



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

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ανάπτυξη καινοτόμων καταλυτικών
μετασχηματισμών φιλικών προς το περιβάλλον**

ΤΖΑΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019



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

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ανάπτυξη καινοτόμων καταλυτικών
μετασχηματισμών φιλικών προς το περιβάλλον**

ΤΖΑΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Ανάπτυξη καινοτόμων καταλυτικών μετασχηματισμών φιλικών προς το περιβάλλον

ΤΖΑΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

A.M.: 171516

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Κόκοτος Χριστόφορος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κόκοτος Γεώργιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κόκοτος Χριστόφορος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Βασιλείου Σταματία, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί έναν καινούργιο και ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα κατάλυσης, ο οποίος δίνει τη δυνατότητα εύρεσης νέων συνθετικών μονοπατιών, ασύμμετρων ή μη, συνδυάζοντας φιλικότερες προς το περιβάλλον συνθήκες και χαμηλότερου κόστους καταλύτες. Το πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής παρουσιάζει μια εισαγωγή στην Οργανοκατάλυση και επιλεγμένες βιβλιογραφικές μελέτες που αφορούν την οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται παραδείγματα οργανοκαταλυτικής οξειδωσης των αλκενίων και γίνεται μια ανασκόπηση της οργανοκαταλυτικής οξειδωτικής μεθόδου που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι βασικές αρχές της Οργανομεταλλικής Χημείας και βιβλιογραφικές μελέτες που αφορούν τη χρήση του παλλαδίου στην Οργανική Σύνθεση. Ένας νέος κλάδος με συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον είναι η Φωτοκατάλυση. Πρόκειται για έναν τομέα με κεντρική ιδέα την αξιοποίηση της ηλιακής ενέργειας ως πηγή ενέργειας. Στο τέταρτο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής πραγματοποιείται μια εισαγωγή στη Φωτοχημεία, καθώς και ποικίλες εφαρμογές της στην φωτοκαταλυτική οξειδωση αλκοολών. Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζεται ο σκοπός της παρούσας διατριβής. Στη συνέχεια, στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται η σύνθεση ακόρεστων αλκοολών για την ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder και ο διαχωρισμός των προϊόντων της παραπάνω αντίδρασης σε HPLC με χρήση χειρόμορφων στηλών για τον προσδιορισμό της εναντιοεκλεκτικής περιόσεως. Στο έβδομο κεφάλαιο μελετώνται η σύνθεση ενώσεων με βάση την προλίνη και η μελέτη τους ως οργανοκαταλύτες για την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων. Ακολούθως, στο όγδοο κεφάλαιο παρουσιάζεται η σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και ινδολίων με τη χρήση Pd/C ως καταλύτη και η μελέτη δυνατότητας ανακύκλωσης του καταλύτη.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανοκατάλυση, Φωτοκατάλυση.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Οργανοκατάλυση, Φωτοκατάλυση, Αντίδραση Diels -Alder, Εποξείδωση αλκενίων, Ετεροκυκλικές ενώσεις, Οξείδωση αλκοολών.

ABSTRACT

Organocatalysis constitutes a new and fast moving catalysis' field, which offers the opportunity of utilizing catalysts of low cost and environmentally friendly conditions in order to achieve a variety of asymmetric reactions. The first chapter of this thesis presents an introduction in Organocatalysis and refers to a literature survey regarding the organocatalytic Diels-Alder reaction. The second chapter presents examples on the organocatalytic epoxidation of alkenes and a review on the organocatalytic oxidation method, which was developed in the Laboratory of Organic Chemistry of the Department of Chemistry of the National and Kapodistrian University of Athens. The third chapter presents the basic principles of Organometallic Chemistry and refers to a literature survey regarding the use of palladium in Organic Synthesis. Photocatalysis is a new, interesting field which focuses on the use of irradiation as a source of energy. The fourth chapter of this thesis presents an introduction in Photochemistry and its applications in the photocatalytic oxidation of alcohols. The fifth chapter presents the aim of this thesis. The sixth chapter presents the synthesis of unsaturated alcohols for the asymmetric organocatalytic Diels-Alder reaction and the separation of the products of the above mentioned reaction through HPLC utilizing chiral columns for the determination of the enantiomeric purity. The seventh chapter studies the synthesis of proline-based compounds and their study as organocatalysts for the asymmetric epoxidation of alkenes. The eighth chapter presents the synthesis of substituted benzofurans and indoles utilizing Pd/C as the promoter and studies regarding the recycling and reuse of the catalyst.

SUBJECT AREA: Organocatalysis, Photocatalysis.

KEYWORDS: Organocatalysis, Photocatalysis, Diels-Alder reaction, Epoxidation of alkenes, Heterocyclic compounds, Oxidation of alcohols.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κόκοτο Χριστόφορο για την εμπιστοσύνη του, την ανάθεση του θέματος και την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ πολύ που είναι πάντα δίπλα μας και μας στηρίζει σε κάθε βήμα.

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κα. Βασιλείου Σταματία και κ. Κόκοτο Γεώργιο, για τις υποδείξεις και τις παρατηρήσεις τους και που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους υποψήφιους διδάκτορες Ηρώ Τριανταφυλλίδη, Έρρικα Βουτυρίτσα, Νίκο Νικήτα, Νικόλ Σπηλιοπούλου, τη μεταδιδάκτορα Μαρούλα Κόκοτου, καθώς και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές, Ιωάννα Σιδέρη, Αχμετλή Θοδωρή, Σχίζα Ανδριάνα, Μαίρη Αποστολοπούλου και Φωτεινή Τρίγκα για τη συνεργασία μας όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για τη συνεργασία τους.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ευρωπαϊκό πρόγραμμα COST Action CHAOS για τη δυνατότητα που μου έδωσε να παρευρεθώ σε σημαντικά διεθνή συνέδρια μέσα από την χορήγηση υποτροφιών. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Bojan Bondzic από το Πανεπιστήμιο του Βελιγραδίου για την υπέροχη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια του συγκεκριμένου προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υποστήριξή τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου και την υπομονή τους σε κάθε δύσκολη στιγμή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ.....	2
1.1 Γενική εισαγωγή στην Οργανοκατάλυση	2
1.2 Ιστορική αναδρομή	3
1.3 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης	5
1.4 Οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder	9
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ	12
2.1 Εισαγωγή	12
2.2 Εποξείδωση Αλκενίων	12
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΟΡΓΑΝΟΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ	25
3.1 Εισαγωγή	25
3.2 Βασικές αντιδράσεις	25
3.3 Το Παλλάδιο στην Οργανική Σύνθεση	29
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ	33
4.1 Εισαγωγή στη Φωτοχημεία	33
4.2 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία	35
4.3 Οξείδωση καρβονυλικών ενώσεων μέσω Φωτοχημείας	41
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	44
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΑΛΚΟΟΛΩΝ ΚΑΙ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ DIELS- ALDER.....	47
6.1 Εισαγωγή.....	47
6.2 Σύνθεση ακόρεστων αλδεϋδών	47
6.3 Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder και διαχωρισμός των προϊόντων με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη.....	50

6.4	Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης	56
7.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΑΛΚΕΝΙΩΝ	57
7.1	Εισαγωγή.....	57
7.2	Σύνθεση και μελέτη τριφθορομεθυλοκετονών βασισμένων στο σκελετό της προλίνης	57
7.3	Οξειδωτικές μελέτες	60
7.4	Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης	65
8.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΙΝΔΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΒΕΝΖΟΦΟΥΡΑΝΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ Pd/C	75
8.1	Εισαγωγή.....	75
8.2	Σύνθεση των υποστρωμάτων	75
8.3	Μηχανιστικές μελέτες	82
9.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	93
10.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ	95
10.1	Γενικό πειραματικό μέρος	95
10.2	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης ακόρεστων αλκοολών για την ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder	96
10.3	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης οργανοκαταλυτών για την οξείδωση αλκενίων	101
10.4	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και ινδολίων	126
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	145

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1: Δημοσιεύσεις στον τομέα της Οργανοκατάλυσης	2
Σχήμα 1.2: Πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης αντίδρασης Οργανοκατάλυσης	3
Σχήμα 1.3: Αντίδραση Hajos (προς τα αριστερά) και Wiechert (προς τα δεξιά). Αλδολική αντίδραση με χρήση προλίνης	3
Σχήμα 1.4: Εναντιοεκλεκτική αλδολική αντίδραση με καταλύτη προλίνη	4
Σχήμα 1.5: Αντίδραση Diels-Alder	4
Σχήμα 1.6: Καταλυτικός κύκλος με μηχανισμό μέσω εναμίνης	5
Σχήμα 1.7: Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης μέσω ιόντος ιμινίου.....	6
Σχήμα 1.8: Καταλύτες δότες δεσμών υδρογόνου	7
Σχήμα 1.9: Πρώτη εφαρμογή κατάλυσης μέσω αντισταθμιστικού ιόντος	8
Σχήμα 1.10: α-Αλκυλίωση αλδευδών με Photoredox οργανοκατάλυση	8
Σχήμα 1.11: Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder καταλυόμενη από άλατα διαμίνης	9
Σχήμα 1.12: Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder σε νερό	10
Σχήμα 1.13: (α) Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder με α-ακυλοξυακρολείνες και διαμίνη σαν καταλύτη, (β) Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder α-υποκατεστημένων εναλών με τη χρήση διαρυλοπρωλινόλης σαν καταλύτη ..	10
Σχήμα 1.14: Οξειδωτική και εναντιοεκλεκτική αντίδραση Michael	10
Σχήμα 2.1: Σύνθεση αιθυλενοξειδίου από τον Wurtz	13
Σχήμα 2.2: Οξείδωση αιθενίου κατά Lefort	13
Σχήμα 2.3: Ασύμμετρη εποξείδωση Sharpless	14
Σχήμα 2.4: Εποξείδωση Jacobsen με χρήση συμπλόκου μαγγανίου	14

Σχήμα 2.5: Εποξειδωση αλκενίων με <i>m</i> -CBPA	15
Σχήμα 2.6: Ασύμμετρη εποξειδωση με διοξिरάνιο	15
Σχήμα 2.7: Ασύμμετρη εποξειδωση από τον Shi	16
Σχήμα 2.8: Καταλύτες των Yang, Denmark, Shi	16
Σχήμα 2.9: (α) Εναντιοεκλεκτική εποξειδωση με τη χρήση πεπτιδικού καταλύτη, (β) Εναντιοεκλεκτική εποξειδωση πολυενίων του Miller	17
Σχήμα 2.10: Πιθανός μηχανισμός ασύμμετρης εποξειδωσης του Miller	18
Σχήμα 2.11: Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών	18
Σχήμα 2.12: Εποξειδωση ολεφινών με χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως καταλύτη	19
Σχήμα 2.13: Μετατροπή της 2,2,2,-τριφθορο-ακετοφαινόνης σε δραστικό ενδιάμεσο	19
Σχήμα 2.14: Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη	20
Σχήμα 2.15: Οξειδωση οργανοσιλανίων προς σχηματισμό σιλανολών	21
Σχήμα 2.16: Οξειδωση τριτοταγών αμινών/αζινών προς <i>N</i> -οξείδια	21
Σχήμα 2.17: Σύνθεση <i>O</i> -αλλυλοϋδροξυλαμινών μέσω οξειδωσης	21
Σχήμα 2.18: Σύνθεση βενζοδιϋδροφουρανίων από <i>o</i> -αλλυλοφαινόλες	22
Σχήμα 2.19: Σύνθεση αζοξυβενζολίων και νίτρο ενώσεων από ανιλίνες	22
Σχήμα 2.20: Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης αζοξυβενζολίων	23
Σχήμα 2.21: Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης νίτρο ενώσεων	24
Σχήμα 3.1: Αντίδραση οξειδωτικής προσθήκης	26
Σχήμα 3.2: Αντίδραση παρεμβολής	26
Σχήμα 3.3: Αντίδραση <i>trans</i> -μεταλλείωσης	27

Σχήμα 3.4: Αντίδραση αναγωγικής απόσπασης	28
Σχήμα 3.5: Απόσπαση β-υδρογόνου.....	29
Σχήμα 3.6: (α) Αντίδραση Heck, (β) Αντίδραση Suzuki	29
Σχήμα 3.7: Αντιδράσεις κυκλοποίησης για το σχηματισμό ινδολίων με τη χρήση καταλυτών παλλαδίου	30
Σχήμα 3.8: Σύνθεση ινδολίων από τριπλούς δεσμούς	31
Σχήμα 3.9: Σύνθεση ινδολίων από αλλυλο-ανιλίνες	31
Σχήμα 3.10: Σύνθεση διβενζοφουρανίων με τη χρήση Pd/C	32
Σχήμα 3.11: (α) Σύνθεση άρυλο-αμινών με τη χρήση Pd/C, (β) Απευθείας αρυλίωση ετεροαρωματικών ενώσεων με άρυλο βρωμίδια με τη χρήση Pd/C	32
Σχήμα 4.1: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης φωτοχημικών αντιδράσεων	34
Σχήμα 4.2: Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου	35
Σχήμα 4.3: Φωτοκαταλυτικός κύκλος οξείδωσης του R-X	36
Σχήμα 4.4: Φωτοκαταλυτικός κύκλος αναγωγής του R-Y	37
Σχήμα 4.5: Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου	37
Σχήμα 4.6: Φωτοκαταλυτικός κύκλος με μεταφορά ατόμου υδρογόνου	38
Σχήμα 4.7: Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας	39
Σχήμα 4.8: Δομές συνηθέστερων φωτοκαταλυτών	40
Σχήμα 4.9: Φωτοκαταλυτική οξείδωση αρωματικών αλκοολών σε αλδεΐδες με τη χρήση νανοδομών TiO ₂	42
Σχήμα 4.10: Φωτοκαταλυτική οξείδωση βενζυλικών και αλλυλικών αλκοολών με τη χρήση DDQ	42
Σχήμα 4.11: Φωτοοργανοκαταλυτική οξείδωση αλκοολών με τη χρήση οργανικής βαφής	43

Σχήμα 4.12: Φωτοοργανοκαταλυτική οξειδωση αλκοολών με τη χρήση της 9-φλουορενόνης ως φωτοοργανοκαταλύτη	43
Σχήμα 5.1: Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder	44
Σχήμα 5.2: Μελέτη ασύμμετρης εποξειδωσης	45
Σχήμα 5.3: Μελέτη αντίδρασης εποξειδωσης με καταλύτη ενεργοποιημένου καρβονυλίου	45
Σχήμα 5.4: Σύνθεση βενζοφουρανίων και ινδολίων με καταλύτη Pd/C.....	45
Σχήμα 5.5: Φωτοοργανοκαταλυτική οξειδωση αλκοολών	46
Σχήμα 6.1: Σύνθεση (<i>E</i>)-ακόρεστων αλκοολών	48
Σχήμα 6.2: Γενικός μηχανισμός αντίδρασης Schlosser	48
Σχήμα 6.3: Γενικός μηχανισμός αντίδρασης αναγωγής μεικτών ανυδριτών.....	49
Σχήμα 6.4: Παραγόμενες (<i>E</i>)-ακόρεστες αλκοόλες	49
Σχήμα 6.5: Σύνθεση (<i>Z</i>)-ακόρεστων αλκοολών	50
Σχήμα 6.6: Κατάλυση μέσω εναμίνης και ιόντος ιμινίου	50
Σχήμα 6.7: Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder	53
Σχήμα 6.8: Χρωματογραφήματα HPLC της ένωσης 75g	53
Σχήμα 6.9: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης	56
Σχήμα 7.1: Σύνθεση ένωσης 79	58
Σχήμα 7.2: Σύνθεση ένωσης 83	58
Σχήμα 7.3: Γενικός μηχανισμός εισαγωγής φθορίου με τη χρήση του αντιδραστήριου DAST	59
Σχήμα 7.4: Σύνθεση ένωσης 87	59
Σχήμα 7.5: Σύνθεση ένωσης 89	60

Σχήμα 7.6: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης	66
Σχήμα 8.1: Σύνθεση πρωταρχικών υποκατεστημένων ινδολίων	77
Σχήμα 8.2: Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων	78
Σχήμα 8.3: Σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων	79
Σχήμα 8.4: Ανεπιτυχής σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων	79
Σχήμα 8.5: Ανακύκλωση του καταλύτη για τη σύνθεση της ένωσης 127 σε DMSO	80
Σχήμα 8.6: Φάσματα ¹ H και ¹³ C NMR της ένωσης 133	82
Σχήμα 8.7: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοποίησης ινδολίων και βενζοφουρανίων	84
Σχήμα 10.1: Μελέτη ασύμμετρης αντίδρασης Diels-Alder	93
Σχήμα 10.3: Μελέτη σύνθεσης βενζοφουρανίων και ινδολίων με καταλύτη Pd/C	94

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την αντίδραση Diels-Alder	51
Πίνακας 2: Αποτελέσματα εισαγωγής ασυμμετρίας στην αντίδραση Diels-Alder όπως καθορίστηκε από το διαχωρισμό με HPLC με τη χρήση χειρόμορφης στήλης	54
Πίνακας 3: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του στυρενίου 90	61
Πίνακας 4: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του α-μεθυλο-στυρενίου 92	62
Πίνακας 5: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του <i>trans</i> -β-μεθυλο-στυρενίου 94	63
Πίνακας 6: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του <i>trans</i> -στιλβενίου 96	64
Πίνακας 7: Αποτελέσματα ασύμμετρης εποξειδωσης χρησιμοποιώντας τον καταλύτη 89	65
Πίνακας 13: Εύρεση κατάλληλου διαλύτη για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου	76
Πίνακας 14: Εύρεση κατάλληλης θερμοκρασίας για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου	76
Πίνακας 15: Εύρεση κατάλληλης ποσότητας καταλύτη για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου	77
Πίνακας 16: Μηχανιστικές μελέτες της αντίδρασης	83

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Οκτώβριο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2019.

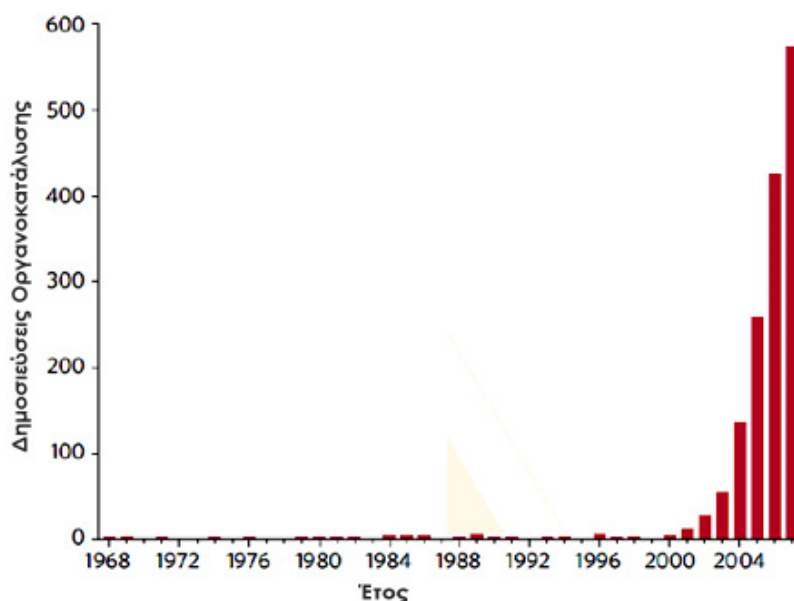
Κεφάλαιο 1

ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

1.1 Γενική εισαγωγή στην 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.

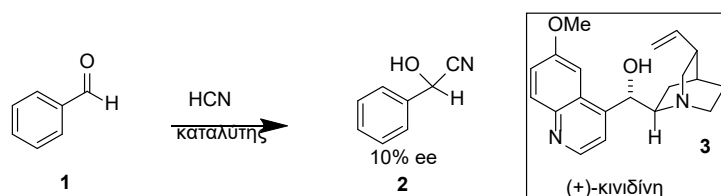
Ο τομέας της Οργανοκατάλυσης γνώρισε ιδιαίτερη άνθιση τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια.¹ Από το 1998 έως το 2008, έχουν δημοσιευθεί πάνω από 2000 άρθρα, στα οποία γίνεται χρήση οργανοκαταλυτών, για μια μεγάλη ποικιλία οργανικών αντιδράσεων (Σχήμα 1.1). Κάθε μέρα όλο και περισσότερο, ο νέος αυτός τομέας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



Σχήμα 1.1 Δημοσιεύσεις στον τομέα της Οργανοκατάλυσης

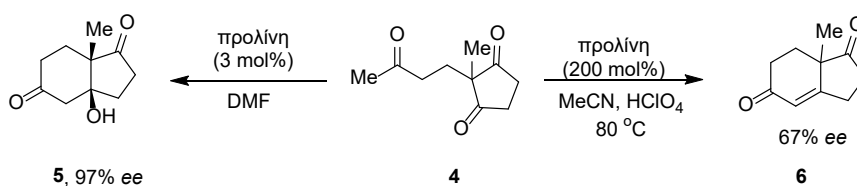
1.2 Ιστορική αναδρομή

Το πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης αντίδρασης Οργανοκατάλυσης αναφέρθηκε από τους Bredig και Fiske, ήδη από το 1912. Οι δύο Γερμανοί Χημικοί ανέφεραν ότι η προσθήκη HCN στη βενζαλδεΐδη (**1**) επιταχύνεται από το αλκαλοειδές Κινίνη και Κινιδίνη (**3**) και πως τα προϊόντα κυανοϋδρινών είναι οπτικώς ενεργά και αντίθετης χειρομορφίας. Δυστυχώς, οι οπτικές αποδόσεις ήταν σε εύρος $\leq 10\%$ και ως εκ τούτου κρίθηκαν ανεπαρκείς για παρασκευαστικούς σκοπούς (Σχήμα 1.2).³



Σχήμα 1.2 Πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης αντίδρασης Οργανοκατάλυσης

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 1.3).^{4,5}

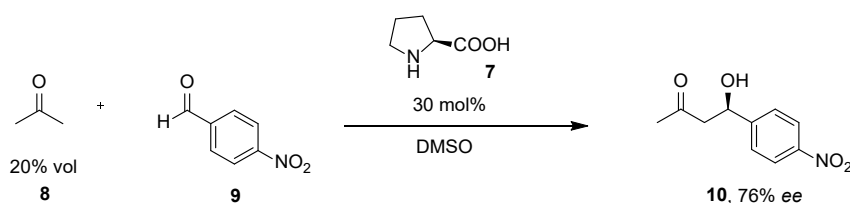


Σχήμα 1.3 Αντίδραση Hajos (προς τα αριστερά) και Wiechert (προς τα δεξιά). Αλδολική αντίδραση με χρήση προλίνης

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, δύο ερευνητικές ομάδες των Jacobsen⁶ και Corey⁷ πραγματοποίησαν την ασύμμετρη αντίδραση Strecker. Η ουσιαστική

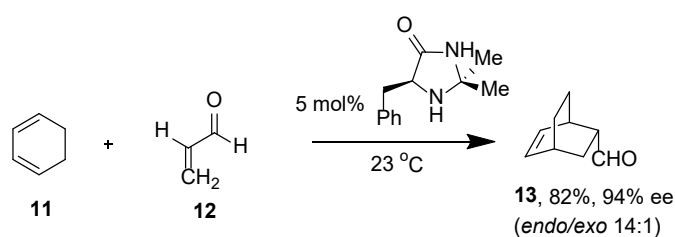
και καθοριστική στιγμή για την αναβίωση του τομέα της Οργανοκατάλυσης είναι δύο δημοσιεύσεις εν έτη 2000 από δύο διαφορετικές ομάδες των List και MacMillan.

Οι List, Barbas και Lerner χρησιμοποίησαν ως οργανοκαταλύτη το φυσικό αμινοξύ προλίνη (**7**) για την επίτευξη της εναντιοεκλεκτικής αλδολικής αντίδρασης μεταξύ ακετόνης (**8**) και αρωματικών αλδευδών σε καλές αποδόσεις και ικανοποιητικές εναντιομερικές περισσεις (Σχήμα 1.4).⁸



Σχήμα 1.4 Εναντιοεκλεκτική αλδολική αντίδραση με καταλύτη προλίνη

Την ίδια χρονιά, ο MacMillan ανέφερε ότι η ιμιδαζολιδινόνη που προέρχεται από φαινυλαλανίνη καταλύει την αντίδραση Diels-Alder των α,β -ακόρεστων αλδευδών με εξαιρετική εναντιοεκλεκτική περίσσεια (Σχήμα 1.5).⁹



Σχήμα 1.5 Αντίδραση Diels-Alder

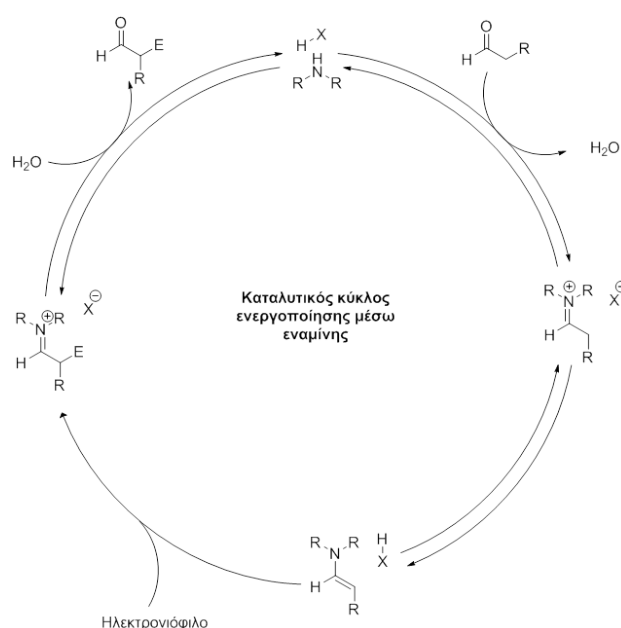
Από εκείνη τη στιγμή, ο όρος και τομέας «Οργανοκατάλυση» απέκτησε πραγματική υπόσταση και δόθηκε το έναυσμα για συστηματική μελέτη, ραγδαία ανάπτυξη και εύρεση νέων πρωτοπόρων εφαρμογών.

1.3 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης²

Σε αυτήν την παράγραφο θα μελετηθεί ο διαχωρισμός των αντιδράσεων Οργανοκατάλυσης, ανάλογα με το μηχανισμό τους. Οι βασικές λοιπόν κατηγορίες είναι οι παρακάτω:

- **Κατάλυση μέσω εναμίνης**

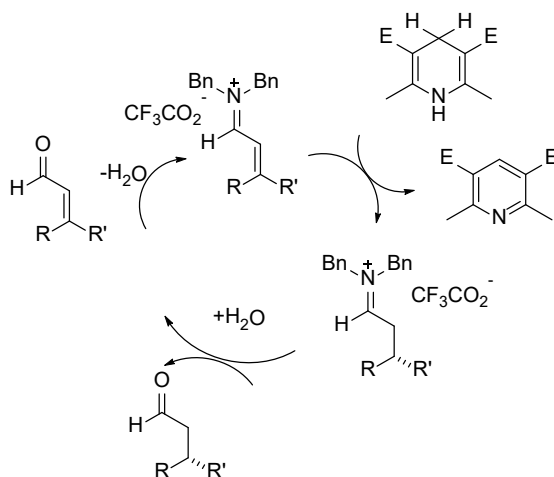
Ο μηχανισμός εναμίνης αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Hajos και Wiechert, χωρίς όμως να επεξηγούν τον τρόπο δράσης της προλίνης ως καταλύτη. Το μοντέλο του μηχανισμού τελειοποιήθηκε 30 χρόνια αργότερα και αποτελεί μοντέλο αναφοράς για τον τρόπο δράσης οππικώς ενεργών καταλυτών σε αντιδράσεις που είναι ισορροπίες. 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).



Σχήμα 1.6 Καταλυτικός κύκλος με μηχανισμό μέσω εναμίνης

- **Κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου**

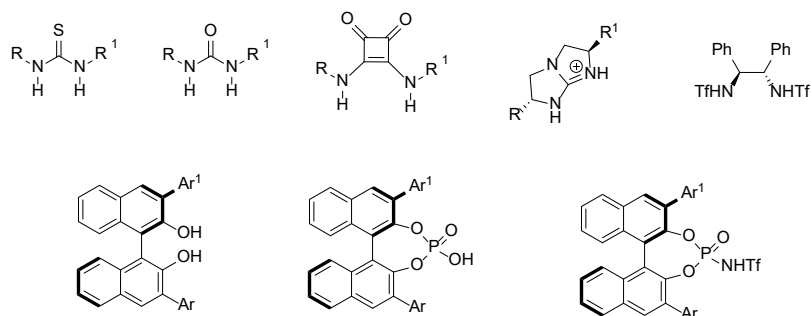
Βασίζεται στην ικανότητα των χειρόμορφων αμινών να λειτουργούν ως καταλύτες σε εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις όπου παραδοσιακά χρησιμοποιούνταν καταλύτες που συγκαταλέγονται στην κατηγορία οξέων Lewis. Η ιδέα στηρίχθηκε στην μηχανιστική υπόθεση ότι ο αναστρέψιμος σχηματισμός του ιόντος ιμινίου από α,β -ακόρεστες αλδεΐδες και χειρόμορφες αμίνες θα μπορούσε να μιμηθεί τη δυναμική ισορροπία και τα π μοριακά τροχιακά χαμηλής ενέργειας που υπάρχουν στα οξέα Lewis (LUMO) (Σχήμα 1.7).



Σχήμα 1.7 Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης μέσω ιόντος ιμινίου

- **Κατάλυση μέσω δεσμού υδρογόνου**

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 (Σχήμα 1.8).



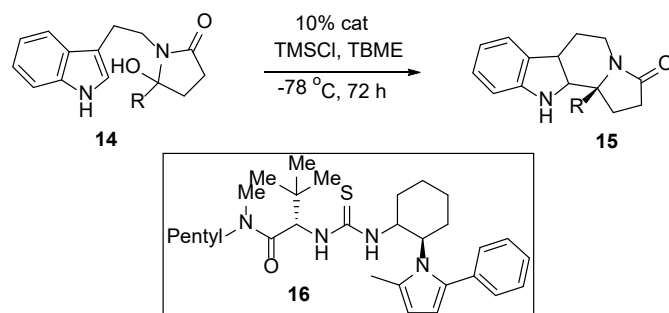
Σχήμα 1.8 Καταλύτες δότες δεσμών υδρογόνου

- **Κατάλυση SOMO**

Εισήχθη από την ερευνητική ομάδα του MacMillan το 2006, η κατάλυση SOMO βασίστηκε στην ιδέα ότι η οξείδωση ενός ηλεκτρονίου μιας ηλεκτρονιακά πλούσιας εναμίνης παράγει επιλεκτικά μία κατιοντική ρίζα με τρία π ηλεκτρόνια. Η ηλεκτροφιλικότητα του μεμονωμένου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (SOMO) αυτού του ενδιάμεσου του επιτρέπει να αντιδρά με ευκολία με ποικιλία ασθενών πυρηνόφιλων.

- **Κατάλυση μέσω αντισταθμιστικού ιόντος**

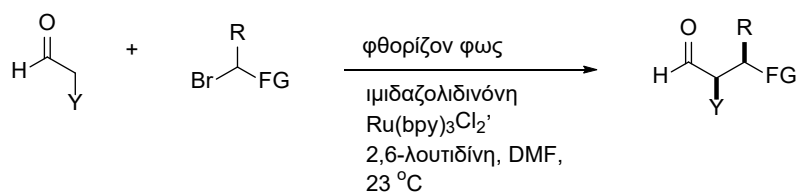
Την ίδια εποχή που εμφανίστηκε η οργανο-SOMO κατάλυση, το 2007, ο Jacobsen και η ομάδα του εισήγαγε και αυτή έναν καινούριο τρόπο ενεργοποίησης. Αυτή βασίζεται στην αναγνώριση ενός ιόντος χλωρίου από μια θειουρία που αποτελεί το αντισταθμιστικό ιόν σε ένα θετικά φορτισμένο ενδιάμεσο της πρώτης ύλης. Το πυρηνόφιλο άζωτο δημιουργεί ένα ιόν ιμινίου που έχει ως αντισταθμιστικό ιόν, ένα ιόν χλωρίου. Το ιόν χλωρίου αναγνωρίζεται από την θειουρία **16** και το χειρόμορφο περιβάλλον που προκαλεί, κατευθύνει την ενδομοριακή προσθήκη μόνο από την μία πλευρά, μιας και η άλλη είναι στερεοχημικά παρεμποδισμένη. Πρόκειται δηλαδή για έναν έμμεσο τρόπο ενεργοποίησης, αφού ο καταλύτης δεν ενεργοποιεί το μόριο στο οποίο δημιουργείται το ασύμμετρο κέντρο, αλλά αναγνωρίζει το αντισταθμιστικό του ιόν και με την χειρομορφία που προκαλεί στο περιβάλλον κατευθύνει την εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης (Σχήμα 1.9).



