



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ
«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ
ΦΘΟΡΙΟ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥΣ ΣΕ ΑΣΥΜΜΕΤΡΟΥΣ
ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΟΥΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥΣ**

ΑΧΜΕΤΛΙ ΑΡΝΤΙΟΛ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Σύνθεση Οργανικών Ενώσεων που Φέρουν Φθόριο και Εφαρμογή του σε
Ασύμμετρους Οργανοκαταλυτικούς Μετασχηματισμούς

ΑΧΜΕΤΛΙ ΑΡΝΤΙΟΛ

A.M.: 171502

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Κόκοτος Χριστόφορος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θωμάς Μαυρομούστακος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Βουγιουκαλάκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κόκοτος Χριστόφορος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 22/10/2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί έναν καινούργιο και ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα κατάλυσης. Τα τελευταία χρόνια, εντείνονται οι προσπάθειες στον επιστημονικό κλάδο για χρήση ήπιων και οικολογικότερων μεθόδων τόσο στην ανάπτυξη νέων οργανοκαταλυτών που να εμφανίζουν την καταλυτική τους δράση χωρίς την παρουσία οργανικών διαλυτών, όσο και τον περιορισμό της χρήσης καταλυτών που περιέχουν μέταλλα, με σκοπό την ανάδειξη της Πράσινης Χημείας. Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, έχει αναπτύξει σημαντικό αριθμό οργανοκαταλυτών για ένα μεγάλο αριθμό αντιδράσεων, καθώς και μέθοδο ασύμμετρης α-χλωρίωσης αλδευδών που είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πλήθος τελικών προϊόντων μέσω της Linchpin κατάλυσης.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στην Οργανοκατάλυση και στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται μια ανασκόπηση της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης και διάφορων καταλυτών που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για τη συγκεκριμένη αντίδραση. Στο τρίτο κεφάλαιο παρατίθεται μια βιβλιογραφική αναδρομή στο πεδίο της οξειδωσης, και πιο συγκεκριμένα στην οξειδωση ολεφινών προς εποξειδία. Στο τέταρτο κεφάλαιο αναπτύσσεται η ασύμμετρη α-χλωρίωση αλδευδών, οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση της Λεβητιρακετάμης και διάφοροι τρόποι ολεφινίωσης θειοφαινίων.

Στη συνέχεια, στο πέμπτο κεφάλαιο αναφέρεται ο σκοπός της μεταπτυχιακής εργασίας. Τα επόμενα κεφάλαια αναφέρονται στο πειραματικό κομμάτι. Στο έκτο κεφάλαιο περιγράφεται η χρήση νέου οργανοκαταλύτη για την ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε οργανικό διαλύτη παρουσία νερού, ή αμιγώς υδατικό διαλύτη. Ακολουθεί το έβδομο κεφάλαιο, στο οποίο αναλύεται η σύνθεση ενεργοποιημένων κετονών που βασίζονται σε α-αμινοξέα για την εποξειδωση ολεφινών. Η εύρεση εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης για την Λεβητιρακετάμη, μέσω της ασύμμετρης α-χλωρίωσης αλδευδών αποτελεί το θέμα του όγδοου κεφαλαίου. Τέλος, στο ένατο κεφάλαιο παρατίθενται οι

πειραματικές πορείες και τα φασματοσκοπικά δεδομένα των προϊόντων και των καλυτών που χρησιμοποιήθηκαν.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανοκατάλυση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οργανοκατάλυση, ασύμμετρη αλδολική αντίδραση, Linchripin κατάλυση, ασύμμετρη α-χλωρίωση αλδεϋδών, Λεβετιρακετάμη, ενεργοποιημένες κετόνες

ABSTRACT

Organocatalysis is a new and rapidly developing field of catalysis. In the last few years, the scientific community has turned its focus on the development of milder and more eco-friendly methods, including the use of organocatalysts that do not require organic solvents, as well as the decrease of metal catalysts as a mean to emphasize the turn to Green Chemistry. The Laboratory of Organic Chemistry of the University of Athens has already developed catalysts and methods for many organic transformations, for example the asymmetric α -chlorination of aldehydes that can lead to many valuable building blocks via a Linchpin manifold.

In the present thesis, in the first chapter the concept of Organocatalysis is being introduced, as well as some key contributions in the field and In the second chapter, the organocatalytic asymmetric aldol reaction is being reviewed, focusing on the scaffold of the organocatalyst. In the third chapter a review on different methodologies on the oxidation of olefins to epoxides, whereas the fourth chapter is a review about the α -chlorination of aldehydes, different synthetic pathways for Levetiracetam and different takes on the olefination of thiophenes.

The following fifth chapter presents a brief overview of the aims the experimental part of this thesis. The next chapters refer to the experiments that were done. In the sixth chapter the use of a new organocatalyst for the asymmetric Aldol reaction in aqueous or aquatic media is described. The seventh chapter is next and analyzes the synthesis of activated ketones that are based in different amino acids for the asymmetric epoxidation of olefins. The research for an organocatalytic enantioselective synthesis for Levetiracetam using the asymmetric α -chlorination of aldehydes, is the main subject of chapter eight. Finally, in the nineth chapter the experimental procedures are described as well as the spectroscopic data of the synthesized compound.

SUBJECT AREA: Organocatalysis

KEYWORDS: Organocatalysis, asymmetric aldol reaction, Linchpin catalysis, asymmetric α -chlorination, Levetiracetam, activated ketones, olefination, desymmetrization, C-H activation.

Στην οικογένειά μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Χριστόφορο Κόκοτο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και τις υποδείξεις του, τόσο κατά την διάρκεια του πειραματικού μέρους όσο και κατά τη συγγραφή της διατριβής. Υπήρξε πάντα διαθέσιμος να μου προσφέρει τις γνώσεις του καθώς και τις πολύτιμες ερευνητικές παρατηρήσεις του.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Θωμά Μαυρομούστακο και τον Επίκουρο Καθηγητή Γεώργιο Βουγιουκαλάκη, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Έρρικα Βουτυρίτσα, Ιερασία Τριανταφυλλίδη, Νίκο Νικήτα, Νικολλέτα Σπηλιοπούλου και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Ανδριάννα Σχίζα, Ιωάννα Σιδέρη, Ιωάννη-Δημήτριο Τζάρα, Μαίρη Αποστολοπούλου και Φωτεινή Τρίγκα. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για τη συνεργασία τους.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την βοήθειά τους, όλα αυτά τα χρόνια. Αποτέλεσαν αρωγό στους στόχους μου και τους ευχαριστώ για τη συμπαράσταση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	29
1. Κεφάλαιο 1 Οργανοκατάλυση.....	31
1.1 Ιστορική αναδρομή ανάπτυξη του τομέα της Οργανοκατάλυσης.....	31
1.2 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης.....	34
1.3 Εφαρμογές στην Οργανοκατάλυση.....	40
2. Κεφάλαιο 2 Μελέτη της Ασύμμετρης Αλδολικής Αντίδρασης Μεταξύ Διαφορετικών Κετονών και Αρωματικών Αλδεϋδών.....	42
2.1 Αλδολική αντίδραση.....	42
2.2 Αρχική μελέτη με καταλύτη την προλίνη.....	43
2.3 Πρωτοταγείς αμίνες ως καταλύτες.....	44
2.4 Υδροξύ παράγωγα της προλίνης ως καταλύτες.....	46
2.5 Προλιναμίδια ως καταλύτες.....	47
2.6 Ακίνητοποιημένα πεπτίδια ως καταλύτες.....	48
2.7 Δευτεροταγείς αμίνες ως καταλύτες.....	49
2.8 Πεπτίδια προλίνης-φαινυλαλανίνης.....	51
2.9 Πεπτίδια ως καταλύτες σε αντιδράσεις χωρίς διαλύτη.....	52
3. Κεφάλαιο 3 Οργανοκαταλυτική Οξειδωση.....	54
3.1 Εισαγωγή στην οξείδωση.....	54
3.2 Εποξείδωση αλκενίων.....	55

4. Κεφάλαιο 4 Εναντιοεκλεκτικής α-Χλωρίωση, Linchpin κατάλυση	64
4.1 Εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση καρβονυλικών ενώσεων.....	64
4.2 Εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση μέσω εναμίνης.....	64
4.3 Οργανοκαταλυτική εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση μέσω SOMO κατάλυσης.....	65
4.4 Linchpin κατάλυση.....	66
4.5 Λεβητρακετάμη.....	68
4.6 Ολεφινίωση θειοφαινίου μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H καταλυόμενη από Pd και S,O-υποκαταστάτη.....	71
5. Κεφάλαιο 5 Σκοπός της διατριβής.....	74
6. Κεφάλαιο 6 Πράσινη Οργανοκαταλυτική ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε υδατικό και οργανικό περιβάλλον.....	76
6.1 Εισαγωγή.....	76
6.2 Μελέτη της δράσης των νέων οργανοκαταλυτών σε ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις.....	78
6.3 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα.....	86
7. Κεφάλαιο 7 Σύνθεση Τριφθορομεθυλο-κέτο Αναλόγων Αμινοξέων για Ασύμμετρη Εποξειδωση Ολεφινών.....	89
7.1 Εισαγωγή.....	89
7.2 Μελέτη της δράσης των νέων οργανοκαταλυτών στην ασύμμετρη εποξειδωση ολεφινών.....	90

8. Εναντιοεκλεκτική Οργανοκαταλυτική Σύνθεση της Λεβετιρακετάμης	99
8.1 Εισαγωγή.....	99
8.2 Διρερένυση εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της λεβετιρακετάμης...	100
9. Κεφάλαιο 9 Πειραματικές πορείες και δεδομένα	106
9.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....	106
9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων.....	108
10. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	146
11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	147

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1 : Αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων παρουσία αλκαλοειδών <i>Cinchona</i>	31
Σχήμα 1.2 : Αντίδραση Hajos-Parrish-Sauer-Wiechert	32
Σχήμα 1.3 : Τρίτο στάδιο της σύνθεσης της ερυθρονολιδίνης A.....	33
Σχήμα 1.4 : Κατάλυση μέσω οξέος κατά Lewis και μέσω ιόντος ιμινίου.....	34
Σχήμα 1.5 : Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω ιόντος ιμινίου.....	35
Σχήμα 1.6 : Αλληλεπιδράσεις στην μεταβατική κατάσταση στην κατάλυση μέσω εναμίνης	36
Σχήμα 1.7 : Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω εναμίνης.....	36
Σχήμα 1.8 : Καταλύτες δότες δεσμών υδρογόνου.....	37
Σχήμα 1.9 : α -Αλκυλίωση μέσω SOMO κατάλυση.....	38
Σχήμα 1.10 : α -Αλκυλίωση αλδεϋδών μέσω φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης	39
Σχήμα 1.11 : Στάδιο κλειδί της σύνθεσης της Φλουστραμίνης B.....	41
Σχήμα 1.12 : Βιομηχανική σύνθεση της <i>tert</i> -λευκίνης από την Rhodia Chirex.....	41
Σχήμα 2.1 : Αλδολική Αντίδραση.....	42
Σχήμα 2.2 : Lipitor.....	43
Σχήμα 2.3 : Αλδολική αντίδραση με χρήση της προλίνης ως καταλύτη.....	43
Σχήμα 2.4 : Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης αλδολικών αντιδράσεων από την προλίνη.....	44
Σχήμα 2.5 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση με χρήση της (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-κυκλοεξυλο-1,2-διαμίνης.....	45
Σχήμα 2.6 : Αλδολική αντίδραση με χρήση πρωτοταγούς αμίνης ως καταλύτη.....	45

Σχήμα 2.7 : Αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από υδρόξυ παράγωγα της προλίνης.....	46
Σχήμα 2.8 : Αποτελέσματα μελέτης θέσης και στερεοχημείας της υδρόξυ ομάδας.....	46
Σχήμα 2.9 : Μεταβατικές καταστάσεις για την εξήγηση των αποτελεσμάτων για την θέση της υδρόξυ ομάδας.....	47
Σχήμα 2.10 : 4-υποκατεστημένα προλυλο σουλφοναμιδικά παράγωγα ως καταλύτες για την αλδολική αντίδραση.....	47
Σχήμα 2.11 : Αλδολικές αντιδράσεις με χρήση προλιναμιδίων ως καταλύτες..	48
Σχήμα 2.12 : Ακίνητοποιημένο πεπτιδίο καταλύτης της αλδολικής αντίδρασης.....	49
Σχήμα 2.13 : Τριπεπτιδίο για την κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης.....	49
Σχήμα 2.14 : Αλδολική αντίδραση με χρήση του διπεπτιδίου Pro-Trp ως καταλύτη.....	50
Σχήμα 2.15 : Κατάλυση αλδολικής αντίδρασης από παράγωγα <i>tert</i> -βουτυλεστέρων αμινοξέων.....	50
Σχήμα 2.16 : Κατάλυση αλδολικής αντίδρασης από πεπτιδία προλίνης-φαινυλαλανίνης.....	51
Σχήμα 2.17 : <i>tert</i> -βουτυλεστέρες τριπεπτιδίων βασισμένοι στο Pro-Phe ως καταλύτες για την αλδολική αντίδραση.....	52
Σχήμα 2.18 : Αλδολική αντίδραση απουσία διαλύτη.....	52
Σχήμα 2.19 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση για το διπεπτιδίο Pro-Phe-OMe.....	53
Σχήμα 3.1 : Παρασκευή αιθυλενοξειδίου από 2-χλωροαιθανόλη.....	55
Σχήμα 3.2 : Καταλυτική οξειδωση αιθυλενίου παρουσία αργύρου.....	55
Σχήμα 3.3 : Ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών.....	56
Σχήμα 3.4 : Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου του Mn.....	57

Σχήμα 3.5 : Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων (Re, Ru, V, Mo, Ti) για ασύμμετρη εποξειδωση.....	57
Σχήμα 3.6 : Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων (Fe, W) για ασύμμετρη εποξειδωση.....	58
Σχήμα 3.7 : Μηχανισμός εποξειδωσης με <i>m</i> CPBA.....	58
Σχήμα 3.8 : Διοξιράνια ως καταλύτες εποξειδωσης.....	59
Σχήμα 3.9 : Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξειδωση αλκενίων.....	60
Σχήμα 3.10 : Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτης για εποξειδωση αλκενίων.....	60
Σχήμα 3.11 : Εποξειδωση ολεφινών με χρήση υπεροξέων ακινητοποιημένων σε στερεά φάση.....	61
Σχήμα 3.12 : Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών.....	61
Σχήμα 3.13 : Μέθοδος εποξειδωσης ολεφινών	62
Σχήμα 3.14 : Τελικά προϊόντα που μπορούν να παρασκευασθούν με τη χρήση του οξειδωτικού πρωτόκολλου που αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου.....	63
Σχήμα 4.1 : Διαμόρφωση α -χλωροαλδεΐδης.....	64
Σχήμα 4.2 : α -Χλωρίωση αλδεϋδών μέσω εναμίνης.....	65
Σχήμα 4.3 : α -Χλωρίωση αλδεϋδών μέσω SOMO κατάλυσης: one-pot σύνθεση τελικών εποξειδίων.....	66
Σχήμα 4.4 : Linchpin λογική : Πολλαπλοί μετασχηματισμοί α -αλογονοαλδεϋδών.....	67
Σχήμα 4.5 : Linchpin λογική: Πολλαπλοί μετασχηματισμοί α -χλωροοξέων.....	68
Σχήμα 4.6 : Λεβετιρακετάμη.....	68
Σχήμα 4.7 : Ολική σύνθεση της λεβετιρακετάμης με χρήση κινητικού διαχωρισμού.....	69

Σχήμα 4.8 : Ολική σύνθεση της λεβητιρακετάμης με χρήση χειρόμορφου βοηθήματος.....	70
Σχήμα 4.9 : Ολική σύνθεση της λεβητιρακετάμης με χρήση οργανοκαταλυτικής υδροξείλιωσης.....	71
Σχήμα 4.10 : Ενεργοποίηση δεσμού C-H στο θειοφαίνιο καταλυόμενη από παλλάδιο	73
Σχήμα 5.1 : Ασύμμετρη Αλδολική	74
Σχήμα 5.2 : Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση ενεργοποιημένης κετόνης.....	74
Σχήμα 5.3 : Ασύμμετρη σύνθεση Λεβητιρακετάμης.....	75
Σχήμα 5.4 : Αντίδραση αποσυμμετροποίησης μέσω ολεφινίωσης από ενεργοποίηση δεσμού C-H καταλυόμενη από S,O-συναρμοστή και Pd.....	75
Σχήμα 6.1 : Βέλτιστες συνθήκες δράσης οργανοκαταλυτών που αναπτύχθηκαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας.....	76-77
Σχήμα 6.2 : Μηχανισμός σύζευξης με χρήση WSCI και HOBt.....	79
Σχήμα 6.3 : Μηχανισμός σύζευξης με χρήση αιθυλο-χλωροφορμικού εστέρα.....	80
Σχήμα 6.4 : Συνθετική πορεία για την παραλαβή του καταλύτη 121	80
Σχήμα 6.5 : Αποτελέσματα αλδολικής αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και διάφορων υποστρωμάτων αλδεϋδών.....	83
Σχήμα 6.6 : Αποτελέσματα αλδολικής αντίδρασης μεταξύ 4-νιτροβενζαλδεϋδης και διάφορων κετονών.....	84
Σχήμα 6.7 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση και πιθανά ενδιάμεσα.....	84
Σχήμα 6.8 : Προτεινόμενος μηχανισμός οργανοκαταλυτικής αλδολικής αντίδρασης.....	85
Σχήμα 7.1 : Τριφθορομεθυλο-κέτο οργανοκαταλύτες που συντέθηκαν.....	90
Σχήμα 7.2 : Μηχανισμός για την εισαγωγή της CF ₃ - ομάδας με χρήση του αντιδραστήριου του Ruppert.....	91

Σχήμα 7.3 : Μηχανισμός αποπροστασίας: α) σε όξινες συνθήκες, β) με χρήση TBAF.....	91
Σχήμα 7.4 : Μηχανισμός οξειδωσης Dess-Martin.....	92
Σχήμα 7.5 : Γενική σύνθεση οργανοκαταλυτών που βασίζονται στα αμινοξέα Phe, Val, Ala.....	92
Σχήμα 8.1 : Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση 2-οξο-πιπεραζινών.....	99
Σχήμα 8.2 : Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της λεβητιρακετάμης.....	100
Σχήμα 8.3 : Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης οξειδωσης με TEMPO και BAIB.....	101
Σχήμα 8.4 : Ρακεμική σύνθεση.....	101
Σχήμα 8.5 : Σύνθεση αναλόγου διπεπτιδίου με το Phe-OMe·HCl.....	101
Σχήμα 8.6 : Σύνθεση αναλόγου διπεπτιδίου με την βενζυλαμίνη.....	102
Σχήμα 8.7 : Σύνθεση αναλόγου διπεπτιδίου με το Phe-O ^t Bu·HCl.....	102
Σχήμα 8.8 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση.....	103
Σχήμα 8.9 : Μηχανιστικά μονοπάτια που μπορεί να λάβουν χώρα κατά την αντίδραση υποκατάστασης.....	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 6.1 : Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ καταλύτη **121** σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)...87

Εικόνα 6.2 : Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ καταλύτη **121** σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)...88

Εικόνα 6.3 : Φάσμα $^{19}\text{F-NMR}$ καταλύτη **121** σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)...88

Εικόνα 8.1 : Χρωματογράφημα ρακεμικού μείγματος της ένωσης **187**.....102

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 6.1 : Βελτιστοποίηση συνθηκών ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και 4-νιτρο βενζαλδεΰδης.....	81
Πίνακας 7.1 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξειδωση του στυρενίου.....	94
Πίνακας 7.2 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξειδωση του α-μεθυλστυρενίου.....	95
Πίνακας 7.3 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξειδωση του β-μεθυλστυρενίου.....	96
Πίνακας 7.4 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξειδωση του E-1,2-διφαινυλο-αιθενίου	97
Πίνακας 8.1 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις για την βελτιστοποίηση των συνθηκών στην αντίδραση υποκατάστασης.....	104

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

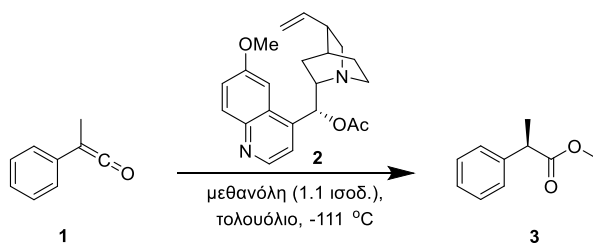
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Οργανοκατάλυση

1.1 Ιστορική αναδρομή ανάπτυξης του τομέα της Οργανοκατάλυσης

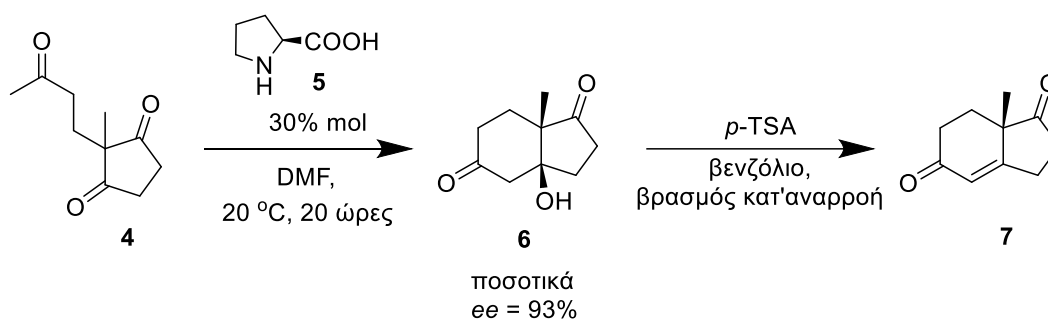
Η Οργανοκατάλυση είναι ένας καινούριος τομέας κατάλυσης, στον οποίο η επιτάχυνση και η εκλεκτικότητα μιας οργανικής αντίδρασης επιτυγχάνονται με τη χρήση μικρών και σχετικά απλών οργανικών μορίων. Οι οργανοκαταλύτες περιέχουν στην δομή τους κυρίως στοιχεία όπως C, H, O, N, S, P, F, όμως υπάρχουν και περιπτώσεις που κάποιο μέταλλο, χωρίς βέβαια να συμμετέχει ενεργά στον μηχανισμό της αντίδρασης, είναι παρόν. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι καταλύτες του Fu, όπου η χρήση του σιδήρου, μέσω μιας αμφίστομης δομής (sandwich), επάγει την ασυμμετρία του καταλύτη.

Το 1912, οι Bredig και Fiske ανέφεραν την πρώτη ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση.¹ Οι Γερμανοί χημικοί χρησιμοποίησαν τα αλκαλοειδή κινίνη και κινιδίνη ως καταλύτες στην αντίδραση υδροκυανίου με βενζαλδεΐδη προς σχηματισμό κυανιδρίνης και παρατήρησαν τόσο την αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης, όσο και την παραγωγή οπτικά ενεργών προϊόντων. Η αντίδραση αυτή δεν είχε συνθετική αξία, λόγω της χαμηλής εναντιομερικής καθαρότητας των προϊόντων, αφού ήταν της τάξης του 10%. Η επόμενη αναφορά έγινε το 1960, όπου ο Pracejus με τη χρήση της ακετυλοκινίνης **2** πέτυχαν την αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων (Σχήμα 1.1).²



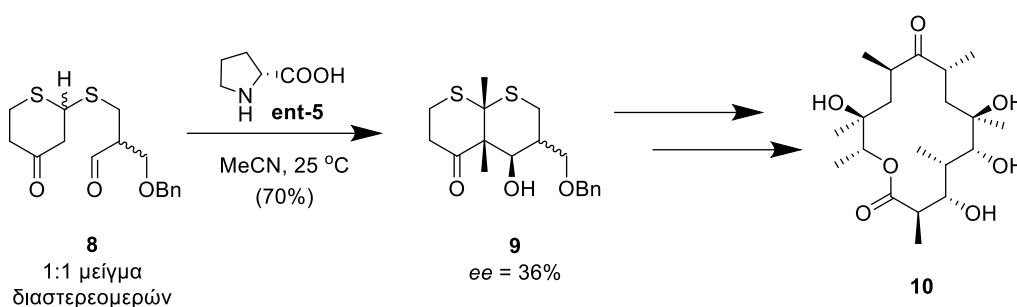
Σχήμα 1.1 : Αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων παρουσία αλκαλοειδών *Cinchona*

Ένα από τα πιο σημαντικά, αν όχι το πιο σημαντικό γεγονός στην ιστορία της Οργανοκατάλυσης είναι η ανακάλυψη της ασύμμετρης ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης καταλυόμενη από την (*L*)-προλίνη. Η κετόνη Wieland-Miescher **7** μπορεί να παραχθεί μέσω της αντίδρασης Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,^{3,4} η οποία αποτελεί συνθετικό ενδιάμεσο για διάφορα στεροειδή (Σχήμα 1.2). Οι πρωτοποριακές μελέτες του Stork στη χημεία των εναμινών έδωσαν τα εφόδια σε αυτές τις δύο ερευνητικές ομάδες για την ανάπτυξη εναλλακτικών μεθόδων για την α -αλκυλίωση καρβονυλικών ενώσεων.⁵ Ενώ παράλληλα, αποδείχτηκε και η ικανότητα αντικατάστασης της προλίνης με διαφορετικά αμινοξέα, όπως είναι η φαινυλαλανίνη.⁶



Σχήμα 1.2 : Αντίδραση Hajos-Parrish-Sauer-Wiechert

Μια από τις πιο εντυπωσιακές εφαρμογές της Οργανοκατάλυσης τον προηγούμενο αιώνα παρατέθηκε από τον Woodward, όπου με τη χρήση (*D*)-προλίνης κατάφερε την ολική σύνθεση της ερυθρομυκίνης A (Σχήμα 1.3).⁷ Η εναντιομερική περίσσεια του τελικού προϊόντος, όπως πλέον είναι αναμενόμενο ήταν χαμηλή, όμως το οπτικά καθαρό προϊόν μπορεί να παραληφθεί μέσω διαδοχικών ανακρυσταλλώσεων. Αυτό που είναι αξιοσημείωτο στην σύνθεση αυτή όμως, είναι η δημιουργία όλων των χειρόμορφων κέντρων της ερυθρονολίδης **10** μέσω της ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης, η οποία καταλύεται από τη (*D*)-προλίνη (**ent-5**). Μέσα στα επόμενα χρόνια, πληθώρα διαφορετικών οργανοκαταλυτών χρησιμοποιήθηκαν σε ποικίλες οργανικές αντιδράσεις. Ο Inoue στα τέλη του 1990 πρότεινε τις χειρόμορφες δικετοπιπεραζίνες ως χειρόμορφα οξέα κατά Brønsted για αντιδράσεις υδροκυανίωσης.⁸



Σχήμα 1.3 : Τρίτο στάδιο της σύνθεσης της ερυθρονολιδίνης A

Επιπλέον, οι ερευνητικές ομάδες των Shi,⁹ Denmark¹⁰ και Yang¹¹ με χρήση οπτικώς ενεργών ενεργοποιημένων (activated) κετονών πραγματοποίησαν εναντιοεκλεκτική εποξειδωση αλκενίων, ενώ η ασύμμετρη αντίδραση Strecker υλοποιήθηκε από τις ερευνητικές ομάδες των Corey¹² και Jacobsen.¹³ Παρ' όλα αυτά, ο τομέας της Οργανοκατάλυσης δεν είχε ακόμα εδραιωθεί. Το έτος 2000 σηματοδοτεί την εγκαθίδρυση του τομέα της Οργανοκατάλυσης, όταν σχεδόν ταυτόχρονα δύο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, των List, Lerner και Barbas III,¹⁴ ανέφεραν την χρήση της προλίνης ως καταλύτη για την αλδολική αντίδραση μέσω μηχανισμού εναμίνης, καθώς και της ερευνητικής ομάδας του MacMillan,¹⁵ ο οποίος περιέγραψε την οργανοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder μέσω κατιόντος ιμινίου.

Από την στιγμή εκείνη ο τομέας της Οργανοκατάλυσης είχε ραγδαία διάδοση και εξέλιξη, πληθώρα δημοσιεύσεων σε εφαρμογές, σε νέες αντιδράσεις, σε νέους τρόπους ενεργοποίησης και μηχανιστικές λεπτομέρειες δημοσιεύονται μέχρι και σήμερα. Το ενδιαφέρον για τον τομέα αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, αφού τα πλεονεκτήματα των οργανοκαταλυτών είναι αρκετά.¹⁶ Αυτά συνοψίζονται στα ακόλουθα:

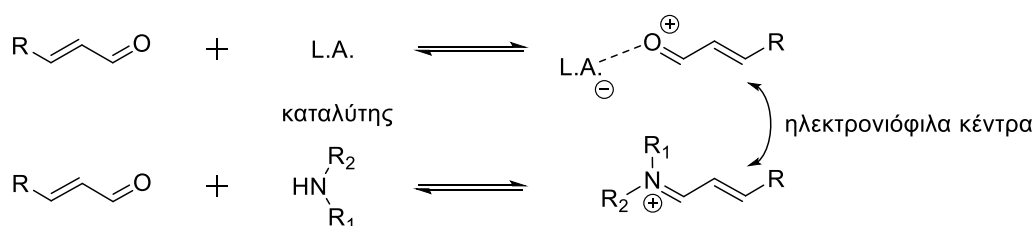
- Το χαμηλό κόστος, σε συνδυασμό με την άμεση διαθεσιμότητα, αλλά και την ύπαρξη και των 2 διαφορετικών εναντιομερών στις περισσότερες περιπτώσεις.
- Η πράσινη φύση τους, λόγω χαμηλής τοξικότητας.

- Η μη απαραίτητη χρήση ειδικών συνθηκών, π.χ. άνυδρες και ανοξικές συνθήκες, που τους καθιστά ιδανικούς και για χρήση σε βιομηχανική κλίμακα
- Η δυνατότητα παραγωγής πολλαπλών χειρικών κέντρων μέσω μιας μόνο αντίδρασης.

1.2 Κατηγορίες Οργανοκατάλυσης

1.2.1 Κατάλυση ιόντος ιμινίου

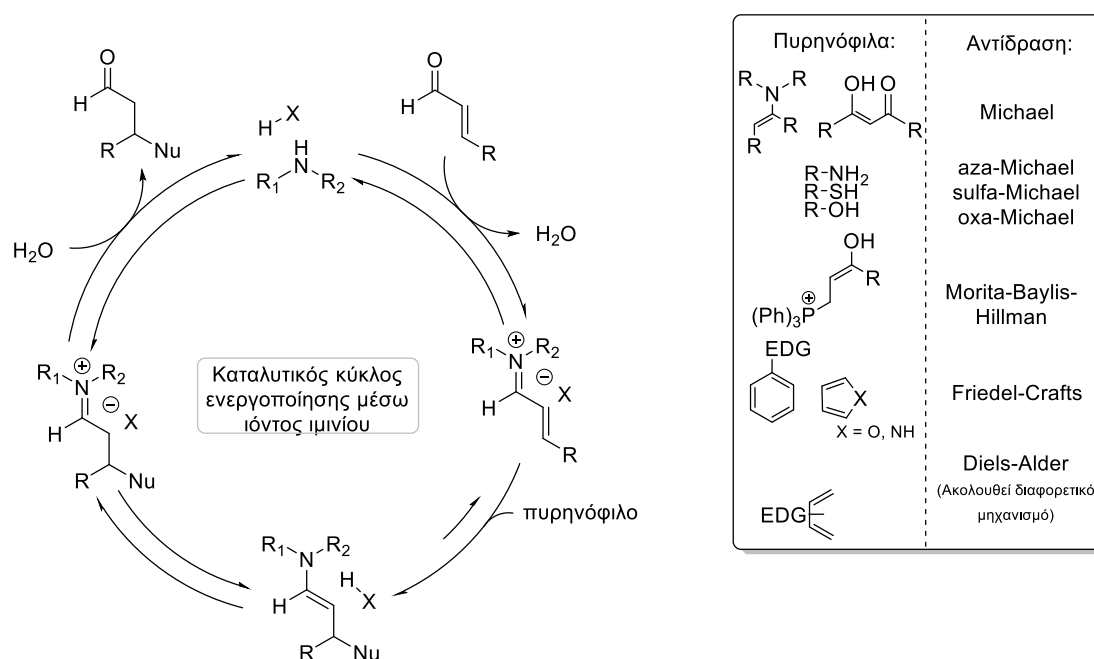
Βασισμένοι στη στρατηγική της ενεργοποίησης με οξέα κατά Lewis, ο MacMillan και οι συνεργάτες του εισήγαγαν μια νέα στρατηγική για ασύμμετρη σύνθεση το 2000.¹⁵ Η ενεργοποίηση μέσω ιόντος ιμινίου βασίζεται σε δύο διαφορετικά σημεία. Πρώτον, στην αυξημένη ηλεκτρονιόφιλη φύση του β-άνθρακα ενός ιόντος ιμινίου μιας α,β-ακόρεστης ένωσης, καθώς το LUMO τροχιακό της είναι χαμηλότερης ενέργειας. Δεύτερον, στο γρήγορο και αντιστρεπτό σχηματισμό του ιόντος ιμινίου (Σχήμα 1.4). Το συγκεκριμένο μοντέλο ενεργοποίησης είναι αρκετά χρήσιμο και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές αντιδράσεις, όπως σε Diels-Alder, Knoevenagel, Michael, Mukaiyama, Friedel-Crafts, Morita-Baylis-Hilman, εποξειδώσεις, αζιριδινώσεις και άλλες.



Σχήμα 1.4 : Κατάλυση μέσω οξέος κατά Lewis και μέσω ιόντος ιμινίου

Στο Σχήμα 1.5 παρατίθεται ο καταλυτικός κύκλος που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι αμίνες που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι είτε πρωτοταγείς, είτε δευτεροταγείς. Δύο από τα πιο χαρακτηριστικά

παραδείγματα αποτελούν οι καταλύτες του MacMillan,¹⁵ αλλά και οι καταλύτες που ξεχωριστά πρότειναν ο Hayashi¹⁷ και Jorgensen.¹⁸

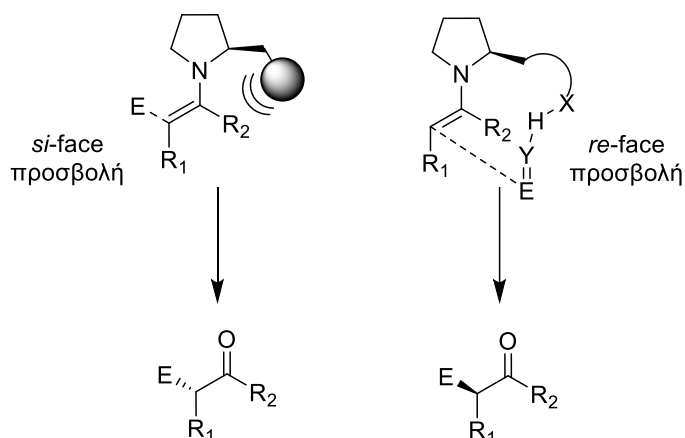


Σχήμα 1.5 : Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω ιόντος ιμινίου

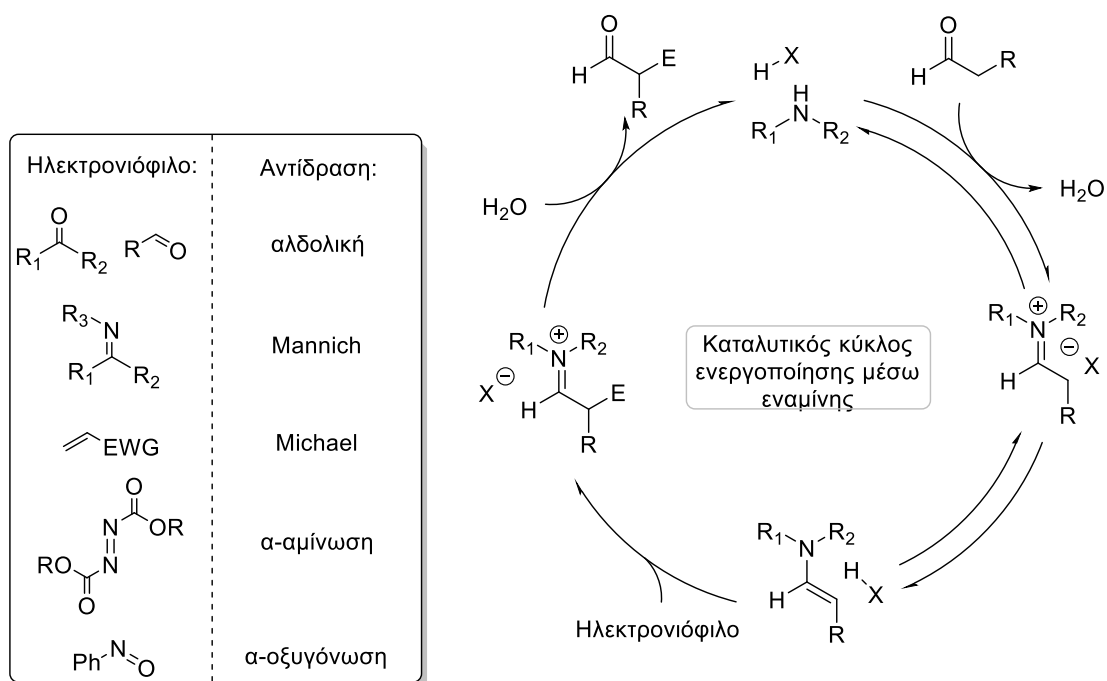
1.2.2 Κατάλυση μέσω εναμίνης

Ο αντιστρεπτός σχηματισμός μιας εναμίνης από την αλληλεπίδραση μιας αμίνης με μια καρβονυλική ένωση, δημιουργεί ένα ισχυρό πυρηνόφιλο, καθώς η εναμίνη έχει υψηλότερης ενέργειας HOMO. Οι κατηγορίες που μπορούν να χωρισθούν αυτού του είδους οι καταλύτες είναι 2. Από την μία απαντούν οι μονολειτουργικοί, στους οποίους η εναντιοεκλεκτικότητα εισάγεται μέσω στερεοχημικής παρεμπόδισης της μίας πλευράς κατά την προσβολή του ηλεκτρονιόφιλου από το πυρηνόφιλο κέντρο της εναμίνης (Σχήμα 1.6) με χαρακτηριστικά παραδείγματα τους καταλύτες των MacMillan,¹⁹ Hayashi²⁰ και Jorgensen.²¹ Ενώ από την άλλη, απαντούν οι διλειτουργικοί καταλύτες, οι οποίοι μέσω σταθεροποιητικών αλληλεπιδράσεων, όπως είναι οι δεσμοί υδρογόνου ή ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, οδηγούν το ηλεκτρονιόφιλο από την πλευρά της λειτουργικής ομάδας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα

καταλυτών αποτελούν η προλίνη και πληθώρα παραγώγων της. Το μοντέλο αυτό έχει βρει εφαρμογή σε αρκετούς διαφορετικούς τύπους αντιδράσεων, όπως: αλδολική, Michael, Mannich, α-αμίνωση, α-οξυγόνωση και αντιστρόφων απαιτήσεων Diels-Alder (κυρίως μέσω διεναμινών). Παρακάτω παρατίθεται ο καταλυτικός κύκλος που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις (Σχήμα 1.7).



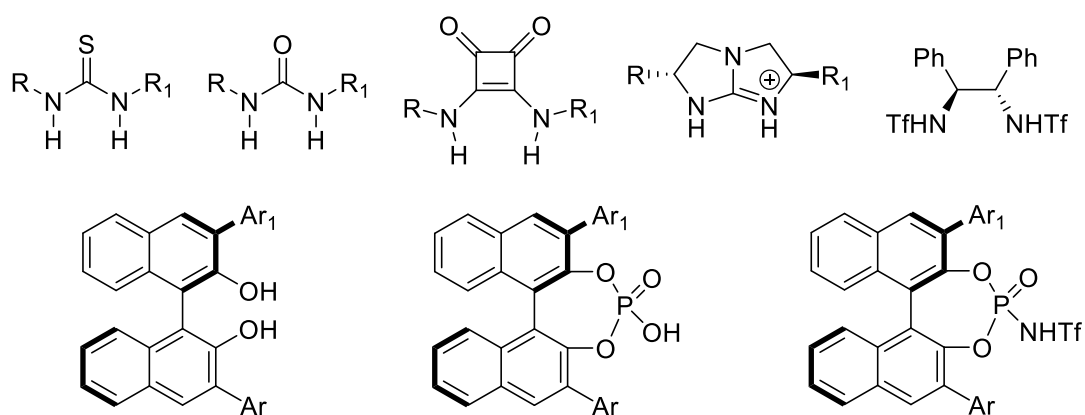
Σχήμα 1.6 : Αλληλεπιδράσεις στην μεταβατική κατάσταση στην κατάλυση μέσω εναμίνης



Σχήμα 1.7 : Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω εναμίνης

1.2.3 Κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου

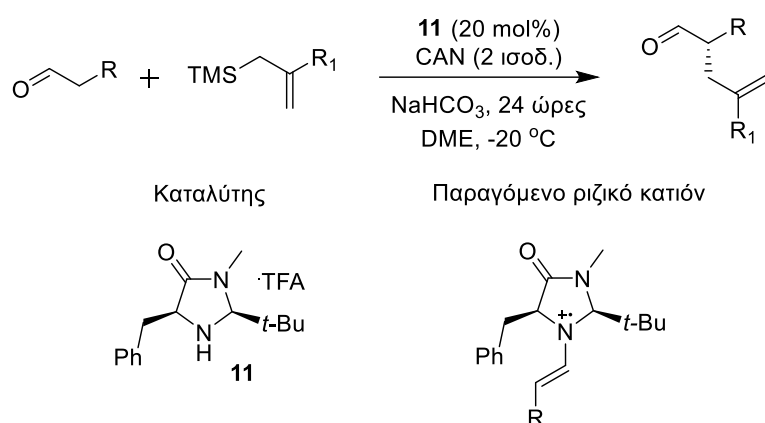
Το 1980, προτάθηκε για τρεις ασύμμετρες καταλυτικές διεργασίες πως η ενεργοποίηση και η προσέγγιση των αντιδρώντων οφείλεται σε δεσμούς υδρογόνου. Τα παραδείγματα αυτά θεωρήθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις, καθώς η ασθενής φύση των δεσμών υδρογόνου δεν θεωρούνταν αρκετή για την ενεργοποίηση του υποστρώματος. Το 1998 και 1999, ο Jacobsen¹² και ο Corey,¹³ απέδειξαν πως η λογική εκείνη ήταν λανθασμένη, αναφέροντας μια παραλλαγή της αντίδρασης Strecker. Σε αυτήν η ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου (ιόν ιμινίου) γινόταν με τη χρήση ενός οργανοκαταλύτη που δρούσε ως δότης δεσμών υδρογόνου. Λίγα χρόνια μετά, ο Jacobsen έδειξε πως οι καταλύτες θειουρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε άλλες αντιδράσεις, όπως στην αντίδραση Mannich.²² Με παράδειγμα την ερευνητική εργασία του Jacobsen, πολλές ομάδες ανά τον κόσμο συνέβαλαν στην αλματώδη ανάπτυξη και εδραίωση αυτού του τύπου ενεργοποίησης, ως μιας από τις σημαντικότερες στον τομέα της Οργανοκατάλυσης. Τα πιο χαρακτηριστικά από τα πολλά είδη καταλυτών που μπορούν να δημιουργήσουν δεσμούς υδρογόνου είναι τα χειρόμορφα φωσφορικά οξέα και οι (θει)ουρίες (Σχήμα 1.8). Λόγω της μη δεσμικής αλληλεπίδρασης που έχουν οι καταλύτες με το υπόστρωμα επιτυγχάνεται η μείωση του καταλυτικού φορτίου, ενώ ακόμα βρίσκουν εφαρμογή σε πληθώρα αντιδράσεων. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της αμινοκατάλυσης.



