



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Ανάπτυξη Οργανοκαταλυτικών Μεθοδολογιών για τη
Σύνθεση Βιοδραστικών Ενώσεων**

**ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Ανάπτυξη Οργανοκαταλυτικών Μεθοδολογιών για τη
Σύνθεση Βιοδραστικών Ενώσεων**

**ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανάπτυξη Οργανοκαταλυτικών Μεθοδολογιών για τη Σύνθεση Βιοδραστικών
Ενώσεων

ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΑΛΕΞΙΟΣ-ΝΙΚΟΛΑΟΣ

A.M.: 001226

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Καθηγητής

ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Καθηγητής

ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΟΥΤΕΒΕΛΗ-ΜΗΝΑΚΑΚΗ, Καθηγήτρια

ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΟΥΓΙΟΥΚΑΛΑΚΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΑΠΑΧΑΤΖΗΣ, Ερευνητής Α (Ε.Ι.Ε)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 12/11/2016

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί ένα σύγχρονο και ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα κατάλυσης. Τα τελευταία χρόνια γίνονται όλο και περισσότερες προσπάθειες στον επιστημονικό κλάδο για χρήση ήπιων και οικολογικών οξειδωτικών μέσων, με σκοπό την ανάδειξη της Πράσινης Χημείας. Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ύστερα από μια σειρά μελετών, έχει καθιερώσει ένα νέο γενικό οργανοκαταλυτικό πρωτόκολλο οξείδωσης, χρησιμοποιώντας την 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη και το υπεροξείδιο του υδρογόνου ως οξειδωτικό. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου για την ανάπτυξη *one-pot* αντιδράσεων με σκοπό τον σχηματισμό χρήσιμων ενώσεων στην Οργανική Σύνθεση. Πιο συγκεκριμένα επετεύχθη:

- Η σύνθεση Ο-άλλυλο υδροξυλαμινών μέσω οξείδωσης τριτοταγών αλλυλικών αμινών ακολουθούμενη από σιγματροπική μετάθεση.
- Η βελτιστοποίηση συνθηκών της εκλεκτικής οξείδωσης της ανιλίνης σε αζοξυβενζόλιο ή νιτροβενζόλιο.
- Η σύνθεση ινδολινών, πυρρολιδινών, τετραϋδροφουρανίων, 2-οξαζινών και διυδρο-οξαζολίων μέσω εποξείδωσης διπλών δεσμών.
- Η διυδροξυλίωση ολεφινών.
- Η εύρεση βέλτιστων συνθηκών σύνθεσης α-υδρόξυ σίλυλο προστατευμένης ή ελεύθερης ακετοφαινόνης μέσω οξείδωσης σιλυλοενολοαιθέρων.

Επιπλέον, αναπτύχθηκε μία γενική μέθοδος σύνθεσης 2-οξοαμιδίων που φέρουν αμινοπροστατευμένο αμινοτελικό άκρο, με απώτερο τη σύνθεση αναστολέων ενζύμων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανοκατάλυση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οργανοκατάλυση, οξείδωση, αζοξυ-ενώσεις, νιτρο-ενώσεις, τετραϋδροφουράνια, ινδολίνες, πυρρολιδίνες, α-υδρόξυ κετόνες, οξαζίνες, οξαζόλια, οξοαμίδια

ABSTRACT

Organocatalysis constitutes a new, fast moving and expanding field in Organic Chemistry. In recent years, more efforts are made towards the use of mild and environmentally safe oxidants. The Organic Chemistry Laboratory of the National and Kapodistrian University of Athens has introduced an organocatalytic oxidation method, employing 2,2,2-trifluoromethyl acetophenone as the organocatalyst and hydrogen peroxide as the green oxidant. This thesis presents the expansion of this method in the introduction of one-pot reactions for the synthesis of high molecular complexity and useful compounds in Organic Synthesis. More specifically, we present:

- An one-pot synthesis of O-allylhydroxylamines through the organocatalytic oxidation of tertiary allylic amines followed by a [2,3]-Meisenheimer rearrangement
- The optimization of the reaction conditions for the selective oxidation of aniline to azoxybenzene or nitrobenzene.
- The synthesis of indolines, pyrrolidines, tetrahydrofurans, 2-oxazines and dihydro-oxazoles by epoxidation of olefins followed by ring closing reactions.
- The green dihydroxylation of olefins.
- The optimization of the reaction conditions for the synthesis of protected and non-protected α -hydroxy substituted ketones via the oxidation of silylenol ethers.

Furthermore, a general procedure for the synthesis of 2-oxoamides has been developed, aiming at the design and synthesis of new potential inhibitors of enzymes.

SUBJECT AREA: Organocatalysis

KEYWORDS: Organocatalysis, oxidation, azoxy compounds, nitro compounds, indolines, pyrrolidines, tetrahydrofurans, α -hydroxy ketones, oxazines, oxazoles, oxoamides

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Χριστόφορο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση και τις υποδείξεις του και την άψογη συνεργασία που είχαμε καθόλη τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Βικτωρία Μαγκριώτη, για τις συμβουλές, τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, για τις υποδείξεις και τις διορθώσεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω σε όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας μόνιμα ή μη, παλαιότερα και νέα, για τη στήριξη και τη βοήθεια τους, καθώς και για το φιλικό κλίμα και ευχάριστο περιβάλλον που δημιούργησαν αυτά τα τρία χρόνια. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με στηρίζει όλα αυτά τα χρόνια.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω το πρόγραμμα του ΕΣΠΑ «Συνεργασία», Αναστολείς Φωσφολιπιδίων Α2: Ανάπτυξη αλυσίδας φαρμακευτικής ανακάλυψης για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών νευρολογικών διαταραχών, για την χρηματοδότηση μέρους της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ.....	1
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Οξείδωση τριτοταγών αμινών.....	1
1.3 Εποξείδωση αλκενίων.....	3
1.4 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξείδωσης.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ Ν-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ.....	11
2.1 [2,3]-Σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer.....	11
2.2 Μέθοδοι σύνθεσης αζοξυ-ενώσεων.....	12
2.2.1 Οξείδωση διαζω-ενώσεων προς τα αντίστοιχα αζοξυ-παράγωγα.....	12
2.2.2 Αναγωγή νιτρο- αλλά και νιτροσο-ενώσεων.....	13
2.2.3 Σύζευξη των νιτροσο-ενώσεων με υδροξυλαμίνες.....	14
2.2.4 Εκλεκτική οξείδωση υποκατεστημένων ανιλινών σε διαζω- και αζοξυ-ενώσεις απουσία διαλύτη.....	15
2.3 Μέθοδοι σύνθεσης νιτρο-ενώσεων.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΟΛΕΦΙΝΩΝ.....	18
3.1 Ινδολίνες.....	18
3.2 Πυρρολιδίνες.....	20
3.3 Τετραϋδροφουράνια.....	22
3.4 Διυδροξυλίωση ολεφινών.....	26
3.5 Οξείδωση Rubottom.....	28
3.6 Ετεροκυκλικά συστήματα διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ Ν-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ.....	38
5.1 Οργανοκαταλυτική οξείδωση ακολουθούμενη από [2,3]-σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer.....	38
5.1.1 Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών.....	38
5.1.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξείδωσης αλλυλικών αμινών ακολουθούμενη από μετάθεση Meisenheimer.....	42

5.1.3 Φασματοσκοπική μελέτη προϊόντων μετάθεσης Meisenheimer.....	49
5.2 Μελέτη οξείδωσης της ανιλίνης σε αζοξυβενζόλιο και νιτροβενζόλιο.....	53
5.2.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οξείδωση της ανιλίνης στο αζοξυβενζόλιο.....	53
5.2.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οξείδωση της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο.....	55
5.2.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την οξείδωση της ανιλίνης σε αζοξυβενζόλιο και νιτρο-παράγωγο.....	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΟΛΕΦΙΝΩΝ.....	60
6.1 Σύνθεση ινδολινικών και πυρρολλιδινικών παραγώγων.....	60
6.1.1 Σύνθεση ορθο-άλλυλο <i>N</i> -προστατευμένων ανιλινών.....	60
6.1.2 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη σύνθεση ινδολινών.....	64
6.1.3 Σύνθεση <i>N</i> -μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών.....	67
6.1.4 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη σύνθεση υποκατεστημένων πυρρολιδινών.....	71
6.2 Σύνθεση τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων.....	72
6.2.1 Σύνθεση υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών.....	72
6.2.2 Σύνθεση τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων.....	74
6.3 Διυδροξυλίωση ολεφινών.....	78
6.3.1 Σύνθεση ολεφινικών υποστρωμάτων.....	76
6.3.2 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη διυδροξυλίωση ολεφινών.....	77
6.4 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οργανοκαταλυτική σύνθεση α-υδρόξυ Ο-σιλυλοπροστατευμένων κετονών.....	80
6.5 Οργανοκαταλυτική σύνθεση διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών.....	82
6.5.1 Σύνθεση <i>N</i> -αλλυλαμιδίων.....	82
6.5.2 Σύνθεση διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 2-ΟΞΟΑΜΙΔΙΩΝ	88
7.1 Εισαγωγή.....	88
7.2 Σύνθεση οξοαμιδίου.....	88
7.3 Σύνθεση οξοεστέρα.....	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	94

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	97
9.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....	97
9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των ενώσεων.....	98
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	197
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	198

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.2.1. Οξείδωση τριτοταγών αμινών με UHP.....	2
Σχήμα 1.2.2. Οξείδωση μέσω διοξιρανίων.....	2
Σχήμα 1.2.3. Οξείδωση μέσω αρυλοοξαζιριδινών.....	3
Σχήμα 1.2.4. Οργανοκαταλυτική οξείδωση με χρήση φλαβίνης ως καταλύτη..	3
Σχήμα 1.3.1. Παρασκευή αιθυλενοξειδίου από 2-χλωροαιθανόλη.....	4
Σχήμα 1.3.2. Καταλυτική οξείδωση αιθυλενίου παρουσία αργύρου.....	4
Σχήμα 1.3.3. Ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών.....	4
Σχήμα 1.3.4. Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου Mn.....	5
Σχήμα 1.3.5. Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων για ασύμμετρη εποξειδωση.....	5
Σχήμα 1.3.6 Μηχανισμός εποξειδωσης με mCBPA.....	6
Σχήμα 1.3.7. Διοξιράνια ως καταλύτες εποξειδωσης.....	7
Σχήμα 1.3.8. Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξειδωση αλκενίων.....	7
Σχήμα 1.3.9. Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτης για εποξειδωση αλκενίων.....	7
Σχήμα 1.4.1. Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξείδωσης.....	9
Σχήμα 1.4.2. Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη.....	9
Σχήμα 1.4.3. Εφαρμογές οργανοκαταλυτικής οξείδωσης με χρήση 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης ως οργανοκαταλύτη.....	10
Σχήμα 2.1.1. Πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία μετάθεσης Meisenheimer...11	11
Σχήμα 2.1.2. Συνήθεις συνθήκες οξείδωσης και μετάθεσης Meisenheimer....11	11
Σχήμα 2.1.3. Χρήση χειρόμορφων καταλυτών στην μετάθεση Meisenheimer.....	12
Σχήμα 2.1.4. Σύνθεση του φυσικού προϊόντος Tanikolide.....	12
Σχήμα 2.2.1 Οξείδωση διαζω-ενώσεων μέσω υπεροξικού οξέος.....	13
Σχήμα 2.2.2. Οξείδωση υδροξυδιαζω-ενώσεων μέσω <i>tert</i> -βουτυλο-υδροϋπεροξειδίου.....	13
Σχήμα 2.2.3. Καταλυτική υδρογόνωση νιτρο-ενώσεων προς τις αντίστοιχες αζοξυ-ενώσεις.....	14

Σχήμα 2.2.4. Αναγωγή των νιτρο-ενώσεων στα αντίστοιχα αζοξυ-παράγωγα μέσω δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδίου.....	14
Σχήμα 2.2.5. Σύζευξη νιτροσο-ενώσεων με <i>N</i> -αλκυλο-υδροξυλαμίνες προς τις αντίστοιχες αζοξυ-ενώσεις.....	15
Σχήμα 2.2.6. Οξείδωση αρωματικών αμινών προς τα αντίστοιχα διαζω- και αζοξυ-παράγωγα.....	15
Σχήμα 2.3.1 Οξείδωση νιτροσο-ενώσεων προς τις αντίστοιχες νιτρο-ενώσεις μέσω νιτρικού οξέος.....	16
Σχήμα 2.3.2. Οξείδωση αρωματικών αμινών προς τις αντίστοιχες νίτρο-ενώσεις μέσω υπεροξικού οξέος.....	16
Σχήμα 2.3.3. Οξείδωση αλειφατικών και αρωματικών αμινών μέσω διμεθυλοδιοξιρανίου.....	17
Σχήμα 2.3.4. Οξείδωση αρωματικών αμινών στα αντίστοιχα νιτρο-προϊόντα με TBHP.....	17
Σχήμα 3.1.1. Παραδείγματα ινδολινικών βιοδραστικών παραγώγων.....	18
Σχήμα 3.1.2. Εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή αμινοοξυγόνωση και αμινοαλογόνωση αλκενίων.....	19
Σχήμα 3.1.3. Διαδοχική αρυλίωση και κυκλοποίηση της ορθο-άλλυλο ανιλίνης.....	19
Σχήμα 3.1.4. Ενδομοριακή αμινοοξυγόνωση και αμινοαλογόνωση αλκενίων με χρήση PIFA.....	20
Σχήμα 3.2.1. Παραδείγματα αλκαλοειδών της πυρρολιδίνης με φαρμακευτική δράση.....	20
Σχήμα 3.2.2. Σύνθεση διυποκατεστημένων πυρρολιδινών μέσω ενδομοριακής αμινο-οξυγόνωσης αλκενίων.....	21
Σχήμα 3.2.3. Στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών με χρήση οσμίου ως καταλύτη.....	21
Σχήμα 3.2.4. Στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών με χρήση ιριδίου ως καταλύτη.....	21
Σχήμα 3.2.5. Σύνθεση πυρρολιδινών μέσω α-διαζω εστέρων.....	22
Σχήμα 3.2.6. Αλλαγή της τοποεκλεκτικότητας με τη χρήση διαφορετικού προσθέτου.....	22
Σχήμα 3.3.1. Παραδείγματα φυσικών προϊόντων με τετραϋδροφουρανυλο-σκελετική δομή.....	23

Σχήμα 3.3.2. Στερεοειδική οξειδωτική κυκλοποίηση 1,5-διενίων.....	24
Σχήμα 3.3.3. Σύνθεση 2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων μέσω ακετάλης.....	24
Σχήμα 3.3.4. Οξειδωτική κυκλοποίηση τριτοταγών πεντενολών.....	25
Σχήμα 3.3.5. Στερεοεκλεκτικές συνθέσεις 2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων.....	25
Σχήμα 3.3.6. Προτεινόμενος μηχανισμός ενδομοριακής μετάθεσης υδριδίου.....	26
Σχήμα 3.3.7. Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων μέσω α-διαζω εστέρων.....	26
Σχήμα 3.3.8. Στερεοεκλεκτική σύνθεση σιλυλο υποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων.....	26
Σχήμα 3.4.1. Συν-διυδροξυλίωση παρουσία N-οξειδίου.....	27
Σχήμα 3.4.2. Ασύμμετρη διυδροξυλίωση παρουσία χειρόμορφου προσθέτου.....	27
Σχήμα 3.4.3. Διακετοξυλίωση ολεφινών με χρήση χαλκού ως καταλύτη.....	27
Σχήμα 3.4.4. Στερεοεκλεκτική υδροβορίωση ακολουθούμενη από αλκαλική οξείδωση.....	28
Σχήμα 3.4.5. Οξείδωση αλκενίου με χρήση μαλονόυλο υπεροξειδίου ως οξειδωτικό.....	28
Σχήμα 3.5.1. Μηχανισμός οξείδωσης Rubottom.....	29
Σχήμα 3.5.2. Σχηματισμός α-υδρόξυ ενώσεων β-δικαρβονυλίου.....	29
Σχήμα 3.5.3. Αναδιάταξη σίλυλο ομάδας.....	30
Σχήμα 3.5.4 Προϊόντα οξείδωσης Rubottom.....	30
Σχήμα 3.5.5. Σχηματισμός α-υδρόξυ ενονών.....	31
Σχήμα 3.5.6. Παραδείγματα Οξείδωσης Rubottom.....	31
Σχήμα 3.5.7. Σύνθεση της Periplanone B.....	32
Σχήμα 3.6.1. Συντακτικά ισομερή οξαζινών και οξαζολινών.....	32
Σχήμα 3.6.2. Φάρμακα που έχουν στον σκελετό τους τους δακτυλίους της 1,3-οξαζίνης και του 2-οξαζολίου.....	33
Σχήμα 3.6.3. Ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-ισοκυανο-1-αλκοόλης προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.....	33
Σχήμα 3.6.4. 1,4-πολική κυκλοπροσθήκη ολεφινών σε αμιδικά υποστρώματα προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.....	34

Σχήμα 3.6.5. Ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-ισοκυανο-1-αλκοόλης προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.....	34
Σχήμα 3.6.6. Συμπύκνωση β-αμινο-αλκοολών με νιτρίλια προς σχηματισμό οξαζολίου.....	34
Σχήμα 3.6.7. Ενδομοριακή κυκλοποίηση αλλυλο-αμιδίων προς σχηματισμό ιωδο-παραγώγου οξαζολίνης.....	34
Σχήμα 3.6.8. Ενδομοριακή κυκλοποίηση αλλυλο-αμιδίων προς σχηματισμό αλογονο-παραγώγων οξαζολίου.....	35
Σχήμα 3.6.9. Σύνθεση βίνυλο οξαζολινών μέσω [2+3]-κυκλοπροσθήκης.....	35
Σχήμα 3.6.10. Σύνθεση 2-οξαζολινών και 2-θειαζολινών μέσω φωτοοξειδοαναγωγικής αντίδρασης.....	36
Σχήμα 3.6.11. Σύνθεση 2-οξαζολινών και 2-θειαζολινών με χρήση χειρόμορφου οργανοκαταλύτη.....	36
Σχήμα. 5.1.1. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών μέσω <i>N</i> -αλκυλίωσης..	38
Σχήμα 5.1.2. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών με τρεις διαφορετικούς υποκαταστάτες.....	39
Σχήμα 5.1.3. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών μέσω αναγωγική αμίνωση αλδεϋδών.....	40
Σχήμα 5.1.4. Συνθετική πορεία της ένωσης 18	41
Σχήμα 5.1.5. Σύνθεση της ένωσης 22	41
Σχήμα 5.1.6. Συνθετική πορεία της ένωσης 26	42
Σχήμα 5.1.7. Μελέτη υποστρωμάτων στην <i>one-pot</i> σύνθεση <i>O</i> -αλλυλο υδροξυλαμινών ξεκινώντας από αλλυλαμίνες.....	46
Σχήμα 5.1.8. Διαδοχική [1,3]-σιγματροπική μετάθεση παρουσία άρυλο ή αρύλενο ομάδας.....	47
Σχήμα 5.1.9. Προϊόντα που προέκυψαν από δύο διαδοχικές μεταθέσεις.....	48
Σχήμα 5.1.10. Παρατήρηση ενδιάμεσου προϊόντος μετάθεσης.....	49
Σχήμα 5.1.11. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 12	50
Σχήμα 5.1.12. Φάσμα ¹³ C-NMR της ένωσης 12	51
Σχήμα 5.1.13. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 50	52
Σχήμα 5.1.14. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 47	53
Σχήμα 5.1.15. Φάσμα ¹³ C-NMR της ένωσης 47	53
Σχήμα 5.2.1. Προτεινόμενος μηχανισμός οξειδωσης της ανιλίνης σε αζοξυβενζόλιο.....	58

Σχήμα 5.2.2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί οξείδωσης της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο.....	59
Σχήμα 6.1.1. Γενική πορεία για τη σύνθεση ορθο-άλλυλο <i>N</i> -προστατευμένων ανιλινών.....	60
Σχήμα 6.1.2. Αλλυλίωση υποκατεστημένων ανιλινών.....	61
Σχήμα 6.1.3. Μηχανισμός [3,3]-περικυκλικής αντίδρασης αμινο-Claisen.....	62
Σχήμα 6.1.4. Προϊόντα αμινο-Claisen.....	63
Σχήμα 6.1.5. <i>N</i> -προστασία ορθο-άλλυλο ανιλινών.....	64
Σχήμα 6.1.6. Σύνθεση ινδολινικών παραγώγων.....	66
Σχήμα 6.1.7. Γενική πορεία για τη σύνθεση <i>N</i> -μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών.....	68
Σχήμα 6.1.8. Προϊόντα αλλυλίωσης του βένζυλο κυανιδίου.....	69
Σχήμα 6.1.9. Σύνθεση 3-βρώμο-1-κυκλοεξενίου.....	69
Σχήμα 6.1.10. Σύνθεση ένωσης 98	70
Σχήμα 6.1.11. Σύνθεση <i>N</i> -μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών.....	70
Σχήμα 6.1.12. Σύνθεση <i>N</i> -μεθανοσουλφόνυλο πυρρολιδινικών παραγώγων.....	71
Σχήμα 6.2.1. Σύνθεση υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών.....	73
Σχήμα 6.2.2. Σύνθεση ένωσης 126 ξεκινώντας από την (-)-μενθόλη.....	74
Σχήμα 6.2.3. Σύνθεση τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων.....	75
Σχήμα 6.3.1. Σύνθεση ένωσης 148	76
Σχήμα 6.3.2. Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης ένωσης 149	77
Σχήμα 6.3.3. Προϊόντα διυδροξυλίωσης.....	79
Σχήμα 6.3.4. Ενδομοριακή κυκλοποίηση κατά Baldwin.....	80
Σχήμα 6.5.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση της κινναμωμικής αμίνης.....	82
Σχήμα 6.5.2. Προϊόντα σύζευξης της κινναμωμικής αμίνης με καρβοξυλικά οξέα.....	82
Σχήμα 6.5.3. Σύνθεση αλλυλικού αμιδίου 186	83
Σχήμα 6.5.4. Σύνθεση αλλυλικού αμιδίου 188	83
Σχήμα 6.5.5. Εκλεκτική κυκλοποίηση του <i>N</i> -κινναμώμυλο-βενζαμιδίου.....	84
Σχήμα 6.5.6. Εκλεκτική κυκλοποίηση του <i>N</i> -κινναμώμυλο-βενζαμιδίου.....	86
Σχήμα 6.5.7. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ενδομοριακή κυκλοποίηση των οξειδωμένων ενδιάμεσων των <i>N</i> -κινναμώμυλο αμιδίων.....	87
Σχήμα 7.1.1. Ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ οξοαμιδίου ή οξοεστέρα και της αντίστοιχης gem διόλης, παρουσία νερού.....	88

Σχήμα 7.2.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση οξοαμιδίων.....	89
Σχήμα 7.2.2. Πορεία σύνθεσης αλδεύδης 205	90
Σχήμα 7.2.3. Αποτυχημένες συνθετικές πορείες για τον σχηματισμό α-υδροξυ- καρβονυλικής ένωσης.....	91
Σχήμα 7.2.4. Επιτυχημένη συνθετική πορεία για τον σχηματισμό α-υδροξυ- καρβονυλικής ένωσης.....	92
Σχήμα 7.3.1. Συνθετική πορεία για τον σχηματισμό του κυκλοποιημένου προϊόντος 220	93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 5.1. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξείδωσης αλλυλικών αμινών....	43
Πίνακας 5.2. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για το στάδιο της μετάθεσης.....	44
Πίνακας 5.3. Εύρεση κατάλληλων ισοδυνάμων οξειδωτικών προσθέτων για την οξείδωση της ανιλίνης στο αντίστοιχο διαζένιο.....	54
Πίνακας 5.4. Εύρεση καταλληλότερου διαλύτη για την οξείδωση της ανιλίνης στο αζοξυβενζόλιο.....	55
Πίνακας 5.5. Μελέτη των συνθηκών οξείδωσης της ανιλίνης προς νιτροβενζόλιο.....	56
Πίνακας 5.6. Εύρεση βέλτιστου διαλύτη για την αντίδραση οξείδωσης της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο.....	57
Πίνακας 6.1. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τον σχηματισμό ινδολινών...	65
Πίνακας 6.2. Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης διυδροξυλίωσης.....	78
Πίνακας 6.3. Μελέτη οργανοκαταλυτικής οξείδωσης σιλυλο-ενολο-αιθέρων.	81
Πίνακας 6.4. Προϊόντα ενδομοριακής κυκλοποίησης <i>N</i> -αλλυλαμιδίων.....	85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ

1.1 Εισαγωγή

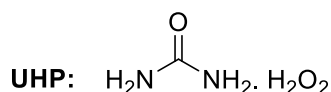
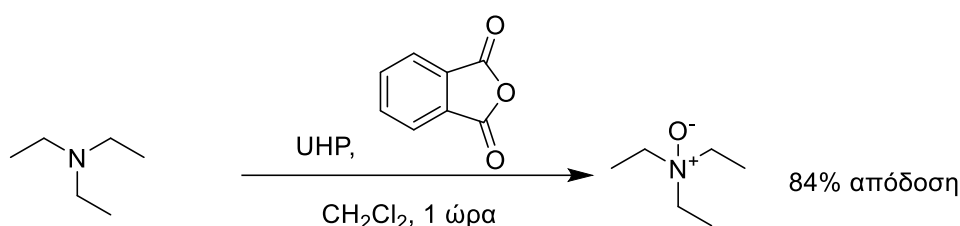
Με μία εύκολη αναζήτηση στη βιβλιογραφία κάποιος μπορεί να εντοπίσει αρκετές μεθόδους που έχουν αναπτυχθεί για την οξείδωση οργανικών μορίων με τη χρήση οργανικών οξειδωτικών μέσων. Μία πρωτοταγής αλκοόλη μπορεί να οξειδωθεί προς την αντίστοιχη αλδεΐδη με τη χρήση του TEMPO ως οξειδωτικού. Οι δευτεροταγείς αλκοόλες οξειδώνονται δυσκολότερα, γι' αυτό συχνά προτιμάται η χρήση του αντιδραστήριου Dess-Martin, το οποίο είναι αρκετά δραστικό οξειδωτικό, ωστόσο το υψηλό κόστος του, σε συνδυασμό με το ότι δρα σε στοιχειομετρικές ποσότητες, το καθιστά όχι τόσο εύχρηστο για αντιδράσεις σε μεγαλύτερη κλίμακα. Ακόμα, η οξείδωση αλκοολών σε αλδεΐδες και κετόνες πραγματοποιείται μέσω αντίδρασης Swern, μία πιο ήπια μέθοδο οξείδωσης, όπου ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται ενεργοποιημένο DMSO.¹ Τα τελευταία χρόνια, έχει εκδηλωθεί έντονο ενδιαφέρον για τη χρήση φιλικών προς το περιβάλλον αντιδραστηρίων και διεργασιών. Στα πλαίσια αυτής της αναζήτησης, στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ έχει αναπτυχθεί μία πολύ αποτελεσματική μέθοδος οξείδωσης χρησιμοποιώντας ένα ασφαλές και πράσινο οξειδωτικό πρωτόκολλο. Όπως θα αναλυθεί στην παρούσα διατριβή, η φύση των αντιδραστηρίων, καθώς και η εκλεκτικότητα της μεθόδου, μας έδωσε την ευχέρεια για *one-pot* αντιδράσεις με σκοπό τον σχηματισμό χρήσιμων ενώσεων στην Οργανική Σύνθεση.

1.2 Οξείδωση τριτοταγών αμινών

Οι τριτοταγείς αμίνες μπορούν να οξειδωθούν προς τα αντίστοιχα *N*-οξείδια. Οι ενώσεις αυτές αποτελούν βασικά συστατικά για καθημερινώς χρησιμοποιούμενα υλικά όπως σαπούνια, οδοντόκρεμες, απορρυπαντικά, σαμπουάν, καλλυντικά,² ενώ ακόμα συναντώνται σε προϊόντα με βιοϊατρικές εφαρμογές.³ Επίσης, χρησιμοποιούνται τα ίδια ως οξειδωτικά σε σημαντικές αντιδράσεις όπως, διυδροξυλίωση ολεφινών καταλυόμενη από όσμιο,⁴

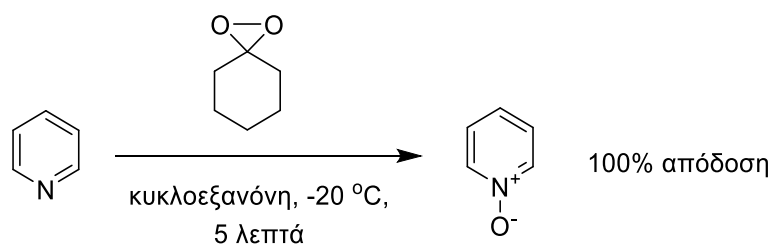
εποξειδωση τους παρουσία μαγγανίου,⁵ οξειδωση αλκοολών παρουσία ρουθηνίου,⁶ καθώς και κυκλοπροσθήκη Pauson–Khand.⁷ Η οξειδωση τριτοταγών αμινών μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ως οξειδωτικό ενεργοποιημένο υπεροξείδιο του υδρογόνου, διοξिरάνια ή οξαζιριδίνες σε στοιχειομετρικές ποσότητες.

Σε ένα από τα παραδείγματα της βιβλιογραφίας ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται το UHP (Hydrogen peroxide-urea), όπου παρουσία φθαλικού ανυδρίτη, αλειφατικές και αρωματικές αμίνες οξειδώνονται στα αντίστοιχα *N*-οξείδια σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 1.2.1).⁸



Σχήμα 1.2.1. Οξείδωση τριτοταγών αμινών με UHP.

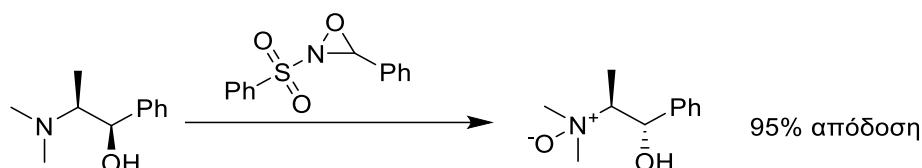
Το 1992, ο Murray και οι συνεργάτες μελέτησαν τις ιδιότητες των διοξिरανίων και πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την οξείδωση αμινών και ολεφινών (Σχήμα 1.2.2).⁹



Σχήμα 1.2.2. Οξείδωση μέσω διοξिरανίων.

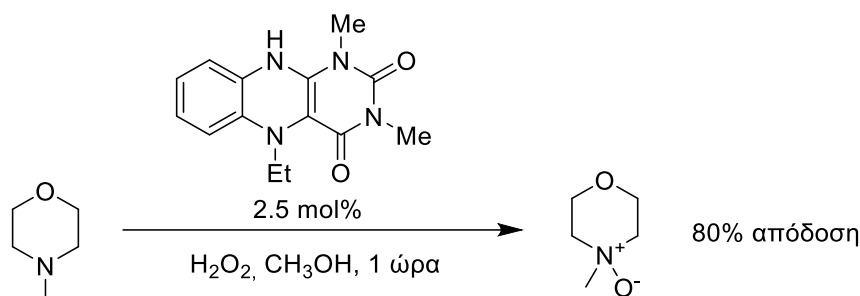
Ακόμα, από τον Zajac και τους συνεργάτες του, έχει μελετηθεί η δράση των αρυλοοξαζιριδινών ως οξειδωτικά μέσα πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινών.¹⁰ Με το ίδιο πρωτόκολλο, η οξείδωση των πρωτοταγών αμινών οδηγεί σε μίγμα προϊόντων οξείδωσης (νιτρόσο-, οξίμες και αζοξυ-

παράγωγα), οι δευτεροταγείς δίνουν μίγματα υδροξυλαμινών και νιτρονών, ενώ οι τριτοταγείς, αποκλειστικά, *N*-οξείδια (Σχήμα 1.2.3).



Σχήμα 1.2.3. Οξείδωση μέσω αρυλοοξαζιριδινών.

Μέχρι πριν λίγα χρόνια, τα φλαβινοειδή αποτελούσαν τη μοναδική οικογένεια οργανικών μορίων που έχουν χρησιμοποιηθεί ως καταλύτες για την οξείδωση τριτοταγών αλειφατικών αμινών. Οι K. Bergstad και J.-E. Backvall¹¹ εκμεταλλευόμενοι την ικανότητα της ομάδας της φλαβίνης να συμμετάσχει σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, την χρησιμοποίησαν ως καταλύτη οξείδωσης με χρήση του υπεροξειδίου του υδρογόνου ως πηγή οξυγόνου (Σχήμα 1.2.4).



Σχήμα 1.2.4. Οργανοκαταλυτική οξείδωση με χρήση φλαβίνης ως καταλύτη.

1.3 Εποξείδωση αλκενίων

Τα εποξειδία αποτελούν εξαιρετικής σημασίας συνθετικά ενδιάμεσα για την παρασκευή μιας μεγάλης ποικιλίας ενώσεων τόσο με βιομηχανικό και φαρμακευτικό, όσο και με ερευνητικό ενδιαφέρον.¹²

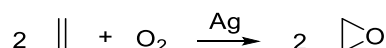
Η σύνθεση εποξειδίου παρουσιάζεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1859,¹³ όπου το αιθυλενοξειδίο (οξιράνιο) παράγεται από την 2-χλωροαιθανόλη (Σχήμα 1.3.1). Η μέθοδος αυτή αποτέλεσε για χρόνια τη μοναδική μέθοδο σύνθεσης του εποξειδίου, ενώ κάθε προσπάθεια για

σύνθεσή του με οξείδωση του αιθυλενίου δεν έφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα.



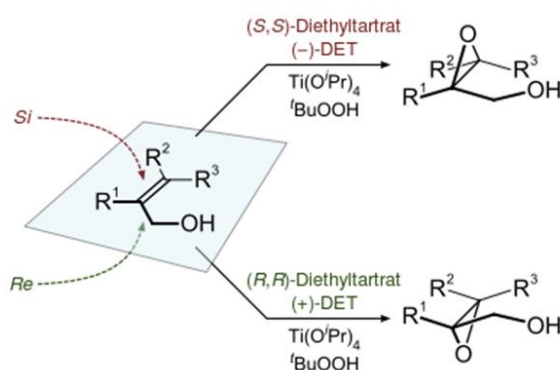
Σχήμα 1.3.1. Παρασκευή αιθυλενοξειδίου από 2-χλωροαιθανόλη.

Μόλις το 1931, αναπτύχθηκε μία μέθοδος οξείδωσης του αιθυλενίου παρουσία αργύρου (Σχήμα 1.3.2),¹⁴ μια μέθοδος που βρίσκει ακόμα και σήμερα εφαρμογή.



Σχήμα 1.3.2. Καταλυτική οξείδωση αιθυλενίου παρουσία αργύρου.

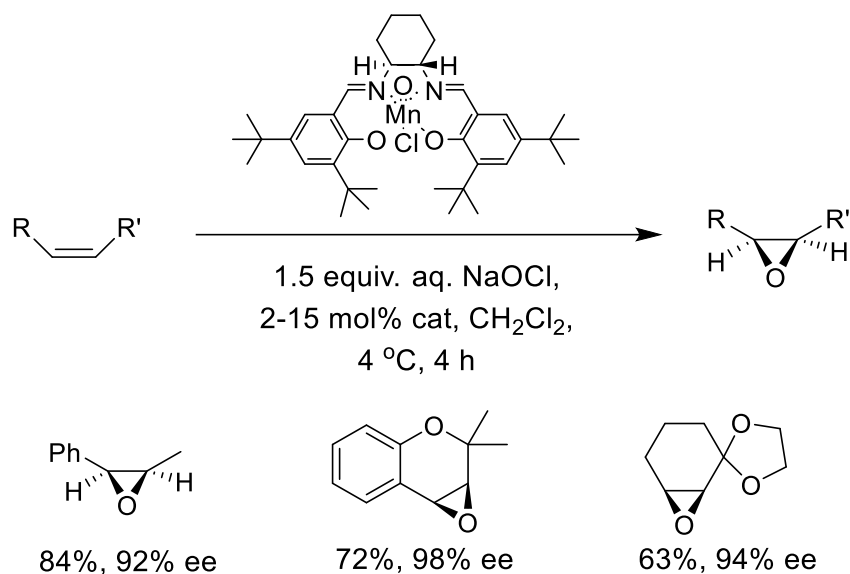
Πενήντα χρόνια αργότερα, η ομάδα του Sharpless μελέτησε την ασύμμετρη εποξείδωση των αλκενίων.¹⁵ Η εποξείδωση Sharpless επιτρέπει την εναντιοεκλεκτική εποξείδωση των προ-χειρόμορφων αλλυλικών αλκοολών. Η συγκεκριμένη στεreoχημεία του εποξειδίου επιτυγχάνεται με την προσθήκη του ενός εναντιομερούς τρυγικού διαιθυλεστέρα και ενός συμπλόκου τιτανίου (Σχήμα 1.3.3).



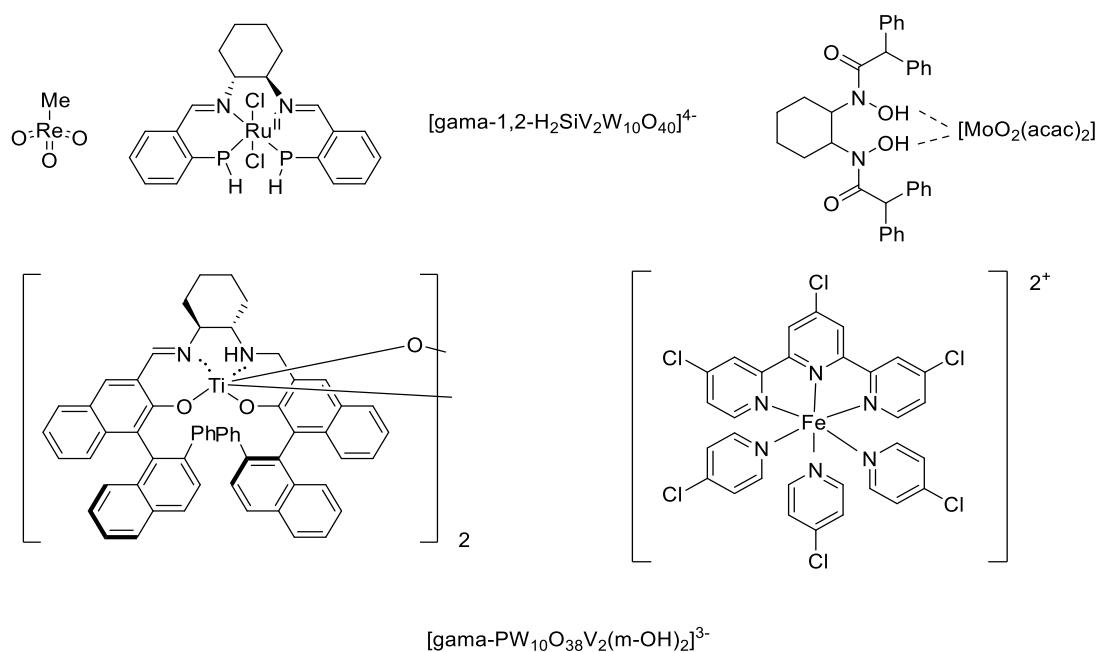
Σχήμα 1.3.3. Ασύμμετρη εποξείδωση αλλυλικών αλκοολών.

Το εποξείδιο με συγκεκριμένη στεreoχημεία στο χώρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνθετικό ενδιάμεσο για την παρασκευή χειρόμορφων διολών και αμινοαλκοολών, καθώς και χειρόμορφων αιθέρων, δηλαδή προϊόντων ιδιαίτερα χρήσιμων για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων. Το 1991, ακολούθησε μία δημοσίευση του Jacobsen¹⁶ που ανέφερε την ασύμμετρη εποξείδωση αλκενίων με χρήση ενός συμπλόκου του μαγγανίου ως καταλύτη

(Σχήμα 1.3.4). Η συγκεκριμένη μέθοδος οδηγεί σε μεγάλες αποδόσεις και εξαιρετικές εναντιομερικές περισσειες.



Σχήμα 1.3.4. Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου Mn.

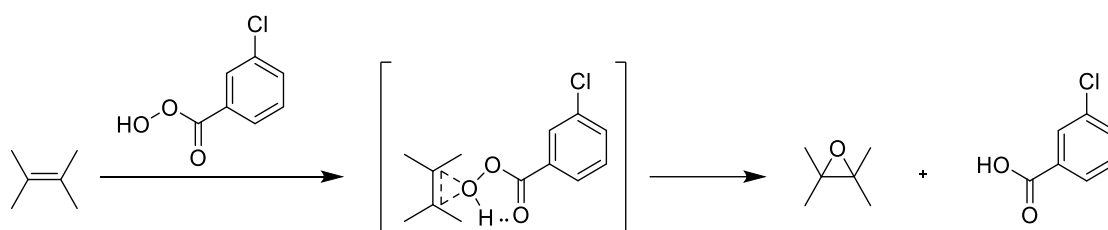


Σχήμα 1.3.5. Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων για ασύμμετρη εποξειδωση.

Υπάρχουν πολλά παραδείγματα εποξειδωσης με καταλυτική χρήση μετάλλων. Κάποια από αυτά φαίνονται στο Σχήμα 1.3.5. Παρουσιάζονται καταλύτες που βασίζονται σε μέταλλα όπως Re^{17} , Ru^{18} , V^{19} , Mo^{20} , Ti^{21} , Fe^{22}

και W^{23} και χρησιμοποιήθηκαν με μεγάλη επιτυχία στην εποξείδωση των ολεφινών.

Οι μέθοδοι που περιέχουν αντιδραστήρια μετάλλων, αν και οδηγούν σε υψηλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες επιβαρύνουν το περιβάλλον, καθώς τα αντιδραστήρια αυτά εκτός από ακριβά είναι συνήθως πολύ τοξικά. Τα τελευταία χρόνια, με την ραγδαία ανάπτυξη της Οργανοκατάλυσης, γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη μεθόδων πιο φθηνών και περισσότερο φιλικών προς το περιβάλλον χωρίς την παρουσία τοξικών μετάλλων. Η πρώτη αναφορά εποξείδωσης με αμιγώς οργανική ένωση έγινε το 1909,²⁴ σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιήθηκε 3-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (mCBPA) για την εποξείδωση ολεφινών (Σχήμα 1.3.6).

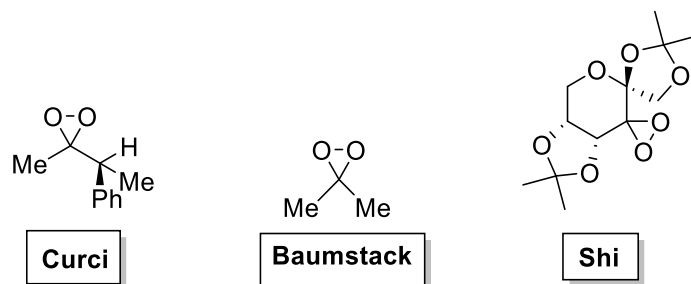


Σχήμα 1.3.6. Μηχανισμός εποξείδωσης με mCBPA.

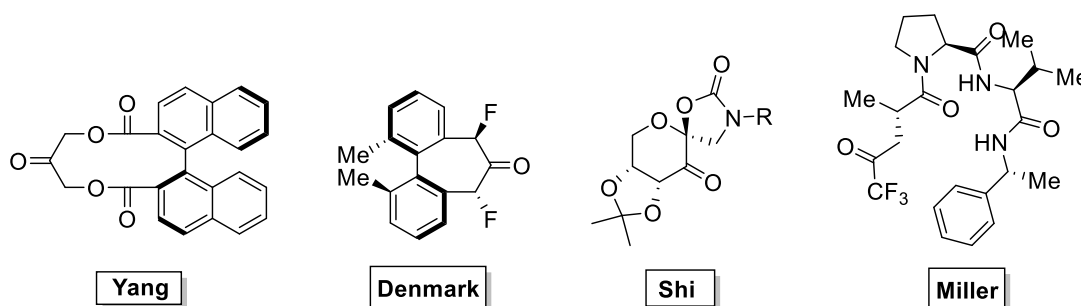
Στη συνέχεια, έγιναν μελέτες για ασύμμετρη εποξείδωση με χρήση διοξιρανίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες. Το 1984,²⁵ χρησιμοποιήθηκε το χειρόμορφο διοξιράνιο που παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.3.7, λαμβάνοντας, όμως, μηδαμινή εναντιοεκλεκτικότητα στην εποξείδωση του *trans*-β-μεθυλοστερενίου. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και μία άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε το κλασικό διμεθυλοδιοξιράνιο.²⁶ Η πιο σημαντική, ίσως, συνεισφορά στο κεφάλαιο των διοξιρανίων έγινε από τον Shi και την ομάδα του το 1996, όπου με χρήση ενός κετονικού παραγώγου της φρουκτόζης, σε στοιχειομετρική αναλογία, κατάφερε να εποξειδώσει ασύμμετρα *trans*-αλκένια (Σχήμα 1.3.7).²⁷

Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν ενεργοποιημένες κετόνες για την εποξείδωση ολεφινών. Το 1996, η ερευνητική ομάδα της Yang²⁸ παρουσιάζει ως καταλύτη την κετόνη του Σχήματος 1.3.8, ενώ το 2002 ο Denmark²⁹ χρησιμοποιεί για καταλύτη μια φθοροκετόνη. Περαιτέρω μελέτη από την ομάδα του Shi,³⁰

αναφέρει την καταλυτική χρήση φρουκτοζικού αναλόγου για την εποξειδωση *cis*-αλκενίων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη μελέτη του Miller και της ομάδας του το 2012, όπου, με χρήση ενός πεπτιδικού αναλόγου μιας τριφθορομέθυλο κετόνης, επιτυγχάνει εναντιοεκλεκτική εποξειδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών (Σχήμα 1.3.8).³¹

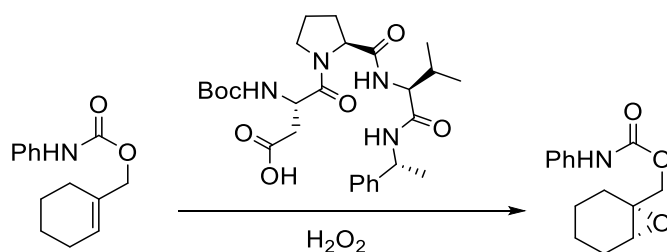


Σχήμα 1.3.7. Διοξιράνια ως καταλύτες εποξειδωσης.



Σχήμα 1.3.8. Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξειδωση αλκενίων.

Η ερευνητική ομάδα του Miller ασχολήθηκε διεξοδικώς και με την κατάλυση της εποξειδωσης μέσω υπεροξέων. Με χρήση ενός παραγώγου του ασπαρτικού οξέος κατάφερε την εποξειδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών (Σχήμα 1.3.9).³² Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, ο καταλύτης αντιδρά με H_2O_2 προς σχηματισμό υπεροξέος, ενώ η εναντιοεκλεκτικότητα επιτυγχάνεται λόγω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου μεταξύ καταλύτη και υποστρώματος.



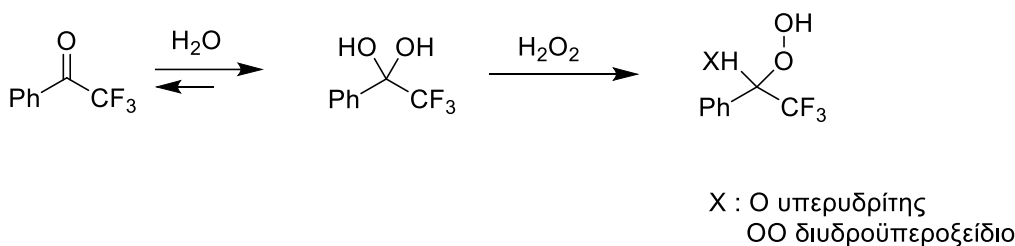
Σχήμα 1.3.9. Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτης για εποξειδωση αλκενίων.

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκε μια εναλλακτική μέθοδος εποξειδωσης.³³ Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται υπεροξεία τα οποία είναι προσκολλημένα σε στερεή φάση (πυρίτια) και επιτυγχάνεται η εποξειδωση των ολεφινών με συνεχή ροή υπερκρίσιμου CO₂ ως διαλύτη. Μια ακόμα διαφορετική τεχνική παρουσιάστηκε το 2013, όπου με χρήση του δένδριμερούς επιτυγχάνεται η καταλυτική εποξειδωση ολεφινών παρουσία H₂O₂.³⁴ Το δένδριμερές φέρει ενεργές ομάδες φθοροαλκοολών. Δυστυχώς, όμως, δεν παρουσιάζει ευρεία εφαρμογή, καθώς η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία μόνο σε κυκλικά αλκένια.

1.4 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξειδωσης

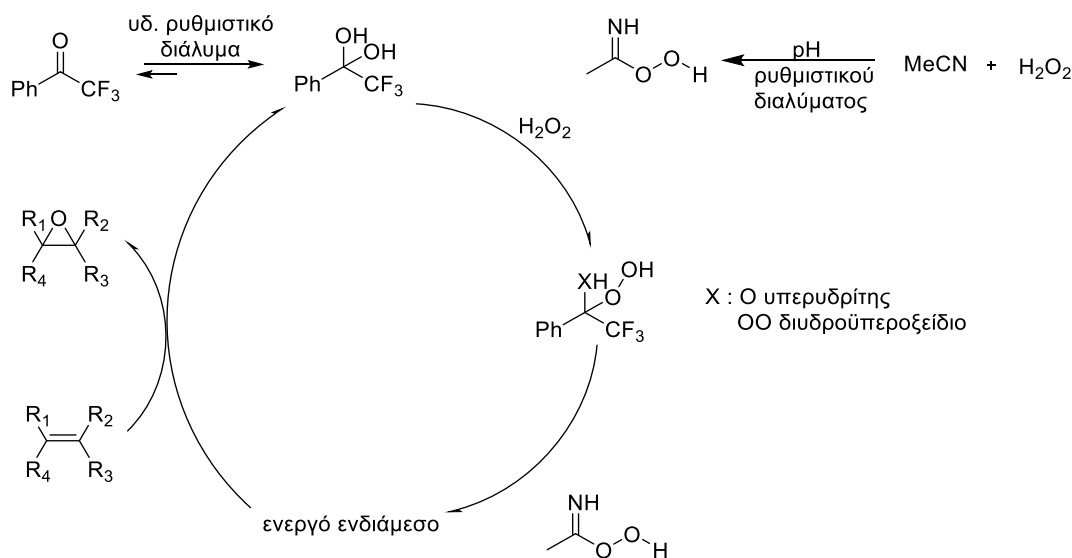
Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες προσπάθειες γίνονται στον επιστημονικό κλάδο για χρήση ήπιων και οικολογικότερων οξειδωτικών μέσων στα πλαίσια ανάδειξης της Πράσινης Χημείας. Χωρίς αμφιβολία, το H₂O₂ είναι ένα φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό αντιδραστήριο, καθώς το μοναδικό παραπροϊόν που δίνει είναι το νερό. Εκτός αυτού, όμως, στα προτερήματά του συμπεριλαμβάνονται η σταθερότητά του σε υδατικά διαλύματα, η ευκολία στη χρήση του, καθώς και το γεγονός ότι είναι φθηνό οξειδωτικό μέσο. Παρόλα αυτά, από μόνο του το H₂O₂ είναι αρκετά «φτωχό» για οξειδωτικούς μετασχηματισμούς. Πρέπει, λοιπόν, να συμπληρεί με κάποιον καταλύτη-ενεργοποιητή προς σχηματισμό δραστικότερων ενδιάμεσων που θα πραγματοποιήσουν την οξείδωση.

Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, ύστερα από μια σειρά μελετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ιδανικός καταλύτης είναι η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη.³⁵ Η εμπορικώς διαθέσιμη αυτή φθοροκετόνη όταν βρίσκεται σε υδατικό διάλυμα, λόγω του ιδιαίτερα ηλεκτρονιόφιλου καρβονυλίου που φέρει, απαντάται ως διόλη. Αυτή, λοιπόν, η διόλη αντιδρά με το υπεροξείδιο του υδρογόνου προς σχηματισμό ενός δραστικότερου ενδιάμεσου (υπερυδρίτης ή διυδροϋπεροξείδιο) το οποίο οδηγεί στο ενεργό ενδιάμεσο το οποίο οξειδώνει το εκάστοτε υπόστρωμα (Σχήμα 1.4.1).



Σχήμα 1.4.1. Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξειδωσης.

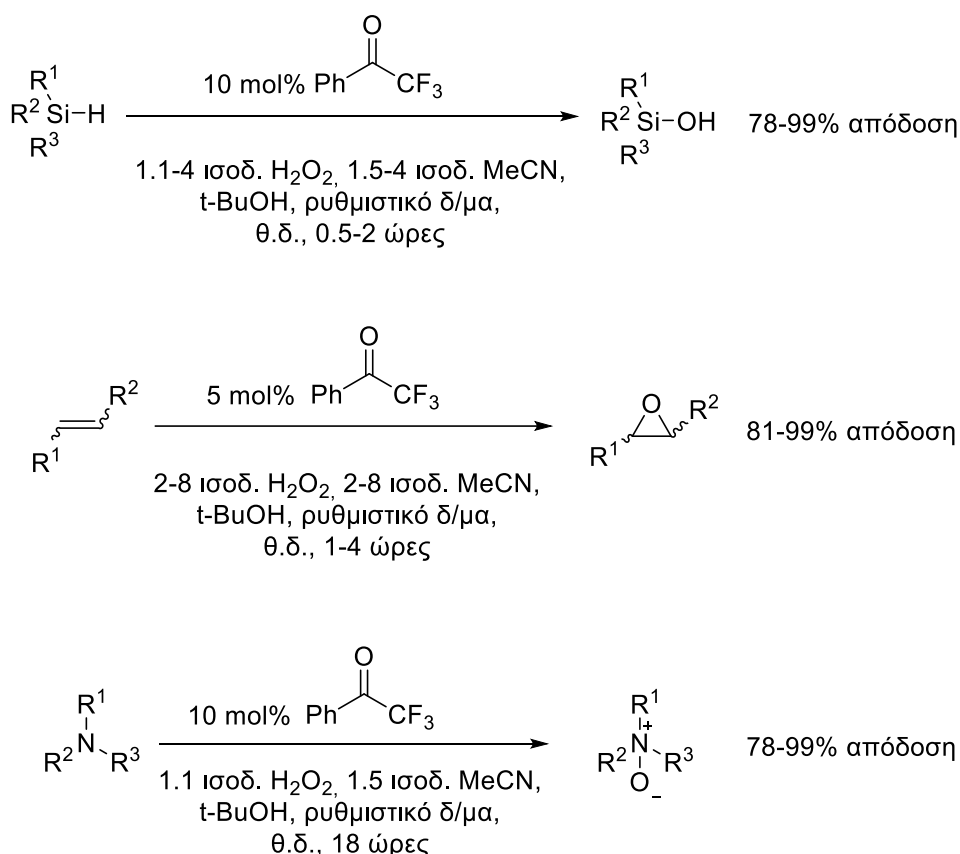
Βελτιστοποιώντας την μέθοδο αυτή, βρέθηκε ότι ο ιδανικός διαλύτης για την αντίδραση είναι η *tert*-βουτανόλη. Μεγάλη σημασία στην αντίδραση έχει και η ρύθμιση του pH. Για βελτιστοποίηση της απόδοσης της οξειδωσης, το pH πρέπει να λαμβάνει μια ορισμένη τιμή (~11), γεγονός που πραγματοποιείται με την χρήση υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος K_2CO_3 -EDTA. Πιο συγκεκριμένα, στην τιμή αυτή μπορεί και σχηματίζεται το δραστικό ενδιάμεσο που αναφέραμε προηγούμενα, καθιστώντας έτσι δυνατή την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα υπόψιν, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ο πιθανότερος καταλυτικός κύκλος είναι αυτός που παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.4.2.³⁵



Σχήμα 1.4.2. Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη.

Η κατοχύρωση, όμως, της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως ενός πολύ αποτελεσματικού καταλύτη έγινε από την μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών μετασχηματισμών που ακολούθησαν την μελέτη αυτή. Αρχικά, η μέθοδος

εφαρμόστηκε για την οξείδωση σιλανίων προς σιλανόλες.³⁶ Η οξείδωση τρι-υποκατεστημένων σιλανίων παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της πληθώρας εφαρμογών που βρίσκουν τα προϊόντα της. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέθοδος αυτή αποτελεί την πρώτη οργανοκαταλυτική οξείδωση οργανοσιλανίων ξεπερνώντας τη χρήση μετάλλων μεταπτώσεως σε σύμπλοκα ή προσροφημένα υλικά που μέχρι πρότινος χρησιμοποιούνταν.³⁷ Στη συνέχεια, ο οργανοκαταλύτης 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη βρήκε εφαρμογή στην εποξείδωση ολεφινών³⁵ και στην οξείδωση τριτοταγών αμινών³⁸ δίνοντας προϊόντα με μεγάλη χρησιμότητα, όπως περιγράφηκε νωρίτερα. Στο Σχήμα 1.4.3 φαίνεται μία σύνοψη των εφαρμογών του οξειδωτικού πρωτοκόλλου που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.



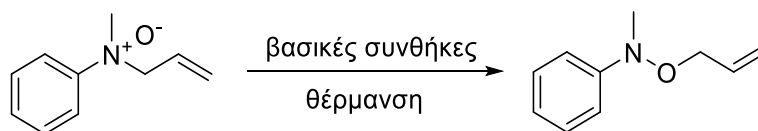
Σχήμα 1.4.3. Εφαρμογές οργανοκαταλυτικής οξείδωσης με χρήση 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης ως οργανοκαταλύτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ *N*-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ

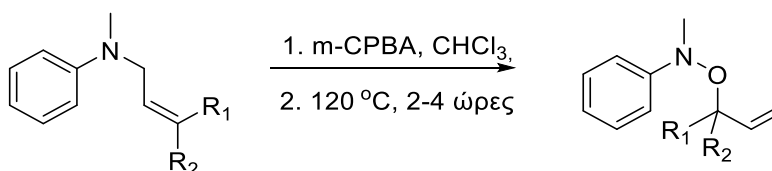
2.1 [2,3]-Σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer

Η [2,3]-σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer αποτελεί μια σημαντική μέθοδο σύνθεσης *O*-άλλυλο υδροξυλαμινών. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μέθοδο, το προϊόν προκύπτει μέσω μετάθεσης ενός *N*-οξειδίου μιας τριτοταγούς αλλυλικής αμίνης. Η πρώτη αναφορά ενός τέτοιου μετασχηματισμού εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία το 1919³⁹ από τον Meisenheimer (Σχήμα 2.1.1).



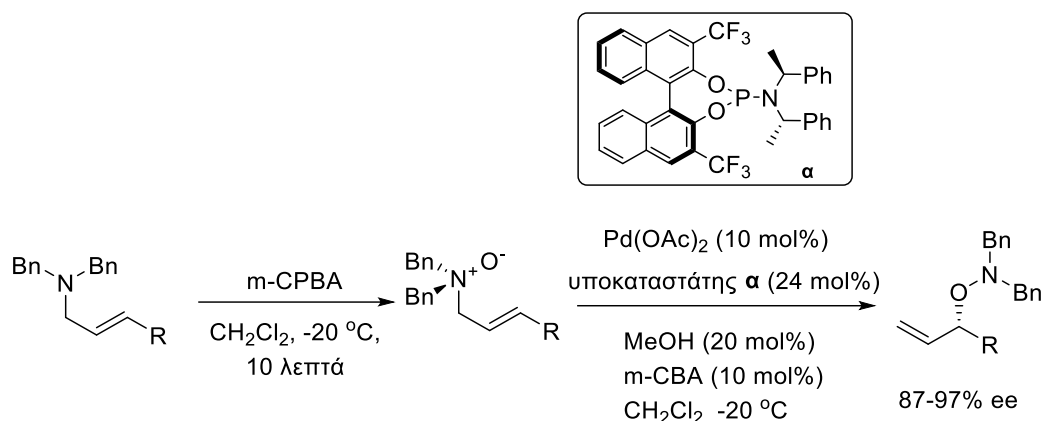
Σχήμα 2.1.1. Πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία μετάθεσης Meisenheimer.

Πρώτο βήμα της αντίδρασης αποτελεί η οξείδωση μιας τριτοταγούς αμίνης, όπου στη βιβλιογραφία επιτυγχάνεται συχνά με τη χρήση οξειδωτικών αντιδραστηρίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες, όπως το *m*-CPBA. Το στάδιο της μετάθεσης μπορεί να λάβει χώρα κάτω από ποικίλες συνθήκες, με πιο συνηθισμένη τη θέρμανση (Σχήμα 2.1.2).⁴⁰ Υπάρχουν στη βιβλιογραφία ακόμα μερικές αναφορές στις οποίες το στάδιο της μετάθεσης πραγματοποιείται εναντιοεκλεκτικά με τη χρήση χειρόμορφων καταλυτών και μεταλλικών συμπλόκων (Σχήμα 2.1.3).⁴¹

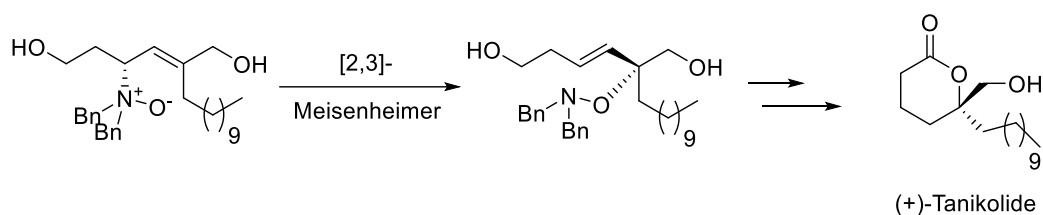


Σχήμα 2.1.2. Συνήθεις συνθήκες οξείδωσης και μετάθεσης Meisenheimer.

Επίσης, η μετάθεση Meisenheimer, έχει αποτελέσει το στάδιο κλειδί στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος, (+)-Tanikolide, μίας δ -λακτόνης⁴² με αντιμυκητιακή δράση, η οποία συναντάται στο κυανοβακτήριο *Lyngbya majuscula* (Σχήμα 2.1.4).



Σχήμα 2.1.3. Χρήση χειρόμορφων καταλυτών στην μετάθεση Meisenheimer.



Σχήμα 2.1.4. Σύνθεση του φυσικού προϊόντος Tanikolide.

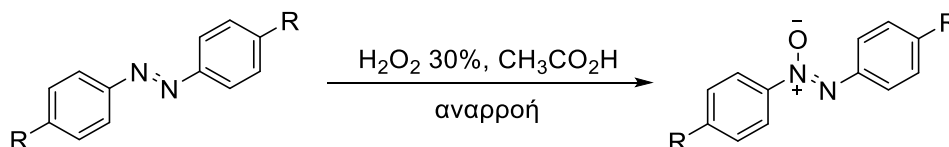
2.2 Μέθοδοι σύνθεσης αζοξυ-ενώσεων

Τα αζοξυ-παράγωγα των υποκατεστημένων ανιλινών είναι ενώσεις που απασχολούν την επιστημονική κοινότητα λόγω των βιομηχανικών εφαρμογών που μπορούν να έχουν. Έχουν συμμετάσχει στη διάσπαση του DNA, σε αντιδράσεις πολυμερισμού, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αναστολείς, σταθεροποιητές χρωμάτων, αλλά και αναλυτικά αντιδραστήρια.⁴³⁻⁴⁶ Επιπλέον, το ενδιαφέρον που παρουσιάζεται για τις ενώσεις αυτές αυξάνεται σημαντικά λόγω των εφαρμογών τους στους υγρούς κρυστάλλους.⁴⁷ Οι βιβλιογραφικές αναφορές για την σύνθεση αζοξυ-ενώσεων περιλαμβάνουν την οξείδωση αλειφατικών και αρωματικών αμινών, καθώς και άζω-ενώσεων, την αναγωγή νιτρο- αλλά και νιτροσο-ενώσεων και τη σύζευξη των νιτροσο-ενώσεων με υδροξυλαμίνες.

2.2.1 Οξείδωση διαζω-ενώσεων προς τα αντίστοιχα αζοξυ-παράγωγα

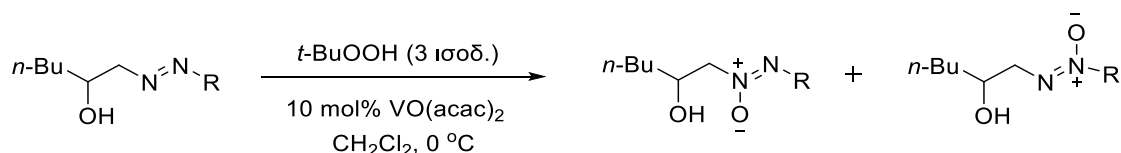
Το πρώτο οξειδωτικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε για τον μετασχηματισμό των διαζω-ενώσεων σε αζοξυ-ενώσεις το 1962⁴⁸ ήταν το υπεροξικό οξύ το οποίο σχηματίζεται *in situ* παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου και οξικού

οξέος. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και οξικός ανυδρίτης στη θέση του οξικού οξέος (Σχήμα 2.2.1). Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει αυτή η μέθοδος είναι ότι οι διαζω-ενώσεις είναι ευδιάλυτες, η αυξημένη θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιείται η αντίδραση οδηγεί σε αποτελεσματικότερη οξείδωση και ο χρόνος της αντίδρασης μειώνεται ελαττώνοντας έτσι το ποσοστό της διάσπασης των προϊόντων.



Σχήμα 2.2.1 Οξείδωση διαζω-ενώσεων μέσω υπεροξικού οξέος.

Το 1994, μια άλλη ερευνητική ομάδα είχε μελετήσει την οξείδωση υποκατεστημένων β-υδροξυδιαζω-ενώσεων στις αντίστοιχες υδροξυαζοξυ-ενώσεις, η οποία είναι μια οξείδωση κατευθυνόμενη από το υδροξύλιο χρησιμοποιώντας ως οξειδωτικό μέσο το *tert*-βουτυλο-υδροϋπεροξειδίο σε τολουόλιο παρουσία διακετυλοακετονικού βαναδίου σε διχλωρομεθάνιο, συνθήκες που έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης (Σχήμα 2.2.2).⁴⁹

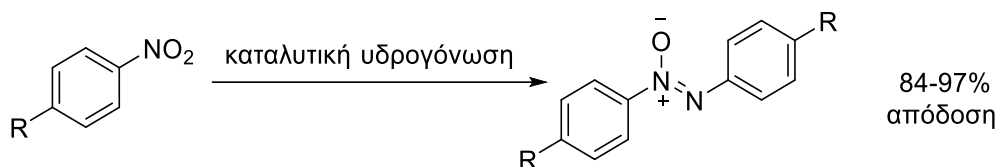


Σχήμα 2.2.2. Οξείδωση υδροξυδιαζω-ενώσεων μέσω *tert*-βουτυλο-υδροϋπεροξειδίου.

2.2.2 Αναγωγή νιτρο- αλλά και νιτροσο-ενώσεων

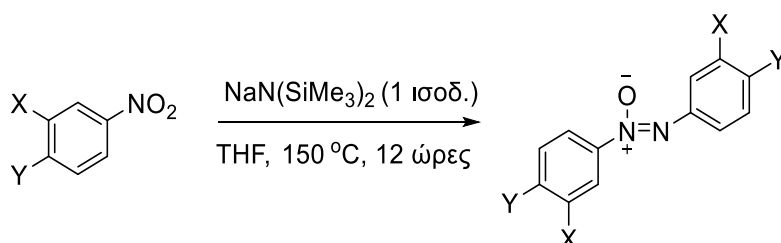
Οι μέθοδοι που αναφέρονται πιο συχνά στη βιβλιογραφία σχετικά με την παρασκευή των αζοξυ-ενώσεων αφορούν την αναγωγή των αντίστοιχων νιτρο-ενώσεων. Αρκετά νιτρο-παράγωγα μπορούν να αναχθούν στα αντίστοιχα αζοξυ-παράγωγα με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου ή λευκόχρυσου σε αλκαλικό διάλυμα (Σχήμα 2.2.3). Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ένυδρες υδραζίνες, νικέλιο ή και ιρίδιο σε αντιδράσεις

υδρογόνωσης, αλλά τα επιθυμητά προϊόντα σχηματίστηκαν σε χαμηλές αποδόσεις.⁵⁰



Σχήμα 2.2.3. Καταλυτική υδρογόνωση νιτρο-ενώσεων προς τις αντίστοιχες αζοξυ-ενώσεις.

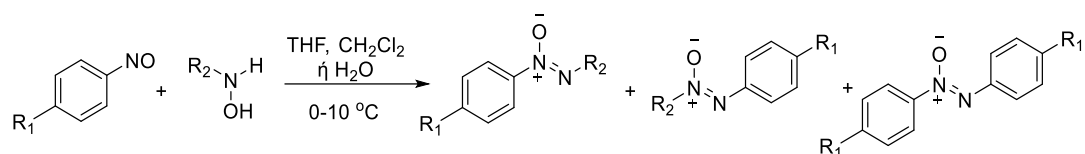
Μία βιβλιογραφική αναφορά που δημοσιεύτηκε το 2005 και αναφέρεται επίσης στην αναγωγή των νιτρο-ενώσεων, το δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδίο βρίσκει εφαρμογή ως ένα μέσο αποοξυγόνωσης κατά τη σύζευξη νιτρο-ενώσεων, ώστε να παραχθούν οι αντίστοιχες αζόξυ-ενώσεις (Σχήμα 2.2.4).⁵¹



Σχήμα 2.2.4. Αναγωγή των νιτρο-ενώσεων στα αντίστοιχα αζοξυ-παράγωγα μέσω δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδίου.

2.2.3 Σύζευξη των νιτροσο-ενώσεων με υδροξυλαμίνες

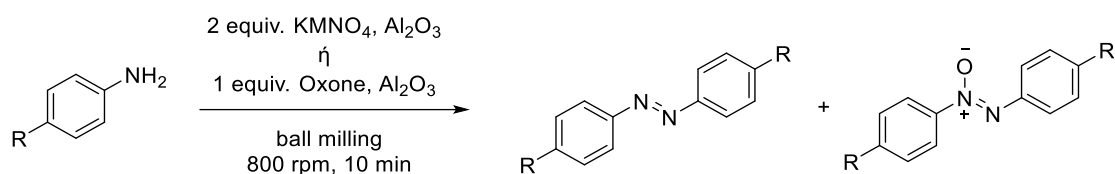
Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η σύζευξη αρωματικών νιτροσο-ενώσεων με *N*-αλκυλο-υδροξυλαμίνες ως ένας ακόμα τρόπος παρασκευής των αζοξυ-προϊόντων (Σχήμα 2.2.5).⁵² Η μελέτη αυτής της αντίδρασης που έγινε το 1980, έδειξε πως το προϊόν στο οποίο έχει οξειδωθεί το πλησιέστερο στον αρωματικό δακτύλιο άζωτο είναι και το κύριο προϊόν της αντίδρασης. Σχηματίζονται επίσης και το προϊόν όπου το οξειδωμένο άζωτο βρίσκεται κοντά στο αλκύλιο αλλά και το διάρυλο υποκατεστημένο προϊόν σε αμελητέες όμως αποδόσεις.



Σχήμα 2.2.5. Σύζευξη νιτροσο-ενώσεων με *N*-αλκυλο-υδροξυλαμίνες προς τις αντίστοιχες αζοξυ-ενώσεις.

2.2.4 Εκλεκτική οξείδωση υποκατεστημένων ανιλινών σε διαζω- και αζοξυ-ενώσεις απουσία διαλύτη

Η ομάδα του Asghari το 2010 πρότεινε μία μέθοδο σχηματισμού των αζοξυ-ενώσεων από αρωματικές αμίνες.⁵³ Πρόκειται για μια γρήγορη οξείδωση αρωματικών πρωτοταγών αμινών απουσία διαλύτη, η οποία λαμβάνει χώρα σε έναν σφαιρικό μύλο (ball milling). Χρησιμοποιούνται δύο οξειδωτικά μέσα, εκ των οποίων το ένα είναι το KMnO_4 το οποίο οδηγεί στην παραλαβή του διαζω-προϊόντος ως το κύριο προϊόν, ενώ το δεύτερο είναι η οξόνη η οποία οδηγεί στην παραλαβή του αζοξυ-προϊόντος ως το κύριο προϊόν της αντίδρασης (Σχήμα 2.2.6).

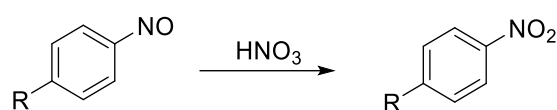


Σχήμα 2.2.6. Οξείδωση αρωματικών αμινών προς τα αντίστοιχα διαζω- και αζοξυ-παράγωγα.

2.3 Μέθοδοι σύνθεσης νιτρο-ενώσεων

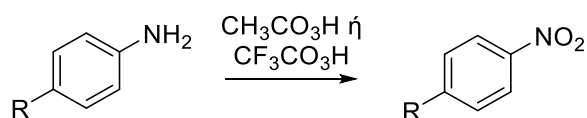
Οι νιτρο-ενώσεις αποτελούν ένα ιδανικό ενδιάμεσο στην οργανική σύνθεση.⁵⁴ Οι βιομηχανικές τους εφαρμογές ποικίλουν καθώς χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες στην παρασκευή εκρηκτικών, χρωμάτων, αρωμάτων και φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπλέον, οι ενώσεις αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη βιομηχανία πλαστικών.⁵⁵ Τέλος, σημαντική είναι και η συμμετοχή τους σε πολλές μηχανιστικές μελέτες.

Λόγω των ιδιαίτερων και βίαιων συνθηκών που περιλάμβαναν οι παραδοσιακές μέθοδοι σύνθεσης των νιτρο-ενώσεων έχει αναπτυχθεί μια εναλλακτική μέθοδος παρασκευής των αρωματικών και αλειφατικών νιτρο-ενώσεων κατά την οποία οι επιθυμητές ενώσεις προκύπτουν με οξείδωση αρωματικών. Μία μέθοδος παρασκευής των νίτρο ενώσεων είναι η οξείδωσή των αντίστοιχων νιτροσο-ενώσεων (Σχήμα 2.3.1).⁵⁶ Το πιο διαδεδομένο μέσο οξείδωσης των νιτροσο-ενώσεων είναι το νιτρικό οξύ. Είναι γνωστό πως η διαδικασία νίτρωσης με νιτρικό οξύ καταλύεται με την προσθήκη νιτρώδους οξέος. Έτσι η αντίδραση προχωρά με έναν μηχανισμό νίτρωσης-οξείδωσης.



Σχήμα 2.3.1 Οξείδωση νιτροσο-ενώσεων προς τις αντίστοιχες νιτρο-ενώσεις μέσω νιτρικού οξέος.

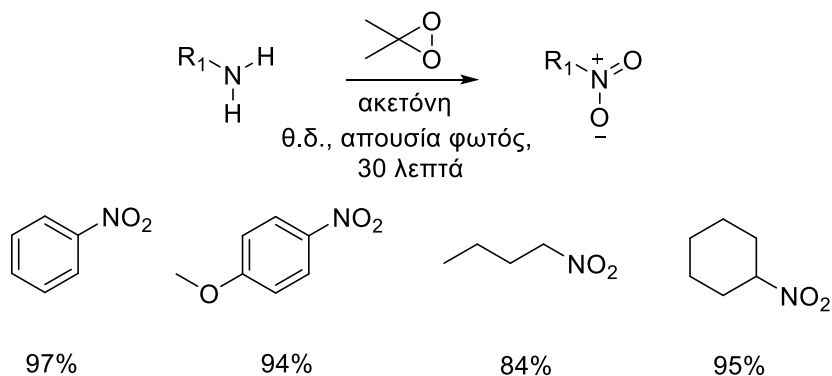
Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1957, αποτελεσματικό οξειδωτικό μέσο για την μετατροπή των αρωματικών αμινών σε νιτρο-ενώσεις είναι και το διάλυμα υπεροξικού οξέος (Σχήμα 2.3.2).⁵⁷ Μειονέκτημα αυτής της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι για υποστρώματα με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων οι αποδόσεις των επιθυμητών προϊόντων ήταν χαμηλές. Την ίδια χρονιά, βελτιωμένα αποτελέσματα παρουσίασε μια μελέτη, όπου χρησιμοποιούσε ως οξειδωτικό μέσο το τριφθοροϋπεροξικό οξύ στη θέση του υπεροξικού οξέος.⁵⁸



Σχήμα 2.3.2. Οξείδωση αρωματικών αμινών προς τις αντίστοιχες νίτρο-ενώσεις μέσω υπεροξικού οξέος.

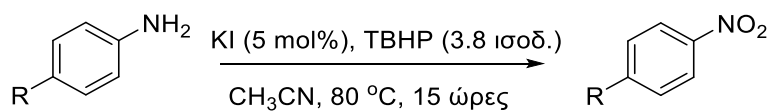
Το 1986, δημοσιεύτηκε μία μελέτη σύμφωνα με την οποία οι νιτρο-ενώσεις μπορούν να παραχθούν και από την οξείδωση των αμινών.⁵⁹ Από τη συγκεκριμένη μελέτη προκύπτει ότι αλειφατικές και αρωματικές πρωτοταγείς αμίνες οξειδώνονται γρήγορα και εύκολα προς τα αντίστοιχα νιτρο-παράγωγα με τη βοήθεια του διμεθυλοδιοξιρανίου. Οι συνθήκες της αντίδρασης είναι

εξαιρετικά ήπιες και δίνουν τα επιθυμητά προϊόντα σε διαλύματα ακετόνης (Σχήμα 2.3.3).



Σχήμα 2.3.3. Οξείδωση αλειφατικών και αρωματικών αμινών μέσω διμεθυλοδιοξιρανίου.

Ένα ακόμα βιβλιογραφικό παράδειγμα παρασκευής των νιτρο-ενώσεων που έγινε γνωστό το 2009 είναι η καταλυτική οξείδωση αρωματικών αμινών χρησιμοποιώντας το TBHP ως οξειδωτικό μέσο.⁶⁰ Η οξείδωση επιτυγχάνεται παρουσία KI ως καταλύτη, και μελετήθηκε σε διάφορους διαλύτες εκ των οποίων το ακετονιτρίλιο έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα (Σχήμα 2.3.4).



Σχήμα 2.3.4. Οξείδωση αρωματικών αμινών στα αντίστοιχα νιτρο-προϊόντα με TBHP.

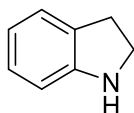
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ

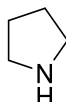
ΟΛΕΦΙΝΩΝ

3.1 Ινδολίνες

Οι ινδολίνες είναι αρωματικές ετεροκυκλικές ενώσεις και η δομή τους βασίζεται στα ινδολικά παράγωγα με τη διαφορά ότι έχουν υδρογονωμένο τον διπλό δεσμό του πενταμελούς δακτυλίου. Οι πυρρολιδίνες είναι ενώσεις που ο κορμός τους αποτελείται από έναν πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο που φέρει ένα άζωτο.