Σχήμα 1.9 Πρώτη εφαρμογή κατάλυσης μέσω αντισταθμιστικού ιόντος

- **Φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση**

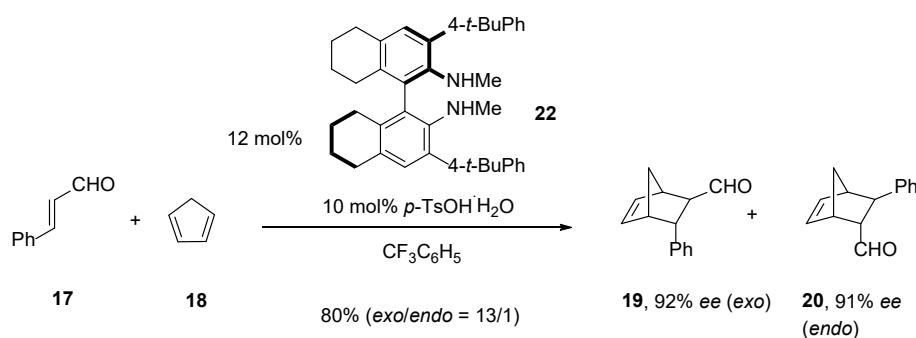
Η ιδέα του συνδυασμού της οργανοκατάλυσης με άλλους κλάδους της κατάλυσης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε νέους τρόπους ενεργοποίησης. Ένας ακόμη τρόπος ενεργοποίησης είναι ο συνδυασμός της οργανοκατάλυσης με την οξειδοαναγωγική κατάλυση. Αυτή η μέθοδος βρήκε ταχύτητα πάρα πολλές εφαρμογές, όπως η α-αλκυλίωση αλδευδών (Σχήμα 1.10).¹⁰



Σχήμα 1.10 α-Αλκυλίωση αλδευδών με Photoredox οργανοκατάλυση

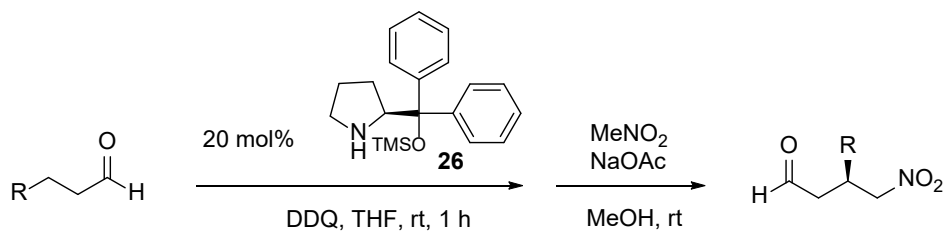
1.4 Οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder

Η αντίδραση Diels-Alder είναι μία από τις πιο σημαντικές συνθετικές μεθόδους για τη σύνθεση τόπο- και στερεο-εκλεκτικά καθορισμένων κυκλοεξανικών δομών, τα οποία είναι πολύ χρήσιμα δομικά συστατικά στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και ενώσεων με πλούσιο βιολογικό ενδιαφέρον.¹¹ Μετά από την πρώτη οργανοκαταλυτική ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder από τον MacMillan και τους συνεργάτες του το 2000, ακολούθησαν πολλές μελέτες για την συγκεκριμένη αντίδραση με τη χρήση ποικίλων οργανοκαταλυτών (Σχήμα 1.11).¹²⁻¹⁵



Σχήμα 1.11 Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder καταλυόμενη από άλατα διαμίνης

Επιπρόσθετα, χαρακτηριστικές οργανοκαταλυτικές Diels-Alder αντιδράσεις μέσω ιόντος ιμινίου έχουν εισαχθεί στην βιβλιογραφία από τον Hayashi, ο οποίος χρησιμοποίησε δευτεροταγείς αμίνες ως καταλύτες με υψηλή εναντιο- και *exo* εκλεκτικότητα μεταξύ α,β -ακόρεστων αλδευδών και διενίων (Σχήμα 1.12).^{16,17} Επιπλέον, πρόσφατα έχουν αναφερθεί παραδείγματα αντιδράσεων Diels-Alder, που καταλύονται από πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες, α -υποκατεστημένων ακρολεϊνών, οι οποίες είναι χρήσιμες για την παρασκευή χειρόμορφων τεταρτοταγών κέντρων άνθρακα (Σχήμα 1.13).¹⁸⁻²³ Επιπλέον, ο Hayashi και η ομάδα του πέτυχαν την αναστροφή της ενεργότητας της εναμίνης, μετατρέποντάς την από πυρηνόφιλο αντιδραστήριο σε ηλεκτρονιόφιλο κατιόν ιμινίου με τη χρήση οργανικών οξειδωτικών μορίων, όπως η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-*p*-βενζοκινόνη (DDQ). Τέτοιο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η



Σχήμα 1.14 Οξειδωτική και εναντιοεκλεκτική αντίδραση Michael

Κεφάλαιο 2

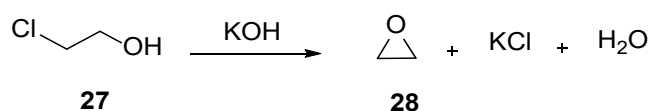
ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ

2.1 Εισαγωγή

Στην Οργανική Χημεία με τον όρο οξείδωση αναφερόμαστε στο σχηματισμό ενός νέου δεσμού μεταξύ ενός ατόμου άνθρακα με κάποιο ηλεκτραρνητικότερο στοιχείο, συνήθως το οξυγόνο.²⁶ Πέρα από τις κλασικές μεθόδους οξείδωσης, όπου χρησιμοποιούνται είτε το αντιδραστήριο TEMPO, είτε το αντιδραστήριο Dess-Martin,²⁷ έχουν αναπτυχθεί πάρα πολλές μεθοδολογίες οξείδωσης κυρίως με χρήση οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σοβαρές προσπάθειες ανάπτυξης οικονομικότερων και φιλικότερων προς το περιβάλλον οξειδωτικών μετασχηματισμών.

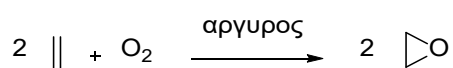
2.2 Εποξείδωση Αλκενίων

Στη σύγχρονη Οργανική Χημεία, τα εποξείδια αποτελούν σημαντικά συνθετικά ενδιάμεσα για την παρασκευή μιας μεγάλης ποικιλίας ενώσεων, με βιομηχανικό και φαρμακευτικό ενδιαφέρον.²⁸ Η σύνθεση εποξειδίου παρουσιάζεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1859 από το Γάλλο χημικό Wurtz,²⁹ ο οποίος παρασκεύασε το αιθυλενοξειδίο (**28**) (οξιράνιο) από την 2-χλωροαιθανόλη (**27**) (Σχήμα 2.1). 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.



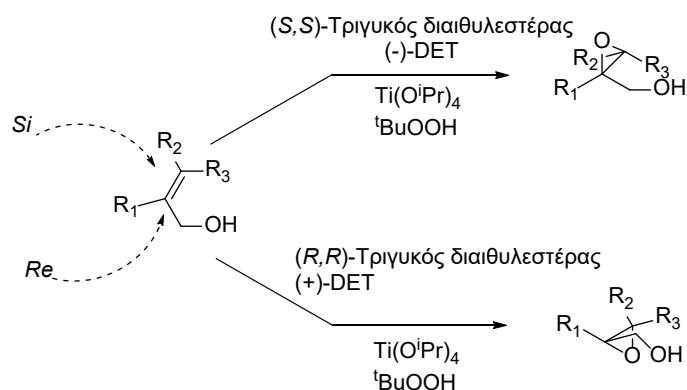
Σχήμα 2.1 Σύνθεση αιθυλενοξειδίου από τον Wurtz

Το 1931, ο Lefort ανέπτυξε μία καταλυτική μέθοδο οξειδωσης του αιθυλενίου παρουσία αργύρου (Σχήμα 2.2),³⁰ που ακολουθείται ακόμα και σήμερα.



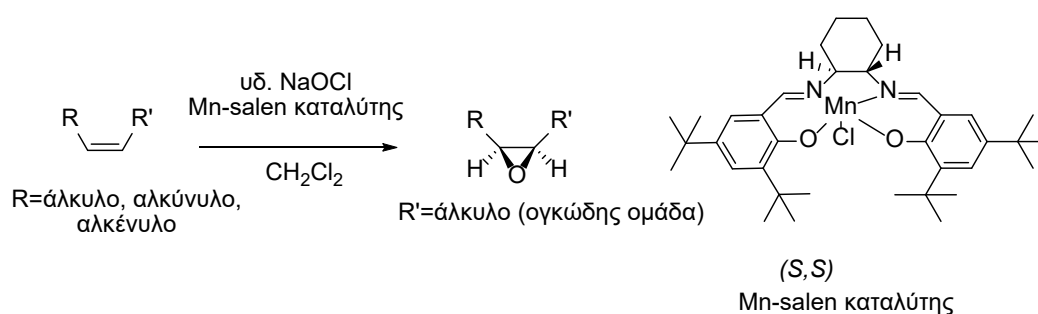
Σχήμα 2.2 Οξείδωση αιθενίου κατά Lefort

Το 1980, ο Sharpless και οι συνεργάτες του έδωσαν το έναυσμα για την μελέτη της ασύμμετρης εποξειδωσης των αλκενίων.³¹ Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν ως υπόστρωμα αλλυλική αλκοόλη και με χρήση ενός συμπλόκου τιτανίου και του εναντιομερούς τρυγικού διαιθυλεστέρα (DET) παρέλαβαν το αντίστοιχο εποξείδιο με συγκεκριμένη στεreoχημεία (Σχήμα 2.3). Η ασύμμετρη εποξειδωση του Sharpless παρουσιάζει τα παρακάτω χαρακτηριστικά. Μετατρέπει αλλυλικές αλκοόλες σε 2,3 εποξυαλκοόλες. Επίσης, η αντίδραση είναι εναντιοεκλεκτική και τέλος, το εναντιομερές που σχηματίζεται εξαρτάται από την στεreoχημεία του καταλύτη.³²



Σχήμα 2.3 Ασύμμετρη εποξειδωση Sharpless

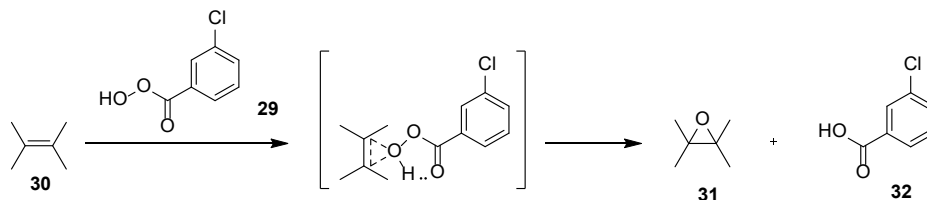
Το 1990, ακολούθησαν δύο πολύ σημαντικές δημοσιεύσεις από τους Jacobsen³³ και Katsuki,³⁴ οι οποίοι ανέφεραν την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων με καταλυτική χρήση ενός συμπλόκου μαγγανίου. Η εποξειδωση Jacobsen επιτρέπει τον εναντιοεκλεκτικό σχηματισμό εποξειδίων από διάφορες *cis*-υποκατεστημένες ολεφίνες με τη χρήση ενός χειρομορφικού συμπλόκου μαγγανίου ως καταλύτη και ενός στοιχειομετρικού οξειδωτικού όπως το NaOCl. Σε σύγκριση με την εποξειδωση Sharpless, η εποξειδωση Jacobsen προσφέρει ένα ευρύτερο πεδίο υποστρωμάτων για μετασχηματισμό (Σχήμα 2.4).³⁵



Σχήμα 2.4 Εποξειδωση Jacobsen με χρήση συμπλόκου μαγγανίου

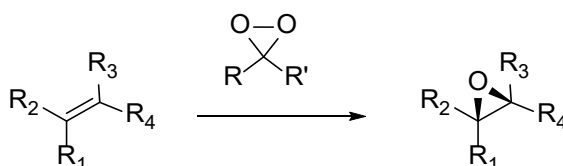
Τα τελευταία χρόνια, η ραγδαία ανάπτυξη της Οργανοκατάλυσης καθιστά πολύ πιο εύκολη την ανάπτυξη περισσότερο φιλικών προς το περιβάλλον μεθόδων εποξειδωσης. Η πρώτη αναφορά εποξειδωσης με αμιγώς οργανική

ένωση έγινε το 1909 από τον Prileschajew,³⁶ ο οποίος ανέφερε τη χρήση του πολύ γνωστού 3-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος (*m*-CBPA) (**29**) (Σχήμα 2.5).



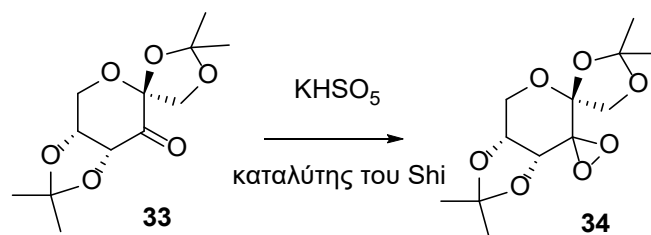
Σχήμα 2.5 Εποξειδωση αλκενίων με *m*-CBPA

Μία από τις πιο σημαντικές ομάδες οργανικών ενώσεων, που χρησιμοποιούνται σαν καταλύτες σε ασύμμετρη εποξειδωση είναι οι κετόνες. Οι κετόνες αντιδρούν με οξειδωτικά, σαν την οζόννη ή το H₂O₂, για να δώσουν τα επιθυμητά διοξιράνια, τα οποία είναι πολύ αποτελεσματικά μόρια για την εποξειδωση των αλκενίων. Πρωτοπόροι σε αυτό το πεδίο είναι οι Curci,³⁷ Mello³⁸ και Adam,³⁹ οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που εφάρμοσαν τη χρήση των διοξιρανίων (Σχήμα 2.6).



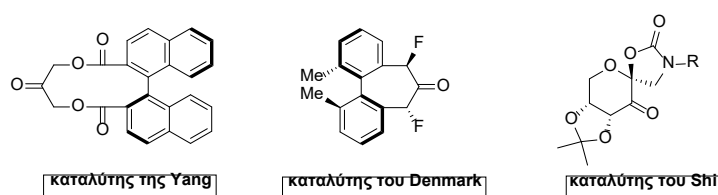
Σχήμα 2.6 Ασύμμετρη εποξειδωση με διοξιράνιο

Η πιο σημαντική, ίσως, συνεισφορά στον τομέα των διοξιρανίων έγινε από τον Shi και την ομάδα του το 1996, όπου με χρήση ενός κετονικού παραγώγου της φρουκτόζης (**33**), σε στοιχειομετρική αναλογία, κατάφερε να εποξειδώσει ασύμμετρα *trans*-αλκένια (Σχήμα 2.7).⁴⁰ Πιο συγκεκριμένα, το διοξιράνιο σχηματίζεται *in situ* από την κετόνη παρουσία KHSO₅ (oxone).



Σχήμα 2.7 Ασύμμετρη εποξείδωση από τον Shi

Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν ενεργοποιημένες κετόνες για την εποξείδωση ολεφινών. Το 1996, η ερευνητική ομάδα της Yang⁴¹ παρουσιάζει ως καταλύτη την κετόνη του Σχήματος 2.8, ενώ το 2002 ο Denmark⁴² χρησιμοποιεί για καταλύτη μια φθοροκετόνη. Περαιτέρω μελέτη από την ερευνητική ομάδα του Shi,⁴³ αναφέρει την καταλυτική χρήση φρουκτοζικού αναλόγου για την εποξείδωση *cis*-αλκενίων.

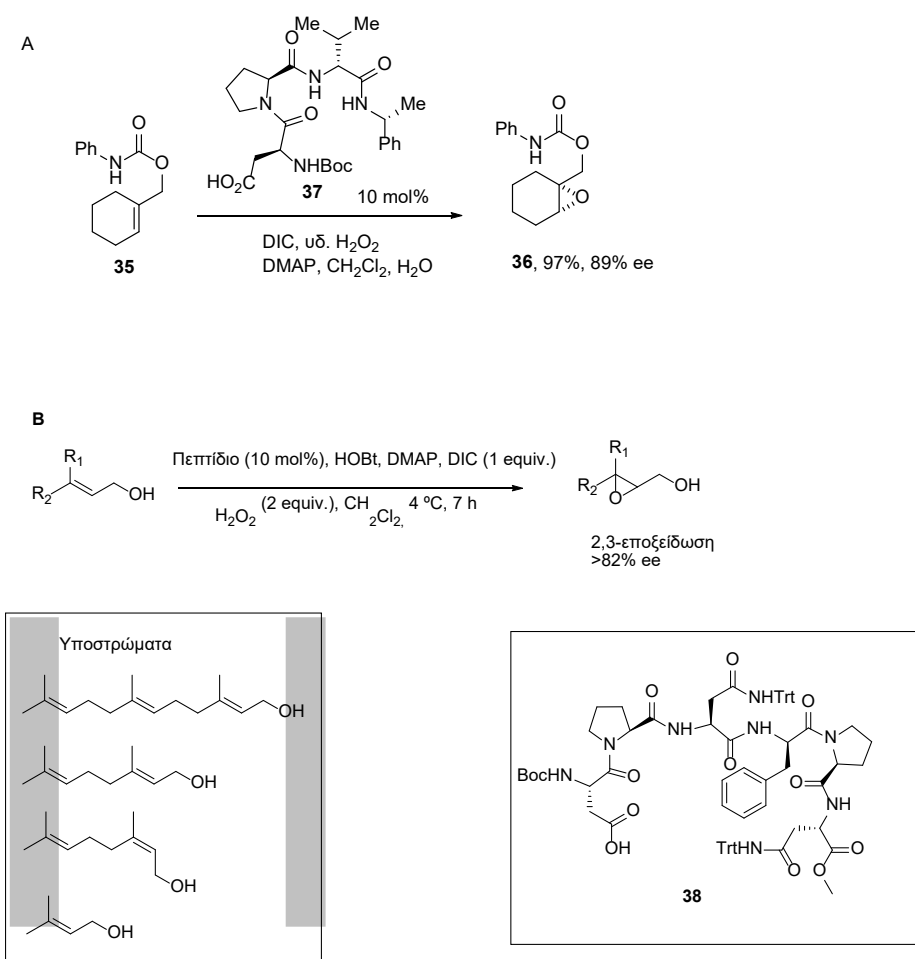


Σχήμα 2.8 Καταλύτες των Yang, Denmark, Shi

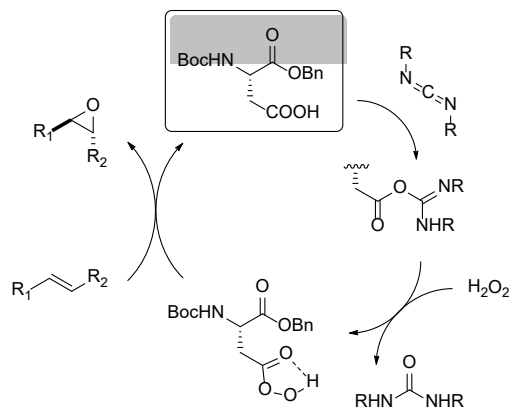
Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι από τα πιο χρήσιμα και φιλικά προς το περιβάλλον οξειδωτικά. Από το 1970, έχει χρησιμοποιηθεί σαν οξειδωτικό για πολλά υποστρώματα και ειδικότερα για εποξείδωση ολεφινών. Το H₂O₂ είναι πολύ κοινό, πολύ φθηνό, σχετικά ασφαλές και πολύ πράσινο αντιδραστήριο, αφού το μοναδικό παραπροϊόν είναι το νερό, αλλά δυστυχώς δεν είναι πάρα πολύ δραστικό από μόνο του. Για αυτό το λόγο, έχουν βρεθεί καταλύτες που ενεργοποιούν το H₂O₂ και το καθιστούν ικανό για τέτοιου είδους αντιδράσεις.

Ο Miller και οι συνεργάτες πέτυχαν πολύ σημαντικά αποτελέσματα στην ασύμμετρη εποξείδωση των αλκενίων μέσω υπεροξέος. Χρησιμοποίησαν πεπτιδικούς καταλύτες, *N,N'*-δισοπροπυλοκαρβοδιιμίδιο (DIC) και 4-

διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) ως πρόσθετα και H₂O₂ σαν οξειδωτικό μέσο.⁴⁴⁻⁴⁶ Το 2012, συνέθεσαν τον καταλύτη **38** για την τοποεκλεκτική εποξειδωση πολυενίων χρησιμοποιώντας και ένα επιπλέον πρόσθετο το υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT) (Σχήμα 2.9). Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, ο καταλύτης αντιδρά με H₂O₂ προς σχηματισμό υπεροξειδίου, ενώ η εναντιοεκλεκτικότητα επιτυγχάνεται λόγω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου μεταξύ καταλύτη και υποστρώματος (Σχήμα 2.10).



Σχήμα 2.9 (α) Εναντιοεκλεκτική εποξειδωση με τη χρήση πεπτιδικού καταλύτη, (β) Εναντιοεκλεκτική εποξειδωση πολυενίων του Miller



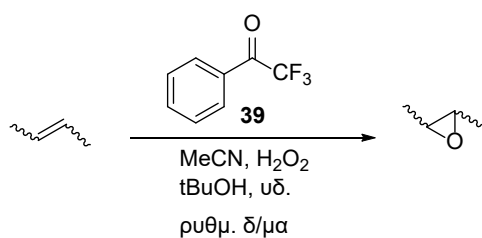
Σχήμα 2.10 Πιθανός μηχανισμός ασύμμετρης εποξειδωσης του Miller

Μια εξίσου σημαντική τεχνική παρουσιάστηκε το 2013 από τον Berkessel και την ομάδα του, όπου με χρήση του δενδριμερούς επιτυγχάνεται η καταλυτική εποξειδωση ολεφινών παρουσία H_2O_2 (Σχήμα 2.11).⁴⁷ Το δενδριμερές φέρει ενεργές ομάδες φθοροαλκοολών. Δυστυχώς, όμως, δεν παρουσιάζει ευρεία εφαρμογή, καθώς η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία μόνο σε κυκλικά αλκένια.



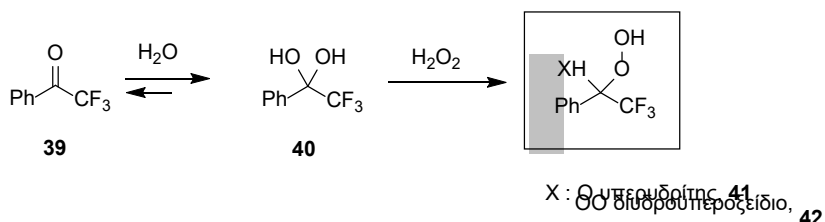
Σχήμα 2.11 Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών

Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, παρουσιάστηκε πρόσφατα μία νέα μέθοδος εποξειδωσης. Η ερευνητική ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου κατάφερε με χρήση μιας μικρής οργανικής ένωσης, της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης (**39**) παρουσία H_2O_2 , να εποξειδώσει μια σειρά από ολεφίνες (Σχήμα 2.12).⁴⁸ Το γεγονός αυτό αποτέλεσε το έναυσμα για χρήση του καταλύτη αυτού σε μια μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών μετασχηματισμών, όπως παρουσιάζεται παρακάτω.



Σχήμα 2.12 Εποξειδωση ολεφινών με χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως καταλύτη

Η εμπορικώς διαθέσιμη αυτή φθοροκετόνη **39**, όταν βρίσκεται σε υδατικό διάλυμα, λόγω του ιδιαίτερα ηλεκτρονιόφιλου καρβονυλίου που φέρει, απαντάται ως η διόλη **40**. Αυτή, λοιπόν, η διόλη αντιδρά με το υπεροξειδίο του υδρογόνου προς σχηματισμό ενός δραστικότερου ενδιάμεσου (υπερουδρίτης **41** ή διυδροϋπεροξειδίου **42**), το οποίο και οξειδώνει το εκάστοτε υπόστρωμα (Σχήμα 2.13).

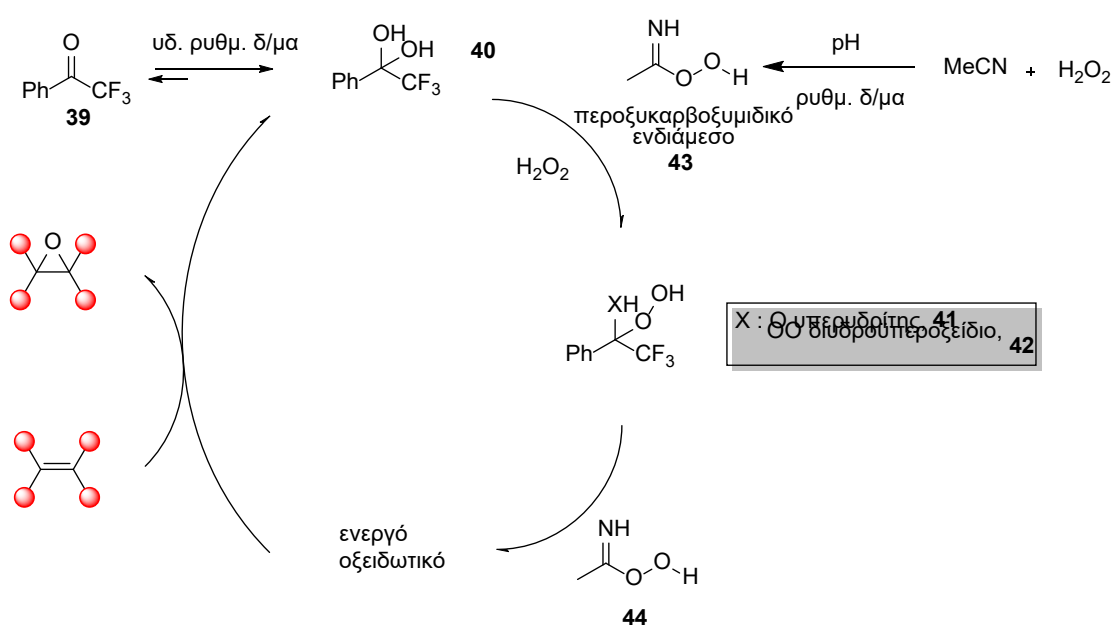


Σχήμα 2.13 Μετατροπή της 2,2,2-τριφθορο-ακετοφαινόνης σε δραστικό ενδιάμεσο

Βελτιστοποιώντας την μέθοδο αυτή, βρέθηκε ότι ο ιδανικός διαλύτης για την αντίδραση είναι η *tert*-βουτανόλη και παρουσία ισοδυνάμων H₂O₂/MeCN λαμβάνονται εξαιρετικές αποδόσεις.⁴⁸ 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) K₂CO₃. Πιο συγκεκριμένα, στην τιμή αυτή μπορεί και σχηματίζεται το δραστικό

ενδιάμεσο που αναφέραμε προηγούμενα, καθιστώντας έτσι δυνατή την πραγματοποίηση της αντίδρασης.

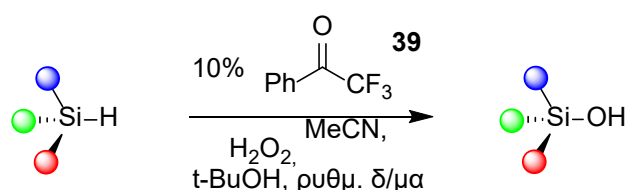
Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα υπόψιν, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ο πιθανότερος καταλυτικός κύκλος είναι αυτός που παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.14.⁴⁸ Για τη συγκεκριμένη μεθοδολογία, η ομάδα του Χ. Κόκοτου βραβεύτηκε το 2016 με το βραβείο Χίλδεγαρντ-Ζέρβας από την Ακαδημία Αθηνών.



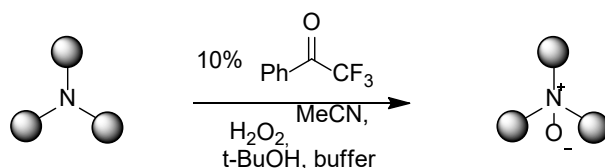
Σχήμα 2.14 Πιθανός μηχανισμός εποξειδωσης με 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη

Ειδικότερα, 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 (Σχήμα 2.15).⁴⁹ Ο οργανοκαταλύτης 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη (39) βρίσκει μία ακόμη εφαρμογή στην οξείδωση τριτοταγών αμινών και αζινών προς *N*-οξείδια (Σχήμα 2.16).⁵⁰ Τα *N*-οξείδια, κυρίως τα αλειφατικά, αποτελούν ενώσεις ευρείας εφαρμογής σε προϊόντα καθημερινής χρήσης, όπως σαπούνια, απορρυπαντικά, οδοντόπαστες, καλλυντικά.⁵¹

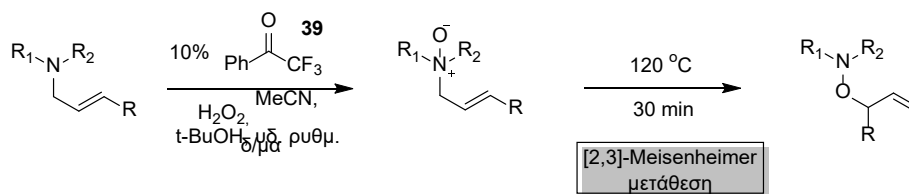
Στηριζόμενοι σε αυτή την εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ προχώρησε ένα βήμα παραπέρα. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε οξείδωση τριτοταγών αλλυλικών αμινών και ακολούθησε μετάθεση [2,3]-Meisenheimer (Σχήμα 2.17).⁵² Τα προϊόντα της αντίδρασης αυτής βρίσκουν εφαρμογή στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και ενδεχομένως αντιικών φαρμάκων.



Σχήμα 2.15 Οξείδωση οργανοσιλανίων προς σχηματισμό σιλανολών

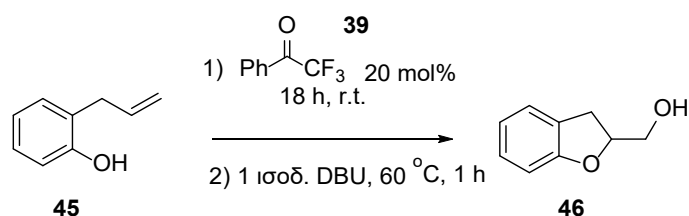


Σχήμα 2.16 Οξείδωση τριτοταγών αμινών/αζινών προς *N*-οξειδία



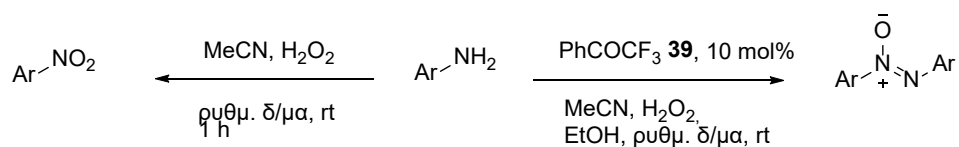
Σχήμα 2.17 Σύνθεση *O*-αλλυλοϋδροξαμινών μέσω οξείδωσης

Μία επιπρόσθετη χρήση της συγκεκριμένης μεθοδολογίας παρουσιάστηκε στη σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων μέσω οξειδωσης αλλυλοφαινόλων, όπου στο δεύτερο στάδιο της αντίδρασης ήταν απαραίτητη η χρήση της ασθενούς βάσης 2,8-διαζαδίκυκλο(5.4.0)ενδεκ-7-ένιο (DBU) (Σχήμα 2.18).⁵³



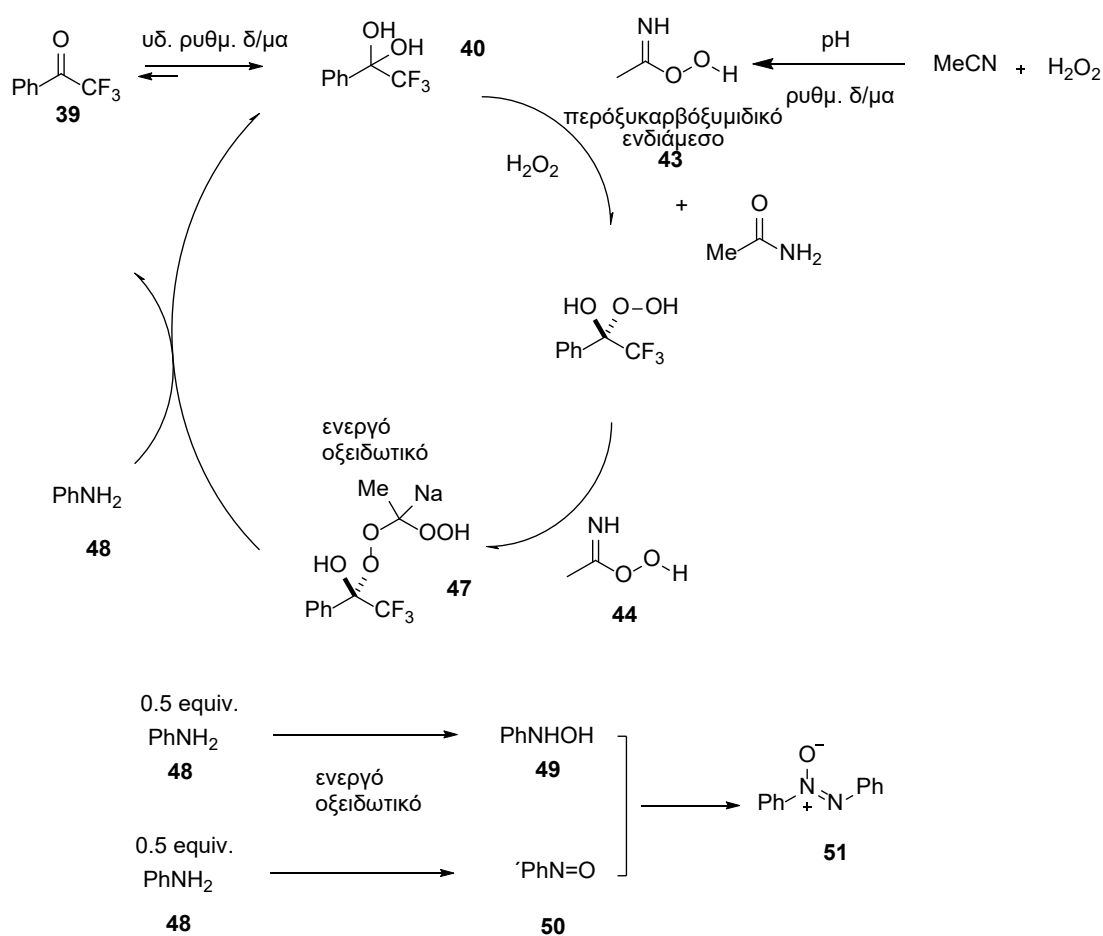
Σχήμα 2.18 Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων από ο-αλλυλοφαινόλες

Η ίδια μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε και στην οργανοκαταλυτική οξειδωση υποκατεστημένων ανιλινών σε αζοξυβενζόλια και νίτρο ενώσεις (Σχήμα 2.19).⁵⁴ Επιπλέον, έγινε και μία μηχανιστική μελέτη με τη χρήση HRMS για τον προσδιορισμό του μηχανισμού της αντίδρασης, τα αποτελέσματα της οποίας αποκλείουν την ύπαρξη διοξிரανίου ως το ενεργό ενδιάμεσο της εποξειδωσης με τη χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλοακετοφαινόνης (**39**). Για τη συγκεκριμένη εργασία, η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου βραβεύτηκε εκ νέου με το βραβείο Χίλδεγαρντ-Ζέρβας από την Ακαδημία Αθηνών το 2018.