Σχήμα 1.8 : Καταλύτες δότες δεσμών υδρογόνου

1.2.4 Κατάλυση SOMO

Η εισαγωγή στην SOMO (Single Occupied Molecular Orbital, κατειλημμένο από ένα ηλεκτρόνιο μοριακό τροχιακό) κατάλυση έγινε από τον MacMillan, ο οποίος είχε την ιδέα να οξειδώσει (αποβολή ενός ηλεκτρονίου) την ηλεκτρονιακά πλούσια εναμίνη, ώστε να παραχθεί ένα ριζικό κατιόν με 3π-ηλεκτρόνια με ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα. Η υψηλή ηλεκτρονιοφιλία του ριζικού κατιόντος το καθιστά ιδανικό για να αντιδράσει με ασθενή πυρηνόφιλα. Η μεθοδολογία αυτή αποτέλεσε λύση για την α-αλκυλίωση αλδευδών, που αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης Οργανικής Σύνθεσης (Σχήμα 1.9).²³



Σχήμα 1.9 : α-Αλκυλίωση μέσω SOMO κατάλυσης

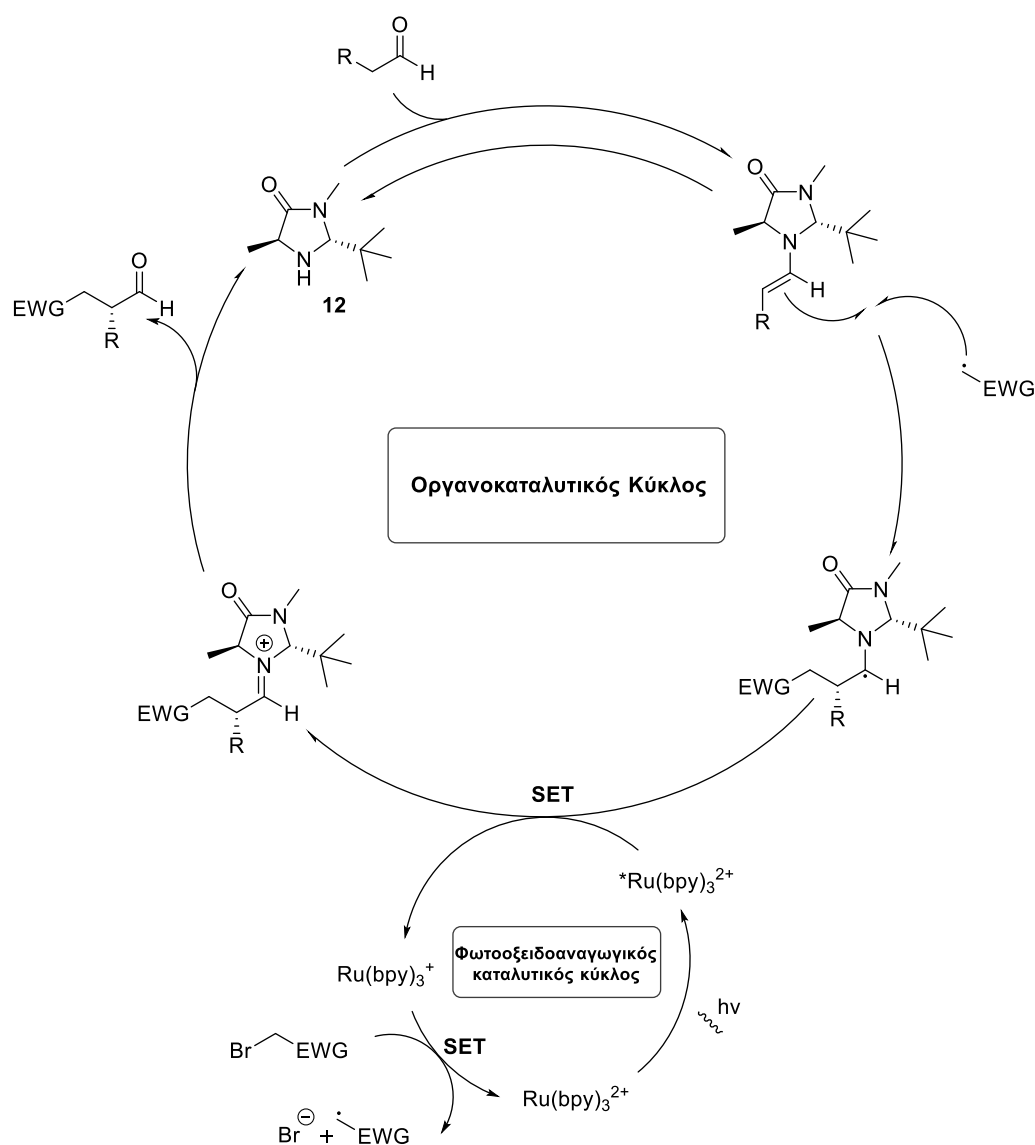
1.2.5 Κατάλυση αντισταθμιστικού ιόντος

Ο Jacobsen ανέπτυξε μια νέα μορφή οργανοκαταλυτικής ενεργοποίησης, η οποία στηρίζεται στην προσθήκη πυρηνόφιλων, σε προσωρινά παραγόμενα ενδιάμεσα, όπως N-αλκυλο-ιμινιακά ιόντα και οξωνιακά ιόντα.^{24,25} Οι καταλύτες είναι τύπου θειουρίας, καθώς έχουν την δυνατότητα σχηματισμού ισχυρών συμπλόκων με ανιόντα αλογόνων. Σε αυτό το μοντέλο, οι χειρόμορφοι καταλύτες θειουρίας προσδένονται και ιοντίζουν τον ασθενή δεσμό άνθρακα-χλωρίου ενός χλωροαμιδίου ή μιας χλωροακετάλης για να παραχθεί το προσωρινό ζεύγος ιόντων. Το σύμπλοκο καταλύτη-χλωρίου που προκύπτει, αποτελεί το χειρόμορφο αντισταθμιστικό ιόν και δημιουργεί

στεreoχημική παρεμπόδιση μόνο από τη μια από τις πλευρές, ωθώντας το πυρηνόφιλο να προσβάλλει πλέον εκλεκτικά.

1.2.6 Φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση

Το 2008, αναφέρθηκε η χρήση του $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ως φωτοοξειδοαναγωγικού καταλύτη για μία [2+2] κυκλοπροσθήκη²⁶ και μια α -αλκυλίωση αλδευδών,²⁷ από τις ερευνητικές ομάδες του Yoon και του MacMillan αντίστοιχα.



Σχήμα 1.10 : α -Αλκυλίωση αλδευδών μέσω φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης

Ο Stephenson, σε σύντομο χρονικό διάστημα, ανέφερε τη φωτοοξειδοαναγωγική αποαλογόνωση παρουσία του παραπάνω καταλύτη.²⁸ Αντλώντας γνώση από αυτό, ο MacMillan κατάφερε να συνδυάσει τα δύο μοντέλα ενεργοποίησης, την φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση και την ενεργοποίηση μέσω εναμίνης, καταφέροντας έτσι την εναντιοεκλεκτική α-αλκυλίωση αλδεϋδών (Σχήμα 1.10). Πιο αναλυτικά, μέσω της φωτοαναγωγικής κατάλυσης, δημιουργούνται ηλεκτρονιακά ελλειμματικές ρίζες οι οποίες προσβάλλονται από την ηλεκτρονιακά πλεονάζουσα εναμίνη.

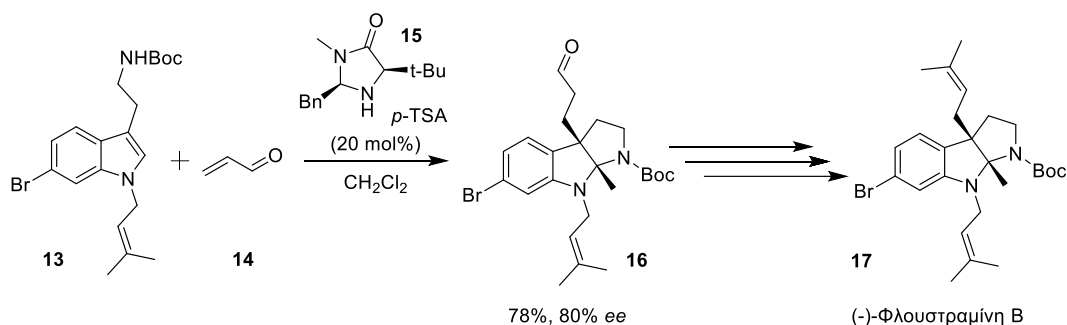
1.3 Εφαρμογές της Οργανοκατάλυσης

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί πλέον ένα ισχυρό όπλο των συνθετικών χημικών λόγω της απλότητας των μεθοδολογιών που έχουν αναπτυχθεί, καθώς δεν απαιτούνται ούτε περίπλοκες διατάξεις, ούτε γίνεται χρήση ιδιαίτερα ευαίσθητων αντιδραστηρίων. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω μπορεί κάποιος να κατανοήσει τον λόγο που η χρήση της Οργανοκατάλυσης έχει τόσο μεγάλη απήχηση τόσο στην ολική σύνθεση, όσο και στη βιομηχανία.

Ποικίλα είναι τα παραδείγματα φυσικών προϊόντων που παράγονται μέσω ολικής σύνθεσης χρησιμοποιώντας οργανοκαταλυτικές μεθόδους, αφού η Οργανοκατάλυση κατέστησε δυνατή την εύκολη και εναντιοεκλεκτική σύνθεση περίπλοκων δομών που υπάρχουν στη φύση. Τα περισσότερα από τα παραδείγματα αυτά κάνουν χρήση της ενεργοποίησης μέσω εναμίνης και ιόντος ιμινίου, καθώς οι εναμίνες, κυρίως όμως τα συνθετικά ισοδύναμα ενολικά ανιόντα, και οι ιμίνες είναι γνωστές έχοντας ερευνηθεί αρκετά ενδελεχώς ώστε να αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα στη δημιουργία δεσμού C-C.

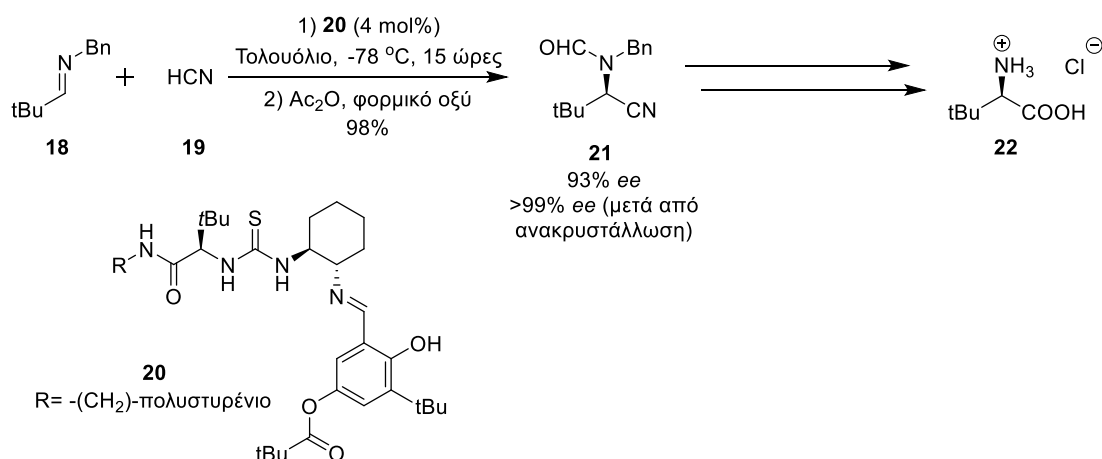
Η σύνθεση της Φλουστραμίνης B (17),²⁹ που είναι ένα αλκαλοειδές που φέρει ένα πυρρολοϊνδολικό σκελετό ήταν ένα από τα πρώτα παραδείγματα που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία. Βασισμένοι στην αντίδραση Michael, μεταξύ ενός υποκατεστημένου ινδολίου και της ακρολεΐνης (Σχήμα 1.11),

καταλυόμενη από μια ιμιδαζολιδινόνη, ο MacMillan και οι συνεργάτες του κατάφεραν να συνθέσουν αυτό το αλκαλοειδές. Πολλά φυσικά προϊόντα μπορούν να συντίθενται με εφαρμογή της στρατηγικής αυτής, καθώς επιτρέπει την εύκολη και γρήγορη σύνθεση περίπλοκων ενδιαμέσων.



Σχήμα 1.11 : Στάδιο κλειδί της σύνθεσης της Φλουστραμίνης B

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μεγαλύτερο μέρος των φαρμακευτικών ενώσεων είναι χειρόμορφες, μπορεί να γίνει αντιληπτό γιατί η σύνθεση οπτικά καθαρών ενώσεων έχει τόσο μεγάλη σημασία τόσο σε ένα ερευνητικό εργαστήριο, όσο και στη βιομηχανία. Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η σύνθεση της *tert*-λευκίνης από την Rhodia ChiRex. Στη σύνθεση αυτή, γίνεται μια αντίδραση Strecker, η οποία καταλύεται από μια θειουρία που βρίσκεται ακινητοποιημένη σε ένα πολυμερές (Σχήμα 1.12).



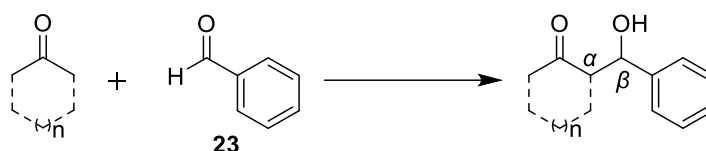
Σχήμα 1.12 : Βιομηχανική σύνθεση της *tert*-λευκίνης από την Rhodia Chirex

Κεφάλαιο 2

Μελέτη της Ασύμμετρης Αλδολικής Αντίδρασης Μεταξύ Διαφορετικών Κετονών και Αρωματικών Αλδευδών

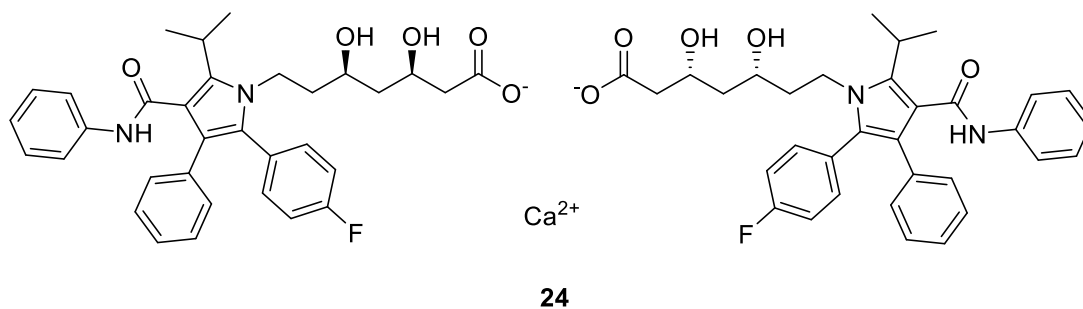
2.1 Αλδολική αντίδραση

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιασθούν τα αποτελέσματα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία σε σχέση με την οργανοκαταλυτική ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ κετονών και αρωματικών αλδευδών (Σχήμα 2.1.).



Σχήμα 2.1 : Αλδολική Αντίδραση

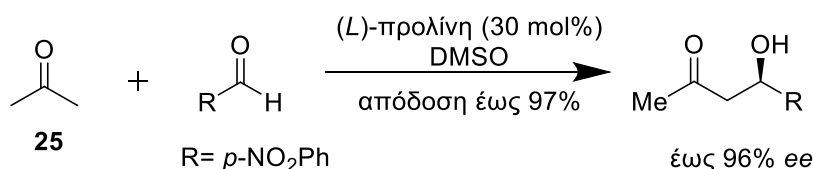
Η αλδολική αντίδραση αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές αντιδράσεις στη σύγχρονη Οργανική Σύνθεση. Η αλδολική αντίδραση ανακαλύφθηκε ξεχωριστά από τους Wurtz και Borodin το 1872 και είναι τόσο δημοφιλής λόγω της δημιουργίας ενός νέου δεσμού C-C.³⁰⁻³² Η αντίδραση αυτή συνδυάζει 2 καρβονυλικές ενώσεις και παράγει μια νέα β-υδροξύ καρβονυλική ένωση.³³ Αυτό το δομικό μοτίβο βρίσκεται σε αρκετά φαρμακευτικά ενδιάμεσα και φυσικά παράγωγα.³⁴ Η ασύμμετρη αλδολική αντίδραση έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των συνθετικών οργανικών χημικών και πλέον συχνά χρησιμοποιείται σε ένα ή παραπάνω καθοριστικά βήματα της εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης δεσμού C-C στην ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων. Στις μέρες μας, η ασύμμετρη αλδολική αντίδραση χρησιμοποιείται συνεχώς, αφού αποτελεί ένα ευέλικτο εργαλείο για την παρασκευή περίπλοκων και πολύ-λειτουργικών μορίων που εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το Lipitor (Σχήμα 2.2),³³⁻³⁷ ένα φάρμακο κατά του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μεταξύ των μεθόδων εισαγωγής ασυμμετρίας, η εναντιοεκλεκτική κατάλυση είναι αυτή που προτιμάται, καθώς είναι πιο αποτελεσματική για ένα ευρύ φάσμα μετασχηματισμών.³⁸



Σχήμα 2.2 : Lipitor

2.2 Αρχική μελέτη με καταλύτη την προλίνη

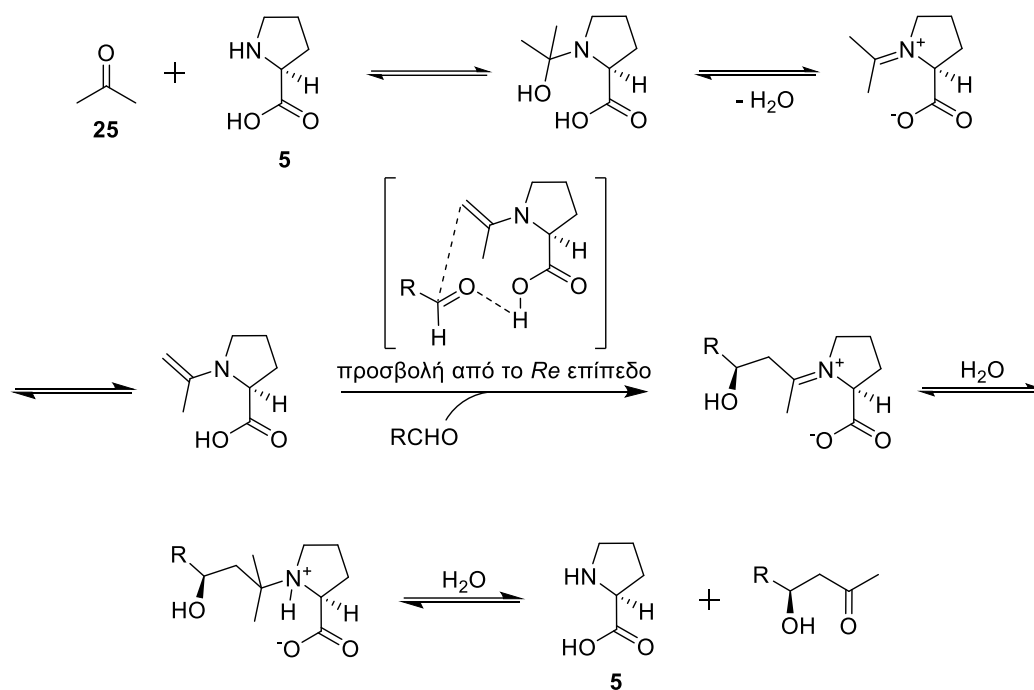
Οι Barbas, List και Lerner το 2000, ανέπτυξαν την πρώτη άμεση διαμοριακή αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από δευτεροταγείς αμίνες.¹⁴ Συγκεκριμένα, από όλους τους καταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν, η (*L*)-προλίνη ως καταλύτης στις αντιδράσεις αυτού του είδους, μεταξύ της ακετόνης και ποικιλίας αρωματικών κυρίως αλδευδών, έδωσε αποτελέσματα με υψηλές εναντιοεκλεκτικότητες και μέτριες προς εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 2.3).



Σχήμα 2.3 : Αλδολική αντίδραση με χρήση της προλίνης ως καταλύτη

Βασιζόμενοι σε αυτή τους τη μελέτη πρότειναν και τον μηχανισμό, κατά τον οποίο η προλίνη καταλύει αυτού του τύπου αλδολικές αντιδράσεις (Σχήμα 2.4). Ουσιαστικά, η προλίνη φαίνεται να λειτουργεί ως μικροαλδολάση, παρέχοντας ταυτόχρονα την πυρηνόφιλη αμινομάδα και μια καρβοξυλομάδα που μπορεί να παίξει ρόλο οξέος/βάσης κατά Brønsted για τις μεταφορές πρωτονίων. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει: α) πυρηνόφιλη προσβολή από την αμινομάδα, β) αφυδάτωση του ενδιάμεσου της καρβινολαμίνης, γ) αποπρωτονίωση της ιμίνης, δ) σχηματισμό του δεσμού C-C με συμμετοχή της αλδεϋδης και τέλος, δύο στάδια υδρόλυσης του ιμινο-αλδολικού

ενδιαμέσου (ε,στ), ώστε να παραχθεί το προϊόν της αλδολικής αντίδρασης και να αναγεννηθεί ο καταλύτης.



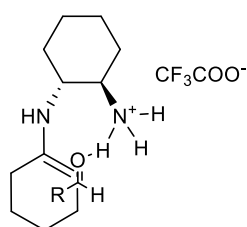
Σχήμα 2.4 : Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης αλδολικών αντιδράσεων από την προλίνη

2.3 Πρωτοταγείς αμίνες ως καταλύτες

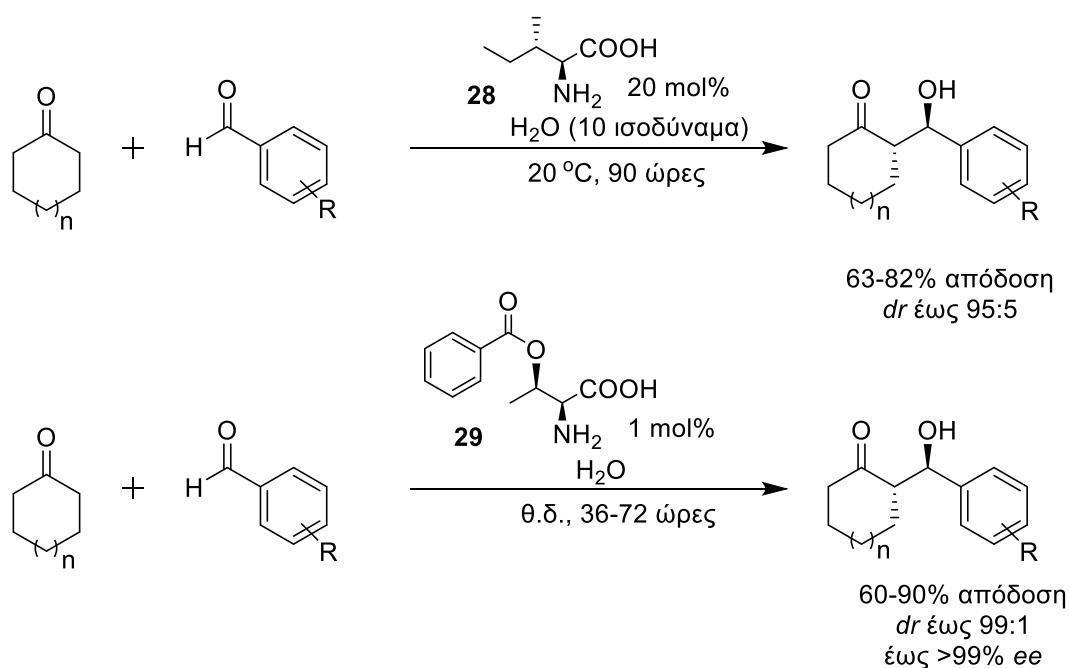
Ένα αποτελεσματικό οργανοκαταλυτικό σύστημα που περιέχει την εμπορικά διαθέσιμη πρωτοταγή χειρόμορφη διαμίνη (1*R*,2*R*)-κυκλοεξυλο-1,2-διαμίνη και το τριφθοροοξικό οξύ (TFA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ασύμμετρη αλδολική αντίδραση σε *i*-PrOH σε θερμοκρασία δωματίου. Ένα καταλυτικό φορτίο 10 mol% του καταλύτη και TFA, που λειτουργεί ως συγκαταλύτης, μπορεί να καταλύσει την αλδολική αντίδραση για ένα εύρος κετονών ή αλδευδών με διάφορες υποκατεστημένες αρωματικές αλδεϋδες. Οι αποδόσεις κυμαίνονται από μέτριες μέχρι υψηλές (έως > 99%), ενώ ακόμα η εναντιοεκλεκτικότητα και διαστεreoεκλεκτικότητα που παρουσιάζουν είναι εξαιρετική (*ee*, έως > 99%. *de*, έως 99:1).³⁹ Μια πιθανή μεταβατική κατάσταση που βρίσκεται σε συμφωνία με τη στεreoχημεία των αλδολικών προϊόντων

που προτείνεται παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.5. Το παραγόμενο εναμινικό ενδιάμεσο προσβάλλει την αλδεΐδη από το *Re* επίπεδο για να δώσει το κύριο προϊόν, ενώ η πρωτονιωμένη πρωτοταγής αμίνη λειτουργεί ως δότης δεσμών υδρογόνου για να ενεργοποιήσει την καρβονυλική ομάδα της αλδεΐδης. Στην αντίδραση αυτή η παρουσία ενός οξέος κατά Brønsted είναι απαραίτητη, καθώς βοηθάει στην δημιουργία των δεσμών υδρογόνου.^{40,41}

Με το ίδιο σκεπτικό, διαφορετικοί καταλύτες της ίδια κατηγορίας χρησιμοποιήθηκαν και λαμβάνουν παρόμοια αποτελέσματα. Μερικά ακόμα παραδείγματα παρατίθενται παρακάτω (Σχήμα 2.6).



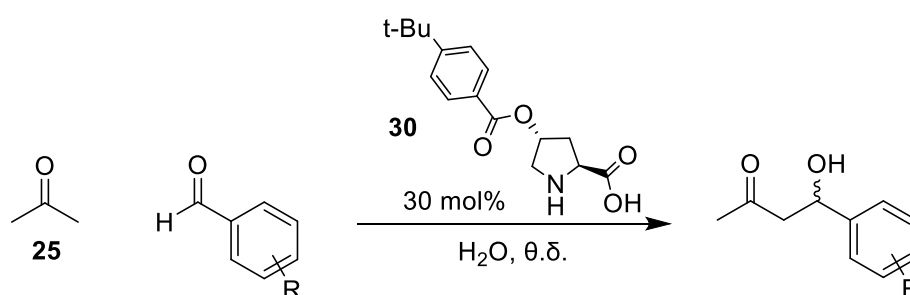
Σχήμα 2.5 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση με χρήση της (1*R*,2*R*)-κυκλοεξυλο-1,2-διαμίνης



Σχήμα 2.6 : Αλδολική αντίδραση με χρήση πρωτοταγούς αμίνης ως καταλύτη

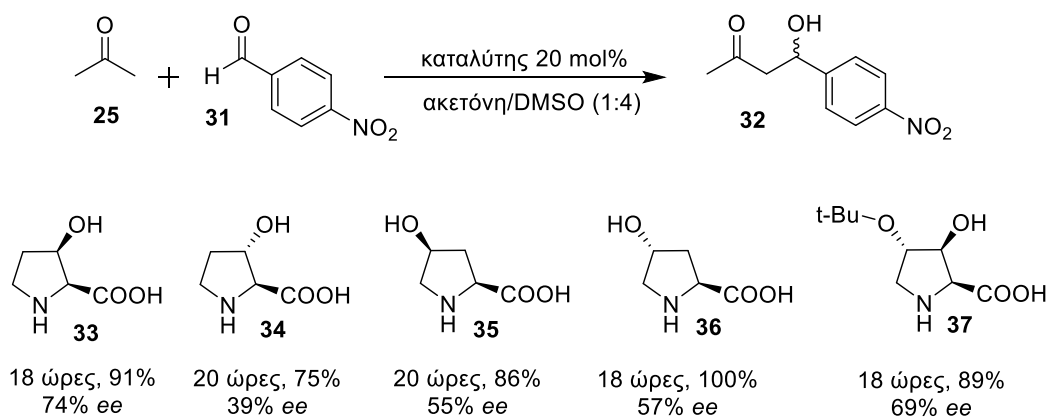
2.4 Υδρόξυ παράγωγα της προλίνης ως καταλύτες

Ο London⁴² και η ομάδα του ασχολήθηκαν με τα παράγωγα της 4-υδροξυπρολίνης και την χρήση τους ως καταλύτες για την αλδολική αντίδραση (Σχήμα 2.7). Εκτός από τη δυνατότητα χρήσης των παραγώγων αυτών σε υδατικό περιβάλλον, αρκετά ενδιαφέρον αποτελεί ότι ένας από τους παράγοντες που καθορίζει το στερεοχημικό αποτέλεσμα είναι το πρόσθετο που χρησιμοποιείται. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση του χλωριούχου αμμωνίου δίνει ως κύριο προϊόν το (*R*)-εναντιομερές, ενώ το οξικό νάτριο το (*S*)-εναντιομερές.

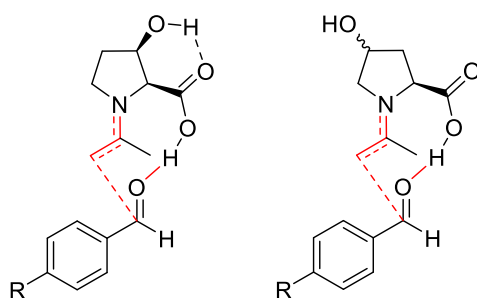


Σχήμα 2.7 : Αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από υδρόξυ παράγωγα της προλίνης

Επίσης, έχει γίνει μελέτη για το πως καθορίζει η θέση και η στερεοχημεία της υδροξυλομάδας στον πυρρολιδινικό δακτύλιο την εκλεκτικότητα της αλδολικής αντίδρασης αυτής (Σχήμα 2.8). Τα αποτελέσματα δίνονται παρακάτω, καθώς και η μεταβατική κατάσταση που έχει προταθεί για να εξηγηθούν τα αποτελέσματα αυτά (Σχήμα 2.9).⁴³

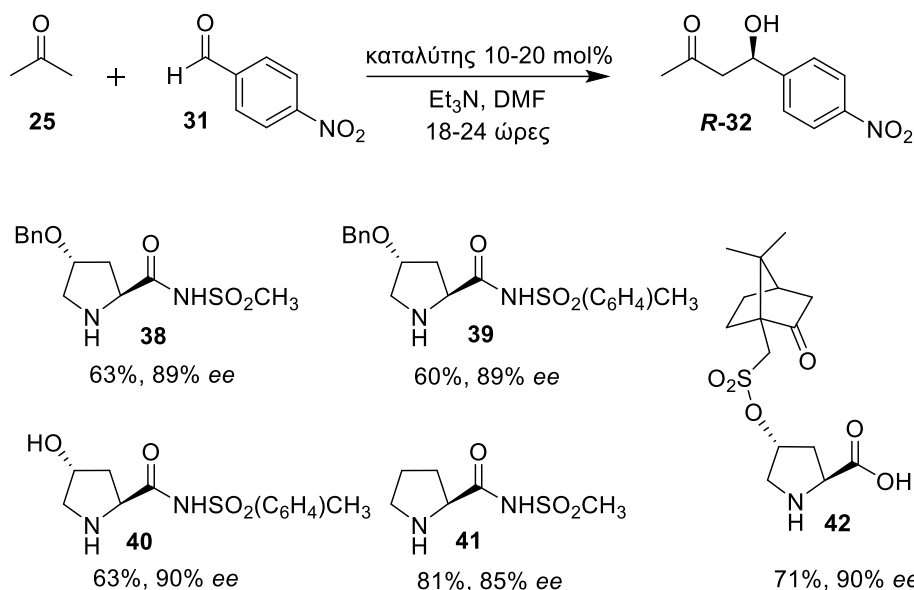


Σχήμα 2.8 : Αποτελέσματα μελέτης θέσης και στερεοχημείας της υδρόξυ ομάδας



Σχήμα 2.9 : Μεταβατικές καταστάσεις για την εξήγηση των αποτελεσμάτων για τη θέση της υδρόξυ ομάδας

Ακόμα, ο Καθηγητής Γ. Κόκοτος και η ερευνητική του ομάδα στο Ε.Κ.Π.Α συνέθεσαν 4-υποκατεστημένα πρόλυλο σουλφοναμιδικά παράγωγα και τα χρησιμοποίησαν για την κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης.^{44,45} Τα παράγωγα χρησιμοποιήθηκαν σε μικρότερο ή ίδιο καταλυτικό φορτίο και δίνουν καλύτερα αποτελέσματα από αυτά της προλίνης (Σχήμα 2.10).

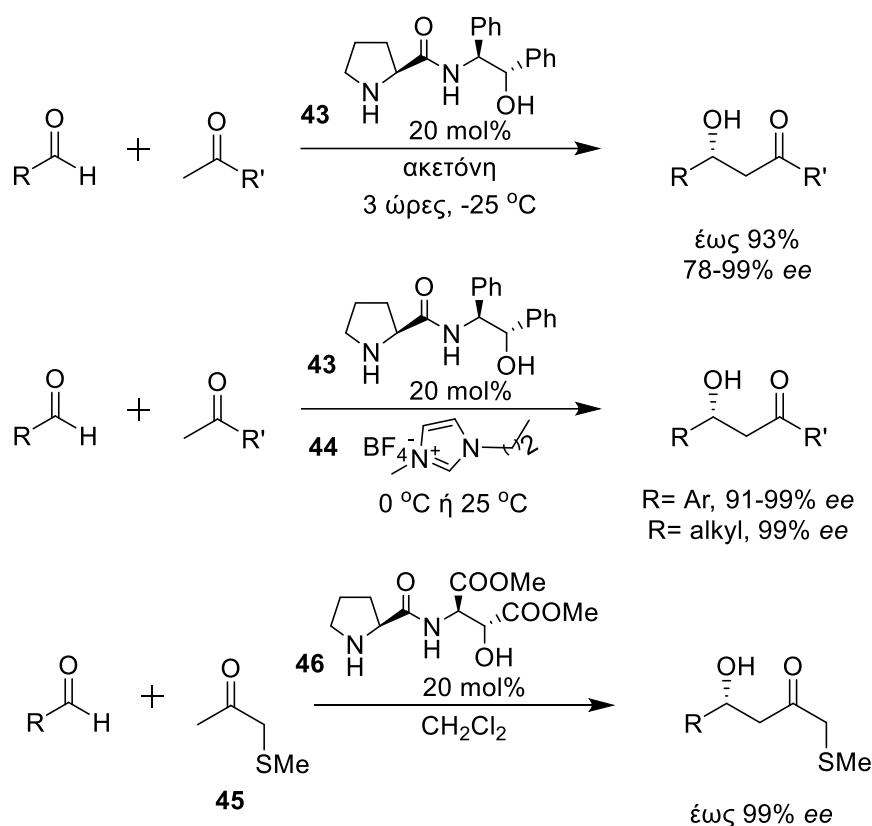


Σχήμα 2.10 : 4-υποκατεστημένα πρόλυλο σουλφοναμιδικά παράγωγα ως καταλύτες για την αλδολική αντίδραση.

2.5 Προλιναμίδια ως καταλύτες

Η καταλυτική δράση παραγώγων της προλίνης από αμίδια αμινο-αλκοολών σε αντιδράσεις της ακετόνης με πληθώρα αλδευδών μελετήθηκε από τους Gong και Wu. Τα (S)-προλιναμίδια αυτά φέρουν υδροξυλομάδες και

εμφανίζουν αυξημένη καταλυτική δραστικότητα και εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 2.11).⁴⁶ Η σημασία της υδροξυλομάδας στην εναντιοεκλεκτικότητα είναι μεγάλη, γεγονός που έχει αποδειχθεί και από μελέτες στις μεταβατικές καταστάσεις των δομών αυτών. Ο σχεδιασμός νέων καταλυτών πλέον βασίστηκε στους δεσμούς υδρογόνου που αναπτύσσονται για την κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης. Έχοντας ανοίξει λοιπόν τον δρόμο, άρχισαν να χρησιμοποιούνται ποικίλες χειρόμορφες πηγές ως πολλαπλοί δότες δεσμών υδρογόνου, μια από αυτές ήταν και τα πεπτίδια.^{47,48}

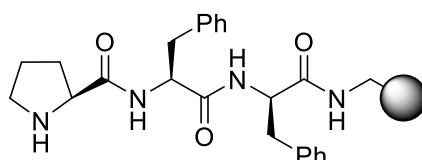


Σχήμα 2.11 : Αλδολικές αντιδράσεις με χρήση προλιναμιδίων ως καταλύτες

2.6 Ακίνητοποιημένα πεπτίδια ως καταλύτες

Ο Kudo και οι συνεργάτες του έχοντας ως έναυσμα τα όσα είχαν δημοσιευτεί για την αλδολική αντίδραση μέχρι εκείνη την στιγμή, ανέπτυξαν ακίνητοποιημένα τριπεπτίδια, όπως το **47** (Σχήμα 2.12) σε ρητίνη, για τη μελέτη της αλδολικής αντίδρασης σε υδατικό περιβάλλον. Τα υδρόφοβα

τμήματα που περιέχονται στις πλευρικές ομάδες των αμινοξέων μερικές φορές καθιστούν δύσκολο τον χειρισμό τους, καθώς σχηματίζουν συσσωματώματα ή ιζήματα. Η ακινητοποίηση αυτών σε ρητίνες όπως η πολυαιθυνοελογλυκόλη (PEG) συνδεδεμένη με πολυστυρένιο (PEG-PS) επιτρέπει τη διεξαγωγή των αντιδράσεων σε υψηλότερη συγκέντρωση χωρίς τους παραπάνω κινδύνους.⁴⁹

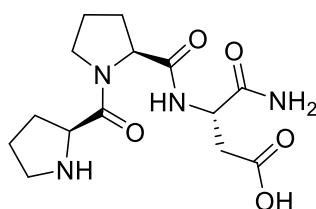


47

Σχήμα 2.12 : Ακινητοποιημένο πεπτιδίο καταλύτης της αλδολικής αντίδρασης

2.7 Δευτεροταγείς αμίνες ως καταλύτες

Οι δευτεροταγείς αμίνες είναι πλέον από τους πιο διαδεδομένους καταλύτες που χρησιμοποιούνται στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση. Μια από τις πιο χαρακτηριστικές δευτεροταγείς αμίνες είναι η προλίνη. Η Wennemers και η ομάδα της συνέθεσαν το τριπεπτιδίο **48** (Σχήμα 2.13), το οποίο οδηγεί σε αποδοτικότερα αποτελέσματα από την προλίνη για την ασύμμετρη αλδολική αντίδραση, πράγμα που επιβεβαίωσαν και ο Chandrasekhar και οι συνεργάτες του. Πέρα των βελτιωμένων αποτελεσμάτων, οι δύο ομάδες έδειξαν πως χρησιμοποιώντας καταλύτες αυτής της μορφής μπορεί να επιτευχθεί και η μείωση του καταλυτικού φορτίου.^{50,51}

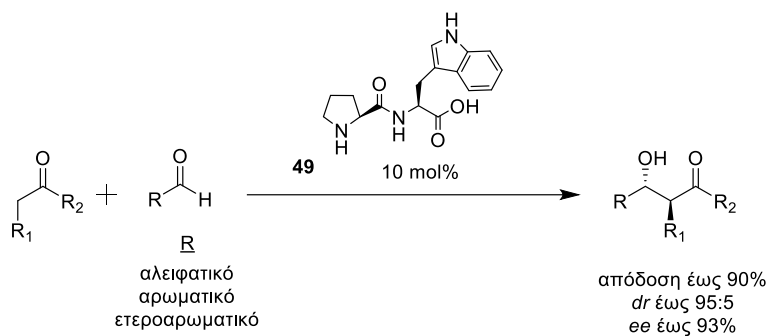


48

1 mol%
96% απόδοση
90% ee

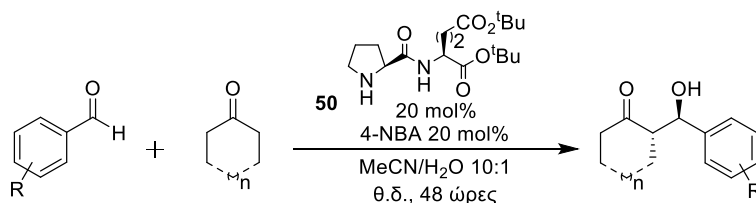
Σχήμα 2.13 : Τριπεπτιδίο για την κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης

Ο Li και η ερευνητική του ομάδα χρησιμοποίησαν το διπεπτιδίο Pro-Trp⁵² για την κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης (Σχήμα 2.14). Τα αποτελέσματα τους ήταν ικανοποιητικά, καθώς έλαβαν προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις και εξαιρετικές διαστέρεο- και εναντιοεκλεκτικότητες (έως 93% ee). Στις αντιδράσεις τους χρησιμοποιήθηκαν μη τροποποιημένες κετόνες και πληθώρα αλδευδών.



Σχήμα 2.14 : Αλδολική αντίδραση με χρήση του διπεπτιδίου Pro-Trp ως καταλύτη

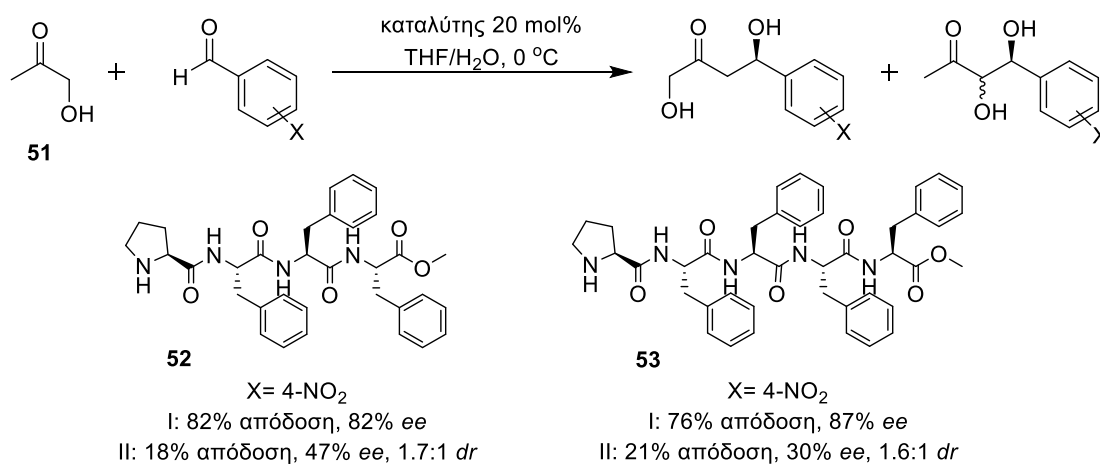
Συνεχίζοντας στη χρήση των πεπτιδίων για την κατάλυση της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α ο Επίκουρος Καθηγητής Χ. Κόκοτος⁵³ και η ερευνητική του ομάδα το 2015 χρησιμοποίησαν διπεπτιδία που έφεραν παράγωγα *tert*-βουτυλεστέρων αμινοξέων (Σχήμα 2.15). Ο μηχανισμός που ακολουθείται είναι ο κλασικός καταλυτικός κύκλος της εναμίνης, ενώ αρκετά σημαντικό είναι πως η παρουσία νερού δεν παρεμποδίζει την αντίδραση. Πιο συγκεκριμένα το διπεπτιδίο Pro-Glu-(O^tBu)-O^tBu χρησιμοποιείται σε οργανικό διαλύτη παρουσία νερού παρουσιάζοντας υψηλή διαστέρεο- και εναντιοεκλεκτικότητα σε πολλά διαφορετικά υποστρώματα.



