότητα να ενεργοποιούν

ηλεκτρονιόφιλες ιμίνες. Τέσσερα χρόνια αργότερα όμως ο Jacobsen και πάλι, ήταν αυτός ο οποίος έδειξε ότι αυτού του είδους οι θειουρίες μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σε άλλες ασύμμετρες αντιδράσεις γεγονός το οποίο αποτέλεσε την απαρχή για την οργανοκατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου.²²

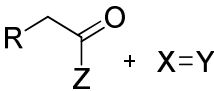
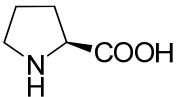
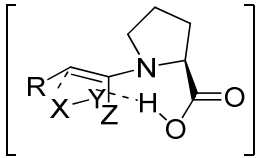
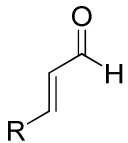
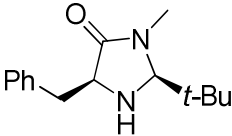
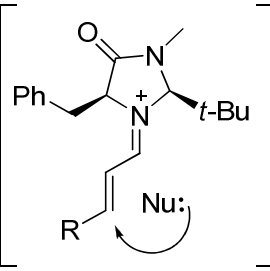
Η κατάλυση **SOMO** παρουσιάστηκε το 2006 από τον MacMillan και τους συνεργάτες του και ουσιαστικά βασίζεται στην ιδέα ότι η οξειδωση μιας ηλεκτρονιακά πλούσιας εναμίνης δημιουργεί εκλεκτικά μια δραστική κατιοντική ρίζα η οποία φέρει 3π ηλεκτρόνια. Η ηλεκτρονιοφιλικότητα του SOMO ενδιάμεσου τροχιακού επιτρέπει σ' αυτό να αντιδρά άμεσα με ασθενή πυρηνόφιλα στο α-άτομο άνθρακα της εναμίνης, έχοντας ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό προϊόντων α-αλκυλίωσης.²³ Η εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας σε ένα καταλυτικό σύστημα το οποίο χρησιμοποιεί χειρόμορφες δευτεροταγείς αμίνες με ένα κατάλληλο οξειδωτικό μέσο ενός ηλεκτρονίου άνοιξε νέους ορίζοντες σε πληθώρα αντιδράσεων, συμπληρώνοντας ουσιαστικά την κατάλυση μέσω εναμίνης.^{24,25,26}

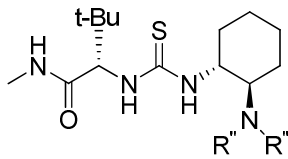
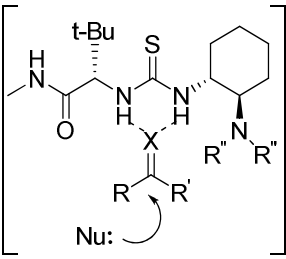
Το 2007 ο Jacobsen και οι συνεργάτες του εισήγαγαν ένα νέο τρόπο ενεργοποίησης ο οποίος καλείται **κατάλυση αντισταθμιστικού ιόντος**, οδηγώντας σε εναντιοεκλεκτικές προσθήκες σε ενδιάμεσα N-άκυλο-ιμινιακά ιόντα και ιόντα οξοκαρβενίων.^{27,28} Χειρόμορφοι καταλύτες θειουρίας οι οποίοι έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν ισχυρά σύμπλοκα με ιόντα αλογόνων, ιονίζουν τον ασθενή δεσμό άνθρακα-αλογόνου των χλωροαμιδίων και χλωροακεταλών, δημιουργώντας έτσι ένα παροδικό ζεύγος ιόντων. Το σύμπλοκο καταλύτη-αλογόνου λειτουργεί ως ένα χειρόμορφο περιβάλλον επηρεάζοντας την πυρηνόφιλη προσβολή στο θετικά σταθεροποιημένο α-ετεροάτομο. Ο συγκεκριμένος τρόπος ενεργοποίησης βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο, ωστόσο στο μέλλον μπορεί να λύσει πολλά προβλήματα που αφορούν στην ασύμμετρη κατάλυση.

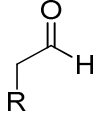
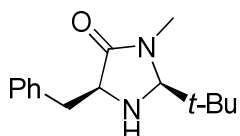
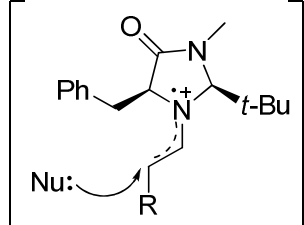
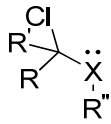
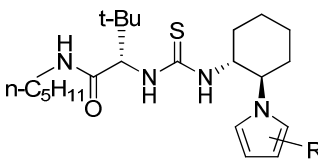
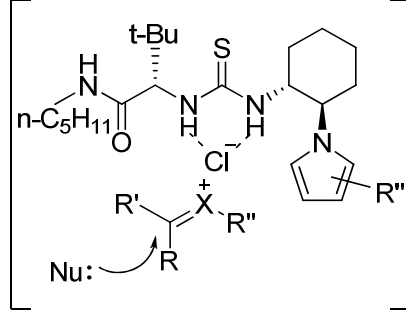
Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ο MacMillan το 2008 εισήγαγε έναν νέο τρόπο ενεργοποίησης που καλείται **φωτοξειδοαναγωγική κατάλυση**.²⁹ Ουσιαστικά, το σύμπλοκο του Ru με τρεις διπυριδίνες [Ru(bpy)₃] ακτινοβολείται δημιουργώντας ένα σύμπλοκο που μπορεί να δράσει ως οξειδωτικό. Η σχηματιζόμενη εναμίνη δρά κατά τα γνωστά ως πυρηνόφιλο και αντιδρά με

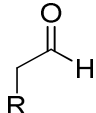
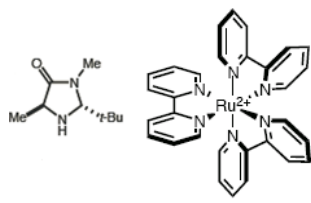
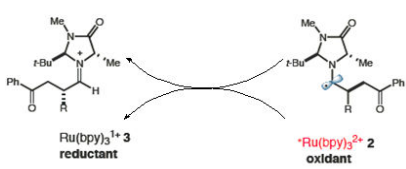
την ηλεκτρονιόφιλη ρίζα που έχει σχηματιστεί από το δεύτερο αντιδρών. Το προκύπτον ριζικό ενδιάμεσο οξειδώνεται από το σύμπλοκο του Ru, το οποίο παράλληλα ανάγεται και κατόπιν ακολουθεί απελευθέρωση του προϊόντος.

Πίνακας 1.1. Οι γενικοί τρόποι ενεργοποίησης που χρησιμοποιούνται στις οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις.

Υπόστρωμα	Καταλύτης	Μεταβατική Κατάσταση	Ορισμένα παραδείγματα
Κατάλυση εναμίνης  R = οργανική αλυσίδα ή αρωματικό σύστημα X = C, N, O, S Y = οργανικό άτομο Z = άλκυλο, H		Ενεργοποίηση HOMO 	Αλδολική Ενδομοριακή α-Αλκυλίωση Mannich Michael α-Αμίνωση α-Οξυγόνωση α-Αλογόνωση α-Σουλφενυλίωση
Κατάλυση ιμίνης  R = άλκυλο, άρυλο		Ενεργοποίηση LUMO 	Friedel-Crafts Diels-Alder Exo- Diels-Alder Mukaiyama- Michael Συζυγής αμίνωση Συζυγής οξυγόνωση Κυκλοπροπανίωση Εποξείδωση Αζιριδίνωση
Κατάλυση μέσω δεσμών		Ενεργοποίηση LUMO	Strecker Mannich

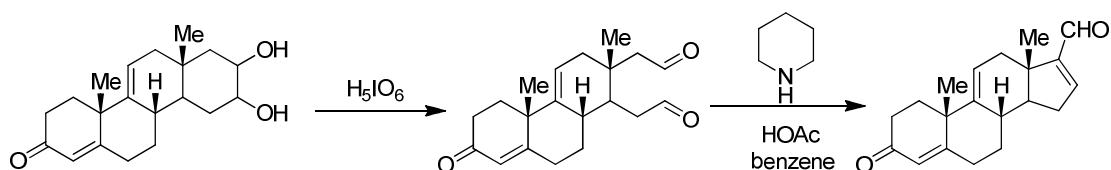
υδρογόνου  $X = O, NR$ $R, R', R'' =$ άλκυλο, άρυλο			Κυανοσιλλυλίωση κετονών Biginelli Pictet-Spengler Αναγωγική αμίνωση
---	---	--	--

SOMO κατάλυση  $R =$ άλκυλο, άρυλο		Ενεργοποίηση SOMO 	α-Αλλυλίωση α-Ενολίωση α-Βινυλίωση α-Ετεροαρυλίωσ η
Κατάλυση αντισταθμιστι κών ιόντων  $X = O, NR$ $R, R', R'', R''' =$ άλκυλο, άρυλο		Ενεργοποίηση LUMO 	Acyl-Pictet-Spengler Προσθήκη οξοκαρβενίων

Φωτοξειδοαναγωγική κατάλυση  R = άλκυλο			α-Αλκυλίωση αλδεϋδών α-CF₃ αλδεϋδών
---	---	--	---

1.3 Ενεργοποίηση μέσω μηχανισμού εναμίνης

Η ενασχόληση των συνθετικών χημικών με τις εναμίνες ξεκίνησε έντονα από τη στιγμή που ο Stork απέδειξε ότι αυτές είναι καλύτερα πυρηνόφιλα από τις αντίστοιχες καρβονυλικές ενώσεις από τις οποίες και προέρχονται. Το πρώτο παράδειγμα κατάλυσης βάσει εναμίνης, αν και ρακεμικά, το πραγματοποίησε ο Woodward το 1950 χρησιμοποιώντας πιπεριδίνη ως καταλύτη ενδομοριακή αλδολική αντίδραση (σχήμα 1.2.1)³⁰ ενώ η πρώτη εναντιοεκλεκτική σύνθεση μέσω εναμίνης πραγματοποιήθηκε την ίδια περίοδο από τους Hajos-Parris⁶ και Wiechert⁷ όπως προανεφέρθηκε το 1970 (σχήμα 1.1.4).

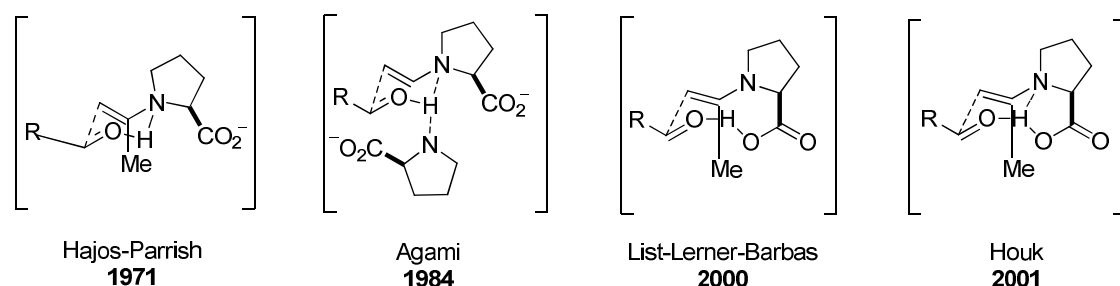


Σχήμα 1.3.1. Πρώτο παράδειγμα κατάλυσης μέσω εναμίνης.

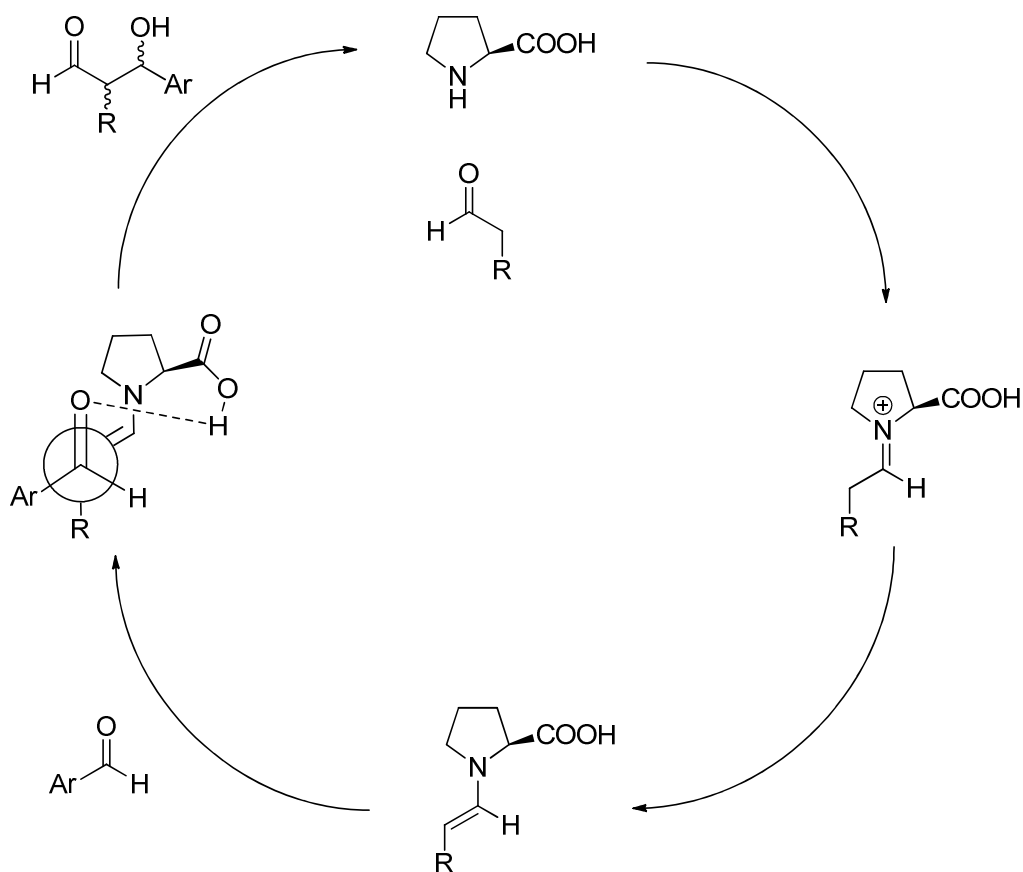
Παρά την ευρεία αποδοχή των αποτελεσμάτων Hajos-Parris και Wiechert από την ερευνητική κοινότητα, δεν αντιλήφθηκαν και τη σπουδαιότητα αυτών και γι' αυτό το λόγο ο τομέας παρέμεινε ανενεργός για 30 ολόκληρα χρόνια.

Η αναβίωση όμως και τα θεμέλια της ενεργοποίησης μέσω μηχανισμού εναμίνης μπήκαν, όπως προείπαμε, το 2000 από τους List, Lerner και Barbas¹² οι οποίοι παρουσία προλίνης πραγματοποίησαν διαμοριακή και όχι ενδομοριακή αλδολική αντίδραση (Σχήμα 1.1.7). Στο πέρασμα όμως όλων αυτών των χρόνων πολλοί ερευνητές πρότειναν διάφορες μεταβατικές καταστάσεις για την ενεργοποίηση μέσω μηχανισμού εναμίνης στις αλδολικές αντιδράσεις με χρήση προλίνης (Σχήμα 1.3.2). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί αυτό των Hajos-Parrish³¹ το 1971, οι οποίοι ουσιαστικά πρότειναν το σχηματισμό της εναμίνης με ταυτόχρονη όμως αναγνώριση της αλδεϋδης από την καρβονυλομάδα και αμινομάδα της προλίνης μέσω δεσμών υδρογόνου και σχηματισμό ενός ενδιάμεσου ανακλίντρου. Ακολούθησε το 1984 ο Agami³² και η ερευνητική του ομάδα, οι οποίοι πρότειναν ένα ενδιάμεσο εναμίνης όπου δύο μόρια προλίνης εμπλέκονται στην μεταβατική κατάσταση.

Το 2000 όμως, οι List, Lerner και Barbas ήταν αυτοί οι οποίοι παρουσίασαν το πιο αποδεκτό μοντέλο μέχρι σήμερα όπου η σχηματιζόμενη εναμίνη πλησιάζει την καρβονυλική ένωση λόγω των δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ της τελευταίας και του καρβονυλίου της προλίνης. Τέλος, ένα χρόνο μετά το 2001 ο Houk^{33,34} ανέπτυξε ένα παρόμοιο μοντέλο με το προηγούμενο, μόνο που στην περίπτωση αυτή υπήρχε μια επιπλέον σταθεροποίηση μεταξύ του αζώτου της προλίνης και του υδρογόνου του καρβοξυλίου. Στο σχήμα 1.3.3 φαίνεται ο καταλυτικός κύκλος μέσω μηχανισμού της αλδολικής αντίδρασης με χρήση προλίνης ως οργανοκαταλύτη σύμφωνα με το μοντέλο των List, Lerner και Barbas.



Σχήμα 1.3.2. Προτεινόμενοι τρόποι ενεργοποίησης μέσω μηχανισμού εναμίνης με το πέρασμα των χρόνων, με αυτόν των Barbas-List-Lerner να είναι ο πλέον αποδεκτός.

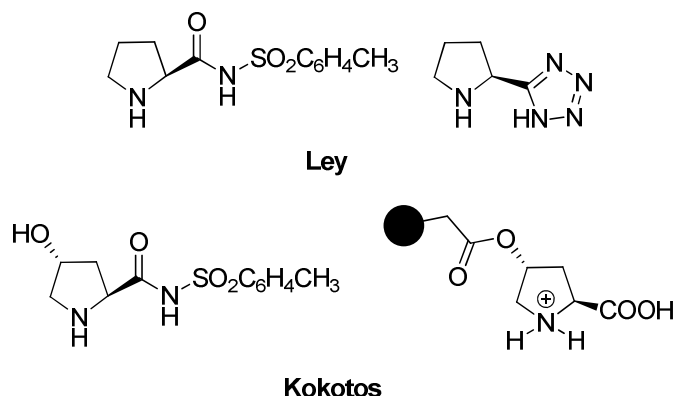


Σχήμα 1.3.3. Οργανοκαταλυτικός κύκλος σύμφωνα με το μοντέλο List-Lerner-Barbas.

1.4 Άλλες αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μέσω μηχανισμού εναμίνης

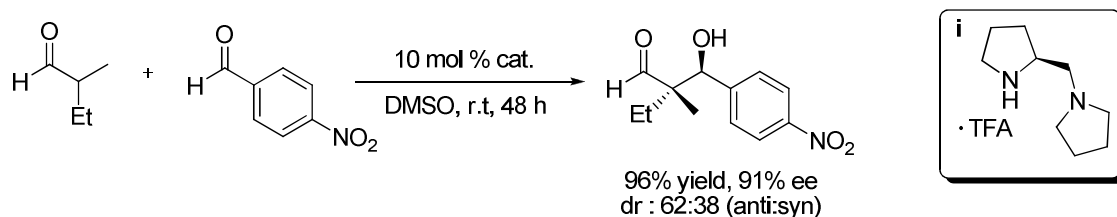
Παρά το γεγονός ότι η προλίνη είναι ένας φτηνός καταλύτης, φιλικός προς το περιβάλλον, διαθέσιμος και στις δύο εναντιομερικές του μορφές, απαιτείται σε κάθε αντίδραση ιδιαίτερα υψηλό καταλυτικό φορτίο (20-30 mol%), παρουσιάζοντας χαμηλή διαλυτότητα σε πληθώρα οργανικών διαλυτών. Γι'αυτό επιτακτική ήταν η ανάγκη εύρεσης νέων οργανοκαταλυτών, που να έχουν παραπλήσια δομή με την προλίνη και να παρουσιάζουν βελτιωμένη καταλυτική δράση. Μόρια που αντικαταστάθηκε η καρβοξυλική ομάδα της προλίνης από μία ισοστερική της, όπως είναι ο δακτύλιος τετραζολίου,³⁵ ή μία σουλφοναμιδική ομάδα,³⁶ καθώς και διπεπτίδια όπως Pro-Phe έδωσαν το επιθυμητό προϊόν σε ακόμα καλύτερες αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες. Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών έχουν

συντεθεί διάφοροι οργανοκαταλύτες όπως της 4-υδροξυπυρrolίνης που φέρουν σουλφοναμιδική ομάδα³⁷ ή ακόμη και αιθέρες της 4-υδροξυπυρrolίνης³⁸ (Σχήμα 1.4.1.).



Σχήμα 1.4.1. Νέοι οργανοκαταλύτες που βασίζονται στον πυρρολιδινικό δακτύλιο της πρrolίνης.

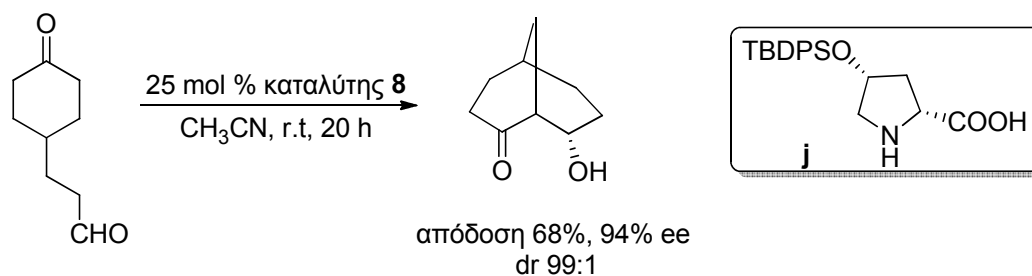
Έτσι λοιπόν, παρουσία αυτής της μεγάλης ποικιλίας των νέων οργανοκαταλυτών πραγματοποιήθηκε μια σειρά δύσκολων αντιδράσεων. Ο Barbas το 2004, πραγματοποίησε σύνθεση β-υδροξυαλδευδών παρουσία του οργανοκαταλύτη της πυρρολιδινοπυρρολιδίνης (ένωση i),³⁹ όπως βλέπουμε στο Σχήμα 1.4.2. Μέχρι πρότινος φάνταζε αδύνατο να πραγματοποιηθούν διασταυρωτές αλδολικές αντιδράσεις μεταξύ αλδευδών που φέρουν α-πρωτόνια, καθώς όπως είναι λογικό μπορούν να προκύψουν μια σειρά από παραπροϊόντα αυτοσυμπύκνωσης.



Σχήμα 1.4.2. Αλδολική αντίδραση μεταξύ δύο αλδευδών παρουσία του οργανοκαταλύτη πυρρολιδινοπυρρολιδίνης.

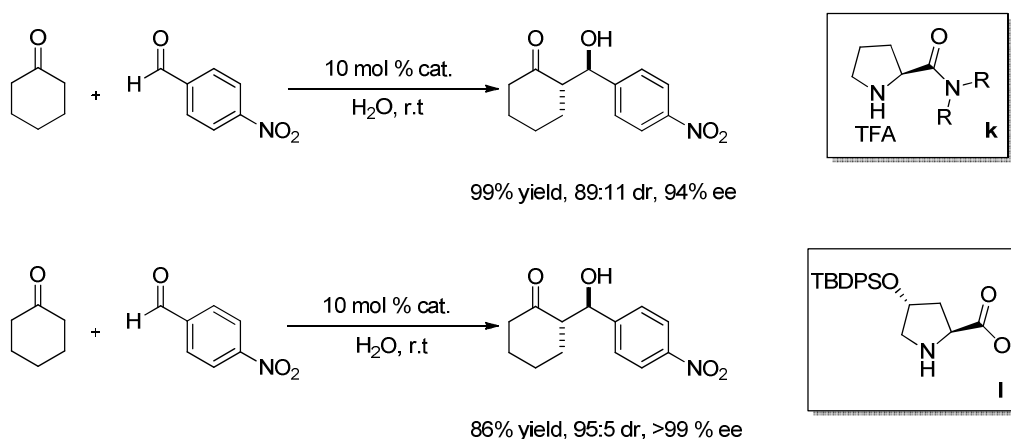
Εκτός από τις αλδολικές αντιδράσεις μεταξύ δύο αλδευδών, μεγάλη προσοχή δόθηκε και στις ενδομοριακές αλδολικές αντιδράσεις. Το 2005 ο Itagaki και οι

συνεργάτες πραγματοποίησαν τέτοιες αντιδράσεις με τη χρήση υποκατεστημένης προλίνης (ένωση **j**) ως οργανοκαταλύτη (Σχήμα 1.4.3).⁴⁰



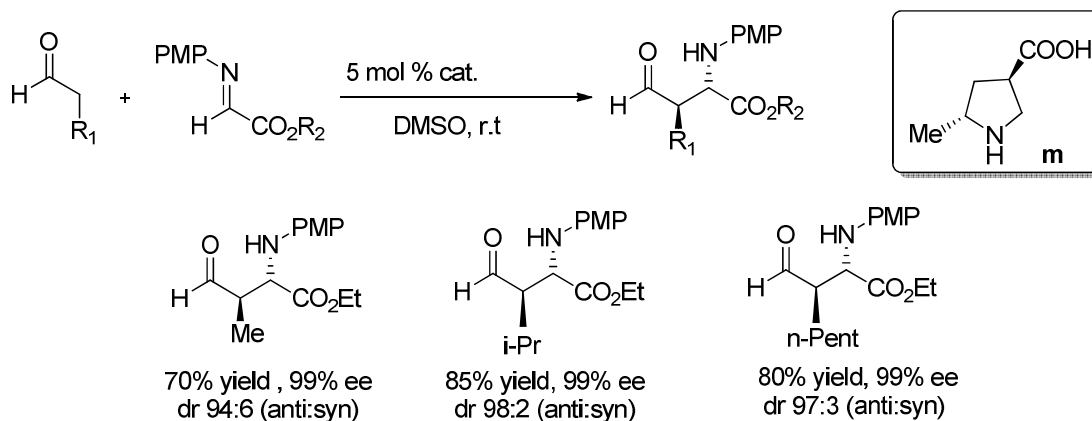
Σχήμα 1.4.3. Ενδομοριακή αλδολική αντίδραση από τον Itagaki παρουσία του οργανοκαταλύτη **j**.

Το 2006 και πάλι ο Barbas με τους συνεργάτες του ήταν αυτός ο οποίος προσπάθησε να πραγματοποιήσει ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις σε νερό,⁴¹ κάνοντας έτσι την οργανοκατάλυση ακόμα πιο φιλική προς το περιβάλλον, κατευθυνόμενος περισσότερο προς την Πράσινη Χημεία. Το νερό είναι ένας διαλύτης φτηνός που παρέχει ασφάλεια, ωστόσο η χρήση του στις οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση, καθώς πολλές φορές εμποδίζει τη δράση του καταλύτη «διακόπτοντας» τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις ή τους σχηματιζόμενους δεσμούς υδρογόνου της μεταβατικής κατάστασης. Ωστόσο, με μικρές παραλλαγές στη δομή του καταλύτη (ενώσεις **k**, **l**), ο Barbas κατάφερε με μεγάλη επιτυχία να πραγματοποιήσει τέτοιου είδους αντιδράσεις (Σχήμα 1.4.4).



Σχήμα 1.4.4. Αλδολική αντίδραση με τη χρήση οργανοκαταλυτών σε διαλύτη νερό.

Μέχρι τώρα αναφερθήκαμε στις αλδολικές αντιδράσεις με τη χρήση διαφόρων οργανοκαταλυτών που φέρουν πυρρολιδινικό δακτύλιο. Όταν όμως τη θέση της αλδεΐδης πάρει μια ιμίνη, το προϊόν είναι μια β-αμινοκαρβονυλική ένωση και αυτή η αντίδραση καλείται Mannich. Τέτοιου είδους αντιδράσεις πραγματοποίησε ο Barbas το 2006 με τη χρήση ωστόσο ενεργοποιημένων ιμινών, λόγω της χαμηλότερης δραστηκότητάς τους σε σχέση με τις αλδεΐδες⁴² (Σχήμα 1.4.5).



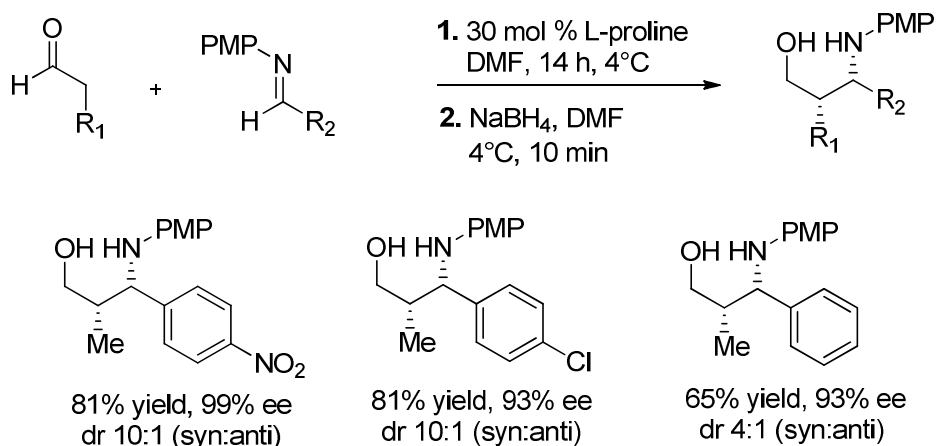
Σχήμα 1.4.5. Αντίδραση Mannich μεταξύ αλδεϋδών και ενεργοποιημένων ιμινών παρουσία του οργανοκαταλύτη **m** προς παραγωγή προϊόντων με anti στερεοχημεία.

Το 2003 ο Barbas πραγματοποίησε ασύμμετρες οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις Mannich χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά απλές ιμίνες από αρωματικές αλδεΐδες⁴³ (Σχήμα 1.4.6).

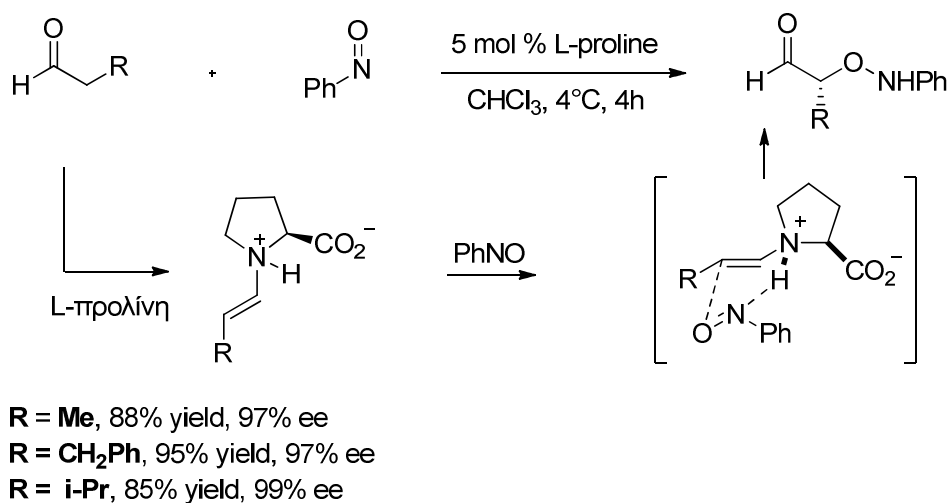
Πέρα όμως από τις αλδολικές και τις αντιδράσεις Mannich υπάρχουν στη βιβλιογραφία και παραδείγματα αντιδράσεων σύμφωνα με τις οποίες πραγματοποιείται εναντιοεκλεκτική εισαγωγή διαφόρων λειτουργικών ομάδων σε α-θέση, μέσω πάντα μηχανισμού εναμίνης. Θα αναφερθούμε στις αντιδράσεις, α-οξυγόνωσης, α-αλογόνωσης και α-αμίνωσης όπου για τις τελευταίες θα μιλήσουμε εκτενέστερα παρακάτω.