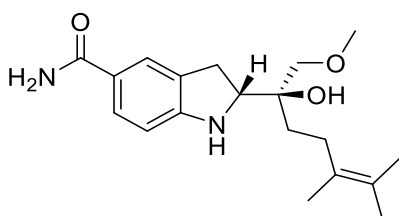


Ινδολίνη

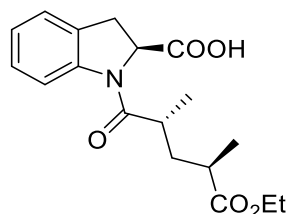


Πυρρολιδίνη

Παράγωγα των ινδολινών και των πυρρολιδινών αποτελούν δομικά συστατικά σε πολλές γνωστές βιοδραστικές ενώσεις. Ορισμένες ινδολίνες έχουν αντι-μιτωτική δράση, χρήσιμη για την αντιμετώπιση του καρκίνου και άλλων πολλαπλασιαστικών διαταραχών. Δύο παραδείγματα ινδολινικών βιοδραστικών παραγώγων είναι η Benzastatin E που έχει αντιοξειδωτική δράση⁶¹ και το Pentropil που έχει ανασταλτική δράση ως προς το ένζυμο αγγειοτενσίνη (ACE)⁶² (Σχήμα 3.1.1).

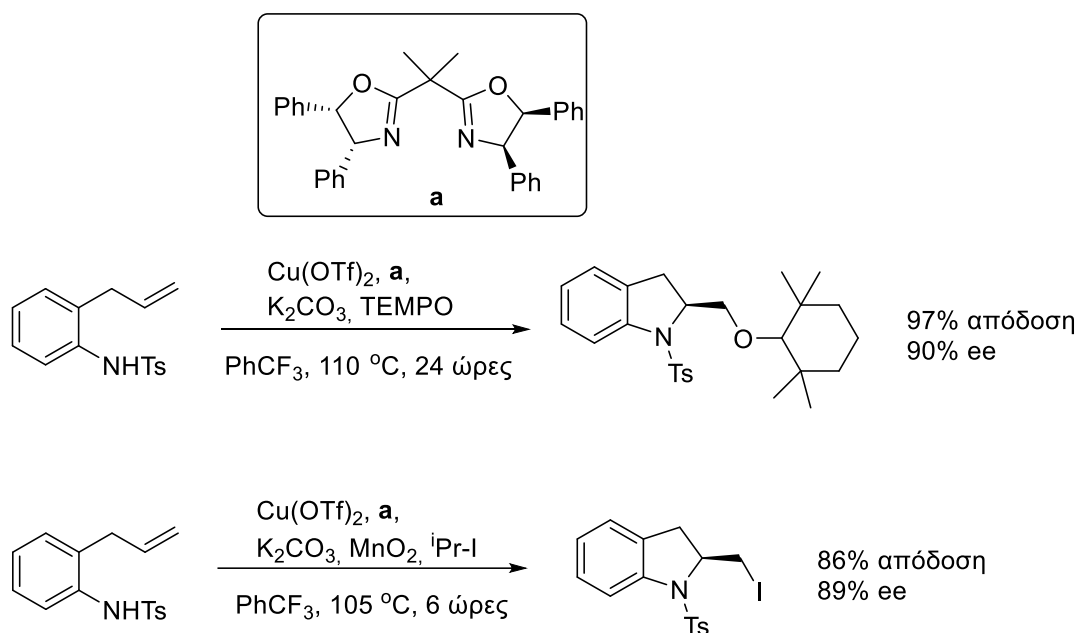


(+)-Benzastatin E



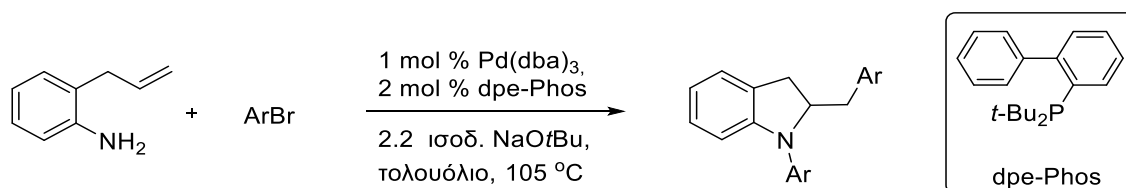
Pentropil

Σχήμα 3.1.1. Παραδείγματα ινδολινικών βιοδραστικών παραγώγων.



Σχήμα 3.1.2. Εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή αμινοοξυγόνωση και αμινοαλογόνωση αλκενίων.

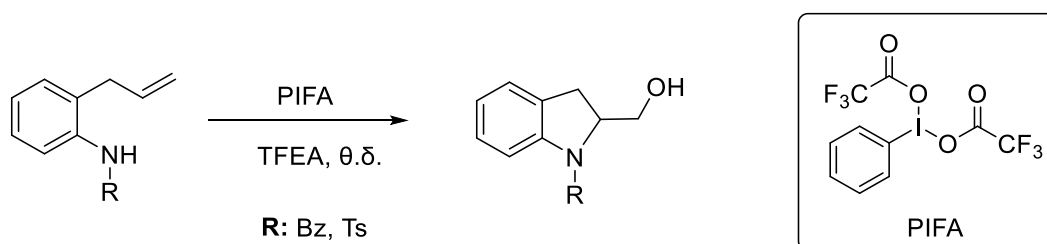
Οι πιο κοινές μέθοδοι σύνθεσης ινδολινών περιλαμβάνουν ενδομοριακή αλληλεπίδραση μίας αμινοομάδας με μία ολεφίνη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή αμινοοξυγόνωση αλκενίου⁶³ καταλυόμενη από χειρόμορφα σύμπλοκα του χαλκού, ενώ με τη χρήση κατάλληλων ιωδιδίων σχηματίζονται τα αντίστοιχα αμινοϊωδιδια⁶⁴ (Σχήμα 3.1.2).



Σχήμα 3.1.3. Διαδοχική αρυλίωση και κυκλοποίηση της ορθο-άλλυλο ανιλίνης.

Το 2006, δημοσιεύθηκε από τους Lira και Wolfe⁶⁵ μια διαδοχική αντίδραση *N*-αρυλίωσης της ορθο-άλλυλο ανιλίνης, κυκλοποίησης και *C*-αρυλίωσης, με χρήση αντίστοιχων αρυλοαλογονιδίων και καταλυτική ποσότητα συμπλόκων του παλλαδίου (Σχήμα 3.1.3). Σε μία ακόμα αναφορά σύνθεσης ινδολινών μέσω αμινοοξυγόνωσης αλκενίου, ως πηγή οξυγόνου χρησιμοποιείται το δι-τριφθοροακετόξυ ιωδοβενζόλιο (PIFA).⁶⁶ Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μέθοδο δεν γίνεται χρήση μετάλλου σε αντίθεση με τις

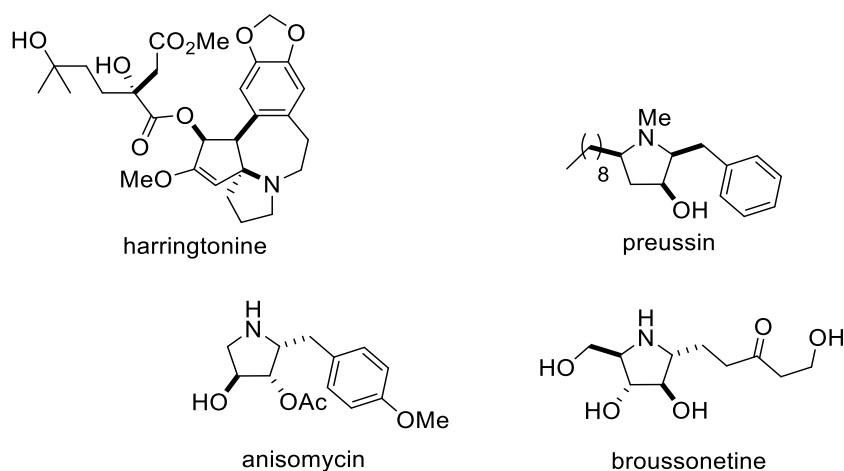
προαναφερθείσες, ενώ επίσης οδηγούμαστε σε ρακεμικά προϊόντα (Σχήμα 3.1.4).



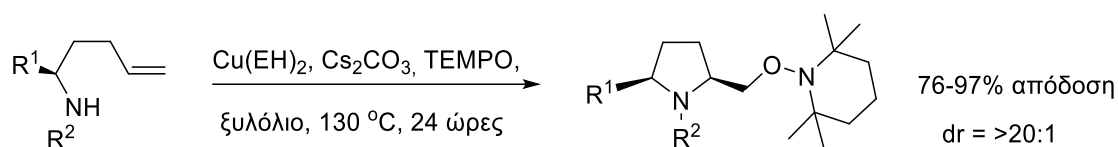
Σχήμα 3.1.4. Ενδομοριακή αμινοοξυγόνωση και αμινοαλογόνωση αλκενίων με χρήση PIFA.

3.2 Πυρρολιδίνες

Πολλά παράγωγα πυρρολιδινών και κυρίως αλκαλοειδή, έχουν αναφερθεί⁶⁷ ως αντιλευχημικοί παράγοντες, όπως η χαρρινκτονίνη (harringtonine), αντιμυκητιακοί παράγοντες, όπως η πρευσίνη (preussin) και η ανισομυκίνη (anisomycin), αλλά και αρκετούς αναστολείς της γλυκοσιδάσης, όπως η μπρουσονετίνη (broussonetine) (Σχήμα 3.2.1). Όσον αφορά τη σύνθεσή τους, το 2009 δημοσιεύθηκε από τους Paderes και Chelmer η διαστερεοεκλεκτική σύνθεση διυποκατεστημένων πυρρολιδινών μέσω ενδομοριακής αμινοοξυγόνωσης αλκενίων⁶⁸ με χρήση χαλκού(II) (Σχήμα 3.2.2). Η μέθοδος είναι παρόμοια με εκείνη για τη σύνθεση των αντίστοιχων ινδολινών,⁶³ που είχε δημοσιευθεί ένα χρόνο νωρίτερα από την ίδια ερευνητική ομάδα.



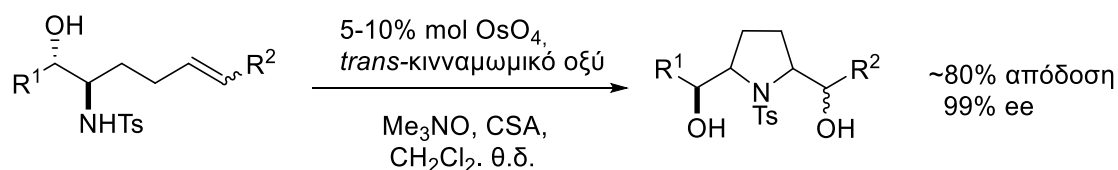
Σχήμα 3.2.1. Παραδείγματα αλκαλοειδών της πυρρολιδίνης με φαρμακευτική δράση.



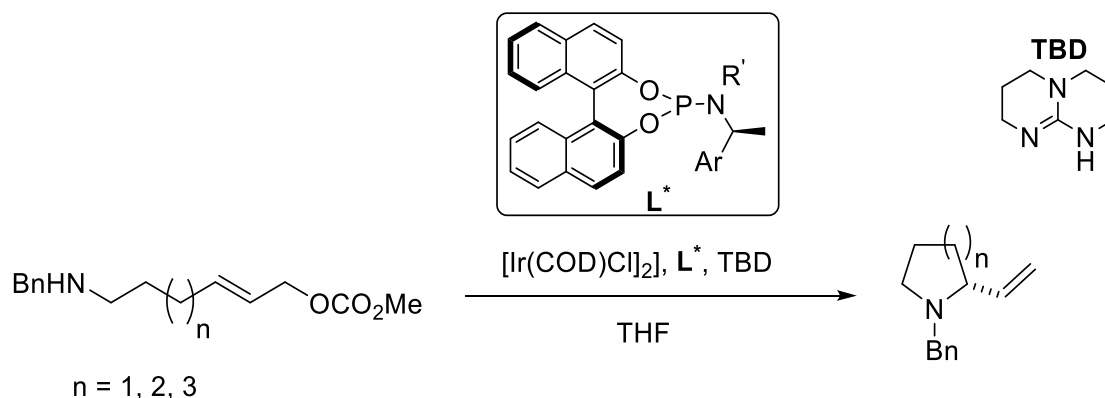
EH = 2-εξανοϊκός αιθυλεστέρας

Σχήμα 3.2.2. Σύνθεση διυποκατεστημένων πυρρολιδινών μέσω ενδομοριακής αμινο-οξυγόνωσης αλκενίων.

Μία ακόμα σημαντική αναφορά της βιβλιογραφίας αποτελεί η στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης με τη χρήση καταλυτικής ποσότητας οσμίου ως οξειδωτικού⁶⁹ (Σχήμα 3.2.3). Το συγκεκριμένο οξειδωτικό πρωτόκολλο έχει επίσης βρει εφαρμογή και στη σύνθεση τετραϋδροφουρανυλο-παραγώγων όταν στη θέση της αμινοομάδας βρίσκεται ένα υδροξύλιο. Είναι γνωστή επίσης, η εναντιοεκλεκτική σύνθεση βινυλο πυρρολιδινών, καταλυόμενη από σύμπλοκα του ιριδίου⁷⁰ τα οποία βρίσκονται στην ενεργή τους μορφή όταν αναμιχθούν με τους κατάλληλους φωσφοραμιδίτες (Σχήμα 3.2.4).



Σχήμα 3.2.3. Στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών με χρήση οσμίου ως καταλύτη.

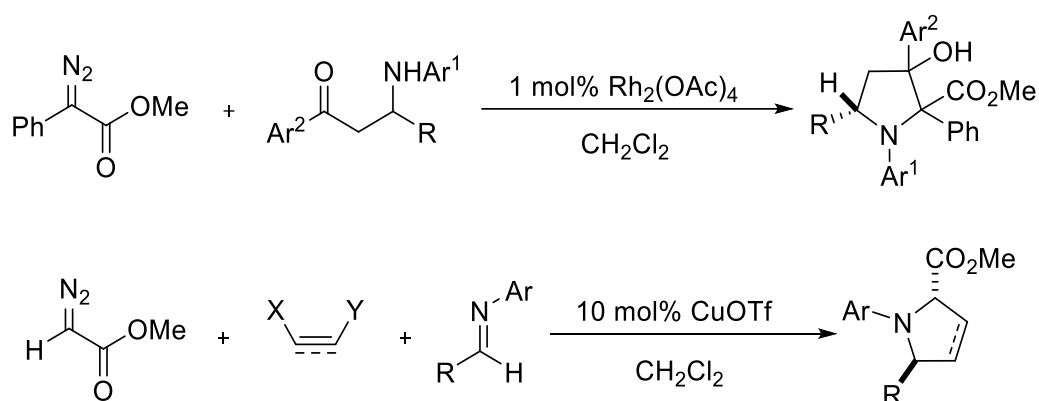


Σχήμα 3.2.4. Στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών με χρήση ιριδίου ως καταλύτη.

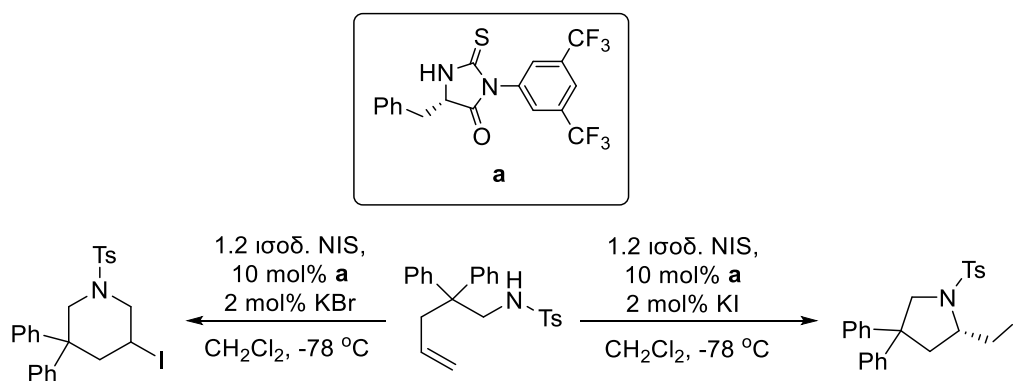
Ακόμα, έχει αναφερθεί η χρήση α -διαζω εστέρων στη σύνθεση δι- και τρι-υποκατεστημένων πυρρολιδινών σε δύο περιπτώσεις. Στην πρώτη, συμμετέχει σε μία τύπου-αλδολική αντίδραση με β -άρυλο β -αμινοκετόνες με χρήση ροδίου ως καταλύτη,⁷¹ ενώ στη δεύτερη σε μία αντίδραση τριών

συστατικών, μίας ιμίνης, ενός α -διαζω εστέρα και ενός αλκενίου ή αλκινίου.⁷² Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης απαιτείται καταλυτική ποσότητα μονοσθενούς χαλκού (I) (Σχήμα 3.2.5).

Όπως είδαμε με τις ινδολίνες (Σχήμα 3.1.2), έτσι και οι πυρρολιδίνες μπορούν να προκύψουν στερεοεκλεκτικά μέσω ενδομοριακής ιωδοαμίνωσης αλκενίων με τη χρήση *N*-ιωδοσουκινιμιδίου ως πηγή ιωδίου και χειρόμορφης κυκλικής θειουρίας.⁷³ Μάλιστα, φαίνεται ότι μπορεί να ελεγχθεί και η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης, ανάλογα με ποιο ανόργανο πρόσθετο θα χρησιμοποιηθεί και να σχηματισθούν οι αντίστοιχες υποκατεστημένες πιπεριδίνες (Σχήμα 3.2.6).



Σχήμα 3.2.5. Σύνθεση πυρρολιδινών μέσω α -διαζω εστέρων.

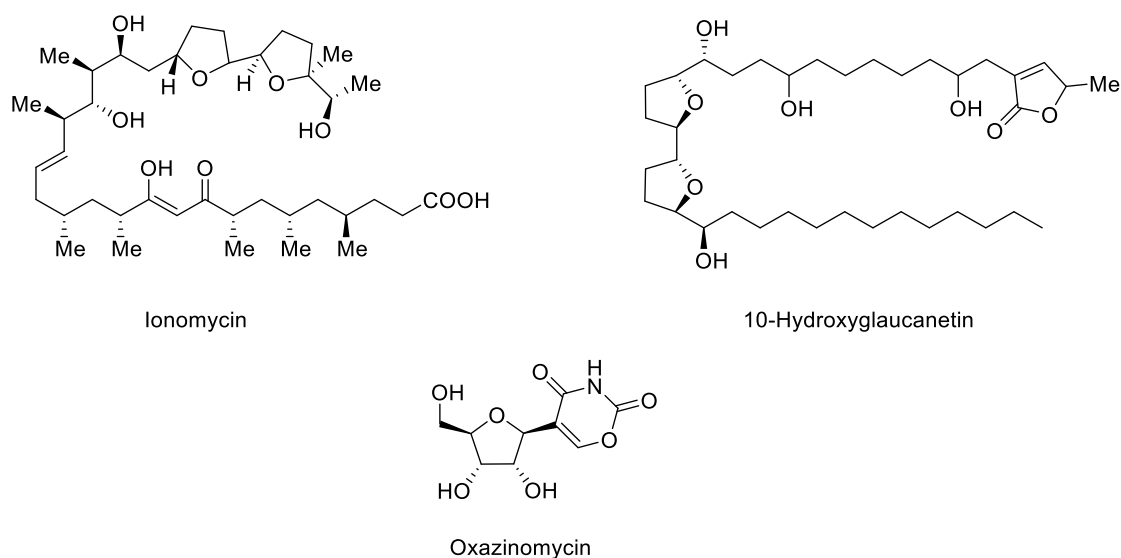


Σχήμα 3.2.6. Αλλαγή της τοποεκλεκτικότητας με τη χρήση διαφορετικού προσθέτου.

3.3 Τετραϋδροφουράνια

Τα τετραϋδροφουράνια, κυρίως τα 2,5-διυποκατεστημένα, αποτελούν δομικά τμήματα πολλών φυσικών προϊόντων. Για παράδειγμα ως πολυαιθέρες σε

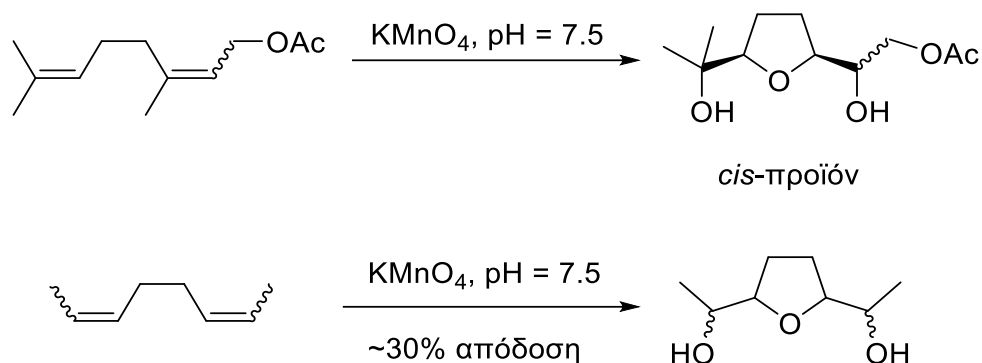
αντιβιοτικά, στις ακετογενίνες, όπως και σε C-γλυκοζίτες. Στο Σχήμα 3.3.1 απεικονίζεται η δομή του αντιβιοτικού ionomycin⁷⁴, η δομή της 10-υδροξυγλαουκανετίνης (10-hydroxyglaucanetin),⁷⁵ μιας ακετογενίνης με αντικαρκινική δράση και του C-γλυκοζίτη οξαζινομυκίνη⁷⁶ (oxazinomycin). Αξίζει να αναφερθεί ότι η οξαζινομυκίνη ανήκει στην ειδική κατηγορία των C-νουκλεοζιτών που έχουν χαρακτηριστεί ότι έχουν αντιβακτηριακή, αντιική και αντικαρκινική δράση. Η παρασκευή τέτοιων ενώσεων, λόγω της σημασίας τους σε πολλές βιολογικές διεργασίες, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητικών ομάδων εδώ και αρκετά χρόνια. Ως εκ τούτου, έχουν εμφανισθεί άφθονες αναφορές στην βιβλιογραφία με πολυάριθμες προσεγγίσεις για τη σύνθεση μονο- ή πολυ- τετραϋδροφουρανυλο-σκελετικών δομών.



Σχήμα 3.3.1. Παραδείγματα φυσικών προϊόντων με τετραϋδροφουρανυλο-σκελετική δομή.

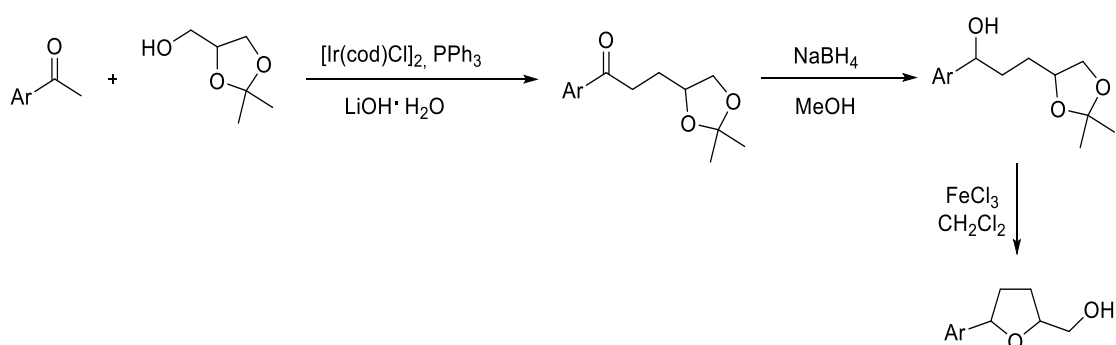
Αρκετά πριν την περίοδο που εμφανίστηκαν οι πρώτες αναφορές ολικής σύνθεσης βιοδραστικών μορίων που φέρουν τετραϋδροφουρανικούς δακτυλίους, οι Klein και Rojahn⁷⁷ δημοσίευσαν μία οξειδωτική κυκλοποίηση 1,5-διενίων με χρήση υπερμαγγανικού καλίου ως οξειδωτικού σε ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον (Σχήμα 3.3.2). Εκμεταλλευόμενοι το γεγονός ότι κάτω από αυτές τις συνθήκες αποκλειστικό κυκλοποιημένο ήταν το *cis* στερεοϊσομερές, ο Walba και οι συνεργάτες⁷⁸ του ανέπτυξαν τη μέθοδο και παρατήρησαν ότι ανάλογα με τη στερεοχημεία των διενίων παραλάμβαναν

διαφορετικό κύριο στερεοϊσομερές με υψηλή εκλεκτικότητα (~97%), ενώ την ίδια περίοδο η ερευνητική ομάδα του Baldwin έκανε μελέτη του μηχανισμού της αντίδρασης μέσω $^1\text{H-NMR}$ κάνοντας χρήση δευτεριομένων 1,5-διενίων.⁷⁹



Σχήμα 3.3.2. Στερεοειδική οξειδωτική κυκλοποίηση 1,5-διενίων.

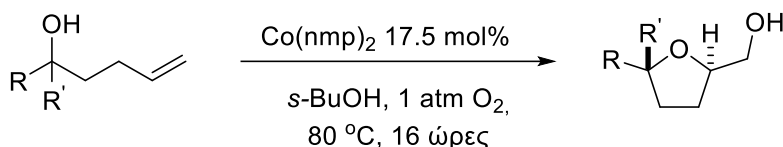
Μια πρόσφατη συνθετική μέθοδος⁸⁰ τριών βημάτων οδηγεί στο σχηματισμό 2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων. Ξεκινώντας από τον σχηματισμό δεσμού άνθρακα-άνθρακα μέσω α-αλκυλίωσης της ακετοφαινόνης με την σολκετάλη με τη βοήθεια συμπλόκου του ιριδίου και μετέπειτα αναγωγή και αποπροστασία της ακετάλης σχηματίζεται το κυκλοποιημένο προϊόν (Σχήμα 3.3.3). Σε μία ακόμα πιο πρόσφατη αναφορά της βιβλιογραφίας, παρουσιάζεται η οξειδωτική κυκλοποίηση τριτοταγών πεντενολών με χρήση συμπλόκου το κοβαλτίου που οδηγεί στο σχηματισμό 2,5,5-τριυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων (Σχήμα 3.3.4).⁸¹



Σχήμα 3.3.3. Σύνθεση 2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων μέσω ακετάλης.

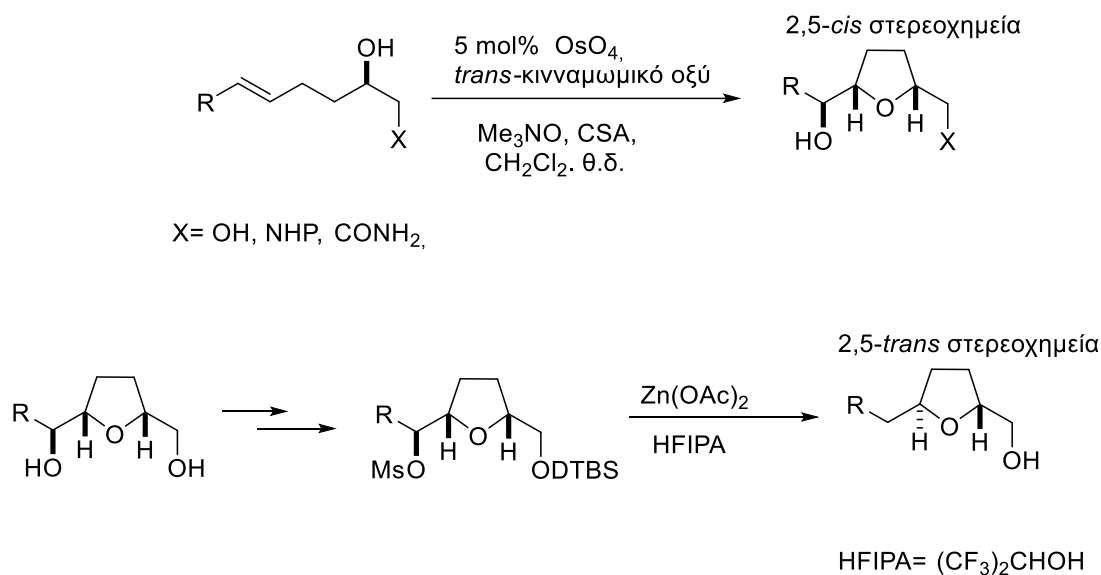
Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα (Σχήμα 3.2.3), η χρήση καταλυτικής ποσότητας οσμίου ως οξειδωτικού έχει βρει εφαρμογή, τόσο στη στερεοεκλεκτική σύνθεση πυρρολιδινών, όσο και στην σύνθεση *cis*-2,5-διυποκατεστημένων

τετραϋδροφουρανίων, μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης αλκενίων.⁶⁹ Σε μια προσπάθεια να διευρύνει τη μελέτη της, η ίδια ερευνητική ομάδα, ανέπτυξε μία μέθοδο μετασχηματισμού των *cis*-2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων στα αντίστοιχα *trans*,⁸² λόγω του ότι τα αντίστοιχα *trans* συναντώνται συχνά σε φυσικά προϊόντα (Σχήμα 3.3.5).



Σχήμα 3.3.4. Οξειδωτική κυκλοποίηση τριτοταγών πεντενολών.

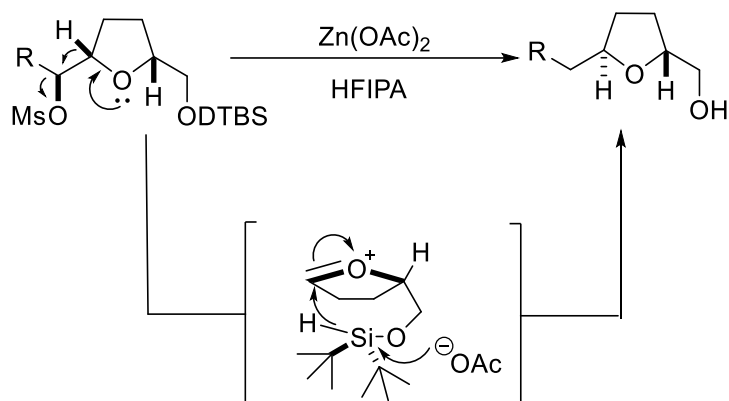
Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο μηχανισμός που προτείνεται, καθώς το νέο στερεοϊσομερές προκύπτει μέσω ενδιάμεσου οξωνίου και διπλής μετάθεσης υδριδίου όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.3.6. Σε μία ακόμα μέθοδο που έχει βρει εφαρμογή τόσο στη σύνθεση πυρρολιδινών (Σχήμα 3.2.3), όσο και τετραϋδροφουρανίων, α -διαζω εστέρες αντιδρούν με β -υδρόξυ ακετοφαινόνες για να σχηματίσουν τριυποκατεστημένα τετραϋδροφουράνια (Σχήμα 3.3.7).⁷¹



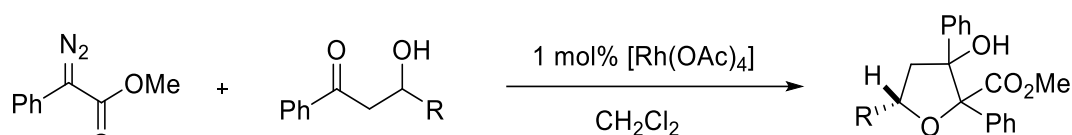
Σχήμα 3.3.5. Στερεοεκλεκτικές συνθέσεις 2,5-διυποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων.

Είναι επίσης γνωστή η στερεοεκλεκτική σύνθεση σίλυλο υποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης βίνυλο σιλανίων που φέρουν ένα υδροξύλιο, με τη χρήση οξέος Lewis, όπως το τετράχλωρο τιτάνιο ή ακόμα και οργανικού οξέος όπως το *para*-τολουόλο-σουλφονικό οξύ χωρίς

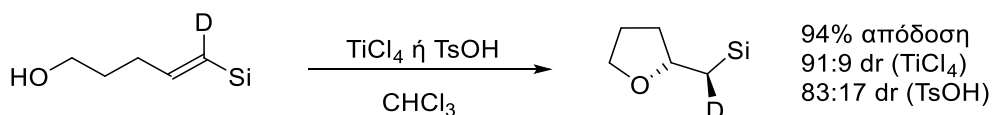
να επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης (Σχήμα 3.3.8).⁸³ Αν το υπόστρωμα φέρει αμινοομάδα αντί για υδροξυλομάδα, τότε οδηγούμαστε στον σχηματισμό αντίστοιχων πυρρολιδινών.



Σχήμα 3.3.6. Προτεινόμενος μηχανισμός ενδομοριακής μετάθεσης υδριδίου.



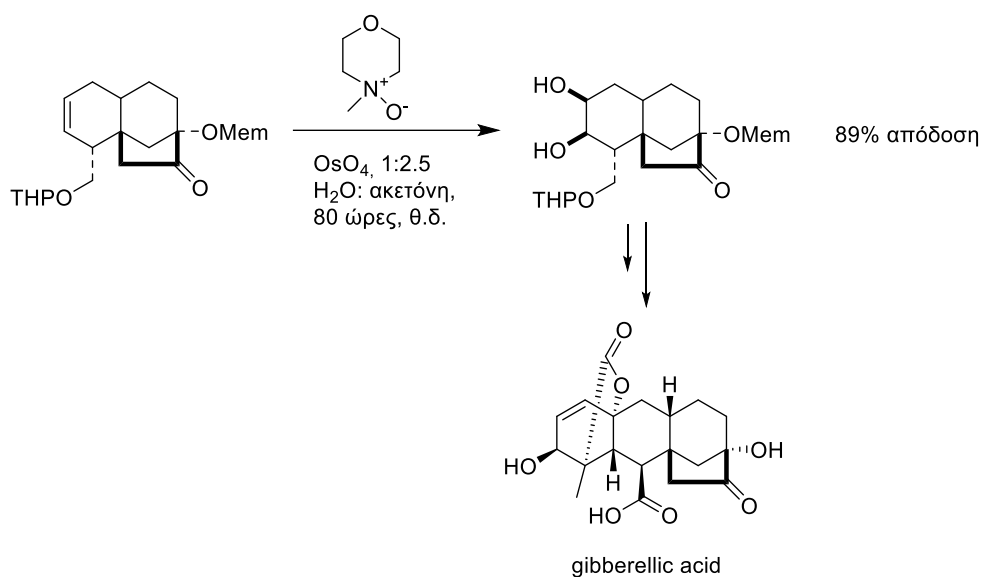
Σχήμα 3.3.7. Σύνθεση τετραϋδροφουρανίων μέσω α -διαζω εστέρων.



Σχήμα 3.3.8. Στερεοεκλεκτική σύνθεση σίλυλο υποκατεστημένων τετραϋδροφουρανίων.

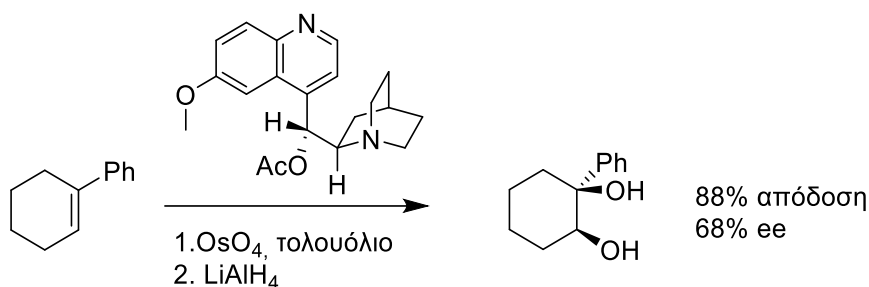
3.4 Διυδροξυλίωση ολεφινών

Οι τριόλες και γενικότερα οι πολυαλκοόλες είναι γνωστές ως ενδιάμεσα προϊόντα για τη σύνθεση κυκλικών ενώσεων. Ο πιο κοινός τρόπος εμφάνισης υδροξυλίων σε ένα οργανικό υπόστρωμα είναι με *συν*-διυδροξυλίωση ενός αλκενίου με τη χρήση οσμίου ως καταλύτη παρουσία διαφόρων οξειδωτικών πρόσθετων όπως χλωρικά άλατα, TBHP και *N*-οξείδια όπως είδαμε νωρίτερα. Σε ένα από τα παραδείγματα της βιβλιογραφίας συναντάται η διυδροξυλίωση μίας ολεφίνης, που τελικά οδηγεί στη σύνθεση του γκιμπερελλικού οξέος, μίας ορμόνης που συναντάται σε φυτά και μύκητες (Σχήμα 3.4.1).⁸⁴



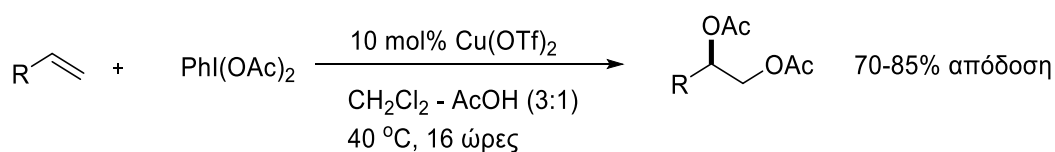
Σχήμα 3.4.1. Συν-διυδροξυλίωση παρουσία *N*-οξειδίου.

Πιο διαδεδομένη μέθοδος διυδροξυλίωσης ολεφινών αποτελεί η ασύμμετρη εκδοχή της η οποία ξεκίνησε με τη χρήση οσμίου ως καταλύτη παρουσία χειρόμορφων προσθέτων από τον Sharpless (Σχήμα 3.4.2).⁸⁵



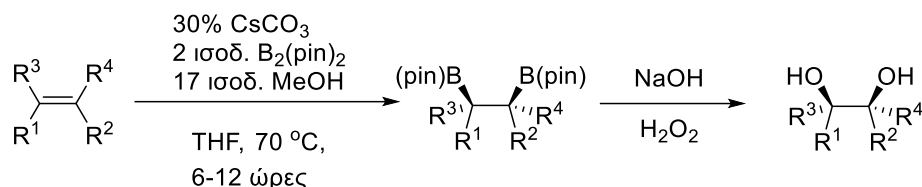
Σχήμα 3.4.2. Ασύμμετρη διυδροξυλίωση παρουσία χειρόμορφου προσθέτου.

Στη συνέχεια, ακολούθησαν αρκετές αναφορές όπου η κατάλυση της διυδροξυλίωσης επιτυγχανόταν με μέταλλα μεταπτώσεως όπως το παλλάδιο, ο σίδηρος, το ρουθίνιο, το μαγνήσιο και ο χαλκός, με τον τελευταίο να καταλύει την διακετοξυλίωση αρωματικών και αλειφατικών ολεφινών σε μια από τις πιο πρόσφατες αναφορές σε αυτή την κατηγορία (Σχήμα 3.4.3).⁸⁶



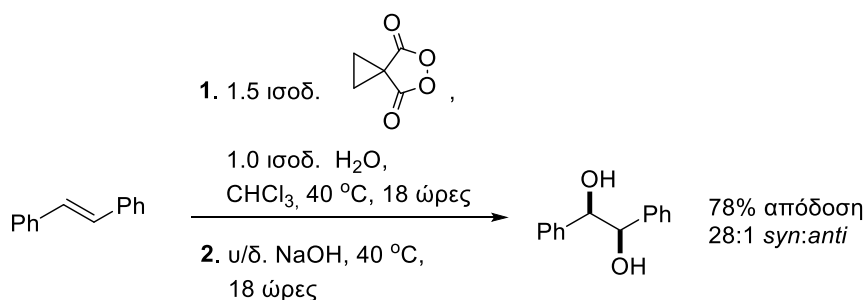
Σχήμα 3.4.3. Διακετοξυλίωση ολεφινών με χρήση χαλκού ως καταλύτη.

Σε μία άλλη μέθοδο, προκύπτει στερεοεκλεκτικός σχηματισμός διόλης από ένα αλκένιο το οποίο έχει υποστεί εναντιοεκλεκτική διβορίωση και μετέπειτα αλκαλική οξειδωση (Σχήμα 3.4.4).⁸⁷ Πέρα από τη χρήση μετάλλων για την κατάλυση της υδροξυλίωσης αλκενίων, έχουν εμφανιστεί ορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία που τα μέταλλα έχουν αντικατασταθεί από οργανικές ενώσεις.



Σχήμα 3.4.4. Στερεοεκλεκτική υδροβορίωση ακολουθούμενη από αλκαλική οξειδωση.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οξείδωση αλκενίων με χρήση μηλονόυλο υπεροξειδίου ως οξειδωτικό⁸⁸ σχηματίζοντας ως προϊόντα διόλες, με κύρια τα *syn*-στερεοϊσομερή τους (Σχήμα 3.4.5), ενώ έχει βρεθεί ότι η χρήση υπερφθορο-*tert*-βουτανόλης ως επιπρόσθετου διαλύτη βελτιστοποιεί την απόδοση της αντίδρασης.⁸⁹

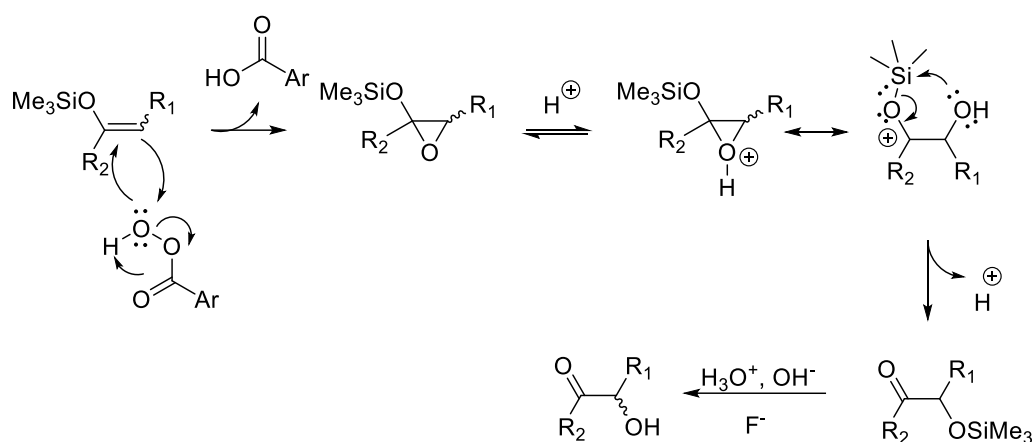


Σχήμα 3.4.5. Οξείδωση αλκενίου με χρήση μηλονόυλο υπεροξειδίου ως οξειδωτικό.

3.5 Οξείδωση Rubottom

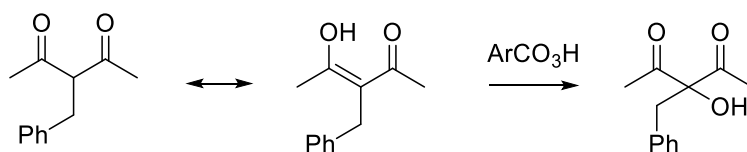
Η οξείδωση Rubottom είναι μια χρήσιμη, υψηλής απόδοσης χημική αντίδραση που λαμβάνει χώρα μεταξύ σίλυλο ενολικών αιθέρων και υπεροξέων δίνοντας την αντίστοιχη α-υδρόξυ καρβονυλική ένωση. Το 1974, τρεις ανεξάρτητες ομάδες μελέτησαν την αντίδραση που είναι γνωστή ως οξείδωση Rubottom. Ο

Brook,⁹⁰ ήταν ο πρώτος που προτείνει τον μηχανισμό της αντίδρασης, ακολουθεί ο Hassner⁹¹ και ο Rubottom,⁹² ο οποίος δίνοντας επιπλέον στοιχεία προτείνει τον τελικό μηχανισμό της αντίδρασης. Αρχικά, οξειδώνεται ο σίλυλο ενολικός αιθέρας με το υπεροξύ προς σχηματισμό ενός ενδιαμέσου εποξειδίου. Η αντίδραση καταλύεται από ένα οξύ το οποίο προκαλεί διάνοιξη του δακτυλίου και σχηματισμό ενός ιόντος οξοκαρβενίου. Ακολουθεί μια αναδιάταξη, η οποία δίνει ως προϊόν μία α-σιλυλόξυ καρβονυλική ένωση που μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε α-υδρόξυ καρβονυλική ένωση παρουσία οξέος, βάσης, ή μιας πηγής φθορίου (Σχήμα 3.5.1).



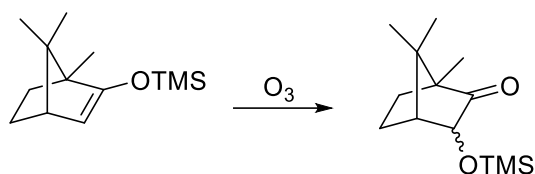
Σχήμα 3.5.1. Μηχανισμός οξειδωσης Rubottom.

Από τη δεκαετία του 1930, ήταν ήδη γνωστό ότι οι ενολικές β-καρβονυλικές ενώσεις μπορούσαν να αντιδράσουν με υπεροξέα, αν και δεν είχε αποσαφηνιστεί μέχρι το 1950, ότι οι α-υδρόξυ ενώσεις β-δικαρβονυλίου ήταν στην πραγματικότητα το προϊόν της αντίδρασης (Σχήμα 3.5.2).⁹³



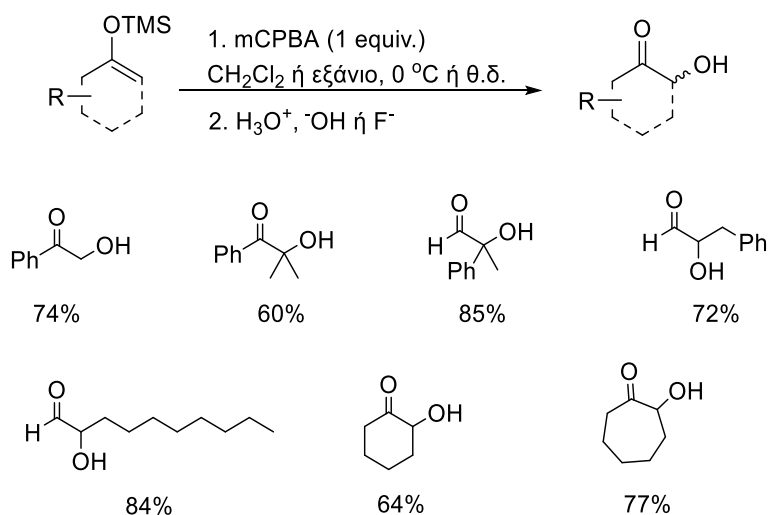
Σχήμα 3.5.2. Σχηματισμός α-υδρόξυ ενώσεων β-δικαρβονυλίου.

Το 1974, ο Heathcock δημοσίευσε μια μελέτη σύμφωνα με την οποία ο σίλυλο ενολικός αιθέρας αντιδρά με όζον και δίνει ένα προϊόν α-υποκατεστημένης καρβονυλικής ένωσης, μέσω οξειδωτικής διάσπασης, όπου παρατηρήθηκε αναδιάταξη της σίλυλο ομάδας ως παράπλευρη αντίδραση στην περίπτωση ενός δικυκλικού συστήματος (Σχήμα 3.5.3).⁹⁴



Σχήμα 3.5.3. Αναδιάταξη σίλυλο ομάδας.

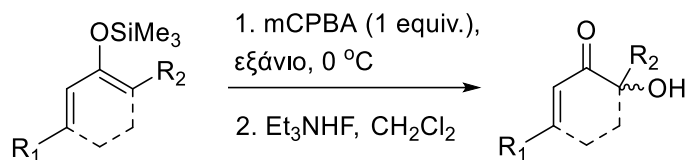
Αξίζει να σημειωθεί ότι η αντίδραση Rubottom προχωρά σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες και η θέρμανση πέρα από τη θερμοκρασία δωματίου δεν είναι απαραίτητη. Οι χαμηλές θερμοκρασίες επιτρέπουν στις πρότυπες συνθήκες οξείδωσης Rubottom να είναι αρκετά επιδεκτικές σε μια ποικιλία ευαίσθητων μετασχηματισμών κάτι που την καθιστά ιδανική για την σύνθεση ενώσεων. Σίλυλο ενολικά αιθερικά υποστρώματα μπορούν να παρασκευασθούν τοποεκλεκτικά από κετόνες ή αλδεΐδες με θερμοδυναμικό ή κινητικό έλεγχο στην ενολοποίηση πριν την ένωση με την επιθυμητή πηγή οργανοπυριτίου.⁹³ Όπως απεικονίζεται από τα παραδείγματα παρακάτω, οι σίλυλο ενολικοί αιθέρες μπορούν να απομονωθούν πριν από την έκθεση στις συνθήκες αντίδρασης, ή μπορούν να υποβληθούν αμέσως σε οξείδωση χωρίς απομόνωση (Σχήμα 3.5.4).⁹⁰⁻⁹²



Σχήμα 3.5.4 Προϊόντα οξείδωσης Rubottom.

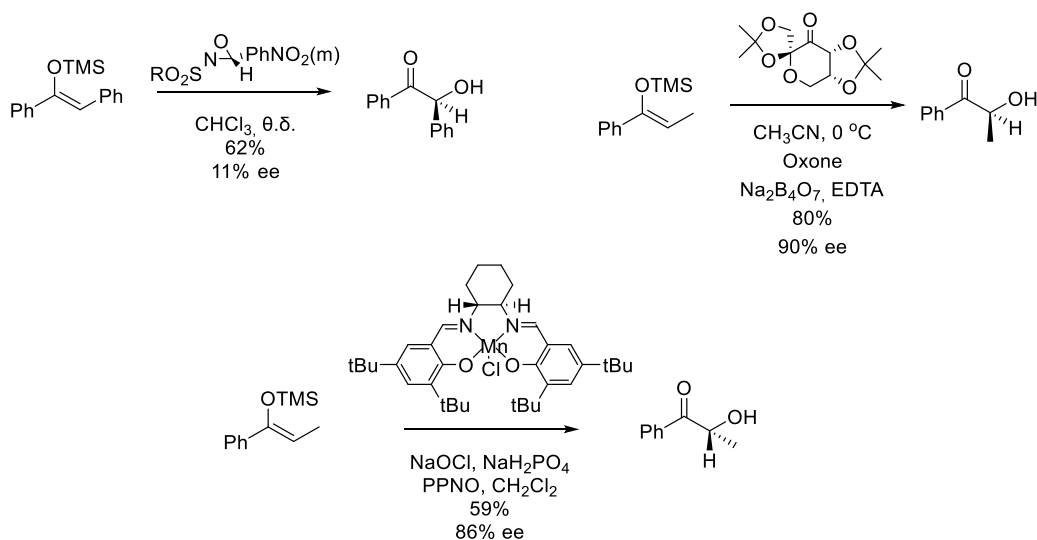
Το 1978, ο Rubottom έδειξε ότι σιλοξυ-1,3-διένια, που προέρχονται από κυκλικές ή μη κυκλικές ενόνες θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για την οξείδωση Rubottom και να δώσουν α-υδρόξυ ενόνες.

Αυτά τα υποστρώματα δίνουν μόνο ένα τοποϊσομερές στις συνθήκες της αντίδρασης, λόγω της πλούσιας σε ηλεκτρόνια φύσης του π-δεσμού του σίλυλο ενολικού ενδιαμέσου (Σχήμα 3.5.5).⁹⁵



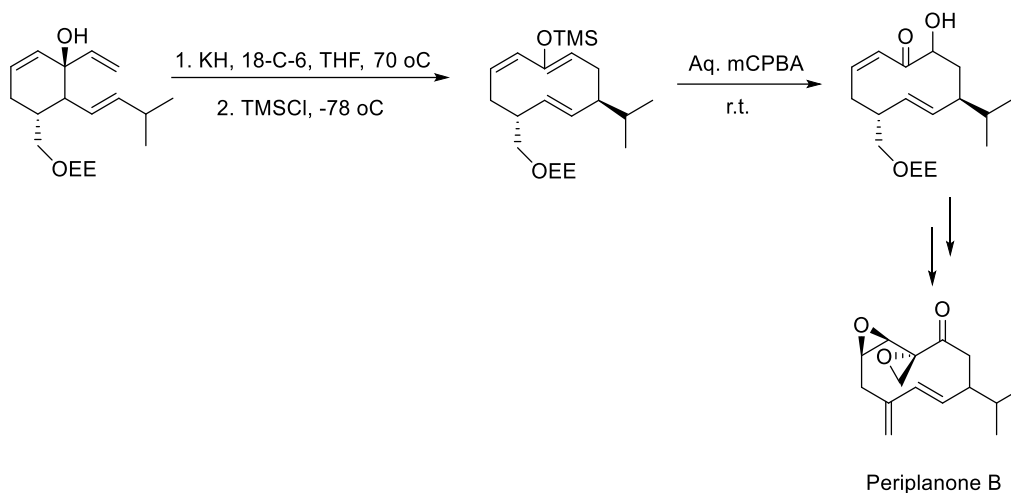
Σχήμα 3.5.5. Σχηματισμός α-υδρόξυ ενονών.

Το πρώτο παράδειγμα μιας εναντιοεκλεκτικής οξειδωσης Rubottom δημοσιεύθηκε από τον Davis⁹⁶ το 1987, στο οποίο η χειρόμορφη οξαζιριδίνη έδωσε καλές αποδόσεις, αλλά μέτριες εναντιομερικές περισσειες. Οι ομάδες των Shi⁹⁷ και Adam⁹⁸ δημοσίευσαν μια εναντιοεκλεκτική παραλλαγή της οξειδωσης Rubottom το 1998, χρησιμοποιώντας την χειρόμορφη κετόνη του Shi παρουσία οξόνης για να δώσει α-υδρόξυ κετόνες σε υψηλή απόδοση και υψηλή εναντιομερική περίσσεια. Η ομάδα του Adam δημοσίευσε ακόμα μία μελέτη το 1998 χρησιμοποιώντας σύμπλοκα μαγγανίου (III) παρουσία του NaOCl ως οξειδωτικό και του *N*-οξειδίου της 4-φαινυλοπυριδίνης ως οξειδωτικό πρόσθετο.⁹⁹ Η συγκεκριμένη μεθοδολογία έδωσε επίσης υψηλές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες για τον σχηματισμό σίλυλο ενολικών αιθέρων, καθώς επίσης και σίλυλο παραγώγων που προέρχονται από εστέρες (Σχήμα 3.5.6).



Σχήμα 3.5.6. Παραδείγματα Οξειδωσης Rubottom.

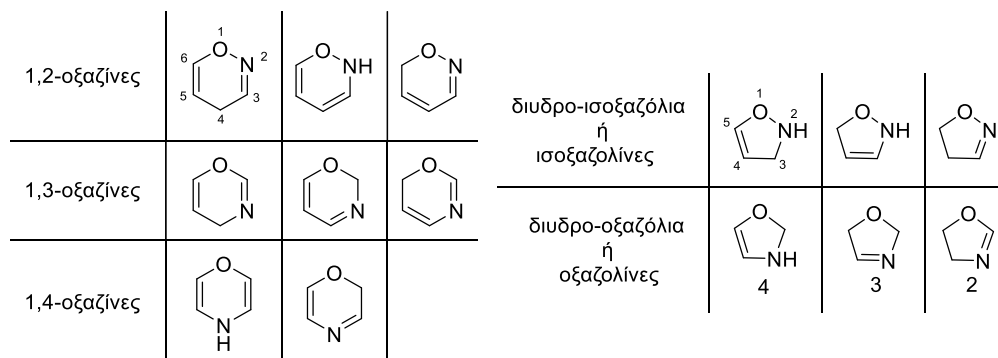
Αρκετά παραδείγματα βιοδραστικών ενώσεων που κατά τη σύνθεσή τους έλαβε χώρα η οξείδωση Rubottom παρατίθενται βιβλιογραφικά. Η Περιπλανόνη Β (Periplanone B) είναι μια δραστική φερομόνη που απομονώθηκε το 1952 (Σχήμα 3.5.7).¹⁰⁰



Σχήμα 3.5.7. Σύνθεση της Periplanone B.

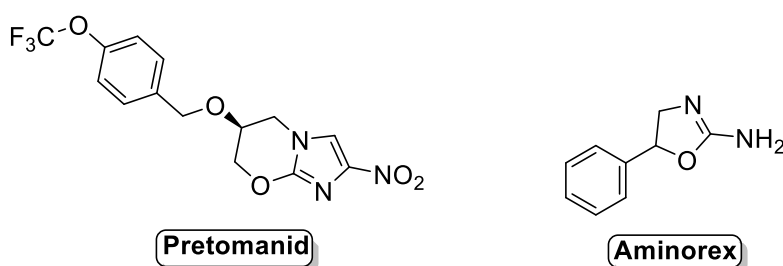
3.6 Ετεροκυκλικά συστήματα διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών

Τόσο οι οξαζίνες όσο και οι οξαζολίνες, ανήκουν στην γενική κατηγορία των ακόρεστων ετεροκυκλικών οργανικών ενώσεων. Συγκεκριμένα, οι οξαζίνες είναι εξαμελείς ακόρεστοι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι με δύο διπλούς δεσμούς που περιέχουν ως ετεροάτομα στον δακτύλιο άζωτο και οξυγόνο σε διάφορες θέσεις το ένα ως προς το άλλο και έτσι απαντώνται σε διάφορα συντακτικά ισομερή (Σχήμα 3.6.1).



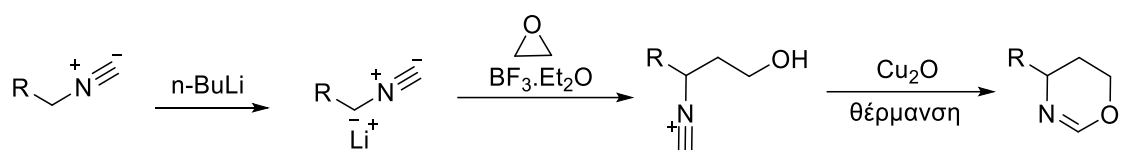
Σχήμα 3.6.1. Συντακτικά ισομερή οξαζινών και οξαζολινών.

Οι οξαζολίνες από την άλλη πλευρά είναι πενταμελείς ακόρεστοι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι με ένα διπλό δεσμό που και αυτοί περιέχουν άζωτο και οξυγόνο ως ετεροάτομα στον δακτύλιο. Και αυτές απαντώνται σε διάφορα συντακτικά ισομερή ανάλογα με την θέση των δύο ετεροατόμων στον δακτύλιο. Η σύνθεση τέτοιων υποστρωμάτων γίνεται με μία ποικιλία συνθετικών πορειών γεγονός που οφείλεται στο μεγάλο βιολογικό και φαρμακολογικό ενδιαφέρον τους, καθώς πολλές βιοδραστικές ενώσεις και φάρμακα περιέχουν δακτυλίους οξαζινών και οξαζολινών ή υδρογονωμένων παραγώγων τους στον κορμό τους (Σχήμα 3.6.2).



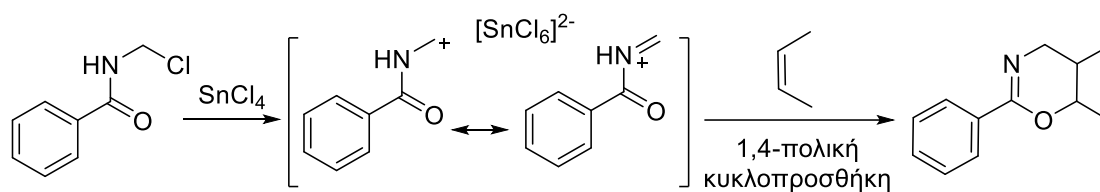
Σχήμα 3.6.2. Φάρμακα που έχουν στον σκελετό τους τους δακτυλίους της 1,3-οξαζίνης και του 2-οξαζολίου.

Για τα παράγωγα της διυδρο-1,2-οξαζίνης συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί διάφορες συνθετικές πορείες βιβλιογραφικά. Αρχικά, έχουμε την σύνθεση του υποστρώματος αυτού από την ενδομοριακή κυκλοποίηση μιας ισοκυανο-αλκοόλης, παρουσία οξειδίου του χαλκού (I) (Σχήμα 3.6.3).¹⁰¹

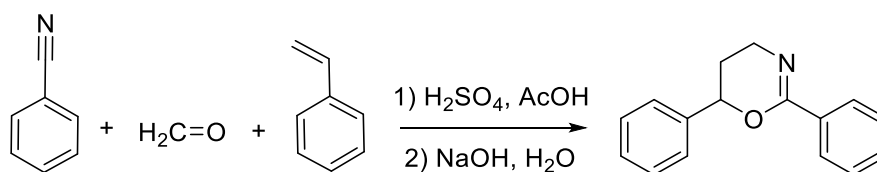


Σχήμα 3.6.3 Ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-ισοκυανο-1-αλκοόλης προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.

Ακολούθως, έχει αναφερθεί και η χρήση αντιδράσεων κυκλοπροσθήκης με την χρήση ολεφινικών υποστρωμάτων σε κατιοντικά αμιδικά υποστρώματα (Σχήμα 3.6.4).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Στο ίδιο μήκος κύματος, βιβλιογραφικά έχει αναφερθεί και η αντίδραση συμπύκνωσης φορμαλδεΐδης με νιτρίλια παρουσία οξέων, και την ακολουθούμενη κυκλοπροσθήκη ολεφινών στο προϊόν συμπύκνωσης (Σχήμα 3.6.5).¹⁰⁵

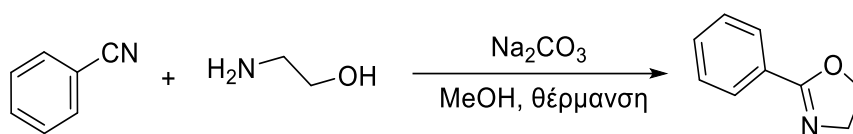


Σχήμα 3.6.4. 1,4-Πολική κυκλοπροσθήκη ολεφινών σε αμιδικά υποστρώματα προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.



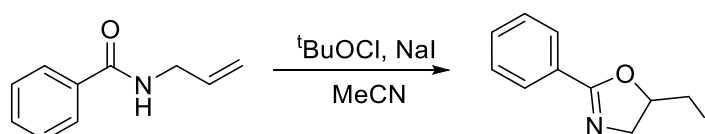
Σχήμα 3.6.5. Ενδομοριακή κυκλοποίηση 3-ισοκυανο-1-αλκοόλης προς σχηματισμό διυδρο-οξαζίνης.

Για τις οξαζολίνες από την άλλη μεριά, έχουμε αντίστοιχη ποικιλία βιβλιογραφικών συνθετικών πορειών. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι η αντίδραση μεταξύ ενός νιτριλίου και μίας β-αμινο-αλκοόλης παρουσία βάσης, οδηγεί σε ένα παράγωγο οξαζολίνης (Σχήμα 3.6.6).¹⁰⁶



Σχήμα 3.6.6. Συμπύκνωση β-αμινο-αλκοολών με νιτρίλια προς σχηματισμό οξαζολίου.

Ακόμα, είναι δυνατή η σύνθεση ιωδο-παραγώγου οξαζολίνης με χρήση *N*-άλλυλο βενζαμιδικών παραγώγων τα οποία υπό ήπιες συνθήκες και παρουσία του *in situ* σχηματιζόμενου ^tBuOI, υφίσταται μία ενδομοριακή κυκλοποίηση (Σχήμα 3.6.7).¹⁰⁷



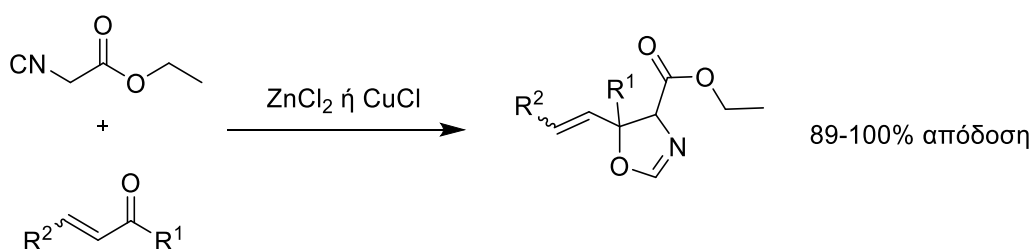
Σχήμα 3.6.7. Ενδομοριακή κυκλοποίηση αλλυλο-αμιδίων προς σχηματισμό ιωδο-παραγώγου οξαζολίνης.

Στην ίδια λογική, *N*-άλλυλο καρβοξαμίδια μετασχηματίζονται σε 2-οξαζολίνες και 2-θειαζολίνες, χρησιμοποιώντας διακετοξυ-ίωδο βενζόλιο (PIDA) ως ενεργοποιητή του διπλού δεσμού και TMS-αλογονίδια ως πηγή αλογόνου και ενεργοποιητών του αμιδικού δεσμού για την ενδομοριακή κυκλοποίηση του μορίου.¹⁰⁸



Σχήμα 3.6.8. Ενδομοριακή κυκλοποίηση αλλυλο-αμιδίων προς σχηματισμό αλογονο-παραγώγων οξαζολίου.

Με χρήση χλωριούχου χαλκού ή ψευδαργύρου, είναι εφικτό να σχηματιστούν βίνυλο παράγωγα οξαζολινών, σε καλές αποδόσεις, μέσω [3+2]-κυκλοπροσθήκης μίας α,β-ακόρεστης κετόνης και ενός α-ισονίτριλο εστέρα (Σχήμα 3.6.9).¹⁰⁹

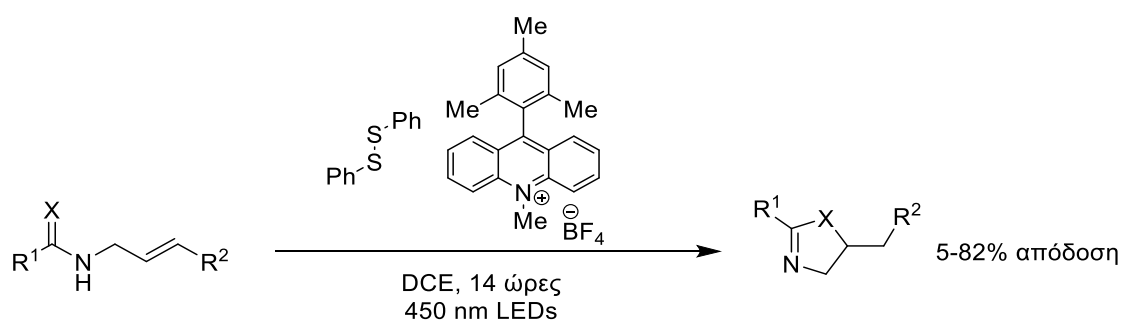


Σχήμα 3.6.9. Σύνθεση βίνυλο οξαζολινών μέσω [2+3]-κυκλοπροσθήκης.

Σε μία αρκετά πρόσφατη δημοσίευση¹¹⁰ παρουσιάζεται η σύνθεση 2-οξαζολινών και 2-θειαζολινών μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης αλλυλικών αμιδίων και θειοαμιδίων. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα κάτω από συνθηκές φωτοοξειδοαναγωγής με χρήση του κατάλληλου καταλύτη ενώ το κυκλοποιημένο προϊόν που προκύπτει φέρει πενταμελή ή εξαμελή δακτύλιο ανάλογα με την υποκατάσταση που φέρει το υπόστρωμα στο αλλυλικό του τμήμα (Σχήμα 3.6.10).

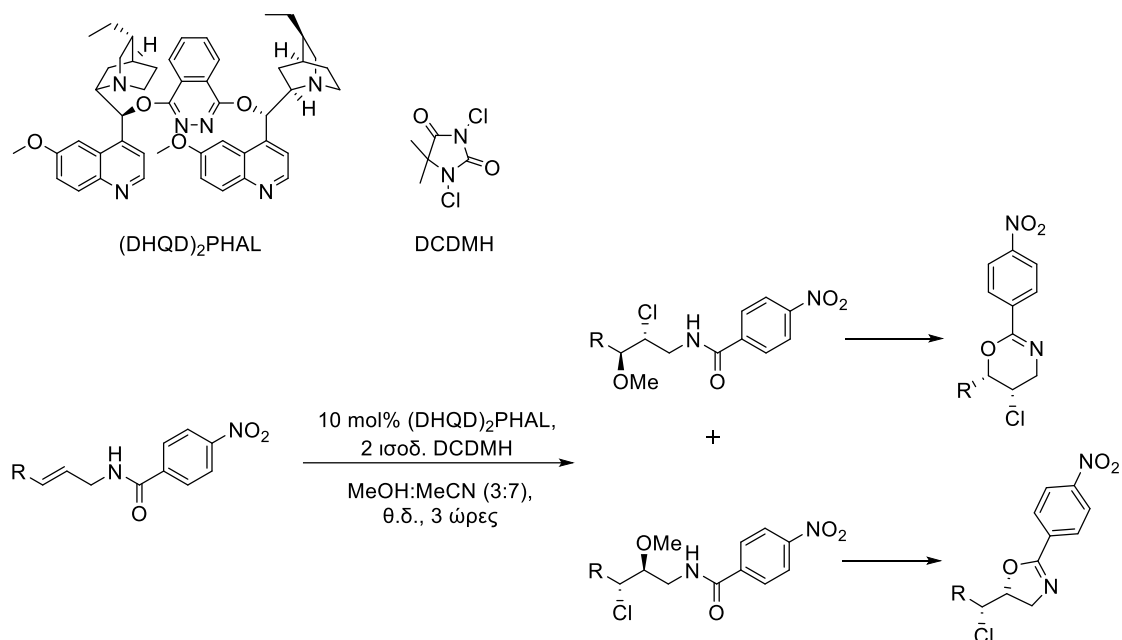
Τέλος, το 2015 δημοσιεύθηκε η αντίδραση αλογονοαιθεροποίησης που οδηγεί σε σχηματισμό 2-οξαζολινών και 1,2-διυδρο-οξαζινών μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης. Η χρήση ενός χειρόμορφου καταλύτη υδροκινιδίνης οδηγεί στον σχηματισμό των ενδιαμέσων προϊόντων σε υψηλή στερεοεκλεκτικότητα

και εναντιοεκλεκτικότητα επηρεάζοντας κατά ανάλογο τρόπο την εκλεκτικότητα στο στάδιο της κυκλοποίησης (Σχήμα 3.6.11).¹¹¹



X: O, S

Σχήμα 3.6.10. Σύνθεση 2-οξαζολινών και 2-θειαζολινών μέσω φωτοοξειδοαναγωγικής αντίδρασης.



Σχήμα 3.6.11. Σύνθεση 2-οξαζολινών και 2-θειαζολινών με χρήση χειρόμορφου οργανοκαταλύτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

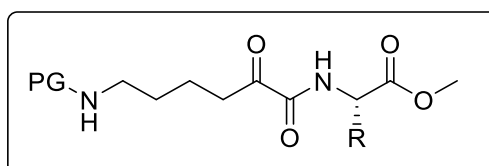
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι σαφές ότι η οργανοκαταλυτική οξειδωση μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη σύνθεση σημαντικών σκελετικών δομών στην Οργανική Σύνθεση, μέσω μίας μεθόδου αρκετά φιλικής προς το περιβάλλον και χαμηλού κόστους.

Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η μελέτη μετασχηματισμών που περιλαμβάνουν την οργανοκαταλυτική οξειδωση είτε ως μοναδική, είτε ως ενδιάμεση αντίδραση, και οδηγούν στον εκλεκτικό σχηματισμό προϊόντων, ανάλογα με τις συνθήκες ή την φύση των υποστρωμάτων. Πιο συγκεκριμένα σκοπός ήταν: α) η μελέτη της [2,3]-σιγματροπικής μετάθεσης Meisenheimer μέσω *N*-οξειδωσης τριτοταγών αλλυλικών αμινών, β) η εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την εκλεκτική οξειδωση της ανιλίνης σε διαζένιο ή νιτροβενζόλιο, γ) η σύνθεση ινδολινικών και πυρρολιδινικών παραγώγων μέσω εποξειδωσης διπλών δεσμών, δ) η σύνθεση τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων μέσω εποξειδωσης ομο-αλλυλικών αλκοολών, ε) η διυδροξυλίωση ολεφινών, στ) η εύρεση βέλτιστων συνθηκών σύνθεσης α-υδροξυ σιλυλο προστατευμένης ή ελεύθερης ακετοφαινόνης μέσω οξειδωσης σιλυλοενολοιθέρων, ζ) ο εκλεκτικός σχηματισμός 2-οξαζινών και διυδρο-οξαζολίων από *N*-αλλυλαμίδια, μέσω εποξειδωσης του διπλού δεσμού τους.

Ενας ακόμα στόχος υπήρξε η εύρεση μίας γενικής μεθόδου σύνθεσης 2-οξαμιδίων που φέρουν αμινοπροστατευμένο αμινοτελικό άκρο του γενικού τύπου:

2-οξαμίδια



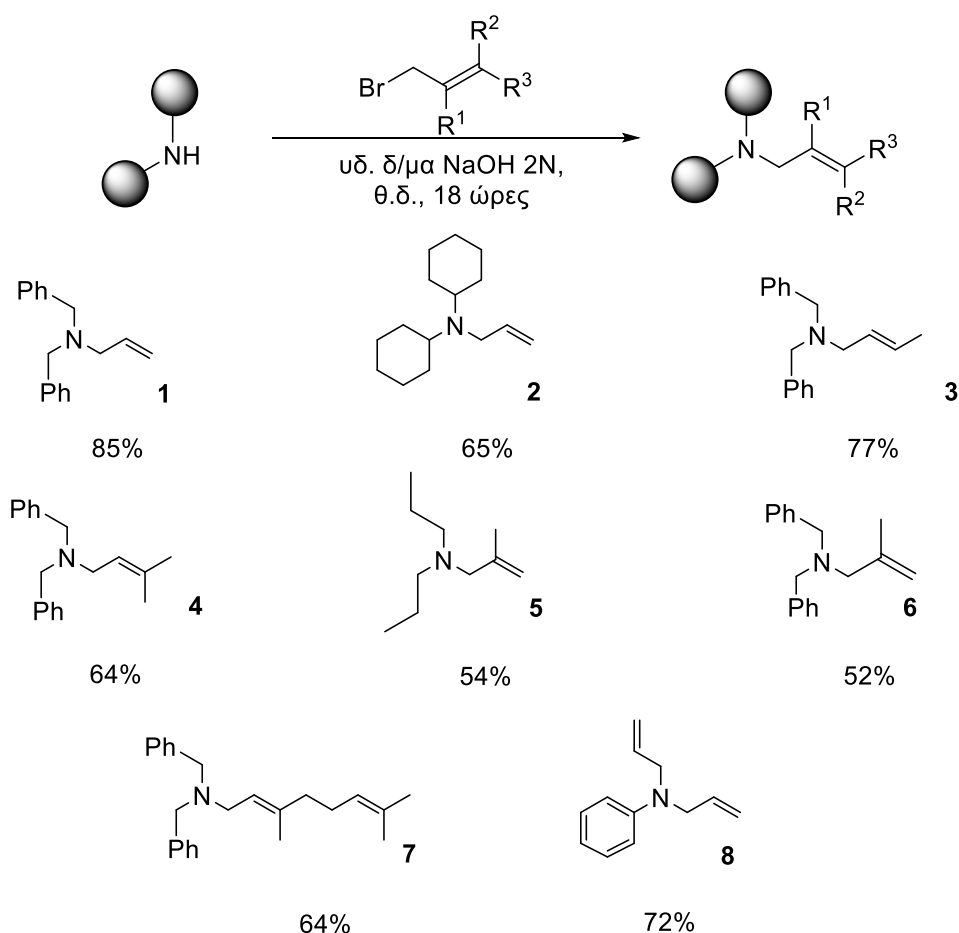
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ *N*-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ

5.1 Οργανοκαταλυτική οξείδωση τριτοταγών αλλυλικών αμινών ακολουθούμενη από [2,3]-σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer

5.1.1 Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών

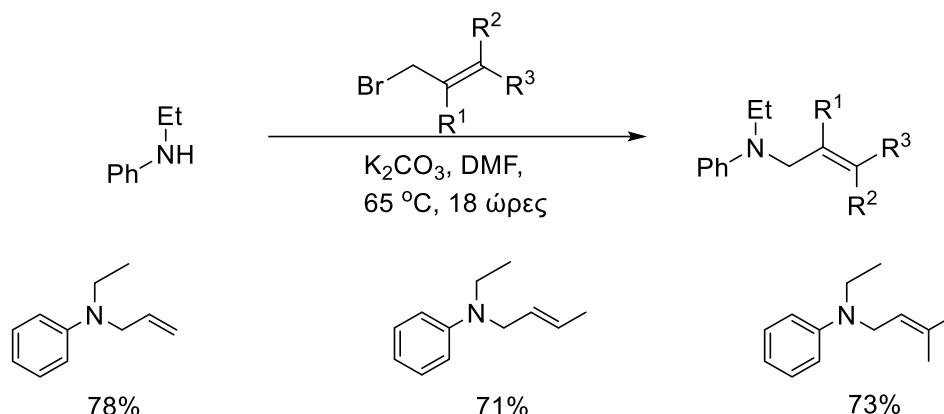
Για τη σύνθεση των τριτοταγών αλλυλικών αμινών χρησιμοποιήθηκαν τρεις γενικές συνθετικές πορείες. Σύμφωνα με την πρώτη πορεία, μια δευτεροταγής αμίνη αλκυλιώνεται σε βασικό υδατικό περιβάλλον μέσω S_N2 προσβολής σε αλλυλικό βρωμίδιο.



Σχήμα 5.1.1. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών μέσω *N*-αλκυλίωσης.