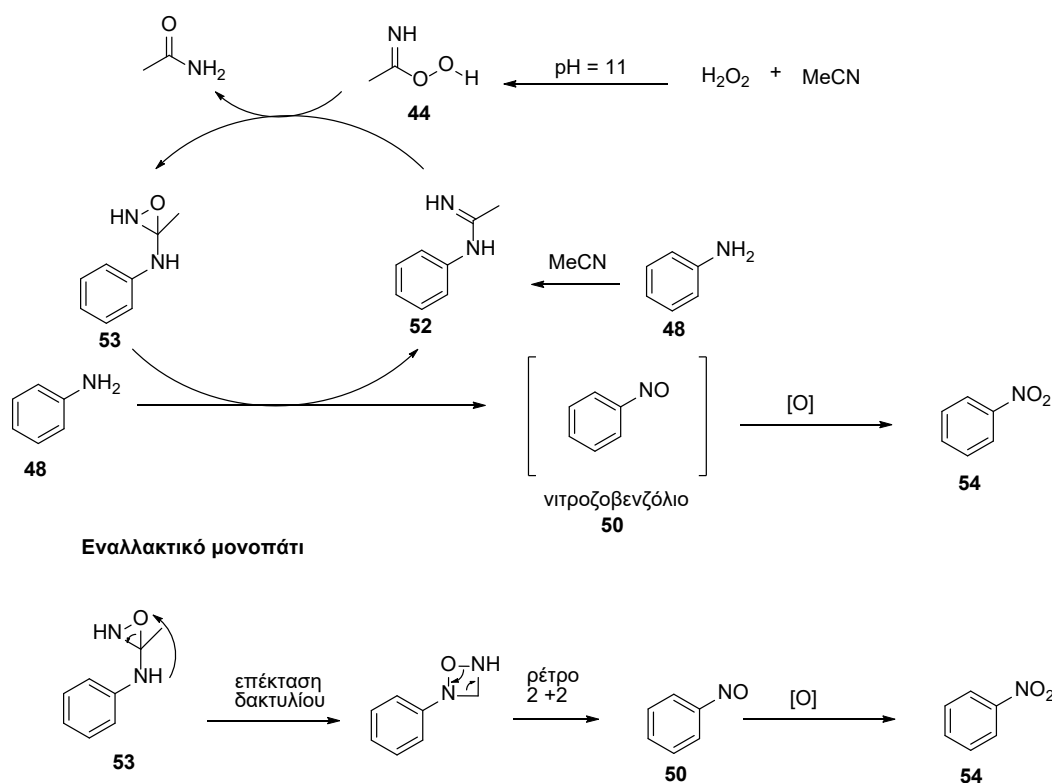
Σχήμα 2.19 Σύνθεση αζοξυβενζολίων και νίτρο ενώσεων από ανιλίνες

Οι μηχανιστικές μελέτες με τη χρήση του HRMS για τη σύνθεση των αζοξυβενζολίων με τη χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλοακετοφαινόνης έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τον αρχικό μηχανισμό, ενώ με αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε η ταυτοποίηση των ενδιάμεσων της αντίδρασης. Ο πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει ένα ενεργό οξειδωτικό, το οποίο πιθανόν να είναι η ένωση **47**. Η ενεργή αυτή δομή καταναλώνει το 0.5 equiv. οξειδωτικού για την μονο-οξείδωση της ανιλίνης (**48**) σε φαινυλοϋδροξилаμίνη (**49**), ενώ 1 equiv. οξειδωτικού χρησιμοποιείται για την διπλή οξείδωση του άλλου μισού ισοδυνάμου ανιλίνης (**48**) σε νιτροζοβενζόλιο (**50**). Η αντίδραση της φαινυλοϋδροξилаμίνης (**49**) και του νιτροζοβενζολίου (**50**) δίνουν το επιθυμητό αζοξυβενζόλιο (**51**) (Σχήμα 2.20). Σε περίπτωση που το ενδιάμεσο της οξείδωσης ήταν διοξிரάνιο, το τελικό προϊόν θα ήταν νιτροβενζόλιο (**54**).⁵⁵



Σχήμα 2.20 Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης αζοξυβενζολίων

Για τη σύνθεση των νίτρο ενώσεων από ανιλίνη, ο πιθανός μηχανισμός ξεκινάει με την αντίδραση της ανιλίνης (**48**) με το ακετονιτρίλιο για τη σύνθεση της βενζιμιδίνης (**52**), η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται προς την οξαζιριδίνη **53**. Στη συνέχεια υπάρχουν δύο πιθανά εναλλακτικά μονοπάτια. Στο πρώτο, η οξαζιριδίνη **53** λειτουργεί σαν οξειδωτικό για τη σύνθεση νιτροζοβενζολίου (**50**), γεγονός αρκετά δύσκολο, καθότι δεν υπάρχει παρόμοια αναφορά στη βιβλιογραφία. Στο δεύτερο μονοπάτι, η οξαζιριδίνη **53** υφίσταται μία επέκταση δακτυλίου και μία ρέτρο [2 + 2] κυκλοπροσθήκη για την σύνθεση του νιτροζοβενζολίου (**50**), το οποίο με τη σειρά του οξειδώνεται στο νιτροβενζόλιο (**54**) (Σχήμα 2.21).



Σχήμα 2.21 Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης νίτρο ενώσεων

Κεφάλαιο 3

ΟΡΓΑΝΟΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

3.1 Εισαγωγή

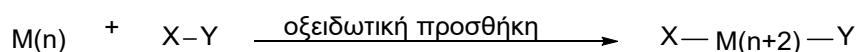
Η Οργανομεταλλική Χημεία είναι ένας από τους σημαντικότερους κλάδους της Χημείας και της Κατάλυσης, που βρίσκει πάρα πολλές νέες εφαρμογές. Οι οργανομεταλλικοί καταλύτες χρησιμοποιούνται τόσο στην ομογενή, όσο και στην ετερογενή κατάλυση, εξαιτίας των πολύ χρήσιμων ιδιοτήτων τους. Αρχικά, έχουν την δυνατότητα να αλλάξουν τις χημικές ιδιότητες των μορίων (π.χ. umprollung), ενώ πολύ σημαντική είναι η επίδραση τους σε στερεοεκλεκτικούς μετασχηματισμούς. Επιπλέον, οι συγκεκριμένοι καταλύτες έχουν χρησιμοποιηθεί για ποικίλες αντιδράσεις, όπως αντιδράσεις πολυμερισμού, ολεφινικής μετάθεσης, υδρογόνωσης, cross-coupling και πολλές άλλες, ενώ χαρακτηριστική είναι και η χρήση τους σε βιομηχανικές διεργασίες.⁵⁶ Η μεγάλη της σημασία αποδεικνύεται και από τα τρία βραβεία Νόμπελ Χημείας που έχουν δοθεί σε αυτόν τον κλάδο. Αρχικά, το 1973 δόθηκε στους Ernst Otto Fischer και Geoffrey Wilkinson «για τις εργασίες τους επί της χημείας των οργανομεταλλικών ενώσεων», το 2005 στους Yves Chauvin, Robert H. Grubbs και Richard R. Schrock και το 2010 στους Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi και Akira Suzuki «για τις διασταυρούμενες συζεύξεις που καταλύονται από παλλάδιο στην οργανική σύνθεση»

3.2 Βασικές αντιδράσεις⁵⁶

Στη συνέχεια, παραθέτονται τα έξι είδη βασικών αντιδράσεων των οργανομεταλλικών ενώσεων των μετάλλων μετάπτωσης, οι οποίες συναντώνται συχνότερα σε καταλυτικούς κύκλους.

- **Οξειδωτική προσθήκη**

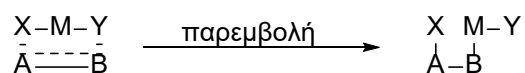
Γενικά, μία οργανομεταλλική ένωση μπορεί να δώσει αντιδράσεις οξειδωτικής προσθήκης όταν το μέταλλο διαθέτει μία οξειδωτική βαθμίδα κατά δύο μονάδες οξειδωμένη σε σχέση με την αρχική ένωση και μπορεί να δεχτεί δύο επιπλέον υποκαταστάτες και δύο επιπλέον ηλεκτρόνια. Με αυτή τη διεργασία, επιτυγχάνεται η δημιουργία δύο νέων σ δεσμών. Η οξειδωτική προσθήκη ευνοείται όταν το μέταλλο διαθέτει όσο το δυνατόν περισσότερη ηλεκτρονική πυκνότητα (Σχήμα 3.1).



Σχήμα 3.1 Αντίδραση οξειδωτικής προσθήκης

- **Αντιδράσεις παρεμβολής (insertion)**

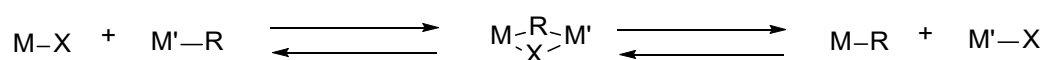
Αντίδραση παρεμβολής ονομάζεται η αντίδραση, στην οποία επιτυγχάνεται η παρεμβολή ενός ακόρεστου δεσμού (π.χ. C=O, C=C) σε έναν δεσμό M-X. Ουσιαστικά επιτυγχάνεται μια ενδομοριακή μετακίνηση (migration) του υποκαταστάτη X στο συναρμοζόμενο ακόρεστο υποκαταστάτη A=B. Τονίζεται ότι μετά από μια αντίδραση παρεμβολής αλκινίου σε ένα δεσμό M-R, ο υποκαταστάτης που υπέστη την ενδομοριακή μετακίνηση (R) είναι *ένδο* ως προς το μέταλλο στο οργανομεταλλικό προϊόν της αντίδρασης, δηλαδή η αντίδραση λαμβάνει χώρα με *cis* γεωμετρία (Σχήμα 3.2).



Σχήμα 3.2 Αντίδραση παρεμβολής

- **Αντίδραση *trans*-Μεταλλείωσης**

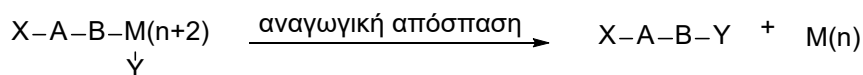
Είναι η μεταφορά μιας αλκυλο-ομάδας ή ενός υδριδίου από ένα μέταλλο (συνήθως των κύριων ομάδων του περιοδικού πίνακα) σε ένα άλλο (συνήθως σύμπλοκο μετάλλου μεταπτώσεως που πριν έχει υποστεί οξειδωτική προσθήκη). Η «κινητήρια δύναμη» της συγκεκριμένης αντίδρασης είναι η διαφορά ηλεκτραρνητικότητας μεταξύ των δύο μετάλλων (Σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3 Αντίδραση *trans*-μεταλλείωσης

- **Αντίδραση αναγωγικής απόσπασης**

Ο όρος «αναγωγική» αφορά την οξειδωτική βαθμίδα του μετάλλου. Κατά την αναγωγική απόσπαση απελευθερώνονται δυο θέσεις συναρμογής στο μεταλλικό κέντρο. Συχνά, μια διεργασία στην οποία δε συμπεριλαμβάνεται μία αναγωγική απόσπαση αντί για καταλυτική είναι στοιχειομετρική (το μέταλλο δε μπορεί να ξαναμπεί στον καταλυτικό κύκλο). Πρέπει το μέταλλο να διαθέτει μια σταθερή οξειδωτική βαθμίδα κατά δύο μονάδες ανηγμένη σε σχέση με το αρχικό αλκυλο-σύμπλοκο. Η αναγωγική απόσπαση ευνοείται από μειωμένη ηλεκτρονική πυκνότητα στο μέταλλο. Ακριβώς όπως μια αντίδραση οξειδωτικής προσθήκης είναι συχνά η πρώτη αντίδραση σε έναν καταλυτικό κύκλο, μια αντίδραση αναγωγικής απόσπασης (επανα)ανάγει το μεταλλικό κέντρο και συνήθως αποτελεί το τελευταίο βήμα του καταλυτικού κύκλου, αναγεννώντας τον καταλύτη (Σχήμα 3.4).



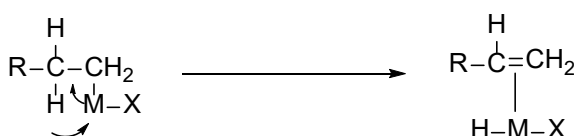
Σχήμα 3.4 Αντίδραση αναγωγικής απόσπασης

- **Αντίδραση απόσπασης α- και β-υδρογόνων**

Απόσπαση (*syn*) υδρογόνων από άτομα άνθρακα που βρίσκονται σε α- ή β-θέση ως προς το μεταλλικό κέντρο οδηγούν σε ένα καρβενικό σύμπλοκο ή σε ένα μεταλλικό υδρίδιο και ένα αλκένιο, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός είναι σύγχρονος (C-H, M-C, και M-H καταστρέφονται και δημιουργούνται ταυτόχρονα). Πρέπει να υπάρχει στο μέταλλο ένα κενό τροχιακό έτοιμο να δεχτεί το ζεύγος ηλεκτρονίων του υδριδίου (καλύτερα: το ζεύγος ηλεκτρονίων που αποτελούν τον β-C-H δεσμό). Ο αριθμός των ηλεκτρονίων του κεντρικού μετάλλου στο ενδιάμεσο υδρίδιο είναι αυξημένος κατά 2, σε σχέση με το αντιδρών (M(n+2) σε M(n) -λαμβάνει χώρα αναγωγή). Δηλαδή, η οξειδωτική βαθμίδα του κεντρικού μετάλλου στα σύμπλοκα των μετάλλων μετάπτωσης που υφίστανται β-απόσπαση δε μεταβάλλεται μεταξύ αντιδρώντος και προϊόντος, αλλά μόνο στο ενδιάμεσο (έχει μετακινηθεί το υδρίδιο και η ομάδα που τελικά αποσπάται βρίσκεται ακόμα συναρμοσμένη στο μέταλλο). Η αναγωγική απόσπαση και η απόσπαση β-υδρογόνου είναι ανταγωνιστικές διεργασίες. *trans*-Διακλυλιόμενα σύμπλοκα ευνοούν την β-απόσπαση, ενώ διδοντικοί υποκαταστάτες (*cis* συναρμογή) ευνοούν την αναγωγική απόσπαση (Σχήμα 3.5). β-Απόσπαση δεν μπορεί να συμβεί όταν:

- 1) Η αλκυλο-ομάδα δεν διαθέτει β-υδρογόνα.
- 2) Τα β-υδρογόνα δεν μπορούν να προσεγγίσουν το μέταλλο, λόγω γεωμετρίας ή στερεοχημικής παρεμπόδισης.
- 3) Η ομάδα M-C-C-H δεν μπορεί να λάβει *syn*-ομοεπίπεδη γεωμετρία.

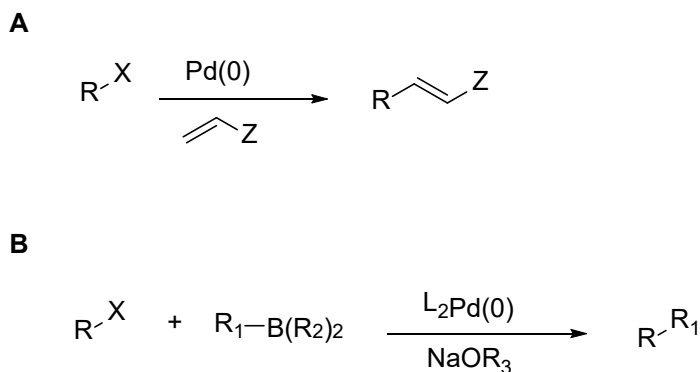
4) Για σύμπλοκα 18 ηλεκτρονίων με ισχυρά συμπλεγμένους υποκαταστάτες που δεν αποσυμπλέκονται για να δημιουργηθεί κενή θέση συναρμογής.



Σχήμα 3.5 Απόσπαση β-υδρογόνου

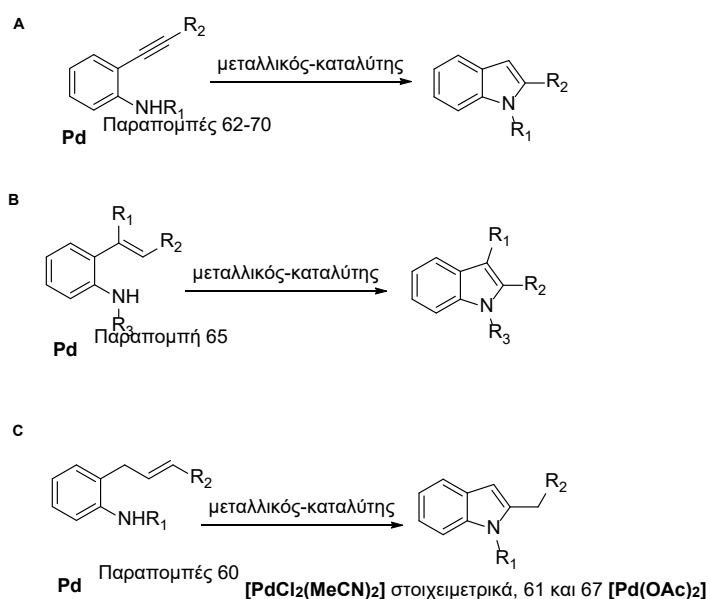
3.3 Το Παλλάδιο στην Οργανική Σύνθεση

Το παλλάδιο είναι ένα από τα πιο χρήσιμα μέταλλα που χρησιμοποιούνται στην ομογενή, αλλά και στην ετερογενή κατάλυση.⁵⁷ Ειδικότερα, στην ομογενή κατάλυση, καταλύτες του Pd(II) έχουν χρησιμοποιηθεί σε πάρα πολλές οργανικές αντιδράσεις.⁵⁸ Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι αντιδράσεις σύζευξης Heck,⁵⁹ Suzuki,⁶⁰ Sonogashira⁶¹ και Stille.⁶² Οι πιο συχνά απαντώμενες αντιδράσεις είναι κυρίως η Heck και η Suzuki (Σχήμα 3.6), και οι δύο επιστήμονες που τις ανέπτυξαν τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Χημείας το 2010.



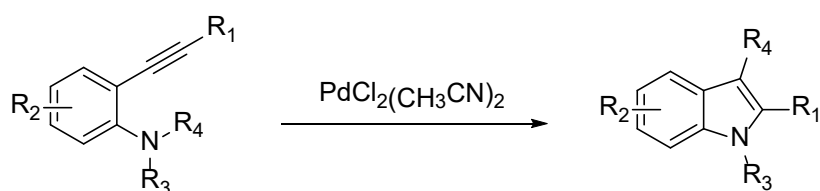
Σχήμα 3.6 (α) Αντίδραση Heck, (β) Αντίδραση Suzuki

Επιπλέον, καταλύτες του παλλαδίου έχουν χρησιμοποιηθεί και σε άλλες αντιδράσεις, όπως αντιδράσεις κυκλοποίησης για τον σχηματισμό ινδολικών παραγόντων (Σχήμα 3.7).⁶³⁻⁷³

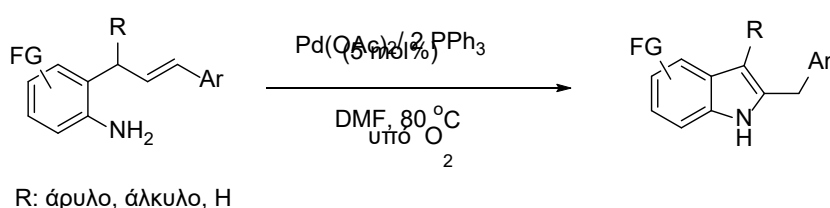


Σχήμα 3.7 Αντιδράσεις κυκλοποίησης για το σχηματισμό ινδολίων με τη χρήση καταλυτών παλλαδίου

Κύρια υποστρώματα για τέτοιου είδους κυκλοποιήσεις για τον σχηματισμό ινδολίων είναι τα αρωματικά αλκύνια, όπως έχει δείξει ο Liu και η ομάδα του χρησιμοποιώντας καταλύτη παλλαδίου (Σχήμα 3.8). Επιπλέον, ο Ghorai και οι συνεργάτες του, έχουν παρουσιάσει παρόμοιους μετασχηματισμούς με τη χρήση αλλυλο-ανιλινών (Σχήμα 3.9).

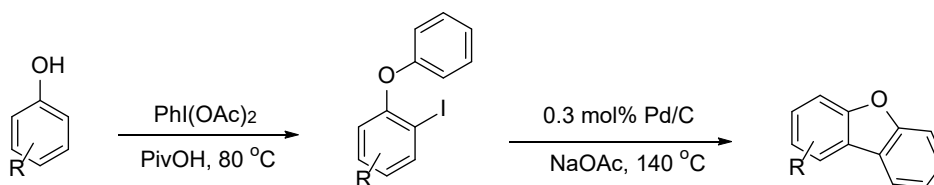


Σχήμα 3.8 Σύνθεση ινδολίων από τριπλούς δεσμούς



Σχήμα 3.9 Σύνθεση ινδολίων από αλλυλο-ανιλίνες

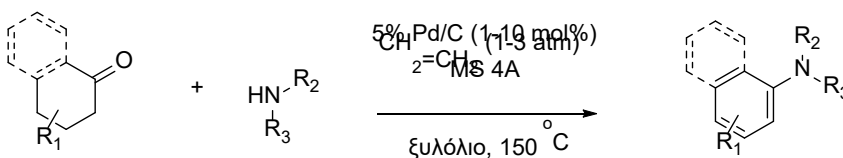
Εξέχουσα θέση στην κατάλυση μέσω παλλαδίου κατέχει το παλλάδιο σε άνθρακα (Pd/C). Το παλλάδιο σε άνθρακα (Pd/C) έχει ορισμένα μοναδικά πλεονεκτήματα, όπως είναι η σταθερότητα στον αέρα, η εύκολη απομάκρυνση μέσω απλού φιλτραρίσματος, η βιωσιμότητα, η εμπορική διαθεσιμότητα καθώς και το χαμηλό κόστος αγοράς του. Λαμβάνοντας όλες αυτές τις ιδιότητες υπόψη, το Pd/C χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα⁷⁴⁻⁷⁸ και οι εφαρμογές του αυξάνονται συνεχώς και στη βιβλιογραφία αλλά και στη βιομηχανία.^{79,80} Μία σημαντική εφαρμογή στον σχηματισμό ετεροκυκλικών δακτυλίων έχει αναφερθεί από τον Panda και την ομάδα του, που χρησιμοποιεί το Pd/C για τον σχηματισμό διβενζοφουρανίων (Σχήμα 3.10).⁷⁷



Σχήμα 3.10 Σύνθεση διβενζοφουρανίων με τη χρήση Pd/C

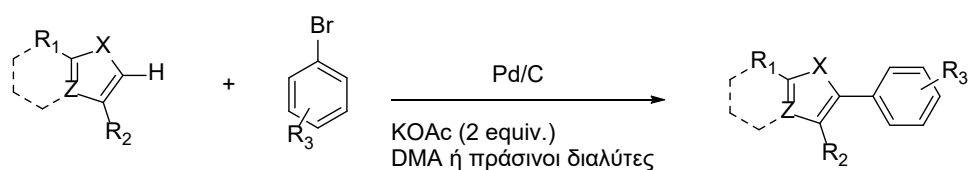
Επιπροσθέτως το Pd/C έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες εφαρμογές, όπως είναι η σύνθεση αρυλο-αμινών αλλά και η απευθείας αρυλίωση ετεροαρωματικών ενώσεων με άρυλο βρωμίδια (Σχήμα 3.11).^{79,80}

A



R₁: H, άλκυλο, άρυλο, CO₂Et, AcNH
R₂, R₃: H, άλκυλο, άρυλο, κυκλικό

B



Σχήμα 3.11 (α) Σύνθεση αρυλο-αμινών με τη χρήση Pd/C, (β) Απευθείας αρυλίωση ετεροαρωματικών ενώσεων με άρυλο βρωμίδια με τη χρήση Pd/C

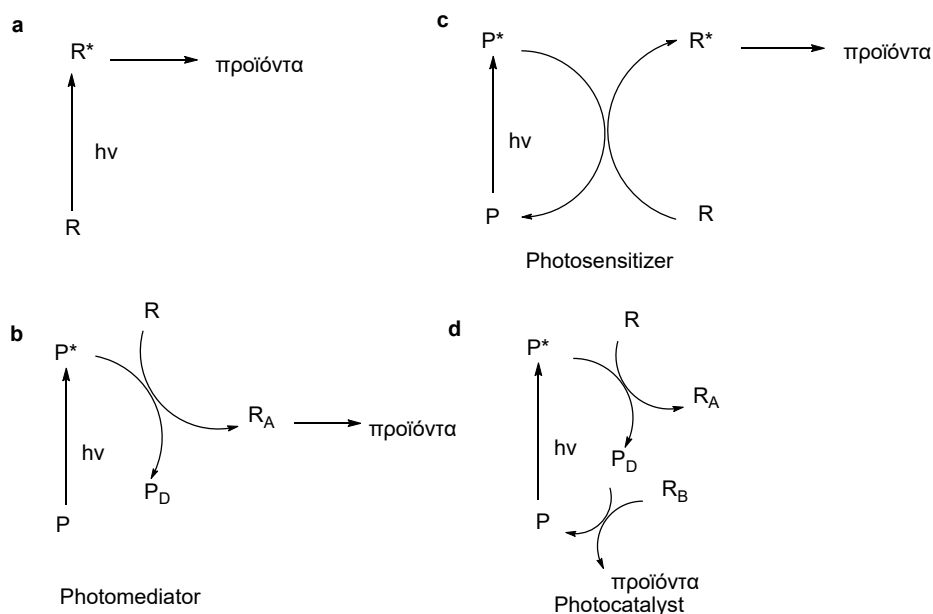
Κεφάλαιο 4

ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

4.1 Εισαγωγή στη Φωτοχημεία

Η διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη για εύρεση νέων μεθόδων σύνθεσης, οδήγησε στις αρχές του 21^{ου} αιώνα στην ανάπτυξη της Φωτοχημείας.^{81,82} Τα τελευταία χρόνια, ο νέος αυτός κλάδος κερδίζει συνεχώς το ενδιαφέρον των ερευνητών, λόγω των ήπιων συνθηκών που απαιτούνται και της προσαρμοστικότητάς του σε πράσινες αντιδράσεις.^{83,84} Η γενική ιδέα στην οποία στηρίζεται ο κλάδος της Φωτοχημείας είναι η αξιοποίηση του φωτός ως πηγή χημικής ενέργειας, ακόμα και της ηλιακής ενέργειας. Παρόλα τα πλεονεκτήματά της, η Φωτοχημεία αντιμετωπίζει κάποια εμπόδια, όπως είναι η αδυναμία απορρόφησης ορισμένων οργανικών μορίων στο φάσμα του ορατού. Μία γενική στρατηγική αντιμετώπισης τέτοιων προβλημάτων είναι η χρήση φωτοευαισθητοποιητών ή/και φωτοκαταλυτών. Τα δύο κύρια μονοπάτια μέσω των οποίων πραγματοποιούνται όλες οι φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις μεταφοράς ενέργειας και οι αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η γενική αρχή της κατάλυσης Photoredox είναι πως όταν ένα μόριο βρίσκεται σε διεγερμένη κατάσταση μπορεί ευκολότερα τόσο να αναχθεί, όσο και να οξειδωθεί απ'ότι αν βρισκόταν στη θεμελιώδη κατάσταση. Ο μηχανισμός δράσης του φωτός μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις κατηγορίες (Σχήμα 4.1).⁸⁵ Η πρώτη κατηγορία αποτελεί τις φωτοχημικές αντιδράσεις όπου η απορρόφηση της ακτινοβολίας πραγματοποιείται από το ένα αντιδρών, το οποίο διεγείρεται και συμμετέχει στο σχηματισμό των προϊόντων (Σχήμα 4.1a). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι οι περικυκλικές αντιδράσεις. Στις άλλες κατηγορίες, συμπεριλαμβάνονται αντιδράσεις όπου ένα άλλο μόριο εκτός του αντιδρώντος, απορροφά ακτινοβολία, διεγείρεται και ενεργοποιεί τα αντιδρώντα. Στη δεύτερη περίπτωση το μόριο αυτό χρησιμοποιείται σε στοιχειομετρική αναλογία και ονομάζεται φωτοπροωθητής (photomediator) (Σχήμα 4.1b). Το χαρακτηριστικό σε

αυτήν την περίπτωση είναι πως η ενεργοποίηση του αντιδρώντος γίνεται μέσω χημικής μετατροπής και όχι με μεταφορά ενέργειας και ο φωτοπροωθητής δεν αναγεννάται, αλλά μετατρέπεται σε μία ανενεργή μορφή. Στην τρίτη κατηγορία, ένα μόριο καταλύτη-φωτοευαίσθητοποιητή παίζει αυτό το ρόλο (photosensitizer) και αφού ενεργοποιηθεί το αντιδρών επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση και αναγεννάται και μπορεί να λάβει ξανά μέρος στον καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 4.1c). Στην τελευταία κατηγορία, πάλι το μόριο που απορροφά ενέργεια χρησιμοποιείται σε καταλυτική ποσότητα, αλλά η μόνη διαφορά είναι πως παρότι επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση μέσω αλληλεπίδρασης με ένα ενδιάμεσο, η τελική του μορφή επανέρχεται στην αρχική μέσω μιας δευτερεύουσας διαδικασίας (Σχήμα 4.1d). Αν και είναι δύσκολο να γίνει διάκριση του αν ο καταλυτικό κύκλος είναι κλειστός ή ανοιχτός, οι παραπάνω κατηγορίες αφορούν κλειστούς καταλυτικούς κύκλους και η ενεργοποίηση λαμβάνει χώρα με απορρόφηση ενός φωτονίου ανά μόριο.



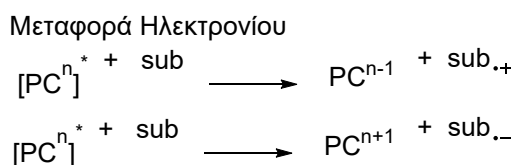
Σχήμα 4.1 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης φωτοχημικών αντιδράσεων

4.2 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία

Οι τρόποι ενεργοποίησης περιγράφονται στις τρεις παρακάτω κατηγορίες:

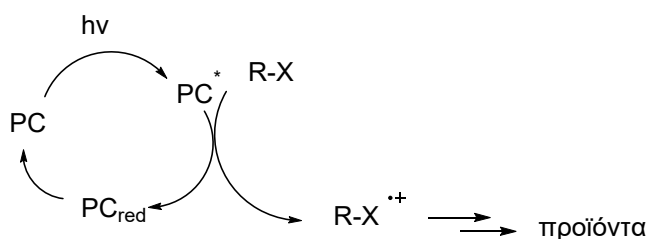
1) Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου.