Το 2003 η ερευνητική ομάδα του MacMillan αναφέρθηκε στην ασύμμετρη α-οξυγόνωση αλδεϋδών με τη χρήση του φυσικού αμινοξέος προλίνη⁴⁴ (Σχήμα 1.4.7). Αυτή η αντίδραση συνήθως πραγματοποιείται με τη χρήση του αντιδραστήριου νιτροζω-βενζόλιο, πράγμα το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δεσμού είτε μέσω οξυγόνου, είτε μέσω αζώτου. Συνήθως όμως, οι

οργανοκαταλύτες δίνουν αντιδράσεις α-οξυγόνωσης, καθώς η μεταβατική κατάσταση όταν αντιδρά το οξυγόνο του νιτροζω-βενζολίου έχει χαμηλότερη ενέργεια.⁴⁵



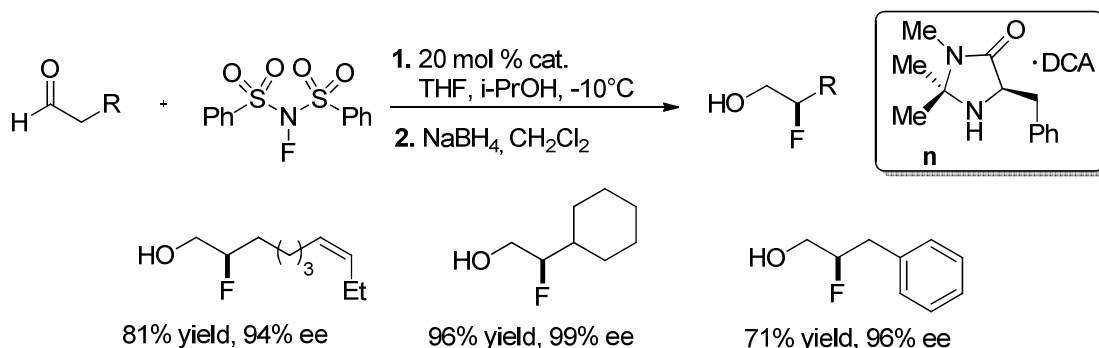
Σχήμα 1.4.6. Αντίδραση Mannich παρουσία του φυσικού αμινοξέος προλίνη ως οργανοκαταλύτη μεταξύ αλδευδών και ιμινών που προέρχονται από αρωματικές αλδεϋδες.



Σχήμα 1.4.7. Ασύμμετρη αντίδραση α-οξυγόνωσης αλδευδών με χρήση του φυσικού αμινοξέος προλίνη ως οργανοκαταλύτη.

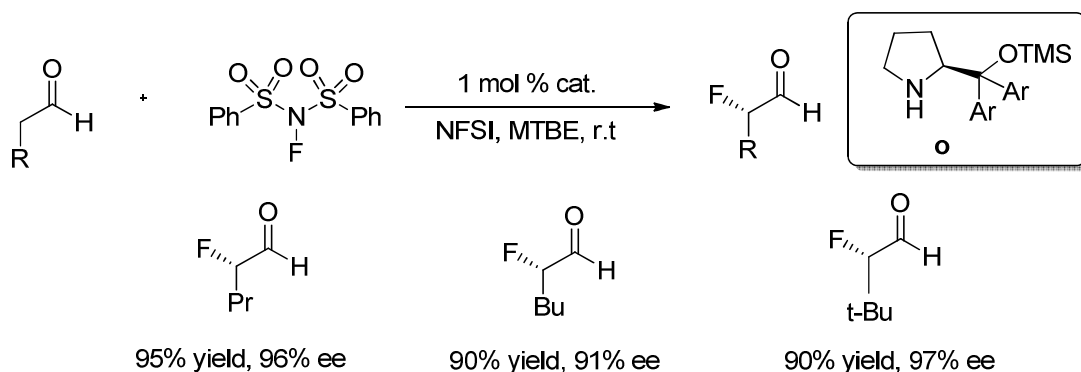
Οι ερευνητικές ομάδες τόσο του MacMillan όσο και του Jorgensen ασχολήθηκαν με μεγάλη επιτυχία με αντιδράσεις α-φθορίωσης και α-χλωρίωσης αλδευδών. Συγκεκριμένα, το 2005 ο MacMillan πραγματοποίησε αντίδραση α-φθορίωσης αυτών με τη χρήση του αντιδραστήριου NFSI (**N**-Fluorodibenzene**S**ulfon**I**mide) και του οργανοκαταλύτη της ιμιδαζολιδινόνης

n⁴⁶ του Σχήματος 1.4.8. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η αντίδραση λόγω της ιδιαίτερης συμπεριφοράς του φθορίου βρίσκει πολλές εφαρμογές τόσο στην παρασκευή φαρμακευτικών ενώσεων, όσο και άλλων προϊόντων.



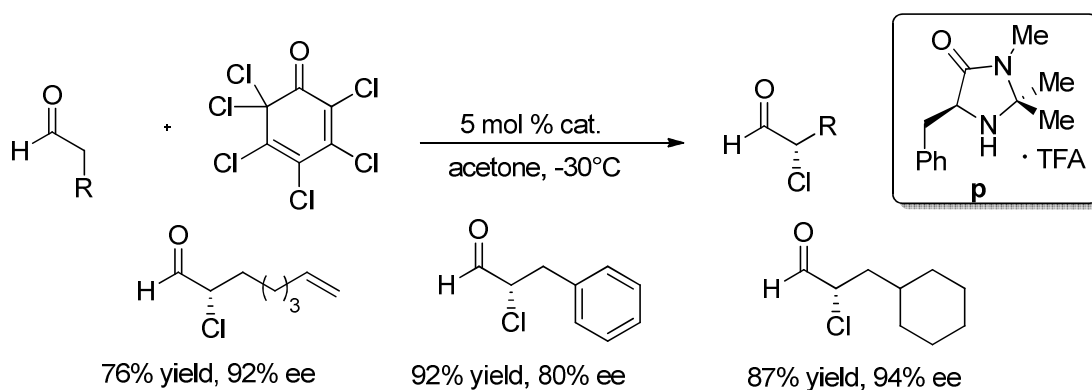
Σχήμα 1.4.8. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-φθορίωσης αλδευδών παρουσία του φθοριωτικού αντιδραστήριου NFSI και της ιμιδαζολιδινόνης **n**.

Ο Jorgensen από την άλλη πλευρά, πραγματοποίησε και αυτός α-φθορίωση αλδευδών με χρήση και πάλι του αντιδραστήριου NFSI και διαρυλοπρολινολών ως οργανοκαταλυτών,⁴⁷ παραλαμβάνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε εξαιρετικές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες (Σχήμα 1.4.9).



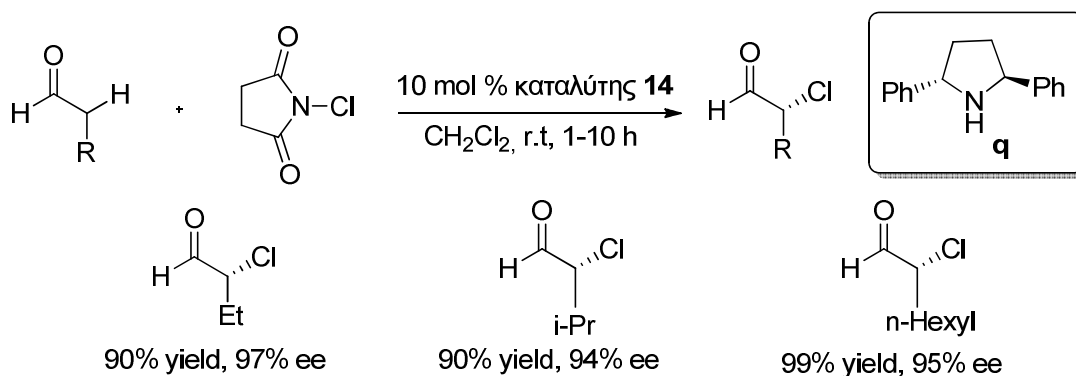
Σχήμα 1.4.9. Αντίδραση α-φθορίωσης αλδευδών παρουσία του φθοριωτικού αντιδραστήριου NFSI και της διαρυλοπρολινόλης **o** ως οργανοκαταλύτη.

Σε ό,τι αφορά την αντίδραση α-χλωρίωσης, ο MacMillan με χρήση πάλι ιμιδαζολιδινόνης ως οργανοκαταλύτη (ένωση **p**) πραγματοποίησε α-χλωρίωση αλδευδών, παρουσία μιας χλωριωμένης κινόνης⁴⁸ όπως φαίνεται στο σχήμα 1.4.10.



Σχήμα 1.4.10. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-χλωρίωσης αλδευδών με χρήση της ιμιδαζολιδινόνης **p**.

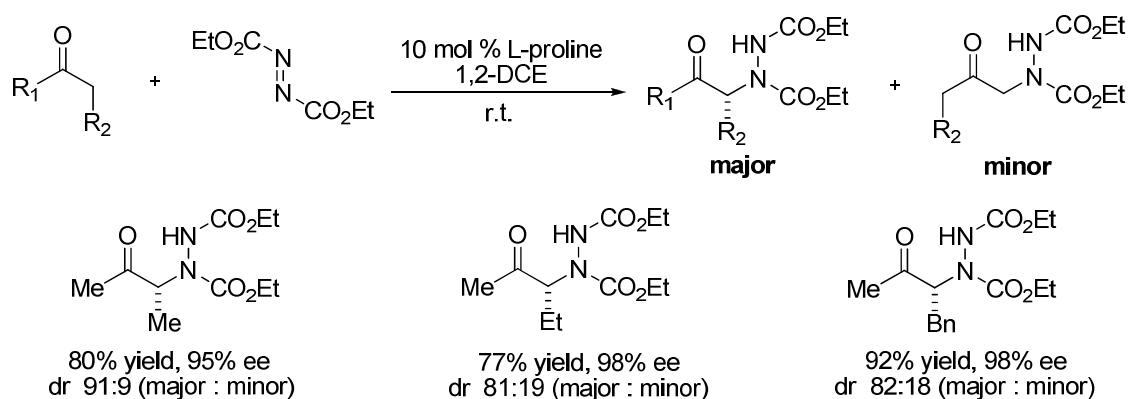
Επίσης, ο Jorgensen χρησιμοποιώντας ως χλωριωτικό το NCS (N-χλωροσουκινιμίδιο) και όχι μια χλωριωμένη κινόνη, κατάφερε να πάρει τα προϊόντα της α-χλωρίωσης αλδευδών σε υψηλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες χρησιμοποιώντας τον οργανοκαταλύτη **q**⁴⁹ (Σχήμα 1.4.11).



Σχήμα 1.4.11. Οργανοκαταλυτική αντίδραση α-χλωρίωσης αλδευδών με χρήση του οργανοκαταλύτη **q**.

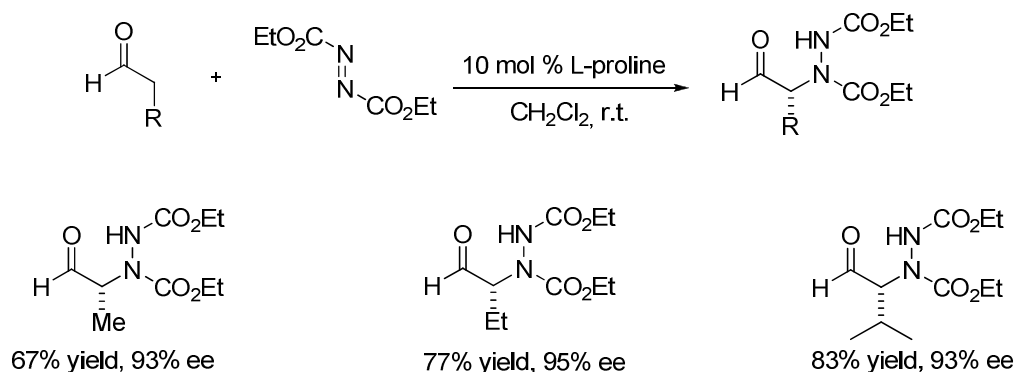
1.5 α-Αμίνωση α-μονοϋποκατεστημένων αλδευδών

Ο Jorgensen λοιπόν, το 2002 πραγματοποίησε την πρώτη αντίδραση α-αμίνωσης κετονών παρουσία του αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, παραλαμβάνοντας το εκάστοτε προϊόν σε εξαιρετική απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα⁵⁰ (Σχήμα 1.5.1).



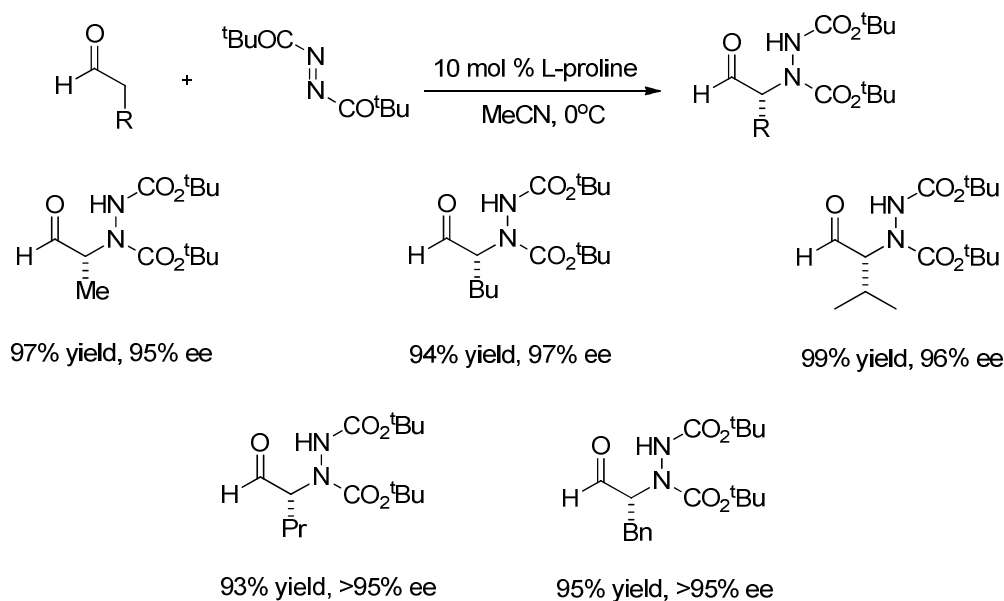
Σχήμα 1.5.1. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων κετονών και του αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης.

Την ίδια χρονιά ο Jorgensen αναφέρεται στην ίδια αντίδραση με διαφορά ότι χρησιμοποίησε τις αντίστοιχες α-μονοϋποκατεστημένες αλδεύδες αντί για κετόνες⁵¹ (σχήμα 1.5.2)



Σχήμα 1.5.2. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α-μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης.

Παρόμοια αντίδραση πραγματοποίησε και ο List το 2002 χρησιμοποιώντας τον αζωδικαρβοξυλικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα και διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης παραλαμβάνοντας το προϊόν σε εξαιρετικές αποδόσεις και εναντιομερικές περίσσειες⁵² (Σχήμα 1.5.3).

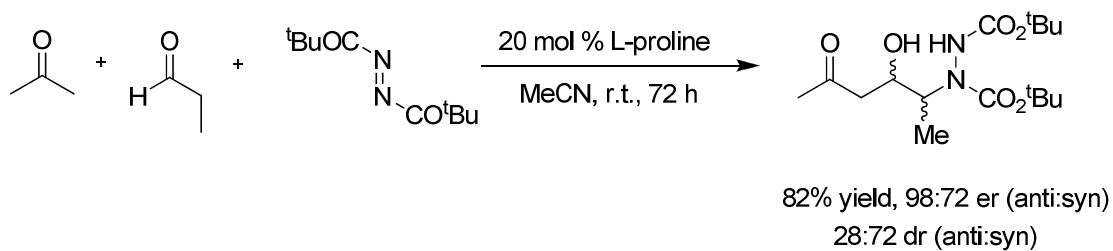


Σχήμα 1.5.3. Αντίδραση α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α-μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από την L-προλίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης.

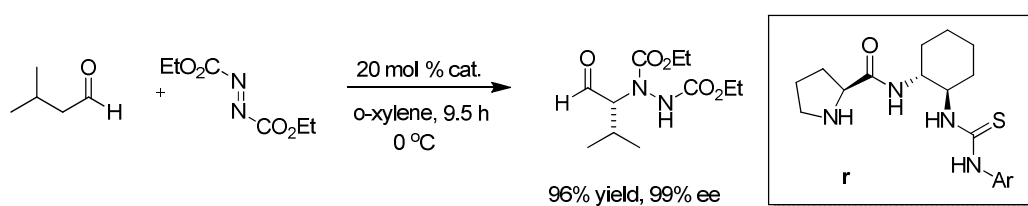
Το 2003 ο Barbas και η ερευνητική του ομάδα δοκίμασαν με επιτυχία την αντίδραση μεταξύ μίας κετόνης μίας α-υποκατεστημένης αλδεύδης και του αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα πραγματοποιώντας σε ένα βήμα μία αλδολική αντίδραση και μία α-αμίνωση χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το φυσικό αμινοξύ προλίνη⁵³ (σχήμα 1.5.4).

Το 2010 υπήρξαν πολλές δημοσιεύσεις σχετικές με την α-αμίνωση αλδεϋδών είτε που αφορούσαν τη κινητική μελέτη της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης είτε στη μελέτη βελτιστοποίησής της. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναφορά του Χυ και των συνεργατών του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ένα αμιδικό παράγωγο προλίνης ενωμένο με μία θειουρία (ένωση **r**) ως καταλύτη σε μόνο υποκατεστημένες αλδεύδες παραλαμβάνοντας σε κάποιες περιπτώσεις εξαιρετικά αποτελέσματα⁵⁴ (σχήμα 1.5.5).

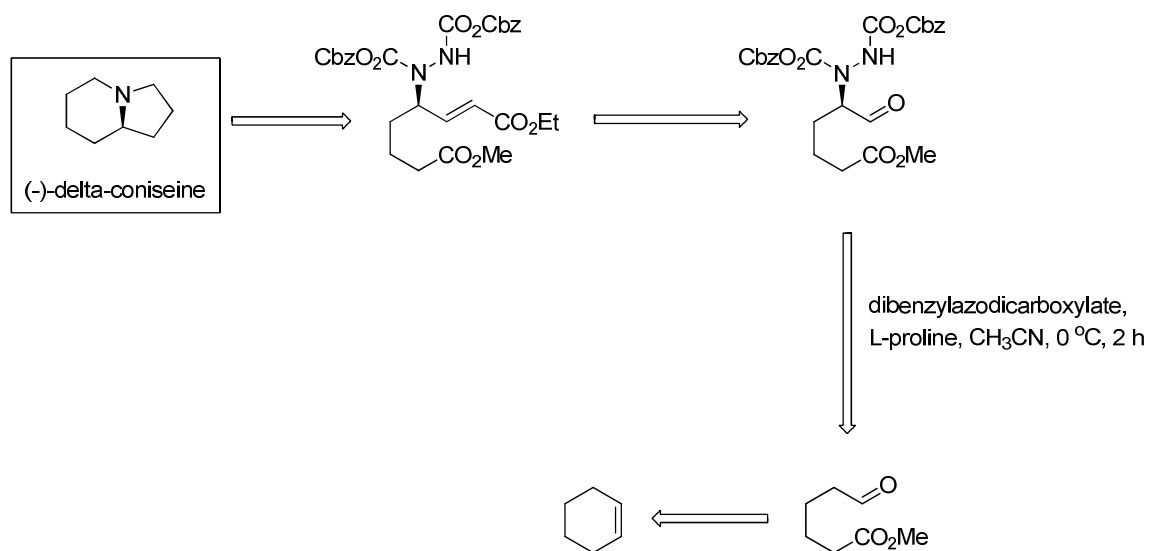
Επίσης, η α-αμίνωση αποτέλεσε βασικό στάδιο σύνθεσης της (-)-δ-κονισειΐνης (coniceine) η ρετροσυνθετική ανάλυση της οποίας φαίνεται στο σχήμα 1.5.6.⁵⁵



Σχήμα 1.5.4. Διπλή αντίδραση αλδολικής και α -αμίνωσης μεταξύ ακετόνης, προπανάλης και αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα με χρήση L-προλίνης ως καταλύτη.



Σχήμα 1.5.5. Οργανοκαταλυτική α -αμίνωση α -μονοϋποκατεστημένων με χρήση παραγώγου προλίνης ως οργανοκαταλύτη.

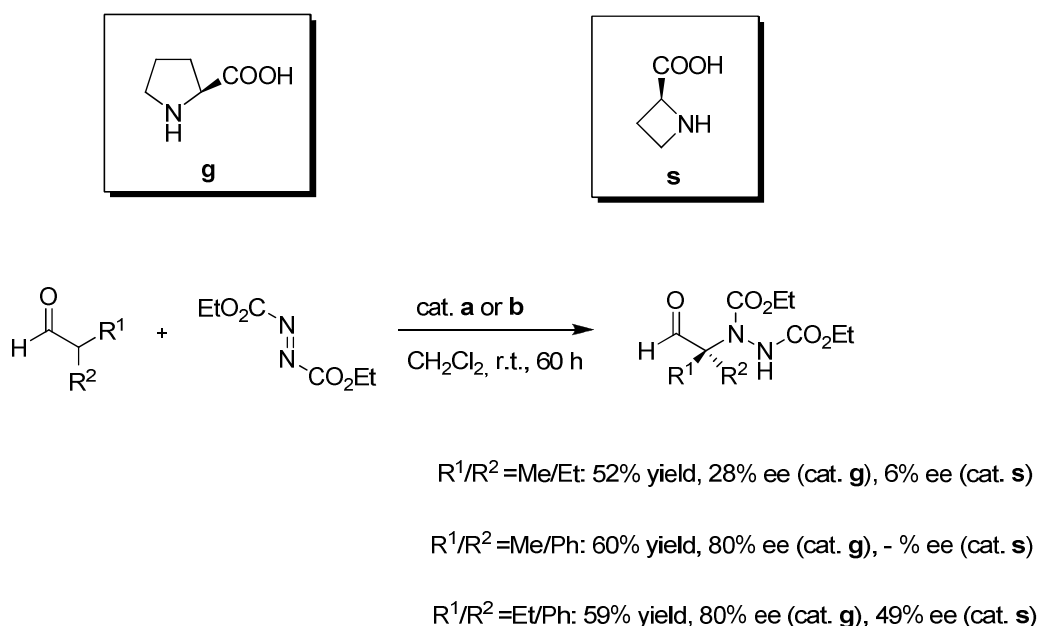


Σχήμα 1.5.6. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (-)- δ -κονισεΐνης ξεκινώντας από το κυκλοεξένιο.

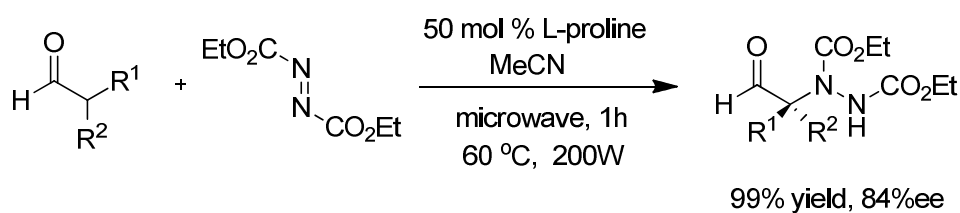
1.6 α-Αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών

Το 2003 μελετήθηκε για πρώτη φορά από τον S. Bräse και τους συνεργάτες^{56,57} του η α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών με χρήση L-προλίνης (ένωση **g**) ή L-αζετιδινό καρβοξυλικού οξέος (ένωση **s**). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι α,α-διυποκατεστημένες αλδεύδες δίνουν χειρότερα αποτελέσματα σε σχέση με τις μόνο-υποκατεστημένες που είχαν μελετηθεί νωρίτερα (σχήμα 1.6.1).

Μέχρι το 2006 και 2007 υπάρχουν αναφορές σχετικά με την αντίδραση αυτή όπου έχει γίνει προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων με χρήση της προλίνης ως οργανοκαταλύτη χωρίς ωστόσο να έχει υπάρξει κάποια σημαντική πρόοδος. Η πρώτη δημοσίευση όπου παρουσίασε κάτι διαφορετικό έγινε το 2008 από τον Bräse και τους συνεργάτες του,⁵⁸ όπου πραγματοποίησαν την αντίδραση στα μικροκύματα (σχήμα 1.6.2) παραλαμβάνοντας εξαιρετικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας ωστόσο υψηλό καταλυτικό φορτίο (50 mol%).

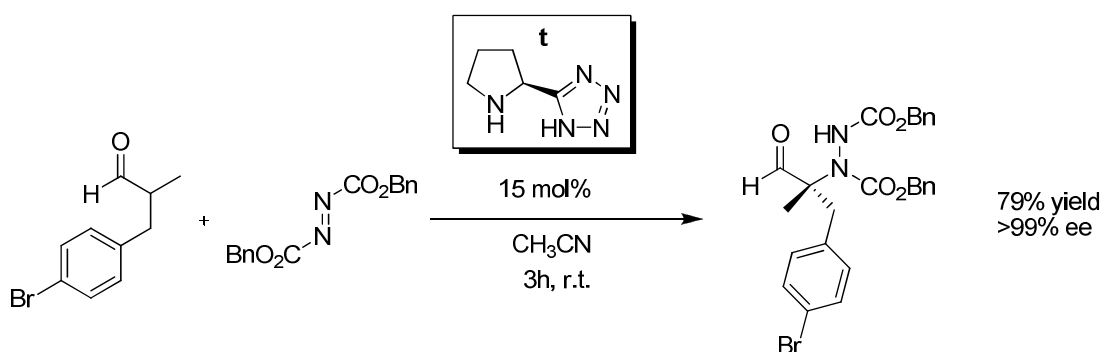


Σχήμα 1.6.1. Πρώτο παράδειγμα οργανοκαταλυτικής α-αμίνωσης μεταξύ διαφόρων α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών.



Σχήμα 1.6.2. Οργανοκαταλυτική α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μικροκύματα.

Ο Barbas αντικατέστησε την καρβοξυλική ομάδα της προλίνης με μία ισοστερική της, το τετραζόλιο (ένωση **t**) επιτυγχάνοντας υψηλότερες αποδόσεις και εναντιομερικές περισσείες (σχήμα 1.6.3).⁵⁹

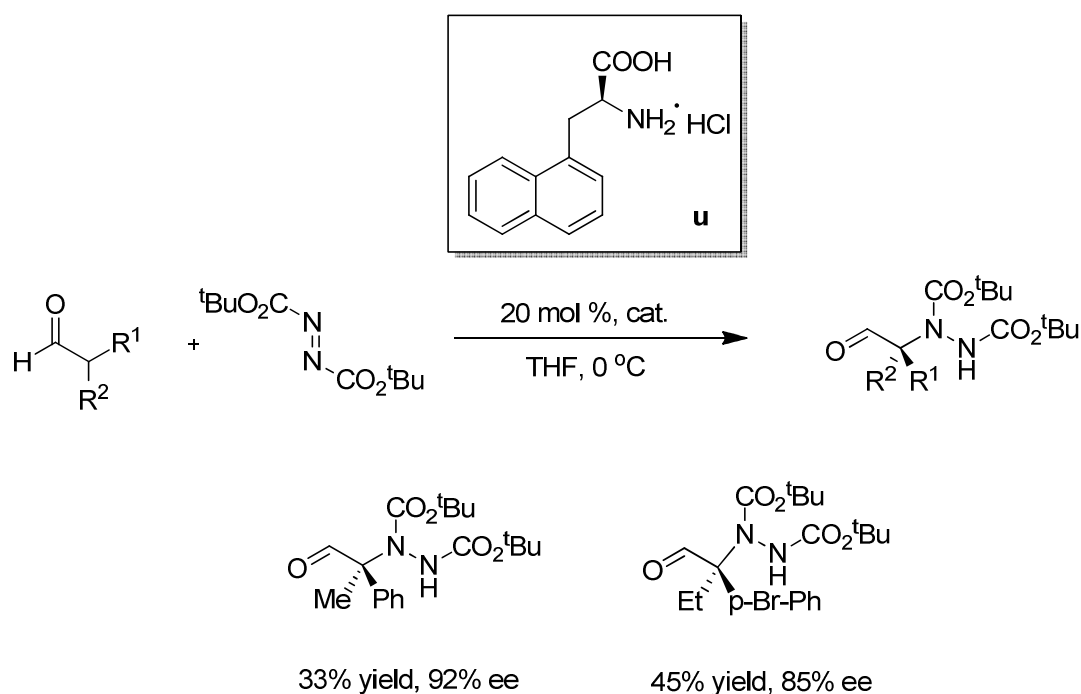


Σχήμα 1.6.3. Εναντιοεκλεκτική α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-βενζυλο-βουτυλεστέρα.