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά η αμίνη αναμιγνύεται με υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου ενώ στους 0 °C προστίθεται το αλλυλικό βρωμίδιο και η αντίδραση

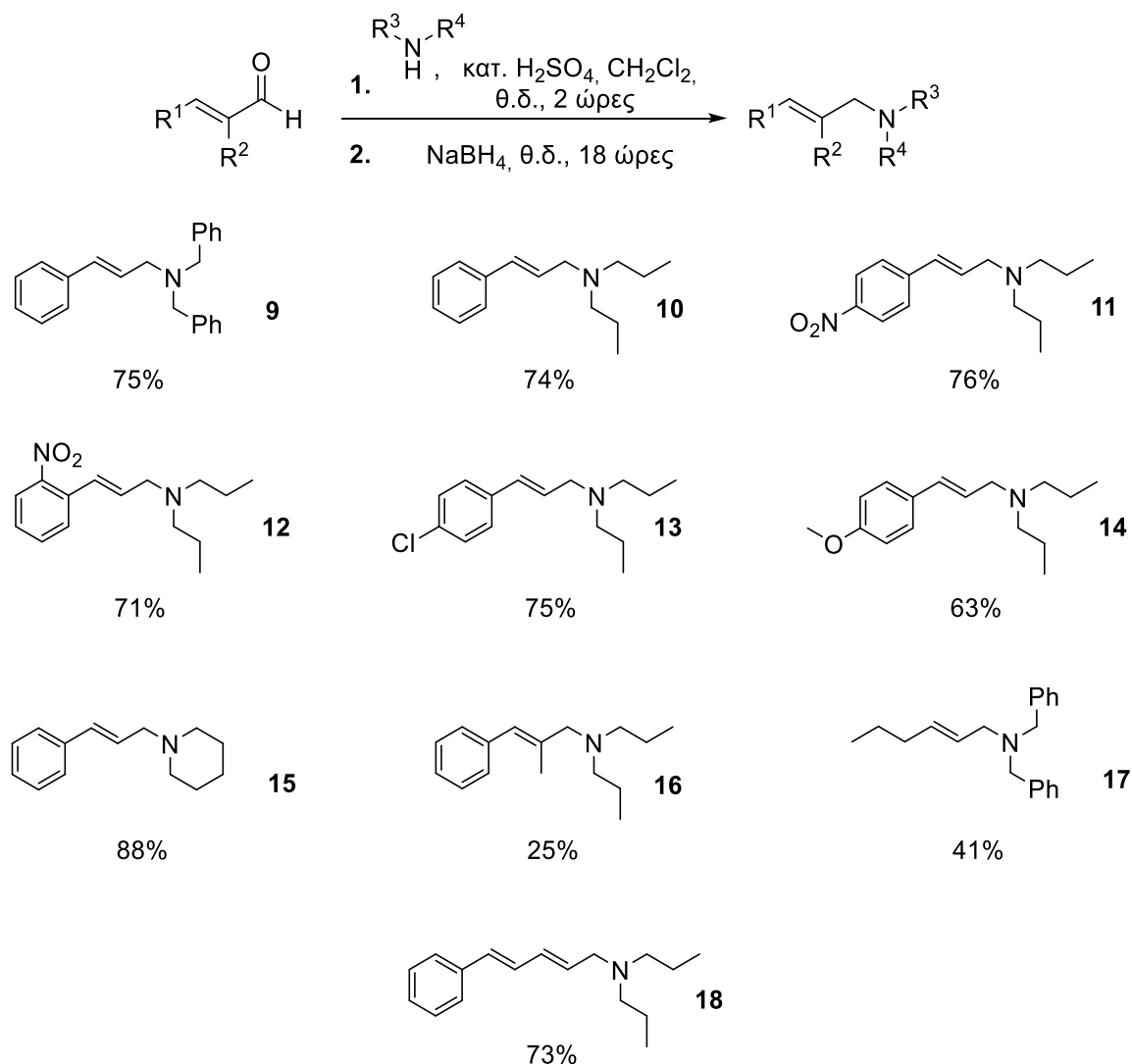
αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Κατ' αυτόν τον τρόπο συντέθηκαν αρκετές αλλυλικές τριτοταγείς αμίνες (ενώσεις **1-7**) οι οποίες απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης σε ικανοποιητικές ως υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 5.1.1). Για τη σύνθεση μιας τριτοταγούς αμίνης που φέρει δύο άλλυλο ομάδες (ένωση **8**) χρησιμοποιήθηκαν δύο ισοδύναμα του βρωμιδίου ώστε να γίνει η δι-αλκυλίωση σε μία πρωτοταγή αμίνη, όπως η ανιλίνη. Στη δεύτερη πορεία, τριτοταγείς αμίνες που φέρουν τρεις διαφορετικούς υποκαταστάτες συντέθηκαν από τον μεταδιδάκτορα Δημήτριο Λημνιό. Χρησιμοποιήθηκε η εμπορικά διαθέσιμη *N*-αιθύλο ανιλίνη, η οποία όταν αφεθεί στους 65 °C για 18 ώρες με ανθρακικό κάλιο, σε διαλύτη διμθυλοφορμαμίδιο και ένα αλλυλικό βρωμίδιο δίνει τις αντίστοιχες τριτοταγείς αμίνες (Σχήμα 5.1.2).



Σχήμα 5.1.2. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών με τρεις διαφορετικούς υποκαταστάτες.

Για να συντεθούν υποστρώματα που φέρουν αρωματικό σύστημα στο αλλυλικό τμήμα του μορίου, εφαρμόστηκε αναγωγική αμίνωση στην κινναμωμική αλδεύδη και σε άλλα εμπορικά διαθέσιμα αλδευδικά παράγωγά της, ενώ η χρήση μίας αλειφατικής α,β-ακόρεστης αλδεύδης όπως η (*E*)-2-εξανάλη οδηγεί στο σχηματισμό αλλυλικής αμίνης με μεγαλύτερη ανθρακική αλυσίδα (ένωση **17**). Αρχικά, μία δευτεροταγής αμίνη αναμιγνύεται με την αλδεύδη σε διχλωρομεθάνιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας θειικού οξέος για να ευνοηθεί ο σχηματισμός του ενδιάμεσου ιόντος ιμινίου. Ύστερα από 2 ώρες, προστίθεται βοροϋδρίδιο του νατρίου που ανάγει το ενδιάμεσο ιόν ιμινίου προς την αντίστοιχη αμίνη (Σχήμα 5.1.3, ενώσεις **9-18**). Για τη σύνθεση της ένωσης **18**, χρειάστηκε πρώτα να συντεθεί η αλδεύδη από την οποία

προέκυψε όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.1.4. Η ένωση **19** σχηματίστηκε μέσω οξείδωσης με διχρωμική πυριδίνη (PDC) από την αλκοόλη **20** σε 59% απόδοση.

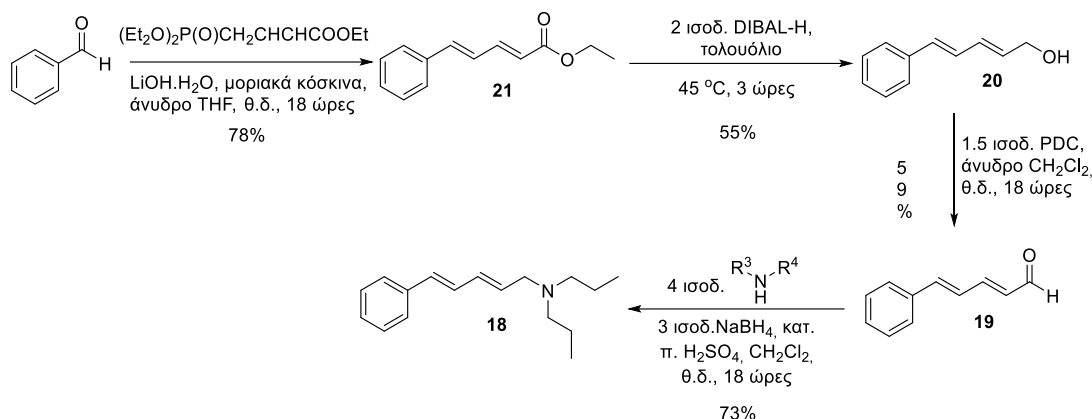


Σχήμα 5.1.3. Σύνθεση τριτοταγών αλλυλικών αμινών μέσω αναγωγικής αμίνωσης αλδεϋδών.

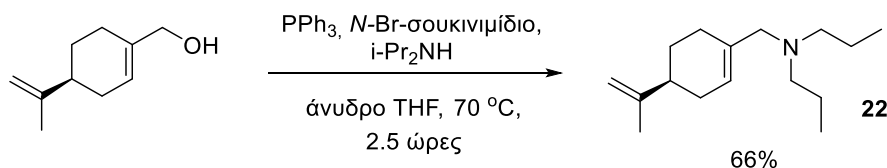
Η αλκοόλη προέρχεται από την αναγωγή του αντίστοιχου αιθυλεστέρα **21** με χρήση υδριδίου διισοβουτυλαργιλίου (DIBAL-H) ως αναγωγικό και απομονώθηκε σε 55% απόδοση, ενώ η ένωση **21** προέκυψε με αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons της βενζαλδεΐδης και του αντίστοιχου υλιδίου του φωσφόρου.

Για τη σύνθεση της ένωσης **22** χρειάστηκε να μετασχηματιστεί η εμπορικά διαθέσιμη (S)-περίλλυλο αλκοόλη στο αντίστοιχο βρωμίδιο με μία τροποποιημένη αντίδραση Appel, το οποίο αλκυλιώνει *in situ* την

διπροπυλαμίνη. Αρχικά, αναμιγνύεται η αλκοόλη με τριφαινυλοφωσφίνη και *N*-βρωμοσουκινιμίδιο σε άνυδρο THF ως διαλύτη και μετά από διάστημα 15 λεπτών προστίθεται η αμίνη. Έπειτα, το μίγμα θερμαίνεται στους 70 °C για 2.5 ώρες και το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται ύστερα από κατεργασία και χρωματογραφία στήλης σε 66% απόδοση (Σχήμα 5.1.5).



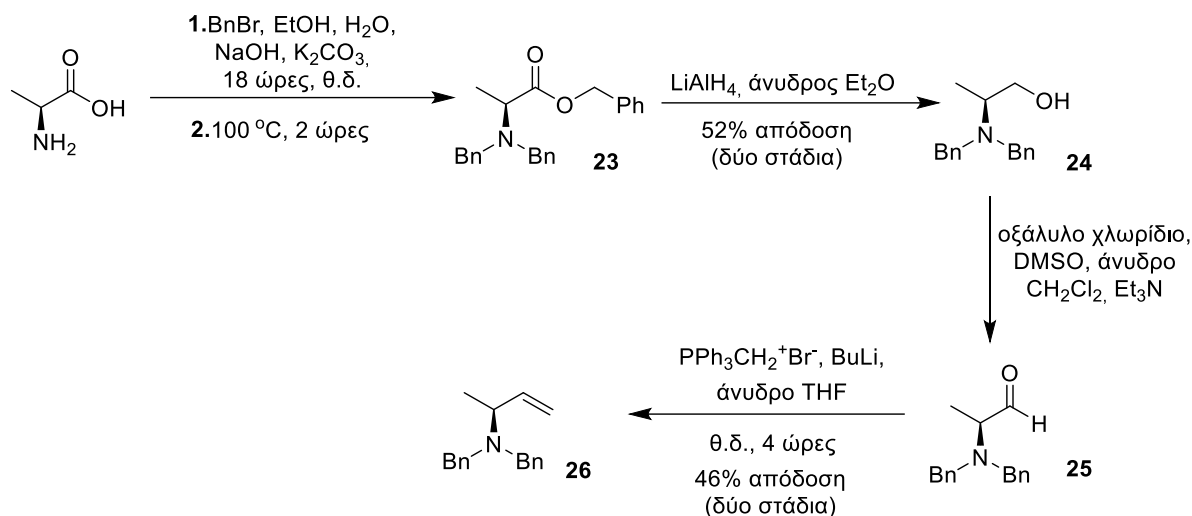
Σχήμα 5.1.4. Συνθετική πορεία της ένωσης **18**.



Σχήμα 5.1.5. Σύνθεση της ένωσης **22**.

Θελήσαμε επίσης να συνθέσουμε μία αλλυλική αμίνη που φέρει υποκατάσταση στο μεθυλένιο της αλλυλο ομάδας. Ξεκινώντας από την (*S*)-αλανίνη και με κατεργασία με βένζυλο βρωμίδιο προκύπτει ο αντίστοιχος *N,N*-διβένζυλο βενζυλεστέρας (ένωση **23**). Για να συμβεί αυτό αρκεί να αφεθεί το αμινοξύ για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα 2 ώρες υπό αναρροή, σε μίγμα αιθανόλης, καυστικού νατρίου, ανθρακικού καλίου και τριών ισοδυνάμων βενζυλοβρωμιδίου. Ακολουθεί η αναγωγή του εστέρα προς την αντίστοιχη αλκοόλη **24** με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο σε άνυδρο Et₂O. Η προσθήκη του αναγωγικού γίνεται στάγδην υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 °C και αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία για 18 ώρες. Η αλκοόλη παραλαμβάνεται καθαρή με χρωματογραφία στήλης σε 52% συνολική απόδοση για τα δύο στάδια. Έπειτα, η αλκοόλη **24** οξειδώθηκε μέσω αντίδρασης Swern στην αλδεΐδη **25**. Αρχικά αναμιγνύεται το οξάλυλο χλωρίδιο με διχλωρομεθάνιο και το διμεθυλοσουλφοξύδιο προστίθεται στάγδην στους -78 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται η αλκοόλη και μετά από 45

λεπτά στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται η τριαιθυλαμίνη και αφήνεται να θερμανθεί μέχρι το μίγμα να φτάσει τη θερμοκρασία δωματίου.



Σχήμα 5.1.6. Συνθετική πορεία της ένωσης **26**.

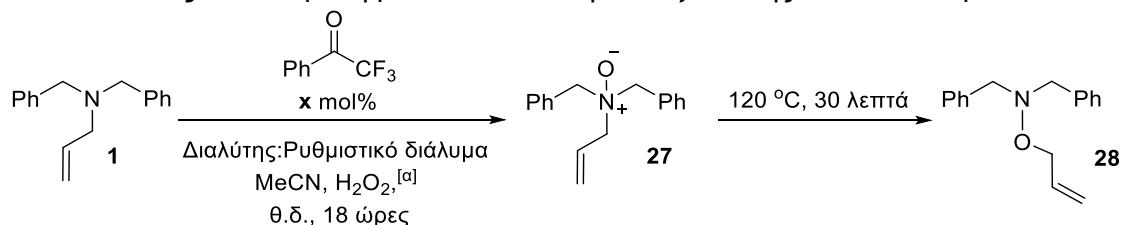
Η σύνθεση της αλλυλικής αμίνης (ένωση **26**) ολοκληρώθηκε με αντίδραση Wittig στην αλδεΐδη **25**. Αρχικά, το βρωμίδιο της μεθυλοτριφαινυλοφωσφίνης αναμιγνύεται με άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και έπειτα προστίθεται στους 0 °C διάλυμα βουτυλολιθίου αφήνεται για 30 λεπτά για να σχηματιστεί το υλίδιο φωσφόρου. Ακολουθεί προσθήκη της αλδεΐδης και η αντίδραση αφέθηκε για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αλλυλαμίνη **26** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης σε 46% απόδοση για δύο στάδια (Σχήμα 5.1.6).

5.1.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλικών αμινών ακολουθούμενη από μετάθεση Meisenheimer

Αρχικός στόχος αποτελούσε η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για το πρώτο στάδιο της αντίδρασης δηλαδή της οξειδωσης της αλλυλικής αμίνης προς το αντίστοιχο *N*-οξύδιο. Είναι γνωστό,³⁸ ότι οι τριτοταγείς αμίνες οξειδώνονται με το πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στις βέλτιστες συνθήκες οξειδωσής τους χρησιμοποιείται ως διαλύτης η *tert*-BuOH, παρουσία ρυθμιστικού διαλύματος K₂CO₃, 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης ως καταλύτη και 2 ισοδυνάμων MeCN και ~30% υδατικού διαλύματος H₂O₂. Ωστόσο, θελήσαμε να μελετήσουμε την οξειδωση μίας

αλλυλικής αμίνης, όπως η διβένζυλο αλλυλαμίνη (ένωση **1**), ακολουθούμενη από θέρμανση στους 120 °C για 30 λεπτά, μελετώντας έτσι και τη μετάθεση Meisenheimer του *N*-οξειδίου.

Πίνακας 5.1 : Εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξειδωσης αλλυλικών αμινών.



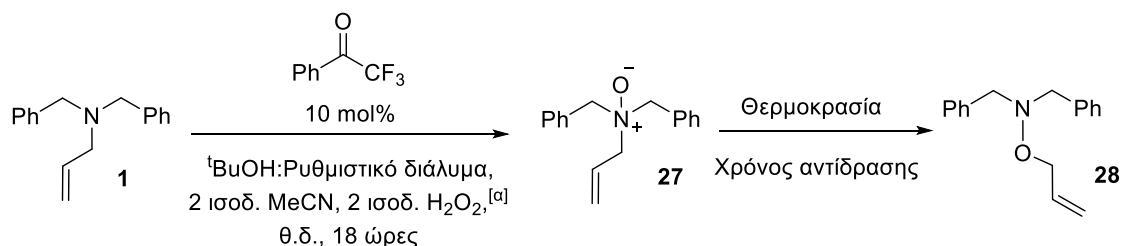
Καταχώρηση	Καταλυτικό φορτίο (x mol%)	MeCN (ισοδ.)	H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Διαλύτης	GC-Απόδοση ένωσης 28 (%)
1	10	2	2	DMSO	0
2	10	2	2	DMF	14
3	10	2	2	CH ₂ Cl ₂	27
4	10	2	2	Et ₂ O	17
5	10	2	2	MeCN	87
6	10	2	2	EtOAc	44
7	10	2	2	THF	20
8	10	2	2	MeOH	21
9	10	2	2	EtOH	41
10	10	2	2	<i>t</i> -amyl alcohol	94
11	10	2	2	^t BuOH	99
12	10	2	1.5	^t BuOH	96
13	10	1.5	1.5	^t BuOH	95
14	10	1.2	1.1	^t BuOH	84
15	5	2	2	^t BuOH	85
16	5	1.5	1.5	^t BuOH	45
17	5	1.5	-	^t BuOH	-
18	5	-	1.5	^t BuOH	2
19	10	2	2	^t BuOH	77 ^[β]

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.2 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.2 mL διαλύτη, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.2 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, x ισοδ. MeCN και x ισοδ. H₂O₂ [β] Αφείθηκε για 5 αντί για 18 ώρες.

Αρχικά μελετήθηκε, με χρήση GC-MS, πώς η φύση του διαλύτη επηρεάζει το στάδιο της οξειδωσης. Πολικοί απρωτικοί διαλύτες, όπως το DMSO και το DMF είναι μη κατάλληλοι διαλύτες (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 1, 2). Οι σχετικά άπολοι όπως το CH₂Cl₂, ο Et₂O και το THF (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 3, 4, 7) έχουν παρόμοια αποτελέσματα, ενώ ο EtOAc έδωσε το προϊόν της οξειδωσης σε 44% απόδοση (Πίνακας 5.1, καταχώρηση 6). Ακόμα, μη κατάλληλοι διαλύτες αποδείχθηκαν ότι είναι η MeOH και η EtOH, οξειδώνοντας μικρό ποσοστό της αμίνης (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 8, 9).

Υψηλή απόδοση έδωσε ως διαλύτης το MeCN (Πίνακας 5.1, καταχώρηση 5), ενώ διακλαδισμένοι πολικοί πρωτικοί διαλύτες όπως η *tert*-αμυλική αλκοόλη και η *tert*-BuOH έδωσαν τις καλύτερες αποδόσεις, της τάξης του 94% και 99% αντίστοιχα (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 10, 11). Οποιαδήποτε δοκιμή έγινε με χρήση χαμηλότερου καταλυτικού φορτίου ή λιγότερων ισοδυνάμων οξειδωτικών προσθέτων MeCN και H₂O₂ οδήγησε σε μείωση της απόδοσης (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 12-16) όπως και όταν η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 5 αντί για 18 ώρες (Πίνακας 5.1, καταχώρηση 19). Αν δεν προστεθεί MeCN ή H₂O₂ στην αντίδραση, τότε δεν παρατηρείται καθόλου σχηματισμός *N*-οξειδίου (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 17-18), κάτι που αναμενόταν καθώς και τα δύο είναι απαραίτητα στο καταλυτικό κύκλο της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης.³⁸

Πίνακας 5.2 : Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για το στάδιο της μετάθεσης.

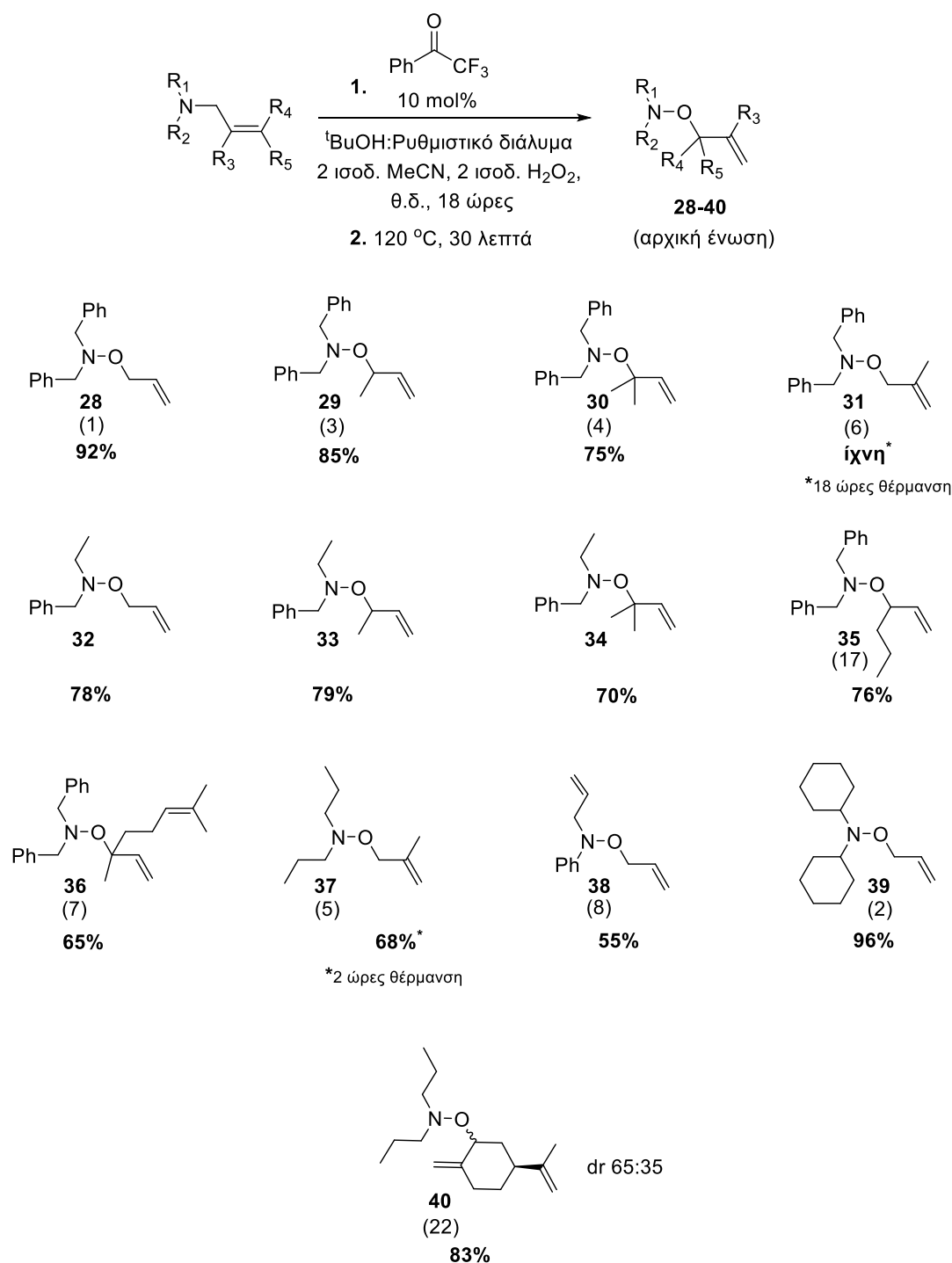


Καταχώρηση	Χρόνος αντίδρασης (λεπτά)	Θερμοκρασία (°C)	Απόδοση ^[β] (%)	Ποσοστό υπολοιπούμενου <i>N</i> -οξειδίου (%)
1	30	75	14	85
2	30	100	43	39
3	15	120	45	54
4	30	120	99 (92) ^[γ]	0
5 ^[δ]	18 ώρες	120	7	0

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL *t*-BuOH, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, 0.05 mL MeCN και 0.11 mL H₂O₂ [β] Η απόδοση υπολογίστηκε με NMR στο μίγμα της αντίδρασης [γ] Απόδοση απομονωμένου προϊόντος με χρωματογραφία στήλης [δ] Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε εξ αρχής στους 120 °C.

Αφού βρέθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες για το στάδιο της οξείδωσης, δοκιμάστηκε η θέρμανση του μίγματος σε διάφορες θερμοκρασίες και χρόνους αντίδρασης. Αρχικά, το μίγμα θερμάνθηκε στους 75 °C για 30 λεπτά και παρατηρήθηκε 14% ποσοστό μετατροπής του *N*-οξειδίου στην αντίστοιχη *O*-αλλυλική υδροξυλαμίνη (Πίνακας 5.2, καταχώρηση 1). Το ποσοστό του προϊόντος αυξήθηκε (43%) όταν αυξήθηκε και η θερμοκρασία στους 100 °C

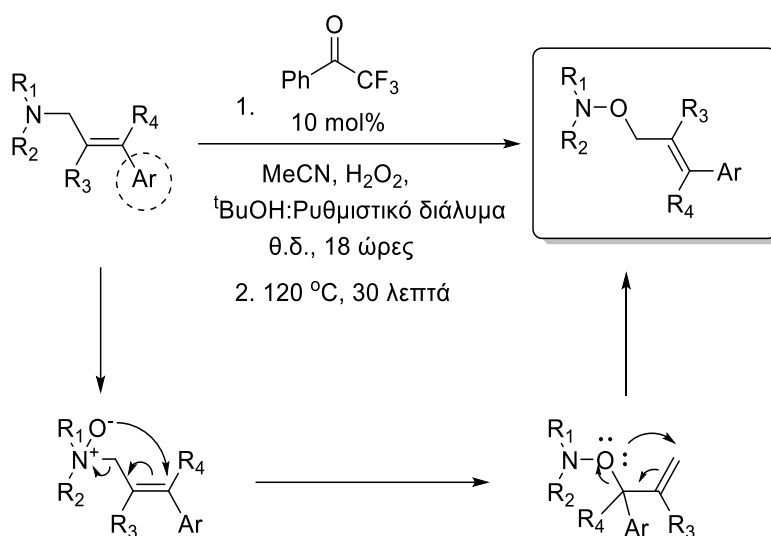
(Πίνακας 5.2, καταχώρηση 2), ενώ στους 120 °C παρόμοιο ποσοστό προκύπτει στον μισό χρόνο αντίδρασης και σχεδόν ποσοτική μετατροπή στα 30 λεπτά (Πίνακας 5.2, καταχωρήσεις 3, 4). Τέλος, δοκιμάστηκε η θέρμανση του μίγματος αμέσως μετά την προσθήκη του οξειδωτικού για να μελετηθεί ενδεχόμενη επιτάχυνση της οξείδωσης ή παράλληλη μετατροπή του σχηματιζόμενου *N*-οξειδίου στην αντίστοιχη *O*-αλλυλική υδροξυλαμίνη. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι σε υψηλή θερμοκρασία το οξειδωτικό σύστημα είναι ελάχιστα δραστικό, πιθανόν λόγω καταστροφής του H₂O₂ σε υψηλές θερμοκρασίες, οπότε η αλλυλική αμίνη δεν πρόλαβε να οξειδωθεί (Πίνακας 5.2, καταχώρηση 5). Καταλήξαμε λοιπόν, ότι οι βέλτιστες συνθήκες για την οξείδωση της αλλυλαμίνης **1** είναι 2 ισοδύναμα MeCN και H₂O₂ σε διαλύτη *tert*-BuOH με 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη και χρόνο αντίδρασης 18 ώρες, ενώ για το στάδιο της μετάθεσης απαιτούνται 30 λεπτά θέρμανσης του μίγματος στους 120 °C. Επόμενο βήμα αποτέλεσε η μελέτη υποστρωμάτων που φέρουν είτε υποκατάσταση στο αλλυλικό τμήμα του μορίου, είτε τρεις διαφορετικές ομάδες (Σχήμα 5.1.7). Όπως προαναφέρθηκε, η *O*-άλλυλο υδροξυλαμίνη **28** απομονώθηκε σε 92% απόδοση. Κρατώντας τις διβένζυλο ομάδες και προσθέτοντας άλκυλο υποκατάσταση στο αλλυλικό τμήμα του μορίου παρατηρήθηκε μείωση της απόδοσης στο απομονώσιμο προϊόν, η οποία φαίνεται να εξαρτάται από τη θέση της υποκατάστασης. Όταν προστίθεται μία μέθυλο ομάδα στον ακραίο άνθρακα του διπλού δεσμού τότε η απόδοση πέφτει στο 85% (ένωση **29**), ενώ αν φέρει πρόπυλο ομάδα η απόδοση είναι 76% (ένωση **35**). Με αύξηση της υποκατάστασης του διπλού δεσμού η απόδοση είναι μειωμένη σε σχέση με τη μονο-υποκατάσταση (75% απόδοση για την ένωση **30**, 65% για την ένωση **36**). Αν προστεθεί ένα μεθύλιο στον εσωτερικό άνθρακα του διπλού δεσμού βλέπουμε ότι παραλαμβάνονται μόνο ίχνη προϊόντος μετάθεσης παρόλο που η αμίνη οξειδώθηκε κανονικά προς το αντίστοιχο *N*-οξείδιο. Προϊόν μετάθεσης δεν παρατηρήθηκε στον προβλεπόμενο χρόνο θέρμανσης του μίγματος, παρά μόνο σε ίχνη (ένωση **31**) μετά από 18 ώρες στους 120 °C, ενώ η παρατεταμένη θέρμανση οδήγησε και στον σχηματισμό προϊόντων αποσύνθεσης.



Σχήμα 5.1.7. Μελέτη υποστρωμάτων στην *one-pot* σύνθεση Ο-άλλυλο υδροξυλαμινών ξεκινώντας από αλλυλαμίνες.

Σκεφτήκαμε λοιπόν ότι αν αντικαθιστούσαμε τις ογκώδεις βενζυλοομάδες με τις πρόπυλο, θα μειωνόταν η στερεοχημική παρεμπόδιση γύρω από το οξυγόνο του *N*-οξειδίου και θα ευνοούνταν η μετάθεση. Πράγματι, η ένωση **37** απομονώθηκε σε 68% απόδοση με τη διαφορά ότι απαιτήθηκε θέρμανση του μίγματος για 2 ώρες αντί για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, αντικαταστάθηκε η μία

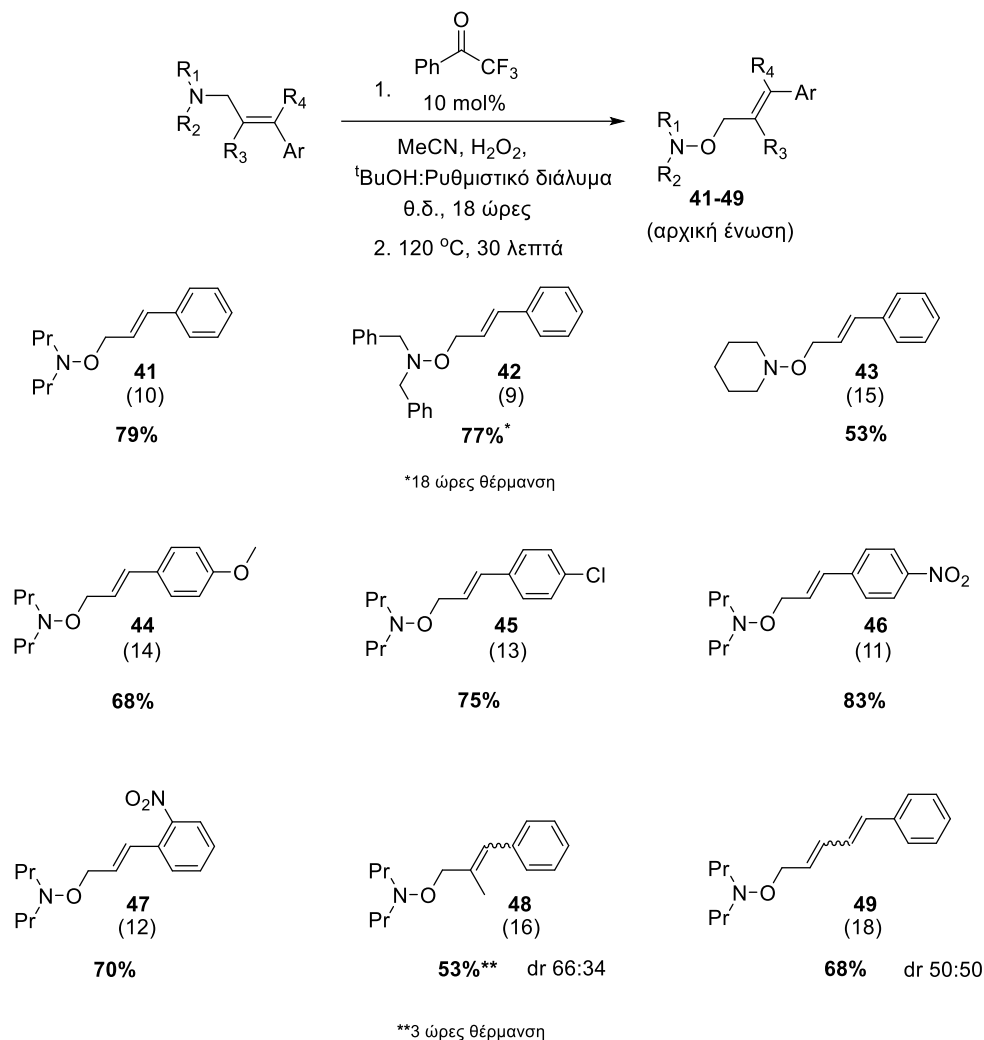
βένζυλο ομάδα με την αίθυλο και τα προϊόντα απομονώθηκαν σε αντίστοιχες αποδόσεις με εκείνα που φέρουν δυο βένζυλο ομάδες με μόνη μόνη διαφορά τη μείωση της απόδοσης στη σύνθεση της ένωσης **32** (78%, 79% και 68% απόδοση για τις ενώσεις **32**, **33**, **34** αντίστοιχα). Η ένωση **38** που φέρει δυο άλλυλο ομάδες απομονώθηκε σε 55% απόδοση, αρκετά μικρότερη σε σχέση με τα υπόλοιπα προϊόντα, κυρίως λόγω της δυσκολίας στον καθαρισμό της ένωσης με χρωματογραφία στήλης. Όταν η αλλυλαμίνη έφερε δύο κυκλοξύλο ομάδες (ένωση **39**) αντί για βένζυλο, το προϊόν απομονώθηκε σε υψηλή απόδοση (96%), καθώς, ο όγκος των ομάδων δεν φαίνεται να επηρεάζει το στάδιο της μετάθεσης απουσία υποκαταστατών από τπ αλλυλικό τμήμα του μορίου. Η ένωση **40** απομονώθηκε σε υψηλή απόδοση της τάξης του 83% καθώς φαίνεται ότι η δομή της αρχικής ένωσης ευνοεί τη μετάθεση, παρά τον μεγάλο όγκο του αλλυλικού τμήματός της. Ακόμα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ένωση **26**, η οποία φέρει μία μέθυλο ομάδα στον α-άνθρακα της αμίνης δεν οξειδώθηκε πιθανότατα λόγω μειωμένης πυρρηνοφιλικότητάς της στο οξειδωτικό μέσο.



Σχήμα 5.1.8. Διαδοχική [1,3]-σιγματροπική μετάθεση παρουσία άρυλο ή αρύλενο ομάδας.

Όταν ο ακραίος αλλυλικός άνθρακας έφερε μία άρυλο ή αρύλενο, αντί για άλκυλο ομάδα που συναντήσαμε μέχρι τώρα, τότε το τελικό προϊόν που προέκυπτε από τη θέρμανση ήταν αποτέλεσμα δύο διαδοχικών μεταθέσεων και είναι ένας μετασχηματισμός που έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν σε αντίστοιχης δομής μόρια.⁴⁰ Η δεύτερη μετάθεση που πραγματοποιείται οδηγεί

σε ένα προϊόν, θερμοδυναμικά σταθερότερο καθώς επαναφέρει τη συζυγία του διπλού δεσμού με το αρωματικό ή συζυγιακό τμήμα του μορίου (Σχήμα 5.1.8).



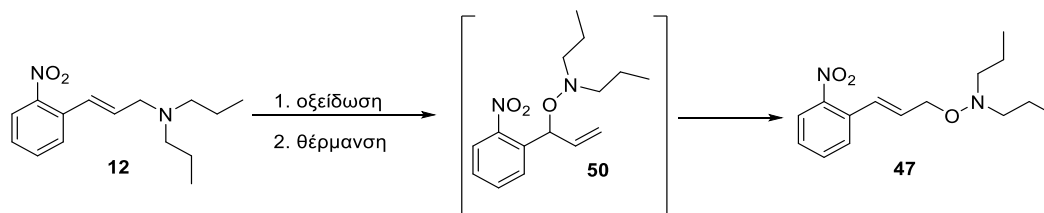
Σχήμα 5.1.9. Προϊόντα που προέκυψαν από δύο διαδοχικές μεταθέσεις.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.1.9, αρχικά, θελήσαμε να μελετήσουμε την επίδραση των δύο αλειφατικών ομάδων σε μία κινναμωμική αμίνη και συμπεράναμε ότι, όπως και στην απλή μετάθεση, ο όγκος των υποκαταστατών επηρεάζει σημαντικά την απόδοση των εκάστοτε προϊόντων. Όταν η αμίνη φέρει πρότυπο ομάδες η απόδοση του προϊόντος (ένωση **41**) είναι 79%, ενώ με τις ογκωδέστερες βένζυλο ομάδες η απόδοση στον ίδιο χρόνο θέρμανσης είναι μόλις 33%. Για το λόγο αυτό απαιτήθηκε θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης για 18 ώρες, ώστε το προϊόν (ένωση **42**) να απομονωθεί σε απόδοση 77%. Η αντίστοιχη κυκλική αμίνη που προέρχεται από την πιπεριδίνη, προσδίδει μεγαλύτερη δυσκαμψία στο μόριο,

δυσκολεύοντας τη μετάθεση με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της απόδοσης για την ένωση **43** στο 53%. Έτσι, διατηρώντας τις προπυλο-ομάδες, που φαίνεται να ευνοούν το σχηματισμό του τελικού προϊόντος, δοκιμάστηκαν υποστρώματα που έφεραν διαφορετική υποκατάσταση στο αλλυλικό τμήμα του μορίου. Ομάδες που προσφέρουν ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο συζυγιακό σύστημα μειώνουν την απόδοση της αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία της μεθόξυ ομάδας σε *παρα*-θέση στον αρωματικό δακτύλιο (ένωση **44**) ή επιπλέον υποκατάσταση στον διπλό αλλυλικό δεσμό (ένωση **48**) οδηγεί σε 68% και 53% απόδοση αντίστοιχα, ενώ στην δεύτερη περίπτωση απαιτείται και θέρμανση 3 ωρών. Παρουσία ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων στον αρωματικό δακτύλιο οδηγηθήκαμε σε αύξηση της απόδοσης. Με χλώρο υποκατάσταση σε *παρα*-θέση η απόδοση του απομωνομένου προϊόντος είναι 75% (ένωση **45**), ενώ όταν βρίσκεται η νιτροομάδα σε *πάρα* (ένωση **46**) ή *ορθο*-θέση (ένωση **47**) δίνει το προϊόν σε 83% και 70% απόδοση αντίστοιχα. Ακόμα και όταν υπάρχει συζυγία δύο διπλών δεσμών με την φαινυλοομάδα φαίνεται ότι ευνοείται η δεύτερη μετάθεση, καθώς έτσι αποκαθίσταται πλήρως η συζυγία του συστήματος παρέχοντας το προϊόν σε 68% απόδοση (ένωση **49**).

5.1.3 Φασματοσκοπική μελέτη προϊόντων μετάθεσης Meisenheimer

Από την στιγμή που είναι γνωστό ότι τα προϊόντα του Σχήματος 5.1.9 έχουν προκύψει μέσω δύο διαδοχικών μεταθέσεων, μελετήσαμε την αντίδραση με χρήση NMR με σκοπό να παρατηρήσουμε το ενδιάμεσο προϊόν και να βεβαιωθούμε για τον μηχανισμό της αντίδρασης.

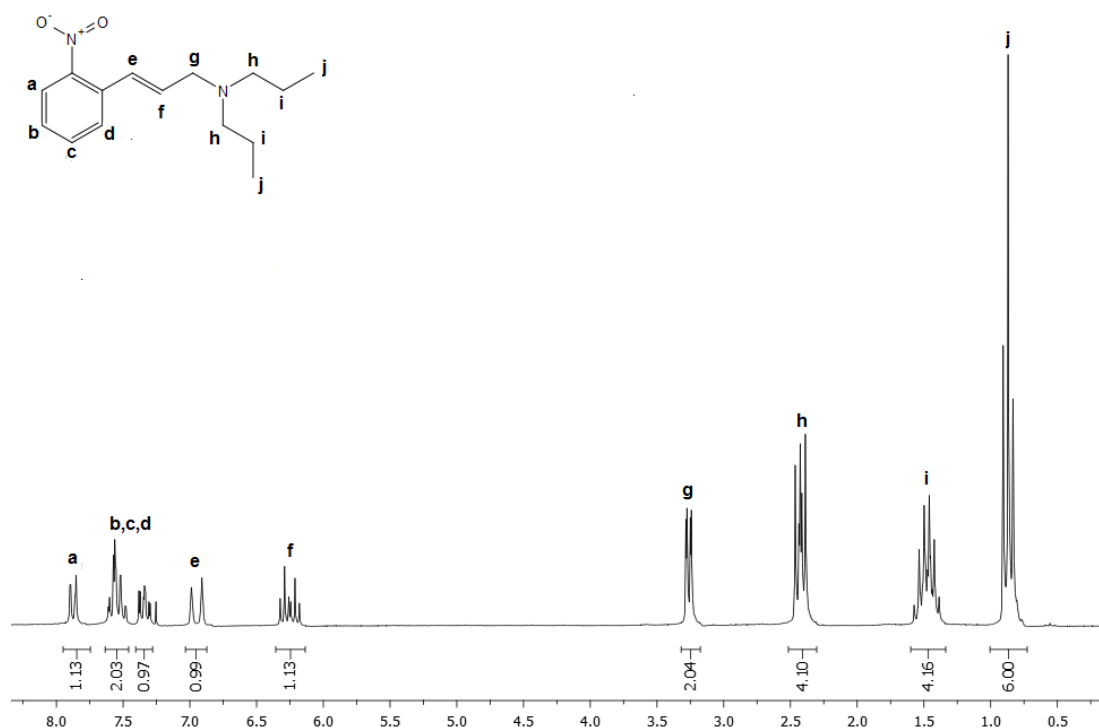


Σχήμα 5.1.10. Παρατήρηση ενδιάμεσου προϊόντος μετάθεσης.

Πράγματι, μετά από 30 λεπτά θέρμανσης, στους 60 °C αντί για τους 120 °C και έπειτα από χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε σε μικρό ποσοστό το

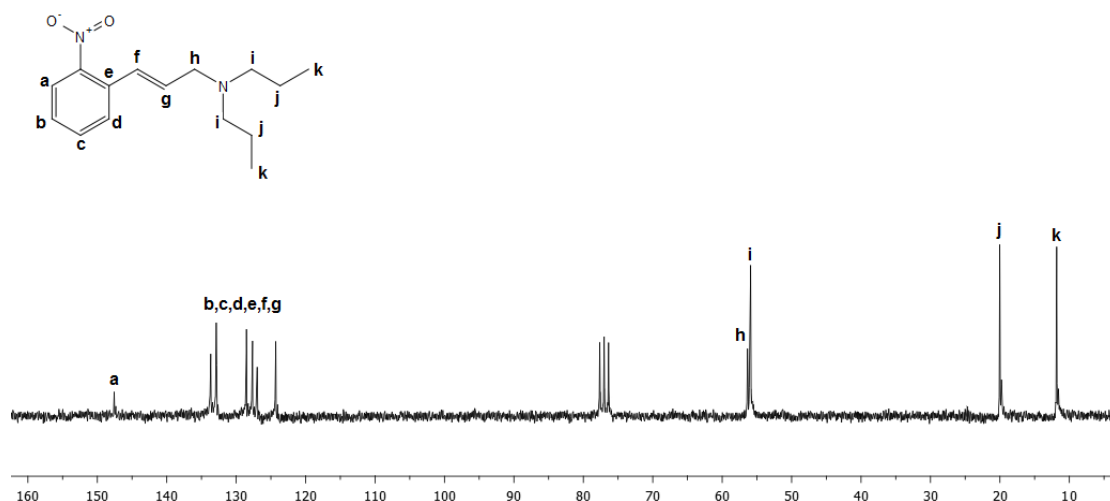
ενδιάμεσο προϊόν **50** (Σχήμα 5.1.10). Στην συνέχεια παρατίθενται τα φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H - και ^{13}C -NMR που λήφθηκαν στο αρχικό υπόστρωμα, στο ενδιάμεσο και στο τελικό προϊόν.

Στο Σχήμα 5.1.11 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **12**. Στα 7.88 ppm συντονίζεται το αρωματικό πρωτόνιο που βρίσκεται κοντά στην νιτροομάδα ως διπλή διπλών με $J = 8.0$ και 1.2 Hz. Ακολουθούν δύο πολλαπλές κορυφές στα 7.63-7.47 ppm και στα 7.39-7.29 ppm που αντιστοιχούν στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια. Στα 6.96 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του διπλού δεσμού δίπλα στο φαινύλιο ως διπλή κορυφή με $J = 15.7$ Hz. Ακολουθεί μία διπλή τριπλών κορυφή στα 6.25 ppm με $J = 15.7$ και 6.5 Hz που αντιστοιχί στο άλλο πρωτόνιο του διπλού δεσμού. Στα 3.26 ppm, εμφανίζονται τα πρωτόνια που ανήκουν στον αλλυλικό άνθρακα ως μία διπλή διπλών με $J = 6.5$ και 1.5 Hz. Τα τέσσερα πρωτόνια που εμφανίζονται στα 2.48-2.37 ppm ως πολλαπλή κορυφή ανήκουν στα μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων δίπλα στα άζωτο, ενώ στα 1.58-1.38 ppm τα άλλα δύο μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων. Τέλος, τα δύο μεθύλια των πρόπυλο ομάδων συντονίζονται ως μία τριπλή κορυφή στα 0.88 ppm με $J = 7.3$ Hz.



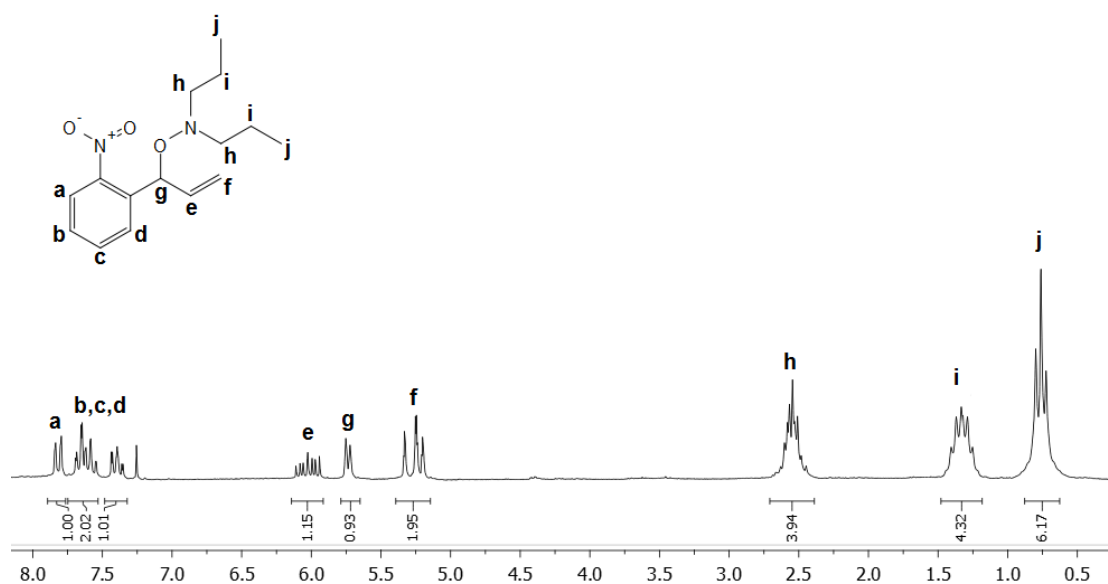
Σχήμα 5.1.11. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **12**.

Στο φάσμα ^{13}C -NMR της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.1.12), στα 147.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που ενώνεται με την νιτροομάδα ενώ από τα 134 ως τα 124 ppm οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και εκείνοι που ανήκουν στον διπλό δεσμό. Η χαρακτηριστική κορυφή του αλλυλικού άνθρακα εμφανίζεται στα 56.3 ppm, ενώ των ισοδύναμων ανθράκων της πρόπυλο ομάδας που συνδέονται με το άζωτο στα 55.9 ppm. Τέλος, φαίνονται οι υπόλοιποι άνθρακες των πρόπυλο ομάδων στα 20.0 και 11.8 ppm αντίστοιχα.



Σχήμα 5.1.12. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **12**.

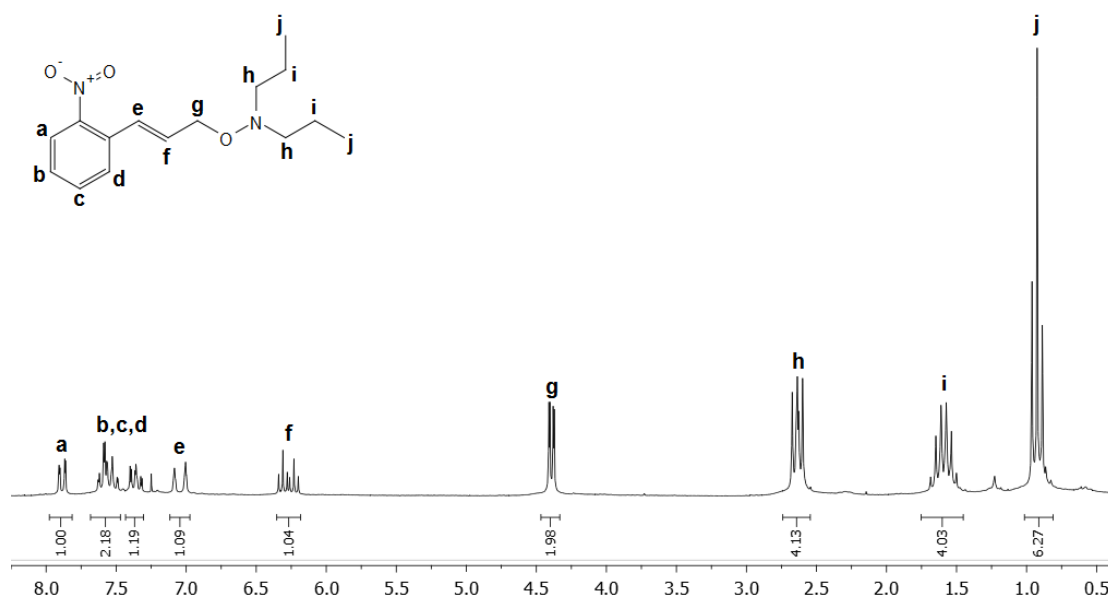
Στο Σχήμα 5.1.13 εμφανίζεται το φάσμα ^1H -NMR του ενδιαμέσου προϊόντος **50**. Στα 7.82 ppm συντονίζεται το αρωματικό πρωτόνιο που βρίσκεται κοντά στην νιτροομάδα ως διπλή διπλών με $J = 8.1$ και 1.2 Hz. Ακολουθούν δύο πολλαπλές κορυφές στα 7.74-7.52 ppm και στα 7.46-7.32 ppm που αντιστοιχούν στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια. Το πρωτόνιο που ανήκει στον εσωτερικό άνθρακα του διπλού δεσμού εμφανίζεται ως μία διπλή διπλή διπλών στα 6.05 ppm με $J = 17.3$, 10.4 και 6.0 Hz. Η διπλή κορυφή στα 5.74 ppm με $J = 6.0$ Hz ανήκει στο πρωτόνιο του βενζυλικού άνθρακα. Μεταξύ 5.35 και 5.18 ppm εμφανίζονται τα δύο πρωτόνια του ακραίου άνθρακα του διπλού δεσμού ως πολλαπλή κορυφή. Τα τέσσερα πρωτόνια που εμφανίζονται στα 2.65-2.41 ppm ως πολλαπλή κορυφή ανήκουν στα μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων δίπλα στα άζωτο, ενώ στα 1.46-1.21 ppm τα άλλα δύο μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων. Τέλος, τα δύο μεθύλια των πρόπυλο ομάδων συντονίζονται ως μία τριπλή κορυφή στα 0.77 ppm με $J = 7.4$ Hz.



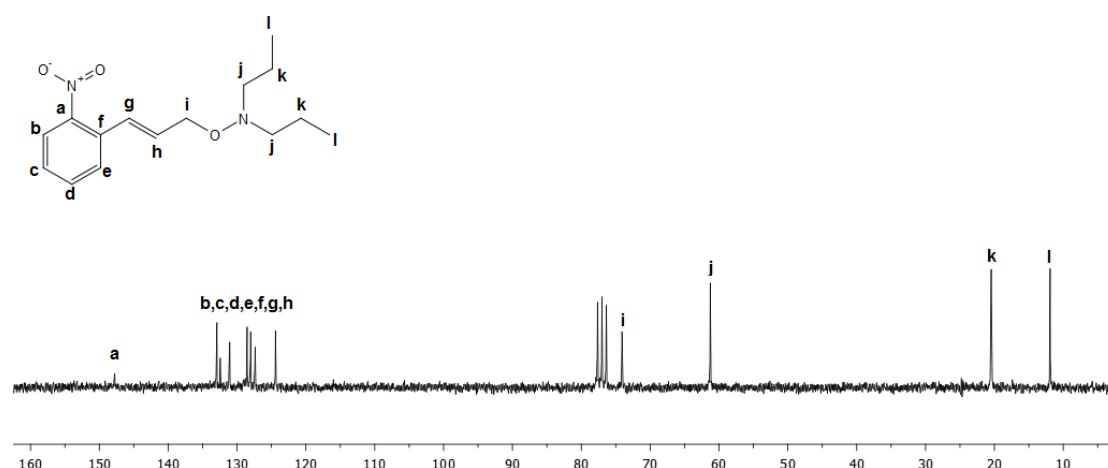
Σχήμα 5.1.13. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 50.

Στο Σχήμα 5.1.14 φαίνεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 47. Στα 7.88 ppm συντονίζεται το αρωματικό πρωτόνιο που βρίσκεται κοντά στην νιτροομάδα ως διπλή διπλών με $J = 8.0$ και 1.2 Hz. Ακολουθούν δύο πολλαπλές κορυφές στα 7.65-7.53 ppm και στα 7.42-7.31 ppm που αντιστοιχούν στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια. Στα 7.06 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του διπλού δεσμού δίπλα στο φαινύλιο ως διπλή κορυφή με $J = 15.8$ Hz. Ακολουθεί μία διπλή τριπλών κορυφή στα 6.28 ppm με $J = 15.8$ και 6.2 Hz που αντιστοιχεί στο άλλο πρωτόνιο του διπλού δεσμού. Στα 4.41 ppm, εμφανίζονται τα πρωτόνια που ανήκουν στον αλλυλικό άνθρακα ως μία διπλή με $J = 6.2$ Hz. Τα τέσσερα πρωτόνια που εμφανίζονται στα 2.65 ppm ως τριπλή κορυφή με $J = 7.4$ Hz ανήκουν στα μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων δίπλα στα άζωτο, ενώ στα 1.70-1.50 ppm τα άλλα δύο μεθυλένια των πρόπυλο ομάδων. Τέλος, τα δύο μεθύλια των πρόπυλο ομάδων συντονίζονται ως μία τριπλή κορυφή στα 0.94 ppm με $J = 7.4$ Hz.

Όσον αφορά το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 47 στα 147.8 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που ενώνεται με την νιτροομάδα ενώ από τα 133 ως τα 124 ppm οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και εκείνοι που ανήκουν στον διπλό δεσμό. Η χαρακτηριστική κορυφή του αλλυλικού άνθρακα εμφανίζεται στα 74.1 ppm, ενώ των ισοδύναμων ανθράκων της πρόπυλο ομάδας που συνδέονται με το άζωτο στα 61.3 ppm. Τέλος, φαίνονται οι υπόλοιποι άνθρακες των πρόπυλο ομάδων στα 20.5 και 11.9 ppm αντίστοιχα (Σχήμα 5.1.15).



Σχήμα 5.1.14. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 47.



Σχήμα 5.1.15. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 47.

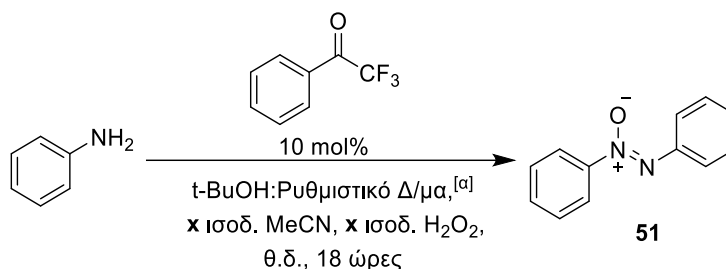
5.2 Μελέτη οξείδωσης της ανιλίνης σε αζοξυβενζόλιο και νιτροβενζόλιο

5.2.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οξείδωση της ανιλίνης στο αντίστοιχο αζοξυβενζόλιο

Αρχικά, θελήσαμε να μελετήσουμε με χρήση GC-MS, με ποιον τρόπο επηρεάζεται η οξείδωση της ανιλίνης αλλάζοντας την αναλογία του MeCN και του H_2O_2 , χρησιμοποιώντας *tert*-BuOH ως διαλύτη, υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα K_2CO_3 και 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη. Το H_2O_2 από μόνο του φαίνεται ότι δεν μπορεί να οξειδώσει

επιτυχώς την ανιλίνη, δίνοντας το διαζω-παράγωγο (ένωση **51**) σε μόλις 6% απόδοση (Πίνακας 5.3, καταχώρηση 1). Η παρουσία του MeCN δείχνει απαραίτητη καθώς σε όσο μεγαλύτερη αναλογία βρίσκεται τόσο αυξάνεται η απόδοση της αντίδρασης (Πίνακας 5.3, καταχωρήσεις 2, 3). Η απόδοση αυξήθηκε με χρήση 1.5 ισοδυνάμων MeCN και H₂O₂ στο 91% (Πίνακας 5.3, καταχώρηση 4) και βελτιστοποιήθηκε με χρήση 2 ισοδυνάμων οξειδωτικών δίνοντας το διαζένιο σε 95% απόδοση (Πίνακας 5.3, καταχώρηση 5).

Πίνακας 5.3 : Εύρεση κατάλληλων ισοδυνάμων οξειδωτικών προσθέτων για την οξείδωση της ανιλίνης στο αντίστοιχο αζοξυβενζόλιο.



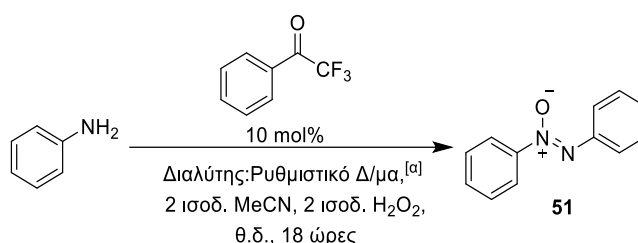
Καταχώρηση	MeCN (ισοδ.)	H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Απόδοση- GC (%) ^[β]
1	0	1.1	6
2	0.5	1.1	48
3	1.1	1.1	81
4	1.5	1.5	91
5	2	2	95

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol ανιλίνης διαλύεται σε 0.5 mL t-BuOH, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, x ισοδ. MeCN και x ισοδ. H₂O₂ [β] Το ποσοστό που δεν αφορά το προϊόν ανήκει στην ανιλίνη που δεν αντέδρασε.

Διαπιστώνοντας ότι τα 2 ισοδύναμα ήταν η βέλτιστη ποσότητα οξειδωτικού συστήματος, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές στην αντίδραση οξείδωσης της ανιλίνης σε μια ποικιλία διαλυτών. Μη πολικοί διαλύτες, όπως το τολουόλιο και το ξυλόλιο δεν είναι κατάλληλοι διαλύτες για την αντίδραση καθώς δεν παρέχουν καθόλου προϊόν (Πίνακας 5.4, καταχωρήσεις 1, 2). Κάτι αντίστοιχο ισχύει και με άλλους μη πολικούς και σχετικά μη πολικούς διαλύτες όπως το CH₂Cl₂, ο Et₂O, το βενζόλιο και ο EtOAc που παρέχουν το προϊόν σε αποδόσεις από 19% ως 55% (Πίνακας 5.4, καταχωρήσεις 3-6). Πολικοί μη πρωτικοί διαλύτες όπως το THF και το διοξάνιο, πιθανόν λόγω και της ανάμειξής τους με την υδατική φάση του μίγματος της αντίδρασης, παρείχαν υψηλότερες αποδόσεις (65% και 68% αντίστοιχα, Πίνακας 5.4, καταχωρήσεις 7, 8). Τα καλύτερα αποτελέσματα έδωσαν οι πολικοί πρωτικοί διαλύτες, *tert*-αμυλική αλκοόλη, MeOH και EtOH εκ των οποίων η τελευταία έδωσε το

επιθυμητό προϊόν στην υψηλότερη απόδοση της τάξης του 95% (Πίνακας 5.4, καταχώρηση 11). Παρατηρήθηκε ακόμη πως, απουσία του καταλύτη, το αζοξυβενζόλιο σχηματίστηκε σε πολύ μικρό ποσοστό (Πίνακας 5.4, καταχώρηση 12), φανερώνοντας ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των οξειδωτικών μέσων, για την οξείδωση της ανιλίνης στο αζοξυβενζόλιο το οποίο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αποτέλεσε και το μοναδικό προϊόν οξείδωσης που παρατηρήθηκε με GC-MS στη συγκεκριμένη μελέτη. Ανάμεσα στα προϊόντα που παρατηρήθηκαν στην καταχώρηση 12 ήταν και το νιτροβενζόλιο.

Πίνακας 5.4 : Εύρεση καταλληλότερου διαλύτη για την οξείδωση της ανιλίνης στο αζοξυβενζόλιο.



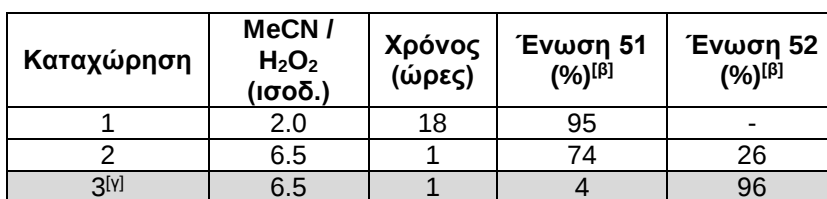
Καταχώρηση	Διαλύτης	Απόδοση- GC (%)
1	Τολουόλιο	0
2	Ξυλόλιο	0
3	CH ₂ Cl ₂	19
4	Et ₂ O	32
5	Βενζόλιο	49
6	EtOAc	55
7	THF	65
8	Διοξάνιο	68
9	t-αμυλική αλκοόλη	81
10	MeOH	90
11	EtOH	95
12	EtOH	10 ^[β]

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL διαλύτη, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, 0.05 mL MeCN και 0.11 mL H₂O₂ [β] Απουσία καταλύτη. Μίγμα ανιλίνης και παραπροϊόντων.

5.2.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οξείδωση της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο

Έχοντας καταλήξει ότι για την οξείδωση της ανιλίνης στο αζοξυβενζόλιο, για την μέγιστη απόδοση απαιτείται ως διαλύτης η EtOH και 2 ισοδύναμα MeCN

Πίνακας 5.5 : Μελέτη των συνθηκών οξειδωσης της ανιλίνης προς νιτροβενζόλιο.

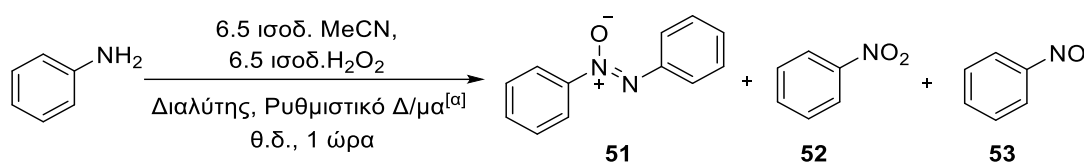


Παρακολουθώντας την αντίδραση με GC-MS παρατηρήσαμε ότι με 6.5 ισοδύναμα οξειδωτικών η ανιλίνη σε χρονικό διάστημα 1 ώρας, οξειδώνεται πλήρως και δίνει το διαζένιο σε 74% απόδοση ενώ το υπόλοιπο 26% έχει οξειδωθεί προς το επιθυμητό νιτροβενζόλιο (Πίνακας 5.5, καταχώρηση 2). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε η δοκιμαστική αντίδραση στην οποία δεν προστέθηκε 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη, ενώ περιείχε τα 6.5 ισοδύναμα οξειδωτικών προσθέτων, όπου η ανιλίνη οξειδώθηκε σε νιτροβενζόλιο (ένωση **52**) σε ποσοστό 96%, ενώ το υπόλοιπο μόλις 4% αποτελούσε το αζοξυβενζόλιο (Πίνακας 5.5, καταχώρηση 3).

56

δίνουν μίγμα αζοξυ- και νιτρο-βενζολίου ως προϊόντα οξείδωσης (Πίνακας 5.6, καταχωρήσεις 5-7), ενώ το τολουόλιο έδωσε εκλεκτικά το επιθυμητό προϊόν σε 97% (Πίνακας 5.6, καταχώρηση 8). Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα έδωσε η MeOH (99% απόδοση, Πίνακας 5.6, καταχώρηση 9), ενώ καταλήξαμε ότι το MeCN έχοντας διπλό ρόλο, ως διαλύτης και οξειδωτικό πρόσθετο, δίνει το προϊόν ποσοτικά (Πίνακας 5.6, καταχώρηση 10). Ενδιαφέροντα αποτελέσματα λάβαμε με δοκιμή της οξείδωσης της ανιλίνης στις βέλτιστες συνθήκες οξείδωσής της προς νιτροβενζόλιο, παρουσία 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης, όπου κύριο προϊόν ήταν το αζοξυ-παραγώγο σε σχέση με το νιτρο- σε αναλογία 75:25 (Πίνακας 5.6, καταχώρηση 11).

Πίνακας 5.6 : Εύρεση βέλτιστου διαλύτη για την αντίδραση οξείδωσης της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο.



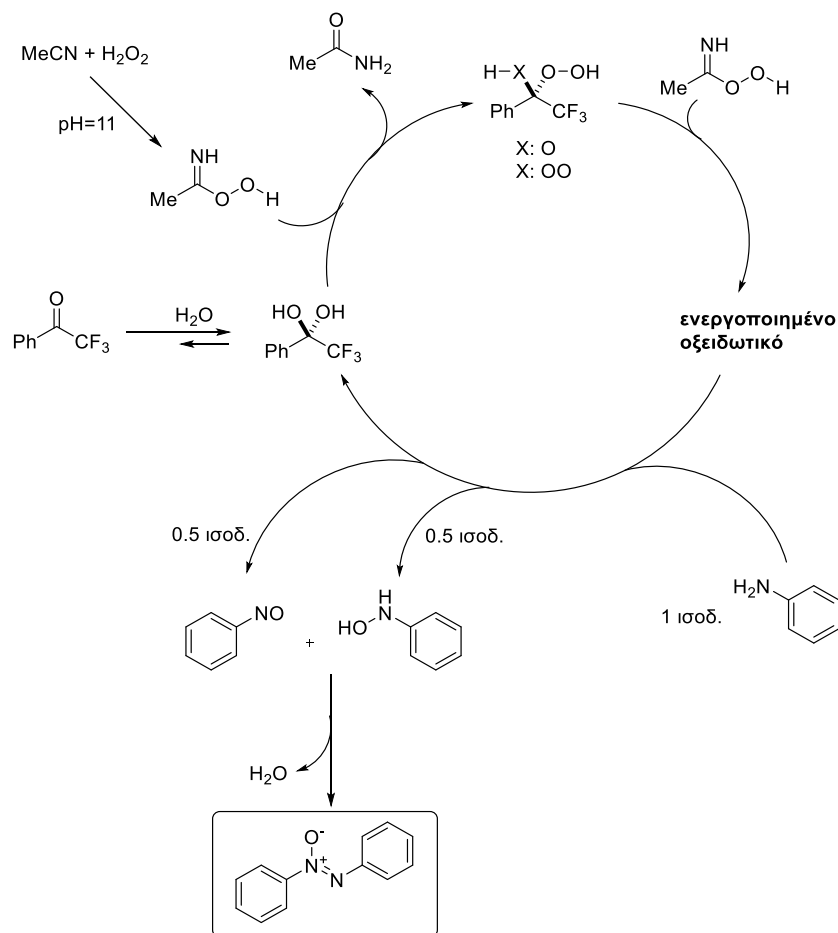
Καταχώρηση	Διαλύτης	Ανιλίνη (%) ^[α]	Ένωση 51 (%) ^[α]	Ένωση 52 (%) ^[α]	Ένωση 53 (%) ^[α]
1	EtOAc	4	74.6	18	3.4
2	CHCl ₃	31	0.2	66.8	2
3	CH ₂ Cl ₂	48	-	50.5	1.5
4	Et ₂ O	0.5	1.7	97.5	0.3
5	Διοξάνιο	-	27.4	72.6	-
6	DMF	33.5	1.3	65.2	-
7	t-αμυλική αλκοόλη	-	6.6	93.4	-
8	Τολουόλιο	3	-	97	-
9	MeOH	-	1	99	-
10	MeCN	-	-	<99	-
11 ^[β]	MeCN	-	75	25	-

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL διαλύτη, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, 0.17 mL MeCN και 0.38 mL H₂O₂ [α] Η απόδοση προσδιορίστηκε με GC-MS [β] Προσθήκη 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης.

5.2.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την οξείδωση της ανιλίνης σε διαζένιο και νιτρο-παραγώγο

Η εμφάνιση του νιτροσο-παραγώγου, αλλά κυρίως η εκλεκτικότητα που παρουσιάστηκε στο οξειδωτικό σύστημα, παρουσία ή μη 2,2,2-

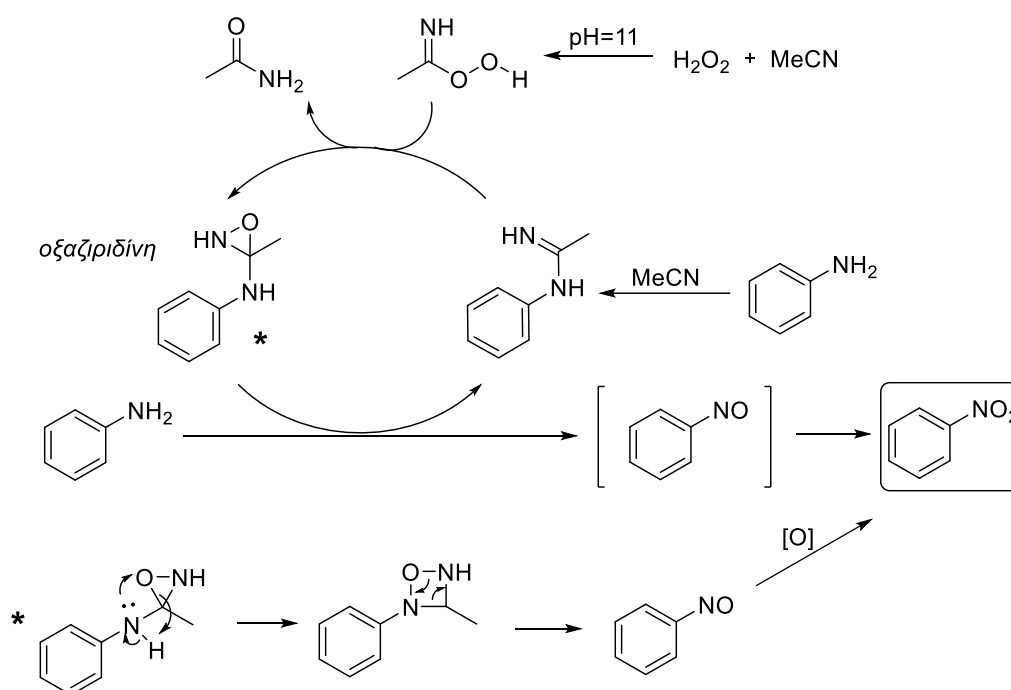
τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης, αποτέλεσαν έναυσμα για μηχανιστικές μελέτες των παραπάνω αντιδράσεων. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με HRMS από την μεταδιδάκτορα Μαρούλα Κόκοτου και την υποψήφια διδάκτορα Έρρικα Βουτυρίτσα και βάσει των αποτελεσμάτων που λήφθηκαν προτάθηκαν μηχανισμοί ανάλογα με τις συνθήκες οξείδωσης (Σχήμα 5.2.1).



Σχήμα 5.2.1 Προτεινόμενος μηχανισμός οξείδωσης της ανιλίνης σε διαζένιο.

Ο μηχανισμός που προτείνεται για το σχηματισμό του αζοξυβενζολίου βασίζεται στον οργανοκαταλυτικό κύκλο της 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης που έχει προταθεί στο παρελθόν. Το 0.5 ισοδύναμο οξειδωτικού οξειδώνει το 0.5 ισοδύναμο ανιλίνης και σχηματίζεται η υδροξυλαμίνη, η οποία είναι το προϊόν της πρώτης οξείδωσης της ανιλίνης. Το 1.0 ισοδύναμο οξειδωτικού που απομένει οξειδώνει τα υπόλοιπα 0.5 ισοδύναμα ανιλίνης προς το νίτροσο προϊόν, το οποίο είναι το προϊόν της δεύτερης οξείδωσης της ανιλίνης. Αυτά τα δύο είναι γνωστό ότι αντιδρούν μεταξύ τους και οδηγούν στο σχηματισμό αζοξυβενζολίου.⁵² Για το νίτρο παράγωγο παραθέτονται δύο πιθανά μηχανιστικά μονοπάτια. Είτε η

οξαζιριδίνη που προκύπτει από την οξείδωση του ιμιδαμιδίου (MeCN+ανιλίνη) είναι το ενεργό οξειδωτικό της αντίδρασης και οξειδώνει την ανιλίνη σε υδροξυλαμίνη, στη συνέχεια σε νιτροσο- και τέλος σε νιτρο-προϊόν, είτε η οξαζιριδίνη δεν αποτελεί ενεργό οξειδωτικό, αλλά ένα ενδιάμεσο στο οποίο γίνεται μία μετάθεση που δίνει ως προϊόν το νιτροσο προϊόν και αυτό στη συνέχεια οξειδώνεται στο νίτρο προϊόν (Σχήμα 5.2.1). Αυτό το βήμα παρομοιάζει την ρετρο-[2+2] αντίδραση του ενδιαμέσου μίας αντίδρασης Wittig.¹¹²



Σχήμα 5.2.2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί οξείδωσης της ανιλίνης σε νιτροβενζόλιο.

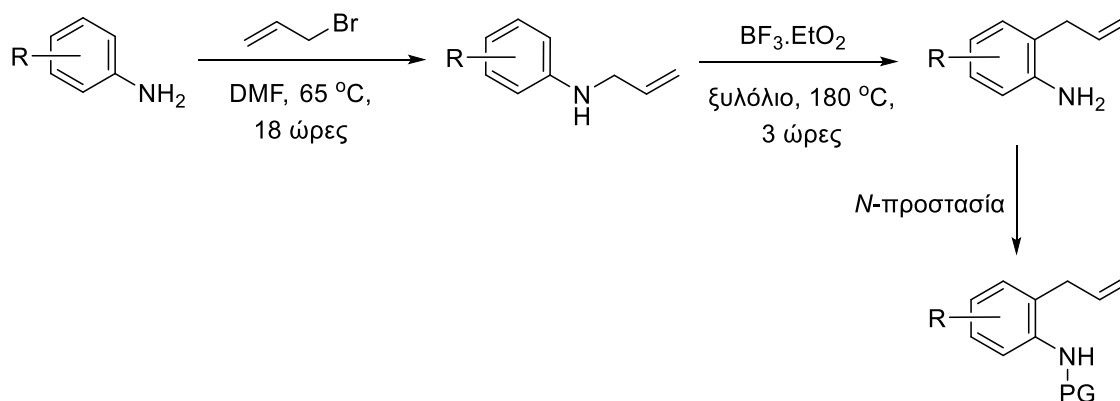
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΟΛΕΦΙΝΩΝ

6.1 Σύνθεση ινδολινικών και πυρρολλιδινικών παραγώγων

6.1.1 Σύνθεση *ορθο*-άλλυλο *N*-προστατευμένων ανιλινών

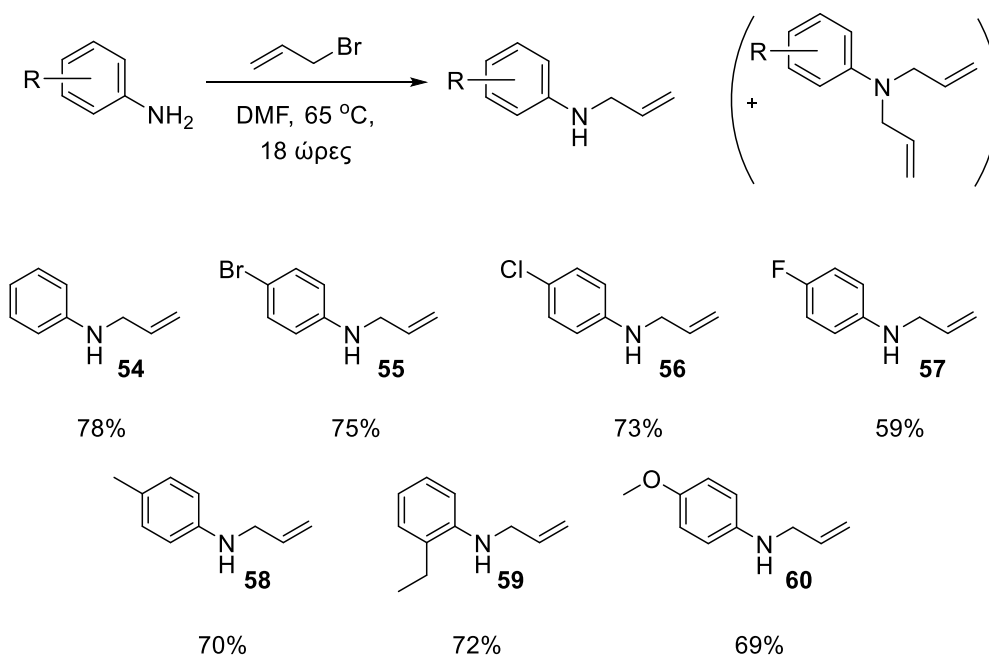
Για τη σύνθεση *ορθο*-άλλυλο *N*-προστατευμένων ανιλινών ακολουθήθηκε μία γενική συνθετική πορεία. Στο πρώτο στάδιο, η ανιλίνη αλκυλιώνεται μέσω S_N2 με το άλλυλο βρωμίδιο σε διμεθυλοφορμαμίδιο για 18 ώρες υπό αναρροή. Στη συνέχεια, η αλλυλιωμένη αμίνη μετασχηματίζεται σε μία *ορθο* υποκατεστημένη ανιλίνη μέσω μίας [3,3]-σιγματροπικής μετάθεσης Claisen. Η μετάθεση λαμβάνει χώρα παρουσία τριφθοριούχου βορίου, σε διαλύτη ξυλόλιο, σε διάστημα 3 ωρών στους 180 °C. Η σύνθεση ολοκληρώνεται με την προστασία της αμινομάδας σε συνθήκες που διαφέρουν ανάλογα με τη φύση του αντιδραστήριου (Σχήμα 6.1.1).



Σχήμα 6.1.1. Γενική πορεία για τη σύνθεση *ορθο*-άλλυλο *N*-προστατευμένων ανιλινών.

Στο Σχήμα 6.1.2 εμφανίζονται οι *N*-αλλυλικές αμίνες που συντέθηκαν από τις αντίστοιχες υποκατεστημένες ανιλίνες. Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την αλλυλίωση των ανιλινών διαφέρει σε σχέση με εκείνη που εφαρμόστηκε στη σύνθεση των τριτοταγών αλλυλικών αμινών για τη μετάθεση Meisenheimer. Το προϊόν της μονο-αλλυλίωσης που προκύπτει καθιστά την δευτεροταγή, πλέον, αμίνη καλύτερο πυρηνόφιλο σε σχέση με

την πρωτοταγή ανιλίνη και έτσι μπορεί να προκύψουν προϊόντα δι-αλλυλίωσης. Παρόλο που χρησιμοποιήθηκε μόλις ένα ισοδύναμο αλλυλοβρωμιδίου παρατηρήθηκε και σχηματισμός δι-άλλυλο παραγώγων, αιτιολογώντας έτσι τις όχι τόσο υψηλές αποδόσεις που θα αναμέναμε στην συγκεκριμένη αντίδραση.