Σχήμα 2.15 : Κατάλυση αλδολικής αντίδρασης από παράγωγα *tert*-βουτυλεστέρων αμινοξέων

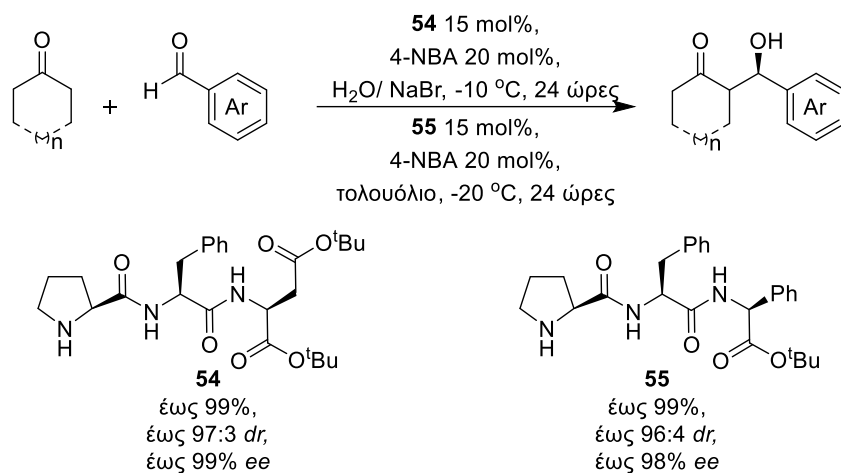
2.8 Πεπτίδια προλίνης-φαινουλαανίνης

Μικρά πεπτίδια ανέπτυξε και ο Gong. Η καταλυτική δράση αυτών των πεπτιδίων μελετήθηκε στις ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις υδροξυακετονών με αλδεΐδες (Σχήμα 2.16). Την αντίδραση αυτή δεν μπορούν να καταλύσουν ούτε η προλίνη, ούτε οι αλδοάσες, όμως οι χειρόμορφες 1,4-διόλες ελήφθησαν σε υψηλές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες με την χρήση των πεπτιδίων **52** και **53** σε υδατικά μέσα. Η αντίδραση αυτή αποτελεί μοναδική μέθοδο παρασκευής χειρόμορφων 1,4-διυδροξυ-2-ονών απευθείας από αλδεΐδες και 2-υδροξυ-κετόνες.⁵⁴



Σχήμα 2.16 : Κατάλυση αλδολικής αντίδρασης από πεπτίδια προλίνης-φαινουλαανίνης

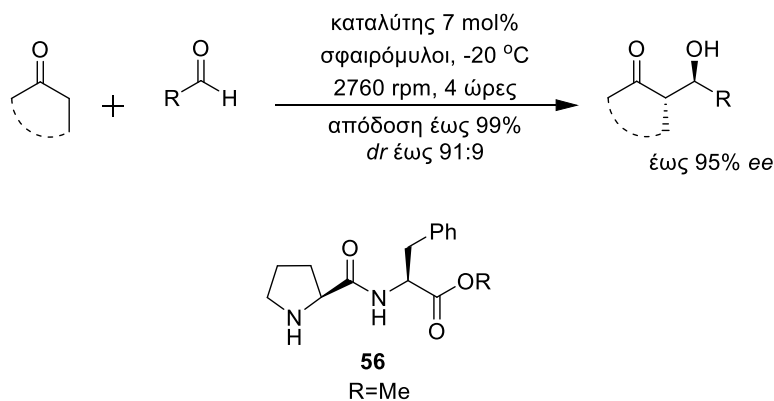
Το 2014, οι ερευνητικές ομάδες του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου και της Καθηγήτριας Π. Μηνακάκη-Μουτεβέλη στο Ε.Κ.Π.Α ανέπτυξαν *tert*-βουτυλ-εστέρες τριπεπτιδίων βασισμένους στο διπεπτίδιο Pro-Phe για την κατάλυση της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης.⁵⁵ Οι αποδόσεις που έλαβαν ήταν έως 99%, ενώ η διαστέreo- και εναντιοεκλεκτικότητα που επιδεικνύουν οι καταλύτες είναι εξίσου εξαιρετική (έως 97:3 *dr*, έως 99% *ee*). Αυτό που επίσης παρατηρήθηκε από την ομάδα αυτή, ήταν ότι το C-τελικό αμινοξύ είναι αυτό που καθορίζει τη διαλυτότητα του καταλύτη σε υδατικά ή οργανικά μέσα. Παρακάτω παρατίθενται μερικά παραδείγματα (Σχήμα 2.17).



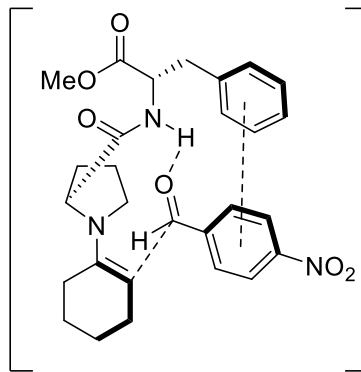
Σχήμα 2.17 : *tert*-βουτυλεστέρες τριπεπτιδίων βασισμένοι στο Pro-Phe ως καταλύτες για την αλδολική αντίδραση

2.9 Πεπτίδια ως καταλύτες σε αντιδράσεις χωρίς διαλύτη

Ο Jurasti και η ερευνητική του ομάδα παρουσίασαν το διπεπτιδίο (S)-Pro-(S)-Phe-OMe. Η ενδιαφέρουσα ιδιομορφία που παρουσιάζει ο καταλύτης αυτός, είναι η δυνατότητα κατάλυσης της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης απουσία διαλύτη (Σχήμα 2.18). Ειδικότερα, αποδείχθηκε ότι η χρήση σφαιρόμυλου ενεργοποιεί την αντίδραση ανάμεσα στην κυκλοεξανόνη και διάφορες αρωματικές αλδεύδες, παρέχοντας προϊόντα με ικανοποιητικές διαστέρεο και εναντιοεκλεκτικότητες. Η αυξημένη διαστέρεο και εναντιοεκλεκτικότητα οφείλεται στην ενίσχυση των μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων (Σχήμα 2.19).⁵⁶



Σχήμα 2.18 : Αλδολική αντίδραση απουσία διαλύτη



προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση

Σχήμα 2.19 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση για το διπεπτίδιο Pro-Phe-OMe

Κεφάλαιο 3

Οργανοκαταλυτική Οξείδωση

3.1 Εισαγωγή στην οξείδωση

Ως οξείδωση στην Οργανική Χημεία ορίζεται ο σχηματισμός ενός νέου δεσμού μεταξύ ενός άνθρακα και κάποιου ηλεκτροαρνητικότερου στοιχείου, το συνηθέστερο από αυτά είναι το οξυγόνο. Στις αντιδράσεις οξείδωσης υπάρχει αποβολή ή συνεισφορά ηλεκτρονίων από ένα άτομο ή ιόν.⁵⁷

Υπάρχουν διάφορες κλασσικές μέθοδοι οξείδωσης αλκοόλης προς καρβονυλικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά, όπως είναι:

- Οξείδωση με χρήση 2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδινυλοξυ (TEMPO)

Το οξειδωτικό αυτό είναι σταθερό και εμπορικά διαθέσιμο. Χρησιμοποιείται για την οξείδωση πρωτοταγών αλκοολών σε αλδεΐδες, αφού το πλεονέκτημα που εμφανίζει είναι η εκλεκτικότητα ως προς την οξείδωση τους, οι δευτεροταγείς αλκοόλες δεν εμφανίζουν την ίδια δραστικότητα υπό αυτές τις συνθήκες.

- Οξείδωση Dess-Martin

Το οξειδωτικό αυτό πραγματοποιεί την οξείδωση αλκοολών σε καρβονυλικές ενώσεις χρησιμοποιώντας το υπερσθενές ιώδιο. Η σύνθεσή του είναι αρκετά επικίνδυνη,⁵⁸ όμως είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμο.

- Οξείδωση Swern

Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται ενεργοποιημένο DMSO για την οξείδωση αλκοολών σε αλδεΐδες και κετόνες.⁵⁹ Ο χρόνος αντίδρασης

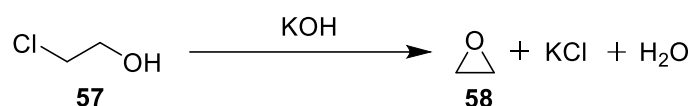
είναι αρκετά μικρός, όμως η αντίδραση πρέπει να γίνει σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία.

Εκτός αυτών έχουν αναπτυχθεί επίσης άλλες οξειδωτικές μεθοδολογίες, που κάνουν κατά κύριο λόγο χρήση οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων.

3.2 Εποξειδωση αλκενίων

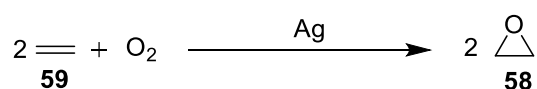
Εξαιρετικής σημασίας συνθετικά ενδιάμεσα για την παρασκευή μεγάλης ποικιλίας ενώσεων, τόσο με βιομηχανικό και φαρμακευτικό, όσο και με ερευνητικό ενδιαφέρον, αποτελούν τα εποξειδία.⁶⁰

Η πρώτη σύνθεση εποξειδίου αναφέρθηκε το 1859,⁶¹ όπου με υποβολή της 2-χλωροαιθανόλης σε βασικές συνθήκες παραλαμβάνεται το αιθυλενοξειδίο (οξιράνιο) **58** (Σχήμα 3.1). Για χρόνια η μέθοδος αυτή αποτελούσε τη μοναδική μέθοδο σύνθεσης εποξειδίου και όλες οι προσπάθειες για τη σύνθεση του με οξείδωση του αιθυλενίου δεν επέφεραν το επιθυμητό αποτέλεσμα.



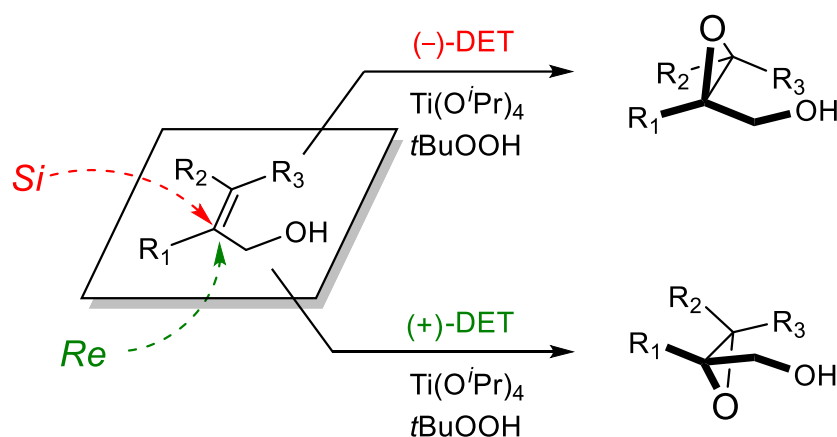
Σχήμα 3.1 : Παρασκευή αιθυλενοξειδίου από 2-χλωροαιθανόλη

Μια μέθοδος οξείδωσης του αιθυλενίου με χρήση αργύρου (Σχήμα 3.2) αναπτύχθηκε το 1931,⁶² η οποία βρίσκει μέχρι και σήμερα εφαρμογή.



Σχήμα 3.2 : Καταλυτική οξείδωση αιθυλενίου παρουσία αργύρου

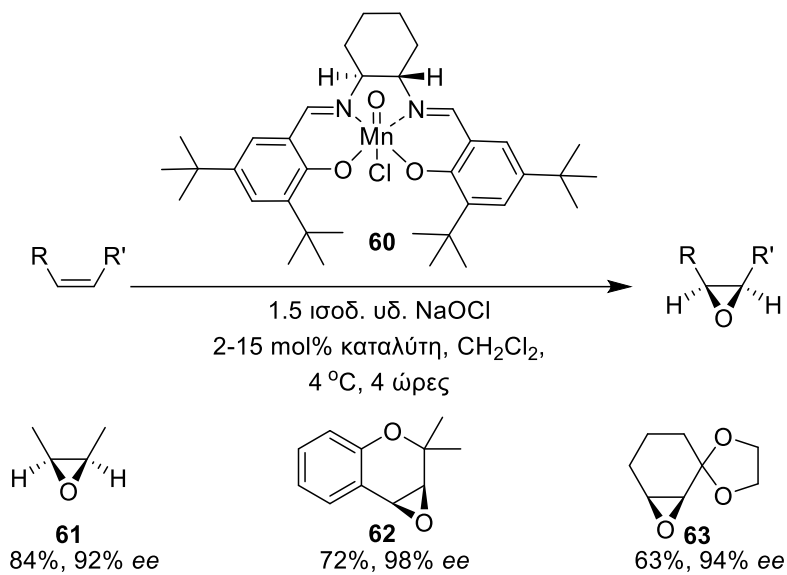
Ο Sharpless και η ομάδα του 50 χρόνια μετά μελέτησαν την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων.⁶³ Η μέθοδος που ανέπτυξαν πραγματοποιεί εναντιοεκλεκτική εποξειδωση προχειρόμορφων αλλυλικών αλκοολών, αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση ενός συμπλόκου του τιτανίου και ενός εναντιομερούς του ταρταρικού διαιθυλεστέρα (Σχήμα 3.3). Η χρήση του κατάλληλου εναντιομερούς κάθε φορά οδηγεί στην επιθυμητή στεreoχημεία.



Σχήμα 3.3 : Ασύμμετρη εποξειδωση αλλυλικών αλκοολών

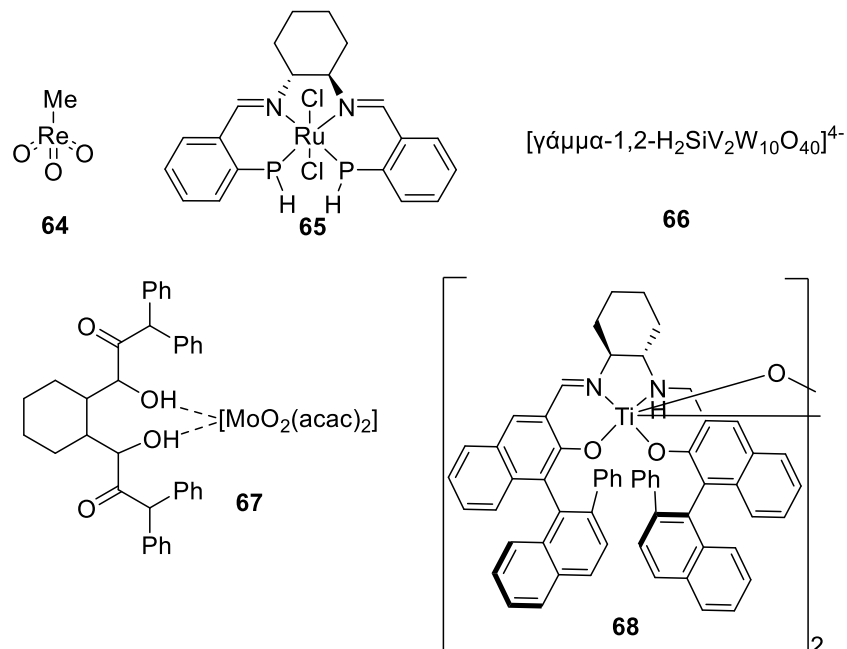
Η καθορισμένη στεreoχημεία που επιτυγχάνεται έτσι καθιστά το εποξείδιο κατάλληλο να χρησιμοποιηθεί ως συνθετικό ενδιάμεσο για τη σύνθεση χειρόμορφων ενώσεων, όπως διολών, άμινοαλκοολών αλλά και αιθέρων, που αποτελούν προϊόντα ιδιαίτερα χρήσιμα για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Το 1991, ο Jacobsen ανέφερε την πρώτη ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων με χρήση ενός συμπλόκου του μαγγανίου ως καταλύτη (Σχήμα 3.4).⁶⁴ Η συγκεκριμένη μέθοδος δίνει τα προϊόντα τόσο σε ικανοποιητικές αποδόσεις, όσο και με εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα.

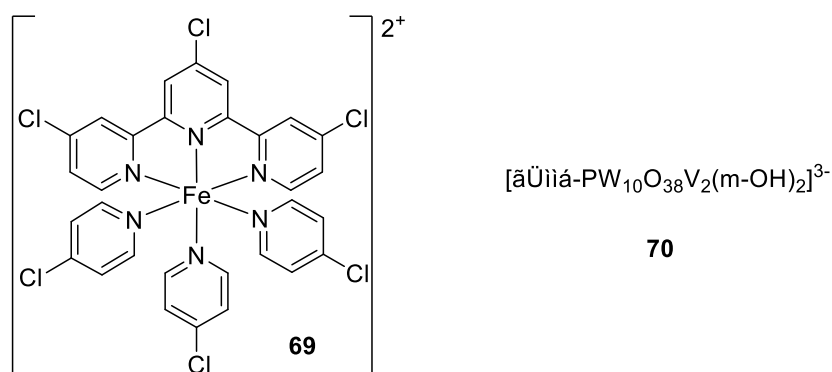


Σχήμα 3.4 : Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση συμπλόκου του Mn

Πολλά είναι τα παραδείγματα εποξειδωσης με καταλυτική χρήση μετάλλων. Παρακάτω (Σχήμα 3.5-3.6) παρατίθενται μερικοί καταλύτες που βασίζονται σε μέταλλα όπως Re,⁶⁵ Ru,⁶⁶ V,⁶⁷ Mo,⁶⁸ Ti,⁶⁹ Fe⁷⁰ και W,⁷¹ οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την οξειδωση ολεφινών.



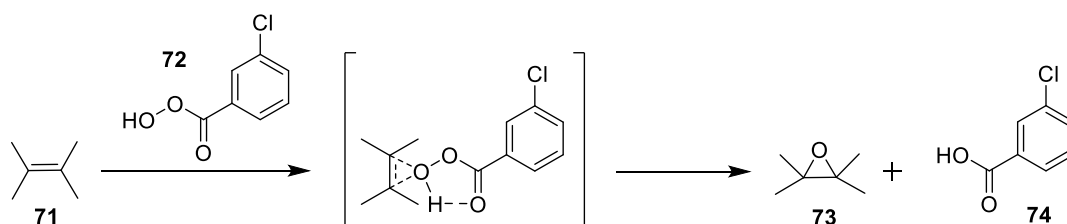
Σχήμα 3.5 : Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων (Re, Ru, V, Mo, Ti) για ασύμμετρη εποξειδωση



Σχήμα 3.6 : Καταλύτες με ποικιλία μετάλλων (Fe, W) για ασύμμετρη εποξειδωση

Ενώ οι μέθοδοι που περιέχουν αντιδραστήρια μετάλλων οδηγούν σε εξαιρετικά αποτελέσματα, όσον αφορά την απόδοση και την εναντιοεκλεκτικότητα, δεν παύουν να έχουν μειονεκτήματα. Το βασικότερο μειονέκτημα είναι ότι είναι τοξικά και επιβαρύνουν το περιβάλλον, ενώ ακόμα το κόστος τους είναι υψηλό. Όπως ήδη έχει αναφερθεί η Οργανοκατάλυση είχε αλματώδη ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια, έτσι μέχρι και σήμερα γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη φθηνότερων μεθόδων και πιο φιλικών προς το περιβάλλον χωρίς την παρουσία τοξικών μετάλλων.

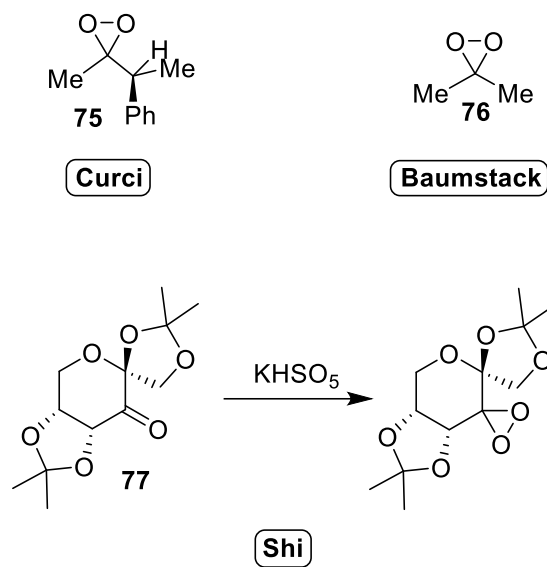
Το 1909 αναφέρθηκε η πρώτη εποξειδωση με αμιγώς οργανική ένωση,⁷² στην αντίδραση αυτή χρησιμοποιήθηκε το 3-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (*m*CPBA) για την εποξειδωση ολεφινών (Σχήμα 3.7).



Σχήμα 3.7 : Μηχανισμός εποξειδωσης με *m*CPBA

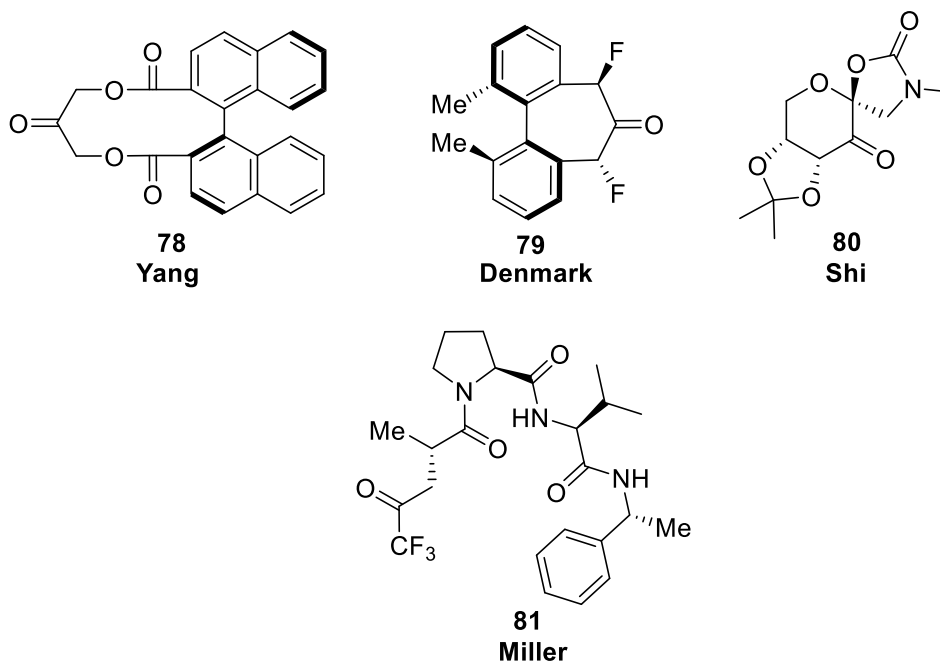
Ακολούθησαν μελέτες για την ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση διοξιρανίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες. Το χειρόμορφο διοξιράνιο **75** χρησιμοποιήθηκε το 1984 λαμβάνοντας πολύ μικρή εναντιομερική περίσσεια

στην εποξείδωση του *trans*- β -μεθυλοστυρενίου.⁷³ Σε άλλη μελέτη δοκιμάστηκε και το διμεθυλοδιοξिरάνιο **76** το οποίο επέφερε τα ίδια αποτελέσματα.⁷⁴ Μερικά χρόνια αργότερα το 1996, ο Shi και η ομάδα του ανέφεραν τη χρήση ενός κετονικού παραγώγου της φρουκτόζης, σε στοιχειομετρική αναλογία, για την επιτυχή πλέον ασύμμετρη εποξείδωση *trans*-αλκενίων.⁹ Η αναφορά αυτή αποτελεί ίσως την πιο σημαντική συνεισφορά στο κεφάλαιο των διοξिरάνιων.



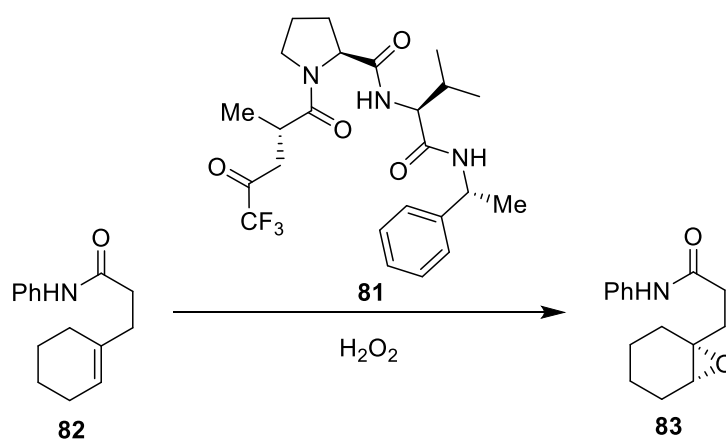
Σχήμα 3.8 : Διοξिरάνια ως καταλύτες εποξείδωσης

Η επόμενη κατηγορία που χρησιμοποιήθηκε για την εποξείδωση ολεφινών, ήταν οι ενεργοποιημένες κετόνες. Το 1996, η ερευνητική ομάδα της Yang παρουσίασε ως καταλύτη την κετόνη **78**,¹¹ ενώ το 2002 ο Denmark χρησιμοποίησε για καταλύτη μια φθοροκετόνη.⁷⁵ Ακόμη ο Shi και η ομάδα του με περαιτέρω μελέτη και μετασχηματισμούς του προηγούμενου καταλύτη,⁷⁶ ανέφεραν την τροποποίηση του καταλύτη τους για την εποξείδωση πλέον *cis*-αλκενίων. Αρκετά σημαντική ήταν και η μελέτη του Miller και της ομάδας του,⁷⁷ όπου το 2012 ανέφεραν την χρήση ενός πεπτιδικού αναλόγου μιας τριφθορομέθυλο κετόνης, με χρήση της οποίας επιτυγχάνεται εναντιοεκλεκτική εποξείδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών (Σχήμα 3.9).



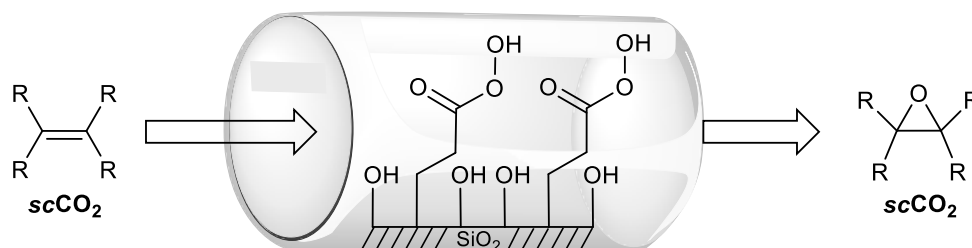
Σχήμα 3.9 : Ενεργοποιημένες κετόνες ως καταλύτες για εποξείδωση αλκενίων

Ο Miller και η ομάδα του ασχολήθηκαν διεξοδικά και με την κατάλυση της εποξείδωσης με χρήση υπεροξέων. Η εποξείδωση τρι-υποκατεστημένων ολεφινών πραγματοποιήθηκε με χρήση ενός παραγώγου του ασπαρτικού οξέος (Σχήμα 3.10).⁷⁸ Σύμφωνα με τον μηχανισμό, υπάρχει σχηματισμός *in situ* υπεροξέος, καθώς ο καταλύτης αντιδρά με το H₂O₂, ενώ η εκλεκτικότητα επιτυγχάνεται μέσω δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ καταλύτη και υποστρώματος.



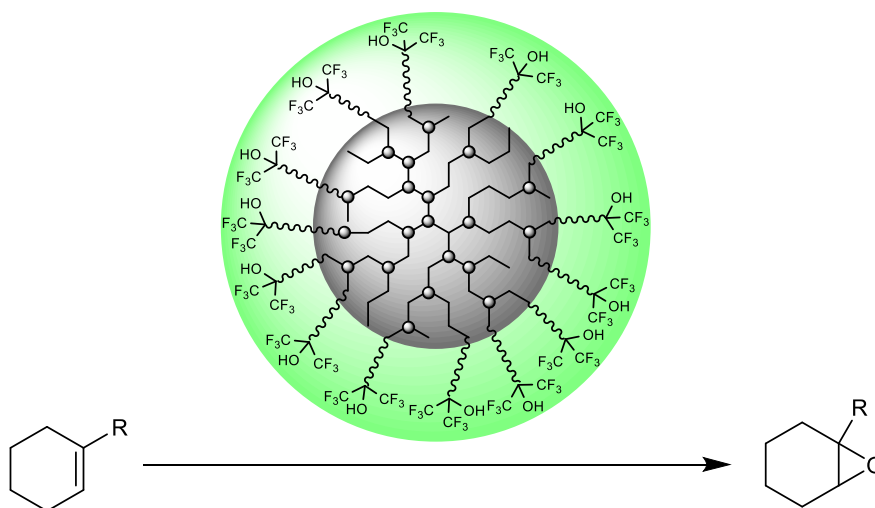
Σχήμα 3.10 : Παράγωγο ασπαρτικού οξέος ως καταλύτης για εποξείδωση αλκενίων

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρουσιαστεί εναλλακτικές μέθοδοι εποξειδωσης.⁷⁹ Μια από αυτές είναι χρήση υπεροξέων τα οποία είναι προσκολλημένα σε στερεή φάση (πυριτία), στο σύστημα αυτό η εποξειδωση των ολεφινών επιτυγχάνεται με συνεχή ροή υπερκρίσιμου CO₂ ως διαλύτη.



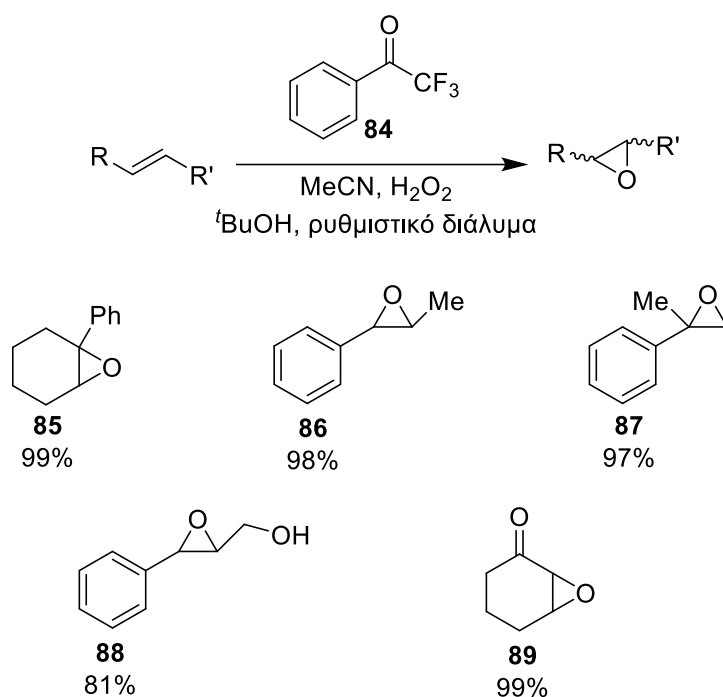
Σχήμα 3.11 : Εποξειδωση ολεφινών με χρήση υπεροξέων ακινητοποιημένων σε στερεά φάση

Το 2013, μια εξίσου διαφορετική μέθοδος παρουσιάστηκε, στην οποία ο καταλύτης είναι ένα δενδριμερές (Σχήμα 3.12) και παρουσία H₂O₂ επιτυγχάνεται η εποξειδωση ολεφινών.⁸⁰ Οι λειτουργικές ομάδες που φέρει το δενδριμερές είναι φθοροαλκοόλες. Τα αποτελέσματα που επιφέρει είναι αρκετά ικανοποιητικά, όμως δεν παρουσιάζει ευρεία εφαρμογή, αφού καταλύει επιτυχώς μόνο την εποξειδωση κυκλικών αλκενίων.



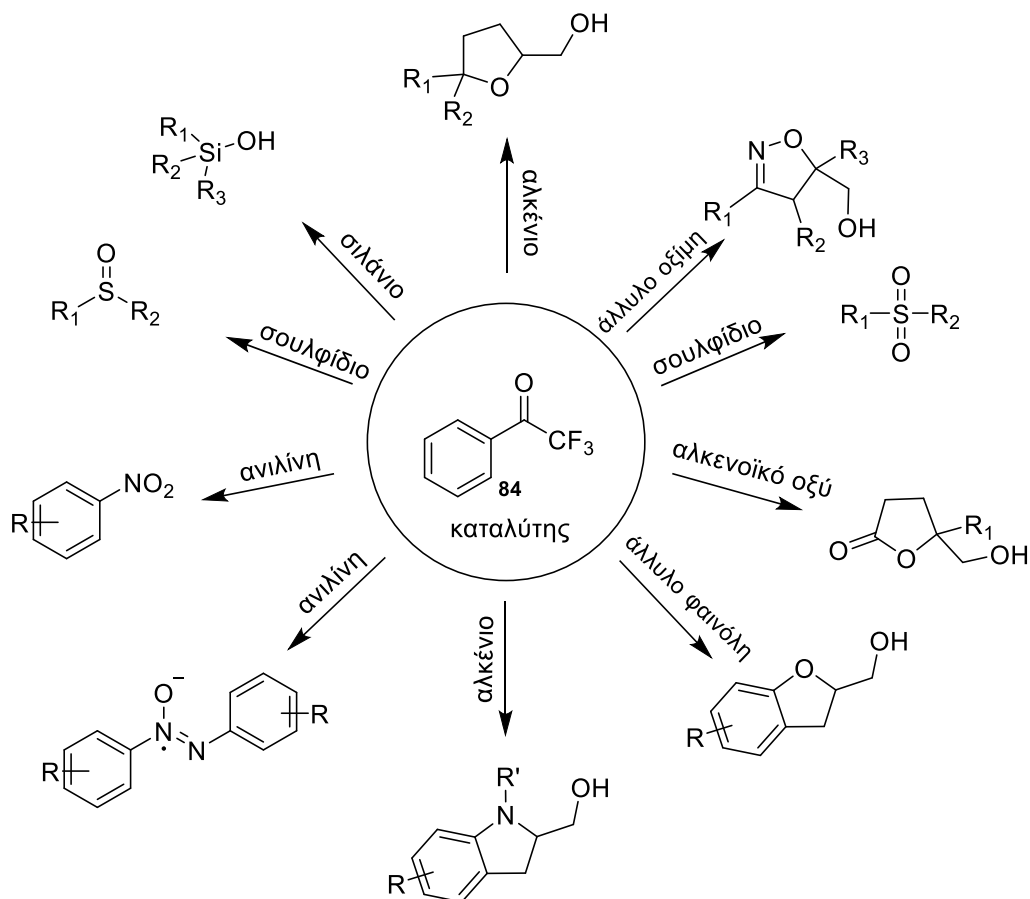
Σχήμα 3.12 : Δενδριμερές ως καταλύτης για την εποξειδωση ολεφινών

Τέλος, η ερευνητική ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου έχει αναπτύξει ένα φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό πρωτόκολλο. Στο οξειδωτικό πρωτόκολλο ως καταλύτης χρησιμοποιείται μια μικρή οργανική ένωση, η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη, παρουσία H_2O_2 .⁸¹ Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την οξείδωση μιας σειράς ολεφινών (Σχήμα 3.13), ενώ ακόμα έχει χρησιμοποιηθεί και σε πολλούς ακόμα οξειδωτικούς μηχανισμούς.



Σχήμα 3.13 : Μέθοδος εποξείδωσης ολεφινών

Μερικοί από αυτούς είναι η οξείδωση σιλανίων σε σιλανόλες,⁸² η οξείδωση τεταρτοταγών αμινών και αζινών σε *N*-οξείδια,⁸³ η α -υδροξιλίωση κετονών,⁸⁴ η οξείδωση σουλφιδίων σε σουλφοοξείδια και σουλφόνες,⁸⁵ η οξείδωση άλλυλο οξίμης για την σύνθεση ισοξαζολίνης,⁸⁶ η οξείδωση της ανιλίνης σε αζωξυβενζόλιο και νίτρο παράγωγα⁸⁷ και πολλές ακόμα εφαρμογές για τη σύνθεση τετραϋδροφουρανίων,⁸⁸ λακτονών,⁸⁹ διϋδρόξυβενζοφουρανίων,⁹⁰ ινδολίων και πυρολιδινών.^{91,92}



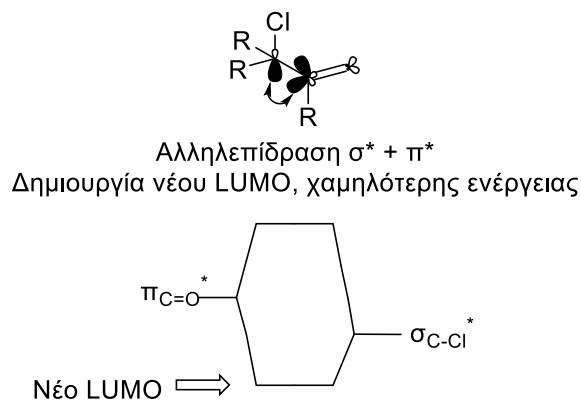
Σχήμα 3.14 : Τελικά προϊόντα που μπορούν να παρασκευασθούν με τη χρήση του οξειδωτικού πρωτόκολλου που αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εναντιοεκλεκτική α -Χλωρίωση, Linchpin Κατάλυση

4.1 Εναντιοεκλεκτική α -χλωρίωση καρβονυλικών ενώσεων

Μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα αποτελεί η ασύμμετρη α -χλωρίωση και γενικά η α -αλογόνωση των αλδεϋδών. Οι ενώσεις αυτές επιδέχονται πληθώρα χημικών μετασχηματισμών, αφού αποτελούν ενδιαφέροντα και σταθερά συνθετικά ενδιάμεσα, ιδιαίτερα στη Φαρμακευτική Χημεία.⁹³ Η δυνατότητα για διάφορους μετασχηματισμούς προκύπτει λόγω της αυξημένης ηλεκτρονιόφιλης φύσης των α -χλωροαλδεϋδών που προέρχεται δηλαδή από την αλληλεπίδραση του σ_{C-Cl}^* και του $\pi_{C=O}^*$. Προϋπόθεση για να συμβεί η αλληλεπίδραση αποτελεί η θέση του δεσμού C-Cl, καθώς πρέπει να είναι κάθετος στο επίπεδο του διπλού δεσμού C-O (Σχήμα 4.1).⁹⁴ Η α -χλωροαλδεΐδη λαμβάνοντας καθορισμένη διαμόρφωση επιτρέπει τη διαστερεοεκλεκτική προθήκη πυρηνόφιλων στο διπλό δεσμό C-O.

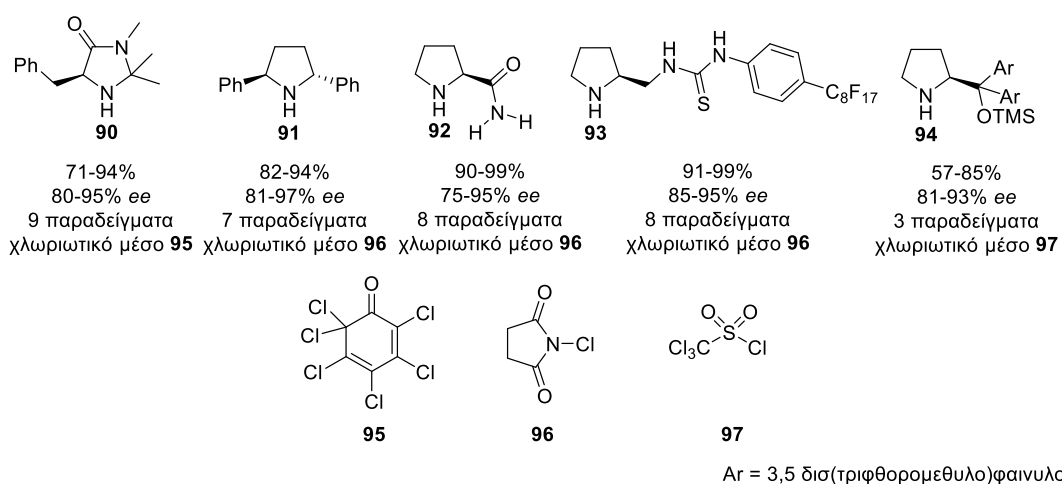


Σχήμα 4.1 : Διαμόρφωση α -χλωροαλδεΐδης

4.2 Εναντιοεκλεκτική α -χλωρίωση μέσω εναμίνης

Πρώτες και σχεδόν ταυτόχρονα οι ερευνητικές ομάδες του MacMillan και του Jorgensen ανέφεραν την εναντιοεκλεκτική οργανοκαταλυτική α -χλωρίωση

αλδεϋδών. Ο μηχανισμός που προτάθηκε και από τις δύο ομάδες ήταν μέσω μηχανισμού εναμίνης, όπου προσβάλει το χλωριωτικό μέσο για να προκύψει η α-χλωροαλδεϋδη, μετά την υδρόλυση της ιμίνης. Ο MacMillan και οι συνεργάτες του έλαβαν τα προϊόντα σε ικανοποιητικές έως εξαιρετικές αποδόσεις και άριστες εναντιοεκλεκτικότητες, χρησιμοποιώντας την ιμιδαζολιδινόνη πρώτης γενιάς **90** και μια υπερχλωρο-κινόνη ως χλωριωτικό μέσο.¹⁹ Ο Jorgensen⁹⁵ και η ομάδα του χρησιμοποίησε 2 είδη καταλυτών ώστε να παρέχει μια συνθετική μέθοδο και για τα δύο εναντιομερή των προϊόντων. Πιο συγκεκριμένα, οι καταλύτες ήταν οι (2*R*,5*R*)-διφαινυλοπυρρολιδίνη **91** και το αμίδιο της (*L*)-προλίνης. Τα προϊόντα παρελήφθησαν σε ικανοποιητικές έως εξαιρετικές αποδόσεις και ικανοποιητικές έως άριστες εναντιοεκλεκτικότητες, το χλωριωτικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε και στις δύο περιπτώσεις ήταν το φθινό *N*-χλωροσουκινιμίδιο. Οι α-χλωροαλδεϋδες στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μια σειρά χημικών μετασχηματισμών, κατά τους οποίους δεν παρατηρήθηκε μείωση της εναντιομερικής περιόσεως. Έτσι, ο Jorgensen κατέστησε σαφή τόσο τη χρησιμότητα της μεθόδου χλωρίωσης, αλλά και τη χρησιμότητα των α-χλωροαλδεϋδών ως συνθετικά ενδιάμεσα. Πολλές ακόμη ομάδες προσπάθησαν να αναπτύξουν μεθόδους α-χλωρίωσης αλδεϋδών, ο Zhang και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα καταλυτικό σύστημα με τον ανακυκλώσιμο καταλύτη **93**.⁹⁶

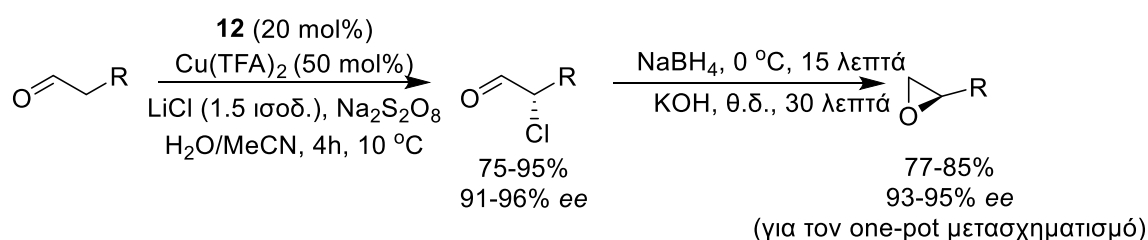


Σχήμα 4.2 : α-Χλωρίωση αλδεϋδών μέσω εναμίνης

Πρόσφατα, ο Renaud και οι συνεργάτες του πρότειναν το τριχλωρομεθανοσουλφονυλο χλωρίδιο ως χλωριωτικό μέσο, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη μια διαρυλοπρολινόλη των Hayashi και Jorgensen (Σχήμα 4.2).⁹⁷

4.3 Οργανοκαταλυτική εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση μέσω SOMO κατάλυσης

Ένας από τους πολλούς τρόπους ενεργοποίησης που εισήγαγε η ερευνητική ομάδα του MacMillan είναι και η SOMO κατάλυση, η οποία βρήκε εφαρμογή και στην εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση αλδευδών.⁹⁸ Το χλωριωτικό μέσο αλλάζει σε αυτή την περίπτωση και χρησιμοποιείται το φθινό άλας LiCl, ενώ ως οργανοκαταλύτης χρησιμοποιείται η ιμιδαζολιδινόνη **12** που είναι μια βελτιωμένη μορφή του καταλύτη πρώτης γενιάς και χρησιμοποιείται για αποφυγή ρακεμείωσης του προϊόντος. Η μεθοδολογία αυτή χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την σύνθεση τελικών εποξειδίων σε ένα πρωτόκολλο μιας φιάλης που περιλαμβάνει α-χλωρίωση, αναγωγή του καρβονυλίου με NaBH₄ και κυκλοποίηση της χλωροϋδρίνης υπό βασικές συνθήκες (Σχήμα 4.3).