Μεγάλο μέρος του πρόσφατου ενδιαφέροντος για τη φωτοχημική σύνθεση βασίζεται στην τάση των φωτοδιεγερμένων μορίων να συμμετέχουν σε μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων (φωτοοξειδοαναγωγή ή "photoredox").⁸⁶ Τα ριζικά ιόντα είναι ενδιαφέροντα και χρήσιμα ενδιάμεσα, εύκολα προσβάσιμα κατά τις φωτοχημικές πορείες. Αυτό συμβαίνει γιατί, οι θερμικές οξειδοαναγωγικές διεργασίες δεν είναι συνηθισμένες μεταξύ των οργανικών ενώσεων, αφού συχνά απαιτούν (εκτός από τις ηλεκτροχημικές μεθόδους) έντονες συνθήκες που εξασφαλίζονται από ισχυρά ανόργανα οξειδωτικά ή αναγωγικά (π.χ. νάτριο). Ένα μόριο σε ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση είναι όχι μόνο ισχυρότερο οξειδωτικό, αλλά και ισχυρότερο αναγωγικό, σε σύγκριση με ένα μόριο στην αντίστοιχη θεμελιώδη κατάσταση. Έτσι, μία κοινή κατηγορία φωτοχημικών αντιδράσεων περιλαμβάνει ενεργοποίηση μέσω, είτε μίας οξείδωσης ή μίας αναγωγής του οργανικού υποστρώματος από τον φωτοκαταλύτη (Σχήμα 4.2). Οι προκύπτουσες οργανικές ιοντικές ρίζες μπορούν άμεσα να αντιδράσουν μέσω πολλών διαφορετικών αντιδράσεων, σχηματίζοντας νέους δεσμούς.



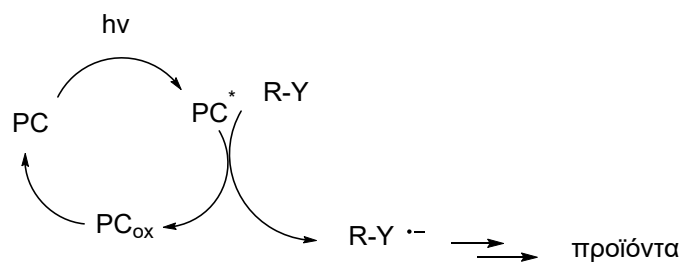
Σχήμα 4.2 Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου

Συνήθως, η μεταφορά ενός μονήρους ηλεκτρονίου (SET) επιτυγχάνεται με ακτινοβόληση του ενός από τα δύο οργανικά μόρια για να σχηματισθεί ένα ζεύγος ριζικών ιόντων. Εναλλακτικά, ένα ριζικό ιόν μπορεί να σχηματισθεί μέσω μιας αντίδρασης SET μέσω ενός φωτοκαταλύτη σε διεγερμένη κατάσταση, ο οποίος βρίσκεται σε ανηγμένη ή οξειδωμένη μορφή. Στην πρώτη περίπτωση, ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης, οξειδώνει ένα οργανικό μόριο R-X στο αντίστοιχο ριζικό κατιόν (Σχήμα 4.3), το οποίο αντιδρά περαιτέρω ακολουθώντας διαφορετικά σε κάθε περίπτωση μονοπάτια, ενώ ταυτόχρονα σχηματίζεται η ανηγμένη μορφή του φωτοκαταλύτη. Η προσθήκη ενός δέκτη ηλεκτρονίων ή ένα από τα ενδιάμεσα που παράγονται κατά την αντίδραση είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του καταλύτη PC.



Σχήμα 4.3 Φωτοκαταλυτικός κύκλος οξειδωσης του R-X

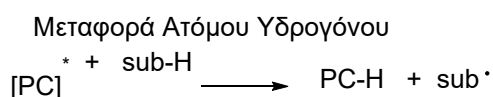
Στη δεύτερη περίπτωση, ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης PC^* μπορεί να προκαλέσει αναγωγή του R-Y και η δραστηκότητα που παρατηρείται οφείλεται στην παραγόμενη ρίζα ή στο παραγόμενο ριζικό ανιόν, ενώ σχηματίζεται η οξειδωμένη μορφή του καταλύτη. Στην τελευταία περίπτωση, ένα άλλο ενδιάμεσο ή ένας δότης ηλεκτρονίων που θυσιάζεται, προκαλούν την αναγέννηση του φωτοκαταλύτη PC μέσω μιας δευτερεύουσας διαδικασίας μεταφοράς ηλεκτρονίων (Σχήμα 4.4).



Σχήμα 4.4 Φωτοκαταλυτικός κύκλος αναγωγής του R-Y

2) Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.

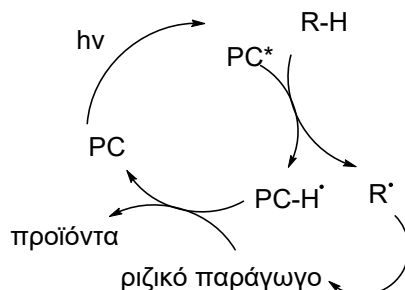
Ριζικά ενδιάμεσα μπορούν επίσης να προκύψουν από την αντίδραση διεγερμένων φωτοκαταλυτών μέσω απευθείας απομάκρυνσης ατόμου υδρογόνου (Σχήμα 4.5). Αυτή είναι μια χαρακτηριστική αντίδραση φωτοδιεγερμένων αρωματικών κετονών, όπως η βενζοφαινόνη και η ακετοφαινόνη.⁸⁷



Σχήμα 4.5 Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου

Στο Σχήμα 4.6, παρουσιάζεται ένας τυπικός καταλυτικός κύκλος ο οποίος πραγματοποιείται με μεταφορά ατόμου υδρογόνου. Η ενεργοποίηση αυτή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ενός κατάλληλα διεγερμένου μορίου για την μεταφορά ενός ατόμου υδρογόνου (HAT). Η ρίζα που δημιουργείται προστίθεται σε μια παγίδα ριζών (συνήθως έναν διπλό ή τριπλό δεσμό) προς σχηματισμό ενός ριζικού συμπλόκου, το

οποίο μέσω μιας οπισθομεταφοράς του H αναγεννά τον φωτοκαταλύτη και δίνει το τελικό προϊόν.



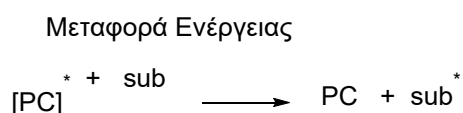
Σχήμα 4.6 Φωτοκαταλυτικός κύκλος με μεταφορά ατόμου υδρογόνου

Η διάκριση μεταξύ μηχανισμών μεταφοράς ηλεκτρονίου και μεταφοράς ατόμου υδρογόνου είναι σημαντική για πολλούς λόγους. Μεταξύ αυτών, σημαντικότερος είναι η ταυτότητα των θερμοδυναμικών παραμέτρων, οι οποίες καθορίζουν τον καλύτερο τρόπο του σταδίου ενεργοποίησης. Ενώ, για την φωτο-οξειδοαναγωγική ενεργοποίηση η επιτυχία της μεταφοράς ηλεκτρονίων καθορίζεται από τα δυναμικά οξειδοαναγωγής του υποστρώματος και του διεγερμένου φωτοκαταλύτη, στις αντιδράσεις μεταφοράς υδρογόνου, η ισχύς του δεσμού, είναι συνήθως ο πιο σημαντικός παράγοντας.

3) Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας.

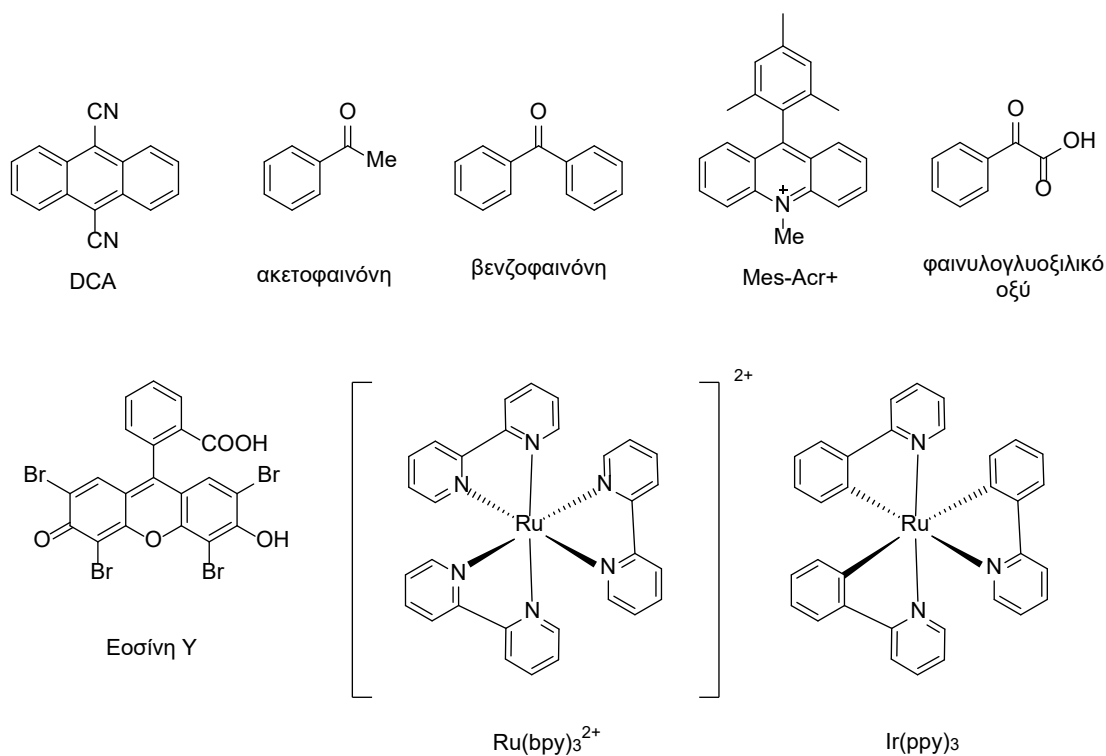
Ηλεκτρονικά διεγερμένοι φωτοευαίσθητοποιητές μπορεί επίσης να ενεργοποιήσουν ένα οργανικό υπόστρωμα μέσω μεταφοράς ενέργειας (Σχήμα 4.7).⁸⁸ Η μεταφορά ενέργειας μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους μηχανισμούς, αλλά ο πιο κοινός τρόπος, σε συνθετικό επίπεδο, είναι η μεταφορά ενέργειας Dexter. Αυτή μπορεί να γίνει αντιληπτή ως η

διμερής ανταλλαγή ηλεκτρονίων μεταξύ του διεγερμένου φωτοκαταλύτη και ανόργανων υποστρωμάτων, με αποτέλεσμα τη μη ακτινοβολούμενη χαλάρωση (relaxation) του φωτοευαισθητοποιητή, η οποία συνδέεται με ταυτόχρονη διέγερση του υποστρώματος. Η διαδικασία αυτή, δηλαδή, η μεταφορά ενέργειας από φωτοευαισθητοποιητές σε διεγερμένη κατάσταση στο υπόστρωμα, για να είναι αποτελεσματική, θα πρέπει να είναι θερμοδυναμικά εφικτή. Η φωτο-ευαισθητοποίηση των αντιδράσεων μέσω αυτού του τρόπου ενεργοποίησης είναι αρκετά συχνή στη σύνθεση. Ωστόσο, η διάρκεια ζωής των προκυπτόντων ηλεκτρονικά διεγερμένων υποστρωμάτων είναι γενικά αρκετά μικρή. Έτσι αποτελεί πρόκληση η ανάπτυξη στρατηγικών για χρήση εξωγενών καταλυτών για τη χειραγώγηση της δραστηρότητάς τους.



Σχήμα 4.7 Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας

Αρκετοί από τους πιο κοινούς φωτοκαταλύτες που χρησιμοποιούνται σε συνθετικές εφαρμογές, παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.8. Αυτή η οικογένεια καταλυτών αποτελείται από ενώσεις υψηλής συζυγίας, έτσι ώστε να μπορούν να αλληλεπιδρούν με το φως.



Σχήμα 4.8 Δομές συνηθέστερων φωτοκαταλυτών

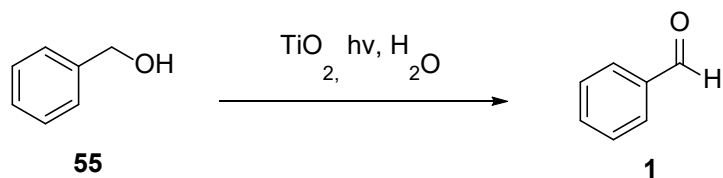
Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης φωτοκαταλυτών στη σύνθεση αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία-διαθεσιμότητα φωτοκαταλυτών, οι οποίοι ενεργοποιούνται σε ένα ευρύ φάσμα μηκών κύματος. Η κατάλληλη επιλογή του φωτοκαταλύτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των μηχανιστικών αποτελεσμάτων πολλών αντιδράσεων, όπου η άμεση φωτοδιέγερση υποστρώματος θα οδηγούσε σε παράπλευρες αντιδράσεις. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα δυναμικά οξειδωσης-αναγωγής των οργανικών μορίων σε σύγκριση με τα δυναμικά οξειδωσης-αναγωγής των διεγερμένων καταστάσεων των φωτοκαταλυτών. Για παράδειγμα, οι αμίνες και τα καρβοξυλικά ανιόντα είναι καλοί δότες ηλεκτρονίων, ενώ οι ολεφίνες οξειδώνονται μόνο όταν είναι υποκατεστημένες με ομάδες που δίνουν ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Μη υποκατεστημένες αλκοόλες, αιθέρες, κετόνες, νιτρίλια και υδρογονάνθρακες είναι γενικά πολύ δύσκολο να οξειδωθούν. Αντιθέτως, ρίζες πάνω σε άτομα άνθρακα είναι πιο εύκολο να οξειδωθούν σε σχέση με ουδέτερα μόρια, αν το κατιόν που προκύπτει είναι επαρκώς

σταθεροποιημένο (π.χ., ρίζα βενζολίου). Όσον αφορά τους φωτο-οργανοκαταλύτες, τα διεγερμένα κυανοαρένια είναι τα πιο ισχυρά οξειδωτικά. Τα άλατα ακριδινίου [Acridinium (Mes-Acr⁺)] και τα άλατα πυρρυλίου που απορροφούν στο ορατό φως έχουν χρησιμοποιηθεί όταν η αντίδραση απαιτεί ισχυρό οξειδωτικό, δεδομένου ότι τα σύμπλοκα Ru^{II} ή Ir^{III} είναι μέτρια οξειδωτικά στις διεγερμένες τους καταστάσεις. Ωστόσο, η αλλαγή των υποκαταστατών και ο σχηματισμός ενώσεων που περιέχουν μέταλλα σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις (π.χ., Ru^I ή Ru^{III} στην πρώτη περίπτωση) διευρύνουν την εφαρμογή της photoredox κατάλυσης.^{89,90}

4.3 Οξείδωση αλκοολών μέσω Φωτοχημείας

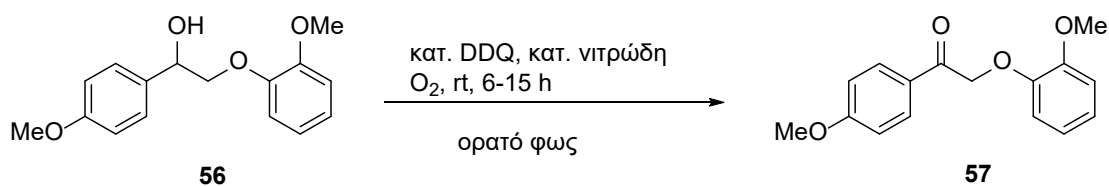
Οι καρβονυλικές ενώσεις είναι από τις πιο σημαντικές ομάδες στα φαρμακευτικά προϊόντα και η σύνθεση τους μέσα από την οξείδωση αλκοολών είναι από τις κυρίαρχες αντιδράσεις στην Οργανική Χημεία.⁸³ Οι πιο συχνές αντιδράσεις χρησιμοποιούν στοιχειομετρικές ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως MnO₂, υπερμαγγανικά, ενεργοποιημένο DMSO, υπερσθενές ιώδιο κλπ.⁹¹⁻⁹⁴ Με σκοπό την αποφυγή της χρήσης τοξικών και επικίνδυνων αντιδραστηρίων, έχουν αναπτυχθεί μία μεγάλη ποικιλία ομογενών και ετερογενών καταλυτικών συστημάτων. Σε μία προσπάθεια να γίνουν αυτές οι εφαρμογές κατάλληλες για την Χημική Βιομηχανία και πιο φιλικές προς το περιβάλλον, έχουν αναπτυχθεί νέα, πράσινα και βιώσιμα πρωτόκολλα.^{95,96} Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η Φωτοκατάλυση έχει μεγάλη επιρροή στην ενεργοποίηση μορίων και οι εφαρμογές της έχουν αυξηθεί σημαντικά εξαιτίας των απαιτήσεων της για καθαρή ενέργεια.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Λόγω της μεγάλης της σημασίας, έχουν αναφερθεί πολλοί μεταλλικοί καταλύτες, βασισμένοι σε Cu, TiO₂, Pt, Nb, Pt ενεργοποιημένα πορφυρινικά MOF, νανοϋλικά, κλπ. για την οξείδωση αλκοολών.¹⁰¹⁻¹⁰⁷ Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, είναι η φωτοκαταλυτική οξείδωση

αρωματικών αλκοολών σε αλδεΐδες με τη χρήση νανοδομών TiO_2 (Σχήμα 4.9).



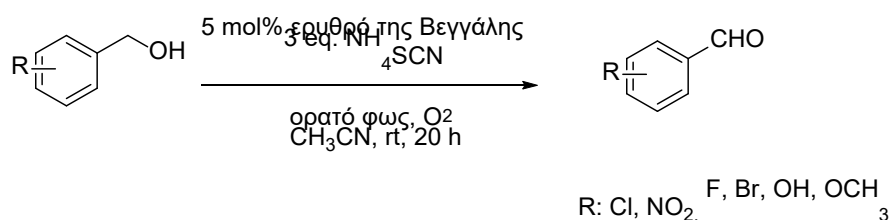
Σχήμα 4.9 Φωτοκαταλυτική οξείδωση αρωματικών αλκοολών σε αλδεΐδες με τη χρήση νανοδομών TiO_2

Στην προσπάθεια αποφυγής της χρήσης τοξικών αντιδραστηρίων, αναζητήθηκαν νέοι εναλλακτικοί τρόποι ενεργοποίησης των μορίων. Η ΦωτοΟργανοκατάλυση είναι μία τέτοια φθηνή, βιώσιμη και φιλική προς το περιβάλλον εναλλακτική.¹⁰⁸⁻¹¹² Η Φωτοκατάλυση έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για οξείδωση αλκοολών με τη χρήση ποικίλων οξειδωτικών όπως DDQ ή *tert*-βούτυλο υδροϋπεροξειδίο (TBHP), όπως έδειξε ο Moody και η ομάδα του το 2014 (Σχήμα 4.10).^{113,114}

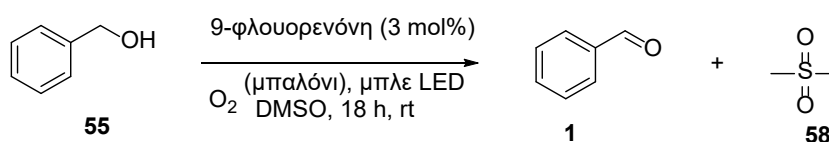


Σχήμα 4.10 Φωτοκαταλυτική οξείδωση βενζυλικών και αλλυλικών αλκοολών με τη χρήση DDQ

Μικρά οργανικά μόρια έχουν δείξει την ενεργότητά τους σε σχέση με την ενεργοποίηση του οξυγόνου υπό ορατό φως, ένα σκεπτικό που έχει βρει πολλές εφαρμογές στην Οργανική Σύνθεση.^{115,116} Ένα μέρος αυτών των εφαρμογών εμφανίζεται στην οξείδωση αλκοολών σε καρβονυλικές ενώσεις.¹¹⁷⁻¹²⁷ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η φωτοκαταλυτική οξείδωση αλκοολών από τον Singh και την ομάδα του με τη χρήση μίας οργανικής βαφής, το ερυθρό της Βεγγάλης, ως φωτοκαταλύτη και το οξυγόνο ως οξειδωτικό (Σχήμα 4.11). Επιπλέον, ακόμα πιο πρόσφατα ο Das και η ομάδα του έδειξαν την αερόβια οξείδωση ανενεργών αλκοολών προς τις αντίστοιχες καρβονυλικές ενώσεις με τη χρήση της 9-φλουορενόνης ως φωτοοργανοκαταλύτη (Σχήμα 4.12). Η ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Οργανικής Χημείας Χ. Κόκοτου έχει ασχοληθεί διεξοδικά με τον τομέα της ΦωτοΟργανοκατάλυσης και έχει αναπτύξει μία πληθώρα καινοτόμων και βιώσιμων μεθοδολογιών.¹²⁸⁻¹³³



Σχήμα 4.11 Φωτοοργανοκαταλυτική οξείδωση αλκοολών με τη χρήση οργανικής βαφής



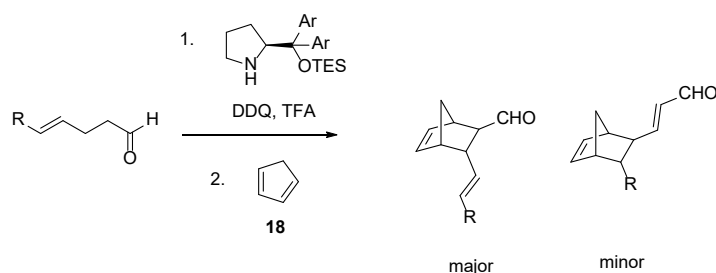
Σχήμα 4.12 Φωτοοργανοκαταλυτική οξείδωση αλκοολών με τη χρήση της 9-φλουορενόνης ως φωτοοργανοκαταλύτη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Λαμβάνοντας υπόψιν τη συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη που προκύπτει στο χώρο της επιστημονικής κοινότητας για εύρεση νέων συνθετικών πορειών, περισσότερο φιλικών προς το περιβάλλον που θα μπορούν να συνδυάζουν χαμηλό κόστος, αλλά και επιτυχή σύνθεση ενώσεων βιολογικού ενδιαφέροντος, η παρούσα εργασία έχει ως στόχο την εύρεση νέων οργανοκαταλυτών, αλλά και την εφαρμογή των αρχών της Φωτοχημείας. Πιο συγκεκριμένα, στα πλαίσια αυτής της αναζήτησης το ενδιαφέρον μας στράφηκε:

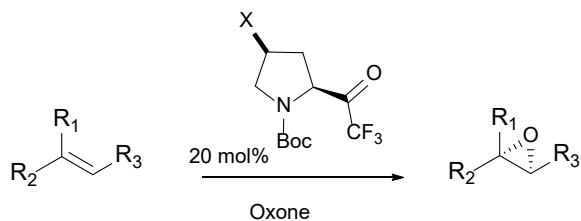
- Στη σύνθεση ακόρεστων αλκοολών, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν μετά από οξείδωση, σε ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder, μέσω της συνεργασίας με τον Καθ. Bojan Bondzic (University of Beograd, Serbia) στα πλαίσια του COST-Action CHAOS. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ο διαχωρισμός των προϊόντων μέσω HPLC που έφερε χειρόμορφη στήλη για τον καθορισμό της εναντιομερικής καθαρότητας των προϊόντων (Σχήμα 5.1).



Σχήμα 5.1 Ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder

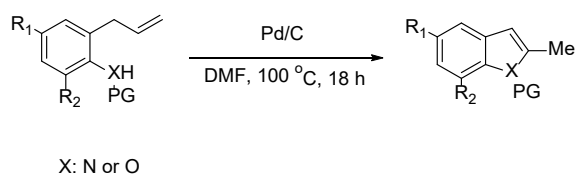
- Στη σύνθεση τριφθομεθυλο-κετονών που θα βρίσκονται πάνω στο σκελετό της προλίνης. Στόχος είναι η μελέτη της δράσης τους ως οργανοκαταλύτες

για την αντίδραση ασύμμετρης εποξειδωσης με τη χρήση Οξόνης ως οξειδωτικό (Σχήμα 5.2).



Σχήμα 5.2 Μελέτη ασύμμετρης εποξειδωσης

- Στη σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και ινδολίων με τη χρήση Pd/C ως καταλύτη και στη μελέτη ανακύκλωσης του καταλύτη (Σχήμα 5.4).



Σχήμα 5.4 Σύνθεση βενζοφουρανίων και ινδολίων με καταλύτη Pd/C

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

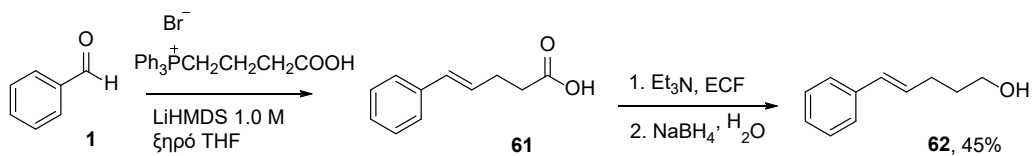
ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΑΛΚΟΟΛΩΝ ΚΑΙ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ DIELS-ALDER

6.1 Εισαγωγή

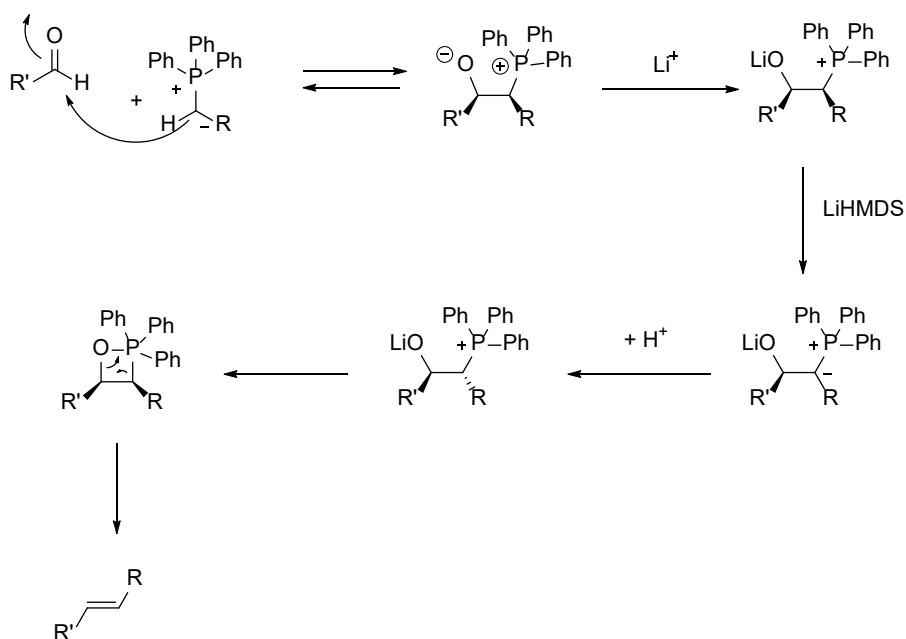
Το παρόν τμήμα της μεταπτυχιακής διατριβής αναφέρεται στη συνεργασία που είχαμε με τον Καθηγητή Bojan Bondzic από το Πανεπιστήμιο του Βελιγραδίου, μέσω του Ευρωπαϊκού προγράμματος COST-Action CHAOS. Βασικό στόχο αποτέλεσε η σύνθεση διαφόρων ακόρεστων αλκοολών, οι οποίες θα δοκιμάζονταν μετά από οξείδωση, στην ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder μέσω μιας διαδικασίας μίας φιάλης (one-pot), αλλά και ο διαχωρισμός των προϊόντων με HPLC που έφερε χειρόμορφη στήλη, με σκοπό τον προσδιορισμό της εναντιομερικής τους περιόσεως.

6.2 Σύνθεση ακόρεστων αλδεϋδών

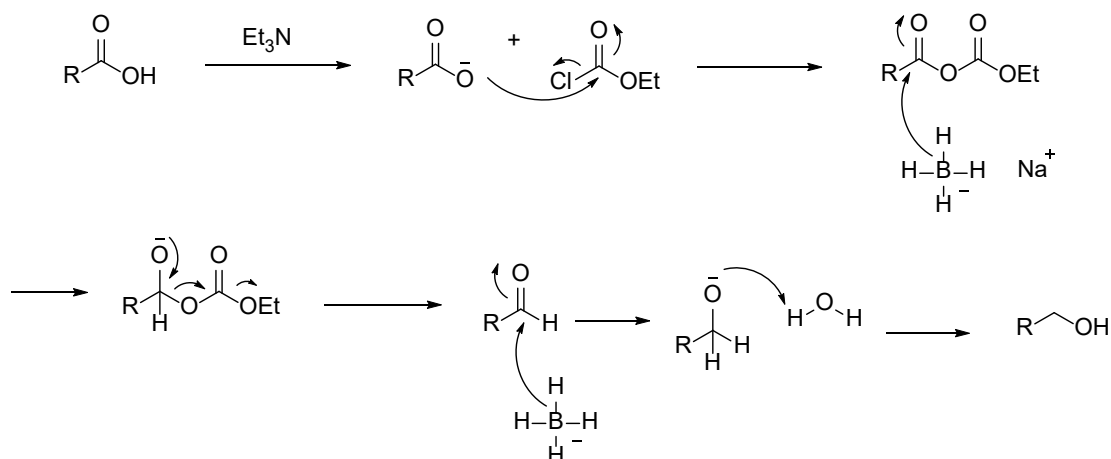
Αρχικά, ξεκινήσαμε με την σύνθεση (*E*)-αλκενίων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.1. Ξεκινώντας με μία παραλλαγή της αντίδρασης Wittig, την αντίδραση Schlosser (Σχήμα 6.2), στην βενζαλδεύδη (**1**), καταλήξαμε στο ενδιάμεσο οξύ **61**, στο οποίο πραγματοποιήσαμε μία αναγωγή με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών για την παραλαβή της επιθυμητής ακόρεστης αλκοόλης **62** (Σχήμα 6.3). Τα ενδιάμεσα οξέα απομονώθηκαν με οξινοβασικές εκχυλίσεις, ενώ τα τελικά προϊόντα μέσω χρωματογραφίας στήλης.



Σχήμα 6.1 Σύνθεση (*E*)-ακόρεστων αλκοολών



Σχήμα 6.2 Γενικός μηχανισμός αντίδρασης Schlosser



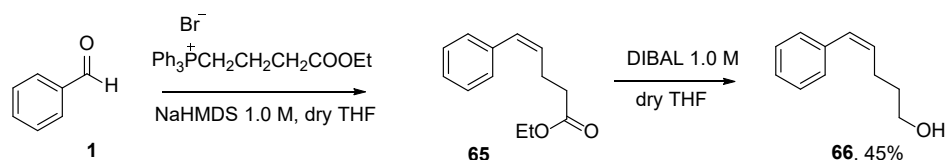
Σχήμα 6.3 Γενικός μηχανισμός αντίδρασης αναγωγής μεικτών ανυδριτών

Με την ίδια διαδικασία παρασκευάστηκαν άλλα δύο υποστρώματα (Σχήμα 6.4).



Σχήμα 6.4 Παραγώμενες (*E*)-ακόρεστες αλκοόλες

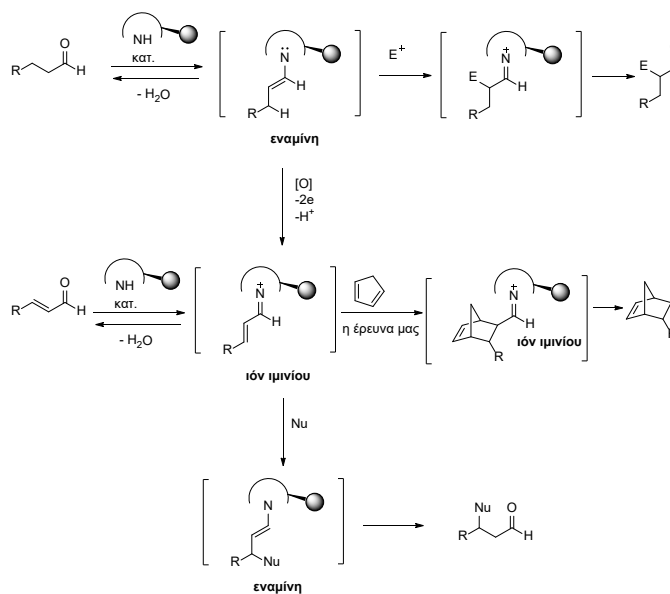
Με παρεμφερή τρόπο, συντέθηκε και η (*Z*)-ακόρεστη αλκοόλη. Ξεκινήσαμε με μία αντίδραση Wittig στην βενζαλδεύδη (**1**), παραλαμβάνοντας τον ενδιάμεσο εστέρα **65** μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και το τελικό προϊόν **66** παραλήφθηκε μετά από αναγωγή με DIBAL και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 6.5).



