



**Σημ.: 1<sup>ο</sup> Εσώφυλλο  
Τόμου**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Ανάπτυξη Νέων Μεθοδολογιών για τη Σύνθεση Κλασικών και  
μη Κλασικών Φωσφινικών Ψευδοπεπτιδίων**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΟΡΕΑΚΟΣ  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΝΙΟΣ 2020**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Ανάπτυξη Νέων Μεθοδολογιών για τη Σύνθεση Κλασικών και μη Κλασικών  
Φωσφινικών Ψευδοτετραπιδίων

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΟΡΕΑΚΟΣ**

**A.M.: 001311**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Δημήτριος Γεωργιάδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:**

**Δημήτριος Γεωργιάδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη**, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

**Βικτωρία Μαγκριώτη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Δημήτριος Γεωργιάδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη**, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

**Βικτωρία Μαγκριώτη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

**Αθανάσιος Γκιμήσης**, Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Αλέξανδρος Ζωγράφος**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΑΠΘ

**Χριστόφορος Κόκοτος**, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Χρήστος Σταθάκης**, Επίκουρος Καθηγητής ΑΠΘ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 23/06/2020



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα οργανοφωσφορικά ισοστερή πεπτιδίων φωσφινικού τύπου ή φωσφινικά ψευδοπεπτιδία αποτελούν μια σημαντική κατηγορία βιοδραστικών ενώσεων. Παρά την ευρεία εφαρμογή που έχουν βρει στη φαρμακευτική χημεία και τη χημική βιολογία, οι συνθετικές μεθοδολογίες που στοχεύουν σε αυτές τις δομές παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Συνέπεια αυτού είναι η αδυναμία εφαρμογής σύγχρονων προσεγγίσεων στην ανακάλυψη φαρμάκων, όπως η διαφοροποίηση τελικού σταδίου και η εισαγωγή στοιχείων περιορισμένης διαμορφωτικής ελευθερίας. Η παρούσα διατριβή είχε ως αντικείμενο:

- Την ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου διαφοροποίησης τελικού σταδίου φωσφινικών πεπτιδίων που βασίζεται στη ριζική C-αλκυλίωση με χρήση της μεθόδου Giese. Η νέα μέθοδος επιτρέπει την εύκολη εισαγωγή αλκυλομάδων σε κατάλληλες πρόδρομες ενώσεις τύπου ψευδοδεϋδροαλανίνης και συγκεντρώνει μια σειρά πλεονεκτημάτων, όπως συμβατότητα με μη προστατευμένες λειτουργικές ομάδες, χρήση ήπιων συνθηκών, ευκολία χειρισμών, χημειοεκλεκτικότητα, υψηλές αποδόσεις και μικρούς χρόνους αντίδρασης.
- Την ανάπτυξη ενός καινοτόμου, γενικού συνθετικού πρωτοκόλλου που να επιτρέπει τη σύνθεση μη κλασικών, πολύ-υποκατεστημένων φωσφινικών ψευδοπεπτιδικών δομών, με στόχο τον έλεγχο της διαμορφωτικής τους ελευθερίας. Η μέθοδος βασίζεται σε μια τροποποίηση της αντίδρασης *P*-Michael και είναι αποδοτική ακόμα και με υποστρώματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένες στερεοχημικές απαιτήσεις. Επίσης, διατυπώνεται μια πιθανή μηχανιστική υπόθεση βάσει των αποτελεσμάτων κινητικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν με χρήση φασματοσκοπίας NMR.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Οργανική Σύνθεση, Διαφοροποίηση τελικού σταδίου, Φωσφινικό οξύ, Ριζική αντίδραση, Μηχανιστική μελέτη.



## ABSTRACT

Organophosphorus peptide isosters of phosphinic type or phosphinic pseudopeptides constitute an important class of bioactive compounds. Despite their broad application to medicinal chemistry and chemical biology, synthetic limitations associated with their preparation is a major drawback. As a result, application of modern medicinal techniques such as late-stage diversification or introduction of conformational constraints are scarce in the literature. The objectives of this thesis are:

- The development of a practical, late-stage diversification protocol suitable for phosphinic peptides which is based on a Giese radical C-alkylation strategy. The new methodology allows the facile introduction of alkyl chains to suitable precursors of phosphinic pseudodehydroalanine type and is characterized by several advantages, such as compatibility with unprotected functional groups, mild reaction conditions, operational simplicity, chemoselectivity, high yields and short reaction times.
- The development of a novel, general synthetic method which allows the synthesis of non classical, multisubstituted phosphinic pseudopeptide structures as a means to achieve conformational control. The method is based on a modified *P*-Michael reaction and is highly efficient even with substrates stereochemically demanding substrates. Finally, a possible mechanistic pathway is formulated, based on kinetic studies that were performed by using NMR spectroscopy.