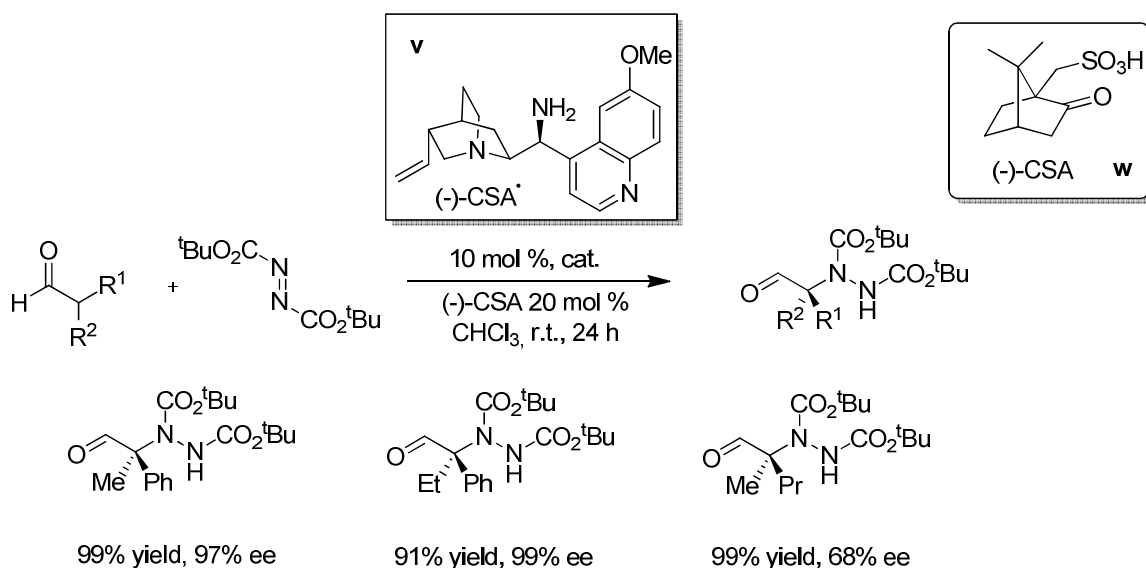
Όπως έχουμε δει μέχρι τώρα, το περισσότερα παραδείγματα α-αμίνωσης αλδεϋδών μέσω οργανοκαταλύτη λαμβάνουν χώρα κυρίως σε α-μονοϋποκατεστημένα υποστρώματα χρησιμοποιώντας κυρίως ως οργανοκαταλύτη το φυσικό αμινοξύ προλίνη αλλά και κάποια παράγωγα του. Μέχρι το 2010 φαινόταν να υπάρχει δυσκολία στην κατάλυση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών, καθώς η στεरिकή παρεμπόδιση που προκαλεί ένας δεύτερος υποκαταστάτης στην αλδεΐδη φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τόσο την ενεργοποίηση του καρβονυλίου μέσω εναμίνης όσο και την εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Κρίθηκε λοιπόν απαραίτητη η σύνθεση οργανοκαταλυτών που δεν έχουν ως βάση την προλίνη αφού όπως

αποδείχτηκε δεν μπορεί να καταλύσει ικανοποιητικά την αντίδραση, ενώ παράλληλα χρειαζόταν σε υψηλό καταλυτικό φορτίο.

Το 2011 λοιπόν υπήρξαν τρεις δημοσιεύσεις που παρουσιάζουν την α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών χρησιμοποιώντας ως οργανοκαταλύτες παράγωγα της κινίνης και αμινοξέα. Η πρώτη δημοσίευση προέρχεται από τον Li-Xin Wang και τους συνεργάτες του (σχήμα 1.6.4)⁶⁰, οι οποίοι λαμβάνοντας υπόψιν την καταλυτική δράση της προλίνης και των παραγώγων της δοκίμασαν το πώς δρουν άλλα φυσικά αμινοξέα και παράγωγά τους ως οργανοκαταλύτες στη συγκεκριμένη αντίδραση με τα καλύτερα αποτελέσματα να τα παρέχει ένα ανάλογο του αμινοξέος αλανίνης (ένωση **u**). Στη δεύτερη δημοσίευση, που ανήκει στον Y. Lu και τους συνεργάτες του,⁶¹ παρουσιάζεται η ίδια αντίδραση, με διαφορά ότι χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης η αμινοκινίνη (ένωση **v**) σε συνδυασμό με το χειραλικό καμφοροσουλφονικό οξύ (ένωση **w**). Τα αποτελέσματα ήταν και με αυτές τις συνθήκες εξίσου εξαιρετικά (σχήμα 1.6.5).

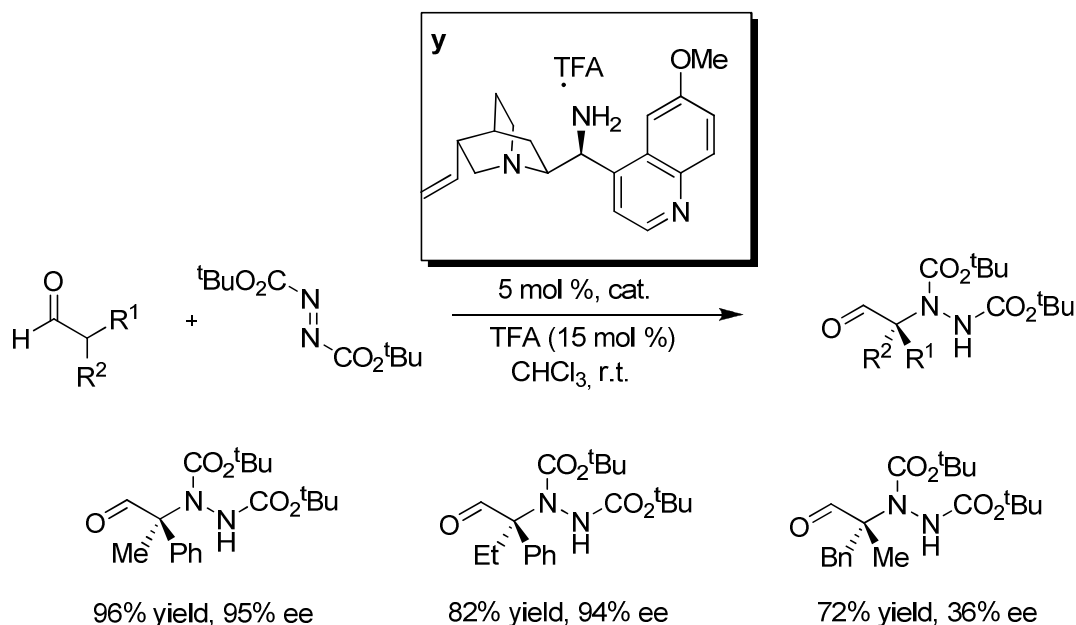


Σχήμα 1.6.4. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το υδροχλωρικό αλάτι της 3-(1-ναφθυλο) αλανίνης.



Σχήμα 1.6.5. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από 9-αμινο-(9-δεοξυ)-επι-κινχονιδίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης.

Η τρίτη δημοσίευση ήταν από την Greck και τους συνεργάτες της⁶² οι οποίοι χρησιμοποίησαν ως οργανοκαταλύτη την 9-αμινο-(9-δεοξυ)-επι-κινχονιδίνη (ένωση **y**) με πρόσθετο TFA παραλαμβάνοντας το καταλυτικό προϊόν σε εξαιρετική απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα (σχήμα 1.6.6).

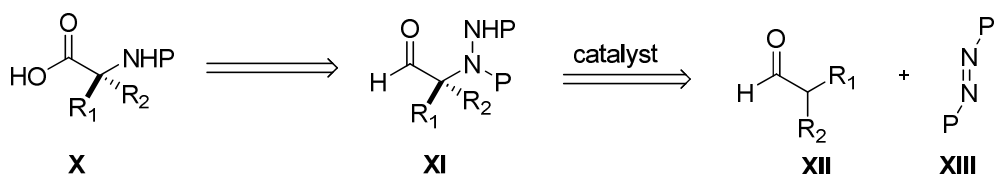


Σχήμα 1.6.6. Αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και του αζωδικαρβοξυλικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα, καταλυόμενη από 9-αμινο-(9-δεοξυ)-επι-κινχονιδίνη μέσω μηχανισμού εναμίνης.

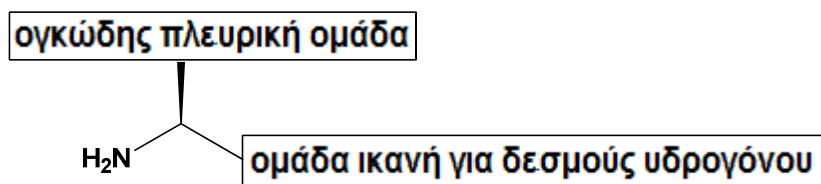
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη μίας μεθόδου για τη σύνθεση α,α-διϋποκατεστημένων αμινοξέων **X** (σχήμα 2.1). Τα συγκεκριμένα αμινοξέα, εκτός του ότι αποτελούν μη φυσικά αμινοξέα και οποιαδήποτε μέθοδος ασύμμετρης σύνθεσής τους αποτελεί στόχο των πεπτιδοχημικών, έχουν μία πληθώρα εφαρμογών, λόγω της στεreoχημικής παρεμπόδισης που παρουσιάζουν. Εξάλλου, η σύνθεση τεταρτοταγών ασύμμετρων κέντρων άνθρακα αποτελεί από μόνη της ένα ενδιαφέρον πρόβλημα για λύση. Χρησιμοποιώντας οργανοκατάλυση, τα α,α-διϋποκατεστημένα αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από τις χειρόμορφες αλδεύδες **XI**, οι οποίες μπορούν να παρασκευαστούν από μία εναντιοεκλεκτική αντίδραση α,α-διϋποκατεστημένων αλδευδών **XII** και κατάλληλων διπροστατευμένων αζωκαρβοξυλικών ενώσεων **XIII** (Σχήμα 2.1).



Σχήμα 2.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση α,α-διϋποκατεστημένων αμινοξέων **X**.



Σχήμα 2.2. Επιθυμητές ιδιότητες οργανοκαταλύτη.

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανεύρεση του κατάλληλου καταλύτη ώστε να ληφθούν σε υψηλή εναντιομερική περίσσεια τα προϊόντα της αντίδρασης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών και διπροστατευμένων αζωκαρβοξυλικών ενώσεων. Αρχικά, πρέπει να συντεθούν οι απαραίτητες πρώτες ύλες και στη συνέχεια να μελετηθούν οι πιθανοί οργανοκαταλύτες για συγκεκριμένο μετασχηματισμό. Ως πιθανοί οργανοκαταλύτες επιλέχθηκαν α-αμινοξέα με πρωτοταγή αμινομάδα τα οποία να φέρουν ογκώδη πλευρική αλυσίδα και ομάδα ικανή να συμμετέχει σε σχηματισμό δεσμού υδρογόνου (σχήμα 2.2).

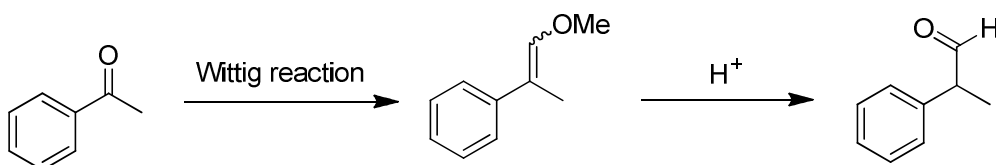
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.1 Σύνθεση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών

Σύνθεση της 2-p-τολουολο-προπανάλης⁶³ (**3**)

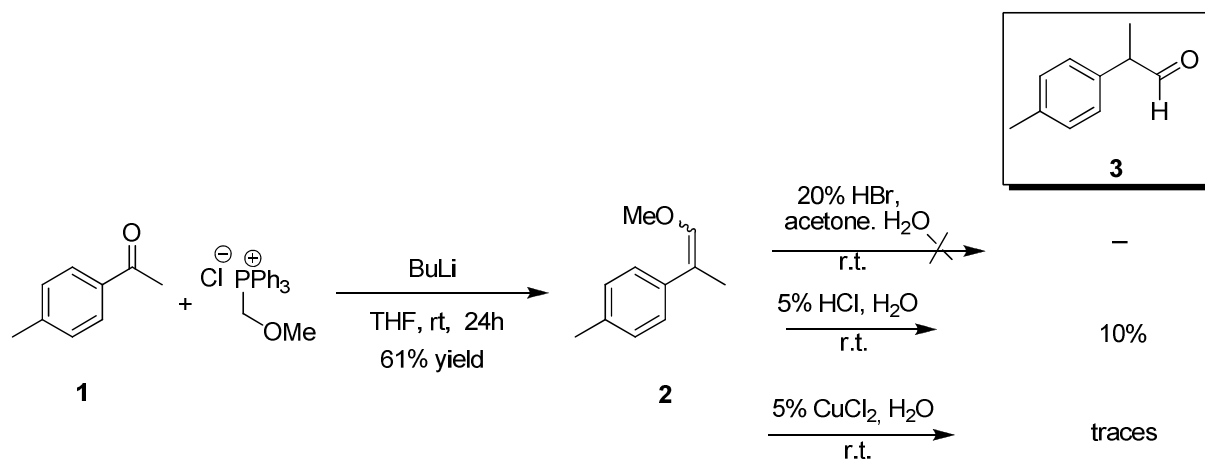
Είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι η φαινυλο-μεθυλο αλδεϋδη (2-φαινυλο-προπανάλη) μπορεί να συντεθεί σε δύο στάδια, σχηματίζοντας αρχικά ένα ενδιάμεσο που προκύπτει από μία αντίδραση Wittig⁶⁴ και ύστερα με όξινη υδρόλυση, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.1.1. Κατά ανάλογο τρόπο και εμείς δοκιμάσαμε να συνθέσουμε αλδεϋδες που έφεραν υποκαταστάτη στον αρωματικό τους δακτύλιο.



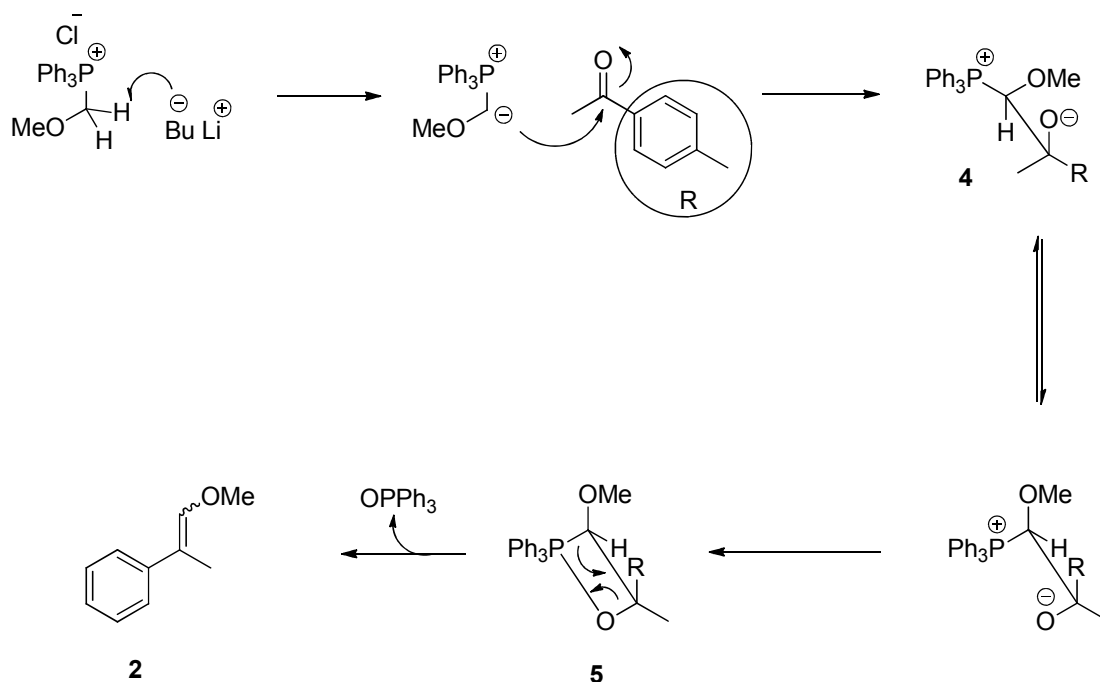
Σχήμα 3.1.1. Σύνθεση της 2-φαινυλο-προπανάλης από την ακετοφαινόνη.

Η ένωση **3** αποτελούσε το πρώτο υπόστρωμα που επιχειρήσαμε να συνθέσουμε. Ξεκινώντας από την 4-μεθυλο-φαινυλο ακετοφαινόνη (ένωση **1**), θελήσαμε να συνθέσουμε το ενδιάμεσο **2** μέσω αντίδρασης Wittig και στη συνέχεια, με τη χρήση όξινων συνθηκών να καταλήξουμε στην επιθυμητή αλδεϋδη. Στο σχήμα 3.1.3 φαίνεται ο μηχανισμός της αντίδρασης Wittig. Αρχικά χρησιμοποιώντας μία ισχυρή βάση όπως το βουτυλλίθιο σχηματίζεται *in situ* το υλίδιο φωσφόρου. Με την προσθήκη της κετόνης, το υλίδιο αλληλεπιδρά με το καρβονύλιο της, σχηματίζοντας τη βεταΐνη **4**, η οποία μετατρέπεται στο κυκλικό ενδιάμεσο **5** και τελικά μας δίνει το προϊόν **2** και τριφαινυλοφώσφινό οξύ. Ενώ το ενδιάμεσο **2** παραλήφθηκε σε ικανοποιητική απόδοση (61%), το δεύτερο βήμα της σύνθεσης παρουσίασε

δυσκολίες καθώς όλες συνθήκες δοκιμάστηκαν για την αντίδραση αυτή δεν έδωσαν καλά αποτελέσματα (σχήμα 3.1.2). Αρχικά χρησιμοποιήθηκε υδατικό διάλυμα HBr 20% σε ακετόνη και δεν παραλήφθηκε καθόλου προϊόν. Ύστερα δοκιμάσαμε ένα πιο ισχυρό οξύ, όπως το HCl, παρόλα αυτά το προϊόν παραλήφθηκε σε πολύ χαμηλή απόδοση (10%). Τέλος, δοκιμάσαμε ένα οξύ Lewis στην αντίδραση αλλά και πάλι δεν προχώρησε η αντίδραση (ίχνη προϊόντος).

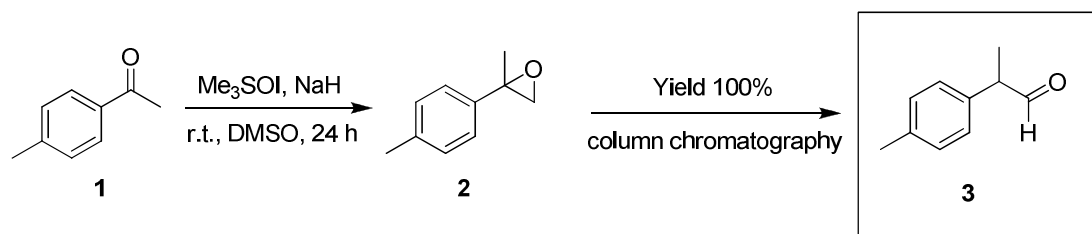


Σχήμα 3.1.2. Προσπάθεια σύνθεσης της αλδεΐδης 3.



Σχήμα 3.1.3. Μηχανισμός αντίδρασης Wittig.

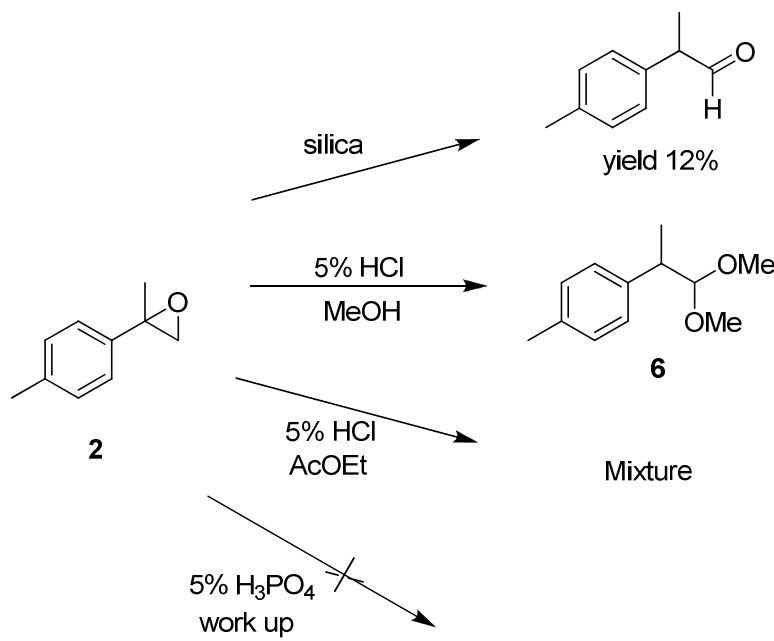
Μετά την αποτυχημένη προσπάθεια να συνθέσουμε την αλδεΐδη με αυτή τη μέθοδο, δοκιμάστηκε μια νέα πορεία σύνθεσης κατά την οποία συνθέτουμε ένα ενδιάμεσο εποξειδίο μέσω αντίδρασης Corey – Chaykovsky⁶⁵ και στη συνέχεια με τη διάνοιξη του δακτυλίου σε όξινες συνθήκες μπορεί να παραληφθεί η επιθυμητή αλδεΐδη. Αρχικά, το υδρίδιο του νατρίου διαλύεται σε διμεθυλοσουλφοξείδιο, κατόπιν προστίθεται το τριμέθυλο σουλφονιακό άλας και τελευταία η κετόνη και το μίγμα αφήνεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατά τον καθαρισμό του προϊόντος **2** της παραπάνω αντίδρασης με χρωματογραφία στήλης, παραλάβαμε ποσοτικά την αλδεΐδη **3**. Μέσω της βιβλιογραφίας επιβεβαιώθηκε ότι η οξύτητα του υλικού πλήρωσης της στήλης (SiO₂) προκαλεί διάνοιξη του εποξειδίου και παραλαβή της επιθυμητής αλδεΐδης (σχήμα 3.1.4).⁶⁶



Σχήμα 3.1.4. Σύνθεση της αλδεΐδης **3** από την 4-μεθυλο-ακετοφαινόνη.

Παρατηρώντας το φαινόμενο, σκεφτήκαμε να δοκιμάσουμε τη διάνοιξη του εποξειδίου στο περιβάλλον της αντίδρασης έτσι ώστε να σχηματιστεί *in situ* το προϊόν **3** κάτι που δεν καταφέραμε να το υλοποιήσουμε. Πρώτα δοκιμάσαμε να προσθέσουμε ορισμένη ποσότητα πυριτίας στο μείγμα της αντίδρασης μετά από 24 ώρες, ώστε να έχει σχηματιστεί το ενδιάμεσο εποξειδίο και παραλάβαμε την επιθυμητή αλδεΐδη σε μικρή όμως απόδοση (12%)(σχήμα 3.1.5). Όταν χρησιμοποιήθηκε υδατικό διάλυμα HCl σε μεθανόλη αντί για πυριτία, σχηματίστηκε η ένωση **6** (παράπλευρη αντίδραση). Έτσι, αντικαταστήσαμε τον διαλύτη και αντί για μεθανόλη χρησιμοποιήσαμε οξικό αιθυλεστέρα όπου παραλάβαμε μίγμα προϊόντων. Επίσης, δοκιμάσαμε όξινη κατεργασία με φωσφορικό οξύ (υδατικό διάλυμα 5%) αλλά η αντίδραση δεν προχώρησε περαιτέρω. Η πορεία των συγκεκριμένων αντιδράσεων μελετήθηκε με χρήση ¹H-NMR στο μείγμα της αντίδρασης.

Αφού, ο πιο αποτελεσματικός τρόπος σύνθεσης έδειχνε να είναι η διάνοιξη του δακτυλίου στη στήλη δοκιμάσαμε να συνθέσουμε και άλλες αρωματικές α,α-διυποκατεστημένες αλδεΐδες, αλλά συμπεράναμε ότι η διάνοιξη του εποξειδίου δεν πραγματοποιούνταν στη στήλη, αλλά παραλαμβάναμε τα καθαρά προϊόντα των εποξειδίων. Επομένως, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του

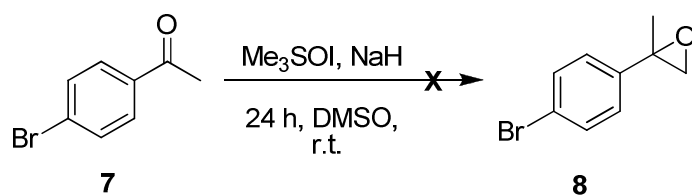


Σχήμα 3.1.5. Δοκιμές διάνοιξης του εποξειδίου στο μίγμα της αντίδρασης.

αρωματικού δακτυλίου επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον εποξειδικό δακτύλιο όσον αφορά την διάνοιξη του. Επόμενος στόχος λοιπόν ήταν η εύρεση των κατάλληλων συνθηκών που θα μετέτρεπαν τα εποξειδία στις αντίστοιχες αλδεΐδες.

Σύνθεση της 2-(4-βρωμο-φαινυλο)-προπανάλης⁶⁷ (**9**)

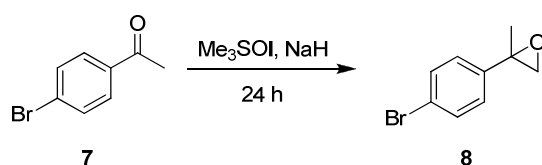
Ξεκινώντας από την 4-βρωμο-ακετοφαινόνη (ένωση **7**) και δοκιμάζοντας τις συνθήκες που χρησιμοποιήσαμε στην αντίδραση της p-τολουόλο-ακετοφαινόνης η αντίδραση δεν προχώρησε καθόλου (σχήμα 3.1.6). Σκεφτήκαμε λοιπόν να αλλάξουμε τον διαλύτη και να αντικαταστήσουμε το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) με διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂) όπου παραλάβαμε το εποξείδιο **8** σε 25% απόδοση. Στη συνέχεια δοκιμάστηκε τετραϋδροφουράνιο (THF) και η απόδοση αυξήθηκε αισθητά (48%). Ωστόσο



Σχήμα 3.1.6. Μη επιτυχημένη προσπάθεια σύνθεσης του εποξειδίου **8** από την *p*-βρώμο υποκατεστημένη ακετοφαινόνη.

υψηλή απόδοση (89%) του προϊόντος λάβαμε όταν θερμάναμε το μίγμα στους 70 °C (πίνακας 3.1).

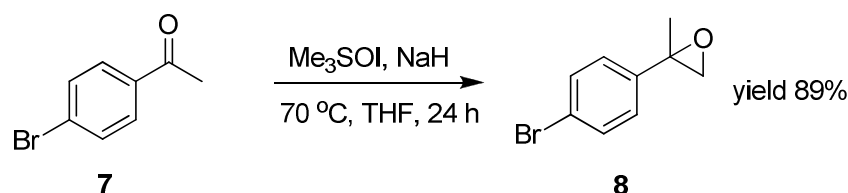
Πίνακας 3.1. Εύρεση συνθηκών αντίδρασης για το σχηματισμό του εποξειδίου **8** με αντίδραση Corey-Chaykovsky.



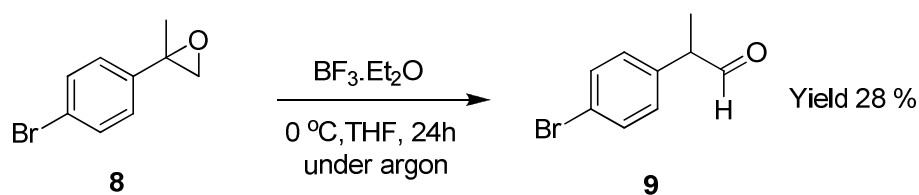
Θερμοκρασία (°C)	Διαλύτης	Απόδοση (%)
20	DMSO	-
20	CH ₂ Cl ₂	25
20	THF	48
70	THF	89

Έτσι λοιπόν, το υδρίδιο του νατρίου (NaH) διασπείρεται στο τετραϋδροφουράνιο (THF), το διάλυμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους 70 °C. Ύστερα προστίθεται η κετόνη (ένωση **7**) και η αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες στους 70°C. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε με 89% απόδοση (Σχήμα 3.1.7).⁶⁸ Αν θελήσουμε να περιγράψουμε μηχανιστικά την αντίδραση Corey-Chaykovsky, μπορούμε να πούμε ότι αρχικά η προσθήκη ισχυρής βάσης στο διάλυμα του ιωδιούχου σουλφοξειδίου σχηματίζει *in situ* ένα υλίδιο θείου (σχήμα 3.1.9). Ακολουθεί η

προσθήκη της κετόνης και το υλίδιο δρα με το καρβονύλιο προς το σχηματισμό της αντίστοιχης βεταΐνης (ένωση **10**). Το στάδιο της κυκλοποίησης πραγματοποιείται μέσω μιας ενδομοριακής S_N2 αντίδρασης, γι' αυτό η σουλφόνυλο αποχωρούσα ομάδα πρέπει να βρεθεί σε θέση *anti* ως προς το πυρηνόφιλο οξυγόνο. Το εποξειδίο τελικά σχηματίζεται παράγοντας DMSO.

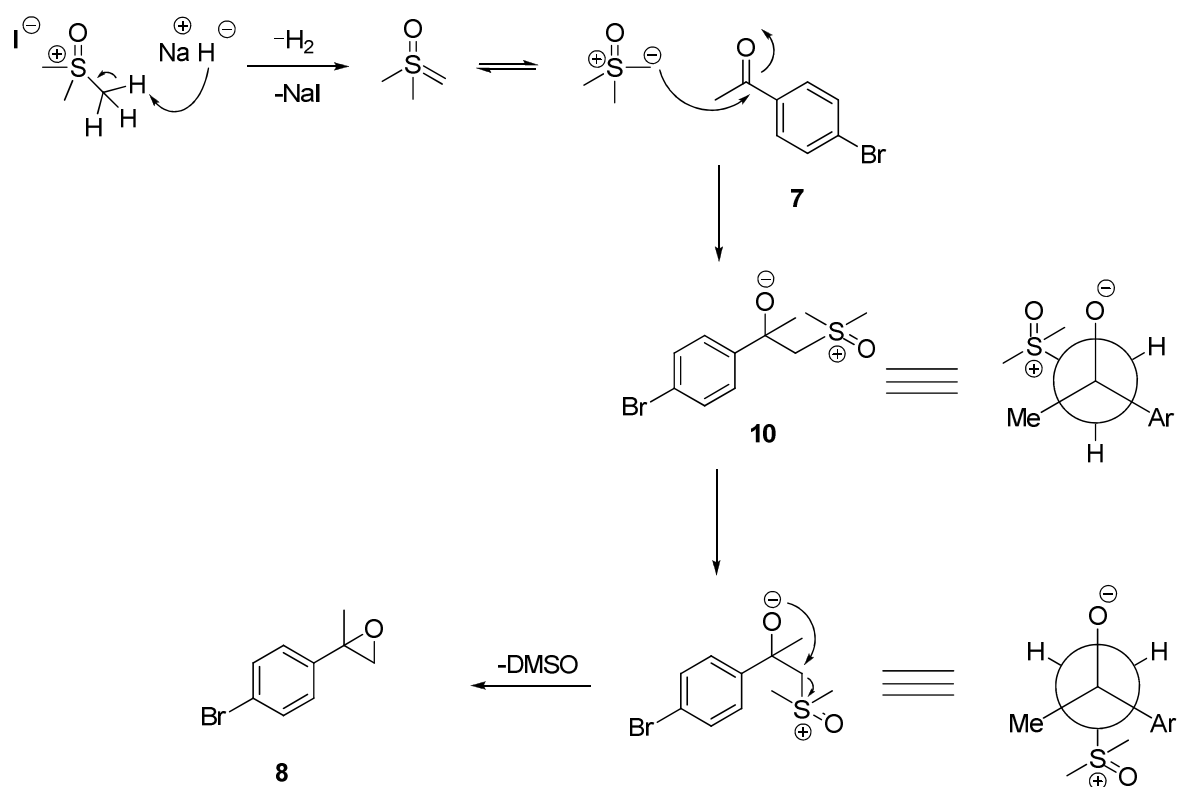


Σχήμα 3.1.7. Σύνθεση της ένωσης **8** με αντίδραση Corey-Chaykovsky.