Σχήμα 6.5 Σύνθεση (Z)-ακόρεστων αλκοολών

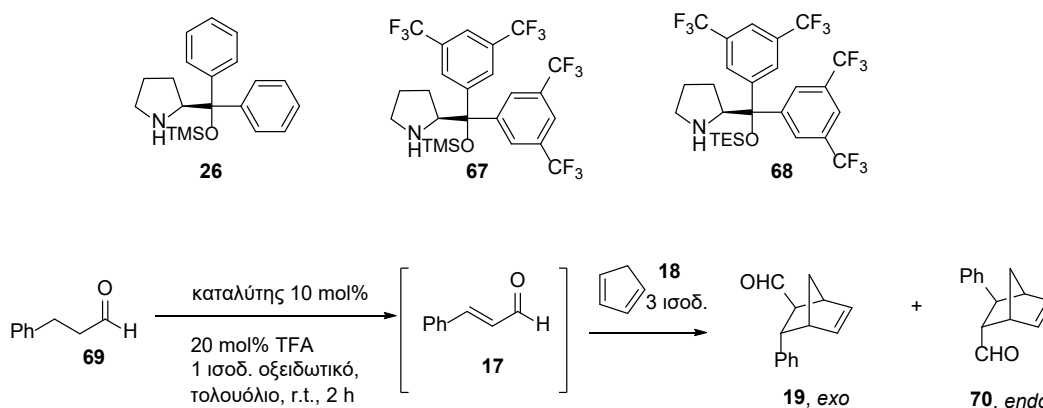
6.3 Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική Diels-Alder αντίδραση και διαχωρισμός των προϊόντων με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη

Το επόμενο βήμα ήταν η χρήση των υποστρωμάτων στην ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder. Το πλάνο της μεθοδολογίας είναι η χρήση κορεσμένων αλδευδών σε ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder, η οποία θα περιελάμβανε οξείδωση της εναμίνης στο αντίστοιχο ιόν ιμινίου, έτσι ώστε να προκύψει *in situ* η επιθυμητή α,β -ακόρεστη αλδεΐδη και να ακολουθήσει αντίδραση με το διένιο (Σχήμα 6.6). Επιπλέον, από όσο γνωρίζουμε, τέτοιου είδους μεθοδολογία δεν υπάρχει μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 6.6 Κατάλυση μέσω εναμίνης και ιόντος ιμινίου

Αρχικά, ο καθηγητής Bojan Bondzic μελέτησε τις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης, οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.



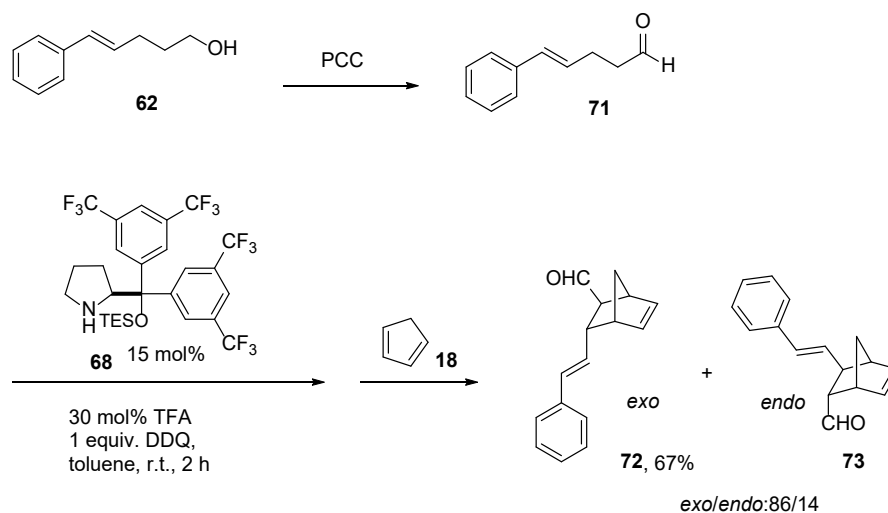
Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Μετατρ. ^[α] (%)	Απόδοση ^[β] (%)	<i>Exo/</i> <i>Endo</i> ^[α]	<i>ee</i> ^[γ] (%)
1	26	DDQ	ποσοτ.	28	82/18	89/81
2	67	DDQ	ποσοτ.	71(87) ^[δ]	85/15	91/82
3 ^[ε]	67	DDQ	70	35	86/14	92/84
4 ^[ζ]	67	DDQ	ποσοτ.	-	-	-
5	68	DDQ	ποσοτ.	88 ^[δ]	84/16	98/89
6 ^[η]	26	IBX	60	<10	85/15	-
7	26	IBX	-	-	-	-
8 ^[η]	68	IBX	-	-	-	-
9 ^[θ]	26	IBX	ποσοτ.	<10	86/14	-
10	68	Χλωροανίλη	85	38	84/16	95/87

[α] Η μετατροπή και το ποσοστό *exo/endo* βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η απόδοση βρέθηκε μετά από απομόνωση με χρωματογραφία στήλης. [γ] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC με χρήση χειρόμορφης στήλης, ύστερα από αναγωγή της αλδεΐδης στην αντίστοιχη αλκοόλη. [δ] Χρησιμοποιήθηκαν 15 mol% καταλύτη και 30 mol% τριφθοροξικού οξέος (TFA). [ε] Το κυκλοπενταδιένιο προστέθηκε στην αρχή. [ζ] Διαλύτης το THF. [η] Χωρίς TFA. [θ] Διαλύτης η MeOH

Πίνακας 1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την αντίδραση Diels-Alder από τον Καθ. Β. Bondzic

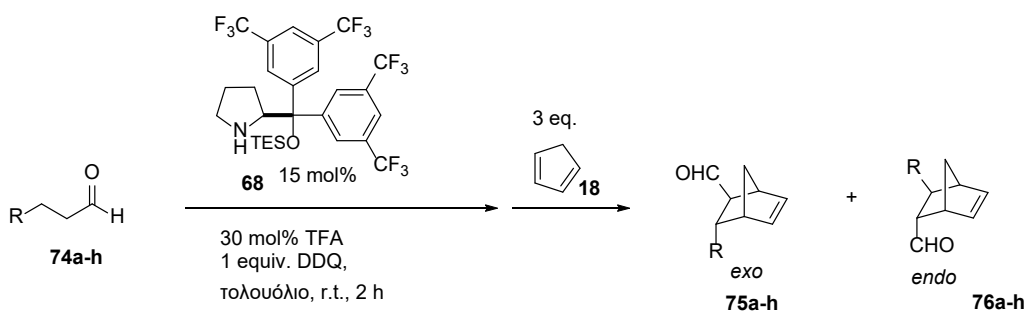
Αρχικά, μελετήθηκαν τρεις διαφορετικοί σίλυλο αιθέρες της διαρυλοπρολινόλης ως καταλύτες, οι οποίοι είναι γνωστοί για τέτοιου είδους μετασχηματισμούς και το DDQ ως οξειδωτικό. Από τους καταλύτες **26** και **67**, ο δεύτερος έδωσε πολύ καλύτερα αποτελέσματα (Πίνακας 1, καταχωρήσεις 1 και 2), τα οποία βελτιώθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν 15 mol% καταλύτη και 30 mol% τριφθοροξικού οξέος (Πίνακας 1, καταχώρηση 2). Προσθήκη του διενίου στο αρχικό μίγμα της αντίδρασης, αλλά και αλλαγή του διαλύτη δεν οδήγησαν σε καλύτερα αποτελέσματα (Πίνακας 1, καταχωρήσεις 3 και 4). Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τον καταλύτη **68**, παρατηρήσαμε βελτιωμένη απόδοση στην αντίδραση (Πίνακας 1, καταχώρηση 5). Αλλαγή του οξειδωτικού στο 2-ιοδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX) δεν οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα (Πίνακας 1, καταχωρήσεις 6-9). Τέλος, η χρήση της χλωροανίλης ως οξειδωτικό, έδωσε καλά αποτελέσματα ως προς τον σχηματισμό της α,β -ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης, αλλά όχι στην αντίδραση Diels-Alder (Πίνακας 1, καταχώρηση 10).

Έχοντας βρει τις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης, το πρώτο βήμα ήταν η οξείδωση με τη χρήση του οξειδωτικού PCC (χλωροχρωμικό πυριδίνιο) προς την αντίστοιχη αλδεύδη **71** και η αντίδρασή της με το οργανοκαταλυτικό πρωτόκολλο (Σχήμα 6.7). Το πρωτόκολλο αυτό, χρησιμοποιεί την ένωση **68** ως το χειρόμορφο καταλύτη για τον σχηματισμό της εναμίνης και το DDQ ως οξειδωτικό, ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση. Κύριο προϊόν είναι το εχο προϊόν **72**.



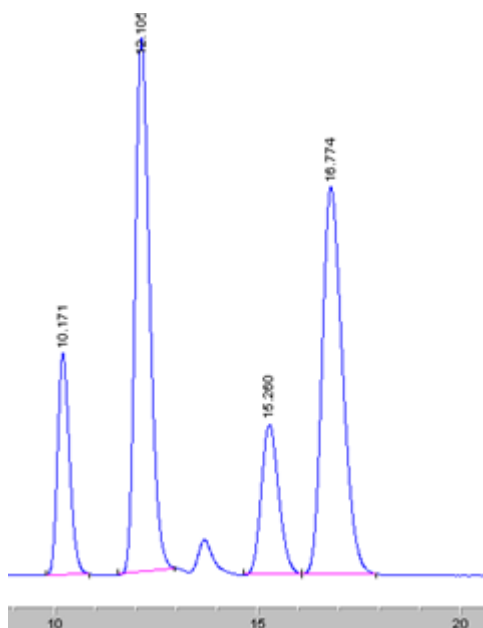
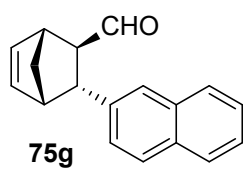
Σχήμα 6.7 Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder

Στη συνέχεια, ακολούθησε ο διαχωρισμός των προϊόντων με σκοπό τον καθορισμό της εναντιοεκλεκτικότητας της μεθόδου. Τα προϊόντα που διαχωρίστηκαν εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2). Τέλος, παρουσιάζεται ένα παράδειγμα χρωματογραφήματος της ένωσης **75g** (Σχήμα 6.8). Το πρώτο χρωματογράφημα ανήκει στο ρακεμικό προϊόν της αντίδρασης. Όπως φαίνεται, εμφανίζονται τέσσερις κορυφές που ανήκουν στα δύο διαστερομερή (*exo* και *endo*), οι οποίες ανά δύο είναι εναντιομερή. Οι κορυφές στα 10.17 και 15.26 λεπτά αντιστοιχούν στα δύο εναντιομερή του *endo* διαστερομερούς και οι άλλες δύο κορυφές (12.11 και 16.77 λεπτά) αντιστοιχούν στα δύο εναντιομερή του *exo* διαστερομερούς. Περνώντας στο δεύτερο χρωματογράφημα που ανήκει στο χειρόμορφο προϊόν, παρατηρούμε την μεγάλη αλλαγή στην σχέση μεταξύ των δύο διαστερομερών, όπου το κύριο προϊόν είναι το *exo*, αλλά και την εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα που δίνει η συγκεκριμένη μεθοδολογία.

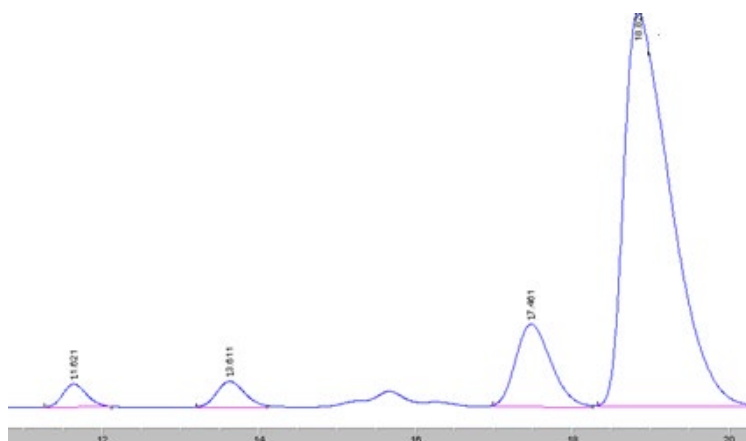


Καταχώρηση	R	Απόδοση (%)	Exo/Endo	ee exo (%)	ee endo (%)
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (75a)	75	83:17	94	72
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ (75b)	81	84:16	92	74
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (75c)	65	87:13	95	84
4	3,4-diCl C ₆ H ₃ (75d)	86	85:15	89	51
5	3,5- diFC ₆ H ₃ (75e)	68	75:25	97	94
6	<i>p</i> - CF ₃ C ₆ H ₄ (75f)	79	86:14	84	58
7	2-Naph (75g)	76	87:13	92	67
8	2-thienyl (75h)	61	84:16	92	61

Πίνακας 2 Αποτελέσματα εισαγωγής ασυμμετρίας στην αντίδραση Diels-Alder όπως καθορίστηκε από το διαχωρισμό με HPLC με τη χρήση χειρόμορφης στήλης



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	10.171	2220	108.7	0.3142	12.605	0.766
2	12.105	6534.3	262.2	0.3967	37.101	0.714
3	15.26	2216.3	73.7	0.461	12.584	0.83
4	16.774	6641.8	190.3	0.5293	37.711	0.719

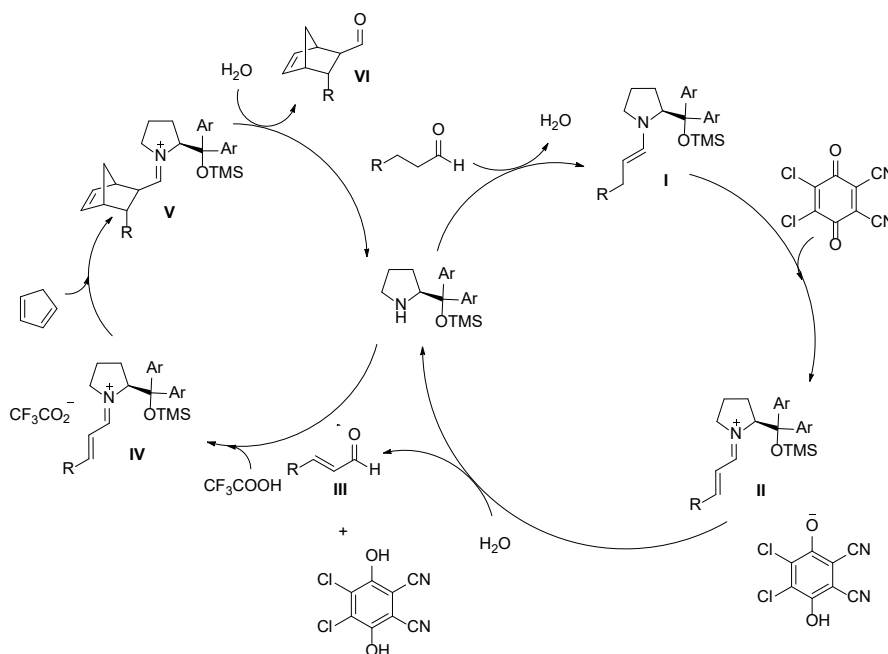


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	11.621	1012.5	48.1	0.3506	2.406	0.842
2	13.611	1374.9	54.6	0.4194	3.267	0.837
3	17.461	5443.8	173.3	0.5235	12.936	0.795
4	18.829	34250.9	827.2	0.6901	81.391	0.438

Σχήμα 6.8 Χρωματογραφήματα HPLC της ένωσης **75g**

6.4 Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης

Ένας πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 6.9). Το πρώτο βήμα είναι η αντίδραση της αλδεΐδης με τον καταλύτη προς τον σχηματισμό της εναμίνης **I**. Το DDQ οξειδώνει την εναμίνη προς το ιόν ιμινίου **II**, το οποίο υδρολύεται στην α,β -ακόρεστη αλδεΐδη **III**. Μετά την προσθήκη του TFA, παρατηρείται αλλαγή αντισταθμιστικού ιόντος, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **IV**, το οποίο αντιδρά με το κυκλοπενταδιένιο για να δώσει το προϊόν αντίδρασης Diels-Alder **V**. Το τελικό βήμα είναι η υδρόλυση της ένωσης **V** που μετατρέπεται στο προϊόν **VI**, ο καταλύτης απελευθερώνεται και μπαίνει στον καινούργιο καταλυτικό κύκλο. Μία επιπρόσθετη σημαντική παρατήρηση είναι το γεγονός πως και στην *Z*-υποκατεστημένη ολεφίνη λαμβάνουμε το ίδιο προϊόν. Αυτό οφείλεται σε μία ταχύτατη *cis/trans* ισομερείωση στις συνθήκες της αντίδρασης.



Σχήμα 6.9 Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΑΛΚΕΝΙΩΝ

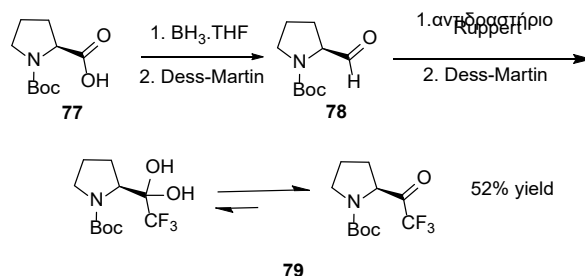
7.1 Εισαγωγή

Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδοστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, παρουσιάστηκε πρόσφατα μία νέα μέθοδος εποξειδωσης. Η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου κατάφερε με χρήση μιας μικρής οργανικής ένωσης, της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης (**39**) παρουσία H_2O_2 , να εποξειδώσει μια σειρά από ολεφίνες.⁴⁸ Στόχος της παρούσας διατριβής είναι η εύρεση νέων χειρόμορφων οργανοκαταλυτών για την ασύμμετρη αντίδραση οξειδωσης ολεφινών.

7.2 Σύνθεση και μελέτη τριφθορομεθυλοκετονών βασισμένων στο σκελετό της προλίνης

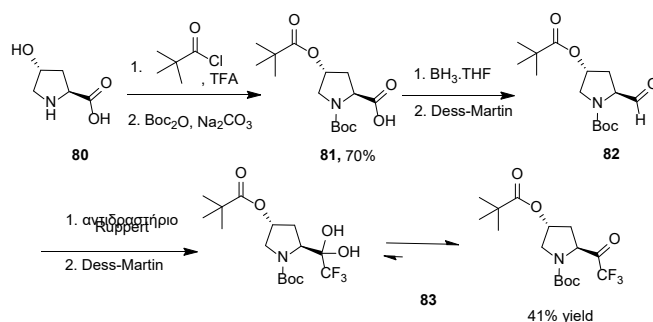
Βασικός μας στόχος ήταν η εύρεση καταλυτών για την ασύμμετρη εποξειδωση των αλκενίων. Για αυτό το λόγο, δοκιμάσαμε τη σύνθεση οργανοκαταλυτών βασισμένων σε αμινοξέα και συγκεκριμένα στο αμινοξύ προλίνη, για να εκμεταλλευτούμε τόσο τα γεωμετρικά και στερεοχημικά χαρακτηριστικά του σκελετού της, όσο και τα ηλεκτρονικά, ανάλογα με την ενεργοποίηση που θα επιφέραμε στον πενταμελή δακτύλιο. Αρχικά, ξεκινήσαμε με τη σύνθεση της ένωσης **79**. Για τη σύνθεσή της, χρησιμοποιήθηκε η Boc-προλίνη **77**, η οποία μετά από αναγωγή με βοράνιο και οξειδωση Dess-Martin έδωσε την αλδεύδη **78**. Στη συνέχεια, εισήχθη και η τριφθορομεθυλο-ομάδα με τη χρήση του αντιδραστήριου Ruppert-Prakash και η ενδιάμεση αλκοόλη οξειδώθηκε για τη σύνθεση του επιθυμητού

προϊόντος **79** (Σχήμα 7.1). Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι όλες οι τριφθορομεθυλοκετόνες βρίσκονται σε ισορροπία με την διόλη τους.



Σχήμα 7.1 Σύνθεση ένωσης **79**

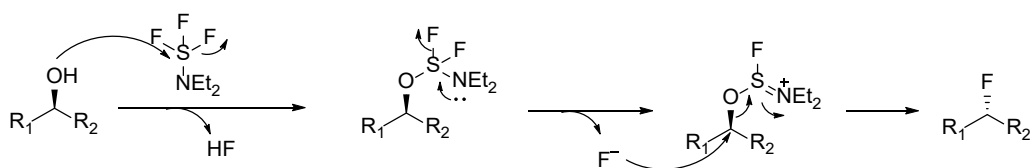
Για τη σύνθεση της ένωσης **83**, ακολουθήθηκε μία πορεία της βιβλιογραφίας.^{134,135} Η *trans*-υδροξυπρολίνη (**80**) προστατεύθηκε με πιβαλόυλο- αλλά και με Boc-ομάδα για τη σύνθεση της ένωσης **81**. Ακολούθησαν πάλι αντιδράσεις αναγωγής με βοράνιο και οξείδωση Dess-Martin και η αλδεύδη **82** αντέδρασε με το αντιδραστήριο Ruppert-Prakash για την παραλαβή της ένωσης **83** υπό μορφή διόλης (Σχήμα 7.2).



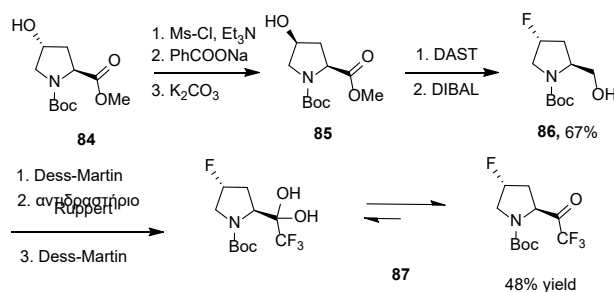
Σχήμα 7.2 Σύνθεση ένωσης **83**

Ξεκινώντας από την ένωση **84**, ενεργοποίηση με μέζυλο χλωρίδιο, για να γίνει καλώς αποχωρούσα ομάδα, η ομάδα του υδροξυλίου και αλλαγή στερεοχημείας με βενζοϊκό νάτριο και υδρόλυση μας έδωσε την ένωση **85**. Η

φθόρο ομάδα προστέθηκε μετά από πυρηνόφιλη προσβολή με τη χρήση του αντιδραστηρίου (διαιθυλαμινο)θειό τριφθοριδίου (DAST) (Σχήμα 7.3), ακολουθούμενη από αναγωγή με DIBAL-H για την παραλαβή της ένωσης **86**. Τέλος, ακολουθήθηκε η ίδια πειραματική πορεία για τη σύνθεση του τελικού καταλύτη **87** (Σχήμα 7.4).

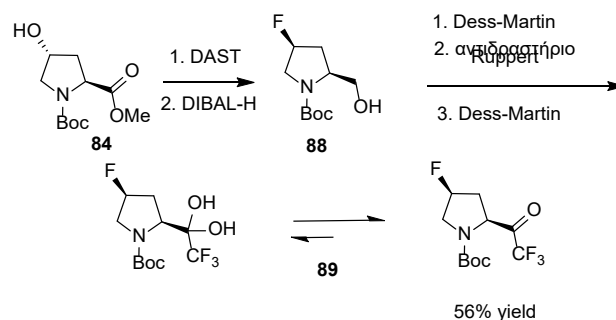


Σχήμα 7.3 Γενικός μηχανισμός εισαγωγής φθορίου με τη χρήση του αντιδραστηρίου DAST



Σχήμα 7.4 Σύνθεση ένωσης **87**

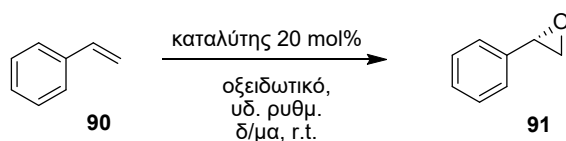
Για την ένωση **89** ακολουθήθηκε η ίδια πειραματική πορεία ξεκινώντας από την ένωση **84**. Μετά από την εισαγωγή του φθορίου με τον ίδιο τρόπο παρασκευάστηκε ο τελικός καταλύτης (Σχήμα 7.5).



Σχήμα 7.5 Σύνθεση ένωσης **89**

7.3 Οξειδωτικές μελέτες

Μετά από τη σύνθεση των καταλυτών, ξεκινήσαμε τις μελέτες γύρω από την εποξειδωση αλκενίων, χρησιμοποιώντας το στυρένιο **90** ως υπόστρωμα (Πίνακας 3). Ξεκινώντας από τις προηγούμενες μας βέλτιστες συνθήκες εποξειδωσης,⁴⁸ χρησιμοποιώντας το H₂O₂ ως οξειδωτικό και ένα ρυθμιστικό διάλυμα με pH = 11, παραλάβαμε το εποξειδίο **91** σε χαμηλή απόδοση και σχεδόν ρακεμικό (Πίνακας 3, καταχώρηση 1). Στη συνέχεια, οι συνθήκες της αντίδρασης διαφοροποιήθηκαν και βασίστηκαν στη βιβλιογραφία, χρησιμοποιώντας οζόνη ως οξειδωτικό και υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα σε pH = 8,5.^{40,43} Με αυτές τις συνθήκες, το εποξειδίο του στυρενίου **91** παραλήφθηκε σε εξαιρετικές αποδόσεις και λίγο υψηλότερο ee (Πίνακας 3, καταχώρηση 2). Τέλος, με τη χρήση και των υπολοίπων καταλυτών, δεν παρατηρήθηκε κάποιο διαφορετικό αποτέλεσμα (Πίνακας 3, καταχωρήσεις 3-5).

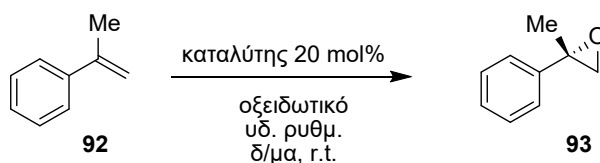


Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Buffer (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>er</i> (S:R) ^[β]
1	79	H ₂ O ₂	11.0	18	49.8:50.2
2	79	Οξόνη	8.5	100	49.1:50.9
3	83	Οξόνη	8.5	100	48.7:51.3
4	87	Οξόνη	8.5	30	50.2:49.5
5	89	Οξόνη	8.5	54	54.8:45.2

[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη (AD-H)¹³⁶

Πίνακας 3 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του στυρενίου **90**

Έχοντας στα χέρια μας αυτά τα αποτελέσματα, ελέγξαμε τους καταλύτες και σε άλλα υποστρώματα ολεφινών με διαφορετικούς υποκαταστάτες, όπως το α-μεθυλο-στυρένιο (**92**, 1,1-διυποκατεστημένο αλκένιο) (Πίνακας 3). Οι καταλύτες **79**, **83** και **89** έδωσαν το προϊόν **93** σε παρόμοιες αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες (Πίνακας 4, καταχωρήσεις 1, 2, 4), ενώ με τον καταλύτη **87** η απόδοση αυξήθηκε (Πίνακας 4, καταχώρηση 3).

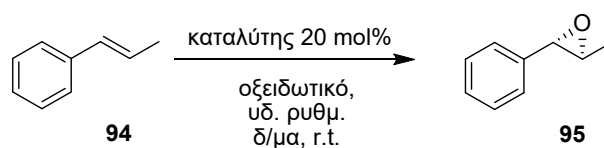


Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Buffer (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>er</i> (S:R) ^[β]
1	79	Οξόνη	8.5	27	53.0:47.0
2	83	Οξόνη	8.5	33	53.4:46.6
3 ^[γ]	87	Οξόνη	8.5	55	45.5:54.5
4 ^[γ]	89	Οξόνη	8.5	26	53.1:46.9

[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη (OD-H)¹³⁷. [γ] Χρόνος αντίδρασης 3 h.

Πίνακας 4 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του α-μεθυλοστυρενίου **92**

Στη συνέχεια, δοκιμάσαμε ένα εσωτερικό αλκένιο το *trans*-β-μεθυλοστυρένιο (**94**) για την αντίδραση εποξειδωσης (Πίνακας 5). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα ήταν πιο ελπιδοφόρα. Με τη χρήση του καταλύτη **79**, το εποξείδιο **95** σχηματίστηκε σε 27% απόδοση και 17% *ee* (Πίνακας 5, καταχώρηση 1). Ο καταλύτης **83**, με την *trans* υποκατάσταση στον πενταμελή δακτύλιο της προλίνης έδωσε καλές αποδόσεις και παρόμοια εναντιοεκλεκτικότητα με τον καταλύτη **79** (Πίνακας 5, καταχώρηση 2). Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι καταλύτες με την φθόρο-ομάδα στον δακτύλιο, η εναντιοεκλεκτικότητα αυξήθηκε σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, ο καταλύτης **87** έδωσε το επιθυμητό προϊόν (**95**) σε καλή απόδοση και 31% *ee* (Πίνακας 5, καταχώρηση 3). Όταν η φθόρο-ομάδα έχει την *cis* διαμόρφωση, το εποξείδιο σχηματίζεται σε εξαιρετική απόδοση και 36% *ee* (Πίνακας 5, καταχώρηση 4).

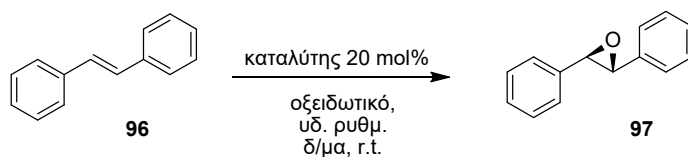


Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Buffer (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>er</i> (<i>R,R:S,S</i>) ^[β]
1	79	Οξόνη	8.5	27	41.6:58.4
2	83	Οξόνη	8.5	33	41.5:58.5
3	87	Οξόνη	8.5	55	65.6:34.4
4	89	Οξόνη	8.5	82	32.2:67.8

[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη (AD-H)¹³⁸

Πίνακας 5 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξείδωση του *trans*-β-μεθυλο-στυρενίου **94**

Στη συνέχεια, δοκιμάσαμε το *trans* στυλβένιο **96** σαν υπόστρωμα για την αντίδραση (Πίνακας 6). Δυστυχώς, τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, κυρίως λόγω της δυσδιαλυτότητας του υποστρώματος. Μόνο ο καταλύτης **83** έδωσε το εποξείδιο **97** σε χαμηλή απόδοση και *ee* (Πίνακας 6, καταχώρηση 2).

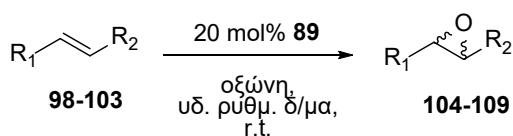




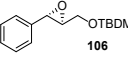

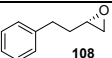
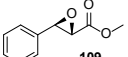
Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Buffer (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>er</i> (S,S:R,R) ^[β]
1	79	Οξόνη	8.5	0	-
2	83	Οξόνη	8.5	28	44.8:55.2
3	87	Οξόνη	8.5	0	-
4	89	Οξόνη	8.5	0	-

[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη (OD-H)¹³⁹

Πίνακας 6 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την ασύμμετρη εποξειδωση του *trans*-στιλβενίου **96**

Με σκοπό να αυξήσουμε τον αριθμό των υποστρωμάτων και να έχουμε μία καλύτερη εικόνα της μεθοδολογίας μας, δοκιμάσαμε τον καλύτερό μας καταλύτη (**89**) με διάφορους διπλούς δεσμούς (Πίνακας 7). *para*-Υποκατεστημένα στυρένια (**98** και **99**) αντέδρασαν όπως το στυρένιο, οδηγώντας στα αντίστοιχα εποξειδία **104** και **105**, σε πολύ καλές αποδόσεις, αλλά σχεδόν ρακεμικά (Πίνακας 7, καταχωρήσεις 1 και 2). Αφού την καλύτερη εναντιοεκλεκτικότητα την έδωσαν τα *trans*-διυποκατεστημένα αλκένια, χρησιμοποιήσαμε την ένωση **100**, η οποία έδωσε το επιθυμητό εποξείδιο **106** σε υψηλές αποδόσεις, αλλά χαμηλή εναντιοεκλεκτικότητα (Πίνακας 7, καταχώρηση 3). Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν και τα υπόλοιπα υποστρώματα (Πίνακας 7, καταχωρήσεις 4-6).