**SUBJECT AREA:** Organic Chemistry

**KEYWORDS:** Organic Synthesis, Late-stage diversification, Phosphinic acid, Radical reaction, Mechanistic study



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φθάνοντας στο πέρας της συγγραφής της παρούσας διατριβής συνειδητοποίησα ότι αποτέλεσε τον καρπό προσωπικού αγώνα αλλά συγχρόνως συνδρομής και υποστήριξης ανθρώπων στους οποίους θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

Θέλω να εκφράσω ξεχωριστά τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντά μου, Αναπληρωτή Καθηγητή **κ. Δημήτριο Γεωργιάδη** για την πολύτιμη συνεισφορά του κατά τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ για το αμείωτο ενδιαφέρον καθώς επίσης και για τις υποδείξεις του τόσο κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής του πειραματικού μέρους όσο και κατά τη συγγραφή της παρούσας. Πέρα από πολύ καλός δάσκαλος και συνεργάτης αποτελεί και έναν πολύ καλό φίλο και τον ευχαριστώ θερμά.

Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, την Καθηγήτρια **κα. Παναγιώτα Μουτεβελή - Μηνακάκη** και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια **κα. Βικτώρια Μαγκριώτη** για τις διορθώσεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην αρτιότερη παρουσίαση της παρούσας διατριβής, όπως και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, για τις υποδείξεις και τις διορθώσεις της παρούσας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλα τα προπτυχιακά και μεταπτυχιακά μέλη του εργαστηρίου του κ. Γεωργιάδη για την άψογη συνεργασία και το ευχάριστο περιβάλλον.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον άνθρωπο που στέκεται δίπλα μου και με στηρίζει τα τελευταία χρόνια, την **κα. Μάνια Μαρούδα** καθώς και στην οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω ξεχωριστές ευχαριστίες στην **κα. Αθηνά Παπαδοπούλου** για τη στήριξη της και γενικότερα την βοήθειά της καθ' όλο το χρονικό διάστημα της γνωριμίας μας.

Σας ευχαριστώ όλους θερμότατα.

Ιούνιος 2020

Κώστας Βορεάκος

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>24</b>
<b>1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b> .....	<b>1</b>
1.1 Φωσφινικά οξέα και παράγωγα ως βιοϊσοστερή .....	1
1.2 Φωσφινικά οξέα και βιοδραστικότητα .....	2
1.2.1 Αντιφλεγμονώδης δράση.....	2
1.2.2 Αντι-HIV δράση .....	4
1.2.3 Αντι-HCV δράση .....	4
1.2.4 Δράση κατά της ελονοσίας.....	5
1.2.5 Αντιγριπική δράση .....	5
1.2.6 Δράση κατά νευρολογικών διαταραχών.....	5
1.3 Φωσφινικά πεπτίδια: Δομή, ιδιότητες και εφαρμογές .....	6
1.3.1 Αναστολείς καρβοξυπεπτιδασών .....	7
1.3.2 Αναστολείς αμινοπεπτιδασών .....	10
1.3.3 Αναστολείς ενδοπεπτιδασών.....	13
1.3.4 Αναστολείς διπεπτιδασών .....	15
1.3.5 Αναστολείς πρωτεασών ασπαρατικού οξέος .....	16
<b>2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b> .....	<b>18</b>
2.1 Εισαγωγή .....	18
2.2 Η NP+C προσέγγιση .....	19
2.3 Η N+PC προσέγγιση .....	20
2.4 Μέθοδοι διαφοροποίησης τελικού σταδίου (late-stage diversification) .....	21
2.5 Μέθοδοι σύνθεσης δομών περιορισμένης διαμορφωτικής ελευθερίας .....	24
<b>3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b> .....	<b>28</b>
3.1 Εισαγωγή .....	28
3.2 Ανάπτυξη της αντίδρασης Giese.....	30