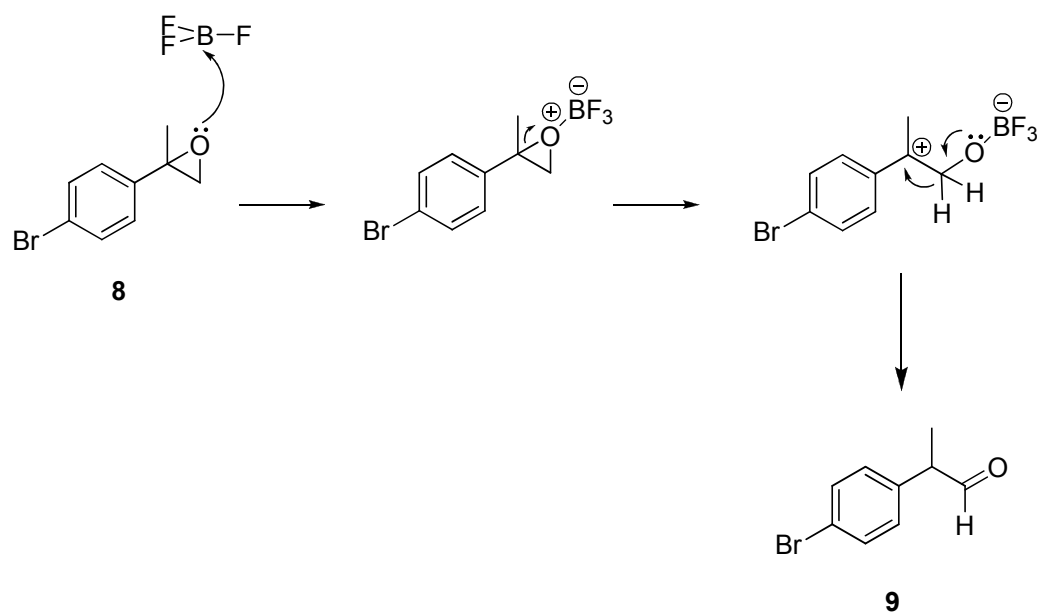


Σχήμα 3.1.8. Αντίδραση διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis.

Ο σχηματισμός της αντίστοιχης αλδεΐδης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση περίσσειας $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis, στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, υπό ατμόσφαιρα αργού (Σχήμα 3.1.8). Αρχικά διαλύουμε το εποξειδίο σε άνυδρο THF και στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ και υπό ατμόσφαιρα αργού προσθέτουμε το σύμπλοκο τριφθοριούχο βόριο σε διαιθυλαιθέρα ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) για 24 ώρες. Το προϊόν της αντίδρασης (ένωση **9**) απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 28%. Παρόλο που η απόδοση της αντίδρασης δεν είναι μεγάλη, ήταν ικανοποιητική καθώς παραλάβαμε αρκετή ποσότητα για να πραγματοποιήσουμε την καταλυτική αντίδραση. Ο μηχανισμός διάνοιξης του εποξειδικού δακτυλίου με χρήση $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis φαίνεται στο σχήμα 3.1.10.



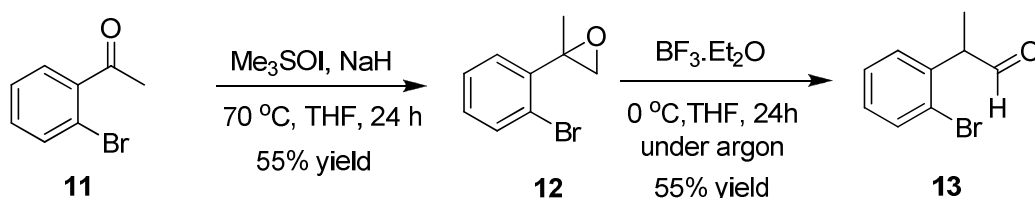
Σχήμα 3.1.9. Μηχανισμός αντίδρασης Corey-Chaykovsky.



Σχήμα 3.1.10. Μηχανισμός διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis.

Σύνθεση της 2-(2-βρωμο-φαινυλο)-προπανάλης⁶⁹ (13)

Η πορεία που ακολουθήσαμε για τη σύνθεση του εποξειδίου **12** και της αλδεΐδης **13** ήταν όμοια με αυτή των αντίστοιχων *πάρα*-προϊόντων **8** και **9** (Σχήμα 3.1.11). Αρχικά το υδρίδιο του νατρίου (NaH) διαλύεται στο τετραϋδροφουράνιο (THF), το διάλυμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους 70°C. Ύστερα προστίθεται η κετόνη (ένωση **11**) και η αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες στους 70 °C Το προϊόν (ένωση **12**)⁷⁰ καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε σε 55% απόδοση (Σχήμα 10). Ύστερα, διαλύουμε το εποξείδιο σε άνυδρο THF και στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού προσθέτουμε το τριφθοροβοράνιο σε διαιθυλαιθέρα (BF₃·Et₂O) για 24 ώρες. Το προϊόν της αντίδρασης (ένωση **13**) απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 55%.

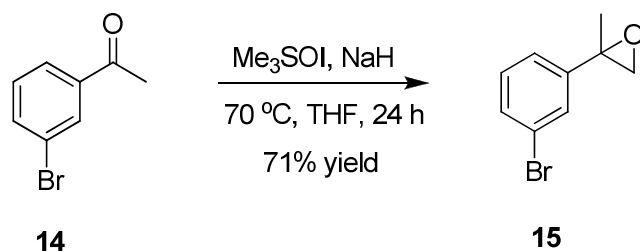


Σχήμα 3.1.11. Σύνθεση της ένωσης **13** ξεκινώντας από την 2-βρώμο-ακετοφαινόνη.

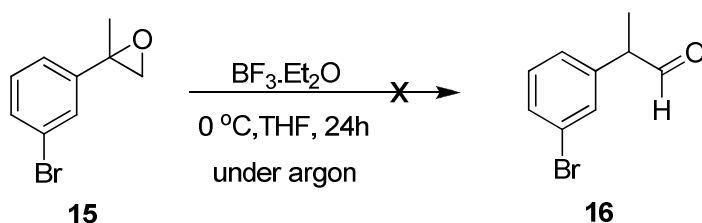
Σύνθεση της 2-(3-βρωμο-φαινυλο)-προπανάλης⁷¹ (16)

Το εποξείδιο **15** συντέθηκε με την ίδια μέθοδο όπως και τα δύο προηγούμενα, ωστόσο παρατηρήθηκε η ύπαρξη παραπροϊόντων Αρχικά, το υδρίδιο του νατρίου (NaH) διαλύεται στο τετραϋδροφουράνιο (THF), το διάλυμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους 70 °C. Ύστερα, προστίθεται η κετόνη (ένωση **14**) και η αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες στους 70 °C. Το προϊόν (ένωση **16**) καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε σε 71% απόδοση (Σχήμα 3.1.12).⁷³

Η σύνθεση της αλδεΐδης **16** δεν μπόρεσε να πραγματοποιηθεί με τη χρήση του τριφθοροβορανίου ως οξέος Lewis (Σχήμα 3.1.13).

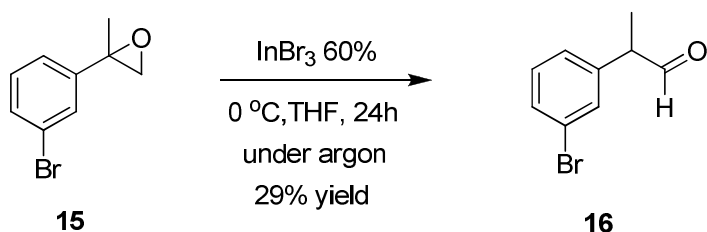


Σχήμα 3.1.12. Σύνθεση εποξειδίου **15** με αντίδραση Corey-Chaykovsky.



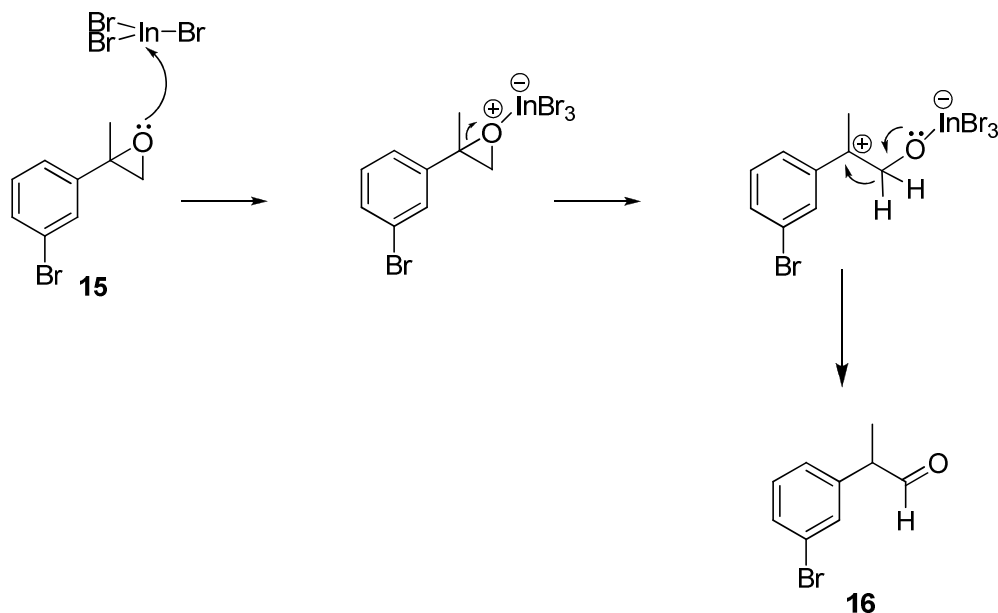
Σχήμα 3.1.13. Αποτυχημένη προσπάθεια διάνοιξης εποξειδίου με χρήση $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ως οξέος Lewis.

Στην προσπάθεια εύρεσης συνθηκών για την πραγματοποίηση της αντίδρασης, παρατηρήθηκε ότι η χρήση ενός πιο «μαλακού» οξέος Lewis, όπως το InBr_3 , στις ίδιες συνθήκες οδηγούσε στη σύνθεση της αλδεϋδης **16** (Σχήμα 3.1.14). Στη βιβλιογραφία, η συγκεκριμένη αντίδραση πραγματοποιείται με InCl_3 , αλλά η χρήση του διαθέσιμου στο εργαστήριο InBr_3 απέδωσε το προϊόν.⁶⁷ Αρχικά, διαλύουμε το εποξείδιο σε άνυδρο THF και στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού (Ar) προσθέτουμε το InBr_3 και η αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες. Το προϊόν της αντίδρασης (ένωση **16**) απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 29%.



Σχήμα 3.1.14. Αντίδραση διάνοιξης εποξειδίου **15** με χρήση InBr_3 ως οξύ Lewis.

Η δράση του InBr_3 είναι αντίστοιχη με του BF_3 όπως φαίνεται στο σχήμα 3.1.15.



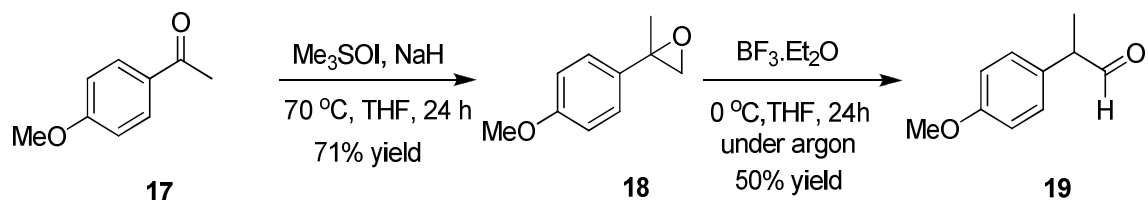
Σχήμα 3.1.15. Μηχανισμός διάνοιξης εποξειδίου με InBr_3 ως οξύ Lewis.

Σύνθεση της 2-(4-μεθοξυ-φαινυλο)-προπανάλης⁶⁷ (19)

Η πορεία που ακολουθήσαμε για τη σύνθεση του εποξειδίου **18** και αλδεΐδης **19** ήταν όμοια με αυτή των αντίστοιχων προϊόντων **15** και **16** (Σχήμα 3.1.16). Να αναφέρουμε ότι ένα μικρό ποσοστό του εποξειδίου μετατράπηκε σε αλδεΐδη κατά τον καθαρισμό του με χρωματογραφία στήλης, ωστόσο το προϊόν παραλήφθηκε κυρίως από το επόμενο στάδιο της αντίδρασης.

Αρχικά το υδρίδιο του νατρίου (NaH) διαλύεται στο τετραϋδροφουράνιο (THF), το διάλυμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους $70\text{ }^\circ\text{C}$. Ύστερα προστίθεται η κετόνη (ένωση **17**) και αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες στους $70\text{ }^\circ\text{C}$. Το προϊόν (ένωση **18**)⁷³ καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε με 71% απόδοση. Στο επόμενο βήμα, διαλύουμε το εποξείδιο σε άνυδρο THF και στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και υπό ατμόσφαιρας αργού προσθέτουμε το InBr_3 και η

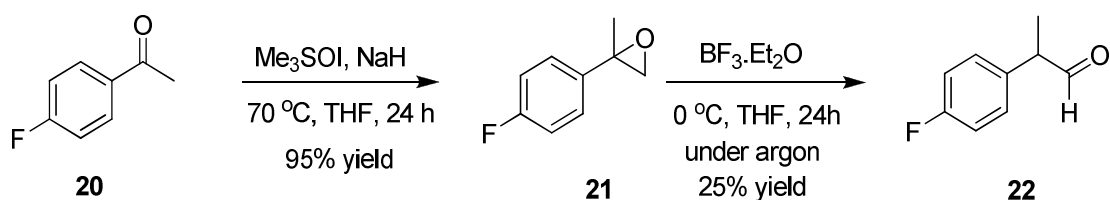
αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες. Το προϊόν της αντίδρασης (ένωση **19**) απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 50%.



Σχήμα 3.1.16. Σύνθεση της αλδεΐδης **19** ξεκινώντας από την κετόνη **17**.

Σύνθεση της 2-(4-φθορο-φαινυλο)-προπανάλης⁶⁴ (**22**)

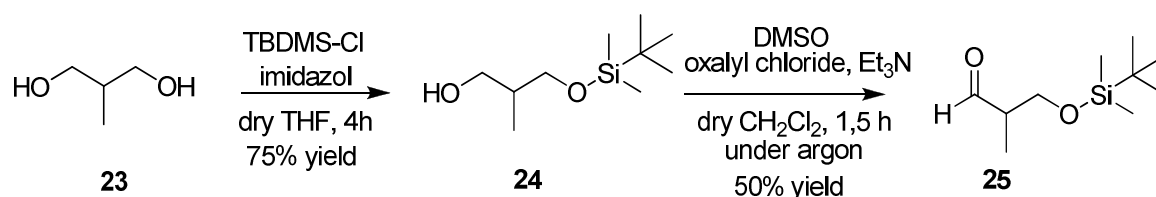
Η πορεία που ακολουθήσαμε για τη σύνθεση του εποξειδίου **21** και αλδεΐδης **22** ήταν όμοια με αυτή των αντίστοιχων προϊόντων **8** και **9** (Σχήμα 3.1.18). Αρχικά το υδρίδιο του νατρίου (NaH) διαλύεται στο τετραϋδροφουράνιο (THF), το διάλυμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους 70 °C. Ύστερα προστίθεται η κετόνη (ένωση **20**) και αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες 70 °C. Το προϊόν (ένωση **21**)⁵⁹ καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε με 95% απόδοση (Σχήμα 3.1.17). Ύστερα διαλύουμε το εποξείδιο σε άνυδρο THF και στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρας αργού προσθέτουμε το τριφθοριούχο βόριο σε διαιθυλαιθέρα (BF₃·Et₂O) για 24 ώρες. Το προϊόν της αντίδρασης (ένωση **22**) απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 25%.



Σχήμα 3.1.17. Σύνθεση της αλδεΐδης **22** από την 4-φθόρο ακετοφαινόνη.

Σύνθεση της 3-(tert-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλοξυ)-2-μεθυλοπροπανάλης⁷⁶ (**25**)

Η σύνθεση της αλδεΐδης **25** πραγματοποιήθηκε μέσω δύο σταδίων. Αρχικά πραγματοποιήσαμε μια μονοπροστασία της διόλης **23**. Η αντίδραση πραγματοποιείται με αναρροή σε 4 ώρες σε διάλυμα της αλκοόλης σε άνυδρο THF στο οποίο έχουμε προσθέσει *tert*-βουτυλο διμεθυλοσίλυλο χλωρίδιο (TBDMS-Cl) και ιμιδαζόλιο ως βάση η οποία δεσμεύει το παραγόμενο HCl. Το προϊόν (αλκοόλη **24**) καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε με 75% απόδοση. Υστέρα μέσω οξείδωσης Swern,⁷⁷ παραλάβαμε την αλδεΐδη **25** (Σχήμα 3.1.18). Αρχικά το οξάλυλο χλωρίδιο διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ και προσθέτουμε το DMSO στους -60 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστίθεται η αλκοόλη **24** και έπειτα από 15 λεπτά προστίθεται Et₃N και η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Το αλδεΐδικό προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε με 75% απόδοση.

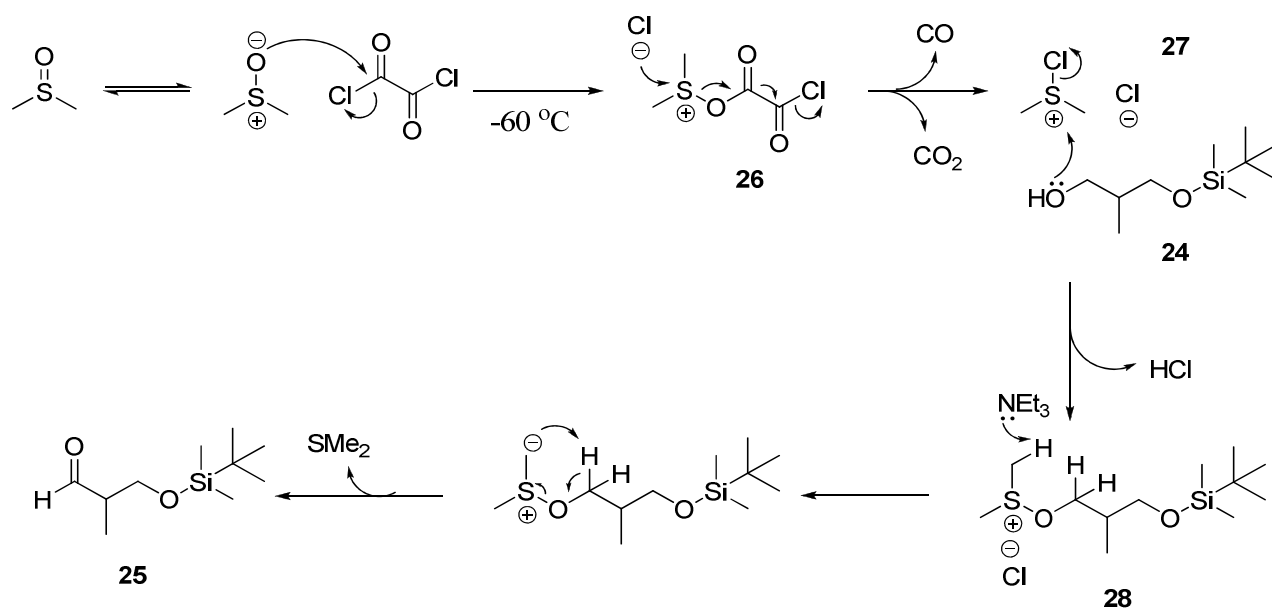


Σχήμα 3.1.18. Σύνθεση της αλδεΐδης **25** μέσω μονοπροστασίας και οξείδωσης της αντίστοιχης διόλης **23**.

Η επιλογή τόσο της διόλης **23** όσο και του σιλυλο-παραγώγου (TBDMS-Cl) δεν έγινε τυχαία. Θελήσαμε να συνθέσουμε μία αλδεΐδη της οποίας ο ένας α-υποκαταστάτης της να είναι αρκετά ογκώδης αλλά και να φέρει ένα ετεροάτομο κοντά στον α-αλδεΐδικό άνθρακα, χαρακτηριστικά τα οποία φέρει ένωση **25**.

Όσον αφορά το μηχανισμό της οξείδωσης (σχήμα 3.1.19), αρχικά το διμεθυλοσουλφοξείδιο αντιδρά με το οξαλυλο-χλωρίδιο δίνοντας το ενδιάμεσο **26** που γρήγορα διασπάται και εκλύοντας αέριο μονοξείδιο και διοξείδιο του

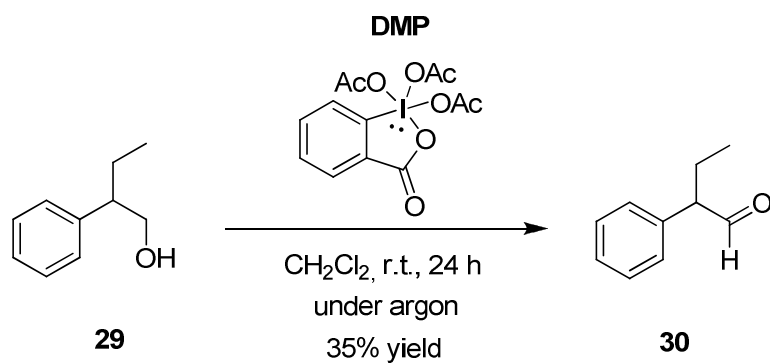
άνθρακα ενώ παράγεται η ένωση **27**. Με την προσθήκη της αλκοόλης **24**, η ένωση **27** αντιδρά δίνοντας το αλκοξυσουλφονικό ιόν **28**. Προσθέτοντας την τριαιθυλαμίνη, ως βάση αποσπά ένα όξινο πρωτόνιο της ένωσης οδηγώντας στο σχηματισμό ενός υλιδίου θείου το οποίο τελικά αποσπάται ως διμεθυλοσουλφίδιο ενώ παράγεται το αλδεϋδικό προϊόν **25**.



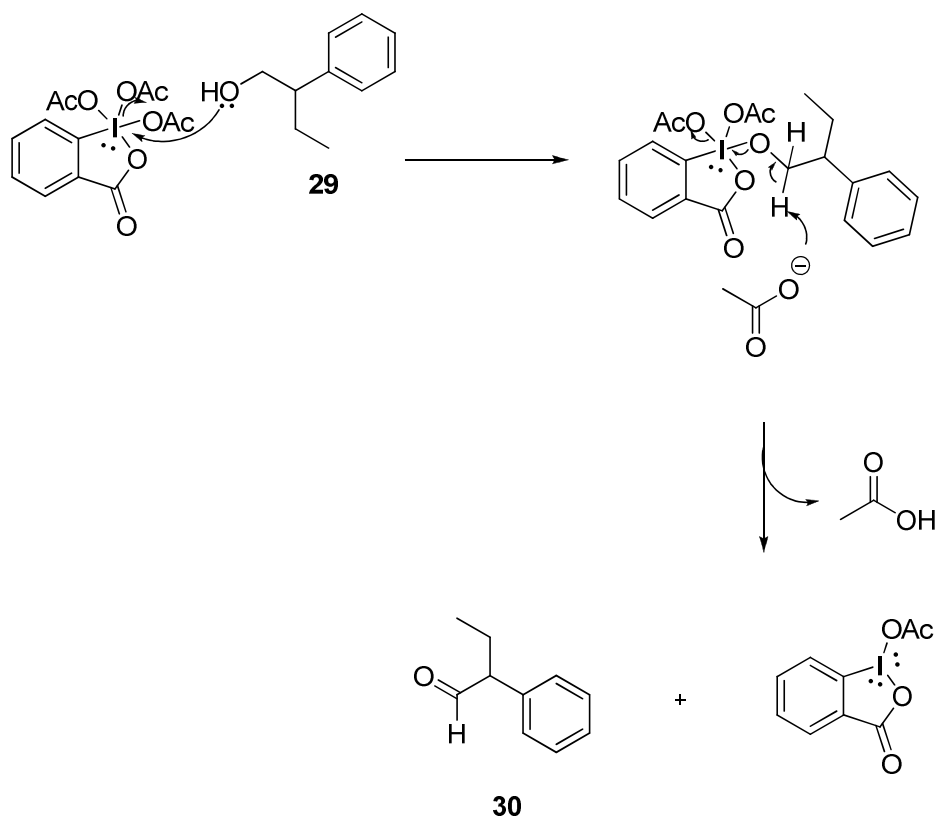
Σχήμα 3.1.19. Μηχανισμός οξείδωσης Swern της αλκοόλης **24**.

Σύνθεση της 2-φαινυλο-βουτανάλης⁵² (**30**)

Η αλδεϋδη **30** συντέθηκε μέσω οξείδωσης της αντίστοιχης αλκοόλης **29** με χρήση του οξειδωτικού Dess–Martin (Σχήμα 3.1.20).⁷⁷ Αρχικά, διαλύεται η αλκοόλη σε διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται το DMP (Dess-Martin Periodinane). Το προϊόν της αντίδρασης καθарίστηκε μέσω χρωματογραφίας στήλης και παραλήφθηκε με απόδοση 35%. Στο σχήμα 3.1.21 φαίνεται ο μηχανισμός της οξείδωσης με το DMP.



Σχήμα 3.1.20. Αντίδραση οξείδωσης της αλκοόλης **15** με χρήση οξειδωτικού Dess-Martin.

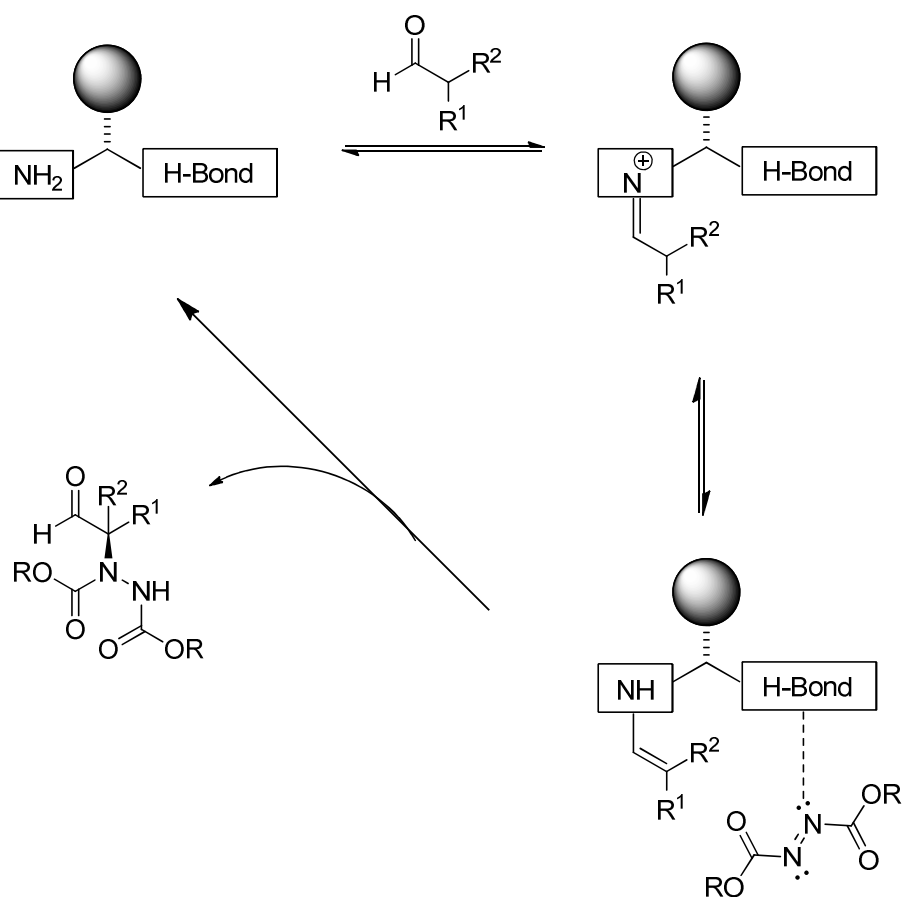


Σχήμα 3.1.21. Μηχανισμός οξείδωσης της αλκοόλης **29** με χρήση του οξειδωτικού Dess-Martin.

3.2. Μελέτη των καταλυτικών αντιδράσεων

Η αντίδραση που μελετήθηκε στο εργαστήριο ήταν η εναντιοεκλεκτική α-αμίνωση α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών με χρήση οργανοκαταλύτη. Στην αντίδραση συμμετέχουν η αλδεϋδη, το διάζω αντιδραστήριο, ο καταλύτης και

ο διαλύτης. Η κατάλυση της αντίδρασης πραγματοποιείται μέσω μηχανισμού εναμίνης. Αρχικά, ο οργανοκαταλύτης αλληλεπιδρά με το αλδεϋδικό υπόστρωμα σχηματίζοντας το ενδιάμεσο προϊόν της εναμίνης (σχήμα 3.2.1). Στην συνέχεια, το διάλυτο αζωκαρβοξυλικό, ως ηλεκτρονιόφιλο, αντιδρά με την πυρηνόφιλη εναμίνη προσεγγίζοντας την από την λιγότερο παρεμποδισμένη πλευρά ή από την πλευρά όπου κατευθύνεται λόγω επιπρόσθετων αλληλεπιδράσεων, δίνοντας το τελικό προϊόν. Γνωρίζοντας λοιπόν τον μηχανισμό της καταλυτικής αντίδρασης, πρωταρχικός μας στόχος ήταν η εύρεση του μορίου που θα είχε τα κατάλληλα χαρακτηριστικά για να καταλύσει την αντίδραση δίνοντας το προϊόν σε υψηλή απόδοση και εναντιομερική περίσσεια. Καταρχάς, πρέπει να φέρει μια αμινοομάδα για να



Σχήμα 3.2.1. Γενικός σχεδιασμός καταλύτη για την αντίδραση α-αμίνωσης α,α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών.