Καταχώρηση	Υπόστρωμα	Οξειδωτικό	Buffer (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	er (S:R) ^[β]
1		Οξόνη	8.5	95	52.0-48.0
2		Οξόνη	8.5	85	48.2-51.8
3		Οξόνη	8.5	92	57.1-42.9
4		Οξόνη	8.5	97	43.7-56.3
5		Οξόνη	8.5	87	48.9-51.1
6		Οξόνη	8.5	90	58.7-41.3

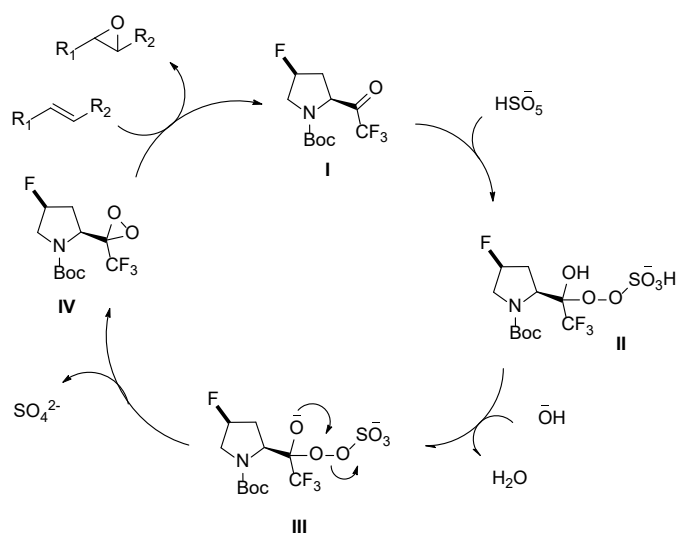
[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα μελετήθηκε με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη

Πίνακας 7 Αποτελέσματα ασύμμετρης εποξειδωσης χρησιμοποιώντας τον καταλύτη **89**

7.4 Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης

Εξαιτίας της ομοιότητας στις συνθήκες της αντίδρασης, αλλά και στην ύπαρξη ενεργοποιημένων κετονών στον σκελετό του καταλύτη, ο μηχανισμός που προτείνουμε βρίσκεται σε συμφωνία με την γνώση της βιβλιογραφίας (Σχήμα 7.6). Η οξόνη δρα ως πυρηνόφιλο στο ενεργοποιημένο καρβονύλιο της κετόνης, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **II**. Κλείσιμο του δακτυλίου οδηγεί στο διοξιράνιο **IV**, το οποίο είναι το ενεργό οξειδωτικό, παράγοντας το εποξείδιο και ελευθερώνοντας τον καταλύτη πίσω στον καταλυτικό κύκλο. Είναι πολύ σημαντικό να σημειωθεί ότι ο

καταλύτης **89**, που έδωσε την υψηλότερη εναντιοεκλεκτικότητα στην οξείδωση του *trans*- β -μεθυλο-στυρενίου **94** έχει μία διαφορετική διαμόρφωση από τους άλλους καταλύτες. Υποθέτουμε ότι υπάρχει ένας διαμοριακός δεσμός υδρογόνου με το άτομο φθορίου, που σχηματίζεται εξαιτίας της *cis*-διαμόρφωσης της κετόνης και της ομάδας φθορίου στην C γ διαμόρφωση του πενταμελή δακτυλίου, λόγω του διπλώματος του δακτυλίου. Αυτό θα μπορούσε να είναι το έναυσμα μίας διαφορετικής μελέτης.



Σχήμα 7.6 Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

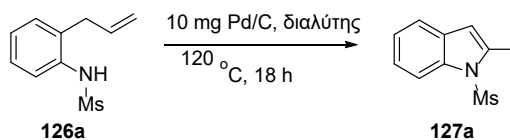
ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΙΝΔΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΒΕΝΖΟΦΟΥΡΑΝΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ Pd/C

8.1 Εισαγωγή

Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η ολοκλήρωση της ερευνητικής εργασίας που είχε ξεκινήσει στην ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου γύρω από τη σύνθεση παραγώγων ινδολίων και βενζοφουρανίων με τη χρήση Pd/C. Συντέθηκαν νέα υποστρώματα και έγινε μελέτη της ανακυκλωσιμότητας του καταλύτη και βιωσιμότητας της μεθόδου.

8.2 Σύνθεση των υποστρωμάτων

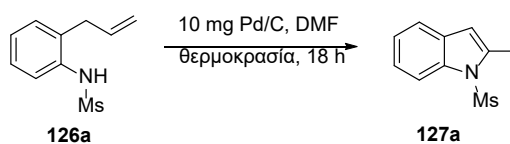
Η συγκεκριμένη ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε στο μεγαλύτερο μέρος από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια Ανατολή Σαββίδου. Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσής της πραγματοποίησε την μελέτη εύρεσης των βέλτιστων συνθηκών της συγκεκριμένης αντίδρασης, αλλά και την εφαρμογή της μεθοδολογίας σε πλήθος υποκατεστημένων αλλυλο-ανιλινών και αλλυλο-φαινολών. Η μελέτη ξεκίνησε με την εύρεση του κατάλληλου διαλύτη, από όπου επιλέχθηκε το διμεθυλοφορμαμίδιο (Πίνακας 13, καταχώρηση 5).



Καταχώρηση	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	Τολουόλιο	33
2	DMSO	45
3	ο-Ξυλόλιο	60
4	Βενζόλιο	50
5	DMF	66

Πίνακας 13 Εύρεση κατάλληλου διαλύτη για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου

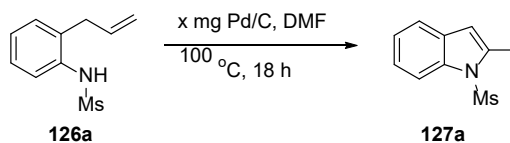
Ακολούθησε μελέτη της θερμοκρασίας της αντίδρασης, η οποία βρέθηκε στους 100 °C (Πίνακας 14, καταχώρηση 2).



Καταχώρηση	Θερμοκρασία (°C)	Απόδοση (%)
1	80	40
2	100	75
3	120	66
4	150	60

Πίνακας 14 Εύρεση κατάλληλης θερμοκρασίας για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου

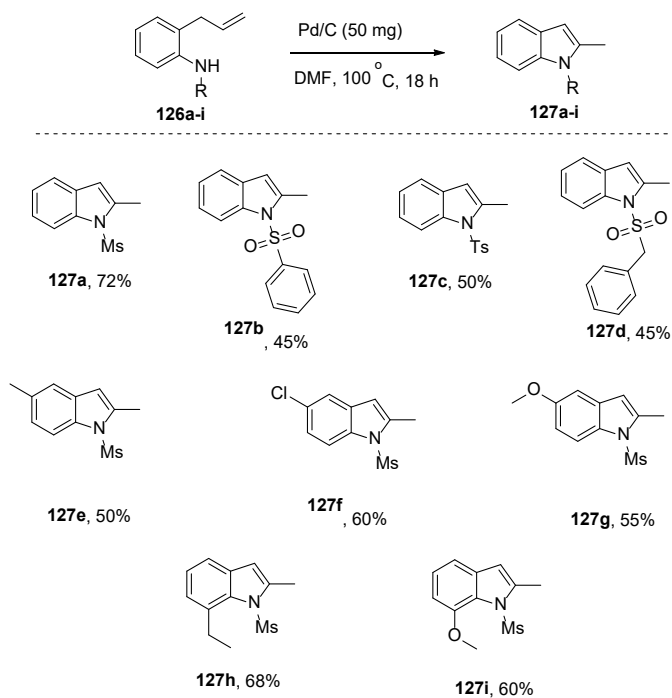
Τέλος, έγιναν δοκιμές ως προς την ποσότητα του καταλύτη, με την ιδανική ποσότητα να είναι τα 50 mg Pd/C (Πίνακας 15, καταχώρηση 1).



Καταχώρηση	Pd/C (mg)	Απόδοση (%)
1	50	75
2	100	75
3	25	60
4	-	3

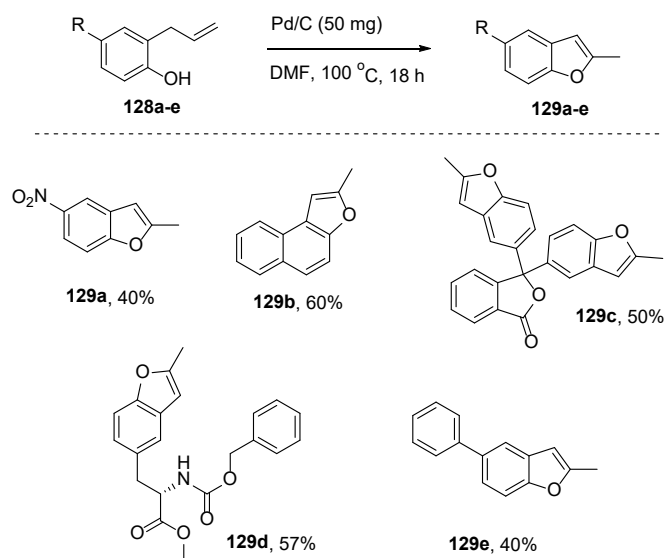
Πίνακας 15 Εύρεση κατάλληλης ποσότητας καταλύτη για τη σύνθεση ινδολίων με τη χρήση Pd/C από τη μετ. φοιτήτρια Α. Σαββίδου

Στη συνέχεια, η μεταπτυχιακή φοιτήτρια Ανατολή Σαββίδου προχώρησε στη σύνθεση ποικίλων υποκατεστημένων ινδολίων (Σχήμα 8.1) και υποκατεστημένων βενζοφουρανίων (Σχήμα 8.2).



Σχήμα 8.1 Σύνθεση πρωταρχικών υποκατεστημένων ινδολίων

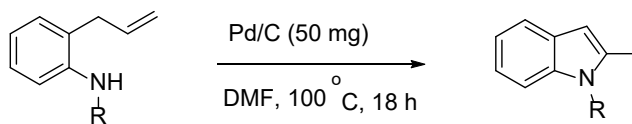
Από την παραπάνω μελέτη συμπεράναμε ότι ποικίλες σουλφόνυλο προστατευτικές ομάδες δίνουν αρκετά καλές αποδόσεις (**127a-d**). Επιπλέον, καλά αποτελέσματα δίνουν τόσο οι *όρθο*- όσο και οι *πάρα*-υποκατεστημένες αλλυλο-ανιλίνες (**127e-i**).



Σχήμα 8.2 Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων

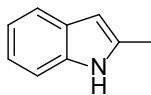
Από το παραπάνω σχήμα βλέπουμε ότι η συγκεκριμένη μεθοδολογία δουλεύει καλά και σε αλλυλο-φαινόλες. Η *παρα*-νίτρο αλλυλο-φαινόλη έδωσε το προϊόν **129a** σε καλή απόδοση, ενώ *άρυλο*-υποκατεστημένες φαινόλες δίνουν τα αντίστοιχα προϊόντα (**129b**, **129e**) σε επίσης καλές αποδόσεις. Επιπλέον, ανάλογα της φαινολοφθαλεΐνης και του αμινοξέος τυροσίνη έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα (**129c**, **129d**) σε αρκετά καλές αποδόσεις.

Χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης που είχε βρει η μεταπτυχιακή φοιτήτρια Ανατολή Σαββίδου, δοκιμάσαμε δύο διαφορετικές σουλφονυλο-προστατευτικές ομάδες στο άζωτο της ανιλίνης (Σχήμα 8.3).

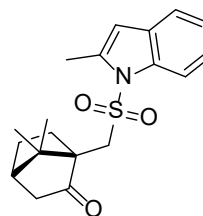


130, R:SO₂CF₃, 0.30 mmol

131, R: καμφοροσουλφονικός εστέρας, 0.30 mmol



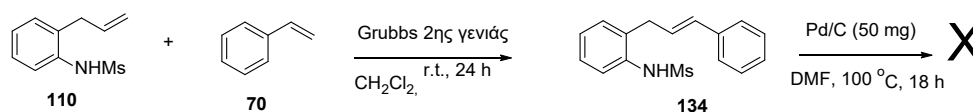
132, 42%



133, 60%

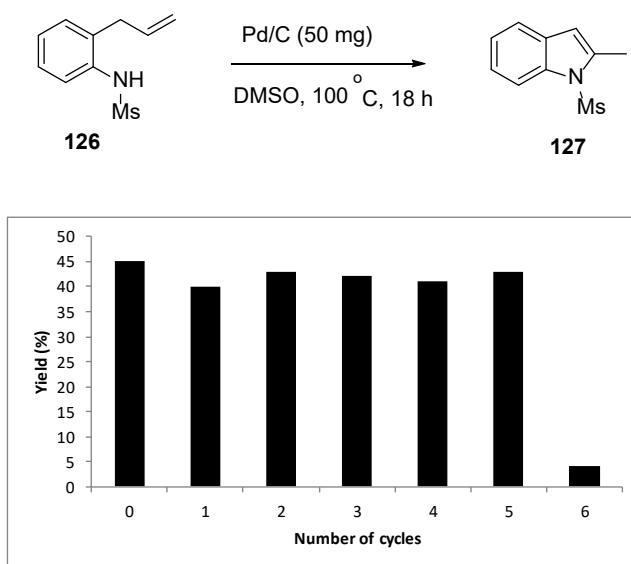
Σχήμα 8.3 Σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων

Η χειρόμορφη καμφορο-σουλφονική ομάδα έδωσε το επιθυμητό προϊόν (**133** Σχήμα 8.3) σε απόδοση 60%. Όταν χρησιμοποιήσαμε την τριφθομοεθυλο-σουλφόνυλο προστατευτική ομάδα, παρατηρήσαμε ότι η προστατευτική ομάδα απομακρυνόταν στις συνθήκες της αντίδρασης και λάβαμε το απροστάτευτο ινδόλιο **132** σε καλή απόδοση. Εδώ, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αποπροστασία λαμβάνει χώρα μετά την κυκλοποίηση, αφού η χρήση απροστάτευτης *ορθο*-άλλυλο ανιλίνης δεν οδηγεί στο προϊόν **132**. Επόμενο στόχο, αποτέλεσε η σύνθεση άλλυλο ανιλινών με υποκατεστημένους διπλούς δεσμούς. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, δυστυχώς, δεν καταφέραμε να λάβουμε κυκλοποιημένο προϊόν (Σχήμα 8.4).



Σχήμα 8.4 Ανεπιτυχής σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων

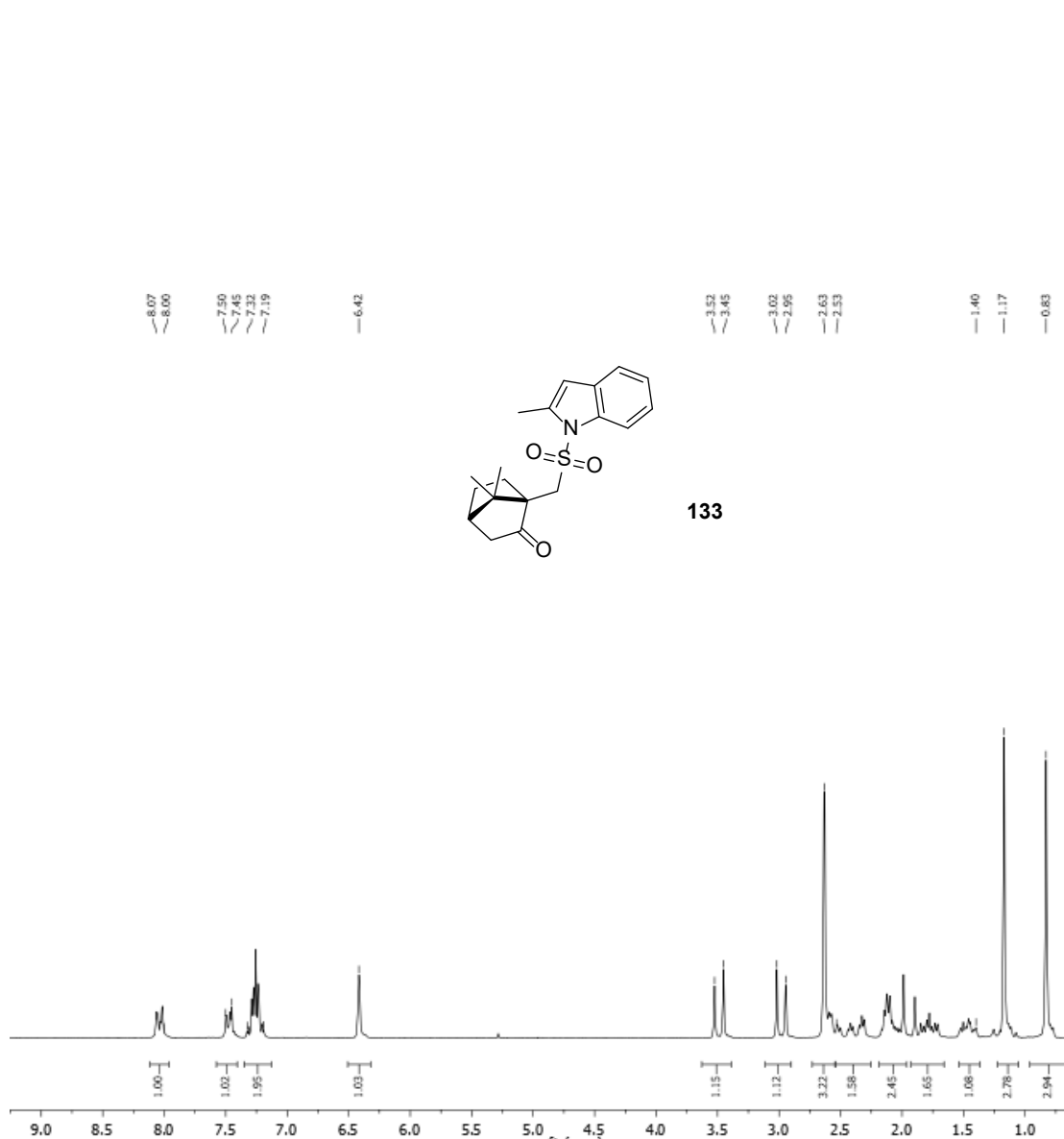
Με στόχο την καλύτερη δυνατή κατανόηση της μεθοδολογίας μας, προσπαθήσαμε να εξετάσουμε την ανακυκλωσιμότητα του καταλύτη (Σχήμα 8.5). Δοκιμάσαμε να την μελετήσουμε στην κυκλοποίηση της ένωσης **126** προς την **127** σε διαλύτη DMSO. Προς μεγάλη μας ευχαρίστηση, ο καταλύτης ολοκλήρωσε πέντε καταλυτικούς κύκλους με απόδοση περίπου 40% του επιθυμητού προϊόντος **127** σε κάθε κύκλο, πριν την απενεργοποίησή του στον έκτο κύκλο που έδωσε 4% προϊόντος **127**. Όλα αυτά τα αποτελέσματα είναι πολύ σημαντικά, καθώς δείχνουν ότι ο καταλύτης μπορεί να ανακυκλωθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί, δίνοντας με αυτόν τον τρόπο σημαντικές βιώσιμες ιδιότητες στην μεθοδολογία μας.

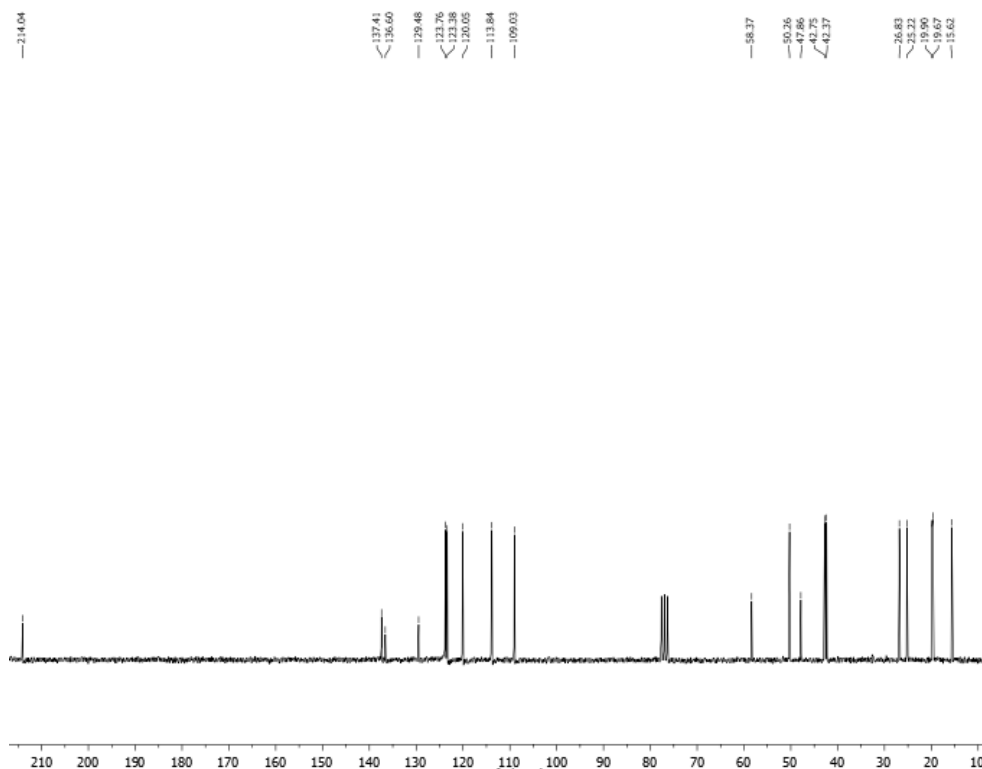


Σχήμα 8.5 Ανακύκλωση του καταλύτη για τη σύνθεση της ένωσης **127** σε DMSO

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **133** (Σχήμα 8.6). Αρχικά στο φάσμα ^1H NMR στα 8.15-7.19 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια του ινδολικού δακτυλίου. Η χαρακτηριστική κορυφή των ινδολίων (αρωματικό πρωτόνιο στην 3-θέση) συντονίζεται στα 6.42 ppm ως μία απλή. Ακολουθώντας, στα 3.49 και 2.98 ppm συντονίζονται τα δύο διαστερεοτοπικά πρωτόνια του μεθυλενίου δίπλα στο άτομο θείου. Το μεθύλιο του ινδολικού δακτυλίου συντονίζεται

στα 2.63 ppm, ενώ από τα 2.55-0.83 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια του δακτυλίου της καμφοράς. Ακολούθως, στο φάσμα ^{13}C NMR στα 214.0 συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας ενώ από τα 137.4-109.0 ppm συντονίζονται οι αρωματικοί του ινδολικού δακτυλίου. Τέλος, οι υπόλοιπες κορυφές αντιστοιχούν στους αλειφατικούς άνθρακες.



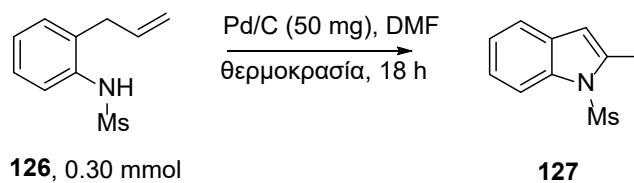


Σχήμα 8.6 Φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **133**

8.3 Μηχανιστικές μελέτες

Για να καταλάβουμε καλύτερα τον μηχανισμό της αντίδρασης και να αποκλείσουμε πιθανά ριζικά μονοπάτια, έγιναν πειράματα με παγίδες ριζών και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν εμπλέκεται κάποιος ριζικός μηχανισμός (Πίνακας 16, καταχωρήσεις 1 και 2). Επιπλέον, η αντίδραση παρουσιάζει τις ίδιες αποδόσεις, τόσο στον αέρα όσο και σε αδρανή ατμόσφαιρα (Πίνακας 16, καταχωρήσεις 3 και 4). Συνεπώς, το οξυγόνο δεν λαμβάνει μέρος στον μηχανισμό της αντίδρασης. Αυτή είναι μία σημαντική διαφορά συγκριτικά με παραδείγματα της βιβλιογραφίας, όπου για διαφορετικό μετασχηματισμό προτείνεται ότι το οξυγόνο είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του Pd/C.¹⁴⁰ Ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα είναι ότι υπό ακτινοβολήση (απλές οικιακές λάμπες φθορισμού ή blue LED), η απόδοση έπεσε δραματικά. Από αυτό το

γεγονός συμπεράναμε ότι υπάρχει μία θερμική και όχι φωτοχημική αντίδραση (Πίνακας 16, καταχώρηση 5).

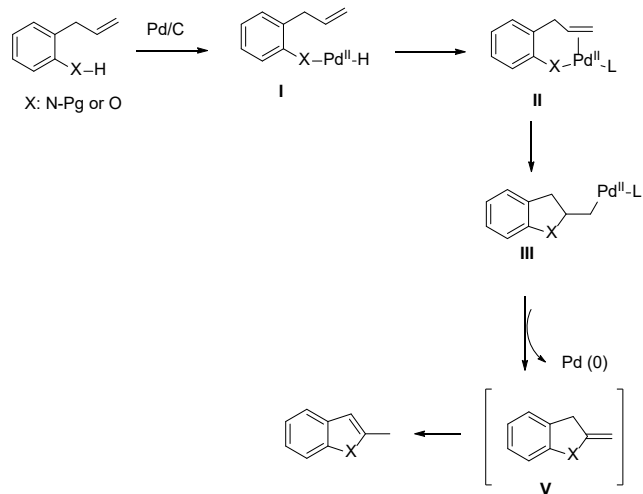


Καταχώρηση	Θερμοκρασία/Συνθήκες (°C)	Πρόσθετα (1 eq.)	Απόδοση (%) ^[α]
1	100	TEMPO	49
2	100	BHT	52
3 ^[β]	100	-	75
4 ^[γ]	100	-	75
5	hv	-	2

[α] Η απόδοση βρέθηκε από ¹H-NMR. [β] Υπό ατμόσφαιρα αργού. [γ] Υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου

Πίνακας 16 Μηχανιστικές μελέτες της αντίδρασης

Βασιζόμενοι στα παραπάνω αποτελέσματα ένας πιθανός μηχανισμός προτείνεται στο Σχήμα 8.7. Αρχικά, το Pd/C παίρνει μέρος σε μία οξειδωτική προσθήκη με το δεσμό X-H του υποστρώματος. Στο δεύτερο βήμα, ο διπλός δεσμός συναρμόζεται και παρεμβάλλεται στο Pd, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **III**, το οποίο μετά από απόσπαση β-υδρογόνου παράγει το ενδιάμεσο **V**. Αυθόρμητη ισομερίωση-αρωματοποίηση στο τελευταίο δίνει το επιθυμητό προϊόν.⁶⁵

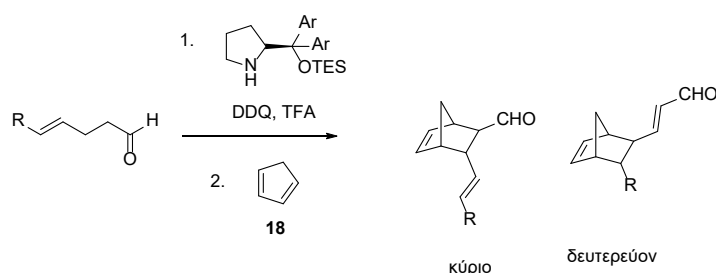


Σχήμα 8.7 Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοποίησης ινδολίων και βενζοφουρανίων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

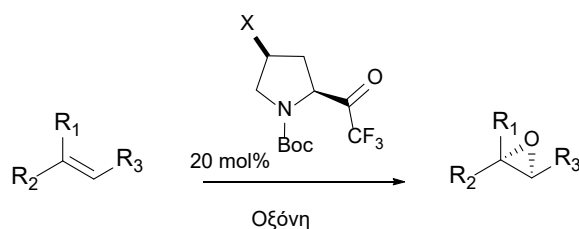
Συμπερασματικά, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας επιτεύχθηκε η ανάπτυξη διαφόρων οργανοκαταλυτικών μεθοδολογιών και μετασχηματισμών φιλικών προς το περιβάλλον. Αρχικά, μελετήθηκε με επιτυχία η ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder και ο διαχωρισμός των προϊόντων με HPLC χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στήλη (Σχήμα 10.1).



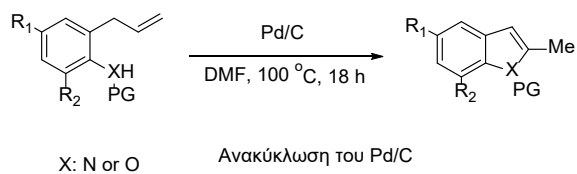
Ανάλυση προϊόντων με HPLC με τη χρήση χειρόμορφης στήλης

Σχήμα 10.1 Μελέτη ασύμμετρης αντίδρασης Diels-Alder

Στη συνέχεια, επιτεύχθηκε η σύνθεση ποικίλων οργανοκαταλυτών για την μελέτη της ασύμμετρης εποξειδωσης των αλκενίων με μικρή επιτυχία. (Σχήμα 10.2).



Ακολούθως, ολοκληρώθηκε η μελέτη ως προς την σύνθεση παραγώγων ινδολίων και βενζοφουρανίων με τη χρήση Pd/C και έγιναν σημαντικές μελέτες ως προς την ανακύκλωση του καταλύτη (Σχήμα 10.3).



Σχήμα 10.3 Μελέτη σύνθεσης βενζοφουρανίων και ινδολίων με καταλύτη Pd/C

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

11.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν των εταιρειών Sigma-Aldrich, Merck, Fluka και Alfa Aesar. Για τη ξήρανση των διαλυτών όπου κρίθηκε απαραίτητο, χρησιμοποιήθηκαν μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4A και η συμπύκνωση των διαλυτών έγινε υπό ελαττωμένη πίεση.

Όργανα και διατάξεις

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού των ενώσεων (NMR ^1H , ^{13}C , ^{19}F) ελήφθησαν σε όργανο Varian Mercury 200 MHz, ενώ οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν CDCl_3 και CD_3OD . Οι χημικές μετατοπίσεις στα φάσματα NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων είναι η εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης J σε Hz και ταυτοποίηση κορυφών.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματόμετρο Thermo Finnigan Surveyor MSQ Plus όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε με την τεχνική του ηλεκτροψεκασμού (ESI).

Τα σημεία τήξης μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και παρατίθενται χωρίς διόρθωση.

Για τον προσδιορισμό της εναντιομερικής περιόσσειας, χρησιμοποιήθηκε τεχνική υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC). Οι διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν σε συσκευή Agilent 1100 Series με DAD ανιχνευτή UV και οι εντάσεις των κορυφών μετρήθηκαν στην περιοχή UV μεταξύ 206 και

280 nm. Χρησιμοποιήθηκαν στήλες χρωματογραφίας Chiralpak AD-H (250x 4.6 mm ID), OD-H και AS-H. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εξάνιο και ισοπροπανόλη καθαρότητας HPLC.

Οι γωνίες στροφής μετρήθηκαν σε πολωσίμετρο τύπου Perkin Elmer 343.

Τα φάσματα μάζας υψηλής ανάλυσης λήφθηκαν σε όργανο HRMS και στην παρένθεση παραθέεται η ακριβής τιμή.

Χρωματογραφία στήλης

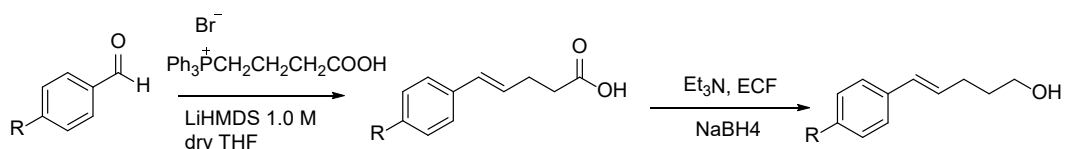
Ο καθαρισμός των προϊόντων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε είτε με εφαρμογή αέρα (flash column chromatography), είτε με την επίδραση της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις βαρυτικές στήλες χρησιμοποιήθηκε silica gel (70-230 mesh) της εταιρείας Merck.

Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας

Η εξέλιξη των αντιδράσεων και η καθαρότητα των ενώσεων που συντέθηκαν ελέχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη F₂₅₄ (Merck Art 5714). Για την εμφάνιση των χρωματογραφημάτων χρησιμοποιήθηκαν διάλυμα νινυδρίνης 0.5% σε αιθανόλη, διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη, διάλυμα ανισαλδεΰδης σε αιθανόλη και λυχνία UV ($\lambda = \text{nm}$).

