



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

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
"ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ"**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ  
Ανάπτυξη Μεθοδολογιών Κατάλυσης Φιλικών προς  
το Περιβάλλον**

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ ΙΕΡΑΣΙΑ  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2015**



**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

Ανάπτυξη Μεθοδολογιών Κατάλυσης Φιλικών προς το Περιβάλλον

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ ΙΕΡΑΣΙΑ**

**A.M.:** 131509

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

Κόκοτος Χριστόφορος, Λέκτορας Καθηγητής ΕΚΠΑ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

Κόκοτος Γεώργιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κόκοτος Χριστόφορος, Λέκτορας Καθηγητής ΕΚΠΑ

Βασιλείου Σταματία, Λέκτορας Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 22/09/2015



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί έναν καινούριο και ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα κατάλυσης, ο οποίος έχει καθιερωθεί ως μία από τις σημαντικότερες μεθοδολογίες για ασύμμετρη και μη ασύμμετρη σύνθεση στην Οργανική Χημεία. Μία μεγάλη ποικιλία ασύμμετρων οργανικών αντιδράσεων έχουν επιτευχθεί με τη χρήση μικρών οργανικών μορίων. Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής παρουσιάζεται εισαγωγή στην οργανοκατάλυση, στο δεύτερο κεφάλαιο βιβλιογραφικές μελέτες που αφορούν την ανάπτυξη οργανοκαταλυτών για εφαρμογή τους στην αλδολική αντίδραση, ενώ στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια ανασκόπηση της οργανοκαταλυτικής οξειδωτικής μεθόδου που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο του ΕΚΠΑ και μια βιβλιογραφική αναφορά σε οξειδωτικές μεθόδους για την σύνθεση ισοξαζολινών.

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται:

- Ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων πεπτιδίων που βασίζονται στην προλίνη και το ασπαρτικό οξύ, καθώς και η μελέτη δράσης αυτών σε ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις τόσο σε οργανικό όσο και σε υδατικό περιβάλλον.
- Η σύνθεση ισοξαζολινών από οξείδωση αλλυλο-οξιμών. Για την σύνθεσή τους εφαρμόστηκε ένα εύχρηστο και φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό πρωτόκολλο που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ. Ως οξειδωτικό χρησιμοποιείται  $H_2O_2$  και ως καταλύτης-ενεργοποιητής η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Οργανοκατάλυση

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Οργανοκατάλυση, πεπτιδίο, αλδολική αντίδραση, πράσινη χημεία, οξείδωση, ισοξαζολίνες.

## ABSTRACT

Organocatalysis constitutes a new and fast moving catalysis' field, which has been consolidated as one of the most important methodologies for synthesis in Organic Chemistry. A variety of asymmetric organic reactions have been achieved utilizing small organic molecules as catalysts. The first chapter of this thesis presents an introduction to organocatalysis, the second chapter refers to a literature report on organocatalysts' synthesis and application in asymmetric aldol reactions and the third chapter presents a review in the organocatalytic oxidation method, which was developed in our laboratory, and refers to a literature report on oxidation methods for the synthesis of isoxazolines.

In the thesis, we present:

- The design and the synthesis of new peptides based on proline and aspartic acid along with the study of their catalytic activity in asymmetric aldol reactions in organic or aqueous environment.
- The study of the novel organocatalytic oxidation protocol which has developed in our laboratory. Utilizing 2,2,2-trifluoromethylacetophenone as catalyst and hydrogen peroxide as oxidant, we successfully demonstrate the oxidation of allyloximes to isoxazolines.

**SUBJECT AREA:** Organocatalysis

**KEYWORDS:** Organocatalysis, peptide, aldol reaction, green chemistry, oxidation, isoxazolines.



**Στην οικογένειά μου.**



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Χριστόφορο Κόκοτο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την ανάθεση του θέματος, για το αμείωτο ενδιαφέρον του και βοήθειά του κατά την εκτέλεση του πειραματικού μέρους όσο και κατά την συγγραφή της διατριβής.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής Καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο και Λέκτορα κ. Σταματία Βασιλείου για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις του για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στους μεταπτυχιακούς φοιτητές Μπίστιχα Κατερίνα, Καπλανέρη Νίκο, Κουτουλογένη Γιώργο, Βουτυρίτσα Έρρικα και Ραφτοπούλου Μαριάννα, στους υποψήφιους διδάκτορες Θεοδώρου Αλέξη και Παπαδόπουλο Γιώργο, καθώς και στον μεταδιδάκτορα Λημιό Δημήτρη. Ένα ξεχωριστό ευχαριστώ στην προπτυχιακή φοιτήτρια και φίλη, Ιοκάστη, καθώς και σε δύο παλαιότερα μέλη που με βοήθησαν πολύ, την Μαρίνα και τον Ντίνο. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας που με την βοήθεια και την καθοδήγησή τους έφερα εις πέρας την παρούσα εργασία.

Ευχαριστώ ολόψυχα τους γονείς και τις αδελφές μου που χωρίς την στήριξη και την αγάπη τους δεν θα τα είχα καταφέρει.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	21
<b>1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ</b> .....	<b>22</b>
1.1 Γενική εισαγωγή για την Οργανοκατάλυση .....	22
1.2 Ιστορική αναδρομή .....	23
1.3 Πλεονεκτήματα Οργανοκατάλυσης .....	24
1.4 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης βάσει μηχανισμού ενεργοποίησης .....	25
<b>2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΛΔΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ</b> .....	<b>31</b>
2.1 Εισαγωγή.....	31
2.2 Ιστορική αναδρομή .....	31
<b>3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ</b> .....	<b>41</b>
3.1 Εισαγωγή.....	41
3.2 Εποξείδωση αλκενίων .....	41
3.3 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξείδωσης.....	50
3.4 Οξείδωση αλλυλο-οξιμών σε υποκατεστημένες ισοξαζολίνες.....	56
<b>4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ</b> .....	<b>60</b>
<b>5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΝΕΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΤΟΥΣ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ</b> .....	<b>62</b>
5.1 Πορεία για την σύνθεση των καταλυτών .....	62
5.1.1 Καταλύτης H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu .....	62
5.1.2 Καταλύτης H-Pro-Gly-NHBn.....	66
5.1.3 Καταλύτες H-Pro-Gly-R .....	70
5.1.4 Καταλύτες-πεπτιδία του ασπαρτικού οξέος .....	74

5.2	Ταυτοποίηση καταλυτών-πεπτιδίων .....	79
5.3	Μελέτη της καταλυτικής δραστικότητας των οργανοκαταλυτών .....	83
5.3.1	Οργανοκαταλύτες με βάση το αμινοξύ προλίνη.....	83
5.3.2	Οργανοκαταλύτες με βάση το ασπαρτικό οξύ .....	93
5.4	Αποτίμηση χρωματογραφημάτων εναντιοεκλεκτικών προϊόντων αντιδράσεων.....	95
5.5	Τελικά συμπεράσματα .....	97
<b>6.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΜΕΛΕΤΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΑΛΛΥΛΟ-ΟΞΙΜΩΝ ΠΡΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΙΣΟΞΑΖΟΛΙΝΩΝ .....</b>	<b>98</b>
6.1	Πειραματικά δεδομένα για την Οργανοκαταλυτική οξείδωση .....	98
6.1.1	Ρετροσυνθετική πορεία για την σύνθεση αλλυλο-οξιμών .....	98
6.2	Μελέτη για την Οργανοκαταλυτική οξείδωση των αλλυλο-οξιμών.....	100
6.3	Συμπεράσματα για την Οργανοκαταλυτική οξείδωση .....	105
<b>7.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ .....</b>	<b>106</b>
7.1	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για την μελέτη της αλδολικής αντίδρασης .....	109
7.1.1	Σύνθεση Οργανοκαταλυτών αλδολικής αντίδρασης .....	109
7.1.2	Χαρακτηρισμοί των προϊόντων της αλδολικής αντίδρασης.....	130
7.2	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για την μελέτη του οξειδωτικού μετασχηματισμού.....	151
7.2.1	Σύνθεση αλλυλο-οξιμών (υποστρώματα οξειδωτικού μετασχηματισμού) .....	151
7.2.2	Χαρακτηρισμοί των προϊόντων οξειδωτικού μετασχηματισμού .....	162
	<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ .....</b>	<b>168</b>



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1 Δημοσιεύσεις στον τομέα της Οργανοκατάλυσης .....	22
Σχήμα 1.2 Αντίδραση Hajos (προς τα αριστερά) και Wiechert (προς τα δεξιά). Αλδολική αντίδραση με χρήση προλίνης.....	23
Σχήμα 1.3 Εναντιοεκλεκτική αλδολική αντίδραση με καταλύτη προλίνη .....	24
Σχήμα 1.4 Αντίδραση Diels-Alder με καταλυτή ιμιδαζολιδιόνη .....	24
Σχήμα 1.5 Βασικοί τρόποι ενεργοποίησης και οι «πρωτεργάτες» τους.....	25
Σχήμα 1.6 Καταλυτικός κύκλος με μηχανισμό μέσω εναμίνης .....	26
Σχήμα 2.1 Σύνθεση φερομόνης με καταλύτη προλίνη.....	32
Σχήμα 2.2 Αλδολική αντίδραση από τον Cordona με καταλύτη προλίνη.....	32
Σχήμα 2.3 Αλδολική αντίδραση από τους Zhao-Samanta.....	32
Σχήμα 2.4 Πεπτιδίο ως καταλύτης με <i>N</i> -τελική δευτεροταγή αμίνη και <i>C</i> -τελικό ελεύθερο καρβοξύλιο .....	33
Σχήμα 2.5 Αλδολική αντίδραση με χρήση πεπτιδίου ως καταλύτη.....	33
Σχήμα 2.6 Καταλύτες του Gong .....	34
Σχήμα 2.7 Αντίδραση με διπεπτιδίο H-Leu-His-OH .....	35
Σχήμα 2.8 Αλδολική αντίδραση κυκλικών κετονών και αλδεύδων με καταλύτη διπεπτιδία .....	35
Σχήμα 2.9 Αντίδραση με καταλύτη διπεπτιδίο της βαλίνης .....	35
Σχήμα 2.10 Ασύμμετρη αλδολική αντίδραση υδροξυακετόνης με αλδεύδες .....	36
Σχήμα 2.11 Πρόσφατοι καταλύτες με πρώτο αμινοξύ την προλίνη.....	36
Σχήμα 2.12 Καταλύτες από το Εργαστήριο του ΕΚΠΑ.....	37
Σχήμα 2.13 Πρώτη προσπάθεια αλδολικής αντίδρασης σε νερό .....	38
Σχήμα 2.14 Αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Jiang .....	38
Σχήμα 2.15 Αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Barbas.....	39
Σχήμα 2.16 Αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Hayashi.....	39

Σχήμα 2.17 Αλδολική αντίδραση από τον Wang.....	40
Σχήμα 3.1 Παρασκευή αιθυλενοξειδίου κατά Wurtz .....	42
Σχήμα 3.2 Καταλυτική οξείδωση αιθυλενίου κατά Lefort.....	42
Σχήμα 3.3 Ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών .....	42
Σχήμα 3.4 Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου Mn .....	43
Σχήμα 3.5 Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων για ασύμμετρη εποξειδωση.....	44
Σχήμα 3.6 Μηχανισμός εποξειδωσης με m-CBPA (υπεροξύ).....	45
Σχήμα 3.7 Διοξιράνια ως καταλύτες εποξειδωσης .....	46
Σχήμα 3.8 Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξειδωση αλκενίων .....	47
Σχήμα 3.9 Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτη για εποξειδωση αλκενίων .....	47
Σχήμα 3.10 Εποξειδωση ολεφινών με χρήση υπεροξέων ακινητοποιημένων σε στερεά φάση .....	48
Σχήμα 3.11 Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών.....	48
Σχήμα 3.12 Μέθοδος εποξειδωσης ολεφινών βάσει της μελέτης του Εργαστηρίου μας .....	49
Σχήμα 3.13 Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξειδωσης .....	50
Σχήμα 3.14 Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο- ακετοφαινόνη .....	51
Σχήμα 3.15 Οξείδωση οργανοσιλανίων προς σχηματισμό σιλανολών .....	52
Σχήμα 3.16 N-οξείδια σε προϊόντα καθημερινής χρήσης .....	53
Σχήμα 3.17 Φάρμακα που βασίζονται σε N-οξείδια .....	53
Σχήμα 3.18 Οξείδωση τριτοταγών αμινών/αζινών προς N-οξείδια.....	54
Σχήμα 3.19 Σύνθεση O-αλλυλοϋδροξυλαμινών με οξειδωτικό βήμα .....	54
Σχήμα 3.20 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως οξειδωτικό για οξειδωτικές συζεύξεις.....	55
Σχήμα 3.21 Οξείδωση αλλυλο-οξιμών με χρήση παλλαδίου.....	56

Σχήμα 3.22 Οξειδωση αλλυλο-οξιμών με παλλάδιο και $\text{CuCl}_2$ .....	56
Σχήμα 3.23 Οξειδωση αλλυλο-οξιμών με χρήση αντιδραστηρίου Togni και χαλκού .....	57
Σχήμα 3.24 Σύνθεση ισοξαζολινών με χρήση αζιδίου.....	57
Σχήμα 3.25 Οξειδωση αλλυλο-οξιμών με σύμπλοκο κοβαλτίου.....	57
Σχήμα 3.26 Ριζική σύνθεση ισοξαζολινών και κυκλικών νιτρονών από τον Liu.....	58
Σχήμα 3.27 Ριζική σύνθεση με χρήση TBN.....	58
Σχήμα 3.28 Σύνθεση ισοξαζολινών από σιλυλο-νιτροεστέρες .....	59
Σχήμα 4.1 Βασική μελέτη σύνθεσης οργανοκαταλυτών για την αλδολική αντίδραση .....	61
Σχήμα 4.2 Αντίδραση σύνθεσης ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες.....	61
Σχήμα 5.1 Πεπτιδίο-καταλύτης $\text{H-Pro-Gly-O}^t\text{Bu}$ .....	62
Σχήμα 5.2 Ρετροσυνθετική πορεία για το πεπτιδίο $\text{H-Pro-Gly-O}^t\text{Bu}$ .....	62
Σχήμα 5.3 Αντίδραση σύζευξης $\text{Z-Pro-OH}$ με $\text{H-Gly-O}^t\text{Bu}$ .....	63
Σχήμα 5.4 Γενικός μηχανισμός σύζευξης αμινοξέων .....	64
Σχήμα 5.5 Αντίδραση υδρογόνωσης του διπεπτιδίου $\text{H-Pro-Gly-O}^t\text{Bu}$ .....	65
Σχήμα 5.6 Πεπτιδίο-καταλύτης $\text{H-Pro-Gly-NHBn}$ .....	66
Σχήμα 5.7 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης του πεπτιδίου $\text{H-Pro-Gly-NHBn}$ .....	66
Σχήμα 5.8 Αντίδραση σύζευξης αμινοξέος $\text{Boc-Pro-OH}$ με $\text{H-Gly-OMe}$ .....	67
Σχήμα 5.9 Αντίδραση βασικής υδρόλυσης καρβοξυλομάδας πεπτιδίου .....	68
Σχήμα 5.10 Μηχανισμός της βασικής υδρόλυσης εστέρων (σαπωνοποίηση) .....	68
Σχήμα 5.11 Αντίδραση σύζευξης πεπτιδίου $\text{Boc-Pro-Gly-OH}$ με βενζυλαμίνη.....	69
Σχήμα 5.12 Απομάκρυνση της $\text{Boc}$ -προστατευτικής ομάδας.....	69
Σχήμα 5.13 Πεπτιδία-καταλύτες της μορφής $\text{H-Pro-Gly-R}$ .....	70
Σχήμα 5.14 Ρετροσυνθετική πορεία για καταλύτες $\text{H-Pro-Gly-R}$ .....	70
Σχήμα 5.15 Σύζευξη $\text{Boc}$ -γλυκίνης με ανιλίνη ή παράγωγο αυτής .....	71

Σχήμα 5.16 Αποπροστασία του Boc προστατευμένου παραγώγου της γλυκίνης.....	72
Σχήμα 5.17 Σύζευξη του παραγώγου γλυκίνης με την Cbz-Pro-OH .....	72
Σχήμα 5.18 Αντίδραση υδρογόνωσης για παραλαβή τελικών καταλυτών.....	73
Σχήμα 5.19 Πεπτίδια με βάση το ασπαρτικό οξύ που δρουν ως καταλύτες.....	74
Σχήμα 5.20 Ρετροσυνθετική πορεία για την σύνθεση δι- και τρι-πεπτιδίων ασπαρτικού οξέος.....	75
Σχήμα 5.21 Αντίδραση σύζευξης αμινοξέων ασπαρτικού οξέος.....	76
Σχήμα 5.22 Αντίδραση υδρογόνωσης για παραλαβή καταλυτών ασπαρτικού οξέος.....	77
Σχήμα 5.23 Τελικές αποδόσεις καταλυτών με βάση το ασπαρτικό οξύ.....	78
Σχήμα 5.24 Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu.....	79
Σχήμα 5.25 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu.....	80
Σχήμα 5.26 Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-NHBn.....	81
Σχήμα 5.27 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-NHBn.....	82
Σχήμα 5.28 Αντίδραση όπου έδρασαν οι καταλύτες .....	83
Σχήμα 5.29 Πιθανός καταλυτικός κύκλος δράσης του καταλύτη H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu.....	85
Σχήμα 5.30 Πιθανή ενδιάμεση μεταβατική κατάσταση για τον καταλύτη H-Pro-Gly-NHBn.....	86
Σχήμα 5.31 Χρωματογραφήματα HPLC προϊόντος αλδολικής αντίδρασης .....	96
Σχήμα 6.1 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης αλλυλο-οξιμών.....	98
Σχήμα 6.2 Αντίδραση αλδεΐδης προς σχηματισμό αλλυλο-αλκοόλης .....	99
Σχήμα 6.3 Οξειδωση αλκοόλης προς κετόνη με αντιδραστήριο Jones .....	99
Σχήμα 6.4 Σύνθεση αλλυλο-οξίμης από την αντίστοιχη κετόνη.....	99
Σχήμα 6.5 Προϊόντα ισοξαζολινών από οργανοκαταλυτική οξειδωση.....	102
Σχήμα 6.6 Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης ισοξαζολινών.....	103







## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1 Οι 3 βασικοί τρόποι κατάλυσης και οι αντιδράσεις εφαρμογής.....	28
Πίνακας 5.1 Αποτελέσματα καταλυτών προλίνης στην αλδολική αντίδραση .....	84
Πίνακας 5.2 Μελέτη της αντίδρασης σε διάφορους οργανικούς διαλύτες.....	88
Πίνακας 5.3 Μελέτη της αντίδρασης παρουσία μιας σειράς οξέων .....	89
Πίνακας 5.4 Τροποποίηση συνθηκών για βελτιστοποίηση αντίδρασης .....	90
Πίνακας 5.5 Υποστρώματα όπου έδρασαν οι βέλτιστοι καταλύτες .....	92
Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα καταλυτών ασπαρτικού οξέος στην αλδολική αντίδραση .....	94
Πίνακας 6.1 Μελέτη για την εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξειδωσης αλλυλο- οξιδίων.....	100

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Μάρτιο του 2014 έως τον Σεπτέμβρη του 2015.

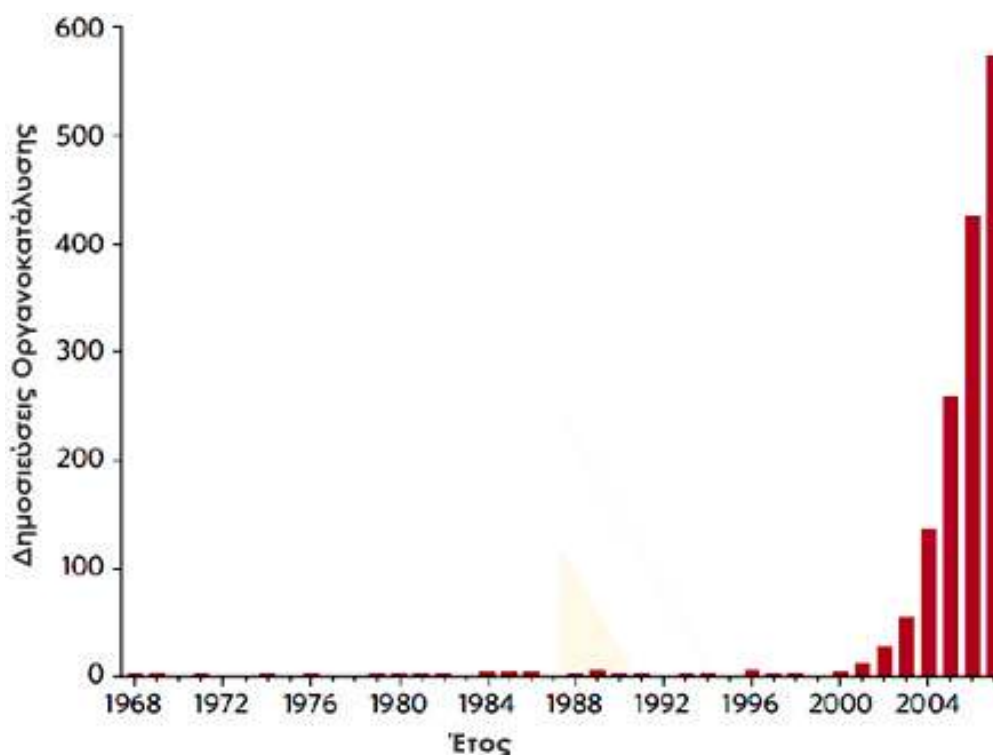
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

### 1.1 Γενική εισαγωγή για την Οργανοκατάλυση

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί μια νέα, πολλά υποσχόμενη κατηγορία κατάλυσης. Στην Οργανοκατάλυση, για την κατάλυση μιας οργανικής χημικής αντίδρασης χρησιμοποιούνται μικρά, οργανικά μόρια που δεν περιέχουν κάποιο μεταλλικό κέντρο.

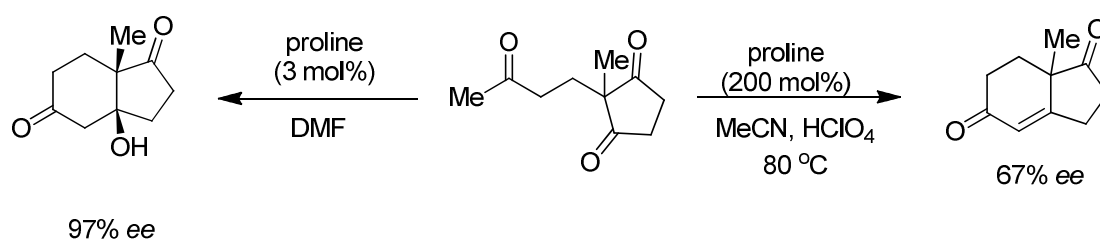
Ο τομέας της οργανοκατάλυσης γνώρισε ιδιαίτερη άνθιση τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια.<sup>1</sup> Από το 1998 έως το 2008, έχουν δημοσιευθεί πάνω από 2000 άρθρα, στα οποία γίνεται χρήση οργανοκαταλυτών, για μια μεγάλη γκάμα αντιδράσεων (Σχήμα 1.1). Κάθε μέρα όλο και περισσότερο, ο νέος αυτός τομέας κερδίζει έδαφος έναντι της ενζυμικής και της οργανομεταλλικής κατάλυσης.<sup>2</sup>



Σχήμα 1.1 Δημοσιεύσεις στον τομέα της Οργανοκατάλυσης

## 1.2 Ιστορική αναδρομή

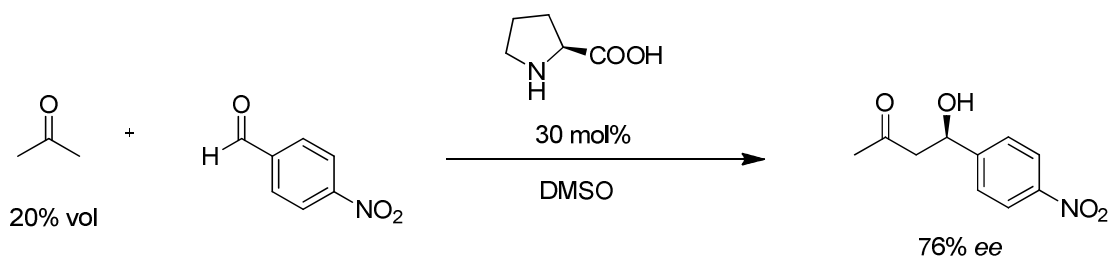
Η πρώτη επίσημη αναφορά στον τομέα της ασύμμετρης οργανικής κατάλυσης έγινε το 1912 από τον Bredig, όπου κατάφερε τη σύνθεση κυανυδρίνης παρουσία αλκαλοειδών ως καταλυτών.<sup>3</sup> Ο τομέας έκτοτε δεν παρουσίασε κάποια άλλη εφαρμογή μέχρι το 1970. Τότε, δύο ανεξάρτητες ομάδες, των Hajos και Wiechert χρησιμοποίησαν το φυσικό αμινοξύ προλίνη επιτυγχάνοντας ενδομοριακή αλδολική αντίδραση σε βιομηχανική κλίμακα (Σχήμα 1.2).<sup>4,5</sup>



**Σχήμα 1.2** Αντίδραση Hajos (προς τα αριστερά) και Wiechert (προς τα δεξιά). Αλδολική αντίδραση με χρήση προλίνης

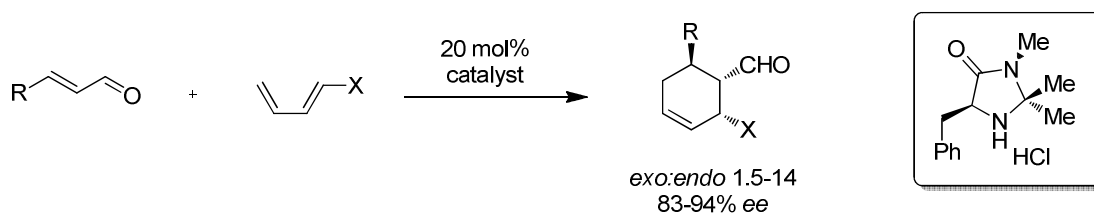
Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 τα πράγματα αλλάζουν όταν οι Shi,<sup>6</sup> Denmark<sup>7</sup> και Yang<sup>8</sup> πραγματοποιούν εναντιοεκλεκτική εποξειδωση απλών αλκενίων, με χρήση οπτικής ενεργών κετονών. Ακολουθούν οι ερευνητικές ομάδες των Jacobsen<sup>9</sup> και Corey<sup>10</sup> πραγματοποιώντας ασύμμετρη αντίδραση Strecker,<sup>11</sup> καθώς και του Miller<sup>12</sup> όπου αναφέρεται ο εναντιοεκλεκτικός κινητικός διαχωρισμός αλκοολών.

Το 2000, οι List, Barbas και Lerner χρησιμοποίησαν ως οργανοκαταλύτη το φυσικό αμινοξύ προλίνη για την επίτευξη της εναντιοεκλεκτικής αλδολικής αντίδρασης μεταξύ ακετόνης και αρωματικών αλδευδών σε καλές αποδόσεις και ικανοποιητικές εναντιομερικές περισσειες (Σχήμα 1.3).<sup>13</sup>



**Σχήμα 1.3** Εναντιοεκλεκτική αλδολική αντίδραση με καταλύτη προλίνη

Την ίδια περίοδο, ο MacMillan και η ερευνητική του ομάδα, μέσω μιας προσπάθειας να δημιουργήσουν νέους τρόπους ενεργοποίησης στην κατάλυση, έδειξαν ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ιμιδαζολιδινόνες ως καταλύτες για αντιδράσεις Diels-Alder. Χρησιμοποιώντας 20 mol% καταλυτικό φορτίο μπόρεσαν να επιτύχουν υψηλές αποδόσεις, υψηλές εναντιομερικές περιπτώσεις και ικανοποιητικές *exo:endo* αναλογίες (Σχήμα 1.4).<sup>14</sup>



**Σχήμα 1.4** Αντίδραση Diels-Alder με καταλυτή ιμιδαζολιδινόνη

Στη συγκεκριμένη δημοσίευση, εκτός από την εύρεση ενός καινούριου τρόπου ενεργοποίησης, της ενεργοποίησης μέσω ιόντος ιμινίου, δόθηκε για πρώτη φορά το όνομα «Οργανοκατάλυση» στον κλάδο, κάνοντας έτσι την απαρχή για την μεγάλη επιτυχία που θα ακολουθούσε. Έκτοτε, ο τομέας της οργανοκατάλυσης αναπτύχθηκε ραγδαία βρίσκοντας συνεχώς νέες εφαρμογές.

### 1.3 Πλεονεκτήματα Οργανοκατάλυσης

Τι είναι όμως αυτό που κάνει τους οργανοκαταλύτες να υπερέχουν έναντι των άλλων καταλυτών; Παρόλο που τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως καταλύτες, είναι ιδιαίτερα ακριβά, αρκετές φορές

τοξικά και ευαίσθητα στο οξυγόνο του αέρα και την υγρασία, απαιτώντας έτσι ιδιαίτερη προσοχή.

Αντίθετα, οι οργανοκαταλύτες παρουσιάζουν μια σειρά από πλεοεκτήματα που τους καθιστούν πιο «εύκολους» στη χρήση:

1. Είναι φθηνά μόρια και εύκολα στη σύνθεσή τους. Συνήθως βασίζονται σε φυσικά αμινοξέα που είναι εμπορικά διαθέσιμα.
2. Προάγουν την ιδέα της «Πράσινης Χημείας», καθώς δεν είναι τοξικοί και είναι φιλικό προς το περιβάλλον.
3. Δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο και την υγρασία καθιστώντας έτσι τις συνθήκες αντίδρασης πιο απλές.

#### 1.4 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης βάσει μηχανισμού ενεργοποίησης

Στα τέλη του 2008, ο MacMillan κατηγοριοποίησε τις οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις βάσει του τρόπου ενεργοποίησης του υποστρώματος από τον καταλύτη. Έτσι, έχουμε τρεις βασικούς τρόπους ενεργοποίησης: μέσω μηχανισμού εναμίνης, ιόντος ιμινίου και δεσμών υδρογόνου (Σχήμα 1.5).<sup>2</sup>



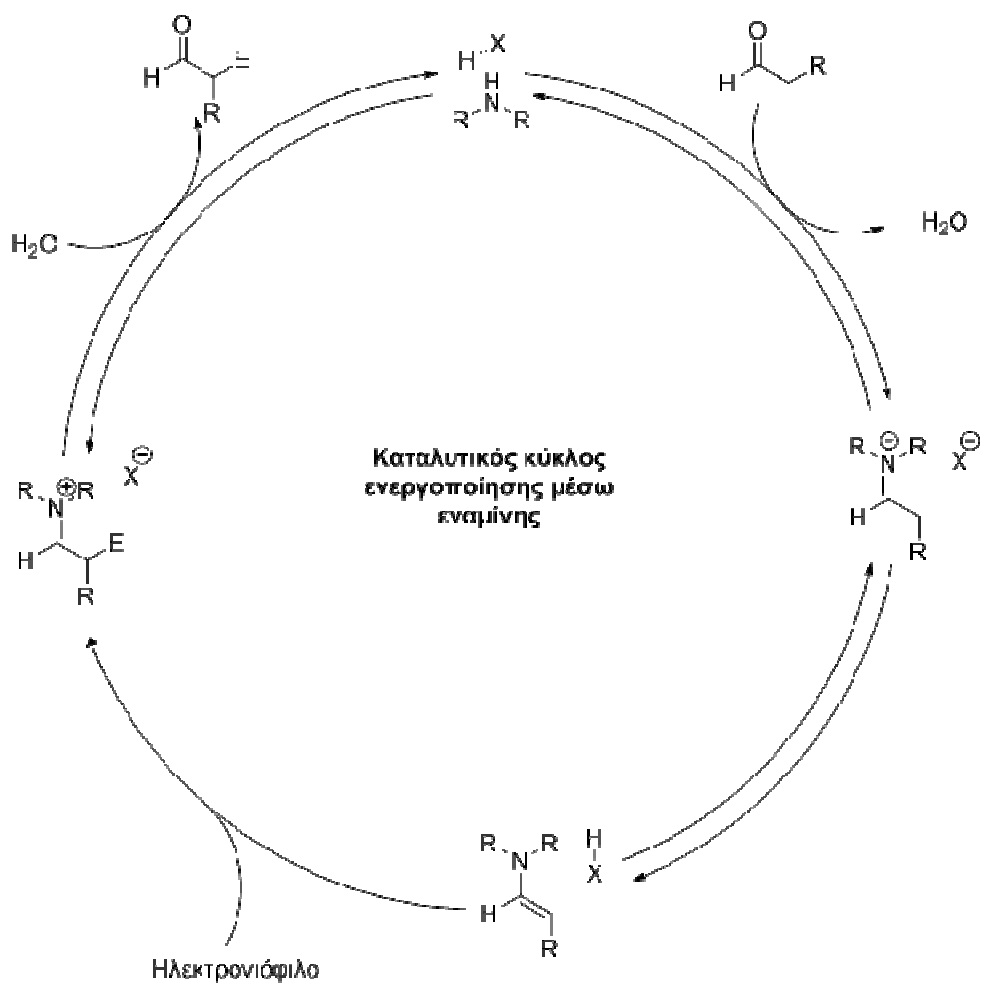
Σχήμα 1.5 Βασικοί τρόποι ενεργοποίησης και οι «πρωτεργάτες» τους

Ο μηχανισμός **εναμίνης** κατέχει εξέχουσα θέση στην παρούσα εργασία, καθώς έχει μελετηθεί διεξοδικά. Ο μηχανισμός αυτός αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Hajos και Wiechert, χωρίς όμως να επεξηγούν τον τρόπο δράσης της προλίνης ως καταλύτη. Το μοντέλο του μηχανισμού



τελειοποιήθηκε 30 χρόνια αργότερα και αποτελεί μοντέλο αναφοράς για τον τρόπο δράσης οππικώς ενεργών καταλυτών. Πιο αναλυτικά, η κετόνη προσδένεται στην αμινομάδα του καταλύτη και μέσω του ιόντος ιμινίου σχηματίζεται τελικά η επιθυμητή εναμίνη. Ακολουθεί ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου κέντρου μέσω δεσμών υδρογόνου ή ηλεκτροστατικών έλξεων που αναπτύσσει με την εναμίνη, οδηγώντας στην επιθυμητή αντίδραση. Τέλος, έχουμε τον σχηματισμό του προϊόντος και την αναγέννηση του καταλύτη (Σχήμα 1.6). Αυτό το μοντέλο ενεργοποίησης απαντάται σε μια πληθώρα εναντιοεκλεκτικών α-καρβονυλο υποκαταστάσεων (Πίνακας 1).<sup>15</sup>

Ο μηχανισμός εναμίνης παρουσιάζει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα καθώς οδηγεί σε εναντιομερικά πλούσια προϊόντα, ενώ οι συνθήκες της αντίδρασης είναι ιδιαίτερα ήπιες (θερμοκρασία δωματίου, αερόβιες συνθήκες) και απλές, καθώς απαιτείται μόνο μια απλή ανάμειξη των αντιδρώντων παρουσία ενός καταλύτη.



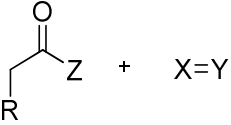
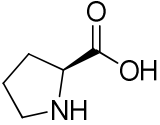
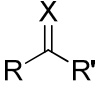
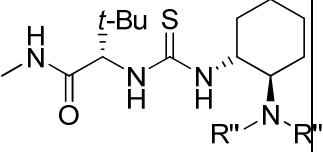
**Σχήμα 1.6** Καταλυτικός κύκλος με μηχανισμό μέσω εναμίνης

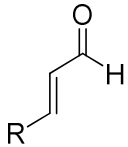
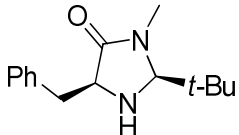
Ο μηχανισμός μέσω **ιόντος ιμινίου** βασίζεται στην ιδιότητα των χειρόμορφων αμινών να δρουν όπως τα οξέα-καταλύτες κατά Lewis. Πιο αναλυτικά, η  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη κετόνη προσδένεται στην οπτικώς ενεργή αμίνη, σχηματίζοντας το επιθυμητό ιόν ιμινίου. Το ιόν μιμείται την δυναμική ισορροπία και τις π-ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζουν τα οξέα κατά Lewis, με αποτέλεσμα να αντιδρά με το ηλεκτρονιόφιλο, δίνοντας το τελικό προϊόν και το αναγεννημένο μόριο του καταλύτη. Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί σε περισσότερες από 50 διαφορετικές καταλυτικές αντιδράσεις (Πίνακας 1).<sup>16</sup>

Η κατάλυση μέσω **δεσμών υδρογόνου** έκανε την εμφάνισή της το 1998 και 1999, όπου οι Jacobsen και Corey δημοσίευσαν ασύμμετρη τύπου Strecker αντίδραση, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη αντίστοιχα θειουρία και γουανιδινική ομάδα, για την ενεργοποίηση της ηλεκτρονιόφιλης ιμίνης. Σε αυτή την κατηγορία κατάλυσης, η ενεργοποίηση του υποστρώματος γίνεται

αποκλειστικά με δεσμούς υδρογόνου.<sup>17-19</sup> Το μοντέλο μέσω δεσμών υδρογόνου απαντάται σήμερα σε περισσότερες από 30 ασύμμετρες αντιδράσεις (Πίνακας 1).<sup>20</sup>

Πίνακας 1.1 Οι 3 βασικοί τρόποι κατάλυσης και οι αντιδράσεις εφαρμογής

Υπόστρωμα	Καταλύτης	Παραδείγματα αντιδράσεων
<p><b>Κατάλυση Εναμίνης</b></p>  <p><math>R = \text{κορεσμένη αλυσίδα ή αρωματικό σύστημα}</math>  <math>X = \text{C, N, O, S}</math>  <math>Z = \text{άλκυλο, H}</math></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αλδολική</li> <li>• Ενδομοριακή αλκυλίωση</li> <li>• Mannich</li> <li>• Michael</li> <li>• α-Αμίνωση</li> <li>• α-Οξυγόνωση</li> <li>• α-Αλογόνωση</li> <li>• α-Σουλφενυλίωση</li> </ul>
<p><b>Κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου</b></p>  <p><math>X = \text{O, NR, S}</math>  <math>R, R', R'' = \text{άλκυλο, άρυλο}</math></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strecker</li> <li>• Mannich</li> <li>• Biginelli</li> <li>• Pictet-Spengler</li> <li>• Αναγωγική αμίνωση</li> <li>• Κυανοσιλίωση κετονών</li> </ul>

<p><b>Κατάλυση ιμινίου</b></p>  <p>R = άλκυλο, άρυλο</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Friedel Crafts</li> <li>• Diels-Alder</li> <li>• Mukaiyama</li> <li>• Michael</li> <li>• Εποξειδωση</li> <li>• Αζιριδίνωση</li> <li>• Συζυγής αμίνωση</li> <li>• Συζυγής οξυγόνωση</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΑΛΔΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

#### 2.1 Εισαγωγή

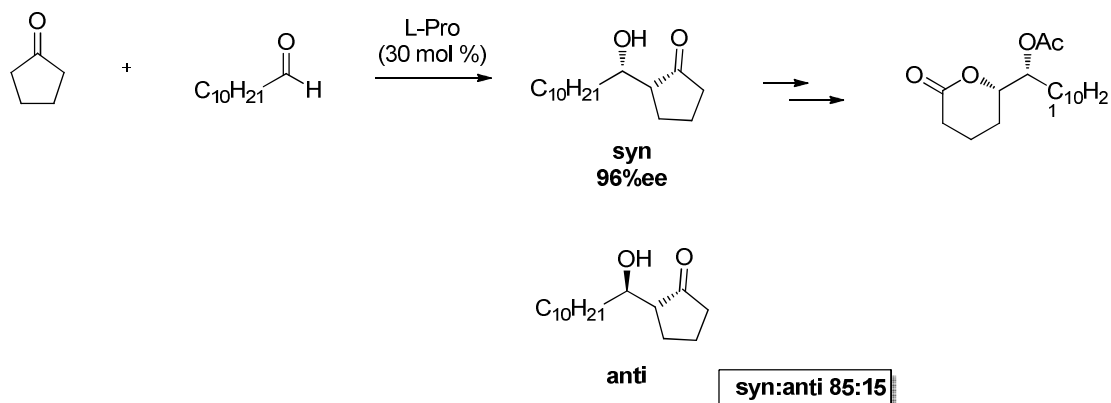
Η αλδολική αντίδραση αποτελεί μια πολύ σημαντική οδό για την δημιουργία δεσμού C-C. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει ευρέως μέλετη της αντίδρασης στον τομέα της οργανοκατάλυσης, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη κυρίως αμινοξέα ή μικρά πεπτίδια.<sup>21, 22</sup>

Οι πρώτες ασύμμετρες ενδομοριακές αλδολικές αντιδράσεις καταλυόμενες από αμινοξέα έκαναν τη εμφάνισή τους στις αρχές της δεκαετίας του '70 και περιείχαν είτε πρωτοταγή αμίνη (Phe, Ala) είτε δευτεροταγή αμίνη (Pro). Στα τέλη της δεκαετίας του '90, έγιναν συγκριτικές μελέτες ως προς την καταλυτική δράση μεταξύ της προλίνης και των αλδολασών-αντισωμάτων που συντέθηκαν για την κατάλυση της ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης.<sup>23-27</sup> Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι τόσο η προλίνη, όσο και οι αλδολάσες-αντισώματα μπορούν να καταλύσουν ομοίως έναν αριθμό ίδιων αντιδράσεων, μέσω του μηχανισμού εναμίνης, καθιστώντας την προλίνη άξια για περαιτέρω μελέτη της καταλυτικής της δράσης.