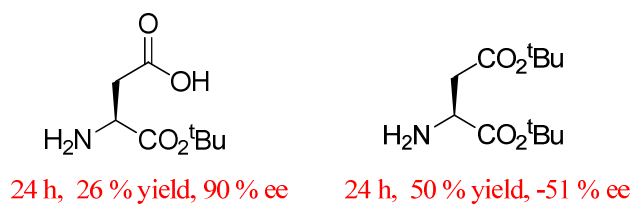
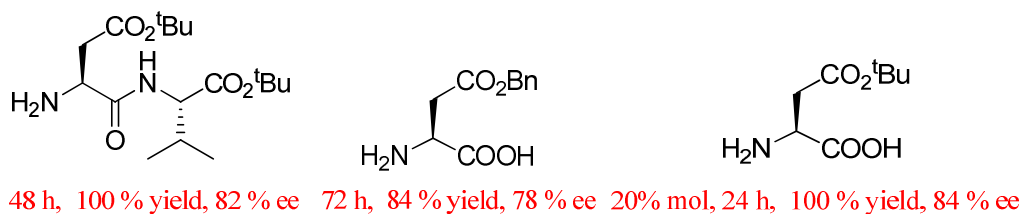
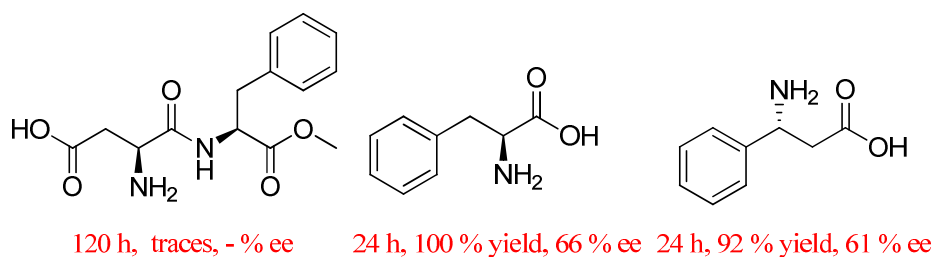
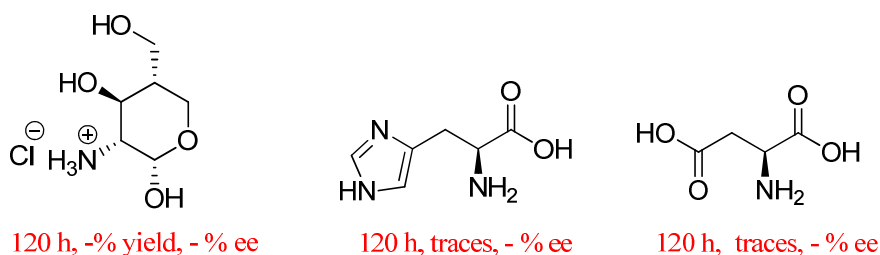
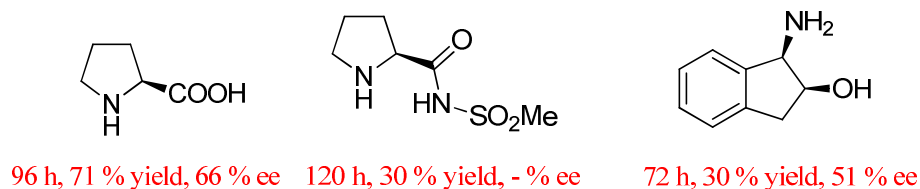
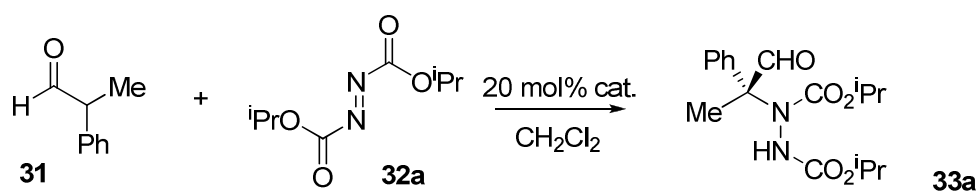
σχηματίσει το ενδιάμεσο της εναμίνης με το υπόστρωμα. Επίσης, χρειάζεται να φέρει μία ογκώδη ομάδα έτσι ώστε να σταθεροποιείται η δομή της εναμίνης (E ή Z) και άλλη μία ομάδα ικανή να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου ώστε να οδηγεί ακόμα περισσότερο την προσέγγιση του αντιδραστηρίου από την άλλη πλευρά το επιπέδου, αυξάνοντας έτσι την εκλεκτικότητα της αντίδρασης.

Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά που θέλουμε να έχει ο καταλύτης, δοκιμάστηκε η κατάλυση της αντίδρασης της αλδεύδης **31** με το διισοπροπυλο αζωκαρβοξυλικό **32a** χρησιμοποιώντας ως καταλύτη διάφορα παράγωγα αμινοξέων (σχήμα 3.2.2). Οι δοκιμές αυτές μας οδήγησαν σε μια σειρά συμπερασμάτων για την καταλληλότητα ορισμένων αμινοξέων και παραγώγων τους ως οργανοκαταλυτών στην συγκεκριμένη αντίδραση.

Αρχικά, εξετάστηκε η δράση ορισμένων δευτεροταγών αμινών ως καταλύτες στην συγκεκριμένη αντίδραση. Η προλίνη, όπως έχει ήδη διαπιστωθεί και από την βιβλιογραφία⁶³ ως καταλύτης στην συγκεκριμένη αντίδραση δίνει μέτρια αποτελέσματα τόσο ως προς τον απαιτούμενο χρόνο αντίδρασης (96 ώρες) όσο και ως προς την απόδοση (71%) και την εναντιομερική περίσσεια (66%). Τα σουλφοναμιδικά παράγωγα της προλίνης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν τόσο από τους Berkessel⁷⁸ και Ley³⁷ και τους συνεργάτες τους αλλά και από το εργαστήριό μας,^{38,79,80} για αντικατάσταση της καρβοξυλικής ομάδας με μία βιοϊσοστερική της, ωστόσο στην συγκεκριμένη αντίδραση έδωσε χειρότερα αποτελέσματα. Επειδή είναι γνωστό⁸¹⁻⁸⁶ ότι για την ενεργοποίηση των α,α-διυποκατεστημένων καρβονυλικών παραγώγων μέσω μηχανισμού εναμίνης χρειάζεται η χρήση πρωτοταγούς αμινοομάδας έτσι ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις, δοκιμάστηκαν διάφοροι γνωστοί πρωτοταγείς αμινοκαταλύτες. Οι αμινοαλκοόλες και η γλυκοζαμίνη δεν δίνουν καλά αποτελέσματα, πιθανόν λόγω μειωμένης διαλυτότητας στους οργανικούς διαλύτες, ενώ κάποια αμινοξέα φαίνονται κατάλληλα ώστε να καταλύουν την αντίδραση. Η ιστιδίνη, το ασπαρτικό οξύ και το ασπαριγίνη δίνουν μόνο ίχνη προϊόντος, ενώ η φαινυλαλανίνη και η β-φαινυλαλανίνη δίνουν αρκετά καλές αποδόσεις καθώς και λίγο κατώτερη εναντιομερική

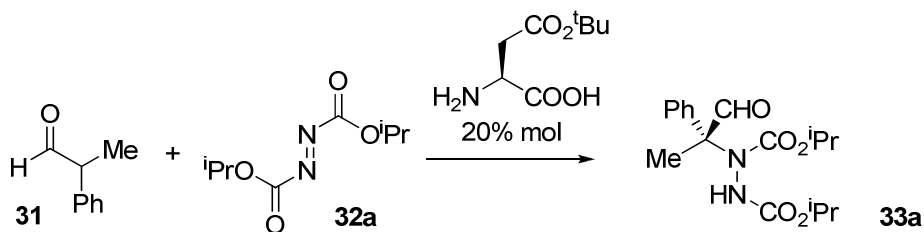
περίσσεια σε σχέση με εκείνη που δίνει η προλίνη. Παρατηρούμε λοιπόν ότι δευτεροταγείς αμίνες όπως η προλίνη αλλά και πρωτοταγείς αμίνες σε μόρια με χαμηλή ευκινησία όπως η γλυκοζαμίνη δεν είναι καλοί καταλύτες γι' αυτήν την αντίδραση. Βλέποντας ότι τα παράγωγα φαινυλαλανίνης καταλύουν αρκετά καλά την αντίδραση σκεφτήκαμε να δοκιμάσουμε άλλες πρωτοταγείς αμίνες που φέρουν παρόμοια χαρακτηριστικά.

Έτσι, παρόλο που το ασπαρτικό οξύ, ως έχει, δεν καταλύει την αντίδραση, κάποια προστατευμένα παράγωγα του καρβοξυλίου της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξέος καταλύουν την αντίδραση δίνοντας το προϊόν **33a** σε πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες. Το διπεπτίδιο [H-Asp(O^tBu)-Val-O^tBu] δίνει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα όμως απαιτεί μεγάλο χρόνο αντίδρασης. Ο β-βενζυλεστέρας του ασπαρτικού οξέος δίνει ικανοποιητική απόδοση και εναντιομερική περίσσεια αλλά σε παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης, ενώ βλέπουμε ότι αντικαθιστώντας την βενζυλο ομάδα με την *tert*-βούτυλο παίρνουμε το καλύτερο αποτέλεσμα (σε 24 ώρες 100% απόδοση και 84% εναντιομερική περίσσεια). Όταν δοκιμάσαμε τον α-*tert*-βουτυλο εστέρα του ασπαρτικού παρατηρούμε ότι η αντίδραση δεν δίνει ικανοποιητική απόδοση. Τέλος, το δι-*tert*-βούτυλο ασπαρτικό δίνει το άλλο εναντιομερές του προϊόντος **33a**, όμως σε χαμηλή απόδοση και εναντιομερική περίσσεια αλλά και σε παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης.



Σχήμα 3.2.2. Αντίδραση μεταξύ της αλδεύδης **31** και του διισοπροπυλο αζωκαρβοξυλικού **32a**, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία οργανοκαταλυτών. [Συνθήκες αντίδρασης: 20% καταλυτικό φορτίο, CH₂Cl₂ (1mL), αλδεύδη **31** (0.40 mmol) και αντιδραστήριου **32a** (0.20 mmol). Η εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε με χρωματογραφία HPLC σε χειρόμορφη στήλη. - (παύλα): δεν προσδιορίστηκε.]

Πίνακας 3.2. Μελέτη βελτιστοποίησης της αντίδρασης μεταξύ της αλδεύδης **38** και του αντιδραστήριου **33a**.^[α]



A/A	Συνθήκες αντίδρασης	Χρόνος αντίδρασης (ώρες)	Απόδοση(%) ^[β]	Εναντιομερική περίσσεια(%) ^[γ]
1	H ₂ O	48	100	0
2	Benzene	120	65	59
3	Toluene	120	71	60
4	Et ₂ O	48	67	75
5	Dioxane	24	100	73
6	1,2-DCE	24	100	80
7	CHCl ₃	24	100	82
8	CH ₂ Cl ₂	24	100	84
9	THF	24	100	91
10	THF, AcOH	24	72	88
11	THF, 4-NBA	24	77	85
12	THF, 4-NBA, H ₂ O	24	89	83
13 ^[δ]	THF	24	100	85
14 ^[ε]	THF	24	100	91
15 ^[ζ]	THF	24	72	90
16^[ε,στ]	THF	24	100^[η]	93
17 ^[ε,θ]	THF	24	100	91

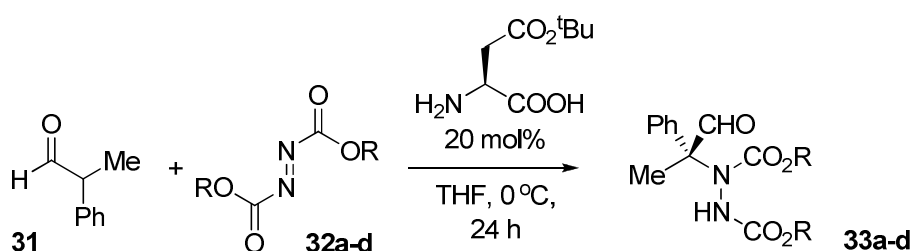
[α] Συνθήκες αντίδρασης: β-*tert*-βουτυλο ασπαρτικό 20%, διαλύτης (1 mL), αλδεύδη **31** (0.40 mmol) και αντιδραστήριου **32a** (0.20 mmol) χρησιμοποιώντας β-*tert*-βουτυλο ασπαρτικό ως καταλύτη. [β] Η απόδοση υπολογίστηκε με βάση το ¹HNMR στο μείγμα της αντίδρασης. [γ] Η

εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε με χρωματογραφία HPLC σε χειρόμορφη στήλη. [δ] 10% καταλυτικό φορτίο. [ε] Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους 0 °C. [ζ] Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους -20 °C [στ] αλδεύδη:αζωκαρβοξυλικό 1.5:1. [η] 93% απόδοση μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης. [θ] αλδεύδη:αζωκαρβοξυλικό 1.2:1. 1,2-DCE:1,2-διχλωροαιθάνιο, 4-NBA:4-νιτροβενζοϊκό οξύ.

Στον παραπάνω πίνακα (3.2) παρατίθενται τα αποτελέσματα των δοκιμών της αντίδρασης σε διάφορους διαλύτες χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το β- *tert*-βούτυλο ασπαρτικό που μας παρείχε τα καλύτερα αποτελέσματα. Παρατηρούμε ότι το νερό που είναι ένας πολικός πρωτικός διαλύτης δίνει 100% το προϊόν αλλά στη ρακεμική του μορφή. (πίνακας II, καταχώρηση 1). Άπολοι διαλύτες, όπως το τολουόλιο, το βενζόλιο και ο διαιθυλαιθέρας καταλύουν την αντίδραση δίνοντας όμως μέτρια αποτελέσματα (πίνακας 3.2, καταχωρήσεις 2, 3, 4). Πολικοί μη πρωτικοί διαλύτες έδωσαν αρκετά καλά αποτελέσματα δίνοντας το προϊόν (**33a**) σε υψηλές αποδόσεις και εναντιομερικές περίσσειες (τετραϋδροφουράνιο) (πίνακας 3.2, καταχωρήσεις 5 - 9). Είναι γνωστό,⁸⁷⁻⁹⁰ ότι σε μερικές οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις χρησιμοποιείται ένα πρόσθετο οξύ το οποίο μπορεί να επιταχύνει τον σχηματισμό της ενδιάμεσης εναμίνης. Σε μερικές περιπτώσεις ακόμα, μπορεί να έχει ευνοϊκό αντίκτυπο και στην εναντιομερική περίσσεια της αντίδρασης. Στη συγκεκριμένη αντίδραση πάντως η παρουσία του οξέος δεν οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα (πίνακας 3.2, καταχωρήσεις 10-12). Στη συνέχεια, μελετήθηκε η επίδραση της καταλυτικής ποσότητας στην αντίδραση. Χρησιμοποιώντας λοιπόν το THF ως διαλύτη, με μείωση του καταλυτικού φορτίου στο 10% παρατηρήθηκε μικρή μείωση της απόδοσης (πίνακας 3.2, καταχώρηση 13), ενώ με μείωση της θερμοκρασίας της αντίδρασης στους 0 °C παρατηρήθηκε αύξηση της εναντιομερικής περίσσειας (πίνακας 3.2, καταχώρηση 14). Με περαιτέρω μείωση της θερμοκρασίας στους -20 °C η αντίδραση καταλύεται το ίδιο καλά (πίνακας 3.2, καταχώρηση 15). Τελικά οι βέλτιστες συνθήκες με τις καταλληλότερες αναλογίες αντιδραστηρίων βρέθηκαν όπως βλέπουμε στον πίνακα 3.2 (πίνακας 3.2, καταχωρήσεις 16-17).

Αφού καθορίστηκαν οι βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν διάφορα διακυλο αζωδικαρβοξυλικά παράγωγα ώστε να μελετηθεί πώς επηρεάζουν οι αλκυλο ομάδες των παραγώγων αυτών τα αποτελέσματα της αντίδρασης. Το διαιθυλο αζωκαρβοξυλικό παράγωγο δίνει το προϊόν της αντίδρασης σε εξίσου υψηλές αποδόσεις και με λίγο χειρότερη εναντιομερική περίσσεια (πίνακας 3.3, καταχώρηση 2). Όταν χρησιμοποιήθηκε το πιο παρεμποδισμένο δι-*tert*-βουτυλο αζωκαρβοξυλικό, λήφθηκαν τα καλύτερα αποτελέσματα δίνοντας το προϊόν **33c** με απόδοση 98% και εναντιομερική περίσσεια 94% (πίνακας 3.3, καταχώρηση 3).

Πίνακας 3.3. Αντίδραση μεταξύ της αλδεΐδης **31** και διαφόρων διακυλο αζωκαρβοξυλικών **32a-d**, χρησιμοποιώντας το β-*tert*-βουτυλο ασπαρτικό ως καταλύτη.^[α]



A/A	39	Προϊόν	Απόδοση (%)	Εναντιομερική περίσσεια (% ee) ^[β]
1		33a	93	93
2		33b	100	90
3		33c	98	94
4		33d	-	δ.π.

[α] Συνθήκες αντίδρασης: β- *tert*-βουτυλο ασπαρτικό 20%, διαλύτης (1 mL), αλδεΐδη **31** (0.30 mmol) και αντιδραστήριου **32** (0.20 mmol), στους 0 °C, χρησιμοποιώντας β-*tert*-βουτυλο ασπαρτικό ως καταλύτη. [β] Η εναντιομερική

περίσσεια υπολογίστηκε με χρωματογραφία HPLC σε χειρόμορφη στήλη. δ.π.: δεν προσδιορίστηκε.

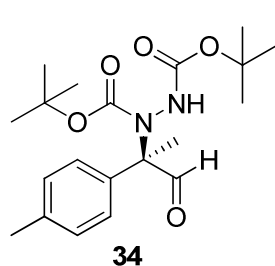
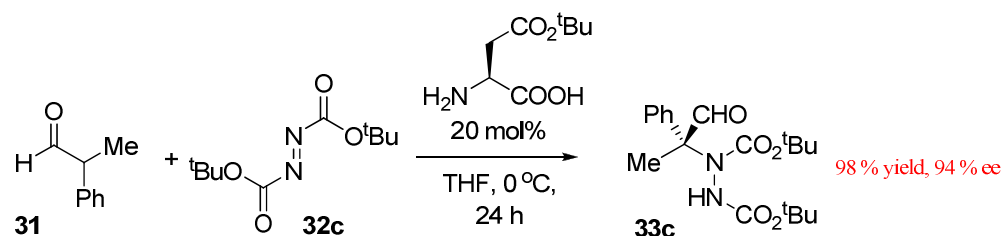
3.3 Μελέτη υποστρωμάτων

Συνοψίζοντας, καταλήξαμε ότι για την α-αμίνωση μιας α,α-διυποκατεστημένης αλδεΐδης απαιτούνται 1.5 ισοδύναμο αυτής, καταλληλότερο αντιδραστήριο ως πηγή αζώτου είναι το δι-*tert*-βουτυλο αζωκαρβοξυλικό, με καταλύτη τον β-*tert*-βουτυλεστέρα του ασπαρτικού οξέος έχοντας 20 mol% καταλυτικό φορτίο, σε τετραϋδροφουράνιο και στους 0 °C για 24 ώρες. Για την εύρεση των συνθηκών αυτών, η α,α-διυποκατεστημένη αλδεΐδη που χρησιμοποιήθηκε ήταν η 2-φαίνυλο προπανάλη (**31**), μία αλδεΐδη η οποία ήταν εμπορικά διαθέσιμη.

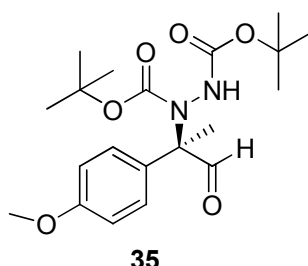
Επόμενο στάδιο υπήρξε η δοκιμή άλλων αλδεΐδικών υποστρωμάτων στην αντίδραση αυτή. Όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη παράγραφο, συντέθηκαν και δοκιμάστηκαν στην αντίδραση οκτώ υποστρώματα, τα αποτελέσματα των οποίων φαίνονται στον σχήμα 3.3.1.

Όπως παρατηρούμε όλα τα προϊόντα που συντέθηκαν λήφθηκαν με υψηλές εναντιομερικές περισσειες, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο και με τις αποδόσεις οι οποίες κυμαίνονται από μέτριες ως υψηλές. Σχετικά με τις αρωματικές αλδεΐδες όταν το φαίνυλιο φέρει ως υποκαταστάτη σε *para*-θέση έναν επαγωγικό δότη ηλεκτρονίων, όπως είναι το μεθύλιο (ένωση **41**) τότε παραλαμβάνουμε το προϊόν σε υψηλή απόδοση, ενώ, ο μεθόξυ υποκαταστάτης (ένωση **35**) αν και δότης μέσω συντονισμού, δίνει το προϊόν σε χαμηλότερη απόδοση (68%). Αντίθετα, όταν ο υποκαταστάτης αυτός ήταν δέκτης ηλεκτρονίων τότε η απόδοση μειώθηκε σημαντικά. Συγκεκριμένα, έχοντας ως υποκαταστάτη το φθόριο, η απόδοση πέφτει στο 52% (ένωση **36**) ενώ όταν έχουμε το λιγότερο ηλεκτρονιοελκτικό βρώμιο στην ίδια θέση τότε η απόδοση ανεβαίνει στα 70% (ένωση **37**). Όταν ο υποκαταστάτης βρεθεί σε *ortho*- ή *meta*- θέση, φαίνεται να επηρεάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του φαίνυλίου, με αποτέλεσμα η απόδοση να πέφτει στα 40 και 52% αντίστοιχα (ενώσεις **38** και **39**). Ομοίως, η απόδοση είναι σχετικά χαμηλή όταν έχουμε ετεροάτομο κοντά στον α-άνθρακα της αλδεΐδης (ένωση **40**). Όταν

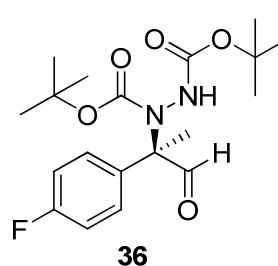
διατηρήσαμε το φαινύλιο ως υποκαταστάτη και αντικαταστήσαμε το μεθύλιο με ένα αιθύλιο (ένωση **41**) παρατηρήσαμε μείωση της απόδοσης (69%) αλλά και μικρή μείωση της εναντιομερικής περίσσειας (91% από 94% που είχε με το μεθύλιο ως υποκαταστάτη) γεγονός που θα σχολιάσουμε αναλυτικότερα παρακάτω.



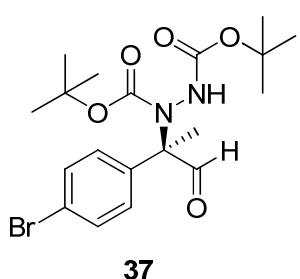
24 h, 98 % yield, 93 % ee



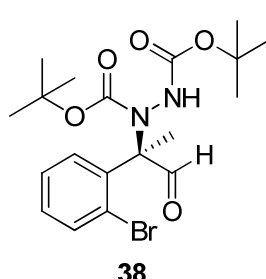
48 h, 68 % yield, 87 % ee



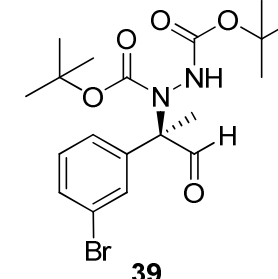
48 h, 52 % yield, 93 % ee



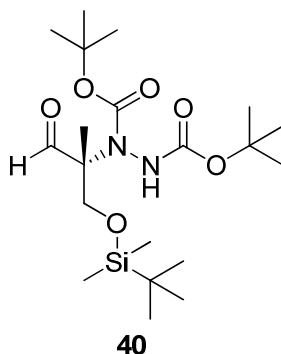
48 h, 70 % yield, 96 % ee



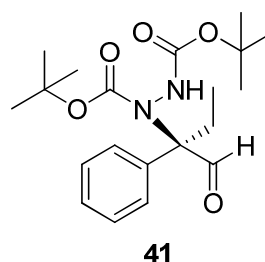
72 h, 40 % yield, 94 % ee



72 h, 55 % yield, 92 % ee



48 h, 62 % yield, 89 % ee

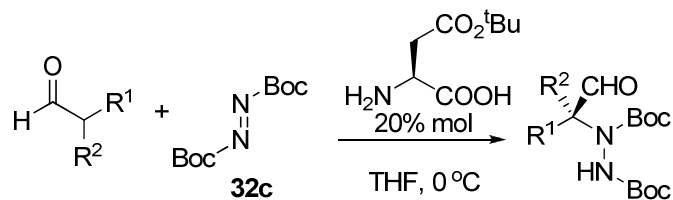


24 h, 69 % yield, 91 % ee

Σχήμα 3.3.1. Προϊόντα α-αμίνωσης διάφορων α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών.

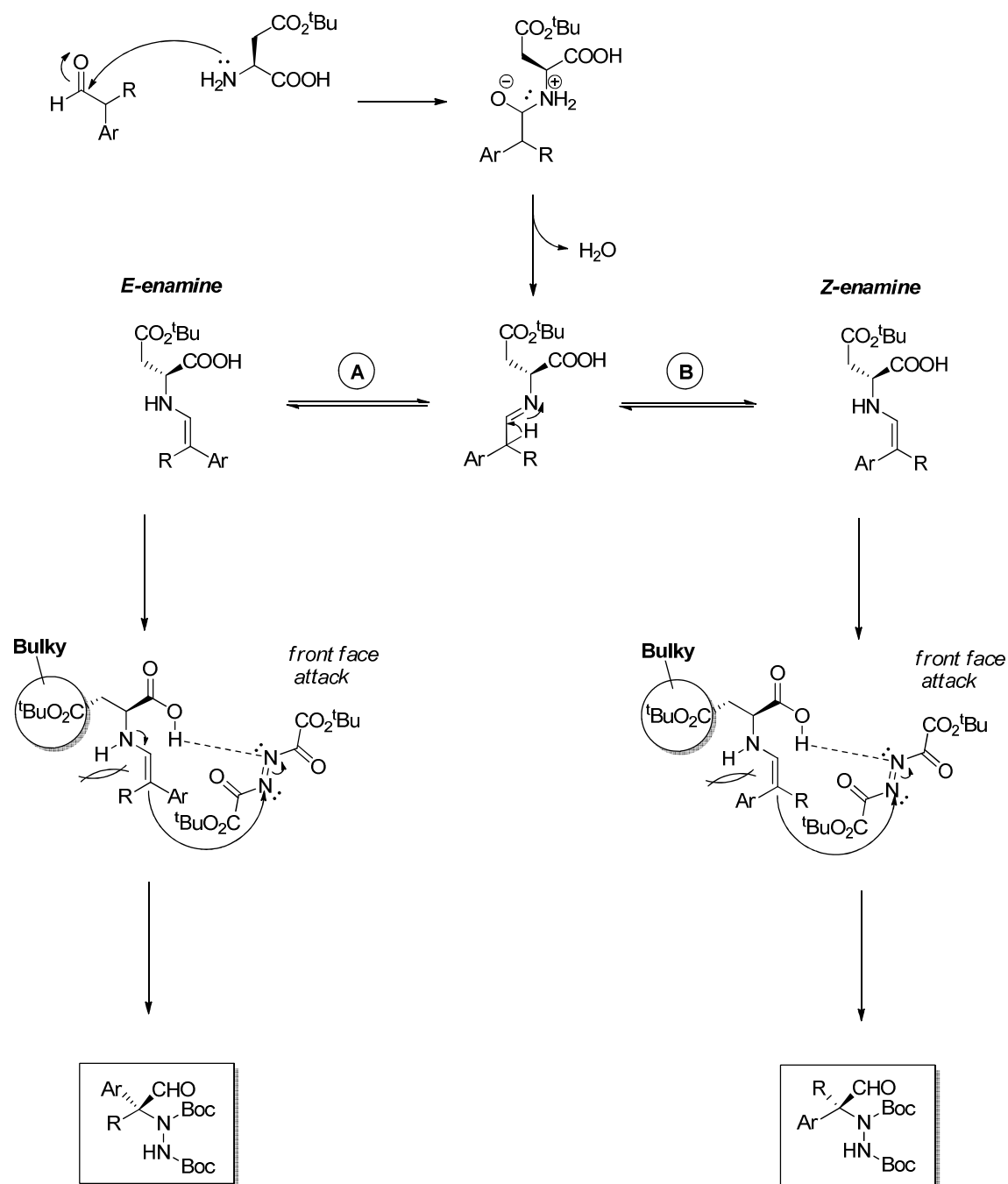
Για να έχουμε μία πιο σαφή εικόνα των πειραματικών αποτελεσμάτων στον πίνακα 3.4 παρατίθενται τα αποτελέσματα με όλες τις αλδεΐδες που δοκιμάστηκαν στην αντίδραση.⁹² Υποκατάσταση στη *para*-θέση του βενζολικού δακτυλίου οδήγησε σε μέτριες ως υψηλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 2, 3, 4, 8). Εξαίρεση αποτελεί η 4-νιτρο-φαινυλομέθυλο- αλδεΐδη (πίνακας 3.4, καταχώρηση 9) καθώς δεν επιτεύχθηκε ο διαχωρισμός των εναντιομερών στην χειρόμορφη στήλη HPLC, παρόλο που το προϊόν είναι γνωστό στη βιβλιογραφία. Όταν έχουμε ένα πλούσιο ηλεκτρονικά αρωματικό σύστημα, όπως είναι η ναφθυλο-ομάδα τότε ενώ η εναντιομερική περίσσεια είναι υψηλή, έχουμε χαμηλή απόδοση (πίνακας 3.4, καταχώρηση 7). Ανάλογα αποτελέσματα είδαμε και στη 4-μεθόξυ-φαινυλομεθυλο-αλδεΐδη όπου και εκεί η μεθόξυ ομάδα σε *para*-θέση τροφοδοτεί ηλεκτρονικά τον αρωματικό δακτύλιο. Υποκατάσταση σε *meta*- και *ortho*-θέση απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης, δίνοντας μικρότερη απόδοση αλλά εξίσου υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 5, 6). Όταν χρησιμοποιήθηκε μια αλδεΐδη που διατηρούσε το φαινύλιο αλλά ως δεύτερο υποκαταστάτη έφερε αιθύλιο αντί για μεθύλιο παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση της εναντιομερικής περισσειας καθώς και ελάττωση της απόδοσης (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 10). Η αντίδραση του αζωκαρβοξυλικού με μία βενζυλο-μεθυλο υποκατεστημένη αλδεΐδη έδωσε χαμηλότερη απόδοση και εναντιομερική περίσσεια (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 11). Αλκυλο-μεθυλο αλδεΐδες έδωσαν και αυτές χαμηλή εναντιομερική περίσσεια αλλά ικανοποιητικές ως υψηλές αποδόσεις (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 12, 13). Το συμπέρασμα που έχει προκύψει από τα ως τώρα αποτελέσματα είναι ότι α,α-διυποκατεστημένες αλδεΐδες που φέρουν μια ογκώδη ομάδα, οδηγούν σε προϊόντα με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε μια αλδεΐδη που είχε μία προστατευμένη, με TBDMS, αλκοόλη δίνοντας υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (πίνακας 3.4, καταχώρηση 14). Αυτό είναι το πρώτο παράδειγμα αλδεΐδικού υποστρώματος που φέρει ομάδα με προστατευμένο ετεροάτομο, μέχρι σήμερα. Με βάση αυτό το σκεπτικό συντέθηκε και δοκιμάστηκε η ρακεμική Cbz-αλανινάλη, χωρίς ωστόσο να παρέχει υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (πίνακας 3.4, καταχώρηση 15).