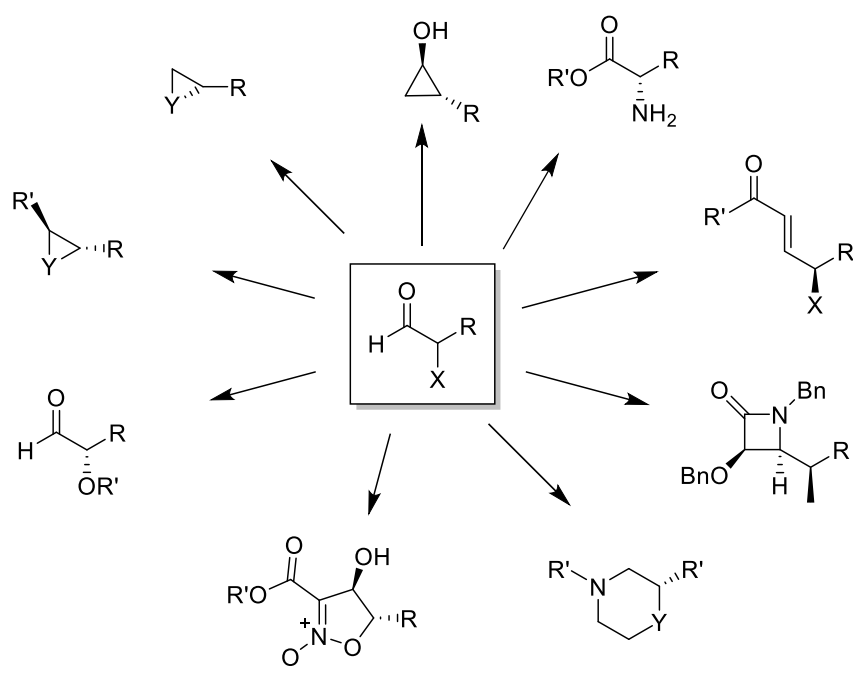


Σχήμα 4.3 : α-Χλωρίωση αλδευδών μέσω SOMO κατάλυσης: one-pot σύνθεση τελικών εποξειδίων

4.4 Linchpin κατάλυση

Οι α-αλογονοαλδεΐδες λόγω της περιεκτικότητας τους σε χαρακτηριστικές ομάδες με πλούσια δραστηριότητα μπορούν να βρουν εφαρμογή στη Linchpin μεθοδολογία. Η αναγωγή και η αναγωγική αμίνωση του καρβονυλίου είναι από τους πιο κοινούς μετασχηματισμούς που επιδέχονται οι ενώσεις αυτές,

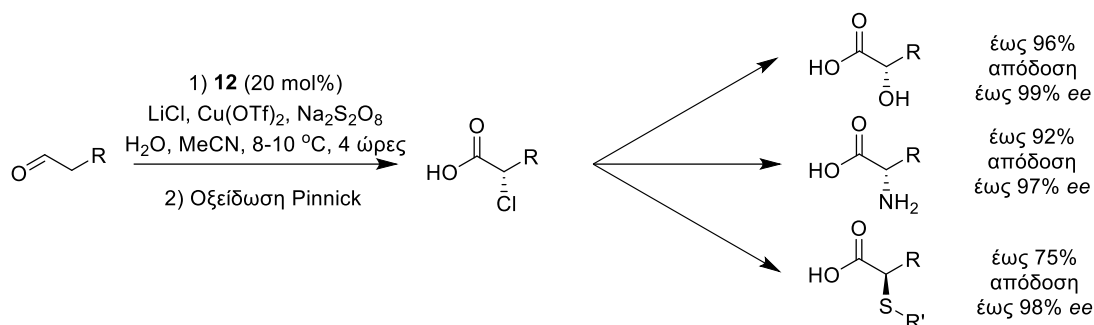
παράγοντας έτσι τελικά εποξειδία⁹⁸⁻¹⁰⁰ ή αζιριδίνες,¹⁰¹ όταν βρεθούν σε βασικές συνθήκες αντίστοιχα. Επίσης, εσωτερικά εποξειδία,¹⁰² αζιριδίνες¹⁰³ και κυκλοπροπάνια¹⁰⁴ μπορούν να παραχθούν μέσω μιας 1,2-προσθήκης οργανομεταλλικού αντιδραστήριου, είτε στην α -αλογονοαλδεΐδη, ή στο ιμινιακό παράγωγο. Υποκατάσταση του αλογόνου από πυρηνόφιλο οξυγόνο μπορεί να συμβεί με πυρηνόφιλη υποκατάσταση S_N2 ή μέσω σχηματισμού επόξυ λακτόνης.¹⁰⁵ Αν το πυρηνόφιλο είναι αζίδιο, με αναγωγή αυτού μπορεί να παραληφθεί το αντίστοιχο α -αμινοξύ.^{95,106} Άλλυλο χλωρίδια είναι δυνατό επίσης να παραχθούν με μια αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons, παράγοντας υποκατεστημένους διπλούς δεσμούς χωρίς να παρατηρείται επιμερίωση.¹⁰⁷ Τέλος μέσω ενός πρωτοκόλλου τριών σταδίων, οι α -χλωροαλδεΐδες αυτές μπορούν να μετασχηματιστούν σε μορφολίνες και πιπεραζίνες.¹⁰⁸ Οι παραπάνω μετασχηματισμοί συνοψίζονται στο Σχήμα 4.4.



Σχήμα 4.4 : Linchpin λογική : Πολλαπλοί μετασχηματισμοί α -αλογονοαλδεϊδών

Χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Linchpin, ο MacMillan και οι συνεργάτες τους εκμεταλλευόμενοι τα χειρόμορφα α -χλωροοξέα ως συνθετικά ενδιάμεσα κατάφεραν να συνθέσουν α -υδρόξυ οξέα, α -αμινοξέα και α -σουλφόνυλο οξέα (Σχήμα 4.5).¹⁰⁹ Η σύνθεση αυτή γίνεται μέσω διαδικασίας μιας φιάλης (one-

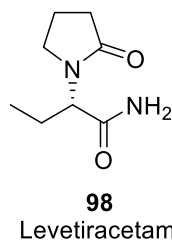
pot), που τονίζει το πόσο σημαντικά είναι τα αποτελέσματα αυτά, καθώς διευκολύνεται και ο καθαρισμός των τελικών προϊόντων.



Σχήμα 4.5 : Πολλαπλοί μετασχηματισμοί α-χλωροξέων

4.5 Λεβετιρακετάμη

Η επιληψία είναι μια χρόνια νευρολογική διαταραχή. Η λεβετιρακετάμη (levetiracetam) έχει εγκριθεί ως πρόσθετη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας (Σχήμα 4.6).



Σχήμα 4.6 : Λεβετιρακετάμη

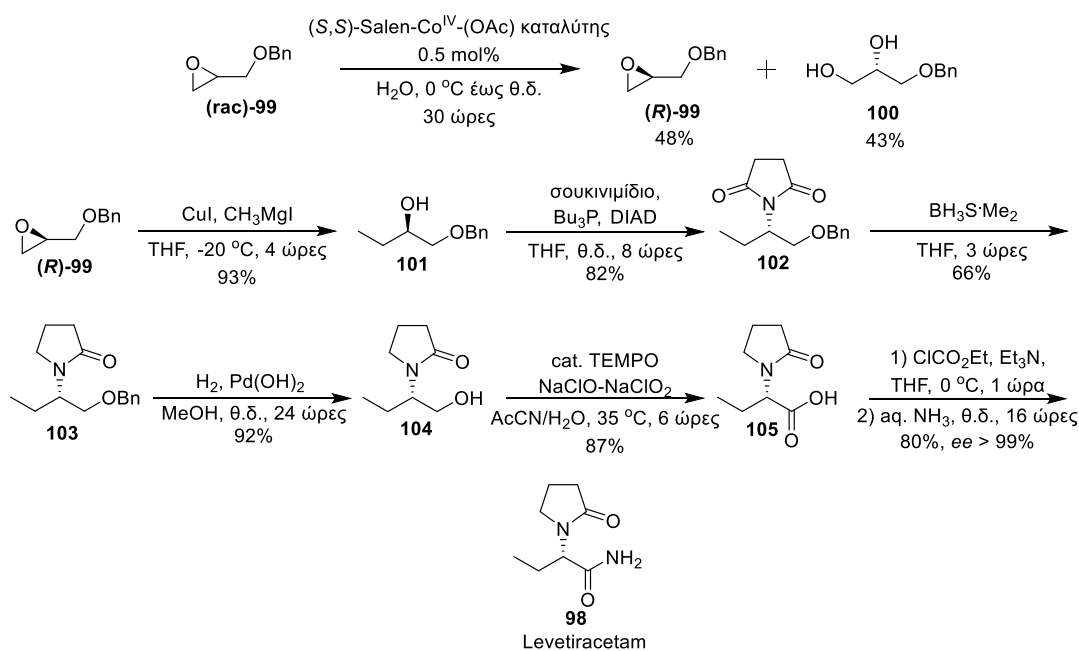
Το (S)-εναντιομερές της Λεβετιρακετάμης έχει επιδείξει εξαιρετική φαρμακοκινητική και φαρμακολογική δραστηριότητα, η οποία και οδήγησε στην ταχεία έγκριση αυτού του αντιεπιληπτικού φαρμάκου από τον FDA (Food and Drug Administration). Ακόμη, πολλά είναι τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει έναντι παραδοσιακών φαρμακευτικών αγωγών, μερικά από αυτά είναι:

- Η μικρή δοσολογία που απαιτείται.

- Η μη αναγκαιότητα συνεχούς παρακολούθησης της δοσολογίας στον ορό.
- Η μη αλληλεπίδραση με άλλα αντισπασμωδικά φάρμακα.
- Οι μειωμένες παρενέργειες που εμφανίζει.

Η εναντιοεκλεκτική σύνθεση ενός τέτοιου φαρμάκου λοιπόν αποτελεί μια πρόκληση για τη συνθετική κοινότητα. Στο παρελθόν, για τη σύνθεσή της έχουν χρησιμοποιηθεί μεθοδολογίες που χρησιμοποιούν χειρόμορφες αρχικές ύλες (chiral pool), κυρίως αμινοξέα. Έχουν υπάρξει και παραδείγματα σύνθεσης στα οποία γίνεται διαχωρισμός (resolution) των εναντιομερών ή διάφορων εναντιομερικών ενδιάμεσων κατά τη σύνθεση.¹¹⁰ Η ασύμμετρη υδρογόνωση με χρήση συμπλόκων του Rh(I) και Rh(II) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί.¹¹¹

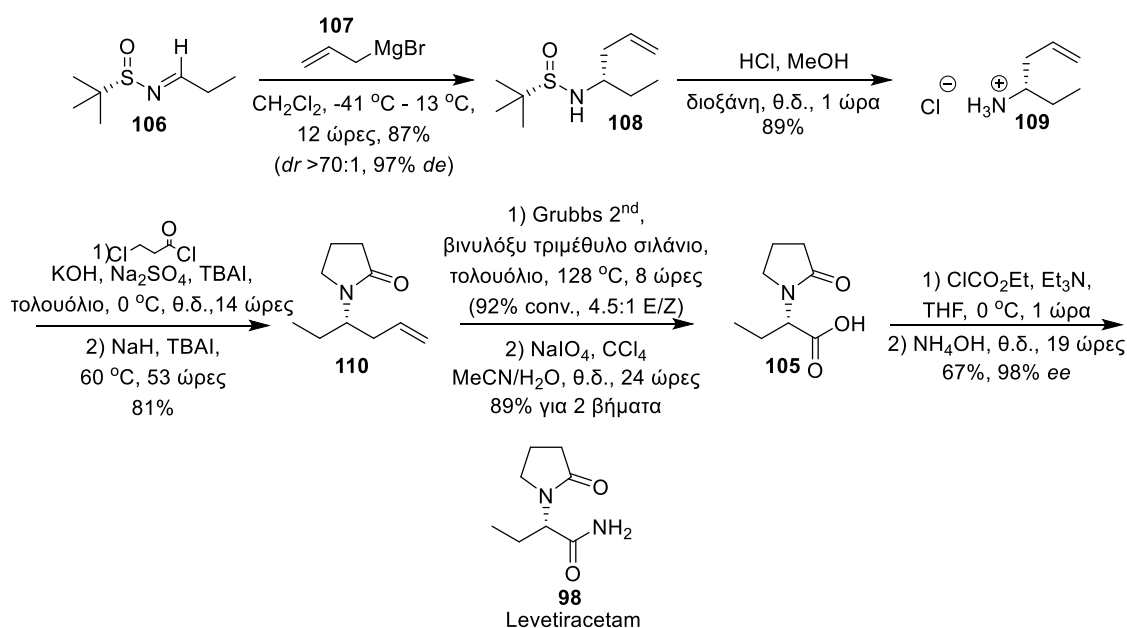
Ένα παράδειγμα ολικής σύνθεσης της λεβετιρακετάμης που σε ένα στάδιο χρησιμοποιεί τον διαχωρισμό εναντιομερών έχει αναφερθεί από την ομάδα του Muthukrishnan (Σχήμα 4.7).¹¹⁰ Το πρώτο στάδιο της σύνθεσης είναι ο υδρολυτικός κινητικός διαχωρισμός των εναντιομερών του επιθυμητού εποξειδίου.



Σχήμα 4.7 : Ολική σύνθεση της λεβετιρακετάμης με χρήση κινητικού διαχωρισμού

Μετά την παραλαβή του εναντιομερικά καθαρού εποξειδίου ακολουθεί η τοποεκλεκτική διάνοιξη του με CH_3MgI παρουσία καταλυτικής ποσότητας CuI . Η προσθήκη του πυρρολιδινικού τμήματος γίνεται μέσω μιας αντίδρασης Mitsunobu, ενώ ακολουθεί μερική αναγωγή του σουκινιμιδίου με χρήση βορανίου. Τέλος, τρεις σχετικά απλές αντιδράσεις, μια υδρογονόλυση, μια οξειδωση και η μετατροπή του οξέος σε αμίδιο λαμβάνουν χώρα, ώστε να παραληφθεί το τελικό επιθυμητό προϊόν.

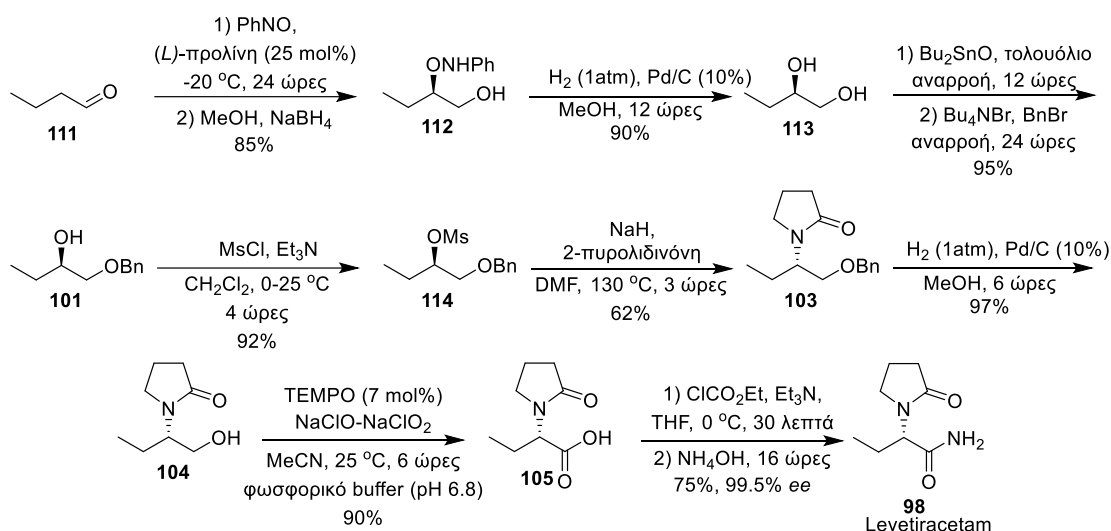
Το 2017, ο Stoltz και η ομάδα του ανέφεραν μια σύνθεση για την λεβετιρακετάμη χρησιμοποιώντας το χειρόμορφο βοήθημα του Ellman (Σχήμα 4.8).¹¹² Έχοντας παρασκευάσει το χειρόμορφο ομοαλλυλικό αμίδιο **108** σε τέσσερα βήματα από την εμπορικά διαθέσιμη προπιοναλδεΐδη και με την βοήθειά του χειρόμορφου βοηθήματος του Ellman, γίνεται χρήση του καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς για να παραληφθεί το επιθυμητό οξύ σε 2 βήματα, το οποίο με μια αντίδραση αμιδίωσης χρησιμοποιώντας την μέθοδο μεικτών ανυδρίτων, μετατρέπεται στην λεβετιρακετάμη.



Σχήμα 4.8 : Ολική σύνθεση της λεβετιρακετάμης με χρήση χειρόμορφου βοηθήματος

Αρκετά ενδιαφέρουσα λόγω της απλότητάς της είναι επίσης η σύνθεση που ανέφεραν το 2006 ο Sudalai και η ομάδα του.¹¹³ Η σύνθεση αυτή ξεκινάει με

την υδροξυλίωση, χρησιμοποιώντας την (*L*)-προλίνη για την εισαγωγή χειρομορφίας στο μόριο, και μια κλασσική αναγωγή με χρήση βοριοϋδριού του νατρίου. Η προστατευμένη αλκοόλη **113** υφίσταται μια αντίδραση υδρογονόλυσης για την παραλαβή της (*R*)-1,2-βουτανοδιόλης. Ακολουθεί εκλεκτική βενζυλίωση της πρωτοταγούς υδροξυλομάδας και μεζυλίωση της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας. Μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης γίνεται η εισαγωγή της 2-πυρρολιδινόνης στη δομή του μορίου. Τέλος, λαμβάνουν χώρα μια αντίδραση υδρογονόλυσης σε κλασσικές συνθήκες με χρήση Pd σε C, μια οξειδωση με χρήση TEMPO και NaClO-NaClO₂, τελευταία αντίδραση όπως είδαμε και στις προηγούμενες συνθέσεις είναι η αμιδίωση (Σχήμα 4.9).



Σχήμα 4.9 : Ολική σύνθεση της λεβετιρακετάμης με χρήση οργανοκαταλυτικής υδροξυλίωσης.

4.6 Ολεφίνωση (Olefination) θειοφαινίου μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H καταλυόμενη από Pd και *S,O*-συναρμοστή

Η δυνατότητα άμεσης επαγωγής μιας νέας λειτουργικής ομάδας (ή ενός νέου δεσμού C-C), μέσω άμεσης ενεργοποίησης ενός δεσμού C-H έχει μεγάλη

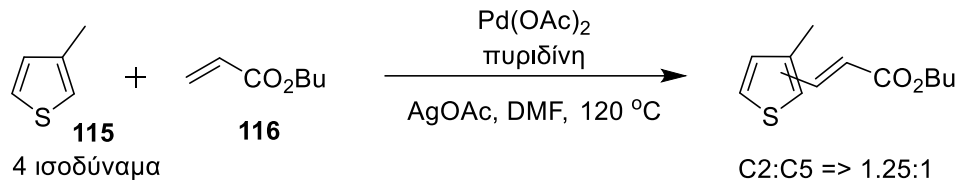
σημασία στην Οργανική Σύνθεση.¹¹⁴ Το φάσμα των διαφορετικών υποστρωμάτων είναι ουσιαστικά απεριόριστο, συμπεριλαμβανομένων υδρογονανθράκων, σύνθετων οργανικών ενώσεων μικρού μοριακού βάρους και συνθετικών και βιολογικών πολυμερών.

Τα θειοφαίνια αποτελούν σημαντικά δομικά στοιχεία σε βιολογικώς δραστικά μόρια και λειτουργικά υλικά.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Οι συνήθεις μέθοδοι για την ολεφινιοποίηση πενταμελούς αρωματικού ετεροκυκλικού δακτυλίου περιλαμβάνει τη φορμυλίωση (formylation) και ακολούθως μια αντίδραση Wittig¹¹⁹⁻¹²¹ ή μια αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης Mizoroki-Heck.¹²²⁻¹²⁴ Ωστόσο, αυτά τα πρωτόκολλα έχουν ένα σημαντικό μειονέκτημα, το ότι απαιτούν αρχικές ύλες που φέρουν συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμού C-H που καταλύονται από μέταλλα έχουν γίνει μια ελκυστική και συνθετικά ισχυρή εναλλακτική λύση για την προσθήκη λειτουργικών ομάδων σε πενταμελείς αρωματικούς ετεροκυκλικούς δακτύλιους.¹²⁵⁻¹³⁷

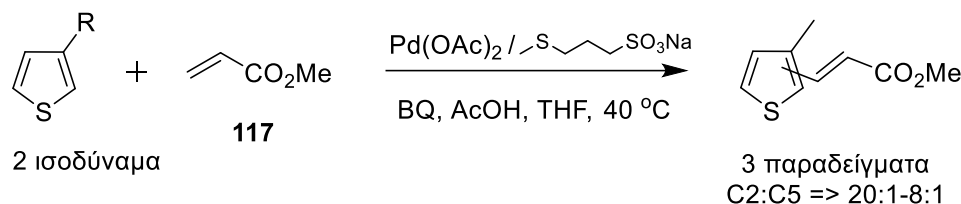
Συγκεκριμένα, όσον αφορά την ενεργοποίηση δεσμού C-H με χρήση παλλαδίου για την προσθήκη λειτουργικών ομάδων στα θειοφαίνια, η μεγάλη πλειοψηφία των αναφορών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία λαμβάνει χώρα στην πιο όξινη θέση C-2. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιούνται 3-υποκατεστημένα θειοφαίνια, η αντιμετώπιση της εκλεκτικής ενεργοποίησης του δεσμού C-H στην πιο παρεμποδιζόμενη θέση C-2 παραμένει μια πρόκληση.¹³⁸⁻¹⁴⁸

Πρόσφατα, έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα C-2 εκλεκτικότητας στην ολεφινίωση τριών διαφορετικών 3-υποκατεστημένων θειοφαινίων με τον μεθυλεστέρα του ακρυλικού οξέος παρουσία μονοσχιδή ανιοντικού υποκαταστάτη θειοαιθέρα (Σχήμα 4.10 ii).¹³⁹ Ακόμα, έχει αναφερθεί η C-2 εκλεκτική ολεφινίωση των θειοφαινίων που προωθούνται από καταλύτη Pd/S,O-συναρμοστή (Σχήμα 4.10 iii).¹⁴⁸

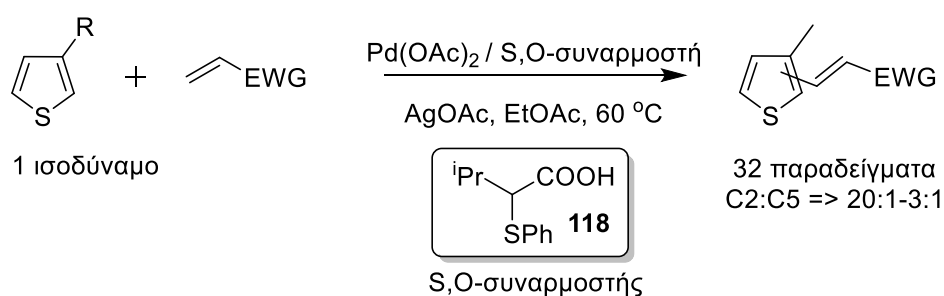
i) Zhang, *TL* **2009**



ii) Carrow, *JACS* **2017**



iii) Fernandez-Ibanez, *EurJOC* **2019**



Σχήμα 4.10 : Ενεργοποίηση δεσμού C-H στο θειοφαίνιο καταλυόμενη από παλλάδιο

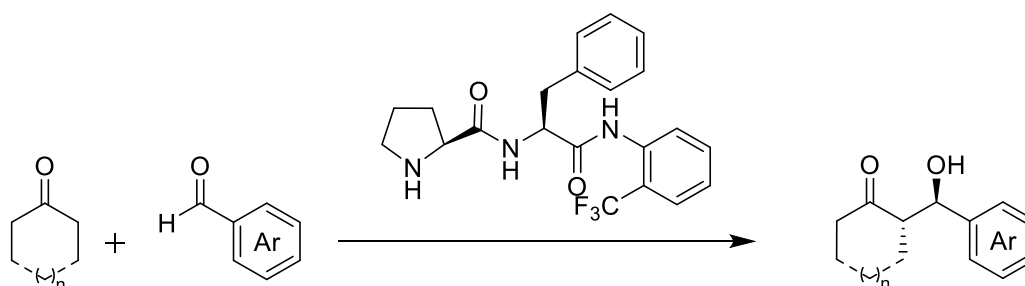
Η ερευνητική ομάδα της M. A. Fernandez-Ibanez χει ανακαλύψει μια νέα οικογένεια S,O-δισχιδών υποκαταστατών που είναι ικανοί να προάγουν τις καταλυόμενες από Pd αντιδράσεις C-H ενεργοποίησης-ολεφινίωσης αρενίων που δεν φέρουν κατευθυντήριες ομάδες.^{149,150} Μέσω των μελετών τους, αποδείχθηκε ότι εκτός από την επιτάχυνση της αντίδρασης, ο S,O-συναρμοστή επηρεάζει την τοπο-εκλεκτικότητα της διαδικασίας με αύξηση της προσθήκης της λειτουργικής ομάδας στην πιο πλούσια ηλεκτρονικά θέση του αρενίου.

Κεφάλαιο 5

Σκοπός της διατριβής

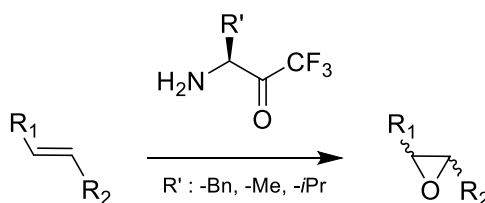
Στα πλαίσια της μεταπτυχιακής εργασίας στοχεύσαμε:

- Στην ανάπτυξη και χρήση νέων οργανοκαταλυτών πεπτιδικής φύσης που περιέχουν φθόριο στον σκελετό τους για την ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ κυρίως κυκλικών κετονών και αρωματικών αλδευδών, για την εύρεση των δυνατοτήτων και των περιορισμών του καταλυτικού αυτού συστήματος, το οποίο είναι επιθυμητό να δρα τόσο σε οργανικό, όσο και σε υδατικό περιβάλλον (Σχήμα 5.1).¹⁵¹



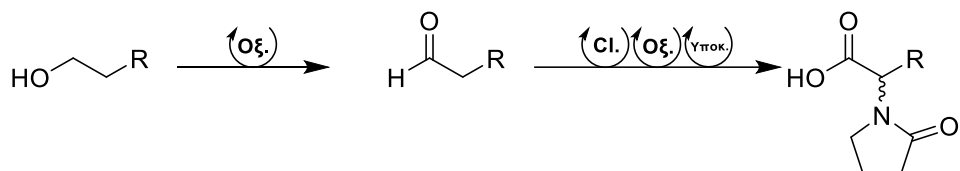
Σχήμα 5.1 : Ασύμμετρη αλδολική αντίδραση

- Στην ανάπτυξη και χρήση νέων οργανοκαταλυτών που βασίζονται σε α-αμινοξέα και φέρουν μια ομάδα τριφθορομέθυλο κετόνης στον σκελετό τους για την ασύμμετρη εποξειδωση ολεφινών (Σχήμα 5.2).



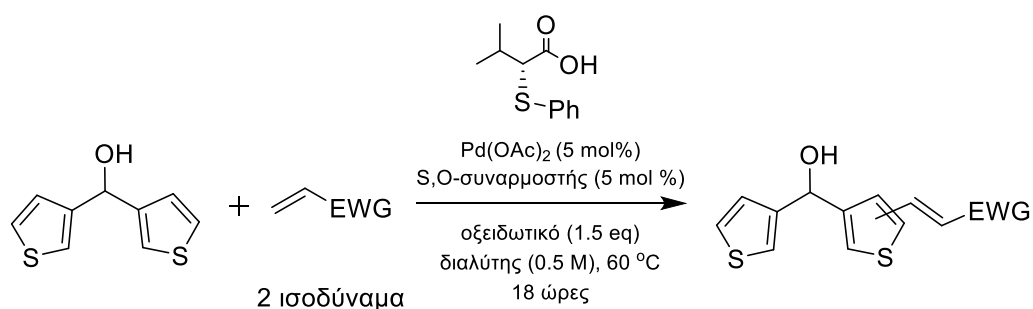
Σχήμα 5.2 : Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση ενεργοποιημένης κετόνης

- Στην εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου για την ασύμμετρη σύνθεση της Λεβητιρακετάμης που χρησιμοποιείται ως πρόσθετη φαρμακευτική αγωγή κατά της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας, ξεκινώντας από την αντίστοιχη αλκοόλη. Η συνθετική πορεία ως βήμα κλειδί έχει την ασύμμετρη α -χλωρίωση αλδευδών (Σχήμα 5.3).



Σχήμα 5.3 : Ασύμμετρη σύνθεση Λεβητιρακετάμης

- Στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση ενός *S,O*-υποκαταστάτη και τη χρήση του για την αντίδραση ενεργοποίησης δεσμού C-H ολεφινίωση/ αποσυμμετρικοποίησης της δι(θειοφαιν-3-υλο)μεθανόλης (Σχήμα 5.4).



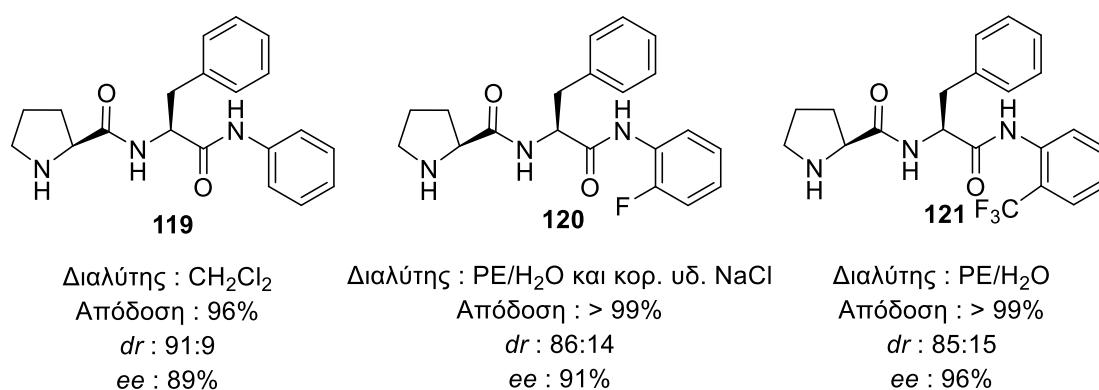
Σχήμα 5.4 : Αντίδραση αποσυμμετροποίησης μέσω ολεφινίωσης από ενεργοποίηση δεσμού C-H καταλυόμενη με χρήση *S,O*-συναρμοστή και Pd

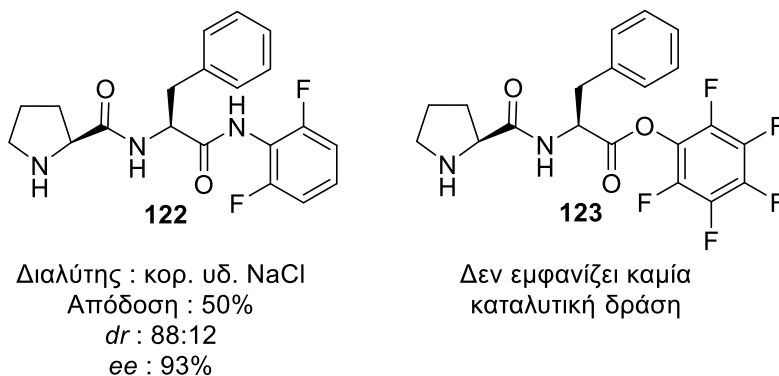
Κεφάλαιο 6

Πράσινη Οργανοκαταλυτική Ασύμμετρη Αλδολική Αντίδραση σε Υδατικό και Οργανικό Περιβάλλον

6.1 Εισαγωγή

Στο πλαίσιο της πτυχιακής εργασίας που εκπόνησα μαζί με τη Μάγη-Οικονομοπούλου Αγγελική στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Παναγιώτας Μηνακάκη-Μουτεβέλη και με τη βοήθεια του Υποψήφιου Διδάκτορα Δημήτριου-Τριαντάφυλλου Γεροκωνσταντή, αναπτύχθηκαν τρεις καταλύτες (**119**, **120**, **121**). Οι δύο από αυτούς, είναι νέοι οργανοκαταλύτες (**120,121**) και βασίστηκαν στις μελέτες που έχουν εκπονηθεί στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση στο ΕΟΧ. Οι νέοι οργανοκαταλύτες αυτοί φέρουν άτομα φθορίου ή τριφθορομέθυλο ομάδα στον σκελετό τους, ενώ ταυτόχρονα συντέθηκαν δυο επιπλέον καταλύτες για τον ίδιο σκοπό, οι **122** και **123** (Σχήμα 6.1), από την Υποψήφια Διδάκτορα Ν. Σπηλιοπούλου.





Σχήμα 6.1 : Βέλτιστες συνθήκες δράσης οργανοκαταλυτών που αναπτύχθηκαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας

Η επιλογή της εισαγωγής του φθορίου στη δομή του υπάρχοντα καταλύτη **119** έγινε προκειμένου να εξετασθούν οι φυσικοχημικές ιδιότητες που μπορεί να εμφανίζουν, οι καταλύτες αυτοί, αλλά και για να μελετηθούν επιπλέον αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανίζουν τα άτομα φθορίου με τα υποστρώματα. Συγκεκριμένα, στόχο αποτέλεσε η εισαγωγή πιθανών δεσμών μεταξύ του φθορίου και του υποστρώματος (αλδεΐδη), ώστε να επιτευχθεί μια πιο οργανωμένη μεταβατική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες εναντιοεκλεκτικές περισσεις.

Οι οργανοκαταλύτες που συντέθηκαν κατά τη διάρκεια της πτυχιακής εργασίας μελετήθηκαν στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και 4-νιτρο-βενζαλδεΐδης, ενώ οι αντίστοιχες δοκιμές έγιναν και για τους καταλύτες **122** και **123** από τη Ν. Σπηλιοπούλου κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού της διπλώματος ειδίκευσης. Για τους καταλύτες αυτούς, έγινε μια αρχική μελέτη τόσο σε υδατικό, όσο και σε οργανικό μέσο που φέρει νερό για να δοκιμαστούν και να συγκριθούν οι δυνατότες που παρουσιάζουν. Οι καταλύτες που φέρουν τα άτομα φθορίου, εξαιρουμένου του εστερικού αναλόγου **123** εμφανίζουν την καλύτερη καταλυτική δράση σε οργανικό περιβάλλον παρουσία νερού, αλλά και εξαιρετική δραστηριότητα σε αμιγώς υδατικό περιβάλλον, γεγονός που προσδίδει στον μετασχηματισμό «πράσινο» χαρακτήρα.

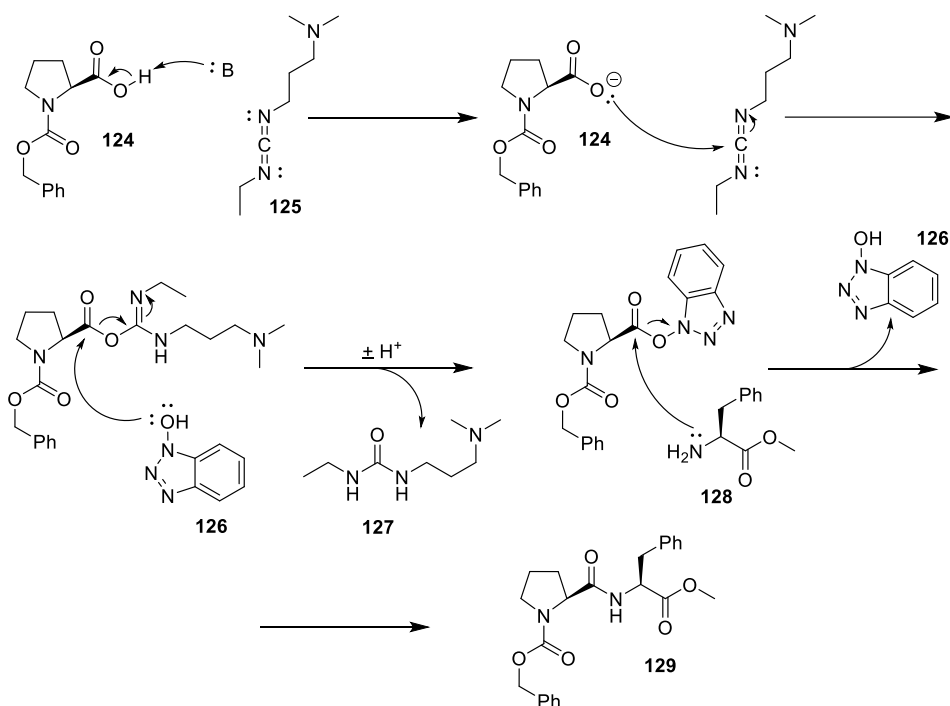
Εδώ, θα πρέπει να τονιστεί ότι ο καταλύτης της προηγούμενης γενιάς **119**, που δεν φέρει κανένα άτομο φθορίου, παρέχει χαμηλότερη απόδοση και εκλεκτικότητα στις συνθήκες που χρησιμοποιούνται οργανικοί διαλύτες παρουσία νερού (95% απόδοση, 90:10 *dr*, 89% *ee*), ενώ δεν παρουσιάζει καμία καταλυτική δράση όταν χρησιμοποιείται σε υδατικά μέσα. Από τους νέους οργανοκαταλύτες ο **121** αποδείχθηκε περισσότερο πρόσφορος, καθώς παρουσιάζει συνολικά τη μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 6.1). Πιο συγκεκριμένα σε οργανικές συνθήκες παρουσία νερού η απόδοση είναι ποσοτική και σημειώνεται αύξηση της εναντιομερικής περίσσειας (>99% απόδοση, 86:14 *dr*, 91% *ee*). Ακόμη, σε σύγκριση με τον **119** που δεν εμφανίζει δραστηριότητα σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ο καταλύτης **121** εμφανίζει καταλυτική δράση που αποδίδει αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτά στις οργανικές συνθήκες παρουσία νερού.

6.2 Μελέτη της δράσης των νέων οργανοκαταλυτών σε ασύμμετρες αλδολικές αντιδράσεις.

Έχοντας λοιπόν τόσο τα αποτελέσματα των καταλυτών από την πτυχιακή εργασία που εκπόνησα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Π. Μηνακάκης-Μουτεβέλη και τα αποτελέσματα των καταλυτών **122** και **123** από την Ν. Σπηλιοπούλου, κρίθηκε αναγκαία η σύνθεση του καταλύτη **121** για να διερευνηθεί η καταλυτική δράση και να βρεθούν οι περιορισμοί του καταλύτη, καθώς έπρεπε να δοκιμασθεί σε πληθώρα υποστρωμάτων.

Για τη παροντική σύνθεση του, χρησιμοποιήθηκε μια κλασσική μέθοδος πεπτιδικής σύνθεσης. Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο στάδιο η αμινομάδα της (*L*)-προλίνης **5** προστατεύτηκε με τη χρήση *Z*-χλωριδίου υπό αλκαλικές συνθήκες (αντίδραση Schotten-Baumann) για να παραληφθεί η *Z*-προλίνη **124**. Στο δεύτερο στάδιο, έγινε η σύζευξη της **124** με τον μεθυλεστέρα της φαινυλαλανίνης, με τη χρήση HOBt, WSCI και Et₃N σε διαλύτη CH₂Cl₂ για να παραλειφθεί ο μεθυλεστέρας **129**. Ο μηχανισμός σύζευξης απεικονίζεται στο Σχήμα 6.2. Ακολούθησε η σαπωνοποίηση του για την παραλαβή του

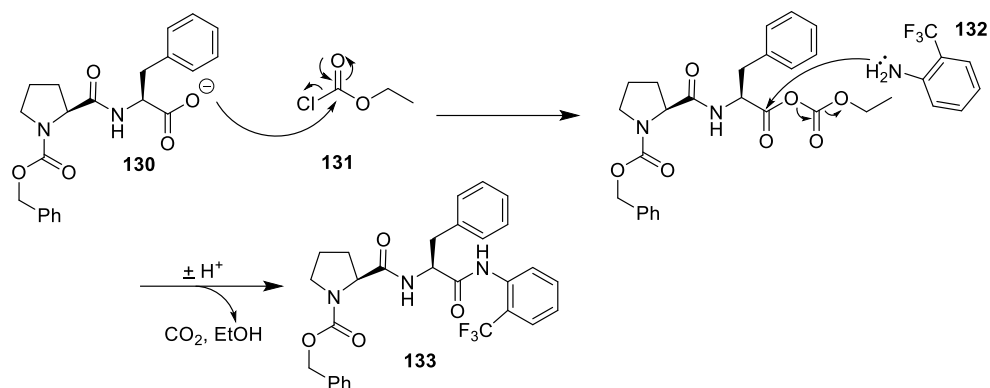
N-προστατευμένου διπεπτιδίου **130**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε άλλη μια σύζευξη του διπεπτιδίου **130** με την *o*-τριφθορομέθυλο ανιλίνη με χρήση των μεικτών ανυδριτών και ειδικότερα αιθυλεστέρα του χλωροφορμικού οξέος υπό θέρμανση σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF) για να παραληφθεί η ένωση **133**. Ο μηχανισμός για την ενεργοποίηση με τον αιθυλεστέρα του χλωροφορμικού οξέος παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.3. Η μέθοδος αυτή βρέθηκε μετά από πολλές διαφορετικές δοκιμές που έγιναν στο εργαστήριο, συγκεκριμένα τη μέθοδο αυτή δοκίμασε και εισήγαγε η Υποψήφια Διδάκτορας Ν. Σπηλιοπούλου κατά τη σύνθεση του καταλύτη **122**, καθώς η σύζευξη με χρήση δικυκλοεξυλο καρβοδιιμιδίου (DCC), HOBt, Et₃N που είχε χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της πτυχιακής μου δεν έδινε επαναλήψιμο αποτέλεσμα.



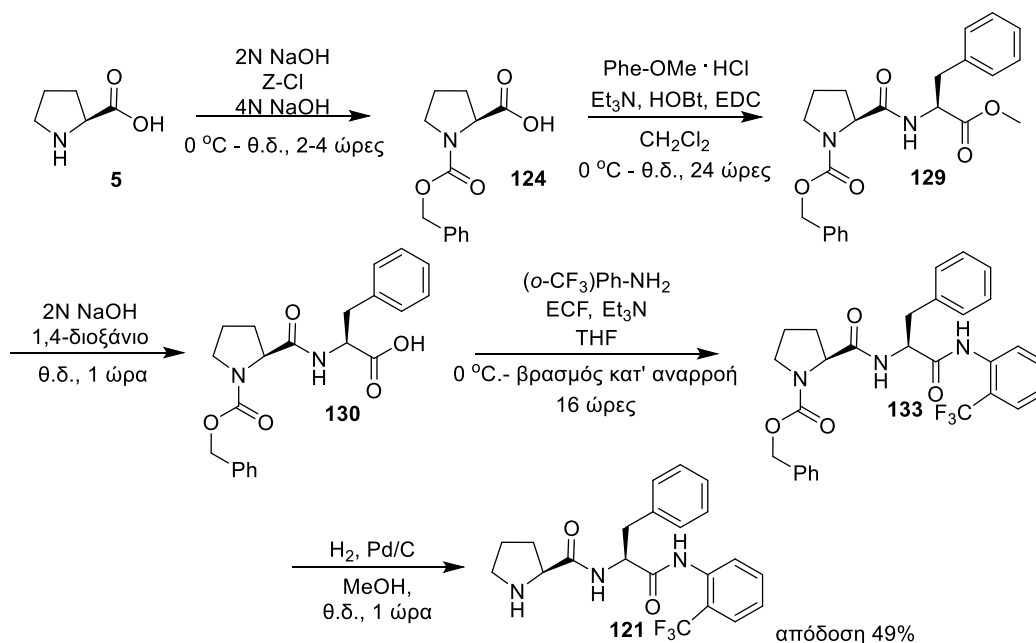
Σχήμα 6.2 : Μηχανισμός σύζευξης με χρήση WSCI και HOBt

Τέλος, πραγματοποιήθηκε υδρογονόλυση της καρβοβενζόξυ ομάδας και ο καταλύτης **121** παρελήφθη σε απόδοση 49% για 5 βήματα (Σχήμα 6.4).

Συνολικά, επανασυντέθηκε ο καταλύτης **121** για να μπορέσουν να γίνουν οι μελέτες των υποστρωμάτων.

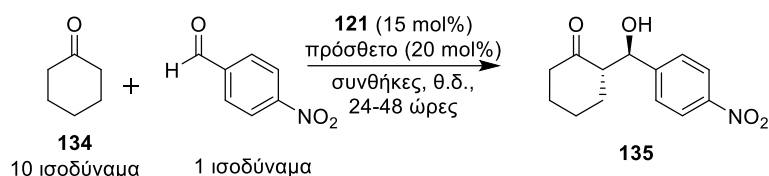


Σχήμα 6.3 : Μηχανισμός σύζευξης με χρήση αίθυλο χλωροφορμικού εστέρα



Σχήμα 6.4 : Συνθετική πορεία για την παραλαβή του καταλύτη **121**

Στην συνέχεια ακολούθησε η βελτιστοποίηση των συνθηκών την αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και 4-νιτροβενζαλδεΐδης κατά τη χρήση του καταλύτη **121** δοκιμάζοντας διαφορετικούς διαλύτες και κάποια όξινα πρόσθετα. Τα αποτελέσματα παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 6.1.