#### 2.2 Ιστορική αναδρομή

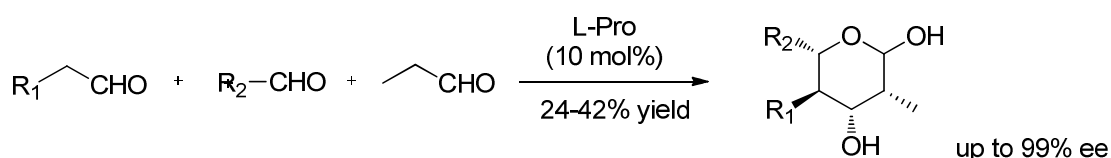
Το 2000, οι List Barbas και Lerner ασχολήθηκαν με την μελέτη της κατάλυσης μιας ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης από προλίνη, δίνοντας το πιο αποδεκτό μέχρι σήμερα μοντέλο κατάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, μελέτησαν την αντίδραση μεταξύ κετόνης και αλδεύδης (Σχήμα 1.3). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η εναμίνη προσεγγίζει την καρβονυλική ένωση μέσω ενός δεσμού υδρογόνου που αναπτύσσεται μεταξύ του καρβοξυλίου της προλίνης και της καρβονυλικής ένωσης, ακινητοποιώντας το υπόστρωμα στο χώρο και δίνοντας του την κατάλληλη θέση προς αντίδραση.

Στη συνέχεια, το 2005 ο Li και η ομάδα του χρησιμοποιώντας ως καταλύτη και πάλι την προλίνη, κατάφεραν τη σύνθεση του αντικουνουπικού φαρμάκου-φερομόνη από κυκλοπεντανόνη και ενδεκανάλη σε πολύ καλή απόδοση και εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 2.1).<sup>28</sup>



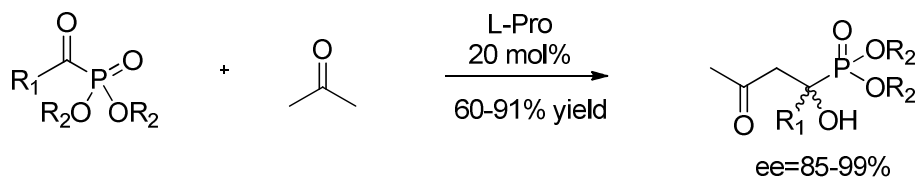
**Σχήμα 2.1** Σύνθεση φερομόνης με καταλύτη προλίνη

Τον ίδιο χρόνο, ο Cordona με τον ίδιο καταλύτη πραγματοποίησε αλδολική αντίδραση μεταξύ τριών αλδευδών λαμβάνοντας προϊόν με 4 στερεογονικά κέντρα (Σχήμα 2.2).<sup>29-31</sup>



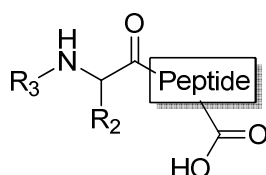
**Σχήμα 2.2** Αλδολική αντίδραση από τον Cordona με καταλύτη προλίνη

Το 2006, οι Zhao και Samanta πραγματοποίησαν μια αλδολική αντίδραση μεταξύ α-κετοφωσφινικών και κετονών με καταλύτη προλίνη, λαμβάνοντας το προϊόν σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 2.3).<sup>32</sup>



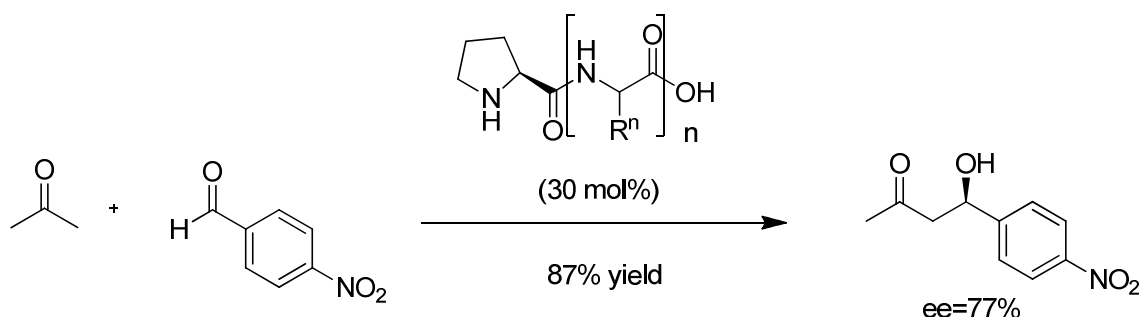
**Σχήμα 2.3** Αλδολική αντίδραση από τους Zhao-Samanta

Εκτός όμως από το αμινοξύ προλίνη, πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα δίνουν και πεπτίδια στα οποία περιέχεται αυτή. Έτσι, η δευτεροταγής αμινομάδα σε συνδυασμό με γειτονικές ομάδες που βοηθούν στην ακινητοποίηση του υποστρώματος μέσω δεσμών υδρογόνου, οδηγούν σε πολύ καλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες. Αρχικά, το 2003 ο Raymond ερευνώντας 4 τάξεις πεπτιδίων που θα μπορούσαν να δράσουν ως καταλύτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνο τα *N*-τελικά προλυλο-πεπτίδια παρουσίασαν ικανοποιητική καταλυτική δράση (Σχήμα 2.4).<sup>33</sup>



**Σχήμα 2.4** Πεπτίδιο ως καταλύτης με *N*-τελική δευτεροταγή αμίνη και *C*-τελικό ελεύθερο καρβοξύλιο

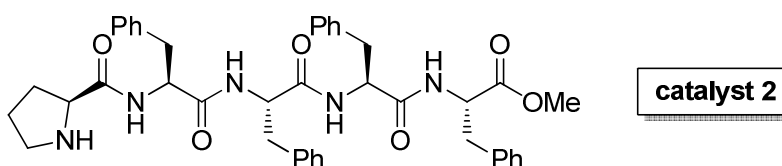
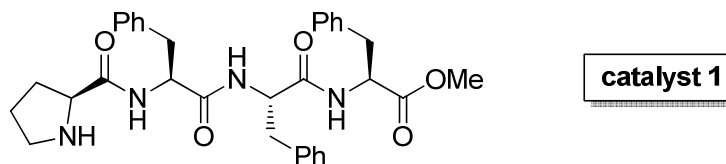
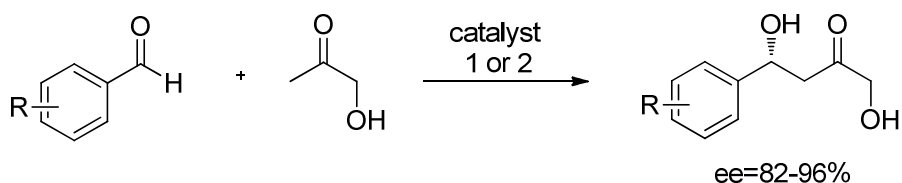
Τον ίδιο χρόνο, οι Martin και List χρησιμοποίησαν δι- και τρι-πεπτίδια ως καταλύτες, αποδεικνύοντας για ακόμη μια φορά την ικανοποιητική δράση των πεπτιδίων (Σχήμα 2.5).<sup>34</sup>



**Σχήμα 2.5** Αλδολική αντίδραση με χρήση πεπτιδίου ως καταλύτη

Βαδίζοντας στα ίδια χνάρια, ο Gong και η ομάδα του συνέθεσαν μια σειρά τετρα- και πεντα-πεπτιδίων τα οποία χρησιμοποίησαν για να καταλύσουν την αντίδραση μεταξύ υδροξυ-ακετόνης με διάφορες αρωματικές αλδεύδες.<sup>35</sup> Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερως ικανοποιητικά (Σχήμα 2.6).



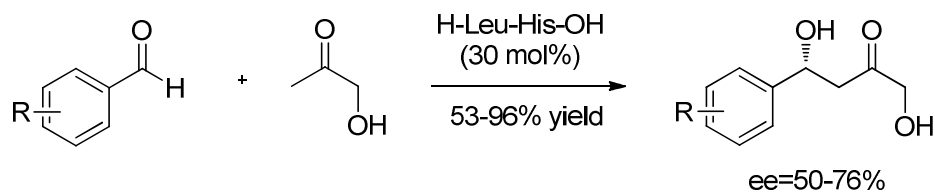


**Σχήμα 2.6** Καταλύτες του Gong

Τέλος, ο Li και η ομάδα του χρησιμοποίησαν το διπεπτιδίο H-Pro-Phe-OH ως καταλύτη για την πραγματοποίηση αλδολικής αντίδρασης αρωματικών και αλειφατικών αλδευδών.<sup>36-37</sup> Το πλεονέκτημα του πεπτιδίου αυτού είναι το γεγονός ότι μπορεί να εκχυλιστεί και να επαναχρησιμοποιηθεί έως και 3 φορές χωρίς αλλαγή στην δραστηριότητα και την εκλεκτικότητά του.

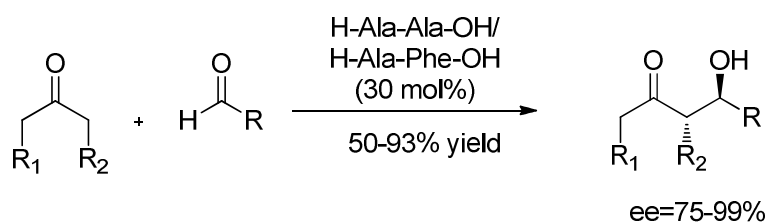
Πέρα όμως από την προλίνη και τα πεπτιδία της, έχουν μελετηθεί ως καταλύτες και πεπτιδία με βάση άλλα αμινοξέα, όπως είναι η αλανίνη και η βαλίνη, δίνοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο απόδοσης όσο και εναντιομερικής περίσσειας.

Το 2005, οι Tsogoeva και Wei μελέτησαν μια αλδολική αντίδραση μεταξύ αλδεύδης και κετόνης που καταλυόταν από το διπεπτιδίο H-Leu-His-OH, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν σε αρκετά καλή εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 2.7).<sup>38</sup>



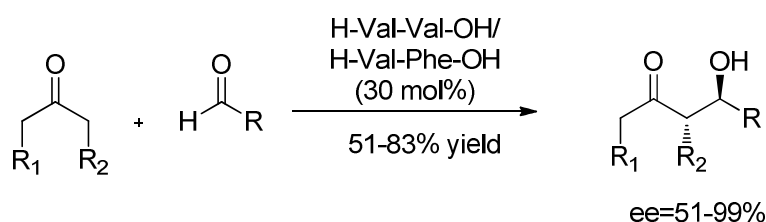
**Σχήμα 2.7** Αντίδραση με διπεπτιδίο H-Leu-His-OH

Την ίδια περίοδο, ο Cordona και η ομάδα του μελετούσαν την δράση των διπεπτιδίων H-Ala-Ala-OH και H-Ala-Phe-OH σε αντίδραση μεταξύ κυκλικών κετονών και αλδευδών λαμβάνοντας εξαιρετικά αποτελέσματα απόδοσης, διαστεreo- και εναντιο-εκλεκτικότητας (Σχήμα 2.8).<sup>39</sup>



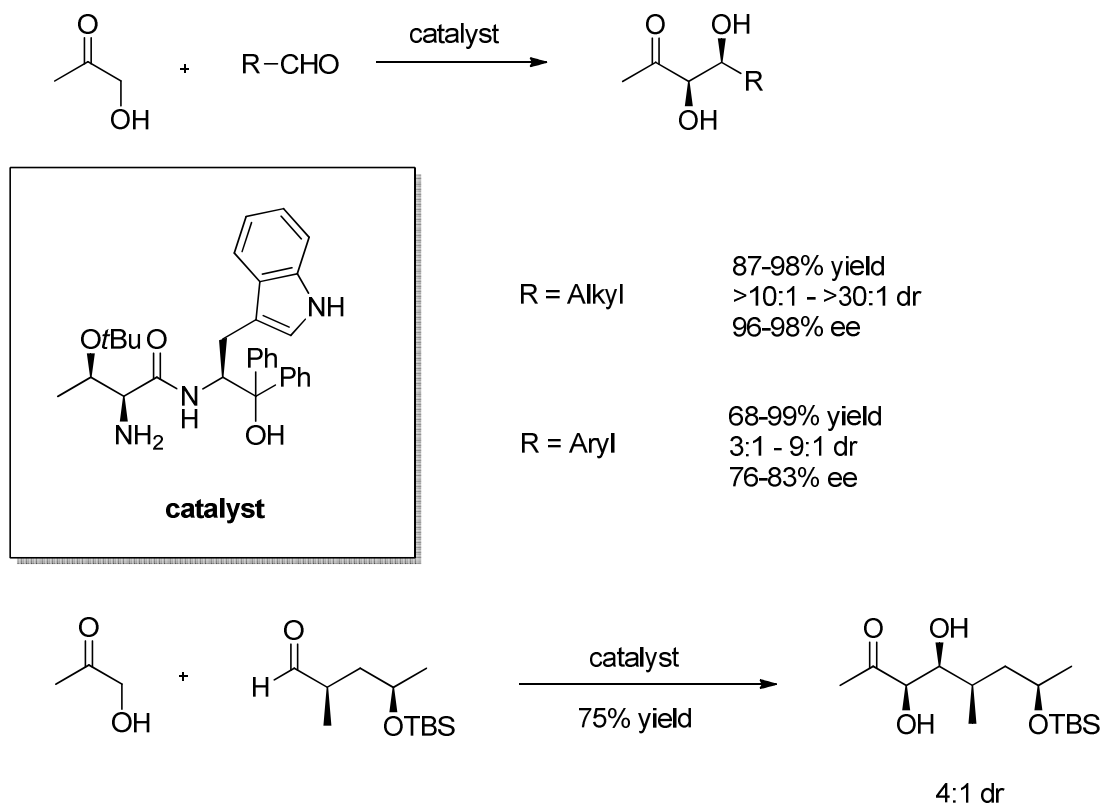
**Σχήμα 2.8** Αλδολική αντίδραση κυκλικών κετονών και αλδευδών με καταλύτη διπεπτιδία

Η ίδια ομάδα, λίγο καιρό αργότερα, θέλοντας να αναπτύξει συνθήκες αντίδρασης φιλικές προς το περιβάλλον, πραγματοποίησε αλδολικές αντιδράσεις σε υδατικό περιβάλλον. Ως καταλύτες χρησιμοποιήθηκαν τα διπεπτιδία H-Val-Phe-OH και H-Val-Val-OH, οι οποίοι και έδωσαν πολύ καλά αποτελέσματα εναντιομερικής περισσειας (Σχήμα 2.9).<sup>40</sup>



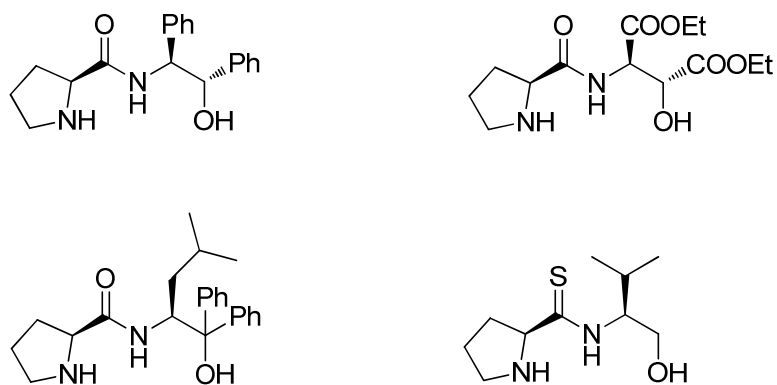
**Σχήμα 2.9** Αντίδραση με καταλύτη διπεπτιδίο της βαλίνης

Τέλος, έχουν γίνει αναφορές για καταλύτες-πεπτιδία που έχουν ως πρώτο αμινοξύ τη θρεονίνη.<sup>41</sup> Ως υπόστρωμα χρησιμοποιούνται υδροξυακετόνη και αλδεύδη (Σχήμα 2.10).



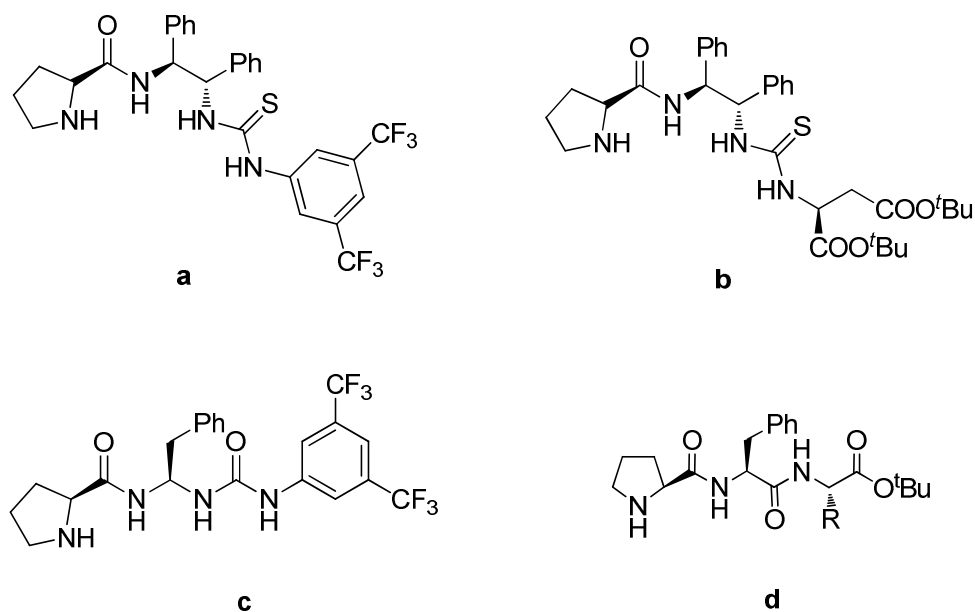
**Σχήμα 2.10** Ασύμμετρη αλδολική αντίδραση υδροξυακετόνης με αλδεύδες

Σήμερα, μερικοί από τους πιο γνωστούς και αποτελεσματικούς καταλύτες αλδολικών αντιδράσεων με βάση την προλίνη θεωρούνται αυτοί που παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.11.<sup>42-46</sup>



**Σχήμα 2.11** Πρόσφατοι καταλύτες με πρώτο αμινοξύ την προλίνη

Αξίζει να σημειωθεί ότι το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ έχει το δικό του ξεχωριστό κεφάλαιο στην ιστορία των οργανοκαταλυτών με βάση την προλίνη που καταλύουν αλδολικές αντιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα, το 2011-2012 συντέθηκαν τρεις καταλύτες που βασικό χαρακτηριστικό τους ήταν ότι στο «σκελετό» της προλίνης προστέθηκε μια ομάδα ουρίας ή θειουρίας αλλά και μία ακόμη ογκώδης ομάδα, δίνοντας πολύ καλά αποτελέσματα ως προς την εναντιομερική περίσσεια καθώς τα υποστρώματα ήταν ακινητοποιημένα επαρκώς στο χώρο (Σχήμα 2.12 a,b,c).<sup>47-49α</sup> Λίγο αργότερα, το 2014, συντέθηκε ένα πεπτιδίο-καταλύτης, ο οποίος δρούσε σε υδατικό περιβάλλον, ανοίγοντας έτσι ένα νέο, πιο οικολογικό μονοπάτι στην κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης (Σχήμα 2.12 d).<sup>49β</sup>

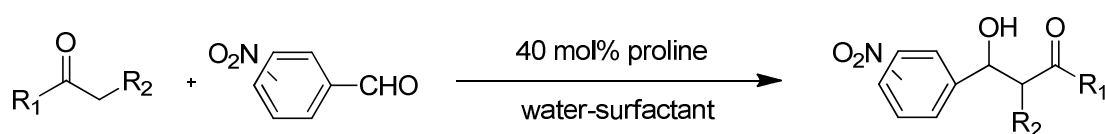


**Σχήμα 2.12** Καταλύτες από το Εργαστήριο του ΕΚΠΑ

### 2.3 Οργανοκαταλύτες που δρουν σε υδατικό περιβάλλον

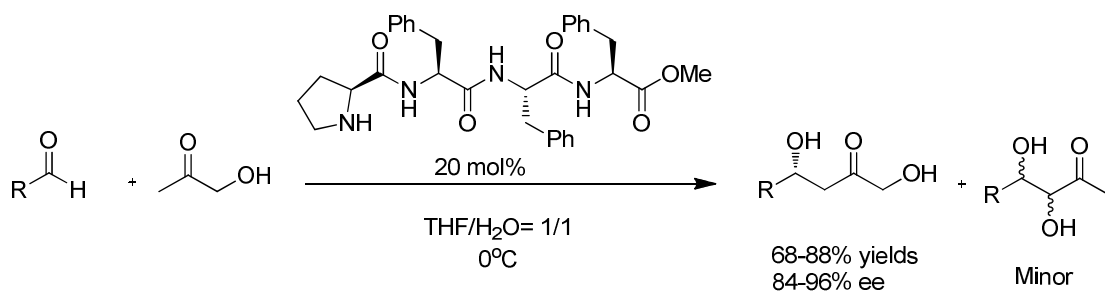
Την τελευταία δεκαετία, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει κεντρίσει η σύνθεση καταλυτών που δρουν σε υδατικό περιβάλλον, καθιστώντας έτσι επιτακτική την ανάγκη ανάπτυξης της «Πράσινης Χημείας».

Για πρώτη φορά, το 2003, ο Cheng και η ομάδα του πραγματοποίησαν αλδολική αντίδραση σε νερό, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη απλό αμινοξύ προλίνη (Σχήμα 2.13).<sup>36</sup>



Σχήμα 2.13 Πρώτη προσπάθεια αλδολικής αντίδρασης σε νερό

Έπειτα, το 2004, ο Jiang και η ομάδα του χρησιμοποιώντας παράγωγα προλίνης, κατάφεραν να παραλάβουν το επιθυμητό προϊόν αλδολικής αντίδρασης σε πολύ καλές αποδόσεις και εξαιρετικές εναντιομερικές περιόσεις (Σχήμα 2.14).<sup>35</sup>

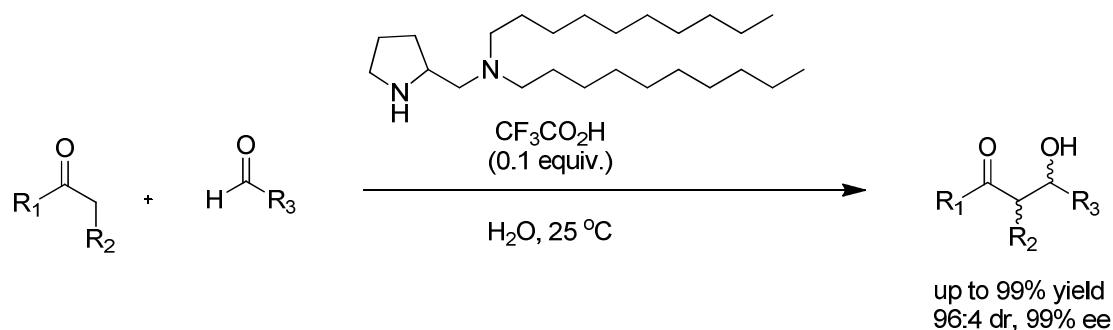


Σχήμα 2.14 Αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Jiang

Το 2006, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο Cordona και οι συνεργάτες του συνέθεσαν διπεπτιδία-καταλύτες με βάση την βαλίνη, οι οποίοι έδρασαν πολύ καλά σε υδατικό περιβάλλον (Σχήμα 2.9).<sup>40</sup>

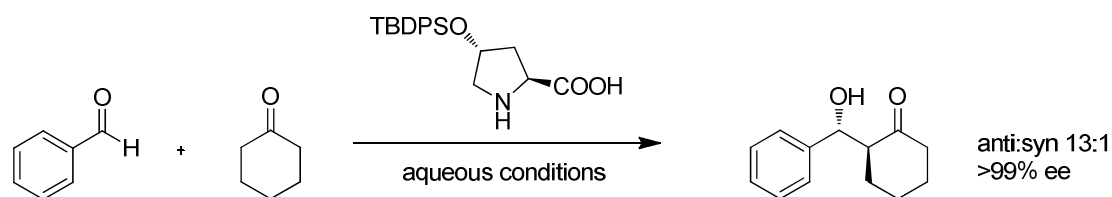
Τον ίδιο χρόνο η ομάδα του Barbas πραγματοποίησε ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε νερό χωρίς την προσθήκη οργανικού διαλύτη,

καταλυόμενη από ένα παράγωγο της προλίνης που έφερε ένα μεγάλο υδροφοβικό αλκυλο-τμήμα. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερως ικανοποιητικά (Σχήμα 2.15).<sup>50α</sup>



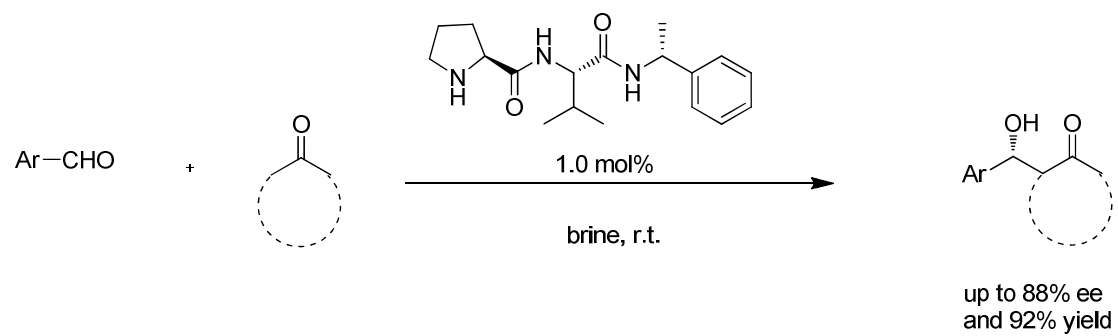
**Σχήμα 2.15** Ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Barbas

Τον ίδιο χρόνο, η ομάδα του Hayashi πραγματοποίησε ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε υδατικό μέσο, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη ένα παράγωγο προλίνης που φέρει όξινο άκρο (Σχήμα 2.16).<sup>50β</sup>



**Σχήμα 2.16** Ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε νερό από τον Hayashi

Πολύ πρόσφατα, μέσα στο 2015, ο Wang και η ομάδα του πραγματοποίησαν σε υδατικό μέσο αλδολικές αντιδράσεις με καταλύτες που βασίζονται στην προλίνη χρησιμοποιώντας ιδιαίτερα χαμηλό καταλυτικό φορτίο, παραλαμβάνοντας, ωστόσο, το επιθυμητό προϊόν σε εξαιρετικές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσεις (Σχήμα 2.17).<sup>51</sup>



**Σχήμα 2.17** Αλδολική αντίδραση από τον Wang

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ

#### 3.1 Εισαγωγή

Στην Οργανική Χημεία με τον όρο οξείδωση αναφέρεται ο σχηματισμός ενός νέου δεσμού μεταξύ ενός άνθρακα με κάποιο ηλεκτραρνητικότερο στοιχείο, συνήθως οξυγόνο.<sup>52</sup> Πέρα από τις κλασικές μέθοδοι οξείδωσης όπου χρησιμοποιούνται είτε το αντιδραστήριο TEMPO είτε το αντιδραστήριο Dess-Martin (για την οξείδωση αλκοόλης σε καρβονυλικές ενώσεις),<sup>53</sup> έχουν αναπτυχθεί πάρα πολλές οξειδωτικές μεθοδολογίες κυρίως με χρήση οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σοβαρές προσπάθειες ανάπτυξης οικονομικότερων και φιλικότερων προς το περιβάλλον οξειδωτικών μετασχηματισμών. Ιδιαίτερη έμφαση αξίζει να δοθεί στην ανάπτυξη ενός νέου και πολύ αποτελεσματικού τρόπου οξείδωσης από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στο κεφάλαιο αυτό θα επικεντρωθούμε στην εποξείδωση αλκενίων.

#### 3.2 Εποξείδωση αλκενίων

Στη σύγχρονη Οργανική Χημεία, τα εποξείδια αποτελούν εξαιρετικής σημασίας συνθετικά ενδιάμεσα για την παρασκευή μιας μεγάλης γκάμας ενώσεων τόσο με βιομηχανικό και φαρμακευτικό, όσο και με ερευνητικό ενδιαφέρον.<sup>54</sup>

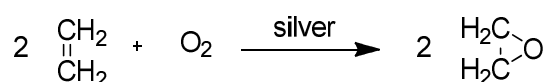
Η σύνθεση εποξειδίου παρουσιάζεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1859 από το Γάλλο χημικό Wurtz,<sup>55</sup> ο οποίος παρασκεύασε το αιθυλενοξειδίο (οξιράνιο) από την 2-χλωροαιθανόλη (Σχήμα 3.1). Η μέθοδος αυτή αποτέλεσε για χρόνια την μοναδική μέθοδο σύνθεσης του εποξειδίου, ενώ κάθε προσπάθεια, ακόμα και του ίδιου, για σύνθεση αυτού με οξείδωση του αιθυλενίου αποδείχθηκε ανεπιτυχής.





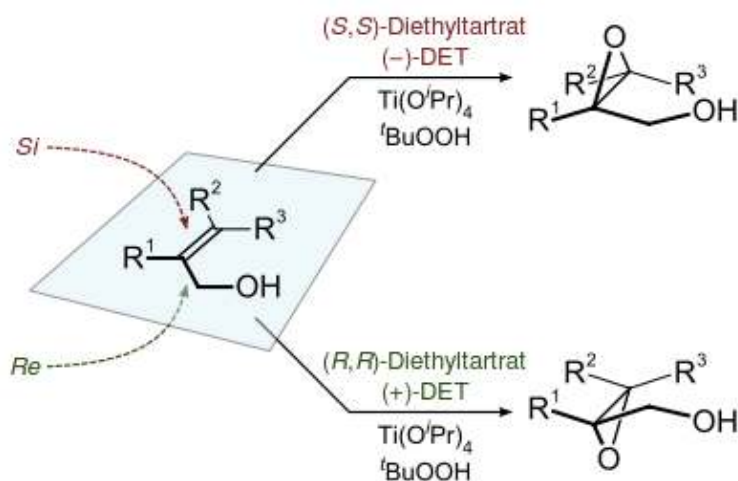
**Σχήμα 3.1** Παρασκευή αιθυλενοξειδίου κατά Wurtz

Μόλις το 1931, ο Γάλλος χημικός Lefort ανέπτυξε μία καταλυτική μέθοδο οξειδωσης του αιθυλενίου παρουσία αργύρου (Σχήμα 3.2),<sup>56</sup> μια μέθοδος που ακολουθείται ακόμα και σήμερα.



**Σχήμα 3.2** Καταλυτική οξείδωση αιθυλενίου κατά Lefort

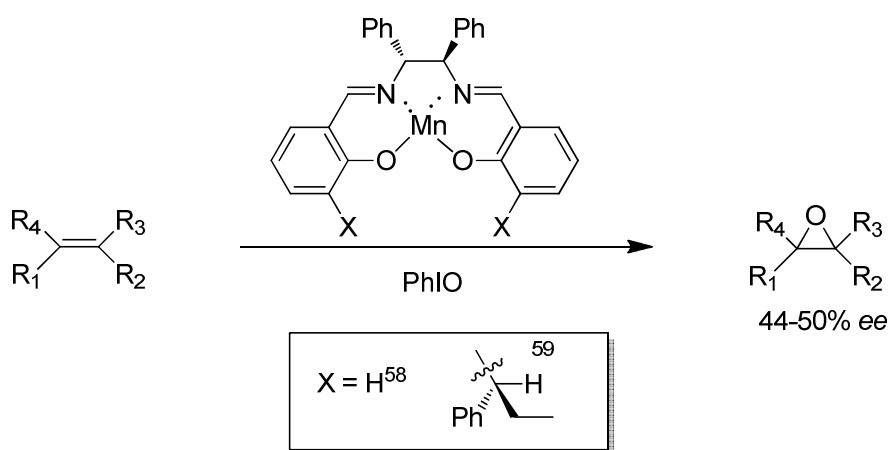
Το 1980, ο Sharpless και οι συνεργάτες του έδωσαν το έναυσμα για την μελέτη της ασύμμετρης εποξειδωσης των αλκενίων.<sup>57</sup> Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν ως υπόστρωμα αλλυλική αλκοόλη και με χρήση ενός συμπλόκου τιτανίου και του εναντιομερούς ταρταρικού διαιθυλεστέρα (DET) παρέλαβαν το αντίστοιχο εποξείδιο με συγκεκριμένη στερεοχημεία (Σχήμα 3.3).



**Σχήμα 3.3** Ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών

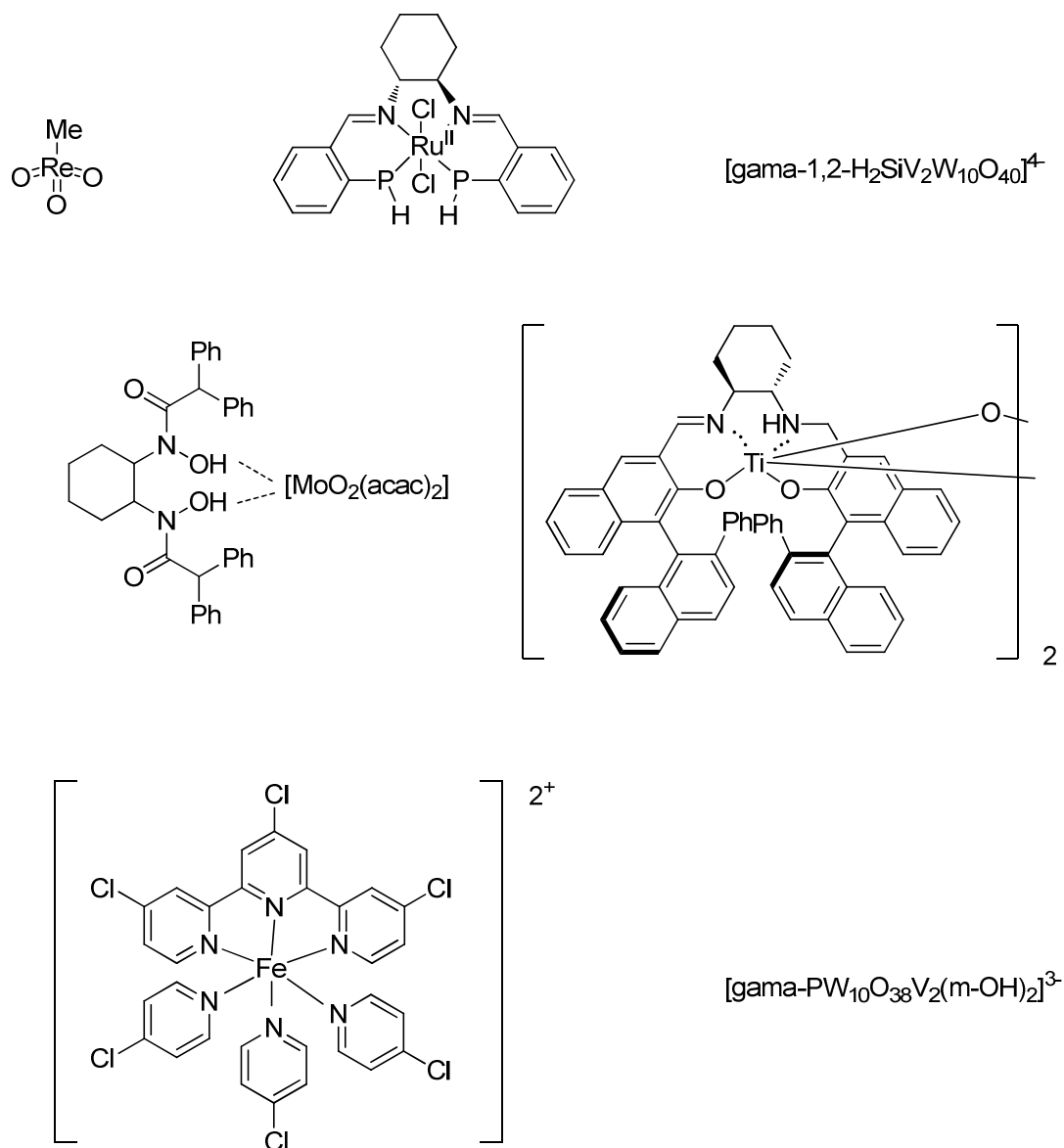
Το εποξείδιο με συγκεκριμένη στερεοχημεία στο χώρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνθετικό ενδιάμεσο για την παρασκευή χειρόμορφων διολών και αμινοαλκοολών καθώς και χειρόμορφων αιθέρων, δηλαδή προϊόντων ιδιαίτερα χρήσιμων για την σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Το 1990, ακολούθησαν σχεδόν ταυτόχρονα δύο πολύ σημαντικές δημοσιεύσεις από τους Jacobsen<sup>58</sup> και Katsuki,<sup>59</sup> οι οποίοι ανέφεραν την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων με χρήση καταλυτικά ενός συμπλόκου του μαγγανίου (Σχήμα 3.4).