Πίνακας 3.4. Εναντιοεκλεκτική α-αμίνωση α-α-διυποκατεστημένων αλδεϋδών με το αζωκαρβοξυλικό **39c** χρησιμοποιώντας το β-*tert*-βουτυλο-ασπαρτικό ως καταλύτη^[α]



A/A	R_1, R_2	Χρόνος αντίδρασης (ώρες)	Απόδοση (%) ^[β]	Εναντιομερική περίσσεια (%) ^[γ]
1	Me, Ph	24	98	94
2	Me, 4-Me-C ₆ H ₄	24	98	93
3	Me, 4-F-C ₆ H ₄	48	52	93
4	Me, 4-Br-C ₆ H ₄	48	70	96
5	Me, 2-Br-C ₆ H ₄	72	40	94
6	Me, 3-Br-C ₆ H ₄	72	55	92
7	Me, naphthyl	48	52	88
8	Me, 4-MeO-C ₆ H ₄	48	68	87
9	Me, 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	24	57	δ.π.
10	Et, Ph	24	69	91
11	Me, PhCH ₂	48	80	50
12	Me, Pr	48	88	51
13	Me, (CH ₂) ₂ C=C(Me) ₂	48	97	65
14	Me, CH ₂ OTBDMS	48	62	89
15	Me, NHCbz	24	74	47

[α] Συνθήκες αντίδρασης: β-*tert*-βουτυλο ασπαρτικό 20 mol%, διαλύτης (1 mL), αλδεϋδή (0.30 mmol) και αντιδραστήριου **32c** (0.20 mmol), στους 0 °C. [β] Η απόδοση υπολογίστηκε με βάση το απομονωμένο προϊόν ύστερα από χρωματογραφία στήλης. [γ] Η εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε με χρωματογραφία HPLC σε χειρόμορφη στήλη. δ.π.: δεν προσδιορίστηκε.



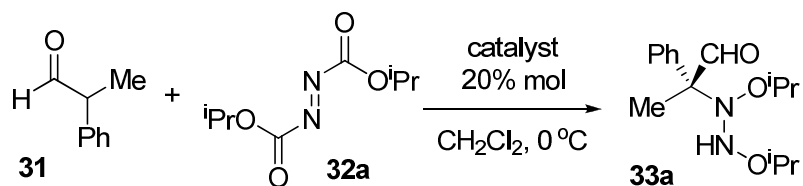
Σχήμα 3.3.2. Προτεινόμενος μηχανισμός της καταλυτικής αντίδρασης.

Το γεγονός ότι τα περισσότερα προϊόντα των καταλυτικών αντιδράσεων τα παραλάβαμε με υψηλή εναντιομερική περίσσεια μπορεί να ερμηνευτεί από τον προτεινόμενο μηχανισμό της αντίδρασης που φαίνεται στο σχήμα 3.3.2. Η ερμηνεία που μπορεί να δοθεί παρατηρώντας τη μικρή μείωση της εναντιοεκλεκτικότητας στην αλδεύδη που φέρει φαινυλο-αιθυλο υποκαταστάτες (πίνακας 3.4, καταχώρηση 10) σε σχέση με το φαινυλο-

μεθυλο διυποκατεστημένο προϊόν (πίνακας 3.4, καταχώρηση 1). Η αλλαγή του μεθυλίου από το αιθύλιο είναι εκείνη που επηρεάζει το σχηματισμό του ενδιαμέσου της εναμίνης. Η εναμίνη σχηματίζεται ύστερα από πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης στο καρβονύλιο της αλδεΐδης σχηματίζοντας μία ιμίνη που βρίσκεται σε ισορροπία αλλά μετατοπισμένη προς την αντίστοιχη εναμίνη. Το φαινύλιο (Ar) παρεμποδίζεται πολύ περισσότερο σε σχέση με το μεθύλιο (R) από το πρωτόνιο της αμινοομάδας της εναμίνης και έτσι ευνοείται περισσότερο ο σχηματισμός της E εναμίνης (ισορροπία A). Το αιθύλιο έχοντας μεγαλύτερο όγκο από το μεθύλιο επηρεάζει την E:Z αναλογία. Το αζωκαρβοξυλικό παράγωγο προσεγγίζει την εναμίνη από το μπροστινό μέρος του επιπέδου, καθώς σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου μέσω αζώτου με το υδρογόνο του ελεύθερου καρβοξυλίου του ασπαρτικού, ενώ παράλληλα η παρουσία της ογκώδους *tert*-βούτυλο ομάδας παρεμποδίζει την προσβολή από το πίσω μέρος του επιπέδου. Επομένως, κάθε διαμόρφωση της εναμίνης (E ή Z) οδηγεί στο σχηματισμό ενός μόνο εναντιομερούς. Καταλήγουμε λοιπόν ότι δικαιολογείται η μικρή μείωση της εναντιοεκλεκτικότητας με αντικατάσταση του μεθυλίου από έναν πιο ογκώδη υποκαταστάτη όπως το αιθύλιο. Σύμφωνα με όσο διατυπώθηκαν μπορεί να δικαιολογηθεί η υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα στα προϊόντα που έχουν σημαντική διαφορά στους όγκους των υποκαταστατών τους (πίνακας 3.4, καταχωρήσεις 1-8, 10, 14).

Ο μηχανισμός που προτείνεται τεκμηριώνεται ακόμα καλύτερα αν ληφθούν υπόψιν τα αποτελέσματα στον παρακάτω πίνακα 3.5. Βλέπουμε ότι τα μονοπροστατευμένα παράγωγα του ασπαρτικού οξέος δίνουν κυρίως ένα εναντιομέρες (πίνακας 3.5 - καταχώρηση 1, 2). Αν όμως σε μια αντίδραση με ένα από αυτά τα παράγωγα προσθέσουμε KOH παραλαμβάνουμε ρακεμικό προϊόν καθώς το καρβοξυλικό άλας που σχηματίζεται δεν παρέχει τη δυνατότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου (πίνακας 3.5 - καταχώρηση 2, 3). Αυτή η παρατήρηση μας φανερώνει τη χρησιμότητα του ελεύθερου καρβοξυλίου ώστε να έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με το αζωκαρβοξυλικό παράγωγο. Επίσης, στο συμπέρασμα αυτό μας οδηγεί και ότι η χρησιμοποίηση του διυποκατεστημένου παράγωγου του ασπαρτικού οξέος μας έδωσε κυρίως το άλλο εναντιομέρες.

Πίνακας 3.5. Αντίδραση της αλδεΐδης **31** και του αζωκαρβοξυλικού παραγώγου **32a** προς το σχηματισμό του προϊόντος **33a**. ^[α]

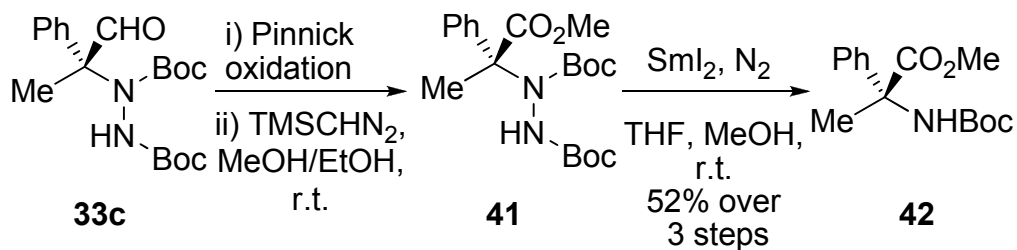


A/A	Καταλύτης	Χρόνος αντίδρασης (ώρες)	Διαλύτης (πρόσθετο)	Απόδοση(%) ^[β]	Εναντιομερική περίσσεια(%) ^[γ]
1		24	CH ₂ Cl ₂	100	84
2		24	CH ₂ Cl ₂	26	90
3		48	CH ₂ Cl ₂ (KOH)	87	0
4		24	CH ₂ Cl ₂	50	-51

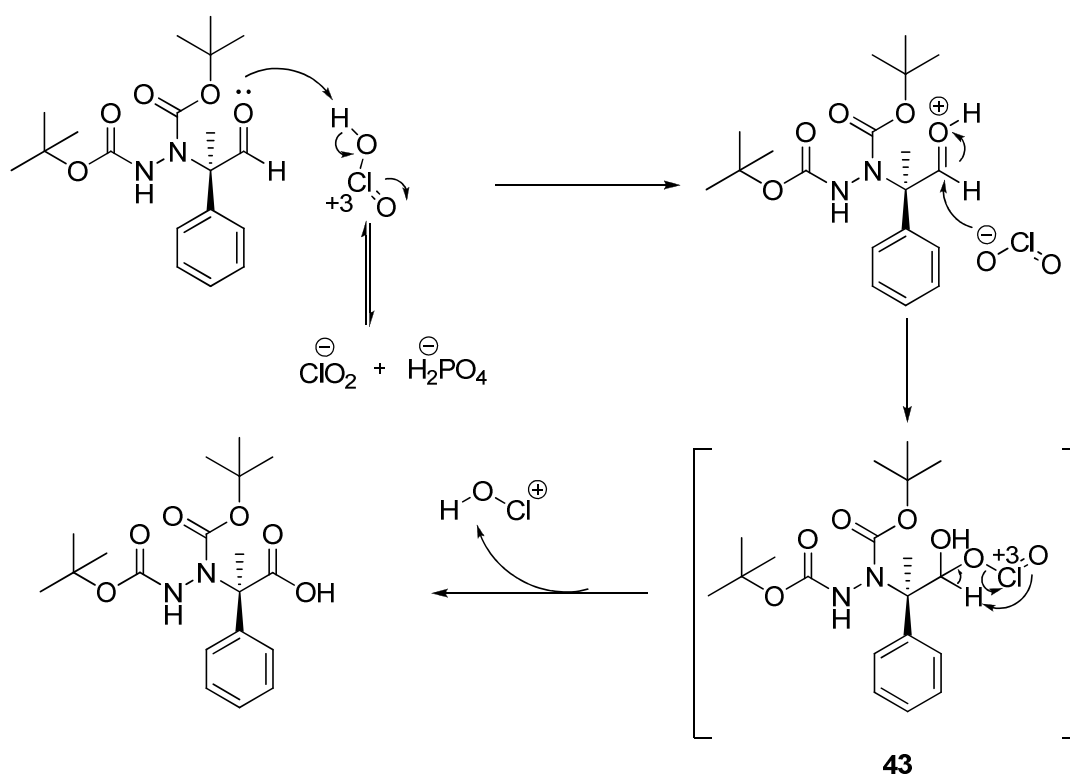
[α] Συνθήκες αντίδρασης: 20 mol% καταλυτικό φορτίο, CH₂Cl₂ (1 mL), αλδεΐδη **31** (0.40 mmol) και αντιδραστήριου **32a** (0.20 mmol) [β] Η απόδοση υπολογίστηκε με βάση το ¹H-NMR στο μείγμα της αντίδρασης [γ] Η εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε με χρωματογραφία HPLC σε χειρόμορφη στήλη.

Για να αποδειχθεί η χρησιμότητα της μεθόδου, το προϊόν της οργανοκαταλυτικής, αντίδρασης **33c** υπέστη κατάλληλες μετατροπές για να δώσει ένα Boc-προστατευμένο α,α-διυποκατεστημένο παραγώγο γλυκίνης **42** (σχήμα 3.3.3). Αρχικά, συντίθεται μέσω οξείδωσης Pinnick⁹¹ το καρβοξυλικό οξύ που προκύπτει από την αλδεΐδη **33c** και ακολουθεί εστεροποίηση προς σχηματισμό του μεθυλεστέρα **41**. Τέλος, έχουμε διάσπαση του δεσμού αζώτου-αζώτου με χρήση του ιωδιούχου σαμαρίου (SmI₂). Η μετατροπή αυτή της αλδεΐδης σε οξύ και έπειτα σε εστέρα συνέβη ώστε το τελευταίο στάδιο να

μην επηρεάσει το καρβοξύλιο και μετά, με μια απλή οξείδωση να παραλάβουμε το μη φυσικό α,α-διυποκατεστημένο αμινοξύ.



Σχήμα 3.3.3. Μετατροπή του οργανοκαταλυτικού προϊόντος **33c** στην α-μεθυλο-α-φαινυλο-γλυκίνη **42**.



Σχήμα 3.3.4. Μηχανισμός οξείδωσης Pinnick.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην παραπάνω πορεία παρουσιάζει η οξείδωση της αλδεύδης μέσω αντίδρασης Pinnick. Ο λόγος που επιλέξαμε να

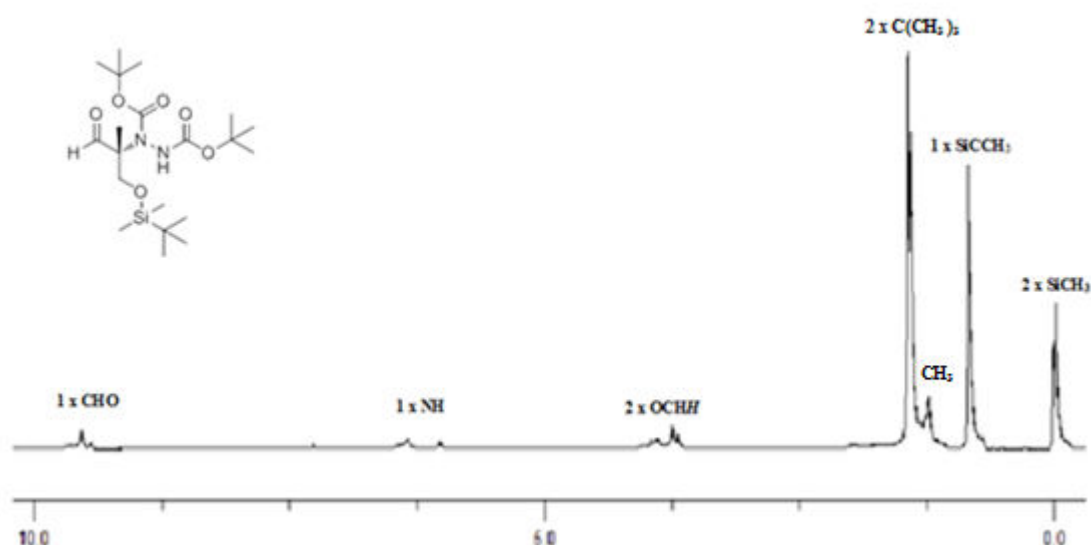
πραγματοποιήσουμε την οξείδωση μέσω αυτής της πορείας είναι διότι γνωρίζουμε ότι δεν θα επηρεαστεί η εναντιομερική περίσσεια που έχει προκύψει από την καταλυτική αντίδραση (ρακεμείωση). Όσον αφορά το μηχανισμό της αντίδρασης, αρχικά το χλωρικό ανιόν αντιδρά με το δισοξινό φωσφορικό ανιόν και παράγεται χλωριώδες οξύ το οποίο έχει το ρόλο του οξειδωτικού στην αντίδραση. Αρχικά, δρα ως πυρηνόφιλο και αλληλεπιδρά με το καρβοξύλιο σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **43** και τελικά απομακρύνεται από την αντίδραση με τη μορφή υποχλωριώδους οξέος ενώ παράγεται το προϊόν της οξείδωσης (σχήμα 3.3.4).

3.4 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά και χρωματογραφικά δεδομένα

Σε αυτήν την παράγραφο παρουσιάζονται και αναλύονται τα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR σε CDCl_3 του (*R*)-*tert*-βουτυλο-1-(1-((*tert*-βουτυλοδιμεθυλο-σιλυλο)-οξυ)-2-μεθυλο-3-οξοπροπαν-2-υλ)-υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικού **40** (πίνακας 3.4, καταχώρηση 14) μιας ένωσης μέχρι πρότινος άγνωστης στη βιβλιογραφία.

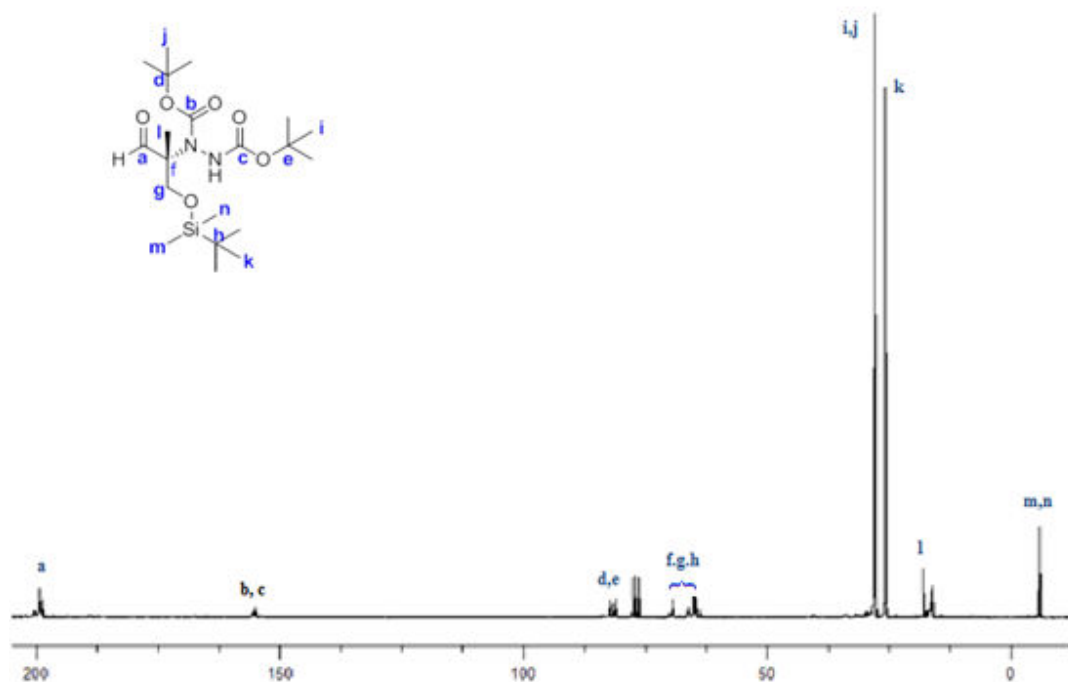
Σ'ό,τι αφορά το φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **40** (σχήμα 3.4.1) παρατηρούμε ότι στην περιοχή 9.54-9.45 ppm συντονίζεται το αλδεϋδικό πρωτόνιο. Συγκεκριμένα εμφανίζεται μια απλή κορυφή 0.8 πρωτονίων στα 9.54 ppm και μια άλλη στα 9.45 ppm 0.2 πρωτονίων. Το ποσοστό αυτό μπορεί να αποδοθεί στα διαμορφομερή του μορίου. Κάποιες διαμορφώσεις του μορίου είναι πιο σταθερές από κάποιες άλλες με αποτέλεσμα το αλδεϋδικό πρωτόνιο να «βλέπει» διαφορετικό περιβάλλον και έτσι απορροφά σε δυο διαφορετικές περιοχές. Το ίδιο ισχύει και για το πρωτόνιο NH που συντονίζεται στα 6.35 και στα 6.04 ppm. Τα OCHH διαστερεοτοπικά υδρογόνα εμφανίζονται στα 3.90 και 3.70 ppm αντίστοιχα ως δύο διπλές κορυφές με $J = 10.8\text{ Hz}$. Οι δύο απλές κορυφές στα 1.45 και 1.42 ppm αντιστοιχούν στα υδρογόνα των μεθυλίων των τεταρτοταγών ανθράκων των δυο βουτυλεστέρων που προέρχονται από το αζωκαρβοξυλικό, ενώ στα 1.28 ppm συντονίζονται τα υδρογόνα του μεθυλίου του α-άνθρακα της αλδεϋδης. Τα εννέα πρωτόνια των μεθυλίων του τεταρτογούς άνθρακα που ενώνεται με το πυρίτιο συντονίζονται στα 0.85 ppm

και εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή. Στην περιοχή 0.02-0.00 ppm συντονίζονται τα έξι υδρογόνα των μεθυλίων του πυριτίου.



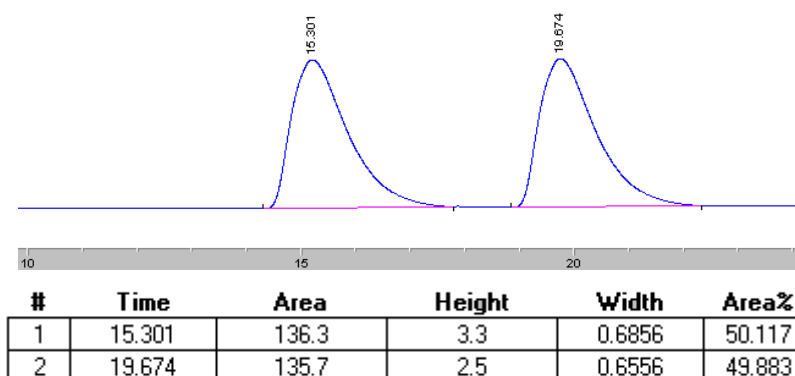
Σχήμα 3.4.1. Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **40** σε CDCl₃.

Στο σχήμα 3.4.2 φαίνεται το φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης **40** σε CDCl₃. Συγκεκριμένα οι κορυφές στα 199.4 και 198.8 ppm αντιστοιχούν στον αλδεϋδικό άνθρακα. Τα δύο διαφορετικά σήματα προκύπτουν εκ διαμορφώσεων, κάτι που παρατηρείται και σε σήματα άλλων ανθράκων. Οι υπόλοιποι καρβονυλικοί άνθρακες τύπου ουρεθάνης εμφανίζονται στα 155.4 και 155.0 ppm. Οι χημικές μετατοπίσεις στα 82.4 και 81.1 ppm αντιστοιχούν στους τριτοταγείς άνθρακες των *tert*-βουτυλεστέρων. Οι κορυφές στα 69.5, 65.1 και στα 64.7 ppm ανήκουν στον α-αλδεϋδικό άνθρακα στον γειτονικό άνθρακα που ενώνεται και με το οξυγόνο και στον τεταρτοταγή άνθρακα της *tert*-βουτυλο ομάδας δίπλα στο πυρίτιο. Οι χημικές μετατοπίσεις των ανθράκων των μεθυλίων που ενώνονται με τους τεταρτοταγείς άνθρακες των *tert*-βουτυλεστέρων εμφανίζονται στα 28.1 και 28.0 ppm, ενώ εκείνες των ανθράκων των μεθυλίων που ενώνονται με τον τεταρτοταγή άνθρακα της σιλυλο-ομάδας στα 25.7 ppm. Ο άνθρακας του μεθυλίου δίπλα στον α-άνθρακα της αλδεΐδης εμφανίζεται στα 18.0 ppm. Τα σήματα των ανθράκων των μεθυλίων της σιλυλο-ομάδας φαίνονται στα -5.7 και -5.8 ppm.

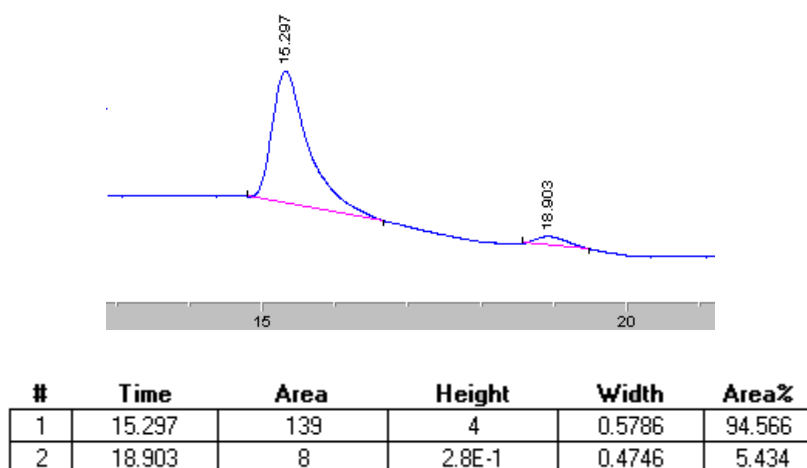


Σχήμα 3.4.2. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **40** σε CDCl_3 .

Ύστερα από τη σύνθεση και τον καθαρισμό του προϊόντος με χρωματογραφίας στήλης ακολούθησε διαχωρισμός των εναντιομερών με χρήση χειρόμορφης HPLC και στήλης Diacel Chiralpak AD-H, με σύστημα έκλουσης εξάνιο:ισοπροπανόλη 95:5 και ταχύτητα ροής 0.5 mL/min. Οι χρόνοι έκλουσης για το ρακεμικό προϊόν ήταν 15.30 min και 19.67 min (σχήμα 3.4.3) ενώ για το καταλυτικό προϊόν (σχήμα 3.4.4) ήταν αντίστοιχα 15.30 min (μέγιστο) και 18.90 min (ελάχιστο). Τα ρακεμικά προϊόντα συντέθηκαν χρησιμοποιώντας ως καταλύτη ρακεμική προλίνη (L και D).



Σχήμα 3.4.3. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπώδων του ρακεμικού προϊόντος **40**.



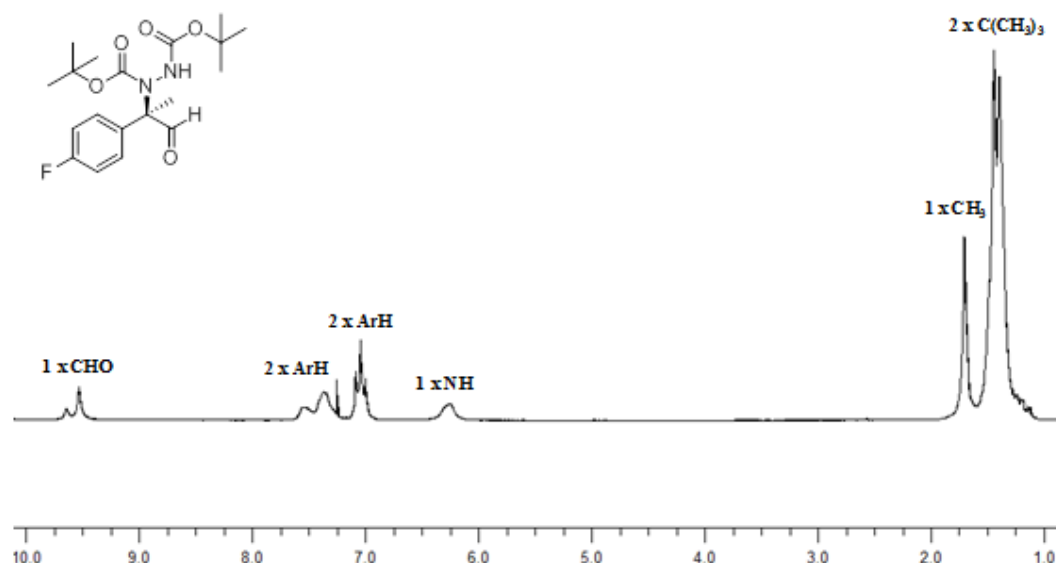
Σχήμα 3.4.4. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος **40**.

Άλλη μια ένωση η οποία συντέθηκε για πρώτη φορά στο εργαστήριό μας είναι η (*R*)-1-*tert*-βουτυλο-2-ισοπροπυλο-1-(2-(4-φθοροφαινυλο)-1-οξοπροπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό **36** (πίνακας 3.4, καταχώρηση 3).

Στο σχήμα 3.4.5 φαίνεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης σε CDCl_3 . Στην περιοχή 9.66 ως 9.55 ppm συντονίζεται το αλδεϋδικό πρωτόνιο. Εξαιτίας των σταθερών διαμορφώσεων του μορίου βλέπουμε μια απλή κορυφή στα 9.66 ppm 0.25 πρωτονίων και στα 9.55 ppm μία απλή κορυφή 0.75 πρωτονίων. Στην περιοχή 6.95 έως 7.55 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια ένωσης. Το πρωτόνιο της αμινομάδας εμφανίζεται ως μια απλή ευρεία κορυφή στα 6.28 ppm. Η απλή κορυφή στα 1.72 ppm ανήκει στα τρία πρωτόνια του μεθυλίου που συνδέεται με τον α-αλδεϋδικό άνθρακα. Τα 9 πρωτόνια στα 1.46 ppm αντιστοιχούν στα πρωτόνια των μεθυλίων της μίας *tert*-βουτυλο ομάδας του αζωκαρβοξυλικού τμήματος ενώ στα 1.41 ppm τα πρωτόνια των μεθυλίων της άλλης ομάδας.