Πίνακας 6.1. Βελτιστοποίηση συνθηκών ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και 4-νιτρο βενζαλδεΐδης.^α

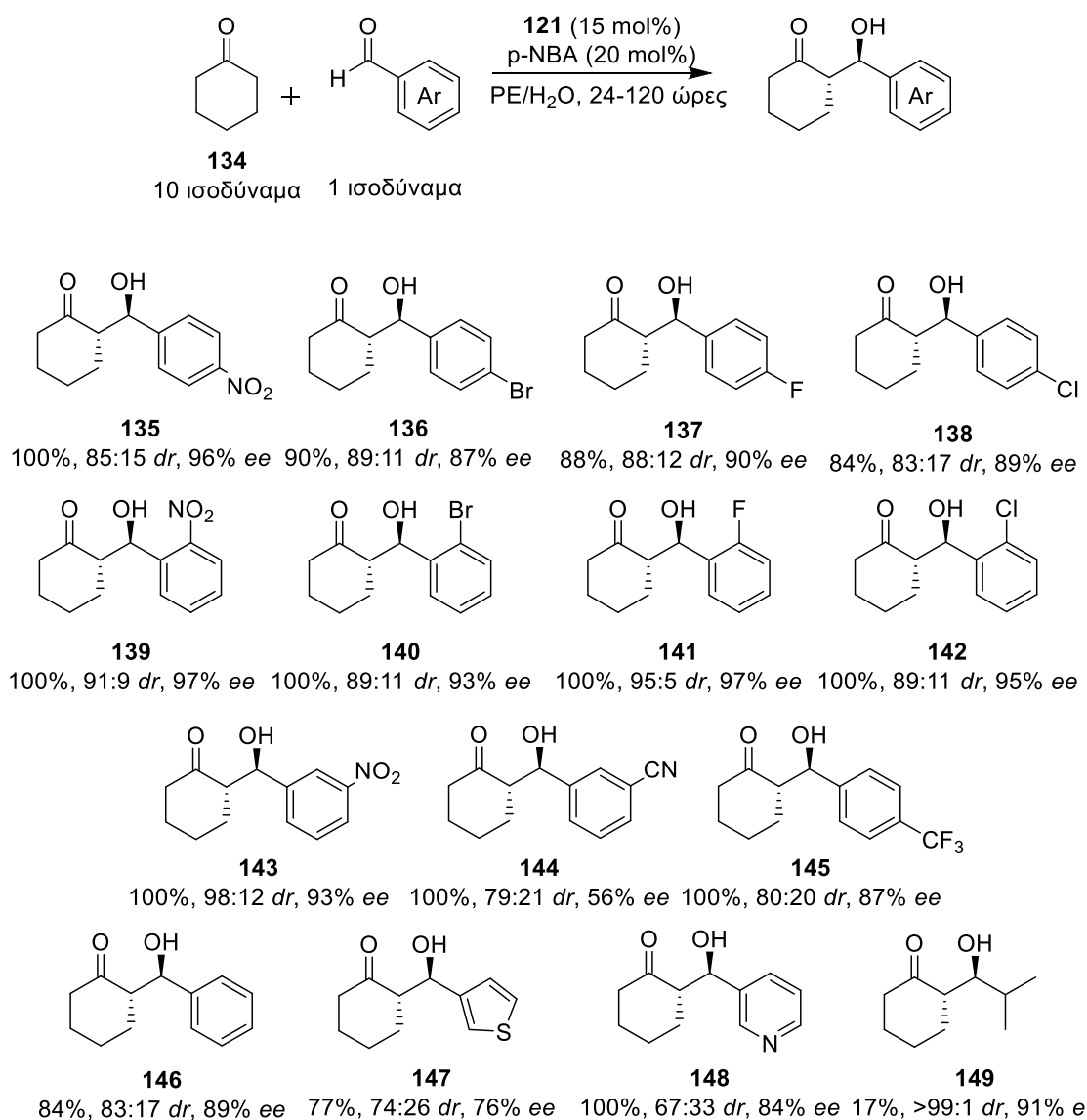
Καταχώρηση	Συνθήκες	Απόδοση (%) ^[β]	<i>d</i> ^[γ]	<i>ee</i> (%) ^[δ]
1	PE/H ₂ O, 4-NBA	100	85:15	96
2	MeCN, 4-NBA	88	71:29	96
3	THF, 4-NBA	100	65:35	96
4	CH ₂ Cl ₂ , 4-NBA	100	85:15	96
5	EtOAc, 4-NBA	100	66:34	95
6	Et ₂ O, 4-NBA	100	85:15	96
7	τολουόλιο, 4-NBA	100	70:30	94
8	κορ. υδ. δ/μα NaCl, 4-NBA	100	86:14	91
9	PE/H ₂ O, PhCO ₂ H	91	81:19	95
10	PE/H ₂ O, AcOH	84	85:15	92

4-NBA: 4-νιτρο βενζοϊκό οξύ. [α] Καταλύτης (0.015 mmol) σε διαλύτη (1 mL), πρόσθετο (0.02 mmol), H₂O (0.1 mL), αλδεΐδη (0.10 mmol) και κυκλοεξανόνη (1.00 mmol). [β] Απομονωμένη απόδοση. [γ] Η διαστερεομετρική αναλογία υπολογίστηκε από το crude ¹H NMR του μείγματος της αντίδρασης. [δ] Η εναντιομετρική περίσσεια (*ee*) για το κύριο προϊόν υπολογίστηκε με χρήση HPLC και χειρόμορφης στήλης AD-H.

Οι δοκιμές αυτές έδειξαν πως το CH₂Cl₂, ο Et₂O και ένα μείγμα διαλυτών PE/H₂O οδηγούν στον επιτυχέστερο συνδυασμό απόδοσης και εκλεκτικότητας. Το κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl ήταν το μοναδικό αμιγώς υδατικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε και ενώ παρείχε εξαιρετική απόδοση, η

εκλεκτικότητα ήταν λίγο μικρότερη. Ακόμη, είναι γνωστό πως η ασύμμετρη αλδολική αντίδραση είναι ευαίσθητη όσον αφορά το όξινο πρόσθετο που χρησιμοποιείται, οπότε χρειάζεται ρύθμιση του κάθε φορά. Από τα καρβοξυλικά οξέα που δοκιμάστηκαν αποδοτικότερο αποδείχτηκε το 4-νιπρο βενζοϊκό οξύ, καθώς δίνει τη μεγαλύτερη εκλεκτικότητα. Άλλα ισχυρά οξέα δεν χρησιμοποιήθηκαν, αφού είναι γνωστό ότι προάγουν τον σχηματισμό άλατος με τον καταλύτη, οδηγώντας στην απενεργοποίησή του.

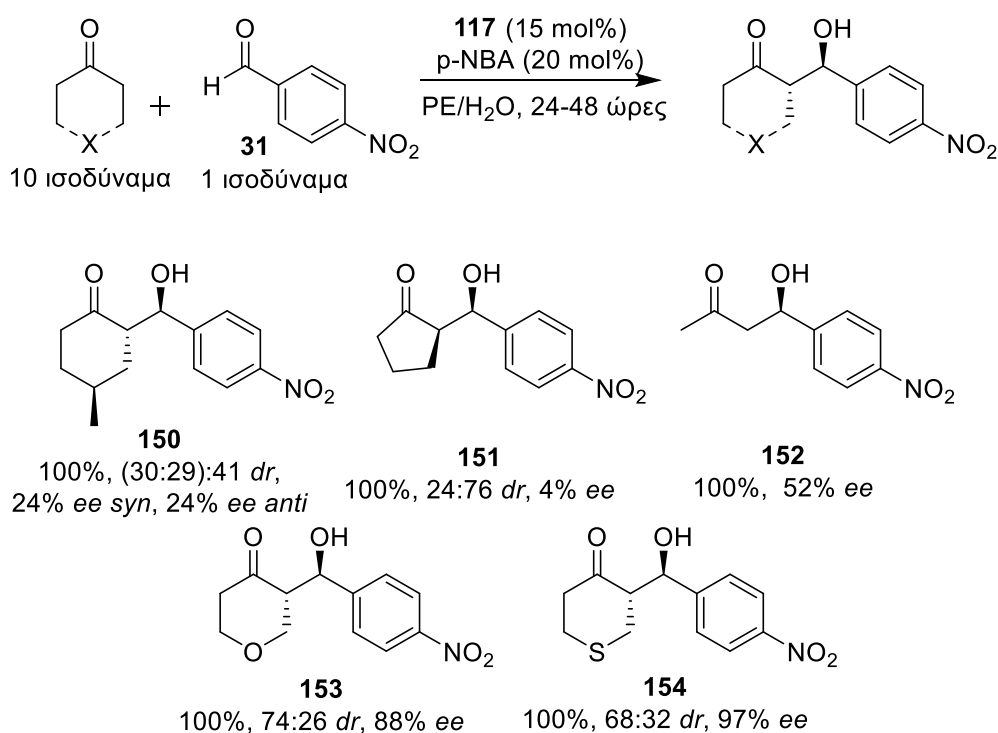
Επόμενο βήμα αποτέλεσε η μελέτη της δραστηριότητας του καταλύτη σε σχέση με τον δέκτη (αλδεΐδη) της αλδολικής αντίδρασης, χρησιμοποιώντας διαφορετικές υποκαταστημένες αρωματικές αλδεΐδες και δοκιμάζοντας κάποιες αλειφατικές αλδεΐδες. Οι αλειφατικές αλδεΐδες, ενώ παρείχαν εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά την εκλεκτικότητα, η απόδοση των προϊόντων ήταν αρκετά χαμηλή. Χρησιμοποιήθηκαν πληθώρα υποκατεστημένων αρωματικών αλδεϊδών και τα αντίστοιχα προϊόντα απομονώθηκαν σε μέτριες προς εξαιρετικές αποδόσεις. Η χρήση ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων σε οποιαδήποτε θέση του αρωματικού δακτυλίου οδήγησε σε μέτρια προς εξαιρετικά αποτελέσματα, ενώ η χρήση αρωματικών αλδεϊδών που ήταν υποκατεστημένες με αλογόνα οδήγησε σε υψηλές προς εξαιρετικές τόσο αποδόσεις, όσο και εκλεκτικότητα. Σε όλες τις περιπτώσεις, υψηλότερη εκλεκτικότητα παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκαν *ορθο*-υποκατεστημένες αλδεΐδες. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν *ετερο*-αρωματικές αλδεΐδες και η βενζαλδεΐδη, που αποτελούν πιο δύσκολα υποστρώματα, καθώς συχνά οδηγούν σε μικρές αποδόσεις και εκλεκτικότητα ή χρειάζονται παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης. Η βενζαλδεΐδη και η 3-θειοφαινο-καρβοξαλδεΐδη παρείχαν μέτρια έως εξαιρετική εκλεκτικότητα και εξαιρετική απόδοση, ενώ η 4-πυριδίνυλο αλδεΐδη παρείχε ακόμα μεγαλύτερη απόδοση, όχι όμως και εκλεκτικότητα. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο Σχήμα 6.5.



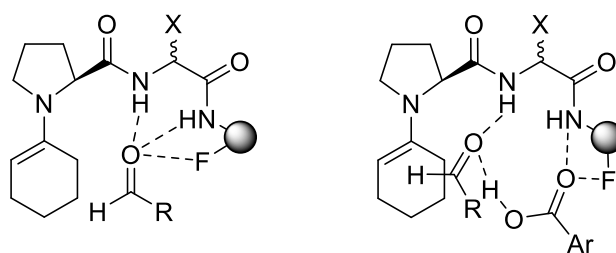
Σχήμα 6.5 : Αποτελέσματα αλδολικής αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και διάφορων υποστρωμάτων αλδεϋδών

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η καταλυτική δράση του οργανοκαταλύτη **121**, όσον αφορά τη δομή του δότη (κετόνης) της αλδολικής αντίδρασης. Γι' αυτό τον λόγο, δοκιμάστηκαν πληθώρα κετονών στις συνθήκες της αντίδρασης, χρησιμοποιώντας ως ηλεκτρονιόφιλο τη 4-νιτροβενζαλδεϋδη. Τα προϊόντα παραλείφθηκαν σε εξαιρετικές αποδόσεις και χαμηλές έως υψηλές εκλεκτικότητες. Όταν χρησιμοποιήθηκε η 4-μεθυλο-κυκλοεξανόνη η αντίδραση οδηγεί στη δημιουργία 3 διαφορετικών χειρόμορφων κέντρων ταυτόχρονα, η

στεreoχημεία του μεθυλίου στην 4-θέση δεν μπορεί να καθοριστεί από τον καταλύτη, με αποτέλεσμα η εκλεκτικότητα να είναι μειωμένη. Επιπλέον, στην περίπτωση όπου ως κετόνη χρησιμοποιήθηκε η ακετόνη, η εναντιοεκλεκτικότητα δεν ήταν μεγάλη. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο σχήμα 6.6. Στο Σχήμα 6.7 εικονίζονται οι προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις κατά τις οποίες το φθόριο του καταλύτη αλληλεπιδρά με το π* C=O, σύμφωνα με τις αλληλεπιδράσεις που έχουν προταθεί από τον F. Diederich.¹⁵²

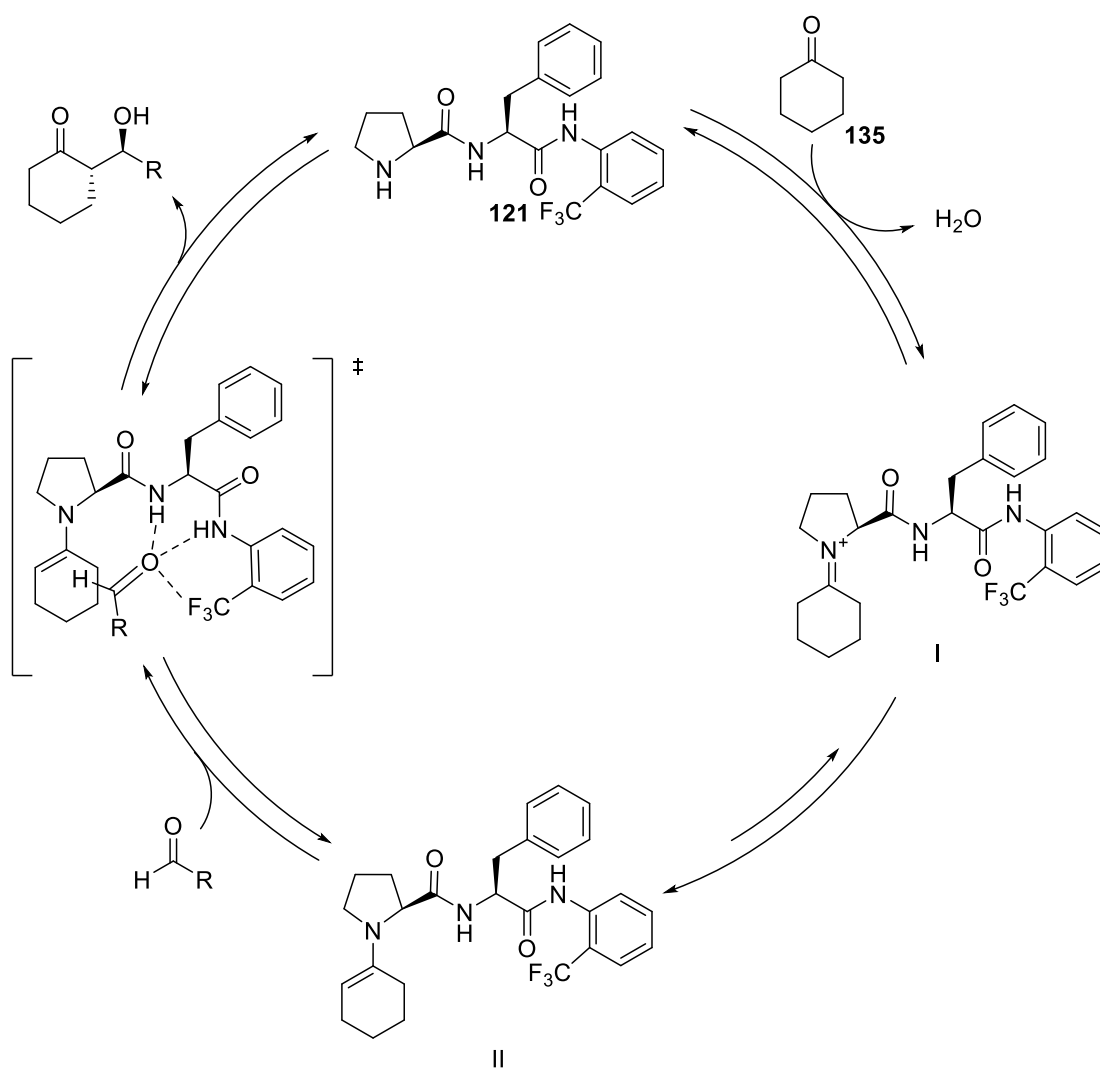


Σχήμα 6.6 : Αποτελέσματα αλδολικής αντίδρασης μεταξύ 4-νιτροβενζαλδεΐδης και διάφορων κετονών



Σχήμα 6.7 : Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση και πιθανά ενδιάμεσα

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αλδολικής αντίδρασης μεταξύ κυκλοεξανόνης και 4-νιτροβενζαλδεΐδης περιλαμβάνει τη συμπύκνωση της δευτεροταγούς αμίνης του οργανοκαταλύτη **121** με την κυκλοεξανόνη προς σχηματισμό της αντίστοιχης ιμίνης **I**, η οποία ισομεριώνεται στην αντίστοιχη εναμίνη **II**, η οποία είναι το ενεργό πυρηνόφιλο της αντίδρασης. Η σχηματιζόμενη εναμίνη, η οποία βρίσκεται στην *E-trans* διαμόρφωση προσβάλλει την αλδεΐδη, ενώ ακολουθεί πρωτονίωση και υδρόλυση ώστε να παραχθεί το προϊόν, αλλά και να επαναεισαχθεί ο οργανοκαταλύτης στον καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 6.8).



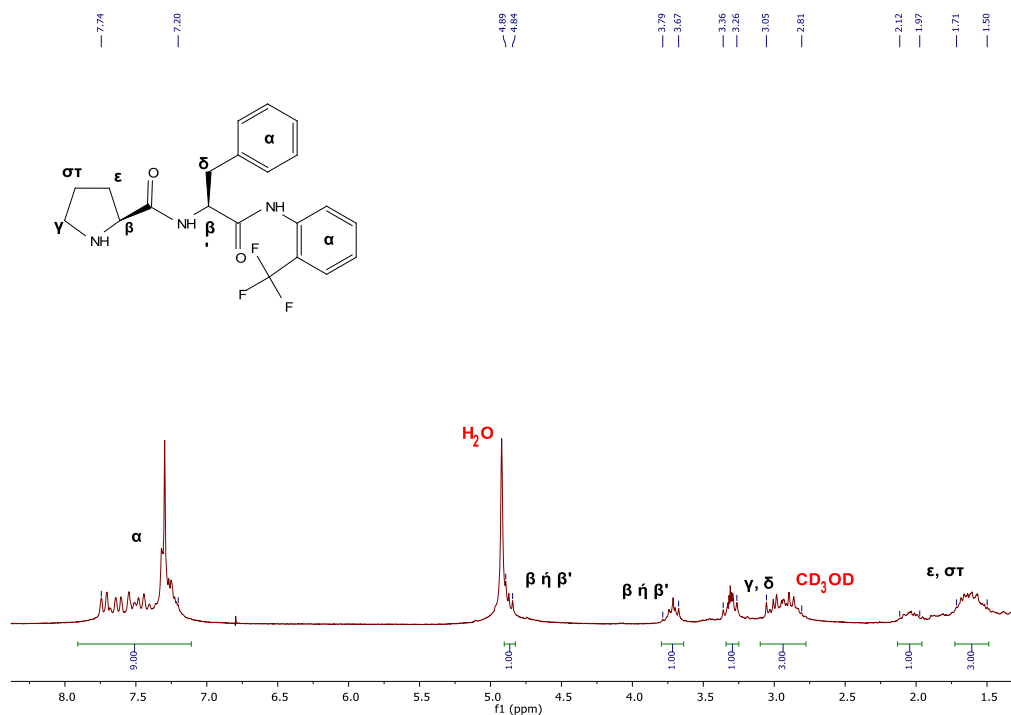
Σχήμα 6.8 : Προτεινόμενος μηχανισμός οργανοκαταλυτικής αλδολικής αντίδρασης

Συμπερασματικά, συντέθηκε ξανά ο καταλύτης **121** μετά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων για τους καταλύτες που φέρουν φθόριο, καθώς οδηγεί στα πιο πρόσφορα αποτελέσματα και λειτουργεί εξίσου αποτελεσματικά τόσο σε οργανικά, όσο και σε υδατικά μέσα. Οι καταλύτες που περιείχαν ομάδες φθορίου στη δομή τους εμφανίζουν διάφορες νέες φυσικοχημικές ιδιότητες, όπως αυξημένο όξινο χαρακτήρα και την δυνατότητα αλληλεπίδρασης με το υπόστρωμα, δίνοντας έτσι αυξημένη εναντιομερική περίσσεια. Μετά τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης για τον καταλύτη **121**, δοκιμάστηκαν κυρίως αρωματικές αλδεΐδες και διαφορετικές κετόνες, ώστε να διευρυνθεί το φάσμα των υποστρωμάτων, λαμβάνοντας έτσι αποδόσεις έως >99%, διαστερεοεκλεκτικότητα έως >99:1 *dr* και εναντιοεκλεκτικότητα έως 97% *ee*. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε θ.δ. και ο καταλύτης **121** εμφανίζει τόσο αυξημένη διαλυτότητα σε οργανικά μέσα, όσο και μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε υδατικά μέσα έναντι της προλίνης.

6.3 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα

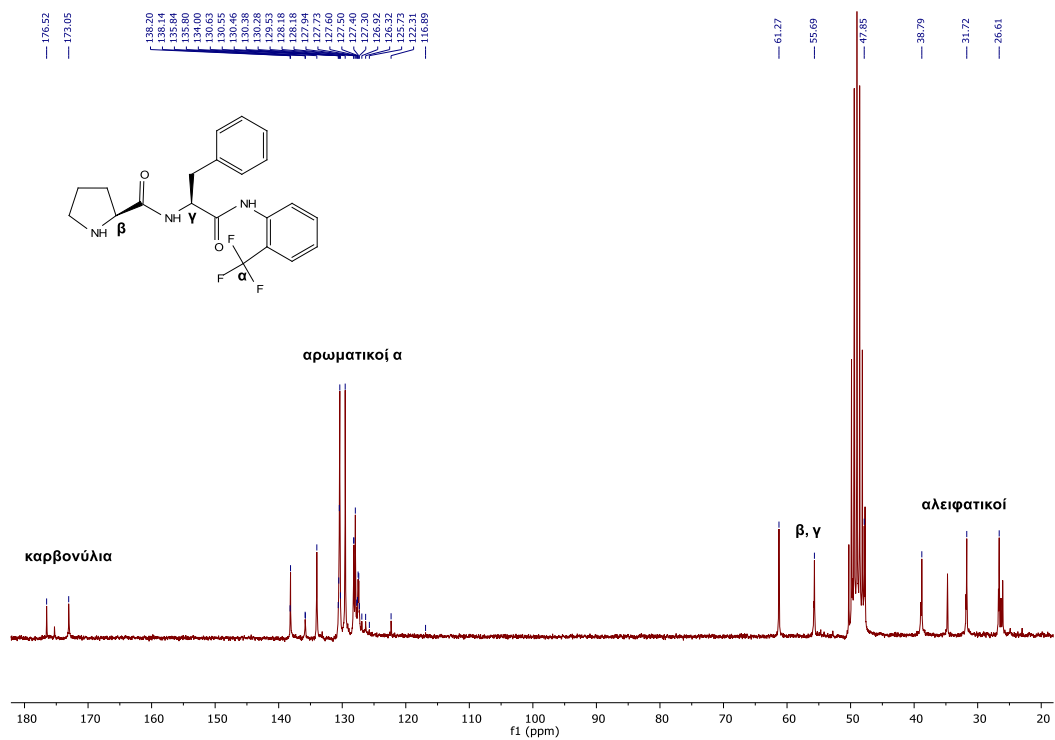
Η ένωση **121** που ξανασυντέθηκε στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ταυτοποιήθηκε πλήρως με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR ^1H , ^{13}C , ^{19}F καθώς επίσης και με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS).

Το φάσμα ^1H NMR (εικόνα 6.1) ελήφθη σε διαλύτη CD_3OD . Σε χημικές μετατοπίσεις 7.74-7.20 ppm συντονίζονται τα εννέα αρωματικά πρωτόνια των αρωματικών δακτυλίων. Σε χαμηλότερες χημικές μετατοπίσεις, στα 4.89-4.84 ppm και στα 3.79-3.67 ppm συντονίζονται τα 2 πρωτόνια των χειρόμορφων κέντρων του καταλύτη. Στα 3.36-3.26 ppm και 3.05-2.81 ppm συντονίζονται αντίστοιχα 1 και 3 πρωτόνια που αντιστοιχούν στα 2 πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκεται δίπλα στην αμινομάδα της προλίνης και τα 2 διαστεροτοπικά πρωτόνια της μεθυλενομάδας της φαινυλαλανίνης. Σε χημικές μετατοπίσεις 2.12-1.97 ppm και 1.71-1.50 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα 4 πρωτόνια των μεθυλενίων της προλίνης.



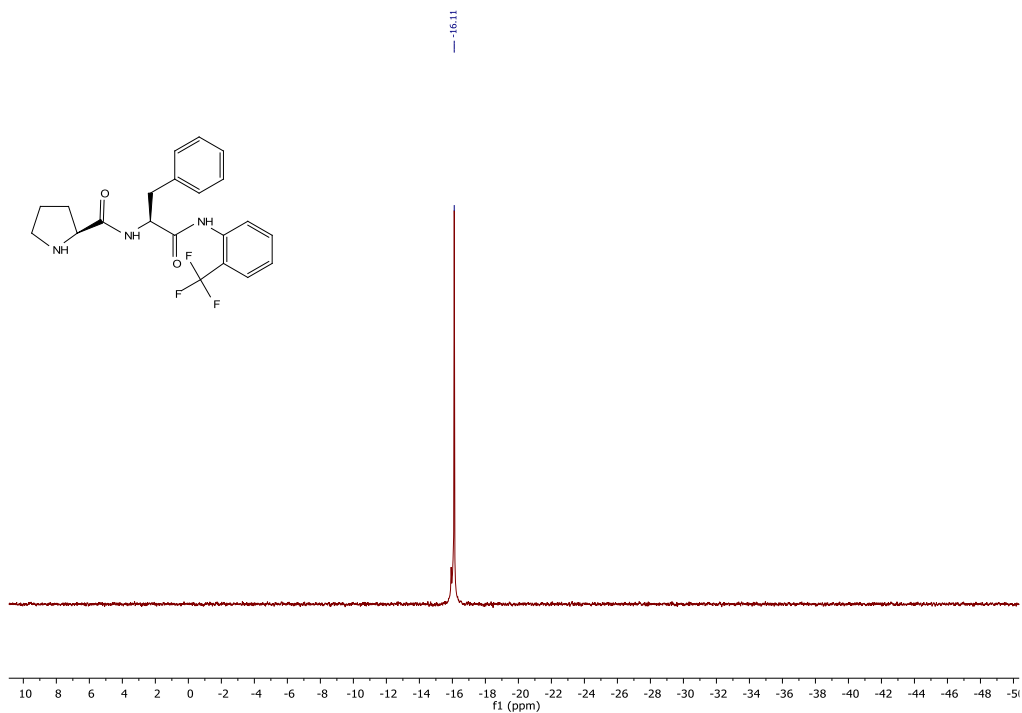
Εικόνα 6.1 : Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ καταλύτη 121 σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)

Στο φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (εικόνα 6.2) σε διαλύτη CD_3OD , σε χημικές μετατοπίσεις 176.5 ppm και 173.1 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των δύο καρβονυλίων. Στα 138.2-125.4 ppm συντονίζονται οι αρωματικοί άνθρακες και ο άνθρακας της τριφθορομέθυλο ομάδας, από τους οποίους μπορούμε να διακρίνουμε τους άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου που φέρει ως υποκαταστάτη την τριφθορομέθυλο ομάδα. Συγκεκριμένα, ο άνθρακας της τριφθορομέθυλο ομάδας συντονίζεται ως τετραπλή στα 125.4 ppm με σταθερά σύζευξης 272.8 Hz και σε χημική μετατόπιση 126.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που είναι απευθείας συνδεδεμένος με αυτή ως τετραπλή με σταθερά σύζευξης 29.9 Hz. Στα 128.1 ppm και 127.5 ppm συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται σε *ortho* θέση ως τετραπλές με σταθερές σύζευξης 12.3 Hz και 5.2 Hz, αντίστοιχα. Ενώ, οι άνθρακες που βρίσκονται σε *meta* θέση συντονίζονται στα 130.5 ppm και 135.8 ppm με σταθερές σύζευξης 3.9 Hz για τον πρώτο και 1.8 Hz για τον δεύτερο. Σε υψηλότερα πεδία συντονίζονται οι αλειφατικοί 6 άνθρακες μεταξύ 61.3 και 26.6 ppm.



Εικόνα 6.2 : Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ καταλύτη 121 σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)

Στο φάσμα ^{19}F NMR (εικόνα 6.3) σε διαλύτη CD_3OD σε χημική μετατόπιση -16.1 ppm συντονίζονται τα τρία φθόρια της ένωσης ως μια απλή.



Εικόνα 6.3 : Φάσμα $^{19}\text{F-NMR}$ καταλύτη 121 σε διαλύτη CD_3OD (200 MHz)

Κεφάλαιο 7

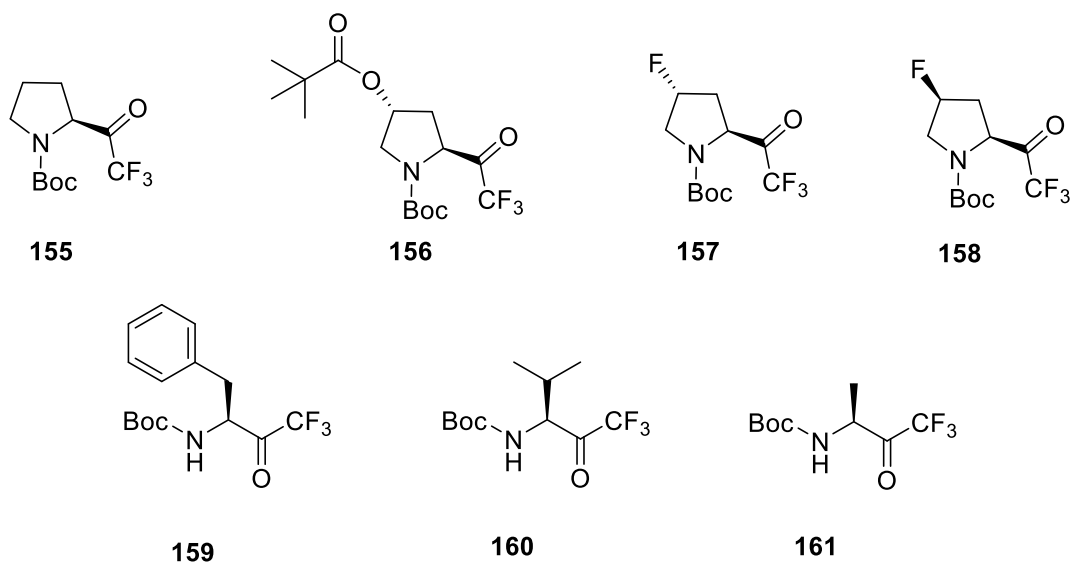
Σύνθεση Τριφθορομεθυλο-κέτο Αναλόγων Αμινοξέων για Ασύμμετρη Εποξειδωση Ολεφινών

7.1 Εισαγωγή

Προηγουμένως, αναφέρθηκε η ισχύς που παρουσιάζουν οι κετο-οργανοκαταλύτες όταν έχουν τις κατάλληλες ομάδες στην δομή τους σε αντιδράσεις εποξειδωσης.^{9,11,73-77} Η ενεργοποίηση της κετονικής ομάδας έχει ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα σχηματισμού διοξιρανίου, που αποτελεί το ενεργό οξειδωτικό.

Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Κ.Π.Α., η ερευνητική ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου έχει αναπτύξει ένα φθινό, οργανοκαταλυτικό και φιλικό προς το περιβάλλον πρωτόκολο οξειδωσης, που χρησιμοποιεί ως οξειδωτικό το υπεροξειδίο του υδρογόνου και ως καταλύτη την 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη. Το πρωτόκολο αυτό βασίζεται στην εν λόγω ενεργοποιημένη κετόνη. Το πρωτόκολο έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση μεγάλης ποικιλίας ενώσεων, έχοντας ως ενδιάμεσο το ρακεμικό εποξειδίο, ενώ ακόμα έχει υποστεί και διάφορες τροποποιήσεις για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα οξειδωτικά.⁸²⁻⁹²

Βασιζόμενοι στη συνεισφορά του Miller στο πεδίο αυτό, καθώς χρησιμοποιεί πεπτιδία για ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων,⁷⁸ αλλά και σε προηγούμενες εργασίες της ερευνητικής ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου στη χρήση της προλίνης ως οργανοκαταλύτη,¹⁵³⁻¹⁵⁶ στόχο αποτέλεσε η σύνθεση διάφορων παραγώγων της προλίνης αλλά και άλλων αμινοξέων που φέρουν στην δομή τους μια τριφθορομέθυλο-κετο ομάδα. Οι καταλύτες αυτοί δοκιμάστηκαν στην ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων. Τα υπόλοιπα αμινοξέα στα οποία βασίστηκαν οι καταλύτες είναι η αλανίνη, η βαλίνη και η φαινυλαλανίνη.



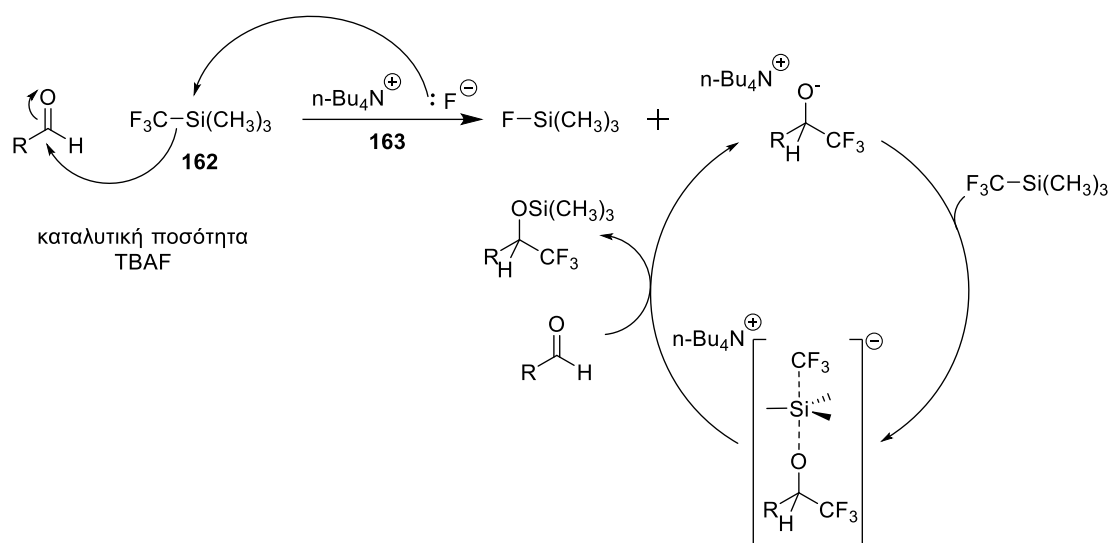
Σχήμα 7.1 : Τριφθορομεθυλο-κέτο οργανοκαταλύτες που συντέθηκαν

Τα ανάλογα της προλίνης συντέθηκαν και δοκιμάστηκαν από τον Μεταπτυχιακό Φοιτητή Δημήτριο-Ιωάννη Τζάρα, τη Διδασκτορα Ιερασία Τριανταφυλλίδη και την επισκέπτρια-ερευνήτρια Μαρία Κουριδάκη. Η σύνθεση και η δοκιμή των αναλόγων των υπόλοιπων αμινοξέων επιτελέστηκαν στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία. Η σύνθεση και η αποτίμηση των αναλόγων της προλίνης δεν περιέχονται στην παρούσα εργασία, αλλά θα δοθούν τα αντίστοιχα αποτελέσματα για λόγους σύγκρισης.

7.2 Μελέτη της δράσης των νέων οργανοκαταλυτών στην ασύμμετρη εποξειδωση ολεφινών.

Για να διερευνηθεί η καταλυτική δράση των καταλυτών έπρεπε πρώτα να συντεθούν. Η σύνθεση αρχίζει από την προστασία του *N*-τελικού άκρου του αντίστοιχου μεθυλεστέρα του αμινοξέος, χρησιμοποιώντας τον ανυδρίτη του *tert*-βουτυλεστέρα [(Boc)₂O]. Στην συνέχεια ο *N*-προστευμένος μεθυλεστέρας του αμινοξέος υπόκειται σε αναγωγή με χρήση βοριοϋδριδίου του νατρίου για να παραληφθεί η επιθυμητή *N*-προστατευμένη άμινο αλκοόλη. Η άμινο αλκοόλη με χρήση TEMPO και διακετόξυ ιωδοβενζολίου οξειδώνεται προς την αντίστοιχη αλδεΐδη. Η εισαγωγή της τριφθορομέθυλο ομάδας στην δομή του

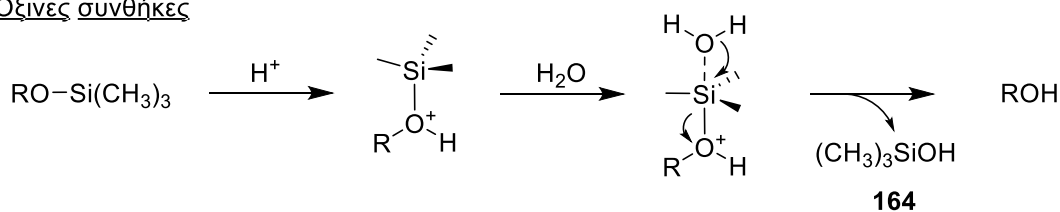
καταλύτη έγινε με τη χρήση του αντιδραστήριου Ruppert-Prakash (**162**). Ο μηχανισμός της αντίδρασης εικονίζεται στο σχήμα 7.2.



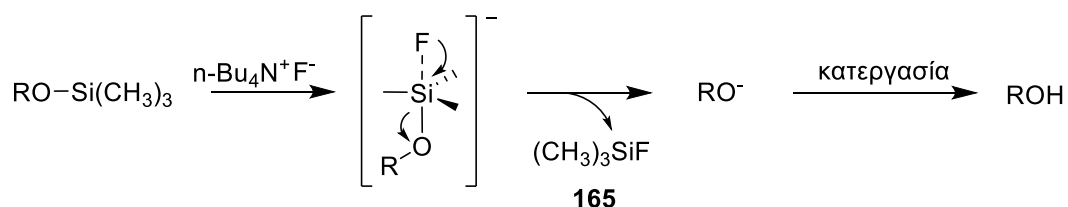
Σχήμα 7.2 : Μηχανισμός για την εισαγωγή της CF₃- ομάδας με χρήση του αντιδραστήριου του Ruppert

Τέλος, ακολουθεί αποπροστασία (Σχήμα 7.3) για την παραλαβή της αντίστοιχης τριφθορομέθυλο αλκοόλης και οξείδωση αυτής με χρήση του οξειδωτικού αντιδραστήριου Dess-Martin **166** (Σχήμα 7.4). Η ολική σύνθεση παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.5.

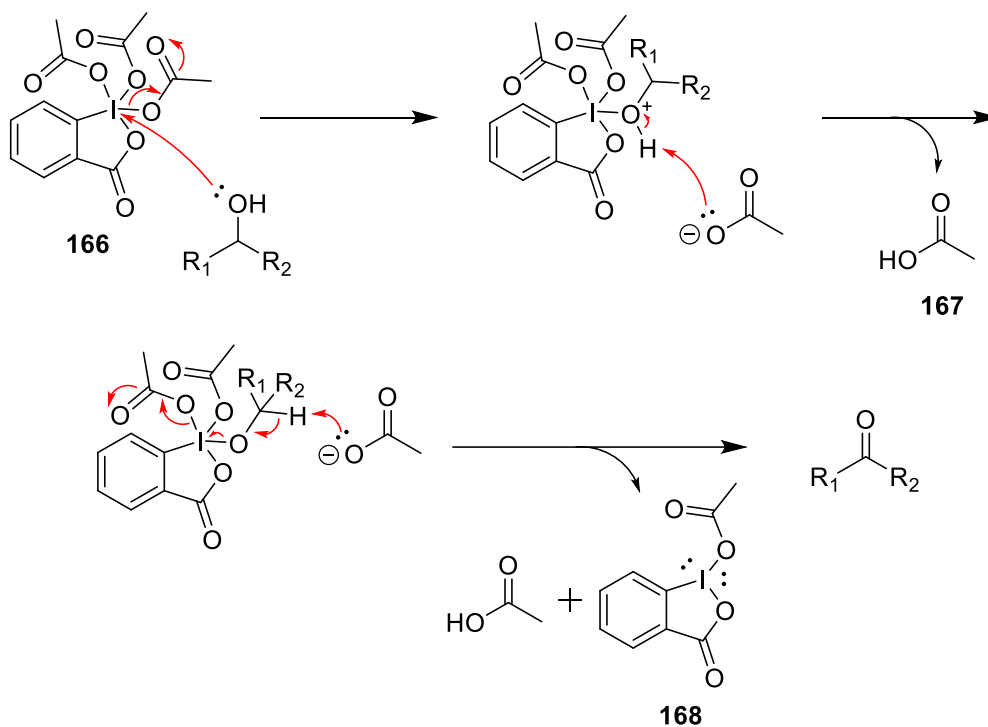
Όξινες συνθήκες



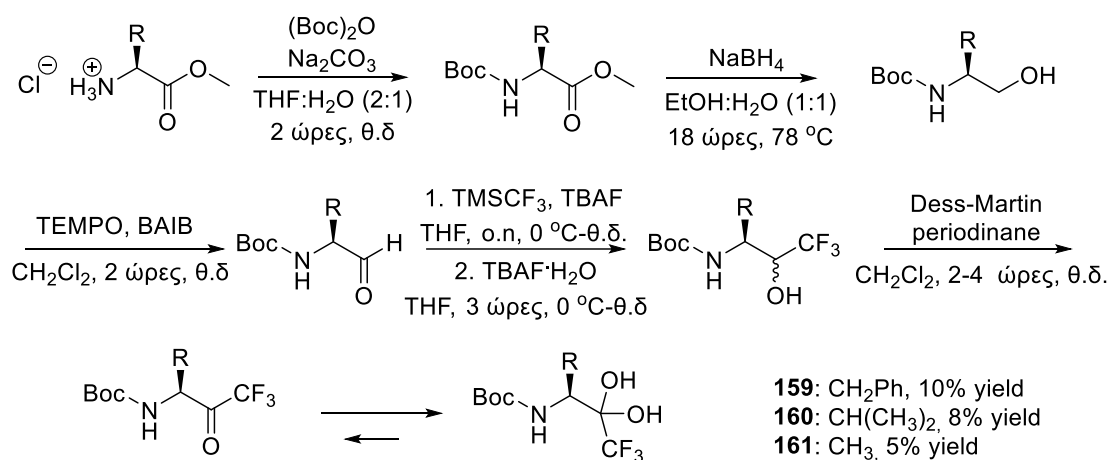
Χρήση φθοριούχου αντιδραστήριου



Σχήμα 7.3 : Μηχανισμός αποπροστασίας: α) σε όξινες συνθήκες, β) με χρήση TBAF



Σχήμα 7.4 : Μηχανισμός οξείδωσης Dess-Martin



Σχήμα 7.5 : Γενική σύνθεση οργανοκαταλυτών που βασίζονται

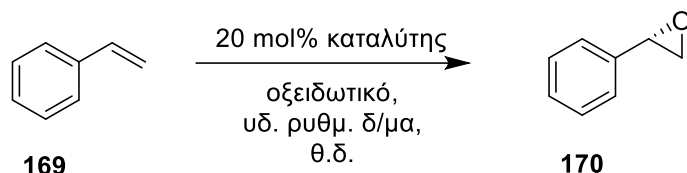
στα αμινοξέα Phe, Val, Ala

Το πέρας της σύνθεσης των καταλυτών αποτέλεσε και την αρχή των δοκιμαστικών αντιδράσεων οξείδωσης, τόσο για τους καταλύτες που είναι βασισμένοι στην προλίνη από τον Μεταπτυχιακό φοιτητή Δημήτριο-Ιωάννη Τζάρα, τη Διδάκτορα Ιερασία Τριανταφυλλίδη και την επισκέπτρια-ερευνήτρια

Μαρία Κουριδάκη, όσο και στους καταλύτες που βασίζονται στα υπόλοιπα αμινοξέα και απετέλεσαν τμήμα αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας.