**Σχήμα 3.4** Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου Mn

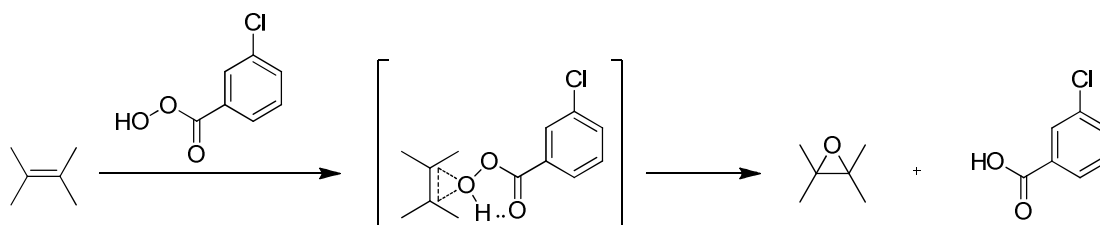
Έτσι, έγινε η αρχή για την μελέτη της ρακεμικής και χειρόμορφης εποξειδωσης με καταλυτική χρήση μετάλλων. Ενδεικτικά, στο Σχήμα 3.5 παρουσιάζονται καταλύτες που βασίζονται σε μέταλλα όπως  $\text{Re}^{60}$ ,  $\text{Ru}^{61}$ ,  $\text{V}^{62}$ ,  $\text{Mo}^{63}$ ,  $\text{Ti}^{64}$ ,  $\text{Fe}^{65}$  και  $\text{W}^{66}$  και χρησιμοποιήθηκαν με μεγάλη επιτυχία στην εποξειδωση των ολεφινών.



**Σχήμα 3.5** Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων για ασύμμετρη εποξειδωση

Όπως παρατηρούμε, όλες οι παραπάνω μελέτες στηρίζονται στη χρήση μετάλλων, γεγονός που τις καθιστά ακριβές οικονομικά αλλά και περιβαλλοντικά. Τα τελευταία χρόνια, με την ραγδαία ανάπτυξη της οργανοκατάλυσης,<sup>2</sup> γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη μεθόδων πιο φθηνών και περισσότερο φιλικών προς το περιβάλλον χωρίς την παρουσία τοξικών μετάλλων.

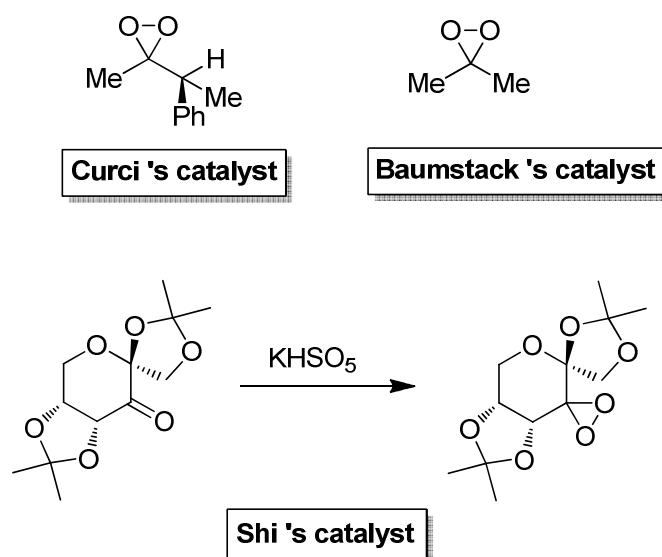
Η πρώτη αναφορά εποξειδωσης με αμιγώς οργανική ένωση έγινε το 1909 από τον Prileschajew,<sup>67</sup> ο οποίος ανέφερε τη χρήση του πολύ γνωστού από τότε 3-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος (mCBPA) (Σχήμα 3.6).



**Σχήμα 3.6** Μηχανισμός εποξειδωσης με m-CBPA (υπεροξύ)

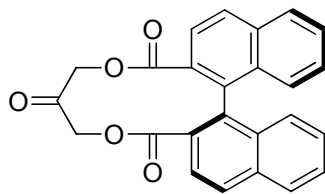
Στη συνέχεια, έγιναν μελέτες με χρήση διοξιρανίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες και προσπάθειες για ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση ορισμένων από αυτά.

Το 1984, ο Curci<sup>68</sup> έκανε χρήση του χειρόμορφου διοξιρανίου που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.7, λαμβάνοντας, όμως, μηδαμινή εναντιοεκλεκτικότητα στην εποξειδωση του *trans*-β-μεθυλοστυρενίου. Παρόμοια, ο Baumstack<sup>69</sup> χρησιμοποίησε το κλασικό διμεθυλοδιοξιράνιο. 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<sup>70</sup> (Σχήμα 3.7). Πιο συγκεκριμένα, το διοξιράνιο σχηματίζεται *in situ* από την κετόνη παρουσία KHSO<sub>5</sub> (oxone).

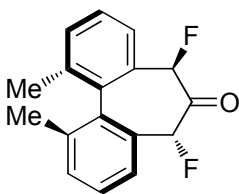


**Σχήμα 3.7** Διοξιδράνια ως καταλύτες εποξειδωσης

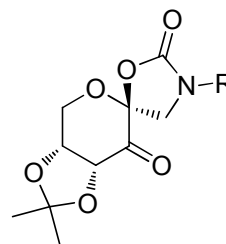
Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν ενεργοποιημένες κετόνες για την εποξείδωση ολεφινών. Το 1996 η ερευνητική ομάδα της Yang<sup>71</sup> παρουσιάζει ως καταλύτη την κετόνη του Σχήματος 3.8, ενώ το 2002 ο Denmark<sup>72</sup> χρησιμοποιεί για καταλύτη μια φθοροκετόνη. Περαιτέρω μελέτη από την ομάδα του Shi,<sup>73</sup> αναφέρει την καταλυτική χρήση φρουκτοζικού αναλόγου (Σχήμα 3.8) για την εποξείδωση *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 εποξείδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών<sup>74</sup> (Σχήμα 3.8).



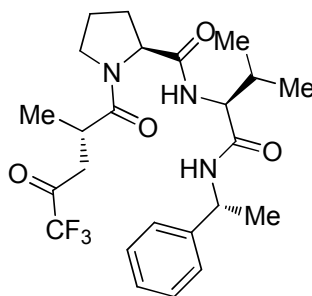
**Yang 's catalyst**



**Denmark 's catalyst**



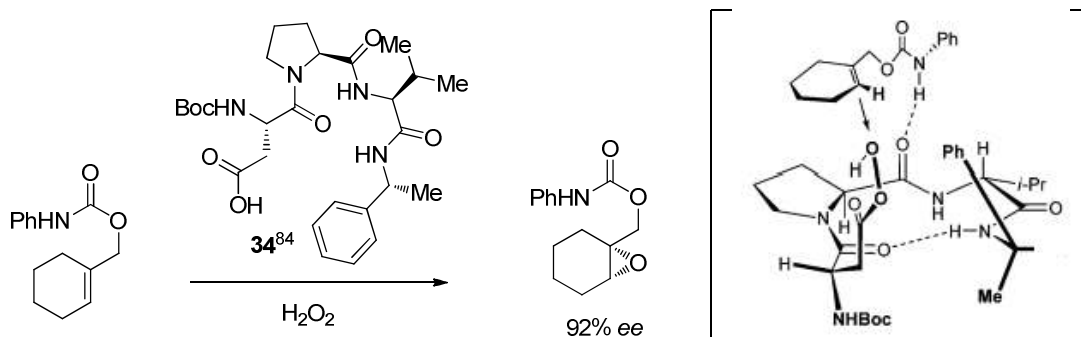
**Shi 's catalyst**



**Miller 's catalyst**

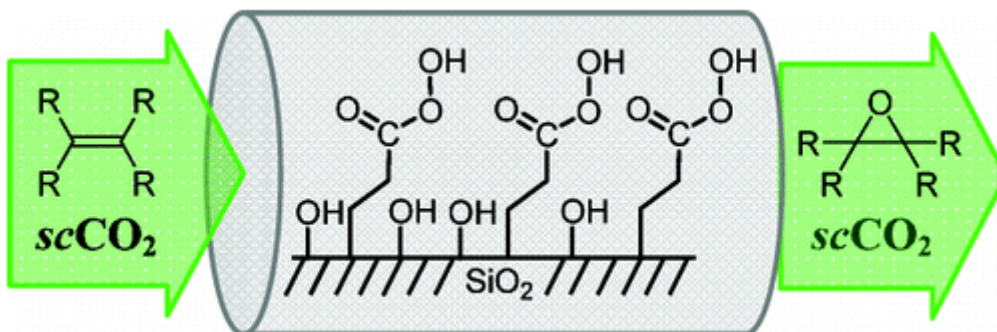
**Σχήμα 3.8** Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξείδωση αλκενίων

Η ερευνητική ομάδα του Miller ασχολήθηκε διεξοδικώς και με την κατάλυση της εποξείδωσης μέσω υπεροξέων. Με χρήση ενός παραγώγου του ασπαρτικού οξέος κατάφερε την εποξείδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών (Σχήμα 3.9).<sup>75</sup> 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.



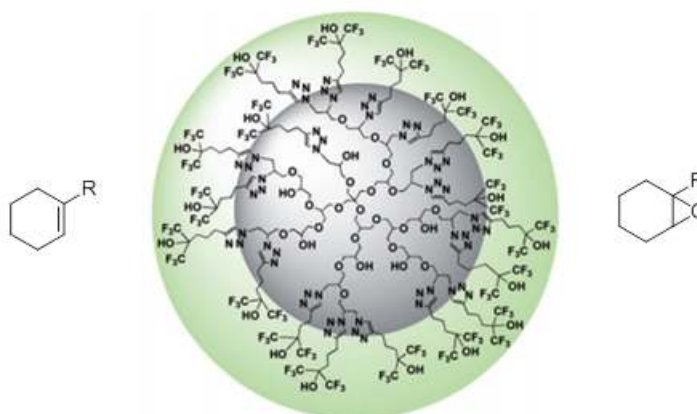
**Σχήμα 3.9** Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτης για εποξείδωση αλκενίων

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκε μια εναλλακτική μέθοδος εποξειδωσης από την ομάδα της Nunez.<sup>76</sup> Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται υπεροξεία τα οποία είναι προσκολλημένα σε στερεή φάση (πυρίτια) και επιτυγχάνεται η εποξειδωση των ολεφινών με συνεχή ροή υπερκρίσιμου CO<sub>2</sub> ως διαλύτη (Σχήμα 3.10).



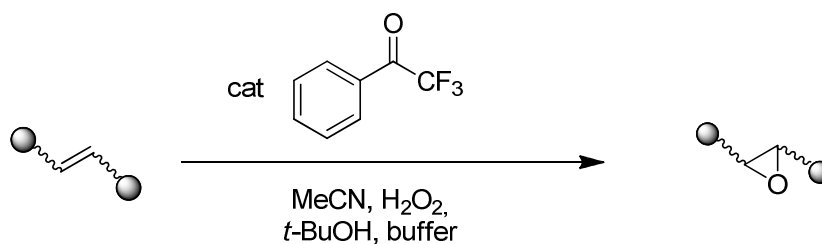
**Σχήμα 3.10** Εποξειδωση ολεφινών με χρήση υπεροξέων ακινητοποιημένων σε στερεά φάση

Μια εξίσου διαφορετική τεχνική παρουσιάστηκε το 2013 από τον Berkessel και την ομάδα του, όπου με χρήση του δενδριμερούς που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.11 επιτυγχάνεται η καταλυτική εποξειδωση ολεφινών παρουσία H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>77</sup> Το δενδριμερές φέρει ενεργές ομάδες φθοροαλκοολών. Δυστυχώς, όμως, δεν παρουσιάζει ευρεία εφαρμογή, καθώς η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία μόνο σε κυκλικά αλκένια.



**Σχήμα 3.11** Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στη μέθοδο που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ, όπως αυτή παρουσιάστηκε πρόσφατα στην επιστημονική κοινότητα. Η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου κατάφερε με χρήση μιας μικρής οργανικής ένωσης, της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης παρουσία  $H_2O_2$ , να εποξειδώσει μια σειρά από ολεφίνες (Σχήμα 3.12).<sup>78</sup> Το γεγονός αυτό αποτέλεσε το έναυσμα για χρήση του καταλύτη αυτού σε μια μεγάλη γκάμα οξειδωτικών μετασχηματισμών, όπως αυτή θα παρουσιαστεί και παρακάτω.



**Σχήμα 3.12** Μέθοδος εποξειδωσης ολεφινών βάσει της μελέτης του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ

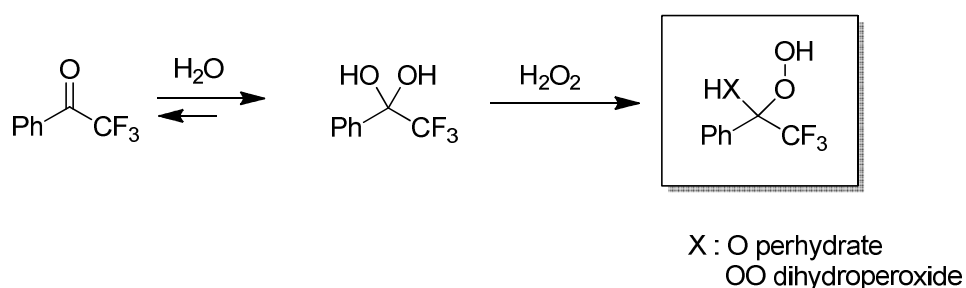


### 3.3 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξείδωσης

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες προσπάθειες γίνονται στον επιστημονικό κλάδο για χρήση ήπιων και οικολογικότερων οξειδωτικών μέσων ως λίθος για την ανάδειξη της Πράσινης Χημείας. Αδιαμφισβήτητα, το  $H_2O_2$  κατέχει την πρώτη θέση στη λίστα των οξειδωτικών που είναι φιλικά προς το περιβάλλον, καθώς το μοναδικό παραπροϊόν που δίνει είναι το νερό. Εκτός αυτού, όμως, στα προτερήματά του προσμετρώνται 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  $H_2O_2$  είναι αρκετά «φτωχό» για οξειδωτικούς μετασχηματισμούς. Πρέπει, λοιπόν, να συμπληχτεί 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 το ιδανικό υπόστρωμα-καταλύτης είναι η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη.<sup>78</sup>

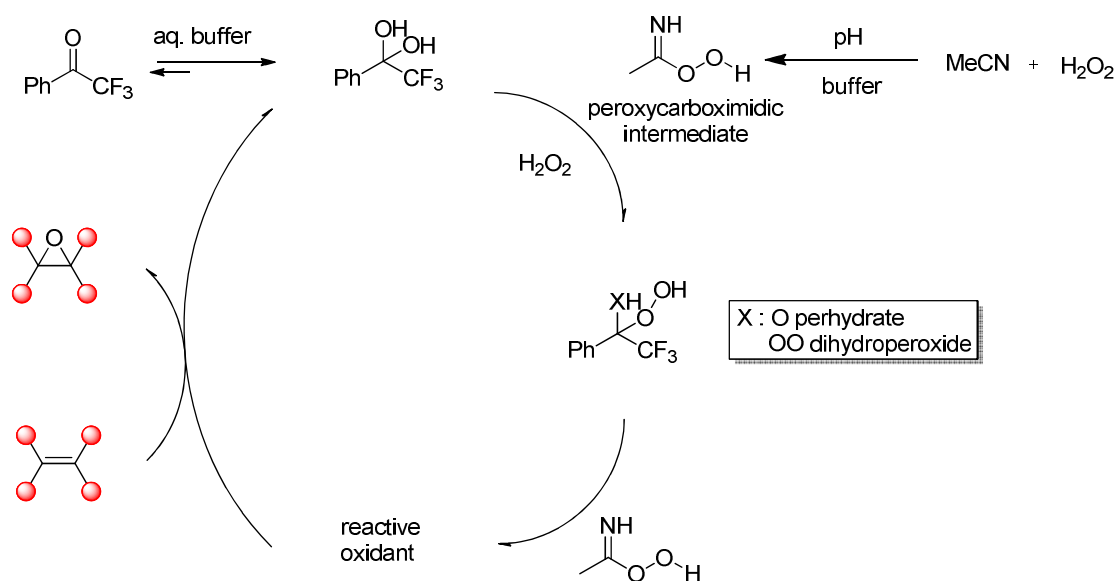
Η εμπορικώς διαθέσιμη αυτή φθοροκετόνη όταν βρίσκεται σε υδατικό διάλυμα, λόγω του ιδιαίτερα ηλεκτρονιόφιλου καρβονυλίου που φέρει, απαντάται ως διόλη. Αυτή, λοιπόν, η διόλη αντιδρά με το υπεροξειδίο του υδρογόνου προς σχηματισμό ενός δραστικότερου ενδιάμεσου (υπερουδρίτης ή διυδροϋπεροξειδίο) το οποίο και οξειδώνει το εκάστοτε υπόστρωμα (Σχήμα 3.13).



**Σχήμα 3.13** Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξείδωσης

Βελτιστοποιώντας την μέθοδο αυτή, βρέθηκε ότι ο ιδανικός διαλύτης για την αντίδραση είναι η *tert*-βουτανόλη και παρουσία ισοδυνάμων  $H_2O_2/MeCN$  λαμβάνονται εξαιρετικές αποδόσεις.<sup>78</sup> Ακόμη ένα σημείο-κλειδί της μεθόδου είναι 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 (buffer)  $K_2CO_3$ . 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 3.14.<sup>78</sup>

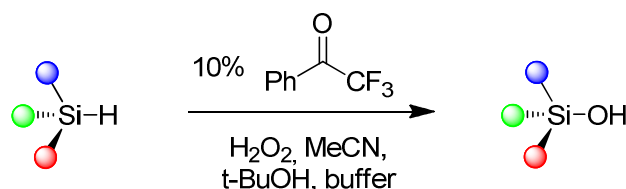


**Σχήμα 3.14** Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη

Η κατοχύρωση, όμως, της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως ενός πολύ «ισχυρού» καταλύτη έγινε από την μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών μετασχηματισμών που ακολούθησαν την μελέτη αυτή.

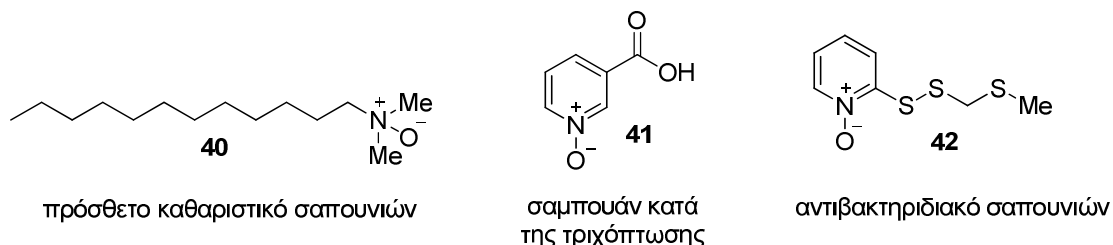
Πιο συγκεκριμένα, έχοντας μελετήσει την εποξειδωση των ολεφινών καθώς και τον μηχανισμό της αντίδρασης, το νέο οργανοκαταλυτικό οξειδωτικό πρωτόκολλο εφαρμόστηκε σε μια σειρά οξειδωτικών αντιδράσεων.

Αρχικά, η μέθοδος εφαρμόστηκε για την οξείδωση σιλανίων προς σιλανόλες.<sup>79</sup> Η οξείδωση τρι-υποκατεστημένων σιλανίων παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της πληθώρας εφαρμογών που βρίσκουν τα προϊόντα αυτής. 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.<sup>80</sup> Ο μηχανισμός δράσης της αντίδρασης που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.15 είναι όμοιος με αυτόν που περιγράφηκε παραπάνω.



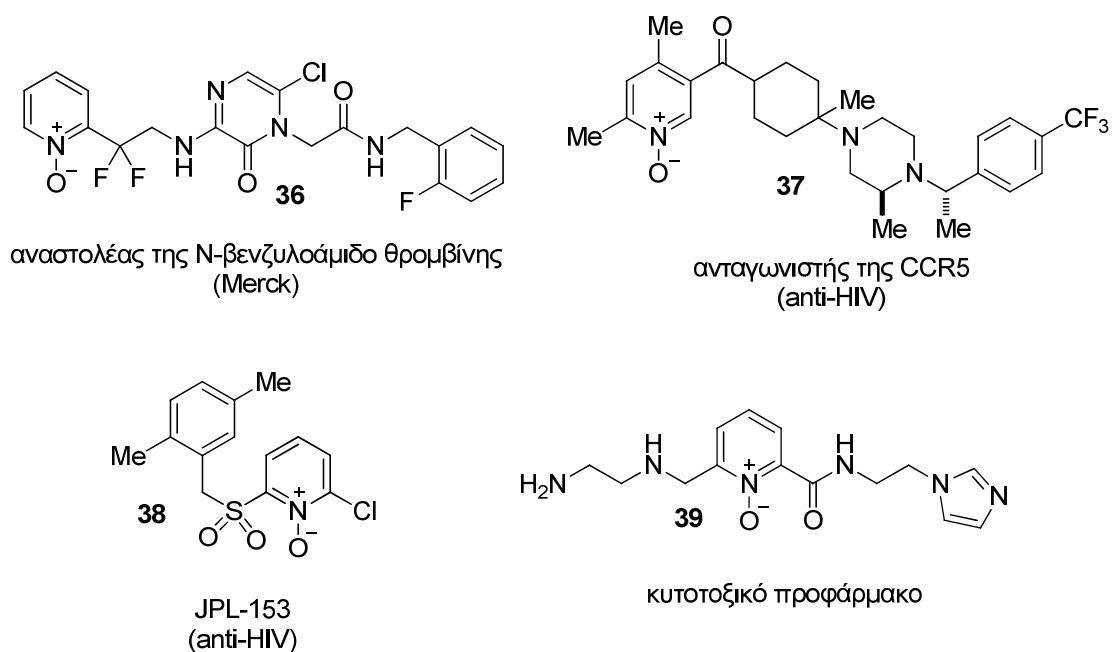
**Σχήμα 3.15** Οξείδωση οργανοσιλανίων προς σχηματισμό σιλανολών

Ακόμα μία εφαρμογή βρίσκει ο οργανοκαταλύτης 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη στην οξείδωση τριτοταγών αμινών και αζινών προς *N*-οξειδία.<sup>81</sup> Τα *N*-οξειδία, κυρίως τα αλειφατικά, αποτελούν ενώσεις ευρείας εφαρμογής σε προϊόντα καθημερινής χρήσης, όπως σαπουνία, απορρυπαντικά, οδοντόπαστες, καλλυντικά (Σχήμα 3.16).<sup>82</sup>



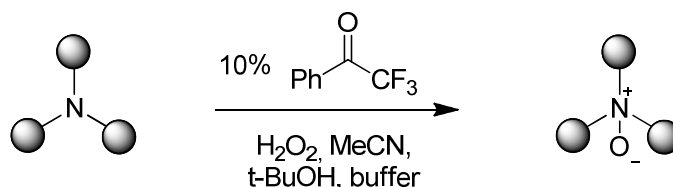
Σχήμα 3.16 *N*-οξειδία σε προϊόντα καθημερινής χρήσης

Επιπλέον, τα αρωματικά ετεροκυκλικά *N*-οξειδία παρουσιάζουν εντελώς διαφορετικές ιδιότητες σε σχέση με τις ετεροκυκλικές αμίνες (αζίνες), από τις οποίες προέρχονται, και βρίσκουν τεράστια εφαρμογή ως οξειδωτικά μέσα κυρίως σε ενώσεις με βιοδραστικό χαρακτήρα (Σχήμα 3.17).<sup>83</sup>



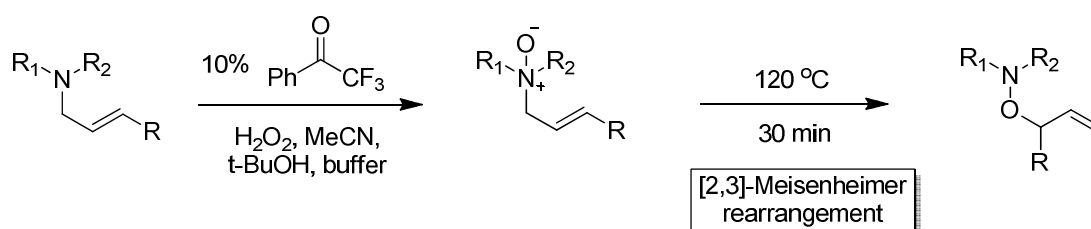
Σχήμα 3.17 Φάρμακα που βασίζονται σε *N*-οξειδία

Η οξειδωτική μέθοδος αυτή βρίσκει εφαρμογή σε μία μεγάλη γκάμα υποστρωμάτων τριτοταγών αμινών/αζινών με πολύ καλές αποδόσεις.<sup>81</sup> Η γενική μορφή αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.18.



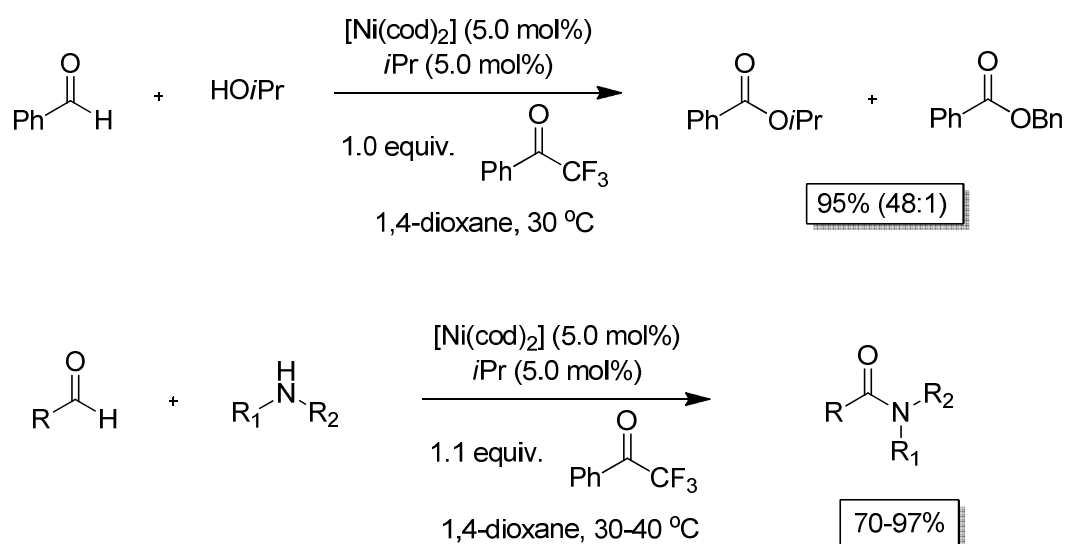
**Σχήμα 3.18** Οξείδωση τριτοταγών αμινών/αζινών προς *N*-οξειδία

Στηριζόμενοι σε αυτή την εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου, το Εργαστήριό μας προχώρησε ένα βήμα παραπέρα. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε οξείδωση τριτοταγών αλλυλικών αμινών και ακολούθησε [2,3]-Meisenheimer αντίδραση.<sup>84</sup> Τα προϊόντα της αντίδρασης αυτής βρίσκουν εφαρμογή στη σύνθεση φυσικών προϊόντων καθώς και ενδεχόμενων αντιικών φαρμάκων. Η γενική πορεία της αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.19.<sup>84</sup>



**Σχήμα 3.19** Σύνθεση *O*-αλλυλοϋδροξυλαμινών μέσω οξείδωσης

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι πολύ πρόσφατα ο Dong και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως οξειδωτικό για οξειδωτικές συζεύξεις –μια ανεξερεύνητη, ακόμα, τεχνική-αλδεϋδών προς σχηματισμό εστέρων ή αμιδίων.<sup>85</sup> Ο βασικός καταλύτης είναι ένα σύμπλοκο του νικελίου. Η δράση του φθοροκαταλύτη, πάντως, έδωσε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 3.20).



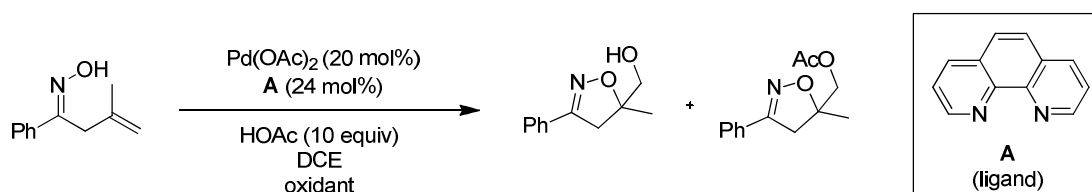
**Σχήμα 3.20** Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως ομάδες σύμπλεξης για οξειδωτικές συζεύξεις

### 3.4 Οξείδωση αλλυλο-οξιμών σε υποκατεστημένα ισοξαζολίνες

Στην επιστημονική κοινότητα, οι ισοξαζολίνες είναι γνωστά ενδιάμεσα για την σύνθεση ενώσεων (β-υδροξυκετόνες, 1,3-διόλες) άκρως σημαντικών για την σύνθεση φυσικών προϊόντων.<sup>86,87</sup>

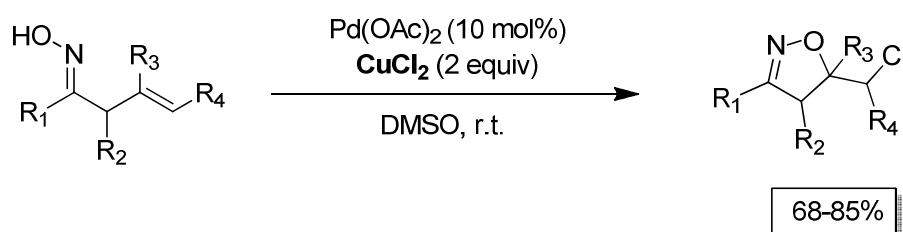
Οι ισοξαζολίνες συντίθενται από αλλυλο-οξίμες. Η κλασική σύνθεση θέλει την αλλυλο-οξίμη να συμπλέκεται με ένα μεταλλικό κέντρο συμπλόκου (καταλύτης) και σε συνδυασμό με μια ομάδα σύμπλεξης (ligand) να οδηγείται στο τελικό κυκλικό προϊόν. Μέχρι στιγμής έχει παρουσιαστεί μια ποικιλία μεταλλικών συμπλόκων που χρησιμοποιούνται.

Πρώτα, ο Loh, το 2010, συνέθεσε ισοξαζολίνη χρησιμοποιώντας σύμπλοκο παλλαδίου και ως οξειωτικό τον ατμοσφαιρικό αέρα ή H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Σχήμα 3.21).<sup>88</sup>



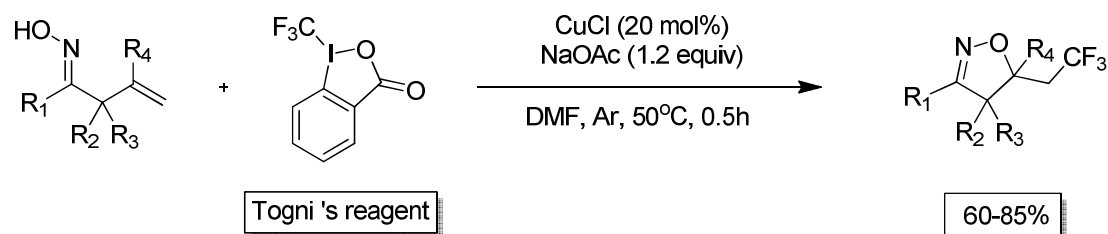
Σχήμα 3.21 Οξείδωση αλλυλο-οξιμών με χρήση παλλαδίου

Στο ίδιο μήκος κύματος κινήθηκε μια πρόσφατη δημοσίευση από την ομάδα του Zhu χρησιμοποιώντας και αυτοί Pd(OAc)<sub>2</sub>. Το αξιοπρόσεκτο στη δουλειά αυτή, είναι το γεγονός ότι χρησιμοποιούν χλωριούχο χαλκό στη θέση οξειδωτικού (Σχήμα 3.22).<sup>89</sup>



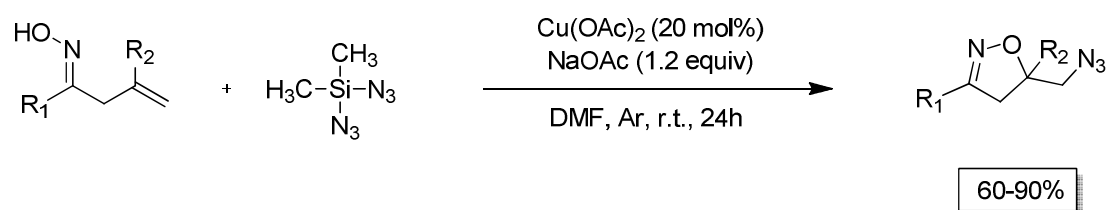
Σχήμα 3.22 Οξείδωση αλλυλο-οξιμών με παλλάδιο και CuCl<sub>2</sub>

Το 2013, η ομάδα του Liang παρουσίασε την σύνθεση ισοξαζολινών με χρήση του εμπορικώς διαθέσιμου αντιδραστηρίου Togni παρουσία καταλυτικής ποσότητας χλωριούχου χαλκού και βάσης, λαμβάνοντας ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 3.23).<sup>90</sup>



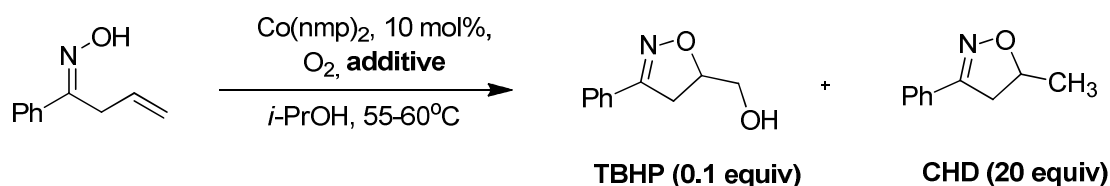
**Σχήμα 3.23** Οξειδωση αλλυλο-οξιμών με χρήση αντιδραστηρίου Togni και χαλκού

Ένα χρόνο αργότερα, η ομάδα του Wang στηριζόμενη στην παραπάνω δουλειά, οξειδωσε αλλυλο-οξίμες με οξικό χαλκό και χρήση αζιδίου ( $\text{TMSN}_3$ ) (Σχήμα 3.24).<sup>91</sup>



**Σχήμα 3.24** Σύνθεση ισοξαζολινών με χρήση αζιδίου

Τον κύκλο των από μέταλλο καταλυόμενων οξειδώσεων κλείνει η ομάδα του Yu, όπου το 2013 συνέθεσαν ισοξαζολίνες με χρήση συμπλόκου κοβαλτίου.<sup>92</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μηχανισμός της συγκεκριμένης τεχνικής κινείται μέσω ριζών και ανάλογα με το πρόσθετο που χρησιμοποιήθηκε κάθε φορά το προϊόν ήταν διαφορετικό (Σχήμα 3.25).

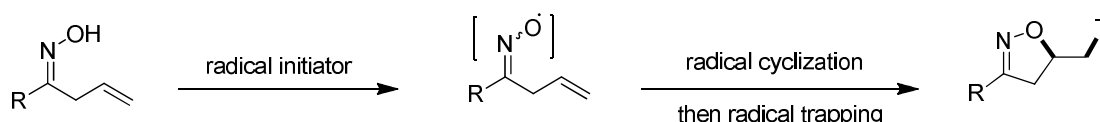


**Σχήμα 3.25** Οξειδωση αλλυλο-οξιμών με σύμπλοκο κοβαλτίου



Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφέρουμε τις προσπάθειες σύνθεσης ισοξαζολινών, όχι μέσω της κλασικής οδού οξειδωσης αλλά μέσω ριζικών αντιδράσεων. Το πλεονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι η παραλαβή χειρόμορφων προϊόντων.

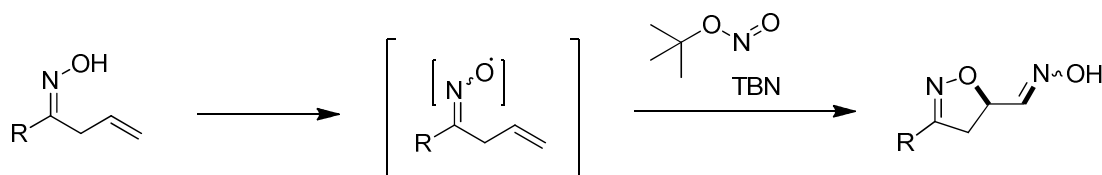
Την πρώτη αναφορά για ριζική οδό σύνθεσης χειρόμορφων ισοξαζολινών, έκανε το 2012 ο Liu, όπου με χρήση TEMPO παρελάμβανε το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 3.26).<sup>93</sup>



**Σχήμα 3.26** Ριζική σύνθεση ισοξαζολινών και κυκλικών νιτρονών από τον Liu

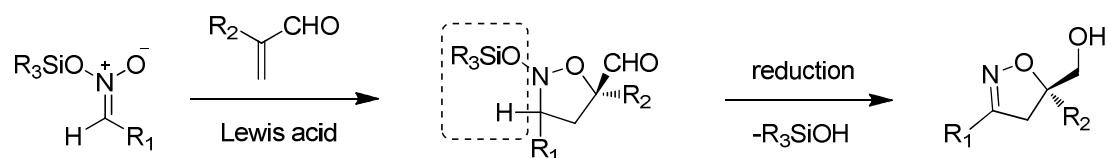
Το 2014, η ομάδα του Han, παρουσίασε την σύνθεση πολυκυκλικών χειρόμορφων ισοξαζολινών με τη χρήση τετραβουτυλοαμμωνιακού ιωδίου (TBAI) και *tert*-βουτυλοϋδροϋπεροξειδίου (TBHP).<sup>94</sup>

Τον ίδιο χρόνο, η ίδια ομάδα δημοσίευσε έναν εναλλακτικό τρόπο ριζικής σύνθεσης ισοξαζολινών, όπου, αντί για TEMPO που χρησιμοποιείτο,<sup>93</sup> έκαναν χρήση νιτρώδους *tert*-βουτυλομάδας (TBN) (Σχήμα 3.27).<sup>95</sup>



**Σχήμα 3.27** Ριζική σύνθεση με χρήση TBN

Τέλος, πολύ πρόσφατα ο Jiao και η ομάδα του παρουσίασαν μια πολύ ενδιαφέρουσα μέθοδο σύνθεσης χειρόμορφων ισοξαζολινών από σιλυλο-νιτροεστέρες (Σχήμα 3.28).<sup>96</sup>



**Σχήμα 3.28** Σύνθεση ισοξαζολινών από σιλυλο-νιτροεστέρες

Παρατηρώντας, λοιπόν, συνολικά την ιστορία σύνθεσης ισοξαζολινών συμπεραίνουμε ότι δεν ευνοείται η ιδέα της Πράσινης Χημείας, καθώς πολλά από τα αντιδραστήρια είναι τοξικά ή/και αφήνουν πολλά παραπροϊόντα.

Εφαρμόσαμε, λοιπόν, με τη σειρά μας την «πράσινη» μέθοδο οξειδωσης που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριό μας με τη χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης και H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και τα αποτελέσματα ήταν πολύ ικανοποιητικά, όπως θα παρουσιαστεί και παρακάτω.