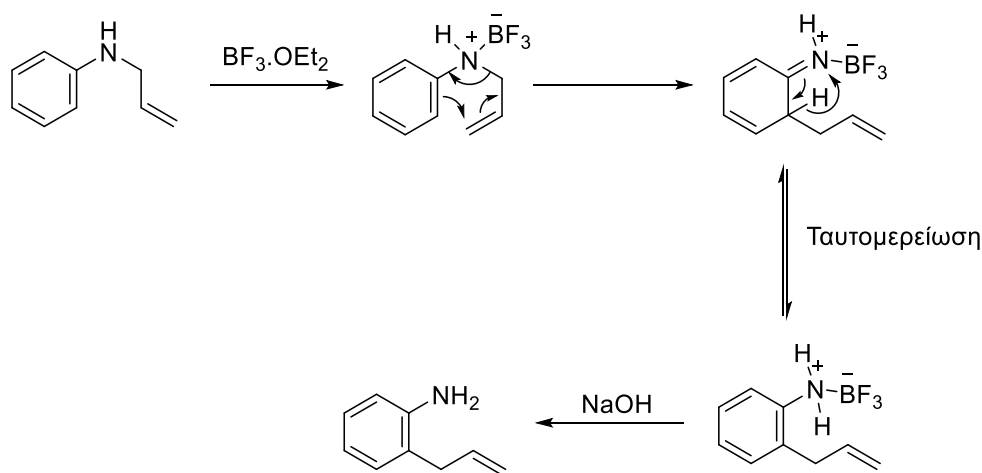


Σχήμα 6.1.2. Αλλυλίωση υποκατεστημένων ανιλινών.

Η απλή ανιλίνη έδωσε το προϊόν αλλυλίωσης (ένωση **54**) σε απόδοση 78% που ήταν και η μεγαλύτερη σε σχέση με τα υπόλοιπα προϊόντα που ήταν υποκατεστημένα στον αρωματικό τους δακτύλιο στα οποία οι αποδόσεις κυμαίνονταν από 69% μέχρι 75% (ενώσεις **55**, **56**, **58-60**). Η πάρα φθόρο υποκατεστημένη ανιλίνη έδωσε το προϊόν στην χαμηλότερη απόδοση (59%, ένωση **57**), γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί βάσει της πυρηνοφιλίας της. Η υποκατάσταση του αρωματικού δακτυλίου με το ισχυρά ηλεκτραρνητικό φθόριο καθιστά την αμινομάδα ένα όχι τόσο καλό πυρηνόφιλο. Φαίνεται πως η παρουσία της αλλυλικής ομάδας επηρεάζει σημαντικά την πυρηνοφιλία της αμίνης, ως επαγωγικός δότης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του δι-άλλυλο παραγώγου σε μεγαλύτερο ποσοστό.

Επόμενο βήμα αποτελούσε η μετάθεση του αλλυλικού τμήματος σε *όρθο* θέση ως προς την αμινοομάδα μέσω μίας περικυκλικής αντίδρασης αμινο-Claisen. Η αντίδραση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στην Οργανική Σύνθεση,

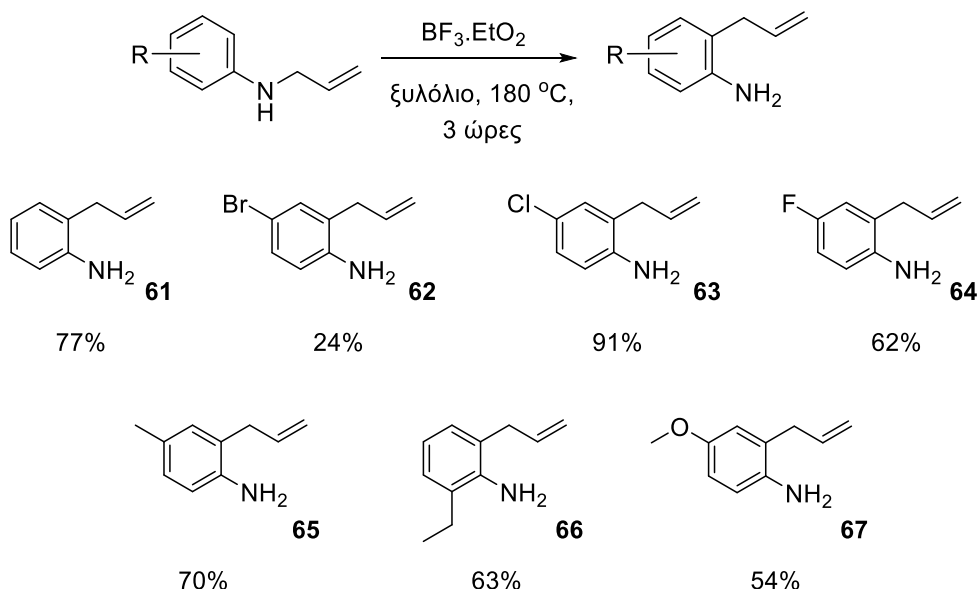
καθώς με αυτή τη μέθοδο σχηματίζεται θερμικά ένας νέος δεσμός C-C. Για να λάβει χώρα η μετάθεση, η αμινοομάδα πρέπει να ενεργοποιηθεί, μέσω σύμπλεξης της με ένα οξύ Lewis, όπως ο χλωριούχος ψευδάργυρος ή το τριφθοριούχο βόριο.¹¹³ Ακολουθεί η διάσπαση και σχηματισμός των δεσμών N-C και C-C. Η αντίδραση ολοκληρώνεται μετά από ενδομοριακή μετάθεση υδριδίου, ώστε να αποκατασταθεί η αρωματικότητα και το τελικό προϊόν σχηματίζεται μετά από διάσπαση του οργανικού άλατος σε υδατικό διάλυμα NaOH (Σχήμα 6.1.3).



Σχήμα 6.1.3. Μηχανισμός [3,3]-περικυκλικής αντίδρασης αμινο-Claisen.

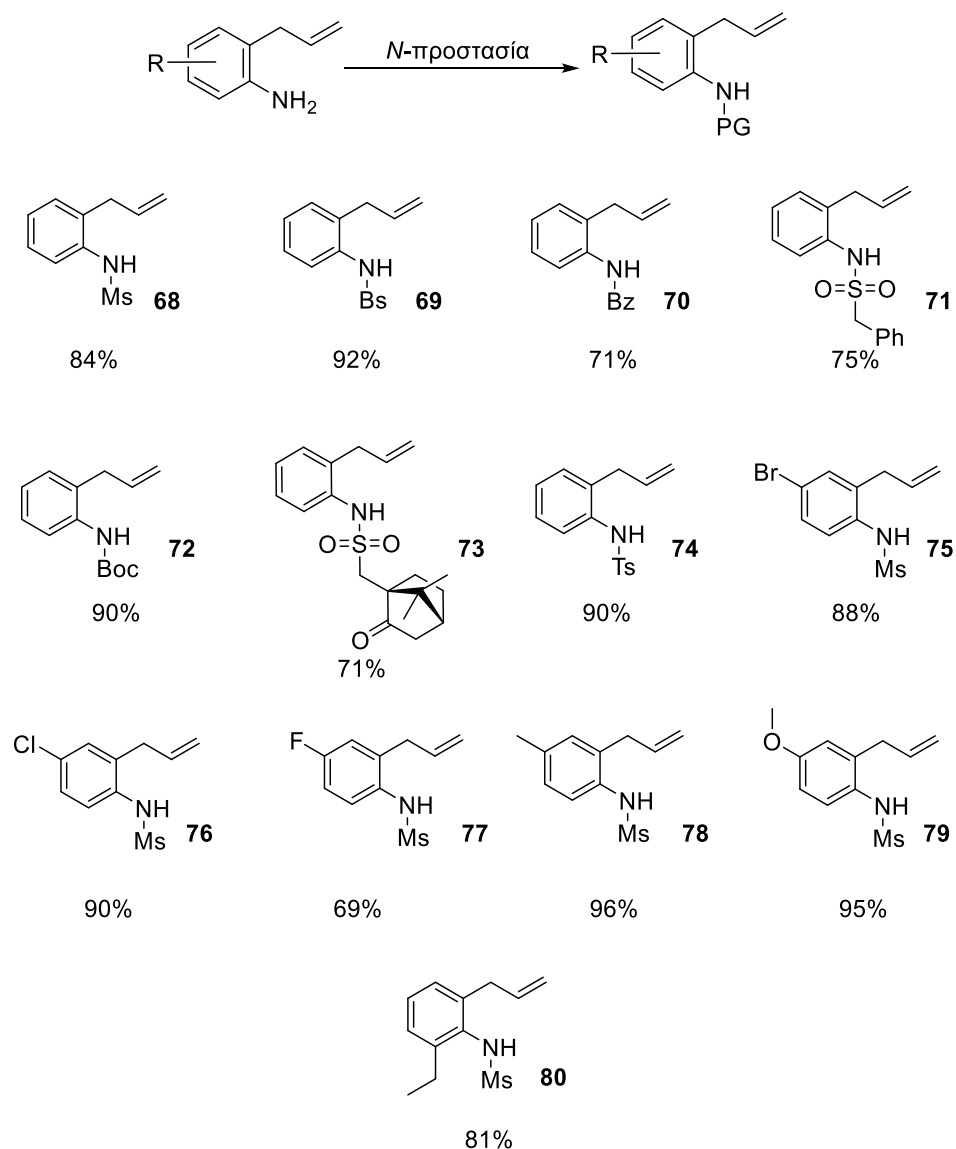
Οι αποδόσεις των προϊόντων της αντίδρασης περικυκλικής αντίδρασης που απομονώθηκαν κυμαίνονται από χαμηλές έως αρκετά υψηλές (Σχήμα 6.1.4). Η *όρθο* ανιλίνη που δεν φέρει υποκατάσταση (ένωση **61**) απομονώθηκε σε 77% απόδοση, ενώ αντίστοιχη η *ορθο*-χλώρο υποκατεστημένη έδωσε το προϊόν μετάθεσης σε ακόμα υψηλότερη απόδοση (91%, ένωση **63**). Τα προϊόντα **64-67** απομονώθηκαν σε αποδόσεις 54-70%, ωστόσο το υπόστρωμα που φέρει βρώμιο σε *παρα*-θέση στον αρωματικό δακτύλιο παραλήφθηκε σε μόλις 24% (ένωση **62**), καθώς στις συνθήκες της αντίδρασης σχηματίστηκε πληθώρα παραπροϊόντων. Σύμφωνα με το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ που λήφθηκε στο μίγμα της αντίδρασης, φαίνεται ο σχηματισμός ενώσεων που δεν φέρουν βρώμιο στον αρωματικό τους δακτύλιο, γεγονός που υποδεικνύει πιθανή απόσπαση του βρωμίου. Ακόμα, στις περισσότερες αντιδράσεις, παρατηρήθηκε απώλεια μάζας λόγω δυσκολίας διάσπασης των οργανικών αλάτων κατά την κατεργασία με το υδατικό διάλυμα NaOH, ενώ

στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ που λήφθηκαν στα μίγματα της αντίδρασης φαίνεται ο σχηματισμός κυκλοποιημένων ενώσεων με υδρογονωμένο διπλό δεσμό.



Σχήμα 6.1.4. Προϊόντα αμινο-Claisen.

Τελευταίο βήμα στη σύνθεση των υποστρωμάτων αποτελούσε η προστασία της αμινομάδας. Αρχικά, συντέθηκε μία ποικιλία ενώσεων που φέρουν *N*-προστασία και προέρχονται από την ένωση **61**. Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, το υπόστρωμα που έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα στην οργανοκαταλυτική αντίδραση ήταν εκείνο που έφερε τη μεθανοσουλφονυλο ομάδα (Ms), με την οποία στην συνέχεια προστατεύτηκαν και οι ενώσεις **62-67**. Στο Σχήμα 6.1.5 που ακολουθεί συνοψίζονται οι ορθο-άλλυλο *N*-προστατευμένες ανιλίνες που συντέθηκαν. Για τη σύνθεση των ενώσεων **68-71** και **73-80** ακολουθήθηκε παρόμοια συνθετική πορεία, σύμφωνα με την οποία η αμίνη διαλύεται σε CH_2Cl_2 και παρουσία πυριδίνης αντιδρά με το αντίστοιχο σουλφονυλο- ή βενζοϋλο-χλωρίδιο, σε μία αντίδραση που ολοκληρώνεται σε 4 ως 18 ώρες. Τα προϊόντα απομονώθηκαν, ύστερα από κατεργασία και χρωματογραφία στήλης σε υψηλές αποδόσεις (69-96%). Για την προστασία της αμίνης με την Boc-ομάδα, η συνθετική πορεία περιλάμβανε διάλυση του υποστρώματος σε MeOH , παρουσία τριαιθυλαμίνης και το Boc-ανυδρίτη. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από θέρμανση του μίγματος στους 45°C για 15 λεπτά και μία ώρα ανάδευσης σε θερμοκρασία δωματίου, με την Boc-προστατευμένη ορθο-άλλυλο ανιλίνη να απομονώνεται σε 90% απόδοση (ένωση **72**).

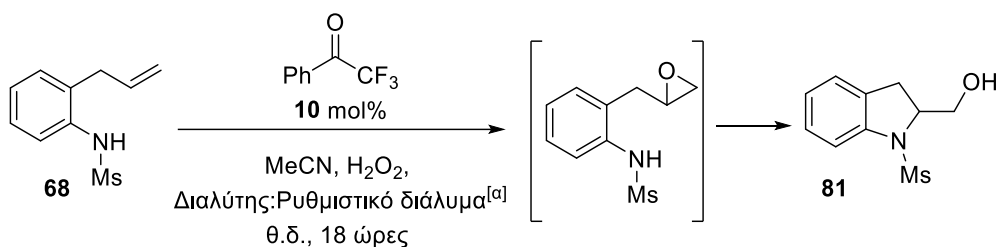


Σχήμα 6.1.5. *N*-Προστασία *ορθο*-άλλυλο ανιλινών.

6.1.2 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη σύνθεση ινδολινών

Στο προηγούμενο κεφάλαιο είδαμε μετασχηματισμούς που περιλάμβαναν *N*-οξειδωση. Οι προστατευτικές ομάδες που φέρουν οι *ορθο*-άλλυλο ανιλίνες που συντέθηκαν απενεργοποιούν το άζωτο καθιστώντας το αδρανές σε συνθήκες οξειδωσης, επιτρέποντας την εκλεκτική οξειδωση του διπλού δεσμού προς το αντίστοιχο εποξειδίο. Παράλληλα, καθιστούν πιο όξινο το πρωτόνιο της αμινομάδας, η οποία γίνεται καλύτερο πυρηνόφιλο όταν βρεθεί στις βασικές συνθήκες του οξειδωτικού συστήματος, ευνοώντας την ενδομοριακή κυκλοποίηση του μορίου.

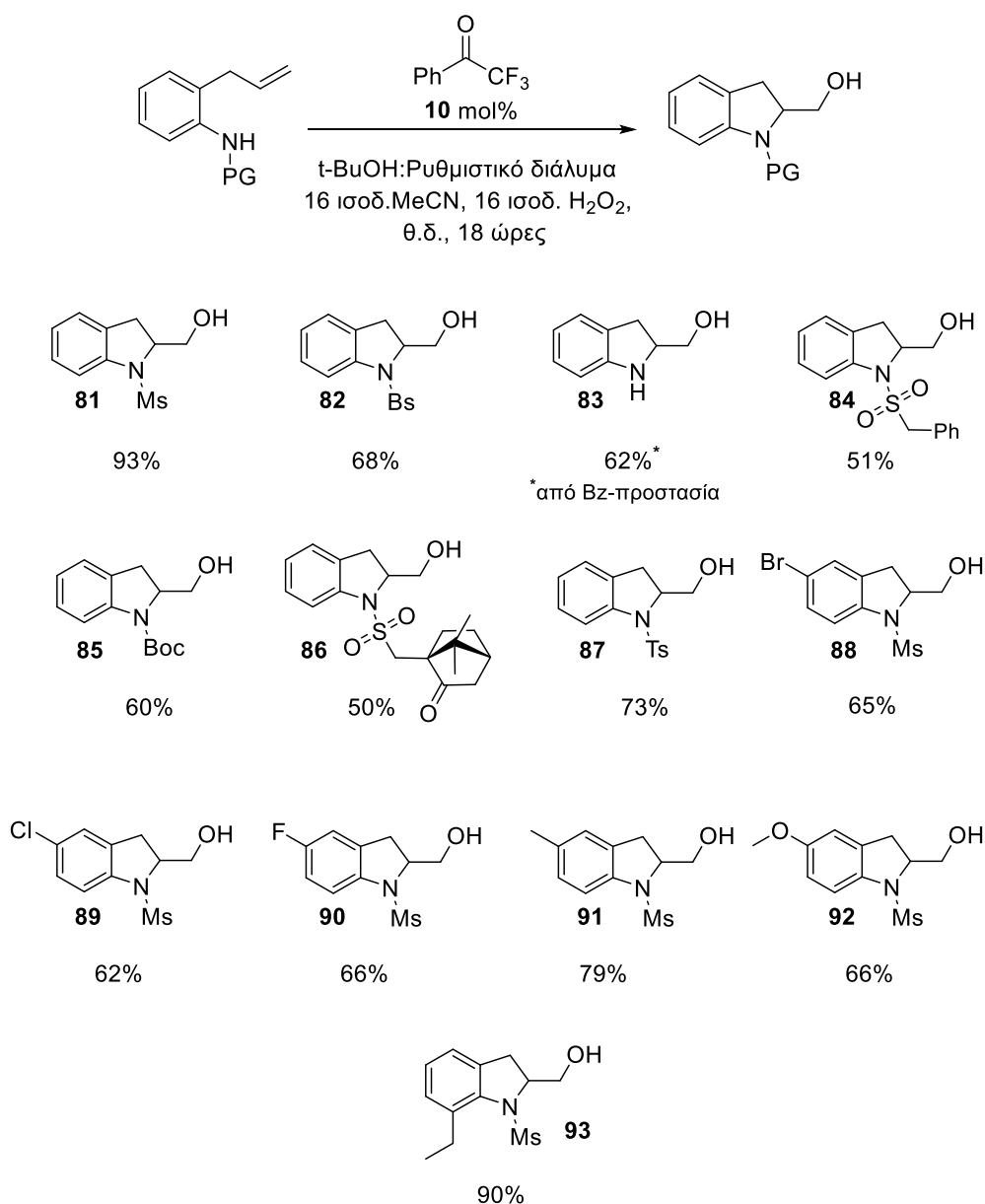
Πίνακας 6.1 : Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τον σχηματισμό ινδολινών.



Καταχώρηση	Διαλύτης (1M)	MeCN/ H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Απόδοση(%) ^[β]
1	MeCN	4	52
2	t-BuOH	4	59
3	t-BuOH	8	84
4	t-BuOH	12	90
5	t-BuOH	16	93
6	t-BuOH(1.2M)	16	96(93) ^[γ]
7	t-BuOH(2M)	16	85
8	t-BuOH	16	77 ^[δ]

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL t-BuOH, προσθήκη 10% mol καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, x ισοδ. MeCN και x ισοδ. H₂O₂ [β] Η απόδοση υπολογίστηκε με ¹H-NMR στο μίγμα της αντίδρασης [γ] Μετά από χρωματογραφία στήλης [δ] Η αντίδραση αφέθηκε 6 αντί για 18 ώρες.

Αρχικά, η *N*-μεθανοσουλφόνυλο ορθο-άλλυλο ανιλίνη (ένωση **68**) δοκιμάστηκε σε διαφορετικές συνθήκες με στόχο τη βελτιστοποίηση της απόδοσης του κυκλοποιημένου προϊόντος. Με 4 ισοδύναμα οξειδωτικών πρόσθετων η απόδοση είναι 52% και 59% σε ακετονιτρίλιο και *tert*-βουτανόλη αντίστοιχα (Πίνακας 6.1, καταχωρήσεις 1, 2). Προτιμώντας τον δεύτερο διαλύτη, αυξήσαμε τα ισοδύναμα των οξειδωτικών παρατηρώντας μεγάλη αύξηση στην απόδοση. Με 8 ισοδύναμα οξειδωτικών η απόδοση αυξήθηκε στο 84%, 12 ισοδύναμα στο 90%, ενώ με 16 αυξήθηκε ελαφρώς στο 93% (Πίνακας 6.1, καταχωρήσεις 3-5). Ακόμα, είδαμε ότι αν αυξήσουμε ελαφρώς την συγκέντρωση του συνολικού μίγματος της αντίδρασης, ελατώνοντας την ποσότητα διαλύτη και ρυθμιστικού διαλύματος η απόδοση αυξάνεται στο 96%, όμως μειώνοντας στο μισό τις ποσότητες των διαλυτών η απόδοση μειώνεται στο 85% (Πίνακας 6.1, καταχωρήσεις 6, 7). Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η απόδοση του προϊόντος (ένωση **81**) μειώνεται αν αντίδραση αφεθεί 6 αντί 18 ώρες, καθώς είναι ημιτελής η οξείδωση, αλλά κυρίως η κυκλοποίηση του μορίου (Πίνακας 6.1, καταχώρηση 8).



Σχήμα 6.1.6. Σύνθεση ινδολινικών παραγώγων.

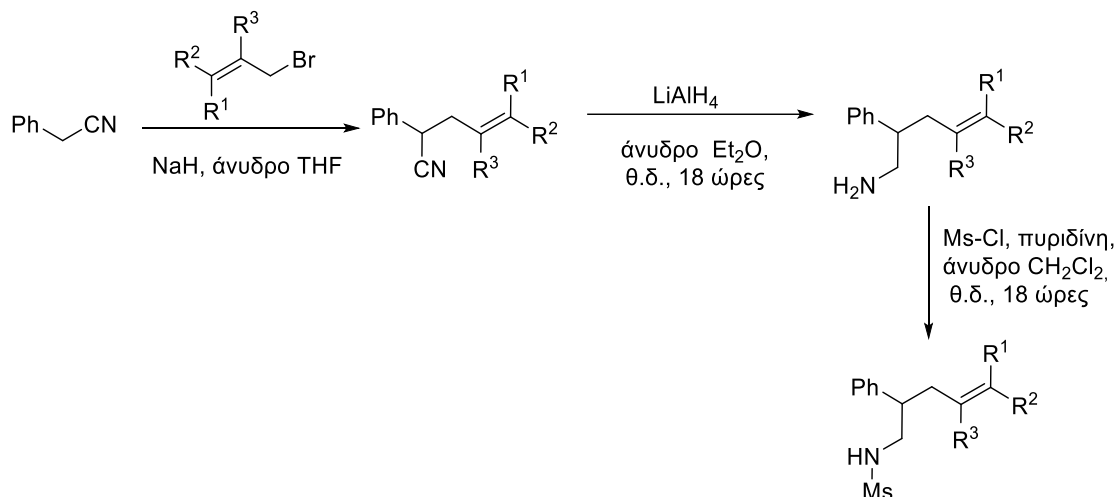
Στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης, η ένωση **81** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης σε 93% απόδοση (Πίνακας 6.1, καταχώρηση 6), η οποία ήταν και η καλύτερη σε σχέση με τα υπόλοιπα υποστρώματα που δοκιμάστηκαν στις ίδιες συνθήκες (Σχήμα 6.1.6). Οι πιο ογκώδεις, Bs (PhSO₂) (ένωση **82**), καμφοροσουλφονυλο- (ένωση **83**) και βενζυλοσουλφονυλο- (ένωση **84**) ομάδες δίνουν τα κυκλοποιημένα προϊόντα σε χαμηλότερες αποδόσεις, 68%, 50% και 51% αντίστοιχα. Η Ts-ομάδα, ενώ χρησιμοποιείται συχνά σε παρόμοιες κυκλοποιήσεις ως ενεργοποιός ομάδα, στις συνθήκες της αντίδρασης οδηγεί στο σχηματισμό *N*-τοζυλαμιδίου μέσω μερικής

αποπροστασίας στις συνθήκες της αντίδρασης, με αποτέλεσμα η απόδοση του κυκλοποιημένου προϊόντος **87** να είναι 73%. Η βενζουλο-ομάδα υδρολύεται στο βασικό υδατικό περιβάλλον της αντίδρασης δίνοντας το προϊόν **83** σε 62% απόδοση. Η απομάκρυνση της Bz-ομάδας φαίνεται να λαμβάνει χώρα κατά την διάρκεια ή μετά την κυκλοποίηση του μορίου. Αν υδρολυόταν πριν την κυκλοποίηση αυτό θα σήμαινε ότι και η ένωση **61**, που δεν φέρει προστατευτική ομάδα, θα έπρεπε να δώσει το προϊόν κυκλοποίησης, κάτι που δεν παρατηρήθηκε. Η παρουσία της Boc-ομάδας, από την άλλη, δεν οδηγεί αυθόρμητα στην κυκλοποίηση του μορίου. Για να συμβεί αυτό απαιτήθηκε προσθήκη ισχυρής βάσης, KO^tBu , αφού έχει προηγηθεί ξήρανση και προσθήκη άνυδρου CH_2Cl_2 . Η κυκλοποίηση ολοκληρώθηκε ύστερα από μία ώρα και η ένωση **85** απομονώθηκε σε 60%. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το πρωτόνιο της αμινομάδας του καρβαμιδίου δεν είναι τόσο όξινο, όσο του σουλφοναμιδίου με αποτέλεσμα να μην αποπρωτονιώνεται στις συνθήκες της αντίδρασης. Όσον αφορά τα υποστρώματα που έφεραν την μεθόξυ ομάδα ή αλογονίδια ως υποκαταστάτες στο αρωματικό τμήμα τους παραλήφθηκαν σε σχετικά καλές αποδόσεις (ενώσεις **88-90**). Μέτριοι επαγωγικοί δότες, όπως η μέθυλο- και αιθυλο-ομάδα ενισχύουν την πυρηνοφιλία της αμινομάδας και ευνοούν τον σχηματισμό των κυκλοποιημένων προϊόντων σε 79% και 90% αντίστοιχα (ενώσεις **91, 93**), ενώ παρουσία ισχυρού δότη, όπως της παρα-μεθόξυ ομάδας, η απόδοση μειώνεται στο 66% (ένωση **92**).

6.1.3 Σύνθεση *N*-μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών

Για τη σύνθεση των αντίστοιχων αλειφατικών αμινών ακολουθήθηκε μία γενική συνθετική πορεία σύμφωνα με την οποία το εμπορικά διαθέσιμο βένζυλο κυανίδιο αλλυλιώνεται, ακολουθεί αναγωγή του νιτριλίου και η αμίνη που προκύπτει μετατρέπεται στο αντίστοιχο μεθανοσουλφοναμίδιο (Σχήμα 6.1.7). Οι συνθήκες στην αντίδραση του βένζυλο κυανιδίου με το εκάστοτε βρωμίδιο διέφεραν ως προς την αναλογία των αντιδραστηρίων και τη θερμοκρασία ανάλογα με τη φύση του βρωμιδίου.

Αρχικά, το νιτρίλιο διαλύεται σε άνυδρο THF και στους 0 °C προστίθεται το NaH, δίνοντας ένα χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα στην αντίδραση. Έπειτα από μία ώρα ανάδευσης σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται το αντίστοιχο βρωμίδιο και μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ακολουθεί κατεργασία και απομόνωση του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης.

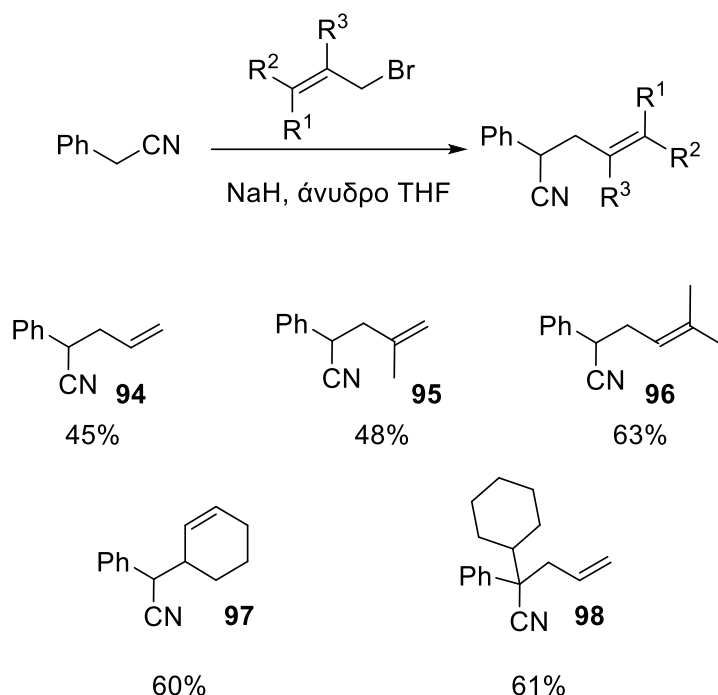


Σχήμα 6.1.7. Γενική πορεία για τη σύνθεση *N*-μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών.

Για την σύνθεση της ένωσης **94** χρησιμοποιήθηκαν διπλάσια ισοδύναμα κυανιδίου σε σχέση με το βρωμίδιο και η αντίδραση έλαβε χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και αφέθηκε 18 ώρες. Η απόδοση του προϊόντος που απομονώθηκε ήταν σχετικά χαμηλή (45%) εξαιτίας του σχηματισμού δι-άλλυλο παραγώγου. Ομοίως, η ένωση **95** απομονώθηκε σε 48% απόδοση, ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1 ώρα. Η αντίδραση για την σύνθεση της ένωσης **96** δεν προχωρούσε σε θερμοκρασία δωματίου, παρά μόνο στους 65 °C σε χρονικό διάστημα 18 ωρών. Στη σύνθεση της ένωσης **97** δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός διυποκατεστημένου προϊόντος, πιθανώς λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης (Σχήμα 6.1.8). Το βρωμίδιο που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη πορεία (ένωση **99**) δεν ήταν εμπορικά διαθέσιμο και χρειάστηκε να συντεθεί φωτοχημικά μέσω αλλυλικής βρωμίωσης του κυκλοεξενίου, με χρήση *N*-βρωμοσουλκινιμιδίου (Σχήμα 6.1.9).

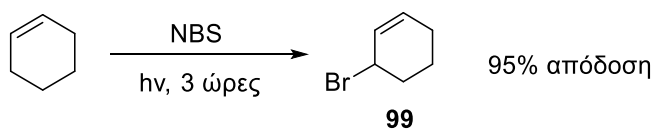
Βασιζόμενοι στην παρατήρηση μη σχηματισμού διαλλυλιωμένου παραπροϊόντος στην περίπτωση της σύνθεσης της ένωσης **97** δοκιμάσαμε

την εκλεκτική προσθήκη μίας κυκλοεξυλο- και μίας αλλυλο-ομάδας στο βένζυλο κυανίδιο, χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα βρωμίδια.



Σχήμα 6.1.8. Προϊόντα αλλυλίωσης του βένζυλο κυανιδίου.

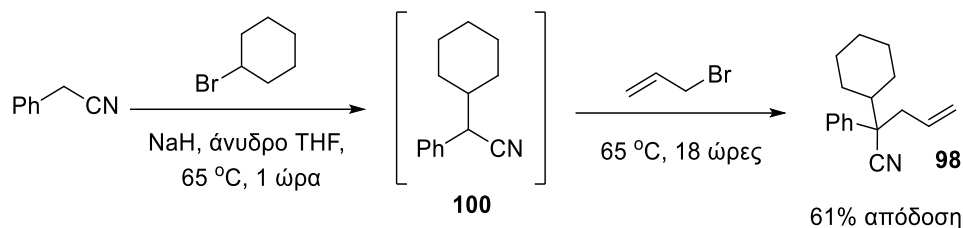
Ξεκινώντας από την διάλυση του κυανιδίου στο άνυδρο THF, ακολούθησε η προσθήκη 2.2 ισοδυνάμων NaH και έπειτα από 1 ώρα η προσθήκη 1.1 ισοδυνάμου κυκλοεξυλο βρωμιδίου. Μετά από θέρμανση του μίγματος στους 65 °C, ολόκληρη η ποσότητα του κυανιδίου είχε καταναλωθεί δίνοντας αποκλειστικά το μονο-κυκλοεξυλο παράγωγο (ένωση **100**). Έπειτα, στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε το αλλυλο βρωμίδιο και η αντίδραση αφέθηκε στην ίδια θερμοκρασία για 18 ώρες. Η ένωση **98** απομονώθηκε σε 61% απόδοση (Σχήμα 6.1.10).



Σχήμα 6.1.9. Σύνθεση 3-βρώμο-1-κυκλοεξενίου.

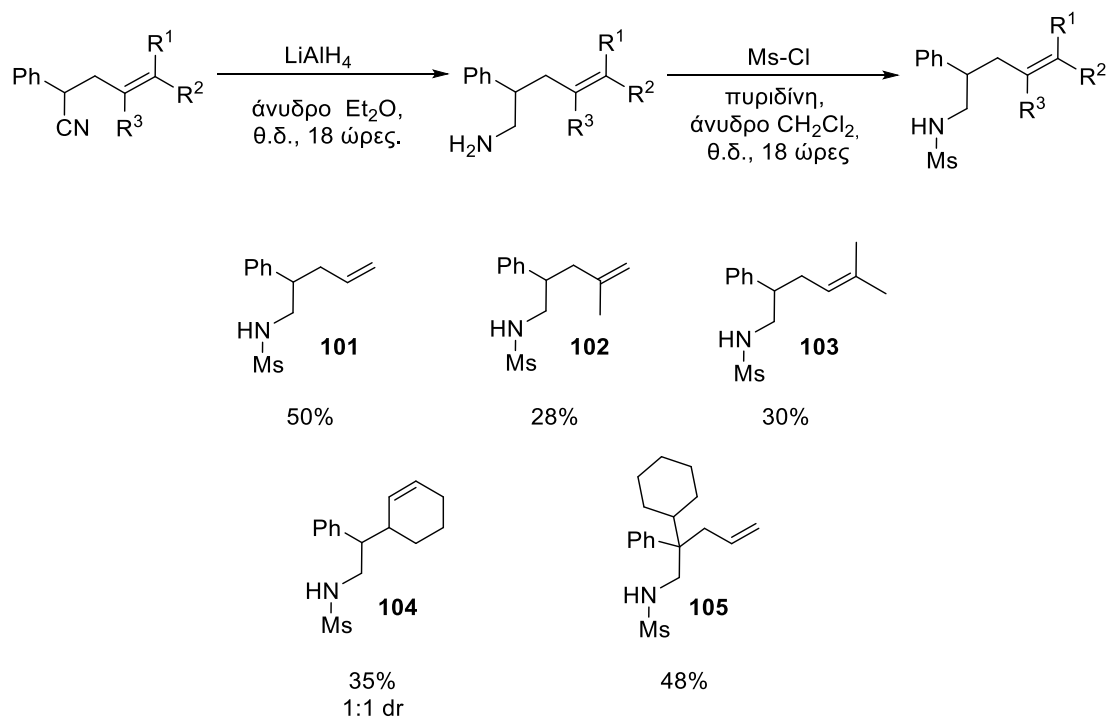
Το επόμενο βήμα περιλάμβανε αναγωγή του νιτριλίου προς αμινομάδα χρησιμοποιώντας 3 ισοδύναμα LiAlH_4 ως αναγωγικό μέσο. Η αντίδραση έλαβε χώρα σε άνυδρο Et_2O υπό ατμόσφαιρα αργού, σε θερμοκρασία δωματίου και σε διάστημα 18 ωρών. Μέσω υδατικής κατεργασίας και εκχυλίσεων

παραλήφθηκαν οι αντίστοιχες αμίνες και στην συνέχεια προστατεύτηκαν με την Ms-ομάδα.



Σχήμα 6.1.10. Σύνθεση ένωσης **98**.

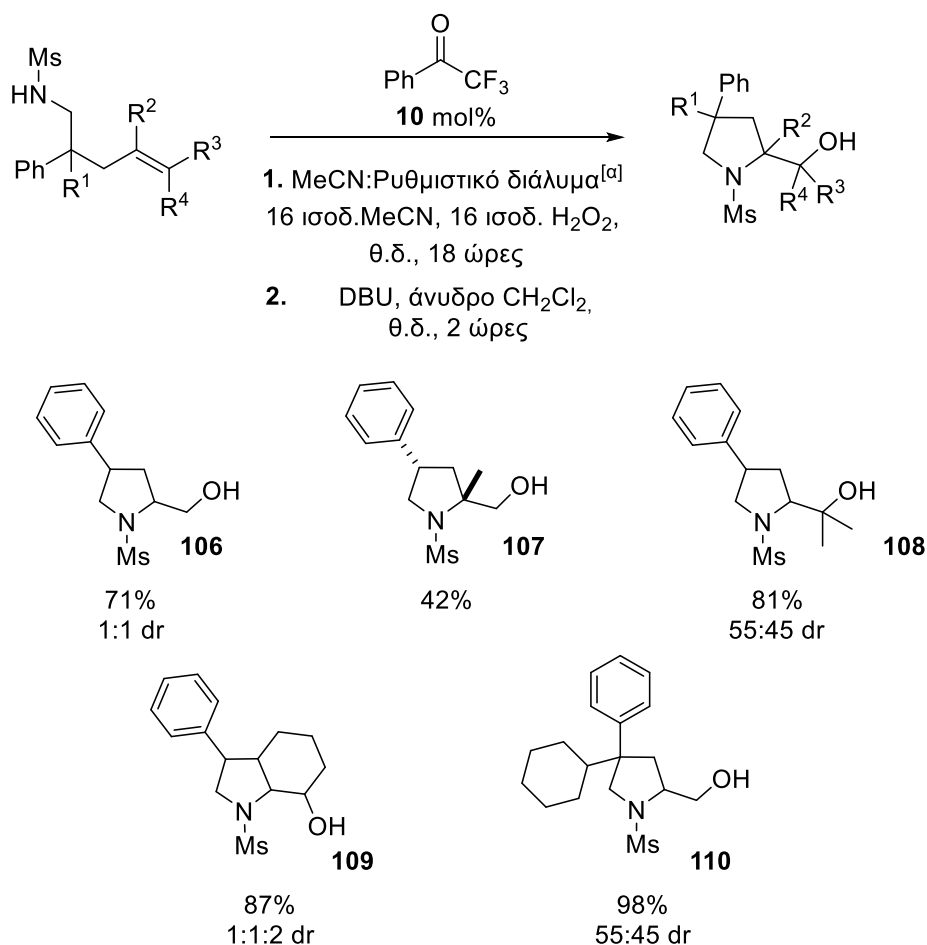
Η πορεία για την σύνθεση των αλειφατικών μεθανοσουλφαμιδίων είναι ίδια με εκείνη που ακολουθήθηκε για την σύνθεση των *N*-σουλφόνυλο αρωματικών ενώσεων, ενώ η απόδοση αφορά και τα 2 στάδια, αναγωγής-προστασίας. Οι ενώσεις **102-104** απομονώθηκαν σε συνολική απόδοση 28-35%, σε ένα όχι τόσο ικανοποιητικό ποσοστό που κυρίως οφείλεται στις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν στην κατεργασία της αναγωγικής αντίδρασης, αλλά και στον σχηματισμό παραπροϊόντων. Οι ενώσεις **101**, **105** απομονώθηκαν σε καλύτερες συνολικές αποδόσεις, καθώς έδωσαν πιο «καθαρές» αντιδράσεις στο στάδιο της αναγωγής του νιτριλίου (Σχήμα 6.1.11).



Σχήμα 6.1.11. Σύνθεση *N*-μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμινών.

6.1.4 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη σύνθεση υποκατεστημένων πυρρολιδινών

Η κυκλοποίηση των αλειφατικών αμινών έλαβε χώρα στις βέλτιστες συνθήκες οξείδωσης των αρωματικών αμινών, με μόνη διαφορά την αντικατάσταση της *tert*-BuOH από το MeCN. Μετά τις 18 ώρες, ακολουθεί ξήρανση, φιλτράρισμα και μετά την απομάκρυνση του ακετονιτριλίου προστίθεται άνυδρο CH₂Cl₂ και 2 ισοδύναμα DBU και αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Ακολουθεί υδατική κατεργασία, ξήρανση, φιλτράρισμα και καθαρισμός του κυκλοποιημένου προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. Η αντικατάσταση του διαλύτη πραγματοποιήθηκε για ευκολότερη απομάκρυνση του στο δεύτερο στάδιο της αντίδρασης. Ακόμα, στις συνθήκες της οξείδωσης ένα ποσοστό δεν κυκλοποιείται, ενώ με την προσθήκη DBU, η κυκλοποίηση φαίνεται να ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα 2 ωρών.



Σχήμα 6.1.12. Σύνθεση *N*-μεθανοσουλφόνυλο πυρρολιδινικών παραγώγων.

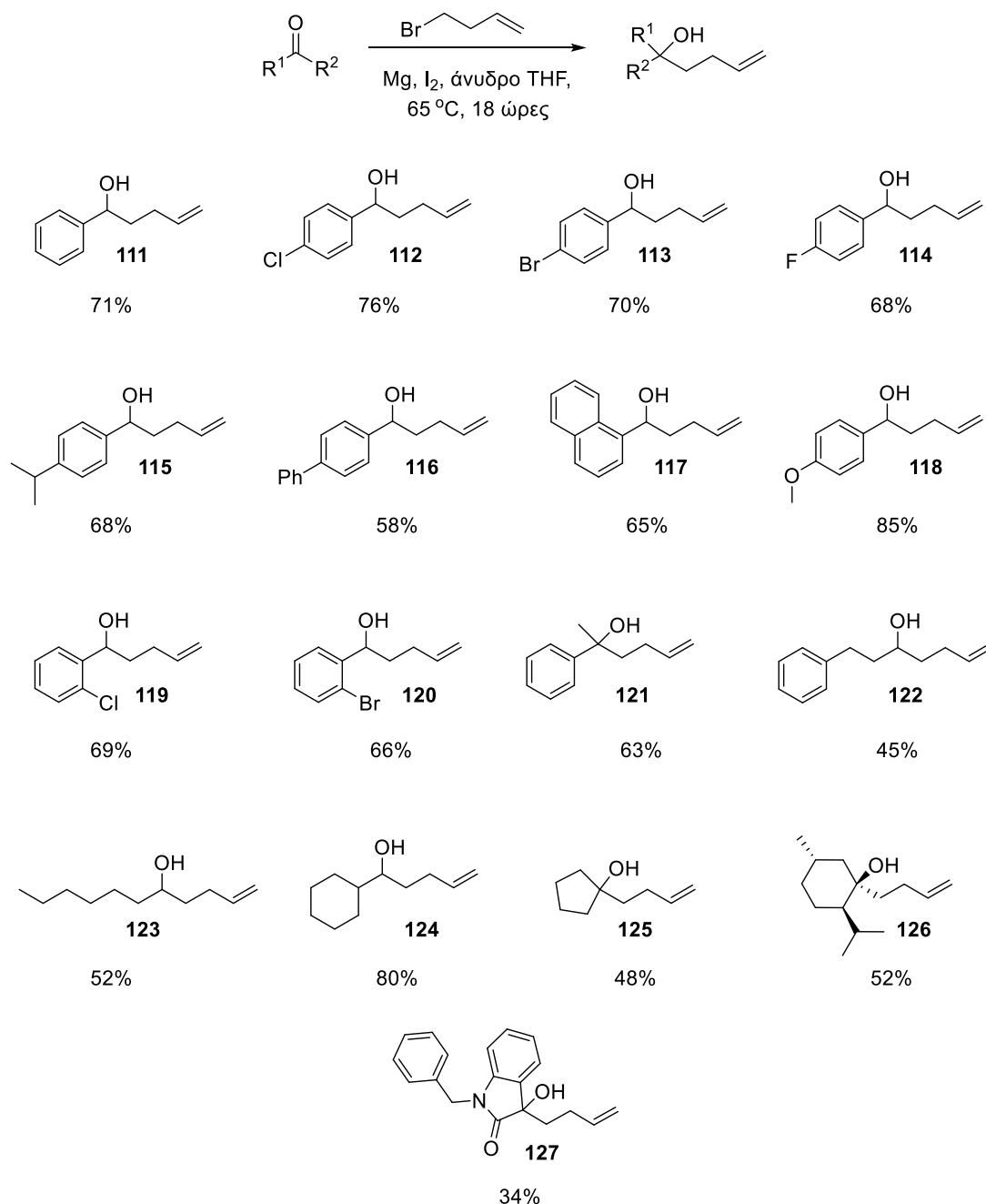
Όλα τα προϊόντα κυκλοποίησης απομονώθηκαν σε αρκετά καλές αποδόσεις, ως μίγματα διαστερομερών (Σχήμα 6.1.12). Εξαίρεση αποτελεί η ένωση **107** που απομονώθηκε σε 42% απόδοση ως μοναδικό διαστερομερές. Η χαμηλή απόδοση οφείλεται στο ότι δεν σχηματίστηκε το διαστερομερές εκείνο στο οποίο οι υποκαταστάτες του έχουν υψηλότερη στερεοχημική παρεμπόδιση όταν βρίσκονται από την ίδια πλευρά του επιπέδου. Οι ενώσεις **106** και **108** απομονώθηκαν σε 71% και 81% απόδοση αντίστοιχα σε 1:1 και 55:45 διαστερομερική αναλογία. Για την δικυκλική ένωση **109** αναμέναμε την απομόνωση 4 διαστερομερών σε αναλογία που προσεγγίζει το 1:1:1:1 από την στιγμή που η οξείδωση του διπλού δεσμού γίνεται ρακεμικά. Ωστόσο, η υψηλή απόδοση του απομονωμένου προϊόντος σε συνδυασμό με την διαστερομερική αναλογία (1:1:2) μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κινητικά ευνοήθηκε ο σχηματισμός 3 διαστερομερών. Σχεδόν ποσοτικά απομονώθηκε η ένωση **110** (98% απόδοση), γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί βάσει της επίδρασης Thorpe-Ingold σύμφωνα με την οποία ευνοείται ο σχηματισμός πολυ-υποκατεστημένων δακτυλίων.

6.2 Σύνθεση τεραϋδροφουράνυλο παραγώγων

6.2.1 Σύνθεση υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών

Οι πεντ-4-εν-1-όλες συντέθηκαν μέσω αντίδρασης Grignard μεταξύ μίας κετόνης ή αλδεύδης και του 4-βρωμο-1-βουτενίου. Αρχικά, το βρωμίδιο διαλύεται σε άνυδρο THF, αναδεύεται για 30 λεπτά στους 0 °C, παρουσία Mg καταλυτικής ποσότητας I₂, σχηματίζοντας *in situ* το οργανομαγνησιακό άλας. Οι αλκοόλες που συντέθηκαν, παραλήφθηκαν σε μέτριες ως καλές αποδόσεις όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.2.1. Οι αλκοόλες που προέρχονται από υποκατεστημένες βενζαλδεύδες (ενώσεις **111-120**) απομονώθηκαν σε αποδόσεις μεταξύ 58% και 85%. Καλύτερη απόδοση έδωσε η αντίδραση της παρα-μεθόξυ βενζαλδεύδης (ένωση **118**) και μικρότερη η ένωση **116** που προέρχεται από την παρα-φαίνυλο βενζαλδεύδη. Οι αλειφατικές αλδεύδες έδωσαν τα αντίστοιχα προϊόντα σε χαμηλότερες αποδόσεις 45% με 52%, για τις ενώσεις **122** και **123**, με εξαίρεση την κυκλοξυλο καρβοξυαλδεύδη που

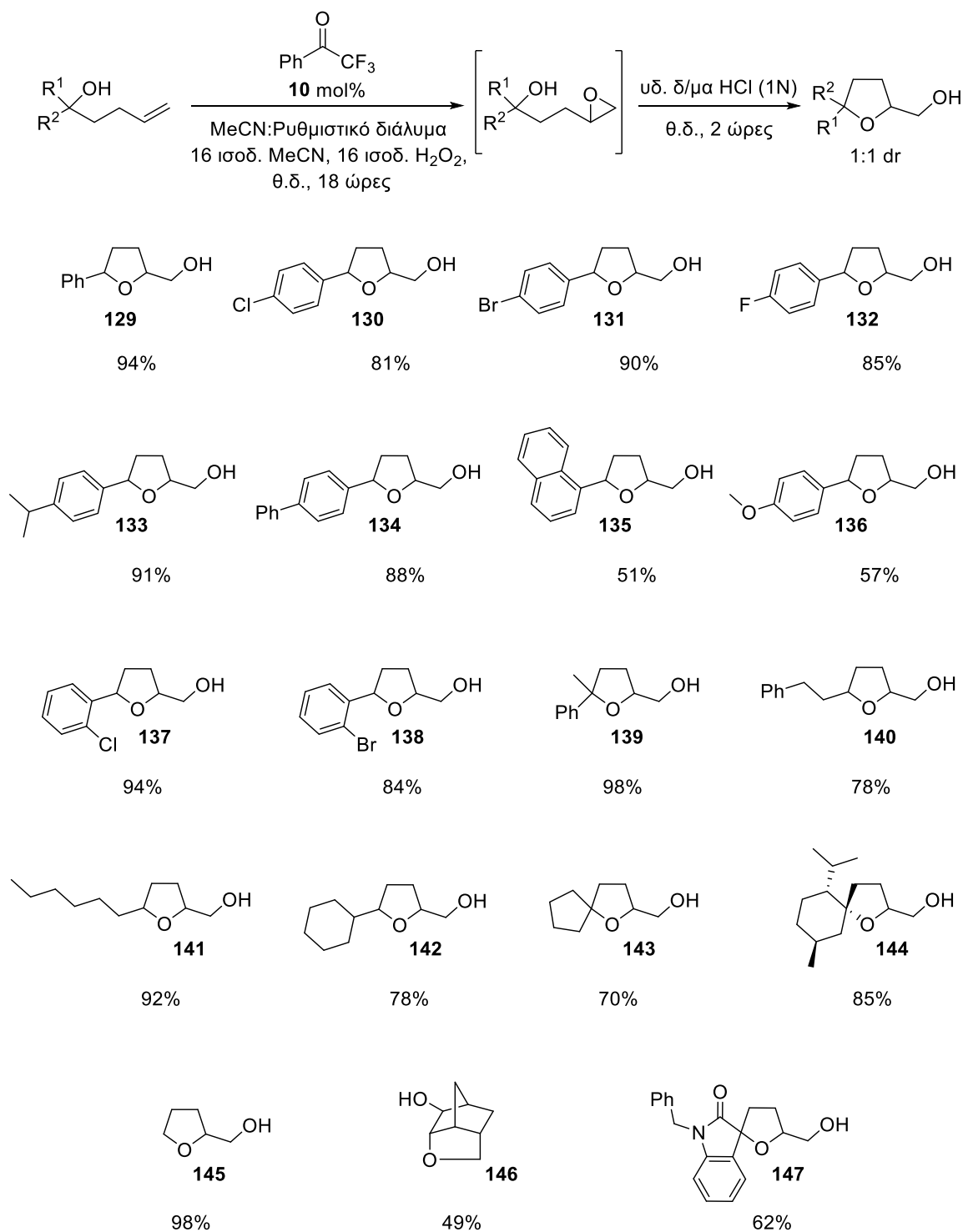
έδωσε το προϊόν σε 80% απόδοση (ένωση **124**). Έπειτα, προστίθεται η καρβονυλική ένωση και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται για 18 ώρες στους 65 °C και το προϊόν απομονώνεται έπειτα από κατεργασία και χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 6.2.1. Σύνθεση υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών

Οι κετόνες, ως λιγότερο ενεργοποιημένες, έδωσαν τα προϊόντα της αντίδρασης Grignard σε χαμηλότερες αποδόσεις, μεταξύ 34% και 63% (ενώσεις **121**, **125-127**) με πιο «προβληματικό» υπόστρωμα στην συγκεκριμένη αντίδραση να αποδεικνύεται η *N*-βένζυλο ισατίνη. Η ένωση **126**

κυκλοποιημένο προϊόν σε απόδοση 51% και 57% αντίστοιχα (ενώσεις **135**, **136**). Όταν το αρωματικό τμήμα βρίσκεται 2 ανθρακόατομα πιο μακριά το προϊόν **140** απομονώθηκε σε 78% απόδοση, ενώ ενώσεις που φέρουν μακριά αλειφατική αλυσίδα ή η κυκλοξύλο ομάδα έδωσαν τα αντίστοιχα προϊόντα σε 92% και 78% απόδοση (ενώσεις **141**, **142**).



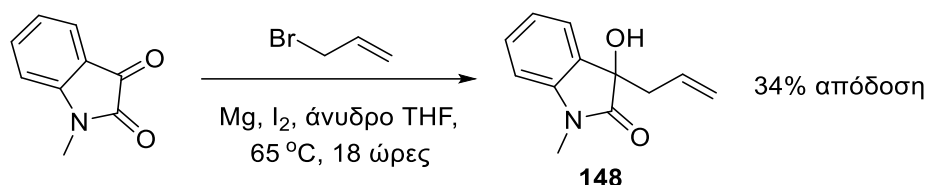
Σχήμα 6.2.3. Σύνθεση τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων.

Συγκρίνοντας τις αποδόσεις στα σπиро-δικυκλικά προϊόντα, παρατηρούμε ότι μεγαλύτερη απόδοση (85%) έδωσε το υπόστρωμα όπου η υδροξυλομάδα ενώνεται με έναν εξαμελή δακτύλιο (ένωση **144**). Οι ενώσεις **143** και **147** προέρχονται από αλκοόλες που φέρουν πενταμελή δακτύλιο και οι αποδόσεις υπήρξαν χαμηλότερες, πιθανόν λόγω της υψηλότερης τάσης του δακτυλίου σε σχέση με τον εξαμελή. Σχεδόν ποσοτικά (98%) παραλήφθηκε το προϊόν της οξείδωσης της εμπορικά διαθέσιμης 4-πεντεν-1-όλης (70% και 62% αντίστοιχα), πιθανότατα λόγω καλύτερης πυρηνοφιλίας της πρωτοταγούς αλκοόλης (ένωση **145**) όπως και το προϊόν **139**, λόγω της επίδρασης Thorpe-Ingold. Η ένωση **146** αποτελεί προϊόν κυκλοποίησης του *endo* στερεοϊσομερούς της 5-νορβορνενο-2-μεθανόλης. Η χαμηλή απόδοση οφείλεται στην αδυναμία προσέγγισης του υδροξυλίου στο *cis* εποξειδίο ώστε να πραγματοποιηθεί η κυκλοποίηση (Σχήμα 6.2.3).

6.3 Διυδροξυλίωση ολεφινών

6.3.1 Σύνθεση ολεφινικών υποστρωμάτων

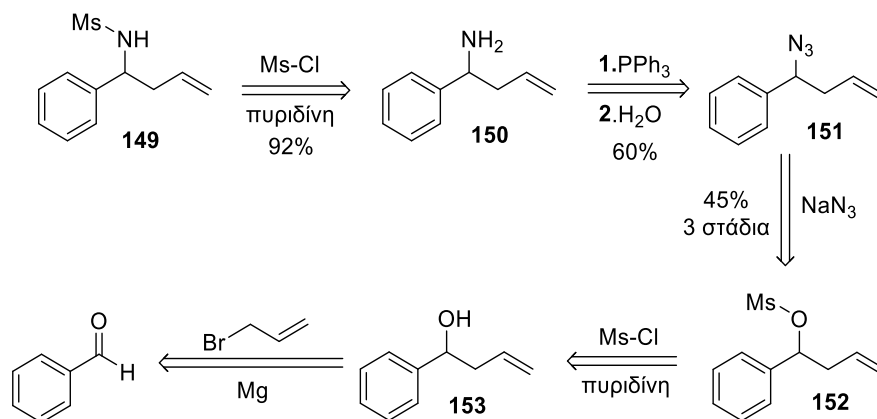
Τα ολεφινικά υποστρώματα που συντέθηκαν αποτελούνταν στην πλειοψηφία τους από ομο-αλλυλικές αλκοόλες που προήλθαν από αντίδραση Grignard μεταξύ αλδευδών και αλλυλικών βρωμιδίων. Με εξαίρεση την ένωση **148**, οι υπόλοιπες ομο-αλλυλικές αλκοόλες συντέθηκαν από την υποψήφια διδάκτορα Ιερασία Τριανταφυλλίδη. Η ένωση **148** προέρχεται από την αντίδραση της *N*-μέθυλο ισατίνης με το αλλυλοβρωμίδιο και απομονώθηκε σε 34% απόδοση (Σχήμα 6.3.1).



Σχήμα 6.3.1. Σύνθεση ένωσης **148**.

Ακόμα, συντέθηκε ένα υπόστρωμα που στο μόριο του φέρει στη θέση της υδροξυλομάδας μία *N*-μεθανοσουλφόνυλο ομάδα (ένωση **149**). Στη ρετροσυνθετική ανάλυση που φαίνεται στο Σχήμα 6.3.2 η ένωση **149** προέρχεται από την ελεύθερη αμίνη (ένωση **150**), η οποία έχει προκύψει με

αναγωγή Staudinger του αντίστοιχου αζιδίου (ένωση **151**). Το αζίδιο έχει προέλθει μέσω πυρηνόφιλης S_N2 προσβολής του Ο-μεθανοσουλφόνυλο παραγώγου **152**, το οποίο προέρχεται από την αντίστοιχη ελεύθερη αλκοόλη **153**. Τέλος, η ένωση **153** προήλθε από αντίδραση Grignard μεταξύ βενζαλδεΐδης και αλλυλοβρωμιδίου.



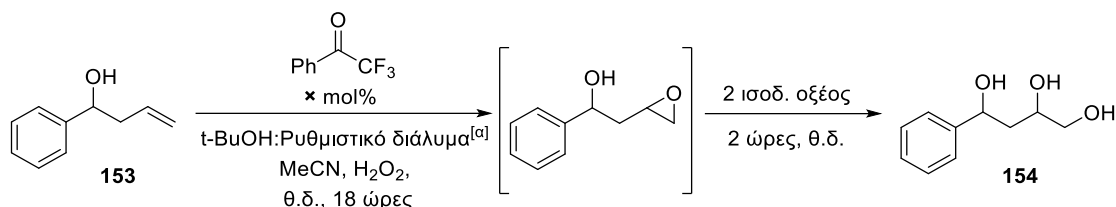
Σχήμα 6.3.2. Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης ένωσης **149**.

6.3.2 Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης για τη διυδροξυλίωση ολεφινών

Αρχικά, δοκιμάστηκε η οργανοκαταλυτική οξειδωση, ακολουθούμενη από την προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl (1N), αλλάζοντας τόσο το καταλυτικό φορτίο, όσο και τις αναλογίες των οξειδωτικών μέσων. Με 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη και 5 ισοδύναμα MeCN και H₂O₂ η 1,2,4-τριόλη **154** απομονώθηκε σε 55% απόδοση (Πίνακας 6.2, καταχώρηση 1). Αυξάνοντας σταδιακά τα ισοδύναμα των οξειδωτικών μέσων στα 16, η απόδοση έφτασε το 69% (Πίνακας 6.2, καταχωρήσεις 2-4). Περαιτέρω αύξηση του καταλυτικού φορτίου δεν αυξάνει την απόδοση της αντίδρασης, ενώ αν μειωθεί στο 5%, η απόδοση μειώνεται στο 57% (Πίνακας 6.2, καταχωρήσεις 5-6). Στη συνέχεια δοκιμάστηκαν διαφορετικά οργανικά οξέα για τη διάνοξη του εποξειδίου και παρατηρήθηκε αισθητή βελτίωση της απόδοσης ως προς το επιθυμητό προϊόν. Προσθήκη 2 ισοδυνάμων οξικού ή τριφθοροξικού οξέος έδωσε το προϊόν σε 73% και 79% απόδοση, αντίστοιχα (Πίνακας 6.2, καταχωρήσεις 7-8). Όταν χρησιμοποιήθηκε το Ts-OH η απόδοση δεν βελτιώθηκε, ενώ παράλληλα σχηματίστηκαν σε ένα μικρό

ποσοστό παραπροϊόντα προσθήκης (Πίνακας 6.2, καταχώρηση 9). Έτσι σκεφτήκαμε να χρησιμοποιήσουμε το ογκωδέστερο (+)-CSA, για να αποφευχθεί ο σχηματισμός παραπροϊόντων, δίνοντας μας έτσι το επιθυμητό προϊόν σε 85% απόδοση (Πίνακας 6.2, καταχώρηση 10).

Πίνακας 6.2 : Μελέτη οργανοκαταλυτικής αντίδρασης διυδροξυλίωσης.

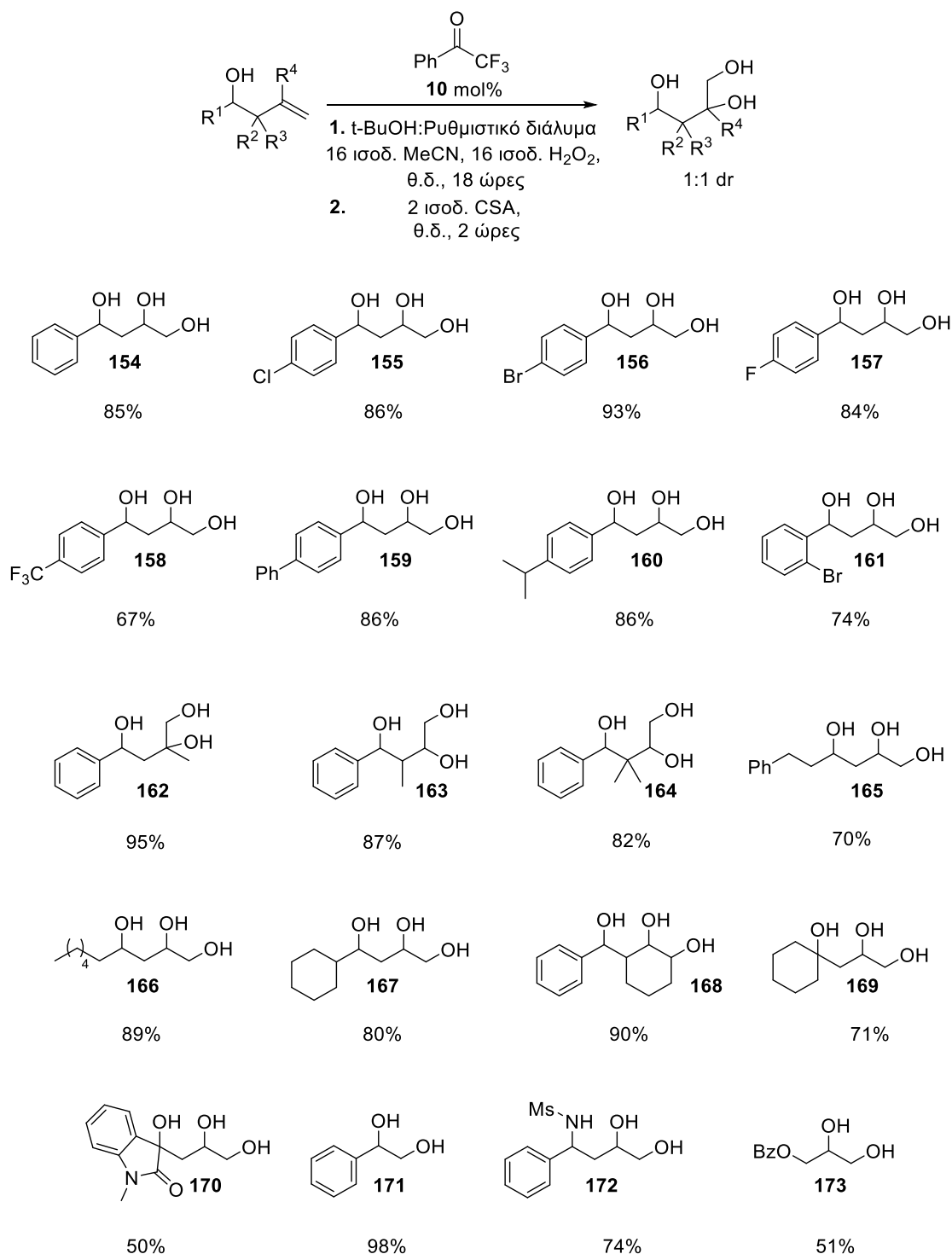


Καταχώρηση	Καταλυτικό φορτίο (x mol%)	MeCN/ H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Οξύ	Απόδοση (%) ^[β]
1	10	5	HCl 1N	55
2	10	8	HCl 1N	58
3	10	12	HCl 1N	62
4	10	16	HCl 1N	69
5	5	16	HCl 1N	57
6	20	16	HCl 1N	69
7	10	16	AcOH	73
8	10	16	TFA	78
9	10	16	TsOH	79
10	10	16	(+)-CSA	85

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL t-BuOH, προσθήκη x mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, x ισοδ. MeCN και x ισοδ. H₂O₂ [β] Μετά από χρωματογραφία στήλης.

Μετά την εύρεση των κατάλληλων συνθηκών για τη διυδροξυλίωση των ολεφινών, μία πληθώρα ομοαλλυλικών αλκοολών μετασχηματίστηκαν σε 1,2,4-τριόλες. Η αρωματική υποκατάσταση για τις ενώσεις που φέρουν αρωματικό τμήμα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την απόδοση, η οποία κυμαίνονταν μεταξύ 67% και 93% (ενώσεις **154-161**, **163**, **164**). Η ύπαρξη υποκατάστασης στον διπλό δεσμό οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις καθώς τα υποκατεστημένα αλκένια οξειδώνονται καλύτερα στις παρούσες συνθήκες (ενώσεις **162**, **168**). Αλειφατικά ακραία αλκένια έδωσαν τις αντίστοιχες 1,2,4-τριόλες σε 70-89% απόδοση (ενώσεις **165-167**, **169**). Μειωμένη απόδοση της τάξης του 50% έδωσε το παραγώγο της ισατίνης και ο αλλυλοβενζοϊκός εστέρας λόγω δυσκολίας οξείδωσης τους στο οργανοκαταλυτικό οξειδωτικό σύστημα (ένώσεις **170**, **173**). Τέλος, το στυρένιο έδωσε το προϊόν διυδροξυλίωσης σχεδόν ποσοτικά (98%), ενώ ακόμα η παρουσία της N-

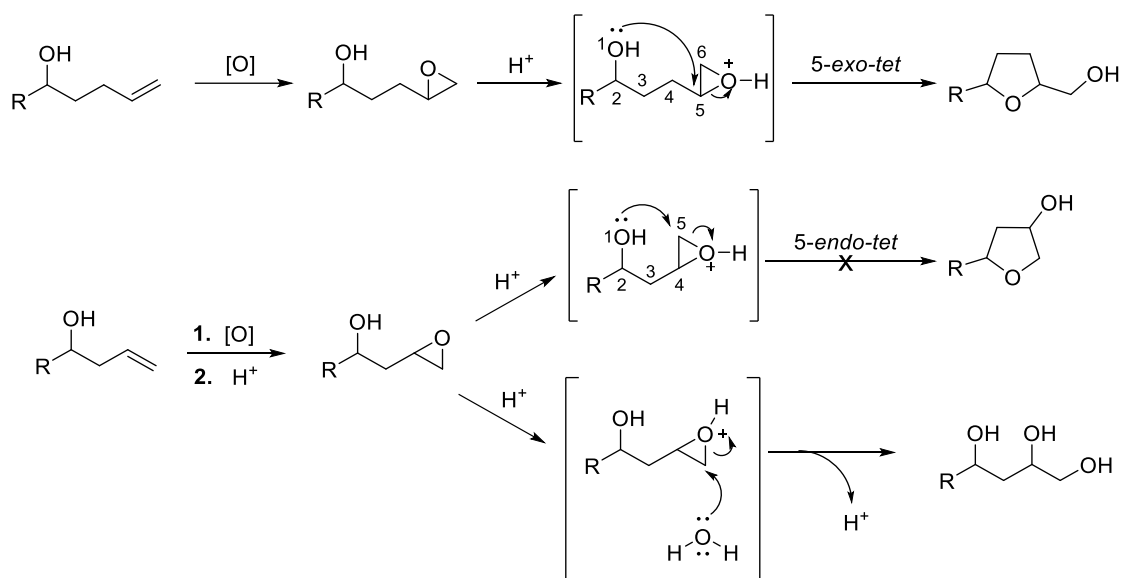
μεθανοσουλφόνυλο ομάδας δεν εμποδίζει τον σχηματισμό της αντίστοιχης διόλης σε υψηλή απόδοση (74%, ένωση **172**).



Σχήμα 6.3.3. Προϊόντα διυδροξυλίωσης.

Άξιος σχολιασμού αποτελεί ο σχηματισμός διαφορετικού προϊόντος στις περιπτώσεις των υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών και των *ομο*-αλλυλικών αλκοολών, παρόλο που οι συνθήκες οξειδωσης και οξίνισης είναι ουσιαστικά

ίδιες. Ανάλογα με την απόσταση των ανθράκων μεταξύ της υδροξυλομάδας και του διπλού δεσμού, η ενεργοποίηση του εποξειδίου στις όξινες συνθήκες οδηγεί είτε σε ενδομοριακή κυκλοποίηση του μορίου, είτε σε υδρόλυσή του από το υδατικό περιβάλλον της αντίδρασης. Σύμφωνα με τους κανόνες του Baldwin, η κυκλοποίηση των υποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών ακολουθεί μηχανισμό 5-*exo-tet* και ευνοείται κινητικά, γι' αυτό δεν παρατηρείται προϊόν διυδροξυλίωσης. Αντίθετα, μία πιθανή ενδομοριακή κυκλοποίηση των ομοαλλυλικών αλκοολών θα ήταν αποτέλεσμα 5-*endo-tet* μηχανισμού, που δεν ευνοείται κινητικά και έτσι το εποξείδιο υδrolύεται προς την αντίστοιχη διόλη (Σχήμα 6.3.4).



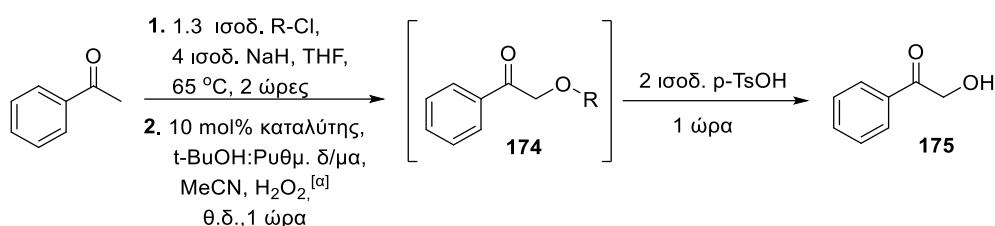
Σχήμα 6.3.4. Ενδομοριακή κυκλοποίηση κατά Baldwin.

6.4 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την οργανοκαταλυτική σύνθεση α-υδρόξυ O-σιλυλοπροστατευμένων κετονών

Σκοπός αποτέλεσε η εύρεση μίας μεθόδου κατά την οποία η ακετοφαινόνη θα μετασχηματιζόταν σε σίλυλο ενολικό αιθέρα και στη συνέχεια σε α-υδρόξυ προστατευμένο ή ελεύθερο παράγωγο, χωρίς απομόνωση ενδιάμεσων προϊόντων μέσω οργανοκαταλυτικού μετασχηματισμού, βάσει μιας μεθόδου που παρομοιάζει με την οξείδωση Rubottom. Αρχικά, μελετήθηκε η αντίδραση χρησιμοποιώντας διάφορα σιλυλιωτικά με στόχο τη σύνθεση του ελεύθερου υδροξυ-παραγώγου. Όσον αφορά την πειραματική πορεία που

ακολουθήθηκε, σε διάλυμα ακετοφαινόνης παρουσία άνυδρου THF, προστίθενται 1.3 ισοδύναμα σίλυλο χλωριδίου και 4 ισοδύναμα NaH στους -78 °C. Το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα για 2 ώρες στους 85 °C. Ακολουθεί διήθηση του μίγματος σε florisil για απομάκρυνση των αλάτων και μετά από συμπύκνωση προστίθενται τα οξειδωτικά αντιδραστήρια.

Πίνακας 6.3 : Μελέτη οργανοκαταλυτικής οξείδωσης σιλυλο-ενολο-αιθέρων.



Καταχώρηση	R	MeCN/ H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Απόδοση (%) ^[β]
1	TIPS	1.5	-
2	TMS	1.5	-
3	TES	1.5	45
4	TBDMS	1.5	53
5	TBDMS	3	76(70) ^[γ]
6	TBDMS	5	70

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.5 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.5 mL t-BuOH, προσθήκη 10 mol% καταλύτη, 0.5 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, x ισοδ. MeCN και x ισοδ. H₂O₂ [β] Μετά από χρωματογραφία στήλης [γ] Απόδοση προϊόντος **174** μετά από χρωματογραφία στήλης.

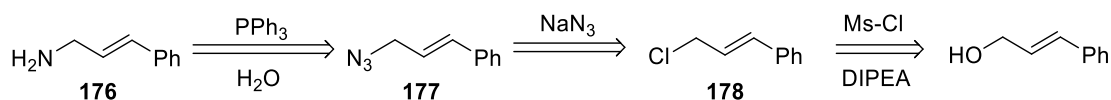
Μετά την ολοκλήρωση της οξείδωσης, ακολουθεί προσθήκη p-TsOH με σκοπό την απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας και μετά από 1 ώρα ανάδευσης η α-υδροξύ ακετοφαινόνη (ένωση **175**) απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης. Τα TIPS και TMS χλωρίδια δεν έδωσαν τα αντίστοιχα σιλυλοένολο παράγωγα και δεν συνεχίστηκε η μελέτη με αυτές τις προστατευτικές ομάδες. (Πίνακας 6.3, καταχωρήσεις 1, 2). Για τους TBDMS και TES ενολικούς αιθέρες που συντέθηκαν, δοκιμάστηκε η οξείδωση τους, παρουσία 10 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης και 1.5 ισοδυνάμου οξειδωτικών και ύστερα η αποπροστασία τους, όπως περιγράφηκε νωρίτερα. Στην περίπτωση της TES ομάδας το υδροξύ-προϊόν απομονώθηκε σε 45% (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 3), ενώ με την TBDMS προστασίας η απόδοση ήταν 53% (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 4). Η βελτιστοποίηση των συνθηκών της

αντίδρασης ολοκληρώθηκε με χρήση 3 ισοδυνάμων MeCN και H₂O₂ αντί για 1.5, καθώς η απόδοση ανέβηκε στο 76% (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 5), ενώ περαιτέρω αύξηση στα ισοδύναμα δεν έδωσε καλύτερα αποτελέσματα (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 6). Τέλος, χωρίς την προσθήκη του *p*-TsOH, επιτεύχθηκε η απομόνωση της *O*-TBDMS-προστατευμένης υδροξυ-ακετοφαινόνης (ένωση **174**) σε 70% απόδοση (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 5). Η μελέτη ολοκληρώθηκε από την υποψήφια διδάκτορα Έρρικα Βουτουρίτσα.

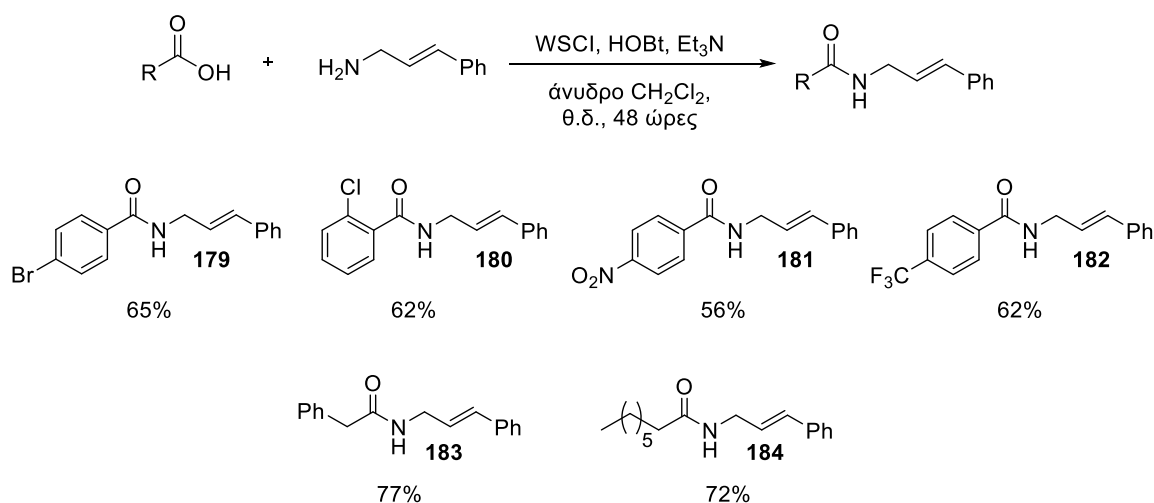
6.5 Οργανοκαταλυτική σύνθεση διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών

6.5.1 Σύνθεση *N*-αλλυλαμιδίων

Τα *N*-αλλυλαμίδια που συντέθηκαν προήλθαν από τη σύζευξη διαφόρων καρβοξυλικών οξέων με την κινναμωμική αμίνη. Η ρετροσυνθετική ανάλυση της κινναμωμικής αμίνης φαίνεται στο Σχήμα 6.5.1. Η αμίνη **176** προέκυψε μέσω αναγωγής Staudinger του κινναμωμικού αζιδίου (ένωση **177**), το οποίο προέκυψε από το αντίστοιχο χλωρίδιο **178** μέσω S_N2 αντίδρασης. Το χλωρίδιο είναι αποτέλεσμα αντίδρασης της εμπορικά διαθέσιμης *trans*-κινναμωμικής αλκοόλης με το Ms-Cl.

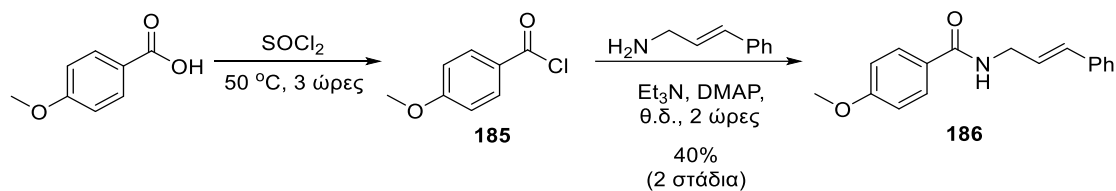


Σχήμα 6.5.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση της κινναμωμικής αμίνης.



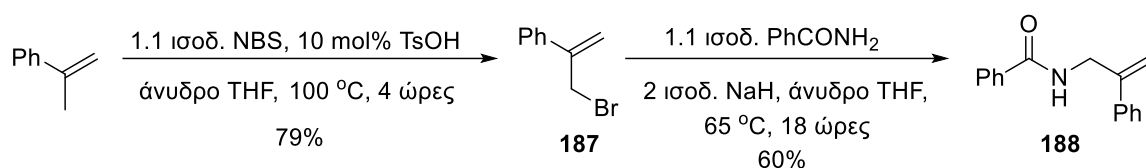
Σχήμα 6.5.2. Προϊόντα σύζευξης της κινναμωμικής αμίνης με καρβοξυλικά οξέα.

Η κινναμωμική αμίνη συζεύχθηκε με μία σειρά από αρωματικά και αλειφατικά οξέα σχηματίζοντας τα αντίστοιχα *N*-αλλυλαμίδια σε αποδόσεις 56-77% (ενώσεις **179-184**), όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.5.2. Το *para*-μεθόξυ αρωματικό αμίδιο **186** προήλθε από σύζευξη της κινναμωμικής αμίνης με το αντίστοιχο χλωρίδιο **185**, αντί του *para*-μεθόξυ βενζοϊκού οξέος καθώς στις κοινές συνθήκες σύζευξης απομονώθηκε ο ενδιάμεσος εστέρας του οξέος με το HOBt (Σχήμα 6.5.3).