11.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης ακόρεστων αλκοολών για την οργανοκαταλυτική ασύμμετρη Diels-Alder αντίδραση

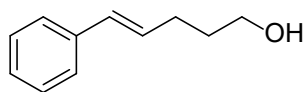
Γενική μέθοδος για τη σύνθεση των (*E*)-αλκενίων



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη υπό ατμόσφαιρα αργού, ζυγίζουμε (3-καρβοξυπροπυλο)τριφαινυλοφωσφονικό βρωμίδιο (1.28 g, 3.00 mmol) σε ξηρό THF (3 mL), και ακολουθήσε προσθήκη από λίθιο δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμίδιο 1.0 M σε THF (5.8 mL, 5.80 mmol) στους 0 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 30 min υπό ανάδευση. Βενζαλδεύδη (255 mg, 2.40 mmol) διαλύθηκε σε ξηρό THF (1 mL) και προστέθηκε στο μίγμα και αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστέθηκε υδ. NaOH 1N (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL). Η υδατική στοιβάδα παραλήφθηκε και οξινίστηκε με HCl 1M (μέχρι pH=1) και εκχυλίστηκε με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράνθηκαν με Na_2SO_4 , φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το καρβοξυλικό οξύ χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Το καρβοξυλικό οξύ διαλύθηκε σε THF (5.5 mL), προστέθηκε τριαιθυλαμίνη (0.40 mL, 3.12 mmol) στους -10 °C, το οποίο ακολουθήθηκε από την στάγδην προσθήκη αίθυλο χλωροφορμικού εστέρα (0.30 mL, 3.12 mmol). Βορυδρίδιο του νατρίου (274 mg, 7.20 mmol) διαλύθηκε σε νερό (1.6 mL) και προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης στάγδην στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h στους 0 °C και άλλη 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, συμπυκνώθηκε υπό κενό, διαλύθηκε σε οξικό αιθυλεστέρα (20 mL) και οξινίστηκε με κιτρικό οξύ (μέχρι pH=5). Η οργανική στοιβάδα εκπλύθηκε με NaHCO_3 (2 x 10 mL), ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , φιλτραρίστηκε και η τελική αλκοόλη απομονώθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης.

(E)-5-Φαινυλοπεντ-4-εν-1-όλη (62)¹⁴¹



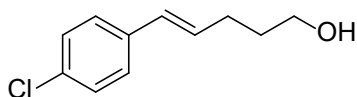
Υποκίτρινο λάδι. 45%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.4$.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.13 (5H, m, ArH), 6.43 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, =CH), 6.23 (1H, dt, $J = 15.9, 6.8$ Hz, =CH), 3.70 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, OCH₂), 2.30 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 1.84-1.67 (3H, m, OH και 1 x CH₂).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.6, 130.3, 130.0, 128.5, 126.9, 125.9, 62.4, 32.2, 29.3.

MS (ESI) m/z: 163 [M+H]⁺.

(E)-5-(4-Χλωροφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (63)¹⁴²



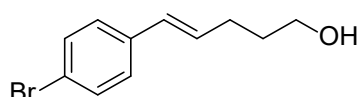
Υποκίτρινο λάδι. 42%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.3$.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.24-7.10 (4H, m, ArH), 6.35 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, =CH), 6.19 (1H, dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, =CH), 3.69 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH₂), 2.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH₂), 1.91 (1H, br s, OH), 1.74 (2H, quint, $J = 7.0$ Hz, CH₂).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 136.1, 132.4, 130.8, 129.1, 128.6, 127.1, 62.2, 32.1, 29.3.

MS (ESI) m/z: 197 [M+H]⁺.

(E)-5-(4-Βρωμοφαινυλο)πεντ-4-εν-1-όλη (64)²⁴



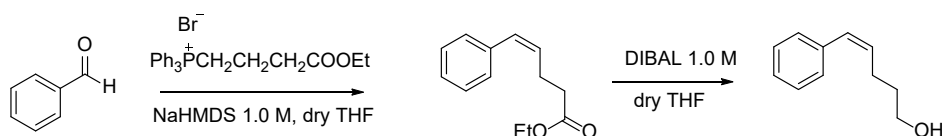
Κίτρινο λάδι. 30%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.35$.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.36 (2H, m, ArH), 7.22-7.15 (2H, m, ArH), 6.35 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, =CH), 6.21 (1H, dt, $J = 16.0, 6.8$ Hz, =CH), 3.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, OCH₂), 2.30 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 1.74 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH₂).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 136.5, 131.5, 130.9, 129.2, 127.4, 120.5, 62.3, 32.1, 29.2.

MS (ESI) m/z: 241 [M+H]⁺

Γενική μέθοδος για τη σύνθεση των (Z)-αλκενίων

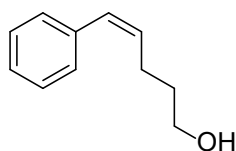


Σε ξηρή σφαιρική φιάλη υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκαν [3-(αιθοξυκαρβονυλο)προπυλο]τριφαινυλοφωσφονικό βρωμίδιο (1.40 g, 3.00 mmol) και ξηρό THF (3 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους 0 °C. Ακολούθησε προσθήκη από νάτριο δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμίδιο 2.0 M σε THF (2.4 mL, 4.80 mmol) στους 0 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 1 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Βενζαλδεΐδη (222 mg, 2.00 mmol) προστέθηκε αργά στους -78 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 18 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια

συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το ακαθάριστο προϊόν διαλύθηκε σε χλωροφόρμιο (15 mL) και κατεργάστηκε με NaOH 1N (15 mL). Οι υδατικές στοιβάδες εκχυλίστηκαν με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράνθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό και το τελικό προϊόν απομονώθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης.

Σε ξηρή σφαιρική φιάλη υπό ατμόσφαιρα αργού, διαλύθηκε ο εστέρας σε ξηρό THF (10 mL), και ακολούθησε προσθήκη από DIBAL 1.0 M διάλυμα σε THF (3.5 mL, 3.50 mmol) στους -78 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h και μετά για 18 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάστηκε με MeOH (4 mL) και υδατικό διάλυμα τριγυκού καλίου-νατρίου 2.0 M (10 mL). Οι υδατικές στοιβάδες εκχυλίστηκαν με EtOAc (10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδ. διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράνθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και η τελική αλκοόλη απομονώθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης.

(Z)-5-Φαινυλοπεντ-4-εν-1-όλη (66)¹⁴³



Υποκίτρινο λάδι. 45%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. R_f = 0.4.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.20 (5H, m, ArH), 6.45 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, =CH), 5.66 (1H, dt, *J* = 11.5, 7.3 Hz, =CH), 3.65 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, OCH₂), 2.44-2.38 (2H, m, CH₂), 1.75-1.67 (2H, m, CH₂), 1.45 (1H, s, OH).

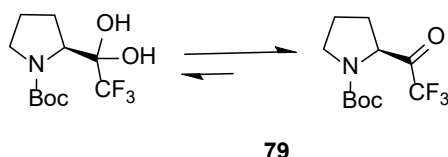
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.5, 132.0, 129.4, 128.7, 128.1, 126.6, 62.4, 32.8, 24.8.

MS (ESI) m/z: 163 [M+H]⁺.

11.3 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης οργανοκαταλυτών για την οξείδωση αλκενίων

Σύνθεση καταλυτών βασισμένων στην προλίνη

tert-Βουτυλο(*S*)-2-(2,2,2-τριφθοροακετυλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (**79**)¹⁴⁴



Σε μία ξηρή σφαιρική φιάλη υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε *Boc-L*-προλίνη **77** (2.10 g, 10.00 mmol) διαλυμένη σε ξηρό THF (10 mL). Διάλυμα βορανίου σε τετραυδροφουράνιο (1.0 M σε THF) (10 mL, 10.00 mmol) προστέθηκε αργά στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 2 h υπό ανάδευση στους 0 °C και μετά όλο το βράδυ σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση κατεργάστηκε με κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl προσεκτικά στους 0 °C, φιλτραρίστηκε και εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό και το επιθυμητό προϊόν απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης.

Το προϊόν διαλύθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ (10 mL). Προστέθηκε αντιδραστήριο Dess-Martin (5.50 g, 13.00 mmol) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 1.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης φιλτραρίστηκε και το διήθημα εκπλύθηκε με Na₂S₂O₄ (10 mL) και εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό για την παραλαβή της αλδεΐδης (**78**).

Η αλδεΐδη **78** διαλύθηκε σε ξηρό THF υπό ατμόσφαιρα αργού. Τριμεθυλο(τριφθορομεθυλο)σιλάνιο (2.0 mL, 13.00 mmol) προστέθηκε αργά στους 0 °C. Ακολούθησε ανάδευση για 10 min και μετά προστέθηκε καταλυτική ποσότητα τετραβουτυλοαμμωνίου φθοριδίου (1.0 M in THF) (0.05 mL, 0.05 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 30 min υπό ανάδευση στους 0 °C και μετά όλο το βράδυ σε θερμοκρασία δωματίου. H₂O (1 mL, 55.00 mmol) και ένυδρο τετραβουτυλοαμμώνιο φθορίδιο (0.26 g, 1.00 mmol) προστέθηκαν στους 0 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 3 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Το ακαθάριστο μίγμα της CF₃-αλκοόλης οξειδώθηκε με αντιδραστήριο Dess-Martin όπως περιγράφηκε παραπάνω. Ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

Άχρωμο λάδι. 52%. Pet.Ether-EtOAc 9:1. R_f = 0.3.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 4.76-4.66 (0.5H, m, 0.5 x NCH), 4.18-4.07 (0.5H, m, 0.5 x NCH), 3.57-3.45 (1.5H, m, 1.5 x NCHH), 3.33-3.21 (0.5H, m, 0.5 x NCHH), 2.33-2.14 (1H, m, 1 x CHH), 2.14-1.89 (2H, m, 2 x CHH), 1.77-1.60 (1H, m, 1 x CHH), 1.46-1.36 (9H, s, 3 x CH₃).

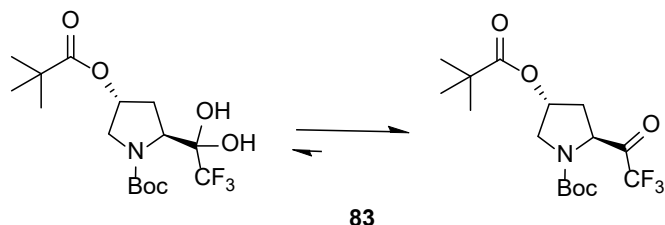
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 190.7 (q, *J* = 34.0 Hz), 190.6 (q, *J* = 33.3 Hz), 158.9, 158.6, 154.0, 152.9, 124.6 (q, *J* = 283.3 Hz), 123.4 (q, *J* = 286.2 Hz), 123.2 (q, *J* = 288.8 Hz), 115.5 (q, *J* = 292.2 Hz), 94.9 (q, *J* = 29.9 Hz), 81.9, 81.4, 80.9, 80.4, 61.3, 60.4, 60.2, 57.4, 47.9, 46.9, 46.5, 46.4, 29.9, 29.6, 28.8, 27.1, 28.2, 28.0, 24.4, 24.0, 23.8, 23.4.

¹⁹F NMR: (188 MHz, CDCl₃) δ: -34.7 (s), -40.3 (s).

[α]²⁵_D = -0.22 (c 1.0, CHCl₃).

MS (ESI) m/z: 266 [M-H]⁻.

***tert*-Βούτυλο (2*S*,4*R*)-4-(πιβαλοϋλοξυ)-2-(2,2,2-τριφθοροακετυλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (83)**



trans-4-Υδροξυ-*L*-προλίνη **80** (2.00 g, 15.00 mmol) διαλύθηκε σε τριφθοροξικό οξύ (TFA) (8.5 mL) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου. Πιβαλόϋλο χλωρίδιο (3.7 mL, 30.00 mmol) προστέθηκε στους 0 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 2 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Προστέθηκε Et₂O (30 mL) στους 0 °C και το προϊόν στερεοποιήθηκε, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό.

Το στερεό διαλύθηκε σε διοξάνη:H₂O (2:1, 30 mL) και υδατικό διάλυμα Na₂CO₃ 1M (15 mL) προστέθηκε στους 0 °C. Μετά από 20 min, προστέθηκε δι-*tert*-βούτυλο ανυδρίτης (3.50 g, 16.00 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για όλο το βράδυ υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε υπό κενό, διαλύθηκε σε EtOAc (10 mL) και εκπλύθηκε με υδ. 10% Na₂CO₃ (3 x 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες οξινίστηκαν με HCl 1M (μέχρι pH=1) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με CHCl₃ (3 x 10 mL). Ακολούθησε ξήρανση με Na₂SO₄, φιλτράρισμα και συμπύκνωση υπό κενό για την παραλαβή του προϊόντος **81**.

Στο ακαθάριστο προϊόν έγινε αναγωγή με βοράνιο όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η παραγόμενη αλκοόλη οξειδώθηκε με αντιδραστήριο Dess-Martin, ακολούθησε αντίδραση με τριμεθυλο(τριφθορομεθυλο)σιλάνιο και τελική Dess-Martin οξείδωση. Ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

Άχρωμο λάδι. 41%. Μορφή διόλυσης. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. R_f = 0.3.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.24-5.14 (1H, m, NCH), 4.34-4.26 (2H, m, OCH και OH), 3.83-3.50 (2H, m, 1 x NCHH και OH), 3.36 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, 1 x NCHH), 2.35-2.12 (2H, m, 2 x CHH), 1.43 (9H, s, 3 x CH₃), 1.13 (9H, s, 3 x CH₃).

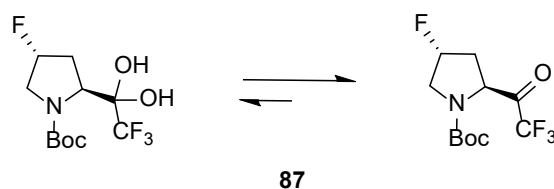
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 178.2, 159.5, 123.4 (q, *J* = 288.6 Hz), 94.8 (q, *J* = 30.2 Hz), 83.0, 72.5, 60.4, 53.7, 38.9, 33.3, 28.4, 27.1.

¹⁹F NMR: (188 MHz, CDCl₃) δ: -35.0 (d, *J* = 24.7 Hz), -40.6 (s).

[α]²⁵_D = -0.29 (c 1.0, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z*: υπολ. για C₁₆H₂₆F₃NNaO₆ [M+Na]⁺ 408.1604; βρέθηκε 408.1600.

***tert*-Βούτυλο (2*S*,4*R*)-4-φθορο-2-(2,2,2-τριφθοροακετυλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (87)**



N-Boc-*trans*-4-υδροξυ-*L*-προλίνη μεθυλεστέρας (**84**) (3.00 g, 12.00 mmol) διαλύθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ (18 mL) και προστέθηκε τριαιθυλαμίνη (2.5 mL, 18.00 mmol) στους 0 °C. Μεθανοσουλφόνυλο χλωρίδιο (1.4 mL, 18.00 mmol) προστέθηκε αργά και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για όλο το βράδυ υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάστηκε με υδ. HCl 1M (10 mL) και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Το μίγμα διαλύθηκε σε DMSO (20 mL) και προστέθηκε βενζοϊκό νάτριο (4.30 g, 30.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για όλο το βράδυ υπό ανάδευση στους 90 °C. Ακολούθησε ψύξη σε πάγο και εκχύλιση με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Ο ακαθάριστος εστέρας διαλύθηκε σε μεθανόλη (40 mL), προστέθηκε K₂CO₃ (1.80 g, 13.00 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 3 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, συμπυκνώθηκε υπό κενό, διαλύθηκε σε H₂O (15 ml) και εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό για την παραλαβή της ένωσης **85**.

N-Boc-*cis*-4-υδροξύ-*L*-προλίνη μεθυλεστέρας (**85**) (1.00 g, 4.10 mmol) χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κατεργασία και διαλύθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ (15 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστέθηκε (δισαιθυλαμινο)θειοτριφθορίδιο (1.2 mL, 9.40 mmol) στους -78 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση σε αυτή τη θερμοκρασία για 30 min και μετά σε θερμοκρασία δωματίου για όλο το βράδυ. Η αντίδραση κατεργάστηκε με H₂O (10 mL) στους 0 °C και εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Το προϊόν διαλύθηκε σε άνυδρο THF (25 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. DIBAL-H 1M (9.4 mL, 9.40 mmol) προστέθηκε στους -78 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση σε αυτή τη θερμοκρασία για 1 h και μετά σε θερμοκρασία δωματίου για όλο το βράδυ. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάστηκε με τρυγικό κάλιο-νάτριο (2.30 g, 8.20 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 min. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του προϊόντος **86**.

Τέλος ακολουθήθηκε το παραπάνω συνθετικό μονοπάτι για την σύνθεση της CF₃-κετόνης, ενώ ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

Άχρωμο λάδι. 48%. Μορφή διόλης. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. R_f = 0.4.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (1H, br s, OH), 5.29 (0.6H, d, *J* = 24.7 Hz, 0.6 x FCH), 5.09-4.84 (1.4H, m, 0.4 x FCH και OH), 4.42-4.34 (1H, m, NCH), 4.11-3.90 (1H, m, NCHH), 3.45 (0.6H, dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 0.6 x NCHH), 3.26 (0.4H, dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 0.4 x NCHH), 2.46-2.20 (2H, m, 2 x CHH), 1.46 (9H, s, 3 x CH₃).

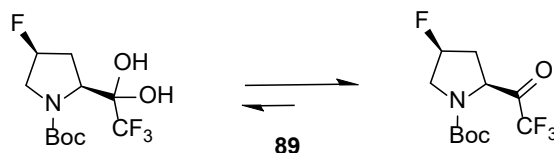
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 160.1, 159.1, 123.0 (q, *J* = 283.9 Hz), 94.5 (q, *J* = 30.3 Hz), 91.1 (d, *J* = 177.0 Hz), 90.7 (d, *J* = 180.0 Hz), 82.9, 81.9, 59.9, 58.9, 54.1 (d, *J* = 22.6 Hz), 53.1 (d, *J* = 22.3 Hz), 37.2 (d, *J* = 23.7 Hz), 34.2 (d, *J* = 24.3 Hz), 28.1, 28.0.

¹⁹F NMR: (188 MHz, CDCl₃) δ: -35.3 (d, *J* = 28.8 Hz), -40.5 (s), -137.0 (m).

[α]_D²⁵ = -53.0 (c 1.0, CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z*: υπολ. για C₁₁H₁₅F₄NNaO₃ [M+Na]⁺ 308.0880; βρέθηκε 308.0876.

***tert*-Βούτυλο (2*S*,4*S*)-4-φθορο-2-(2,2,2-τριφθοροακετυλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (89)**



N-Boc-*trans*-4-υδροξυ-*L*-προλίνη μεθυλεστέρας (**84**) (1.00 g, 4.10 mmol) διαλύθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ (15 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. (Διαιθυλαμινο)

θειοτριφθορίδιο (1.2 mL, 9.40 mmol) προστέθηκε στους -78 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφήθηκε υπό ανάδευση σε αυτή τη θερμοκρασία για 30 min και μετά σε θερμοκρασία δωματίου για όλο το βράδυ. Η αντίδραση κατεργάστηκε με H₂O (10 mL) στους 0 °C και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό.

Το μίγμα διαλύθηκε σε άνυδρο THF υπό ατμόσφαιρα αργού. DIBAL-H 1M (9.4 mL, 9.40 mmol) προστέθηκε στους -78 °C και το μίγμα της αντίδρασης αφήθηκε υπό ανάδευση σε αυτή τη θερμοκρασία για 1 h και μετά σε θερμοκρασία δωματίου για όλο το βράδυ. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάστηκε με τρυγικό κάλιο-νάτριο (2.30 g, 8.20 mmol) σε μεθανόλη (10 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 min. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 x 10 mL) και οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του προϊόντος **88**.

Τέλος ακολουθήθηκε το παραπάνω συνθετικό μονοπάτι για την σύνθεση της CF₃-κετόνης, ενώ ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

Άχρωμο λάδι. 56%. Μίγμα κετόνης-διόλης. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. R_f = 0.4.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.35-5.25 (0.5H, m, 0.5 x FCH), 5.10-5.04 (0.5 H, m, 0.5 x FCH), 4.94-4.79 (0.6H, m, 0.6 x NCH), 4.35-4.28 (0.4H, m, 0.4 x NCH), 3.98-3.49 (2H, m, NCH₂), 2.61-2.32 (2H, m, CH₂), 1.43-1.36 (9H, s, 3 x CH₃).

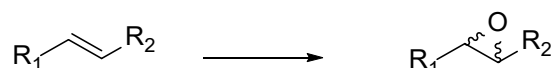
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 188.3 (q, J = 33.3 Hz), 188.1 (q, J = 33.3 Hz), 158.6, 153.6, 152.8, 123.0 (q, J = 288.7 Hz), 115.6 (q, J = 293.2 Hz), 94.3 (q, J = 30.0 Hz), 93.6 (d, J = 54.6 Hz), 89.6 (d, J = 54.8 Hz), 81.3, 81.1, 80.0, 60.4, 59.9, 59.8, 35.7 (d, J = 22.2 Hz), 34.8 (d, J = 22.0 Hz), 33.0 (d, J = 22.0 Hz), 28.1, 28.0, 27.9.

¹⁹F NMR: (188 MHz, CDCl₃) δ: 33.9 (d, J = 81.5 Hz), -40.3 (s), -130.3.

$[\alpha]^{25}_D = -25.0$ (c 1.0, CHCl_3).

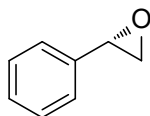
HRMS (ESI) m/z : υπολ. για $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 308.0880; βρέθηκε 308.0881.

Γενική μέθοδος εποξειδωσης αλκενίων



Σε μία σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε το αλκένιο (0.20 mmol) και διαλύθηκε σε ακετονιτρίλιο (1.0 mL) και διμεθοξυαιθάνιο (2.0 mL). Στη συνέχεια, προστέθηκαν ο οργανοκαταλύτης (0.04 mmol) και υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (2.0 mL, pH = 8.5, 0.1 M $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-AcOH}$). Ακολούθως, προστίθενται ταυτόχρονα σε θερμοκρασία δωματίου ένα διάλυμα οξόνης (0.49 g, 1.60 mmol) σε υδατικό διάλυμα άλατος δινατρίου EDTA (1.3 mL, 5×10^{-4} M) και υδατικό διάλυμα K_2CO_3 (1.3 mL, 0.9 M). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 18 h σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια εκχυλίστηκε με EtOAc (2 x 3 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ξηράνθηκαν με Na_2SO_4 , φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Ακολούθησε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος.

(S)-2-Φαινυλοξιράνιο (91)¹³⁶



Άχρωμο λάδι. 30%. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.5$.

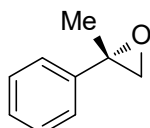
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.23 (5H, m, ArH), 3.88 (1H, dd, $J = 3.8, 2.6$ Hz, OCH), 3.17 (1H, dd, $J = 5.5, 3.8$ Hz, OCHH), 2.82 (1H, dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, OCHH).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.5, 128.3, 128.0, 125.3, 52.1, 51.0.

MS (ESI) m/z: 121 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] AD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99.8/0.2, ροή 0.5 mL/min, $t_R = 15.07$ min (S) και $t_R = 19.98$ min (R).

(S)-2-Μεθυλο-2-φαινυλοξιράνιο (93)¹³⁷



Άχρωμο λάδι. 55%. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.5$.

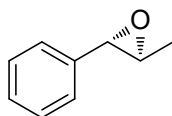
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.26 (5H, m, ArH), 2.95 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, OCHH), 2.79 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, OCHH), 1.74 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 141.0, 128.2, 127.4, 125.2, 57.0, 56.7, 21.7.

MS (ESI) m/z: 135 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99.8/0.2, ροή 0.5 mL/min, $t_R = 39.29$ min (R) και $t_R = 47.10$ min (S).

(2S,3S)-2-Μεθυλο-3-φαινυλοξιράνιο (95)¹³⁸



Άχρωμο λάδι. 55%. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.5$.

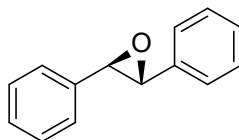
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.22 (5H, m, ArH), 3.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, OCH), 3.07 (1H, qd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, OCH), 1.45 (3H, d, $J = 5.2$ Hz, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.7, 128.4, 127.9, 125.5, 59.5, 59.0, 17.9.

MS (ESI) m/z: 135 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] AD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99.5/0.5, ροή 0.5 mL/min, $t_R = 11.20$ min (*R,R*) και $t_R = 14.58$ min (*S,S*).

(2R,3R)-2,3-Διφαινυλοξιράνιο (97)¹³⁹



Λευκό στερεό. 28%. mp: 68-69 °C. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.5$.

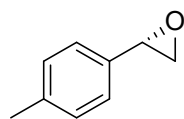
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.32 (10H, m, ArH), 3.87 (2H, s, 2 x OCH).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.1, 128.6, 128.3, 125.5, 62.8.

MS (ESI) m/z: 197 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 95/5, ροή 1.0 mL/min, $t_R = 7.78$ min (*S,S*) και $t_R = 11.94$ min (*R,R*).

(S)-2-(*p*-Τολουολ)οξιράνιο (104)¹⁴⁵



Άχρωμο λάδι. 95%. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.4$.

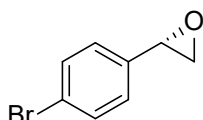
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (4H, m, ArH), 3.84 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, OCH), 3.14 (1H, dd, $J = 5.4, 3.7$ Hz, OCHH), 2.81 (1H, dd, $J = 5.4, 2.5$ Hz, OCHH), 2.35 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 138.0, 134.5, 129.2, 125.5, 52.4, 51.2, 21.2.

MS (ESI) m/z: 135 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99.8/0.2, ροή 1.0 mL/min, $t_{R} = 10.23$ min (S) και $t_{R} = 11.92$ min (R).

(S)-2-(4-Βρωμοφαινυλ)οξιράνιο (105)¹⁴⁶



Άχρωμο λάδι. 85%. Pet.Ether-EtOAc 9.5:0.5. $R_f = 0.4$.

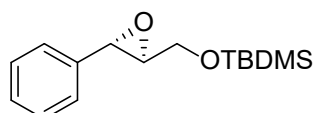
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 3.82 (1H, dd, $J = 4.0, 2.8$ Hz, OCH), 3.14 (1H, dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz, OCHH), 2.75 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, OCHH).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 136.8, 131.7, 127.2, 122.0, 51.5, 51.2.

MS (ESI) m/z: 198 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak® AS-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 95/5, ροή 1.0 mL/min, $t_R= 6.15$ min (*R*) και $t_R= 7.65$ min (*S*).

***tert*-Βουτυλοδιμεθυλο(((2*S*,3*S*)-3-φαινυλοξιραν-2-υλο)μεθοξυ)σιλανιο
(106)¹⁴⁷**



Άχρωμο λάδι. 92%. Pet.Ether-EtOAc 9:1. $R_f = 0.3$.

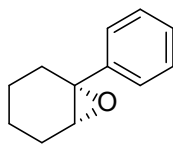
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.27 (5H, m, ArH), 3.97 (1H, dd, $J = 12.1$, 3.1 Hz, CHHOSi), 3.83 (1H, dd, $J = 12.1$, 4.4 Hz, CHHOSi), 3.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, PhCH), 3.17-3.13 (1H, m, CHO), 0.93 (9H, s, 3 x CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.2, 128.4, 128.1, 125.7, 64.0, 62.7, 55.9, 25.9, 18.4, -5.3.

MS (ESI) m/z: 265 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak® OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99.8/0.2, ροή 1.0 mL/min, $t_R=13.88$ min (*S,S*) και $t_R= 15.36$ min (*R,R*).

(1*R*,6*R*)-1-Φαινυλο-7-οξαδικυκλο[4.1.0]επτάνιο (107)¹⁴⁸



Άχρωμο λάδι. 97%. Pet.Ether-EtOAc 9:1. $R_f = 0.5$.

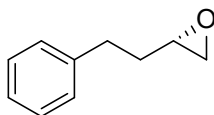
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.42- 7.25 (5H, m, ArH), 3.09 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, OCH), 2.36-2.26 (1H, m, CHH), 2.14 (1H, dt, $J = 15.0, 5.4$ Hz, CHH), 2.04-1.98 (2H, m, 2 x CHH), 1.70-1.45 (3H, m, 3 x CHH), 1.41-1.27 (1H, m, CHH).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 142.6, 128.4, 127.3, 125.4, 62.0, 60.3, 29.0, 24.9, 20.3, 20.0.

MS (ESI) m/z: 275 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 99/1, ροή 0.5 mL/min, $t_R = 11.15$ min (*S,S*) και $t_R = 12.07$ min (*R,R*).

(*S*)-2-Φαινυλοαιθυλοξιράνιο (108)¹⁴⁹⁻¹⁵⁰



Άχρωμο λάδι. 87%. Pet.Ether-EtOAc 9:1. $R_f = 0.3$.

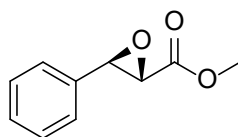
¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.15 (5H, m, ArH), 3.00-2.91 (1H, m, OCH), 2.87-2.66 (3H, m, OCH₂ και CHH), 2.47 (1H, dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, CHH), 1.92-1.79 (2H, m, CH₂).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 141.3, 128.5, 128.4, 126.0, 51.8, 47.3, 34.3, 32.3.

MS (ESI) m/z: 149 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 98/2, ροή 1 mL/min, t_R= 7.03 min (*R*) και t_R= 9.88 min (*S*).

Μέθυλο (2*S*,3*R*)-3-φαινυλοξιρανιο-2-καρβοξυλικός εστέρας (109)¹⁵¹



Άχρωμο λάδι. 90%. Pet.Ether-EtOAc 9:1. R_f = 0.4.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.36 (3H, m, ArH), 7.30-7.28 (2H, m, ArH), 4.10 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, OCH), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, OCH).

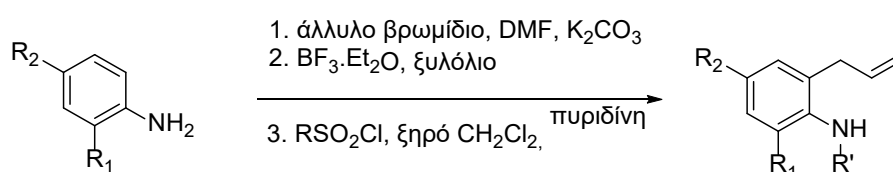
¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 135.0, 129.1, 128.8, 125.9, 58.1, 56.7, 52.7.

MS (ESI) m/z: 179 [M+H]⁺.

HPLC: Diacel Chiralpak[®] OD-H στήλη, εξάνιο/2-προπανόλη: 90/10, ροή 0.8 mL/min, t_R=10.73 min (*S,R*) και t_R= 12.45 min (*R,S*).

11.4 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί για τη μελέτη της σύνθεσης υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και ινδολίων

Γενική πορεία σύνθεσης υποκατεστημένων προστατευμένων αλλυλο-ανιλινών



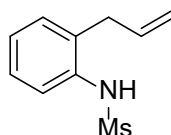
Σε σφαιρική φιάλη διαλύθηκε η υποκατεστημένη ανιλίνη (6.00 mmol) σε DMF (7 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστέθηκαν K₂CO₃ (830 mg, 6.00 mmol) και αλλυλο βρωμίδιο (242 mg, 2.00 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους 80 °C για 18 h. Ακολούθησε φιλτράρισμα, συμπύκνωση υπό κενό και χρωματογραφία στήλης για την απομόνωση του προϊόντος.

Σε δοχείο υψηλής πίεσης διαλύθηκε η αλλυλο-ανιλίνη (2.00 mmol) σε ξυλόλιο (2 mL) στους 0 °C. Στη συνέχεια ακολούθησε στάγδην προσθήκη BF₃·Et₂O (242 mg, 2.00 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθησε θέρμανση στους 180 °C για 3 h. Η αντίδραση κατεργάστηκε με υδ. NaOH 2N (10 mL). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με διαιθυλαιθέρα (2 x 20 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του προϊόντος.

Σε σφαιρική φιάλη διαλύθηκε η *όρθο*-αλλυλο ανιλίνη (1.00 mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (4 mL) στους 0 °C. Προστέθηκε πυριδίνη (0.24 mL, 3.00 mmol)

ακολουθούμενη από την προσθήκη του σουλφόνυλο χλωριδίου (1.20 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 18 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια κατεργάστηκε με H₂O (10 mL). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Όλες οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με κορ. υδ. διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄, φιλτραρίστηκαν και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του προϊόντος.

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (126)¹⁵⁷**



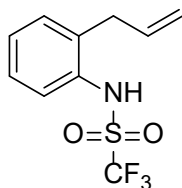
Καφέ λάδι. 84%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. R_f = 0.3.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.32-7.10 (3H, m, ArH), 6.73 (1H, br s, NH), 5.95 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.1 Hz, =CH), 5.23-4.98 (2H, m, =CH₂), 3.44 (2H, dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, CH₂), 2.98 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 135.6, 134.9, 130.8, 127.8, 126.1, 123.1, 123.0, 117.0, 39.8, 36.1.

MS (ESI) m/z: 212 [M+H]⁺.

N-(2-Αλλυλοφαινυλο)-1,1,1-τριφθορομεθανοσουλφοναμίδιο (130)



Καφέ λάδι. 55%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.4$.

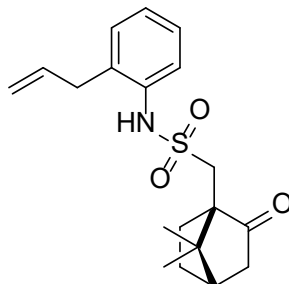
$^1\text{H NMR}$: (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.17-6.96 (2H, m, ArH), 6.83-6.61 (2H, m, ArH), 6.19-5.72 (1H, m, =CH), 5.28-4.92 (2H, m, =CH₂), 3.68 (1H, br s, NH), 3.31 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$: (50 MHz, CDCl_3) δ : 144.8, 135.9, 130.1, 127.5, 123.9 (q, $J = 272.3$ Hz), 118.8, 117.9, 116.1, 115.8, 36.5.