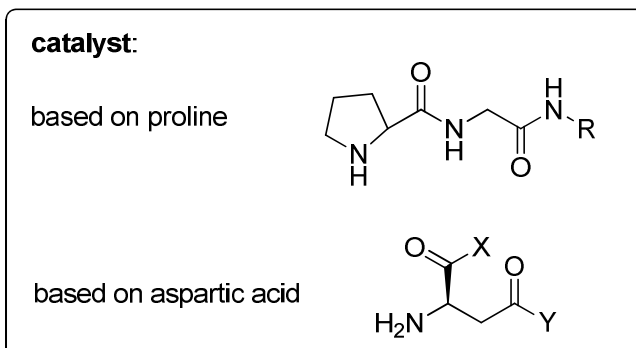
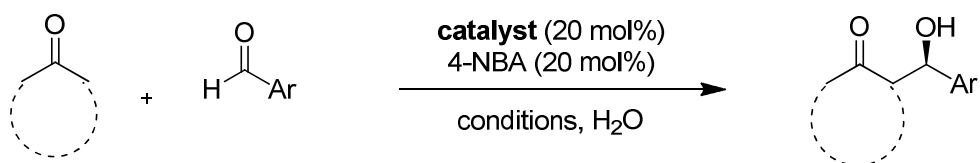
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η Οργανοκατάλυση, αδιαμφισβήτητα, αποτελεί έναν από τους πιο γρήγορα εξελισσόμενους κλάδους της Οργανικής Χημείας. Βασικό χαρακτηριστικό της αποτελεί το γεγονός ότι χαράζει έναν καινούριο δρόμο για την προώθηση της Πράσινης Χημείας, στρέφοντας έτσι όλα τα βλέμματα της επιστημονικής κοινότητας σ' αυτόν. Τα τελευταία χρόνια, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών έχει αναπτύξει μια σειρά από οργανοκαταλύτες αλλά και μεθόδους που στηρίζονται στην «πράσινη» αυτή αρχή.

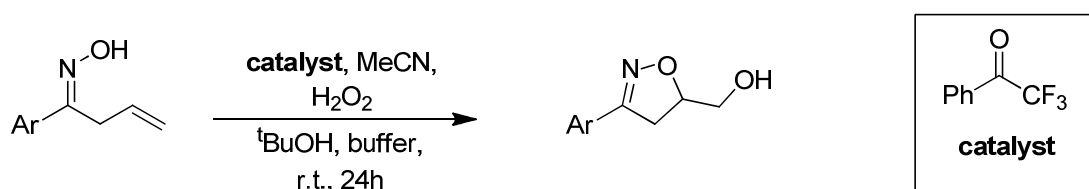
Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν:

- **Η εύρεση νέων οργανοκαταλυτών βασισμένων σε αμινοξέα, που θα καταλύουν ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις, τόσο σε οργανικό, όσο και σε υδατικό περιβάλλον, δίνοντας όσο το δυνατόν υψηλότερες εναντιομερικές περίσσειες.**



**Σχήμα 4.1** Βασική μελέτη σύνθεσης οργανοκαταλυτών για την αλδολική αντίδραση

- Η σύνθεση ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες χρησιμοποιώντας το «πράσινο» πρωτόκολλο οξείδωσης που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ.



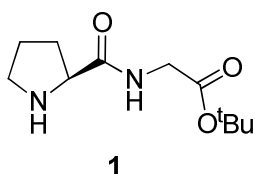
**Σχήμα 4.2** Αντίδραση σύνθεσης ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΝΕΑ ΔΙΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΤΟΥΣ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

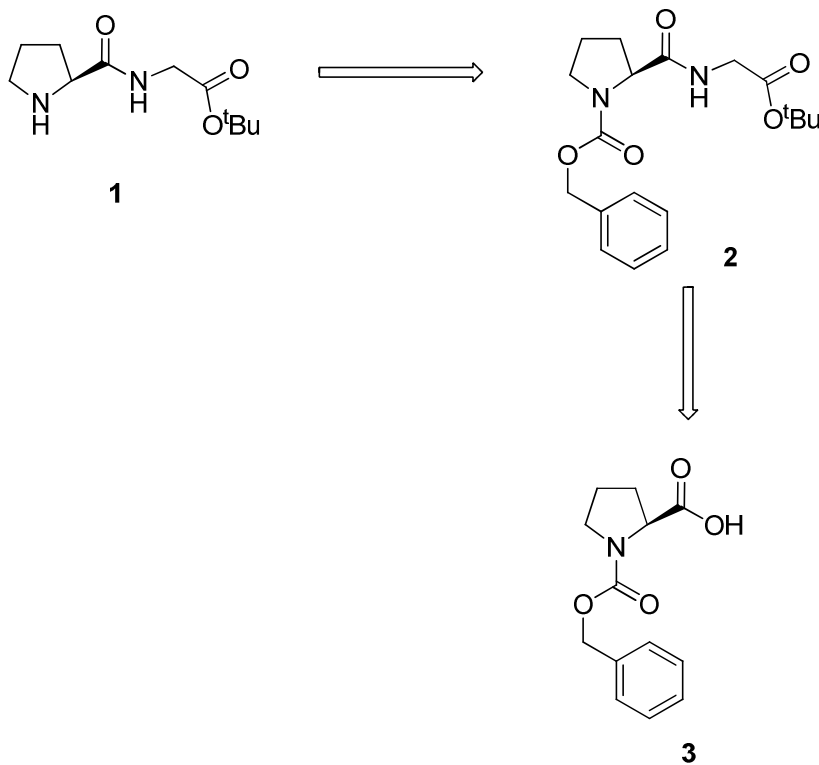
#### 5.1 Πορεία για τη σύνθεση των καταλυτών

##### 5.1.1 Καταλύτης H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu



Σχήμα 5.1 Πεπτιδιο-καταλύτης H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu

Η ρετροσυνθετική πορεία για την παρασκευή του διπεπτιδίου H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu (Σχήμα 5.1) απεικονίζεται στο Σχήμα 5.2.



Σχήμα 5.2 Ρετροσυνθετική πορεία για το πεπτιδιο H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu

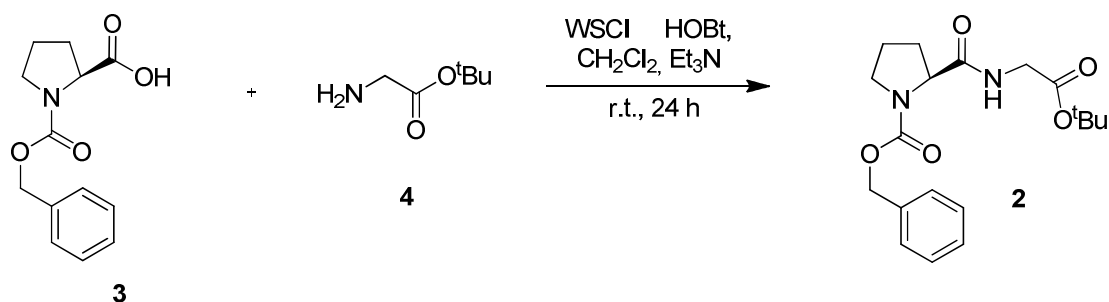
Το διπεπτιδίο H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu (**1**) μπορεί να προέλθει από το αντίστοιχο προστατευμένο πεπτιδίο Cbz-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu (**2**) με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος. Το παράγωγο **2** θα μπορούσε να προέρχεται από το εμπορικώς διαθέσιμο αμινοξύ Cbz-Pro-OH (**3**) το οποίο υφίσταται σύζευξη με το H-Gly-O<sup>t</sup>Bu.

### Σύζευξη των προστατευμένων αμινοξέων για την παρασκευή διπεπτιδίου

Η παρακάτω πορεία σύζευξης αμινοξέων είναι όμοια και για την παρασκευή όλων των πεπτιδίων-καταλυτών που θα γίνει λόγος στο υπόλοιπο κείμενο.

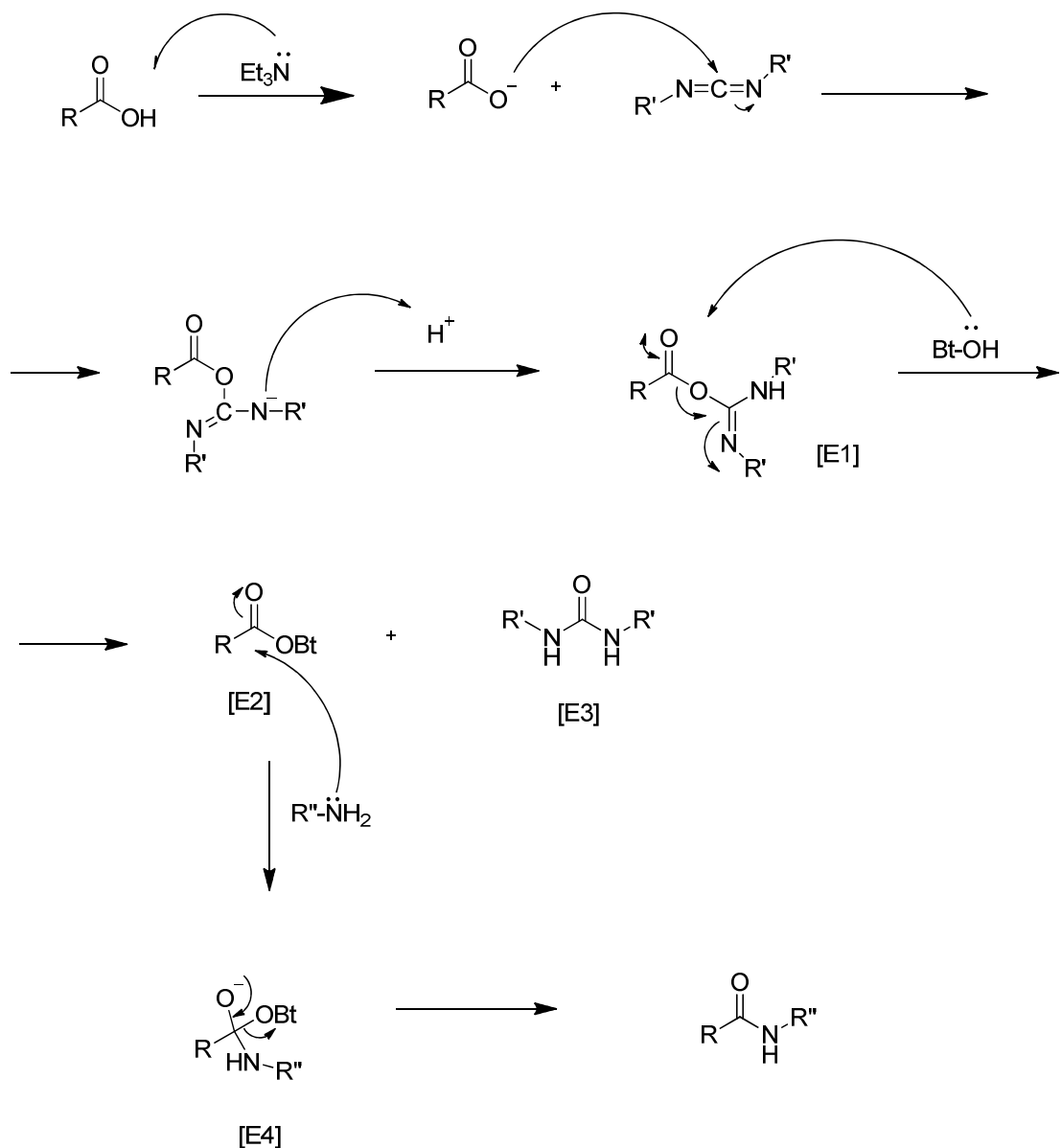
Το αμινοξύ Cbz-Pro-OH συζεύχθηκε με το αμινοξύ H-Gly-O<sup>t</sup>Bu παρουσία υδατοδιαλυτού καρβοδιιμιδίου (WSCl), υδροξυβενζοτριαζολίου (HOBt) και τριαιθυλαμίνης (Et<sub>3</sub>N) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.3. Ο μηχανισμός της αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.4.

#### • Αντίδραση



**Σχήμα 5.3** Αντίδραση σύζευξης Z-Pro-OH με H-Gly-O<sup>t</sup>Bu

- Μηχανισμός



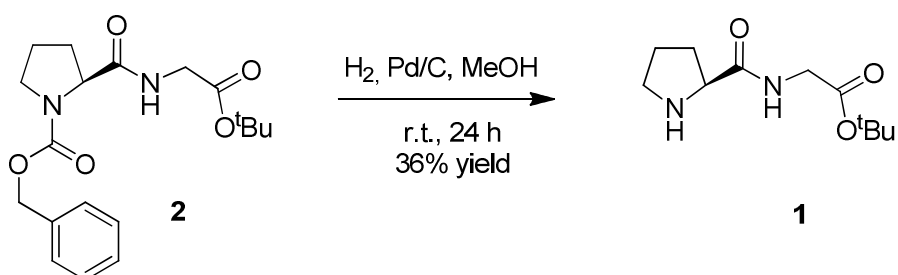
**Σχήμα 5.4** Γενικός μηχανισμός σύζευξης αμινοξέων

Υπό την επίδραση της βάσης, το καρβοξυλικό οξύ μετατρέπεται σε καρβοξυλικό ανιόν, το οποίο πραγματοποιεί μία πυρηνόφιλη προσθήκη στον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα του καρβοδιϊμιδίου με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιάμεσου E1. Νέα πυρηνόφιλη προσθήκη του οξυγόνου του 1-υδροξυβενζοτριάζολιου επί του καρβονυλικού άνθρακα του ενδιάμεσου, οδηγεί στο ενδιάμεσο E2 με ταυτόχρονο σχηματισμό της διϋποκατεστημένης ουρίας (E3), η οποία απομακρύνεται ως παραπροϊόν. Τέλος, επιδρά η αμινομάδα του δεύτερου αμινοξέος στο ενδιάμεσο E2

μετατρέποντάς το προς το τελικό διπεπτιδίο, μέσω του ενδιάμεσου E4. Ο παραπάνω μηχανισμός αποτελεί και τον γενικό μηχανισμό σύζευξης.

#### Απομάκρυνση της Cbz-προστατευτικής ομάδας

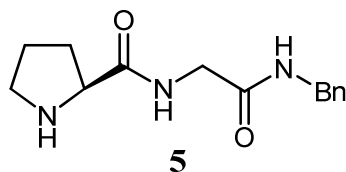
Η απομάκρυνση της Cbz-προστατευτικής ομάδας έγινε με χρήση καταλυτικής υδρογόνωσης παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος. Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.5.



**Σχήμα 5.5** Αντίδραση υδρογόνωσης του διπεπτιδίου Z-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu

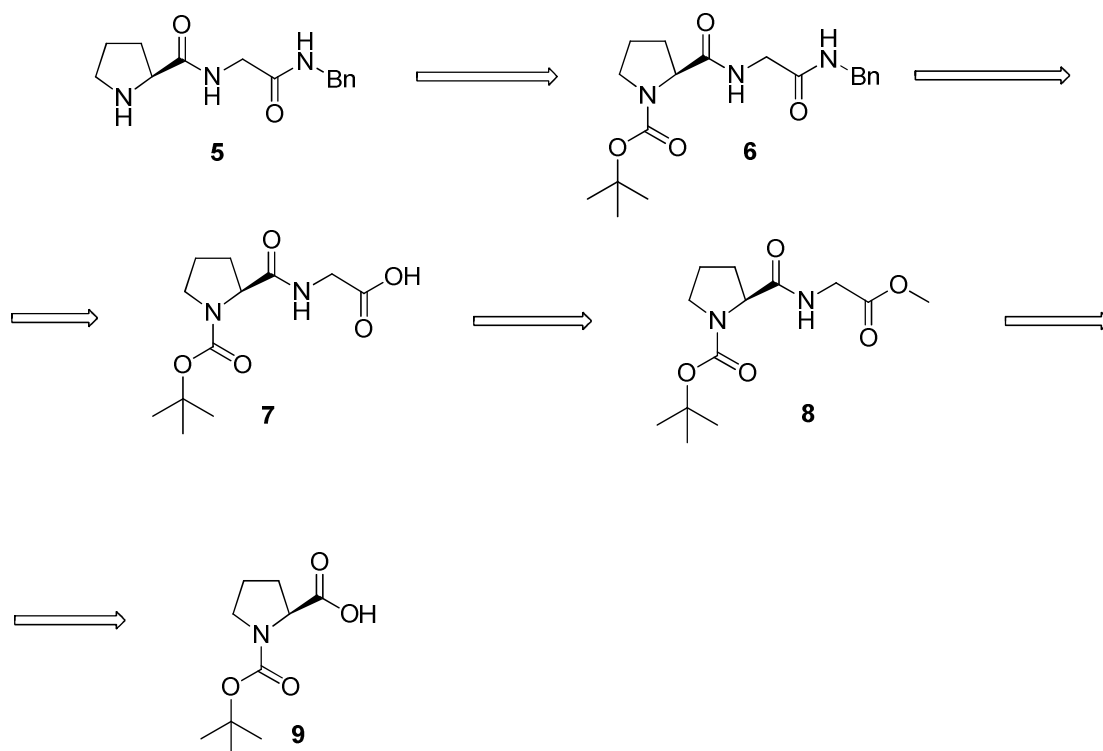


### 5.1.2 Καταλύτης H-Pro-Gly-NHBn



Σχήμα 5.6 Πεπτιδιο-καταλύτης H-Pro-Gly-NHBn

Η ρετροσυνθετική πορεία του καταλύτη (*S*)-*N*-(2-(βενζυλαμινο)-2-οξοαιθυλ)-πυρρολιдино-2-καρβοξαμιδίου (Σχήμα 5.6) παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.7.



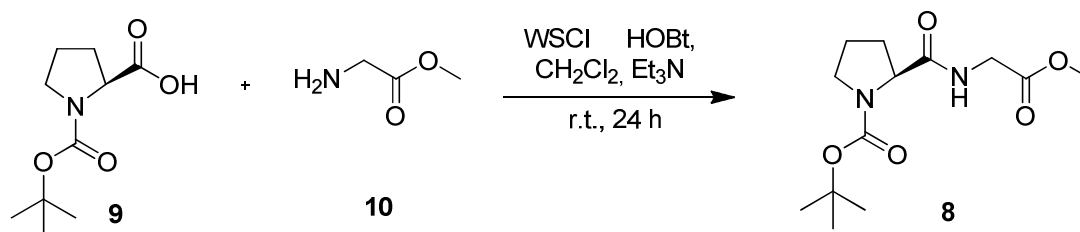
Σχήμα 5.7 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης του πεπτιδίου H-Pro-Gly-NHBn

Ο τελικός καταλύτης **5** μπορεί να προέλθει από το αντίστοιχο Boc-προστατευμένο παράγωγο **6** με όξινη απόσπαση. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να συντεθεί από το διπεπτίδιο Boc-Pro-Gly-OH (**7**) με σύζευξη με βενζυλαμίνη. Η ένωση **7** είναι δυνατόν να προκύψει από το παράγωγο **8** που έχει προστατευμένο το καρβοξυλικό του άκρο. Τέλος, το διπεπτίδιο **8** μπορεί

να προέλθει από τα εμπορικά διαθέσιμα αμινοξέα Boc-Pro-OH (**9**) και H-Gly-OMe με σύζευξη.

### Σύζευξη αμινοξέων

Αρχικά παρασκευάστηκε το προστατευμένο διπεπτιδίο **8** με σύζευξη των αμινοξέων Boc-Pro-OH και H-Gly-OMe παρουσία WSCI, HOBt και Et<sub>3</sub>N ακολουθώντας πορεία και μηχανισμό (Σχήμα 5.4) όμοιο με αυτή της σύνθεσης του προηγούμενου καταλύτη. Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.8.

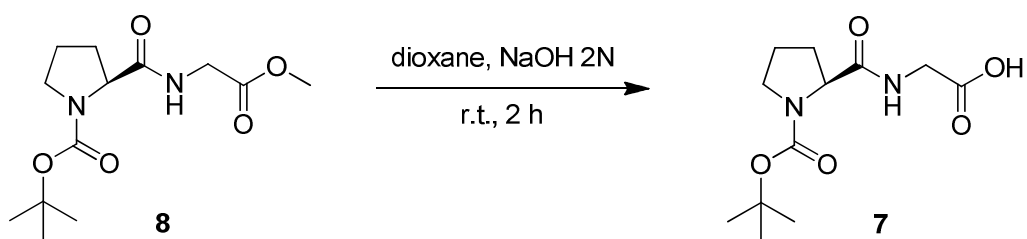


**Σχήμα 5.8** Αντίδραση σύζευξης αμινοξέος Boc-Pro-OH με H-Gly-OMe

### Αποπροστασία του καρβοξυλικού άκρου (βασική υδρόλυση εστέρα)

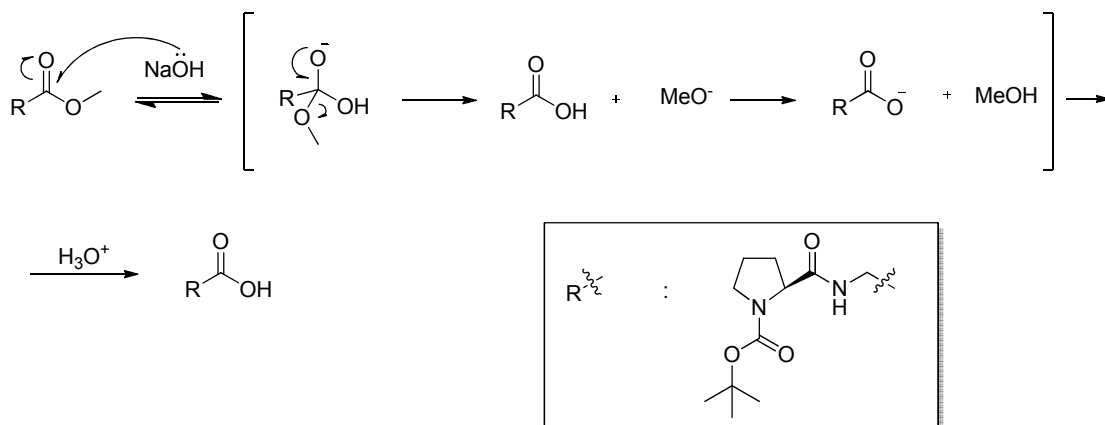
Εν συνεχεία, το προστατευμένο διπεπτιδίο **8**, παρουσία βάσης (NaOH 2N) και σε διαλύτη διοξάνη, έδωσε το διπεπτιδίο Boc-Pro-Gly-OH. Οι συνθήκες της αντίδρασης παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.9 και ο μηχανισμός της στο Σχήμα 5.10.

- Αντίδραση



**Σχήμα 5.9** Αντίδραση βασικής υδρόλυσης καρβοξυλομάδας πεπτιδίου

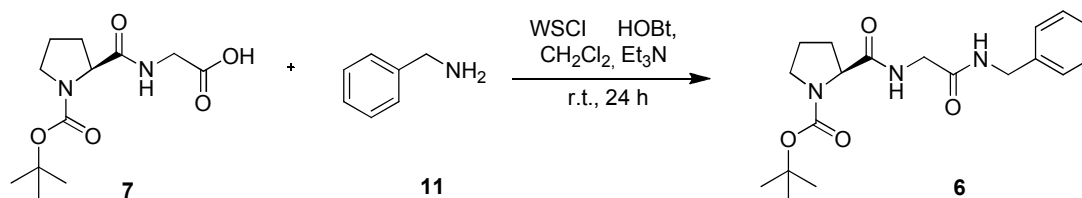
- Μηχανισμός



**Σχήμα 5.10** Μηχανισμός της βασικής υδρόλυσης εστέρων (σαπωνοποίηση)

## Σύζευξη με βενζυλαμίνη

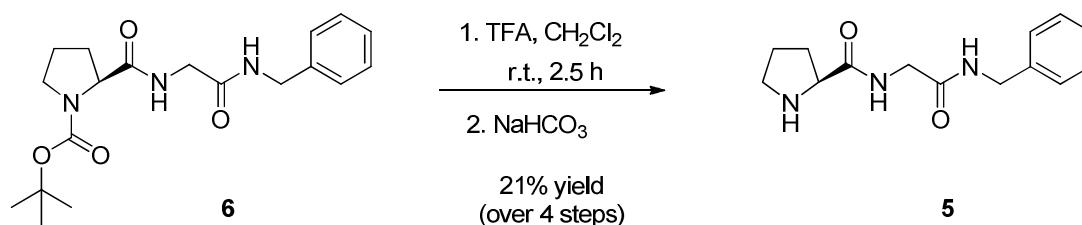
Το Boc-προστατευμένο διπεπτιδίο που προέκυψε από την υδρόλυση (7) συζεύγνυται με την βενζυλαμίνη, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.11, λαμβάνοντας το επιθυμητό προϊόν Boc-Pro-Gly-NHBn.



**Σχήμα 5.11** Αντίδραση σύζευξης πεπτιδίου Boc-Pro-Gly-OH με βενζυλαμίνη

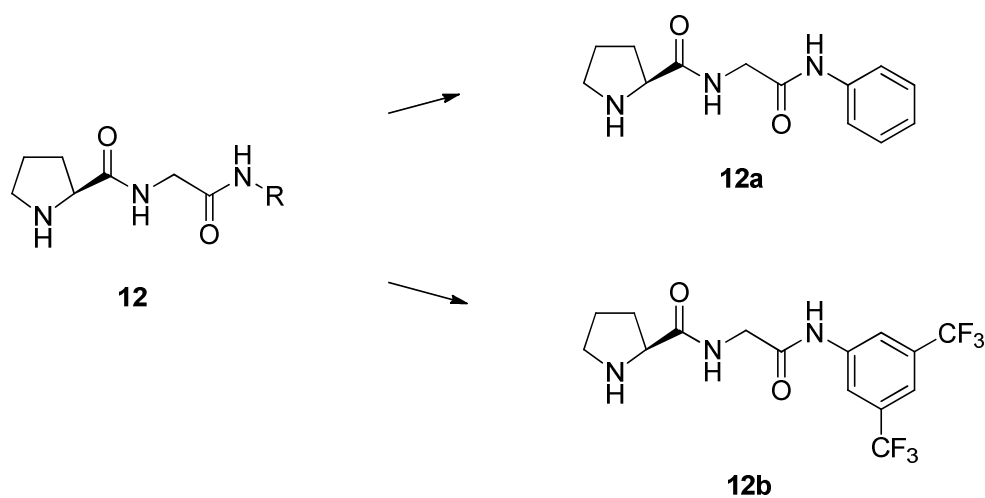
## Απομάκρυνση Boc-προστατευτικής ομάδας

Τελευταίο βήμα για την παραλαβή του τελικού καταλύτη είναι η απομάκρυνση της προστασίας της αμινομάδας. Η αποπροστασία πραγματοποιείται παρουσία τριφθοροοξικού οξέος (TFA) με διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.12.



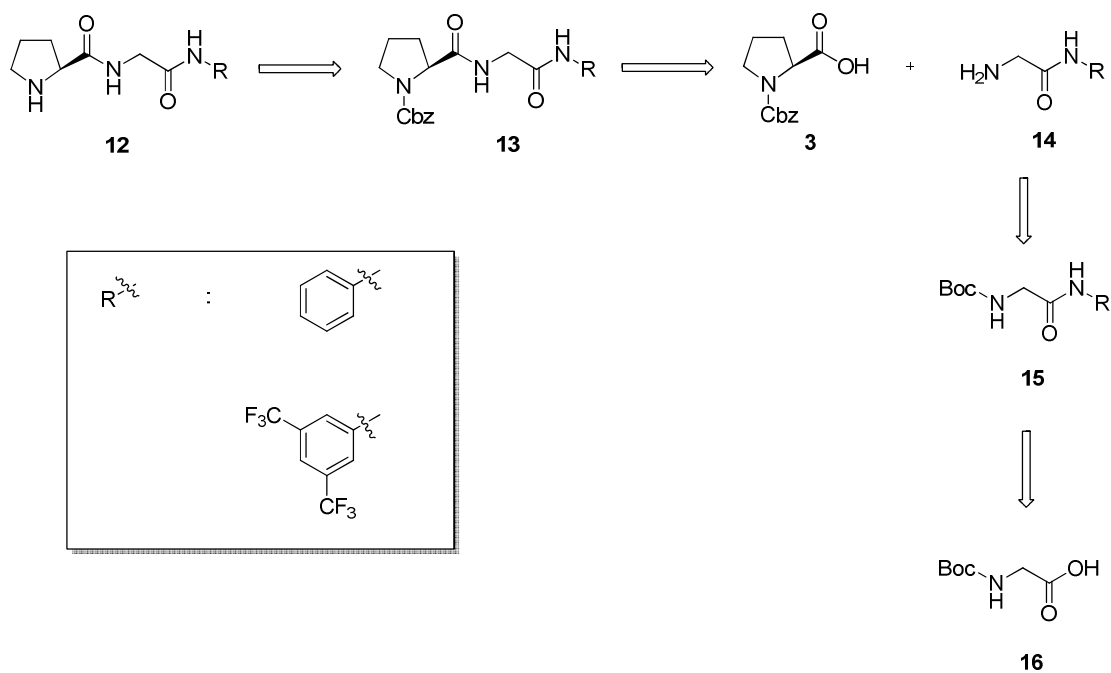
**Σχήμα 5.12** Απομάκρυνση της Boc-προστατευτικής ομάδας

### 5.1.3 Καταλύτες H-Pro-Gly-R



**Σχήμα 5.13** Πεπτιδία-καταλύτες της μορφής H-Pro-Gly-R

Η ρετροσυνθετική πορεία των καταλυτών (*S*)-*N*-(2-οξο-2-(φαινυλαμινο)αιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (**12a**) και (*S*)-*N*-(2-((3,5-δι(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αμινο)-2-οξοαιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (**12b**) παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.14 και είναι όμοια και για τους δύο καταλύτες.

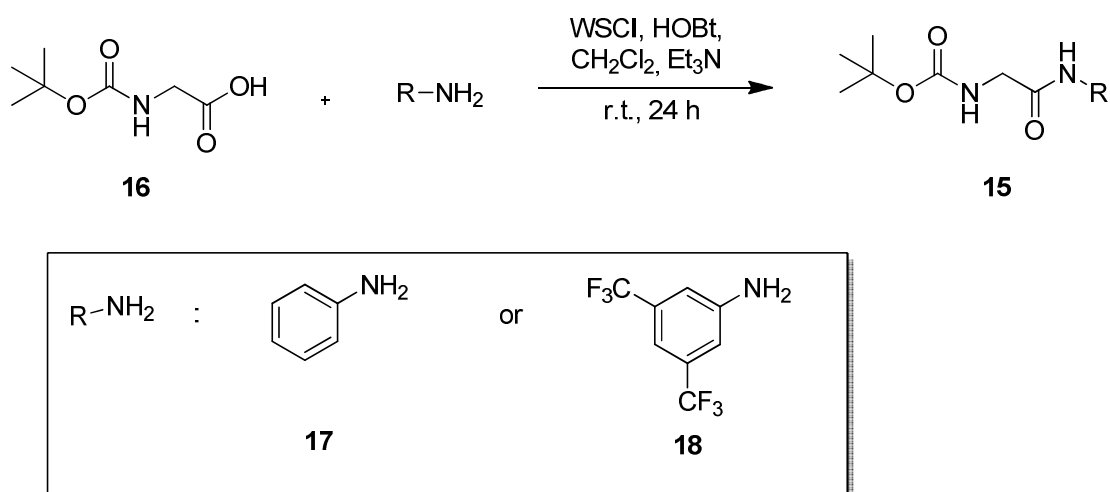


**Σχήμα 5.14** Ρετροσυνθετική πορεία για καταλύτες H-Pro-Gly-R

Ο τελικός καταλύτης **12** μπορεί να προέλθει από το αντίστοιχο Cbz-προστατευμένο παράγωγό του **13** με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος. Το παράγωγο **13** μπορεί να συντεθεί από το εμπορικά διαθέσιμο αμινοξύ Cbz-Pro-OH (**3**) και το παράγωγο γλυκίνης **14**. Με τη σειρά του, το παράγωγο γλυκίνης **14** είναι δυνατόν να προέλθει από το αντίστοιχο Boc-προστατευμένο παράγωγο **15**. Τέλος, το παράγωγο **15** μπορεί να προέρχεται από σύζευξη του εμπορικά διαθέσιμου αμινοξέος Boc-Gly-OH με ανιλίνη (για παραλαβή καταλύτη **12a**) ή παράγωγο αυτής (για παραλαβή καταλύτη **12b**).

#### Σύζευξη με ανιλίνη ή παράγωγο αυτής

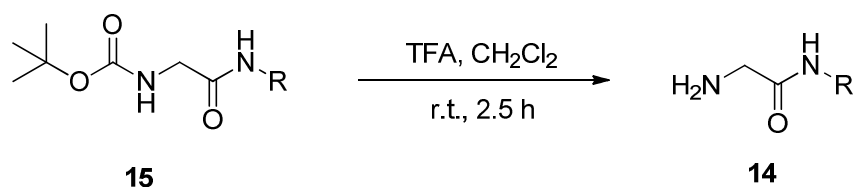
Η πορεία και ο μηχανισμός σύζευξης μεταξύ της Boc-Gly-OH και της ανιλίνης ή της 3,5-δι(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης είναι όμοια με αυτή που αναπτύξαμε παραπάνω. Η αντίδραση γίνεται παρουσία WSCI, HOBT και Et<sub>3</sub>N, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.15.



**Σχήμα 5.15** Σύζευξη Boc-γλυκίνης με ανιλίνη ή παράγωγο αυτής

### Απομάκρυνση Boc-προστατευτικής ομάδας

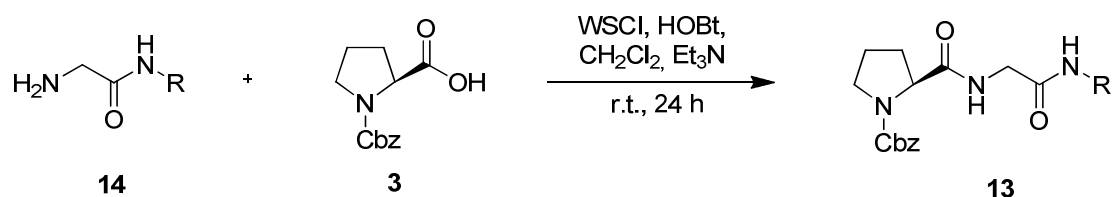
Η ένωση Boc-Gly-NHR παρουσία τριφθοροοξικού οξέος (TFA) αποπροστατεύεται και τελικά έχουμε την ένωση H-Gly-NHR. Οι συνθήκες της αντίδρασης παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.16.



**Σχήμα 5.16** Αποπροστασία του Boc προστατευμένου παραγώγου της γλυκίνης

### Σύζευξη αμινοξέων

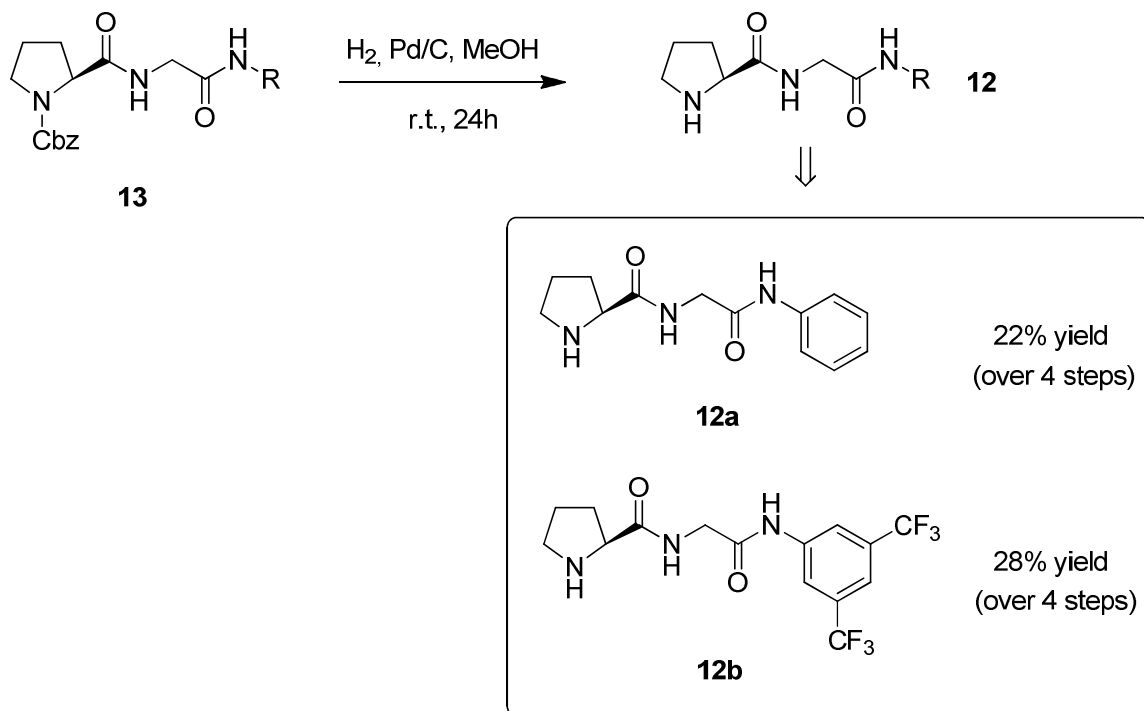
Στη συνέχεια, το παράγωγο της γλυκίνης συζεύγνυται με την Z-Pro-OH όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.17.



**Σχήμα 5.17** Σύζευξη του παραγώγου γλυκίνης με την Cbz-Pro-OH

### Απομάκρυνση της Cbz-προστατευτικής ομάδας

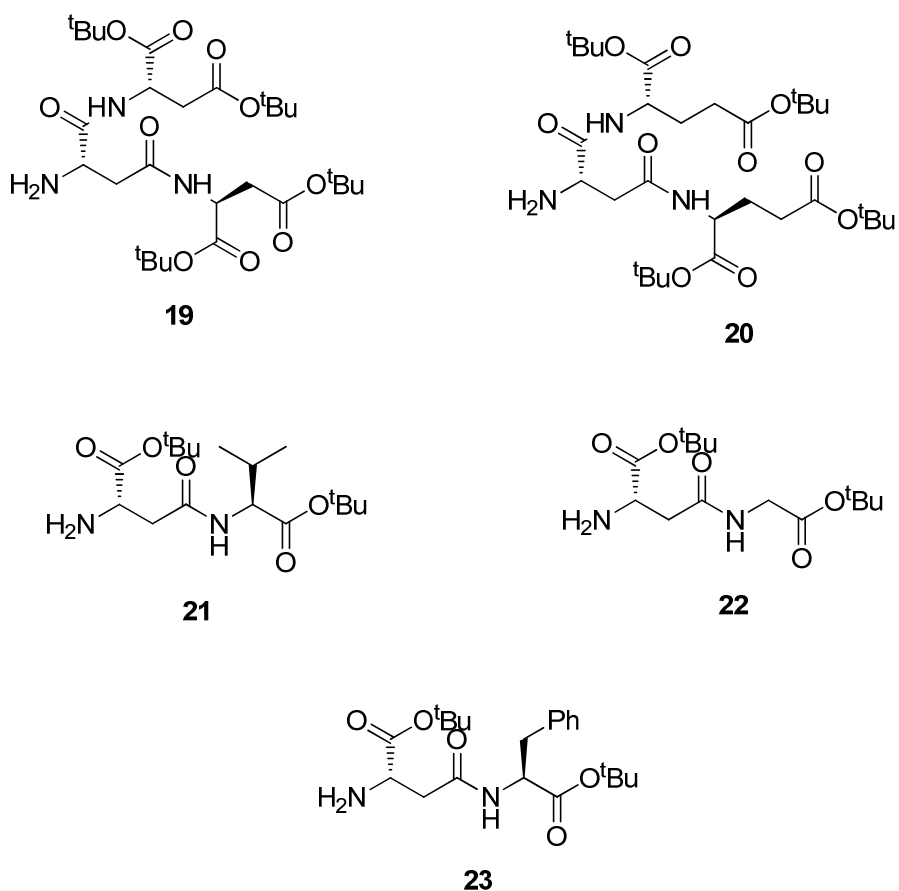
Η απομάκρυνση της Cbz-προστατευτικής ομάδας έγινε με χρήση καταλυτικής υδρογόνωσης παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος. Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.18 και οδηγεί στην παραλαβή των τελικών καταλυτών **12a** και **12b**.