Σχήμα 6.5.3. Σύνθεση αλλυλικού αμιδίου **186**.

Για τη σύνθεση του αμιδίου που φέρει φαινυλο-υποκατάσταση στον εσωτερικό άνθρακα του διπλού δεσμού ακολουθήθηκε διαφορετική συνθετική πορεία. Αρχικά, το εμπορικά διαθέσιμο α -μεθυλο-στυρένιο υπέστη αλλυλική βρωμίωση, με πηγή βρωμίου το *N*-βρωμοσουλφοναμίδιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας TsOH και θέρμανση στους 100 °C για 4 ώρες σε άνυδρο THF. Το βρωμο-παράγωγο **187** απομονώθηκε σε 79% έπειτα από χρωματογραφία στήλης. Το βρωμίδιο που συντέθηκε θα μπορούσε να μετασχηματιστεί στην αντίστοιχη αμίνη, σύμφωνα με την πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση της κινναμωμικής αμίνης **176**. Ωστόσο, επιτεύχθηκε η σύζευξη βρωμιδίου με το βενζυλαμίδιο και έτσι το *N*-αλλυλαμίδιο **188** απομονώθηκε σε 60% απόδοση (Σχήμα 6.5.4).

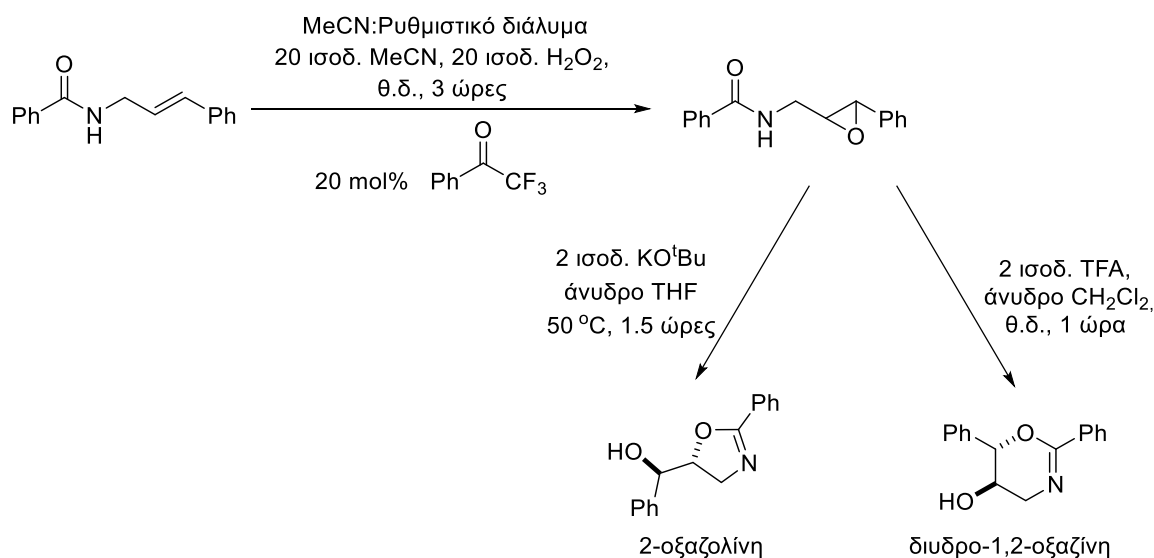


Σχήμα 6.5.4. Σύνθεση αλλυλικού αμιδίου **188**.

6.5.2 Σύνθεση διυδρο-1,2-οξαζινών και 2-οξαζολινών

Στα πλαίσια της πτυχιακής τους εργασίας στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, οι Κωνσταντίνος Δούκας και Βασίλειος Μουχτούρης, ανέπτυξαν μία μέθοδο οργανοκαταλυτικού μετασχηματισμού, σύμφωνα με την οποία το *N*-

κινναμωμυλο-βενζαμίδιο, μπορεί να οξειδωθεί ποσοτικά προς το αντίστοιχο εποξειδίο και στη συνέχεια μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησής του να σχηματίσει εκλεκτικά ανάλογα με τις συνθήκες, την αντίστοιχη 2-οξαζολίνη (πενταμελής) ή την διυδρο-1,2-οξαζίνη (εξαμελής), όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.5.5.



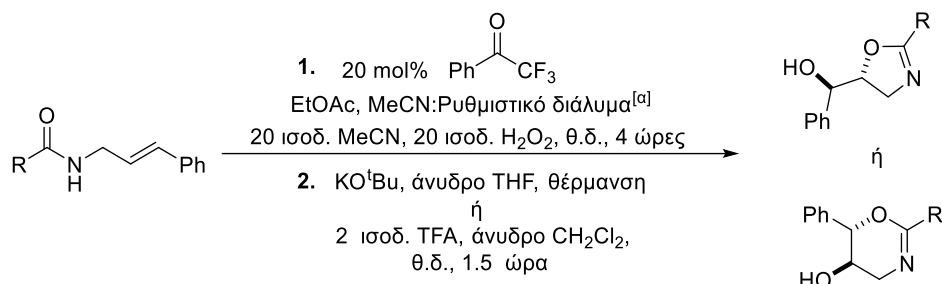
Σχήμα 6.5.5. Εκλεκτική κυκλοποίηση του *N*-κινναμωμυλο-βενζαμίδιου.

Σύμφωνα με τις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης για την οξείδωση του υποστρώματος του Σχήματος 6.5.5, απαιτείται χρήση 20 ισοδυνάμων οξειδωτικών μέσων και 20 mol% οργανοκαταλυτή για να ολοκληρωθεί η εποξειδωση σε διάστημα 3 ωρών. Η οξείδωση μπορεί να ολοκληρωθεί με λιγότερα ισοδύναμα και μικρότερο καταλυτικό φορτίο σε 18 ώρες, ωστόσο παρατηρείται ο σχηματισμός μικρού ποσοστού κυκλοποιημένων προϊόντων, γεγονός που θέλουμε να αποφύγουμε για να έχουμε εκλεκτικότητα στην κυκλοποίηση. Στα υπόλοιπα υποστρώματα που συντέθηκαν και δοκιμάστηκαν στις συνθήκες οξείδωσης, παρατηρήθηκε καταβύθιση τους πριν οξειδωθούν, γεγονός που οδηγούσε σε μη ποσοτική εποξειδωση τους. Έτσι, σε κάθε αντίδραση προστέθηκε η ελάχιστη ποσότητα EtOAc που επαναομογενοποιούσε το μίγμα βοηθώντας να ολοκληρωθεί η οξείδωση ποσοτικά σε όλα τα υποστρώματα.

Όσον αφορά τη σύνθεση των 2-οξαζολινών, μετά την ολοκλήρωση της οξείδωσης ακολουθεί ξήρανση, διήθηση, προσθήκη KO^tBu και άνυδρου THF ως διαλύτη και το μίγμα θερμαίνεται σε κατάλληλη θερμοκρασία και χρόνο,

μέχρι να ολοκληρωθεί η κυκλοποίηση. Τα αρωματικά αμίδια χρειάζονται 1.5 ισοδύναμα KO^tBu και 1 ώρα θέρμανση στους 50 °C, δίνοντας σε υψηλές αποδόσεις της αντίστοιχες 2-οξαζίνες.

Πίνακας 6.4 : Προϊόντα ενδομοριακής κυκλοποίησης *N*-αλλυλαμιδίων.



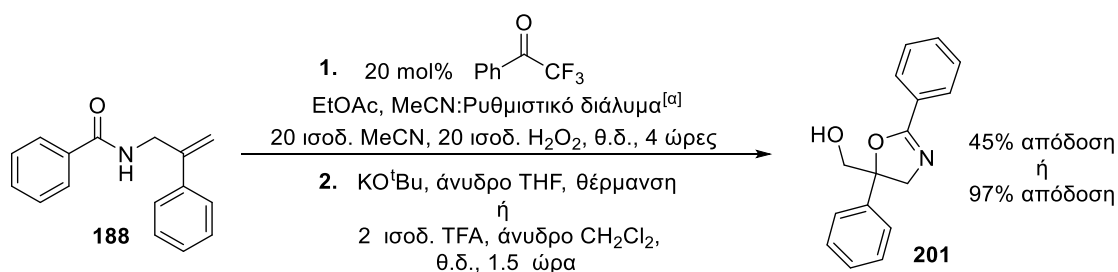
Καταχώρηση	R	Συνθήκες για σχηματισμό πενταμελή δακτυλίου			Απόδοση πενταμελή (%) ^[β]	Απόδοση εξαμελή (%) ^[β]
		KO ^t Bu (ισοδ.)	Θέρμανση (°C)	Χρόνος Θέρμανσης (ώρες)		
1		1.5	50	1	85 (189)	80 (196)
2		1.5	50	1	83 (190)	84 (197)
3		1.5	50	1	94 (191)	84 (198)
4		1.5	50	1	55 (192)	73 (199)
5		1.5	50	1	84 (193)	80 (200)
6		4	70	1.5	46 (194)	-
7		2	70	1.5	65 (195)	-

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.3 mmol υποστρώματος διαλύεται σε 0.54 mL MeCN, προσθήκη 20 mol% καταλύτη, 0.24 mL ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃, 0.62 mL υδ. δ/ματος 30% H₂O₂, προσθήκη EtOAc [β] Μετά από χρωματογραφία στήλης

Τα *παρα*-βρώμο, *ορθο*-χλώρο και *παρα*-μεθόξυ υποκατεστημένα αμίδια έδωσαν τα αντίστοιχα προϊόντα **189**, **190** και **193** σε αποδόσεις κοντά στο 85% (Πίνακας 6.4, καταχωρήσεις 1, 2, 5). Στην υψηλότερη απόδοση (94%)

απομονώθηκε το *παρα*-τριφθορομέθυλο παράγωγο **191**, ενώ το αντίστοιχο *παρα*-νίτρο (ένωση **192**) σε μόλις 55% απόδοση (Πίνακας 6.4, καταχωρήσεις 3, 4). Τα αλειφατικά αμίδια έδωσαν σε χαμηλότερες αποδόσεις τα προϊόντα κυκλοποίησης, καθώς απαιτούσαν περισσότερα ισοδύναμα βάσης, υψηλότερη θέρμανση (70 °C) και περισσότερο χρόνο για να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Το φαινυλακεταμιδο-παράγωγο χρειάστηκε 4 ισοδύναμα βάσης για να δώσει το προϊόν **193** σε μόλις 46% απόδοση και το αντίστοιχο οκτυλαμίδιο, 2 ισοδύναμα βάσης για 65% απόδοση (ένωση **194**) απομονωμένου προϊόντος (Πίνακας 6.4, καταχωρήσεις 6, 7).

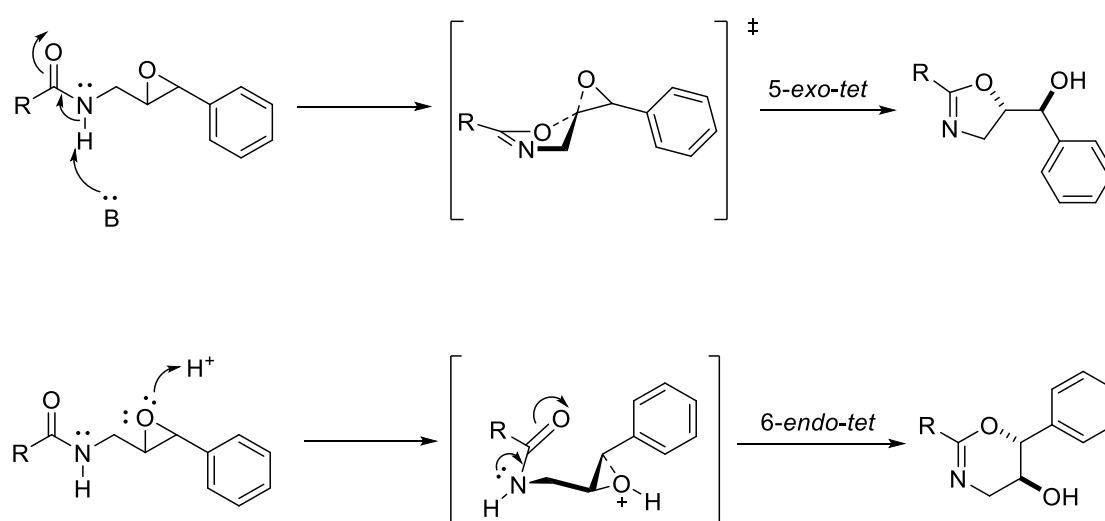
Η σύνθεση των διυδρο-1,2-οξαζινών πραγματοποιείται παρουσία 2 ισοδυνάμων TFA σε άνυδρο CH₂Cl₂ και ολοκληρώνεται σε μιάμιση ώρα. Τα αρωματικά αμίδια έδωσαν κυκλοποιημένα προϊόντα **196-200** σε αποδόσεις 73-84% (Πίνακας 6.4, καταχωρήσεις 1-5). Τα αλειφατικά αντίθετα, δεν οδήγησαν στον σχηματισμό κυκλοποιημένου προϊόντος, αλλά σε παραπροϊόντα υδρόλυσης, γεγονός που πιθανώς να οφείλεται είτε σε μειωμένη σταθερότητα των αλειφατικών διυδρο-οξαζινών, είτε απαιτούνται διαφορετικές συνθήκες για να πραγματοποιηθεί η κυκλοποίηση.



Σχήμα 6.5.6. Εκλεκτική κυκλοποίηση του *N*-κινναμωμυλο-βενζαμίδιου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύνθεση της οξαζολίνης **201**, η οποία είναι το κύριο κυκλοποιημένο προϊόν είτε χρησιμοποιηθούν οι βασικές, είτε οι όξινες συνθήκες. Η απόδοση στις όξινες συνθήκες ήταν εξαιρετική (97%), ενώ με τις βασικές η απόδοση ήταν μόλις 45% (Σχήμα 6.5.6). Η μεγάλη διαφορά στην απόδοση θα μπορούσε να εξηγηθεί βάσει των πιθανών μηχανισμών που ακολουθούνται ανάλογα με τις συνθήκες που χρησιμοποιούνται. Με τις βασικές συνθήκες έχουμε ενεργοποίηση του πυρηνόφιλου οξυγόνου του αμίδιου μέσω αποπρωτονίωσης του αζώτου και η ενδομοριακή 5-*exo-tet* κυκλοποίηση που ακολουθεί είναι τύπου S_N2 και επιτρεπτή κατά Baldwin.

Όταν χρησιμοποιούνται όξινες συνθήκες, έχουμε ενεργοποίηση του οξυγόνου του εποξειδίου και η ενδομοριακή 6-*endo-tet* κυκλοποίηση συμβαίνει μέσω μηχανισμό τύπου S_N1 με σταθεροποίηση του καρβοκατιόντος στον βενζυλικό άνθρακα, οδηγούμενοι σε εξαμελή δακτύλιο (Σχήμα 6.5.7). Στην περίπτωση της 2-οξαζολίνης **201** η S_N2 αντίδραση δεν ευνοείται λόγω υψηλής στερεοχημικής παρεμπόδισης του ηλεκτρονιόφιλου άνθρακα και η απόδοση του προϊόντος είναι χαμηλή. Αντίθετα, οι όξινες συνθήκες οδηγούν στον σχηματισμό ενός πολύ σταθερού τριτοταγούς καρβοκατιόντος ευνοώντας την κυκλοποίηση.



Σχήμα 6.5.7. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ενδομοριακή κυκλοποίηση των οξειδωμένων ενδιαμέσων των *N*-κινναμώμυλο αμιδίων.

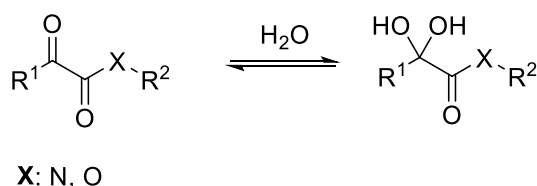
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 2-ΟΞΟΑΜΙΔΙΩΝ

7.1 Εισαγωγή

Τόσο τα 2-οξοαμιδικά παράγωγα όσο και οι 2-οξοεστέρες είναι υψίστης βιολογικής σημασίας μόρια. Τα μακριάς αλυσίδας 2-οξοαμίδια, που βασίζονται σε γ- ή δ- αμινοξέα και διαθέτουν ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα, που σχεδιάστηκαν να στοχεύουν την σερίνη του ενεργού κέντρου της cPLA₂ και αποτελούν ισχυρούς και εκλεκτικούς αναστολείς του ενζύμου αυτού.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Οι 2-οξοεστέρες είναι αναστολείς πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως οι σερινοπρωτεάσες και οι πρωτεάσες της κυστεΐνης, καθώς και η υδρολάση A₄ των λευκοτριενίων.^{117,118} Η βιολογική δράση των αναστολέων αυτών αποδίδεται στο ηλεκτρονιόφιλο α-καρβονύλιο, όπου σε δραστηριότητα είναι παρόμοιο με το καρβονύλιο α-φθοροκετονών, όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία.¹¹⁹

Η αυξημένη ηλεκτρονιοφιλία του α-καρβονυλίου της οξοαμιδικής και της οξοεστερικής ομάδας, παρουσία νερού προκαλεί την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ του καρβονυλίου και της αντίστοιχης gem διόλης, υποθέτοντας έτσι την ύπαρξη τετραεδρικών παραγώγων στο ενεργό κέντρο του εκάστοτε ενζύμου ή την πρόσδεση της gem διόλης σε αυτά τα κέντρα. (Σχήμα 7.1.1).

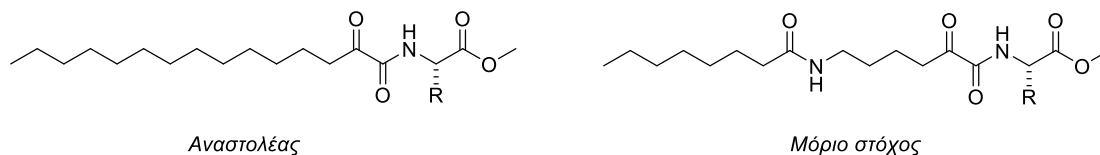


Σχήμα 7.1.1 Ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ οξοαμιδίου ή οξοεστέρα και της αντίστοιχης gem διόλης, παρουσία νερού.

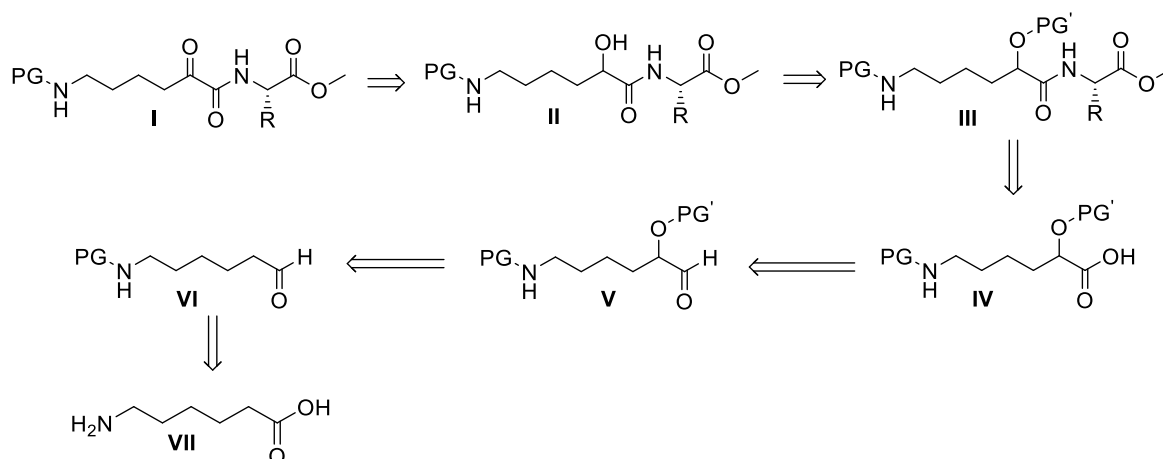
7.2 Σύνθεση οξοαμιδίου

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη μεθοόδου σύνθεσης 2-οξοαμιδίων που βασίζονται σε αμινοξέα και που φέρουν αμινομάδα σε κάποια

απόσταση από την 2-οξοαμιδική ομάδα προσφέροντας τη δυνατότητα να συντεθούν 2-οξοαμίδια όπου η μακριά αλυσίδα θα έχει αντικατασταθεί από αλυσίδα που φέρει αμιδική ομάδα.

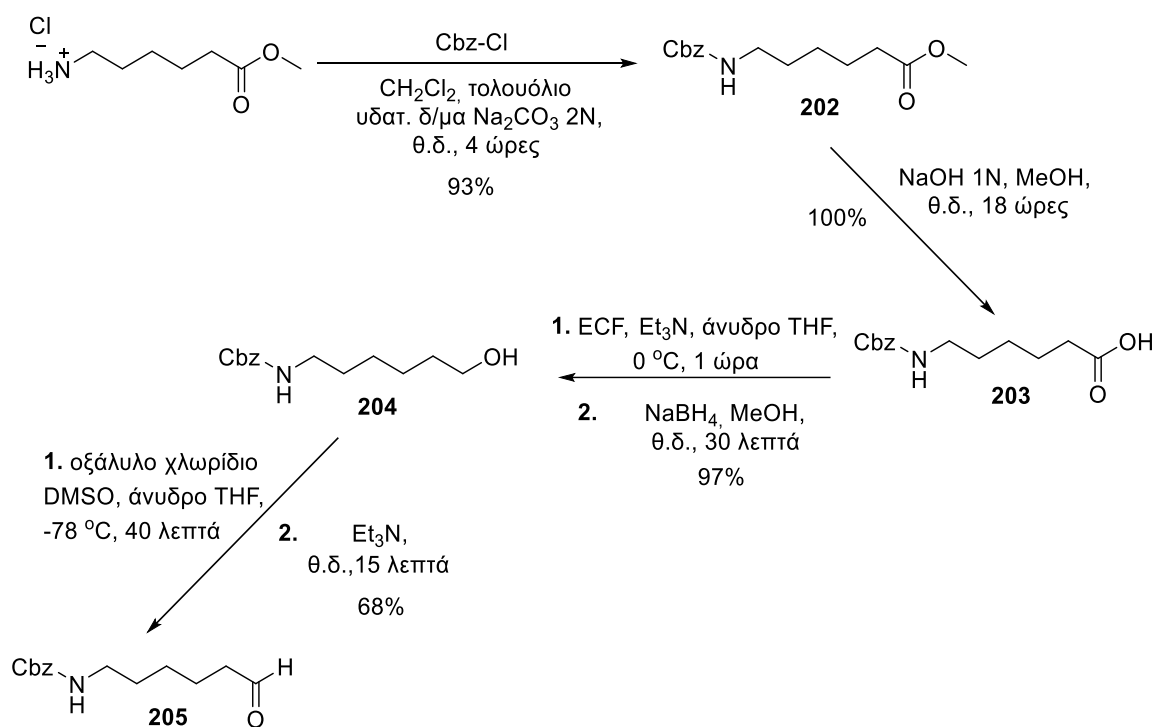


Στο Σχήμα 7.2.1 φαίνεται η ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση ενός τέτοιου 2-οξοαμιδίου. Τα τελικό οξοαμίδιο **I** προκύπτει ύστερα από οξείδωση της α-υδροξυ-ομάδας του αμιδίου **II**, η οποία προέρχεται από την αντίστοιχη α-υδρόξυ προστατευμένη ένωση **III**. Η ένωση **III** αποτελεί προϊόν σύζευξης του οξέος **IV** με τον μεθυλεστέρα ενός αμινοξέος, ενώ το οξύ έχει προκύψει από οξείδωση της αντίστοιχης α-υδρόξυ προστατευμένη αλδεύδης **V**. Η αλδεύδη **V** προέρχεται από την αντίστοιχη μη υποκατεστημένη **VI** η οποία έχει προκύψει από το αμινοξύ **VII**.



Σχήμα 7.2.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση οξοαμιδίων.

Η σύνθεση ξεκίνησε από τον εμπορικά διαθέσιμο υδροχλωρικό άλας του 6-αμινο-εξανοϊκού μεθυλεστέρα. Αρχικά, παραλάβαμε το Z-αμινοπροστατευμένο παράγωγο **202**, το οποίο στη συνέχεια υδrolύθηκε στο καρβοξυλικό οξύ **203**. Ακολούθησε αναγωγή του οξέος προς την αντίστοιχη αλκοόλη **204** με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών/ NaBH_4 , η οποία έδωσε την αλδεύδη **205** μέσω οξείδωσης Swern (Σχήμα 7.2.2).

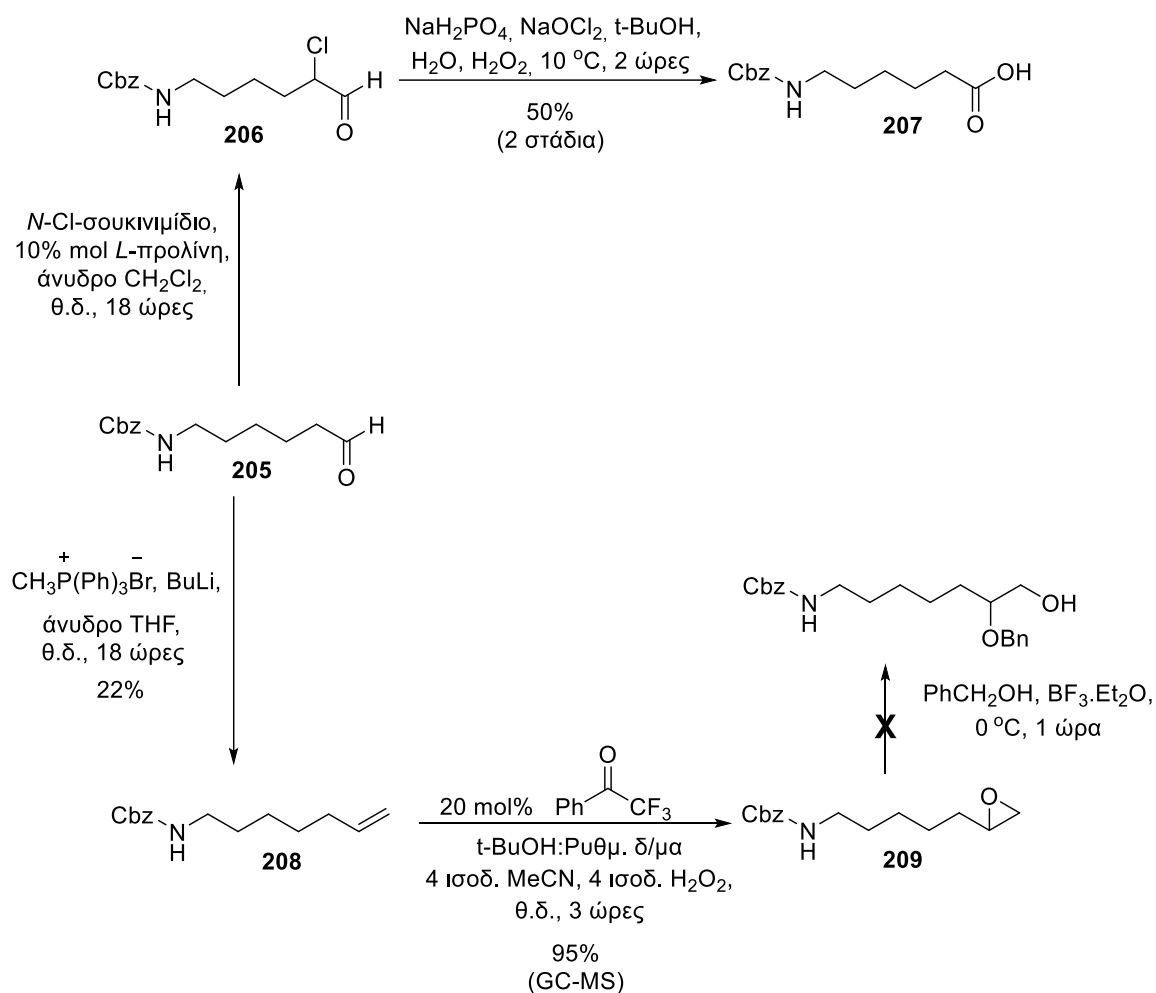


Σχήμα 7.2.2. Πορεία σύνθεσης αλδεύδης **205**.

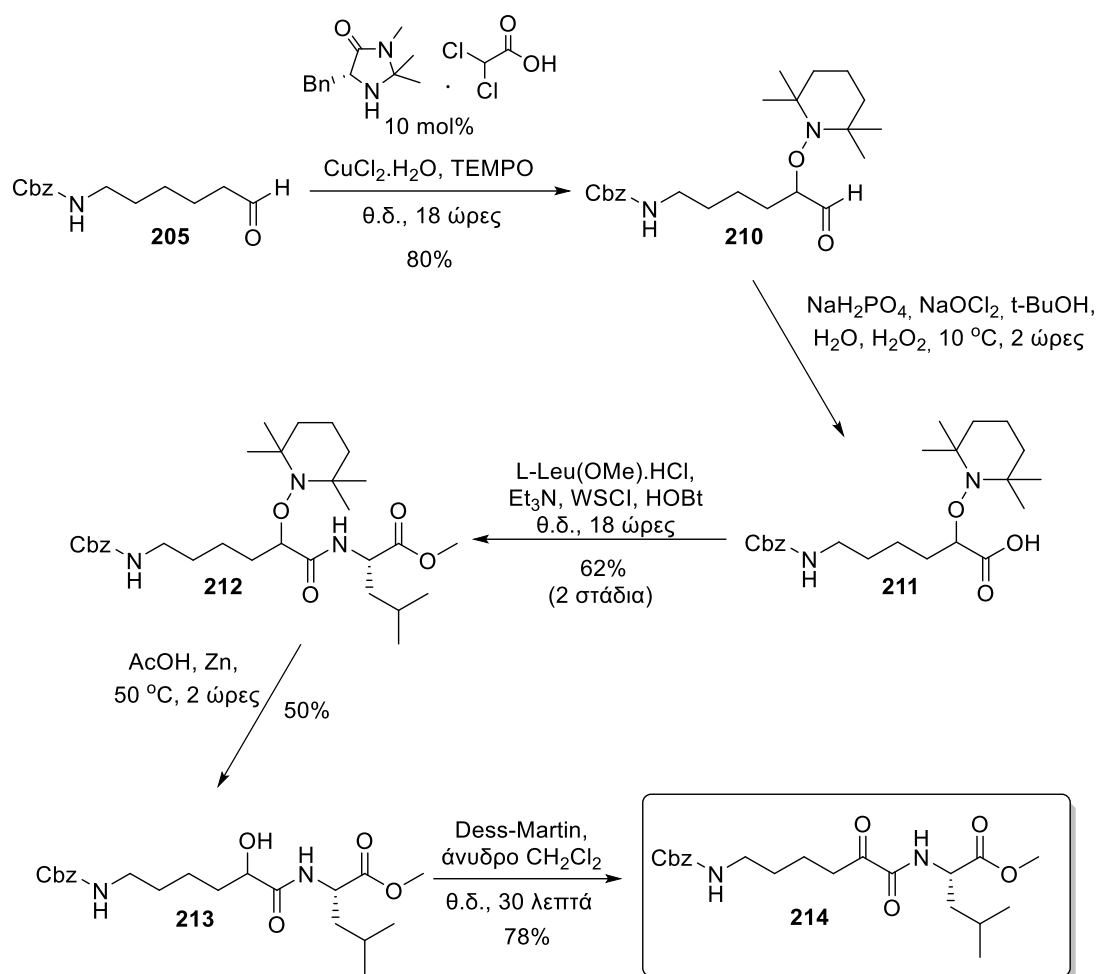
Επόμενος συνθετικός στόχος αποτέλεσε η α-υποκατάσταση της αλδεύδης με μία *O*-προστατευτική ομάδα. Αρχικά, σκεφτήκαμε να συνθέσουμε το α-χλώρο-παράγωγο **206** μέσω οργανοκαταλυτικής αντίδρασης και μετά από οξείδωση της αλδεύδης στο α-χλώρο-οξύ να οδηγηθούμε στο α-υδρόξυ παράγωγο. Ωστόσο, κατά την οξείδωση της αλδεύδης, μέσω Pinnick αντίδρασης, παραλήφθηκε το μη χλωριωμένο παράγωγο **207**. Εναλλακτικά, η αλδεύδη **205**, μετασχηματίστηκε στο ακραίο αλκένιο **208** μέσω αντίδρασης Wittig το οποίο οξειδώθηκε προς το αντίστοιχο εποξειδίο **209** μέσω οργανοκαταλυτικής οξείδωσης. Σκοπός ήταν η διάνοιξη του εποξειδίου με τη βενζυλική αλκοόλη και ο μετέπειτα μετασχηματισμός σε μία α-υδροξυκαρβονυλική ένωση, χωρίς ωστόσο να επιτευχθεί παραλαβή επιθυμητού προϊόντος (Σχήμα 7.2.3).

Η λύση βρέθηκε όταν έγινε οργανοκαταλυτική α-TEMPO υποκατάσταση στην αλδεύδη **205**, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη την ιμιδαζολιδινόνη του MacMillan, σχηματίζοντας την ένωση **210**. Έτσι, η υπόλοιπη συνθετική πορεία βασίστηκε στο συνθετικό πλάνο της ρετροσυνθετικής ανάλυσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Η α-υποκατεστημένη αλδεύδη οξειδώθηκε μέσω Pinnick αντίδρασης στο αντίστοιχο οξύ **211**, το οποίο συζεύχθηκε με τον μεθυλεστέρα της *L*-λευκίνης δίνοντας το αμίδιο **212**. Η διάσπαση του δεσμού

N-O επιτεύχθει σε όξινες συνθήκες παρουσία Zn σχηματίζοντας το α-υδροξυ παράγωγο **213**. Η σύνθεση του 2-οξαμιδίου **214** ολοκληρώθηκε με οξείδωση του ελεύθερου υδροξυλίου με χρήση του οξειδωτικού Dess-Martin (Σχήμα 7.2.4).



Σχήμα 7.2.3. Αποτυχημένες συνθετικές πορείες για τον σχηματισμό α-υδροξυ-καρβονυλικής ένωσης.

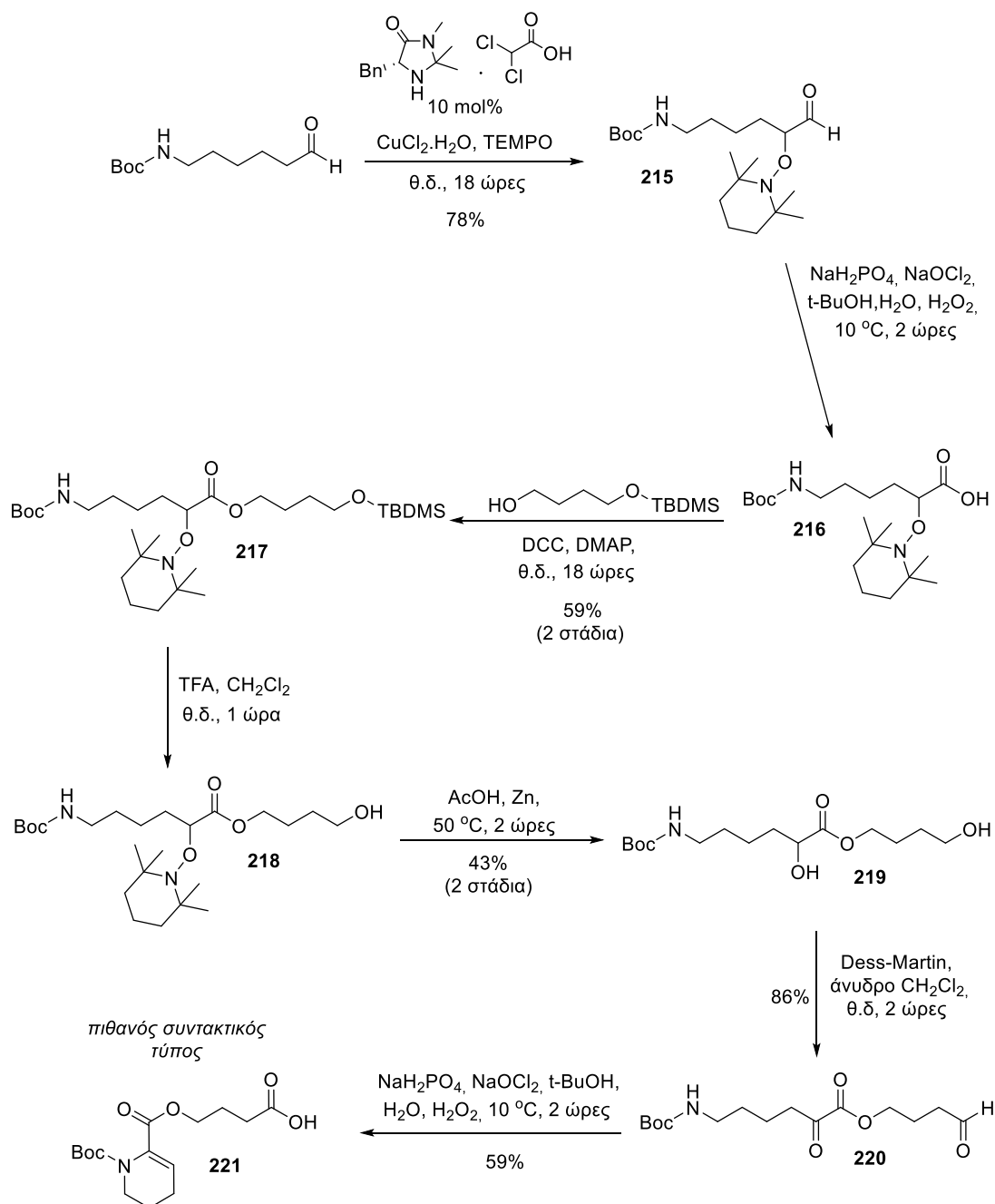


Σχήμα 7.2.4. Επιτυχημένη συνθετική πορεία για τον σχηματισμό α-υδροξυ-καρβονυλικής ένωσης.

7.3 Σύνθεση οξοεστέρα

Μετά την εύρεση συνθετικής πορείας για τη σύνθεση 2-οξοαμιδίων που φέρουν *N*-προστατευμένο αμινοτελικό άκρο, δοκιμάστηκε η σύνθεση 2-οξοεστέρων με ανάλογα δομικά χαρακτηριστικά. Ξεκινώντας με το υδροχλωρικό άλας του 6-αμινο-εξανοϊκό μεθυλεστέρα, συντέθηκε από τον υποψήφιο Διδάκτορα Γεώργιο Παπαδόπουλου η *N*-Boc-προστατευμένη αλδεΐδη η οποία χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη για την σύνθεση του αντίστοιχου 2-οξοεστέρα. Αρχικά, έγινε η α-υποκατάσταση της αλδεΐδης (ένωση **215**) η οποία στη συνέχεια οξειδώθηκε στο αντίστοιχο οξύ **216**, για να συζευχθεί με την TBDMS- μονοπροστατευμένη 1,4-βουτανόλη σχηματίζοντας τον εστέρα **217**. Παρουσία TFA επιτεύχθηκε εκλεκτική απομάκρυνση της σιλυλο-προστατευτικής ομάδας (ένωση **218**), ενώ σε οξικό οξύ παρουσία Zn

αποπροστατεύτηκε και το α-υδροξύλιο του εστέρα δίνοντας την ένωση **219**. Ακολούθησαν διαδοχικές οξειδώσεις των υδροξυλομάδων του μορίου, αρχικά με Dess-Martin για να σχηματιστεί ο οξοεστέρας **220** και μετέπειτα οξείδωση Pinnick για να σχηματιστεί ο οξοεστέρας που φέρει την ελεύθερη καρβοξυλομάδα. Ωστόσο, πέρα από την επιθυμητή οξείδωση, στις συνθήκες της αντίδρασης σχηματίστηκε ένα κυκλοποιημένο μόριο που έχει πιθανώς, τη δομή της ένωσης **221** (Σχήμα 7.3.1).



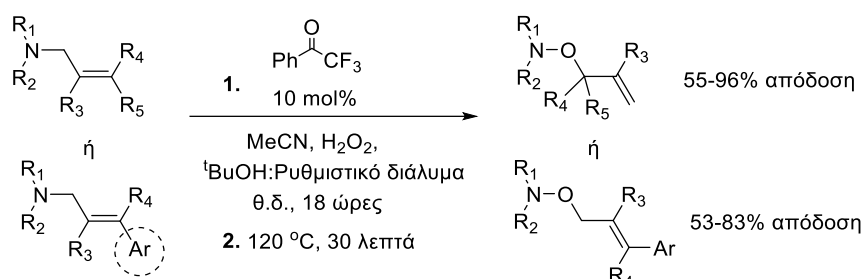
Σχήμα 7.3.1. Συνθετική πορεία για τον σχηματισμό του κυκλοποιημένου προϊόντος **221**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

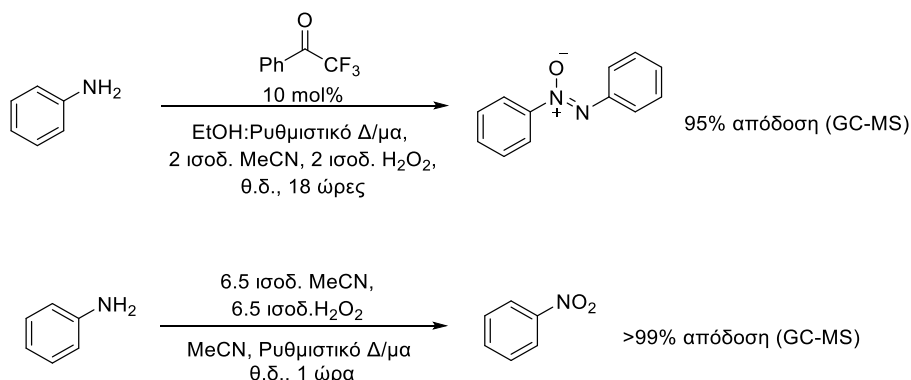
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το οξειδωτικό σύστημα που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ, στο οποίο χρησιμοποιείται η 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως οργανοκαταλύτης και το H_2O_2 ως οξειδωτικό μέσο, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, βρίσκει ευρεία εφαρμογή στην εκλεκτική οξείδωση οργανικών μορίων. Τα προϊόντα της οξείδωσης σε αρκετές περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδιάμεσα περαιτέρω μετασχηματισμών, όπως μεταθέσεων, διαμοριακών ή ενδομοριακών αντιδράσεων. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα διατριβή:

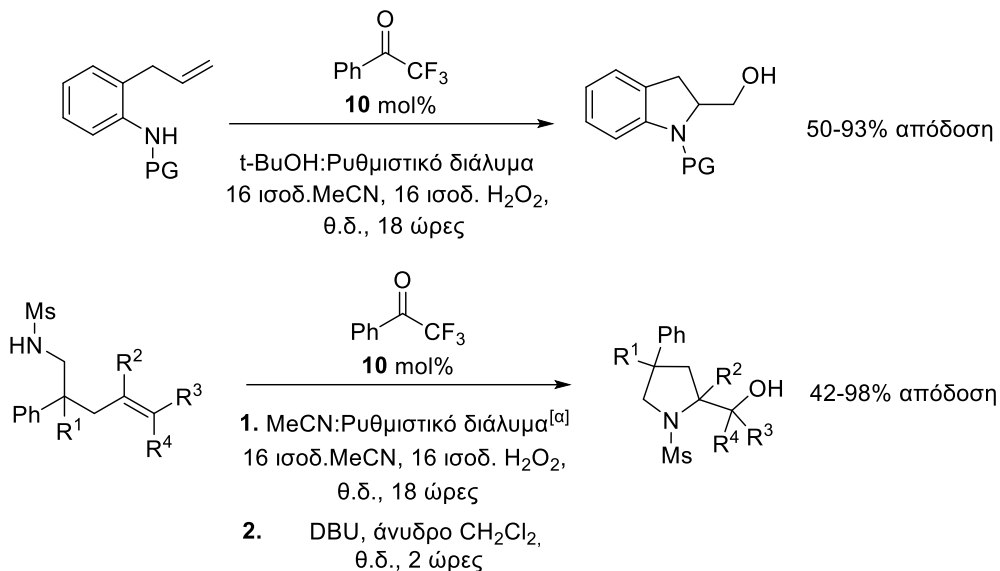
- Τριτοταγείς αλλυλικές αμίνες οξειδώνονται στα αντίστοιχα *N*-οξείδια, τα οποία στη συνέχεια συμμετέχουν σε μία [2,3]-σιγματροπική μετάθεση Meisenheimer σχηματίζοντας *O*-άλλυλο υδροξυλαμίνες.



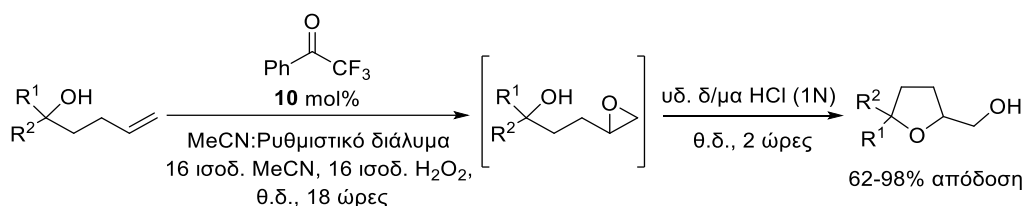
- Η ανιλίνη οξειδώνεται παρουσία οργανοκαταλύτη στο αντίστοιχο αζόξυ βενζόλιο, ενώ απουσία του χρησιμοποιώντας περίσσεια οξειδωτικών προσθέτων, σε νιτροβενζόλιο.



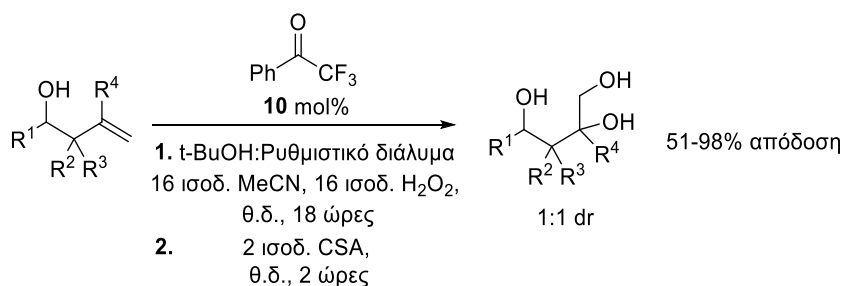
- Οι *N*-προστατευμένες ορθο-άλλυλο ανιλίνες στις συνθήκες οξειδωσης μετασχηματίζονται σε ινδολινικά παράγωγα μέσω ενδομοριακής προσβολής της αμινομάδας στο ενδιάμεσο εποξειδίο. Οι αντίστοιχες αλειφατικές αμίνες σχηματίζουν πολυυποκατεστημένες πυρρολιδίνες.



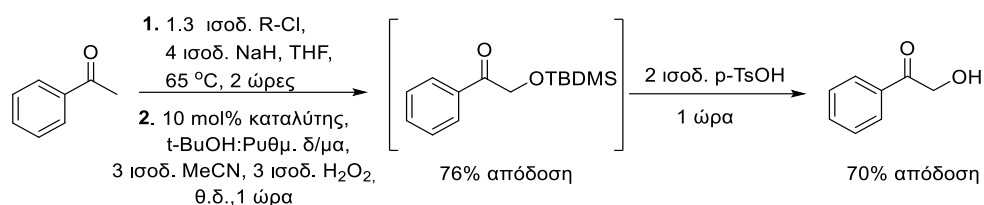
- Οι πεντ-4-εν-1-όλες φέρουν ένα άτομο άνθρακα περισσότερο σε σχέση με τις ομο-αλλυλικές αλκοόλες, και μετά την οξείδωση τους σε όξινες συνθήκες, οδηγούν στον σχηματισμό των ευνοϊκότερων κινητικά τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων, μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης του ενδιάμεσου εποξειδίου.



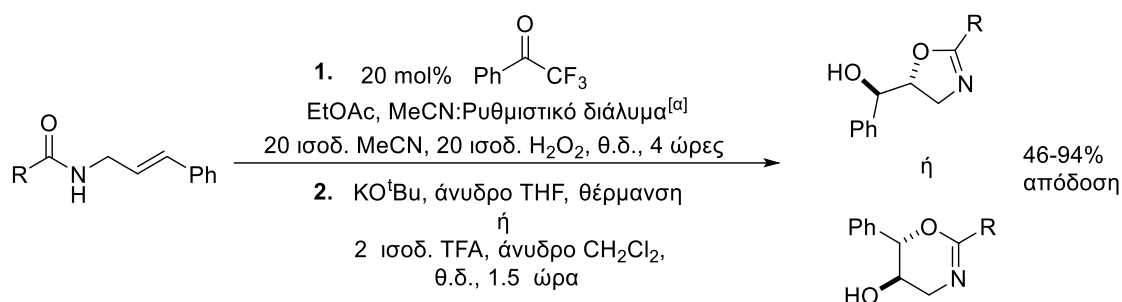
- Οι ομο-αλλυλικές αλκοόλες, αφού οξειδωθούν στα αντίστοιχα εποξειδία υδρολύονται σε 1,2,4-τριόλες μέσω οξίνισης με χρήση (-)-καμφοροσουλφονικού οξέος.



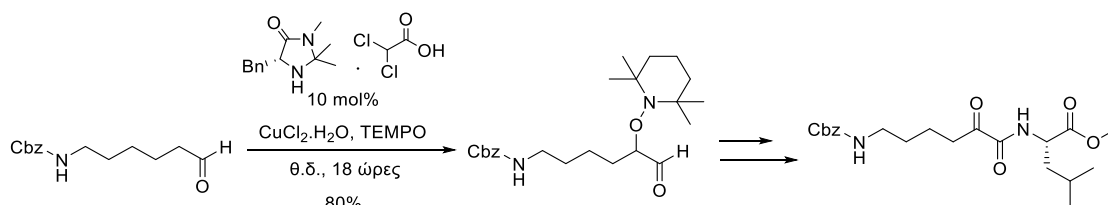
- Ένας σιλυλο-ενολικός αιθέρας της ακετοφαινόνης οξειδώνεται στο αντίστοιχο εποξειδίο και μέσω μίας Rubottom αντίδρασης, σχηματίζεται η O-σίλυλο προστατευμένη ακετοφαινόνη, η οποία μπορεί να απομονωθεί ή με προσθήκη οξέος να οδηγήσει στην αποπροστατευμένη α-υδρόξυ κετόνη.



- Τα N-αλλυλαμίδια που φέρουν αρωματικό τμήμα στον διπλό δεσμό τους οξειδώνονται στα αντίστοιχα εποξειδία και στη συνέχεια μπορούν να μετασχηματιστούν εκλεκτικά σε διυδρο-οξαζόλια ή 2-οξαζολίνες ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης.



Τέλος, αναπτύχθηκε μια μέθοδος σύνθεσης 2-οξοαμιδίων που φέρουν προστατευμένο αμινοτελικό άκρο, έχοντας ως σημείο κλειδί της σύνθεσης την α-υποκατάσταση μιας αλδεύδης με την TEMPO ομάδα μέσω οργανοκαταλυτικής αντίδρασης.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

9.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια 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). Η ξήρανση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε είτε με απόσταξη παρουσία NaH ή CaH₂, είτε με προσθήκη μοριακών κοσκίνων διαμέτρου 4 Å. Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν, έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και με φασματομετρία μάζας (MS και HRMS).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (¹H, ¹³C και ¹⁹F) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200 MHz στους δευτεριωμένους διαλύτες που θα αναγράφεται στην παρένθεση. Η συχνότητα συντονισμού για το ¹H NMR ήταν 200 MHz, ενώ για τον ¹³C και ¹⁹F είναι 50 και 188 MHz αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις δίνονται σε δ ppm και οι σταθερές σύζευξης *J* σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ¹H NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα (*s* = απλή, *d* = διπλή, *t* = τριπλή, *q* = τετραπλή, *sept* = επταπλή, *m* = πολλαπλή, *br s* = ευρεία απλή), σταθερές σύζευξης *J* και τέλος ταυτοποίηση κορυφών.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματογράφο 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 HRMS ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF Maxis Impact (Bruker), όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu® GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA® (MEGA-5, F.T: 0.25μm, I.D. : 0.25mm, L : 30m, Tmax : 350 oC, Column ID# 11475).

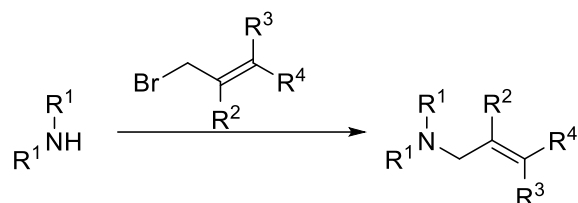
Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων και της καθαρότητας των προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC), με τη χρήση φύλλων αλουμινίου πάχους 0.2 mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck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

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.

9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των ενώσεων

Γενικές μέθοδοι σύνθεσης τριτοταγών αλλυλικών αμινών (1-18)

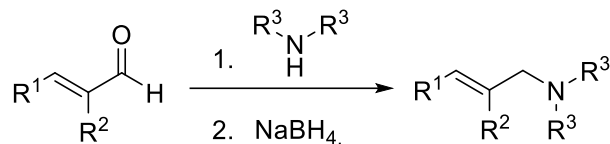
Μέθοδος A



Η αμίνη (6.00 mmol) αναμιγνύεται με υδατικό διάλυμα NaOH (2N) (3 mL) και έπειτα στους 0 °C προστίθεται το αλλυλικό βρωμίδιο (2.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθούν εκχυλίσσεις με CHCl₃ (3 x 15 mL) και αφού συλλεχθούν οι οργανικές στοιβάδες, εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 5%

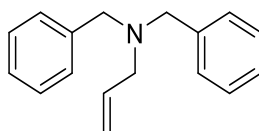
οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.9-0.8.

Μέθοδος Β



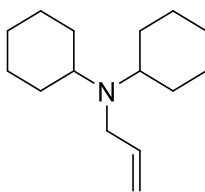
Η αμίνη (8.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH_2Cl_2 (10 mL) και στη συνέχεια προστίθενται η αλδεΐδη (2.00 mmol) και μία σταγόνα πυκνού H_2SO_4 . Ύστερα από ανάδευση 2 ωρών προστίθεται NaBH_4 (230 mg, 6.00 mmol) και το μίγμα αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση ολοκληρώνεται με την προσθήκη νερού (20 mL) και μόλις σταματήσει ο αφρισμός που παρατηρείται, ακολουθούν εκχυλίσεις με CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 5%-10% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.9-0.8.

N,N-Διβενζυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (1)¹²⁰



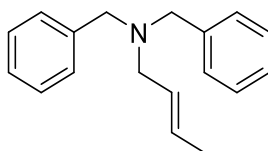
Σύμφωνα με τη μέθοδο Α. Άχρωμο λάδι (απόδοση 85%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43-7.16 (10H, m, ArH), 5.92 (1H, ddt, J = 16.4, 10.2 και 6.2 Hz, =CH), 5.26-5.11 (2H, m, =CH₂), 3.58 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.07 (2H, d, J = 6.2 Hz, NCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 139.8, 136.1, 128.8, 128.3, 127.0, 117.5, 57.8, 56.4. **MS (ESI)** m/z (%): 238 [M + H, (100)]

N-Αλλυλο-*N*-κυκλοεξυλοκυκλοεξυλαμίνη (2)¹²⁰



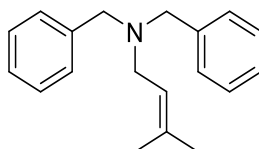
Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 65%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 5.92-5.68 (1H, m, =CH), 5.18-4.91 (2H, m, =CH₂), 3.18 (2H, dt, *J* = 5.9 και 1.3 Hz, NCH₂), 2.64-2.43 (2H, m, 2 x CH), 1.78-1.50 (10H, m, 5 x CH₂), 1.34-0.94 (10H, m, 5 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.3, 114.3, 57.7, 49.2, 31.7, 26.4, 26.2. **MS (ESI)** *m/z* (%): 222 [M + H, (100)].

(*E*)-*N,N*-Διβενζυλοβουτ-2-εν-1-αμίνη (3)¹²¹



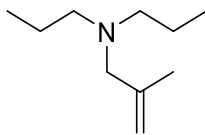
Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 77%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.56-7.25 (10H, m, ArH), 5.80-5.66 (2H, m, 2 x =CH), 3.68 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.12 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, =CHCH₂), 1.81 (3H, d, *J* = 4.5 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 126.7, 57.6, 55.4, 17.9. **MS (ESI)** *m/z* (%): 252 [M + H, (100)].

***N,N*-Διβενζυλο-3-μεθυλοβουτ-2-εν-1-αμίνη (4)¹²²**



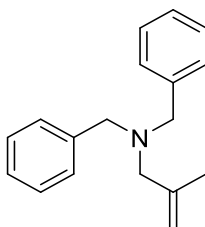
Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 64%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.56-7.22 (10H, m, ArH), 5.53-5.36 (1H, m, =CH), 3.65 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.00 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, NCH₂), 1.82 (3H, s, CH₃), 1.66 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.9, 134.8, 128.8, 128.1, 126.7, 121.9, 57.9, 51.0, 25.9, 18.0. **MS (ESI)** *m/z* (%): 266 [M + H, (100)].

2-Μεθυλο-*N,N*-διπροπυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (5)¹²³



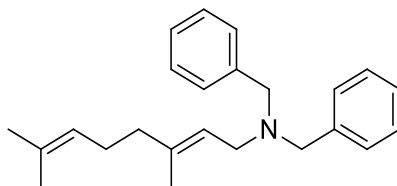
Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 54%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.88-4.76 (2H, m, =CH₂), 2.88 (2H, s, NCH₂), 2.29 (4H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x NCH₂), 1.72 (3H, s, CH₃), 1.53-1.33 (4H, m, 2 x CH₂) 0.85 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.7, 111.9, 61.5, 55.8, 20.8, 20.1, 11.9. **MS (ESI)** *m/z* (%): 156 [M + H, (100)].

***N,N*-Διβενζυλο-2-μεθυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (6)**



Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 52%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.53-7.24 (10H, m, ArH), 5.07 (1H, s, CHH), 4.96 (1H, s, CHH), 3.60 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.01 (2H, s, NCH₂), 1.88 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.9, 139.8, 128.6, 128.1, 126.7, 112.8, 60.7, 57.9, 20.8. **MS (ESI)** *m/z* (%): 252 [M + H, (100)].

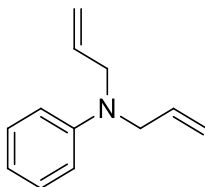
***(E)*-N,N**-Διβενζυλο-3,6-διμεθυλοεπτα-2,5-διεν-1-αμίνη (7)



Σύμφωνα με τη μέθοδο A. Άχρωμο λάδι (απόδοση 64%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.55-7.23 (10H, m, ArH), 5.49-5.37 (1H, m, =CH), 5.23-5.12 (1H, m, =CH), 3.67 (2H, d, *J* = 13.9, 2 x NCHH), 3.61 (2H, d, *J* = 13.9, 2 x NCHH), 3.11 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₂N), 2.28-2.03 (4H, m, 2 x CH₂), 1.72 (3H, s, CH₃), 1.68 (3H, s, CH₃), 1.65 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.9, 138.3, 131.4, 128.8, 128.1, 126.6, 124.2, 121.8, 57.9, 50.9, 39.8, 26.4, 25.7, 17.7, 16.3. **HRMS**

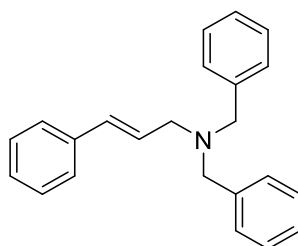
ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{32}N$) απαιτεί m/z 334.2529, μετρήθηκε m/z 334.2537.

***N,N*-Διαλλυλοανιλίνη (8)¹²⁴**



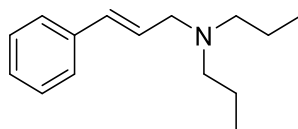
Σύμφωνα με τη μέθοδο Α. Άχρωμο λάδι (απόδοση 72%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.33-7.16 (2H, m, ArH), 6.81-6.69 (3H, m, ArH), 6.03-5.81 (2H, m, 2 x =CH), 5.32-5.13 (4H, m, 2 x =CH₂), 4.02-3.93 (4H, m, 2 x NCH₂). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 148.6, 133.9, 129.0, 116.2, 115.9, 112.2, 52.6. **MS (ESI)** m/z (%): 174 [M + H, (100)].

***(E)*-*N,N*-Διβενζυλο-3-φαινυλπροπ-2-εν-1-αμίνη (9)¹²⁵**



Σύμφωνα με τη μέθοδο Β. Άχρωμο λάδι (απόδοση 75%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.50-7.20 (15H, m, ArH), 6.59 (1H, d, J = 16.0 Hz, =CH), 5.94 (1H, dt, J = 16.0 και 6.3 Hz, =CHCH₂), 3.68 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.27 (2H, d, J = 6.3 Hz, =CHCH₂). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 139.6, 137.1, 132.4, 128.8, 128.5, 128.2, 127.7, 127.3, 126.8, 126.2, 57.9, 55.7. **MS (ESI)** m/z (%): 314 [M + H, (100)].

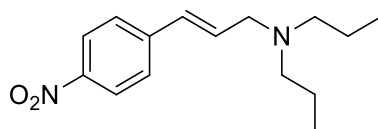
***(E)*-3-Φαινυλο-*N,N*-διπροπυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (10)¹²⁵**



Σύμφωνα με τη μέθοδο Β. Άχρωμο λάδι (απόδοση 74%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.42-7.16 (5H, m, ArH), 6.51 (1H, d, J = 15.9, PhCH), 6.28 (1H, dt, J = 15.9

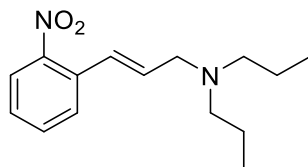
και 6.4 Hz, =CHCH₂), 3.25 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, =CHCH₂), 2.58-2.36 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.60-1.40 (4H, m, 2 x CH₂), 0.88 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.2, 132.0, 128.5, 127.8, 127.2, 126.2, 56.7, 55.9, 20.1, 11.9. **MS (ESI)** *m/z* (%): 218 [M + H, (100)].

(E)-3-(4-Νιτροφαινυλο)-N,N-διπροτυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (11)



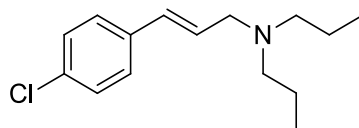
Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 76%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.15 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.47 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.58 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, =CH), 6.45 (1H, dt, *J* = 15.9 και 5.5 Hz, =CHCH₂), 3.25 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, =CHCH₂), 2.46-2.34 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.58-1.36 (4H, m, 2 x CH₂), 0.86 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 146.4, 143.6, 133.8, 129.4, 126.5, 123.7, 56.4, 55.9, 20.1, 11.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃N₂O₂) απαιτεί *m/z* 263.1754, μετρήθηκε *m/z* 267.1753.

(E)-3-(2-Νιτροφαινυλο)-N,N-διπροτυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (12)



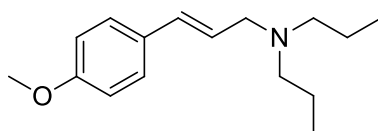
Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 76%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.88 (1H, dd, *J* = 8.0 και 1.2 Hz, ArH), 7.63-7.47 (2H, m, ArH), 7.39-7.29 (1H, m, ArH), 6.96 (1H, dt, *J* = 15.7 και 1.5 Hz, =CH), 6.25 (1H, dt, *J* = 15.7 και 6.5 Hz, =CH), 3.26 (2H, dd, *J* = 6.5 και 1.5 Hz, =CHCH₂), 2.48-2.37 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.58-1.38 (4H, m, 2 x CH₂), 0.88 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 147.6, 133.7, 132.9, 132.8, 128.5, 127.6, 127.0, 124.3, 56.3, 55.9, 20.0, 11.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃N₂O₂) απαιτεί *m/z* 263.1754, μετρήθηκε *m/z* 267.1758.

(E)-3-(4-Χλωροφαινυλο)-N,N-διπροτυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (13)



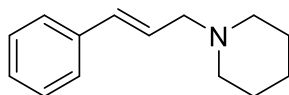
Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 75%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.34-7.05 (4H, m, ArH), 6.43 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, =CH), 6.25 (1H, dt, *J* = 15.9 και 6.3 Hz, =CHCH₂), 3.22 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, =CHCH₂), 2.46-2.36 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.58-1.37 (4H, m, 2 x CH₂), 0.86 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 135.5, 132.7, 130.8, 128.5, 128.2, 127.3, 56.4, 55.7, 19.7, 11.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₅ClN) απαιτεί *m/z* 263.1754, μετρήθηκε *m/z* 263.1754.

(E)-3-(4-Μεθοξυφαινυλο)-N,N-διπροτυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (14)



Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 63%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.82 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.42 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, =CH), 6.11 (1H, dt, *J* = 15.7 και 6.6 Hz, =CHCH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.20 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, =CHCH₂), 2.46-2.35 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.59-1.39 (4H, m, 2 x CH₂), 0.85 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 158.8, 131.3, 130.0, 127.3, 125.6, 113.8, 56.7, 55.8, 55.2, 20.1, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₆H₂₆NO) απαιτεί *m/z* 248.2009, μετρήθηκε *m/z* 248.2005.

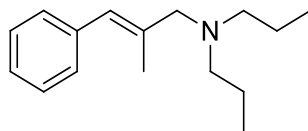
1-Κινναμωμυλοπιπεριδίνη (15)¹²⁶



Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 88%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.45-7.12 (5H, m, ArH), 6.48 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, =CH), 6.29 (1H, dt, *J* = 15.9 και 6.5 Hz, =CHCH₂), 3.09 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, =CHCH₂), 2.50-2.26 (4H, m, 2

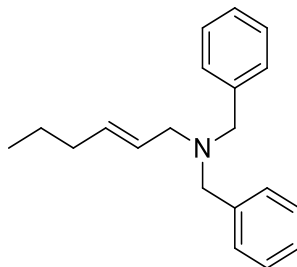
x NCH₂), 1.67-1.50 (4H, m, 4 x CHH), 1.49-1.34 (2H, m, 2 x CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 136.8, 132.4, 128.3, 127.1, 126.7, 126.0, 61.7, 54.3, 25.7, 24.1. MS (ESI) m/z (%): 202 [M + H, (100)].

(E)-2-Μεθυλο-3-φαινυλο-*N,N*-διπροπυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (16)



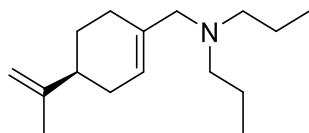
Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 25%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.17 (5H, m, ArH), 6.48-6.43 (1H, m, PhCH=), 3.06 [2H, d, J = 1.0 Hz, =CCH₂N], 2.45-2.35 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.93 [3H, d, J = 1.3 Hz, =CCH₃], 1.63-1.40 (4H, m, 2 x CH₂CH₃), 0.88 (6H, t, J = 7.3 Hz, 2 x CH₂CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 138.3, 137.9, 128.8, 128.0, 126.4, 125.9, 64.0, 55.9, 20.2, 16.7, 12.0. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₆H₂₅N) απαιτεί m/z 232.2060, μετρήθηκε m/z 232.2068.

(E)-*N,N*-Διβενζυλοεξ-2-εν-1-αμίνη (17)



Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Άχρωμο λάδι (απόδοση 41%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.52-7.24 (10H, m, ArH), 5.68-5.58 (2H, m, 2 x =CH), 3.64 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.12-3.06 (2H, m, 2 x =CHCH₂N), 2.16-2.02 (2H, m, =CHCH₂), 1.63-1.39 (2H, m, CH₂), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 139.8, 134.0, 128.8, 128.1, 127.2, 126.7, 57.6, 55.5, 34.5, 22.5, 13.7. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₂₀H₂₆N) απαιτεί m/z 280.2060, μετρήθηκε m/z 280.2068.

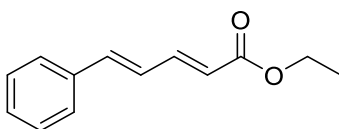
(S)-*N*-((4-(Προπ-1-εν-2-υλο)κυκλοεξ-1-εν-1-υλο)μεθυλο)-*N*-προπυλοπροπαν-1-αμίνη (22)



Σε διάλυμα (S)-(-)-περίλλυλο αλκοόλης (250 mg, 1.64 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνης (465 mg, 1.78 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL) προστίθεται το *N*-βρωμοσουλινιμίδιο (316 mg, 1.78 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για 15 λεπτά. Έπειτα, προστίθεται η διπροπυλαμίνη (450 mg, 4.45 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C για 2.5 ώρες. Αφού επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται Et₂O (5 mL) και το μίγμα φιλτράρεται με Celite προς απομάκρυνση των στερεών υπολειμάτων. Ακολουθεί οξίνιση με υδατικό διάλυμα HCl (1N) (15 mL). Η οργανική φάση απομακρύνεται και η υδατική εκπλένεται με Et₂O (20 mL). Προστίθεται σε μέρη στερεό NaOH μέχρι το pH να γίνει βασικό και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 20 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 9:1] έδωσε το επιθυμητό προϊόν.

Άχρωμο λάδι (απόδοση 66%). *R*_f = 0.8. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.78-5.50 (1H, m, =CH), 4.72-4.67 (2H, m, =CH₂), 2.83 (2H, s, NCH₂C=), 2.27 (4H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x NCH₂), 2.20-1.63 (9H, m, CH, 5 x CHH και 1 x CH₃C=), 1.54-1.30 (5H, m, 1 x CHH και 2 x CH₂), 0.85 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 150.2, 136.5, 122.9, 108.4, 61.4, 55.7, 41.4, 30.7, 27.8, 27.5, 20.8, 20.1, 12.0. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₆H₃₀N) απαιτεί *m/z* 236.2373, μετρήθηκε *m/z* 236.2381.

(2*E*,4*E*)-5-Φαινυλοπεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (21)¹²⁷

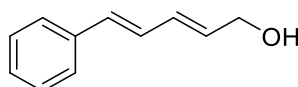


Η βενζαλδεΐδη (849 mg, 8.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο THF (80 mL), προστίθεται ο φωσφωνοκροτονικός τριαιθυλεστέρας (2.70 mL, 12 mmol), μοριακά κόσκινα, το ένυδρο LiOH (500 mg, 12.00 mmol) και το μίγμα

αφήνεται υπό ανάδευση, υπό ατμόσφαιρα αργού για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από Celite και συμπύκνωση. Άχρωμο λάδι (απόδοση 78%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49-7.25 (6H, m, ArH και 1 x =CH), 6.94-6.81 (2H, m, 2 x =CH), 5.96 (1H, d, J = 15.2 Hz, =CH), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH_2), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 167.3, 144.7, 140.6, 136.3, 129.2, 129.0, 127.4, 126.5, 121.6, 60.6, 14.6.

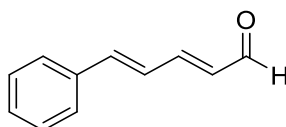
(2E,4E)-5-Φαινυλοπεντα-2,4-διεν-1-όλη (20)¹²⁸



Ο εστέρας **21** (1.21 g, 6.00 mmol) διαλύεται σε τολουόλιο (4 mL) και στη συνέχεια προστίθεται το DIBAL-H (12 mL, 1M, 12.00 mmol) σε χρονικό διάστημα 1 ώρας. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται για 3 ώρες στους 45 °C και έπειτα, αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται MeOH (20 mL) και 10 mL (H_2O). Ακολουθεί διήθηση σε Celite και το διήθημα ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Το επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό ύστερα από καταβύθιση σε διαιθυλαιθέρα/πετρελαϊκό αιθέρα.

Λευκό στερεό (απόδοση 55%). Σημείο τήξεως 78-81 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.25 (5H, m, ArH), 6.80 (1H, dd, J = 15.6 και 10.5 Hz, =CH), 6.56 (1H, d, J = 15.6 Hz, =CH), 6.41 (1H, dd, J = 15.1 και 10.5 Hz, =CH), 5.98 (1H, dt, J = 15.4 και 5.8 Hz, =CHCH₂), 4.25 (2H, d, J = 5.4 Hz, CH₂), 1.50 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 136.9, 132.6, 132.3, 131.5, 128.5, 128.0, 127.5, 126.2, 63.3.

(2E,4E)-5-Φαινυλοπεντα-2,4-διενάλη (19)¹²⁹

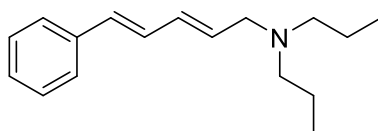


Σε διάλυμα της αλκοόλης **20** (370 mg, 2.30 mmol) σε CH_2Cl_2 (25 mL), προστίθεται PDC (1.30 g, 3.45 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση

για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση σε Celite και το διήθημα συμπυκνώνεται. Το επιθυμητό προϊόν παραλήφθηκε καθαρό ύστερα από χρωματογραφία στήλης σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 8:2.

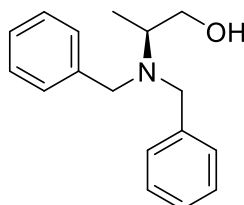
Λευκό στερεό (απόδοση 59%). Σημείο τήξης 38-40 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 9.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CHO), 7.52-7.43 (2H, m, ArH), 7.40-7.30 (3H, m, ArH), 7.27 (1H, dd, *J* = 15.2 και 8.0 Hz, =CH), 7.05-7.00 (2H, m, 2 x =CH), 6.27 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, =CH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 152.1, 142.4, 135.4, 131.5, 129.6, 128.9, 128.8, 127.4, 126.0.

(2*E*,4*E*)-5-Φαινυλο-*N,N*-διπροπυλοπεντα-2,4-διεν-1-αμίνη (18)



Σύμφωνα με τη μέθοδο B. Κίτρινο λάδι (απόδοση 73%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.42-7.15 (5H, m, ArH), 6.78 (1H, dd, *J* = 15.6 και 10.3 Hz, =CH), 6.58-6.23 (2H, m, 2 x =CH), 5.98 (1H, dt, *J* = 15.6 και 6.3 Hz, =CHCH₂), 3.27 (2H, m, =CHCH₂), 2.46-2.34 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.58-1.37 (4H, m, 2 x CH₂), 0.87 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.3, 132.6, 132.2, 131.2, 128.7, 128.5, 127.3, 126.2, 56.3, 55.8, 20.0, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₇H₂₆N) απαιτεί *m/z* 244.2060, μετρήθηκε *m/z* 244.2063.

(*S*)-2-(Διβενζυλοαμινο)προπαν-1-όλη (24)

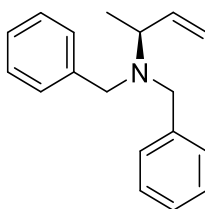


Η (*S*)-αλανίνη (446 mg, 5.00 mmol) διαλύεται σε EtOH (6 mL) και στη συνέχεια προστίθενται NaOH (1N) (5 mL), K₂CO₃ (2.76 g, 20.00 mmol), BnBr (2.1 mL, 17.50 mmol) και η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Έπειτα, θερμαίνεται υπό αναρροή για 2 ώρες. Ακολουθεί

συμπύκνωση, προσθήκη νερού (20 mL), εκχυλίσσεις με CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), ξήρανση, συμπύκνωση και ο *N,N*-διβενζυλο-βενζυλεστέρας **23** που έχει σχηματιστεί χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Σε διάλυμα LiAlH₄ (2.5 mL, 2.4 M, 6.00 mmol) σε Et₂O (30 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην ο βενζυλεστέρας **23** (~5.00 mmol) ως διάλυμα σε άνυδρο Et₂O (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια, στους 0 °C προστίθεται στάγδην H₂O, μέχρι να σταματήσει ο έντονος αφρισμός. Ύστερα, προστίθεται NaOH (6N) (2 mL) και το μίγμα φιλτράρεται σε Celite και εκπλένεται με Et₂O (~20 mL). Το διήθημα οξινίζεται με HCl 5% w/v μέχρι pH = 2, η οργανική στοιβάδα απομακρύνεται και η υδατική επλένεται με CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Προστίθεται NaOH 6N μέχρι pH~12 και η υδατική εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Ακολουθεί ξήρανση και συμπύκνωση για παραλαβή της αλκοόλης **24**. Άχρωμο λάδι (απόδοση 52% σε 2 στάδια).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.19 (10H, m, ArH), 3.83 (2, d, *J* = 13.3 Hz, 2 x PhCHH), 3.54-3.28 (4H, m, OCH₂ και 2 x PhCHH), 3.14 (1H, br s, OH), 3.09-2.91 (1H, m, NCH), 0.99 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 139.0, 127.7, 127.2, 126.1, 57.1, 14.0.

(*S*)-*N,N*-Διβενζυλοβουτ-3-εν-2-αμίνη (**26**)

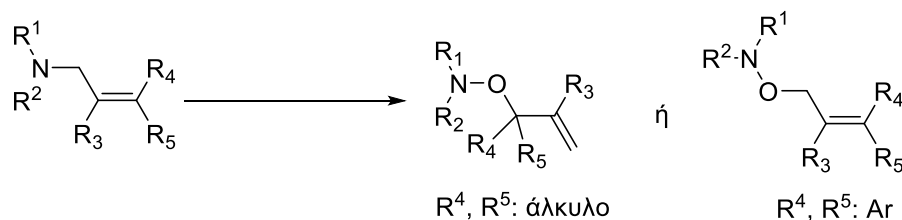


Διάλυμα οξάλυλο χλωριδίου (0.8 mL, 4.00 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (4 mL) αναδεύεται στους -60 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην άνυδρο DMSO (0.5 mL, 7.00 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (4 mL). Ύστερα από 5 λεπτά, προστίθεται διάλυμα αλκοόλης **24** (665 mg, 2.60 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (4 mL). Ύστερα από 15 λεπτά, προσθέτουμε Et₃N (2.25 mL, 16.13 mmol) και το μίγμα 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. Η αλδεύδη **25** χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς παραπέρα καθαρισμό. Το βρωμίδιο της μεθυλοτριφαινυλοφωσφίνης (1.02 g, 2.86 mmol) αναμιγνύεται με άνυδρο THF (10 mL) και έπειτα προστίθεται στους 0 °C, στάγδην το BuLi (1.78 mL, 1.6 M, 2.86 mmol). Ύστερα από 15 λεπτά, προστίθεται η αλδεύδη **25** ως διάλυμα σε άνυδρο THF (3 mL) και η αντίδραση αφέθηκε για 1 ώρα στους 0 °C και για άλλες 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL) και εκχυλίσεις με Et₂O (3 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (40-60 °C) /οξικός αιθυλεστέρας 9:1] έδωσε το επιθυμητό προϊόν **26**. Άχρωμο λάδι (απόδοση 46% σε 2 στάδια).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.45-7.16 (10H, m, ArH), 5.94 (1H, ddd, *J* = 17.3, 10.6 και 6.2 Hz, =CH), 5.23-5.03 (2H, m, =CH₂), 3.64 (2H, d, *J* = 14.0 Hz, 2 x PhCHH), 3.54 (2H, d, *J* = 14.0 Hz, 2 x PhCHH), 3.39-3.23 (1H, m, NCH), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.6, 138.7, 127.5, 127.1, 125.6, 114.6, 53.9, 52.4, 13.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₈H₂₂N) απαιτεί *m/z* 252.1747, μετρήθηκε *m/z* 252.1741.