Όσον αφορά το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης **36** (σχήμα 3.4.6), η κορυφή 193.0 ppm αντιστοιχεί στον αλδεϋδικό άνθρακα. Στα 162.3 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας που συνδέεται με το φθόριο και εμφανίζεται ως διπλή

κορυφή με σταθερά σύζευξης κοντά στα 280 Hz. Οι καρβονυλικοί άνθρακες του αζωκαρβοξυλικού τμήματος εμφανίζονται κοντά στα 155.0 ppm. Η χημική

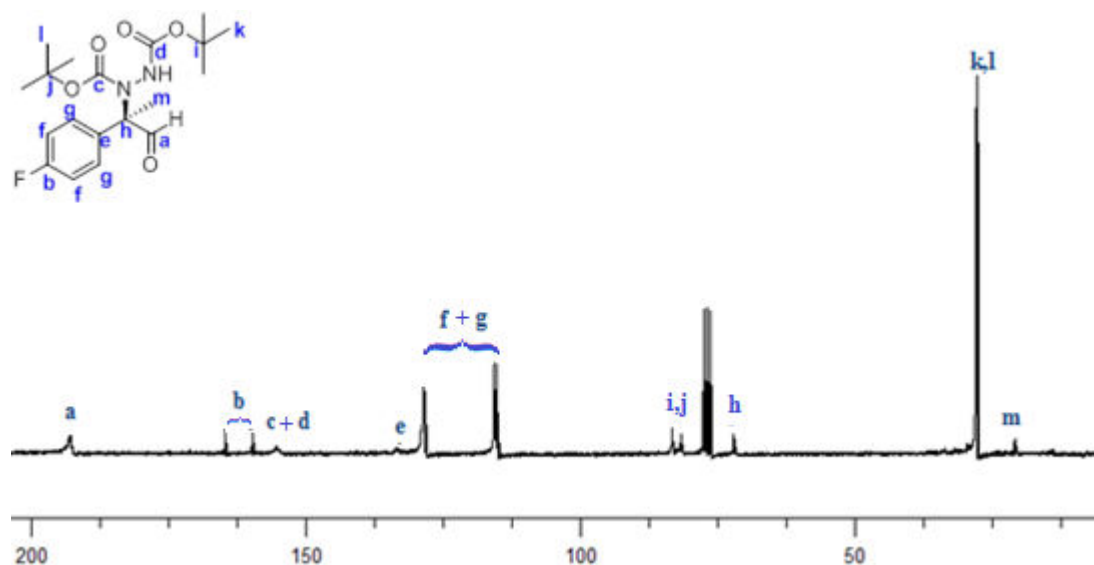


Σχήμα 3.4.5. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **36** σε CDCl_3

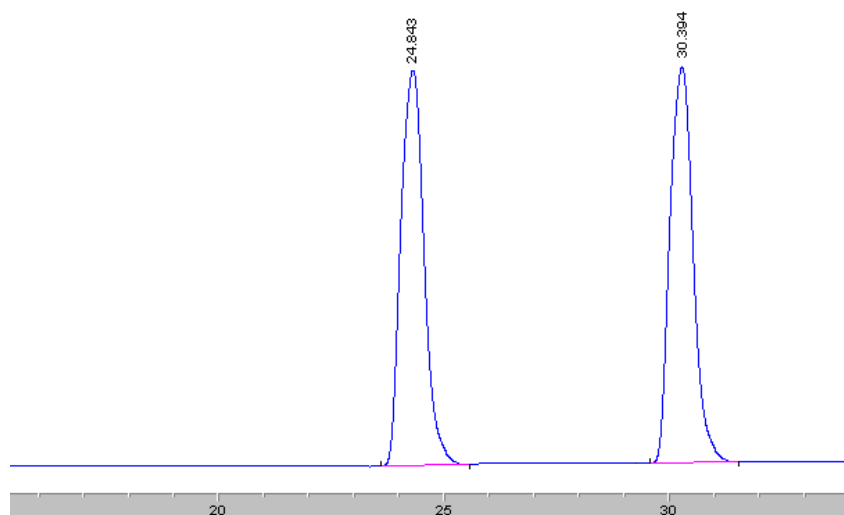
μετατόπιση του άλλου τεταρτοταγή αρωματικού άνθρακα εμφανίζεται στα 133.4 ppm ως διπλή κορυφή με $J = 3.2$ Hz. Οι δύο αρωματικοί άνθρακες κοντά στο φθόριο και οι άλλοι δύο κοντά στον τεταρτοταγή αρωματικό άνθρακα δίνουν σήμα στα 128.5 ppm με $J = 7$ Hz, και στα 115.6 ppm με $J = 21.3$ Hz. Οι χημικές μετατοπίσεις στα 83.3 και 81.8 ppm αντιστοιχούν στους δύο τεταρτογείς άνθρακες των βουτυλεστέρων και εκείνη στα 72.1 ppm στον α-αλδεϋδικό άνθρακα. Στα 28.1 και στα 27.9 ppm εμφανίζονται οι ανθρακες των μεθυλίων των *tert*-βουτυλεστέρων. Ο άνθρακας του μεθυλίου που συνδέεται με τον α-αλδεϋδικό άνθρακα δίνει σήμα στα 18.0 ppm. Στο φάσμα ^{19}F NMR (σε CDCl_3) εμφανίζεται μία απλή κορυφή στα -59.2 ppm.

Ύστερα από τη σύνθεση και τον καθαρισμό του προϊόντος με χρωματογραφίας στήλης ακολούθησε ποιοτικός διαχωρισμός των εναντιομερών με χρήση χειρόμορφης στήλης AD-H, με σύστημα έκλουσης εξάνιο:ισοπροπανόλη 95:5 και ταχύτητα ροής 0.5 mL/min. Οι χρόνοι έκλουσης για το ρακεμικό προϊόν ήταν 24.84 min και 30.39 min (σχήμα 3.4.7) ενώ για

το καταλυτικό προϊόν (σχήμα 3.4.8) ήταν αντίστοιχα 29.82 min (μέγιστο) και 30.41 min (ελάχιστο).

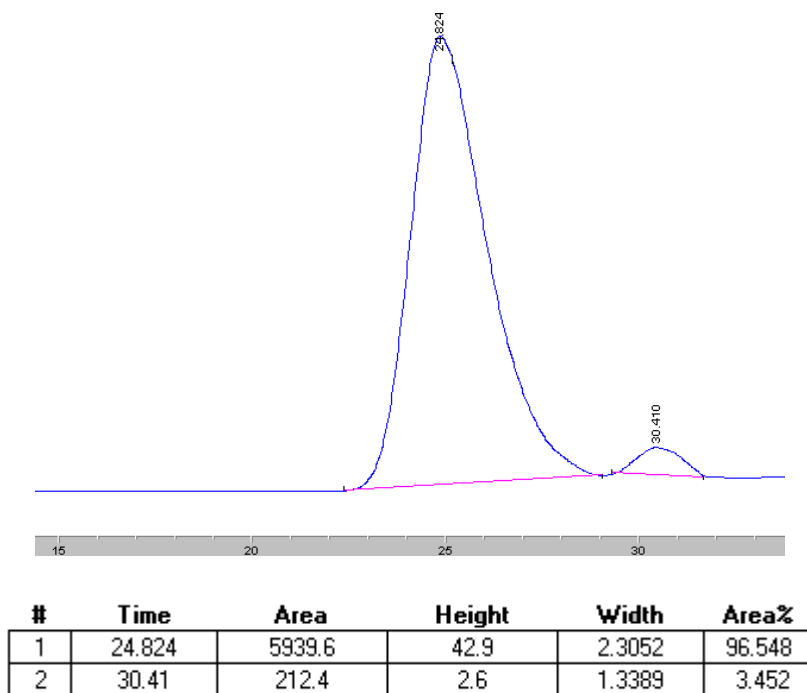


Σχήμα 3.4.6. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **36** σε CDCl_3 .



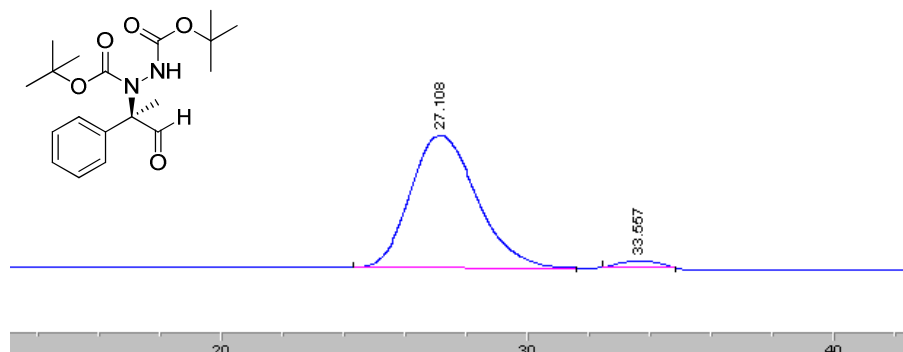
#	Time	Area	Height	Width	Area%
1	24.843	21186.1	329	1.0733	50.470
2	30.394	20791.7	140.7	1.8114	49.530

Σχήμα 3.4.7. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του ρακεμικού προϊόντος **36**.

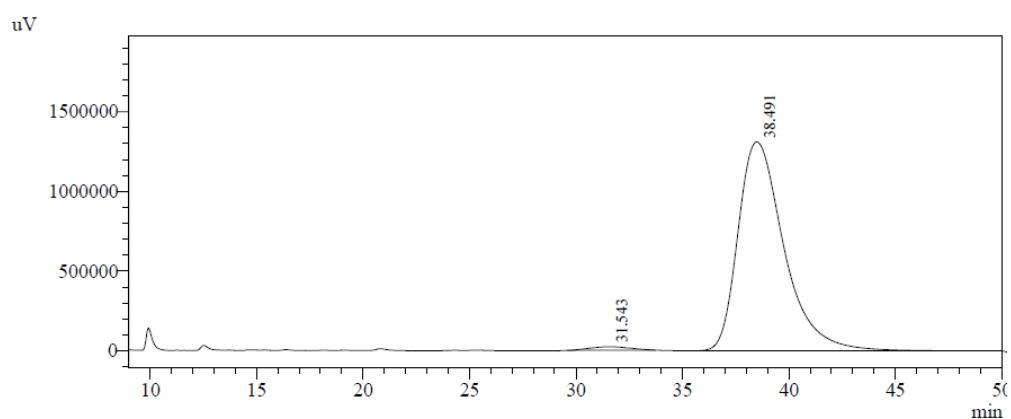


Σχήμα 3.4.8. Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος **43**.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το κύριο εναντιομερές του προϊόντος που παραλαμβάνουμε από την καταλυτική αντίδραση είναι το (*R*). Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε από τον Liu και οι συνεργάτες του,⁶¹ παραλαμβάνοντας το προϊόν **33c** ως (*S*)-εναντιομερές και στο χρωματογράφημα της HPLC το κύριο τους εναντιομερές είχε χρόνο έκλουσης στα 31.54 min ενώ το ελάχιστο εκλουόταν στα 38.49 min. Εμείς πραγματοποιήσαμε την ίδια αντίδραση⁹³ και χρησιμοποιήσαμε ίδιου τύπου χειρόμορφη στήλη HPLC (AD-H) στις ίδιες συνθήκες διαχωρισμού (εξάνιο:ισοπροπανόλη 90:10 ταχύτητα ροής 1.0 mL/min,) και οι χρόνοι έκλουσης των εναντιομερών (27.11 min το μέγιστο και 33.56 min το ελάχιστο) έδειξαν ότι παραλαμβάνουμε κυρίως το άλλο εναντιομερές (*R*) γεγονός που διασταυρώθηκε και από τη γωνία στροφής αφού το δικός μας προϊόν είχε $[\alpha]_D = +48.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ενώ στη βιβλιογραφία ήταν $[\alpha]_D = -47.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Η σύγκριση των χρωματογραφημάτων HPLC της ένωσης **33c** φαίνονται στο παρακάτω σχήμα 3.4.9)



(α) Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος **33c** που συντέθηκε στο εργαστήριο μας.



(β) Τυπικό HPLC χρωματογράφημα, στο οποίο φαίνεται ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων του καταλυτικού προϊόντος **33c** που συντέθηκε από τον Liu και τους συνεργάτες του.

Σχήμα 3.4.9. Σύγκριση χρωματογραφημάτων HPLC της ένωσης **33c**.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Από τους οργανοκαταλύτες που δοκιμάστηκαν στην αντίδραση της 2-φαινυλο-προπανάλης με το δι-ισοπροπυλο-αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, πιο αποτελεσματικός ήταν ο β-*tert*-βουτυλεστέρας του ασπαρτικού οξέος και δεύτερος καλύτερος το διπεπτίδιο H-Asp(OtBu)-Val-OtBu.
- Δοκιμάζοντας διάφορα προστατευμένα παράγωγα του ασπαρτικού οξέος, από το αποτελέσματα που παραλάβαμε, διασταυρώσαμε τη σημαντικότητα της ύπαρξης μίας ογκώδους ομάδας και μίας ικανής για σχηματισμό δεσμών υδρογόνου, πάνω στον καταλύτη.
- Οι βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης έχουν ως διαλύτη το THF, θερμοκρασία στους 0 °C, 20 mol% καταλύτη, χρησιμοποιώντας 1.5 ισοδύναμα αλδεΐδης ως προς το διαζω-αντιδραστήριο.
- Από τα διάζω-διπροστατευμένα δικαρβοξυλικά παράγωγα καλύτερο αποτέλεσμα μας έδωσε εκείνο που φέρει τις πιο ογκώδεις *tert*-βούτυλο προστατευτικές ομάδες, όσον αφορά την εναντιομερική περίσσεια και την απόδοση.
- Υψηλότερη απόδοση και εναντιομερική περίσσεια έδωσαν τα αλδεΐδικά υποστρώματα που έφεραν ένα αρωματικό και ένα αλειφατικό υποκαταστάτη.
- Οι α,α-διυποκατεστημένες αλδεΐδες που συντέθηκαν μπορούν, μέσω τριών απλών σταδίων, να μετατραπούν σε προστατευμένα α,α-διυποκατεστημένα αμινοξέα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

4.1 Γενικό πειραματικό μέρος

4.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες

Οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck και Alfa Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 99% και δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός αυτών (εκτός εάν δηλώνεται διαφορετικά). Επίσης, για την ξήρανση των διαλυτών χρησιμοποιήθηκαν μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4 Å, ενώ τέλος, οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση σε θερμοκρασίες της τάξεως των 40 °C (ανάλογα φυσικά με τον κάθε διαλύτη).

4.1.2 Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν, έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), με φασματομετρία μάζας (MS), με φασματοσκοπία υπερύθρου (IR) και τέλος με μέτρηση τόσο του σημείου τήξεως όσο και της στροφικής ικανότητας της κάθε ένωσης.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H , ^{13}C και ^{19}F) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200 MHz σε διαλύτη CDCl_3 . Η συχνότητα συντονισμού για το ^1H NMR ήταν 200 MHz, ενώ για τον ^{13}C και ^{19}F είναι 50 και 188 MHz αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης J σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης J και τέλος ταυτοποίηση κορυφών. Στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκαν στροφομερή (rotamers), καταγράφηκαν οι κορυφές όλων των σημάτων (ιδιαίτερως στα φάσματα ^{13}C NMR).

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω

ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS). Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MeCN, MeOH και H₂O καθαρότητας HPLC.

Τα φάσματα IR ελήφθησαν σε φασματόμετρο NicoLet 6700.

Τα σημεία τήξεως μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και δεν δίνονται διορθωμένα.

Οι οπτικές στροφικές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 343, σε κυψελίδα μήκους 10 cm και σε θερμοκρασία δωματίου.

Σε ό,τι αφορά τη μέτρηση της εναντιομερικής περιόσεως (% ee) των ενώσεων που παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο, χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Οι διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν σε όργανο Agilent 1100 Series το οποίο διαθέτει DAD ανιχνευτή UV και οι εντάσεις των κορυφών μετρήθηκαν στην περιοχή UV μεταξύ 206 και 280 nm. Τέλος, οι χειρόμορφες στήλες χρωματογραφίας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm ID), η Chiralpak OD-H (250 x 4.6 mm ID) και η Chiralpak AS-H (100 x 4.0 mm ID), ενώ οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εξάνιο και *i*-PrOH καθαρότητας HPLC.

4.1.3 Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC)

Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων και της καθαρότητας των προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC), με τη χρήση φύλλων αλουμινίου πάχους 0.2 mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck (silica gel 60 F₂₅₄).

Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων μετρήθηκαν οι συντελεστές ανάσχεσης (*R_f*) σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης, τα οποία είναι τα εξής:

- | | |
|--|--------|
| 1. Πετρελαϊκός αιθέρας : Οξικός αιθυλεστέρας | 95 : 5 |
| 2. Πετρελαϊκός αιθέρας : Οξικός αιθυλεστέρας | 9 : 1 |
| 3. Πετρελαϊκό αιθέρας : Οξικός αιθυλεστέρας | 8 : 2 |
| 4. Πετρελαϊκός αιθέρας : Διαιθυλαιθέρας | 7 : 3 |
| 5. Πετρελαϊκό αιθέρας : Οξικός αιθυλεστέρας | 1 : 1 |

Η εμφάνιση των χρωματογραφημάτων έγινε τόσο σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη, όσο και σε διάλυμα νινυδρίνης 0.5% σε αιθανόλη, θέρμανση και λυχνίας UV ($\lambda=254$ nm).

4.1.4 Χρωματογραφία στήλης (column chromatography)

Ο καθαρισμός των παραγόμενων προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα στο πάνω μέρος της στήλης (flash column chromatography) ή απλά με τη δύναμη της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck, ενώ για τις βαρυτικές στήλες silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck. Τα συστήματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τις εκλούσεις αναφέρονται χωριστά για το κάθε προϊόν.

Στη συνέχεια περιγράφεται η μέθοδος παρασκευής, οι φυσικές σταθερές και τα φασματοσκοπικά δεδομένα που ελήφθησαν για κάθε ένωση ξεχωριστά.

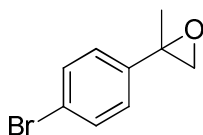
4.2 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί ενώσεων

4.2.1 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί εποξειδίων

Γενική μέθοδος σύνθεσης των εποξειδίων 1 ως 5.

Σε διάλυμα που περιέχει υδρίδιο του νατρίου (60 % σε λάδι, 0.25 g, 6.00 mmol) και άνυδρο DMSO (5 mL) προστίθεται το τριμεθυλοσουλφόνυλο ιωδίδιο (1.40 g, 6.00 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C και αναδεύεται για 1 ώρα. Ύστερα, προστίθεται διάλυμα της κετόνης (5.00 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) και το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση για 48 ώρες υπό ατμόσφαιρας αργού. Το μίγμα συμπυκνώνεται και στη συνέχεια διαλύεται σε H₂O και εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στοιβάδας με Na₂SO₄ και συμπύκνωση και χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 8 : 2. για καθαρισμό του προϊόντος.

2-(4-Βρωμοφαινυλο)-2-μεθυλο-οξυράνιο (1)⁶⁸



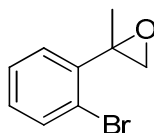
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 89% (947 mg).

$R_f(2) = 0.6$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 2.95 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 2.73 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 1.67 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 140.3, 131.4, 127.1, 121.4, 57.0, 56.4, 21.6.

2-(2-Βρωμοφαινυλο)-2-μεθυλο-οξυράνιο(2)⁷⁰



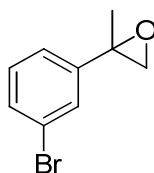
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 55% (585 mg).

$R_f(2) = 0.6$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.52-7.42 (2H, m, ArH), 7.28 (1H, ddd, J = 7.6, 7.5 and 1.3 Hz, ArH), 7.16-7.08 (1H, m, ArH), 3.00 (1H, d, J = 5.1 Hz, CHH), 2.82 (1H, d, J = 5.1 Hz, CHH), 1.64 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 140.1, 134.4, 129.9, 128.8, 128.5, 122.6, 57.0, 56.8, 21.5.

2-(3-Βρωμοφαινυλο)-2-μεθυλο-οξυράνιο (3)⁷²



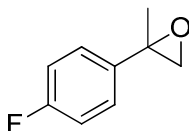
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 71% (756 mg).

$R_f(2) = 0.6$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.52-7.15 (4H, ArH), 2.94 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 2.73 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 1.67 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 143.7, 130.6, 129.9, 128.5, 124.1, 122.6, 56.9, 56.2, 21.6.

2-(4-Φθοροφαινυλο)-2-μεθυλο-οξυράνιο (4)⁵⁹



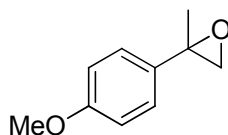
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 95% (722 mg).

$R_f(2) = 0.6$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 7.36-7.24 (2H, m, ArH), 7.06-6.94 (2H, m, ArH), 2.96 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 2.77 (1H, d, J = 5.4 Hz, CHH), 1.69 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 162.2 (d, J = 246.2 Hz), 135.5 (d, J = 3.3 Hz), 127.4 (d, J = 8.1 Hz), 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 57.2, 56.9, 22.1.

2-(4-Μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλο-οξυράνιο (5)⁷³



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 71% (583 mg).

$R_f(3) = 0.7$

^1H NMR (CDCl_3) : $\delta = 7.28$ (2H, d, $J = 7.4$ Hz, ArH), 6.91 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, ArH), 3.85 (3H, s, OCH_3), 2.93 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, CHH), 2.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, CHH), 1.68 (3H, s, CH_3).

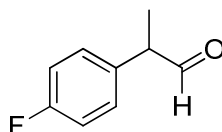
^{13}C NMR (CDCl_3) : $\delta = 158.9, 126.6, 125.8, 113.8, 57.2, 56.8, 55.2, 25.0$.

4.2.2 Συνθετικές μέθοδοι και χαρακτηρισμοί αλδεϋδών

Γενική μέθοδος σύνθεσης των αλδεϋδών 6 ως 9 από τα αντίστοιχα εποξειδία.

Διάλυμα του εποξειδίου (2.90 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) αναδεύεται στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 mL, 3.80 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση προς απομάκρυνση του διαλύτη, προσθήκη CHCl_3 (10 mL) και 5% Na_2HPO_4 (10 mL). Έπειτα, η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με CHCl_3 (3 x 10 mL), ενώ όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και ακολουθεί ξήρανση με Na_2SO_4 και συμπύκνωση. Πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 8 : 2 για καθαρισμό του προϊόντος.

2-(4-Φθοροφαινυλο)προπανάλη (6)⁶⁴



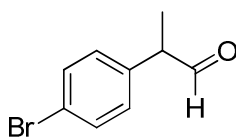
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 32% (141 mg).

$R_f(2) = 0.5$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.64 (1H, d, J = 1.4 Hz, CHO), 7.18-6.93 (4H, m, ArH), 3.61 (1H, qd, J = 7.1 and 1.4 Hz, CH), 1.41 (3H, d, J = 7.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 200.8, 162.1 (d, J = 246.2 Hz), 133.3 (d, J = 3.3 Hz), 129.8 (d, J = 8.1 Hz), 115.9 (d, J = 21.4 Hz), 52.1, 14.7.

2-(4-Βρωμοφαινυλο)προπανάλη (7)⁶⁷



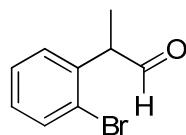
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 28% (173 mg).

$R_f(2) = 0.5$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.67 (1H, d, J = 1.3 Hz, CHO), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 3.62 (1H, qd, J = 7.1, 1.3 Hz, CH), 1.44 (3H, d, J = 7.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 200.3, 136.6, 132.1, 129.9, 121.5, 52.2, 14.5.

2-(2-Βρωμοφαινυλο)προπανάλη (8)⁶⁹



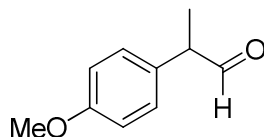
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 55% (340 mg).

$R_f(2) = 0.5$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.73 (1H, s, CHO), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz, ArH), 7.38-7.08 (3H, m, ArH), 4.16 (1H, q, J = 7.0 Hz, CH), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 200.3, 133.5, 129.3, 129.2, 128.2, 125.2, 52.0, 14.1.

2-(4-Μεθοξυφαινυλο)προπανάλη (9)⁶⁷



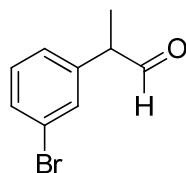
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 50% (238 mg).

$R_f(3) = 0.6$

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.66 (1H, d, J = 1.5 Hz, CHO), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 3.83-3.69 (1H, m, CH), 3.82 (3H, s, OCH₃), 1.43 (3H, d, J = 7.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 201.2, 159.2, 129.8, 129.5, 114.7, 55.4, 52.3, 14.8.

2-(3-Bρωμοφαινυλο)προπανάλη (10)⁷¹



Διάλυμα του εποξειδίου (1.70 g, 8.00 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL) αναδεύεται στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθεί προσθήκη InBr_3 (1.76 g, 8.00 mmol) και η αντίδραση αφήνεται για ανάδευση για 24 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση προς απομάκρυνση του διαλύτη, προσθήκη CHCl_3 (10 mL) και 5% Na_2HPO_4 (10 mL). Έπειτα, η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με CHCl_3 (3 x 10 mL), ενώ οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και ακολουθεί ξήρανση με Na_2SO_4 και συμπύκνωση. Πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 8 : 2 για καθαρισμό του προϊόντος.

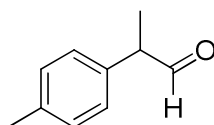
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 29% (494 mg).

$R_f(3) = 0.5$

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: $\delta = 9.68$ (1H, d, $J = 0.9$ Hz, CHO), 7.52-7.12 (4H, m, ArH), 3.81-3.59 (1H, m, CH), 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$: $\delta = 200.2, 137.8, 131.0, 129.8, 129.1, 123.8, 121.9, 52.1, 14.8$.

2-(4-Τολούολο)-προπαπανάλη(11)⁶³



Διάλυμα που περιέχει υδρίδιο του νατρίου (60% σε λάδι, 0.25 g, 6.00 mmol) και άνυδρο DMSO (5 mL) αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου υπό ατμόσφαιρα αργού. Έπειτα, προστίθεται τριμεθυλοσουλφόνυλο ιωδίδιο (1.40 g, 6.00 mmol). Ύστερα, προστίθεται στάγδην διάλυμα της 4-μέθυλο ακετοφαινόνης (0.67 g, 5.00 mmol) σε άνυδρο DMSO (5 mL) και το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες σε περιβάλλον αργού. Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με H₂O (1 x 10 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στοιβάδας με Na₂SO₄ και συμπύκνωση. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 8 : 2 για καθαρισμό του προϊόντος.

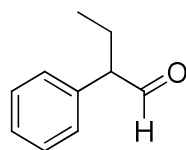
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 100% (741 mg).

R_f (3) = 0.5

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.68 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, CHO), 7.21 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.12 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 3.61 (1H, qd, *J* = 7.1 and 1.4 Hz, CH), 2.37 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 201.0, 137.2, 134.6, 129.7, 128.1, 52.5, 21.0, 14.6.

2-Φαινυλο-βουτανάλη (12)⁵²



Η αλκοόλη (0.50 g, 3.34 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH_2Cl_2 και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται το Dess-Martin periodinane (1.55 g, 3.66 mmol) και η αντίδραση αφήνεται για 24 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : διαιθυλαιθέρα 7 : 3.

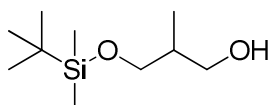
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 35% (173 mg).

$R_f(4) = 0.8$

^1H NMR (CDCl_3) : $\delta = 9.68$ (1H, d, $J = 2.1$ Hz, CHO), 7.42-7.16 (5H, m, ArH), 3.41 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.2, 2.1$ Hz, CH), 2.12 (1H, m, $J = 14.2, 7.2, 7.1$ Hz, CHH), 1.77 (1H, m, $J = 14.2, 7.5, 7.1$ Hz, CHH), 0.91 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) : $\delta = 201.1, 136.5, 129.1, 129.0, 127.6, 61.1, 23.1, 11.8$.

3-(*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλοξυ)-2-μεθυλοπροπαν-1-όλη (13)⁷⁵



Σε διάλυμα διόλης (0.50 g, 5.50 mmol) σε άνυδρο THF προστίθεται το *tert*-βουτυλο διμεθυλοσιλυλο χλωρίδιο (0.83 g, 5.50 mmol) και ιμιδαζόλιο (0.76 g, 11.10 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται για 4 ώρες. Ύστερα, συμπυκνώνεται προς απομάκρυνση του διαλύτη, διαλύεται σε H₂O (10 mL) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στοιβάδας με Na₂SO₄ και συμπύκνωση. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 9 : 1 για καθαρισμό του προϊόντος.

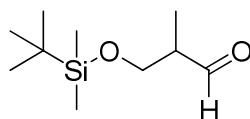
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 75% (843 mg).

R_f (2) = 0.4

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 3.90 (1H, br. s, OH), 3.85-3.72 (1H, m, OCHH), 3.74-3.38 (3H, m, 3 x OCHH), 2.05-1.80 (1H, m, CH), 0.88-0.75 [12H, m, 1 x CH₃, (CH₃)₃C], 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 69.4, 67.9, 37.2, 25.6, 18.2, 13.1, -5.6, -5.5.

3-(*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσουλολοξυ)-2-μεθυλοπροπανάλη (14)⁷⁵



Διάλυμα οξάλυλο χλωριδίου (0.8 mL, 10.00 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (8 mL) αναδεύεται στους –60 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην άνυδρο DMSO (1.4 mL) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (8 mL). Ύστερα από 5 λεπτά, προστίθεται διάλυμα αλκοόλης (0.51 g, 2.52 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL). Ύστερα από 15 λεπτά, προσθέτουμε Et₃N (5.2 mL, 39.60 mmol) και το μείγμα αφήνεται να θερμανθεί για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης, προσθέτουμε παγόνερο και εκχυλίζουμε με CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 9 : 1.

Άχρωμο λάδι. Απόδοση 50% (255 mg).

R_f (2) = 0.8

¹H NMR (CDCl₃) : δ = 9.66 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CHO), 3.81 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, CHH), 3.73 (1H, dd, *J* = 10.2, 6.3 Hz, CHH), 2.54-2.49 (1H, m, CH), 1.07 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.80 [9H, s, (CH₃)₃C], -0.02 (6H, s, 2 x CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ = 204.7, 63.4, 48.8, 25.8, 18.2, 10.2, -5.6, -5.5.

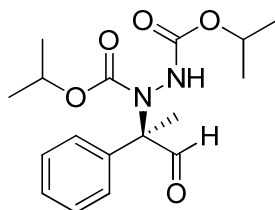
4.2.3 Χαρακτηρισμός καταλυτικών προϊόντων

Γενική μέθοδος σύνθεσης καταλυτικών προϊόντων

Σε αναδευόμενο διάλυμα που αποτελείται από δι-*tert*-βουτυλο αζωδικαρβοξυλικό (94 mg, 0.41 mmol), καταλυτική ποσότητα H-Asp(O^{*t*}Bu)-OH (15 mg, 0.008 mmol) και THF (1 mL) στους 0 °C, προστίθεται η αλδεύδη

(0.70 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 0 °C για 48 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση προς απομάκρυνση του THF και πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 9 : 1.

(R)-δι-Ισοπροπυλο 1-(1-οξο-2-φαινυλοπροπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (40a)⁶²



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 93% (128 mg).

$R_f(2) = 0.3$

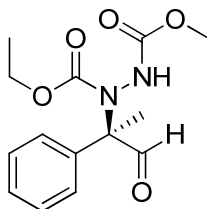
$[\alpha]_D = +45.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ : 9.72 (0.25H, s, CHO), 9.57 (0.75H, s, CHO), 7.53-7.33 (5H, m, ArH), 6.49 (0.75H, br s, NH), 6.33 (0.25H, br s, NH), 5.02-4.89 (2H, m, 2 x CH), 1.77 (3H, s, CH_3), 1.26-1.19 (12H, m, 4 x CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 192.7 (193.8), 156.0 (158.7), 155.6 (158.4), 136.9, 128.9, 128.1, 126.8, 73.0, 71.4 (70.8), 70.2 (70.6), 21.9 (21.8), 21.7 (21.6), 17.8 (17.7).