Σχήμα 5.18 Αντίδραση υδρογόνωσης για παραλαβή τελικών καταλυτών



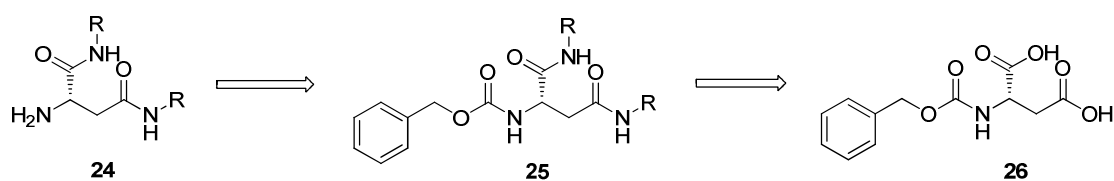
### 5.1.4 Καταλύτες-πεππίδια του ασπαρτικού οξέος



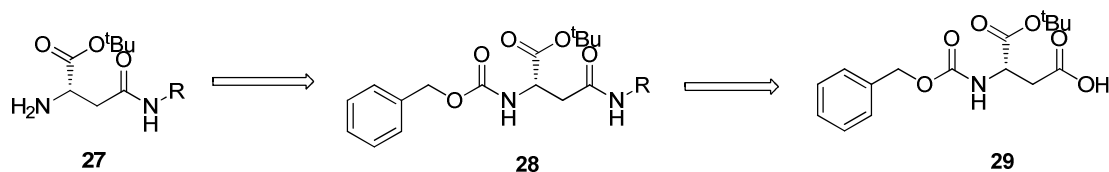
Σχήμα 5.19 Πεππίδια με βάση το ασπαρτικό οξύ που δρουν ως καταλύτες

Η ρετροσυνθετική πορεία των πεπτιδίων-καταλυτών (Σχήμα 5.19) παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.20.

#### Τριπεπίδια



## Διπεπτίδια



**Σχήμα 5.20** Ρετροσυνθετική πορεία για την σύνθεση δι- και τρι-πεπτιδίων ασπαρτικού οξέος

Αρχικά, τα τριπεπτίδια (**19**, **20**) της μορφής **24** μπορούν να προέλθουν από τα αντίστοιχα Cbz-προστατευμένα παράγωγα **25**. Τα παράγωγα αυτά μπορεί να συντεθούν από το εμπορικώς διαθέσιμο αμινοξύ Cbz-Asp-OH **26**.

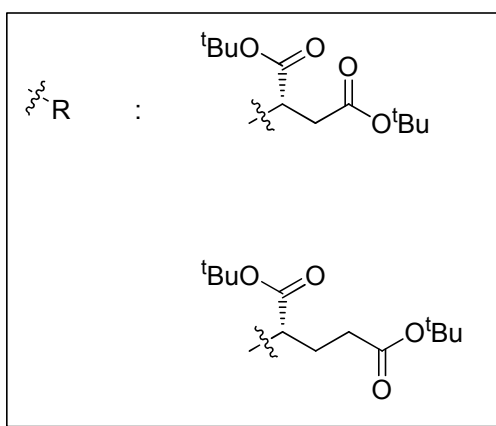
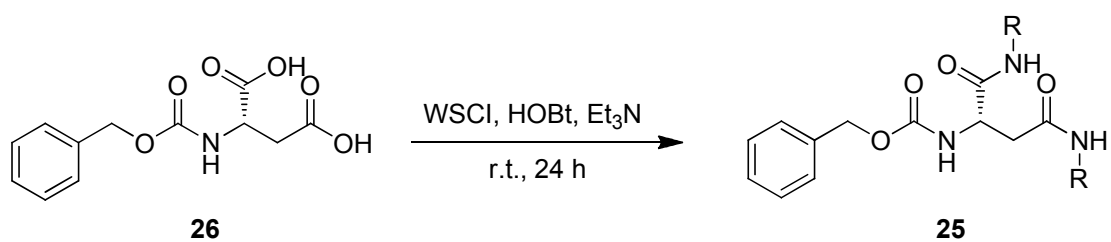
Ομοίως, τα διπεπτίδια (**21**, **22**, **23**) της μορφής **27** είναι δυνατόν να συντεθούν από τα αντίστοιχα Cbz-προστατευμένα παράγωγα **28** που προέρχονται από το εμπορικά διαθέσιμο Cbz-Asp-O<sup>t</sup>Bu **29**.

Άρα, η μόνη διαφορά στη σύνθεση των τριπεπτιδίων από τα διπεπτίδια είναι το αρχικό αμινοξύ που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη και τα ισοδύναμα του άλλου αμινοξέος με το οποίο πραγματοποιείται σύζευξη, όπως θα εξετάσουμε στη συνέχεια.

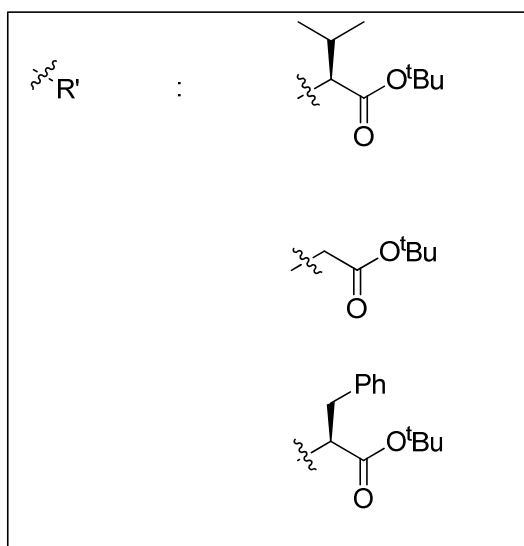
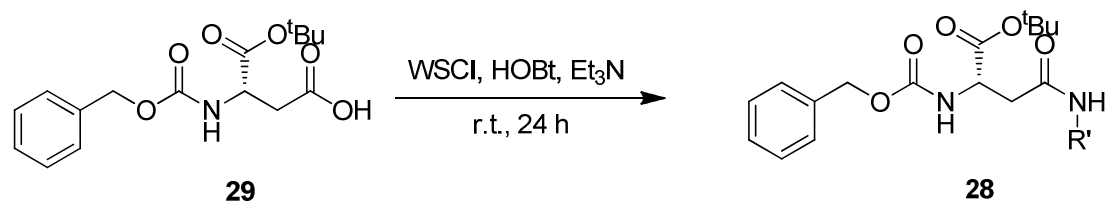
## Σύζευξη αμινοξέων

Όπως έχουμε αναφέρει και πρωτίτερα, η σύζευξη των αμινοξέων γίνεται παρουσία WSCI, HOBt και Et<sub>3</sub>N μέσω του μηχανισμού που παρουσιάστηκε στο Σχήμα 5.5. Η αντίδραση σύζευξης των αμινοξέων για τη σύνθεση των καταλυτών ασπαρτικού οξέος παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.21.

## Τριπεπτίδια



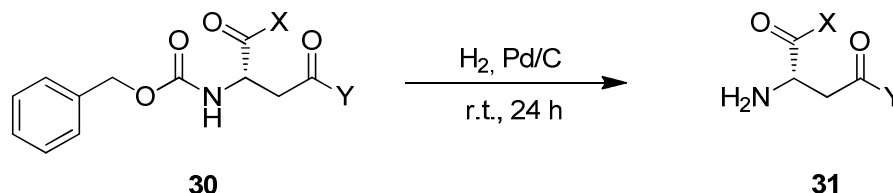
## Διπεπτίδια



**Σχήμα 5.21** Αντίδραση σύζευξης αμινοξέων ασπαρτικού οξέος

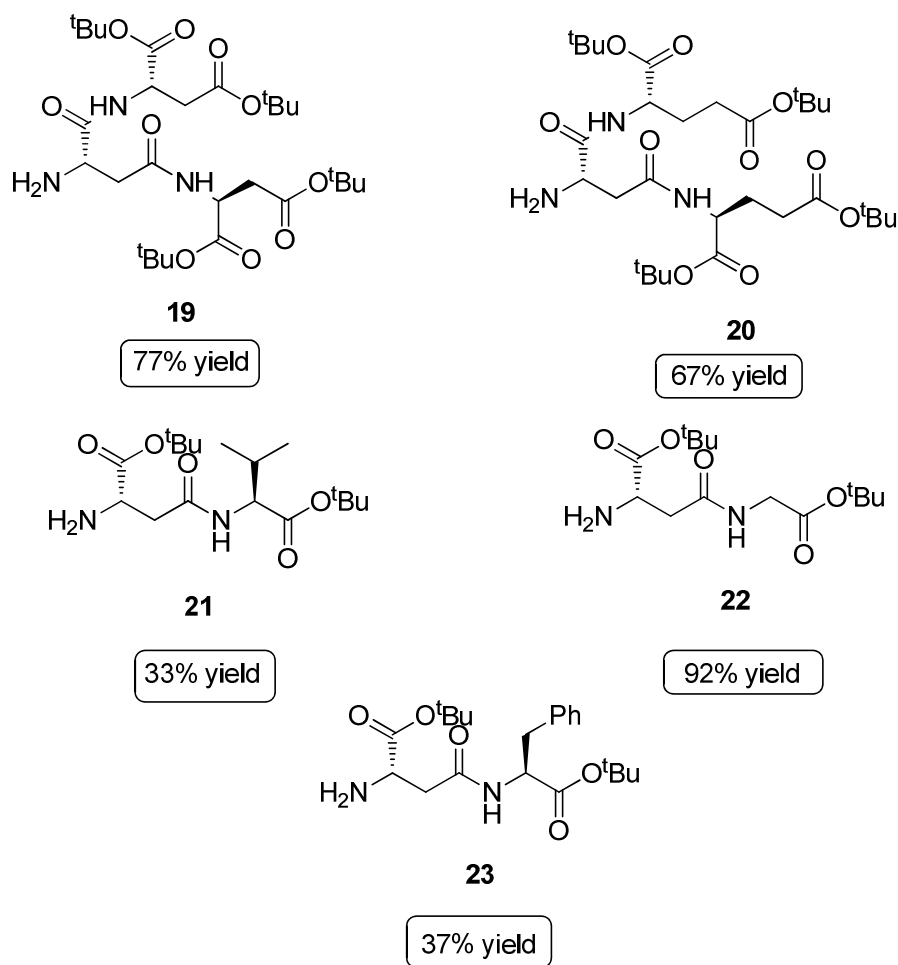
## Απομάκρυνση της Cbz-προστατευτικής ομάδας

Τελευταίο στάδιο αποτελεί η αποπροστασία της αμινομάδας, η οποία γίνεται με υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου σε άνθρακα, παραλαμβάνοντας τους τελικούς καταλύτες. Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.22.



**Σχήμα 5.22** Αντίδραση υδρογόνωσης για παραλαβή καταλυτών ασπαρτικού οξέος

Όλοι οι καταλύτες συντέθηκαν χωρίς ενδιάμεσους καθαρισμούς και ταυτοποιήθηκαν πλήρως με χρήση φασματοσκοπίας NMR και φασματομετρία μάζας (MS, HRMS). Προσδιορίστηκε επίσης για όλους τους καταλύτες η ειδική γωνία στροφής  $[\alpha_D]$ . Οι τελικές αποδόσεις σύνθεσης των καταλυτών παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.23.



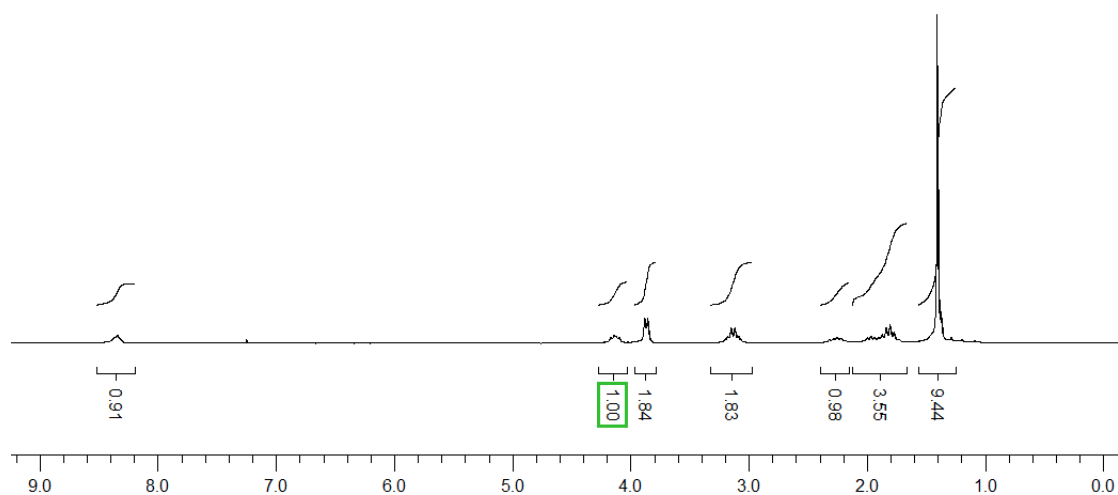
**Σχήμα 5.23** Τελικές αποδόσεις καταλυτών με βάση το ασπαρτικό οξύ

Τα νέα αυτά πεπτιδία δοκιμάστηκαν σε μια σειρά αλδολικών αντιδράσεων, όπως θα παρουσιαστεί και παρακάτω εκτενέστερα. Τα βέλτιστα αποτελέσματα τα έδωσε ο καταλύτης **1** (H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu) σε οργανικό περιβάλλον (ακετονιτρίλιο) και ο καταλύτης **5** (H-Pro-Gly-NHBn) σε υδατικό περιβάλλον (brine). Τα φασματοσκοπικά στοιχεία αυτών των δύο καταλυτών παρουσιάζονται παρακάτω.

## 5.2 Ταυτοποίηση καταλυτών-πεπτιδίων

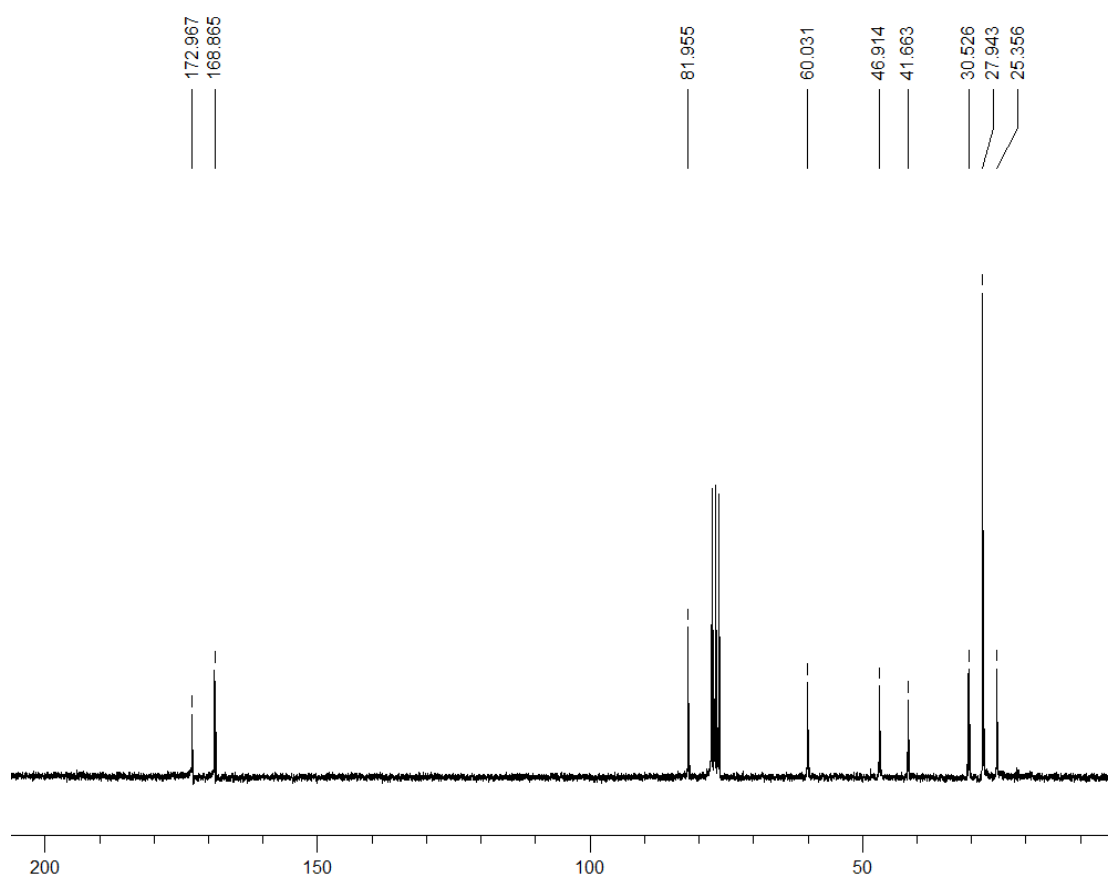
- **H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu**

Στο Σχήμα 5.24 παρατίθεται το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του οργανοκαταλύτη **1**. Αρχικά, στα 8.34 ppm εμφανίζεται το αμιδικό πρωτόνιο, ενώ στις περιοχές 4.22-4.08 και 3.93-3.84 ppm συντονίζονται τα 3 πρωτόνια δίπλα στο άζωτο του δακτυλίου της προλίνης (1H) και της γλυκίνης (2H). Έπειτα, στην περιοχή 3.26-3.02 ppm φαίνονται τα δύο πρωτόνια που βρίσκονται στο μεθυλένιο δίπλα στο άζωτο της προλίνης. Στις περιοχές 2.39-2.12 και 2.02-1.71 ppm συντονίζονται τα τέσσερα πρωτόνια του δακτυλίου και το αμινικό πρωτόνιο. Τέλος, στα 1.41 ppm εμφανίζονται τα εννέα πρωτόνια του *tert*-βουτυλεστέρα.



Σχήμα 5.24 Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu

Μελετώντας το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.25 διακρίνονται στα 173.0 και 168.9 ppm οι καρβονυλικοί άνθρακες του καταλύτη και στα 82.0 ppm ο τεταρτοταγής άνθρακας του *tert*-βουτυλεστέρα. Στην περιοχή 60.0-25.4 ppm συντονίζονται οι έξι αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης. Πιο συγκεκριμένα, στα 60.0, 46.9 και 41.7 ppm συντονίζονται οι άνθρακες του μεθινίου και του μεθυλενίου δίπλα στο άζωτο της προλίνης και του μεθυλενίου της γλυκίνης, στα 27.9 ppm οι πρωτοταγείς άνθρακες του *tert*-βουτυλεστέρα, ενώ στα 30.5 και 25.4 ppm συντονίζονται οι εναπομείναντες δευτεροταγείς άνθρακες της προλίνης.

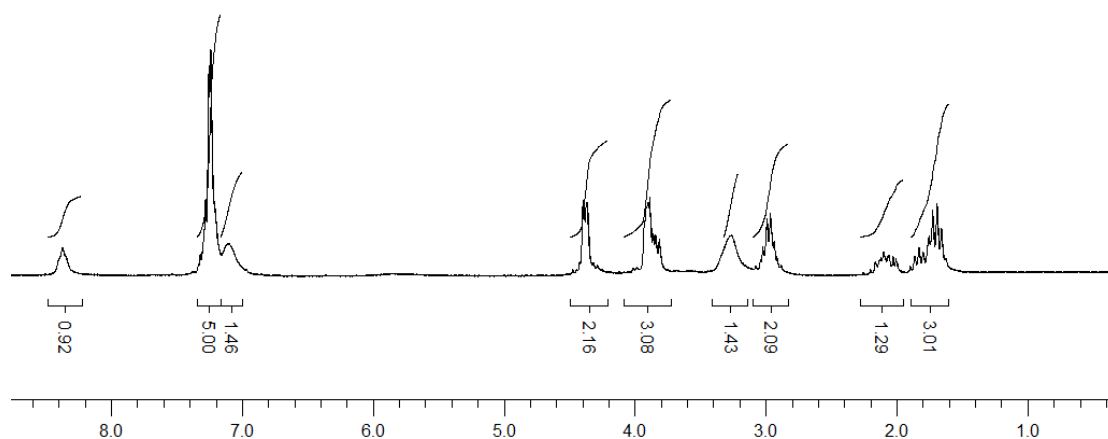


Σχήμα 5.25 Φάσμα  $^{13}\text{C}$ -NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-O $^t$ Bu

- **H-Pro-Gly-NHBn**

Στο Σχήμα 5.26 παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR του οργανοκαταλύτη **7**, στο οποίο φαίνεται χαρακτηριστικά το ένα αμιδικό πρωτόνιο στα 8.37 ppm, τα πέντε αρωματικά πρωτόνια σε μία πολλαπλή κορυφή στην περιοχή των 7.33-7.17 ppm. Στα 7.09 ppm συντονίζεται το δεύτερο αμιδικό πρωτόνιο, ενώ στα 4.42 ppm συντονίζεται το ένα εκ των δύο διαστερεοτοπικών πρωτονίων που βρίσκονται δίπλα στον αρωματικό δακτύλιο από την βενζυλομάδα. Το άλλο διαστερεοτοπικό πρωτόνιο του ίδιου άνθρακα εντοπίζεται στα 4.34 ppm. Στην περιοχή 3.92-3.81 ppm εντοπίζονται τα 3 πρωτόνια του μεθινίου της προλίνης και του μεθυλενίου της γλυκίνης. Στα 3.27 ppm εμφανίζεται το αμινικό πρωτόνιο, ενώ δύο ακόμα πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στο άζωτο της προλίνης

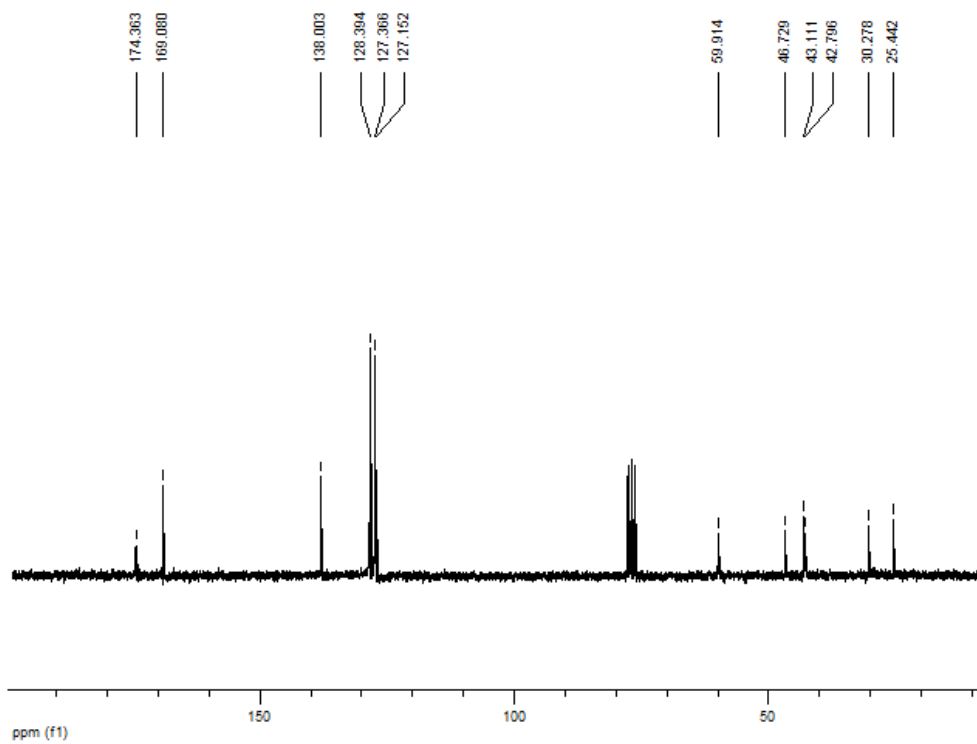
συντονίζονται στην περιοχή 3.04-2.91 ppm. Τέλος, στις περιοχές 2.15-2.00 και 1.89-1.61 ppm εμφανίζονται τα τέσσερα πρωτόνια του δακτυλίου.



**Σχήμα 5.26** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-NHBn

Αντίστοιχα στο Σχήμα 5.27 και στο φάσμα <sup>13</sup>C-NMR του πεπτιδοκαταλύτη **5** διακρίνονται οι καρβονυλικοί άνθρακες που συντονίζονται στα 174.4 και 169.1 ppm, οι άνθρακες των αρωματικών δακτυλίων που εμφανίζονται στη περιοχή 138.0-127.4 ppm. Τέλος, οι αλειφατικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 59.9-25.4 ppm.

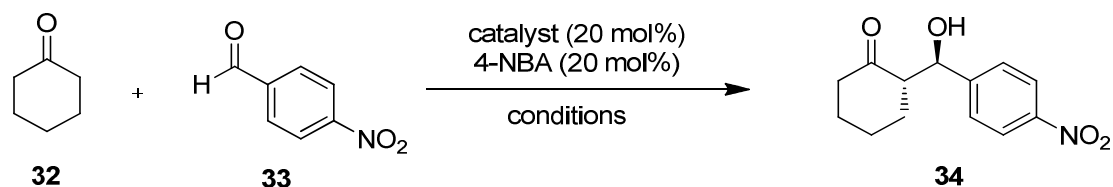




**Σχήμα 5.27** Φάσμα  $^{13}\text{C}$ -NMR του οργανοκαταλύτη H-Pro-Gly-NHBn

### 5.3 Μελέτη της καταλυτικής δραστηριότητας των οργανοκαταλυτών

Τα οπικώς ενεργά πεππίδια που παρασκευάστηκαν χρησιμοποιήθηκαν ως καταλύτες σε χαρακτηριστική αλδολική αντίδραση, όπου και μελετήθηκε η απόδοσή τους και η εναντιομερική εκλεκτικότητά τους.



Σχήμα 5.28 Αντίδραση όπου έδρασαν οι καταλύτες

Τα βασικά χαρακτηριστικά που πρέπει να πληρεί ένας οργανοκαταλύτης για να καταλύσει μια αλδολική αντίδραση, όπως αυτά προκύπτουν από την μέχρι τώρα μελέτη των ήδη συντεθέντων καταλυτών, είναι:

- μία ελεύθερη πρωτοταγής ή δευτεροταγής αμινομάδα, προκειμένου να ενεργοποιήσει το πυρηνόφιλο της αντίδρασης, μέσω σχηματισμού εναμίνης.
- ένα όξινο πρωτόνιο ή μια ομάδα που να συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου, σε α- ή β-θέση, προκειμένου να ενεργοποιήσει το ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα.

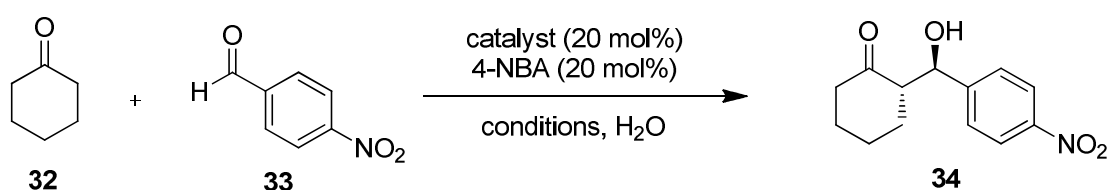
Ένα πρόσθετο στοιχείο που παίζει καθοριστικό ρόλο στην κατάλυση και κυρίως στην εναντιομερική εκλεκτικότητα είναι η στερεοχημική παρεμπόδιση που δημιουργεί ο καταλύτης στο χώρο. Πιθανόν, όσο πιο ογκώδης είναι ο καταλύτης, τόσο καλύτερα ακινητοποιεί τα υποστρώματα στο χώρο αυξάνοντας την πιθανότητα προσβολής από τη μία πλευρά του υποστρώματος. Συνεπώς, αναμένουμε μεγαλύτερη εναντιομερική εκλεκτικότητα.

Η διαστερομερική περίσσεια (*dr*) κάθε αντίδρασης προσδιορίστηκε με φασματοσκοπία  $^1\text{H-NMR}$ , ενώ ο προσδιορισμός της εναντιομερικής

περίσσειας (ee) έγινε με χρήση χειρόμορφης στήλης HPLC κατά τα ακόλουθα παραδείγματα.

### 5.3.1 Οργανοκαταλύτες με βάση το αμινοξύ προλίνη

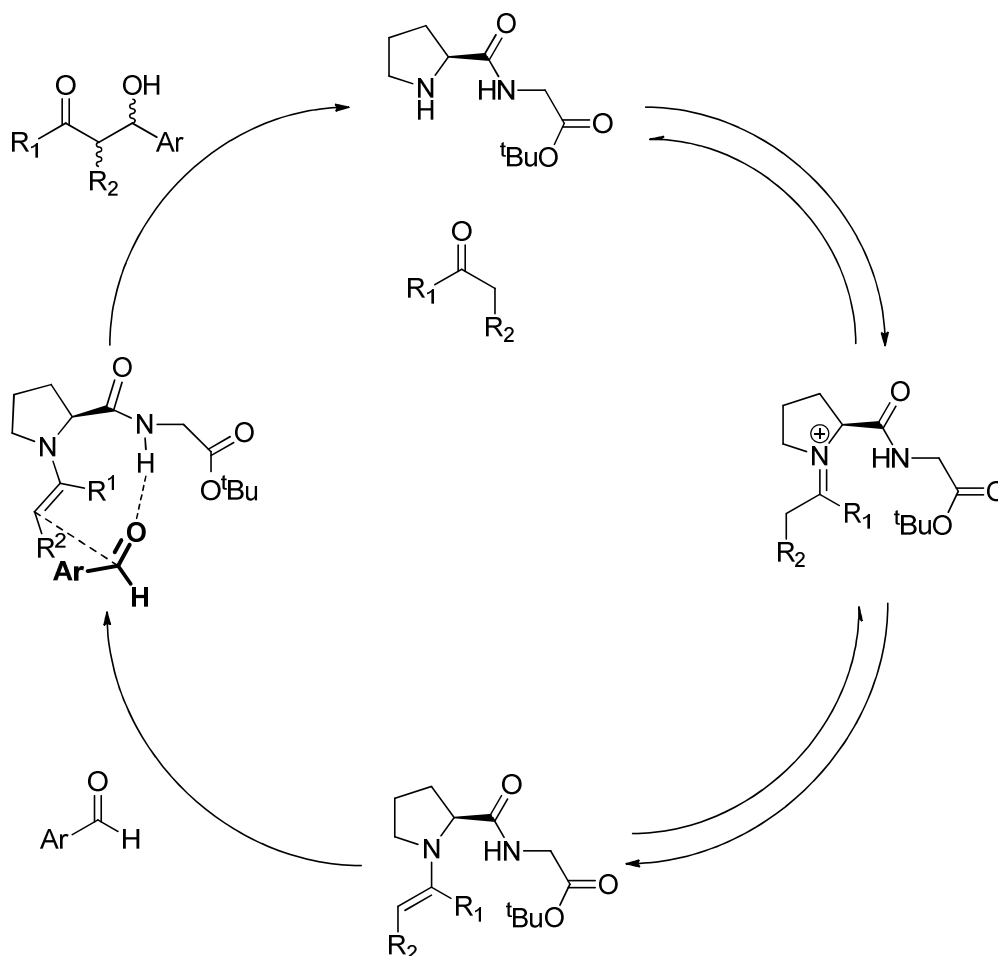
Σε πρώτο στάδιο μελετήθηκε η καταλυτική δράση των τεσσάρων καταλυτών που συντέθηκαν με βάση το αμινοξύ προλίνη, στη αλδολική αντίδραση μεταξύ κυκλοεξανόνης και p-νιτροβενζαλδεύδης. Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 5.1, οι πεπτιδοκαταλύτες μελετήθηκαν τόσο σε οργανικό περιβάλλον (τολουόλιο) όσο και σε υδατικό περιβάλλον (brine).



Καταλύτης	Συνθήκες	Απόδοση (%)	dr	ee (%)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu <b>1</b>	toluene, 48 h	87	76:24	87
	brine, 24 h	100	90:10	87
H-Pro-Gly-NHBn <b>5</b>	toluene, 48 h	39	90:10	84
	brine, 24 h	100	93:7	92
H-Pro-Gly-NHPh <b>12a</b>	toluene, 48 h	0	-	-
	brine, 24 h	21	93:7	92
H-Pro-Gly-NHPh(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>12b</b>	toluene, 48 h	0	-	-
	brine, 24 h	0	-	-

**Πίνακας 5.1** Αποτελέσματα καταλυτών προλίνης στην αλδολική αντίδραση

Όπως βλέπουμε, το διπεπτιδίο H-Pro-Gly-OBu<sup>t</sup> έδωσε πολύ καλή απόδοση και πολύ καλή εναντιομερική και διαστερομερική περίσσεια τόσο στον οργανικό όσο και στον υδατικό διαλύτη. Ο πιθανός μηχανισμός που ακολουθείται παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.29.

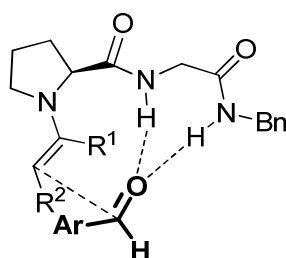


**Σχήμα 5.29** Πιθανός καταλυτικός κύκλος δράσης του καταλύτη H-Pro-Gly-OBu<sup>t</sup>

Η αμινομάδα του καταλύτη αντιδρά με την κυκλοεξανόνη προς τον σχηματισμό του ενδιάμεσου ιόντος ιμινίου, το οποίο μετατρέπεται μέσω ισορροπίας στην αντίστοιχη εναμίνη. Στη συνέχεια, προσεγγίζει η αλδεύδη και το αμιδικό πρωτόνιο της γλυκίνης την ενεργοποιεί δημιουργώντας δεσμό υδρογόνου και ταυτόχρονα την ακινητοποιεί στο χώρο. Η πυρηνόφιλη εναμίνη προσβάλλει την ακινητοποιημένη ηλεκτρονιόφιλη αλδεύδη και η αντίδραση

οδηγεί στον σχηματισμό του τελικού προϊόντος και την αναγέννηση του καταλύτη.

Το πεπτιδίο H-Pro-Gly-NHBn έδωσε εξαιρετικά αποτελέσματα στο υδατικό περιβάλλον, ενώ υστερούσε σε αποτελεσματικότητα παρουσία τολουολίου. Ο μηχανισμός δράσης του καταλύτη είναι όμοιος με τον καταλυτικό κύκλο που παρουσιάστηκε στο Σχήμα 5.28, με τη μόνη διαφορά ότι η ηλεκτρονιόφιλη αλδεΐδη ενεργοποιείται μέσω δύο δεσμών υδρογόνου με τα δύο αμιδικά πρωτόνια του καταλύτη, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.30.



**Σχήμα 5.30** Πιθανή ενδιάμεση μεταβατική κατάσταση για τον καταλύτη H-Pro-Gly-NHBn

Με την ίδια λογική όπως και προηγουμένως, η αμινομάδα προσβάλλει την κετόνη σχηματίζοντας την πυρηνόφιλη εναμίνη. Το ηλεκτρονιόφιλο τώρα ενεργοποιείται μέσω δύο δεσμών υδρογόνου που σχηματίζονται με τα αμιδικά πρωτόνια της εναμίνης. Τα δύο ενεργοποιημένα υποστρώματα αντιδρούν προς τον σχηματισμό του προϊόντος.

Τα υπόλοιπα δύο πεπτιδία παράγωγα της ανιλίνης έδωσαν κακή έως μηδενική απόδοση. Πιθανός λόγος αποτυχίας μπορεί να είναι το γεγονός ότι ο φαινολικός δακτύλιος βρίσκεται αρκετά κοντά στο αμιδικό πρωτόνιο, που αποτελεί και θέση πρόσδεσης της αλδεΐδης, παρεμποδίζοντας έτσι την προσέγγιση του υποστρώματος.

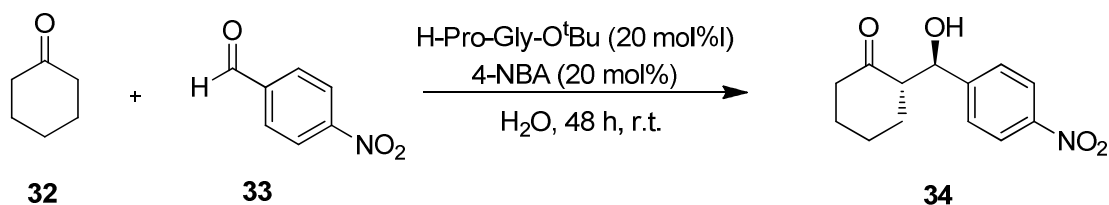
Επομένως, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι

- πρέπει να υπάρχει μια ογκώδης ομάδα σε κατάλληλη απόσταση για την ακινητοποίηση του υποστρώματος στο χώρο λαμβάνοντας έτσι υψηλή εναντιομερική περίσσεια. Ιδανική εμφανίζεται η *tert*-βουτυλομάδα και όχι ο φαινολικός δακτύλιος, ο οποίος δίνει χαμηλές αποδόσεις.

- στο υδατικό περιβάλλον ο καταλύτης H-Pro-Gly-NHBn δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα, πιθανόν λόγω του επιπλέον αμιδικού πρωτονίου, το οποίο μέσω δεσμού υδρογόνου θα μπορούσε να ακινητοποιήσει καλύτερα το υπόστρωμα στο χώρο.

Μεταξύ των οργανοκαταλυτών που δοκιμάστηκαν, ο H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu έδωσε καλύτερα αποτελέσματα, ενώ ο H-Pro-Gly-NHBn, που έχει δυνατότητα να κάνει έναν περισσότερο δεσμό υδρογόνου, οδηγεί σε μεταβατική κατάσταση περισσότερο καθορισμένη και δίνει υψηλότερα ee. Τα πεππίδια που φέρουν ανιλίνη και άρα το αμιδικό τους πρωτόνιο είναι ελαφρώς πιο όξινο, δεν οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα.

Λόγω της υψηλής εναντιομερικής περίσσειας που έδωσε ο καταλύτης H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu, θελήσαμε να μελετήσουμε την δράση του προς βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της αντίδρασης. Για το λόγο αυτό, σε πρώτο βήμα, μελετήθηκε η αντίδραση παρουσία του καταλύτη αυτού σε μια σειρά από οργανικούς διαλύτες (Πίνακας 5.2), κρατώντας βέβαια σταθερές όλες τις υπόλοιπες συνθήκες της αντίδρασης (καταλυτικό φορτίο, αναλογία αλδεΐδης-κετόνης, οξύ).