3.3	Πρόσφατες εξελίξεις στην αντίδραση Giese .....	35
3.4	Χρήση της αντίδρασης Giese για τη σύνθεση α-αμινοξέων και πεπτιδίων μέσω παραγωγοποίησης της δεϋδροαλανίνης (DHA) .....	41
3.5	Χρήση της αντίδρασης Giese στην παραγωγοποίηση πρωτεϊνών και άλλων βιομορίων.....	44
<b>4.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....</b>	<b>46</b>
4.1	Εισαγωγή .....	46
4.2	Γενικά χαρακτηριστικά αντίδρασης .....	46
4.2.1	Τριτοταγείς φωσφίνες ( $R_3P$ ) ως πυρηνόφιλα .....	46
4.2.2	Πυρηνόφιλα γενικής δομής $P(O)H$ .....	48
4.2.3	Πυρηνόφιλα γενικής δομής $R_2P(OR')$ , $RP(OR')_2$ και $(R'O)_3P$ .....	51
4.3	Στερεοεκλεκτικές προσεγγίσεις.....	53
<b>5.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....</b>	<b>58</b>
5.1	Εισαγωγή – Στόχος .....	58
5.2	Βιβλιογραφική θεμελίωση συνθετικού στόχου .....	61
5.3	Διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης .....	62
5.3.1	Διερεύνηση με χρήση $Et_3B$ ως εκκινητή.....	62
5.3.2	Διερεύνηση καταλληλότητας άλλων εκκινητών ή $H$ -δοτών.....	68
5.3.3	Διερεύνηση χρήσης AIBN ως εκκινητή και TBTH, TMSS και $NaBH_3CN$ ως $H$ -δότες.....	69
5.4	Διερεύνηση ευρύτητας υποστρώματος .....	73
5.5	Επέκταση μεθοδολογίας σε διπεπτιδικά ισοστερή δεϋδροαλανίνης .....	77
5.6	Εφαρμογή στη διαφοροποίηση τελικού σταδίου φωσφινικών μονάδων κατάλληλων για χρήση σε SPPS .....	79
5.7	Εφαρμογή μεθοδολογίας στο τριπεπτιδικό ισοστερές 21 .....	80
<b>6.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 .....</b>	<b>82</b>
6.1	Εισαγωγή .....	82
6.2	Διαμορφωτικοί περιορισμοί στη Φαρμακευτική Χημεία .....	83

6.3	Βιβλιογραφική επισκόπηση – Βιβλιογραφική θεμελίωση συνθετικού στόχου....	84
6.4	Διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης .....	90
6.5	Διερεύνηση αντίδρασης <i>P-Michael</i> μέσω φασματοσκοπίας NMR.....	99
6.6	Τελική διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης και μηχανιστικές υποθέσεις ...	101
6.7	Επιλογή και σύνθεση υποστρωμάτων .....	108
6.7.1	Επιλογή ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων τύπου 56 .....	108
6.7.2	Σύνθεση ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων τύπου 56 .....	112
6.7.3	Σύνθεση αμινοφωσφινικών παραγώγων τύπου 89. ....	125
6.8	Διερεύνηση ευρύτητας υποστρώματος και κινητική παρακολούθηση.....	126
6.8.1	Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας I (56α-η) και κινητική σύγκριση 126	
6.8.2	Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας II (56θ-ξ) και κινητική σύγκριση 131	
6.8.3	Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας III (56ο-ρ) και κινητική σύγκριση .....	132
6.8.4	Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας IV (56σ-ω) και κινητική σύγκριση .....	134
6.8.5	Διερεύνηση σύνθεσης των αμινοφωσφινικών παραγώγων 91αα-91αε ...	138
6.9	Μηχανιστική υπόθεση και τελικά συμπεράσματα .....	139
<b>7.</b>	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ .....</b>	<b>141</b>
7.1	Γενικό Πειραματικό Μέρος.....	141
7.1.1	Αντιδραστήρια - Διαλύτες .....	141
7.1.2	Πειραματικές συνθήκες .....	141
7.1.3	Χρωματογραφική ανάλυση και χρωματογραφικός καθαρισμός.....	141
7.1.4	Χαρακτηρισμοί ενώσεων .....	142
7.2	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων του Κεφαλαίου 5 .....	144
7.2.1	Γενικές συνθετικές μέθοδοι .....	144