HPLC : (93% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 99 : 1, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 52.81 min (μέγιστο) και 58.66 min (ελάχιστο).

(R)-δι-Αιθυλο 1-(1-οξο-2-φαινυλοπροπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (40b)⁵⁶



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 100% (126 mg).

$R_f(2) = 0.1$

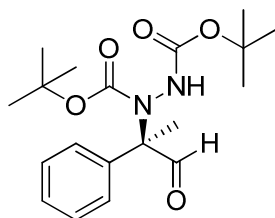
$[\alpha]_D = +51.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ : 9.73 (0.3H, s, CHO), 9.57 (0.7H, s, CHO), 7.52-7.25 (5H, m, ArH), 6.62 (0.7H, br s, NH), 6.54 (0.3 H, br s, NH), 4.28-3.99 (4H, m, 2 x OCH_2) 1.77 (3H, s, CH_3), 1.26-1.19 (6H, m, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 192.8, 156.3, 156.0, 136.9, 129.0, 128.2, 126.9, 73.2, 63.3, 62.4, 17.7, 14.4, 14.2.

HPLC : (90% ee) Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 0.8 mL/min, χρόνοι έκλουσης 32.45 min (μέγιστο) και 46.93 min (ελάχιστο).

(R)-δι-tert-Βουτυλο 1-(1-οξο-2-φαινυλοπροπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (40c)⁶¹



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 98% (146 mg).

$R_f(2) = 0.5$

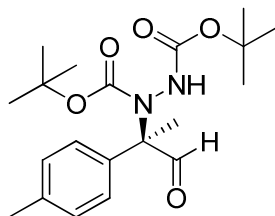
$[\alpha]_D = +48.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ : 9.68 (0.3H, s, CHO), 9.54 (0.7H, s, CHO), 7.53-7.24 (5H, m, ArH) 6.30 (0.7H, br s, NH), 6.18 (0.3H, br s, NH), 1.73 (3H, s, CH_3), 1.43 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.39 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 192.8, 155.4, 154.7, 137.2, 128.8, 128.4, 127.9, 126.7, 83.1, 81.6, 72.8, 27.9, 17.4.

HPLC : (93% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνοι έκλουσης 27.11 min (μέγιστο) και 33.56 min (ελάχιστο).

**(R)-δι-tert-Βουτυλο 1-(οξο-2-p-τολουολο-2-υλ)υδραζίνη-1,2
δικαρβοξυλικό (41)⁶¹**



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 98% (152 mg).

$R_f(2) = 0.1$

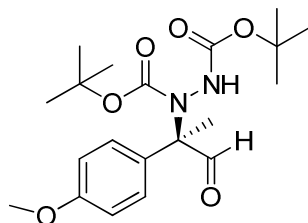
$[\alpha]_D = +46.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.66 (0.2H, s, CHO), 9.51 (0.8H, s, CHO), 7.43-7.19 (4H, m, ArH), 6.20 (0.8H, br s, NH), 5.94 (0.2H, br s, NH), 2.33 (3H, s, CH_3), 1.73 (3H, s, CH_3), 1.43 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.41 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 192.7, 155.3, 155.1, 137.7, 129.5, 129.2, 126.7, 83.0, 81.5, 72.7, 28.1, 27.9, 21.0, 17.2.

HPLC : (93% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 95 : 5, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 28.18 min (ελάχιστο) και 35.43. min (μέγιστο).

(R)-δι-tert-Βουτυλο 1-(2-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-οξο-προπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (42)⁶¹



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 68% (110 mg).

$R_f(2) = 0.1$

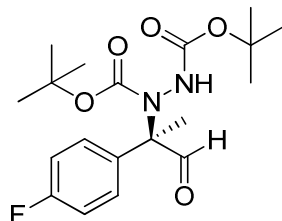
$[\alpha]_D = +47.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.61$ (0.4H, s, CHO), 9.49 (0.6H, s, CHO), 7.43 (0.8H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.28 (1.2H, d, $J = 8.7$, ArH), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$, ArH), 6.25 (0.6H, br s, NH), 6.07 (0.4H, br s, NH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 1.74 (3H, s, CH_3), 1.44 [18H, s, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 192.6$, 159.2 , 155.3 , 155.0 , 128.1 , 114.2 , 113.8 , 83.0 , 81.5 , 72.4 , 55.2 , 28.0 , 27.9 , 17.1 .

HPLC : (87% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 29.84 min (μέγιστο) και 40.37 min (ελάχιστο).

(R)-δι-*tert*-Βουτυλο 1-(2-3(4-φθοροφαινυλο)-1-οξο-προπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (43)



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 52% (81 mg).

$R_f(2) = 0.1$

$[\alpha]_D = +47.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.66$ (0.25H, s, CHO), 9.55 (0.75H, s, CHO), 7.55-7.29 (2H, m, ArH), 7.10-6.95 (2H, m, ArH), 6.28 (1H, br s, NH), 1.72 (3H, s, CH_3), 1.46 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.41 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 193.0$, 162.3 (d, $J = 247.7$ Hz), 155.6, 154.8, 133.4 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.5 (d, $J = 7.0$ Hz), 115.6 (d, $J = 21.3$ Hz), 83.3, 81.8, 72.1, 28.1, 27.9, 18.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = -59.2$ (s).

IR (KBr) :) 3320, 2980, 2933, 1730, 1698, 1510, 1368, 1248, 1161, 1059, 836, 763 cm^{-1} .

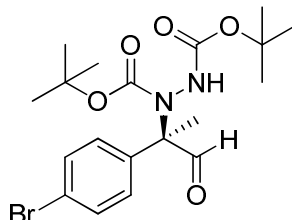
MS (ESI) m/z (%) : 383 [$\text{M}+\text{H}$, 45] $^+$.

HRMS m/z : 383.1968, θεωρ. : 383.1977 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HPLC : (93% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 95 : 5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνοι έκλουσης 24.82 min (μέγιστο) και 30.41min (ελάχιστο).

(*R*)-δι-*tert*-Βουτυλο

1-(2-(4-βρωμοφαινυλο)-1-οξο-προπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (44)⁶¹



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 70% (127 mg).

$R_f(2) = 0.3$

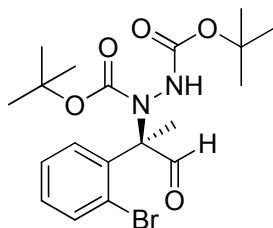
$[\alpha]_D = +33.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.62$ (0.35H, s, CHO), 9.52 (0.65H, s, CHO), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.29 (1H, br s, NH), 1.68 (1.95H, s, CH_3), 1.66 (1.05H, s, CH_3), 1.44 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.40 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 193.3$, 156.2 , 155.7 , 136.8 , 131.9 , 128.4 , 122.2 , 83.5 , 81.9 , 72.3 , 28.0 , 27.9 , 17.9 .

HPLC : (96% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 98 : 2, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνοι έκλουσης 50.18 min (μέγιστο) και 60.94 min (ελάχιστο).

(R)-δι-tert-Βουτυλο 1-(2-(2-βρωμοφαινυλο)-1-οξο-προπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (45)⁶¹



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 40% (72 mg).

$R_f(2) = 0.3$

$[\alpha]_D = -35.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

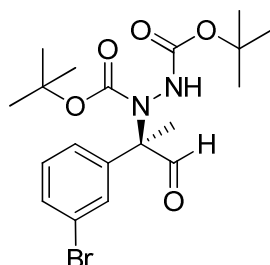
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 10.15$ (0.6H, s, CHO), 10.01 (0.4H, s, CHO), 7.62 - 7.11 (4H, m, ArH), 6.49 (0.6H, br s, NH), 6.29 (0.4H, br s, NH), 1.83 (1.2H, s, CH_3), 1.72 (1.8H, s, CH_3), 1.47 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 195.2, 155.5, 154.0, 135.2, 134.4, 129.3, 128.6, 128.0, 120.2, 82.7, 82.3, 72.9, 28.1, 27.9, 19.5$.

HPLC : (94% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 22.45 min (μέγιστο) και 37.56 min (ελάχιστο).

(R)-δι-*tert*-Βουτυλο

1-(2-(3-βρωμοφαινυλο)-1-οξο-προπαν-2-
υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (46)⁶¹



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 55% (100 mg).

$R_f(2) = 0.3$

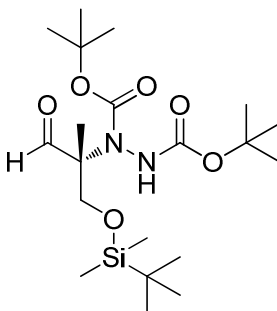
$[\alpha]_D = +35.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.61$ (0.4H, s, CHO), 9.53 (0.6H, s, CHO), 7.55 - 7.15 (4H, m, ArH), 6.48 (0.4H, br s, NH), 6.47 (0.6H, br s, NH), 1.67 (3H, s, CH_3), 1.44 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.40 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 193.0, 155.6, 155.2, 140.1, 131.2, 130.0, 129.7, 128.6, 128.5, 83.6, 81.8, 72.2, 28.0, 27.9, 18.8$.

HPLC : (92% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνοι έκλουσης 16.31 min (μέγιστο) και 27.40 min (ελάχιστο).

(R)-δι-tert-Βουτυλο-1-(1-((tert--βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)-2-μεθυλο-3-οξοπροπαν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό (47)



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 62% (110 mg).

$R_f(2) = 0.4$

$[\alpha]_D = +19.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.54$ (0.8H, s, CHO), 9.45 (0.2H, s, CHO), 6.35 (0.8H, br s, NH), 6.04 (0.2H, br s, NH), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCHH), 3.70 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCHH), 1.45 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.42 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.28 (3H, s, CH_3), 0.85 [9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.02 - 0.00 (6H, m, $2 \times \text{SiCH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 199.4$ (198.8), 155.4 , 155.0 , 82.4 (84.0), 81.1 (81.6), 69.5 (70.2), 65.1 (66.2), 64.7 (63.9), 28.1 , 28.0 , 25.7 , 18.0 (16.2), -5.7 , -5.8 .

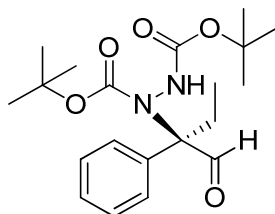
IR (KBr) : 3341 , 2931 , 2857 , 1731 , 1699 , 1473 , 1367 , 1251 , 1155 , 1104 , 839 , 815 , 779 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) : 433 [$\text{M}+\text{H}$, 65] $^+$.

HRMS m/z : 433.2717 , θεωρ. : 433.2728 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HPLC : (89% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 95 : 5, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 15.30 min (μέγιστο) και 18.90 min (ελάχιστο).

**(R)-δι-tert-1-(1-Οξο-2-φαινυλοβουταν-2-υλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικό
(48)⁶²**



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 69% (155 mg).

$R_f(2) = 0.1$

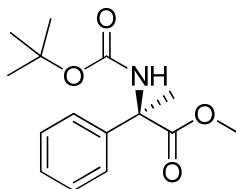
$[\alpha]_D = +77.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 9.74$ (0.35H, s, CHO), 9.53 (0.65H, s, CHO), 7.62 - 7.25 (5H, m, ArH), 6.43 (0.35H, br s, NH), 6.19 (0.65H, br s, NH), 2.53 - 2.05 (2H, m, 2 x CHH), 1.48 - 1.14 [21H, m, CH_3 , 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : δ 199: 193.0, 155.5, 154.7, 136.3, 128.5, 127.4, 126.8, 82.8, 81.2, 60.4, 28.1, 27.9, 21.0, 14.1.

HPLC : (91% ee) Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 90 : 10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνοι έκλουσης 23.21 min (μέγιστο) και 30.03. min (ελάχιστο).

(R)-μεθυλ 2-[(*tert*-βουτοξυκαρβονυλ)αμινο]-2-φαινυλοπροπανοϊκό (42)⁶²



Η αλδεΐδη **33c** (0.25 g, 0.46 mmol) διαλύεται σε MeCN (2.5 mL) και στη συνέχεια προστίθενται NaH₂PO₄ (23 mg, 0.019 mmol), H₂O (1 mL) και 30% H₂O₂ (0.7 mL, 0.69 mmol). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος NaClO₂ (0.104 g, 1.20 mmol) σε H₂O (2.5 mL) σε θερμοκρασία κάτω των 10 °C. Ύστερα από 18 ώρες ανάδευσης του μίγματος της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται Na₂SO₃ (7 mg, 0.05 mmol) και ακολουθεί οξίνιση (pH = 2-3) με 10% υδατικό διάλυμα HCl. Στη συνέχεια, προστίθενται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (5 mL) και CH₂Cl₂ (10 mL) και έπειτα η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση με Na₂SO₄ και συμπύκνωση. Το υπόλειμμα διαλύεται σε μίγμα διαλυτών MeOH/EtOH (1:1) (10 mL) και προστίθεται αιθερικό διάλυμα TMSCHN₂ στους 0 °C μέχρι να σταθεροποιηθεί το κίτρινο χρώμα στο διάλυμα. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία ώρα και ύστερα, με την προσθήκη μερικών σταγόνων οξικού οξέος, αποχρωματίζεται. Στη συνέχεια, απομακρύνεται ο διαλύτης με συμπύκνωση και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό μέσω χρωματογραφία στήλης. Ο εστέρας που παραλήφθηκε, διαλύεται σε MeOH (10 mL) και στο διάλυμα διαβιβάζεται αργό για 5 λεπτά. Ύστερα, προστίθεται προσεκτικά το SmI₂ (0.1 M σε THF, 18 mL, 1.80 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και όταν ολοκληρωθεί απομακρύνεται ο διαλύτης με συμπύκνωση. Στο μίγμα προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και ύστερα εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης αποκρύνεται με συμπύκνωση. Το

προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 1 : 1.

Άχρωμο λάδι. Απόδοση 52% (67 mg).

R_f 5) = 0.2

$[\alpha]_D = -34.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.52-7.18 (5H, m, ArH), 5.90 (1H, br s, NH), 3.67 (3H, s, OCH_3), 1.90 (3H, s, CH_3), 1.35 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : δ : 173.4, 154.2, 140.0, 128.5, 127.8, 126.5, 81.0, 64.9, 52.9, 28.1, 23.2.

HPLC : (93% ee) Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο : ισοπροπανόλη 99 : 1, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνοι έκλουσης 14.60 min (μέγιστο) και 15.99 min (ελάχιστο).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.102, no. 18, 1980, pp. 5974–5976.
2. A. Berkessel, H. Groeger. Asymmetric Organocatalysis: from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Wiley-VCH, 2005).
3. G. Bredig, W. S. Fiske, Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese, *Biochem. Z.*, 1912, p. 7.
4. H. Pracejus, Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-Katalysierte Asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-Propionsäureestern, *Just. Lieb. Ann. Chem.*, vol. 634, no. 1, 1960, pp. 9–22.
5. H. Pracejus, H. Matje, Organische Katalysatoren. LXXI Asymmetrische Synthesen mit Ketenen. IV. Zusammenhänge Zwischen dem Räumlichen Bau einiger Alkaloidartiger Katalysatoren und ihren Stereospezifischen Wirkungen bei Asymmetrischen Estersynthesen, *J. Prakt. Chem.*, vol. 24, 1964, pp. 195–205.
6. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry, *J. Org. Chem.*, vol. 39, no. 12, 1974, pp. 1615-1621.
7. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 10, no. 7, 1971, pp. 496-497.
8. J. Oku, S. Inoue, Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalysed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, pp. 229–230.
9. Y. Tu, Z. Wang, Y. Shi, An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 40, 1996, pp. 9806-9807.
10. D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, A C2 Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 2, 1996, pp. 491-492.

11. E. Denmark, Z. Wu, C. Crudden, H. Matsubashi, Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone. 2. Fluoro Ketones, *J. Org. Chem.*, vol. 62, no. 24, 1997, pp. 8288-8289.
12. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 10, 2000, pp. 2395–2396.
13. B. List, Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions, *Tetrahedron*, vol. 58, no. 28, 2002, pp. 5573–5590.
14. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 17, 2000, pp. 4243–4244.
15. D. W. C. MacMillan, The Advent and Development of Organocatalysis, *Nature*, vol. 455, 2008, pp. 304-308.
16. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, Asymmetric Enamine Catalysis, *Chem. Rev.* vol. 107, no. 12, 2007, pp. 5471-5569.
17. G. Lelais, D. W. C. MacMillan, Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation, *Aldrichimica Acta*, vol. 39, 2006, pp. 79-87.
18. H. Hiemstra, H. Wynberg, Addition of Aromatic Thiols to Conjugated Cycloalkenones, Catalyzed by Chiral β -Hydroxy Amines. A Mechanistic Study of Homogeneous Catalytic Asymmetric Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, vol. 103, no. 2, 1981, pp. 417-430.
19. U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-transfer Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, no. 2, 1984, pp. 446-447.
20. M. Sigman, E. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 19, 1998, pp. 4901-4902.
21. E. J. Corey, M. J. Grogan, Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst, *Org. Lett.*, vol. 1, no. 1, 1999, pp. 157-160.

22. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, no. 44, 2002, pp. 12964-12965.
23. K. Narasaka, K. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakami, M. Generation of Cation Radicals from Enamines and their Reactions with Olefins, *Chem. Lett.*, vol. 92, 1992, pp. 2099-2102.
24. A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation, T. D. Beeson, *Science*, vol. 316, 2007, pp. 582-585
25. H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalytic Singly Occupied Molecular Orbital Activation: The Enantioselective α -Enolation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, 2007, pp. 7004-7005.
26. H. Kim, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organo-SOMO Catalysis: The α -Vinylolation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, 2008, pp. 398-399.
27. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, Enantioselective Pictet-Spengler-Type Cyclizations of Hydroxylactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion B., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 44, 2007, pp. 13404-13405.
28. S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 23, 2008, pp. 7198-7199.
29. D. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes, *Science*, vol. 322, 2008, pp. 77-80.
30. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusier, W. M. McLamore, The Total Synthesis of Steroids, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 74, no. 17, 1952, pp. 4223-4251.
31. Z. G. Hajos and D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 1971.
32. C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, Stereochemistry-59: New Insights Into the Mechanism of the Proline-

- Catalyzed Asymmetric Robinson Cyclization; Structure of Two Intermediates. Asymmetric Dehydration, *Tetrahedron*, vol. 40, no.6, 1984, pp. 1031-1038.
33. S. Bahmanyar, K. N. Houk, The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 51, 2001, pp 12911–12912.
 34. S. Bahmanyar, K. N. Houk, Transition States of Amine-Catalyzed Aldol Reactions Involving Enamine Intermediates: Theoretical Studies of Mechanism, Reactivity, and Stereoselectivity, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.123, no. 45, 2001, pp 11273–11283.
 35. A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, 5-Pyrrolidin-2-yltetrazole: A New, Catalytic, More Soluble Alternative to Proline in an Organocatalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction, S. V. Ley, *Synlett.*, 2004, pp. 558.
 36. A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, Organocatalysis with proline derivatives: Improved Catalysts for the Asymmetric Mannich, nitro-Michael and Aldol Reactions, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 3, 2005, pp. 84.
 37. E. Bellis, K. Vasilatou, G. Kokotos, 4-Substituted-prolyl Sulfonamides as Enantioselective Organocatalysts for Aldol Reactions, *Synthesis*, vol.14, 2005, pp. 2407-2413.
 38. E. Bellis, G. Kokotos, 4-Substituted Prolines as Organocatalysts for Aldol Reactions, *Tetrahedron*, vol. 61, 2005, pp. 8669-8676.
 39. N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Synthesis of β -Hydroxyaldehydes with Stereogenic Quaternary Carbon Centers by Direct Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, 2004, pp. 2420-2423.
 40. N. Itagaki, T. Sugahara, Y. Iwabuchi, Expedient Synthesis of Potent Cannabinoid Receptor Agonist (-)-CP55. 940, *Org. Lett.*, vol. 7, no. 19, 2005, pp. 4181–4183.
 41. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 3, 2006, pp. 734-735.

42. S. Mitsumori, H. Zhang, P. H-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Direct Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions Catalyzed by a Designed Amino Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.128, no.4, 2006, pp. 1040-1041.
43. W. Notz, F. Tanaka, S.-I. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, The Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction: Unmodified Aldehydes as Nucleophiles, *J. Org. Chem.*, vol. 68, no.25, 2003, pp. 9624-9634.
44. S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, The Direct and Enantioselective Organocatalytic α -Oxidation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* vol.125, no. 36, 2003, pp. 10808-10809.
45. G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, A Facile and Rapid Route to Highly Enantiopure 1,2-Diols by Novel Catalytic Asymmetric α -Aminoxylation of Aldehydes, vol. 42, no. 35, 2003, pp. 4247-4250.
46. T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalytic α -Fluorination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 24, 2005, pp. 8826-8828.
47. M. Marigo, D. Fielenbach, A. Branton, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, Enantioselective Formation of Stereogenic Carbon-Fluorine Centers by a Simple Catalytic Method, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, no.25, 2005, pp. 3703-3706.
48. M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, Direct and Enantioselective Organocatalytic α -Chlorination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 13, 2004, pp. 4108-4109.
49. N. Halland, A. Branton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, Direct Organocatalytic Asymmetric α -Chlorination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 15, 2004, pp. 4790-4791.
50. N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, Direct L-Proline-Catalyzed Asymmetric α -Amination of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, no. 22, 2002, pp. 6254-6255.
51. A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes-A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes,

- α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, no. 10, 2002, pp. 1790-1793.
52. B. List, Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, no. 20, 2002, pp. 5656–5657.
 53. N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, Organocatalytic Asymmetric Assembly Reactions: One-Pot Synthesis of Functionalized α -Amino Alcohols from Aldehydes, Ketones, and Azodicarboxylates, *Org. Lett.*, vol. 5, no. 10, 2003, pp. 1685-1688.
 54. J.-Y. Fu, Q.-C. Huang, Q.-W. Wang, L.-X. Wang, X.-Y. Xu, Highly Effective and Enantioselective α -Amination of Aldehydes Promoted by Chiral Proline Amide–Thiourea Bifunctional Catalysts, *Tetrahedron Lett.*, vol. 51, 2010, pp. 4870–4873.
 55. S. P. Panchgalle, H. B. Bidwai, S. P. Chavan, U. R. Kalkote, Organocatalytic Asymmetric Synthesis of (-)- δ -Coniceine Based on Sequential Proline-Catalyzed Asymmetric α -Amination–HWE Olefination, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 21, 2010, pp. 2399–2401.
 56. H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, Proline-Catalysed Asymmetric Amination of α,α -Disubstituted Aldehydes: Synthesis of Configurationally Stable Enantioenriched α -Aminoaldehydes, *Chem. Commun.*, 2003, pp. 2448-2449.
 57. T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, The Proline-Catalyzed Asymmetric Amination of Branched Aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, pp. 266–282.
 58. T. Baumann, M. Bächle, C. Hartmann, S. Bräse, Thermal Effects in the Organocatalytic Asymmetric α -Amination of Disubstituted Aldehydes with Azodicarboxylates: A High-Temperature Organocatalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, pp. 2207–2212.
 59. N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, Total Synthesis of LFA-1 Antagonist BIRT-377 via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Quaternary Stereocenter, *Org. Lett.*, vol. 7, no. 5, 2005, pp. 867–870.
 60. J.-Y. Fu, Q.-C. Yang, Q.-L. Wang, J.-N. Ming, F.-Y. Wang, X.-Y. Xu, L.-X. Wang, Enantioselective α -Amination of Branched Aldehydes

- Promoted by Simple Chiral Primary Amino Acids, *J. Org. Chem.*, vol. 76, 2011, pp. 4661-4664.
61. C. Liu, Q. Zhu, K.-W. Huang, Y. Lu, Primary Amine/CSA Ion Pair: A Powerful Catalytic System for the Asymmetric Enamine Catalysis, *Org. Lett.*, vol. 13, no. 10, 2011, pp. 2638–2641.
62. A. Desmarchelier, H. Yalgin, V. Coeffard, X. Moreau, C. Greck, Primary Amine Catalyzed Electrophilic Amination of α,α -Disubstituted Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, 2011, pp. 4430–4432.
63. H. Yang, R. G. Carter, Organocatalyzed, Enantioselective Synthesis of bicyclo-[2.2.2]-Octanes Containing Benzylic, all-Carbon Quaternary Centers, *Tetrahedron*, vol. 66, no. 26, 2010, pp. 4854-4859.
64. T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, The Proline-Catalyzed Asymmetric Amination of Branched Aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, pp. 266-282.
65. E. J. Corey, Michael. Chaykovsky, Dimethylsulfoxonium Methylide, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 84, no. 5, 1962, pp. 867–868.
66. C. Lemini, M. Ordoez, J. Pérez-Flores, R.C. Almanza, Synthesis of Aldehydes from Oxiranes using Silica Gel as Reagent, *Synth. Commun.*, vol. 25, no. 18, 1995, pp. 2695-2702.
67. T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, The Proline-Catalyzed Asymmetric Amination of Branched Aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, no. 2, 2007, 266-282.
68. C. Molinaro, A.-A. Guilbault, B. Kosjek, Resolution of 2,2-Disubstituted Epoxides via Biocatalytic Azidolysis, *Org. Lett.*, vol. 12, no. 17, 2010, pp. 3772-3775.
69. C. Pascal, J. Dubois, D. Guenard, F. Gueritte, Synthesis of Biphenyls Mimicking the Structure of the Antimitotic Rhazinilam, *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 18, 1998, pp. 6414-6120.
70. E. Akguen, M. B. Glinski, K. L. Dhawan, T. Durst, Metalation of o-Halostyrene Oxides. Preparation of Benzocyclobutenols, *J. Org. Chem.*, vol. 46, no. 13, 1981, pp. 2730-2734.

71. S. Sugai, T. Kodama, S. Akaboshi, S. Ikegami, A Simple and Efficient Conversion of Aldehyde Acetals into Esters, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 32, 1984, pp. 99-105.
72. D. Basavaiah, S. B. Raju, Enantioselective Hydrolysis of 2, 2-Disubstituted Oxiranes Mediated by Microsomal Epoxide Hydrolase, *Synth. Commun.*, vol. 25, no. 21, 1995, pp. 3293-3306.
73. W. Suprun, Reactivity and Selectivity in the Oxidation of Styrene Derivatives, II. Studies on the Oxidation of p-Substituted α -Methylstyrenes, *J. Prakt. Chem.*, vol. 338, no. 1, 1996, pp. 231-237.
74. T. Sone, A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, Catalytic Asymmetric Synthesis of 2,2-Disubstituted Terminal Epoxides via Dimethyloxosulfonium Methylide Addition to Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 31, 2008, pp. 10078-10079.
75. X. Gao, H. Han, M. J. Krische, Direct Generation of Acyclic Polypropionate Stereopolyads via Double Diastereo- and Enantioselective Iridium-Catalyzed Crotylation of 1,3-Diols: Beyond Stepwise Carbonyl Addition in Polyketide Construction, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 32, 2011, pp. 12795-12800.
76. K. Omura, D. Swern, Oxidation of Alcohols by "Activated" Dimethyl Sulfoxide. A Preparative, Steric and Mechanistic Study, *Tetrahedron*, vol. 34, no. 11, 1978, pp. 1651-1660.
77. D. B. Dess, J. C. Martin, Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones, *J. Org. Chem.*, vol. 48, no. 22, 1983, pp. 4155-4156.
78. A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, Proline-Derived N-Sulfonylcarboxamides: Readily Available, Highly Enantioselective and Versatile Catalysts for Direct Aldol Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 346, 2004, pp. 1141-1146.
79. E. Barbayianni, P. Bouzi, V. Constantinou-Kokotou, V. Ragoussis, G. Kokotos, Synthesis of Homoproline Analogues Containing Heterocyclic Rings and their Activity as Organocatalysts for Michael Reaction, *Heterocycles*, vol. 78, 2009, pp. 1243-1252.

80. E. Tsanti, C. G. Kokotos, S. Kousidou, V. Ragoussis, G. Kokotos, Sulfonamides of Homoproline and Dipeptides as Organocatalysts for Michael and Aldol Reactions, *Tetrahedron*, vol. 65, 2009, pp. 1444-1449.
81. C. G. Kokotos, D. Limnios, D. Triggidou, M. Trifonidou, G. Kokotos, Novel Pyrrolidine - Thiohydantoins/Thioxotetrahydropyrimidinones as Highly Effective Catalysts for the Asymmetric Michael Addition, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 9, 2011, pp. 3386–3395.
82. S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, Prolinamides Bearing Thiourea Groups as Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, pp. 1310–1317.
83. M. Trifonidou, C. G. Kokotos, Enantioselective Organocatalytic α -Alkylation of Ketones by SN1-Type Reaction of Alcohols, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, pp. 1563-1568.
84. C. G. Kokotos, Construction of Tertiary Alcohols Bearing Perfluoroalkyl Chains Catalyzed by Prolinamide-Thioureas, *J. Org. Chem.*, vol. 77, 2012, pp. 1131-1135.
85. M. Tsakos, C. G. Kokotos, Organocatalytic “Difficult” Michael Reaction of Ketones with Nitrodienes Utilizing a Primary Amine–Thiourea Based on Di-tert-butyl Aspartate, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, pp. 576-580.
86. M. Tsakos, C. G. Kokotos, G. Kokotos, Primary Amine-Thioureas with Improved Catalytic Properties for “Difficult” Michael Reactions: Efficient Organocatalytic Syntheses of (S)-Baclofen, (R)-Baclofen and (S)-Phenibut, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 354, 2012, pp. 740–746.
87. N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Rapid Fluorescent Screening for Bifunctional Amine–Acid Catalysts: Efficient Syntheses of Quaternary Carbon-Containing Aldols under Organocatalysis, *Org. Lett.*, 2003, vol. 5, vol. 23, pp. 4369-4372.
88. D. Gryko, M. Zimnicka, R. Lipiński, Brønsted Acids as Additives for the Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by L-Prolinethioamides. Direct Evidence for Enamine–Iminium Catalysis, *J. Org. Chem.*, vol. 72, 2007, pp. 964-970.

89. N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, Clarification of the Role of Water in Proline-Mediated Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 49, 2007, pp. 15100-15101.
90. J. Zhou, Q. Chang, L. H. Gan, Y.-G. Peng, The Roles of Benzoic Acid and Water on the Michael Reactions of Pentanal and Nitrostyrene Catalyzed by Diarylprolinol Silyl Ether, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, 2012, pp. 6732-6739.
91. H. W. Pinnick, Oxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes, B. S. Bal, W. E. Childers Jr., *Tetrahedron*, vol. 37, no. 11, 1981, pp. 2091-2096.
92. Γ. Ν. Παπαδόπουλος, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, 2013.
93. A. Theodorou, G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, β -tert-Butyl Aspartate as an Organocatalyst for the Asymmetric α -Amination of α,α -Disubstituted Aldehydes, *Tetrahedron*, vol. 69, no. 26, 2013, pp. 5438–5443.