AA	Συνθήκες	Απόδοση (%)	dr	ee (%)
1	Τολουόλιο, 4-NBA	87	76:24	87
2	Πετρελαϊκός αιθέρας, 4-NBA	100	84:16	85
3 <sup>a</sup>	Διαιθυλαιθέρας, 4-NBA	100	85:15	87
4	THF, 4-NBA	96	93:7	88
5	Ακετονιτρίλιο, 4-NBA	98	94:6	90

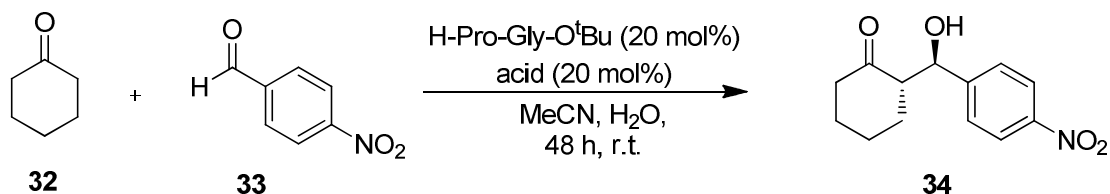
6	CHCl <sub>3</sub> , 4-NBA	100	79:21	86
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-NBA	100	83:17	88
8 <sup>a</sup>	Οξικός αιθυλεστέρας, 4-NBA	100	85:15	87
9 <sup>a</sup>	DMSO, 4-NBA	97	89:11	72
10	Μεθανόλη, 4-NBA	93	87:13	87
11 <sup>a</sup>	Χωρίς διαλύτη, 4-NBA	96	78:22	68
12 <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> O, 4-NBA	96	91:9	85
13 <sup>a</sup>	brine, 4-NBA	100	90:10	87
14 <sup>a</sup>	Υδατικό NaBr, 4-NBA	86	93:7	86

a: 24h

**Πίνακας 5.2** Μελέτη της αντίδρασης σε διάφορους οργανικούς διαλύτες

Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 5.2, και οι 14 διαλύτες που εξετάστηκαν, έδωσαν πολύ καλές αποδόσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι διαλύτες με αυξημένη πολικότητα δίνουν καλύτερες διαστερεοτοπικές περισσειες σε σχέση με τους μη πολικούς. Επιπλέον, παρατηρούμε ότι οι χλωριωμένοι διαλύτες δίνουν πολύ καλές αποδόσεις, αλλά όχι τόσο ικανοποιητικά ποσοστά σε εναντιομερικές περισσειες. Συμπερασματικά, την μέγιστη απόδοση την παρουσίασε το ακετονιτρίλιο δίνοντας εξίσου καλά αποτελέσματα στην διαστερομερική και την εναντιομερική περισσεια.

Επόμενο βήμα της μελέτης μας, αφού βρέθηκε ο καλύτερος διαλύτης, ήταν να μελετηθεί μια σειρά από όξινα πρόσθετα (additive της αντίδρασης), προκειμένου να βελτιστοποιηθούν οι αποδόσεις (Πίνακας 5.3).



AA	Όξινα Πρόσθετα	Απόδοση (%)	dr	ee(%)
15	PhCO <sub>2</sub> H	81	85:15	86
16	4-FPO*	n.r.	-	-
17	AcOH	96	79:21	80
18	TFA*	n.r.	-	-
19	CSA*	n.r.	-	-
20	4-CF <sub>3</sub> BA*	100	85:15	84

\*4-FPO: 4-fluorophenol, TFA: trifluoroacetic acid, CSA: camphorsulfonic acid, 4-CF<sub>3</sub>BA: 4-trifluoromethylbenzoic acid

**Πίνακας 5.3** Μελέτη της αντίδρασης παρουσία οξέων

Όπως παρατηρούμε, παρουσία ισχυρών οξέων, όπως το TFA και CSA, η αντίδραση δεν πραγματοποιείται, επόμενως συμπεραίνουμε ότι δεν απαιτείται το όξινο πρόσθετο να έχει χαμηλό pKa. Πράγματι, το 4-CF<sub>3</sub>BA, που είναι παρόμοιας ισχύος με το 4-νιτροβενζοϊκό οξύ, δίνει εξαιρετική απόδοση και πολύ καλές τιμές διαστερομετρικής και ενατιομετρικής περίσσειας. Από την άλλη, ασθενή οξέα, όπως είναι τα PhCO<sub>2</sub>H, AcOH και 4-FPO, δίνουν χειρότερα αποτελέσματα. Όπως έχουμε ξαναφέρει, το όξινο πρόσθετο συμμετέχει στην σταθεροποίηση της ενδιάμεσης δραστικής δομής της εναμίνης. Συμπεραίνουμε επομένως, ότι τα βέλτιστα αποτελέσματα έδωσε το 4-νιτροβενζοϊκό οξύ.

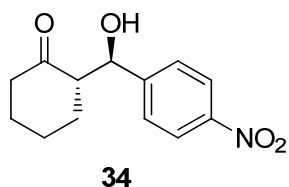
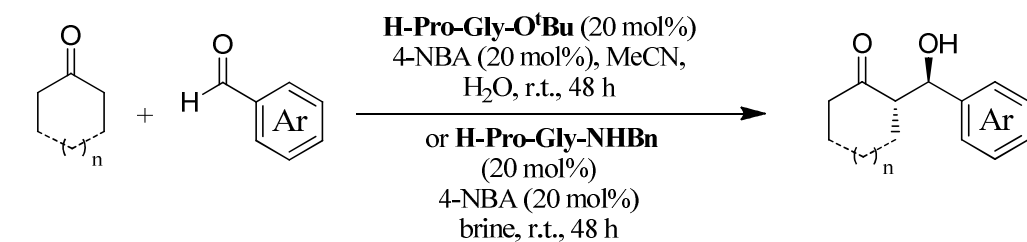
Τέλος, κρατώντας σταθερό τον διαλύτη και το όξινο πρόσθετο, τροποποιήθηκαν ορισμένες άλλες παράμετροι, όπως αυτές παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.4.



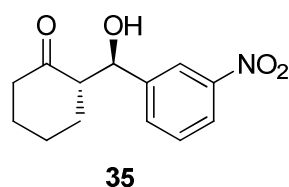
ΑΑ	Συνθήκες	Απόδοση (%)	dr	ee (%)
21	Απουσία H <sub>2</sub> O	97	90:10	87
22	0 °C	97	92:8	90
23	5 eq <sub>in</sub> κυκλοεξανόνης	54	89:11	80
24	10 mol% καταλύτη	48	91:9	88
25	5 mol% καταλύτη	27	90:10	88

**Πίνακας 5.4** Τροποποίηση συνθηκών για βελτιστοποίηση αντίδρασης

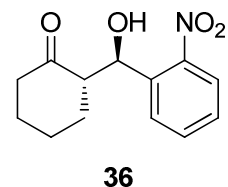
Αφού λοιπόν πραγματοποιήθηκε βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης, επόμενο βήμα αποτέλεσε η μελέτη των καταλυτών H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu και H-Pro-Gly-NHBn σε αλδολικές αντιδράσεις με μια ποικιλία υποστρωμάτων. Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 5.5, οι καταλύτες δρουν εξίσου ικανοποιητικά και στα διαφορετικά αυτά υποστρώματα, εξασφαλίζοντας έτσι την ευρεία χρήση που μπορεί αυτοί να έχουν.



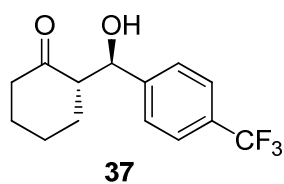
A : 98%, dr 99:6, 90% ee  
 B : 100%, dr 93:7, 92% ee



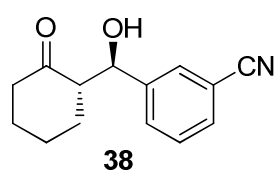
A : 86%, dr 77:3, 92% ee  
 B : 94%, dr 91:4, 92% ee



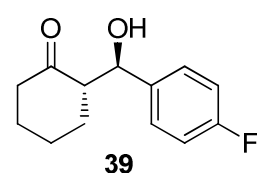
A : 42%, dr 88:12, 98% ee  
 B : 95%, dr 92:8, 99% ee



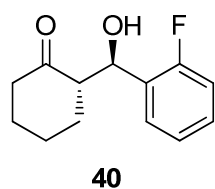
A : 100%, dr 96:4, 92% ee  
 B : 99%, dr 86:14, 89% ee



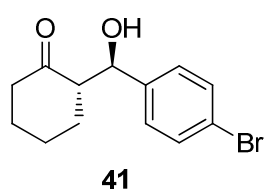
A : 63%, dr 94:6, 94% ee  
 B : 83%, dr 89:11, 92% ee



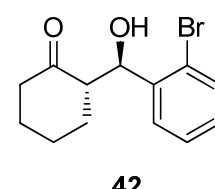
A : 0%  
 B : 86%, dr 83:17, 90% ee



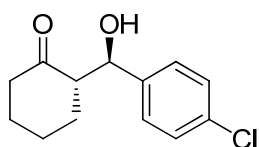
A : 57%, dr 90:10, >99% ee  
 B : 100%, dr 88:12, >99% ee



A : 24%, dr 89:11, 87% ee  
 B : 94%, dr 76:24, 88% ee

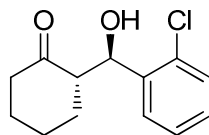


A : 56%, dr 91:9, 95% ee  
 B : 91%, dr 81:19, 88% ee



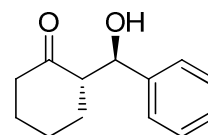
**43**

A : 28%, dr 90:10, 82% ee  
B : 92%, dr 85:15, 81% ee



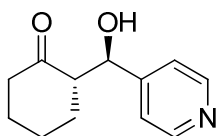
**44**

A : 54%, dr 88:12, 90% ee  
B : 94%, dr 83:17, 85% ee



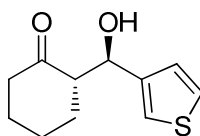
**45**

A : 14%, dr 97:3, 78% ee  
B : 100%, dr 80:20, 88% ee



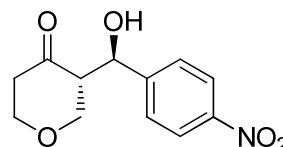
**46**

A : 100%, dr 91:9, 92% ee  
B : 100%, dr 91:9, 95% ee



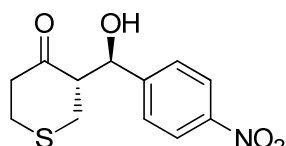
**47**

A : 0%  
B : 83%, dr 79:21, 76% ee



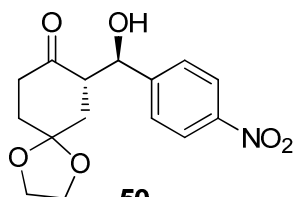
**48**

A : 77%, dr 90:10, 85% ee  
B : 74%, dr 85:15, 82% ee



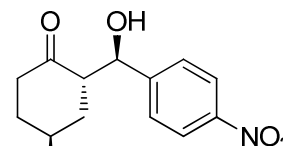
**49**

A : 92%, dr 93:7, 90% ee  
B : 87%, dr 78:22, 93% ee



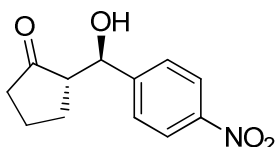
**50**

A : 82%, dr 88:12, 95% ee  
B : 43%, dr 66:34, 95% ee



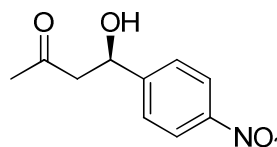
**51**

A : 92%, dr 89:11, 94% ee  
B : 100%, dr 81:19, 96% ee



**52**

A : 100%, dr 38:62, >99% ee  
B : 100%, dr 32:68, 96% ee



**53**

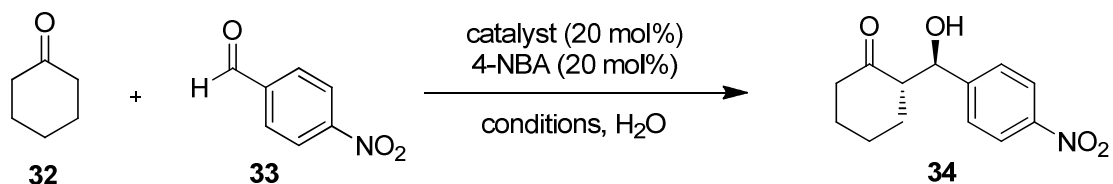
A : 89%, 62% ee  
B : 75%, 60% ee

**Πίνακας 5.5** Υποστρώματα όπου έδρασαν οι βέλτιστοι καταλύτες

Παρατηρούμε ότι, ο οργανοκαταλύτης **1** σε οργανικό περιβάλλον και ο οργανοκαταλύτης **5** σε υδατικό περιβάλλον, βρίσκουν ευρεία εφαρμογή σε μια ποικιλία από υποστρώματα. Πιο συγκεκριμένα, μια σειρά από υποκατεστημένες αρωματικές αλδεΐδες μπορούν να αντιδράσουν με την κυκλοεξανόνη δίνοντας το εκάστοτε επιθυμητό προϊόν σε πολύ καλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες (προϊόντα **34-44**). Σε όλες τις περιπτώσεις, η ορθο-υποκατάσταση οδηγεί σε υψηλότερες τιμές ee σε σχέση με τις υπόλοιπες θέσεις υποκατάστασης. Η βενζαλδεΐδη και οι αρωματικές αλδεΐδες που φέρουν ετεροάτομο αποδείχτηκαν πιο προβληματικές, καθώς δεν έδωσαν υψηλά ποσοστά αποδόσεων και ee (προϊόντα **45-47**). Τέλος, μια ποικιλία από κετόνες που έδρασαν με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε ικανοποιητικές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες (προϊόντα **48-53**), καθιστώντας έτσι τους οργανοκαταλύτες αποτελεσματικούς.

### **5.3.2 Οργανοκαταλύτες με βάση το ασπαρτικό οξύ**

Στην ίδια αλδολική αντίδραση μεταξύ κυκλοεξανόνης και *p*-νιτροβενζαλδεΐδης δοκιμάστηκαν και οι υπόλοιποι πέντε πεπτιδοκαταλύτες που συντέθηκαν με βάση το ασπαρτικό οξύ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.6.

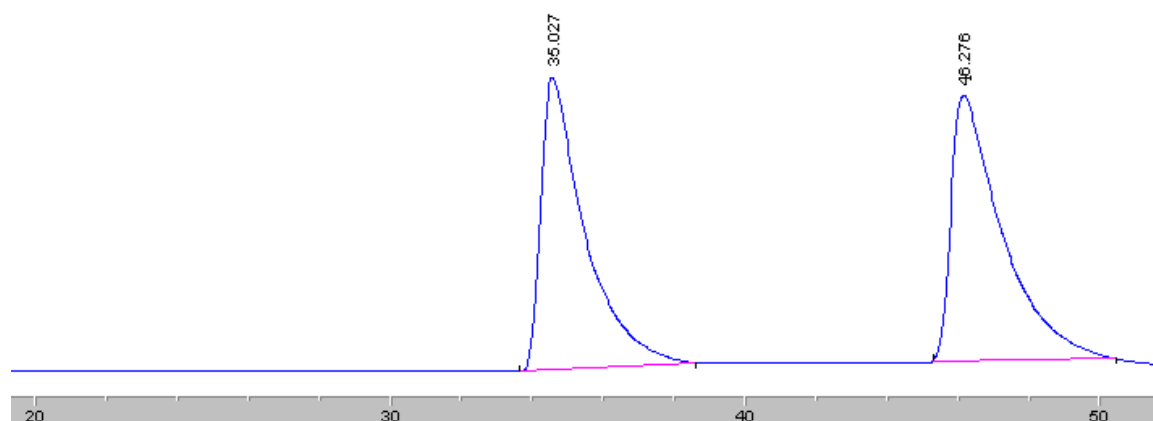
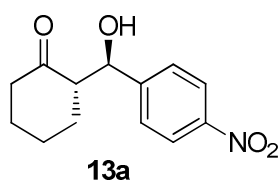


Καταλύτης	Συνθήκες	Απόδοση (%)	dr (anti:syn)	ee (%)
H-Asp(Phe-O <sup>t</sup> Bu)-O <sup>t</sup> Bu <b>23</b>	toluene, 48 h	100	30:70	16
	brine, 24 h	95	36:64	37
H-Asp(Gly-O <sup>t</sup> Bu)-O <sup>t</sup> Bu <b>22</b>	toluene, 48 h	0	-	-
	brine, 24 h	43	38:62	39
H-Asp(Val-O <sup>t</sup> Bu)-O <sup>t</sup> Bu <b>21</b>	toluene, 48 h	0	-	-
	brine, 24 h	35	42:58	33
H-Asp(Asp-O <sup>t</sup> Bu)-Asp-O <sup>t</sup> Bu <b>19</b>	toluene, 48 h	43	45:55	67
	brine, 24 h	97	42:58	66
H-Asp(Glu-O <sup>t</sup> Bu)-Glu-O <sup>t</sup> Bu <b>20</b>	toluene, 48 h	90	33:67	40
	brine, 24 h	94	50:50	37

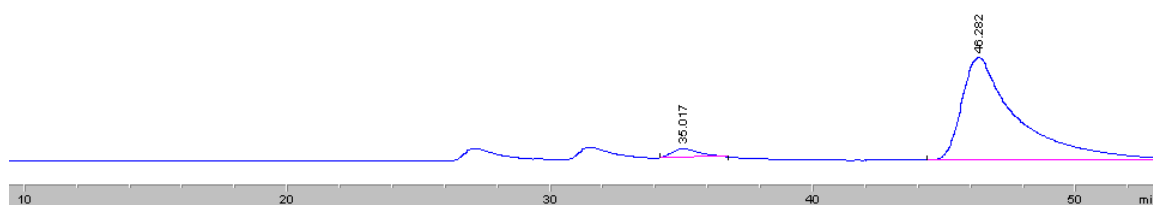
Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα καταλυτών ασπαρτικού οξέος στην αλδολική αντίδραση

Οι καταλύτες του ασπαρτικού οξέος δεν είχαν τα αναμενόμενα ικανοποιητικά αποτελέσματα, καθώς έδωσαν χαμηλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες. Για τον λόγο αυτό δεν μελετήθηκε περαιτέρω η δράση τους.

#### 5.4 Αποτίμηση χρωματογραφμάτων εναντιοεκλεκτικών προϊόντων αντιδράσεων



#	Time	Area	Height	Width	Area%
1	35.027	10313.1	59.7	2.877	49.721
2	46.276	10429	179.7	0.9673	50.279



#	Time	Area	Height	Width	Area%
1	35.017	961	12.8	1.2467	4.199
2	46.282	21928.2	148.9	2.4544	95.801

**Σχήμα 5.31** Χρωματογραφήματα HPLC προϊόντος αλδολικής αντίδρασης

Στο παραπάνω Σχήμα παρουσιάζονται οι χρόνοι έκλουσης του προϊόντος με τις δύο εναντιομερικές του μορφές, τόσο του ρακεμικού όσο και του χειρόμορφου.

## 5.5 Τελικά συμπεράσματα

1. Συντέθηκαν 9 νέοι καταλύτες που βασίζονται στα διπεπτίδια και τριπεπτίδια.
2. Μελετήθηκε η δράση τους στην αλδολική αντίδραση μεταξύ κυκλοεξανόνης και *p*-νιτροβενζαλδεϋδης.
3. Συμπερασματικά, από αυτή την μελέτη εξάγεται ότι ο ιδανικός οργανοκαταλύτης θα πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:
  - a. Να είναι παράγωγο προλίνης προκειμένου να υπάρχει δευτεροταγής αμίνη για πρόσδεση του υποστρώματος για τον σχηματισμό του δραστικού ενδιάμεσου εναμίνης.
  - b. Να υπάρχει τουλάχιστον ένα αμιδικό πρωτόνιο, προκειμένου να γίνει η ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου υποστρώματος μέσω δεσμού υδρογόνου.
  - c. Να υπάρχει μια ογκώδης ομάδα σε κατάλληλη απόσταση από τις άλλες δραστικές περιοχές του καταλύτη, προκειμένου να προκαλεί παρεμπόδιση στο χώρο, και έτσι το υπόστρωμα να προσεγγίζει από συγκεκριμένη πλευρά.
4. Τα καλύτερα αποτελέσματα στην συγκεκριμένη ασύμμετρη αλδολική αντίδραση τα έδωσαν οι καταλύτες H-Pro-Gly-O<sup>t</sup>Bu και H-Pro-Gly-NHBn σε οργανικό και υδατικό περιβάλλον αντίστοιχα.
5. Οι ίδιοι καταλύτες βρίσκουν ευρεία εφαρμογή σε μία μεγάλη γκάμα υποστρωμάτων.
6. Οι καταλύτες του ασπαρτικού οξέος δεν έδωσαν τα επιθυμητά αποτελέσματα.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

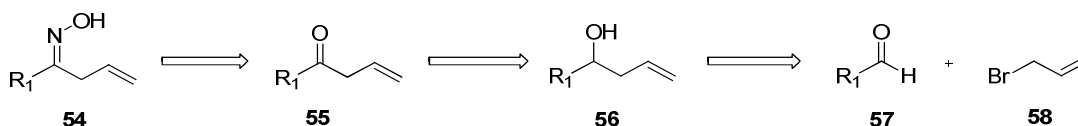
### ΜΕΛΕΤΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΑΛΛΥΛΟ-ΟΞΙΜΩΝ ΠΡΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΙΣΟΞΑΖΟΛΙΝΩΝ

#### 6.1 Πειραματικά δεδομένα για την Οργανοκαταλυτική οξειδωση

Στόχος μας αποτέλεσε η σύνθεση ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες σε ένα βήμα (one-pot) με τη χρήση του οργανοκαταλύτη 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη και του  $H_2O_2$  ως οξειδωτικού. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαιώσαμε για ακόμα μία φορά την σημαντικότητα της μεθόδου οργανοκαταλυτικής οξειδωσης που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ.

##### 6.1.1 Ρετροσυνθετική πορεία για την σύνθεση αλλυλο-οξιμών

Η γενική πορεία σύνθεσης αλλυλο-οξιμών παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.1 και είναι όμοια για όλα τα υποστρώματα που συντέθηκαν.

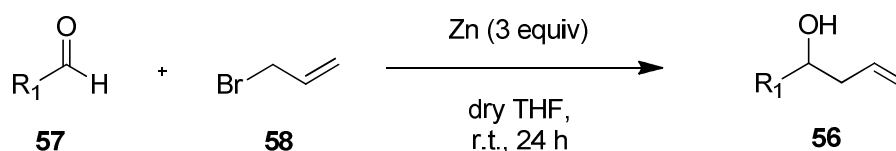


Σχήμα 6.1 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης αλλυλο-οξιμών

Η αλλυλο-οξίμη **54** μπορεί να προέλθει από την αντίστοιχη κετόνη **55** με μια αντίδραση συμπύκνωσης. Η κετόνη αυτή μπορεί να σχηματιστεί από την αντίστοιχη αλκοόλη **56** μέσω αντίδρασης οξειδωσης με αντιδραστήριο Jones. Τέλος, η αλκοόλη αυτή μπορεί να συντεθεί από την αντίστοιχη αλδεύδη **57** και το αλλυλο-βρωμίδιο **58** παρουσία ψευδαργύρου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το σύνολο των αντιδράσεων αυτών έγινε σε ένα βήμα (one-pot), καθώς κάθε μία ξεχωριστά ήταν ιδιαίτερα «καθαρές» αντιδράσεις.

### Σύζευξη αλδεΐδης με αλλυλο-βρωμίδιο

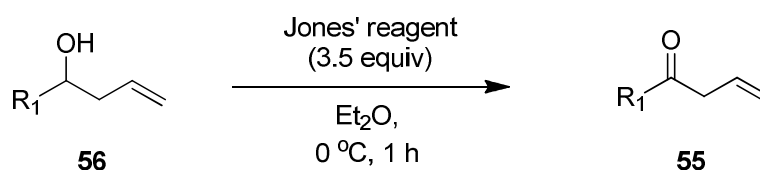
Η εκάστοτε αλδεΐδη συζεύχθηκε με το αλλυλοβρωμίδιο παρουσία 3 ισοδυνάμων ψευδαργύρου (Zn), σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (THF). Η αντίδραση παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.2.



Σχήμα 6.2 Αντίδραση αλδεΐδης προς σχηματισμό αλλυλο-αλκοόλης

### Οξειδωση αλκοόλης προς σχηματισμό κετόνης (αντίδραση Jones)

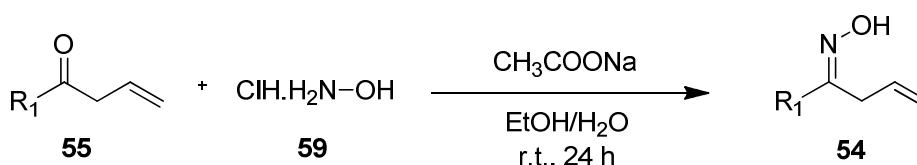
Η οξειδωση της αλκοόλης προς σχηματισμό της αντίστοιχης κετόνης έγινε με αντιδραστήριο Jones σε διαιθυλαιθέρα (Σχήμα 6.3).



Σχήμα 6.3 Οξειδωση αλκοόλης προς κετόνη με αντιδραστήριο Jones

### Συμπύκνωση κετόνης προς σχηματισμό οξίμης

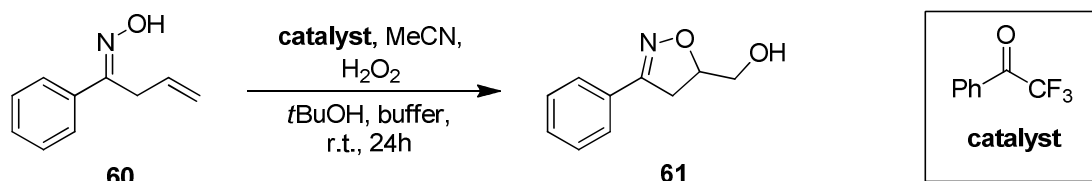
Η κετόνη αντέδρασε με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη παρουσία οξικού νατρίου διαλυμένα σε EtOH/H<sub>2</sub>O προς σχηματισμό της αντίστοιχης αλλυλο-οξίμης (Σχήμα 6.4).



Σχήμα 6.4 Σύνθεση αλλυλο-οξίμης από την αντίστοιχη κετόνη

## 6.2 Μελέτη για την Οργανοκαταλυτική οξείδωση των αλλυλο-οξιμών

Χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα την φαινυλο-αλλυλο-οξίμη μελετήθηκε αρχικά η ποσότητα οξειδωτικού που απαιτείται και το καταλυτικό φορτίο που πρέπει να προστεθεί για επίτευξη της βέλτιστης απόδοσης (Πίνακας 6.1).



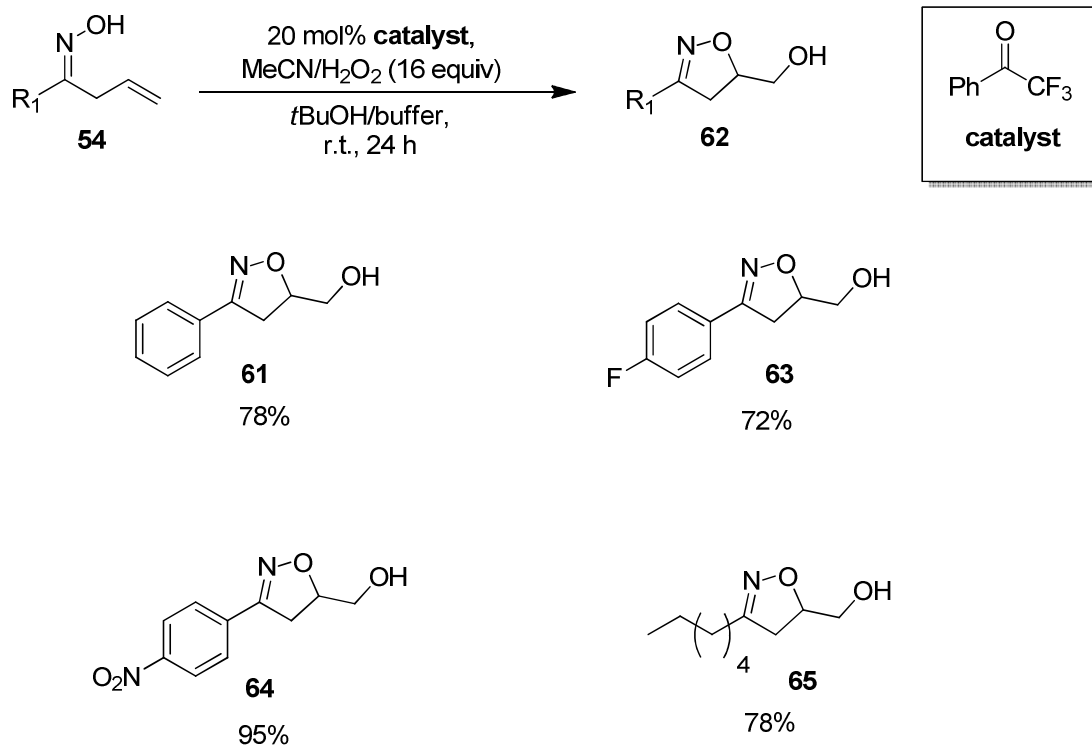
AA	Ισοδύναμα (equiv) MeCN/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Καταλυτικό Φορτίο (% mol)	Συγκέντρωση (M) <i>t</i> BuOH/buffer	Απόδοση (%) <sup>a</sup>
1	12	10	0.5	28
2	8	20	0.5	56
3	12	20	0.5	75
4	16	20	0.5	76
5	16	20	- (0.5 mmol/mL MeCN/buffer)	74
6	16	20	0.25	73
7	16	20	1	78
8	16	20	1.5	76

<sup>a</sup> Η απόδοση αναφέρεται σε απομονωμένο προϊόν από χρωματογραφική στήλη

Πίνακας 6.1 Μελέτη για την εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξείδωσης αλλυλο-οξιμών

Αρχικά, δοκιμάστηκε η οξειδωση με χρήση 12 ισοδύναμα οξειδωτικού και ακετονιτριλίου, με 10% καταλυτικό φορτίο και τα αποτελέσματα δεν ήταν ικανοποιητικά (Καταχώρηση 1). Έπειτα μειώσαμε τα ισοδύναμα MeCN/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> στα 8 και διπλασιάσαμε το καταλυτικό φορτίο λαμβάνοντας το επιθυμητό προϊόν σε 56% απόδοση (Καταχώρηση 2). Κρατώντας, τώρα, σταθερό το καταλυτικό φορτίο αυξήσαμε σταδιακά τα ισοδύναμα οξειδωτικού, βελτιστοποιώντας, έτσι την απόδοση στο 76% με χρήση 16 ισοδύναμα (Καταχώρηση 4). Επόμενο στόχος ήταν η εύρεση της βέλτιστης συγκέντρωσης. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η οξειδωση απουσία *t*-BuOH που οδήγησε όμως σε χαμηλότερη απόδοση καθιστώντας έτσι απαραίτητη την παρουσία της στην αντίδραση (Καταχώρηση 5). Έπειτα, δοκιμάστηκε η αντίδραση σε διπλάσια (Καταχώρηση 6), υποδιπλάσια (Καταχώρηση 7) και υποτριπλάσια (Καταχώρηση 8) συγκέντρωση, οδηγώντας μας στο συμπέρασμα ότι η ιδανική ποσότητα διαλύτη και ρυθμιστικού διαλύματος είναι 1 mmol/mL.

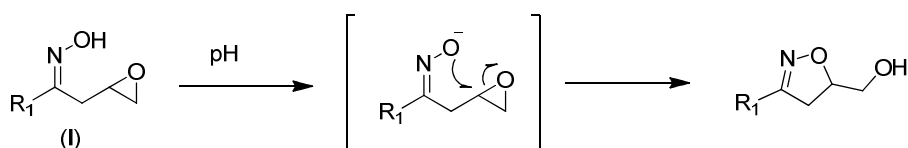
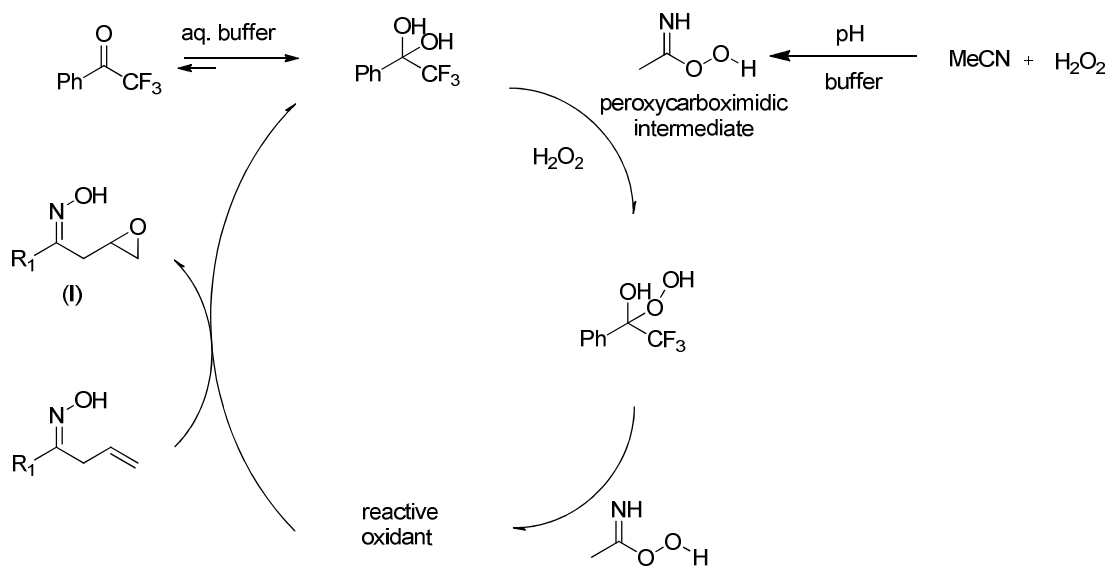
Βρίσκοντας, λοιπόν, τις βέλτιστες συνθήκες οξειδωσης, επόμενο βήμα αποτέλεσε η δοκιμή της οξειδωτικής αυτής μεθόδου σε μια σειρά από υποστρώματα (Σχήμα 6.5).



**Σχήμα 6.5** Προϊόντα ισοξαζολινών από οργανοκαταλυτική οξειδωση

Όπως παρατηρούμε, η μέθοδος οξειδωσης που αναπτύχθηκε βρίσκει εφαρμογή τόσο στις αρωματικές όσο και στις αλειφατικές αλδεύδες, λαμβάνοντας πολύ καλές αποδόσεις.

Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης, λοιπόν, μπορεί να είναι αυτός που παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.6.

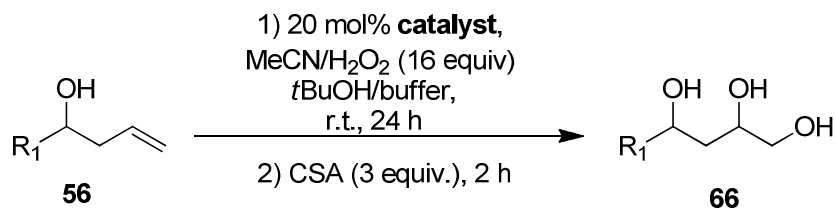


**Σχήμα 6.6** Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης ισοξαζολινών

Ο μηχανισμός οξείδωσης είναι όμοιος με αυτόν που παρουσιάστηκε εκτενώς στο υποκεφάλαιο 3.3, όπου το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε συνδυασμό με τον δραστικό υπερωδρίτη που σχηματίζει *in situ* ο οργανοκαταλύτης σχηματίζουν τη δραστική δομή δράσης για την οξείδωση της ολεφίνης. Αυτό που πρέπει να σημειωθεί, είναι το γεγονός ότι η κυκλοποίηση του σχηματιζόμενου εποξειδίου γίνεται στις ίδιες τις συνθήκες της αντίδρασης χωρίς την προσθήκη άλλου αντιδραστήριου. Πιο συγκεκριμένα, το pH της αντίδρασης είναι περίπου 11 (χρήση buffer) καθιστώντας το διάλυμα βασικό και ευνοώντας έτσι την κυκλοποίηση. Το υδροξύλιο της οξίμης αποπρωτονιώνεται σε αυτές τις συνθήκες και μπορεί να δράσει πλέον ως πυρηνόφιλο κέντρο προσβάλλοντας το εποξειδίο προς σχηματισμό του τελικού κυκλικού προϊόντος.

Ακόμα μια εφαρμογή της Οργανοκαταλυτικής οξείδωσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.7. Σε συνεργασία με τον υποψήφιο Διδάκτορα

Θεοδώρου Αλέξη, πραγματοποιήθηκε οξείδωση της αλλυλο-αλκοόλης **56** προς σχηματισμό της τριόλης **66** με χρήση του καταλύτη 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνη.



**Σχήμα 6.7** Οξείδωση αλλυλο-αλκοόλης προς σχηματισμό τριόλης

### 6.3 Συμπεράσματα για την οργανοκαταλυτική οξείδωση

1. Το οξειδωτικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριό μας με χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως καταλύτη, έδρασε άψογα για την σύνθεση ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες, παρουσιάζοντας έτσι για πρώτη φορά οργανοκαταλυτική οδό σύνθεσης αυτών.
2. Τόσο η οξείδωση όσο και η κυκλοποίηση του εποξειδίου γίνονται στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης, καθιστώντας έτσι την μέθοδο αυτή οικονομική και φιλική προς το περιβάλλον.
3. Η οργανοκαταλυτική μέθοδος οξείδωσης βρίσκει εφαρμογή σε μία μεγάλη γκάμα αλλυλο-οξιμών, τόσο αρωματικών όσο και αλειφατικών.
4. Αξίζει να σημειώσουμε, τέλος, ότι και η πορεία σύνθεσης των αλλυλο-οξιμών είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, καθώς σε ένα βήμα χωρίς ενδιάμεσους καθαρισμούς (one-pot) παραλαμβάνουμε την επιθυμητή αλλυλο-οξίμη.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

#### Γενικό πειραματικό μέρος

##### Αντιδραστήρια και διαλύτες

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

##### Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν, έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), με φασματομετρία μάζας (MS και HRMS) και τέλος με μέτρηση της στροφικής ικανότητας της κάθε ένωσης.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  και  $^{19}\text{F}$ ) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200 MHz σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Η συχνότητα συντονισμού για το  $^1\text{H}$  NMR ήταν 200 MHz, ενώ για τον  $^{13}\text{C}$  και  $^{19}\text{F}$  είναι 50 και 188 MHz αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης  $J$  σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης  $J$  και τέλος ταυτοποίηση κορυφών. Στις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκαν στροφομερή (rotamers), καταγράφηκαν οι κορυφές όλων των σημάτων (ιδιαίτερως στα φάσματα  $^{13}\text{C}$  NMR).

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

ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS). Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MeCN, MeOH και H<sub>2</sub>O καθαρότητας HPLC.

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

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

### **Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC)**

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

Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων μετρήθηκαν οι συντελεστές ανάσχεσης ( $R_f$ ) σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης.

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).