Η μελέτη αυτή άρχισε με τη χρήση του στυρενίου (μονοϋποκατεστημένο αλκένιο) ως ολεφίνη προς εποξειδωση (Πίνακας 7.1). Οι συνθήκες που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι βέλτιστες πειραματικά συνθήκες που είχαν βρεθεί από τη χρήση της 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης, οπότε χρησιμοποιήθηκε το υπεροξειδίο του υδρογόνου ως το οξειδωτικό και ένα ρυθμιστικό διάλυμα με $pH=11.0$.⁸¹ Χρησιμοποιώντας τις συνθήκες αυτές, το εποξειδίο σχηματίστηκε σε χαμηλή απόδοση και σχεδόν ως ρακεμικό μείγμα όταν χρησιμοποιήθηκε ο καταλύτης **155**. Λαμβάνοντας υπόψη το αποτέλεσμα αυτό, θεωρήθηκε πως έπρεπε να αλλάξει τόσο το οξειδωτικό όσο και το ρυθμιστικό διάλυμα, καθώς ο σχηματισμός διοξιρανίου ήταν αρκετά πιθανός. Ως οξειδωτικό χρησιμοποιήθηκε η οξόνη, ενώ το pH ρυθμίστηκε στο 8.5 όπως αναφέρεται ως το βέλτιστο στην βιβλιογραφία για τον σχηματισμό διοξιρανίου.^{9,157-166}

Η επόμενη δοκιμή χρησιμοποιώντας τον καταλύτη **155** έδωσε εξαιρετική απόδοση και ελαφρώς μεγαλύτερη εναντιοεκλεκτικότητα. Όταν χρησιμοποιήθηκε ο καταλύτης **156**, παρελήφθησαν παρόμοια αποτελέσματα. Η προσθήκη μιας φθορο-ομάδας στον σκελετό του καταλύτη (π.χ. **158**) οδηγεί σε μείωση της απόδοσης και μικρή αύξηση της εκλεκτικότητας. Η παρατήρηση αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με τις προηγούμενες παρατηρήσεις,¹⁵³ καθώς η προσθήκη ενός ατόμου φθορίου στην 4 θέση του πυρρολιδινικού δακτυλίου αλλάζει τη διαμόρφωση του και ως επακόλουθο επηρεάζει και τη δραστηριότητα του. Οι καταλύτες που βασίστηκαν στα υπόλοιπα αμινοξέα εμφάνισαν ίδιες τιμές όσον αφορά την απόδοση, όχι όμως και την εναντιοεκλεκτικότητα.

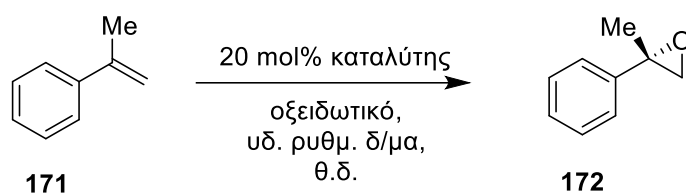


Πίνακας 7.5 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξείδωση του στυρενίου

Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Ρυθμιστικό διάλυμα (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>er</i> (S:R) ^[β]
1	155	H ₂ O ₂	11.0	18	49.8:50.2
2	155	Οξόνη	8.5	100	49.1:50.9
3	156	Οξόνη	8.5	100	48.7:51.3
4	157	Οξόνη	8.5	30	50.2:49.5
5	158	Οξόνη	8.5	54	54.8:45.2
6	159	Οξόνη	8.5	16	52.8:47.2
7	160	Οξόνη	8.5	72	51.8:48.2
8	161	Οξόνη	8.5	0	-

[α] Η απόδοση προσδιορίζεται με χρήση ¹H NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίζεται με χρήση HPLC και της χειρόμορφης στήλης AD-H.¹⁶⁷

Στην συνέχεια δοκιμάστηκε το α-μεθυλοστυρένιο ως υπόστρωμα (διϋποκατεστημένο ακραίο αλκένιο). Τα αποτελέσματα ήταν λίγο πιο ενθαρρυντικά, όμως ακόμα όχι αρκετά ικανοποιητικά.



Πίνακας 7.6 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξείδωση του α-μεθυλοστυρενίου

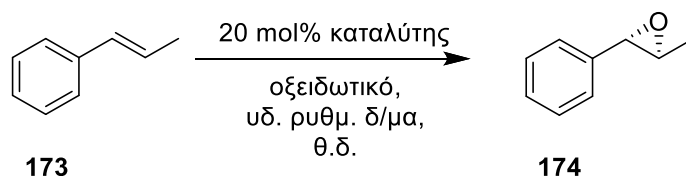
Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Ρυθμιστικό διάλυμα (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>Er</i> (S:R) ^[β]
1	155	Οξόνη	8.5	27	53.0:47.0
2	156	Οξόνη	8.5	33	53.4:46.6
3 ^[γ]	157	Οξόνη	8.5	55	45.5:54.5
4 ^[γ]	158	Οξόνη	8.5	26	53.1:46.9
5	159	Οξόνη	8.5	33	51.2:48.7
6	160	Οξόνη	8.5	41	48.1:51.8
7	161	Οξόνη	8.5	0	-

[α] Η απόδοση προσδιορίζεται με χρήση ¹H NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίζεται με χρήση HPLC και της χειρόμορφης στήλης AD-H. [γ] Χρόνος αντίδρασης 3 ώρες.⁷⁷

Τα αποτελέσματα αυτά ώθησαν στη δοκιμή ενός εσωτερικού διπλού δεσμού, όπως το *trans*-β-μεθυλοστυρένιο, οδηγώντας σε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ο καταλύτης **155** έδωσε το επιθυμητό εποξείδιο σε απόδοση 27% και 17% ee, ενώ ο καταλύτης **156** έδωσε μέτρια απόδοση και παρόμοιο *er*.

Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι οργανοκαταλύτες που φέρουν την φθορο-ομάδα έδωσαν ένα αρκετά ενδιαφέρον αποτέλεσμα, αφού το προϊόν που λαμβάνεται καθορίζεται από τη στερεοχημεία της ομάδας αυτής. Συγκεκριμένα ο καταλύτης **157** έδωσε το (*R,R*)-*trans*-β-μέθυλο στυρενοξείδιο σε ικανοποιητική

απόδοση και 31% ee, ενώ ο καταλύτης **158** έδωσε το (*S,S*)-*trans*-β-μέθυλο στυρενοξειδίο σε υψηλή απόδοση και 36% ee. Ο καταλύτης **159** έδωσε σχεδόν ρακεμικό μείγμα προϊόντων, ενώ οι καταλύτες **160** και **161** οδηγούν στον σχηματισμό του (*S,S*)-*trans*-β-μέθυλο στυρενοξειδίου σε χαμηλότερες αποδόσεις. Ο καταλύτης που βασίζεται στην βαλίνη έδωσε 17% ee. Τα αποτελέσματα αναγράφονται στον πίνακα 7.3.



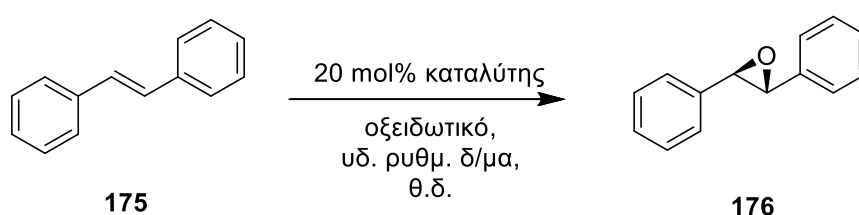
Πίνακας 7.7 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξείδωση του β-μεθυλοστυρενίου

Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Ρυθμιστικό διάλυμα (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>Er</i> (S:R) ^[β]
1	155	Οξόνη	8.5	27	41.6:58.4
2	156	Οξόνη	8.5	33	41.5:58.5
3	157	Οξόνη	8.5	55	65.6:34.4
4	158	Οξόνη	8.5	82	32.2:67.8
5	159	Οξόνη	8.5	52	50.6:49.4
6	160	Οξόνη	8.5	34	41.6:58.4
7	161	Οξόνη	8.5	22	46.8:53.2
8	158	Οξόνη	9.3	56	33.6:66.4
9	158	Οξόνη	10	72	47.6:52.4

[α] Η απόδοση προσδιορίζεται με χρήση ¹H NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίζεται με χρήση HPLC και της χειρόμορφης στήλης AD-H.¹⁶⁸

Ακολούθησαν διάφορες δοκιμές με μεταβολή του pH του διαλύματος για την βελτιστοποίηση των συνθηκών, αλλά τόσο οι υψηλότερες όσο και οι πιο χαμηλές τιμές pH οδηγούσαν σε λιγότερο επιθυμητά αποτελέσματα.

Έχοντας λοιπόν τις βέλτιστες συνθήκες για την εποξείδωση των εσωτερικών αλκενίων, χρησιμοποιήθηκε ένα ακόμα εσωτερικό αλκένιο, το *E*-β-διφαινυλο-αιθένιο. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, κυρίως λόγω της μικρής διαλυτότητας του υποστρώματος στις συνθήκες της αντίδρασης. Τα αποτελέσματα αναγράφονται στον πίνακα 7.4.



Πίνακας 7.8 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις καταλυτών που επάγουν την εποξείδωση του *E*-1,2-διφαινυλο-αιθενίου

Καταχώρηση	Καταλύτης	Οξειδωτικό	Ρυθμιστικό διάλυμα (pH)	Απόδοση (%) ^[α]	<i>Er</i> (S:R) ^[β]
1	155	Οξόνη	8.5	0	-
2	156	Οξόνη	8.5	28	44.8:55.2
3	157	Οξόνη	8.5	0	-
4	158	Οξόνη	8.5	0	-
5	159	Οξόνη	8.5	0	-
6	160	Οξόνη	8.5	0	-
7	161	Οξόνη	8.5	0	-

[α] Η απόδοση προσδιορίζεται με χρήση ¹H NMR. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίζεται με χρήση HPLC και της χειρόμορφης στήλης OD-H.¹⁶⁹

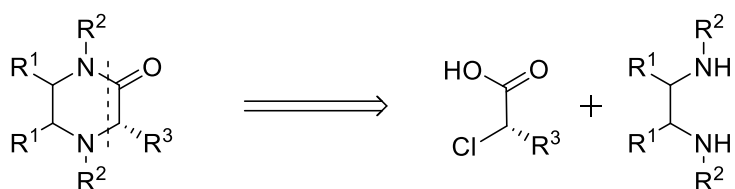
Συμπερασματικά, συντέθηκαν διάφοροι οργανοκαταλύτες βασισμένοι σε α-αμινοξέα που φέρουν μια τριφθορομέθυλο κετο-ομάδα και δοκιμάστηκαν στην εποξειδωση διαφορετικών κατηγοριών ολεφινών. Οι τριφθορομέθυλο κετόνες που βασίζονται σε αμινοξέα δεν οδηγούν σε υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα, πιθανώς λόγω της έλειψης καθορισμένης διαμόρφωσης (διαμορφομερή). Τα αποτελέσματα είναι πιο πρόσφορα, ειδικά όταν χρησιμοποιείται ο καταλύτης **158**, με μια C^γ-φθόρο ομάδα στη *cis*-διαμόρφωση σε σχέση με τη τριφθορομέθυλο κετονομάδα στη δομή της προλίνης. Στην περίπτωση αυτή η διαμόρφωση του δακτυλίου είναι κλειδωμένη, οδηγώντας σε πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τα περισσότερα ικανοποιητικά αποτελέσματα παρατηρούνται όταν το υπόστρωμα είναι διυποκατεστημένο εσωτερικό αλκένιο, όπως είναι το *trans*-β-μέθυλο στυρένιο, χρησιμοποιώντας την οξόνη ως οξειδωτικό και ένα υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (pH=8.5).

Κεφάλαιο 8

Εναντιοεκλεκτική Οργανοκαταλυτική Σύνθεση της Λεβητιρακετάμης

8.1 Εισαγωγή

Στο ερευνητικό εργαστήριο του επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ έχει αναπτυχθεί μία μέθοδος σύνθεσης 2-οξο-πιπεραζινών, χρησιμοποιώντας ως ενδιάμεσο κλειδί το αντίστοιχο χειρόμορφο α-χλωροοξύ, το οποίο κυκλοποιείται με την χρήση 1,2-διαμίνης (Σχήμα 8.1).

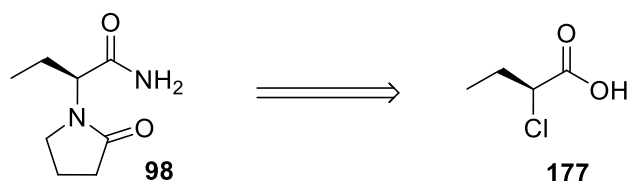


Σχήμα 8.1 : Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση 2-οξο-πιπεραζινών

Η μελέτη της πορείας έγινε από τον μεταπτυχιακό φοιτητή Κ. Σπυρόπουλο, ο οποίος εκπόνησε την ερευνητική του εργασία στο εργαστήριο του Επίκουρου Καθηγητή Χ. Κόκοτου.¹⁷⁰ Κατά τη διάρκεια της μελέτης, βρέθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες τόσο στο στάδιο της εναντιοεκλεκτικής α-χλωρίωσης, όσο και στο στάδιο της κυκλοποίησης. Αφού βρέθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες, έγινε μια αρχική μελέτη υποστρωμάτων, χρησιμοποιώντας μερικές αλδεΐδες και 1,2-διαμίνες. Στη συνέχεια, ανέλαβε το θέμα αυτό ο μεταπτυχιακός φοιτητής Ν. Καπλανέρης για να διευρύνει το φάσμα των υποστρωμάτων, να καθορίσει την απόλυτη στεreoχημεία τους, αλλά και να μελετήσει τον μηχανισμό της κυκλοποίησης που συμβαίνει.¹⁷¹

Εμπνεόμενοι από τα αποτελέσματά τους, θεωρήθηκε πως το ενδιάμεσο α-χλωροοξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να παραληφθούν διάφορα

α -υποκατεστημένα καρβοξυλικά οξέα, ίσως με καλή εναντιοεκλεκτικότητα. Συγκεκριμένα, στόχο αποτελεί η σύνθεση της λεβετιρακετάμης (Σχήμα 8.2).



Σχήμα 8.2 : Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της λεβετιρακετάμης

8.2 Διερεύνηση εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της λεβετιρακετάμης

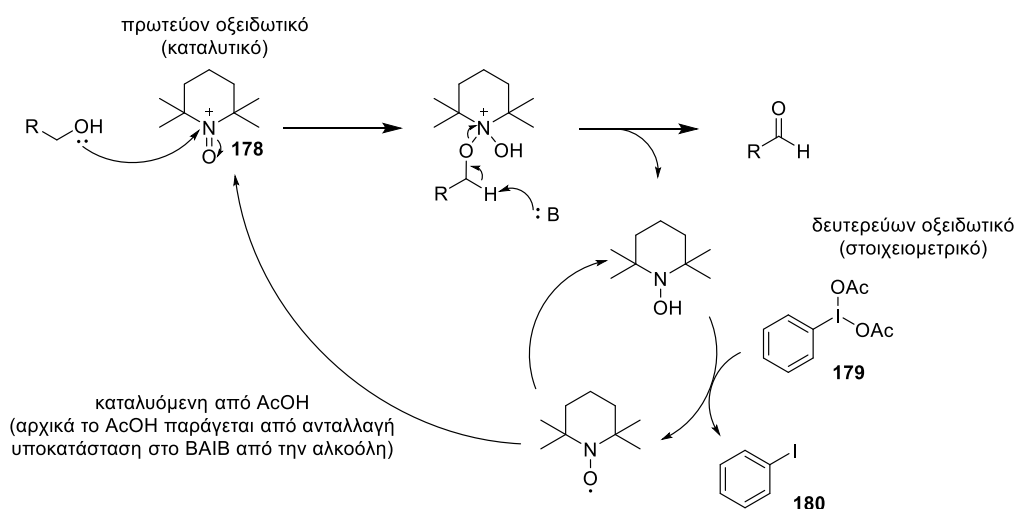
8.2.1 Σύνθεση ρακεμικού αναλόγου

Για λόγους ευκολίας, αντί να χρησιμοποιηθεί η βουτανάλη (έντονη δυσάρεστη οσμή) χρησιμοποιήθηκε η οκτανάλη. Στην συνέχεια, εφόσον τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, με την ίδια μεθοδολογία θα διερευνηθεί μεγαλύτερο φάσμα υποστρωμάτων.

Το πρώτο βήμα λοιπόν αποτέλεσε η σύνθεση του ρακεμικού α -υποκατεστημένου οξέος, ώστε στην συνέχεια να μπορεί να συντεθεί κάποιο ανάλογο που είναι διαχωρίσιμο στην HPLC.

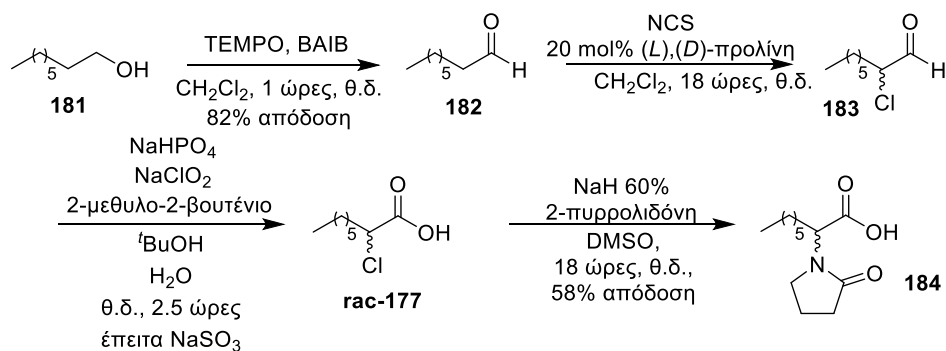
Η σύνθεση αρχίζει με την οξειδωση της αντίστοιχης αλκοόλης με χρήση TEMPO και ως στοιχειομετρικό οξειδωτικό το δις(ακετοξυ)-ιοδοβενζόλιο (BAIB), ένα υπερσθενές αντιδραστήριο ιωδίου.¹⁷² Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης ξεκινά με την αυτοοξειδωση του TEMPO που παρέχει ένα οξοαμμωνιακό άλας, το ενεργό οξειδωτικό και μια υδροξυλαμίνη, η οποία επανοξειδώνεται στο TEMPO με την χρήση του BAIB (Σχήμα 8.3). Επόμενο βήμα αποτελεί η α -χλωρίωση με χρήση ρακεμικής προλίνης και ως χλωριωτικό χρησιμοποιείται το *N*-χλωρο-σουκινιμίδιο, ο μηχανισμός που ακολουθείται είναι μέσω ενεργοποίησης εναμίνης όπως είδαμε σε προηγούμενα κεφάλαια. Τέλος, μια Pinnick οξείδωση οδηγεί στην παραλαβή του επιθυμητού οξέος και η αντίδραση κλειδί της σύνθεσης, μια αντίδραση

υποκατάστασης της οποίας ο μηχανισμός για την προκειμένη αντίδραση δεν έχει προσδιοριστεί.

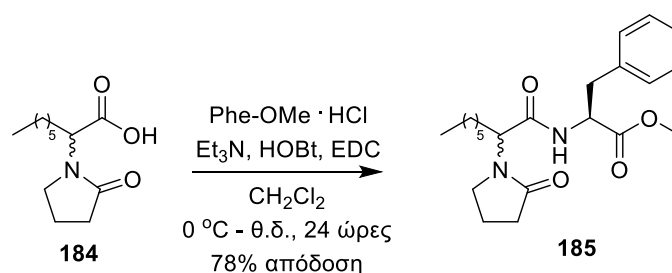


Σχήμα 8.3 : Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης οξείδωσης με TEMPO και BAIB

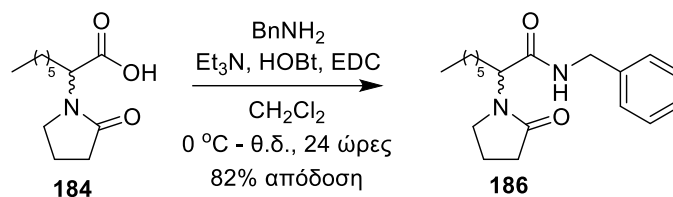
Η σύνθεση αυτή φαίνεται παρακάτω στο Σχήμα 8.4. Τη σύνθεση διαδέχτηκαν αντιδράσεις σύζευξης για την παραλαβή κάποιου αναλόγου που να μπορεί να διαχωριστεί μέσω της HPLC (Σχήμα 8.5-8.7).



Σχήμα 8.4 : Ρακεμική σύνθεση

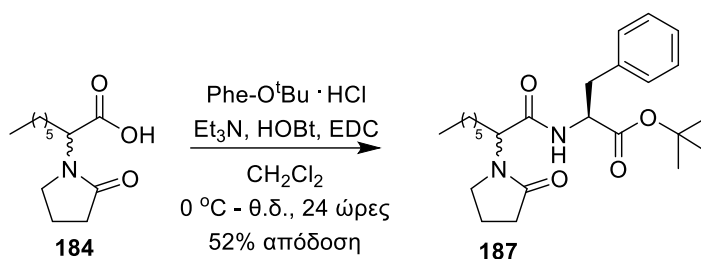


Σχήμα 8.5 : Σύνθεση αναλόγου διπεπτιδίου με το Phe-OMe·HCl



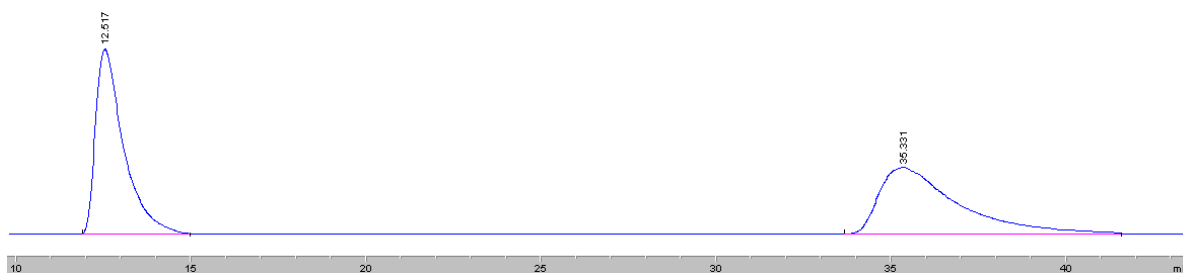
\u03a3\u03c7\u03b7\u03bc\u03b1 8.6 : \u03a3\u03c5\u03bd\u03b8\u03b5\u03c3\u03b7 \u03b1\u03bd\u03b1\u03bb\u03cc\u03b3\u03bf \u03b4\u03b9\u03c0\u03b5\u03c0\u03c4\u03b9\u03b4\u03b9\u03bf \u03bc\u03b5 \u03c4\u03b7 \u03b2\u03b5\u03bd\u03b6\u03b9\u03bb\u03b1\u03bc\u03b9\u03bd\u03b7

\u0394\u03c5\u03c3\u03c4\u03c7\u03c9\u03c3, \u03ba\u03b1\u03bd\u03b5\u03bd\u03ac \u03b1\u03c0\u03cc \u03c4\u03b1 \u03b4\u03cd\u03bf \u03c0\u03b1\u03c1\u03b1\u03c0\u03b1\u03bd\u03c9 \u03c0\u03b1\u03c1\u03ac\u03b3\u03c9\u03b3\u03b1 \u03b4\u03b5\u03bd \u03bc\u03c0\u03c1\u03bf\u03c5\u03c3\u03b5 \u03bd\u03b1 \u03b4\u03b9\u03b1\u03c7\u03c9\u03c1\u03b9\u03c3\u03b8\u03b5\u03b9 \u03c3\u03c4\u03b1 \u03b1\u03bd\u03b9\u03c3\u03c4\u03cc\u03c7\u03b1 \u03b4\u03b9\u03b1\u03c3\u03c4\u03b5\u03c1\u03b5\u03bf\u03bc\u03b5\u03c1\u03b7 \u03b7 \u03b5\u03bd\u03b1\u03bd\u03c4\u03b9\u03bf\u03bc\u03b5\u03c1\u03b7, \u03c3\u03c0\u03cc\u03c4\u03b5 \u03c3\u03c5\u03bd\u03c4\u03b5\u03b8\u03b7\u03ba\u03b5 \u03ba\u03b1\u03b9 \u03b5\u03bd\u03ac \u03c4\u03c1\u03b9\u03c4\u03bf \u03c4\u03bf \u03c3\u03c0\u03cc\u03b9\u03bf \u03b4\u03b9\u03b1\u03c7\u03c9\u03c1\u03b9\u03c3\u03c4\u03b7\u03ba\u03b5 \u03b5\u03c0\u03b9\u03c4\u03c5\u03c7\u03c9\u03c3 \u03c3\u03c4\u03b1 \u03b4\u03b9\u03b1\u03c3\u03c4\u03b5\u03c1\u03b5\u03bf\u03bc\u03b5\u03c1\u03b7 \u03c4\u03bf\u03c5.



\u03a3\u03c7\u03b7\u03bc\u03b1 8.7 : \u03a3\u03c5\u03bd\u03b8\u03b5\u03c3\u03b7 \u03b1\u03bd\u03b1\u03bb\u03cc\u03b3\u03bf \u03b4\u03b9\u03c0\u03b5\u03c0\u03c4\u03b9\u03b4\u03b9\u03bf \u03bc\u03b5 \u03c4\u03bf \u03a0\u03b7\u03b5-\u03a9^tBu-HCl

\u03a0\u03b1\u03c1\u03b1\u03ba\u03ac\u03c4\u03c9 \u03b5\u03b9\u03ba\u03bf\u03bd\u03b9\u03b6\u03b5\u03c4\u03b1\u03b9 \u03ba\u03b1\u03b9 \u03c4\u03bf \u03c7\u03c1\u03c9\u03bc\u03b1\u03c4\u03bf\u03b3\u03c1\u03ac\u03c6\u03b7\u03bc\u03b1 \u03b3\u03b9\u03b1 \u03c4\u03bf \u03b4\u03b9\u03b1\u03c7\u03c9\u03c1\u03b9\u03c3\u03bc\u03cc \u03c4\u03c9\u03bd \u03b4\u03b9\u03b1\u03c3\u03c4\u03b5\u03c1\u03b5\u03bf\u03bc\u03b5\u03c1\u03c9\u03bd \u03c4\u03b7\u03c3 \u03b5\u03bd\u03c9\u03c3\u03b7 **187** (\u0395\u03b9\u03ba\u03cc\u03bd\u03b1 8.1)

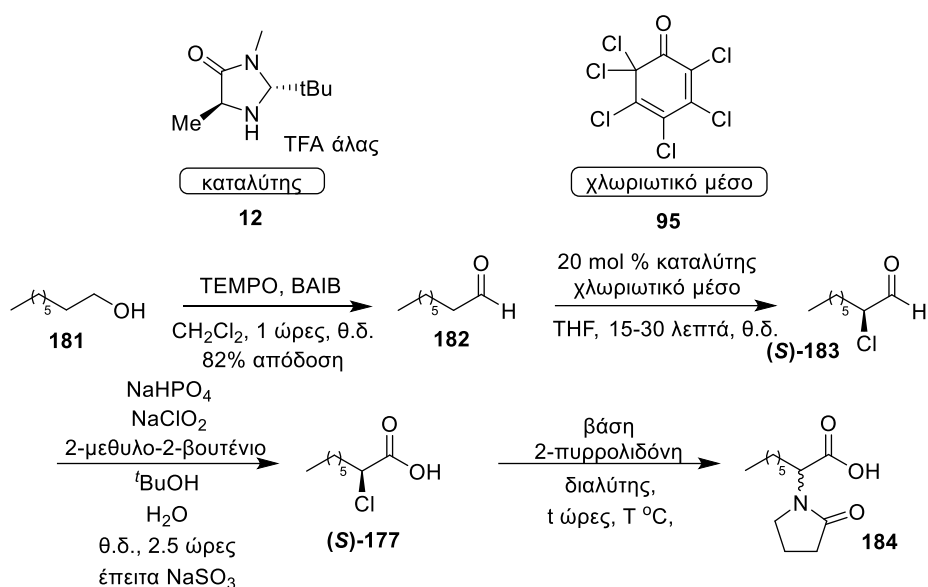


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	12.517	5618.2	100.5	0.9316	50.080	0.504
2	35.331	5600.3	36.1	2.5825	49.920	0.445

\u0395\u03b9\u03ba\u03cc\u03bd\u03b1 8.2 : \u03c7\u03c1\u03c9\u03bc\u03b1\u03c4\u03bf\u03b3\u03c1\u03ac\u03c6\u03b7\u03bc\u03b1 \u03c1\u03b1\u03ba\u03b5\u03bc\u03b9\u03ba\u03cc \u03bc\u03b5\u03b9\u03b3\u03bc\u03b1\u03c4\u03bf\u03c3 \u03c4\u03b7\u03c3 \u03b5\u03bd\u03c9\u03c3\u03b7 **187**

8.2.2 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση του αναλόγου

Σε αντιστοιχία με τη ρακεμική σύνθεση το πρώτο βήμα είναι η οξειδωση της αντίστοιχης αλκοόλης με χρήση TEMPO και BAIB. Η εναντιοεκλεκτική α-χλωρίωση γίνεται με χρήση του καταλύτη δεύτερης γενιάς του MacMillan και ως χλωριωτικό μέσο χρησιμοποιείται η χλωροκινόνη **95**, ο μηχανισμός που ακολουθείται είναι μέσω ενεργοποίησης εναμίνης. Τέλος, μια Pinnick οξειδωση οδηγεί στην παραλαβή του επιθυμητού χειρόμορφου α-χλωροοξέος. Η αντίδραση υποκατάστασης είναι πλέον το μοναδικό βήμα που μπορεί να επηρεάσει την εναντιομερική καθαρότητα του τελικού προϊόντος, οπότε δοκιμάστηκαν διάφορες συνθήκες για την εύρεση της βέλτιστης πορείας.

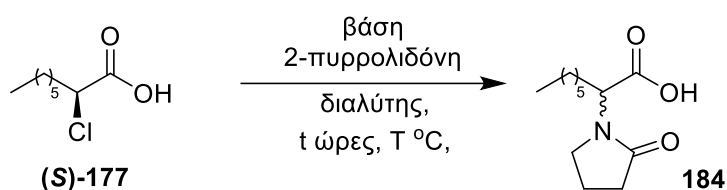


Σχήμα 8.8 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση

Οι τρεις παράμετροι στις οποίες δοκιμάστηκαν αλλαγές ήταν η βάση που χρησιμοποιείται, ο διαλύτης και η θερμοκρασία στην οποία γίνεται η αντίδραση. Τα αποτελέσματα δίνονται παρακάτω στον πίνακα 8.1.

Η αλλαγή βάσης δεν έδειξε να έχει αποτέλεσμα, καθώς ελήφθησαν μη ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ισχυρότερες βάσεις δεν χρησιμοποιήθηκαν λόγω πιθανής ρακεμίσωσης (απόσπαση α-πρωτονίου). Η αλλαγή του διαλύτη

έγινε για λόγους διαλυτότητας του υδριδίου του νατρίου και αποδείχτηκε ότι μειώνεται κατά πολύ ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης, όταν αυτή διεξάγεται σε τετραϋδροφουράνιο, ενώ παρατηρείται και αύξηση της απόδοσης, καθώς και λιγότερα παραπροϊόντα. Τέλος, η αλλαγή στην θερμοκρασία έγινε για να οδηγηθεί η αντίδραση προς τον σχηματισμό της επόξυ λακτόνης, όπως είχε αποδείξει και ο Υποψήφιος Διδάκτορας Ν. Καπλανέρης κατά την σύνθεση των 2-οξο-πιπεραζινών.



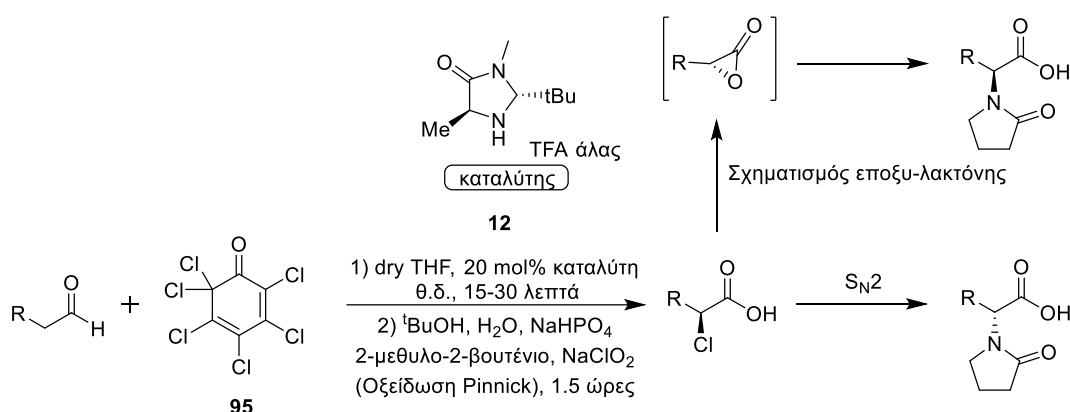
Πίνακας 8.1 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών στην αντίδραση υποκατάστασης

Καταχώρηση	Βάση	Θερμοκρασία (T °C)	Χρόνος (t)	Διαλύτης	Απόδοση % (%) ^α	ee % ^β
1	Et ₃ N	θ.δ.	18 ώρες	DMSO	-	-
2	DMAP	θ.δ.	18 ώρες	DMSO	5%	-
3	NaH	θ.δ.	18 ώρες	DMSO	58%	20%
4	NaH	θ.δ.	18 ώρες	DMF	20%	-
5	NaH	θ.δ.	18 ώρες	THF	70%	20%
6	NaH	70 °C	18 ώρες	THF	85%	25%
7	NaH	70 °C	2 ώρες	THF	84%	25%
8	NaH	100 °C	2 ώρες	THF	93%	28%
9	NaH	120 °C	2 ώρες	THF	92%	30%
10	NaH	140 °C	2 ώρες	THF	60%	17%
11	NaH	120 °C	18 ώρες	DMSO	70%	22%

[α]. Η απόδοση μετά την απομόνωση με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

[β]. Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίζεται με χρήση HPLC και της χειρόμορφης στήλης AD-H.

Δυστυχώς, κάθε δοκιμή που έγινε δεν επέφερε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Η εξήγηση για αυτό πιθανότατα είναι ο συναγωνισμός που υπάρχει μεταξύ των 2 συνθετικών οδών που μπορεί να ακολουθηθούν για να γίνει η αντίδραση αυτή. Πιο συγκεκριμένα, στο Σχήμα 8.9 παρατηρείται ότι η πρώτη δυνατή οδός είναι μια αντίδραση S_N2 ,¹⁰⁹ η οποία οδηγεί στο ένα εναντιομερές, ενώ η δεύτερη οδός αποτελείται από 2 διαδοχικές S_N2 αντιδράσεις, καθώς σχηματίζεται ως ενεργό ενδιάμεσο η επόξυ λακτόνη που οδηγεί στο άλλο εναντιομερές.¹⁷¹



Σχήμα 8.9 : Μηχανιστικές οδοί που μπορεί να λάβουν χώρα κατά την αντίδραση υποκατάστασης.

Συμπερασματικά, έγινε η ρακεμική σύνθεση ενός αναλόγου της Λεβετιρακετάμης και συντέθηκαν αμιδικά παράγωγα για τη δυνατότητα διαχωρισμού στην HPLC. Η προσπάθεια εύρεσης συνθηκών για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της ήταν ανεπιτυχής, καθώς η μεγαλύτερη εναντιοεκλεκτική περίσσεια που επιτεύχθηκε είναι 30%. Έγινε όμως η βελτιστοποίηση των συνθηκών για την αντίδραση υποκατάστασης, ανακαλύπτοντας έτσι μια φθηνή και εύκολη μέθοδο για την σύνθεση του ρακεμικού μείγματος που μπορεί να διαχωριστεί στη συνέχεια.

Κεφάλαιο 9

Πειραματικές πορείες και δεδομένα

9.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Merck, Fluka και Alfa Aesar. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν ως είχαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό καθώς η καθαρότητά τους ήταν μεγαλύτερη του 99%. Επίσης, για τη ξήρανση των διαλυτών, όπου ήταν απαραίτητο, χρησιμοποιήθηκαν μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4 Å, η συμπύκνωση του εκάστοτε διαλύτη έγινε υπό ελαττωμένη πίεση σε θερμοκρασία της τάξεως των 40 °C (ανάλογα με τη φύση του διαλύτη).

Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν, έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού συντονισμού (NMR), με φασματομετρία μάζας (MS). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR ^1H , ^{13}C , ^{19}F) ελήφθησαν σε όργανο Varian Mercury 200 MHz. Οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν CDCl_3 και CD_3OD . Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR είναι η εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης J σε Hz και ταυτοποίηση κορυφών. Όπου παρατηρήθηκαν στροφομερή αυτά έχουν καταγραφεί.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματόμετρο Thermo Finnigan Surveyor MSQ Plus, όπου ο ιοντισμός των ενώσεων έγινε με την τεχνική του ηλεκτροψεκασμού. (ESI, Electron Spray Ionization). Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε φασματόμετρο Bruker

Maxis Impact QTOF όπου ο ιοντισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η CH₃OH, καθαρότητας MS.

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

Σε ενδιάμεσα στάδια για τον έλεγχο της προόδου της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε επίσης GC-MS, τα φάσματα αυτά ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu® GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA® (MEGA-5, F.T: 0.25 mm, L: 30 m, Tmax : 350 ° C, ColumnID# 11475).

Για τον προσδιορισμό της εναντιομερικής περίσσειας (ee), 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 206 και 280 nm. Χρησιμοποιήθηκε στήλη χρωματογραφίας Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm ID), OD-H και AS-H. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εξάνιο και i-PrOH καθαρότητας HPLC.

Χρωματογραφία στήλης (Column Chromatography)

Ο καθαρισμός των προϊόντων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (column chromatography). Η έκλουση έγινε είτε με την εφαρμογή αέρα (flash column chromatography), ή με την βαρύτητα (gravity column chromatography). Στις βαρυτικές στήλες χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck, ενώ για τις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται για κάθε προϊόν ξεχωριστά.

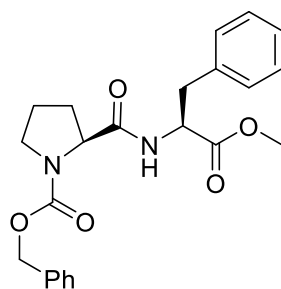
Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC)

Η πορεία και εξέλιξη των αντιδράσεων και η καθαρότητα των ενώσεων που συντέθηκαν ελέγχθηκαν 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 υπερμαγγανικού καλίου σε αιθανόλη και λυχνία UV ($\lambda = 254\text{nm}$).

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

9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων

Μεθυλεστέρας της *N*-βενζυλοξυκαρβονυλο-*L*-προλυλο-*L*-φαινυλαλανίνης (129)¹⁵¹



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει Cbz-Pro-OH (1.20 g, 4.81 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (20 mL) στους 0 °C, προστίθενται υπό ανάδευση διαδοχικά 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλαμινο)-καρβοδιιμίδιο (0.83 g, 5.35 mmol), 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (0.74 g, 4.83 mmol), υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της *L*-φαινυλαλανίνης (1.10 g, 5.10 mmol) και Et₃N (2 mL, 15.51 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια αφήνεται να

ανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου και αναδεύεται για 24 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης αραιώνεται με CH_2Cl_2 (30 mL) και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Η οργανική φάση εκπλένεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 20 mL), brine (20 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 20 mL) και brine (25 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω CaCl_2 , διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν μπορεί είτε να καθαριστεί με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (1:1) ή να χρησιμοποιηθεί ως έχει στο επόμενο βήμα.

Λευκό στερεό. 86% (1.70 g)

R_f (0.59) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (1:1)

Σημείο τήξης = 72-74 °C

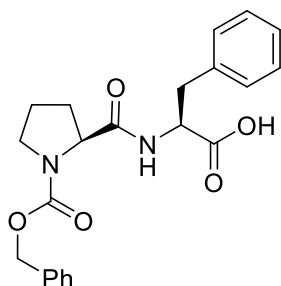
$[\alpha]_D = -35.1$ (c=1.02 σε MeOH)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (10H, m, ArH), 6.42 (1H, s, CONH), 5.17 (2H, s, PhCH_2OCO), 4.93-4.83 (1H, dd, $J = 13.5$ και 6.5 Hz, NCH), 4.36 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, NCH), 3.76 (3H, s, COOCH_3), 3.93-3.40 (2H, m, NCH_2), 3.27-2.96 (2H, m, CH_2Ph), 2.32-2.06 (2H, m, 2 x CHH), 1.95-1.72 (2H, m, 2 x CHH) ppm

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.7, 171.2, 136.4, 136.1, 129.3, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.2, 127.0, 67.4, 60.3, 53.2, 52.4, 46.9, 37.9, 28.0, 24.5 ppm

MS (ESI) m/z (%): 411 (100) ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

***N*-(Βενζυλοξυκαρβονυλο)-*L*-προλυλο-*L*-φαινυλαλανίνης (130)¹⁷⁴**



Η ένωση **125** (1.60 g, 3.90 mmol) διαλύεται σε διοξάνη (8 mL) και στην συνέχεια προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 2N (2.4 mL, 4.80 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, έως ότου παρατηρηθεί το πέρας της αντίδρασης με χρήση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας, περίπου 1 ώρα. Το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση προς απομάκρυνση της διοξάνης και το υπόλειμμα αραιώνεται με H₂O (40 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (25 mL). Η υδατική στιβάδα στην συνέχεια οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N (30 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 25 mL). Οι οργανικές στιβάδες εκπλένονται με H₂O (30 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 mL). Ακολουθεί ξήρανση υπεράνω CaCl₂, διήθηση και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση ώστε να παραλάβουμε το επιθυμητό οξύ.

Λευκό κολλοειδές-στερεό. 90% (1.40 g)

R_f (0.1) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (7:3)

Σημείο τήξης = 66-68 °C

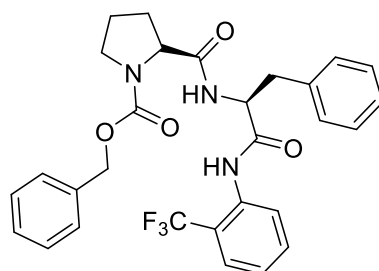
[α]_D = -56.3 (c=2.50 σε CHCl₃)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (1H, br, OH), 7.41-7.19 (10H, m, ArH), 6.84 (1H, s, CONH), 5.25-5.08 (2H, m, PhCH₂CO), 4.97-4.87 (1H, dd, *J* = 12.2 και 6.5 Hz, NCH), 4.38 (1H, m, NCH), 3.50-3.36 (2H, m, NCH₂), 3.26-3.00 (2H, m, CH₂Ph), 2.24-1.56 (4H, m, 4 x CHH) ppm

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 172.0, 136.3, 129.6, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 127.2, 67.9, 60.6, 53.3, 47.1, 37.7, 28.6, 24.6 ppm

MS (ESI) m/z (%): 395 (100) ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Βενζυλεστέρας του (S)-2-(((S)-1-οξο-3-φαινυλο-1-((2-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αμινο)προπαν-2-υλο)καρβαμοϋλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικού οξέος (133)¹⁵¹



Σε στεγνή δίλαιομη σφαιρική φιάλη που έχει γίνει flame dry προστίθεται η ένωση **126** (1.00 g, 2.54 mmol) και διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού (Ar). Στο μείγμα αυτό προστίθενται διαδοχικά Et_3N (0.4 mL, 2.92 mmol) και αίθυλο χλωροφορμικός εστέρας (0.25 mL, 2.64 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για μία ώρα πριν γίνει η προσθήκη της αντίστοιχης ανιλίνης (0.67 mmol). Μετά την προσθήκη της ανιλίνης, η αντίδραση αναδεύεται για ακόμα 1 ώρα στους 0 °C και στην συνέχεια θερμαίνεται πρώτα σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και διαδοχικά στους 70 °C για 16 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μείγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται για να μας δώσει το μείγμα που περιέχει το επιθυμητό προϊόν.