7.2.1.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων τύπου δεϋδροαλανίνης [127].	144
7.2.1.2	Γενικές μέθοδοι ριζικής προσθήκης τύπου Giese αλκυλαλογονιδίων σε φωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης.	144
7.2.1.3	Γενική μέθοδος σαπωνοποίησης των προϊόντων ριζικής προσθήκης.	145
7.2.1.4	Γενική μέθοδος μεθυλίωσης	146
7.2.1.5	Γενική μέθοδος αναγωγικής απομάκρυνσης της Ρac προστατευτικής ομάδας [350].	146
7.2.2	Σύνθεση και χαρακτηρισμοί παραγώγων του φαινυλοφωσφινικού οξέος	147
7.2.3	Σύνθεση και χαρακτηρισμός των ιωδιδίων 6 και 9	156
7.2.4	Σύνθεση και χαρακτηρισμοί παραγώγων αμινοφωσφινικών παραγώγων	158
7.2.4.1	Αμινοφωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης	158
7.2.4.2	Παράγωγα ριζικής προσθήκης τύπου Giese σε αμινοφωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης	161
7.2.4.3	Σύνθεση Fmoc-προστατευμένων αμινοφωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης 17 και 18.	165
7.2.4.4	Παράγωγα ριζικής προσθήκης τύπου Giese στο Fmoc-προστατευμένο ανάλογο δεϋδροαλανίνης τύπου 20.	169
7.2.4.5	Τριπεπτιδικά παράγωγα 21 και 22.	172
7.3	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων του Κεφαλαίου 6	173
7.3.1	Σύνθεση και χαρακτηρισμοί συνθετικών ενδιάμεσων της παραγράφου 6.7.2	173
7.3.1.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφονικών παραγώγων τύπου 72 μέσω α-βρωμίωσης με επακόλουθη αντίδραση Arbuzov.	173
7.3.2	Σύνθεση και χαρακτηρισμοί τελικών ενώσεων 46γ και 56α-ω (δέκτες P-Michael) της παραγράφου 6.7.2.	178
7.3.2.1	Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υποκατεστημένων ακρυλικών παραγώγων μέσω συμπύκνωσης Horner – Wadsworth – Emmons.	178
7.3.3	Σύνθεση και χαρακτηρισμοί τελικών ενώσεων τύπου 91	192

8. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	212
9. ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	214



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Κύριες συνθετικές πορείες σχηματισμού φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων από την NP+C στρατηγική. ....	19
Σχήμα 2: NP+C στρατηγική συζευγμένη με τη σύνθεση α-αμινοφωσφινικών οξέων από (α) Borloo et al. [115] και (β) Cristau et al. [117]. ....	20
Σχήμα 3: Εφαρμογή της στρατηγικής N+PC στη σύνθεση φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων από (α) Chen et al. [118] και (β) Matziari et al. [119]. ....	21
Σχήμα 4: Βελτιστοποίηση της αντίδρασης αμιδοαλκυλίωσης από τις ερευνητικές ομάδες των Ragulin [120-121] και Γεωργιάδη [122]. ....	21
Σχήμα 5: Σύνθεση αναλόγων φωσφινικών διπεπτιδίων Asp/Glu στην P <sub>1</sub> θέση [123] και Arg στην P <sub>1</sub> ' θέση φωσφινικών πεπτιδίων [124]. ....	22
Σχήμα 6: Τεχνική διαφοροποίησης τελικού σταδίου στη σύνθεση δεύδρο ψευδοδιπεπτιδίων από (α) Gurulingappa et al. [94] και (β) Matziari et al. [126]. ....	22
Σχήμα 7: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου δεύδρο ψευδοδιπεπτιδίων, από Matziari et al. [127]. ....	23
Σχήμα 8: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου αμινομάδων στην P <sub>1</sub> ' θέση, από Vassiliou et al. [129]. ....	23
Σχήμα 9: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου μέσω αντιδράσεων διπολικής κυκλοπροσθήκης, από Makaritis et al. [130]. ....	24
Σχήμα 10: Σύνθεση διαμορφωτικά περιορισμένων φωσφινικών δομών στην P <sub>1</sub> θέση από (α) την Nasorouliou et al. [131] και (β) Matziari et al. [73]. ....	24
Σχήμα 11: Στερεοεκλεκτικός έλεγχος της P <sub>1</sub> θέσης σε ανάλογα Pro, από τους Yamagishi et al. [132]. ....	25
Σχήμα 12: Σύνθεση α,α'-δι-υποκατεστημένου παραγώγου στην P <sub>1</sub> ' θέση [81]. ....	25
Σχήμα 13: Σύνθεση παραγώγων 50 βασισμένη σε μετάθεση Ireland-Claisen [134]. ....	26
Σχήμα 14: Σύνθεση φωσφινικής ψευδοπρολίνης στην P <sub>1</sub> ' θέση από: (α) Georgiadis et al. [45] και (β) Yamagishi et al. [135]. ....	27
Σχήμα 15: Σύνθεση β-υποκατεστημένων δεύδροψευδοδιπεπτιδίων, από Kalyva et al. [136]. ....	27
Σχήμα 16: Σχηματισμός και αντιδράσεις ριζών και δομές εκκινητών. ....	28