### **Χρωματογραφία στήλης (column chromatography)**

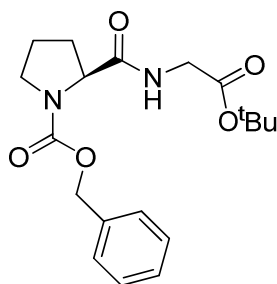
Ο καθαρισμός των παραγόμενων προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα στο πάνω μέρος της στήλης (flash column chromatography) ή απλά με τη δύναμη της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh)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

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

## 7.1 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για την μελέτη της αλδολικής αντίδρασης

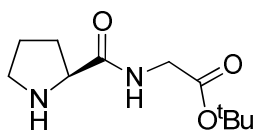
### 7.1.1 Σύνθεση Οργανοκαταλυτών αλδολικής αντίδρασης

#### (S)-Βενζυλο-2-((2-(*tert*-βουτοξο)-2-οξοαιθυλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (2)



Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκε Z-προλίνη (0.25 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) και αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0 °C. Έπειτα, προστέθηκαν HCl.H-Gly-O<sup>t</sup>Bu (0.17 g, 1.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.19 g, 1.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (0.14 g, 1.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0 °C για 1 h. Ύστερα, αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο βήμα.

**(S)-tert-Βουτυλο-2-(πυρρολιδino-2-καρβοξαμιδο)οξικός εστέρας (1)<sup>97</sup>**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε απόλυτη MeOH (15 mL) και προστέθηκε 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 95:5. Απομονώνονται 91 mg (0.40 mmol) υποκίτρινου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 95:5)
36%	228,15	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.62

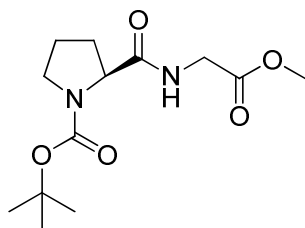
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -49.6 (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (1H, br s, NH), 4.22-4.08 (1H, m, NCH), 3.93-3.84 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.26-3.02 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 2.39-2.12 (1H, m, CHH), 2.02-1.71 (4H, m, 3 x CHH and NH), 1.41 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.0, 168.9, 82.0, 60.0, 46.9, 41.7, 30.5, 27.9, 25.4.

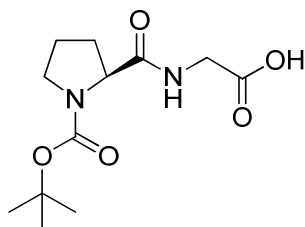
MS (ESI) m/z (%): 229 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

**(S)-tert-Βουτυλο-2-((2-μεθοξυ-2-οξοαιθυλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιδino-1-καρβοξυλικός εστέρας (8)**



Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκε Boc-προλίνη (0.64 g, 3.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) και αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0 °C. Έπειτα, προστέθηκαν H-Gly-OMe (0.56 g, 4.50 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.66 g, 3.45 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (0.46 g, 3.45 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (2.13 mL, 15.00 mmol) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο βήμα.

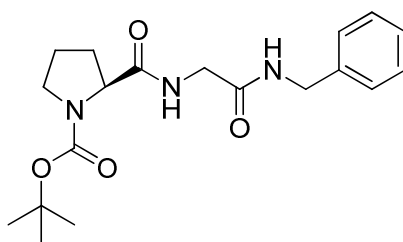
**(S)-2-(1-(tert-Βουτοξυκαρβονυλο)πυρρολιδino-2-καρβοξαμιδο)οξικό οξύ (7)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε διοξάνη (6 mL) και στη συνέχεια προστέθηκε υδατικό διάλυμα NaOH 2N (2 mL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). Η υδατική στιβάδα συλλέχθηκε και οξινίστηκε με υδατικό διάλυμα HCl 2N (μέχρι pH=2). Έπειτα,

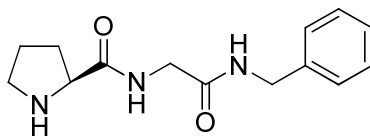
πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με EtOAc (2 x 10 mL) και οι οργανικές στιβάδες συλλέχθηκαν και εκχυλίστηκαν με brine (1 x 10 mL). Ακολούθησε ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπύκνωση. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(S)-tert-Βουτυλο-2-((2-(βενζυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (6)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) και σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται βενζυλαμίνη (0.36 g, 3.40 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.50 g, 2.60 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBt) (0.34 g, 2.60 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (3.40 mL, 8.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο βήμα.

**(S)-N-(2-(Βενζυλαμινο-2-οξοαιθυλο)πυρρολιдино-2-καρβοξοαμίδιο (5)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) και προστίθεται στάγδην τριφθοροξικό οξύ (TFA) (2.5 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Έπειτα, στο μίγμα προστίθεται Et<sub>2</sub>O (10 mL) και ακολουθεί συμπύκνωση. Το μίγμα διαλύεται ξανά σε CHCl<sub>3</sub> (10 mL) και εκχυλίζεται με NaHCO<sub>3</sub> (2 x 8 mL). Συλλέγεται η οργανική στιβάδα, η οποία ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 90:10. Απομονώνονται 164 mg (0.60 mmol) υποκίτρινου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 90:10)
21%	261,15	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.58

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -21.8 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.37 (1H, s, NH), 7.33-7.17 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, s, NH), 4.42 (1H, d, J = 11.0 Hz, NCHHPH), 4.34 (1H, d, J = 11.0 Hz, NCHHPH), 3.92-3.81 (3H, m, NCH and NCH<sub>2</sub>), 3.32-3.25 (1H, m, NH), 3.04-2.91 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 2.15-2.00 (1H, m, CHH), 1.89-1.61 (3H, m, 3 x CHH).

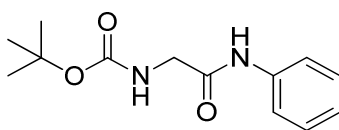
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.4, 169.1, 138.0, 128.4, 127.4, 127.2, 59.9, 46.7, 43.1, 42.8, 30.3, 25.4

MS (ESI) m/z (%): 262 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

HRMS m/z (%): 262.1559 [M+H<sup>+</sup>] (θεωρητική τιμή: 262.1550)

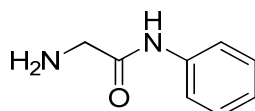


### **tert-Βουτυλο (2-οξο-2-(φαινυλαμινο)αιθυλο)καρβαμιδικός εστέρας (15a)**



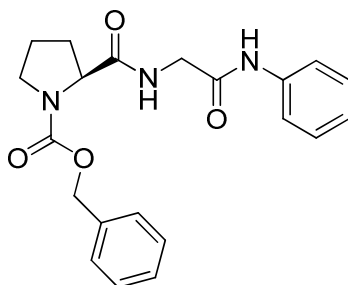
Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκε Boc-Gly-OH (0.35 g, 2.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) και έπειτα προστέθηκε ανιλίνη (0.37 g, 4.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.76 g, 4.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBt) (0.54 g, 4.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.85 mL, 6.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο βήμα.

### **2-Αμινο-N-φαινυλακεταμίδιο (14a)**



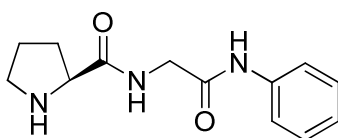
Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) και προστίθεται στάγδην τριφθοροξικό οξύ (TFA) (2.5 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Έπειτα, στο μίγμα προστίθεται Et<sub>2</sub>O (10 mL) και ακολουθεί συμπύκνωση. Το μίγμα διαλύεται ξανά σε CHCl<sub>3</sub> (10 mL) και εκχυλίζεται με NaHCO<sub>3</sub> (2 x 8 mL). Συλλέγεται η οργανική στιβάδα, η οποία ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Το μίγμα χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα.

**(S)-Βενζυλο-2-((2-οξο-2-(φαινυλαμινο)αιθυλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (13a)**



Σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης και στη συνέχεια προστίθεται Cbz-Pro-OH (0.67 g, 2.70 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.51 g, 2.70 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBt) (0.36 g, 2.70 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (1.00 mL, 4.70 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για την τελική αντίδραση.

**(S)-N-(2-Οξο-2-(φαινυλαμινο)αιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (12a)<sup>98</sup>**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστέθηκε 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 95:5. Απομονώνονται 110 mg (0.40 mmol) υποκίτρινου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 95:5)
22%	247,13	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.58

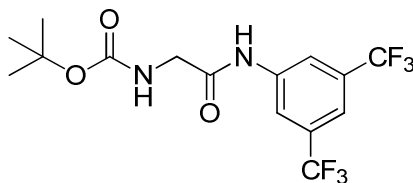
**[a]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -74.8 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 7.61 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.11 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 3.75-3.45 (1H, m, NCH), 2.92-2.70 (4H, 4 x NCH<sub>2</sub>), 2.60-2.32 (1H, m, CHH), 2.20-1.80 (3H, m, 3 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 168.6, 168.5, 137.5, 128.8, 124.4, 119.9, 68.5, 56.0, 40.2, 29.9, 23.2.

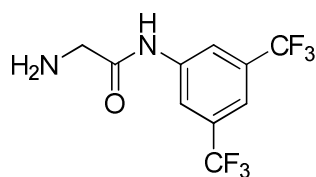
**MS (ESI) m/z (%):** 248 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

**tert-Βουτυλο (2-((3,5-δι(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αμινο)-2-οξοαιθυλο)καρβαμικός εστέρας (15b)**



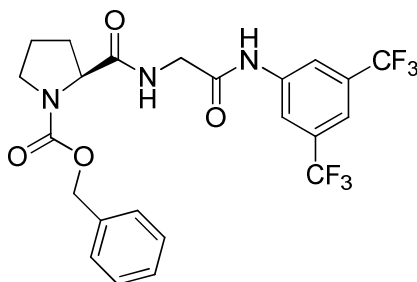
Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκε Boc-Gly-OH (0.35 g, 2.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) και έπειτα προστέθηκε 3,5-δι(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη (0.92g, 4.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.76 g, 4.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBt) (0.54 g, 4.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.85 mL, 6.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο βήμα.

**2-Αμινο-N-(3,5-δι(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακεταμίδιο (14b)**



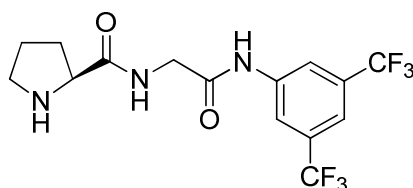
Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) και προστίθεται στάγδην τριφθοροξικό οξύ (TFA) (2.5 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Έπειτα, στο μίγμα προστίθεται Et<sub>2</sub>O (10 mL) και ακολουθεί συμπύκνωση. Το μίγμα διαλύεται ξανά σε CHCl<sub>3</sub> (10 mL) και εκχυλίζεται με NaHCO<sub>3</sub> (2 x 8 mL). Συλλέγεται η οργανική στιβάδα, η οποία ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Το μίγμα χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα.

**(S)-Βενζυλο-2-((3,5-δι(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αμινο)-2-οξοαιθυλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (13b)**



Σε ξηρό  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης και στη συνέχεια προστίθεται Cbz-Pro-OH (0.67 g, 2.70 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.51 g, 2.70 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBt) (0.36 g, 2.70 mmol) και τριαιθυλαμίνη ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (1.00 mL, 4.70 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για την τελική αντίδραση.

**(S)-N-(2-((3,5-Δι(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αμινο)-2-οξοαιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (12b)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστέθηκε 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα  $\text{H}_2$ . Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  95:5. Απομονώνονται 214 mg (0.50 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 95:5)
28%	383.11	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.67

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -51.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.24 (1H, s, NH), 8.35 (1H, t, J = 5.2 Hz, NH), 8.07 (2H, s, ArH), 7.49 (1H, s, ArH), 4.42-4.11 (3H, m, NCH and NCH<sub>2</sub>), 3.32-3.15 (1H, m, NCHH), 3.03 (1H, dd, J = 10.2 and 4.1 Hz, NCHH), 2.65 (1H, d, J = 8.2 Hz, NH), 2.42-2.12 (2H, m, 2 x CHH), 1.98-1.79 (2H, m, 2 x CHH).

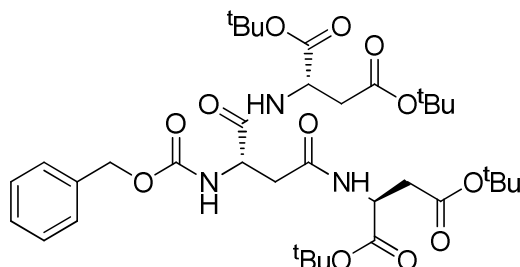
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.6, 167.4, 139.8, 131.9 (q, J = 33.3 Hz), 123.1 (q, J = 272.8 Hz), 118.9 (m), 114.9 (m), 68.7, 56.6, 41.8, 30.8, 24.4.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -8.07 (s).

MS (ESI) m/z (%): 384 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

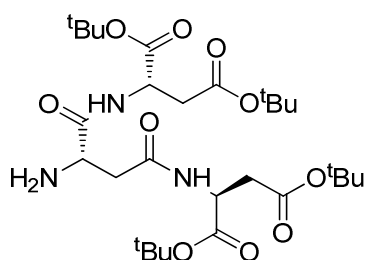
HRMS m/z (%): 384.1149 [M+H<sup>+</sup>] (θεωρητική τιμή: 384.1141).

**(2S, 2'S)-Τετρα-tert-βουτυλο-2,2'-(((S)-2-  
(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)σουκινυλο)δι(αζανεδιολο)δισουκινικός  
εστέρας (25a)**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται Cbz-Asp-OH (0.27 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) στους 0 °C. Έπειτα, προστίθενται HCl.H-Asp-(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (0.62 g, 2.20 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.42 g, 2.20 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (0.31 g, 2.20 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση αρχικά για 1 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(2S, 2'S)-Τετρα-tert-βουτυλο-2,2'-(((S)-2-αμινοσουκινυλο)δι(αζανεδιολο)δισουκινικός εστέρας (19)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστίθεται 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 95:5. Απομονώνονται 450 mg (0.70 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 95:5)
77%	587.34	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	0.56

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -14.0 (c=1.0, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.78–4.61 (2H, m, 2 x NCH), 4.30–3.84 (1H, m, NCH), 2.98–2.58 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>CO), 1.44 [36H, s, 4 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

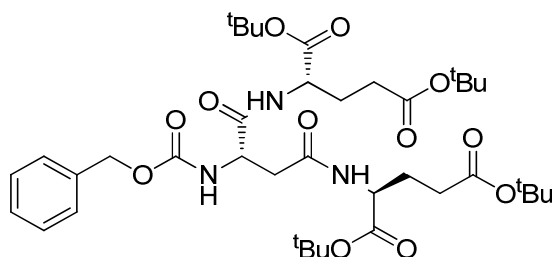
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 174.7 (174.3), 171.6 (171.5), 170.2 (170.3), 170.1 (170.2), 169.9 (170.0), 169.8 (169.7), 82.2, 82.0, 81.4, 81.2, 52.1, 49.8, 49.5, 40.3, 37.1, 37.0, 27.2, 27.0.

MS (ESI) m/z (%): 588 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

HRMS m/z (%): 586.3341 [M-H]<sup>-</sup> (θεωρητική τιμή: 586.3340).

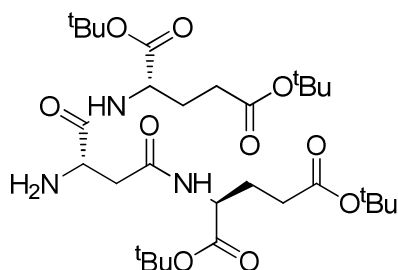


**(2S, 2'S)-Τετρα-tert-βουτυλο-2,2'-(((S)-2-  
(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)σουκινυλο)δι(αζανεδιολο)διπεντανοϊκός  
διστεράς (25b)**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται Cbz-Asp-OH (0.27 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) στους 0 °C. Έπειτα, προστίθενται HCl.H-Glu-(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (0.57 g, 2.20 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.42 g, 2.20 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBT) (0.31 g, 2.20 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση αρχικά για 1 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(2*S*, 2'*S*)-Τετρα-*tert*-βουτυλο-2,2'-(((*S*)-2-αμινοσουκινυλο)δι(αζανεδιολο)διπεντανοϊκός διεστέρας (20)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστίθεται 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 95:5. Απομονώνονται 410 mg (0.70 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 95:5)
67%	615.37	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	0.52

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -16.0 (c=0.1, MeOH).

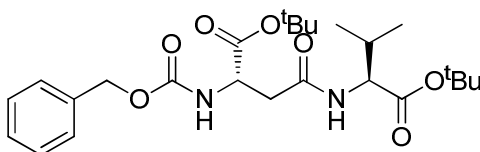
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 4.38-4.24 (1H, m, NCH), 3.37–3.28 (2H, m, 2 x NCH), 2.68-2.43 (2H, m, 2 x CHH), 2.42-2.23 (4H, m, 4 x CHH), 2.21-1.96 (2H, m, 2 x CHH), 1.95–1.71 (2H, m, 2 x CHH), 1.48-1.38 [36H, m, 4 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 175.8 (175.9), 173.6 (174.5), 174.0 (174.1), 173.8 (173.9), 173.7 (173.8), 173.0 (172.5), 83.1 (83.2), 83.0 (83.1), 81.8 (81.9), 60.2, 53.7, 53.4, 39.7, 32.5, 32.4, 28.3, 28.2, 22.6, 22.3.

**MS (ESI) m/z (%):** 616 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

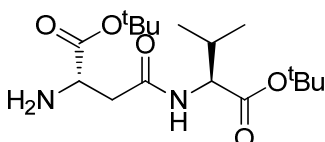
**HRMS m/z (%):** 616.3782 [M+H]<sup>+</sup> (θεωρητική τιμη: 616.3809).

**(S)-tert-Βουτυλο-2-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-4-(((S)-1-(tert-βουτοξυ)-3-μεθυλο-1-οξοβουτανο-2-υλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (28a)**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται Cbz-Asp-O<sup>t</sup>Bu (0.32 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) στους 0 °C. Έπειτα, προστίθενται HCl.H-Val-O<sup>t</sup>Bu (0.21 g, 1.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.19 g, 1.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (0.14 g, 1.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση αρχικά για 1 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(S)-tert-Βουτυλο-2-αμινο-4-(((S)-1-(tert-βουτοξυ)-3-μεθυλο-1-οξοβουτανο-2-υλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (21)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστίθεται 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 98:2. Απομονώνονται 110 mg (0.30 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 98:2)
33%	367.22	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0.61

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2.8 (c=0.1, CHCl<sub>3</sub>).

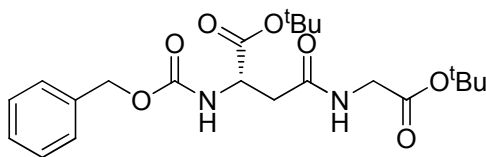
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, NH), 4.45 (1H, dd, *J* = 8.8 and 4.4 Hz, NCH), 3.70–3.63 (1H, m, NCH), 2.70 (1H, dd, *J* = 15.9 and 3.1 Hz, COCHH), 2.40 (1H, dd, *J* = 15.9 and 9.6 Hz, COCHH), 2.22–2.07 (1H, m, CH), 2.00 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 1.44 [18H, s, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.5, 171.1, 170.4, 81.8, 57.2, 52.1, 39.7, 31.3, 28.0, 27.9, 19.0, 17.6.

MS (ESI) *m/z* (%): 345 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

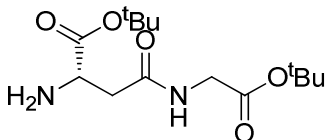
HRMS *m/z* (%): 367.2208 [M+Na]<sup>+</sup> (θεωρητική τιμή: 367.2203).

**(S)-tert-Βουτυλο-2-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-4-((2- (tert-βουτοξυ)-2-οξοαιθυλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (28b)**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται Cbz-Asp-O<sup>t</sup>Bu (0.32 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) στους 0 °C. Έπειτα, προστίθενται HCl.H-Gly-O<sup>t</sup>Bu (0.13 g, 1.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.19 g, 1.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτριαζόλιο (HOBT) (0.14 g, 1.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση αρχικά για 1 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(S)-tert-Βουτυλο-2-αμινο-4-((2- (tert-βουτοξυ)-2-οξοαιθυλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (22)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστίθεται 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 98:2. Απομονώνονται 280 mg (0.90 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 98:2)
92%	302.18	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0.62

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -0.95 (c=0.1, CH<sub>3</sub>OH).

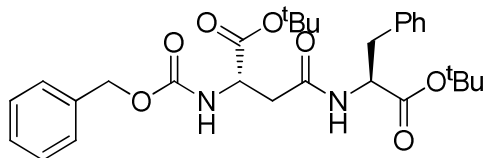
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (1H, br s, NH), 3.93 (2H, d, J = 5.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.69 (1H, dd, J = 9.4 and 3.1 Hz, NCH), 2.67 (1H, dd, J = 15.6 and 3.1 Hz, COCHH), 2.41 (1H, dd, J = 15.6 and 9.4 Hz, COCHH), 1.89 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 1.48-1.38 [18H, m, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.5, 170.7, 169.2, 82.2, 81.9, 51.9, 41.9, 39.6, 28.0, 27.9.

MS (ESI) m/z (%): 303 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

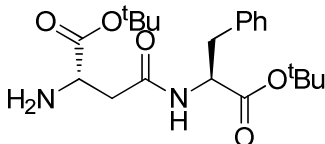
HRMS m/z (%): 325.1737 [M+Na]<sup>+</sup> (θεωρητική τιμή: 325.2125).

**(S)-tert-Βουτυλο-2-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-4-(((S)-1-(tert-βουτοξυ)-1-οξο-3-φαινυλοπροπανο-2-υλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (28c)**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται Cbz-Asp-O<sup>t</sup>Bu (0.32 g, 1.00 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) στους 0 °C. Έπειτα, προστίθενται HCl.H-Phe-O<sup>t</sup>Bu (0.26 g, 1.00 mmol), 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλο υδροχλωρικό καρβοδιιμίδιο (WSCl.HCl) (0.19 g, 1.00 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (0.14 g, 1.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) (0.53 mL, 4.00 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση αρχικά για 1 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε, στη συνέχεια, με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (20 mL). Συλλέχθηκε η οργανική στιβάδα, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα συμπυκνώθηκε. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε ως έχει για το επόμενο στάδιο.

**(S)-tert-Βουτυλο-2-αμινο-4-(((S)-1-(tert-βουτοξυ)-1-οξο-3-φαινυλοπροπανο-2-υλο)αμινο)-4-οξοβουτανοϊκός εστέρας (23)**



Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε MeOH (15 mL) και προστίθεται 10% Pd/C (10%). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub>. Ακολούθησε διήθηση από Celite, συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CHCl<sub>3</sub>:MeOH 98:2. Απομονώνονται 150 mg (0.40 mmol) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (CHCl <sub>3</sub> :MeOH 98:2)
37%	392.23	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0.58

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.2 (c=0.5, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (1H, br s, NH), 7.41–7.08 (5H, m, ArH), 4.71–4.61 (1H, m, NCH), 4.25–4.08 (1H, m, NCH), 3.72 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 3.12–2.92 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 2.88–2.31 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.42–1.37 [18H, m, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.7 (171.8), 170.9 (171.0), 169.8 (169.7), 136.3 (136.5), 129.4, 128.3, 126.8, 82.3 (82.5), 82.2 (82.1), 53.9 (52.7), 51.5 (51.4), 37.8 (38.3), 37.6 (38.0), 27.8.

MS (ESI) m/z (%): 393 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

HRMS m/z (%): 393.2394 [M+H]<sup>+</sup> (θεωρητική τιμή: 393.2384).



## 7.1.2. Χαρακτηρισμοί των προϊόντων της αλδολικής αντίδρασης

### Γενική πορεία αλδολικών αντιδράσεων

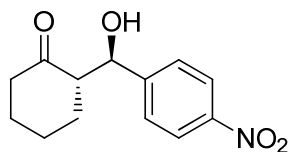
#### Γενική πορεία αλδολικής αντίδρασης σε οργανικό διαλύτη

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται ο εκάστοτε καταλύτης (0.028 mmol), 4-νιτροβενζοϊκό οξύ (4-NBA) (4.7 mg, 0.028 mmol) και η αλδεΰδη (0.14 mmol). Έπειτα, προστίθεται ο οργανικός διαλύτης (ακετονιτρίλιο) (1 mL) και H<sub>2</sub>O (0.1 mL), η εκάστοτε κετόνη (1.40 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 48-120 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, ακολουθεί συμπύκνωση και το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE)/ οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc), προκειμένου να παραλειφθεί το επιθυμητό προϊόν.

#### Γενική πορεία αλδολικής αντίδρασης σε υδατικό διαλύτη

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται ο καταλύτης (0.028 mmol), 4-νιτροβενζοϊκό οξύ (4-NBA) (4.7 mg, 0.028 mmol) και η αλδεΰδη (0.14 mmol). Αφού προστεθεί brine (1 mL) ως διαλύτης, προστίθεται τέλος η κετόνη (1.40 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 48-120 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση και καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης σε διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE)/ οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc), παραλαμβάνοντας έτσι το επιθυμητό προϊόν.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (34)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεΐδη την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την κυκλοεξανόνη (0.15 mL, 1.40 mmol). Απομονώθηκε κίτρινο ελαιώδες προϊόν.

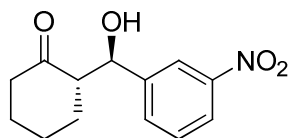
Μοριακός Τύπος	Μοριακό Βάρος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	249.26	0.56

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.20 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.09 (1H, br s, OH), 2.64-2.26 (3H, m, COCH and CHH), 2.17-1.29 (6H, m, 6 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.6, 148.4, 127.9, 127.8, 123.4, 73.8, 57.0, 42.5, 30.6, 27.5, 24.5.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 35.02 (minor) και 46.28 (major), 92% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(3-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (35)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της 3-νιτροβενζαλδεΐδης (21 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

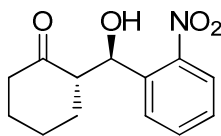
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	86%	249.26	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	0.48
H-Pro-Gly-NHBn	94%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.23-8.14 (2H, m, ArH), 7.67 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 4.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.11 (1H, br s, OH), 2.68-2.31 (3H, m, COCH and CHH), 2.17-1.32 (6H, m, 6 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.6, 148.2, 143.1, 133.1, 129.2, 122.7, 121.9, 74.0, 57.0, 42.6, 30.6, 27.6, 24.6.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 53.41 (major) και 69.16 (minor), 92% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(2-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (36)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της 2-νιτροβενζαλδεΐδης (21 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

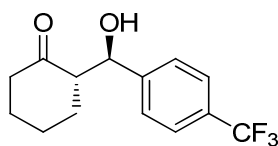
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	42%	249.26	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	0.46
H-Pro-Gly-NHBn	95%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.91-7.72 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, ArH), 7.42 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, ArH), 5.43 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, OCH), 4.16 (1H, br s, OH), 2.85-2.61 (1H, m, COCH), 2.55-2.08 (2H, m, CHH), 1.90-1.52 (6H, m, 6 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.9, 136.5, 133.0, 128.9, 128.3, 124.0, 69.7, 57.2, 42.8, 31.1, 27.7, 24.9.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 0.8 mL/min, χρόνος έκλουσης: 53.21 (major) και 56.45 (minor), 99% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη**  
**(37)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 4-τριφθορομεθυλοβενζαλδεΐδης (24 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	100%	272.26	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.48
H-Pro-Gly-NHBn	99%			

**Σημείο τήξεως :** 73-75 °C

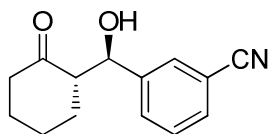
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.61 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 4.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, OCH), 4.03 (1H, br s, OH), 2.69-2.02 (4H, m, COCH and 3 x CHH), 1.90-1.39 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.1, 144.9, 129.6 (q, *J* = 31.2 Hz), 127.3, 125.3 (q, *J* = 8.1 Hz), 123.9 (q, *J* = 271.4 Hz), 74.2, 57.2, 42.6, 30.7, 27.6, 24.7.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -7.50 (s).

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 0.5 mL/min, χρόνος έκλουσης: 27.39 (minor) και 33.61 (major), 92% ee.

### 3-(*R*)-Υδροξυ((1*S*)-2-οξοκυκλοεξυλο)μεθυλο)βενζονιτρίλιο (38)<sup>49β</sup>



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της 3-κυανοβενζαλδεΐδης (18 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

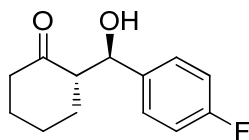
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	63%	229.27	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	0.42
H-Pro-Gly-NHBn	83%			

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): anti δ 7.68-7.38 (4H, m, ArH), 4.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, OCH), 4.01 (1H, br s, OH), 2.65-2.03 (4H, m, COCH and 3 x CHH), 1.87-1.22 (5H, m, 5 x CHH).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 214.6, 142.6, 131.5, 130.6, 129.1, 118.7, 112.4, 73.9, 57.1, 42.6, 30.6, 27.6, 24.6.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 34.24 (minor) και 51.15 (major), 94% ee.

**(2S)-2-((R)-(4-Φθοροφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (39)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 4-φθοροβενζαλδεϋδης (17 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	-	222.26	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> FO <sub>2</sub>	0.52
H-Pro-Gly-NHBn	86%			

**Σημείο τήξεως :** 84-86 °C

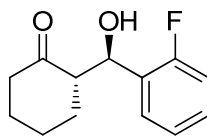
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.33-7.27 (2H, m, ArH), 7.03 (2H, t, *J* = 8.7 Hz, ArH), 4.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.03 (1H, br s, OH), 2.65-2.31 (3H, m, COCH and CHH), 2.08-1.22 (6H, m, 6 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.4, 162.3 (d, *J* = 246.2 Hz), 136.6, 128.5 (d, *J* = 5.1 Hz), 115.2 (d, *J* = 20.0 Hz), 74.1, 57.4, 42.6, 30.7, 27.7, 24.6.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -59.49 (m).

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 0.5 mL/min, χρόνος έκλουσης: 36.52 (minor) και 40.21 (major), 90% ee.

**(2S)-2-((R)-4-Φθοροφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (40)<sup>99</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της 2-φθοροβενζαλδεΐδης (17 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	57%	222.26	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> FO <sub>2</sub>	0.44
H-Pro-Gly-NHBn	100%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.48 (1H, td, *J* = 7.4 and 1.9 Hz, ArH), 7.36-7.14 (2H, m, ArH), 7.02 (1H, ddd, *J* = 10.2, 8.0 and 1.6 Hz, ArH), 5.18 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, OCH), 4.00 (1H, br s, OH), 2.74-2.62 (1H, m, COCH), 2.52-2.28 (2H, m, COCHH), 2.19-2.03 (1H, m, CHH), 1.89-1.38 (5H, m, 5 x CHH).

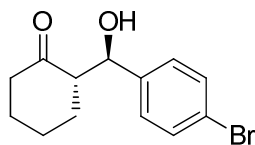
**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.2, 159.9 (d, *J* = 245.8 Hz), 129.1 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.2 (d, *J* = 4.3 Hz), 128.0, 124.3 (d, *J* = 3.4 Hz), 115.0 (d, *J* = 22.3 Hz), 67.8, 57.0, 42.5, 30.1, 27.6, 24.6.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -62.92 (s).

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 0.5 mL/min, χρόνος έκλουσης: 48.58 (major), >99% ee.



**(2S)-2-((R)-(4-Βρωμοφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (41)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 4-βρωμοβενζαλδεΐδης (25 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	24%	283.16	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub>	0.42
H-Pro-Gly-NHBn	94%			

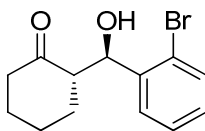
**Σημείο τήξεως :** 89-91 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.20 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.75 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, OCH), 3.94 (1H, br s, OH), 2.61-2.13 (3H, m, COCH and CHH), 2.11-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.24 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.2, 140.0, 131.5, 128.7, 121.7, 74.2, 57.3, 42.6, 30.7, 27.7, 24.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 0.5 mL/min, χρόνος έκλουσης: 41.79 (minor) και 49.33 (major), 88% ee.

**(2S)-2-((R)-(2-Βρωμοφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (42)<sup>100</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 2-βρωμοβενζαλδεΐδης (25 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	56%	283.16	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub>	0.38
H-Pro-Gly-NHBn	91%			

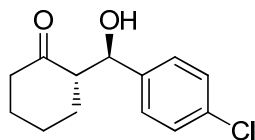
**Σημείο τήξεως :** 103-105 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.56-7.46 (2H, m, ArH), 7.34 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, ArH), 7.18-7.06 (1H, m, ArH), 5.30 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, OCH), 4.02 (1H, br s, OH), 2.78-2.61 (1H, m, COCH), 2.52-2.25 (2H, m, COCHH), 2.18-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.36 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.2, 140.7, 132.5, 129.1, 128.5, 127.9, 123.4, 72.9, 57.6, 42.7, 30.6, 27.8, 25.0.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 98:2, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 27.63 (major) και 32.26 (minor), 95% ee.

**(2S)-2-((R)-(4-Χλωροφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (43)<sup>101</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 4-χλωροβενζαλδεϋδης (20 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	28%	238.07	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>2</sub>	0.38
H-Pro-Gly-NHBn	92%			

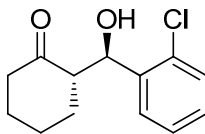
**Σημείο τήξεως :** 96-98 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.24 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.76 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, OCH), 3.98 (1H, br s, OH), 2.63-2.28 (3H, m, COCH and CHH), 2.19-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.42 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.3, 139.5, 133.6, 128.5, 128.4, 74.2, 57.4, 42.7, 30.7, 27.7, 24.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 15.97 (major) και 23.01 (minor), 82% ee.

**(2S)-2-((R)-(2-Χλωροφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (44)<sup>101</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε υποκίτρινο στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 2-χλωροβενζαλδεΐδης (20 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	54%	238.07	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>2</sub>	0.42
H-Pro-Gly-NHBn	94%			

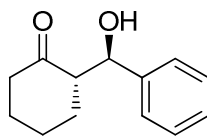
**Σημείο τήξεως :** 88-90 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.54 (1H, dd, *J* = 7.8 and 1.9 Hz, ArH), 7.36-7.16 (3H, m, ArH), 5.34 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, OCH), 3.86 (1H, br s, OH), 2.77-2.61 (1H, m, COCH), 2.54-2.22 (2H, m, COCHH), 2.17-2.02 (1H, m, CHH), 1.86-1.42 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.3, 139.1, 132.9, 129.2, 128.7, 128.3, 127.3, 70.5, 57.6, 42.7, 30.4, 27.8, 24.9.

**HPLC:** Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 12.67 (major) και 15.47 (minor), 90% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (45)<sup>49β</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της βενζαλδεΐδης (15 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

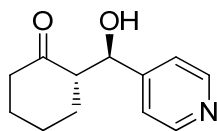
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	14%	204.26	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	0.42
H-Pro-Gly-NHBn	100%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.51-7.21 (5H, m, ArH), 4.78 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, OCH), 3.84 (1H, br s, OH), 2.70-2.31 (3H, m, COCH and CHH), 2.15-1.24 (6H, m, 6 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.5, 140.8, 128.3, 127.8, 125.7, 74.7, 57.4, 42.6, 30.8, 27.8, 24.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 0.5 mL/min, χρόνος έκλουσης: 24.46 (major) και 34.04 (minor), 88% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(πυριδινο-4-υλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (46)<sup>99</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν ύστερα από αντίδραση της 4-πυριδινυλοκαρβαλδεΐδης (15 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	100%	205.11	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	0.42
H-Pro-Gly-NHBn	100%			

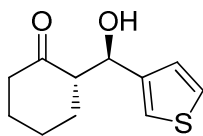
**Σημείο τήξεως :** 107-109 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.58-8.52 (2H, m, ArH), 7.27-7.21 (2H, m, ArH), 4.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, OCH), 3.19 (1H, br s, OH), 2.67-2.25 (3H, m, COCH and CHH), 2.18-2.01 (1H, m, CHH), 1.87-1.35 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.5, 150.1, 149.7, 122.1, 73.3, 57.0, 42.6, 30.8, 27.7, 24.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 92:8, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 30.68 (minor) και 40.91 (major), 95% ee.

**(2S)-2-((R)-Υδροξυ(θειοφαινο-3-υλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη (47)<sup>102</sup>**



Το ανωτέρω προϊόν παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω. Απομονώθηκε υποκίτρινο ελαιώδες προϊόν ύστερα από αντίδραση της θειοφαινο-3-καρβαλδεΐδης (16 mg, 0.14 mmol) και της κυκλοεξανόνης (0.15 mL, 1.40 mmol).

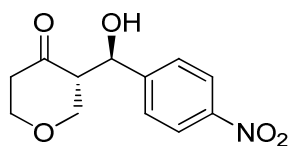
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	-	210.07	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> S	0.24
H-Pro-Gly-NHBn	83%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 7.36-7.26 (1H, m, ArH), 7.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.08 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, ArH), 4.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 3.90 (1H, br s, OH), 2.74-2.22 (3H, m, COCH and CHH), 2.17-2.04 (1H, m, CHH), 1.86-1.44 (5H, m, 5 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 215.3, 142.3, 126.0, 125.9, 122.2, 70.6, 57.1, 42.6, 30.8, 27.8, 24.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 17.14 (minor) και 23.05 (major), 76% ee.

**(3S)-3-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)τετραϋδρο-4H-πυραν-4-όνη**  
**(48)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεΐδη την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την τετραϋδρο-4H-πυραν-4-όνη (0.1 mL, 1.40 mmol). Απομονώθηκε υποκίτρινο στερεό προϊόν.

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	77%	251.24	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	0.16
H-Pro-Gly-NHBn	74%			

**Σημείο τήξεως :** 116-118 °C

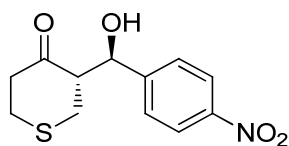
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, OCH), 4.28-4.09 (1H, m, OCHH), 3.90-3.64 (3H, m, 2 x OCHH and OH), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.4, 9.8 Hz, OCHH), 3.02-2.41 (3H, m, 3 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 209.2, 147.7, 147.4, 127.4, 123.8, 71.2, 69.7, 68.2, 57.5, 42.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 80:20, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 19.03 (minor) και 27.46 (major), 85% ee.



**(3S)-3-((R)-Υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)τετραϋδρο-4H-θειοπυραν-4-  
όνη (49)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεύδη την 4-νιτροβενζαλδεύδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την τετραϋδρο-4H-θειοπυραν-4-όνη (160 mg, 1.40 mmol). Απομονώθηκε κίτρινο στερεό προϊόν.

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	92%	267.30	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	0.39
H-Pro-Gly-NHBn	87%			

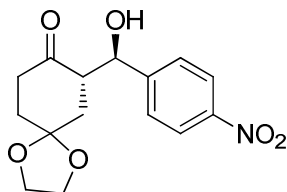
**Σημείο τήξεως :** 137-139 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.23 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.53 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 5.04 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, OCH), 3.63 (1H, br s, OH), 3.07-2.91 (3H, m, COCH and CHH), 2.87-2.70 (2H, m, 2 x CHH), 2.68-2.42 (2H, m, 2 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 211.2, 147.7, 147.6, 127.7, 123.8, 73.1, 59.4, 44.7, 32.8, 30.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 90:10, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 58.32 (minor) και 83.06 (major), 93% ee.

**(7S)-7-((R)-Υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)-1,4-διοξασπιρο[4,5]δεκαν-8-  
όνη (50)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεύδη την 4-νιτροβενζαλδεύδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την 1,4-κυκλοεξανοδιονη-μονοαιθυλενοακετάλη (215 mg, 1.40 mmol). Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν.