$^{19}\text{F NMR}$: (188 MHz, CDCl_3) δ : -31.4.

HRMS (ESI) m/z : υπολ. για ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 264.0305; βρέθηκε 264.0308.

***N*-(2-Αλλυλοφαινυλο)-1-((1*R*,4*R*)-7,7-διμεθυλο-2-οξοδικυκλο[2.2.1]επταν-1-υλο)μεθανοσουλφοναμίδιο (131)¹⁵⁷**



Άχρωμο λάδι. 70%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.4$.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.29 (2H, m, ArH), 7.24-7.05 (2H, m, ArH), 5.92 (1H, ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.2$ Hz, =CH), 5.13-4.95 (2H, m, =CH₂), 3.58-3.41 (3H, m, PhCH₂ και SCHH), 2.95 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, SCHH), 2.45-1.81 (7H, m, 3 x CH₂ και CH), 0.98 (3H, s, CH₃), 0.84 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 216.1, 135.8, 135.0, 132.9, 130.4, 127.2, 125.7, 123.2, 116.4, 59.0, 49.8, 48.3, 42.5, 42.4, 35.6, 26.7, 26.3, 19.6, 19.3.

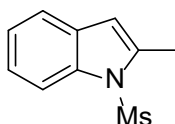
$[\alpha]^{25}_D = +39.5$ (c 1.0, CHCl₃).

MS (ESI) m/z : 348 [M+H]⁺.

Γενική μέθοδος σύνθεσης υποκατεστημένων βενζοφουρανίων και ινδολίων

N-προστατευμένη αλλυλο-ανιλίνη ή αλλυλο-φαινόλη (0.30 mmol) διαλύθηκε σε διμεθυλοφορμαμίδιο (3 mL) και ακολούθησε προσθήκη Pd/C (10%) (50 mg) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους 100 °C για 18 h. Στη συνέχεια ακολούθησε φιλτράρισμα από Celite και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος.

2-Μεθυλο-1-(μεθυλοσουλφονυλο)-1*H*-ινδόλιο (127)¹⁵⁸



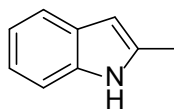
Κίτρινο λάδι. 72%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.4$.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.05-7.90 (1H, m, ArH), 7.52-7.42 (1H, m, ArH), 7.31-7.17 (2H, m, ArH), 6.41 (1H, s, ArH), 3.02 (3H, s, SCH₃), 2.58 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 137.3, 136.5, 129.6, 123.8, 123.6, 120.1, 113.8, 109.3, 40.7, 15.6.

MS (ESI) m/z: 209 [M+H]⁺.

2-Μεθυλο-1H-ινδόλιο (132)¹⁵⁹



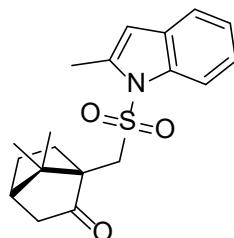
Λευκό στερεό. 42%. mp: 58-59°C. Pet.Ether-EtOAc 8:2. R_f = 0.3.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (1H, br s, NH), 7.53-7.01 (4H, m, ArH), 6.21 (1H, s, ArH), 2.45 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ: 136.1, 135.1, 129.1, 120.9, 119.7, 110.3, 100.4, 13.7.

MS (ESI) m/z: 132 [M+H]⁺.

(1*R*,4*R*)-7,7-Διμεθυλο-1-(((2-μεθυλο-1*H*-ινδολ-1-υλο)σουλφονυλο)μεθυλο)δικυκλο[2.2.1]επταν-2-όνη (133)



Κίτρινο λάδι. 60%. Pet.Ether-EtOAc 8:2. $R_f = 0.4$.

$^1\text{H NMR}$: (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.15-7.96 (1H, m, ArH), 7.60-7.40 (1H, m, ArH), 7.34-7.19 (2H, m, ArH), 6.42 (1H, s, ArH), 3.49 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, SCHH), 2.98 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, SCHH), 2.63 (3H, s, CH_3), 2.55-1.30 (7H, m, 3 x CH_2 και CH), 1.17 (3H, s, CH_3), 0.83 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$: (50 MHz, CDCl_3) δ : 214.0, 137.4, 136.6, 129.5, 123.8, 123.4, 120.1, 113.8, 109.0, 58.4, 50.3, 47.9, 42.8, 42.4, 26.8, 25.2, 19.9, 19.7, 15.7.

$[\alpha]^{25}_D = +31.0$ (c 1.0, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z : υπολ. για ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1477; βρέθηκε 346.1482.

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*, **2008**, 455, 304-308.
3. G. Bredig, W. S. Fiske, Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese, *Biochem. Z.*, **1912**, 7.
4. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.
5. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.
6. M. Sigman, E. N. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901-4902.
7. E. J. Corey, M. J. Grogan, Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 157-160.
8. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.
9. 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.*, **2000**, 122, 4243-4244.
10. D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes, *Science*, **2008**, 322, 77-80.
11. D. A. Evans, J. S. Johnson, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol.3 (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, 1999, 1177.

12. K. H. Kim, S. Lee, D.-W. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, Organocatalysis using Protonated 1,2-Diamino-1,2-diphenylethane for Asymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5991-5994.
13. M. Lemay, W. W. Ogilvie, Aqueous Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reactions Employing Hydrazone Catalysts. A New Scaffold for Organic Acceleration, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4141-4144.
14. T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka, *exo*-Selective Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Diamine Salts as Organocatalysts, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2687-2689.
15. M. Lemay, W. W. Ogilvie, Mechanistic Studies of Hydrazone-catalyzed Enantioselective Diels-Alder Reactions, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4663-4666.
16. H. Gotoh, Y. Hayashi, Diarylprolinol Silyl Ether as Catalyst of an *exo*-Selective, Enantioselective Diels-Alder Reaction, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2859-2862.
17. Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, Asymmetric Diels-Alder Reactions of α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by a Diarylprolinol Silyl Ether Salt in the Presence of Water, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6634-6637.
18. K. Ishihara, K. Nakano, Design of an Organocatalyst for the Enantioselective Diels-Alder Reaction with α -Acyloxyacroleins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10504-10505.
19. A. Sakakura, K. Suzuki, K. Nakano, K. Ishihara, Chiral 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diammonium Salt Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reaction with α -Acyloxyacroleins, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2229-2232.
20. Y. Hayashi, B. P. Bondžić, T. Yamazaki, G. Yogesh, S. Ogasawara, T. Taniguchi, K. Monde, Asymmetric Diels-Alder Reaction of α -Substituted and β,β -Disubstituted α,β -Enals via Diarylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 15874-15880.
21. A. Sakakura, K. Suzuki, K. Ishihara, Enantioselective Diels-Alder Reaction of α -Acyloxyacroleins Catalyzed by Chiral

- 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diammonium Salts, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2457-2465.
22. K. Ishihara, K. Nakano, M. Akakura, Organocatalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction of Dienes with α -(*N,N*-Diacylamino)acroleins, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2893-2896.
23. T. Kano, Y. Tanaka, K. Osawa, T. Yurino, K. Maruoka, Catalytic Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by an Organocatalytic Diels-Alder Reaction of α -Substituted α,β -Unsaturated Aldehydes, *Chem. Commun.*, **2009**, 1956-1958.
24. Y. Hayashi, T. Itoh, H. Ishikawa, Oxidative and Enantioselective Cross-Coupling of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 3920-3924.
25. Y. Hayashi, T. Itoh, H. Ishikawa, Organocatalyst-mediated Dehydrogenation of Aldehydes to α,β -Unsaturated Aldehydes, and Oxidative and Enantioselective Reaction of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3661-3669.
26. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, Oxford University Press, **2001**.
27. M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, **1990**.
28. O. A. Wong, Y. Shi, Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones and Iminium Salts, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3958-3987.
29. A. Wurtz, Sur l'Oxyde d' Ethylène, *Compt. Rend.*, **1859**, 48, 101-105.
30. T. E. Lefort, Process for the Production of Ethylene Oxide, **1935**.
31. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974-5976.
32. L. Kurti, B. Czako, Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis, **2005**.
33. 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.*, **1990**, 112, 2801-2803.

34. R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7345-7348.
35. E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063-7064.
36. N. Prileschajew, Oxydation Ungesättigter Verbindungen Mittels Organischer Superoxyde, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, *42*, 4811-4815.
37. 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**, 155-156.
38. R. Mello, M. Fiorentino, O. Sciacovelli, R. Curci, On the Isolation and Characterization of Methyl (Trifluoromethyl) Dioxirane, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3890-3891.
39. W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, Dioxiranes: A New Class of Powerful Oxidants, *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 205-211.
40. 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**, *118*, 9806-9807.
41. D. Yang, Y. C. Yip, M. W. Tang, M. K. Wong, J. H. Zheng, K. K. Cheng, A C₂ Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 491-492.
42. S. E. Denmark, H. Matsubashi, Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3479-3486.
43. C. P. Burke, Y. Shi, Enantioselective Epoxidation of Nonconjugated *cis*-Olefins by Chiral Dioxirane, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5150-5153.
44. G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, Aspartate-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8710-8711.
45. C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, Functional Analysis of an Aspartate-Based Epoxidation Catalyst with Amide-to-Alkene Peptidomimetic Catalyst Analogues, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6707-6711.

46. P. A. Lichtor, S. J. Miller, Combinatorial Evolution of Site- and Enantioselective Catalysts for Polyene Epoxidation, *Nature Chem.*, **2012**, *4*, 990-995.
47. 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.*, **2013**, *52*, 739-743.
48. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone: An Organocatalyst for an Environmentally Friendly Epoxidation of Alkenes, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4270-4276.
49. D. Limnios, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Organosilanes to Silanols, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 2239-2243.
50. 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.*, **2013**, *20*, 559-563.
51. 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.*, **2012**, *112*, 2642-2713.
52. 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.*, **2015**, *21*, 5238-5241.
53. I. Triandafillidi, I. K. Sideri, D. I. Tzaras, N. Spiliopoulou, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Synthesis of Dihydrobenzofurans by Oxidation-Cyclization of Allylphenols, *Synthesis*, **2017**, *49*, 4254-4260.
54. E. Voutyritsa, A. Theodorou, M. G. Kokotou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Substituted Anilines to Azoxybenzenes and Nitro Compounds: Mechanistic Studies Excluding the Involvement of a Dioxirane Intermediate, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 1291-1298.
55. R. W. Murray, H. Jeyaraman, L. Mohan, A New Synthesis of Nitro Compounds Using Dimethyldioxirane, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2335-2336.
56. L. S. Hegedus, Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (University Science Books, 1999).

57. N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C.W. Jones, On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Couplings - Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 609-679.
58. J. Tsuji, Organic Synthesis with Palladium Compounds, *1st Ed.*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **1980**, 1-201.
59. R. F. Heck, Acylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518-5526.
60. N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2783.
61. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467-4470.
62. J. K. Stille, The Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508-524.
63. L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, Palladium Assisted Intramolecular Amination of Olefins. A new Synthesis of Indoles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2674-2676.
64. S. J. Tremont, H. U. Rahman, *ortho*-Alkylation of Acetanilides Using Alkyl Halides and Palladium Acetate, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5759-5760.
65. E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora, A. McKillop, Thallium in Organic Synthesis. 68. A Convenient Synthesis of 2-Phenylindoles from Anilides, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5963-5966.
66. D. E. Rudisill, J. K. Stille, Palladium-catalyzed Synthesis of 2-Substituted Indoles, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5856-5866.
67. A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, Synthesis of 2-Phenylindole *N*-derivatives under Conditions of Catalysis by Palladium Complexes, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1999**, *35*, 171-175.
68. S. Cacchi, G. Fabrizi, Update 1 of: Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, PR215-PR283.

69. F. Zhao, D. Zhang, Y. Nian, L. Zhang, W. Yang, H. Liu, Palladium-catalyzed Difunctionalization of Alkynes via C-N and S-N Cleavages: A Versatile Approach to Highly Functional Indoles, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5124-5127.
70. R. Nallagonda, M. Rehan, P. Ghorai, Synthesis of Functionalized Indoles via Palladium-catalyzed Aerobic Oxidative Cycloisomerization of *o*-Allylanilines, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4786-4789.
71. S. W. Yoon, S. R. Lee, Unusual 1,2-Aryl Migration in Pd(II)-Catalyzed aza-Wacker-type Cyclization of 2-Alkenylanilines, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4652-4656.
72. Y. Morimoto, S. Shimizu, A. Mokuaya, N. Ototake, A. Saito, O. Kitagawa, Enantioselective Synthesis of N-C Axially Chiral Indoles through Chiral Palladium-catalyzed 5-*endo*-Hydroaminocyclization, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5221-5229.
73. L. Chen, X. Luo, Y. Li, Palladium-catalyzed Intramolecular Aminoiodination of Alkenes using Molecular Oxygen as Oxidant *Monatsch. Chem.*, **2017**, *148*, 957-961.
74. M. Seki, Recent Advances in Pd/C-catalyzed Coupling Reactions, *Synthesis*, **2006**, *18*, 2975-2992.
75. F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, Pd/C: An Old Catalyst for New Applications - Its Use for the Suzuki-Miyaura Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2679-2690.
76. J. Chen, K. Natte, X.-F. Wu, Pd/C-catalyzed carbonylative C-H activation with DMF as the CO source, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6413-6416.
77. N. Panda, I. Mattan, D. K. Nayak, Synthesis of Dibenzofurans via C-H Activation of *o*-Iodo Diaryl Ethers, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 6590-6597.
78. X. Liu, D. Astruc, Development of the Applications of Palladium on Charcoal in Organic Synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3426-3459.
79. Y. Shimomoto, R. Matsubara, M. Hayashi, Synthesis of Arylamines via *Non-Aerobic* Dehydrogenation Using a Palladium/Carbon-ethylene System, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3297-3305.
80. S. Mao, X. Shi, J.-F. Soule, H. Doucet, Exploring Green Solvents Associated to Pd/C as Heterogeneous Catalyst for Direct Arylation of

- Heteroaromatics with Aryl Bromides, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3306-3317.
81. G. Ciamician, The Photochemistry of the Future, *Science*, **1912**, *36*, 385-394.
82. A. Albini, M. Fagnoni, 1908: Giacomo Ciamician and the Concept of Green Chemistry, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 63-66.
83. J. H. Yum, P. Chen, M. Gratzel, M. K. Nazeeruddin, Recent Developments in Solid-state Dye-sensitized Solar Cells, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 699-707.
84. M. Gratzel, Photoelectrochemical Cells, *Nature*, **2001**, *414*, 338-344.
85. M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2725-2756.
86. G. J. Kavarnos, N. J. Turro, Photosensitization by Reversible Electron Transfer: Theories, Experimental Evidence, and Examples, *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 401-449.
87. J. C. Scaiano, Intermolecular Photoreductions of Ketones, *J. Photochem.*, **1973**, *2*, 81-118.
88. N. J. Turro, Energy Transfer Processes, *Pure Appl. Chem.*, **1977**, *49*, 405-429.
89. J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, Visible light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 102-113.
90. C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322-5363.
91. G. Tojo, M. I. Fernández, Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice; Springer Science, New York, **2006**.
92. H. B. Friedrich, The Oxidation of Alcohols to Aldehydes or Ketones, *Platinum Met. Rev.*, **1999**, *43*, 94-102.
93. T. T. Tidwell, Oxidation of Alcohols by Activated Dimethyl Sulfoxide and Related Reactions: An Update, *Synthesis*, **1990**, *10*, 857-870.

94. M. Uyanik, K. Ishihara, Hypervalent Iodine-mediated Oxidation of Alcohols, *Chem. Commun.*, **2009**, 2086-2099.
95. Guo, B. Liu, Q. Zhang, W. Deng, Y. Wang, Y. Yang, Recent Advances in Heterogeneous Selective Oxidation Catalysis for Sustainable Chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3480-3524.
96. H. P. L. Gemoets, Y. Su, M. Shang, V. Hessel, R. Luqueb, T. Noel, Liquid Phase Oxidation Chemistry in Continuous-flow Microreactors, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 83-117.
97. T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis, *Nature Chem.*, **2010**, *2*, 527-532.
98. J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1617-1622.
99. N. A. Romero, D. A. Nicewicz, Organic Photoredox Catalysis, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075-10166.
100. D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Photogenerated Intermediates, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 9850-9913.
101. V. Augugliaro, L. Palmisano, Green Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds by Heterogeneous Photocatalysis, *ChemSusChem*, **2010**, *3*, 1135-1138.
102. Z. Shi, C. Zhang, C. Tanga, N. Jiao, Recent Advances in Transition-metal Catalyzed Reactions Using Molecular Oxygen as the Oxidant, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3381-3430.
103. S. Yurdakal, G. Palmisano, V. Loddo, V. Augugliaro, L. Palmisano, Nanostructured Rutile TiO₂ for Selective Photocatalytic Oxidation of Aromatic Alcohols to Aldehydes in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1568-1569.
104. S. Furukawa, T. Shishido, K. Teramura, T. Tanaka, Photocatalytic Oxidation of Alcohols over TiO₂ Covered with Nb₂O₅, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 175-179.
105. C. Meng, K. Yang, X. Fu, R. Yuan, Photocatalytic Oxidation of Benzyl Alcohol by Homogeneous CuCl₂/Solvent: A Model System to Explore the Role of Molecular Oxygen, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 3760-3766.

106. Y. Chen, Z. U. Wang, H. Wang, J. Lu, S. Yu, H. Jiang, Singlet Oxygen-engaged Selective Photo-Oxidation over Pt Nanocrystals/Porphyrinic MOF: The Roles of Photothermal Effect and Pt Electronic State, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 2035-2044.
107. L. Chen, J. Tang, L.-N. Song, P. Chen, J. He, C.-T. Au, S.-F. Yin, Heterogeneous Photocatalysis for Selective Oxidation of Alcohols and Hydrocarbons, *Appl. Catal. B: Environ.*, **2019**, *242*, 379-388.
108. D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, Decatungstate Anion for Photocatalyzed "Window Ledge" Reactions, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 2232-2242.
109. I. K. Sideri, E. Voutyritsa, C. G. Kokotos, Photoorganocatalysis, Small Organic Molecules and Light in the Service of Organic Synthesis: The Awakening of a Sleeping Giant, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 4596-4614.
110. R. Brimiouille, T. Bach, Enantioselective Lewis Acid Catalysis of Intramolecular Enone [2+2] Photocycloaddition Reactions, *Science*, **2013**, *342*, 840-842.
111. I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi, B. König, Reduction of Aryl Halides by Consecutive Visible Light-induced Electron Transfer Processes, *Science*, **2014**, *346*, 725-728.
112. L. Pitzer, F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, Intermolecular Radical Addition to Carbonyls Enabled by Visible Light Photoredox Initiated Hole Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 13652-13655.
113. S. Devari, M. A. Rizvi, B. A. Shah, Visible Light Mediated Chemo-selective Oxidation of Benzylic Alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3294-3297.
114. K. Walsh, H. F. Sneddon, C. J. Moody, Solar Photochemical Oxidations of Benzylic and Allylic Alcohols Using Catalytic Organo-oxidation with DDQ: Application to Lignin Models, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5224-5227.
115. M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, Photosensitized Singlet Oxygen and its Applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *233-234*, 351-371.

116. D. A Nicewicz, T. M. Nguyen, Recent Applications of Organic Dyes as Photoredox Catalysts in Organic Synthesis, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 355-360.
117. S. Fukuzumi, S. Kuroda, T. Tanaka, Flavin Analog-metal Ion Complexes Acting as Efficient Photocatalysts in the Oxidation of *p*-Methylbenzyl Alcohol by Oxygen under Irradiation with Visible Light, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3020-3027.
118. R. Cibulka, R. Vasold, B. König, Catalytic Photooxidation of 4-Methoxybenzyl Alcohol with a Flavin-zinc(II)-cyclen Complex, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 6223-6231.
119. K. Ohkubo, K. Suga, S. Fukuzumi, Solvent-free Selective Photocatalytic Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde by Molecular Oxygen using 9-Phenyl-10-methylacridinium, *Chem. Commun.*, **2006**, 2018-2020.
120. M. Obst, B. König, Solvent-Free, Visible-light Photocatalytic Alcohol Oxidations Applying an Organic Photocatalyst, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 2358–2363.
121. J. Zelenka, E. Svobodova, J. Tarabek, I. Hoskovcova, V. Boguschova, S. Bailly, M. Sikorski, J. Roithova, R. Cibulka, Combining Flavin Photocatalysis and Organocatalysis: Metal-free Aerobic Oxidation of Unactivated Benzylic Substrates, *Org Lett.*, **2019**, *21*, 114-119.
122. S. Fukuzumi, K. Yasui, T. Suenobu, K. Ohkubo, M. Fujitsuka, O. Ito, Efficient Catalysis of Rare-earth Metal Ions in Photoinduced Electron-transfer Oxidation of Benzyl Alcohols by a Flavin Analogue, *J. Phys. Chem. A.*, **2001**, *105*, 10501-10510.
123. T. Ruether, A. M. Bond, W. R. Jackson, Solar Light Induced Photocatalytic Oxidation of Benzyl Alcohol Using Heteropolyoxometalate Catalysts of the Type $[S_2M_{18}O_{62}]^{4-}$, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 364-366.
124. C. Feldmeier, H. Bartling, K. Magerl, R. M. Gschwind, LED-illuminated NMR Studies of Flavin-catalyzed Photooxidations Reveal Solvent Control of the Electron-transfer Mechanism, *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1347-1351.

125. X. Liu, L. Lin, X. Ye, C.-H. Tan, Z. Jiang, Aerobic Oxidation of Benzylic sp^3 C–H Bonds through Cooperative Visible-light Photoredox Catalysis of *N*-Hydroxyimide and Dicyanopyrazine, *Asian J. Chem.*, **2017**, *6*, 422-425.
126. X. Zhang, K. P. Rakesh, L. Ravindar, H.-L. Qin, Visible-light Initiated Aerobic Oxidations: A Critical Review, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 4790-4833.
127. B. Mühlendorf, R. Wolf, Photocatalytic Benzylic C-H bond Oxidation with a Flavin Scandium Complex, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8425-8428.
128. G. N. Papadopoulos, D. Limnios, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates by Utilising Activated Ketones as Photocatalysts, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13811-13814.
129. G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic One-pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 6964-6967.
130. G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, One-pot Amide Bond Formation from Aldehydes and Amines via a Photoorganocatalytic Activation of Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7023-7028.
131. N. Kaplaneris, A. Bisticha, G. N. Papadopoulos, D. Limnios, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic Synthesis of Lactones via a Selective C-H Activation-alkylation of Alcohols, *Green Chem.*, **2018**, *19*, 4451-4456.
132. G. N. Papadopoulos, E. Voutyritsa, N. Kaplaneris, C. G. Kokotos, Green Photo-Organocatalytic C-H Activation of Aldehydes: Selective Hydroacylation of Electron-deficient Alkenes, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1726-1731.
133. N. F. Nikitas, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Photo-Organocatalytic Synthesis of Acetals from Aldehydes, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 669-674.
134. N. Kaplaneris, G. Koutoulogenis, M. Raftopoulou, C. G. Kokotos, 4-Fluoro and 4-Hydroxy Pyrrolidine-thioxotetrahydropyrimidinones: Organocatalysts for Green Asymmetric Transformations in Brine, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5464-5473.

135. C. B. Kelly, M. A. Mercadante, T. A. Hamlin, M. H. Fletcher, N. E. Leadbeater, Oxidation of α -Trifluoromethyl Alcohols Using a Recyclable Oxoammonium Salt, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 8131-8141.
136. Y. Zhou, S. Wu, Z. Li, Cascade Biocatalysis for Sustainable Asymmetric Synthesis: From Biobased L-Phenylalanine to High-Value Chiral Chemicals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 11647-11650.
137. D. K. Romney, S. J. Miller, A Peptide-embedded Trifluoromethyl ketone Catalyst for Enantioselective Epoxidation, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1138-1141.
138. V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, I. Nuzzo, Stereospecific Synthesis of Optically Active Phenylpropylene Oxides, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3330-3335.
139. V. K. Aggarwal, C. Aragoncillo, C. L. Winn, Simple Preparation of *trans*-Epoxides via Ylide Intermediates, *Synthesis*, **2005**, *8*, 1378-1382.
140. X.-S. Ning, X. Liang, K.-F. Hu, C.-Z. Yao, J.-P. Qu, Y.-B. Kang, Pd-^tBuONO Cocatalyzed Aerobic Indole Synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 1590-1594.
141. A. Theodorou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Synthesis of Polysubstituted Tetrahydrofurans from Alkenes, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 670-674.
142. G. Bélanger, F. Lévesque, J. Pâquet, G. Barbe, Competition between Alkenes in Intramolecular Ketene-Alkene [2 + 2] Cycloaddition: What Does It Take to Win?, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 291-296.
143. K. Semba, T. Fujihara, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, Copper-catalyzed Highly Selective Semihydrogenation of Non-polar Carbon-Carbon Multiple Bonds using a Silane and an Alcohol, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 1542-1550.
144. K. Funabiki, A. Shibata, H. Iwata, K. Hatano, Y. Kubota, K. Komura, M. Ebihara, M. Matsui, Asymmetric Synthesis of (αR)-Polyfluoroalkylated Prolinols Based on the Perfluoroalkyl-induced Highly Stereoselective Reduction of Perfluoroalkyl *N*-Boc-pyrrolidyl Ketones, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4694-4697.

145. C. Zhang, P.-X. Liu, L.-Y. Huang, S.-P. Wie, L. Wang, S.-Y. Yang, X.-Q. Yu, L. Pu, Q. Wang, Engineering P450 Peroxygenase to Catalyze Highly Enantioselective Epoxidation of *cis*- β -Methylstyrenes, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 10969-10975.
146. A. Mikleušević, I. Primožič, T. Hrenar, B. Salopek-Sondi, L. Tang, M. M. Elenkov, Azidolysis of Epoxides Catalysed by the Halohydrin Dehalogenase from *Arthrobacter* sp. AD₂ and a Mutant with Enhanced Enantioselectivity: An (S)-selective HHDH, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *27*, 930-935.
147. K. Suda, T. Kikkawa, S. Nakajima, T. Takanami, Highly Regio- and Stereoselective Rearrangement of Epoxides to Aldehydes Catalyzed by High-valent Metalloporphyrin Complex, Cr(TPP)OTf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9554–9555.
148. W. Dai, S. Shang, B. Chen, G. Li, L. Wang, L. Ren, S. Gao, Asymmetric Epoxidation of Olefins with Hydrogen Peroxide by an *in Situ*-formed Manganese Complex, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6688–6694.
149. J. G. Martynow, J. Jóźwik, W. Szelejewski, O. Achmatowicz, A. Kutner, K. Wiśniewski, J. Winiarski, O. Zegrocka-Stendel, P. Gołębiowski, A New Synthetic Approach to High-Purity (15*R*)-Latanoprost, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 689-703.
150. A. Li, S. Wu, J. P. Adams, R. Snajdrova, Z. Li, Asymmetric Epoxidation of Alkenes and Benzylic Hydroxylation with P450_{tol} Monooxygenase from *Rhodococcus Coprophilus* TC-2, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8771-8774.
151. Y. Xuan, H.-S. Lin, M. Yan, Highly Efficient Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Esters *via* One-pot Organocatalytic Epoxidation and Oxidative Esterification, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1815-1817.
152. G. S. Koutoulogenis, M. G. Kokotou, E. Voutyritsa, D. Limnios, C. G. Kokotos, Visible-Light-Mediated Catalytic Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates by Graphite Flakes, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1760-1763.
153. D. L. Hughes, R. A. Reamer, The Effect of Acid Strength on the Mitsunobu Esterification Reaction: Carboxyl vs Hydroxyl Reactivity, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2967-2971.

154. V. Chudasama, J. M. Ahern, D. V. Dhokia, R. J. Fitzmaurice, S. Caddick, Functionalisation of Aldehydes *via* Aerobic Hydroacylation of Azodicarboxylates 'on' Water, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3269-3271.
155. J. Langanke, L. Greiner, W. Leitner, Substrate Dependent Synergetic and Antagonistic Interaction of Ammonium Halide and Polyoxometalate Catalysts in the Synthesis of Cyclic Carbonates from Oleochemical Epoxides and CO₂, *Green Chem.*, **2013**, 15, 1173-1182.
156. K. W. Kwong, T.-H. Chen, W. Luo, H. Jeddi, R. Zhang, A Biomimetic Oxidation Catalyzed by Manganese(III) Porphyrins and Iodobenzene Diacetate: Synthetic and Mechanistic Investigations, *Inorganica Chim. Acta*, **2015**, 430, 176-183.
157. A. Theodorou, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Synthesis of Indolines and Pyrrolidines from Alkenes, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 1577-1581.
158. J. K. Laha, R. A. Bhimpuria, D. V. Prajapati, N. Dayal, S. Sharma, Palladium-Catalyzed Regioselective C-2 Arylation of 7-Azaindoles, Indoles, and Pyrroles with Arenes, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 4329-4332.
159. Y.-Q. Huang, H.-J. Song, Y.-X. Liu, Q.-M. Wang, Dehydrogenation of N-Heterocycles by Superoxide Ion Generated through Single-Electron Transfer, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 2065-2069.
160. A. Theodorou, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Dihydroxylation of Alkenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 1502-1509.
161. C. M. Vanos, T. H. Lambert, Development of a Catalytic Platform for Nucleophilic Substitution: Cyclopropanone-catalyzed Chlorodehydration of Alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 12222-12226.
162. A. R. Almeida, R. D. Dias, C. J. P. Monteiro, A. R. Abreu, P. M. P. Gois, J. C. Bayon, M. M. Pereira, Rhodium-catalysed Tandem Hydroformylation/Arylation Reaction with Boronic Acids, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 1223-1228.
163. H. Zou, C. Hu, K. Chen, G. Xiao, X. Peng, Cobalt Vanadium Oxide Supported on Reduced Graphene Oxide for the Oxidation of Styrene

- Derivatives to Aldehydes with Hydrogen Peroxide as Oxidant, *Synlett*, **2018**, 29, 2181-2184.
164. H.-Y. Sun, Q. Hua, F.-F. Guo, Z.-Y. Wang, W.-X. Huang, Selective Aerobic Oxidation of Alcohols by Using Manganese Oxide Nanoparticles as an Efficient Heterogeneous Catalyst, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 569-573.
165. Y. Deng, X.-J. Wei, H. Wang, Y. Sun, T. Noel, X. Wang, Disulfide-Catalyzed Visible-Light-Mediated Oxidative Cleavage of C=C Bonds and Evidence of an Olefin-disulfide Charge-Transfer Complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 56, 832-836.
166. C. Cheng, M. Brookhart, Efficient Reduction of Esters to Aldehydes through Iridium-catalyzed Hydrosilylation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 9422-9424.
167. P.-F. Wei, M.-Z. Qi, Z.-P. Wang, S.-Y. Ding, W. Yu, Q. Liu, L.-K. Wang, H.-Z. Wang, W.-K. An, W. Wang, Benzoxazole-linked Ultrastable Covalent Organic Frameworks for Photocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 4623-4631.
168. D. Chen, Y. Zhang, X. Pan, S. Huang, Oxidation of Tertiary Aromatic Alcohols to Ketones in Water, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 3607-3612.
169. F. Puls, H.-J. Knolker, Conversion of Olefins into Ketones by an Iron-Catalyzed Wacker-type Oxidation Using Oxygen as the Sole Oxidant, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 1222-1226.
170. K. Moriyama, M. Takemura, H. Togo, Direct and Selective Benzylic Oxidation of Alkylarenes via C-H Abstraction Using Alkali Metal Bromides, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2414-2417.
171. M. Puchberger, W. Rupp, U. Bauer, U. Schubert, Reaction of Metal Alkoxides with 3-Alkyl-Substituted Acetylacetonate Derivatives-Coordination vs. Hydrodeacylation, *New J. Chem.*, **2004**, 28, 1289-1294.
172. Y. Zhu, B. Zhao, Y. Shi, Highly Efficient Cu(I)-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Ketones and Aldehydes with Diaziridinone, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 992-995.
173. M. L. Kantam, R. Kishore, J. Yadav, M. Sudhakar, A. Venugopal, Chemoselective Hydrogenation of the Olefinic Bonds using a

Palladium/Magnesium-Lanthanum Mixed Oxide Catalyst, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 663-669.

174. X. Zhu, C. Ye, Y. Li, H. Bao, Iron-Catalyzed Radical Decarboxylative Oxyalkylation of Terminal Alkynes with Alkyl Peroxides, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 10254-10258.
175. G. Zhang, X. Wen, Y. Wang, W. Mo, C. Ding, Sodium Nitrite Catalyzed Aerobic Oxidative Deoximation under Mild Conditions, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4665-4668.
176. S. Imai, H. Togo, Synthetic Utility of Iodic Acid in the Oxidation of Benzylic Alcohols to Aromatic Aldehydes and Ketones, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 6948-6954.