Σχήμα 17: Μηχανισμός αλυσιδωτής αντίδρασης Giese.....	29
Σχήμα 18: Μηχανισμοί αλυσιδωτής αντίδρασης Giese με χρήση A) TBTH και B) R <sub>2</sub> HgX/NaBH <sub>4</sub> ως H-φορείς.....	31
Σχήμα 19: Αντιδράσεις Giese με χρήση EPHP ως H-φορέα.....	31
Σχήμα 20: Αντίδραση Giese με χρήση NaBH <sub>3</sub> CN ή <sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NBH <sub>3</sub> CN ως H-φορέα [145, 154].....	32
Σχήμα 21: Διαστερεοεκλεκτική προσθήκη Giese μέσω της ενδιάμεσης ρίζας 60 [156]..	32
Σχήμα 22: Παραδείγματα διαστερεοεκλεκτικών αντιδράσεων Giese υποβοηθούμενων από οξέα Lewis, από τις ερευνητικές ομάδες των Sibi [157] και Nagano [158].	33
Σχήμα 23: A) Παραδείγματα υποστρωμάτων με χειρόμορφες βοηθητικές ομάδες από Curran, Porter και Giese [159-161]. B) Διαστερεοεκλεκτική αντίδραση Giese από Sibi [162-163].....	33
Σχήμα 24: Παραδείγματα εναντιοεκλεκτικής ριζικής αλκυλίωσης με χρήση οξέων Lewis/χειρόμορφων δις(οξαζολινίων) από τους Sibi και Porter [164-166].....	34
Σχήμα 25: Επίδραση προσθέτων στην εναντιοεκλεκτική ριζική αλκυλίωση με χρήση οξέων Lewis/χειρόμορφων υποκαταστατών από τους Sibi και Murakata [167-168].....	34
Σχήμα 26: Διερεύνηση της επίδρασης ακυλο υποκαταστάτη στην εναντιοεκλεκτική αντίδραση Giese, από την ερευνητική ομάδα του Sibi [169-172].....	35
Σχήμα 27: Αποκαρβοξυλιωτική αντίδραση Giese από την ομάδα του MacMillan [173].	36
Σχήμα 28: Χρήση οξαλικών παραγώγων ως πηγή αλκυλο ριζών στη φωτοκαταλυτική αντίδραση Giese, από Overman, MacMillan και Gong [175-176].	37
Σχήμα 29: Εκλεκτική βιοσύζευξη πρωτεϊνών μέσω αποκαρβοξυλιωτικής αλκυλίωσης τύπου Giese από την ομάδα του MacMillan [178].	37
Σχήμα 30: Αποκαρβοξυλιωτική αντίδραση Giese από τους Baran [179] και Shang [180].	38
Σχήμα 31: Pd-Καταλυόμενη αντίδραση Giese από την ομάδα του Ryu [181].....	38
Σχήμα 32: Φωτοκαταλυτική αντίδραση Giese, από τους ElMarrouni et al. [182].....	38
Σχήμα 33: Χρήση Mn <sub>2</sub> (CO) <sub>10</sub> ως καταλύτη στην αντίδραση Giese [183].	38
Σχήμα 34: A: Χρήση αλάτων RBF <sub>3</sub> K ως πηγή αλκυλο ριζών στην αντίδραση Giese [184]. B,C: Εναντιοεκλεκτικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις Giese [185-186].....	39