Λευκό στερεό. 52% (0.72 g)

R_f (0.63) σε σύστημα έκλουσης $\text{EtOAc}:\text{PE}$ (7:3)

Σημείο τήξης 158-160 °C

$[\alpha]_D^{25} = -50.4$ ($c=0.99$ σε MeOH)

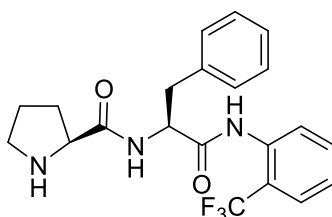
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.46-6.76 (14H, m, ArH), 5.27-4.87 (3H, m, PhCH₂CO & NCH), 4.40-4.35 (1H, m, NCH), 3.33-3.03 (4H, m, 4 x CHH), 2.27-1.29 (4H, m, 4 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 169.7, 156.3, 136.4-121.0 (m), 67.5, 60.4, 54.8, 46.9, 37.1, 27.8, 24.4 ppm

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -18.67, -18.79, -18.84

MS (ESI) m/z (%) 540 (76) ([M+H]⁺), 557 (30) ([M+NH₄]⁺)

**(S)-N-((S)-1-Οξο-3-φαινυλο-1-((2-
τριφθορομεθυλοφαινυλο)αμινο)προπαν-2-υλο)πυρρολιδινη-2-
καρβοξαμίδιο (121) ¹⁵¹**



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το υπόστρωμα το προκύπτον μείγμα σε απόλυτη μεθανόλη (10 mL) και υπό ατμόσφαιρα Αργού (Ar), προστίθεται καταλυτική ποσότητα του καταλύτη 10% Pd/C (10 w/w %). Στη συνέχεια διαβιβάζεται H₂ και η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία TLC σε σύστημα EtOAc:PE 8:2 και ανάλογα το υπόστρωμα η αντίδραση ολοκληρώνεται μεταξύ 2-24 ώρες. Το διάλυμα διηθείται υπεράνω celite για απομάκρυνση του καταλύτη και συμπυκνώνεται, όπου και παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

Λευκό στερεό. 49% (0.51 g)

R_f (0.38) σε σύστημα έκλουσης CHCl₃:MeOH (9:1)

Σημείο τήξης 49-51 °C

$[\alpha]_D^{25} = -37.8$ (c=0.8, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.20 (9H, m, ArH), 4.89-4.84 (1H, m, NCH), 3.79-3.67 (1H, m, NCH), 3.36-3.26 (1H, m, NCHH), 3.05-2.81 (3H, m, NCHH και 2 x CHHPh), 2.12-1.97 (1H, m, CHH), 1.71-1.50 (3H, m, 3 x CHH) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CD_3OD) δ 176.5, 173.1, 138.2 (q, $J = 8.5$ Hz), 138.1, 135.8 (q, $J = 1.8$ Hz), 134.0, 130.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 130.4, 129.5, 128.1 (q, $J = 12.3$ Hz), 127.5 (q, $J = 5.2$ Hz), 126.6 (q, $J = 29.9$ Hz), 125.4 (q, $J = 272.8$ Hz), 61.3, 55.7, 47.9, 38.8, 31.7, 26.6 ppm

$^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ -16.11 (s) ppm

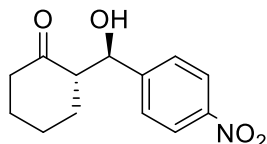
MS (ESI) 406 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

HRMS ακριβής μάζα για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$)⁺ απαιτεί m/z 406.1742, πειραματικά βρέθηκε m/z 406.1747.

Γενική πορεία για την οργανοκαταλυτική ασύμμετρη αλδολική αντίδραση

Σε μια μικρή σφαιρική φιάλη ζυγίζονται ο καταλύτης (0.015 mmol), 4-νιτροβενζοϊκό οξύ (3 mg, 0.02 mmol) και η εκάστοτε αλδεΐδη (0.10 mmol). Στην συνέχεια προστίθεται ο διαλύτης (1 mL), νερό (0.1 mL) στην περίπτωση που ο διαλύτης είναι πετρελαϊκός αιθέρας, η επιθυμητή κετόνη (1.00 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24-120 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν απομονώνεται με χρήση χρωματογραφίας στήλης. Η διαστεreoμερική περίσσεια υπολογίζεται με χρήση $^1\text{H NMR}$ βάσει εσωτερικού προτύπου στο μη καθαρό μείγμα της αντίδρασης, ενώ η εναντιομερική περίσσεια (ee) υπολογίζεται με χρήση χειρόμορφης HPLC.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (135)¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 100% (125 mg)

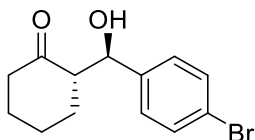
R_f (0.55) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 8.20 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.09 (1H, br s, OH), 2.64-2.26 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.17-1.29 (6H, m, 6 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.6, 148.4, 127.9, 127.8, 123.4, 73.8, 57.0, 42.5, 30.6, 27.5, 24.5 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 32.79 (κύριο) και 38.87 (δευτερεύον), 96% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(4-(βρωμοφαινυλο)μεθυλο)-κυκλοεξανόνη (136)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 90% (127 mg)

R_f (0.42) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

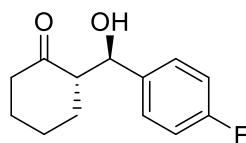
Σημείο τήξης 89-91 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.20 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.75 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, OCH), 3.94 (1H, br s, OH), 2.61-2.13 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.11-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.24 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.2, 140.0, 131.5, 128.7, 121.7, 74.2, 27.3, 42.6, 30.7, 27.7, 24.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 37.83 (δευτερεύον) και 44.00 (κύριο), 87% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(4-(φθοροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (137)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 88% (98 mg)

R_f (0.51) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

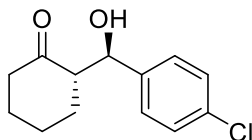
Σημείο τήξης 84-86 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.33-7.27 (2H, m, ArH), 7.03 (2H, t, *J* = 8.7 Hz, ArH), 4.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.03 (1H, br s, OH), 2.65-2.31 (3H, m, COCH and CHH), 2.08-1.22 (6H, m 6 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.4, 162.3 (d, *J* = 246.2 Hz), 136.6, 128.5 (d, *J* = 5.1 Hz), 115.2 (d, *J* = 20.0 Hz), 74.1, 57.4, 42.6, 30.7, 27.7, 24.6 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 36.52 (δευτερεύον), 40.21 (κύριο), 90% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(4-(χλωροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (138)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 84% (100 mg)

R_f (0.38) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

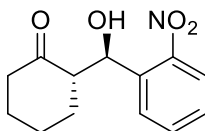
Σημείο τήξης 96-98 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.24 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.76 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, OCH), 3.98 (1H, br s, OH), 2.63-2.28 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.19-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.42 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.3, 139.5, 133.6, 128.5, 128.4, 74.2, 57.4, 42.7, 30.7, 27.7, 24.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 19.30 (κύριο) και 25.59 (δευτερεύον), 89% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(2-νιτροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (139)¹⁷⁵



Κίτρινο στερεό. 100% (125 mg)

R_f (0.46) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

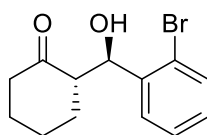
Σημείο τήξης 114-116 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.91-7.72 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, ArH), 7.42 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, ArH), 5.43 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, OCH), 4.16 (1H, br s, OH), 2.85-2.61 (1H, m, COCH), 2.55-2.08 (2H, m, 2 x CHH), 1.90-1.52 (6H, m, 6 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.9, 136.5, 133.0, 128.9, 128.3, 124.0, 69.7, 57.2, 42.8, 31.1, 27.7, 24.9 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 95:5, ταχύτητα ροής 0.8 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 61.80 (κύριο) και 66.83 (δευτερεύον), 97% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(2-(βρωμοφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (140)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 100% (142 mg)

R_f (0.37) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

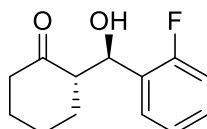
Σημείο τήξης 103-105 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.56-7.46 (2H, m, ArH), 7.34 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, ArH), 7.18-7.06 (1H, m, ArH), 5.30 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, OCH), 4.02 (1H, br s, OH), 2.78-2.61 (1H, m, COCH), 2.52-2.25 (2H, m, 2 x COCHH), 2.18-2.01 (1H, m, CHH), 1.88-1.36 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.2, 140.7, 132.5, 129.1, 128.5, 127.9, 123.4, 72.9, 57.6, 42.7, 30.6, 27.8, 25.0 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 98:2, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 15.58 (κύριο) και 18.51 (δευτερεύον), 93% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(2-(φλουοροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (141)¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 100% (111 mg)

R_f (0.45) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

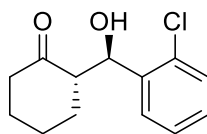
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.48 (1H, td, *J* = 7.4 και 1.9 Hz, ArH), 7.36-7.14 (2H, m, ArH), 7.02 (1H, ddd, *J* = 10.2 και 8.0 και 1.6 Hz, ArH), 5.18 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, OCH), 4.00 (1H, br s, OH), 2.74-2.62 (1H, m, COCH), 2.52-2.28 (2H, m, 2 x COCHH), 2.19-2.03 (1H, m, CHH), 1.89-1.38 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.2, 159.9 (d, *J* = 245.8 Hz), 129.1 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.2 (d, *J* = 4.3 Hz), 128.0, 124.3 (d, *J* = 3.4 Hz), 115.0 (d, *J* = 22.3 Hz), 67.8, 57.0, 42.5, 30.1, 27.6, 24.6 ppm

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -62.92 (s) ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 95:5, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 40.98 (κύριο) και 54.35 (δευτερεύον), 97% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(2-(χλωροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (142) ¹⁷⁵



Υποκίτρινο στερεό. 100% (119 mg)

R_f (0.41) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

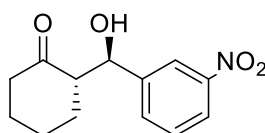
Σημείο τήξης 88-90 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.54 (1H, dd, *J* = 7.8 και 1.9 Hz, ArH), 7.36-7.16 (3H, m, ArH), 5.34 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, OCH), 3.86 (1H, br s, OH), 2.77-2.61 (1H, m, COCH), 2.54-2.22 (2H, m, 2 x COCHH), 2.17-2.02 (1H, m, CHH), 1.86-1.42 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.3, 139.1, 132.9, 129.2, 128.7, 128.3, 127.3, 70.5, 57.6, 42.7, 30.4, 27.8, 24.9 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, hexane/ⁱPrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 20.68 (κύριο) και 23.63 (δευτερεύον), 95% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(3-νιτροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (143) ¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 100% (125 mg)

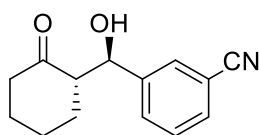
R_f (0.50) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 8.23-8.14 (2H, m, ArH), 7.67 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 4.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 4.11 (1H, br s, OH), 2.68-2.31 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.17-1.32 (6H, m, 6 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.6, 148.2, 143.1, 133.1, 129.2, 122.7, 121.9, 74.0, 57.0, 42.6, 30.6, 27.6, 24.6 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 66.49 (κύριο) και 87.69 (δευτερεύον), 93% ee.

(*R*)-3-[Υδροξυ-(2-(*S*)-οξοκυκλοεξυλο)μεθυλο]-βενζονιτρίλιο (144)¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 100% (115 mg)

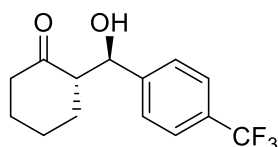
R_f (0.40) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.68-7.38 (4H, m, ArH), 4.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, OCH), 4.01 (1H, br s, OH), 2.65-2.03 (4H, m, COCH και 3 x CHH), 1.87-1.22 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.6, 142.6, 131.5, 130.6, 129.1, 118.7, 112.4, 73.9, 57.1, 42.6, 30.6, 27.6, 24.6 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 40.98 (δευτερεύον) και 62.07 (κύριο), 56% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη
(145)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 100% (136 mg)

R_f (0.49) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

Σημείο τήξης 73-75 °C

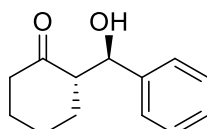
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.61 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 4.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, OCH), 4.03 (1H, br s, OH), 2.69-2.02 (4H, m, COCH και 3 x CHH), 1.90-1.39 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.1, 144.9, 129.6 (q, *J* = 31.2 Hz), 127.3, 125.3 (q, *J* = 8.1 Hz), 123.9 (q, *J* = 271.4 Hz), 74.2, 57.2, 42.6, 30.7, 27.6, 24.7 ppm

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -7.50 (s) ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 25.83 (κύριο) και 31.87 (δευτερεύον), 87% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(φαινυλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (146)¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 84% (86 mg)

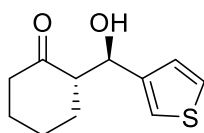
R_f (0.42) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (7:3)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.51-7.21 (5H, m, ArH), 4.78 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, OCH), 3.84 (1H, br s, OH), 2.70-2.31 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.15-1.24 (6H, m, 6 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.5, 140.8, 128.3, 127.8, 125.7, 74.7, 57.4, 42.6, 30.8, 27.8, 24.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 20.32 (κύριο) και 26.21 (δευτερεύον), 89% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(θειοφαιν-3-υλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (147)¹⁷⁵



Υποκίτρινο λάδι. 77% (81 mg)

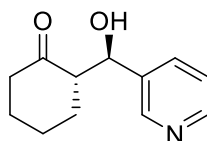
R_f (0.24) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 7.36-7.26 (1H, m, ArH), 7.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.08 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, ArH), 4.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, OCH), 3.90 (1H, br s, OH), 2.74-2.22 (3H, m, COCH and 2 x CHH), 2.17-2.04 (1H, m, CHH), 1.86-1.44 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 215.3, 142.3, 126.0, 125.9, 122.2, 70.6, 57.1, 42.6, 30.8, 27.8, 24.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 14.01 (δευτερεύον) και 19.43 (κύριο), 76% ee.

(S)-2-[(R)-Υδροξυ-(πυριδιν-4-υλο)μεθυλο]-κυκλοεξανόνη (148)¹⁷⁵



Λευκό στερεό. 100% (103 mg)

R_f (0.25) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

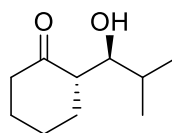
Σημείο τήξης 107-109 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 8.58-8.52 (2H, m, ArH), 7.27-7.21 (2H, m, ArH), 4.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, OCH), 3.19 (1H, br s, OH), 2.67-2.225 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.18-2.01 (1H, m, CHH), 1.87-1.35 (5H, m, 5 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.5, 150.1, 149.7, 122.1, 73.3, 57.0, 42.6, 30.8, 27.7, 24.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 92:8, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 28.47 (δευτερεύον) και 38.70 (κύριο), 84% ee.

(S)-2-((S)-1-Υδροξυ-2-μεθυλοπροπυλο)κυκλοεξαν-1-όνη (149)¹⁷⁶



Άχρωμο λάδι. 17% (14 mg)

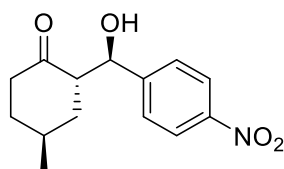
R_f (0.68) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (1:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.52 (1H, m, OCH), 3.27 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, COCH), 2.42-2.34 (3H, m, 3 x COCHH και CH), 2.35-2.25 (2H, m, 2 x CHH), 2.04-1.62 (5H, m, 4 x CHH και OH), 0.98 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 216.1, 75.6, 53.7, 42.9, 30.6, 29.2, 27.8, 25.0, 20.1, 15.2 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 97:3, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 25.08 (δευτερεύον) και 37.77 (κύριο), 91% ee.

(2*S*,4*S*)-2-[(*R*)-Υδροξυ-(4-(νιτροφαινυλο)μεθυλο]-4-μεθυλοκυκλοεξανόνη
(150)^{177,178}



Λευκό στερεό. 100% (132 mg)

R_f (0.24) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

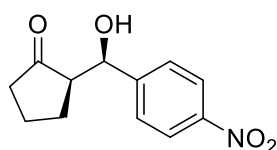
Σημείο τήξης 109-111 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.18 (2H, m, ArH), 7.52-7.47 (2H, m, ArH), 5.48 (1H, br s, *syn* OCH), 4.92 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, *anti*, OCH), 3.89-3.82 (1H, br s, OH), 2.78-2.72 (1H, m, *anti*, COCH), 2.72-2.66 (1H, m, *syn*, COCH), 2.50-2.48 (1H, m, CHH), 2.43-2.36 (1H, m, CHH), 2.09-2.07 (1H, m, CHH), 1.93 (1H, m, CH), 1.81-1.78 (1H, m, CHH) 1.60-1.54 (1H, m, CHH), 1.33 (1H, m, CHH) 1.05 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 214.9, 148.4, 147.6, 127.8, 123.6, 74.1, 52.8, 38.1, 36.0, 32.9, 26.6, 18.1 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/*i*PrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 27.42 (*syn* δευτερεύον), 32.70 (*syn* κύριο), 45.19 (*anti* κύριο) και 54.59 (*anti* δευτερεύον), 24% (*anti*) και 24% (*syn*) ee.

(*R*)-2-[(*R*)-Υδροξυ-(4-(νιτροφαινυλο)μεθυλο]-κυκλοπεντανόνη (151) ¹⁷⁹



Άχρωμο λάδι. 100% (105 mg)

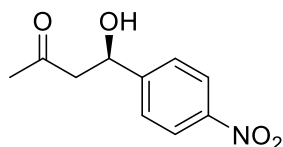
R_f (0.22) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, ArH), 5.42 (1H, s, *syn*, OCH), 4.84 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, *anti*, OCH), 4.77 (1H, s, *anti*, COCH), 2.95 (1H, s, *syn*, COCH), 2.55-1.90 (5H, m, OH και 4 x CHH), 1.75-1.72 (2H, m, 2 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ *syn* 219.6, 150.2, 147.0, 126.3, 123.6, 70.3, 56.0, 38.8, 22.2, 20.2, *anti* 222.8, 148.5, 147.2, 127.3, 123.5, 74.3, 55.0, 38.5, 26.7, 20.2 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/*i*PrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 29.99 (*syn* δευτερεύον), 41.76 (*syn* κύριο), 54.57 (*anti* δευτερεύον) και 55.83 (*anti* κύριο), 4% ee.

(R)-4-Υδροξυ-4-(4-νιτροφαινυλο)-βουταν-2-όνη (152) ¹⁷⁵



Άχρωμο λάδι. 100% (126 mg)

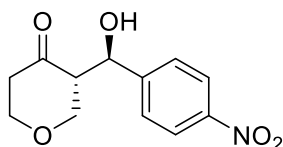
R_f (0.15) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, ArH), 5.25 (1H, m, OCH), 3.56 (1H, br s, OH), 3.01-2.71 (2H, m, 2 x CH₂CO), 2.21 (3H, s, CH₃CO) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 149.9, 147.4, 126.4, 123.8, 68.9, 51.5, 30.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο/ⁱPrOH 85:15, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 31.93 (κύριο) και 42.52 (δευτερεύον), 52% ee.

**(S)-3-[(R)-Υδροξυ-[4-(νιτροφαινυλο)μεθυλο]διυδροξυ-2H-πυραν-4(3H)-
ονη (153)** ¹⁷⁵



Υποκίτρινο στερεό. 100% (134 mg)

R_f (0.15) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (4:6)

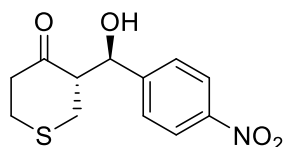
Σημείο τήξης 116-118 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, OCH), 4.28-4.09 (1H, m, OCHH), 3.90-3.64 (3H, m, 2 x OCHH και OH), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.4 και 9.8 Hz, OCHH), 3.02-2.41 (3H, m, 3 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 209.2, 147.7, 147.4, 127.4, 123.8, 71.2, 69.7, 68.2, 57.5, 42.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 80:20, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 18.86 (δευτερεύον) και 27.00 (κύριο), 88% ee

**(S)-3-[(R)-Υδροξυ-[4-(νιτροφαινυλο)μεθυλο]διυδρο-2H-θειοπυραν-4(3H)-
ονη (154)]¹⁷⁵**



Κίτρινο στερεό. 100%

R_f (0.40) σε σύστημα έκλουσης EtOAc:PE (3:7)

Σημείο τήξης 137-139 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) *anti* δ 8.23 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.53 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 5.04 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, OCH), 3.63 (1H, br s, OH), 3.07-2.91 (3H, m, COCH και 2 x CHH), 2.87-2.70 (2H, m, 2 x CHH), 2.68-2.42 (2H, m, 2 x CHH) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 211.2, 147.7, 147.6, 127.7, 123.8, 73.1, 59.4, 44.7, 32.8, 30.7 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 90:10, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 51.83 (δευτερεύον) και 73.77 (κύριο), 97% ee.

Γενική πειραματική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων 159, 160, 161

Σε διάλυμα του υδροχλωρικού μεθυλεστέρα του αντίστοιχου αμινοξέος (5.00 mmol) σε μείγμα διαλυτών τετραϋδροφουράνιο:νερό αναλογίας 2:1 (v/v) και συγκέντρωσης $c=0.8$ M προστίθεται ανθρακικό νάτριο (636 mg, 6.00 mmol) ανά μικρές ποσότητες. Το μείγμα αυτό ψύχεται στους 0 °C και υπό ανάδευση προστίθεται (Boc)₂O (2.18 g, 10.00 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να ανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 2 ακόμη ώρες, μέχρι το πέρας της αντίδρασης. Στη συνέχεια το μείγμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση για απομάκρυνση του THF και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες ακολούθως συνδυάζονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (10 mL), νερό (10 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και ξηραίνονται υπεράνω θειικού νατρίου. Τέλος ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Ο *N*-προστατευμένος εστέρας του αμινοξέος μπορεί να καθαριστεί από την περίσσεια του (Boc)₂O με χρήση χρωματογραφίας στήλης ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας στο επόμενο βήμα.

Σε διάλυμα του προστατευμένου εστέρα του αντίστοιχου αμινοξέος (5.00 mmol) σε μείγμα διαλυτών αιθανόλης:νερού αναλογίας 1:1 (v/v) και συγκέντρωσης $c=0.5$ M στους 0 °C προστίθεται στάγδην διάλυμα βοριοϋδριδίου του νατρίου (570 mg, 15.00 mmol) διαλυμένο στο ίδιο μείγμα διαλυτών ($c=0.6$ M). Αφού ολοκληρωθεί η προσθήκη του διαλύματος αυτού, η αντίδραση θερμαίνεται κατ'αναρροή στους 78 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες. Στην συνέχεια ακολουθεί συμπύκνωση του μείγματος για απομάκρυνση της αιθανόλης και στο υπόλειμμα προστίθεται διάλυμα 2N NaOH (10 mL), το προκύπτον μείγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10

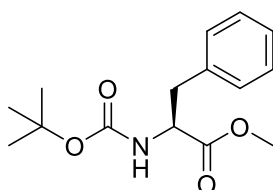
mL). Οι οργανικές στιβάδες ενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται υπεράνω θειικού νατρίου και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση για την παραλαβή του μείγματος που περιέχει το επιθυμητό προϊόν. Περαιτέρω καθαρισμός έγινε με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

Σε διάλυμα της *N*-προστατευμένης άμινο αλκοόλης (5.00 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL) προστίθενται TEMPO (156 mg, 1.00 mmol) και διακετόξυ ίωδο βενζόλιο (2.09 g, 6.50 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου έως το πέρας της αντίδρασης, ελέγχεται με TLC. Το μείγμα στην συνέχεια αραιώνεται με CH₂Cl₂ (5 mL) και εκπλένεται με υδατικό διάλυμα 10% Na₂S₂O₃ (10 mL), υδατικό διάλυμα 10% NaHCO₃ (10 mL) και brine (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω θειικού νατρίου, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση για να παραληφθεί το μείγμα που περιέχει το επιθυμητό προϊόν. Ακολουθεί καθαρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

Σε στεγνή φιάλη και υπό ατμόσφαιρα αργού (Ar) η αντίστοιχη *N*-προστατευμένη αλδεΐδη (5.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο THF (15 mL). Η αντίδραση ψύχεται στους 0 °C και ακολουθεί στάγδην προσθήκη τριμεθυλο-(τριφθορομέθυλο) σιλανίου (2.0 mL, 13.00 mmol). Το μείγμα αυτό αναδεύεται για 10 λεπτά και έπειτα γίνεται καταλυτική προσθήκη διαλύματος φθοριούχου τετραβουτυλαμμωνίου (1.0 M σε THF) (0.05 mL, 0.05 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και ακολούθως θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει για ένα βράδυ. Στην συνέχεια προσθέτουμε νερό (1 mL, 55.00 mmol) και ένυδρο φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (0.26 g, 1.00 mL) στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ακόμη ώρες. Τέλος, το μείγμα αυτό εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL), οι οργανικές στιβάδες συνδυάζονται και γίνεται έκπλυση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 mL), ακολουθεί ξήρανση υπεράνω θειικού νατρίου, διήθηση και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το προκύπτον μείγμα χρησιμοποιείται ως έχει στην επόμενη αντίδραση.

Το μείγμα που περιέχει την τριφθορομέθυλο αλκοόλη διαλύεται σε ένυδρο CH_2Cl_2 (10 mL). Ακολουθεί προσθήκη του οξειδωτικού Dess-Martin (2.25 g, 6.50 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται για 1.5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης διηθείται μέσα από ένα μικρό στρώμα silica gel και το διήθημα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) και εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συνδυάζονται και ξηραίνονται υπεράνω θειικού νατρίου, ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός των τελικών αυτών προϊόντων έγινε με χρήση χρωματογραφίας στήλης με σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (9:1).

Μεθυλεστέρας της (*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο)-*L*-φαιτυλαλανίνης (195)¹⁸⁰



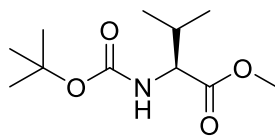
Άχρωμο λάδι. 100% (1.68 g)

R_f (0.50) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (8:2)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.22 (3H, m, ArH), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 4.97 (1H, br s, NH), 4.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, NCH), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.13-3.02 (2H, m, 2 x CHH), 1.43 [(9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)] ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 155.1, 136.0, 129.3, 128.6, 127.0, 79.9, 54.4, 52.2, 38.4, 28.3 ppm

Μεθυλεστέρας της (*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο)-*L*-βαλίνης (196)¹⁸¹



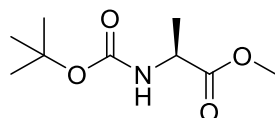
Άχρωμο λάδι. 100% (1.39 g)

R_f (0.40) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (9:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, NH), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.1 και 4.8 Hz, NCH), 3.74 (3H, s, OCH₃), 2.18-2.07 [(1H, m, CH(CH₃)₂)], 1.45 [(9H, s, C(CH₃)₃)], 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.89 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 155.6, 79.5, 58.5, 51.8, 31.2, 28.2, 18.9, 17.5 ppm

Μεθυλεστέρας της (*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο)-*L*-αλανίνης (197)¹⁸²



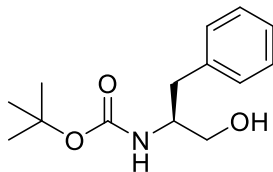
Άχρωμο λάδι. 100% (1.22 g)

R_f (0.45) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (7:3)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (1H, br s, NH), 4.39-4.24 (1H, m, NCH), 3.74 (3H, s, OCH₃), 1.44 [(9H, s, C(CH₃)₃)], 1.38 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 155.1, 79.7, 52.2, 49.1, 28.6, 18.5 ppm

***tert*-Βουτυλο-(*S*)-(1-υδροξυ-3-φαινυλοπροπαν-2-υλο) καρβαμικός
εστέρας (198)¹⁸³**



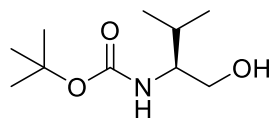
Λευκό στερεό. 75% (0.94 g)

R_f (0.39) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (8:2)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.20 (5H, m, ArH), 4.79-4.77 (1H, m, NH), 3.81-3.78 (1H, m, NCH), 3.65 (1H, dd, *J* = 11.0 και 3.7 Hz, CHH), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.1 και 5.2 Hz, CHH), 2.83 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, 2 x CHH), 2.45 (1H, br s, OH), 1.41 [(9H, s, C(CH₃)₃)] ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 137.9, 129.3, 128.6, 126.5, 79.7, 64.3, 53.7, 37.5, 28.4 ppm

***tert*-Βουτυλο-(*S*)-(1-υδροξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας
(199)¹⁸⁴**



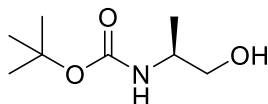
Λευκό στερεό. 72% (0.73 g)

R_f (0.22) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (3:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (1 H, br d, *J* = 8.6 Hz, NH), 3.81 (1H, br s, OH), 3.71-3.54 (2H, m, CH₂), 3.46-3.42 (1H, m, NCH), 1.89-1.82 [(1H, m, CH(CH₃)₂)], 1.45 [(9H, s, C(CH₃)₃)], 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 79.6, 64.2, 58.1, 29.3, 28.4, 19.5, 18.5 ppm

tert-Βουτυλο-(S)-(1-υδροξυπροπαν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας (200)¹⁸⁴



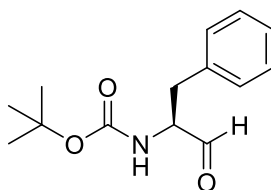
Λευκό στερεό. 68% (0.60 g)

R_f (0.20) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (3:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.71-4.65 (1H, m, NCH), 3.75 (1H, br s, NH), 3.62 (1H, dd, *J* = 10.9 και 3.8 Hz, CHH), 3.49 (1H, dd, *J* = 10.9 και 6.2 Hz, CHH), 2.59 (1H, br s, OH), 1.43 [(9H, s, C(CH₃)₃), 1.13 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 79.7, 67.3, 48.6, 28.4, 17.3 ppm

tert-Βουτυλο-(S)-(1-οξο-3-φαινυλοπροπαν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας (201)¹⁸⁵



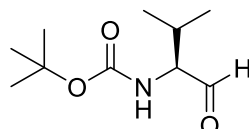
Λευκό στερεό. 86% (1.07 g)

R_f (0.2) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (5:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (1H, s, CHO), 7.35-7.14 (5H, m, ArH), 5.04 (1H, br s, NH), 4.41 (1H, dd, *J* = 13.4 και 6.5 Hz, NCH), 3.10 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₂Ph), 1.43 [(9H, s, C(CH₃)₃)] ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 154.9, 135.9, 129.5, 128.9, 127.2, 80.4, 60.8, 35.6, 28.4 ppm

***tert*-Βουτυλο-(S)-(1-οξο-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας
(202)¹⁸⁶**



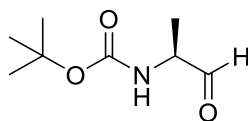
Λευκό στερεό. 81% (0.82 g)

R_f (0.30) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (6:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (1H, s, CHO), 5.16 (1H, br s, NH), 4.14 (1H, br s, NCH), 2.24-2.11 (1H, m, CH), 1.37 [(9H, s, C(CH₃)₃)], 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.87 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 200.5, 156.0, 80.1, 64.8, 29.2, 28.4, 19.2, 17.7 ppm

***tert*-Βουτυλο-(S)-(1-οξοπροπαν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας (203)¹⁸⁷**



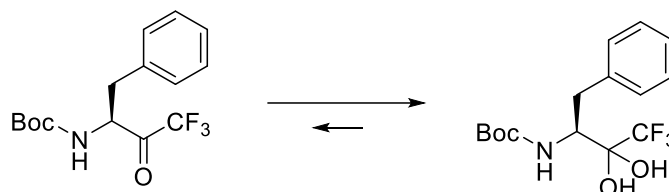
Λευκό στερεό. 78% (0.68 g)

R_f (0.38) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (2:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (1H, s, CHO), 5.15 (1H, br s, NH), 4.26-4.10 (1H, m, NCH), 1.42 [(9H, s, C(CH₃)₃)], 1.30 (3H, d, J = 7.4 Hz, CH₃) ppm

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 155.4, 80.2, 55.7, 28.4, 15.0 ppm

***tert*-Βουτυλο-(S)-(4,4,4-τριφλουоро-3-οξο-1-φαινυλοβουταν-2-υλο)
καρβαμικός εστέρας (159)¹⁸⁸**



Κίτρινο λάδι. 10% (159 mg, ολική)

R_f (0.25) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (95:5)

$[\alpha]^{25}_D = -4.0$ ($c=0.25$, CHCl_3)

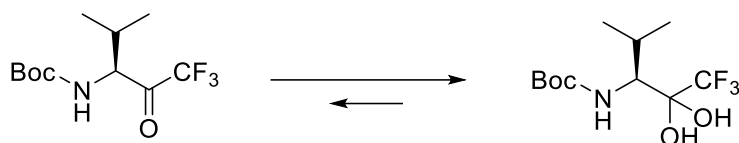
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , μείγμα στροφομερών): δ 7.36-7.08 (5H, m, ArH), 7.00 (1H, br s, NH), 5.02-4.64 (1H, m, NCH), 4.14-3.78 (2H, m, 2 x OH), 3.26-2.67 (2H, m, CH_2), 1.62-1.25 [(9H, m, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)] ppm

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , μείγμα στροφομερών): δ 215.0-200.0 (m), 156.6, 156.5, 155.0, 154.9, 137.8, 137.3, 137.0, 135.8, 134.4, 132.0-120.0 (m), 100.0-88.0 (m), 84.3, 82.6, 80.8, 80.7, 80.6, 66.4, 65.2, 61.8, 57.4, 56.4, 37.0, 36.3, 34.9, 33.0, 29.7, 28.1 ppm

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): δ -33.80 (s), -40.23 (s) ppm

HRMS (ESI): m/z που υπολογίστηκε για το ιόν $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ [M-H]⁻ 316.1155, πειραματικά βρέθηκε 316.1145.

***tert*-Βουτυλο (S)-(1,1,1-τριφλουορο-4-μεθυλ-2-οξοπενταν-3-υλο)καρβαμικός εστέρας (160)** ¹⁸⁹



Κίτρινο λάδι. 8% (108 mg, ολική απόδοση)

R_f (0.18) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (95:5)

[α]_D²⁵ = +36.0 (c=0.5 CHCl₃)

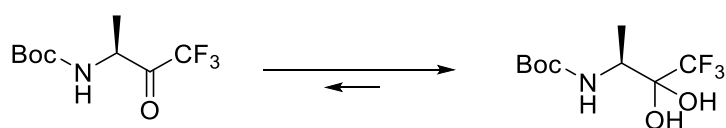
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, μείγμα στροφομερών): δ 4.96 (1H, br s, NH), 4.78-4.64 (1H, m, NCH), 2.39-2.20 (1H, m, CH), 1.54-1.41 [(9H, m, C(CH₃)₃)], 1.27 (2H, br s, 2 x OH), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 0.86 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, μείγμα στροφομερών): δ 156.1, 156.0, 155.8, 155.7, 155.6, 151.3, 150.2, 130.0-110.2 (m), 101.0-91.3 (m), 82.5-79.2 (m), 61.1-55.8 (m), 32.4-29.1 (m), 28.2-27.9 (m), 21.2-15.3 (m) ppm

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ -33.36 (s) ppm

HRMS (ESI) *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν C₁₁H₁₇F₃NO₃ [M-H]⁻ 268,1155, πειραματικά βρέθηκε 268, 1158.

***tert*-Βουτυλο-(S)-(4,4,4-τριφλουορο-3-οξοβουταν-2-υλο)καρβαμικός εστέρας (161)** ¹⁸⁹



Κίτρινο λάδι. 5% (60 mg, ολική απόδοση)

R_f (0.1) σε σύστημα έκλουσης PE:EtOAc (95:5)

[α]²⁵_D = +84.0 (c=0.25 CHCl₃)

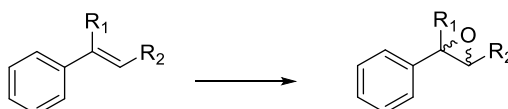
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, μείγμα στροφομερών): δ 5.12-4.91 (1H, m NH), 4.90-4.68 (1H, m, NCH), 1.60 (2H, br s, 2 x OH), 1.49-1.31 [(9H, m, C(CH₃)₃)], 1.29-1.17 (3H, m, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, μείγμα στροφομερών): δ 159.1-154.8 (m), 135.0-115.0 (m), 100.0-95.0 (m), 85.0-81.6 (m), 58.7-51.4 (m), 29.7-28.0 (m), 22.7-18.9 (m) ppm

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ -33.37 (s), -33.96 (s), -39.80 (s) ppm

HRMS (ESI) *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν C₁₁H₁₃F₃NO₃ [M-H]⁻ 240.0842, πειραματικά βρέθηκε 240.0835.

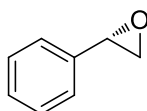
Γενική πορεία για την εποξειδωση αλκενίων



Σε μια σφαιρική φιάλη διαλύεται το αλκένιο (0.20 mmol) σε ακετονιτρίλιο (1.0 mL) και διμεθοξυ-αιθάνιο (2.0 mL). Ακολουθεί προσθήκη του οργανοκαταλύτη (0.04 mmol) και του υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος (2.0 mL, pH=8.5, 0.1 M, K₂CO₃-AcOH). Στη συνέχεια γίνεται ταυτόχρονη προσθήκη ενός διαλύματος Οξόνης (0.49 g, 1.60 mmol) διαλυμένο σε υδατικό διάλυμα δινατρίου άλατος του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (1.3 mL, 5 x 10⁻⁴ M) και ενός υδατικού διαλύματος ανθρακικού καλίου (1.3 mL, 0.9 M) στο αρχικό μείγμα σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα αυτό αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε

θερμοκρασία δωματίου και στην συνέχεια εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 3 mL). Οι συλλεγόμενες οργανικές στιβάδες συνδυάζονται και ξηραίνονται υπεράνω θειικού νατρίου, ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Περαιτέρω καθαρισμός έγινε με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

(S)-2-Φαινυλοξιράνιο (170)¹⁶⁷

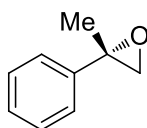


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.23 (5H, m, ArH), 3.88 (1H, dd, *J* = 3.8 και 2.6 Hz, OCH), 3.17 (1H, dd, *J* = 5.5 και 3.8 Hz, OCHH), 2.82 (1H, dd, *J* = 5.5 και 2.6 Hz, OCHH) ppm

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

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 99.8:0.2, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: *t*_R = 15.08 min (S) και *t*_R = 19.93 min (R).

(S)-2-Μεθυλο-2-φαινυλοξιράνιο (172)⁷⁷

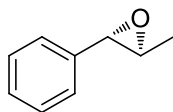


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (5H, m, ArH), 2.95 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, OCHH), 2.79 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, OCHH), 1.74 (3H, s, CH₃) ppm

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

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 99.8:0.2, ταχύτητας ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: *t*_R = 27.30 min (R) και *t*_R = 31.35 min (S).

(2S,3S)-2-Μεθυλο-3-φαινυλοξιράνιο (174)¹⁶⁸

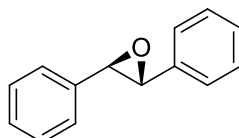


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.22 (5H, m, ArH), 3.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, OCH), 3.07 (1H, qd, *J* = 5.2 και 2.0 Hz, OCH), 1.45 (3H, d, *J* = 5.2 Hz, CH₃) ppm

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

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 99.5:0.5, ταχύτητα ροής 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: *t_R* = 14.82 min (*R,R*) και *t_R* = 19.36 min (*S,S*)

(2R,3R)-2,3-Διφαινυλοξιράνιο (176)¹⁶⁹

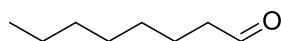


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.32 (10H, m, ArH), 3.87 (2H, s, 2 x OCH) ppm

¹³C NMR (CDCl₃): δ 137.1, 128.6, 128.3, 125.5, 62.8 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: *t_R* = 8.30 min (*S,S*) και *t_R* = 12.47 min (*R,R*).

Οκτανάλη (182)¹⁹⁰



Σε διάλυμα οκτανόλης (652 mg, 5.00 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) προστίθενται TEMPO (156 mg, 1.00 mmol) και διακετόξυ ίωδο βενζόλιο (2.09 g, 6.50 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου έως το πέρας της αντίδρασης, που ελέγχεται με TLC. Το μείγμα στην συνέχεια αραιώνεται με CH₂Cl₂ (5 mL) και εκπλένεται με υδατικό διάλυμα 10% Na₂S₂O₃ (10 mL), υδατικό διάλυμα 10% NaHCO₃ (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω θειικού νατρίου, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση για να παραληφθεί το μείγμα που περιέχει το επιθυμητό προϊόν. Ακολουθεί καθαρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

Άχρωμο έλαιο. 87% (0.56 g)

R_f (0.82) σε σύστημα PE:EtOAc (2:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, s, CHO), 2.43 (2H, dt, *J* = 7.5 και 1.8 Hz, 2 x CHH), 1.71-1.59 (2H, m, 2 x CHH), 1.36-1.21 (8H, m, 8 x CHH), 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 43.9, 31.6, 29.1, 29.0, 22.5, 22.0, 14.0 ppm

Γενική πορεία για την ρακεμική σύνθεση α-χλωρο οξέος

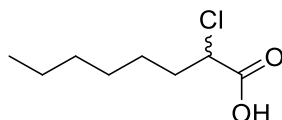
Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται διαδοχικά CH₂Cl₂ (0.25 mL), ο καταλύτης **5** (2.9 mg, 0.025 mmol) και *N*-χλωρο-σουκινιμίδιο (87 mg, 0.65 mmol) και στην συνέχεια προστίθεται η οκτανάλη (45 μL, 0.50 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται για 18 ώρες. Στην συνέχεια, προστίθενται διαδοχικά *tert*-βουτανόλη (1 mL), H₂O (0.2 mL), 2-μεθυλο-2-βουτένιο (0.2 mL), δισόξινο φωσφορικό νάτριο (0.02 g, 0.17 mmol), χλωριώδες νάτριο (0.08 g, 0.89 mmol), H₂O (0.4 mL) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται για περίπου 2 ώρες. Προστίθεται στη συνέχεια θειώδες νάτριο (0.05 g, 0.40 mmol) για την

εξουδετέρωση της περίσσειας των οξειδωτικών και διάλυμα 1N HCl για την οξίνιση του διαλύματος (μέχρι pH=1). Το διάλυμα εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 10 mL). Στη συνέχεια, η οργανική φάση εκπλένεται με διάλυμα 1N HCl (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Το ρακεμικό α-χλωρο οξύ χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο στάδιο ή καθαρίζεται με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

Γενική πορεία για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση α-χλωρο οξέος

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται διαδοχικά THF (0.25 mL), ο καταλύτης **12** (0.02 g, 0.07 mmol) και 2,3,4,5,6,6-εξαχλωρο-2,4-κυκλοεξαδιεν-1-ονη (0.20 g, 0.64 mmol) και παραμένουν υπό ανάδευση για 5 λεπτά. Στην συνέχεια προστίθεται η οκτανάλη (45 μ L, 0.50 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται για 15-30 επιπλέον λεπτά. Στην συνέχεια προστίθενται διαδοχικά *tert*-βουτανόλη (1 mL), H₂O (0.2 mL), 2-μεθυλο-2-βουτένιο (0.2 mL), δισόξινο φωσφορικό νάτριο (0.02 g, 0.17 mmol), χλωριώδες νάτριο (0.08 g, 0.89 mmol), H₂O (0.4 mL) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται για περίπου 2 ώρες. Προσθέτουμε στη συνέχεια θειώδες νάτριο (0.05 g, 0.40 mmol) για την εξουδετέρωση της περίσσειας των οξειδωτικών και διάλυμα 1N HCl για την οξίνιση του διαλύματος (μέχρι pH = 1). Το διάλυμα εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 10 mL). Στη συνέχεια, η οργανική φάση εκπλένεται με διάλυμα 1N HCl (10 mL) και brine (10 mL). Το α-χλωρο οξύ χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο στάδιο.