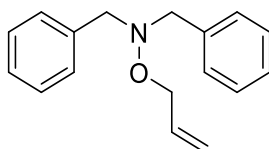
Γενική συνθετική πορεία για την οργανοκαταλυτική οξειδωση τριτοταγών αλλυλικών αμινών ακολουθούμενη από μετάθεση Meisenheimer (28-30, 32-49)



Η τριτοταγής αλλυλική αμίνη (1.00 mmol), διαλύεται σε *tert*-BuOH (1 mL) και στη συνέχεια προστίθεται η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης (17.4 mg, 0.10 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (1

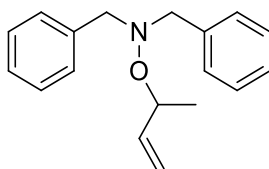
mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.10 mL, 2.00 mmol) και H₂O₂ 30% (0.21 mL, 2.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 120 °C για 30 λεπτά. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 95:5 για καθαρισμό του προϊόντος. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.9

O-Αλλυλο-N,N-διβενζυλοϋδροξυλαμίνη (28)¹³⁰



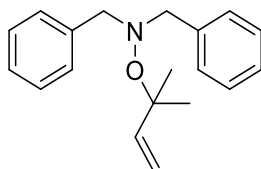
Από ένωση 1. Άχρωμο λάδι (απόδοση 92%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.53-7.34 (10H, m, ArH), 5.84-5.63 (1H, m, =CH), 5.16-5.09 (1H, m, =CHH), 5.07-5.03 (1H, m, =CHH), 3.97 (4H, s, 2 x PhCH₂), 3.91-3.84 (2H, m, OCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 137.7, 133.9, 129.7, 128.0, 127.2, 117.7, 74.8, 62.7. MS (ESI) m/z (%): 254 [M+H, (100)].

N,N-Διβενζυλο-O-(βουτ-3-εν-2-υλο)υδροξυλαμίνη (29)¹³¹



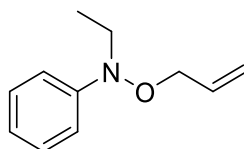
Από ένωση 3. Άχρωμο λάδι (απόδοση 85 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46-7.29 (10H, m, ArH), 5.63 (1H, ddd, J = 17.4, 10.2 και 7.3 Hz, =CH), 5.35-5.05 (2H, m, =CH₂), 3.96 (2H, d, J = 12.9 Hz, 2 x NCHH), 3.83 (2H, d, J = 12.9 Hz, 2 x NCHH), 3.88-3.72 (1H, m, OCH), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 140.1, 137.8, 129.7, 128.0, 127.1, 115.4, 79.3, 62.7, 19.1. MS (ESI) m/z (%): 268 [M+H, (100)].

N,N-Διβενζυλο-O-(2-μεθυλοβουτ-3-εν-2-υλο)υδροξυλαμίνη (30)



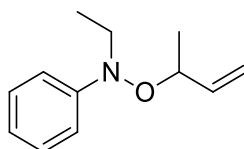
Από ένωση 4. Άχρωμο λάδι (απόδοση 78%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.42-7.31 (10H, m, ArH), 5.94 (1H, dd, *J* = 17.6 και 10.7 Hz, =CH), 5.19 (1H, dd, *J* = 17.6 και 1.4 Hz, =CHH), 5.05 (1H, dd, *J* = 10.7 και 1.4 Hz, =CHH), 3.91 (4H, s, 2 x PhCH₂), 1.18 (6H, s, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.0, 137.8, 130.0, 128.0, 127.0, 112.7, 78.9, 62.5, 25.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₉H₂₄NO) απαιτεί *m/z* 282.1852, μετρήθηκε *m/z* 282.1842.

Ο-Αλλυλο-*N*-αιθυλο-*N*-φαινυλοϋδροξυλαμίνη (32)¹³²



Κίτρινο λάδι (απόδοση 78%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40-7.23 (2H, m, ArH), 7.17-6.98 (3H, m, ArH), 6.07 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3 και 6.0 Hz, =CH), 5.45-5.22 (2H, m, =CH₂), 4.38-4.32 (2H, dt, *J* = 6.0 και 1.3 Hz, OCH₂), 3.41 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, NCH₂), 1.24 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 153.1, 133.6, 128.7, 122.0, 118.0, 116.9, 74.4, 52.8, 11.2. **MS (ESI)** *m/z* (%): 178 [M+H, (100)].

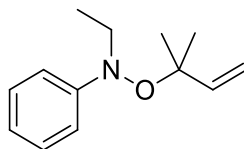
Ο-(Βουτ-3-εν-2-υλο)-*N*-αιθυλο-*N*-φαινυλοϋδροξυλαμίνη (33)



Κίτρινο λάδι (απόδοση 79%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.35-7.23 (2H, m, ArH), 7.14-6.92 (3H, m, ArH), 5.95 (1H, ddd, *J* = 17.3, 10.4 και 6.9 Hz, =CH), 5.29-5.08 (2H, m, =CH₂), 4.44-4.07 (1H, m, OCH), 3.38 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, NCH₂), 1.34 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃) 1.16 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 152.0, 139.6, 128.6, 121.8, 117.2, 115.8, 79.0, 53.3, 19.3, 10.9. **HRMS**

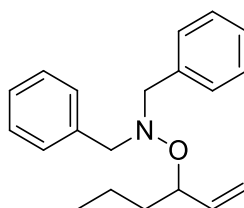
ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{18}NO$) απαιτεί m/z 192.1383, μετρήθηκε m/z 192.1377.

***N*-Αιθυλο-*O*-(2-μεθυλοβουτ-3-εν-2-υλο)-*N*-φαινυλοϋδροξυλαμίνη (34)**



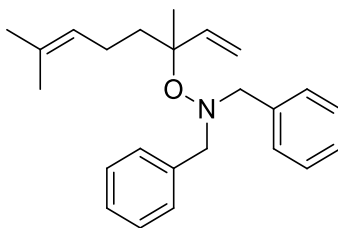
Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.31-7.20 (2H, m, ArH), 7.16-7.08 (2H, m, ArH), 6.99-6.88 (1H, m, ArH), 6.03 (1H, dd, $J = 17.6$ και 10.9 Hz, =CH), 5.22-4.96 (2H, m, =CH₂), 3.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH₂), 1.32 (6H, s, 2 x CH₃) 0.99 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 153.3, 143.8, 128.3, 121.7, 118.4, 112.8, 80.3, 54.5, 24.7, 9.7. HRMS ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{13}H_{20}NO$) απαιτεί m/z 206.1539, μετρήθηκε m/z 206.1543.

***N,N*-Διβενζυλο-*O*-(εξ-1-εν-3-υλο)υδροξυλαμίνη (35)**



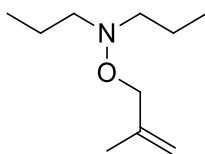
Από ένωση 17. Άχρωμο λάδι (απόδοση 76%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.44-7.25 (10H, m, ArH), 5.61-5.42 (1 H, m, =CH), 5.13-5.02 (2H, m, =CH₂), 4.03-3.54 (5H, m, 2 x PhCH₂ και 1 x OCH), 1.50-0.99 (4H, m, 2 x CH₂), 0.73 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 139.5, 137.9, 129.7, 128.0, 127.1, 116.4, 84.0, 62.6, 35.6, 18.2, 13.9. HRMS ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{26}NO$) απαιτεί m/z 296.2009, μετρήθηκε m/z 296.2009.

***N,N*-Διβενζυλο-*O*-(3,7-διμεθυλοοκτα-1,6-διεν-3-υλο)υδροξυλαμίνη (36)**



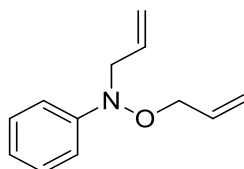
Από ένωση 7. Άχρωμο λάδι (απόδοση 65%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.21 (10H, m, ArH), 5.93-5.74 (1H, m, =CH), 5.21-5.01 (3H, m, =CH₂ και =CH), 4.10-3.73 (4H, m, 2 x PhCH₂), 2.03-1.85 (2H, m, =CHCH₂), 1.71 (3H, s, CH₃), 1.61 (3H, s, CH₃), 1.57-1.41 (2H, m, CH₂), 1.13 (3H, m, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.1, 137.7, 131.2, 130.0, 127.9, 127.1, 124.6, 113.8, 81.4, 62.4, 62.3, 39.5, 25.6, 22.8, 20.8, 17.6. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₂₄H₃₂NO) απαιτεί *m/z* 350.2478, μετρήθηκε *m/z* 350.2485.

O-(2-Μεθυλοαλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (37)



Από ένωση 5. Θερμάνθηκε στους 120 °C για 2 ώρες. Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.96-4.84 (2H, m, =CH₂), 4.13 (2H, s, OCH₂), 2.69-2.60 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.76 (3H, s, =CCH₃), 1.70-1.49 (4H, m, 2 x CH₂), 0.93 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.7, 113.0, 78.1, 61.1, 29.7, 20.3, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₀H₂₂NO) απαιτεί *m/z* 172.1696, μετρήθηκε *m/z* 172.1697.

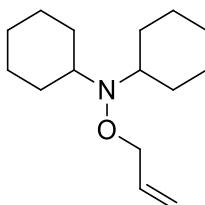
N,O-Διαλλυλο-N-φαινυλοϋδροξυλαμίνη (38)



Από ένωση 8. Κίτρινο λάδι (απόδοση 55%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.21 (2H, m, ArH), 7.11-6.91 (3H, m, ArH), 6.08-5.86 (2H, m, 2 x =CH), 5.35-5.12

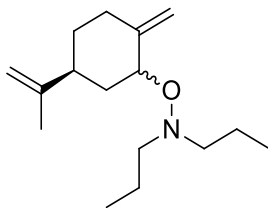
(4H, m, 2 x =CH₂), 4.32-4.26 (2H, m, OCH₂), 3.94-3.88 (2H, m, NCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 151.2, 133.5, 128.7, 122.1, 118.1, 116.6, 116.6, 116.1, 74.4, 61.3. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₂H₁₆NO) απαιτεί *m/z* 190.1226, μετρήθηκε *m/z* 190.1233.

O-Αλλυλο-*N,N*-δικυκλοεξυλοϋδροξυλαμίνη (39)



Από ένωση 2. Άχρωμο λάδι (απόδοση 96%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.98-5.75 (1H, m, =CH), 5.30-5.06 (2H, m, =CH₂), 4.22-4.13 (2H, m, OCH₂), 2.85-2.67 (2H, m, 2 x CH), 2.64-1.50 (10H, m, 5 x CH₂), 1.42-1.05 (10H, m, 5 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 140.2, 114.1, 57.5, 52.8, 49.1, 34.0, 31.6, 26.2, 26.1, 26.0, 25.1. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₈NO) απαιτεί *m/z* 238.2165, μετρήθηκε *m/z* 238.2167.

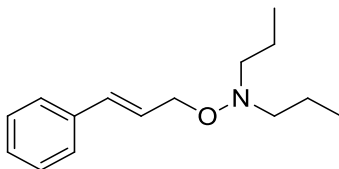
O-((5*S*)-2-Μεθυλενο-5-(προπ-1-εν-2-υλο)κυκλοεξυλο)-*N,N*-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (40)



Από ένωση 22. Άχρωμο λάδι (απόδοση 83%). 65:35 μίγμα διαστερεομερών. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.98-4.92 (0.35H, m, =CH₂), 4.87-4.76 (1.65H, m, =CH₂), 4.72-4.65 (2H, m, =CH₂), 4.15-4.09 (0.65H, m, OCH), 4.08-3.96 (0.35H, m, OCH), 2.63 (4H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x NCH₂), 2.48-2.00 (4H, m, 2 x CH₂), 1.88-1.82 (0.35H, m, CH), 1.81-1.75 (0.65H, m, CH), 1.69 (3H, s, CH₃C=), 1.64-1.40 (4H, m, 2 x CH₂), 1.39-1.11 (2H, m, CH₂), 0.88 (6H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 149.6, 149.0, 148.2, 147.6, 111.0, 108.8, 108.5, 105.1, 82.0, 81.2, 61.0, 60.6, 44.0, 39.4, 38.9, 36.8, 34.5, 32.7, 31.2, 20.8,

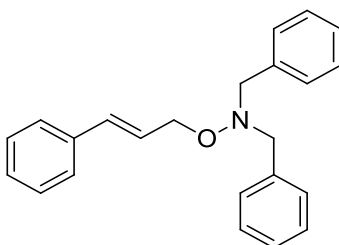
20.1, 12.0. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{30}NO$) απαιτεί m/z 252.2322, μετρήθηκε m/z 252.2330.

O-Κινναμωμυλο-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (41)



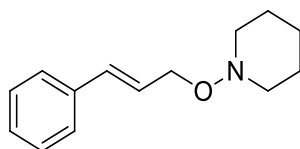
Από ένωση 10. Άχρωμο λάδι (απόδοση 79%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46-7.18 (5H, m, ArH), 6.63 (1H, d, J = 15.9 Hz, =CH), 6.34 (1H, dt, J = 15.9 και 6.3 Hz, =CH), 4.41 (2H, d, J = 6.3 Hz, OCH_2), 2.70 (4H, t, J = 7.4 Hz, 2 x NCH_2), 1.78-1.55 (4H, m, 2 x CH_2), 0.99 (6H, t, J = 7.4 Hz, 2 x CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 136.7, 132.8, 128.3, 127.5, 126.4, 125.3, 74.6, 61.3, 20.4, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{24}NO$) απαιτεί m/z 234.1852, μετρήθηκε m/z 234.1859.

N,N-Διβενζυλο-O-Κινναμωμυλοϋδροξυλαμίνη (42)



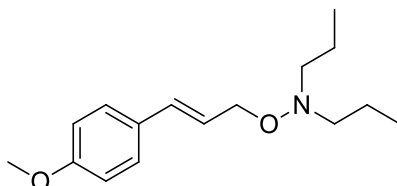
Από ένωση 9. Θερμάνθηκε στους 120 °C για 18 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 77%). Σημείο τήξεως 49-52 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.54-7.22 (15H, m, ArH), 6.35 (1H, dt, J = 15.9 και 1.0 Hz, =CH), 5.94 (1H, dt, J = 15.9 και 6.5 Hz, =CH), 4.03-3.95 (6H, m, 2 x $PhCH_2$ και 1 x OCH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 137.7, 136.7, 132.7, 129.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.4, 126.8, 126.4, 126.2, 125.3, 74.2, 62.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{23}H_{23}NaNO$) απαιτεί m/z 352.1672, μετρήθηκε m/z 352.1688.

1-(Κινναμωμυλοξυ)πιπεριδίνη (43)



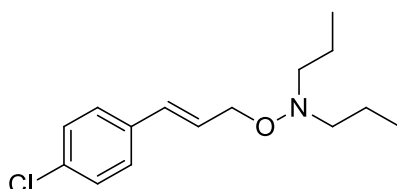
Από ένωση 15. Κίτρινο λάδι (απόδοση 53%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.52-7.16 (5H, m, ArH), 6.62 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, =CH), 6.28 (1H, dt, *J* = 16.0 και 6.3 Hz, =CH), 4.39 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, OCH₂), 3.45-3.28 (2H, m, 2 x NCHH), 2.55-2.33 (2H, m, 2 x NCHH), 1.84-1.44 (5H, m, 5 x CHH) 1.29-1.08 (1H, m, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 136.7, 132.7, 128.3, 127.5, 126.3, 125.6, 72.2, 56.9, 25.3, 23.3. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₄H₂₀NO) απαιτεί *m/z* 218.1539, μετρήθηκε *m/z* 218.1539.

(E)-O-(3-(4-Μεθοξυφαινυλο)αλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (44)



Από ένωση 14. Κίτρινο λάδι (απόδοση 68%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.33 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.84 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.54 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, =CH), 6.17 (1H, dt, *J* = 15.9 και 6.6 Hz, =CH), 4.35 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, OCH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 2.65 (4H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 x NCH₂), 1.73-1.52 (4H, m, 2 x CH₂), 0.95 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 159.2, 132.7, 129.5, 127.7, 122.9, 113.8, 74.9, 61.4, 55.2, 20.5, 12.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₆H₂₆NO₂) απαιτεί *m/z* 264.1958, μετρήθηκε *m/z* 264.1968.

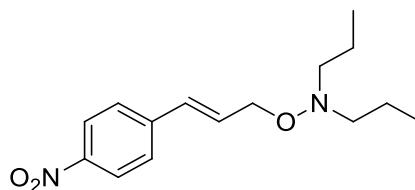
(E)-O-(3-(4-Χλωροφαινυλο)αλλυλο)-N,N- διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (45)



Από ένωση 13. Κίτρινο λάδι (απόδοση 75%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.34-7.22 (4H, m, ArH), 6.53 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, =CH), 6.26 (1H, dt, *J* = 16.0 και 6.3

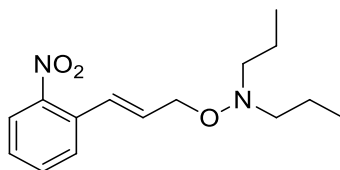
Hz, =CH), 4.35 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH₂), 2.64 (4H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x NCH₂), 1.72-1.50 (4H, m, 2 x CH₂), 0.94 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 135.3, 133.2, 131.6, 128.6, 127.6, 126.0, 74.4, 61.4, 20.5, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃ClNO) απαιτεί m/z 268.1463, μετρήθηκε m/z 268.1440.

(E)-O-(3-(4-Νιτροφαινυλο)αλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (46)



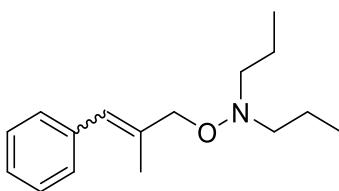
Από ένωση 11. Κίτρινο λάδι (απόδοση 83%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 8.13 (2H, d, $J = 8.8$, ArH), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 6.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, =CH), 6.44 (1H, dt, $J = 16.0$ και 5.7 Hz, =CH), 4.39 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, OCH₂), 2.63 (4H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x NCH₂), 1.68-1.47 (4H, m, 2 x CH₂), 0.91 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 146.7, 143.2, 130.6, 130.0, 126.8, 123.8, 73.8, 61.2, 20.4, 11.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃N₂O₃) απαιτεί m/z 279.1703, μετρήθηκε m/z 279.1702.

(E)-O-(3-(2-Νιτροφαινυλο)αλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (47)



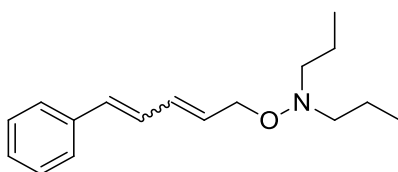
Από ένωση 12. Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 7.93-7.86 (1H, m, ArH), 7.65-7.53 (2H, m, ArH), 7.42-7.31 (1H, m, ArH), 7.06 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, =CH), 6.28 (1H, dt, $J = 15.8$ και 6.2 Hz, =CH), 4.41 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, OCH₂), 2.65 (4H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x NCH₂), 1.70-1.50 (4H, m, 2 x CH₂), 0.94 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 147.7, 132.9, 132.4, 131.0, 128.5, 128.0, 127.3, 124.4, 74.0, 61.2, 20.4, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃N₂O₃) απαιτεί m/z 279.1703, μετρήθηκε m/z 279.1699.

O-(2-Μεθυλο-3-φαινυλοαλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (48)



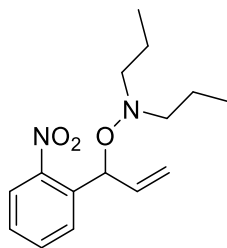
Από ένωση 16. Κίτρινο λάδι (απόδοση 53%). 66:34 μίγμα διαστερεομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.14 (5H, m, ArH), 6.53-6.46 (1H, m, PhCH), 4.29 (0.68H, s, OCH_2), 4.26 (1.32H, s, OCH_2), 2.73-2.59 (4H, m, NCH_2), 1.72-1.54 (4H, m, 2 x CH_2), 0.95 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 145.0, 143.7, 141.0, 129.4, 128.9, 128.0, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 80.6, 72.9, 60.9, 60.4, 20.5, 20.3, 18.7, 16.2, 12.0, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$) απαιτεί m/z 248.2009, μετρήθηκε m/z 248.2018.

O-(5-Φαινυλοπεντα-2,4-διεν-1-υλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (49)



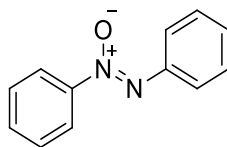
Από ένωση 18. Κίτρινο λάδι (απόδοση 68%). 55:45 μίγμα διαστερεομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45-7.17 (6H, m, ArH και $=\text{CH}$), 6.79 (0.55H, dd, $J = 15.5$ και 10.3 Hz, $=\text{CH}$), 6.65-6.24 (2H, m, 2 x $=\text{CH}$), 5.97-5.83 (0.45H, m, $=\text{CH}$), 4.38 (0.9H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_2), 4.31 (1.1H, d, $J = 6.5$ Hz, OCH_2), 2.73-2.58 (4H, m, 2 x NCH_2), 1.75-1.41 (4H, m, 2 x CH_2), 0.96 (6H, t, $J = 7.3$ Hz, 2 x CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 137.1, 136.7, 133.4, 132.9, 132.7, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 127.5, 127.5, 126.4, 126.3, 125.1, 74.7, 74.4, 61.4, 20.5, 11.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}$) απαιτεί m/z 260.2009, μετρήθηκε m/z 260.2022.

O-(1-(2-Νιτροφαινυλο)αλλυλο)-N,N-διπροπυλοϋδροξυλαμίνη (50)



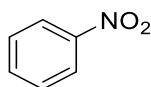
Από ένωση 12. Θερμάνθηκε στους 60 °C για 30 λεπτά. Κίτρινο λάδι (απόδοση 64%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.83 (1H, dd, *J* = 8.1 και 1.2 Hz, ArH), 7.72-7.54 (2H, m, ArH), 7.45-7.35 (1H, m, ArH), 6.12-5.95 (1H, m, =CH), 5.75 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, PhCH), 5.36-5.18 (2H, m, =CH₂), 2.66-2.45 (4H, m, 2 x NCH₂), 1.46-1.24 (4H, m, 2 x CH₂), 0.78 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 149.3, 136.6, 133.6, 132.5, 129.9, 128.3, 124.7, 117.2, 78.8, 60.3, 60.3, 19.9, 16.6, 11.7, 11.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₃N₂O₃) απαιτεί *m/z* 279.1703, μετρήθηκε *m/z* 279.1697.

1,2-Διφαινυλ-διαζεν-οξείδιο (51)⁵³



Η ανιλίνη (93 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε αιθανόλη (0.5 mL) και ακολουθεί στάγδην προσθήκη της 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης (17.4 mg, 0.10 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό διάλυμα ρυθμ. διαλύματος (0.5 mL, 0.6 M K₂CO₃-4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), ακετονιτρίλιο (0.075 mL, 1.50 mmol) και H₂O₂ 30% (0.18 mL, 1.50 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

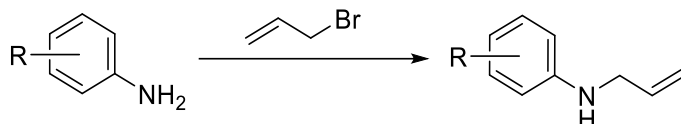
Νιτροβενζόλιο (52)⁵⁹



Η ανιλίνη (93 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε ακετονιτρίλιο (2 mL) και στη συνέχεια προστίθενται διαδοχικά υδατικό διάλυμα ρυθμ. διαλύματος (1 mL, 0.6 M K₂CO₃-4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), ακετονιτρίλιο (0.33 mL, 6.50

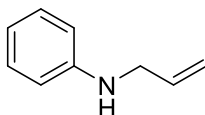
mmol) και H₂O₂ 30% (0.75 mL, 6.50 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

Γενική πορεία για τη σύνθεση *N*-άλλυλο ανιλινών (54-60)



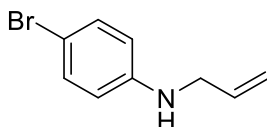
Η ανιλίνη (6.00 mmol) διαλύεται σε DMF (20 mL), ακολουθεί προσθήκη K₂CO₃ (830 mg, 6.00 mmol), αλλυλο-βρωμιδίου (0.57 mL, 6.60 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 80 °C για 18 ώρες. Αφού επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, το μίγμα της αντίδρασης διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Το επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/ οξικός αιθυλεστέρας 95:5]. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.7.

N-Αλλυλοανιλίνη (54)¹³³



Κίτρινο λάδι (απόδοση 78%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.23-7.17 (2H, m, ArH), 6.79 (1H, t, J = 7.5 Hz, ArH), 6.70 (2H, dd, J = 8.2 και 1.0 Hz, ArH), 6.09-5.96 (1H, m, =CH), 5.42-5.20 (2H, m, =CH₂), 3.83 (2H, d, J = 5.4 Hz, CH₂), 3.79 (1H, br s, NH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 147.9, 135.3, 129.1, 117.4, 116.1, 112.9, 46.4.

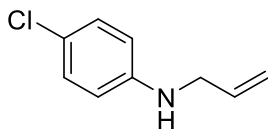
N-Αλλυλο-4-βρωμο-ανιλίνη (55)¹³⁴



Κίτρινο λάδι (απόδοση 75%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.28-7.20 (2H, m, ArH), 6.54-6.44 (2H, m, ArH), 5.99-5.86 (1H, m, =CH), 5.34-5.10 (2H, m, =CH₂),

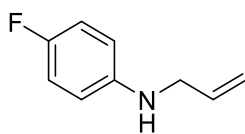
3.81 (1H, br s, NH), 3.77-3.71 (2H, m, CH₂), ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 147.0, 134.9, 131.9, 116.5, 114.5, 109.1, 46.5.

***N*-Αλλυλο-4-χλωρο-ανιλίνη (56)¹³³**



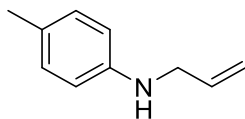
Κίτρινο λάδι (απόδοση 73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 6.57 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 6.01-5.88 (1H, m, =CH), 5.36-5.12 (2H, m, =CH₂), 3.76 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, CH₂), 3.73 (1H, br s, NH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 146.2, 129.0, 134.7, 122.3, 116.6, 114.2, 46.7.

***N*-Αλλυλο-4-φθορο-ανιλίνη (57)¹³³**



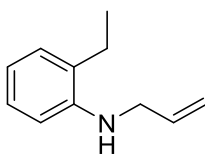
Κίτρινο λάδι (απόδοση 59%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.09-6.83 (2H, m, ArH), 6.72-6.50 (2H, m, ArH), 6.10-5.88 (1H, m, =CH), 5.27-5.08 (2H, m, =CH₂), 3.74 (2H, d, *J* = 5.2 Hz, CH₂), 3.69 (1H, br s, NH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.8 (d, *J* = 233.9 Hz), 144.4, 135.3, 116.2, 115.5 (d, *J* = 22.5 Hz), 113.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 47.1.

***N*-Αλλυλο-4-μεθυλοανιλίνη (58)¹³⁵**



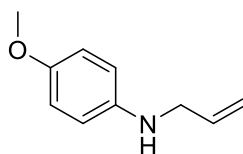
Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.96 (2H, dd, *J* = 6.5 και 2.0 Hz, ArH), 6.54 (2H, dd, *J* = 6.5 και 2.0 Hz, ArH), 5.94 (1H, m, =CH), 5.28-5.07 (2H, m, =CH₂), 3.73 (2H, d, *J* = 2.4 Hz, CH₂), 2.23 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 145.7, 135.7, 129.4, 126.9, 116.1, 113.3, 47.0, 20.4.

***N*-Αλλυλο-2-αιθυλοανιλίνη (59)¹³⁵**



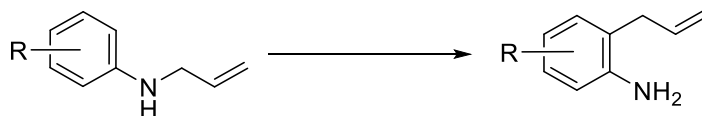
Κίτρινο λάδι (απόδοση 72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.13-7.07 (1H, m, ArH), 7.06 (1H, dd, *J* = 7.4 και 1.0 Hz, ArH), 6.74-6.68 (1H, m, ArH), 6.62 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 5.99 (1H, m, =CH), 5.28-5.07 (2H, m, =CH₂), 3.81 (2H, d, *J* = 3.2 Hz, NCH₂), 2.49 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, PhCH₂), 1.25 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 145.3, 135.6, 127.8, 127.6, 126.9, 117.3, 116.1, 110.3, 46.5, 23.8, 12.8.

***N*-Αλλυλο-4-μεθοξυανιλίνη (60)¹³⁵**



Κίτρινο λάδι (απόδοση 69%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.75 (2H, dd, *J* = 6.7 και 2.3 Hz, ArH), 6.58 (2H, dd, *J* = 6.7 και 2.3 Hz, ArH), 5.94 (1H, m, =CH), 5.28-5.20 (2H, m, =CH₂), 3.73 (3H, s, CH₃), 3.70 (2H, d, *J* = 2.4 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 157.2, 142.3, 135.8, 116.1, 114.9, 114.3, 55.8, 47.6

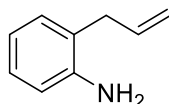
Γενική πορεία για τη σύνθεση *ορθο*-άλλυλο ανιλινών (61-67)



Σε ένα δοχείο πίεσης διαλύεται η αλλυλιωμένη ανιλίνη (2.00 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) και στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται στάγδην το BF₃·Et₂O (2.00 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια στους 180 °C για 3 ώρες. Αφού επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου γίνεται αργή προσθήκη υδατικού διαλύματος NaOH 2N) (~10 mL). Οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 x 20 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL). Ξήρανση,

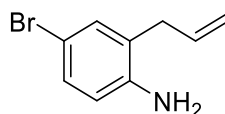
συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 10% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.5.

2-Αλλυλοανιλίνη (61)¹³⁴



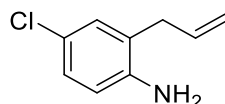
Από ένωση 54. Κίτρινο λάδι (απόδοση 77%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.06–7.03 (2H, m, ArH), 6.74 (1H, t, J = 7.2 Hz, ArH), 6.67 (1H, d, J = 7.8 Hz, ArH), 5.95 (1H, ddt, J = 16.5, 10.3 και 6.1 Hz, =CH), 5.13–5.06 (2H, m, =CH₂), 3.64 (2H, br s, NH₂), 3.30 (2H, d, J = 6.1 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.1, 136.3, 130.5, 127.8, 124.3, 119.2, 116.4, 116.1, 36.8.

2-Αλλυλο-4-βρωμοανιλίνη (62)¹³⁴



Από ένωση 55. Κίτρινο λάδι (απόδοση 24%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.18–7.09 (2H, m, ArH), 6.54 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 5.91 (1H, ddt, J = 16.5, 10.3 και 6.1 Hz, =CH), 5.20–5.03 (2H, m, =CH₂), 3.65 (2H, br s, NH₂), 3.24 (2H, d, J = 6.1 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 143.8, 134.9, 132.5, 130.1, 126.0, 117.2, 116.7, 110.3, 36.1.

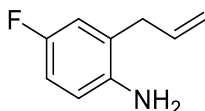
2-Αλλυλο-4-χλωροανιλίνη (63)¹³⁶



Από ένωση 56. Κίτρινο λάδι (απόδοση 91%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.01 (1H, s, ArH), 6.99 (1H, d, J = 6.9 Hz, ArH), 6.56 (1H, d, J = 6.6 Hz, ArH), 5.90 (1H, ddt, J = 16.5, 10.3 και 6.1 Hz, =CH), 5.15–5.06 (2H, m, =CH₂), 3.63 (2H, br s,

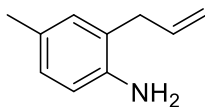
NH₂), 3.22 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 143.7, 135.2, 130.0, 127.5, 125.9, 123.4, 117.1, 117.0, 36.3.

2-Αλλυλο-4-φθοροανιλίνη (64)¹³⁷



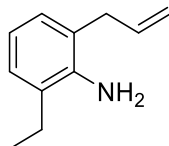
Από ένωση 57. Κίτρινο λάδι (απόδοση 62%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.5-6.94 (1H, m, ArH), 6.82-6.72 (2H, m, ArH), 5.91 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.3 και 6.1 Hz, =CH), 5.16-5.05 (2H, m, =CH₂), 3.74 (2H, br s, NH₂), 3.38 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.7 (d, *J* = 246.3 Hz), 143.0 (d, *J* = 7.7 Hz), 134.8, 125.9 (d, *J* = 7.6 Hz), 116.3, 115.5 (d, *J* = 8.5 Hz), 115.1 (d, *J* = 23.0 Hz), 114.2 (d, *J* = 22.4 Hz), 35.9. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -71.6--71.5 (m)

2-Αλλυλο-4-μεθυλοανιλίνη (65)¹³⁶



Από ένωση 58. Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 6.54 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 5.92 (1H, ddt, *J* = 16.2, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.11-5.03 (2H, m, =CH₂), 3.48 (2H, br s, NH₂), 3.24 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂), 2.21 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.5, 136.3, 130.9, 128.1, 124.3, 116.2, 116.1, 36.6, 20.6.

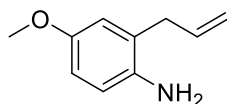
2-Αλλυλο-6-αιθυλοανιλίνη (66)¹³⁵



Από ένωση 59. Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.17-7.03 (2H, m, ArH), 6.87 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.07 (1H, ddt, *J* = 16.2, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.32-5.17 (2H, m, =CH₂), 3.78 (2H, br s, NH₂), 3.45 (2H, d, *J* =

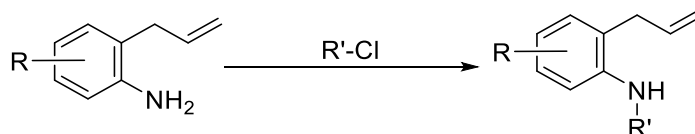
6.1 Hz, CH₂), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz, PhCH₂), 1.39 (3H, t, J = 7.6 Hz, CH₃).
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.3, 136.0, 127.8, 127.7, 126.5, 123.4, 118.1, 115.9, 36.7, 24.0, 12.9.

2-Αλλυλο-4-μεθοξυανιλίνη (67)¹³⁴



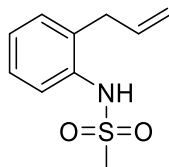
Από ένωση 60. Κίτρινο λάδι (απόδοση 54%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.65–6.54 (3H, m, ArH), 5.95 (1H, ddt, J = 16.2, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.12–5.04 (2H, m, =CH₂), 3.71 (3H, s, CH₃), 3.35 (2H, br s, NH₂), 3.26 (2H, d, J = 6.2 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 153.7, 138.6, 135.9, 125.9, 117.1, 116.9, 116.1, 112.8, 55.9, 36.7.

Γενική πορεία *N*-προστασίας ορθο-αλλυλικών αμινών (68-71, 73-80)



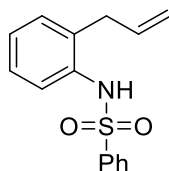
Η 2-αλλυλοανιλίνη (1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ (4 mL) και στους 0 °C προστίθεται η πυριδίνη (0.24 mL, 3.00 mmol). Ακολουθεί προσθήκη του χλωριδίου (1.20 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται άλλες 18 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται νερό (~10 mL), οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 30% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγόμενων προϊόντων = 0.3.

N-(2-Αλλυλοφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (68)¹³⁸



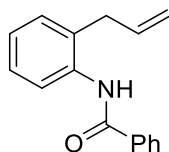
Καφέ λάδι (απόδοση 84%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.48 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.32-7.10 (3H, m, ArH), 6.73 (1H, br s, NH), 5.95 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.23-4.98 (2H, m, =CH₂), 3.44 (2H, dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, CH₂), 2.98 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 135.6, 134.9, 130.8, 127.8, 126.1, 123.1, 123.0, 117.0, 39.8, 36.1. **MS (ESI)** *m/z* (%): 212 [M+H, (100)].

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)βενζολοσουλφοναμίδιο (69)¹³⁹**



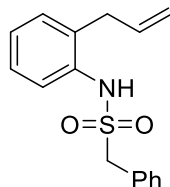
Καφέ λάδι (απόδοση 92%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.72 (2H, dd, *J* = 7.1 και 1.5 Hz, ArH), 7.56-7.31 (4H, m, ArH), 7.21-7.00 (3H, m, ArH), 6.96 (1H, br s, NH), 5.73 (1H, ddt, *J* = 22.7, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.08-4.83 (2H, m, =CH₂), 3.03 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.3, 135.4, 134.4, 132.8, 132.7, 130.2, 128.8, 127.3, 126.8, 126.3, 124.7, 116.7, 35.5. **MS (ESI)** *m/z* (%): 274 [M+H, (100)].

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)βενζαμίδιο (70)⁶⁶**



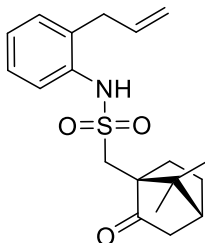
Λευκό στερεό (απόδοση 76%). Σημείο τήξης 117-119 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.36 (1H, br s, NH), 7.84 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.54-7.07 (7H, m, ArH), 5.96 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.3 και 6.1 Hz, =CH), 5.20-4.98 (2H, m, =CH₂), 3.39 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 165.5, 136.1, 136.1, 134.7, 131.8, 130.3, 130.0, 128.7, 127.5, 127.0, 125.3, 123.6, 116.8, 36.9. **MS (ESI)** *m/z* (%): 238 [M+H, (100)].

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)-1-φαινυλομεθανοσουλφοναμίδιο (71)¹³⁸**



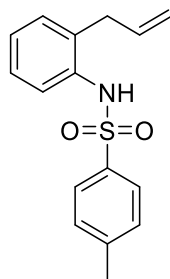
Χρησιμοποιήθηκε το εμπορικά διαθέσιμο α-τολουολοσουλφόνυλο φθορίδιο. Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους 50 °C για 18 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 75%). Σημείο τήξης 55-58 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.56-7.07 (9H, m, ArH), 6.42 (1H, br s, NH), 5.78 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.1 και 6.1 Hz, =CH), 5.09-4.83 (2H, m, =CH₂), 4.37 (2H, s, SCH₂), 3.14 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, =CHCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 135.4, 135.1, 131.3, 130.7, 130.6, 128.7, 128.7, 128.4, 127.8, 125.1, 120.4, 117.2, 57.7, 36.2. MS (ESI) *m/z* (%): 288 [M+H, (100)].

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)-1-((1*S*,4*R*)-7,7-διμεθυλο-2-οξοδικυκλο[2.2.1]επταν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (73)**



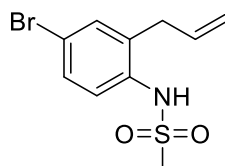
Άχρωμο λάδι (απόδοση 71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46-7.29 (2H, m, ArH), 7.24-7.05 (2H, m, ArH), 5.92 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.2 και 6.2 Hz, =CH), 5.13-4.95 (2H, m, =CH₂), 3.58-3.41 (3H, m, PhCH₂ και 1 x SCHH), 2.95 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, SCHH), 2.45-1.81 (7H, m, 3 x CH₂ και 1 x CH), 0.98 (3H, s, CH₃), 0.84 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 216.1, 135.8, 135.0, 132.9, 130.4, 127.2, 125.7, 123.2, 116.4, 59.0, 49.8, 48.3, 42.5, 42.5, 35.6, 26.7, 26.3, 19.6, 19.3. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₉H₂₆NO₃S) απαιτεί *m/z* 348.1628, μετρήθηκε *m/z* 348.1636.

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)-4-μεθυλοβενζυλοσουλφοναμίδιο (74)¹³⁸**



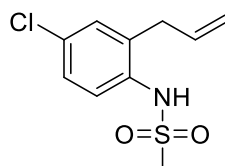
Λευκό στερεό (απόδοση 90%). Σημείο τήξης 68-70 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.61 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.40-7.32 (1H, m, ArH), 7.25-7.04 (5H, m, ArH), 6.93 (1H, br s, NH), 5.75 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.1 και 6.1 Hz, =CH), 5.10-4.85 (2H, m, =CH₂), 3.07 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, =CHCH₂), 2.35 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.6, 136.4, 135.5, 134.5, 132.5, 130.2, 129.4, 127.3, 126.9, 126.1, 124.5, 116.6, 35.6, 21.3. **MS (ESI)** *m/z* (%): 288 [M+H, (100)].

***N*-(2-Αλλυλο-4-βρωμοφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (75)**



Από ένωση 55. Λευκό στερεό (απόδοση 88%). Σημείο τήξης 83-85 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.36 (3H, s, ArH), 6.62 (1H, br s, NH), 5.91 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.23-5.00 (2H, m, =CH₂), 3.39 (2H, *J* = 6.1, Hz, CH₂), 2.98 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 134.7, 134.0, 133.9, 133.5, 130.8, 124.6, 119.4, 117.7, 39.9, 35.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₀H₁₄BrNO₂S) απαιτεί *m/z* 289.9845, μετρήθηκε *m/z* 289.9847.

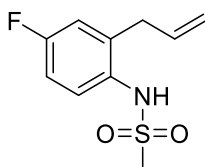
***N*-(2-Αλλυλο-4-χλωροφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (76)**



Από ένωση 56. Λευκό στερεό (απόδοση 90%). Σημείο τήξης 72-74 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, ArH), 7.29-7.13 (2H, m, ArH), 6.75 (1H, br s, NH), 5.90 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.1 και 6.1, =CH), 5.21-4.99 (2H, m, =CH₂), 3.40 (2H, d, *J* = 6.1, CH₂), 2.97 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ:

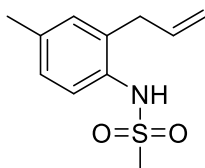
134.8, 134.2, 133.3, 131.6, 130.5, 127.7, 124.8, 117.6, 39.8, 35.6. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{14}ClNO_2S$) απαιτεί m/z 246.0350, μετρήθηκε m/z 246.0346.

***N*-(2-Αλλυλο-4-φθοροφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (77)**



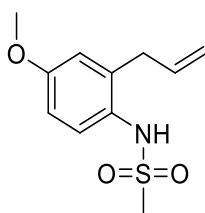
Από ένωση 57. Λευκό στερεό (απόδοση 90%). Σημείο τήξης 60-63 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, dd, J = 9.6 και 5.1 Hz, ArH), 7.0.1-6.92 (2H, m, ArH), 6.35 (1H, br s, NH), 5.92 (1H, ddt, J = 16.2, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.25-5.01 (2H, m, =CH₂), 3.43 (2H, d, J = 6.1 Hz, CH₂), 2.99 (3H, s, CH₃). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ : 161.0 (d, J = 246.7 Hz), 135.8 (d, J = 7.7 Hz), 134.8, 131.2 (d, J = 68.8 Hz), 130.5 (d, J = 2.9 Hz), 126.5 (d, J = 8.6 Hz), 117.7, 117.4 (d, J = 23.0 Hz), 114.5 (d, J = 22.4 Hz), 39.9, 36.2. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$) δ : -72.9--73.12 (m). **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{14}FNO_2S$) απαιτεί m/z 230.0646, μετρήθηκε m/z 230.0648.

***N*-(2-Αλλυλο-4-μεθυλοφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (78)**



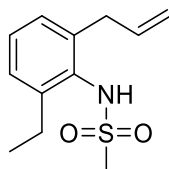
Από ένωση 58. Λευκό στερεό (απόδοση 96%). Σημείο τήξης 45-47 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.09-7.01 (2H, m, ArH), 6.50 (1H, br s, NH), 5.94 (1H, ddt, J = 16.4, 10.2 και 6.0 Hz, =CH), 5.20-4.99 (2H, m, =CH₂), 3.41 (2H, d, J = 6.1, CH₂), 2.97 (3H, s, SCH₃), 2.31 (3H, s, PhCH₃). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ : 136.3, 135.8, 132.3, 132.1, 131.4, 128.4, 123.9, 116.8, 39.6, 36.2, 20.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{11}H_{16}NO_2S$) απαιτεί m/z 226.0896, μετρήθηκε m/z 226.0886.

***N*-(2-Αλλυλο-4-μεθοξυφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (79)**



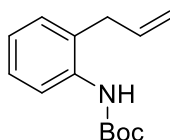
Από ένωση 60. Λευκό στερεό (απόδοση 95%). Σημείο τήξης 85-87 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.34 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, ArH), 6.81-6.73 (2H, m, ArH), 6.39 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, ddt, *J* = 22.6, 10.2 και 6.1 Hz, =CH), 5.19-4.98 (2H, m, =CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.73 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₂), 2.96 (3H, s, SCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 158.3, 136.4, 135.6, 127.3, 126.9, 116.9, 115.9, 112.4, 55.3, 39.5, 36.1. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₁H₁₆NO₃S) απαιτεί m/z 242.0845, μετρήθηκε m/z 242.0856.

***N*-(2-Αλλυλο-6-αιθυλοφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (80)**



Από ένωση 59. Άχρωμο λάδι (απόδοση 81%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.28-7.07 (3H, m, ArH), 6.28 (1H, br s, NH), 5.94 (1H, ddt, *J* = 16.6, 10.2 και 6.3 Hz, =CH), 5.17-5.01 (2H, m, =CH₂), 3.58 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, =CHCH₂), 3.10 (3H, s, SCH₃), 2.82 2.63 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 1.24 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.2, 138.6, 136.4, 132.0, 128.3, 128.1, 127.4, 116.6, 41.7, 36.8, 24.7, 14.6. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₂H₁₈NO₂S) απαιτεί m/z 240.1253, μετρήθηκε m/z 240.1251.

***tert*-Βούτυλο (2-αλλυλοφαινυλο)καρβαμίδιο (72)¹⁴⁰**

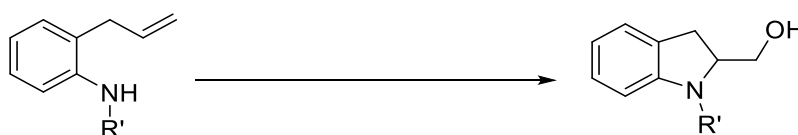


Η 2-άλλυλο ανιλίνη (133 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρη MeOH (10 mL) και προστίθεται η Et₃N (0.97 mL, 7.00 mmol). Στη συνέχεια, προστίθεται ο Boc₂O (327 mg, 1.50 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 45

°C για 15 λεπτά και έπειτα για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 9:1 έδωσε το επιθυμητό προϊόν.

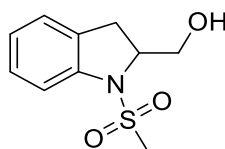
Άχρωμο λάδι (απόδοση 90%). $R_f = 0.7$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.29-6.97 (3H, m, ArH), 6.48 (1H, br s, NH), 5.95 (1H, ddt, $J = 11.0, 6.8, 6.0$ Hz, =CH), 5.21-5.00 (2H, m, =CH₂), 3.36 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, CH₂), 1.52 [9H, s, C(CH₃)₃]. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 153.1, 136.4, 135.7, 129.9, 128.9, 127.2, 123.9, 121.9, 116.5, 80.2, 36.4, 28.2. **MS (ESI)** m/z (%): 232 [M-H, (100)].

Γενική συνθετική πορεία για την οργανοκαταλυτική οξείδωση ορθο-αλλυλο *N*-προστατευμένων αρυλαμινών για τον σχηματισμό ινδολινικών παραγώγων (81-93)



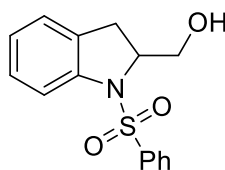
Η προστατευμένη αμίνη (0.50 mmol), διαλύεται σε *tert*-BuOH (0.5 mL) και προστίθεται η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνη (8.7 mg, 0.1 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (1 mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.40 mL, 8.00 mmol) και H₂O₂ 30% (0.84 mL, 8.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4 για καθαρισμό του προϊόντος. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.3.

(1-(Μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (81)



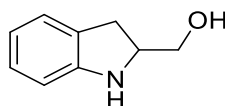
Από ένωση 68. Άχρωμο λάδι (απόδοση 93%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, dd, *J* = 7.4 και 1.8 Hz, ArH), 7.23-7.12 (2H, m, ArH), 7.09-7.00 (1H, m, ArH), 4.47-4.33 (1H, m, NCH), 3.71 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, OCH₂), 3.38 (1H, dd, *J* = 16.6 και 10.0 Hz, PhCHH), 2.93 (1H, dd, *J* = 16.6, 3.6 Hz, PhCHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.0, 131.0, 127.9, 125.4, 124.7, 115.7, 65.4, 63.5, 35.6, 31.4. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₀H₁₂NO₃S) απαιτεί m/z 226.0543, βρέθηκε m/z 226.0542.

(1-(Φαινυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (82)



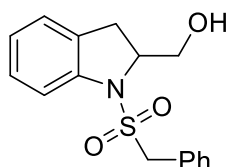
Από ένωση 69. Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.73-7.48 (4H, m, ArH), 7.43-7.32 (2H, m, ArH), 7.27-7.16 (1H, m, ArH), 7.04 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, ArH), 4.38-4.17 (1H, m, NCH), 3.72 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, OCH₂), 2.77 (1H, dd, *J* = 16.5, 9.3 Hz, PhCHH), 2.61 (1H, dd, *J* = 16.5, 3.4 Hz, PhCHH), 2.31 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.0, 137.1, 133.3, 132.7, 132.0, 129.0, 127.8, 127.0, 126.3, 125.2, 117.6, 65.4, 63.5, 31.2, 29.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₅H₁₄NO₃S) απαιτεί m/z 288.0700, βρέθηκε m/z 288.0697.

Ινδολιν-2-υλομεθανόλη (83)



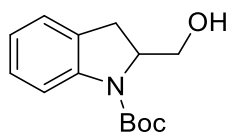
Από ένωση 70. Άχρωμο λάδι (απόδοση 62%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.13-6.97 (2H, m, ArH), 6.78-6.61 (2H, m, ArH), 4.08-3.98 (1H, m, NCH), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.9 και 3.8 Hz, OCHH), 3.57 (1H, dd, *J* = 10.9 και 6.5 Hz, OCHH), 3.11 (1H, dd, *J* = 15.8 και 9.2 Hz, PhCHH), 2.94 (2H, br s, OH και NH), 2.81 (1H, dd, *J* = 15.8 και 7.9 Hz, PhCHH), 2.83 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 150.2, 128.8, 127.4, 124.8, 119.3, 110.1, 65.1, 60.3, 31.9. **MS (ESI)** m/z (%): 148 [M-H, (100%)].

(1-(Βενζυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (84)



Από ένωση 71. Άχρωμο λάδι (απόδοση 51%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.44-6.99 (9H, m, ArH), 4.40 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, SCHH), 4.31 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, SCHH), 3.85-3.70 (1H, m, NCH), 3.52 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, OCH₂), 2.79 (1H, dd, *J* = 16.5 και 9.5 Hz, PhCHH), 2.66 (1H, dd, *J* = 16.5 και 4.0 Hz, PhCHH), 2.29 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.2, 131.1, 130.6, 129.0, 128.8, 127.9, 127.7, 125.4, 124.3, 114.6, 66.0, 64.7, 55.7, 31.1. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₆H₁₆NO₃S) απαιτεί m/z 302.0856, βρέθηκε m/z 302.0855.

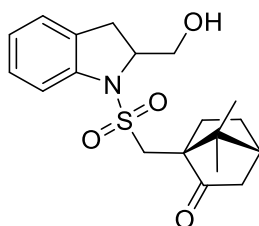
***tert*-Βούτυλο 2-(υδροξυμεθυλο)ινδολιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (85)¹⁴¹**



Από ένωση 72. Σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία, μετά τις 18 ώρες, ακολουθεί ξήρανση, συμπύκνωση, προσθήκη άνυδρου CH₂Cl₂ (5 mL) και KO^tBu (112 mg, 1.00 mmol). Ανάδευση για 1 ώρα για κυκλοποίηση του εποξειδίου, συμπύκνωση, χρωματογραφία στήλης σε σύστημα πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4 οδήγησε σε απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος.

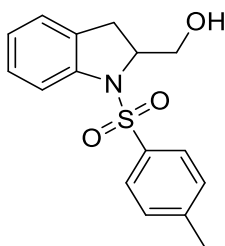
Άχρωμο λάδι (απόδοση 60%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.65-7.46 (1H, m, ArH), 7.20-7.09 (2H, m, ArH), 6.98-6.88 (1H, m, ArH), 4.67-4.50 (1H, m, NCH), 3.75 (1H, dd, *J* = 11.1 και 6.4 Hz, OCHH), 3.66 (1H, dd, *J* = 11.1 και 5.0 Hz, OCHH), 3.32 (1H, dd, *J* = 16.4 και 10.2 Hz, PhCHH), 2.79 (1H, d, *J* = 16.4 Hz, PhCHH), 1.82 (1H, br s, OH), 1.57 [9H, s, C(CH₃)₃]. **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 154.2, 141.9, 130.2, 127.3, 124.8, 122.7, 115.5, 82.0, 66.1, 61.0, 31.1, 28.4. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₄H₁₈NO₃) απαιτεί m/z 248.1292, βρέθηκε m/z 248.1291.

(1*S*,4*R*)-1-(((2-(Υδροξυμεθυλο)ινδολιν-2-υλο)σουλφονυλο)μεθυλο)-7,7-διμεθυλοδικυκλο[2.2.1]επταν-2-όνη (86)



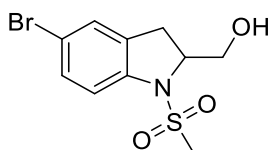
Από ένωση 73. Άχρωμο λάδι (απόδοση 50%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.48-7.40 (1H, m, ArH), 7.22-7.11 (2H, m, ArH), 7.07-6.97 (1H, m, ArH), 4.60-4.37 (1H, m, NCH), 3.72 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, OCH₂), 3.72 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, OCH₂), 3.52-3.25 (4 x 0.5H, m, SCHH), 2.99-2.78 (2H, m, PhCH₂), 2.57-2.23 (2H, m, 1 x CH και OH), 2.12-1.64 (4H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.32 (2H, m, CH₂), 1.14 (1.5H, s, CH₃), 1.07 (1.5H, s, CH₃), 0.86 (1.5H, s, CH₃), 0.74 (1.5H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 215.2, 215.2, 141.2, 141.1, 131.0, 130.7, 127.9, 127.8, 125.5, 125.4, 124.4, 124.4, 115.3, 115.1, 65.8, 65.7, 63.7, 63.6, 58.3, 58.2, 47.9, 47.7, 45.6, 45.5, 43.0, 42.6, 42.4, 31.5, 31.4, 26.8, 26.6, 25.6, 25.2, 20.0, 19.9, 19.7, 19.6. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₉H₂₄NO₄S) απαιτεί *m/z* 362.1432, βρέθηκε *m/z* 362.1432.

(1-Τοζυλοϊνδολιν-2-υλο)μεθανόλη (87)⁶⁶



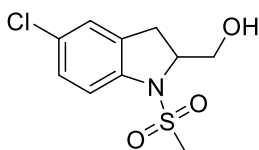
Από ένωση 74. Άχρωμο λάδι (απόδοση 73%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.34-7.12 (3H, m, ArH), 7.04 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, ArH), 4.95 (1H, br s, OH), 4.36-4.22 (1H, m, NCH), 3.71 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, OCH₂), 2.80 (1H, dd, *J* = 16.3 και 9.7 Hz, PhCHH), 2.61 (1H, dd, *J* = 16.3 και 3.3 Hz, PhCHH), 2.35 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.2, 141.3, 134.4, 132.0, 129.6, 127.8, 127.1, 125.1, 125.0, 117.6, 65.5, 63.5, 31.2, 21.5. **MS (ESI)** *m/z* (%): 302 [M-H, (100%)].

(5-Βρωμο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (88)



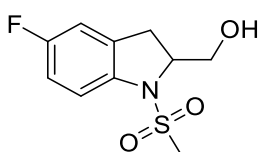
Από ένωση 75. Άχρωμο λάδι (απόδοση 65%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.35-7.29 (3H, m, ArH), 4.48-4.32 (1H, m, NCH), 3.79 (2H, dd, *J* = 11.4 και 4.6 Hz, OCHH), 3.71 (2H, dd, *J* = 11.4 και 5.4 Hz, OCHH), 3.38 (1H, dd, *J* = 16.7 και 10.1 Hz, PhCHH), 2.96 (1H, dd, *J* = 16.7 και 3.9 Hz, PhCHH), 2.85 (3H, s, CH₃), 2.35 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.5, 133.4, 131.0, 128.5, 117.6, 117.0, 65.5, 63.9, 35.9, 31.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₀H₁₁BrNO₃S) απαιτεί *m/z* 303.9649, βρέθηκε *m/z* 303.9645.

(5-Χλωρο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (89)



Από ένωση 76. Άχρωμο λάδι (απόδοση 62%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.18-7.09 (2H, m, ArH), 4.47-4.31 (1H, m, NCH), 3.75 (1H, dd, *J* = 10.5 και 3.2 Hz, OCHH), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.5 και 3.5 Hz, OCHH), 3.35 (1H, dd, *J* = 16.9 και 9.9 Hz, PhCHH), 2.93 (1H, dd, *J* = 16.9 και 3.4 Hz, PhCHH), 2.83 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.9, 133.1, 130.0, 128.0, 125.6, 116.6, 65.3, 63.9, 35.8, 31.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₀H₁₁ClNO₃S) απαιτεί *m/z* 260.0154, βρέθηκε *m/z* 260.0150.

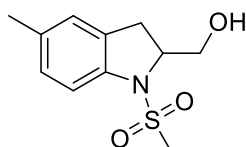
(5-Φθορο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (90)



Από ένωση 77. Κίτρινο στερεό (απόδοση 66%). Σημείο τήξης 87-90 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 και 4.5 Hz, ArH), 6.97-6.81 (2H, m, ArH),

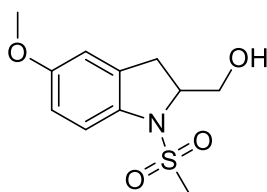
4.50-4.36 (1H, m, NCH), 3.81-3.66 (2H, m, OCH₂), 3.39 (1H, dd, *J* = 16.9 και 9.9 Hz, PhCHH), 2.99-2.82 (5H, m, OH, 1 x PhCHH και CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 160.4 (d, *J* = 243.6 Hz), 137.1 (d, *J* = 2.1 Hz), 133.3 (d, *J* = 8.7 Hz), 117.1 (d, *J* = 8.8 Hz), 112.7 (d, *J* = 24.2 Hz), 65.5, 64.0, 35.4, 31.5. **¹⁹F NMR** (CDCl₃) δ: -38.52--38.71 (m). **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₀H₁₁FO₃S) απαιτεί *m/z* 244.0449, βρέθηκε *m/z* 244.0448.

(5-Μεθυλο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (91)



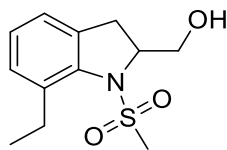
Από ένωση 78. Άχρωμο λάδι (απόδοση 79%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.31 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.03-6.94 (2H, m, ArH), 4.38 (1H, m, NCH), 3.74-3.68 (2H, m, OCH₂), 3.35 (1H, dd, *J* = 16.5 και 9.9 Hz, PhCHH), 2.88 (1H, dd, *J* = 16.5 και 3.8 Hz, PhCHH), 2.81 (3H, s, SCH₃), 2.53 (1H, br s, OH), 2.29 (3H, s, PhCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 138.7, 134.7, 131.2, 128.5, 126.0, 115.7, 65.6, 63.8, 35.2, 31.4, 20.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₁H₁₄NO₃S) απαιτεί *m/z* 240.0700, βρέθηκε *m/z* 240.0698.

(5-Μεθοξυ-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (92)



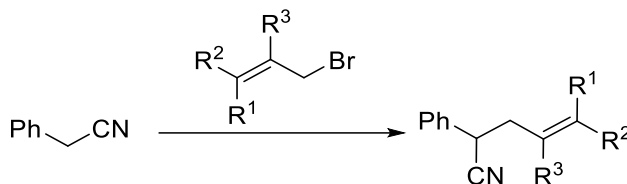
Από ένωση 79. Άχρωμο λάδι (απόδοση 66%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.31 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 6.79-6.66 (2H, m, ArH), 4.47-4.30 (1H, m, NCH), 3.80-3.65 (5H, m, OCH₃ και OCH₂), 3.36 (1H, dd, *J* = 16.9 και 9.5 Hz, PhCHH), 2.86 (1H, dd, *J* = 16.9 και 2.9 Hz, PhCHH), 2.77 (3H, s, SCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 157.4, 134.2, 133.0, 117.2, 113.0, 111.1, 65.3, 63.8, 55.6, 34.9, 31.5. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₁H₁₄NO₄S) απαιτεί *m/z* 256.0649, βρέθηκε *m/z* 256.0642.

(7-Αιθυλο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)ινδολιν-2-υλο)μεθανόλη (93)



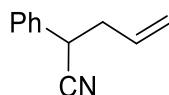
Από ένωση 80. Άχρωμο λάδι (απόδοση 90%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.16-7.03 (3H, m, ArH), 4.66-4.50 (1H, m, NCH), 3.51-3.30 (3H, m, OCH₂ και 1 x PhCHH), 3.07-2.85 (1H, m, PhCHH), 2.85-2.63 (4H, m, 1 x PhCHH και SCH₃), 2.56 (1H, d, *J* = 16.6 Hz, PhCHH), 1.17 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 138.6, 135.1, 128.5, 127.2, 122.8, 65.1, 63.7, 36.7, 31.4, 25.2, 14.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₂H₁₆NO₃S) απαιτεί *m/z* 254.0856 βρέθηκε 254.0851.

Γενική πορεία σύνθεσης 2-φαινυλοπεντ-4-εν-νιτριλίων (94-97)



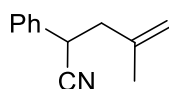
Σε διάλυμα φαινυλο ακετονιτριλίου (1.17 g, 10.00 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται το NaH (400 mg, 10.00 mmol, 60% w/w σε λάδι) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπο ανάδευση για 1 ώρα. Ύστερα, στους 0 °C προστίθεται στάγδην το αλλυλικό βρωμίδιο ως διάλυμα σε THF (3 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη παγόνερου (30 mL) και εκχυλίσεις με Et₂O (3 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (15 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (40-60 °C) /οξικός αιθυλεστέρας 95:5] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.3.

2-Φαινυλοπεντ-4-ενονιτρίλιο (94)¹⁴²



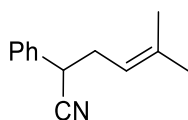
Χρησιμοποιήθηκαν μισά ισοδύναμα αλλυλοβρωμιδίου. Άχρωμο λάδι (απόδοση 45%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.48-7.31 (5H, m, ArH), 5.94-5.75 (1H, m, =CH), 5.29-5.17 (2H, m, =CH₂), 3.88 (1H, dd, *J* = 8.0 και 6.5 Hz, PhCH), 2.76-2.60 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 134.2, 131.5, 128.0, 127.1, 126.3, 119.3, 118.4, 38.8, 36.5.

4-Μεθυλο-2-φαινυλοεξ-4-ενονιτρίλιο (95)¹⁴³



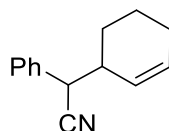
Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1 ώρα. Άχρωμο λάδι (απόδοση 48%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.41-7.30 (5H, m, ArH), 4.94 (1H, s, 1 x =CHH), 4.86 (1H, s, 1 x =CHH), 3.95 (1H, dd, *J* = 9.2 και 6.0 Hz, PhCH), 2.67-2.61 (1H, m, 1 x CHH), 2.54-2.48 (1H, m, 1 x CHH), 1.78 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.4, 135.9, 129.3, 128.4, 127.5, 120.8, 114.9, 44.2, 36.5, 22.4.

5-Μεθυλο-2-φαινυλοεξ-4-ενονιτρίλιο (96)¹⁴⁴



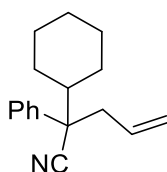
Θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης στους 65 °C για 18 ώρες. Άχρωμο λάδι (απόδοση 63%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.37–7.24 (5 H, m, ArH), 5.18–5.14 (1H, m, =CH), 3.75 (1H, dd, *J* = 8.0 και 6.9 Hz, PhCH), 2.61-2.53 (2H, m, CH₂), 1.70 (3 H, s, 1 x CH₃), 1.53 (3H, s, 1 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 136.6, 135.6, 128.9, 127.9, 127.3, 120.8, 118.4, 37.8, 34.5, 25.7, 17.8.

2-(Κυκλοεξ-2-εν-1-υλο)-2-φαινυλοακετονιτρίλιο (97)¹⁴²



Άχρωμο λάδι (απόδοση 60%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44-7.26 (5H, m, ArH), 5.95-5.87 (1H, m, =CH), 5.77-5.66 (0.5H, m, =CH), 5.47-5.37 (0.5H, m, =CH), 3.74 (0.5, d, $J = 7.4$ Hz, PhCH), 3.66 (0.5H, d, $J = 7.7$ Hz, PhCH), 2.70-2.53 (1H, m, PhCHCH), 2.6-1.95 (1H, m, CHH), 1.86-1.15 (3H, m, CHH), 0.92-1.77 (2H, m, 2 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 134.4, 134.3, 131.0, 130.9, 128.9, 128.8, 128.0, 128.0, 128.0, 127.9, 126.7, 126.0, 120.2, 119.9, 43.4, 43.2, 40.5, 40.4, 27.3, 26.2, 24.9, 24.9, 20.9, 20.9.

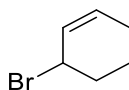
2-Κυκλοεξυλο-2-φαινυλοπεντ-4-ενονιτρίλιο (98)



Σε διάλυμα φαινυλο ακετονιτρίλιου (1.17 g, 10.00 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται το NaH (840 mg, 21.00 mmol, 60% w/w σε λάδι) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπο ανάδευση για 1 ώρα. Στη συνέχεια προστίθεται το κυκλοεξυλο βρωμίδιο (1.63 g, 10.00 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται για 1 ώρα στους 65 °C. Ακολουθεί προσθήκη του αλλυλοβρωμιδίου (1.73 mL, 20.00 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται για 18 ώρες στους 65 °C. Ακολουθεί προσθήκη παγόνερου (30 mL) και εκχυλίσσεις με Et_2O (3 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (15 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 95:5] έδωσε το επιθυμητό προϊόν.

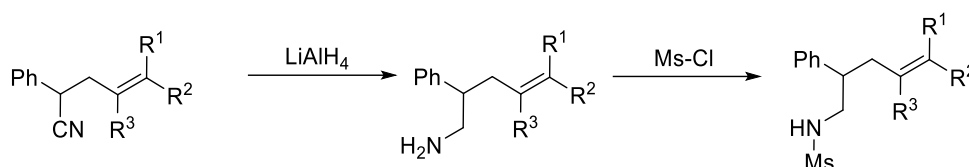
Άχρωμο λάδι (απόδοση 61%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42-7.24 (5H, m, ArH), 5.89-5.35 (1H, m, =CH), 5.13-4.97 (2H, m, =CH₂), 2.88 (1H, dd, $J = 13.9$ και 7.4 Hz, =CHCH₂), 2.63 (1H, dd, $J = 13.9$ και 6.5 Hz, =CHCH₂), 2.14-2.03 (1H, m, CH), 1.92-1.58 (5H, m, 5 x CHH), 1.41-0.98 (5H, m, 5 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 137.2, 132.0, 128.3, 127.3, 126.5, 121.0, 119.9, 77.2, 52.9, 46.1, 41.2, 28.3, 26.0, 25.9, 25.6.

3-Βρωμοκυκλοεξεν-1-ενιο (99)¹⁴⁵



Άχρωμο λάδι (απόδοση 95%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.85-5.79 (1H, m, 1 x =CH), 5.65-5.59 (1H, m, 1 x =CH), 4.29-4.23 (1H, m, CHBr), 2.52-2.44 (1H, m, 1 x CHH), 2.15-2.07 (2H, m, 1 x CH₂), 2.00-1.95 (1H, m, 1 x CHH), 1.82-1.67 (2H, m, CH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 134.1, 125.8, 50.4, 35.8, 25.4, 23.9.

Γενική συνθετική πορεία για τον μετασχηματισμό 2-φαινυλοπεντ-4-εν-νιτριλίων σε *N*-μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμίνες (101-105)

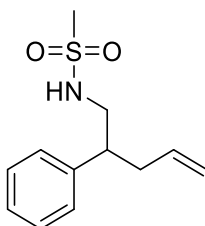


Σε διάλυμα του 2-φαινυλοπεντ-4-ενονιτριλίου (1 ισοδ.) σε Et_2O (2 M), στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην το LiAlH_4 (3 ισοδ.). Αφού το μίγμα έλθει σε θερμοκρασία δωματίου αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες. Έπειτα, το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και αφού προστεθεί προσεκτικά υδατικό διάλυμα NaOH (6N) (~5 mL), φιλτράρεται προς απομάκρυνση των στερεών υπολειμμάτων. Η υδατική φάση εκχυλίζεται Et_2O (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και εκχυλίζονται με HCl (2N) (2 x 20 mL). Μετά την απομάκρυνση της οργανικής στοιβάδας, προστίθεται σε μέρη, στερεό NaOH μέχρι η υδατική φάση να έχει pH~14. Εκχυλίσεις με Et_2O (3 x 20 mL), συλλογή και έκπλυση των οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη οδηγεί στην απομόνωση της επιθυμητής αμίνης.

Η αμίνη (1 ισοδ.) διαλύεται σε άνυδρο CH_2Cl_2 (4 mL) και στους 0 °C προστίθεται πυριδίνη (3 ισοδ.). Ακολουθεί προσθήκη του χλωριδίου (1.2 ισοδ.) και το μίγμα θερμαίνεται σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται άλλες 18 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται νερό (~10 mL), οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό

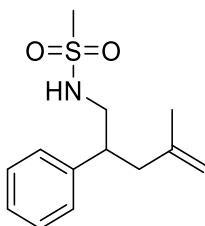
διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 20% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγόμενων προϊόντων = 0.8.

***N*-(2-Φαινυλοπεντ-4-εν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (101)**



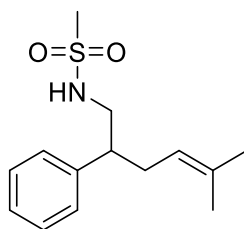
Από ένωση 94. Πορτοκαλί στερεό (απόδοση 50%). Σημείο τήξεως 77-80 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.13 (5H, m, ArH), 5.66 (1H, ddt, J = 17.0, 10.0 και 6.9 Hz, =CH), 5.09-4.94 (2H, m, =CH₂), 4.35 (1H, t, J = 5.5 Hz, NH), 3.43 (1H, ddd, J = 13.0, 7.6 και 5.5 Hz, NCHH), 3.24 (1H, ddd, J = 13.0, 10.5 και 5.5 Hz, NCHH), 2.99-2.80 (1H, m, PhCH), 2.72 (3H, s, CH₃), 2.48-2.36 (2H, m, =CHCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 141.1, 135.3, 128.8, 127.8, 127.2, 117.1, 48.0, 45.8, 40.0, 37.8. **MS (ESI)** m/z (%): 240 [M+H, (100%)].

***N*-(4-Μεθυλο-2-φαινυλοπεντ-4-εν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (102)**



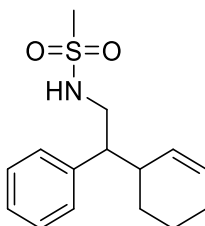
Από ένωση 95. Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 28%). Σημείο τήξεως 77-80 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.13 (5H, m, ArH), 4.72 (1H, s, =CHH), 4.65 (1H, s, =CHH), 4.30 (1H, t, J = 5.0 Hz, NH), 3.40 (1H, ddd, J = 12.6, 7.7 και 5.0 Hz, NCHH), 3.26-2.92 (2H, m, 1 x NCHH και PhCH), 2.70 (3H, s, SCH₃), 2.47-2.23 (2H, m, =CCH₂), 1.67 (3H, s, =CCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 142.4, 141.4, 128.8, 127.7, 127.1, 113.0, 48.2, 43.9, 41.9, 40.0, 22.2. **MS (ESI)** m/z (%): 254 [M+H, (100%)].

***N*-(5-Μεθυλο-2-φαινυλοπεντ-4-εν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (103)**



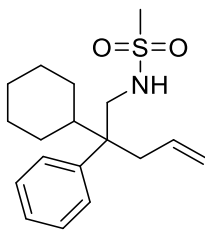
Από ένωση 96. Άχρωμο λάδι (απόδοση 30%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.37-7.13 (5H, m, ArH), 5.08-4.96 (1H, m, =CH), 4.44 (1H, dd, *J* = 6.8 και 5.6 Hz, NH), 3.41 (1H, ddd, *J* = 12.8, 7.3 και 6.8 Hz, NCHH), 3.23 (1H, ddd, *J* = 12.8, 9.0 και 5.6 Hz, NCHH), 2.88-2.69 (1H, m, PhCH), 2.68 (1H, s, SCH₃), 2.48-2.16 (2H, m, =CHCH₂), 1.63 (3H, s, =CCH₃), 1.53 (3H, s, =CCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.7, 133.5, 128.6, 127.7, 126.9, 121.0, 47.9, 46.3, 39.8, 32.1, 25.6, 17.7. **MS (ESI)** *m/z* (%): 268 [M+H, (100%)].

***N*-(2-(Κυκλοεξ-2-εν-1-υλο)-2-φαινυλοαιθυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (104)**



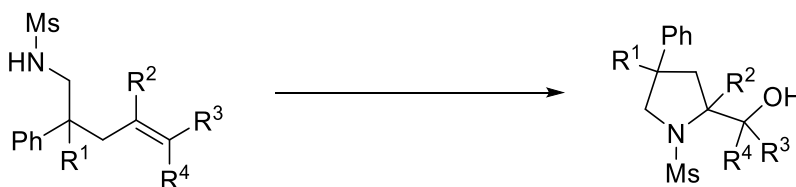
Από ένωση 97. Λευκό στερεό (απόδοση 35%). Σημείο τήξεως 66-69 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.38-7.12 (5H, m, ArH), 5.78 (1H, m, =CH), 5.71-5.58 (0.5H, m, =CH), 5.33-5.23 (0.5H, m, =CH), 4.11-3.99 (1H, dd, *J* = 7.8 και 4.0 Hz, NH), 3.71-3.51 (1H, m, NCHH), 3.40-3.23 (1H, m, NCHH), 2.80-2.58 (4H, m, CH₃ και PhCH), 2.54-2.26 (1H, =CHCH), 2.02-1.88 (2H, m, =CHCH₂), 1.87-1.04 (4H, m, 2 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.5, 140.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.0, 51.2, 51.0, 45.9, 45.6, 39.8, 38.6, 37.9, 26.8, 26.5, 25.1, 24.9, 21.5, 20.5. **MS (ESI)** *m/z* (%): 280 [M+H, (100%)].

***N*-(2-Κυκλοεξυλο-2-φαινυλοπεντ-4-εν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (105)**



Από ένωση 98. Λευκό στερεό (48% απόδοση). Σημείο τήξεως 88-92 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.38-7.16 (5H, m, ArH), 5.78 (1H, ddt, *J* = 16.2, 6.9 και 6.2 Hz, =CH), 5.26-5.00 (2H, m, =CH₂), 4.40-4.27 (1H, m, NH), 3.62-3.45 (2H, m, 1 x =CHCHH και 1 x NCHH), 2.79 (3H, s, CH₃), 2.73-2.62 (2H, m, 1 x NCHH και 1 x =CHCHH), 1.81-1.65 (5H, m, 1 x CH και 2 x CH₂), 1.29-0.62 (6H, m, 3 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.2, 134.8, 128.0, 127.4, 126.2, 118.0, 77.2, 47.0, 46.8, 44.5, 39.5, 37.2, 27.6, 27.5, 26.8, 26.7, 26.2. **MS (ESI)** *m/z* (%): 320 [M+H, (100%)].

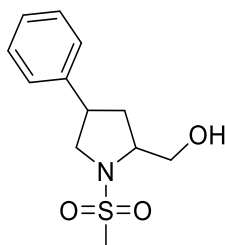
Γενική πορεία οργανοκαταλυτικής οξείδωσης *N*-μεθανοσουλφόνυλο πεντ-4-εν-1-αμίνες για τη σύνθεση υποκατεστημένων πυρρολιδινών (106-110)



Η αμίνη (0.50 mmol), διαλύεται σε MeCN (0.4 mL) και στη συνέχεια προστίθενται η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης (8.7 mg, 0.05 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.4 mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.4 mL, 8.00 mmol) και H₂O₂ 30% (0.84 mL, 8.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ξήρανση, συμπύκνωση προς απομάκρυνση του διαλύτη, προσθήκη CH₂Cl₂ (5 mL) και DBU (0.15 mL, 1.00 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Προσθήκη νερού (10 mL), εκχυλίσσεις με CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), ξήρανση, συμπύκνωση και χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός

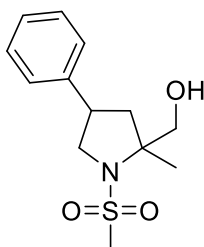
αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4, οδηγούν στην απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.5.

(1-(Μεθυλοσουλφονυλο)-4-φαινυλοπυρρολιδιν-2-υλο)μεθανόλη (106)



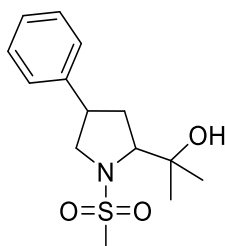
Από ένωση 101. Λευκό στερεό (απόδοση 71%). Σημείο τήξεως 54-59 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.37-7.17 (5H, m, ArH), 4.41-3.50 (5H, m, NCH₂, NCH και OCH₂), 3.43-3.16 (1H, m, PhCH), 2.95 (1.5H, s, CH₃), 2.84 (1.5H, s, CH₃), 2.79 (1H, br s, OH), 2.61-2.43 (0.5H, m, CHH), 2.37-1.93 (1.5H, m, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.5, 138.8, 128.7, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 65.9, 65.3, 62.5, 61.4, 55.7, 55.5, 43.6, 42.2, 36.3, 36.1, 35.5, 34.6. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₂H₁₆NO₃S) απαιτεί m/z 254.0856, βρέθηκε m/z 254.0846.

(2-Μεθυλο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)-4-φαινυλοπυρρολιδιν-2-υλο)μεθανόλη (107)



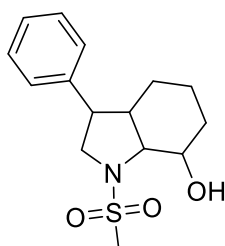
Από ένωση 102. Η οξείδωση ολοκληρώθηκε σε 3 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 42%). Σημείο τήξεως 123-126 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.38-7.17 (5H, m, ArH), 3.87 (1H, d, J = 11.5, OCHH), 3.63 (1H, d, J = 11.5 Hz, OCHH), 3.10-2.82 (2H, m PhCH και NCHH), 2.77 (3H, s, SCH₃), 2.71-2.53 (2H, m, NCHH και OH), 2.15-1.63 (2H, m, CH₂), 1.48 (3H, s, CCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.8, 128.8, 127.3, 127.1, 69.2, 56.3, 52.1, 44.6, 40.1, 34.9, 25.4. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₃H₁₈NO₃S) απαιτεί m/z 268.1013, βρέθηκε m/z 268.1008.