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 7:3)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	82%	307.30	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	0.20
H-Pro-Gly-NHBn	43%			

**Σημείο τήξεως :** 89-91 °C

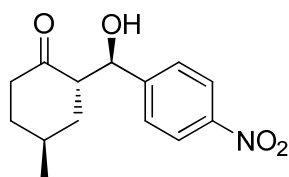
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.92 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, OCH), 4.04 (1H, br s, OH), 3.98-3.68 (4H, m, 4 x OCHH), 2.91-2.74 (1H, m, COCH), 2.66-2.54 (1H, m, CHH), 2.51-2.42 (1H, m, CHH), 2.07-1.55 (3H, m, 3 x CHH), 1.54-1.44 (1H, m, CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 213.1, 147.9, 127.8, 126.5, 123.6, 106.6, 73.8, 64.8, 64.5, 52.9, 38.8, 37.8, 34.3.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 70:30, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 18.37 (minor) και 24.56 (major), 95% ee.

**(2S,4S)-2-((R)-Υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)-4-μεθυλοκυκλοεξανόνη**

**(51)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεύδη την 4-νιτροβενζαλδεύδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την 4-μεθυλοκυκλοεξανόνη (157 mg, 1.40 mmol). Απομονώθηκε λευκό στερεό προϊόν.

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	92%	263.29	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	0.22
H-Pro-Gly-NHBn	100%			

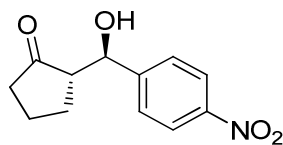
**Σημείο τήξεως :** 99-101 °C

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** anti δ 8.22 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.92 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, OCH), 3.99-3.87 (1H, br s, OH), 2.81-2.29 (3H, m, COCH and CHH), 2.15-1.29 (5H, m, 4 x CHH, CH); 1.07 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.8, 148.4, 147.5, 127.8, 123.7, 73.9, 52.9, 38.3, 36.1, 33.0, 26.5, 18.2.

**HPLC:** Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 46.34 (minor) και 54.23 (major), 96% ee.

**(2S)-2-((S)-Υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοπεντανόνη (52)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεΐδη την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την κυκλοπεντανόνη (118 mg, 1.40 mmol). Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν.

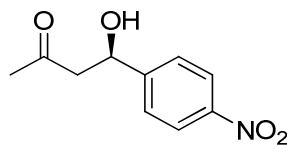
Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	100%	235.24	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	0.23
H-Pro-Gly-NHBn	100%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 5.42 (1H, s, OCH syn), 4.84 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, OCH anti), 4.76 (1H, br s, OH anti), 2.69 (1H, br s, OH syn), 2.52-2.18 (3H, m, COCH and CHH), 2.15-1.83 (2H, m, 2 x CHH), 1.78-1.55 (2H, m, 2 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 214.6, 213.4, 149.2, 147.9, 147.4, 147.3, 127.2, 126.5, 123.0, 122.9, 73.5, 69.8, 57.0, 56.3, 42.5, 30.2, 27.7, 25.5, 24.6, 24.3.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 95:5, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 35.50 (*syn* major), 48.52 (*syn* minor) και 65.68 (*anti* major), >99% ee.

**(4*R*)-4-Υδροξυ-4-(4-νιτροφαινυλο)βουταν-2-όνη (53)<sup>49β</sup>**



Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική πορεία σύνθεσης που αναφέρθηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας ως αλδεΐδη την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (21 mg, 0.14 mmol) και ως κετόνη την ακετόνη (81 mg, 1.40 mmol). Απομονώθηκε άχρωμο ελαιώδες προϊόν.

Καταλύτης	Απόδοση	Μοριακό Βάρος	Μοριακός Τύπος	R <sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4)
H-Pro-Gly-O <sup>t</sup> Bu	89%	209.20	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	0.14
H-Pro-Gly-NHBn	75%			

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.20 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 5.25 (1H, m, OCH), 3.56 (1H, br s, OH), 3.01-2.71 (2H, m, CHHCO), 2.21 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO).

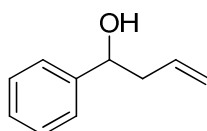
**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 208.6, 149.9, 147.4, 126.4, 123.8, 68.9, 51.5, 30.7.

**HPLC:** Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ισοπροπανόλη 85:15, ταχ. ροής = 1.0 mL/min, χρόνος έκλουσης: 29.43 (major) και 40.37 (minor), 62% ee.

## 7.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για την μελέτη του οξειδωτικού μετασχηματισμού

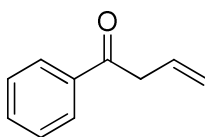
### 7.2.1 Σύνθεση αλλυλο-οξιμών (υποστρώματα οξειδωτικού μετασχηματισμού)

#### 1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-όλη (56a)



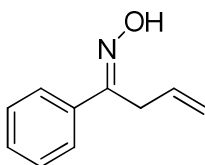
Σε σφαιρική φιάλη πλήρως απαλλαγμένη από υγρασία (flame dry) προστίθεται το αλλυλοβρωμίδιο (1.80 g, 15.00 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (5 mL). Η φιάλη τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα, προστίθεται ο ψευδάργυρος (0.98 g, 15.00 mmol) και ακολουθεί απαέρωση και στη συνέχεια ατμόσφαιρα αργού. Η βενζαλδεΰδη (0.53 g, 5.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό THF (5 mL) και προστίθεται στάγδην στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (10 mL) στους 0 °C και εκχυλίσεις της υδατικής στοιβάδας με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και των οργανικών στοιβάδων με brine (1 x 10 mL). Στη συνέχεια, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

### 1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-όνη (55a)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης σε διαιθυλαιθέρα (10 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Προστίθεται το αντιδραστήριο Jones (8.7 mL, 17.5 mmol) στάγδην και η αντίδραση αφήνεται ως έχει για 1h. Ακολουθούν εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Χρησιμοποιείται κατευθείαν για το επόμενο συνθετικό βήμα.

### 1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (54a)<sup>103</sup>



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (1.70 g, 25.00 mmol) διαλυμένη σε EtOH (10 mL). Προστίθεται οξικό νάτριο (2.80 g, 35.00 mmol) το οποίο έχει πρώτα διαλυθεί σε H<sub>2</sub>O (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα, προστίθεται αργά το μίγμα της αντίδρασης διαλυμένο σε EtOH (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί συμπύκνωση (απομάκρυνση EtOH) και εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται.

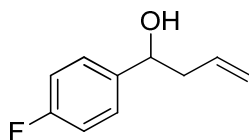
Το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE): οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc) 8 : 2. Απομονώθηκαν 500 mg (64% απόδοση) τελικού προϊόντος (υποκίτρινο λάδι).

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.82 (1H, br s, NOH), 7.72-7.63 (2H, m, ArH), 7.42-7.38 (3H, m, ArH), 6.09-5.89 (1H, m, =CH), 5.27-5.24 (1H, m, =CHH), 5.17-5.10 (1H, m, =CHH), 3.66-3.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 156.6, 135.4, 131.9, 129.2, 128.4, 126.2, 117.0, 31.1.

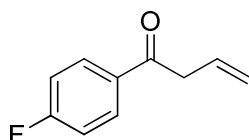


### 1-(4-Φθοροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-όλη (56b)



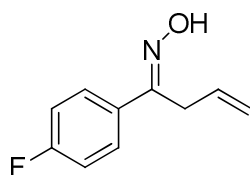
Σε σφαιρική φιάλη πλήρως απαλλαγμένη από υγρασία (flame dry) προστίθεται το αλλυλοβρωμίδιο (1.80 g, 15.00 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (5 mL). Η φιάλη τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα, προστίθεται ο ψευδάργυρος (0.98 g, 15.00 mmol) και ακολουθεί απαέρωση και στη συνέχεια ατμόσφαιρα αργού. Η 4-φθοροβενζαλδεΐδη (0.62 g, 5.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό THF (5 mL) και προστίθεται στάγδην στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (10 mL) στους 0 °C και εκχυλίσεις της υδατικής στοιβάδας με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και των οργανικών στοιβάδων με brine (1 x 10 mL). Στη συνέχεια, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

### 1-(4-Φθοροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-όνη (55b)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης σε διαιθυλαιθέρα (10 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Προστίθεται το αντιδραστήριο Jones (8.7 mL, 17.5 mmol) στάγδην και η αντίδραση αφήνεται ως έχει για 1 h. Ακολουθούν εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Χρησιμοποιείται κατευθείαν για το επόμενο συνθετικό βήμα.

### 1-(4-Φθοροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξύμη (54b)<sup>103</sup>



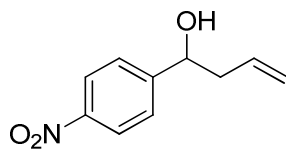
Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (1.70 g, 25.00 mmol) διαλυμένη σε EtOH (10 mL). Προστίθεται οξικό νάτριο (2.80 g, 35.00 mmol) το οποίο έχει πρώτα διαλυθεί σε H<sub>2</sub>O (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα, προστίθεται αργά το μίγμα της αντίδρασης διαλυμένο σε EtOH (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί συμπύκνωση (απομάκρυνση EtOH) και εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες με brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE): ακετόνη 85:15. Απομονώθηκαν 492 mg (55% απόδοση) τελικού προϊόντος (υποκίτρινο λάδι).

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.41 (1H, br s, NOH), 7.65-7.58 (2H, m, ArH), 7.11-7.02 (2H, m, ArH), 6.03-5.83 (1H, m, CH), 5.21-5.09 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 3.60-3.57 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163.4 (d, *J* = 249.3 Hz), 156.0, 131.8, 131.6 (d, *J* = 3.3 Hz), 128.2 (d, *J* = 8.3 Hz), 117.2, 115.5 (d, *J* = 21.7 Hz), 31.2.

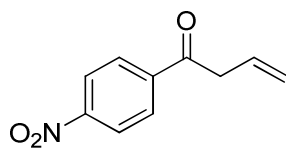
**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -56.67 (s).

### 1-(4-Νιτροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-όλη (56c)



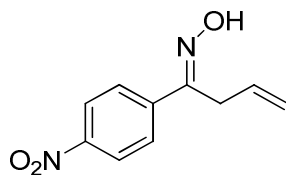
Σε σφαιρική φιάλη πλήρως απαλλαγμένη από υγρασία (flame dry) προστίθεται το αλλυλοβρωμίδιο (1.80 g, 15.00 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (5 mL). Η φιάλη τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα, προστίθεται ο ψευδάργυρος (0.98 g, 15.00 mmol) και ακολουθεί απαέρωση και στη συνέχεια ατμόσφαιρα αργού. Η 4-νιτροβενζαλδεΐδη (0.76 g, 5.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό THF (5 mL) και προστίθεται στάγδην στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (10 mL) στους 0 °C και εκχυλίσεις της υδατικής στοιβάδας με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και των οργανικών στοιβάδων με brine (1 x 10 mL). Στη συνέχεια, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

### 1-(4-Νιτροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-όνη (55c)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης σε διαιθυλαιθέρα (10 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Προστίθεται το αντιδραστήριο Jones (8.7 mL, 17.5 mmol) στάγδην και η αντίδραση αφήνεται ως έχει για 1 h. Ακολουθούν εκχυλίσσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Χρησιμοποιείται κατευθείαν για το επόμενο συνθετικό βήμα.

### 1-(4-Νιτροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (54c)<sup>103</sup>



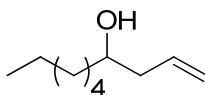
Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (1.70 g, 25.00 mmol) διαλυμένη σε EtOH (10 mL). Προστίθεται οξικό νάτριο (2.80 g, 35.00 mmol) το οποίο έχει πρώτα διαλυθεί σε H<sub>2</sub>O (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα, προστίθεται αργά το μίγμα της αντίδρασης διαλυμένο σε EtOH (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί συμπύκνωση (απομάκρυνση EtOH) και εκχυλίσσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες με brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται.

Το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE): ακετόνη 85:15. Απομονώθηκαν 505 mg (49% απόδοση) τελικού προϊόντος (κίτρινο στερεό).

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.22 (1H, br s, NOH), 8.21 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.78 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 5.99-5.80 (1H, m, =CH), 5.18-5.10 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 3.61-3.58 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>).

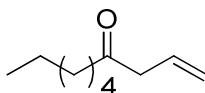
**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 155.2, 147.9, 141.4, 131.0, 127.0, 123.5, 117.6, 30.5.

### Δεκαν-1-ενόλη (56d)



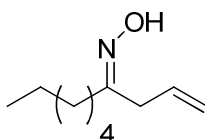
Σε σφαιρική φιάλη πλήρως απαλλαγμένη από υγρασία (flame dry) προστίθεται το αλλυλοβρωμίδιο (1.80 g, 15.00 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (5 mL). Η φιάλη τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα, προστίθεται ο ψευδάργυρος (0.98 g, 15.00 mmol) και ακολουθεί απαέρωση και στη συνέχεια ατμόσφαιρα αργού. Η επτανάλη (0.57 g, 5.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό THF (5 mL) και προστίθεται στάγδην στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (10 mL) στους 0 °C και εκχυλίσσεις της υδατικής στοιβάδας με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και των οργανικών στοιβάδων με brine (1 x 10 mL). Στη συνέχεια, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

### Δεκαν-1-ενόνη (55d)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το μίγμα της αντίδρασης σε διαιθυλαιθέρα (10 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Προστίθεται το αντιδραστήριο Jones (8.7 mL, 17.5 mmol) στάγδην και η αντίδραση αφήνεται ως έχει για 1 h. Ακολουθούν εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Χρησιμοποιείται κατευθείαν για το επόμενο συνθετικό βήμα.

### Δεκαν-1-ενονική οξίμη (54d)<sup>103</sup>



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (1.70 g, 25.00 mmol) διαλυμένη σε EtOH (10 mL). Προστίθεται οξικό νάτριο (2.80 g, 35.00 mmol) το οποίο έχει πρώτα διαλυθεί σε H<sub>2</sub>O (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min. Έπειτα, προστίθεται αργά το μίγμα της αντίδρασης διαλυμένο σε EtOH (10 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί συμπύκνωση (απομάκρυνση EtOH) και εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες με brine (1 x 10 mL). Ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται.

Το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE): ακετόνη 85:15. Απομονώθηκαν 448 mg (53% απόδοση) τελικού προϊόντος (άχρωμο λάδι) ως μίγμα διαστερεοϊσομερών 60:40 (E:Z).

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.46 (1H, br s, NOH), 5.94-5.68 (1H, m, =CH), 5.13-5.03 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 3.11 (1.2H, d, *J* = 6.7 Hz, CHHCH), 2.91 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, CHHCH), 2.32 (0.8H, t, *J* = 7.9 Hz, COCH<sub>2</sub>), 2.17 (1.2H, t, *J* = 7.2 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.50-1.43 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.34-1.18 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>), 0.85 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 159.0 (160.1), 132.0 (133.3), 117.2 (117.7), 33.7 (38.6), 31.5 (32.5), 28.8 (29.4), 26.1 (27.4), 25.3, 22.5, 14.0.

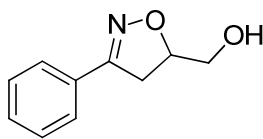


## 7.2.2 Χαρακτηρισμοί των προϊόντων οξειδωτικού μετασχηματισμού

### Γενική πορεία οξειδωτικής αντίδρασης

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται η εκάστοτε αλλυλο-οξίμη (0.30 mmol) και έπειτα προστίθεται με τη σειρά: tert-βουτανόλη (0.3 mL), buffer (0.3 mL), 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη (10 mg, 0.06 mmol), ακετονιτρίλιο (MeCN) (0.24 mL, 4.80 mmol) και τέλος H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.48 mL, 4.80 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί καθαρισμός του μίγματος της αντίδρασης με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας (PE):οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc) παραλαμβάνοντας έτσι το επιθυμητό προϊόν.

**(3-Φαινυλο-4,5-διϋδροϊσοξαζολο-5-υλο)μεθανόλη (61)**<sup>104</sup>



Η πορεία σύνθεσης της παραπάνω ισοξαζολίνης είναι όμοια με την γενική πορεία οξειδωτικής αντίδρασης που παρουσιάστηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας την 1-φαινυλοβουτ-3-εν-1-ονική οξύμη (50 mg, 0.30 mmol).

Απομονώθηκαν 41 mg (78% απόδοση) λευκού στερεού προϊόντος.

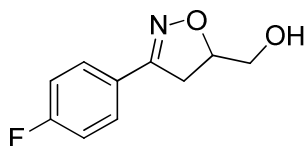
**Σημείο τήξεως:** 83-84 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.68-7.59 (2H, m, ArH), 7.41-7.36 (3H, m, ArH), 4.91-4.78 (1H, m, OCH), 3.85 (1H, dd, *J* = 12.2 and 3.2 Hz, CHHOH), 3.66 (1H, dd, *J* = 12.2 and 4.6 Hz, CHHOH), 3.44-3.19 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.45 (1H, br s, OH).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 157.3, 130.4, 129.4, 128.9, 126.9, 81.5, 63.7, 36.5.

**MS (ESI) m/z (%):** 178 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

**(3-(4-Φθοροφαινυλο)-4,5-διϋδροϊσοξαζολο-5-υλο)μεθανόλη (63)<sup>105</sup>**



Η πορεία σύνθεσης της παραπάνω ισοξαζολίνης είναι όμοια με την γενική πορεία οξειδωτικής αντίδρασης που παρουσιάστηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας την 1-(4-φθοροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξύμη (54 mg, 0.30 mmol).

Απομονώθηκαν 42 mg (72% απόδοση) λευκού ελαιώδους προϊόντος.

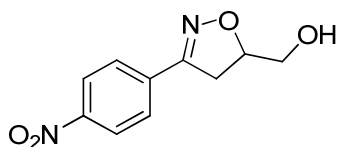
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.66-7.59 (2H, m, ArH), 7.11-7.02 (2H, m, ArH), 4.93-4.80 (1H, m, OCH), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.3 and 2.7 Hz, CHHOH), 3.67 (1H, dd, *J* = 12.3 and 4.4 Hz, CHHOH), 3.46-3.19 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163.8 (d, *J* = 250.9 Hz), 156.3, 135.5, 128.7 (d, *J* = 8.5 Hz), 115.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 81.3, 63.5, 36.3.

**<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -54.41 (s).

**MS (ESI) m/z (%):** 196 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

**(3-(4-Νιτροφαινυλο)-4,5-διϋδροϊσοξαζολο-5-υλο)μεθανόλη (64)<sup>104</sup>**



Η πορεία σύνθεσης της παραπάνω ισοξαζολίνης είναι όμοια με την γενική πορεία οξειδωτικής αντίδρασης που παρουσιάστηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας την 1-(4-νιτροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (67 mg, 0.30 mmol).

Απομονώθηκαν 63 mg (95% απόδοση) άχρωμου στερεού προϊόντος.

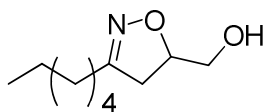
**Σημείο τήξεως:** 141-143 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.27-8.22 (2H, m, ArH), 7.84-7.79 (2H, m, ArH), 5.02-4.87 (1H, m, OCH), 3.94 (1H, dd, *J* = 12.4 and 2.9 Hz, CHHOH), 3.70 (1H, dd, *J* = 12.4 and 4.1 Hz, CHHOH), 3.41-3.34 (2H, m, NCCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 155.6, 130.0, 128.3, 127.3, 123.9, 82.2, 63.3, 35.5.

**MS (ESI) m/z (%):** 223 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

**(3-Εξυλο-4,5-διϋδροϊσοξαζολο-5-υλο)μεθανόλη (65)**



Η πορεία σύνθεσης της παραπάνω ισοξαζολίνης είναι όμοια με την γενική πορεία οξειδωτικής αντίδρασης που παρουσιάστηκε παραπάνω χρησιμοποιώντας την δεκαν-1-ενονική οξίμη (51 mg, 0.30 mmol).

Απομονώθηκαν 43 mg (78% απόδοση) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.70-4.65 (1H, m, OCH), 3.76 (1H, dd, *J* = 11.7 and 2.1 Hz, CHHOH), 3.55 (1H, dd, *J* = 11.7 and 5.1 Hz, CHHOH), 2.96-2.83 (2H, m, OCHCH<sub>2</sub>), 2.35-2.24 (2H, m, NCC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 1.63-1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.15 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 154.3, 97.1, 79.8, 63.7, 38.4, 31.4, 28.8, 27.6, 26.2, 22.4, 14.0.

**MS (ESI) m/z (%):** 144 [M+H<sup>+</sup>, 100%].

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

MeCN	Ακετονιτρίλιο
DCM	Διχλωρομεθάνιο
THF	Τετραϋδροφουράνιο
AcOH	Οξικό οξύ
4-NBA	4-Νιτροβενζοϊκό οξύ
MeOH	Μεθανόλη
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
EtOH	Αιθανόλη
t-BuOH	Τερτ-βουτανόλη
Asp	Ασπαρτικό οξύ
t-Bu	Τερτ-βούτυλο
EtOAc	Οξικός αιθυλεστέρας
Boc	Τερτ-βουτοξυκαρβόνυλο
m-CBPA	3-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ
Cbz	Βενζυλοξυκαρβόνυλο
Bn	Βένζυλο

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Berkessel, H. Groeger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concept to Applications in Asymmetric Synthesis* (Wiley-VCH, 2005).
2. D. W. C. MacMillan, The Advent and Development of Organocatalysis, *Nature*, vol. 455, 2008, pp. 304-308.
3. G. Bredig, W. S. Fiske, Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese, *Biochem. Z.*, 1912, p. 7.
4. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 10, no. 7, 1971, pp. 496-497.
5. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry, *J. Org. Chem.*, vol. 39, no. 12, 1974, pp. 1615-1621.
6. O. A. Wong, Y. Shi, Chiral Ketone and Iminium Catalysts for Olefin Epoxidation, *Top. Curr. Chem.*, 2010, vol. 291, pp. 201-232.
7. S. E. Denmark, Z. Wu, C. Crudden, H. Matsunashi, Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone. 2. Fluoro Ketones, *J. Org. Chem.*, vol. 62, no. 24, 1997, pp. 8288-8289.
8. D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, X.-C. Wang, M.-W. Tang, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, Design and Synthesis of Chiral Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 24, 1998, pp. 5943-5952.
9. M. Sigman, E. N. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 19, 1998, pp. 4901-4902.
10. E. J. Corey, M. J. Grogan, Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst, *Org. Lett.*, vol. 1, no. 1, 1999, pp. 157-160.
11. A. Strecker, Ueber Einen Neuen aus Aldehyd - Ammoniak und Blausäure entstehenden Körper, *Ann. Chem. Pharm.*, vol. 91, no.3, 1854, pp. 349-351.

12. S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, Kinetic Resolution of Alcohols Catalyzed by Tripeptides Containing the N-Alkylimidazole Substructure, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 7, 1998, pp. 1629-1630.
13. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 10, 2000, pp. 2395-2396.
14. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, no. 17, 2000, pp. 4243-4244.
15. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffman, B. List, Asymmetric Enamine Catalysis, *Chem. Rev.*, vol. 107, no. 12, 2007, pp. 5471-5569.
16. G. Lelais, D. W. C. MacMillan, Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalysed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *Aldrich. Acta*, vol. 39, no. 3, 2006, pp. 79-87.
17. H. Hiemstra, H. Wynberg, Addition of Aromatic Thiols to Conjugated Cycloalkenones, catalyzed by Chiral  $\beta$ -Hydroxy Amines. A Mechanistic Study of Homogeneous Catalytic Asymmetric Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103, no. 2, 1981, pp. 417-430.
18. J. I. Oku, S. Inoue, Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalysed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, pp. 229-230.
19. U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, no. 2, 1984, pp. 446-447.
20. A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, vol. 107, no. 12, 2007, pp. 5713-5743.
21. B. List, Proline-catalyzed Asymmetric Reactions, *Tetrahedron*, vol. 58, no. 28, 2002, pp. 5573-5590.
22. B. List, The Ying and Yang of Asymmetric Aminocatalysis, *Chem. Commun.*, vol. 8, 2006, pp. 819-824.



23. J. R. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas, Efficient Aldolase Catalytic Antibodies that Use the Enamine Mechanism of Natural Enzymes, *Science*, vol. 270, no. 5243, 1995, pp. 1797-1800.
24. A. Heine, C. F. Barbas, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramaticova, R. Bjornestedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, I. A. Wilson, R. A. Lerner, Immune Versus Natural Selection: Antibody Aldolases with Enzymic Rates but Broader Scope, *Science*, vol. 278, no. 5346, 1997, pp. 2085-2092.
25. G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas, Antibody-catalyzed Enantioselective Robinson Annulation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, no. 34, 1997, pp. 8131-8132.
26. T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramaticova, R. A. Lerner, C. F. Barbas, Aldolase Antibodies of Remarkable Scope, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 12, 1998, pp. 2768-2779.
27. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, Enantioselective Aldol Cyclodehydrations Catalyzed by Antibody 38C2, *Org. Lett.*, vol. 1, no. 1, 1999, pp. 157-160.
28. B. Sun, L. Peng, X. Chen, Y. Li, Y. Li, K. Yamasaki, Synthesis of (-)-(5*R*,6*S*)-6-acetoxylhexadecan-5-olide by *L*-proline-catalyzed Asymmetric Aldol Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 16, no. 7, 2005, pp. 1305-1307.
29. J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Cordova, Direct Amino Acid Catalyzed Asymmetric Synthesis of Polyketide Sugars, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, no. 9, 2005, pp. 1343-1345.
30. A. Cordova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sunden, M. Engqvist, E. Reyes, Amino Acid Catalyzed Neogenesis of Carbohydrates: A Plausible Ancient Transformation, *Chem. Eur. J.*, vol. 11, no. 16, 2005, pp. 4772-4784.
31. A. Cordova, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sunden, Plausible Origins of Homochirality in the Amino Acid Catalyzed Neogenesis of Carbohydrates, *Chem. Commun.*, vol. 15, 2005, pp. 2047-2049.

32. S. Samanta, C. Zhao, Organocatalytic Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Phosphonates, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 23, 2006, pp. 7442-7443.
33. J. Kofoed, J. Nielsen, J. Reymond, Discovery of New Peptide-based Catalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 13, no. 15, 2003, pp. 2445-2447.
34. H. J. Martin, B. List, Mining Sequence Space for Asymmetric Aminocatalysis: *N*-Terminal Propyl-peptides Efficiently Catalyze Enantioselective Aldol and Michael Reactions, *Synlett*, vol. 13, 2003, pp. 1901-1902.
35. Z. Tang, Z. Yang, L. Cun, L. Gong, A. Mi, Y. Jiang, Small Peptides Catalyze Highly Enantioselective Direct Aldol Reactions of Aldehydes with Hydroxyacetone: Unprecedented Regiocontrol in Aqueous Media, *Org. Lett.*, vol. 6, no. 13, 2004, pp. 2285-2287.
36. Y. Peng, Q. Ding, Z. Li, P. G. Wang, J. Cheng, Proline Catalyzed Aldol Reactions in Aqueous Micelles: An Environmentally Friendly Reaction System, *Tetrahedron Lett.*, vol. 44, no. 19, 2003, pp. 3871-3875.
37. L. Shi, Q. Sun, Z. Ge, Y. Zhu, T. Cheng, R. Li, Dipeptide-catalyzed direct Asymmetric Aldol Reaction, *Synlett*, 2004, pp. 2215-2217.
38. S. B. Tsogoeva, S. Wei, (*S*)-Histidine-based dipeptides as Organic Catalysts for Direct Asymmetric Aldol Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 16, no. 11, 2005, pp. 147-1951.
39. W. Zou, I. Ibrahim, P. Diedzic, H. Sunden, A. Cordova, Small Peptides as Modular Catalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction: Ancient Peptides with Aldolase Enzyme Activity, *Chem. Commun.*, vol. 39, 2005, pp. 4946-4948.
40. P. Dziedzic, W. Zou, J. Hafren, A. Cordova, The Small Peptide-catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction in Water, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 4, no. 1, 2006, pp. 38-40.
41. Z. Chai, G. Zhao, Efficient Organocatalysts Derived from Simple Chiral Acyclic Amino Acids in Asymmetric Catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 1, 2012, pp. 29-41.

42. Z. Tang, F. Jiang, L. Yu, X. Cui, L. Gong, A. Mi, Y. Jiang, Y. Wu, Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 18, 2003, pp. 5262-5263.
43. Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L. Gong, A. Mi, Y. Jiang, Y. Wu, Enantioselective Direct Aldol Reactions Catalyzed by *L*-Prolinamide derivatives, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, vol. 101, no. 16, 2004, pp. 5755-5760.
44. Z. Tang, Z. Yang, X. Chen, L. Cun, A. Mi, Y. Jiang, L. Gong, A Highly Efficient Organocatalyst for Direct Aldol Reactions of Ketones with Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 25, 2005, pp. 9285-9289.
45. S. Gandhi, V. K. Singh, Synthesis of Chiral Organocatalysts Derived from Aziridines: Application in Asymmetric Aldol Reaction, *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 23, 2008, pp. 9411-9416.
46. B. Wang, G. Chen, L. Liu, W. Chang, J. Li, A Novel Proline-valinol Thioamide Small Organic Molecule for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 351, no. 14-15, 2009, pp. 2441-2448.
47. S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, Prolinamides Bearing Thiourea Groups as Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 7, 2011, pp. 1310-1317.
48. S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, A Tripeptide-like Prolinamide-thiourea as an Aldol Reaction Catalyst, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, no. 29, 2012, pp. 5613-5619.
49. α. P. Revelou, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, Novel prolinamide-ureas as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron*, vol. 68, no. 42, 2012, pp. 8732-8738.
- β. A. Psarra, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, tert-Butyl Esters of Tripeptides Based on Pro-Phe as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction in Aqueous or Organic Medium, *Tetrahedron*, vol. 70, no. 3, 2014, pp. 608-615.

50. α. N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 3, 2006, pp. 734-735.
- β. Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions in Water, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, no. 6, 2006, pp. 958-961.
51. X. Hu, D. Zhang, S. Zhang, P. Wang, Highly Modular Dipeptide-like Organocatalysts for Direct Asymmetric Aldol Reactions in Brine, *RSC Adv.*, vol. 5, 2015, pp. 39557-39564.
52. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, Oxford University Press, 2001.
53. M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, 1990.
54. O. A. Wong, Y. Shi, Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones and Iminium Salts, *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 9, 2008, pp. 3958–3987.
55. A. Wurtz, Sur l'oxyde d'éthylène. *Comptes rendus*, vol. 48, 1859, pp. 101–105.
56. T. E. Lefort, Process for the Production of Ethylene Oxide, United States Patent 1998878, 1935.
57. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102, no. 18, 1980, pp. 5974–5976.
58. W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, Enantioselective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (Salen)manganese Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 112, no. 7, 1990, pp. 2801-2803.
59. R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsumi, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *Tetrahedron Lett.*, vol. 31, no. 50, 1990, pp. 7345-7348.
60. 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, no. 25, 2000, pp. 8651-8658.

61. 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, no. 13, 2005, 3899-3914.
62. 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, no. 32, 2005, pp. 5136-5141.
63. 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, no. 35, 2006, pp. 5849-5852.
64. Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, Titanium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Non-Activated Olefins with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 46, no. 24, 2007, pp. 4559-4561.
65. 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-OCH<sub>3</sub>-2,2':6',2''-terpyridine, *Org. Lett.*, vol. 10, no. 15, 2008, pp. 3275-3278.
66. 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, no. 27, 2011, pp. 7549-7559.
67. N. Prileschajew, Oxydation Ungesättigter Verbindungen mittels Organischer Superoxyde, *Berichte*, vol. 42, no. 4, 1909, pp. 4811-4815.
68. 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.
69. A. L. Baumstark, P. C. Vasquez, Epoxidation by Dimethyldioxirane: Electronic and Steric Effects, *J. Org. Chem.*, vol. 53, no. 15, 1988, pp. 3437-3439.

70. 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.*, 1996, vol. 118, no. 40, pp. 9806-9807.
71. D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheng, A C<sub>2</sub> Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 2, 1996, pp. 491-492.
72. S. E. Denmark, H. Matsubashi, Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 10, 2002, pp. 3479-3486.
73. C. P. Burke, Y. Shi, Enantioselective Epoxidation of Nonconjugated *cis*-Olefins by Chiral Dioxirane, *Org. Lett.*, vol. 11, no. 22, 2009, pp. 5150-5153.
74. D. K. Romey, S. J. Miller, A Peptide-Embedded Trifluoromethyl Ketone Catalyst for Enantioselective Epoxidation, *Org. Lett.*, vol. 14, no. 4, 2012, pp. 1138-1141.
75. G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, Aspartate-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 28, 2007, pp. 8710-8711.
76. 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, no. 10, 2012, pp. 4706-4710.
77. 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, no. 2, 2013, pp. 739-743.
78. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone: An Organocatalyst for an Environmentally Friendly Epoxidation of Alkenes, *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 10, 2014, pp. 4270-4276.
79. D. Limnios, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Organosilanes to Silanols, *ACS Catal.*, vol. 3, no. 10, 2013, pp. 2239-2243.
80. M. Jeon, J. Han, J. Park, Catalytic Synthesis of Silanols from Hydrosilanes and Applications, *ACS Catal.*, vol. 2, no. 8, 2012, pp. 1539-1549.

81. 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, no. 2, 2014, pp. 559-563.
82. α. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology; John Wiley and Sons, Wiley-Interscience: New York, 4th ed., vol. 23, 1997, pp. 524
- β. T. A Isbell, T. P Abbott, J. A. Dworak, US Patent 6,051,214, 2000.
83. 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, no. 5, 2012, 2642-2713.
84. A. Theodorou, D. Limnios, C. G. Kokotos, One-Pot Synthesis of Allylhydroxylamines through the Organocatalytic Oxidation of Tertiary Allylic Amines Followed by a [2,3]-Meisenheimer Rearrangement, *Chem. Eur. J.*, vol. 21, no. 13, 2015, pp. 5238-5241.
85. A. M. Whittaker, V. M. Dong, Nickel-catalyzed Dehydrogenative Cross-Coupling: Direct Transformation of Aldehydes into Esters and Amides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, 2015, pp. 1312-1315.
86. D. P. Curran, Reduction of  $\Delta^2$ -Isoxazolines. Raney-Nickel Catalyzed Formation of  $\beta$ -Hydroxy Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 105, 1983, pp. 5826-5833.
87. C. Ticozzi, A. Zanarotti, Synthesis of a Bifunctional 2,4-Dihydroxy Five-Carbon Synthone. Enantiomerically Pure  $\Delta^2$ -Isoxazolines by Chromatographic Resolution, *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, no. 40, 1994, pp. 7421-7424.
88. M. Zhu, J. Zhao, T. Loh, Palladium-catalyzed Oxime Assisted Intramolecular Dioxygenation of Alkenes with 1 atm of Air as the Sole Oxidant, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, 2010, pp. 6284-6285.
89. K. Dong, H. Qin, F. Liu, C. Zhu, Oxime-Mediated Oxychlorination and Oxybromination of Unactivated Olefins, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 7, 2015, pp. 1419-1422.
90. Y. He, L. Li, Y. Yang, Y. Wang, J. Luo, X. Liu, Y. Liang, Copper-catalyzed Synthesis of Trifluoromethyl-substituted Isoxazolines, *Chem. Commun.*, vol. 49, 2013, pp. 5687-5689.

91. L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, Copper-catalyzed Oxyazidation of Unactivated Alkenes: A Facile Synthesis of Isoxazolines Featuring an Azido Substituent, *Org. Lett.*, vol. 14, 2014, pp. 1562-1565.
92. W. Li, P. Jia, B. Han, D. Li, W. Yu, Cobalt-catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of  $\beta,\gamma$ -unsaturated Oximes, *Tetrahedron*, vol. 69, 2013, pp. 3274-3280.
93. B. Han, X. Yang, R. Fang, W. Yu, C. Wang, X. Duan, S. Liu, Oxime Radical Promoted Dioxygenation Oxyamination, and Diamination of Alkenes: Synthesis of Isoxazolines and Cyclic Nitrones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, 2012, pp. 8816-8820.
94. X. Yang, F. Chen, N. Zhou, W. Yu, B. Han, Synthesis of Isoxazolines-Functionalized Phenanthridines via Iminoxyl Radical-Participated Cascade Sequence, *Org. Lett.*, vol. 16, no. 24, 2014, pp. 6476-6479.
95. X. Peng, Y. Deng, X. Yang, L. Zhang, W. Yu, B. Han, Iminoxyl Radical-Promoted Dichotomous Cyclizations: Efficient Oxyoximation and Aminooximation of Alkenes, *Org. Lett.*, vol. 16, no. 17, 2014, pp. 4650-4653.
96. X. Han, L. Dong, C. Geng, P. Jiao, Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazolines from Silyl Nitronates, *Org. Lett.*, vol. 17, no. 13, 2015, pp. 3194-3197.
97. S. Tanaka, H. Saburi, T. Murase, M. Yoshimura, M. Kitamura, Catalytic Removal of *N*-Allyloxycarbonyl Groups Using the [CpRu(IV)( $\pi$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)(2-quinolinecarboxylato)]PF<sub>6</sub> Complex. A New Efficient Deprotecting Method in Peptide Synthesis, *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 12, 2006, pp. 4682-4684.
98. F. Chen, S. Huang, H. Zhang, F. Liu, Y. Peng, Proline-based Dipeptides with two Amide Units as Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction of Cyclohexanone with Aldehydes, *Tetrahedron*, vol. 64, no. 40, 2008, pp. 9585-9591.
99. Z. Jiang, H. Yang, X. Han, J. Luo, M. W. Wong, Y. Lu, Direct Asymmetric Aldol Reactions Between Aldehydes and Ketones



- Catalyzed by L-Tryptophan in the Presence of Water, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 88, 2010, pp. 1368-1377.
100. T. He, K. Li, M-Y. Wu, M-B. Wu, N. Wang, L. Pu, X. Yu, Water Promoted Enantioselective Aldol Reaction by Proline-cholesterol and - Diosgenin Based Amphiphilic Organocatalysts, *Tetrahedron*, vol. 69, no. 25, 2013, pp. 5136-5143.
101. A. Patti, S. Pedotti, Synthesis of Hybrid Ferrocene-Proline Amides as Active Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions in Water, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 3, 2014, pp. 624-630.
102. α) I. Triandafillidi, A. Bisticha, E. Voutyritsa, G. Galiatsatou, C. G. Kokotos, *tert*-Butyl Ester or Benzylamide of the Dipeptide Pro-Gly as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron*, vol. 71, no. 6, 2015, pp. 932-940.
- β) A. Bisticha, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, *tert*-Butyl Esters of Peptides as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 26, 2015, pp. 102-108.
103. L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, Copper-Catalyzed Oxyazidation of Unactivated Alkenes: A Facile Synthesis of Isoxazolines Featuring an Azido Substituent, *Org. Lett.*, vol. 16, 2014, pp. 1562-1565.
104. S. Castellano, D. Kuck, M. Viviano, J. Yoo, F. Lopez-Vallejo, P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, J. L. Medina-Franco, G. Sbardella, Synthesis and Biochemical Evaluation of  $\Delta^2$ -Isoxazoline Derivatives as DNA Methyltransferase 1 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, vol. 54, 2011, pp. 7663-7677.
105. Y. Shang, Y. Wang, Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles Using Polyethylene Glycol as Support, *Synthesis*, 2002, vol. 12, pp. 1663-1668.