α-Χλωρο-οκτανοϊκό οξύ (177)¹⁹¹



Άχρωμο λάδι. 100% (89 mg)

R_f (0.17) σε σύστημα CHCl₃:CH₃OH (98:2)

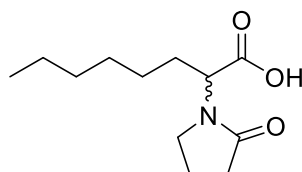
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 11.19 (1H, br s, OH), 4.28 (1H, dd, *J* = 7.9 και 6.0 Hz, CH), 2.04-1.81 (2H, m, 2 x CHH), 1.33-1.17 (8H, m, 8 x CHH), 0.86 (3H, t, *J* = 5.1 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 57.4, 34.9, 31.6, 28.6, 25.9, 25.6, 14.1 ppm

Γενική πορεία υποκατάστασης

Το α-χλωρο-οξύ (0.5 mmol) διαλύεται σε διαλύτη (2 mL) και μεταφέρεται σε δοχείο πίεσης (pressure vessel). Ακολουθεί η προσθήκη υδριδίου του νατρίου (60% σε λάδι, 120 mg, 3.00 mmol) στο υπό ανάδευση μείγμα αυτό. Στην συνέχεια ακολουθεί προσθήκη διαλύματος πυρρολιδινόνης (213 mg, 2.50 mmol) σε διαλύτη (2 mL). Το μείγμα είτε αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου, είτε μεταφέρεται σε ελαιόλουτρο που είναι στην επιθυμητή θερμοκρασία και αφήνεται για 2-18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται NaOH 1N (3 mL) στο μείγμα της αντίδρασης και εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 15 mL). Στην συνέχεια, η υδατική φάση οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N (μέχρι pH = 3) και εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 30 mL). Οι οργανικές στιβάδες συνδυάζονται και αν ο διαλύτης της αντίδρασης ήταν DMSO ή DMF εκπλένονται με παγωμένο νερό. Τέλος ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπό θειικό μαγνήσιο και συμπύκνωση των διαλυτών υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

2-(2-Οξοπυρρολιδιν-1-υλο)οκτανοϊκό οξύ (184)



Υποκίτρινο λάδι. 60-100% (68-114 mg)

R_f (0.18) σε σύστημα CHCl₃:CH₃OH (97:3)

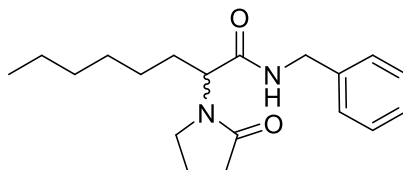
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (1H, br s, OH), 4.71 (1H, dd, *J* = 10.9 και 4.8 Hz, NCH), 3.61-3.46 (1H, m, 1 x CHH), 3.39-3.27 (1H, m, 1 x CHH), 2.46 (2H, t, *J* = 8.1 Hz, 2 x CHH), 2.13-1.92 (3H, m, 3 x CHH), 1.75-1.59 (1H, m, 1 x CHH), 1.34-1.15 (8H, m, 8 x CHH), 0.86 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 174.2, 54.0, 44.0, 31.6, 30.9, 28.7, 28.5, 28.2, 22.6, 18.2, 14.1 ppm

Γενική πορεία για σύζευξη

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει διάλυμα του οξέος (68 mg, 0.30 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (2.5 mL) στους 0 °C, προστίθενται υπό ανάδευση διαδοχικά 1-αιθυλ-3-(3-διμεθυλαμινο)-καρβοδιιμίδιο (61 mg, 0.33 mmol), 1-υδροξυ-βενζοτρίαζόλιο (44 mg, 0.30 mmol), υδροχλωρικό άλας του αντίστοιχου εστέρα της *L*-φαινυλαλανίνης (0.33 mmol) ή βενζυλαμίνη (36 μL, 0.33 mmol) και Et₃N (0.14 mL, 1.00 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στην συνέχεια αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου και αναδεύεται για 24 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης αραιώνεται με CH₂Cl₂ (5 mL) και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Η οργανική φάση εκπλένεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N (2 x 5 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 1N (2 x 5 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω CaCl₂, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καθαρίζεται με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

N-Βενζυλο-2-(2-οξοπυρρολιδιν-1-υλο)οκταναμίδιο (186)



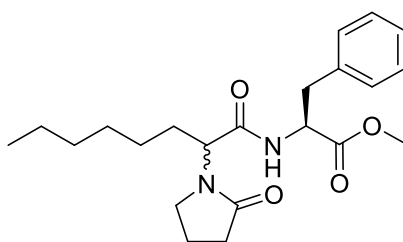
Υποκίτρινο λάδι. 82% (78 mg)

R_f (0.28) σε σύστημα EtOAc:PE (8:2)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17 (5H, m, ArH), 6.90 (1H, br s, NH), 4.49 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, NCH), 4.36 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, CH₂Ph), 3.49-3.30 (2H, m, 2 x CHH), 2.40-2.25 (2H, m, 2 x CHH), 2.02-1.84 (3H, m, 3 x CHH), 1.74-1.59 (1H, m, CHH), 1.30-1.17 (8H, m, 8 x CHH), 0.84 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 170.1, 138.3, 128.7, 127.6, 127.4, 55.2, 44.1, 43.4, 31.7, 31.2, 29.0, 28.0, 26.0, 22.6, 18.2, 14.2 ppm

Μεθυλεστέρας της (2-(2-οξοπυρρολιδιν-1-υλο)οκτανοϋλο)-L-φαινυλαλανίνης (187)



Υποκίτρινο λάδι. 78% (91 mg)

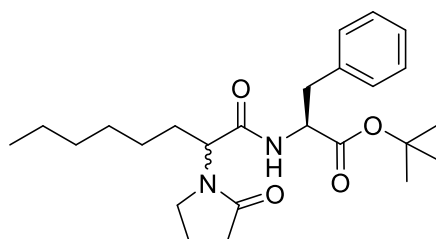
R_f (0.25) σε σύστημα EtOAc:PE (9:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.23 (3H, m, ArH), 7.18-7.12 (2H, m, ArH), 6.61 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, NH), 4.93-4.82 (1H, m, NCH), 4.53-4.45 (1H, m,

NCH), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.28-3.16 (2H, m, 2 x CHH), 3.00-2.86 (2H, m, 2 x CHH), 2.34-2.14 (2H, m, 2 x CHH), 1.94-1.74 (3H, m, 3 x CHH), 1.67-1.50 (1H, m, CHH), 1.29-1.18 (8H, m, 8 x CHH), 0.84 (3H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 171.9, 169.9, 136.2, 129.2, 128.6, 127.1, 54.7, 52.8, 52.5, 43.5, 37.9, 37.9, 31.7, 30.9, 29.0, 27.5, 25.9, 22.6, 18.0, 14.1 ppm

***tert*-Βουτυλεστέρας της (2-(2-οξοπυρρολιδιν-1-υλο)οκτανούλο)-L-φαινυλαλανίνης (188)**



Υποκίτρινο λάδι. 52% (67 mg)

R_f (0.27) σε σύστημα EtOAc:PE (9:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.21 (3H, m, ArH), 7.16-7.12 (2H, m, ArH), 5.89 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, NH), 4.82-4.72 (2H, m, 2 x NCH), 3.09 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, 2 x CHH), 2.20-2.12 (2H, m, 2 x CHH), 1.66-1.51 (4H, m, 4 x CHH), 1.41 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.30-1.21 (8H, m, 8 x CHH), 0.87 (3H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₃) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, μείγμα διαστερεομέρων) δ 176.1, 175.7, 170.4, 170.4, 169.8, 169.6, 136.4, 136.2, 129.4, 129.3, 128.4, 128.3, 127.0, 126.8, 82.2, 82.1, 54.8, 54.7, 53.5, 53.2, 43.8, 43.5, 38.0, 37.8, 31.6, 31.0, 30.9, 28.9, 27.9, 27.6, 25.9, 25.8, 22.5, 18.2, 18.00, 14.1 ppm

HPLC analysis: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο/ⁱPrOH 95:5, ταχύτητα ροής 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: t_R = 12.52 min (κύριο) και t_R = 35.33 min (δευτερεύον)

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ala	Αλανίνη
BAIB	δισ(ακετοξυ)-ιοδοβενζόλιο
Bn	βένζυλο
Boc	<i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβόνυλο
^t Bu	<i>tert</i> -βούτυλο
CAN	αμμωνιακό νιτρικό δημήτριο
DMF	διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
EDC	<i>N</i> -(3-διμεθυλαμινοπρωπυλο)- <i>N'</i> -αιθυλοκαρβοδιιμίδιο υδροχλωρικό άλας
EDG	ηλεκτρονιοδοτική ομάδα
EWG	ηλεκτρονιοελκτική ομάδα
HOMO	υψηλότερης ενέργειας κατηλημμένο μοριακό τροχιακό
LUMO	χαμηλότερης ενέργειας μη κατηλημμένο μοριακό τροχιακό
NCS	<i>N</i> -χλωροσουκινιμίδιο
<i>p</i> -NBA	4-νιτροβενζοϊκό οξύ
Phe	Φαινυλαλανίνη
Pro	προλίνη
SET	μεταφορά ενός ηλεκτρονίου
SOMO	κατηλημμένο από ένα ηλεκτρόνιο μοριακό τροχιακό
TEMPO	2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδινυλοξυ
THF	τετραϋδροφουράνιο
Val	βαλίνη

Βιβλιογραφία

1. G. Bredig, W. S. Fiske, Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese, *Biochem. Z.*, **1912**, pp. 7.
2. H. Pracejus, Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte Asymmetrische Synthesen von α -Phenylpropionsaureestern, *Just. Lieb. Ann. Chem.*, **1960**, vol. 634, pp. 9-22.
3. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, vol. 39, pp. 1615-1621.
4. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, vol. 10, pp. 496-497.
5. G. Stork, R. Terell, J. Szmuszkowicz, A New Synthesis of 2-Alkyl and 2-Acyl Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, vol. 76, pp. 2029-2030.
6. T. P. Brady, S. H. Kim, K. Wen, E. A. Theodorakis, Stereoselective Total Synthesis of (+)-Norrisolide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, vol. 43, pp. 739-742.
7. R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Saken, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 1. Synthesis of an Erythronolide A Secoacid Derivative via Asymmetric Induction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, vol. 103, pp. 3210-3213.
8. J. Oku, S. Inoue, Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalysed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, pp. 229-230.
9. Y. Tu, Z. Wang, Y. Shi, An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *trans*-Olefins Mediated by a Fructose-derived Ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, vol. 118, pp. 9806-9807.

10. S. E. Denmark, Z. Wu, C. Crudden, H. Matuhashi, Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone. 2. Fluoro Ketones, *J. Org. Chem.*, **1997**, vol. 62, pp. 8288-8289.
11. D. Yang, Y. C. Yip, M. W. Tang, M. K. Wong, J. H. Zheng, K. K. Cheung, A C₂ Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, vol. 118, pp. 491-492.
12. 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**, vol. 1, pp. 157-160.
13. M. Sigman, E. N. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, vol. 120, pp. 4901-4902.
14. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Proline-catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, vol. 122, pp. 2395-2396.
15. 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**, vol. 122, pp. 4243-4244.
16. D. W. C. MacMillan, Commentary the Advent and Development of Organocatalysis, *Nature*, **2008**, vol. 455, pp. 304-308.
17. H. Gotoh, Y. Hayashi, Diarylprolinol Silyl Ether as Catalyst of an *exo*-Selective, Enantioselective Diels-Alder Reaction, *Org. Lett.*, **2007**, vol. 9, pp. 2859-2862.
18. M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, vol. 127, pp. 6964-6965.
19. M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, Direct and Enantioselective Organocatalytic Epoxidation of α -Chlorination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, vol. 126, pp. 4108-4109.

20. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, Dipheynylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, vol. 44, pp. 4212-4215.
21. J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgaard, K. A. Jorgensen, A General Organocatalyst for Direct α -Functionalization of Aldehydes: Stereoselective C-C, C-N, C-F, C-Br and C-S Bond-Forming Reactions. Scope and Mechanistic Insights, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, vol. 127, pp. 18296-18304.
22. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, vol. 124, pp. 12964-12965.
23. T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation, *Science*, **2007**, vol. 316, pp. 582-585.
24. I. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, Enantioselective Pictet-Spengler-type Cyclizations of Hydroxylactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion Binding, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, vol. 129, pp. 13404-13405.
25. S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, Enantioselective Thiourea-catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, vol. 130, pp. 7198-7199.
26. M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, vol. 130, pp. 12886-12887.
27. D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes, *Science*, **2008**, vol. 322, pp.77-80.
28. J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, Electron-transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-free Reductive

- Dehalogenation Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, vol. 131, pp. 8756-8757.
29. J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalytic Construction of Pyrroloindolines by a Cascade Addition-cyclization Strategy: Synthesis of (-)-Flustramine B, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2004**, vol. 101, pp. 5482-5487.
 30. C. A. Wurtz, 3-Hydroxybutanal, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, Vol. 17, pp. 436-442.
 31. C. A. Wurtz, Ueber Einen Aldehyd-Alkohol, *J. Prakt. Chem.*, **1872**, vol. 5, pp. 457-464.
 32. C. A. Wurtz, Sur un Aldéhyde-alcool, *C. R. Acad. Sci (in French)*, **1872**, vol. 74, pp. 1361.
 33. M. Braun, R. Devant, (*R*)- and (*S*)-2-Acetoxy-1,1,2-triphenylethanol Effective Synthetic Equivalents of a Chiral Acetate Enolate, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, vol. 25, pp. 5031-5034.
 34. J. J. Li, S. Douglas, Contemporary Drug Synthesis, *Wiley Inter Sci.*, **2004**, vol. 118.
 35. T. Bach, Catalytic Enantioselective C-C Coupling Allyl Transfer and Mukaiyama Aldol Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, vol. 33, pp. 417-419.
 36. T. K. Hollis, B. Bosnich, Homogenous Catalysis Mechanisms of the Catalytic Mukaiyama Aldol and Sakurai Allylation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, vol. 117, pp. 4570-4581.
 37. T. D. Muchajewski, C.-H. Wong, The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, vol. 39, pp. 1352-1375.
 38. M. Heitbaum, F. Glorius, Asymmetric Heterogeneous Catalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, vol. 45, pp. 4732-4762.
 39. L. Hiu, X. D. Da-zhen, W. U. Lu-Lu, W. Yong-Mei, Chiral Diamine-catalyzed Asymmetric Aldol Reaction, *Chem. Res.*, **2012**, vol. 28, pp. 1003-1010.

40. L. Li, L. W. Xu, Y. D. Ju, G. Q. Lai, Asymmetric Direct Aldol Reactions Catalyzed by a Simple Chiral Primary Diamine-bronsted Acid Catalyst in/on Water, *Synth. Commun.*, **2009**, vol. 39, pp. 764-774.
41. H. Huang, E. N. Jacobsen, Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of Ketones to Nitroalkenes Promoted by a Chiral Primary Amine-thiourea Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, vol. 128, pp. 7170-7171.
42. A. Gurka, K. Szori, M. Bartók, G. London, Dual Stereocontrol in Aldol Reactions Catalysed by Hydroxyproline Derivatives in the Presence of a Large Amount of Water, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, vol. 27, pp. 936-942.
43. L. A. Al-Momani, Hydroxy-L-prolines as Asymmetric Catalysts for Aldol, Michael Addition and Mannich Reactions, *ARKIVOC*, **2012**, pp. 101-111.
44. E. Bellis, K. Vasilatou, G. Kokotos, 4-Substituted Prolyl Sulfonamides as Enantioselective Organocatalysts for Aldol Reaction, *Synthesis*, **2005**, vol. 14, pp. 2407-2413.
45. E. Bellis, G. Kokotos, 4-Substituted Prolines as Organocatalysts for Aldol Reaction, *Tetrahedron*, **2005**, vol. 61, pp. 8669-8676.
46. Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.D. Wu, Enantioselective Direct Aldol Reactions Catalyzed by L-Prolinamide Derivatives, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, vol. 101, pp. 5755-5760.
47. H.-M. Guo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Asymmetric Direct Aldol Reaction Catalyzed by an L-Prolinamide Derivative: Considerable Improvement of the Catalytic Efficiency in the Ionic Liquid, *Chem. Commun.*, **2005**, vol. 11, pp. 1450-1452.
48. X.-Y. Xu, Y.-Z. Wang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, L-Proline Amides Catalyze Direct Asymmetric Aldol Reactions of Aldehydes with Methylthioacetone and Fluoroacetone, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, vol. 18, pp. 237-242.

49. K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo, Direct Asymmetric Aldol Reaction in Aqueous Media using Polymer-supported Peptide, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, vol. 46, pp. 8185-8187.
50. S. Chandrasekhar, N. R. Reddy, S. S. Sultana, Ch. Narsihmulu, K. V. Reddy, L-Proline Catalysed Asymmetric Aldol Reactions in PEG-400 as Recyclable Medium and Transfer Aldol Reactions, *Tetrahedron*, **2006**, vol. 62, pp. 338-345.
51. P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, Increased Structural Complexity Leads to Higher Activity: Peptides as Efficient and Versatile Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *Org. Lett.*, **2005**, vol. 7, pp. 1101-1103.
52. M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, Dipeptide-catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions in the Presence of Water, *Tetrahedron*, **2007**, vol. 63, pp. 7892-7898.
53. A. Bisticha, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, *tert*-Butyl Esters of Peptides as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, vol. 26, pp. 102-108.
54. Z. Tang, Z.-H. Yang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A. Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Small Peptides Catalyze Highly Enantioselective Direct Aldol Reactions of Aldehydes with Hydroxyacetone: Unprecedented Regiocontrol in Aqueous Media, *Org. Lett.*, **2004**, vol. 6, pp. 2285-2287.
55. A. Psarra, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, *tert*-Butyl esters of tripeptides based on Pro-Phe as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction in Aqueous or Organic Medium, *Tetrahedron*, **2014**, vol. 70, pp. 608-615.
56. J. G. Hernandez, E. J. Juaristi, Asymmetric Aldol Reaction Organocatalyzed by (S)-Proline-containing Dipeptides: Improved Stereinduction under Solvent-Free Conditions, *Organomet. Chem.*, **2011**, vol. 76, pp. 1464-1467.
57. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**.

58. M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, **1990**.
59. K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, Dimethyl Sulfoxide-trifluoroacetic Anhydride. New Reagent for Oxidation of Alcohols to Carbonyls, *J. Org. Chem.*, **1976**, vol. 41, pp 957–962.
60. O. A. Wong, Y. Shi, Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones and Iminium Salts, *Chem. Rev.*, **2008**, vol. 108, no. 9, pp. 3958–3987.
61. A. Wurtz, *Sur l'Oxyde d'Ethylène. Compt. Rend.*, **1859**, vol. 48, pp. 101–105.
62. T. E. Lefort, *Process for the Production of Ethylene Oxide*, United States Patent 1998878, **1935**.
63. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, vol. 102, no. 18, pp. 5974-5976.
64. 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**, vol. 113, pp. 7063-7064.
65. H. Adolfsson, C. Coperet, J. P. Chiang, A. K. Yudin, Efficient Epoxidation of Alkenes with Aqueous Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium and 3-Cyanopyridine, *J. Org. Chem.*, **2000**, vol. 65, no. 25, pp. 8651-8658.
66. J.-L. Zhang, C.-M. Che, Dichlororuthenium(IV) Complex of meso-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin: Active and Robust Catalyst for Highly Selective Oxidation of Arenes, Unsaturated Steroids, and Electron-Deficient Alkenes by Using 2,6-Dichloropyridine *N*-Oxide, *Chem. Eur. J.*, **2005**, vol. 11, no. 13, 3899-3914.
67. Y. Nakagawa, K. Kamata, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, Polyoxovanadometalate-catalyzed Selective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, vol. 44, no. 32, pp. 5136-5141.

68. A. U. Barlan, A. Basak, H. Yamamoto, Enantioselective Oxidation of Olefins Catalyzed by a Chiral Bishydroxamic Acid Complex of Molybdenum, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, no. 35, 2006, pp. 5849-5852.
69. Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, Titanium-catalyzed Asymmetric Epoxidation of Non-Activated Olefins with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, vol. 46, no. 24, pp. 4559-4561.
70. P. Liu, E. L.-M. Wong, A. W.-H. Yuen, C.-M. Che, Highly Efficient Alkene Epoxidation and Aziridination Catalyzed by Iron(II) Salt +4,4',4''-Trichloro-2,2':6',2''-terpyridine/4,4''-Dichloro-4'-O-PEG OCH₃-2,2':6',2''-terpyridine, *Org. Lett.*, **2008**, vol. 10, no. 15, pp. 3275-3278.
71. K. Kamata, K. Sugahara, K. Yonehara, R. Ishimoto, N. Mizuno, Inside Cover: Efficient Epoxidation of Electron-Deficient Alkenes with Hydrogen Peroxide Catalyzed by $[\gamma\text{-PW}_{10}\text{O}_{38}\text{V}_2(\mu\text{-OH})_2]^{-3}$, *Chem. Eur. J.*, **2011**, vol. 17, no. 27, pp. 7549-7559.
72. N. Prileschajew, Oxydation Ungesättigter Verbindungen mittels Organischer Superoxyde, *Berichte*, **1909**, vol. 42, no. 4, pp. 4811-4815.
73. R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate and Chiral Ketones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, pp. 155-156
74. A. L. Baumstark, P. C. Vasquez, Epoxidation by Dimethyldioxirane: Electronic and Steric Effects, *J. Org. Chem.*, **1988**, vol. 53, no. 15, pp. 3437-3439.
75. S. E. Denmark, H. Matsubashi, Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 10, 2002, pp. 3479-3486.
76. C. P. Burke, Y. Shi, Enantioselective Epoxidation of Nonconjugated cis-Olefins by Chiral Dioxirane, *Org. Lett.*, vol. 11, no. 22, 2009, pp. 5150-5153.

77. D. K. Romey, S. J. Miller, A Peptide-Embedded Trifluoromethyl Ketone Catalyst for Enantioselective Epoxidation, *Org. Lett.*, vol. 14, no. 4, 2012, pp. 1138-1141.
78. G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, Aspartate-catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 28, 2007, pp. 8710-8711.
79. R. Mello, A. Alcalde-Aragones, A. Olmos, M. E. Gonzalez-Nunez, G. Asensio, Epoxidation of Olefins with a Silica-supported Peracid in Supercritical Carbon Dioxide under Flow Conditions, *J. Org. Chem.*, vol. 77, no. 10, 2012, pp. 4706-4710.
80. A. Berkessel, J. Kramer, F. Mummy, J.-M. Neudorfl, R. Haag, Dendritic Fluoroalcohols as Catalysts for Alkene Epoxidation with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, no. 2, 2013, pp. 739-743.
81. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone: An Organocatalyst for an Environmentally Friendly Epoxidation of Alkenes, *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 10, **2014**, pp. 4270-4276.
82. D. Limnios, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Organosilanes to Silanols, *ACS Catalysis*, **2013**, vol. 3, pp. 2239-2243.
83. 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.*, **2014**, vol. 20, pp. 559-563.
84. E. Voutyritsa, A. Theodorou, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic α -Hydroxylation of Ketones, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, vol. 14, pp. 5708-5713.
85. E. Voutyritsa, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Oxidation of Sulfides to Sulfoxides and Sulfones, *Synthesis*, **2017**, vol. 49, pp. 917-924.
86. I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-pot Oxidation of Allyloximes, *Org. Lett.*, **2017**, vol. 49, pp. 106-109.

87. E. Voutyritsa, A. Theodorou, 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**, pp. 1291-1298.
88. A. Theodorou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Synthesis of Polysubstituted Tetrahydrofurans from Alkenes, *Green Chem.*, **2017**, vol. 19, pp. 670-674.
89. I. Triandafillidi, M. Raftopoulou, A. Savvidou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Synthesis of Lactones by the Oxidation of Alkenoic Acids, *ChemCatChem*, **2017**, vol. 9, pp. 4120-4124.
90. 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**, vol. 49, pp. 4254-4260.
91. A. Theodorou, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Synthesis of Indolines and Pyrrolidines from Alkenes, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, vol. 359, pp. 1577-1581.
92. I. Triandafillidi, D. I. Tzaras, C. G. Kokotos, Green Organocatalytic Oxidative Methods Using Activated Ketones, *ChemCatChem*, **2018**, vol. 10, pp. 2521-2535.
93. R. Britton, B. Kang, α -Haloaldehydes: Versatile Building Blocks for Natural Product Synthesis, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, pp. 227-236.
94. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis Strategy and Control*, Wiley, **2007**.
95. N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. Jorgensen, Direct Organocatalytic Asymmetric α -Chlorination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, Vol. 126, pp. 4790-4791.
96. L. Wang, C. Cai, D. P. Curran, W. Wang, Enantioselective α -Chlorination of Aldehydes with Recyclable Fluorous (S)-Pyrrolidine-thiourea Bifunctional Organocatalyst, *Synlett*, **2010**, pp. 433-436.
97. C. Jimeno, L. Cao, P. Renaud, Trichloromethanesulfonyl Chloride: a Chlorinating Reagent for Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **2016**, Vol. 81, pp. 1251-1255.

98. M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Linchpin Catalysis by SOMO Catalysis: An Approach to the Asymmetric α -Chlorination of Aldehydes and Terminal Epoxide Formation, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2009**, Vol. 48, pp. 5121-5124.
99. P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfera, M. Christmann, Transforming Terpene-derived Aldehydes into 1,2-Epoxides via Asymmetric α -Chlorination: Subsequent Epoxide Opening with Carbon Nucleophiles, *Chem. Commun.*, **2011**, pp. 12200-12202.
100. C. Jacoby, J. Braekman, D. Dalozé, Asymmetric Synthesis of (2*R*)- and (2*S*)-2-Iodoheptadecanal, Natural Inhibitors of the Thyroid Gland Metabolism, *Tetrahedron*, **1996**, Vol. 52, pp. 10473-10484.
101. O. O. Fadeyi, M. Schulte, C. W. Lindsley, General Access to Chiral *N*-Alkyl Terminal Aziridines via Organocatalysis, *Org. Lett.*, **2010**, Vol. 12, pp. 3276-3278.
102. J. Barluenga, L. Llanova, P. Bernard, J. Concellon, Preparation of Disubstituted Epichlorohydrins with Total Diastereoselectivity. Transformation of α -Bromocarbonyl Compounds into Allyl Alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, Vol. 34, pp. 3173-3176.
103. B. Denolf, S. Mangelinckx, K. Tornroos, N. De Kimpe, Use of α -Chlorinated *N*-(*tert*-Butanesulfinyl)imines in the Synthesis of Chiral Aziridines, *Org. Lett.*, **2006**, Vol. 8, pp. 3129-3132.
104. K. Cheng, P. Carroll, P. Walsh, Diastereoselective Preparation of Cyclopropanols Using Methylene Bis(iodozinc), *Org. Lett.*, **2011**, Vol. 13, pp. 2346-2349.
105. T. Sakai, K. Seko, A. Tsuji, M. Utaka, A. Takeda, New Synthesis of α -Benzoyloxy Aldehydes, Application to the Stereoselective Synthesis of Conjugated (*E,E*)-dienoic Esters, *J. Org. Chem.*, **1982**, Vol. 47, pp 1101-1106.
106. T. Kano, M. Ueda, K. Maruoka, Direct Asymmetric Iodination of Aldehydes Using an Axially Chiral Bifunctional Amino Alcohol Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, Vol. 130, pp. 3728-3729.

107. R. J. Fox, G. Lalic, R. G. Bergman, Regio- and Stereospecific Formation of Protected Allylic Alcohols via Zirconium-mediated S_N2 Substitution of Allylic Chlorides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, Vol. 129, pp. 2910-2913.
108. M. C. O' Reilly, C. W. Lindsley, A General, Enantioselective Synthesis of Protected Morpholines and Piperazines, *Org. Lett.*, **2012**, Vol. 14, pp. 2910-2913.
109. C. G. Kokotos, Enantioselective α -Functionalization of Aldehydes via Organocatalytic Linchpin Catalysis, Post-doctoral report Princeton, **2009**.
110. M. Mujahid, P. Mujumdar, M. Sasikumar, S. S. Kunte, M. Muthukrishnan, an Alternate Synthesis of Enantiomerically Pure Levetiracetam (Keppra^(R)), *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, Vol. 23, pp. 1512-1515.
111. W. S. Knowles, Asymmetric Hydrogenations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, Vol. 41, pp. 1998-2007.
112. M. Liniger, Y. Liu, B. M. Stolz, Sequential Ruthenium Catalysis for Olefin Isomerization and Oxidation: Application to the Synthesis of Unusual Amino Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, Vol. 139, pp. 13944-13949.
113. S. P. Kotkar, A. Sudalai, A Short Enantioselective Synthesis of the Antiepileptic Agent, Levetiracetam Based on Proline-catalyzed Asymmetric α -aminooxylation, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, Vol. 47, pp. 6813-6815.
114. H. M. L. Davies, D. Morton, Guiding Principles for Site Selective and Stereoselective Intermolecular C-H Functionalization by Donor/acceptor Rhodium Carbenes, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, vol. 40, pp. 1857.
115. J. Roncali, Synthetic Principles for Bandgap Control in Linear π -Conjugated Systems, *Chem. Rev.*, **1997**, vol. 97, pp. 173-206.
116. U. Mitschke, P. Bäuerle, The Electroluminescence of Organic Materials, *J. Mater. Chem.*, **2000**, vol. 10, pp. 1471-1507.

117. E. E. Nesterov, J. Skoch, B. T. Hyman, W. E. Klunk, B. J. Bacskai, T. M. Swager, In Vivo Optical Imaging of Amyloid Aggregates in Brain: Design of Fluorescent Markers, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2005**, vol. 44, pp. 5452-5456.
118. C.-H. Ying, S.-B. Yan, W.-L. Duan, 2-Hydroxy-1,10-phenanthroline vs 1,10-Phenanthroline: Significant Ligand Acceleration Effects in the Palladium-catalyzed Oxidative Heck Reaction of Arenes, *Org. Lett.*, **2014**, vol. 16, pp. 500-503.
119. B. Jiang, Y. Dou, X. Xu, M. Xu, A Novel and Convenient Protocol of Synthesis of α -Haloacrylates, *Org. Lett.*, **2008**, vol. 10, pp. 593-596.
120. G. A. Molander, R. A. Oliveira, Wittig Reaction of Formyl-substituted Organotrifluoroborates and Stabilized Phosphonium Ylides in an Aqueous Medium, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, vol. 49, pp. 1266-1268;
121. A. El-Batta, C. Jiang, W. Zhao, R. Anness, A. L. Cooksy, M. Bergdahl, Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of α,β -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes, α -Bromoesters, and Ph_3P in Aqueous NaHCO_3 , *J. Org. Chem.*, **2007**, vol. 72, pp. 5244-5259.
122. A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, Palladium-catalyzed Carboalkoxylation of Aryl, Benzyl, and Vinylic Halides, *J. Org. Chem.*, **1974**, vol. 39, pp. 3318-3326.
123. A. Schoenberg, R. F. Heck, Palladium-catalyzed Amidation of Aryl, Heterocyclic, and Vinylic Halides, *J. Org. Chem.*, **1974**, vol. 39, pp. 3327-3331.
124. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis, *Chem. Rev.*, **2000**, vol. 100, pp. 3009-3066.
125. K. Godula, D. Sames, C-H Bond Functionalization in Complex Organic Synthesis, *Science*, **2006**, vol. 312, pp. 67-72.
126. R. G. Bergman, Organometallic Chemistry: C-H Activation, *Nature*, **2007**, vol. 446, pp. 391-393.

127. X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, Palladium(II)-catalyzed C-H Activation/C-C Coupling Reactions: Versatility and Practicality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, vol. 48, pp. 5094-5115.
128. J.-Q. Yu, Z. Shi, *C-H Activation*, Springer, **2010**, vol. 292.
129. T. W. Lyons, M. S. Sanford, Palladium-catalyzed Ligand-directed C-H Functionalization Reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, vol. 110, pp. 1147-1169.
130. L. McMurray, F. O'Hara, M. Gaunt, Recent Developments in Natural Product Synthesis Using Metal-catalysed C-H Bond Functionalisation, *J. Chem. Soc. Rev.*, **2011**, vol. 40, pp. 1885-1898.
131. N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, Beyond Directing Groups: Transition-metal-catalyzed C-H Activation of Simple Arenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, vol. 51, pp. 10236-10254.
132. S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, Controlling Site Selectivity in Palladium-catalyzed C-H Bond Functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, vol. 45, pp. 936-946.
133. J. F. Hartwig, Evolution of C-H Bond Functionalization From Methane to Methodology, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, vol. 138, pp. 2-24.
134. P. H. Dixneuf, H. Doucet, *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization I*, Springer, **2016**.
135. J. Le Bras, J.-Muzart, Intermolecular Dehydrogenative Heck Reactions, *Chem. Rev.*, **2011**, vol. 111, pp. 1170-1214.
136. Y. Yang, J. Lan, J. You, Oxidative C-H/C-H Coupling Reactions Between Two (Hetero) Arenes, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 8787-8863.
137. J. Maes, B. U. W. Maes, A Journey Through Metal-catalyzed C-H Functionalization of Heterocycles: Insights and Trends, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2016**, vol. 120, pp. 137-194.
138. S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, Programmed Synthesis of Tetraarylthiophenes Through Sequential C-H Arylation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, vol. 131, pp. 14622-14623.

139. K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, A General Catalyst for the β -Selective C-H Bond Arylation of Thiophenes with Iodoarenes, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2010**, vol. 49, pp. 8946-8949.
140. H. Zhang, D. Liu, C. Chen, C. Liu, A. Lei, Palladium-catalyzed Regioselective Aerobic Oxidative C-H/N-H Carbonylation of Heteroarenes Under Base-Free Conditions, *Chem. - A Eur. J.*, **2011**, vol. 17, pp. 9581-9585.
141. M. H. Daniels, J. R. Armand, K. L. Tan, Sequential Regioselective C-H Functionalization of Thiophenes, *Org. Lett.*, **2016**, vol. 18, 3310-3313.
142. J. J. Dong, H. Doucet, Palladium-catalyzed C2 or C5 Direct Arylation of 3-Formylthiophene Derivatives with Aryl Bromides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, vol. 2010, pp. 611-615.
143. D. Takeda, M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, Palladium-catalyzed Direct Monoarylation of Thiophene-, Benzothiophene-, and Indoleacetic Acids Through Regioselective C-H Bond Cleavage, *Chem. Lett.*, **2011**, vol. 40, pp. 1015-1017.
144. J. Zhao, L. Huang, K. Cheng, Y. Zhang, Palladium-catalyzed Alkenation of Thiophenes and Furans by Regioselective C-H Bond Functionalization, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, vol. 50, pp. 2758-2761.
145. B. J. Gorsline, L. Wang, P. Ren, B. P. Carrow, C-H Alkenylation of Heteroarenes: Mechanism, Rate, and Selectivity Changes Enabled by Thioether Ligands, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, vol. 139, pp. 9605-9614.
146. Z. Jiang, L. Zhang, C. Dong, Z. Cai, W. Tang, H. Li, L. Xu, J. Xiao, Palladium-catalyzed Highly Regioselective Arylation of Allylamines with Thiophenes and Furans, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, vol. 354, pp. 3225-3230.
147. Y. Zhang, Z. Li, Z.-Q. Liu, Pd-catalyzed Olefination of Furans and Thiophenes with Allyl Esters, *Org. Lett.*, **2012**, vol. 14, pp. 226-229.
148. Y. Alvarez-Casao, M. A. Fernandez-Ibanez, S,O-Ligand-promoted Pd-catalyzed C-H Olefinations of Thiophenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, vol. 2019, pp. 1842-1845.

149. K. Naksomboon, C. Valderas, M. Gómez-Martínez, Y. Álvarez-Casao, M. Á. Fernández-Ibáñez, S,O-Ligand-promoted Palladium-catalyzed C-H Functionalization Reactions of Nondirected Arenes, *ACS Catal.*, **2017**, vol. 7, pp. 6342-6346.
150. K. Naksomboon, Y. Álvarez-Casao, M. Uiterweerd, N. Westerveld, B. Maciá, M. Á. Fernández-Ibáñez, S,O-Ligand-promoted Palladium-catalyzed C-H Olefination of Arenes with Allylic Substrates, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, vol. 59, pp. 379-382.
151. A. Ahmetlli, N. Spiliopoulou, A. Magi-Oikonomopoulou, D. T. Gerokonstantis, P. Moutevelis-Minakakis, C. G. Kokotos, Proline Dipeptides Containing Fluorine Moieties as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron*, **2018**, Vol. 74, pp. 5987-5995.
152. K. Müller, C. Föh, F. Diederich, Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition, *Science*, **2007**, vol. 317, pp. 1881-1886.
153. 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**, Vol. 80, pp. 5464-5473.
154. I. Triandafillidi, A. Bisticha, E. Voutyritsa, G. Galiatsatou, C. G. Kokotos, *tert*-Butyl Ester or Benzylamide of the Dipeptide Pro-Gly as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction. *Tetrahedron*, **2015**, Vol. 71, pp. 932-940.
155. M. Tsakos, M. R. J. Elsegood, C. G. Kokotos, Organocatalytic Asymmetric Domino Michael–Henry Reaction for the Synthesis of Substituted Bicyclo[3.2.1]octan-2-ones, *Chem. Commun.*, **2013**, Vol. 49, pp. 2219-2221.
156. S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, A Tripeptide-like Prolinamide-thiourea as an Aldol Reaction Catalyst, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, Vol. 10, pp. 5613-5619.

157. Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, Vol. 119, 11224-11235.
158. Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, A Dramatic pH Effect Leads to a Catalytic Asymmetric Epoxidation, *J. Org. Chem.*, **1997**, Vol. 62, 2328-2329.
159. M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, Highly Regio- and Enantioselective Monoepoxidation of Conjugated Dienes, *J. Org. Chem.*, **1998**, Vol. 63, pp. 2948-2953.
160. Y. Zhu, Y. Tu, H. Yu, Y. Shi, Highly Enantioselective Epoxidation of Enol Silyl Ethers and Esters, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, Vol. 39, pp. 7819-7822.
161. Z. X. Wang, Y. Shi, A pH Study on the Chiral Ketone Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Hydroxyalkenes, *J. Org. Chem.*, **1998**, Vol. 63, pp. 3099-3104.
162. J. D. Warren, Y. Shi, Chiral Ketone-catalyzed Asymmetric Epoxidation of 2,2-Disubstituted Vinylsilanes, *J. Org. Chem.*, **1999**, Vol. 64, pp. 7675-7677.
163. H. Tian, X. She, H. Yu, L. Shu, Y. Shi, Highly Enantioselective Epoxidation of *cis*-Olefins by Chiral Dioxirane, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, Vol. 122, pp. 11551-11552.
164. H. Tian, X. She, H. Yu, L. Shu, Y. Shi, Designing New Chiral Ketone Catalysts, Asymmetric Epoxidation of *cis*-Olefins and Terminal Olefins, *J. Org. Chem.*, **2002**, Vol. 67, pp. 2435-2446.
165. C. P. Burke, Y. Shi, Enantioselective Epoxidation of Conjugated *Cis*-enynes by Chiral Dioxirane, *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, pp. 4093-4097
166. B. Wang, O. A. Wong, M.-X. Zhao, Y. Shi, Asymmetric Epoxidation of 1,1-Disubstituted Terminal Olefins by Chiral Dioxirane via a Planar-like Transition State, *J. Org. Chem.*, **2008**, Vol. 73, 9539-9543.
167. 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**, Vol. 55, pp. 11647-11650.
168. V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, I. Nuzzo, Stereospecific Synthesis of Optically Active Phenylpropylene Oxides, *J. Org. Chem.*, **2004**, Vol. 69, 3330-3335.
169. V. K. Aggarwal, C. Aragoncillo, C. L. Winn, Simple Preparation of *trans*-Epoxides via Ylide Intermediates, *Synthesis*, **2005**, Vol. 8, pp. 1378-1382.
170. Κ. Σπυρόπουλος, Ένας Νέος Τρόπος Σύνθεσης Ουριών και Ασύμμετροι Οργανοκαταλυτικοί Μετασχηματισμοί, Ερευνητική Εργασία Διπλώματος Ειδίκευσης, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, **2014**.
171. N. Kaplaneris, C. Spyropoulos, M. G. Kokotou, C. G. Kokotos, Enantioselective Organocatalytic Synthesis of 2-Oxopiperazines from Aldehydes: Identification of the Elusive Epoxy Lactone Intermediate, *Org. Lett.*, **2016**, Vol. 18, pp. 5800-5803.
172. A. D. Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy/ Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, **1997**, Vol. 62, pp. 6974-6977.
173. T. H. Graham, B. D. Horning, and D. W. C. MacMillan, The Preparation of (2*R*,5*S*)-2-*t*-Butyl-3,5-dimethylimidazolidin-4-one, *Org. Synth.* **2011**, vol. 88, pp. 42-54.
174. P. Revelou, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, Novel Prolinamide-ureas as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron*, **2010**, Vol. 68, pp. 8732-8738.
175. F. Chen, S. Huang, H. Zhang, F. Liu, Y. Peng, Proline-based Dipeptides with Two Amide Units as Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction of Cyclohexanone with Aldehydes, *Tetrahedron*, **2008**, Vol. 64, 9585-9591.
176. I. Vlasserou, M. Sfetsa, D. T. Gerokonstantis, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, Combining Prolinamides with 2-Pyrrolidinone:

- Novel Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron*, **2018**, Vol. 74, pp. 2338-2349.
177. J. Jiang, L. He, S. W. Luo, L. F. Cun, L. Z. Gong, Enantioselective Desymmetrization of Prochiral Cyclohexanone Derivatives via the Organocatalytic Direct Aldol Reaction, *Chem. Commun.*, **2007**, pp. 736-738.
178. Y. Qian, X. Zheng, Y. Wang, A Green and Efficient Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by a Chiral Anion Modified Ionic Liquid, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, pp. 3672-3677.
179. A. Banon-Caballero, G. Guilleng, C. Najera, E. Faggi, R. S. Sebastian, A. Vallribena, Recoverable Silica-gel Supported Binam-prolinamides as Organocatalysts for The Enantioselective Solvent-free Intra- and Intermolecular Aldol Reaction, *Tetrahedron*, **2013**, Vol. 69, pp. 1307-1315.
180. F. M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, Functionalization of Aromatic Amino Acids via Direct C-H Activation: Generation of Versatile Building Blocks for Accessing Novel Peptide Space, *Org. Lett.*, **2010**, Vol. 12, pp. 3870-3873.
181. M. Figulus, A. C. Tarruella, A. Messer, S. L. Sallis, R. C. Hartley, Low Molecular Weight MPEG-assisted Organic Synthesis, *Chem. Commun.*, **2010**, Vol. 46, pp. 4405-4407.
182. C. Jahns, T. Hoffmann S. Muller, K. Gerth, P. Washausen, G. Hofle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Muller, Pellasoren: Structure Elucidation, Biosynthesis and Total Synthesis of a Cytotoxic Secondary Metabolite from *Sorangium Cellulosum*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, Vol. 51, pp. 5239-5243.
183. A. Chardon, J. Rouden, J. Blanchet, Boronic Acid Mediated Hydrosilylations: Reductions of Carbonyl Derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, Vol. 2019, pp. 995-998.
184. S. K. Reddy-Guduru, S. Chamakuri, I. O. Raji, K. R. MacKenzie, C. Santini, D. W. Young, Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Substituted

- Piperazine-2-acetic Acid Esters as Intermediates for Library Production, *J. Org. Chem.*, **2018**, Vol. 83, pp. 11777-11793.
185. S. Norsikian, M. Beretta, A. Cannillo, A. Martin, P. Retailleau, J. M. Beau, Synthesis of Enantioenriched 1,2-*trans*-Diamines Using the Borono-Mannich Reaction with *N*-Protected α -Amino Aldehydes, *Chem. Commun.*, **2015**, Vol. 51, pp. 9991-9994.
186. S. Kitahata, T. Chiba, T. Yoshida, M. Ri, S. Iida, A. Matsuda, S. Ichikawa, Design, Synthesis, and Biological Activity of Isosyringolin A, *Org. Lett.*, **2016**, Vol. 18, pp. 2312-2315.
187. H. Li, J. W. Sheeran, A. M. Clausen, Y. Q. Fany, M. M. Bio, S. Bader, Flow Asymmetric Propargylation Development of Continuous Processes for the Preparation of a Chiral β -Amino Alcohol, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, Vol. 56, pp. 9425-9429.
188. H. Lebel, V. Paquet, Highly Chemoselective Rhodium-catalyzed Methylenation of Fluorine-containing Ketones, *Org. Lett.* **2002**, Vol. 4, pp. 1671-1674.
189. M. A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, Solid-phase Synthesis of Peptidyl Trifluoromethyl Ketones, *J. Org. Chem.*, **1999**, Vol. 64, pp. 1356-1361.
190. S. A. Miller, K. A. Bisset, N. E. Leadbeater, W. A. Eddy, Catalytic Oxidation of Alcohols Using a 2,2,6,6-Tetramethyl Piperidine-*N*-hydroxyammonium Cation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, Vol. 2019, pp. 1413-1417.
191. D. Uraguchi, T. Kizu, Y. Ohira, T. Ooi, Enantioselective Protonation of α -Hetero Carboxylic Acid-derived Ketene Disilyl Acetals Under Chiral Ionic Brønsted Acid Catalysis, *Chem. Commun.*, **2014**, Vol. 50, pp. 13489-13491.
192. G. L. Gibson, T. M. McCormick, D. S. Seferos, Atomistic Band Gap Engineering in Donor-Acceptor Polymers, *JACS*, **2012**, vol. 134, pp. 539-547.