**2-(1-(Μεθυλοσουλφονυλο)-4-φαινυλοπυρρολιδιν-2-υλο)προπαν-2-όλη
(107)**



Από ένωση 103. Άχρωμο λάδι (απόδοση 81%). 55:45 μίγμα διαστερομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40-7.17 (5H, m, ArH), 4.15-3.76 (2H, m, NCH και NCHH), 3.75-3.46 (1H, NCHH), 3.37-3.10 (2H, m, PhCH και OH), 2.99 (1.35H, s, SCH₃), 2.78 (1.65H, s, SCH₃), 2.62-2.42 (0.55H, m, CHH), 2.29-2.18 (0.9H, m, CHH), 1.97-1.76 (0.55H, m, CHH), 1.27 (1.35H, s, CCH₃), 1.25 (1.65H, s, CCH₃), 1.24 (1.65H, s, CCH₃), 1.23 (1.35H, s, CCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.9, 139.1, 129.1, 129.0, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 73.6, 73.4, 69.5, 69.4, 57.2, 56.4, 44.7, 42.9, 38.3, 37.1, 36.5, 35.8, 28.3, 27.6, 24.7, 23.4. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₄H₂₀NO₃S) απαιτεί *m/z* 282.1169, βρέθηκε *m/z* 282.1162.

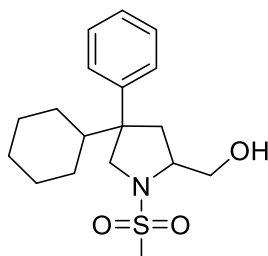
1-(Μεθυλοσουλφονυλο)-3-φαινυλοοκταϋδρο-1H-ινδολ-7-όλη (108)



Από ένωση 104. Άμορφο στερεό (απόδοση 87%). 1:1:2 μίγμα διαστερομερών. Κύριο διαστερομερές. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.36-7.13 (5H, m, ArH), 4.19 (1H, m, OCH), 3.91 (1H, dd, *J* = 11.1 και 8.9 Hz, NCHH), 3.76 (1H, dd, *J* = 11.1 και 7.6 Hz, NCHH), 3.65-3.55 (1H, m, NCH), 3.47-3.36 (1H, br m, OH), 2.93 (3H, s, CH₃), 2.76 (1H, m, PhCH), 1.77-1.58 (1H, m, CH), 1.53-1.21 (5H, m, 2 x CH₂ και 1 x CHH), 1.10-1.93 (1H, m, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.7, 128.5, 127.8, 127.0, 68.9, 66.6, 51.7, 45.9, 41.5, 34.0, 28.3,

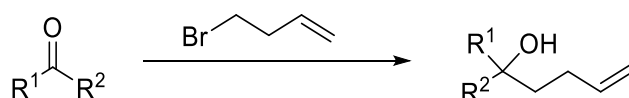
22.2, 17.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M-H]^-$ ($C_{15}H_{20}NO_3S$) απαιτεί m/z 294.1169, βρέθηκε m/z 294.1162.

(4-Κυκλοεξυλο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)-4-φαινυλοπυρρολιδιν-2-υλο)μεθανόλη (109)



Από ένωση 105. Άχρωμο λάδι (απόδοση 98%). 55:45 μίγμα διαστερεομερών. **1H NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.42-7.14 (4H, m, ArH), 7.08-7.01 (1H, m, ArH), 4.15 (0.45H, d, $J = 11.6$ Hz, OCHH), 4.01-3.82 (1H, m, OCHH), 3.76 (0.55H, d, $J = 12.2$ Hz, OCHH), 3.69-3.58 (3H, m, NCHH και NCH), 3.22 (1H, br s, OH), 2.94 (1.35H, s, CH_3), 2.84 (1H, dd, $J = 13.3$ και 6.5 Hz, NCHCHH), 2.60 (1H, dd, $J = 13.3$ και 7.5 Hz, NCHCHH), 1.98 (1.65H, s, CH_3), 2.11-0.50 (11H, m, 5 x CH_2 και 1 x CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ : 141.9, 140.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 127.1, 126.3, 77.2, 65.4, 65.1, 61.0, 60.8, 60.3, 56.3, 53.1, 52.2, 47.3, 43.1, 37.9, 37.8, 37.6, 34.9, 29.4, 28.6, 28.5, 27.9, 26.7, 26.5, 26.3, 25.9, 25.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M-H]^-$ ($C_{18}H_{26}NO_3S$) απαιτεί m/z 336.1639, βρέθηκε m/z 336.1629.

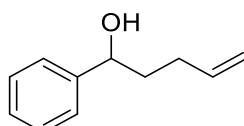
Γενική πορεία σύνθεσης των αποκατεστημένων πεντ-4-εν-1-ολών μέσω αντίδρασης Grignard (111-127)



Σε μίγμα Mg (84 mg, 7.00 mmol) και I_2 (καταλυτική ποσότητα) σε άνυδρο THF (2 mL), προστίθεται αργά στους 0 °C, το 4-βρωμο-1-βουτένιο (0.71 mL, 7.00 mmol) ως διάλυμα σε άνυδρο THF (2 mL). Ύστερα από 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται η αλδεΐδη (2.00 mmol) ως διάλυμα σε άνυδρο THF (1 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για 30 λεπτά στους 0 °C και

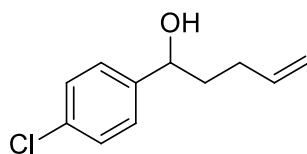
έπειτα στους 65 °C για 18 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη NH₄Cl (~5 mL) στους 0 °C, φιλτράρισμα και εκχυλίσσεις με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 10% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.5.

1-Φαινυλοπεντ-4-εν-1-όλη (111)¹⁴⁶



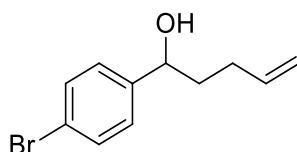
Άχρωμο λάδι (απόδοση 71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.22 (5H, m, ArH), 5.84 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2 και 6.5 Hz, =CH), 5.11-4.92 (2H, m, =CH₂), 4.71-4.63 (1H, m, CHPh), 2.28-1.67 (5H, m, OH και 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 144.5, 138.1, 128.4, 127.5, 125.8, 114.9, 73.9, 38.0, 30.0.

1-(4-Χλωροφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (112)¹⁴⁷



Άχρωμο λάδι (απόδοση 76%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz, ArH), 5.78 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2 και 6.5 Hz, =CH), 5.07-4.92 (2H, m, =CH₂), 4.63-4.53 (1H, m, CHPh), 2.86 (1H, br s, OH), 2.12-1.92 (2H, m, CH₂) 1.90-1.65 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.9, 137.8, 133.0, 128.4, 127.2, 115.1, 73.1, 37.9, 29.8.

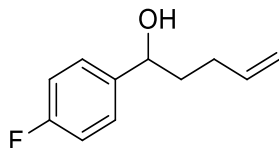
1-(4-Βρωμοφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (113)¹⁴⁸



Άχρωμο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 5.81 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2 και 6.5 Hz, =CH), 5.09-4.93 (2H, m, =CH₂), 4.70-4.61 (1H, m, CHPh), 2.22-1.64 (5H, m,

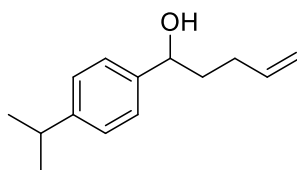
OH και 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 143.4, 137.7, 131.3, 127.5, 121.1, 115.0, 73.0, 37.8, 29.7.

1-(4-Φθοροφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (114)¹⁴⁹



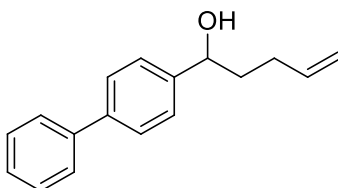
Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30-7.18 (2H, m, ArH), 7.05-6.93 (2H, m, ArH), 5.79 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1 και 6.5 Hz, =CH), 5.07-4.92 (2H, m, =CH₂), 4.64-4.52 (1H, m, CHPh), 2.68 (1H, br s, OH), 2.17-1.60 (4H, m, 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 162.0 (d, *J* = 244.9 Hz), 140.19 (d, *J* = 2.8 Hz), 137.9, 127.4 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.3 Hz), 115.0, 73.1, 38.0, 29.9. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -35.8.

1-(4-Ισοπροπυλοφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (115)



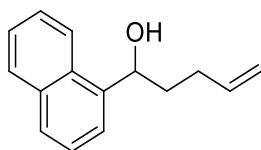
Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.27 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.20 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 5.84 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1 και 6.4 Hz, =CH), 5.10-4.93 (2H, m, =CH₂), 4.71-4.61 (1H, m, CHPh), 2.90 [1H, sept, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂], 2.23-1.98 (2H, m, CH₂), 1.96-1.71 (3H, m, OH και CH₂), 1.24 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 148.0, 141.9, 138.2, 126.3, 125.8, 114.7, 73.6, 37.8, 33.7, 30.0, 23.9.

1-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)πεντ-4-εν-1-όλη (116)¹⁵⁰



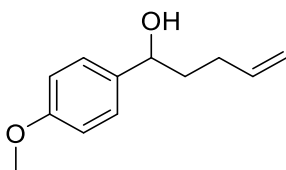
Λευκό στερεό (απόδοση 58%). Σημείο τήξεως 68-70 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.67-7.52 (4H, m, ArH), 7.50-7.29 (5H, m, ArH), 5.85 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.1$ και 6.5, =CH), 5.15-4.94 (2H, m, =CH₂), 4.81-4.68 (1H, m, CHPh), 2.28-2.07 (2H, m, CH₂), 2.02-1.76 (3H, m, OH και 1 x CH₂). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 143.5, 140.7, 140.5, 138.1, 128.7, 127.2, 127.2, 127.0, 126.3, 115.0, 73.7, 38.0, 30.1.

1-(Ναφθαλεν-2-υλο)πεντ-4-εν-1-όλη (117)¹⁴⁸



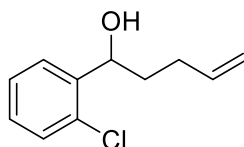
Άχρωμο λάδι (απόδοση 65%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.12-8.03 (1H, m, ArH), 7.92-7.81 (1H, m, ArH), 7.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.63 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, ArH), 7.55-7.42 (3H, m, ArH), 5.91 (1H, ddt, $J = 16.7, 10.1$ και 6.5 Hz, =CH), 5.45 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, CHPh), 5.17-4.96 (2H, m, =CH₂), 2.36-2.20 (3H, m, OH και 1 x CH₂), 2.08-1.92 (2H, m, CH₂). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 140.3, 138.1, 133.7, 130.2, 128.8, 127.8, 125.9, 125.4, 125.4, 123.1, 122.8, 115.1, 70.4, 37.2, 30.3.

1-(4-Μεθοξυφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (118)¹⁴⁸



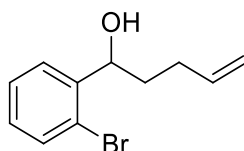
Άχρωμο λάδι (απόδοση 85%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 5.80 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.2$ και 6.4 Hz, =CH), 5.07-4.91 (2H, m, =CH₂), 4.54 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, CHPh), 2.76 (3H, s, CH₃O), 2.76 (1H, br s, OH), 2.18-1.58 (4H, m, 4 x CH₂). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 158.7, 138.1, 136.6, 127.0, 114.6, 113.5, 73.2, 55.0, 37.7, 29.9.

1-(2-Χλωροφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (119)



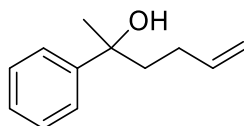
Άχρωμο λάδι (απόδοση 69%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.51 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, ArH), 7.34-7.11 (3H, m, ArH), 5.86 (1H, ddt, *J* = 12.9, 9.9 και 6.5 Hz, =CH), 5.20-4.93 (3H, m, CHPh και =CH₂), 2.34-2.15 (2H, m, CH₂), 2.03 (1H, br s, OH), 1.95-1.65 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 142.0, 138.0, 131.6, 129.3, 128.3, 127.0, 126.9, 115.0, 70.0, 36.5, 29.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₃ClNaO) απαιτεί *m/z* 219.0547, μετρήθηκε *m/z* 219.0550.

1-(2-Βρωμοφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (120)



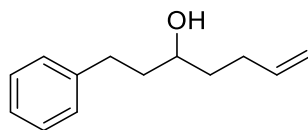
Άχρωμο λάδι (απόδοση 66%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.51 (2H, m, ArH), 7.31 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.10 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 5.86 (1H, ddt, *J* = 16.0, 10.2 και 6.5 Hz, =CH), 5.13-4.95 (3H, m, CHPh και =CH₂), 2.51 (1H, s, OH), 2.37-2.05 (2H, m, CH₂), 1.96-1.60 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.5, 138.0, 132.5, 128.7, 127.6, 127.2, 121.8, 115.0, 72.3, 36.5, 30.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₃BrNaO) απαιτεί *m/z* 263.0042, μετρήθηκε *m/z* 263.0041.

2-Φαινυλοεξ-5-εν-2-όλη (121)¹⁵¹



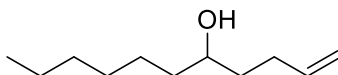
Άχρωμο λάδι (απόδοση 63%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.48-7.18 (5H, m, ArH), 5.79 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1 και 6.5 Hz, =CH), 5.05-4.87 (2H, m, =CH₂), 2.11-1.85 (5H, m, OH και 2 x CH₂), 1.56 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 147.5, 138.6, 128.1, 126.5, 124.7, 114.5, 74.6, 42.9, 30.2, 28.4.

1-Φαινυλοεπτ-6-εν-3-όλη (122)¹⁵²



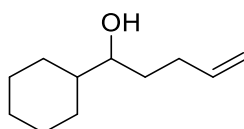
Άχρωμο λάδι (απόδοση 45%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.36-7.15 (5H, m, ArH), 5.85 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.1 και 6.6 Hz, =CH), 5.12-4.92 (2H, m, =CH₂), 3.74-3.59 (1H, m, OCH), 2.93-1.59 (2H, m, CH₂Ph), 2.28-2.03 (2H, m, CH₂), 1.86-1.51 (5H, m, OH και 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.0, 138.4, 128.3, 125.7, 114.8, 70.8, 39.0, 36.5, 32.0, 30.0.

Ενδεκ-1-εν-5-όλη (123)¹⁵³



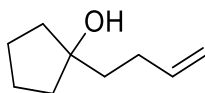
Άχρωμο λάδι (απόδοση 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.82 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1 και 6.6 Hz, =CH), 5.09-4.89 (2H, m, =CH₂), 3.68-3.53 (1H, m, OCH), 2.25-2.00 (2H, m, CH₂), 1.65-1.12 (13H, m, OH και 6 x CH₂), 0.86 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 138.6, 114.6, 71.4, 37.4, 36.4, 31.8, 30.0, 29.3, 25.6, 22.6, 14.0.

1-Κυκλοεξυλοπεντ-4-εν-1-όλη (124)¹⁵⁴



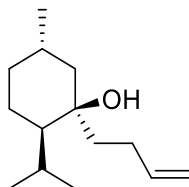
Άχρωμο λάδι (απόδοση 80%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.77 (1H, ddt, *J* = 16.7, 10.1 και 6.6 Hz, =CH), 5.05-4.84 (2H, m, =CH₂), 3.36-3.17 (1H, m, OCH), 2.29-1.91 (2H, m, OH και CH₂), 1.65-1.12 (13H, m, CH και 6 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 138.7, 114.3, 75.3, 43.5, 33.0, 30.2, 29.0, 27.7, 26.4, 26.2, 26.1.

1-(Βουτ-3-εν-1-υλο)κυκλοπενταν-1-όλη (125)



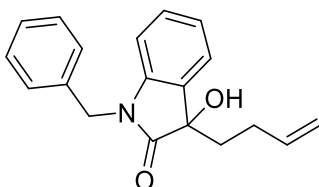
Άχρωμο λάδι (απόδοση 48%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 5.83 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.1 και 6.6 Hz, =CH), 5.07-4.83 (2H, m, =CH₂), 2.24-2.05 (2H, =CHCH₂), 1.90-1.42 (11H, m, OH και 5 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 139.2, 114.2, 82.3, 40.4, 39.5, 29.2, 23.6. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₉H₁₆NaO) απαιτεί *m/z* 163.1093, μετρήθηκε *m/z* 163.1093.

**(1*R*,2*R*,5*S*)-1-(Βουτ-3-εν-1-υλο)-2-ισοπροπυλο-5-μεθυλοκυκλοεξαν-1-όλη
(126)**



Άχρωμο λάδι (απόδοση 52%). [α]_D²⁰ = +3.1 (c=1.0, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 5.79 (1H, ddt, *J* = 16.6, 10.0 και 6.4 Hz, =CH), 5.07-4.83 (2H, m, =CH₂), 2.14-1.94 (3H, OH και =CHCH₂), 1.79-1.20 (8H, m, 3 x CH και 5 x CHH), 1.12-0.73 (12H, m, 3 x CHH και 3 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 138.9, 114.2, 74.9, 47.8, 46.6, 40.1, 35.0, 28.3, 27.9, 25.4, 23.5, 22.4, 20.4, 18.1. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₄H₂₆NaO) απαιτεί *m/z* 233.1876, μετρήθηκε *m/z* 233.1881.

1-Βενζυλο-3-(βουτ-3-εν-1-υλο)-3-υδροξυινδολιν-2-όνη (127)



Κίτρινο στερεό (απόδοση 34%). Σημείο τήξεως 92-95 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.45-7.00 (8H, m, ArH), 6.72 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 5.71 (ddt, *J* = 12.6, 10.2 και 6.3 Hz, 1H), 5.03-4.62 (4H, m, PhCH₂ και =CH₂), 3.90 (1H, s, OH), 2.21-1.84 (4H, m, 2 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 180.1, 142.3, 138.6, 138.5, 134.3, 129.1, 128.2, 127.6, 127.6, 125.6, 123.9, 114.3, 111.0, 73.9, 44.2, 38.1, 30.3.

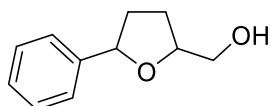
HRMS ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{19}NNaO_2$) απαιτεί m/z 316.1318, μετρήθηκε m/z 316.1310.

Γενική πορεία σύνθεσης τετραϋδροφουράνυλο παραγώγων μέσω οργανοκαταλυτικής οξείδωσης (129-147)



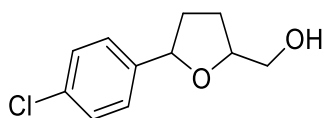
Η α-αποκατεστημένη πεντ-4-εν-1-όλη (0.50 mmol), διαλύεται σε *tert*-BuOH (0.4 mL) και στη συνέχεια προστίθενται η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης (8.7 mg, 0.05 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.4 mL, 0.6 M K_2CO_3 - $4 \times 10^{-4}M$ δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.4 mL, 8.00 mmol) και H_2O_2 30% (0.84 mL, 8.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη HCl (1N) (1 mL) μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Έπειτα, προστίθεται νερό (5 ml) και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 10 mL). Οι οργανικές συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση και χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 40% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.5.

(5-Φαινυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (129)⁸⁰



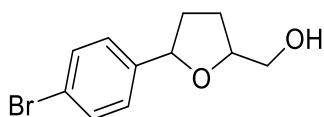
Από ένωση 111. Άχρωμο λάδι (απόδοση 94%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.43-7.17 (5H, m, ArH), 5.04-4.86 (1H, m, CHPh), 4.44-4.29 (0.5H, m, OCH), 4.27-4.13 (0.5H, m, OCH), 3.85-3.53 (2H, m, OCH_2), 2.45-2.23 (1H, m, CHH), 2.17-1.96 (1H, m, CHH), 1.95-1.74 (2H, m, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 142.4, 141.9, 128.3, 128.3, 127.5, 127.4, 125.9, 125.6, 81.6, 81.0, 80.3, 80.1, 65.3, 65.0, 35.2, 34.0, 27.7, 27.4.

(5-(4-Χλωροφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (130)



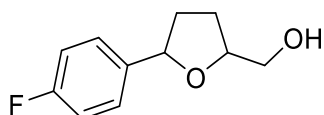
Από ένωση 112. Άχρωμο λάδι (απόδοση 81%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.33-7.17 (4H, m, ArH), 4.96-4.79 (1H, m, CHPh), 4.40-4.23 (0.5H, m, OCH), 4.22-3.88 (1.5H, m, OH και OCH), 3.78-3.47 (2H, m, OCH₂), 2.40-2.18 (1H, m, CHH), 2.13-1.93 (1H, m, CHH), 1.89-1.65 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.2, 140.7, 133.0, 132.8, 128.4, 128.4, 127.2, 126.9, 80.7, 80.3, 80.2, 80.1, 65.1, 64.8, 35.4, 34.2, 27.7, 27.3. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₃ClNaO₂) απαιτεί *m/z* 235.0496, μετρήθηκε *m/z* 235.0498.

(5-(4-Βρωμοφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (131)



Από ένωση 113. Άχρωμο λάδι (απόδοση 90%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.57-7.38 (2H, m, ArH), 7.23-7.12 (2H, m, ArH), 4.96-4.77 (1H, m, CHPh), 4.38-4.22 (0.5H, m, OCH), 4.21-4.05 (0.5H, m, OCH), 3.80-3.45 (2H, m, OCH₂), 2.47 (1H, br s, OH), 2.36-2.18 (1H, m, CHH), 2.11-1.91 (1H, m, CHH), 1.90-1.65 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.9, 141.4, 131.3, 131.3, 127.5, 127.2, 121.1, 120.9, 80.7, 80.2, 80.4, 80.1, 65.2, 64.9, 35.4, 34.2, 27.7, 27.3. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₃BrNaO₂) απαιτεί *m/z* 278.9991, μετρήθηκε *m/z* 278.9990.

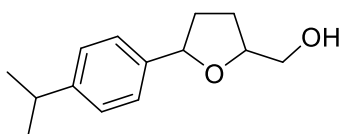
(5-(4-Φθοροφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (132)⁸⁰



Από ένωση 114. Άχρωμο λάδι (απόδοση 85%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.46-7.18 (2H, m, ArH), 7.08-6.91 (2H, m, ArH), 4.99-4.78 (1H, m, CHPh), 4.38-4.22 (0.5H, m, OCH), 4.21-4.06 (0.5H, m, OCH), 3.81-

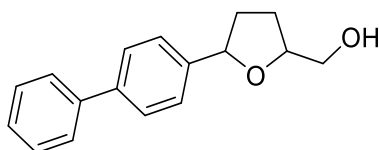
3.45 (2H, m, OCH₂), 2.70 (1H, br s, OH), 2.40-2.17 (1H, m, CHH), 2.12-1.89 (1H, m, CHH), 1.85-1.67 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 162.1 (d, *J* = 245.0 Hz), 162.0 (d, *J* = 245.0 Hz), 138.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 137.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.5 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.2 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz), 80.9, 80.3, 80.2, 80.0, 65.2, 64.9, 35.4, 34.2, 27.8, 27.4. **¹⁹F NMR** (CDCl₃) δ: -35.67--25.93 (m), -35.96--35.22 (m).

(5-(4-Ισοπροπυλοφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (133)



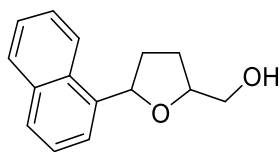
Από ένωση 115. Άχρωμο λάδι (απόδοση 91%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.14 (4H, m, ArH), 5.00-4.83 (1H, m, CHPh), 4.42-4.27 (0.5H, m, OCH), 4.23-4.15 (0.5H, m, OCH), 3.85-3.49 (2H, m, OCH₂), 2.90 [1H, sept, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂], 2.71 (1H, br s, OH), 2.39-2.19 (1H, m, CHH), 2.13-1.68 (3H, m, CH₂ και CHH), 1.23 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 148.1, 148.0, 139.9, 139.3, 126.3, 126.3, 126.0, 125.7, 81.4, 80.8, 80.0, 79.8, 65.2, 65.0, 35.1, 33.9, 33.7, 27.8, 27.5, 23.9. HRMS ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₄H₂₀NaO₂) απαιτεί *m/z* 243.1356, μετρήθηκε *m/z* 243.1361.

(5-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (134)⁸⁰



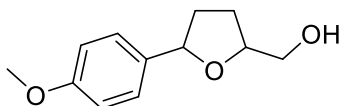
Από ένωση 116. Άχρωμο λάδι (απόδοση 88%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.70-7.53 (4H, m, ArH), 7.51-7.30 (5H, m, ArH), 5.10-4.92 (1H, m, CHPh), 4.47-4.33 (0.5H, m, OCH), 4.29-4.15 (0.5H, m, OCH), 3.89-3.55 (2H, m, OCH₂), 2.72 (1H, br s, OH), 2.47-2.26 (1H, m, CHH), 2.16-1.75 (3H, m, CH₂ και CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.8, 141.2, 140.7, 140.7, 140.3, 140.1, 128.6, 128.6, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 126.9, 126.9, 126.3, 126.0, 81.2, 80.6, 80.2, 80.0, 65.2, 64.9, 35.3, 34.1, 27.8, 27.4.

(5-(Ναφθαλεν-1-υλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (135)⁸⁰



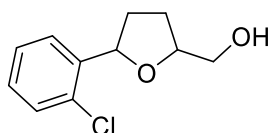
Από ένωση 117. Πορτοκαλί λάδι (απόδοση 55%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.03-7.57 (4H, m, ArH), 7.56-7.26 (3H, m, ArH), 5.89-5.57 (1H, m, CHPh), 4.56-4.40 (0.5H, m, OCH), 4.35-4.20 (0.5H, m, OCH), 3.92-3.57 (2H, m, OCH₂), 2.68-2.47 (1H, m, CHH), 2.31 (1H, br s, OH), 2.18-1.75 (3H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 138.7, 138.1, 133.6, 133.6, 130.4, 128.8, 128.7, 127.7, 127.5, 125.8, 125.8, 125.4, 125.4, 123.3, 123.3, 121.9, 121.6, 80.0 (2C), 78.3, 78.2, 65.3, 65.1, 34.3, 33.3, 27.6, 27.4.

(5-(4-Μεθοξυφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (136)⁸⁰



Από ένωση 118. Άχρωμο λάδι (απόδοση 57%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.15 (2H, m, ArH), 6.90-6.72 (2H, m, ArH), 4.97-4.75 (1H, m, CHPh), 4.39-4.23 (0.5H, m, OCH), 4.22-4.03 (0.5H, m, OCH), 3.87-3.46 (5H, m, OCH₂ και CH₃), 2.36-2.13 (1H, m, CHH), 2.36-1.65 (4H, m, 3 x CHH, και OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 158.9, 158.8, 134.4, 133.9, 127.3, 127.0, 113.6, 113.6, 81.3, 80.6, 79.9, 79.7, 65.1, 64.9, 55.2, 35.2, 33.9, 27.8, 27.4.

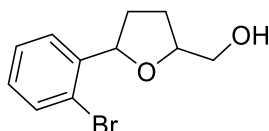
(5-(2-Χλωροφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (137)



Από ένωση 119. Άχρωμο λάδι (απόδοση 94%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.58-7.46 (1H, m, ArH), 7.33-7.09 (3H, m, ArH), 5.33-5.17 (1H, m, CHPh), 4.47-4.32 (0.5H, m, OCH), 4.24-4.09 (0.5H, m, OCH), 3.87-3.44 (2H, m, OCH₂), 2.76 (1H, br s, OH), 2.62-2.41 (1H, m, CHH), 2.12-1.55 (3H, m, CHH και CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 140.8, 140.4, 138.8, 138.5, 129.2,

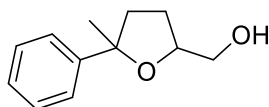
129.2, 128.2, 128.1, 126.8, 126.8, 126.3, 126.1, 80.5, 80.2, 78.1, 78.0, 65.2, 64.9, 33.6, 32.8, 27.5, 27.2. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{11}H_{13}ClNaO_2$) απαιτεί m/z 235.0496, μετρήθηκε m/z 235.0499.

(5-(2-Βρωμοφαινυλο)τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (138)



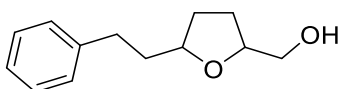
Από ένωση 120. Άχρωμο λάδι (απόδοση 75%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **1H NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.59-7.45 (2H, m, ArH), 7.36-7.24 (1H, m, ArH), 7.15-7.04 (1H, m, ArH), 5.30-5.13 (1H, m, CHPh), 4.49-4.25 (0.5H, m, OCH), 4.26-4.12 (0.5H, m, OCH), 3.88-3.53 (2H, m, OCH_2), 2.68-2.43 (1H, m, CHH), 2.31 (1H, br s, OH), 2.13-1.55 (3H, m, CHH και CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ : 142.5, 142.0, 132.5, 132.5, 128.6, 128.5, 127.5, 127.4, 126.6, 126.4, 121.5, 121.2, 80.6, 80.2, 80.1, 80.1, 65.3, 65.0, 33.8, 33.1, 27.5, 27.2. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{11}H_{13}BrNaO_2$) απαιτεί m/z 278.9991, μετρήθηκε m/z 278.9992.

(5-Μεθυλο-5-φαινυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (139)⁸¹



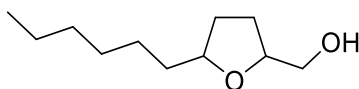
Από ένωση 121. Άχρωμο λάδι (απόδοση 98%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **1H NMR** ($CDCl_3$) δ : 7.46-7.17 (5H, m, ArH), 4.38-4.25 (0.5H, m, OCH), 4.24-4.05 (0.5H, m, OCH), 3.87-3.47 (2H, m, OCH_2), 2.35-1.96 (3H, m, 3 x CHH), 1.79-1.62 (1H, m, CHH), 1.54 (1.5H, s, CH_3), 1.52 (1.5H, s, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$) δ : 148.0, 147.4, 128.3, 127.9, 126.3, 126.3, 124.4, 124.4, 85.2, 84.9, 79.5, 79.1, 65.4, 65.1, 39.1, 39.1, 30.2, 29.4, 27.4, 27.2.

(5-Φαιναιθυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (140)¹⁵⁶



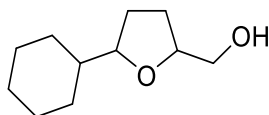
Από ένωση 122. Κίτρινο λάδι. (απόδοση 84%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. ^1H **NMR** (CDCl_3) δ : 7.33-7.10 (5H, m, ArH), 4.21-3.82 (2H, m, 2 x OCH), 3.77-3.60 (1H, m, OCHH), 3.53-3.42 (1H, m, OCHH), 2.84-2.56 (2H, m, CH_2Ph), 2.17-1.42 (7H, m, OH και 3 x CH_2). ^{13}C **NMR** (CDCl_3) δ : 141.8, 128.3, 125.7, 79.4(2C), 79.0, 78.7, 65.2, 64.9, 37.4, 37.2, 32.4, 31.9, 31.2, 27.4, 26.9.

(5-Εξυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (141)⁸²



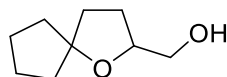
Από ένωση 123. Άχρωμο λάδι (απόδοση 92%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. ^1H **NMR** (CDCl_3) δ : 4.15-3.76 (2H, m, 2 x OCH), 3.71-3.40 (2H, m, OCH_2), 2.44 (1H, br s, OH), 2.06-1.10 (14H, m, 7 x CH_2), 0.84 (3H, t, J = 6.5 Hz, CH_3). ^{13}C **NMR** (CDCl_3) δ : 80.2, 79.5, 79.2, 78.9, 65.2, 65.0, 35.8, 35.7, 31.9, 31.7, 31.3, 29.3, 27.5, 27.0, 26.1, 26.1, 22.5, 14.0.

(5-Κυκλοεξυλοτετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (142)



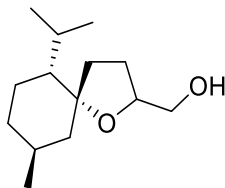
Από ένωση 124. Άχρωμο λάδι (απόδοση 78%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. ^1H **NMR** (CDCl_3) δ : 4.13-3.91 (1H, m, OCH), 3.71-3.38 (3H, m, OCH και OCH_2), 2.22-0.81 (16H, m, OH, CH και 7 x CH_2). ^{13}C **NMR** (CDCl_3) δ : 84.4, 83.8, 79.1, 78.9, 65.1, 64.7, 42.8, 42.8, 29.7, 29.4, 28.7, 28.6, 27.5, 27.0, 26.3, 25.8, 25.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$) απαιτεί m/z 207.1356, μετρήθηκε m/z 207.1352.

(1-Οξασπιρο[4.4]νοναν-2-υλο)μεθανόλη (143)⁸¹



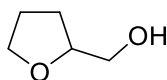
Από ένωση 125. Υποκίτρινο λάδι (απόδοση 70%). ^1H **NMR** (CDCl_3) δ : 4.13-3.97 (1H, m, OCH), 3.65 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz, OCHH), 3.48 (1H, dd, J = 11.7, 6.1 Hz, OCHH), 2.03-1.38 (13H, m, OH και 6 x CH_2). ^{13}C **NMR** (CDCl_3) δ : 92.4, 78.8, 65.4, 38.6, 37.9, 36.3, 27.5, 23.8.

((5*R*,6*R*,9*S*)-6-Ισοπροπυλο-9-μεθυλο-1-οξασπιρο[4.5]δεκαν-2-υλο)μεθανόλη (144)



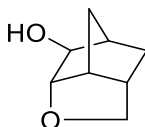
Από ένωση 126. Άχρωμο λάδι (απόδοση 85%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. $[\alpha]_D^{20} = +15.9$ ($c=1.0$, CHCl_3). **^1H NMR** (CDCl_3) δ : 4.11-3.88 (1H, m, OCH), 3.75-3.33 (2H, m, OCH_2), 2.23-1.35 (12H, m, OH, 3 x CH και 8 x CHH), 1.15-0.97 (2H, m, 2 x CHH), 0.93-0.75 (9H, m, 3 x CH_3). **^{13}C NMR** (CDCl_3) δ : 86.2, 85.9, 79.7, 77.8, 65.3, 50.5, 49.2, 48.8, 47.2, 35.9, 35.2, 35.2, 34.9, 28.9, 28.7, 28.1, 27.3, 26.0, 25.9, 24.0, 23.7, 22.4, 22.3, 22.3, 21.9, 18.7, 17.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$) απαιτεί m/z 249.1825, μετρήθηκε m/z 249.1839.

(Τετραϋδροφουραν-2-υλο)μεθανόλη (145)¹⁵⁶



Από την εμπορικά διαθέσιμη πεντ-4-ε-1-νόλη. Άχρωμο λάδι (απόδοση 98%). **^1H NMR** (CDCl_3) δ : 4.47 (1H, br s, OH), 3.95 (1H, ddd, $J = 13.1$, 6.2 και 3.3 Hz, OCH), 3.87-3.65 (2H, m, OCH_2), 3.60 (1H, dd, $J = 11.7$ και 3.3 Hz, OCHH), 3.44 (1H, dd, $J = 11.7$ και 6.3 Hz, OCHH), 1.93-1.75 (3H, m, CH_2 και 1 x CHH), 1.66-1.47 (1H, m, CHH). **^{13}C NMR** (CDCl_3) δ 79.5, 68.1, 64.6, 27.0, 25.8.

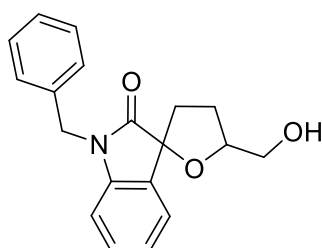
Εξαϋδρο-2*H*-3,5-μεθανοκυκλοπεντα[*b*]φουραν-6-όλη (146)¹⁵⁷



Από την εμπορικά διαθέσιμη 5-νορβενενο-2-μεθανόλη. Αντέδρασε μόνο το *endo* στερεοϊσομερές. Άχρωμο λάδι (απόδοση 49%). **^1H NMR** (CDCl_3) δ : 3.93 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, OCH), 3.77 (1H, dd, $J = 3.8$, 1.7 Hz, OCH), 3.75-3.70 (1H,

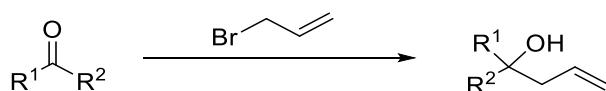
m, OCHH), 3.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, OCHH), 3.42 (1H, s, OH) 2.61-2.51 (1H, m, CH), 2.38-2.19 (1H, m, CH), 2.09-2.01 (1H, m, CH), 1.91 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, CHH), 1.84-1.73 (1H, m, CHH), 1.45 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, CHH), 0.93 (1H, dd, $J = 12.8$ και 1.7 Hz, CHH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 87.5, 80.8, 75.1, 44.5, 40.1, 37.2, 33.7, 33.5.

1'-Βενζυλο-5-(υδροξυμεθυλο)-4,5-διυδρο-3H-σπиро[φουραν-2,3'-ινδολιν]-2'-όνη (147)



Από ένωση 127. Προσθήκη EtOAc (0.2 mL) στο μίγμα της αντίδρασης, στο στάδιο της οξείδωσης για διαλυτοποίηση στερεών. Κίτρινο στερεό (απόδοση 62%). Μίγμα διαστερομερών. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.45-6.97 (8H, m, ArH), 6.76-6.64 (1H, m, ArH), 5.03-4.62 (3H, m, CH_2Ph και OCH), 4.05-3.36 (2H, m, OCH_2), 2.72-1.48 (5H, m, 2 x CH_2 και OH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 180.3, 180.3, 142.3, 142.3, 135.7, 135.5, 129.9, 129.9, 129.1, 129.1, 128.0, 127.9, 127.4, 123.8, 123.8, 123.6, 123.5, 109.9, 109.7, 83.9, 83.8, 83.7, 82.1, 65.1, 64.4, 44.1, 43.9, 38.1, 36.3, 27.8, 27.3. HRMS ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$) απαιτεί m/z 332.1257, μετρήθηκε m/z 332.1265.

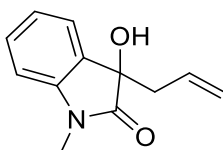
Γενική συνθετική πορεία ομο-αλλυλικών αλκοολών (148, 153)



Το αλλυλοβρωμίδιο (0.61 mL, 7.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο THF (2 mL). Υπό ατμόσφαιρα αργού και στους 0°C προστίθεται σε μέρη ο Zn (210 mg, 7.00 mmol) και στη συνέχεια η κετόνη/αλδεύδη (2.00 mmol) ως διάλυμα σε άνυδρο THF (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους

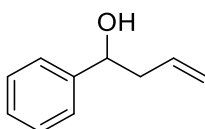
0 °C για 2 ώρες και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη NH₄Cl (~5 mL) στους 0 °C, φιλτράρισμα και εκχυλίσσεις με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα στήλης 10% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων προϊόντων = 0.4.

3-Αλλυλο-3-υδροξυ-1-μεθυλοϊνδολιν-2-όνη (148)



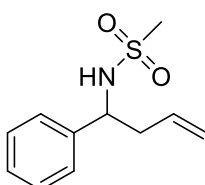
Κίτρινο στερεό (απόδοση 34%). ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.40-7.26 (2H, m, ArH), 7.10 (1H, dd, *J* = 10.7 και 4.3 Hz, ArH), 6.94 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 5.40 (1H, m, =CH), 5.02-4.84 (3H, m, OH και =CH₂), 3.13 (3H, s, NCH₃), 2.65 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CD₃OD) δ: 179.5, 144.5, 132.1, 131.8, 130.6, 124.9, 124.1, 119.9, 109.6, 77.2, 43.3, 26.3.

1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-όλη (153)¹⁵⁸



Άχρωμο λάδι (απόδοση 72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38-7.25 (5H, m, ArH), 5.98-5.67 (1H, m, =CH), 5.22-5.06 (2H, m, =CH₂), 4.75-4.64 (1H, m, CHPh), 2.56-2.44 (2H, m, CH₂), 2.36 (1H, s, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 143.7, 134.2, 127.9, 127.0, 125.6, 117.3, 73.0, 43.2.

N-(1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (149)¹⁵⁹



Ο-μεθανοσουλφόνυλο προστασία αλκοόλης **153**: Σε διάλυμα της αλκοόλης (1.00 g, 6.75 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (25 mL), στους 0 °C προστίθεται DIPEA (2.25 mL, 13.00 mmol) και στη συνέχεια το Ms-Cl (0.78 mL, 10.10 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 0 °C για 30 λεπτά και έπειτα 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη EtOAc (20 mL), εκπλύσεις με υδ. διάλυμα KHSO_4 10% (2 x 10 mL) και νερό (2 x 10). Με ξήρανση και συμπύκνωση παραλαμβάνεται το μεζυλο-παράγωγο **152** και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

Σύνθεση αζιδίου **151** από την O-Ms αλκοόλη **152**: Η ένωση **152** (~6.75 mmol) διαλύεται σε άνυδρο DMF (20 mL) και προστίθεται NaN_3 (2.19 g, 33.75 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 60 °C για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση, συμπύκνωση, προσθήκη νερού (20 mL), εκχύλισεις με EtOAc (3 x 15 mL), ξήρανση, συμπύκνωση. Το αζίδιο παραλαμβάνεται με φιλτράρισμα από silica σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/ οξικός αιθυλεστέρας 9:1 σε 62% απόδοση για 2 στάδια.

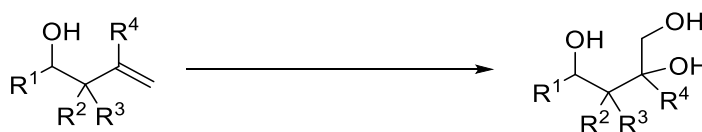
Σύνθεση αμίνης **150** από το αζίδιο **151**: Σε δοχείο πίεσης προστέθηκαν το αζίδιο (720 mg, 4.16 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (10 mL) και τριφαινυλοφωσφίνη (1.25 g, 4.78 mmol) και αφέθηκαν υπό ανάδευση για 18 ώρες στους θερμοκρασία 65 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε νερό (6 mL) και η αντίδραση αφέθηκε για όλες 18 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Ακολουθεί εκχύλιση με CHCl_3 (2 x 20 mL) ξήρανση και συμπύκνωση. Με προσθήκη κρύου Et_2O (~10 mL) καταβυθίζεται και απομακρύνεται με διήθηση η μεγαλύτερη ποσότητα του τριφαινυλοφωσφινολοξειδίου που παράγεται. Στη συνέχεια προστίθεται υδ. διάλυμα HCl (1N) (25 mL), η οργανική στοιβάδα απομακρύνεται και το pH του διαλύματος γίνεται βασικό με κατάλληλη ποσότητα υδ. διαλύματος NaOH 50% w/w. Εκχύλιση με CHCl_3 (2 x 20 mL), έκπλυση της οργανικής κορ. υδ. διάλυμα NaCl (10 mL), ξήρανση και συμπύκνωση έδωσε την αμίνη **150** σε 60% απόδοση.

N-Μεθανοσουλφόνυλο προστασία αμίνης **150**: Η αμίνη (342 mg, 2.32 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH_2Cl_2 (10 mL) και στους 0 °C προστίθεται η πυριδίνη (0.56 mL, 6.96 mmol.) Ακολουθεί προσθήκη του χλωριδίου (0.22 mL, 2.78 mmol.) και το μίγμα θερμαίνεται σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και

αφήνεται άλλες 18 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται νερό (~10 mL), οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Όλες οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης 10%-30% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα] έδωσε το επιθυμητό προϊόν **149**.

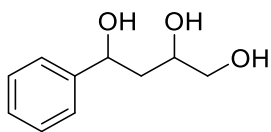
Κίτρινο λάδι. (απόδοση 92%) ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.33-7.16 (5H, m, ArH), 5.76-5.51 (2H, m, NH και =CH), 5.12-4.93 (2H, m, =CH₂), 4.53-4.35 (1H, m, NCHPh), 2.57-2.40 (5H, m, CH₃ και CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 141.4, 133.8, 129.0, 128.1, 126.9, 118.9, 57.9, 42.1, 41.9. MS (ESI) m/z (%): 226 [(M+H, (100))].

Γενική πορεία διυδροξυλίωσης ολεφινών μέσω οργανοκαταλυτικής οξειδωσης (154-173)



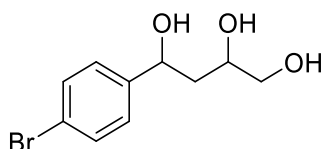
Η ολεφίνη (0.50 mmol), διαλύεται σε *tert*-BuOH (0.4 mL) και στη συνέχεια προστίθενται η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης (8.7 mg, 0.05 mmol). Στη συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.4 mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 x 10⁻⁴M δινатριούχο άλας EDTA), MeCN (0.4 mL, 8.00 mmol) και H₂O₂ 30% (0.84 mL, 8.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη (+)-CSA (232 mg, 1.00 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Έπειτα, προστίθεται νερό (5 mL) και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 10 mL). Οι οργανικές συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση και χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα, έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγώμενων τριολών = 0.1.

4-Φαινυλοβουτανο-1,2,4-τριόλη (154)¹⁶⁰



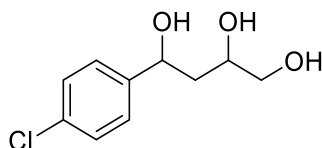
Από ένωση 153. Άχρωμο λάδι (απόδοση 85%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.26-7.14 (5H, m, ArH), 4.92-4.82 (0.5H, m, OCHPh), 4.77 (0.5H, dd, *J* = 9.1 και 3.6 Hz, OCHPh), 4.51 (2H, br s, 2 x OH), 3.98-3.72 (2H, m, OH και OCH), 3.49-3.26 (2H, m, OCH₂), 1.84-1.53 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.4, 143.9, 128.4, 128.3, 127.5, 127.2, 125.7, 125.5, 73.3, 71.7, 70.3, 69.1, 66.6, 66.3, 41.6, 41.3. **MS (ESI)** *m/z* (%): 181 [M - H, (100)].

4-(4-Βρωμοφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (155)



Κίτρινο στερεό (απόδοση 86%). Σημείο τήξεως 51-53 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.17 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, ArH), 5.05-4.89 (1H, m, OCHPh), 4.10-3.86 (1H, m, OCH), 3.70-3.42 (2H, m, OCH₂), 2.61 (3H, br s, 3 x OH), 1.97-1.62 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.4, 143.0, 131.4, 131.3, 127.4, 127.2, 121.1, 120.8, 72.7, 71.6, 69.6, 68.9, 66.4, 66.2, 41.3, 41.1. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₀H₁₃BrNaO₃) απαιτεί *m/z* 282.9940, μετρήθηκε *m/z* 282.9940.

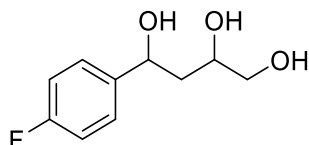
4-(4-Χλωροφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (156)



Άμορφο στερεό με χαμηλό σημείο τήξεως (απόδοση 93%) 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.23-7.15 (4H, m, ArH), 4.89-4.73 (1H, m, OCHPh), 4.41 (3H, br s, 3 x OH), 3.98-3.72 (1H, m, OCH), 3.55-3.28 (2H, m, OCH₂), 1.84-1.53 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 142.9, 142.4, 133.0,

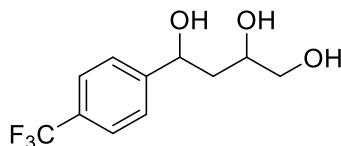
132.7, 128.4, 128.4, 127.0, 126.8, 72.6, 71.6, 69.6, 68.9, 66.5, 66.2, 41.3, 41.0. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{10}H_{13}ClNaO_3$) απαιτεί m/z 239.0445, μετρήθηκε m/z 239.0444.

4-(4-Φθοροφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (157)



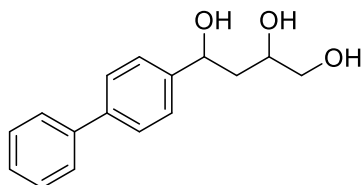
Λευκό στερεό (απόδοση 84%). Σημείο τήξεως 81-83 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **1H NMR** (80% $CDCl_3$: 20% CD_3OD) δ : 7.29-7.17 (2H, m, ArH), 7.02-6.86 (2H, m, ArH), 4.91-4.76 (1H, m, OCHPh), 3.94-3.65 (4H, br s, OCH και 3 x OH), 3.54-3.32 (2H, m, OCH_2), 1.88-1.56 (2H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (80% $CDCl_3$: 20% CD_3OD) δ : 162.0 (d, J = 236.8 Hz), 161.9 (d, J = 236.8 Hz), 140.1 (d, J = 22.3 Hz), 140.0 (d, J = 22.3 Hz), 127.3 (d, J = 8.1 Hz), 127.0 (d, J = 8.1 Hz), 115.3 (d, J = 3.0 Hz), 114.8 (d, J = 3.0 Hz), 72.7, 71.7, 69.7, 69.0, 66.5, 66.3, 41.5, 41.3. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$) δ : -60.1 - -60.3 (m), -60.6 - -60.8 (m). **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{13}FNaO_3$) απαιτεί m/z 223.0741, μετρήθηκε m/z 223.0738.

4-(4-Τριφθοροφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (158)



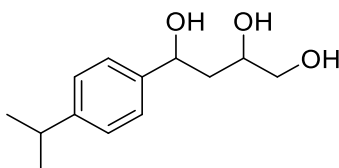
Άχρωμο λάδι (απόδοση 67%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **1H NMR** (80% $CDCl_3$: 20% CD_3OD) δ : 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 5.03-4.86 (1H, m, OCHPh), 3.92-3.78 (1H, m, OCH), 3.67 (3H, br s, 3 x OH), 3.55-3.32 (2H, m, OCH_2), 1.88-1.65 (2H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (80% $CDCl_3$: 20% CD_3OD) δ : 148.9, 148.3, 129.4 (q, J = 32.4 Hz), 129.1 (q, J = 32.2 Hz), 125.9, 125.7, 125.2 (q, J = 3.1 Hz), 125.1 (q, J = 3.6 Hz), 124.1 (q, J = 271.9 Hz), 124.0 (q, J = 271.9 Hz), 72.6, 71.6, 69.8, 68.9, 66.4, 66.2, 41.6, 41.3. **^{19}F NMR** (80% $CDCl_3$: 20% CD_3OD) δ : -15.05 (s), -15.08 (s). **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_{11}H_{13}F_3NaO_3$) απαιτεί m/z 273.0709, μετρήθηκε m/z 273.0708.

4-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (159)



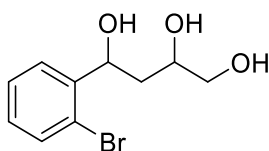
Λευκό στερεό (απόδοση 86%). Σημείο τήξεως 139-141 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (50% CDCl₃ : 50% CD₃OD) δ: 7.44-7.22 (9H, m, ArH), 5.06-4.95 (0.5H, m, OCHPh) 4.94-4.83 (0.5H, m, OCHPh), 4.59 (3H, br s, 3 x OH), 4.15-4.02 (0.5H, m, OCH), 4.00-3.85 (0.5H, m, OCH), 3.68-3.36 (2H, m, OCH₂), 2.02-1.61 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (50% CDCl₃ : 50% CD₃OD) δ: 143.6, 143.0, 140.4, 140.3, 139.9, 139.6, 128.4, 126.8, 126.8, 126.6, 126.6, 126.5, 125.9, 125.6, 72.5, 71.1, 69.8, 68.8, 66.2, 65.9, 41.6, 41.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₆H₁₈NaO₃) απαιτεί *m/z* 281.1148, μετρήθηκε *m/z* 281.1147.

4-(4-Ισοπροπυλοφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (160)



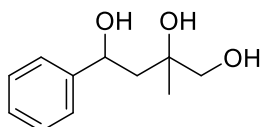
Κίτρινο στερεό (απόδοση 86%). Σημείο τήξεως 85-87 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.20 (2H, d, *J* = 8.3, ArH), 7.12 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 4.97-4.76 (1H, m, OCHPh), 4.52-3.81 (4H, m, 3 x OH και OCH), 3.57-3.33 (2H, m, OCH₂), 2.83 [1H, sept, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂], 1.93-1.57 (2H, m, CH₂), 1.19 (6H, d, *J* = 6.9 Hz). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 148.2, 147.9, 141.8, 141.4, 126.4, 126.4, 125.7, 125.5, 73.6, 72.0, 70.4, 69.3, 66.8, 66.5, 41.2, 41.4, 33.7, 23.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₃H₁₉O₃) απαιτεί *m/z* 223.1340, μετρήθηκε *m/z* 223.1340.

4-(2-Βρωμοφαινυλο)βουτανο-1,2,4-τριόλη (161)



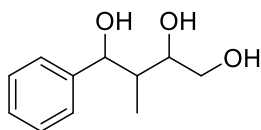
Κίτρινο λάδι (απόδοση 74%). 1:1 μίγμα διαστερομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.55-7.34 (2H, m, ArH), 7.28-7.15 (1H, m, ArH), 7.08-6.95 (1H, m, ArH), 5.33-5.10 (1H, m, OCHPh), 4.55-3.83 (4H, m, 3 x OH και OCH), 2.66-3.01 (2H, m, OCH₂), 1.89-1.50 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 143.0, 142.9, 132.5, 132.5, 128.8, 128.7, 127.8, 127.7, 127.2, 127.2, 121.3, 121.2, 72.6, 72.4, 69.9, 69.5, 66.6, 66.5, 39.7, 39.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₀H₁₃BrNa) απαιτεί *m/z* 282.9940, μετρήθηκε *m/z* 282.9937.

2-Μεθυλο-4-φαινυλοβουτανο-1,2,4-τριόλη (162)¹⁶¹



Άχρωμο λάδι (απόδοση 95%). 55:45 μίγμα διαστερομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.29-7.18 (5H, m, ArH), 5.15-4.75 (2H, m, OH και OCHPh), 3.67 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, CHHO), 3.47 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, OCHH), 3.36 (2H, br s, 2 x OH), 2.08-1.96 (0.45H, m, CHH), 1.94-1.75 (0.55H, m, CHH), 1.76-1.64 (0.55H, m, CHH), 1.64-1.46 (0.45H, m, CHH), 1.20 (1.35H, s, CH₃), 1.13 (1.65H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 144.3, 144.1, 128.4, 127.5, 127.4, 125.7, 125.6, 73.6, 73.4, 71.5, 71.0, 70.2, 68.7, 46.8, 46.0, 25.0, 23.5. **MS (ESI)** *m/z* (%): 195 [M-H, (100)].

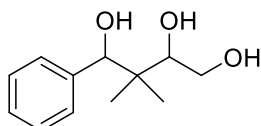
3-Μεθυλο-4-φαινυλοβουτανο-1,2,4-τριόλη (163)



Κολλώδες άχρωμο λάδι (απόδοση 87%). 1:1:1:1 μίγμα διαστερομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.10 (5H, m, ArH), 5.08 (0.5H, d, *J* = 2.1 Hz, OCHPh), 4.98 (0.5H, d, *J* = 2.5 Hz, OCHPh), 4.82 (2H, br s, OH), 4.54-4.44 (1H, m, OCH), 4.16-4.02 (0.25H, m, OCHH), 3.95-3.85 (0.25H, m, OCHH), 3.77-3.42 (2.5H, m, OCH₂ και OH), 1.98-1.76 (1H, m, CHCH₃), 0.69 (0.75H, d, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 0.60 (0.75H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.52 (0.75H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃),

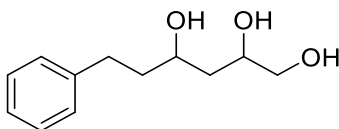
0.44 (0.75H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 142.8, 142.7, 142.4, 142.2, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 125.9, 125.7, 78.6, 76.7, 76.2, 75.8, 75.7, 74.2, 73.6, 72.4, 65.0, 64.9, 64.6, 64.4, 41.8, 41.6, 41.5, 41.4, 12.7, 10.9, 9.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₆NaO₃) απαιτεί m/z 219.0992, μετρήθηκε m/z 219.1001.

3,3-Διμεθυλο-4-φαινυλοβουτανο-1,2,4-τριόλη (164)



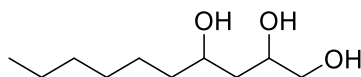
Λευκό στερεό (απόδοση 82%). Σημείο τήξεως 100-102 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 7.27-7.21 (5H, m, ArH), 5.15-5.12 (2H, br s, 2 x OH), 4.63 (1H, s, OCHPh), 3.75-3.42 (4H, m, OH, OCH και OCH₂), 0.84 (1.5H, s, CH₃), 0.76 (3H, s, CH₃), 0.58 (1.5H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 140.6, 128.1, 127.9, 127.5, 127.4, 127.4, 80.4, 80.2, 79.8, 77.6, 63.1, 62.7, 40.7, 39.8, 22.5, 21.1, 19.8, 15.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₂H₁₇O₃) απαιτεί m/z 209.1183, μετρήθηκε m/z 209.1183.

6-Φαινυλοεξανο-1,2,4-τριόλη (165)¹⁶²



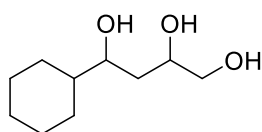
Κίτρινο λάδι (απόδοση 70%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 7.32-7.10 (5H, m, ArH), 4.12-3.35 (7H, m, 3 x OH, 2 x OCH και OCH₂), 2.86-2.49 (2H, m, CH₂Ph), 1.85-1.68 (2H, m, CH₂), 1.66-1.43 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 141.9, 141.7, 128.3, 128.3, 125.8, 122.3, 72.3, 70.9, 69.2, 67.7, 66.8, 66.5, 39.5, 39.4, 39.0, 38.9, 32.0, 31.6. **MS (ESI)** m/z (%): 209 [M-H, (100)].

Δεκανο-1,2,4-τριόλη (166)¹⁶⁰



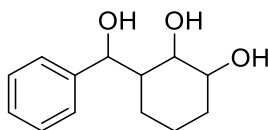
Κολλώδεις άχρωμο λάδι (απόδοση 89%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.65-4.32 (3H, br s, 3 x OH), 3.98-3.67 (2H, m, 2 x OCH), 3.59-3.25 (2H, m, OCH₂), 1.57-1.12 (12H, m 6 x CH₂), 0.91-0.74 (3H, m, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 72.4, 71.6, 69.2, 68.2, 66.9, 66.5, 39.5, 39.0, 38.0, 37.8, 31.8, 29.3, 25.8, 25.4, 22.6, 14.0. **MS (ESI)** m/z (%): 189 [M-H, (100)].

4-Κυκλοεξυλοβουτανο-1,2,4-τριόλη (167)⁸⁷



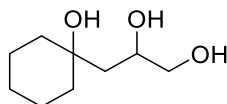
Κολλώδεις άχρωμο λάδι (απόδοση 80%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.07-3.87 (1H, m, OCH), 3.73-3.42 (3H, m, 1 x OCH και OCH₂), 2.73 (3H, br s, 3 x OH), 1.92-1.52 (5H, m, 1 x CH και 2 x CH₂), 0.42-0.83 (8H, m, 4 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 76.0, 72.7, 72.2, 69.4, 67.0, 66.6, 44.1, 43.9, 36.4, 35.8, 29.0, 28.8, 28.2, 28.0, 26.4, 26.2, 26.1. **MS (ESI)** m/z (%): 187 [M-H, (100)].

3-(Υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανο-1,2-διόλη (168)⁸⁷



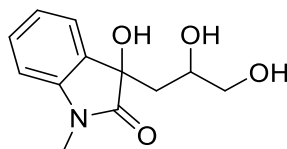
Άχρωμο λάδι (απόδοση 91%). 50:25:20:5 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.31-7.12 (5H, m, ArH), 5.83 (2H, br s, 2 x OH), 5.10 (0.25H, d, J = 0.7 Hz, OCHPh), 4.96 (0.5H, d, J = 2.6 Hz, OCHPh), 4.76 (0.2H, d, J = 9.9 Hz, OCHPh), 4.52 (0.05H, d, J = 8.8 Hz, OCHPh), 3.98-3.76 (1H, m, OCH), 3.62-3.31 (1H, m, OCH), 2.24-0.90 (7H, m, OH και 3 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 142.8, 142.5, 142.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.1, 127.0, 126.9, 126.0, 125.8, 77.5, 77.4, 75.8, 75.8, 75.7, 75.5, 74.3, 72.7, 70.0, 48.7, 48.5, 41.9, 27.2, 27.1, 23.3, 22.8, 19.3, 19.2, 18.1, 18.0. **MS (ESI)** m/z (%): 221 [M-H, (100)].

3-(1-Υδροξυκυκλοεξυλο)προπανο-1,2-διόλη (169)¹⁶³



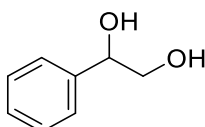
Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 71%). Σημείο τήξεως 80-82 °C. 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.45 (1H, br s, OH), 4.06 (1H, ddd, *J* = 9.3, 6.9 και 3.6 Hz, OCH), 3.56 (1H, dd, *J* = 11.6 και 3.3 Hz, OCHH), 3.46 (2H, br s, 2 x OH), 3.42 (1H, dd, *J* = 11.6 και 6.6 Hz, OCHH), 1.77-1.17 (12H, m, 6 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 72.2, 69.2, 67.1, 42.0, 39.7, 36.0, 25.7, 22.2, 22.0. **MS (ESI)** *m/z* (%): 173 [M-H, (100)].

3-(2,3-Διυδροξυπροπυλο)-3-υδροξυ-1-μεθυλοϊνδολιν-2-όνη (170)



Από ένωση 148. Πορτοκαλί λάδι (απόδοση 50%). 1:1 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.49-7.38 (1H, m, ArH), 7.37-7.18 (1H, m, ArH), 7.13-6.96 (1H, m, ArH), 6.85-6.71 (1H, m, ArH), 5.07 (1H, br s, OH), 4.51-4.30 (1H, m, OCH), 4.17 (1H, br s, OH), 3.70-3.39 (3H, m, OH και OCH₂), 3.15 (1.5H, s, NCH₃), 3.12 (1.5H, s, NCH₃), 2.46-2.23 (1H, m CHH), 2.21-1.96 (1H, m, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 178.7, 178.5, 142.6, 142.3, 130.7, 129.7, 124.3, 123.6, 123.5, 108.8, 108.7, 75.8, 75.7, 68.6, 68.3, 66.3, 66.2, 39.8, 39.2, 26.3, 26.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₂H₁₄NO₄) απαιτεί *m/z* 236.0928, μετρήθηκε *m/z* 236.0922.

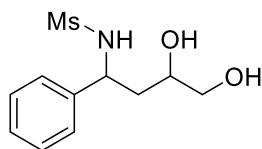
1-Φαινυλοαιθανο-1,2-διόλη (171)⁸⁹



Από το εμπορικά διαθέσιμο στυρένιο. Άχρωμο λάδι (απόδοση 98%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.25 (5H, m, ArH), 4.75 (1H, dd, *J* = 7.8 και 3.9 Hz, OCHPh), 4.19

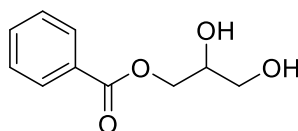
(2H, br s, 2 x OH), 3.70-3.51 (2H, m, OCH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ 140.0, 128.4, 127.9, 126.0, 74.7, 67.8. **MS (ESI)** m/z (%): 137 [M-H, (100)].

N-(3,4-Διυδρόξυ-1-φαινυλοβουτυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (172)



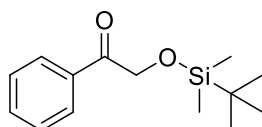
Από ένωση 149. Πορτοκαλί λάδι (απόδοση 74%). 55:45 μίγμα διαστερεομερών. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.40-7.17 (5H, m, ArH), 6.57 (0.45H, d, *J* = 6.4 Hz, NH), 6.51 (0.55H, d, *J* = 8.8 Hz, NH), 4.83-4.55 (1H, m, NCHPh), 4.36-3.93 (2H, m, OH και OCH), 3.80-3.37 (3H, m, OH και OCH₂), 2.55 (1.65H, s, CH₃), 2.45 (1.35H, s, CH₃), 2.15-1.63 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.7, 141.2, 128.9, 128.0, 127.7, 126.9, 126.4, 70.2, 68.7, 66.5, 66.3, 56.7, 54.8, 41.6, 41.5, 40.1, 40.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₁H₁₆NO₄S απαιτεί *m/z* 258.0806, μετρήθηκε *m/z* 258.0805.

2,3-Διυδροξυπροπυλο βενζοϊκός εστέρας (173)¹⁶⁴



Από το εμπορικά διαθέσιμο αλλυλικό βενζυλεστέρα. Υποκίτρινο λάδι (απόδοση 51%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.01 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.60-7.48 (1H, m, ArH), 7.46-7.33 (2H, m, ArH), 4.39 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, OCH₂), 4.14-3.99 (1H, m, OH), 3.97-3.90 (1H, m, OCH), 3.82-3.50 (4H, m, 2 x OH και OCH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 167.7, 133.3, 129.7, 129.5, 128.4, 70.3, 65.6, 63.4. **MS (ESI)** m/z (%): 195 [M-H, (100)].

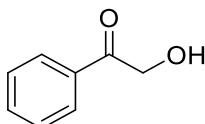
2-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)-1-φαινυλαιθανόνη (174)¹⁶⁵



Σε μία στεγνή σφαιρική φιάλη προστίθενται ακετοφαινόνη (120 mg, 1.00 mmol) και *tert*-βουτυλοδιμεθυλοσίλυλο χλωρίδιο (196 mg, 1.30 mmol) τα οποία διαλύονται σε άνυδρο THF (4 mL). Υπό ατμόσφαιρα αργού και στους -78 °C προστίθεται NaH (160 mg, 4.00 mmol, 60% w/w σε λάδι). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται προς ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί φιλτράρισμα από florisil με ξηρό THF. Αφού συμπυκνωθεί ο διαλύτης, προσθέτουμε *tert*-BuOH (0.5 mL), 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη (17.4 mg, 0.10 mmol), υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.5 mL, 0.6M K₂CO₃ - 4x10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.15 mL, 3.00 mmol) και υδατικό διάλυμα H₂O₂ 30% (0.36 mL, 3.00 mmol). Η ανάδευση συνεχίζεται για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα για καθαρισμό του προϊόντος.

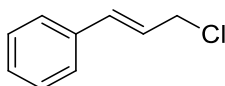
Άχρωμο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, dt, *J* = 6.9 και 1.8 Hz, ArH), 7.58-7.35 (3H, m, ArH), 4.91 (2H, s, OCH₂), 0.92 (9H, s, 3 x CH₃), 0.11 (6H, s, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 197.2, 134.7, 133.2, 128.5, 127.7, 67.3, 25.7, 18.4, -5.4. MS (ESI) *m/z* (%): 251 [M+H, (67)].

2-Υδροξυ-1-φαινυλαιθανόνη (175)¹⁶⁶



Μετά την ολοκλήρωση της οξειδωσης προστίθεται *p*-TsOH (350 mg, 2.00 mmol). Λευκό στερεό (απόδοση 76%). Σημείο τήξης 86-89 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, ArH), 7.64 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, ArH), 7.51 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, ArH), 4.88 (2H, s, OCH₂), 3.38 (1H, br s, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 198.3, 134.1, 133.2, 128.8, 127.5, 65.3. MS (ESI) *m/z* (%): 137 [M+H, (81)].

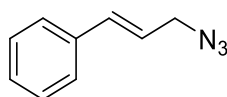
(*E*)-(3 Χλωροπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο (178)¹⁶⁷



Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-ολη (3.09 g, 22.10 mmol), ξηρό DCM (60 mL), DIPEA (7.70 mL, 47.00 mmol) και μεθανοσουλφονικό χλωρίδιο (2.60 mL, 7.90 mmol) και αφέθηκαν υπό ανάδευση, αρχικά στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου 18 ώρες. Στη συνέχεια έγιναν εκπλύσεις με H₂O (20 mL), υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος 5% (20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL). Ακολούθησε ξήρανση της οργανικής φάσης υπεράνω άνυδρου Na₂SO₄, διήθηση και συμπύκνωση.

Άχρωμο λάδι. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.27 (5H, m, ArH), 6.70-6.62 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz, PhCH), 6.39-6.24 (1H, m, =CHCH₂), 4.26-4.23 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 136.4, 134.2, 128.7, 128.5, 126.7, 125.0, 45.5.

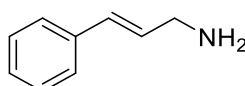
(*E*)-(3 Αζιδιοπροπ-1-εν-1-υλο)βενζόλιο (177)¹⁶⁸



Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν (*E*)-(3-χλωροπροπ-1-εν-1-υλ)βενζόλιο (3.37 g, 22.10 mmol), DMF (45 mL) και NaN₃ (7.18 g, 110.50 mmol) και αφέθηκαν υπό ανάδευση σε θερμοκρασία 60 °C για 18 ώρες. Η ένωση **152** (~6.75 mmol) διαλύεται σε άνυδρο DMF (20 mL) και προστίθεται NaN₃ (2.19 g, 33.75 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 60 °C για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση, συμπύκνωση, προσθήκη νερού (20 mL), εκχυλίσματα με EtOAc (3 x 15 mL), ξήρανση, συμπύκνωση. Το αζίδιο παραλαμβάνεται με φιλτράρισμα από silica σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 9:1 σε 62% απόδοση για 2 στάδια.

Υποκίτρινο λάδι. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.27 (5H, m, ArH), 6.68-6.61 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, PhCH), 6.30-6.16 (1H, m, =CHCH₂), 3.91 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 136.0, 134.5, 128.6, 128.2, 126.6, 122.4, 53.0.

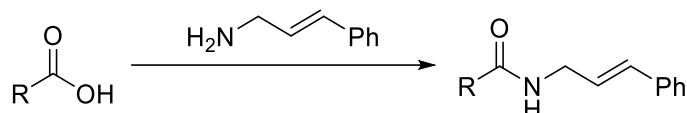
(*E*)-3-Φαινυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη (176)¹⁶⁹



Σε δοχείο πίεσης προστέθηκαν το αζίδιο (2.65 g, 16.68 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο THF (20 mL) και τριφαινυλοφωσφίνη (4.78 g, 18.26 mmol) και αφέθηκαν να αντιδράσουν υπό ανάδευση για 18 ώρες στους 60 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε νερό (20 mL) και η αντίδραση αφέθηκε για 18 άλλες ώρες. Ακολουθεί εκχύλιση με CHCl₃ (2 x 30 mL) ξήρανση και συμπύκνωση. Με προσθήκη κρύου Et₂O (~20 mL) καταβυθίζεται και απομακρύνεται με διήθηση η μεγαλύτερη ποσότητα του τριφαινυλοφωσφινολξειδίου που παράγεται. Στη συνέχεια προστίθεται υδ. διάλυμα HCl 1N (25mL), η οργανική στοιβάδα απομακρύνεται και το pH του διαλύματος γίνεται βασικό με κατάλληλη ποσότητα υδ. διαλύματος NaOH 50% w/w. Εκχύλιση με CHCl₃ (2 x 30 mL), έκπλυση της οργανικής κορ. υδ. διάλυμα NaCl (20 mL), ξήρανση και συμπύκνωση έδωσε την αμίνη **176** σε 50% απόδοση.

Κίτρινο λάδι. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38-7.21 (5H, m, ArH), 6.50 (1H, d, J = 16.0 Hz, PhCH). 6.31 (1H, dt, J = 16.0 και 5.6 Hz, =CHCH₂), 3.47 (2H, dd, J = 5.6 και 1.2 Hz, CH₂), 1.38 (2H, br s, NH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 137.4, 131.5, 129.5, 128.8, 127.5, 121.5, 44.5.

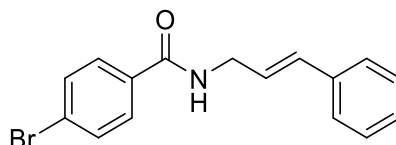
Γενική πορεία σύζευξης της κινναμωμικής αμίνης με καρβοξυλικά οξέα για τη σύνθεση *N*-αλλυλικών αμιδίων (179-186)



Η κινναμωμική αμίνη **176** (132 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL) και προστίθενται στους 0 °C κατά σειρά DIPEA (0.44 mL, 2.50 mmol), WSCI (288 mg, 1.50 mmol), HOBt (135 mg, 1.00 mmol) και το καρβοξυλικό οξύ (1.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στους 0 °C και στη συνέχεια για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση προσθήκη EtOAc (20 mL) και οι εκπλύσεις κατά σειρά: νερό (10 mL), υδ. διάλυμα HCl (1N) (10 mL), νερό (10 mL), υδ. διάλυμα NaHCO₃ (10%) (10 mL), νερό (10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση του διαλύτη και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης [σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός

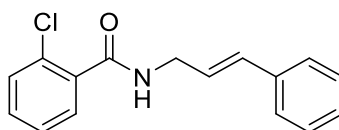
αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 7:3] έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγόμενων προϊόντων= 0.5.

4-Βρωμο-*N*-κινναμωμυλοβενζαμίδιο (179)¹¹¹



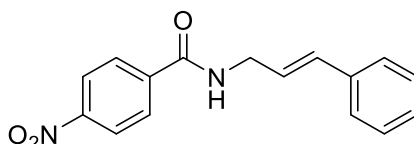
Λευκό στερεό (απόδοση 65%). Σημείο τήξεως 117-119 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50-7.42 (2H, m, ArH), 7.35-7.19 (7H, m, ArH), 6.52 (1H, dd, *J* = 15.7 και 1.3 Hz, PhCH=), 6.51 (1H, br s, NH), 6.21 (1H, dt, *J* = 15.7 και 6.1 Hz, PhCH=CH), 4.14 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 165.9, 141.0, 132.0, 129.6, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 126.3, 125.3, 120.6, 41.7.

2-Χλωρο-*N*-κινναμωμυλοβενζαμίδιο (180)



Λευκό στερεό (απόδοση 62%). Σημείο τήξεως 105-108 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.62-7.55 (1H, m, ArH), 7.40-7.16 (8H, m, ArH), 6.60 (1H, br s, NH), 6.58 (1H, dd, *J* = 15.8 και 0.9 Hz, PhCH=), 6.23 (1H, dt, *J* = 15.9 και 6.2 Hz, PhCH=CH), 4.18 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 166.4, 136.3, 134.9, 132.2, 131.1, 130.5, 130.0, 129.8, 128.5, 127.6, 126.9, 126.3, 124.8, 41.9.

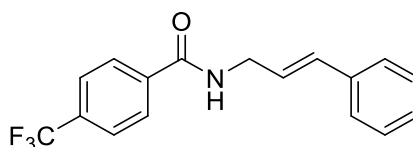
N-Κινναμωμυλο-4-νιτροβενζαμίδιο (181)¹¹¹



Λευκό στερεό (απόδοση 56%). Σημείο τήξεως 121-124 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.94 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.36-7.17 (5H,

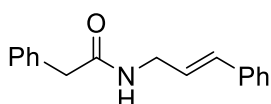
m, ArH), 6.83 (1H, br s, NH), 6.55 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, PhCH=), 6.22 (1H, dt, $J = 15.8$ και 6.3 Hz, PhCH=CH), 4.22 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 165.3, 149.4, 139.8, 136.1, 132.9, 128.6, 128.2, 127.9, 126.3, 124.4, 123.7, 42.4.

***N*-Κινναμωμυλο-4-(τριφθορομεθυλο)βενζαμίδιο (182)**



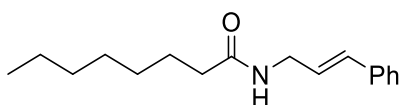
Υποκίτρινο στερεό (απόδοση 62%). Σημείο τήξεως 104-106 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.60 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.32-7.18 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, br s, NH), 6.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, PhCH=), 6.29-6.13 (1H, m, PhCH=CH), 4.19 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 166.2, 137.5, 136.2, 133.0 (q, $J = 32.7$ Hz), 132.5, 128.5, 127.8, 127.5, 126.3, 125.4 (q, $J = 3.4$ Hz), 124.8, 123.5 (q, $J = 272.6$ Hz), 42.2. **¹⁹F NMR** (CDCl₃) δ: -20.9 (s).

***N*-Κινναμωμυλο-2-φαινυλοακεταμίδιο (183)**



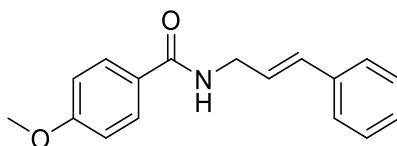
Λευκό στερεό (απόδοση 77%). Σημείο τήξεως 109-112 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.42-7.16 (10H, m, ArH), 6.39 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, PhCH=), 6.10 (1H, dt, $J = 15.9$ και 6.1 Hz, PhCH=CH), 5.63 (1H, br s, NH), 3.99 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, NCH₂), 3.62 (2H, s, PhCH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 170.8, 136.3, 134.8, 131.6, 129.3, 128.8, 128.4, 127.5, 127.1, 126.2, 125.3, 43.6, 41.4.

***N*-Κινναμωμυλο-2-οκταναμίδιο (184)**



Λευκό στερεό (απόδοση 72%). Σημείο τήξεως 64-67 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.17 (5H, m, ArH), 6.51 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, PhCH=), 6.18 (1H, dt, $J = 15.8$ και 6.2 Hz, PhCH=CH), 5.58 (1H, br s, NH), 4.03 (2H, td, $J = 6.2$ και 1.2 Hz, NCH₂), 2.18 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, COCH₂), 1.73-1.55 (2H, m, CH₂), 1.43-1.15 (8H, m, 4 x CH₂), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.2, 136.4, 131.5, 128.4, 127.4, 126.1, 125.6, 41.3, 36.5, 31.5, 29.2, 28.9, 25.7, 22.4, 13.9.

***N*-Κινναμωμυλο-4-μεθοξυβενζαμίδιο (186)¹¹¹**

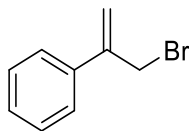


Το *para*-μεθοξυβενζοϊκό οξύ (152 mg, 1.00 mmol) αναμιγνύεται με SOCl_2 (2 mL) και αφήνεται υπό ανάδευση στους 50 °C για 3 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση για παραλαβή του χλωριδίου **185**.

Σε διάλυμα κινναμωμικής αμίνης (133 mg, 1.00 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (3 mL) προστίθενται Et_3N (0.28 mL, 2.00 mmol), DMAP (καταλυτική ποσότητα) και στους 0 °C στάγδην το χλωρίδιο **185** ως διάλυμα σε άνυδρο CH_2Cl_2 (2 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και στη συνέχεια ακολουθεί προσθήκη νερού (10 mL) και εκχυλίσες με CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (10 mL) και ξηραίνονται. Συμπύκνως, και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4 οδηγεί στην απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος.

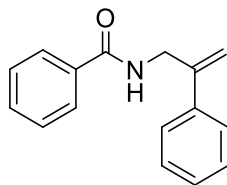
Λευκό στερεό (απόδοση 40% για 2 στάδια). Σημείο τήξεως 83-85 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.32-7.15 (5H, m, ArH), 6.87 (1H, br s, NH), 6.84 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, ArH), 6.49 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, PhCH=), 6.21 (1H, dt, $J = 15.9$ και 6.1 Hz, PhCH=CH), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, CH₂), 3.76 (3H, s, CH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.3, 162.4, 136.8, 132.1, 129.2, 128.8, 127.9, 126.9, 126.6, 126.1, 113.9, 55.6, 42.3.

(3-Βρωμοπροπ-1-εν-2-υλο)βενζόλιο (187)¹⁷⁰



Σε δοχείο πίεσης διαλύεται το α-μεθυλοστυρένιο (220 mg, 1.86 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) και προστίθενται το *N*-βρωμοσουλκινιμίδιο (365 mg, 2.05 mmol) και το *παρα*-τολουολοσουλφονικό οξύ (320 mg, 1.86 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 100 °C για 4 ώρες. Ακολουθεί ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου, προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα (30 mL) και εκπλύσεις με νερό (3 x 10 mL). Ξήρανση, συμπύκνωση και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης σε πετρελαϊκό αιθέρα έδωσε το επιθυμητό προϊόν σε Άχρωμο λάδι (δακρυγόνο) (απόδοση 79%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54-7.12 (5H, m, ArH), 5.46 (1H, s, =CHH), 5.35 (1H, s, =CHH), 4.23 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.0, 137.4, 129.2, 128.0, 128.0, 124.3, 124.2, 100.4, 31.6.

***N*-(2-Φαινυλοαλλυλο)βενζαμίδιο (188)¹⁷¹**



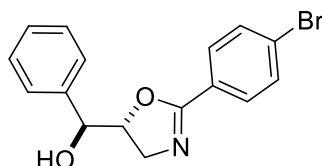
Λευκό στερεό (απόδοση 60%). Σημείο τήξεως 107-111 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (2H, m, 1.4 Hz, ArH), 7.51-7.26 (8H, m, ArH), 6.54 (1H, br s, NH), 5.49 (1H, s, =CHH), 5.29 (1H, s, =CHH), 4.50 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 167.4, 144.1, 138.3, 134.3, 131.4, 128.5, 128.4, 128.0, 126.9, 125.9, 113.7, 43.5.

Γενική πορεία για τη σύνθεση 2-οξαζολινών μέσω οργανοκαταλυτικής οξειδωσης *N*-αλλυλαμιδίων (189-195, 202)



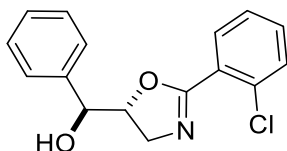
Το *N*-αλλυλαμίδιο (0.30 mmol) αναμιγνύεται με MeCN (0.24 mL) και στη συνέχεια προστίθενται διαδοχικά η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνη (8.7 mg, 0.05 mmol), υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.24 mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 × 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.3 mL, 6.00 mmol), H₂O₂ 30% (0.62 mL, 6.00 mmol) και απαραίτητη ποσότητα EtOAc (~0.1 mL) για ομοιογενοποίηση του μίγματος της αντίδρασης, η οποία αφήνεται υπό ανάδευση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη CH₂Cl₂, ξήρανση και συμπύκνωση υπό κενό στους 30 °C. Προστίθεται άνυδρο THF (3 mL), KO^tBu (50 mg, 0.45 mmol) και η αντίδραση αφήνεται στους 50 °C για 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται, προστίθεται EtOAc (~20 mL) και το στερεό υπόλειμμα απομακρύνεται με διήθηση. Συμπύκνωση του διηθήματος και χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4 έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγόμενων προϊόντων= 0.3.

2-(4-Βρωμοφαινυλο)-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)(φαινυλο)μεθανόλη (189)



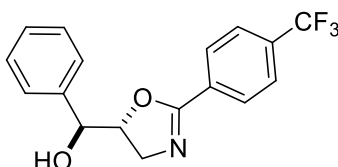
Από ένωση 179. Λευκό στερεό (απόδοση 85%). Σημείο τήξεως 128-131 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.38-7.27 (5H, m, ArH), 4.90 (1H, d, J = 4.5 Hz, PhCH), 4.76 (1H, ddd, J = 9.7, 7.5 και 4.5 Hz, OCH), 3.99 (1H, dd, J = 15.0 και 7.5 Hz, NCHH), 3.76 (1H, dd, J = 15.0 και 9.7 Hz, NCHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 163.2, 140.0, 131.5, 129.6, 128.5, 128.0, 126.2, 126.1, 126.0, 83.0, 73.2, 54.9.

2-(2-Χλωροφαινυλο)-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)(φαινυλο)μεθανόλη (190)



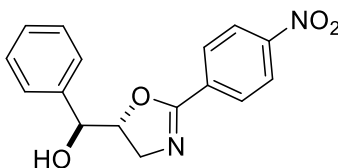
Από ένωση 180. Λευκό στερεό (απόδοση 83%). Σημείο τήξεως 108-111 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64 (1H, dd, J = 7.5, 1.4 Hz, ArH), 7.44-7.18 (8H, m, ArH), 4.96 (1H, d, J = 4.5 Hz, PhCH), 4.82 (1H, ddd, J = 10.0, 7.7 και 4.5 Hz, OCH), 4.06 (1H, dd, J = 15.0, 7.7 Hz, NCHH), 3.83 (1H, dd, J = 15.0, 10.0 Hz, NCHH). 3.30 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.5, 139.2, 133.1, 131.5, 131.3, 130.5, 128.4, 127.9, 127.1, 126.5, 126.2, 82.9, 73.2, 55.1.

Φαινυλο(2-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)μεθανόλη (191)



Από ένωση 182. Λευκό στερεό (απόδοση 85%). Σημείο τήξεως 72-78 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.40-7.28 (5H, m, ArH), 4.99 (1H, d, J = 4.6 Hz, PhCH), 4.85 (1H, ddd, J = 9.9, 7.6 και 4.6 Hz, OCH), 4.09 (1H, dd, J = 15.3, 7.6 Hz, NCHH), 3.76 (1H, dd, J = 15.3, 9.9 Hz, NCHH), 3.42 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.7, 139.2, 132.93 (q, J = 32.6 Hz), 130.7, 128.6, 128.5, 128.2, 126.2, 125.3 (q, J = 3.7 Hz), 123.7 (q, J = 272.6 Hz), 83.1, 73.5, 55.1. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ : -21.0 (s).

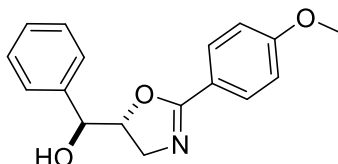
2-(4-Νιτροφαινυλο)-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο(φαινυλο)μεθανόλη (192)



Από ένωση 181. Υποκίτρινο στερεό (απόδοση 55%). Σημείο τήξεως 155-158 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (2H, d, J = 9.0, ArH), 8.03 (2H, d, J = 9.0, ArH),

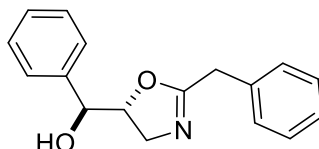
7.43-7.28 (5H, m, ArH), 5.04 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, PhCH), 4.91 (1H, ddd, $J = 9.9$, 7.7 και 4.3 Hz, OCH), 4.14 (1H, dd, $J = 15.6$, 7.7 Hz, NCHH), 3.91 (1H, dd, $J = 15.6$, 9.9 Hz, NCHH), 2.87 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.1, 149.4, 139.0, 133.2, 129.1, 128.7, 128.3, 126.2, 123.5, 83.3, 73.5, 55.3.

2-(4-Μεθοξυφαινυλο)-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)(φαινυλο)μεθανόλη (193)



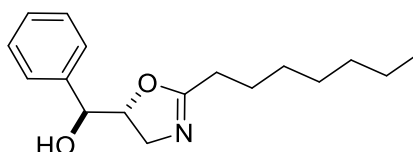
Από ένωση 186. Άχρωμο λάδι (απόδοση 80%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (2H, d, $J = 9.0$, ArH), 7.43-7.28 (5H, m, ArH), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$, ArH), 4.98 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, PhCH), 4.80 (1H, ddd, $J = 9.8$, 7.6 και 4.5 Hz, OCH), 4.14 (1H, dd, $J = 14.8$, 7.6 Hz, NCHH), 3.89-3.73 (4H, m, $\text{CH}_3 \times \text{NCHH}$), 2.75 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 163.8, 162.1, 139.7, 129.9, 128.5, 127.9, 126.3, 119.7, 113.6, 82.8, 73.4, 55.3, 54.8.

(2-Βενζυλο-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)(φαινυλο)μεθανόλη (194)



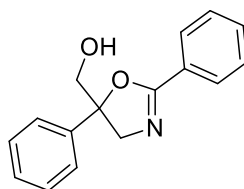
Από ένωση 183. Χρησιμοποιήθηκε KO^tBu (135 mg, 1.20 mmol) και θέρμανση για 1.5 ώρες στους 70 °C. Λευκό στερεό (απόδοση 46%). Σημείο τήξεως 93-95 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.18 (10H, m, ArH), 4.77 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, PhCH), 4.65 (1H, ddd, $J = 9.7$, 7.2 και 4.5 Hz, OCH), 3.84 (1H, dd, $J = 14.3$, 7.2 Hz, NCHH), 3.71-3.50 (3H, m, 1 $\times$ NCHH και PhCH_2), 2.75 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.3, 139.2, 135.0, 128.9, 128.6, 128.4, 127.9, 127.0, 126.2, 82.7, 73.3, 54.6, 34.8.

2-Επτυλο-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)(φαινυλο)μεθανόλη (195)



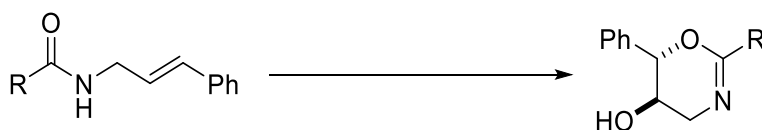
Από ένωση 184. Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 65%). Σημείο τήξεως 48-51 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.37-7.26 (5H, m, ArH), 4.81 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, PhCH), 4.63 (1H, ddd, *J* = 9.8, 7.5 και 4.7 Hz, OCH), 3.79 (1H, dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, NCHH), 3.60 (1H, dd, *J* = 14.3 και 9.8 Hz, NCHH), 3.47 (1H, br s, OH), 2.29-2.10 (2H, m, 1 x CH₂), 1.64-1.46 (2H, m, 1 x CH₂), 1.37-1.17 (8H, m, 4 x CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 168.2, 139.7, 128.4, 127.9, 126.3, 82.3, 73.6, 54.5, 31.6, 29.1, 28.9, 28.0, 25.8, 22.6, 14.0.

(2,5-Διφαινυλο-4,5-διυδροοξαζολ-5-υλο)μεθανόλη (201)



Από ένωση 188. Ακολουθήθηκε η γενική συνθετική πορεία διυδρο-1,2-οξαζινών. Άχρωμο λάδι (απόδοση 97%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.00 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.49-7.23 (8H, m, ArH), 4.38 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, OCHH), 4.05 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, OCHH), 3.94 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, NCHH), 3.78 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, NCHH), 3.23 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 163.1, 141.7, 131.5, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 124.8, 89.5, 68.1, 63.3.

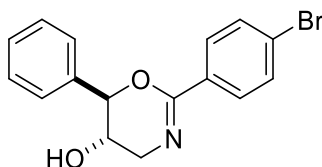
Γενική πορεία για τη σύνθεση διυδρο-1,2-οξαζινών μέσω οργανοκαταλυτικής οξείδωσης *N*-αλλυλαμιδίων (196-200)



Το *N*-αλλυλαμίδιο (0.30 mmol) αναμιγνύεται με MeCN (0.24 mL) και στη συνέχεια προστίθενται διαδοχικά η 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνη (8.7 mg, 0.05

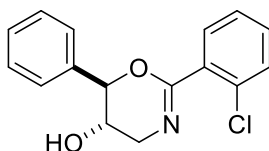
mmol), υδατικό ρυθμ. διάλυμα (0.24 mL, 0.6 M K₂CO₃ - 4 x 10⁻⁴M δινατριούχο άλας EDTA), MeCN (0.3 mL, 6.00 mmol), H₂O₂ 30% (0.62 mL, 6.00 mmol) και απαραίτητη ποσότητα EtOAc (~0.1 mL) για ομοιογενοποίηση του μίγματος της αντίδρασης, η οποία αφήνεται υπό ανάδευση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη CH₂Cl₂, ξήρανση και συμπύκνωση υπό κενό στους 30 °C. Προστίθεται άνυδρο CH₂Cl₂ (3 mL), TFA (46 μL, 0.60 mmol) και η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται, προστίθεται EtOAc (~20 mL) και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με υδ. δ/μα 10% NaHCO₃ (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στοιβάδας, συμπύκνωση και χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6:4 έδωσε το επιθυμητό προϊόν. R_f παραγόμενων προϊόντων= 0.4.

2-(4-Βρωμοφαινυλο)-6-φαινυλο-5,6-διυδρο-4H-1,3-οξαζιν-5-όλη (196)



Από ένωση 179. Λευκό στερεό (απόδοση 80%). Σημείο τήξεως 158-160 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.48-7.26 (9H, m, ArH), 5.04 (1H, d, J = 6.5 Hz, PhCH), 3.95 (1H, td, J = 6.5 και 5.0 Hz, OCH), 3.66 (1H, dd, J = 17.0 και 5.0 Hz, NCHH), 3.46 (1H, dd, J = 17.0 και 6.5 Hz, NCHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.9, 137.8, 137.2, 135.4, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 127.4, 126.3, 121.7, 80.5, 66.6, 48.4.

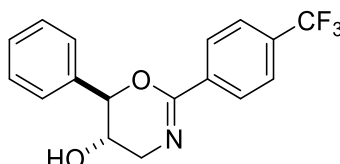
2-(2-Χλωροφαινυλο)-6-φαινυλο-5,6-διυδρο-4H-1,3-οξαζιν-5-όλη (197)



Από ένωση 180. Λευκό στερεό (απόδοση 84%). Σημείο τήξεως 139-141 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (1H, dd, J = 6.3 και 2.9 Hz, ArH), 7.46-7.21 (8H, m,

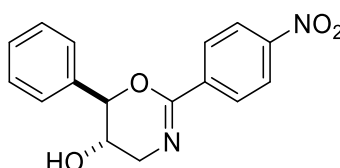
ArH), 5.01 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, PhCH), 3.91 (1H, td, $J = 7.2$ και 4.9 Hz, OCH), 3.66 (1H, dd, $J = 16.5$ και 4.9 Hz, NCHH), 3.44 (1H, dd, $J = 16.5$ και 7.2 Hz, NCHH), 3.17 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 156.2, 137.2, 135.5, 133.5, 132.2, 130.7, 130.2, 130.0, 128.6, 126.7, 126.6, 81.3, 65.9, 48.6.

6-Φαινυλο-2-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-5,6-διυδρο-4H-1,3-οξαζιν-5-όλη (198)



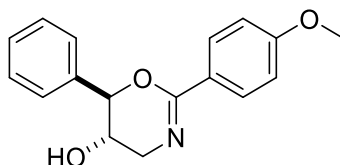
Από ένωση 181. Λευκό στερεό (απόδοση 84%). Σημείο τήξεως 107-110 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.61 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.45-7.30 (5H, m, ArH), 5.09 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, PhCH), 3.97 (1H, td, $J = 6.7$ και 4.6 Hz, OCH), 3.71 (1H, dd, $J = 17.1$ και 4.6 Hz, NCHH), 3.51 (1H, dd, $J = 17.1$, και 6.7 Hz, NCHH), 2.91 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 154.3, 137.4, 136.0, 132.4 (q, $J = 31.7$ Hz), 128.8, 128.8, 127.7, 126.3, 125.1 (d, $J = 3.1$ Hz), 123.9 (d, $J = 272.5$ Hz), 80.9, 66.4, 48.2. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ : -21.8 (s).

2-(4-Νιτροφαινυλο)-6-φαινυλο-5,6-διυδρο-4H-1,3-οξαζιν-5-όλη (199)



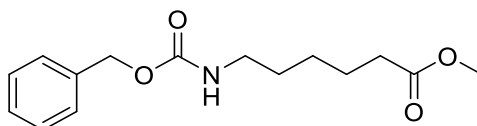
Από ένωση 182. Λευκό στερεό (απόδοση 73%). Σημείο τήξεως 142-145 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, ArH), 8.12 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, ArH), 7.45-7.30 (5H, m, ArH), 5.09 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, PhCH), 4.00 (1H, td, $J = 6.5$ και 3.8 Hz, OCH), 3.78 (1H, dd, $J = 17.1$ και 3.8 Hz, NCHH), 3.56 (1H, dd, $J = 17.1$ και 6.5 Hz, NCHH), 2.55 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 153.5, 149.2, 138.5, 137.1, 128.9, 128.3, 126.3, 123.3, 81.0, 66.4, 48.6.

2-(4-Μεθοξυφαινυλο)-6-φαινυλο-5,6-διυδρο-4H-1,3-οξαζιν-5-όλη (200)



Από ένωση 186. Άχρωμο λάδι (απόδοση 84%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.44-7.26 (5H, m, ArH), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 5.05 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, PhCH), 4.00 (1H, td, $J = 7.1$ και 4.5 Hz, OCH), 3.81 (3H, s, CH_3), 3.61 (1H, dd, $J = 16.6$ και 4.5 Hz, NCHH), 3.44 (1H, dd, $J = 16.6$, και 7.1 Hz, NCHH), 3.43 (1H, br s, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.7, 155.4, 138.0, 129.0, 128.7, 128.4, 126.2, 125.1, 113.4, 80.6, 66.4, 55.3, 47.8.

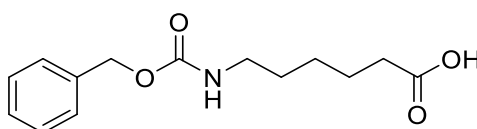
Μέθυλο 6-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)εξανοϊκός εστέρας (202)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται ο εμπορικά διαθέσιμος 6-αμινοεξανοϊκός αιθυλεστέρας (3.63 g, 20.00 mmol) σε νερό (10 mL) και CH_2Cl_2 (80 mL). Ύστερα προστίθεται διάλυμα βενζυλόξυ καρβονυλο χλωριδίου (3.8 mL, 20.00 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) σε θερμοκρασία 0 °C και κατόπιν στάγδην διάλυμα Na_2CO_3 (2N) (20 mL) και η αντίδραση αφήνεται για μισή ώρα σε αυτή τη θερμοκρασία και για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μόλις ολοκληρωθεί η αντίδραση η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (2 x 40 mL) και οι οργανικές ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται.

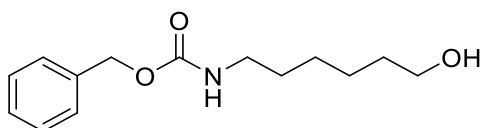
Άχρωμο λάδι (απόδοση 93%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.18 (5H, m, ArH), 5.03 (2H, s, PhCH_2), 3.63 (3H, s, CH_3O), 3.19-3.02 (2H, m NHCH_2), 2.30-2.18 (2H, m, CH_2CO), 1.66-1.12 (6H, m, 3 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.8, 156.2, 136.4, 128.3, 127.8, 66.3, 51.3, 40.6, 33.6, 29.4, 26.0, 24.3.

6-(((Βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)εξανοϊκό οξύ (203)



Ο Z-προστατευμένος εστέρας (5.00 g, 17.9 mmol) διαλύεται σε μεθανόλη (180 mL), προστίθεται NaOH (6N) (20 mL) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη HCl (6N) (~25 mL) μέχρι το pH=1 και εκχυλίσσεις με EtOAc (3 x 30 mL). Οι οργανική φάση συμπυκνώνεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

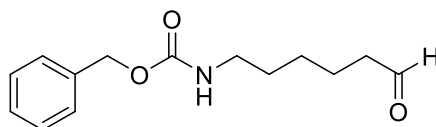
Βενζυλο(6-υδροξεξυλο)καρβαμικός εστέρας (204)



Το Z-προστατευμένο οξύ (4.70 g, 17.70 mmol) διαλύεται σε άνυδρο THF (40 mL) και στους -10 °C προστίθεται Et₃N (3.4 mL, 26.50 mmol), ECF (2.5 mL, 26.50 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 20 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται NaBH₄ (5.35 g, 140.00 mmol) και στάγδην MeOH (~10 mL) μέχρι να σταματήσει ο αφρισμός. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στους 0 °C και έπειτα για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση και οξίνιση με υδατικό διάλυμα HCl (1N) μέχρι pH=3. Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 40 mL). Οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με 5% NaHCO₃ (2 x 40 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. το προϊόν της αντίδρασης απομονώθηκε με καταβύθιση.

Λευκό στερεό (απόδοση 97%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.34-7.21 (5H, m, ArH), 5.16-4.84 (3H, m, PhCH₂ και NH), 3.63-3.48 (2H, m, CH₂OH), 3.22-3.02 (2H, m, NHCH₂), 2.24-2.02 (1H, m, OH), 1.62-1.14 (8H, m, 4 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.5, 136.5, 128.4, 128.0, 66.5, 62.4, 40.7, 32.4, 29.8, 26.2, 25.2.

Βένζυλο (6-οξοεξυλο)καρβαμικός εστέρας (205)

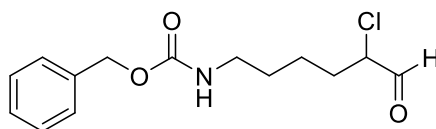


Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει διάλυμα οξάλυλο χλωριδίου (2 M) σε THF (2.2 mL, 4.40 mmol), προστίθεται άνυδρο CH₂Cl₂ (15 mL) και στους -78 °C

στάγδην DMSO (0.64 mL, 8.80 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα από 15 λεπτά προστίθεται διάλυμα της αλκοόλης (1.00 g, 4.00 mmol) σε CH₂Cl₂ και η αντίδραση αφήνεται για 25 λεπτά ακόμα στους -78 °C. Έπειτα προστίθεται Et₃N (2.75 mL, 19.70 mmol) και το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται παγόνερο σε διαχωριστική χοάνη μαζί με το μίγμα και ακολουθούν εκχυλίσεις με CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). Το προϊόν της αντίδρασης απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθελεστέρας 7 : 3.

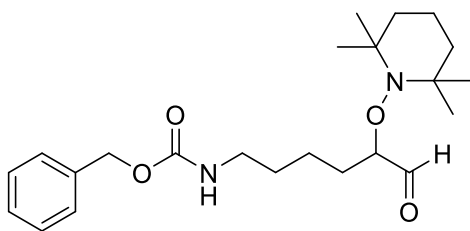
Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.69 (1H, s, CHO), 7.36-7.21 (5H, m, ArH), 5.14-4.66 (3H, m, PhCH₂ και 1 x NH), 3.22-3.02 (2H, m, NHCH₂), 2.42-2.28 (2H, m, CH₂CHO), 1.68-1.20 (6H, m, 3 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 202.4, 156.3, 136.4, 128.3, 127.9, 66.4, 43.5, 40.6, 29.6, 26.0, 21.4.

Βένζυλο (5-χλωρο-6-οξοεξυλο)καρβαμικός εστέρας (206)



Σε σφαιρική φιάλη η Z-προστατευμένη αλδεϋδη (583 mg, 2.33 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ (0.2 mL) και προστίθεται η L-προλίνη (27 mg, 0.23 mmol). Στους 0 °C προστίθεται το N-χλωρο σουκινιμίδιο (404 mg, 3.03 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα στο μίγμα προστίθεται πεντάνιο (5 mL) και το στερεό που καταβυθίζεται απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

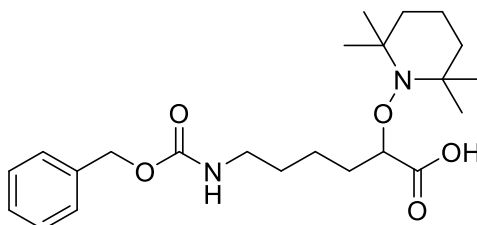
Βένζυλο (6-οξο-5-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξυλο)καρβαμικός εστέρας (210)



Σε ενεργοποιημένα κόσκινα σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται ο καταλύτης του MacMillan (70 mg, 0.20 mmol), ακετόνη (0.6 mL) και $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.08 mmol). Ύστερα από 5 λεπτά αναδεύσης σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται η αλδεΐδη (200 mg, 0.80 mmol) στους -10°C και το μίγμα αφήνεται για επιπλέον 10 λεπτά σε αυτή τη θερμοκρασία. Έπειτα προστίθεται στάγδην, για 3 λεπτά, διάλυμα TEMPO (150 mg, 0.96 mmol) σε ακετόνη (0.25 mL). Η αντίδραση αφήνεται να επιστρέψει σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθενται Et_2O (20 mL), NH_4Cl (15 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με Et_2O (2 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (15 mL), ξηραίνονται και συμπυκνώνονται. Το προϊόν της αντίδρασης απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθελεστέρας 9 : 1.

Άχρωμο λάδι (απόδοση 80%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s, CHO), 7.55-7.42 (5H, m, ArH), 5.24 (2H, m, PhCH_2), 4.84-4.67 (1H, m, NH), 4.34-4.14 (1H, m, CH) 3.51-3.19 (2H, m NHCH_2), 1.94-0.96 (24H, m, 6 x CH_2 και 4 x CH_3).

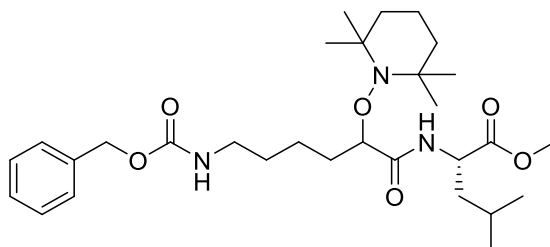
6-(((Βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-2-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξανοϊκό οξύ (211)



Το προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης (202 mg, 0.50 mmol) διαλύεται σε $t\text{BuOH}$ (1 mL) και προστίθεται NaH_2PO_4 (102 mg, 0.85 mmol) και νερό (0.4 mL). Έπειτα προστίθεται 30% υδατικό διάλυμα H_2O_2 (0.11 mL, 1.00 mmol) και

στη συνέχεια στάγδην διάλυμα NaClO₂ (113 mg, 1.00 mmol) σε νερό (1 mL) σε θερμοκρασία κάτω των 10 °C. Ύστερα από 2 ώρες προστίθεται Na₂SO₃ (5.5 mg, 0.04 mmol) και το μίγμα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl (1N) μέχρι pH=3. Στη συνέχεια προστίθενται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω κατεργασία διότι το προϊόν αλλιώνεται στη στήλη.

Μεθυλέστερας της (6-(((Βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-2-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξανόυλο)-L-λευκίνης (212)

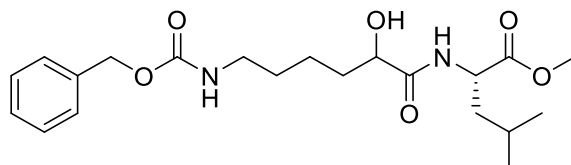


Η L-Leu-OMe.HCl (65 mg, 0.36 mmol) διαλύεται σε CH₂Cl₂ (3 mL), προστίθεται Et₃N (0.12 mL, 0.84 mmol) και το μίγμα ψύχεται στους 0 °C. Ακολουθεί η προσθήκη του οξέος (100 mg, 0.24 mmol), WSCI (69 mg, 0.36 mmol) και HOBt (32 mg, 0.24 mmol). Ύστερα από ανάδευση 1 ώρας στους 0 °C η αντίδραση αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη EtOAc (30 mL) και κατά σειρά εκπλύσεις με νερό (10 mL), HCl (1N) (10 mL), νερό (10 mL), 5% NaHCO₃ (10 mL), νερό (10 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το προϊόν της αντίδρασης απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθελεστέρας 7 : 3.

Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 62% για 2 στάδια). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.23 (5H, m, ArH), 6.89 (0.25H, d, J = 8.7 Hz, NHCH), 6.74 (0.75H, d, J = 8.7 Hz, NHCH), 5.26-5.14 (0.75H, m, NHCH₂), 5.03H (2H, s, PhCH₂), 4.96-4.82 (0.25H, m, NHCH₂), 4.66-4.51 (1H, m, NCHCO), 4.33-4.23 (1H, m OCH), 3.68 (0.75H, s, OCH₃), 3.57 (2.25H, m, OCH₃), 3.32-3.01 (2H, m, NHCH₂), 1.97-

1.27 (15H, m, 1 x CH και 7 x CH₂), 1.13 (6H, s, 2 x CH₃C), 1.08 (6H, s, 2 x CH₃C), 0.91 [6H, d, *J* = 5.8 Hz, (CH₃)₂CH].

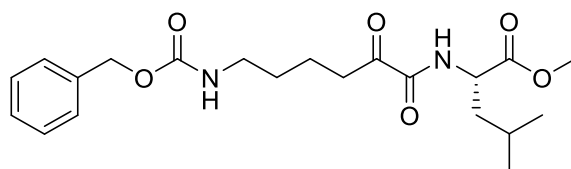
Μεθυλεστέρας της (6-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-2-υδροξεξανόυλο)-L-λευκίνης (213)



Το προϊόν που προέκυψε από την σύζευξη αναμιγνύεται με οξικό οξύ (1.1 mL), THF (0.4 mL), H₂O (0.4 mL) και Zn (547 mg, 8.00 mmol). Το μίγμα θερμαίνεται για 30 λεπτά στους 50 °C, μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης και αφού επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται Et₂O (20 mL) και φιλτράρεται σε μικρή επιφάνεια silica gel. Ακολουθήσε περαιτέρω καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθελεστέρας 6 : 4.

Λευκό στερεό (απόδοση 50%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.27 (5H, m, ArH), 6.72 (1H, br s, 1 x NH), 5.24-5.12 (1H, m, 1 x NH), 5.04 (2H, s, PhCH₂), 4.63-4.48 (1H, dt, *J* = 8.5 Hz και 5.1 Hz, NCHCO), 4.17-4.04 (1H, m, CHOH), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.22-3.06 (2H, m, NHCH₂), 1.96-1.27 [10H, m, 4 x CH₂, OH και (CH₃)₂CH] 0.90 (6H, d, *J* = 5.8 Hz, (CH₃)₂CH).

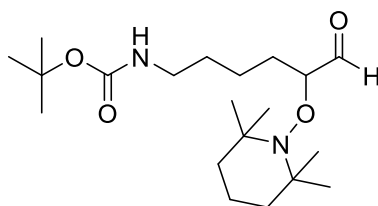
Μεθυλεστέρας της (6-(((βενζυλοξυ)καρβόνυλο)αμινο)-2-οξεξανουόλο)-L-λευκίνης (214)



Το προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης (40 mg, 0.10 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ (1 mL) και προστίθεται το αντιδραστήριο Dess-Martin (51 mg, 0.12 mmol). Ύστερα από 30 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται και το προϊόν της οξείδωσης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθελεστέρας 6 : 4.

Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 78%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.22 (5H, m, ArH), 6.02-5.95 (1H, m, 1 x NH) 5.07 (2H, s, PhCH_2), 4.97-4.80 (1H, m, 1 x NH), 4.64-4.48 (1H, dt, $J = 8.8$ Hz και 5.0 Hz, NCHCO), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.26-3.11 (2H, m, NHCH_2), 2.97-2.86 (2H, m, CH_2CO), 1.74-1.41 (7H, m, 4 x CH_2 και 1 x CH), 0.93 (6H, d, $J = 5.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 197.9, 172.3, 159.6, 156.3, 136.5, 128.4, 128.0, 66.5, 52.5, 50.6, 41.2, 40.6, 36.2, 29.2, 24.7, 22.7, 21.7, 20.1.

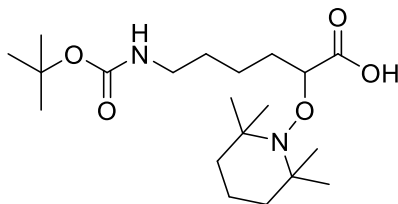
***tert*-Βούτυλο (6-οξο-5-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξυλο)καρβαμικός εστέρας (215)**



Σε ενεργοποιημένα κόσκινα σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται ο καταλύτης του MacMillan (70 mg, 0.20 mmol), ακετόνη (0.6 mL) και $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.08 mmol). Ύστερα από 5 λεπτά ανάδευσης σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται η αλδεϋδη (200 mg, 0.80 mmol) στους -10°C και το μίγμα αφήνεται για επιπλέον 10 λεπτά σε αυτή τη θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στάγδην για 3 λεπτά διάλυμα TEMPO (150 mg, 0.96 mmol) σε ακετόνη (0.25 mL). Η αντίδραση αφήνεται να επιστρέψει σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθενται Et_2O (20 mL), NH_4Cl (15 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με Et_2O (2 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται με κορ. υδατικό διάλυμα NaCl (15 mL), ξηραίνονται και συμπυκνώνονται. Το προϊόν της αντίδρασης απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθελεστέρας 9 : 1.

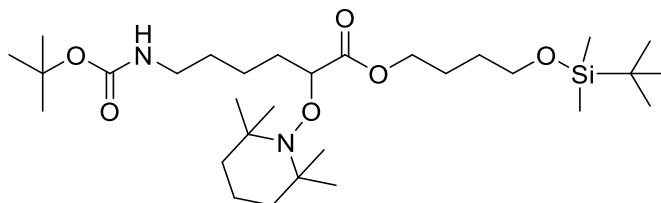
Άχρωμο λάδι (απόδοση 78%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.70 (1H, s, CHO), 4.64 (1H, br s, NH), 4.13-3.92 (1H, m, OCH), 3.14-2.95 (2H, m, NCH_2), 1.80-1.55 (2H, m, 1 x CH_2), 1.50-1.25 (19H, 5 x CH_2 και 3 x CH_3), 1.07-0.87 (12H, 4 x CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 202.7, 154.3, 86.7, 77.2, 58.8, 58.0, 38.5, 38.4, 32.7, 32.1, 28.5, 27.9, 26.8, 19.9, 18.7, 18.5, 15.4.

6-((*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξανοϊκό οξύ (216)



Το προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης (202 mg, 0.50 mmol) διαλύεται σε *t*BuOH (7 mL) και προστίθεται NaH₂PO₄ (102 mg, 0.85 mmol) και νερό (0.4 mL). Έπειτα, προστίθεται 30% υδατικό διάλυμα H₂O₂ (0.11 mL, 1.00 mmol) και στη συνέχεια στάγδην διάλυμα NaClO₂ (113 mg, 1.00 mmol) σε νερό (1 mL) σε θερμοκρασία κάτω των 10 °C. Ύστερα από 2 ώρες προστίθεται Na₂SO₃ (5.5 mg, 0.04 mmol) και το μίγμα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl (1N) μέχρι pH=3. Στη συνέχεια προστίθενται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω κατεργασία διότι το προϊόν αλλιώνεται στη στήλη.

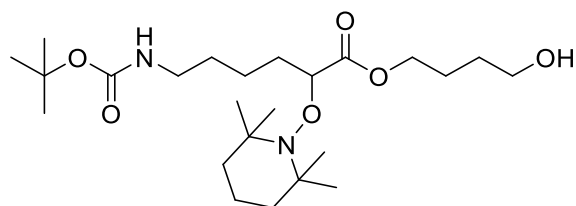
4-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)βουτύλο 6-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξανοϊκός εστέρας (217)



Το οξύ (63 mg, 0.16 mmol) συζεύχθηκε με την μονοπροστατευμένη διόλη (33 mg, 0.16 mmol) που παρασκευάσαμε με τη χρήση DCC (41 mg, 0.2 mmol), DMAP (13 mg, 0.11 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (1.5 ml). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση μία ημέρα και το προϊόν της αντίδρασης παραλήφθηκε καθαρό με χρωματογραφία στήλης. Σε δοκιμαστική αντίδραση που αφέθηκε δύο μέρες υπό ανάδευση, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός παραπροϊόντων και μικρότερη απόδοση ως προς το επιθυμητό προϊόν.

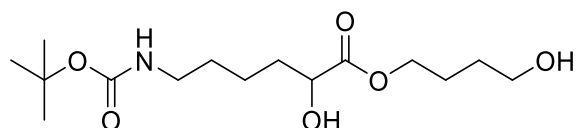
Άχρωμο λάδι (απόδοση 59%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (1H, br s, NH), 4.20 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, OCH), 4.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, OCH_2), 3.62 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, OCH_2), 3.13-3.02 (2H, m, NCH_2), 1.90-1.50 (10H, m, 5 x CH_2), 1.47-1.38 (11H, 3 x CH_3 και 1 x CH_2), 1.35-0.93 (16H, 4 x CH_3 και 2 x CH_2), 0.87 [9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.03 (6H, s, 2 x SiCH_3).

4-Υδροξυβουτύλο 6-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-((2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)οξυ)εξανοϊκός εστέρας (218)



Το υπόστρωμα από το προηγούμενο βήμα (92 mg, 0.2 mmol) αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα σε CH_2Cl_2 (2 mL) και TFA (0.06 mL, 1.00 mmol). Ακολουθεί συμπύκνωση και το μίγμα χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

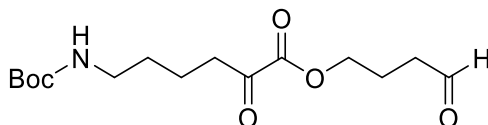
4-Υδροξυβουτύλο 6-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-υδροξυεξανοϊκός εστέρας (219)



Στη συνέχεια προστέθηκε οξικό οξύ (1.5 mL), ψευδάργυρος (65 mg, 2.18 mmol), THF (0.5 mL) και H_2O (0.5 mL) και το μίγμα θερμάνθηκε για μία ώρα στους 60 °C. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης και απομόνωση του υδρόξυ εστέρα.

Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 43% για δύο στάδια). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.23 (1H, br s, NH), 4.18-4.05 (3H, m, 1 x OCH και 1 x OCH_2), 3.73-3.58 (2H, m, OCH_2), 3.18-3.03 (2, m, NCH_2), 1.85-1.52 (5H, m, 1 x OH και 2 x CH_2), 1.48-1.19 (13H, m, 1 x $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ και 2 x CH_2).

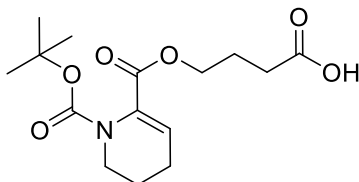
**4-Οξοβούτυλο 6-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-οξοεξανοϊκός
εστέρας (220)**



Το προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης (31 mg, 0.10 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ (1 mL) και προστίθεται το αντιδραστήριο Dess-Martin (51 mg, 0.12 mmol). Ύστερα από 2 ώρες η αντίδραση ολοκληρώνεται και το προϊόν της οξείδωσης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 6 : 4.

Άχρωμο λάδι (απόδοση 86%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.79 (0.45H, s, CHO), 9.76 (0.55H, s, CHO), 4.56 (0.45H, br s, NH), 4.47 (0.55H, br s, NH), 4.35-4.17 (2H, m, OCH₂), 3.45-3.02 (2H, m, NCH₂), 2.63-2.45 (2H, m, CH₂), 2.12-1.90 (2H, m, CH₂), 1.85-1.47 (6H, m, 3 x CH₂), 1.41 [9H, s, (CH₃)₃C].

**4-((1-(*tert*-Βουτοξυκαρβόνυλο)-1,4,5,6-τετραϋδροπυριдино-2-
καρβονυλο)οξυ)βουτανοϊκό οξύ (221)**



Το προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης (28 mg, 0.09 mmol) διαλύεται σε ^tBuOH (7 mL) και προστίθεται NaH₂PO₄ (18 mg, 0.15 mmol) και νερό (0.1 mL). Έπειτα προστίθεται 30% υδατικό διάλυμα H₂O₂ (0.02 mL, 0.18 mmol) και στη συνέχεια στάγδην διάλυμα NaClO₂ (20 mg, 0.18 mmol) σε νερό (1 mL) σε θερμοκρασία κάτω των 10 °C. Ύστερα από 2 ώρες προστίθεται Na₂SO₃ (1.1 mg, 0.01 mmol) και το μίγμα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος 5%. Στη συνέχεια προστίθενται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το προϊόν της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 2 : 8.

Κρυσταλλικό στερεό (απόδοση 59%). Σημείο τήξεως 128-131 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 6.12-5.93 (1H, m, =CH), 4.20 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, OCH₂), 3.62-3.53 (2H, m, NCH₂), 2.48 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂COOH), 2.28-2.17 (2H, m, CH₂CH=), 2.08-1.92 (1H, m, CHH), 2.08-1.92 (2H, m, 2 x CHH), 1.81-1.72 (1H, m, CHH), 1.42 [9H, s, (CH₃)₃C]. **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.5, 165.0, 154.8, 153.1, 132.8, 122.2, 81.5, 83.7, 43.3, 30.4, 29.7, 28.1, 23.7, 23.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₅H₂₂NO₆) απαιτεί *m/z* 312.1453, μετρήθηκε 312.1430.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Bs	Φαινυλοσουλφόνυλο ομάδα
Bz	Βενζόυλο ομάδα
DCC	<i>N,N</i> -Δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCM	Διχλωρομεθάνιο
DMAP	Διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
dr	Διαστεreoμερική περίσσεια
ee	Εναντιομερική περίσσεια
EtOAc	Διχλωρομεθάνιο
EtOH	Οξικός αιθυλεστέρας
ESI	Electron Spray Ionization
HOBt	Υδροξυβενζοτριαζόλιο
HRMS	High Performance Liquid Chromatography
mCBPA	3-Χλωροϋπεροξυβενζοϊκό οξύ
Ms	Μεθανοσουλφόνυλο ομάδα
MS	Mass Spectrometry
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PG	Protecting Group
TBDMS-Cl	<i>tert</i> -Βουτυλοδιμεθυλοσίλυλο χλωρίδιο
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Βουτανόλη
TFA	Τριφθοροοξικό οξύ
THF	Τετραϋδροφουράνιο
Ts	Τόζυλο ομάδα
WSCl	<i>N</i> -(3-Διμεθυλαμινοπροπυλο)- <i>N</i> -αιθυλοκαρβοδιιμίδιο

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, Dimethyl Sulfoxide-Trifluoroacetic Anhydride. New Reagent for Oxidation of Alcohols to Carbonyls, *J. Org. Chem.*, vol. 41, 1976, pp. 957–962.
2. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology; John Wiley and Sons, Wiley-Interscience: New York, 4th ed., vol. 23, 1997, pp. 524
3. J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charrette, Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to *N*-Activated Pyridines, *Chem. Rev.*, vol. 112, 2012, 2642-2713.
4. M. Schroder, Osmium Tetraoxide *cis* Hydroxylation of Unsaturated Substrates, *Chem. Rev.*, vol. 80, 1980, pp. 187-213.
5. S. Cicchi, F. Cardona, A. Brandi, M. Corsi, A. Goti, Oxidation of Hydroxylamines to Nitrones Catalyzed by (salen)Mn(III) Complexes. Enantioselective Synthesis of a Protected *cis*-Dihydroxypyrroline *N*-Oxide with Jacobsen Catalyst, *Tetrahedron Lett.*, vol. 40, 1999, pp. 1989-1992.]
6. S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Mardsen, P. Stephen, Tetrapropylammonium Perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$, TPAP: A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis, *Synthesis*, 1994, pp. 639-666.
7. S. Shambayani, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *N*-Oxide Promoted Pauson-Khand Cyclizations at Room Temperature, *Tetrahedron Lett.*, vol. 31, 1990, pp. 5289-5292.
8. T. Kaczmarek, R. Balicki, P. Nantka-Namirski, An Excellent Method for the Mild and Safe Oxidation Compounds and Tertiary Amines of *N*-Heteroaromatic, *Chem. Ber.*, vol. 125, 1992, pp. 1965-1966.
9. R. W. Murray, M. Singh, R. Jeyaraman, Dioxiranes. 20. Preparation and Properties of Some New Dioxiranes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 114, 1992, pp. 1346-1351.
10. W. W. Zajac, Jr., T. R. Walters, M. G. Darcy, Oxidation of Amines with 2-Sulfonyloxaziridines (Davis' Reagents), *J. Org. Chem.*, vol. 53, 1988, pp. 5856-5860.

11. K. Bergstad, J.-E. Backvall, Mild and Efficient Flavin-Catalyzed H₂O₂ Oxidation of Tertiary Amines to Amine *N*-Oxides, *J. Org. Chem.*, vol. 63, 1998, pp. 6650-6655.
12. O. A. Wong, Y. Shi, Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones and Iminium Salts, *Chem. Rev.*, vol. 108, 2008, pp. 3958-3987.
13. A. Wurtz, Sur l'Oxyde d'Ethylène, *Compt. Rend.*, vol. 48, 1859, pp. 101-105.
14. T. E. Lefort, Process for the Production of Ethylene Oxide, United States Patent 1998878, 1935.
15. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102, 1980, pp. 5974-5976.
16. E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, 1991, pp. 7063-7064.
17. H. Adolfsson, C. Coperet, J. P. Chiang, A. K. Yudin, Efficient Epoxidation of Alkenes with Aqueous Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium and 3-Cyanopyridine, *J. Org. Chem.*, vol. 65, 2000, pp. 8651-8658.
18. J.-L. Zhang, C.-M. Che, Dichlororuthenium(IV) Complex of meso-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin: Active and Robust Catalyst for Highly Selective Oxidation of Arenes, Unsaturated Steroids, and Electron-Deficient Alkenes by Using 2,6-Dichloropyridine *N*-Oxide, *Chem. Eur. J.*, vol. 11, 2005, pp. 3899-3914.
19. Y. Nakagawa, K. Kamata, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, Polyoxovanadometalate-Catalyzed Selective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, 2005, pp. 5136-5141.
20. A. U. Barlan, A. Basak, H. Yamamoto, Enantioselective Oxidation of Olefins Catalyzed by a Chiral Bishydroxamic Acid Complex of Molybdenum, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, 2006, pp. 5849-5852.

21. Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, Titanium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Non-Activated Olefins with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 46, 2007, pp. 4559-4561.
22. P. Liu, E. L.-M. Wong, A. W.-H. Yuen, C.-M. Che, Highly Efficient Alkene Epoxidation and Aziridination Catalyzed by Iron(II) Salt +4,4',4''-Trichloro-2,2':6',2''-terpyridine/4,4''-Dichloro-4'-O-PEG-OCH₃-2,2:6',2''-terpyridine, *Org. Lett.*, vol. 10, 2008, pp. 3275-3278.
23. K. Kamata, K. Sugahara, K. Yonehara, R. Ishimoto, N. Mizuno, Inside Cover: Efficient Epoxidation of Electron-Deficient Alkenes with Hydrogen Peroxide Catalyzed by $[\gamma\text{-PW}_{10}\text{O}_{38}\text{V}_2(\mu\text{-OH})_2]^{3-}$, *Chem. Eur. J.*, vol. 17, 2011, pp. 7549-7559.
24. N. Prileschajew, Oxydation Ungesättigter Verbindungen Mittels Organischer Superoxyde, *Berichte*, vol. 42, 1909, pp. 4811-4815.
25. R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate and Chiral Ketones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, pp. 155-156.
26. A. L. Baumstark, P. C. Vasquez, Epoxidation by Dimethyldioxirane: Electronic and Steric Effects, *J. Org. Chem.*, vol. 53, 1988, pp. 3437-3439.
27. Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *trans*-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, 1996, pp. 9806-9807.
28. D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheng, A C₂ Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, 1996, pp. 491-492.
29. S. E. Denmark, H. Matsunashi, Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, vol. 67, 2002, pp. 3479-3486.
30. C. P. Burke, Y. Shi, Enantioselective Epoxidation of Nonconjugated *cis*-Olefins by Chiral Dioxirane, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 5150-5153.

31. D. K. Romey, S. J. Miller, A Peptide-Embedded Trifluoromethyl Ketone Catalyst for Enantioselective Epoxidation, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 1138-1141.
32. G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, Aspartate-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, 2007, pp. 8710-8711.
33. R. Mello, A. Alcalde-Aragones, A. Olmos, M. E. Gonzalez-Nunez, G. Asensio, Epoxidation of Olefins with a Silica-Supported Peracid in Supercritical Carbon Dioxide under Flow Conditions, *J. Org. Chem.*, vol. 77, 2012, pp. 4706-4710.
34. A. Berkessel, J. Kramer, F. Mummy, J.-M. Neudorfl, R. Haag, Dendritic Fluoroalcohols as Catalysts for Alkene Epoxidation with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 739-743.
35. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone: An Organocatalyst for an Environmentally Friendly Epoxidation of Alkenes, *J. Org. Chem.*, vol. 79, 2014, pp. 4270-4276.
36. D. Limnios, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Organosilanes to Silanols, *ACS Catal.*, vol. 3, 2013, pp. 2239-2243.
37. M. Jeon, J. Han, J. Park, Catalytic Synthesis of Silanols from Hydrosilanes and Applications, *ACS Catal.*, vol. 2, 2012, pp. 1539-1549.
38. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone as an Organocatalyst for the Oxidation of Tertiary Amines and Azines to *N*-Oxides, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, 2014, pp. 559-563.
39. J. Meisenheimer, Über eine eigenartige Umlagerung des Methyl-allyl-anilin-*N*-oxyds, *Berichte*, vol. 52, 1919, pp. 1667-1677.
40. K. C. Majumdar, G. H. Jana, Further Rearrangement of Meisenheimer Products of Allyl Aryl Amine Oxides, *J. Org. Chem.*, vol. 62, 1997, pp. 1506-1508.
41. H. Bao, X. Qi, U. K. Tambar, Catalytic Enantioselective [2,3] Rearrangements of Amine *N*-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, 2011, pp. 1206-1208.

42. Y. Xie, M. Sun, H. Zhou, Q. Cao, K. Gao, C. Niu, H. Yang, Enantiospecific Total Synthesis of (+)-Tanikolide via a Key [2,3]-Meisenheimer Rearrangement with an Allylic Amine *N*-Oxide-Directed Epoxidation and a One-Pot Trichloroisocyanuric Acid *N*-Debenzylation and *N*-Chlorination, *J. Org. Chem.*, vol. 78, 2013, pp. 10251-10263.
43. T. Ikeda, O. Tsutumi, Optical Switching and Image Storage by Means of Azobenzene Liquid-Crystal Films, *Science*, vol. 268, 1995, pp. 1873-1875.
44. D. Campbell, L. R. Dix, P. Rostron, Liquid Crystalline Behaviour of some Azobenzene Dyes, *Dyes Pigm.*, vol. 29, 1995, pp. 77-83.
45. T. L. Gilchrist in Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming Eds, Pergamon: Oxford 1991, Vol. 7, pp. 735.
46. D. H. Rosenblatt, E. P. Burrows in The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives, S. Patai Ed, Wiley: Chichester 1982, pp. 1085.
47. S. B. Waghmode, S. M. Sabne, S. Sivasanker, Liquid Phase Oxidation of Amines to Azoxy Compounds over ETS-10 Molecular Sieves, *Green Chem.*, vol. 3, 2001, pp. 285-288.
48. B. T. Newbold, Oxidations of Substituted Azo- and Hydrazobenzenes with Peracetic Acid, *J. Org. Chem.*, vol. 27, 1962, pp. 3919-3923.
49. M. Nakata, S. Kawazoe, T. Tamai, K. Tatsuta, H. Ishiwata, Y. Takahashi, Y. Okono, T. Deushi, Regioselective Oxidation of β -Hydroxyazo Compounds to β -Hydroxyazoxy Compounds and its Application to Syntheses of Maniwamycins A and B, *Tetrahedron Lett*, vol. 34, 1993, pp. 6095-6098.
50. M. Busch, K. Schulz, Zur Katalytischen Reduktion von Nitroverbindungen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, vol. 62, 1929, pp. 1458-1456.
51. J. R. Hwu, A. R. Das, C. W. Yang, J.-J. Huang, M.-H. Hsu, 1,2-Eliminations in a Novel Reductive Coupling of Nitroarenes to Give Azoxy Arenes by Sodium Bis(trimethylsilyl)amide, *Org. Lett.*, vol. 7, 2015, pp. 3212-3214.

52. A. R. Becker, L. A. Sternson, General Catalyzed Condensation of Nitrosobenzene and Phenylhydroxylamine in Aqueous Solution, *J. Org. Chem.*, vol. 45, 1980, pp. 1708-1710.
53. R. Thorwirth, F. Bernhardt, A. Stolle, B. Ondruschka, J. Asghari, Switchable Selectivity during Oxidation of Anilines in a Ball Mill, *Chem. Eur. J.*, vol. 16, 2010, pp. 13236-13242.
54. D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, Nitroaliphatic Compounds-Ideal Intermediates in Organic Synthesis, vol. 33, 1979, p. 1.
55. N. Ono, The Nitro Group in Organic Synthesis, Wiley, VCH, New York, 2001.
56. Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation: Thieme 2005, vol. 37, p. 1304.
57. W. D. Emmons, The Oxidation of Amines with Peracetic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 79, 1957, pp. 5528-5530.
58. W. D. Emmons, Peroxytrifluoroacetic Acid. II. The Oxidation of Anilines to Nitrobenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 76, 1957, pp. 3470-3472.
59. R. W. Murray, H. Jeyaraman, L. Mohan, A New Synthesis of Nitro Compounds Using Dimethyldioxirane, *Tetrahedron Lett.*, vol. 27, 1986, pp. 2335-2336.
60. K. R. Reddy, C. U. Maheswari, M. Venkateshwar, M. L. Kantama, Selective Oxidation of Aromatic Amines to Nitro Derivatives using Potassium Iodide-*tert*-Butyl Hydroperoxide Catalytic System, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 351, 2009, pp. 93-96
61. W. G. Kim, J.-P. Kim, H. Koshino, K. Shin-Ya, H. Seto, I.-D. Yoo, Benzastatins E, F, and G: New Indoline Alkaloids with Neuronal Cell Protecting Activity from *Streptomyces Nitrosporeus*, *Tetrahedron*, vol. 53, 1997, pp. 4309-4315.
62. N. Gruenfeld, J. L. Stanton, A. M. Yuan, F. H. Ebetino, L. J. Browne, C. Gude, C. F. Huebner, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: 1-Glutarylindoline-2-Carboxylic Acid Derivatives, *J. Med. Chem.*, 1983, vol. 26, pp. 1277-1282.

63. P. H. Fuller, J.-W. Kim, S. R. Chemler, Copper Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aminooxygenation of Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, 2008, pp. 17638-17639.
64. M. T. Bovino, S. R. Chemler, Catalytic Enantioselective Alkene Aminohalogenation/Cyclization Involving Atom Transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, 2012, pp. 3923-3927.
65. R. Lira, J. P. Wolfe, Palladium-Catalyzed Synthesis of *N*-Aryl-2-benzylindolines via Tandem Arylation of 2-Allylaniline: Control of Selectivity through *in Situ* Catalyst Modification, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, 2004, pp. 13906-13907.
66. A. Correa, I. Tellitu, E. Dominguez, R. SanMartin, A Metal-Free Approach to the Synthesis of Indoline Derivatives by a Phenyliodine(III) Bis(trifluoroacetate)-Mediated Amidohydroxylation Reaction, *J. Org. Chem.*, vol. 71, 2006, pp. 8316-8319.
67. J. P. Wolfe, Palladium-Catalyzed Carboetherification and Carboamination Reactions of γ -Hydroxy- and γ -Aminoalkenes for the Synthesis of Tetrahydrofurans and Pyrrolidines, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, pp. 571-582.
68. M. C. Paderes, S. R. Chemler, Diastereoselective Pyrrolidine Synthesis via Copper Promoted Intramolecular Aminooxygenation of Alkenes: Formal Synthesis of (+)-Monomorphine, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 1915-1918.
69. T. J. Donohoe, G. H. Churchill, K. M. P. Wheelhouse, P. A. Glossop, Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines: Catalytic Oxidative Cyclizations Mediated by Osmium, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, 2006, pp. 8025-8028.
70. C. Welter, A. Dahnz, B. Brunner, S. Streiff, P. Dubon, G. Helmchen, Highly Enantioselective Syntheses of Heterocycles via Intramolecular Ir-Catalyzed Allylic Amination and Etherification, *Org. Lett.*, vol. 7, 2005, pp. 1239-1242.
71. C. Jing, D. Xing, L. Gao, J. Li, W. Hu, Divergent Synthesis of Multisubstituted Tetrahydrofurans and Pyrrolidines via Intramolecular Aldol-type Trapping of Onium Ylide Intermediates, *Chem. Eur. J.*, 2015, vol. 21, pp. 19202-19207.

72. C. V. Galliford, M. A. Beenen, S. T. Nguyen, K. A. Scheidt, Catalytic, Three-Component Assembly Reaction for the Synthesis of Pyrrolidines, *Org. Lett.*, vol. 5, 2003, pp. 3487-3490.
73. P. Mizar, A. Burrelli, E. Günther, M. Söftje, U. Farooq, T. Wirth, Organocatalytic Stereoselective Iodoamination of Alkenes, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, 2014, pp. 13113-13116.
74. C. J. Dutton, B. J. Banks, C. B. Cooper, "Polyether Ionophores," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 12, 1995, pp. 165-181.
75. V. Coothankandaswamy, Y. Liu, S.-C. Mao, J. B. Morgan, F. Mahdi, M. B. Jekabsons, D. G. Nagle, Y.-D. Zhou, The Alternative Medicine Pawpaw and Its Acetogenin Constituents Suppress Tumor Angiogenesis via the HIF-1/VEGF Pathway, *J. Nat. Prod.*, vol. 73, 2010, pp. 956-961.
76. D. C. Humber, K. R. Mulholland, R. J. Stoodley, C-Nucleosides. Part 1. Preparation of Tiazofurin and N-Substituted Tiazofurins from Benzyl (2',3',5'-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)penicillinate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, pp. 283-292.
77. E. Klein, W. Rojahn, Die Permanganatoxydation von 1,5-Dienverbindungen, *Tetrahedron*, vol. 21, 1965, pp. 2353-2358.
78. D. M. Walba, M. D. Wand, M. C. Wilkes, Stereochemistry of the Permanganate Oxidation of 1,5-Dienes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101, 1979, pp. 4396-4397.
79. J. E. Baldwin, M. J. Crossley, E.-M. M. Lehtonen, Stereospecificity of Oxidative Cycloaddition Reactions of 1,5-Dienes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, pp. 918-920.
80. M. Rueping, V. B. Phapale, Effective Synthesis of 2,5-Disubstituted Tetrahydrofurans from Glycerol by Catalytic Alkylation of Ketones, *Green Chem.*, vol. 14, 2012, pp. 55-57.
81. G. A. Phillips, C. Palmer, A. C. Stevens, M. L. Piotrowski, D. S. R. Dekruyf, B. L. Pagenkopf, Oxidative Cyclization of Tertiary Pentenol Derivatives Forming 2,5,5-Trisubstituted THF Rings and the Total Synthesis of Cyclocapetalline, *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, 2015, pp. 6052-6055.

82. T. J. Donohoe, O. Williams, G. H. Churchill, Hydride Shift Generated Oxonium Ions: Evidence for Mechanism and Intramolecular Trapping Experiments to Form *trans* THF Derivatives, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47, 2008, pp. 2869-2871.
83. K. Miura, A. Hosomi, Stereoselective Synthesis of Substituted Cyclic Ethers and Cyclization of Katsuki Vinylylsilanes, *Synlett*, 2003, pp.143-155.
84. M. Schroder, Osmium Tetraoxide *cis* Hydroxylation of Unsaturated Substrates Confirms, *Chem. Rev.*, vol. 80, 1980, pp. 187-213.
85. S. G. Hentges, K. B. Sharpless, Asymmetric Induction in the Reaction of Osmium Tetroxide with Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102, 1980, pp. 4263-4265.
86. J. Seayad, A. M. Seayad, C. L. Chai, Copper-Catalyzed Diacetoxylation of Olefins Using $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ as Oxidant, *Org. Lett.*, vol. 12, 2010, pp. 1412-1415.
87. T. Blaisbell, T. Caya, L. Zhang, A. Sanz-Marco, J. Morken, Hydroxyl-Directed Stereoselective Diboration of Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, 2014, pp. 9264-9267.
88. K. M. Jones, N. C. O. Tomkinson, Metal-Free Dihydroxylation of Alkenes Using Cyclobutane Malonoyl Peroxide, *J. Org. Chem.*, vol. 77, 2012, pp. 921-928.
89. S. Picon, M. Rawling, M. Campbell, N. C. O. Tomkinson, Alkene Dihydroxylation with Malonoyl Peroxides: Catalysis Using Fluorinated Alcohols, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 6250–6253.
90. A. G. Brook, D. M. Macrae, 1,4-Silyl Rearrangements of Siloxyalkenes to Siloxy-ketones during Peroxidation, *J. Organomet. Chem.*, vol. 77, 1974, pp. C19-C21.
91. A. Hassner, R. H. Reuss, H. W. Pinnick, Hydroxylation of Carbonyl Compounds via Silyl Enol Ethers, *J. Org. Chem.*, vol. 40, 1975, pp. 3427-3429.
92. G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, Peracid Oxidation of Trimethylsilyl Enol Ethers: a Facile α -Hydroxylation Procedure, *Tetrahedron Lett.*, vol. 49, 1974, pp. 4319-4322.

93. H. O. House, W. F. Gannon, Reaction of β -Diketones with Peracids, *J. Org. Chem.*, vol. 23, 1958, pp. 879-884.
94. R. D. Clark, C. H. Heathcock, Ozonation of Silylketenes, *Tetrahedron Lett.*, vol. 23, 1974, pp. 2027-2030.
95. G. M. Rubottom, J. M. Gruber, m-Chloroperbenzoic Acid Oxidation of 2-Trimethylsilyloxy-1,3-Dienes. Synthesis of α -Hydroxy and α -Acetoxy Enones, *J. Org. Chem.*, vol. 43, 1978, pp. 1599-1602.
96. F. A. Davis, A. C. Sheppard, Oxidation of Silyl Enol Ethers Using 2-Sulfonyloxaziridines; Synthesis of α -Siloxy Epoxides and α -Hydroxy Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, vol. 52, 1987, pp. 954-955.
97. Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, Highly Enantioselective Epoxidation of Enol Silyl Ethers and Esters, *Tetrahedron Lett.*, vol. 39, 1998, pp. 7819-7822.
98. W. Adam, R. T. Fell, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, Synthesis of Optically Active α -Hydroxy Ketones by Enantioselective Oxidation of Silyl Enol Ethers with a Fructose-Derived Dioxirane, *Tetrahedron*, vol. 9, 1998, pp. 397-401.
99. W. Adam, R. T. Fell, V. R. Stegmann, C. R. Saha-Möller, Synthesis of Optically Active α -Hydroxy Carbonyl Compounds by the Catalytic, Enantioselective Oxidation of Silyl Enol Ethers and Ketene Acetals with (Salen) Manganese (III) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, 1998, pp. 708-714.
100. W. C. Still, ($\pm$)-Periplanone-B. Total Synthesis and Structure of the Sex Excitant Pheromone of the American Cockroach, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101, 1979, pp. 2493-2495.
101. U. Schollkopf, B. Hupfeld, R. Gull, Simple Synthesis of 1-Amino-1-cyclopropanecarboxylic Acids from *tert*-Butyl Isocynoacetate and Epoxides; Synthesis of Alkyl 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine-4-carboxylates, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 25, 1986, pp. 754-755.
102. A. R. Katritzky, I. V. Shcherbakova, R. D. Tack, X. Q. Dai, Synthesis and Some Transformations of Substituted 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazines, *Tetrahedron*, vol. 49, 1993, pp. 3907-3918.

103. R. R. Schmidt, R. Machat, Geometry of the Transition State in Polar Cycloadditions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 9, 1970, pp. 311-312.
104. R. R. Schmidt, Polare 1.4-Cycloaddition, IX. Cycloaddition von Amidomethylium-Ionen an Doppelbindungs-Systeme. Reaktionsumfang und Reaktionsverlauf, *Chem. Ber.*, vol. 103, 1970, pp. 3242-3251.
105. C. Giordano, G. Ribaldone, G. Borsotti, 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazines from Olefins, *Synthesis*, 1971, pp. 92-95.
106. P. Garg, S. Chaudhary, M. D. Milton, Synthesis of 2-Aryl/Heteroaryloxazolines from Nitriles under Metal and Catalyst-Free Conditions and Evaluation of Their Antioxidant Activities, *J. Org. Chem.*, vol. 79, 2014, pp. 8668–8677.
107. S. Minakata, Y. Morino, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, Practical and Convenient Synthesis of *N*-Heterocycles: Stereoselective Cyclization of *N*-Alkenylamides with *t*-BuOI under Neutral Conditions, *Org. Lett.*, vol. 8, 2006, pp. 3335-3337.
108. G.-Q. Liu, C.-H. Yang, Y.-M. Li, Modular Preparation of 5-Halomethyl-2-oxazolines via PhI(OAc)₂-Promoted Intramolecular Halooxygenation of *N*-Allylcarboxamides, *J. Org. Chem.*, vol. 80, 2015, pp. 11339-11350.
109. Y. Ito, T. Matsuura, T. Saegusa, ZnCl₂ and CuCl Promoted Aldol Reactions of Isocyanoacetate with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Lett.*, vol. 26, 1985, pp. 5781-5784.
110. P. D. Morse, D. A. Nicewicz, Divergent Regioselectivity in Photoredox-Catalyzed Hydrofunctionalization Reactions of Unsaturated Amides and Thioamides, *Chem. Sci.*, vol. 6, 2015, pp. 270-274.
111. B. Soltanzadeh, A. Jaganathan, R. J. Staples, B. Borhan, Highly Stereoselective Intermolecular Haloetherification and Haloesterification of Allyl Amides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, 2015, pp. 9517-9522.
112. R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, On the Origin of High *E* Selectivity in the Wittig Reaction of Stabilized Ylides:

- Importance of Dipole-Dipole Interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, 2005, pp. 13468-13469.
113. P. Sharma, N. Kaur, S. Jain, D. Kishore, Amino-Claisen Rearrangement of *N*-Allyl Aryl Amines: A Versatile Precursor in the Palladium Catalyzed Hetroannulation to Indoles, *J. Curr. Chem. Pharm. Sc.*, vol. 3, 2013, pp. 80-89.
 114. E. A. Dennis, J. Cao, Y. H. Hsu, V. Magrioti, G. Kokotos, Phospholipase A₂ Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention, *Chem. Rev.*, vol. 111, 2011, pp. 6130-6185.
 115. D. A. Six, E. Barbayianni, V. Loukas, V. Constantinou-Kokotou, D. Hadjipavlou- Litina, D. Stephens, A. C. Wong, V. Magrioti, P. Moutevelis-Minakakis, S. Baker, E. A. Dennis, G. Kokotos, Structure-Activity Relationship of 2-Oxoamide Inhibition of Group IVA Cytosolic Phospholipase A₂ and Group V Secreted Phospholipase A₂, *J. Med. Chem.*, vol. 50, 2007, pp. 4222-4235.
 116. W.-Y. Ong, T. Farooqui, G. Kokotos, A. A. Farooqui, Synthetic and Natural Inhibitors of Phospholipases A₂: Their Importance for Understanding and Treatment of Neurological Disorders., *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 6, 2015, pp. 818-819.
 117. M. R. Angelastro, S. Mehdi, J. P. Burkhardt, N. P. Peet, P. J. Bey, Alpha-Diketone and Alpha-Keto Ester Derivatives of *N*-Protected Amino Acids and Peptides as Novel Inhibitors of Cysteine and Serine Proteinases, *J. Med. Chem.*, vol. 33, 1990, pp. 11-13.
 118. W. Yuan, C.-H. Wong, J. Z. Haeggstrom, A. Wetterholm, B. J. Samuelsson, Novel Tight-Binding Inhibitors of Leukotriene A₄ Hydrolase, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 114, 1992, pp. 6552- 6553.
 119. M. H. Gelb, J. P. Svaren, R. H. Abeles, Fluoro Ketone Inhibitors of Hydrolytic Enzymes, *Biochemistry*, vol. 24, 1985, pp. 1813-1817.
 120. X. Zhao, D. Liu, H. Guo, Y. Liu, W. Zhang, C–N Bond Cleavage of Allylic Amines via Hydrogen Bond Activation with Alcohol Solvents in Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Carbonyl Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, 2011, pp. 19354-19357.

121. H. Kinoshita, H. Shinokubo, K. Oshima, Water Enables Direct Use of Allyl Alcohol for Tsuji–Trost Reaction without Activators, *Org. Lett.*, vol. 6, 2004, pp. 4085-4088.
122. X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, Gold-Catalyzed Intermolecular Markovnikov Hydroamination of Allenes with Secondary Amines, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 3166-3169.
123. V. W. Dietrich, K. Schulze, M. Muhlstadt, Zur Einwirkung starker Basen auf quartäre Methallyl-ammoniumverbindungen. III. Die Basen-initiierte Umlagerung von Methyl-dialkyl- und Trialkyl-methallyl-ammoniumsalzen, *J. Prakt. Chem.*, 1976, 318, 1008-1018.
124. S. Sawadjoon, J. S. M. Samec, An Atom Efficient Route to *N*-Aryl and *N*-Alkyl Pyrrolines by Transition Metal Catalysis, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 9, 2011, pp. 2548-2554.
125. Y. Xie, J. Hu, Y. Wang, C. Xia, H. Huang, Palladium-Catalyzed Vinylation of Aminals with Simple Alkenes: A New Strategy To Construct Allylamines, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, 2012, pp. 20613-20616.
126. B. R. Vaddula, A. Saha, R. S. Varma, J. Leazer, Tsuji–Trost *N*-Allylation with Allylic Acetates by Using a Cellulose–Palladium Catalyst, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, pp. 6707-6709.
127. Y. Shen, Y. Zhou, Palladium-Catalyzed Conversion of Aldehydes to Alkenes in the Presence of Tri-*n*-Butylphosphine, *Tetrahedron Lett.*, vol. 32, 1991, pp. 513-514.
128. Y. Huang, M. Fañanás-Mastral, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, A Novel Catalytic Asymmetric Route towards Skipped Dienes with a Methyl Substituted Central Stereogenic Carbon, *Chem. Commun.*, vol. 49, 2013, pp. 3309-3311.
129. N. Vicart, G.-S. Saboukoulou, Y. Ramondenc, G. Plé, Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Functional Organozinc Reagents with (2*E*,4*E*)- and (2*E*,4*Z*)-5-Bromopenta-2,4-dienals: Easy Access to Functional Conjugated Dienic Aldehydes, *Synth. Commun.*, vol. 33, 2003, pp. 1509-1521.

130. P. Odorisio, J. Babiarz, R. Meuwly, W. Rutsch, *N*-Alkenyl Substituted Amine-*N*-oxide Stabilizers, Unites States Patent 5045583 A1, 1991.
131. H. Bao, X. Qi, U. K. Tambar, Catalytic Enantioselective [2,3]-Rearrangements of Amine *N*-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, 2011, 133, 1206–1208.
132. J. Meisenheimer, H. Greeske, A. Willmersdorf, Über das Verhalten von Allyl- und Benzyl-aminoxyden gegen Natronlauge, *Chem. Ber.*, vol. 55, 1922, pp. 513-522.
133. W. R. Martínez, G. C. G. Militão, T. G. da Silva, R. O. Silva, P. H. Menezes, Synthesis of Novel [3,1]-Benzothiazepines and [3,1]-Benzoxazepines Derivatives with Antitumoral Activity, *RSC Adv.*, vol. 4, 2014, pp. 14715-14718.
134. F. Brucelle, P. Renaud, Synthesis of Indolines, Indoles and Benzopyrrolizidinones from Simple Aryl Azides, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 3048-3051.
135. K. Chanda, S. Rej, S.-Y. Liu, M. H. Huang, Facet-Dependent Catalytic Activity of Palladium Nanocrystals in Tsuji–Trost Allylic Amination Reactions with Product Selectivity, *ChemCatChem*, vol. 7, 2015, pp. 1813-1817.
136. K.-T. Yip, M. Yang, K.-L. Law, N.-Y. Zhu, D. Yang, Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Oxidative Tandem Cyclization Reactions. Synthesis of Indolines through C–N and C–C Bond Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, 2006, pp. 3130-3131.
137. F. C. Sequeira, M. T. Bovino, A. J. Chipre, S. R. Chemler, Multigram Synthesis of a Chiral Substituted Indoline Via Copper-Catalyzed Alkene Aminooxygenation, *Synthesis*, vol. 44, 2012, pp. 1481-1484.
138. B. W. Turnpenny, S. R. Chemler, Copper-Catalyzed Alkene Diamination: Synthesis of Chiral 2-Aminomethyl Indolines and Pyrrolidines, *Chem Sci.*, vol. 5, 2014, pp. 1786-1793.
139. M.T. Bovino, S. R. Chemler, Catalytic Enantioselective Alkene Aminohalogenation/Cyclization Involving Atom Transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, 2012, pp. 3923-3927.

140. F. E. Michael, P. A. Sibbald, B. M. Cochran, Palladium-Catalyzed Intramolecular Chloroamination of Alkenes, *Org. Lett.*, vol. 10, 2008, pp. 793-796.
141. K. M. B. Gross, Y. M. Jun, P. Beak, Asymmetric Deprotonations: Lithiation of *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indoline with *sec*-Butyllithium/(-)-Sparteine, *J. Org. Chem.*, vol. 62, 1997, pp. 7679-7689.
142. T. Maji, J. A. Tunge, Catalytic α -Monoallylation of Aryl Acetonitriles, *Org. Lett.*, vol. 16, 2014, pp 5072–5075.
143. Z. Liu, J. F. Hartwig, Mild, Rhodium-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Unactivated Terminal and Internal Olefins with Primary and Secondary Amines, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, 2008, pp. 1570-1571.
144. F. D. Therkelsen, A.-L. L. Hansen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, Multiple Pathways in the Synthesis of New Annelated Analogues of 6-Benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (Emivirine), *Org. Biomol. Chem.*, vol. 1, 2003, pp. 2908-2918.
145. A. K. Mandal, S. W. Mahajan, Boron Trifluoride Etherate/Halide Ion, a Novel Reagent, *Tetrahedron Lett.*, vol. 26, 1985, pp. 3863-3866.
146. S. Nicolai, J. Waser, Pd(0)-Catalyzed Oxy- and Aminoalkynylation of Olefins for the Synthesis of Tetrahydrofurans and Pyrrolidines, *Org. Lett.*, vol. 13, 2011, pp. 6324-6327.
147. K. Itami, K. Mitsudo, J.-I. Yoshida, Directed Intermolecular Carbomagnesation across Vinylsilanes: 2-PyMe₂Si Group as a Removable Directing Group, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40, 2001, pp. 2337-2339.
148. T. Voelker, H. Xia, K. Fandrick, R. Johnson, A. Janowsky, J. R. Cashman, 2,5-Disubstituted Tetrahydrofurans as Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 17, 2009, pp. 2047-2068.
149. A. S.-Y. Lee, K.-W. Tsao, Y.-T. Chang, S.-F. Chu, A Facile Method for Synthesis of 5-Hydroxypentene via Sonochemical Barbier Reaction, *J. Chin. Chem. Soc.*, vol. 54, 2007, pp. 519-524.

150. J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Spehar, I. Svoboda, H. Fuess, A Radical Version of the Bromo- and the Iodocyclization of Bis(homoallylic) Alcohols-The Synthesis of Halogenated Tetrahydrofurans by Stereoselective Alkoxy Radical Ring Closures, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, pp. 4033-4052.
151. M. Hellal, F. C. Falk, E. Wolf, M. Dryzhakov, J. Moran, Breaking the Dichotomy of Reactivity vs. Chemoselectivity in Catalytic S_N1 Reactions of Alcohols, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, 2014, pp. 5990-5994.
152. G. J. Dugas, Y.-H. Lam, K. N. Houk, I. J. Krauss, Boron Carboxylate Catalysis of Homoallylboration, *J. Org. Chem.*, vol. 79, 2014, pp. 4277-4284.
153. K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, A. Hosomi, Acid-Catalyzed Cyclization of Vinylsilanes Bearing a Hydroxy Group: A New Method for Stereoselective Synthesis of Disubstituted Tetrahydrofurans, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, 2000, pp. 11348-11357.
154. T. Nishiyama, J. F. Woodhall, E. N. Lawson, W. Kitching, Synthesis of Exogonic Acid and Related Compounds, *J. Org. Chem.*, vol. 54, 1989, pp. 2183-2189.
155. C. Palmer, N. A. Morra, A. C. Stevens, B. Bajtos, B. P. Machin, B. L. Pagenkopf, Increased Yields and Simplified Purification with a Second-Generation Cobalt Catalyst for the Oxidative Formation of *trans*-THF Rings, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 5614-5617.
156. F. M. A. Geilen, T. von Stein, B. Engendahl, S. Winterle, M. A. Liauw, J. Klankermayer, W. Leitner, Highly Selective Decarbonylation of 5-(Hydroxymethyl)furfural in the Presence of Compressed Carbon Dioxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 6831-6834.
157. W. F. Bailey, J. D. Fair, Intramolecular Carbolithiation Cascades as a Route to a Highly Strained Carbocyclic Framework: Competition Between 5-*exo-trig* Ring Closure and Proton Transfer, *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 9, 2013, pp. 537-543.
158. J. C. R. Freitas, C. K. De Oliveira, E. C. Cunha, I. Malvestiti, S. Alves Jr., R. L. Longo, P. H. Menezes, Allylation of Aldehydes with

- Potassium Allyltrifluoroborate Catalyzed by Lanthanide-Based Metal-Organic Framework, *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, 2013, pp. 1558-1561.
159. X. Fan, H.-B. Zhu, H. Lv, K. Guo, Y.-H. Guan, X.-M. Cui, B. An, Y.-L.g Pu, Assembly of Homoallylamine Derivatives Through Iron-Catalyzed Three-Component Sulfonamidoallylation Reaction, *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 29, 2015, pp. 588-592.
 160. M. P. Gamedze, R. B. Maseko, F. Chigondo, C. M. Nkambule, Serendipitous Synthesis of 3-Hydroxy Tetrahydrofurans from Tin Catalyzed Sulfonylation of Acyclic 1,2,4-Triols, *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, 2012, pp. 5929-5932.
 161. Y. Gaomi, Oxidation of 2,7-Dioxabicyclo[2,2,1]heptanes with *m*-Chloroperbenzoic Acid. 2,7,8-Trioxabicyclo[3,2,1]octanes, *J. Chem. Soc. C: Organic*, 1968, pp. 2934-2941.
 162. C. V. Ramana, N. Raghupathi, M. K. Gurjara, M. S. Chorrghade, A Carbohydrate-Based Approach for the Total Synthesis of Strictifolione, *Tetrahedron Lett.*, vol. 46, 2005, pp. 4073-4075.
 163. M. P. Gamedze, C. M. Nkambule, Dibutyltin Oxide Mediated Diastereoselective Cyclodehydration/sulfonylation of 1,2,4-Triols, *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, 2015, pp. 1825-1829.
 164. S. Samanta, V. Pappula, M. Dindaa, S. Adimurthy, Transition Metal-Free Oxidative Esterification of Benzylic Alcohols in Aqueous Medium, *Org. Biomol. Chem*, vol. 12, 2014, pp. 9453-9456.
 165. Y. Tachi, W.-M. Dai, K. Tanabe, S. Nishimoto, Synthesis and DNA Cleavage Reaction Characteristics of Eneidyne Prodrugs Activated via an Allylic Rearrangement by Base or UV Irradiation, *Bioorg. Med. Chem.*, vol.14, 2006, pp. 3199-3209.
 166. E. A. Mercier, C. D. Smith, M. Parvez, T. G. Back, Cyclic Seleninate Esters as Catalysts for the Oxidation of Sulfides to Sulfoxides, Epoxidation of Alkenes, and Conversion of Enamines to α -Hydroxyketones, *J. Org. Chem.*, vol. 77, 2012, pp. 3508-3517.
 167. R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton, Catalytic Phosphorus(V)-Mediated Nucleophilic Substitution Reactions: Development of a Catalytic Appel Reaction, *J. Org. Chem.*, vol. 76, 2011, pp. 6749-6767.

168. M. Rueping, C. Vila, U. Uria, Direct Catalytic Azidation of Allylic Alcohols, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 768-771.
169. S. N. Maiti, M. P. Singh, R. G. Micetich, Facile Conversion of Azides to Amines, *Tetrahedron Lett.*, vol 27, 1986, pp.1423-1424.
170. Y.Wen, B. Zhao, Y. Shi, Cu(I)-Catalyzed Diamination of Disubstituted Terminal Olefins: An Approach to Potent NK1 Antagonist, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 2365-2368.
171. A. Jaganathan, A. Garzan, D. C. Whitehead, R. J. Staples, B. Borhan, A Catalytic Asymmetric Chlorocyclization of Unsaturated Amides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, 2011, pp. 2593-2596.