Σχήμα 35: C-H ενεργοποίηση φουρανίων ως πηγή αλκυλο ριζών στην αντίδραση Giese, από Lee και Hong [189].	40
Σχήμα 36: C-H ενεργοποίηση τριφθομεθυλοσουλφοναμιδίων ως πηγή α-αμινο ριζών στην αντίδραση Giese, από την ομάδα του Rovis [190].	40
Σχήμα 37: Χρήση αμινών ως πηγή αλκυλο ριζών, από την ομάδα του Aggarwal [191].	40
Σχήμα 38: Χρήση αλκυλο-DHPs (21) ως πηγή αλκυλο ριζών, από Mellchione [192].	41
Σχήμα 39: Αλκυλίωση DHA και πεπτιδίων που περιέχουν DHA, από Crich et al. [196].	41
Σχήμα 40: Διαστερεοεκλεκτική αλκυλίωση τύπου Giese, από Beckwith et al. [198-199].	42
Σχήμα 41: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση α- και β-αμινοξέων, από Sibi et al. [203-204].	43
Σχήμα 42: Zn(Cu) στην αλκυλίωση παραγώγων DHA, από Suárez και Shin [205-206].	43
Σχήμα 43: Φωτοκαταλυτική αρυλίωση Giese παραγώγων DHA, από Jui [207] και παραγωγοποίηση διπεπτιδίου DHA, από Mancheño [208].	43
Σχήμα 44: Αλκυλίωση εννεαπεπτιδίου με α-αμινο ρίζες, από Jui [209].	44
Σχήμα 45: Μετα-τροποποίηση πρωτεϊνών με αντίδραση Giese, από τις ομάδες των Park και Davis [211-212].	45
Σχήμα 46: Τροποποίηση DNA για εφαρμογές σε DLEs με αντίδραση Giese, από τις ομάδες των Baran και Flanagan [213-214].	45
Σχήμα 47: Αντίδραση PPh <sub>3</sub> με διάφορα ακρυλικά οξέα [217-218].	47
Σχήμα 48: Παγίδευση βεταϊνών είτε με πρωτονίωση είτε με "Si <sup>+</sup> ", και εφαρμογή σε αντιδράσεις με αλδεΐδες [221-222].	47
Σχήμα 49: P(V)/P(III) ταυτομερείωση ενώσεων του τύπου R <sub>2</sub> P(O)H.	48
Σχήμα 50: Θερμοδυναμικός – κινητικός έλεγχος αντίδρασης P-Michael [224].	48
Σχήμα 51: Καταλυόμενη από βάση P-Michael του (EtO) <sub>2</sub> P(O)H στον ακρυλικό μεθυλεστέρα.	49
Σχήμα 52: Καταλυόμενη από Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> P-Michael του (PhO) <sub>2</sub> P(O)H σε ακρυλικούς εστέρες [230].	49

Σχήμα 53: Χρήση PS-BEMP (πάνω) και ιονικών υγρών (κάτω) στην αντίδραση <i>P</i> -Michael [231].	49
Σχήμα 54: Χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας στην αντίδραση <i>P</i> -Michael [233-234].	50
Σχήμα 55: Χρήση NHC·CO <sub>2</sub> καταλυτών για πραγματοποίηση αντιδράσεων <i>P</i> -Michael, από Hans et al. [235].	50
Σχήμα 56: Καταλυόμενη από φωσφίνες <i>P</i> -Michael προσθήκη, από Kim et al. [235].	51
Σχήμα 57: Μελέτη αντίδρασης μηλοναλδεΐδων τύπου 107 με (MeO) <sub>3</sub> P, από Dvořák et al. [238].	51
Σχήμα 58: Σχηματισμός P-C δεσμού με χρήση παραγώγων Baylis-Hillman [239-240].	52
Σχήμα 59: Χρήση BTSP στην αντίδραση <i>P</i> -Michael, από [239-240].	52
Σχήμα 60: Καταλυόμενη από VO(OTf) <sub>2</sub> αντίδραση <i>P</i> -Michael, από Chen et al. [242].	53
Σχήμα 61: Χρήση NHP-θειουρίας για αντιδράσεις <i>P</i> -Michael σε $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεΐδες/κετόνες και μαλεϊμίδια, από Kang et al. [243-244].	53
Σχήμα 62: Χρήση χειρόμορφων πυρηνόφιλων με ακρυλικά υποστρώματα από Haynes et al. [247].	54
Σχήμα 63: Χρήση χειρόμορφου φωσφίτη 125 σε <i>P</i> -Michael από Tedeschi & Enders [248].	54
Σχήμα 64: Χρήση αμιδίων χειρόμορφων $\beta$ -αμινοαλκοόλων [249] και οξαζολιδιονών τύπου Evans σε αντιδράσεις <i>P</i> -Michael [250].	54
Σχήμα 65: Οργανοκαταλυτική <i>P</i> -Michael σε $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεΐδες, από τις ερευνητικές ομάδες των Melchiorre, Córdova και Jørgensen [251-253].	55
Σχήμα 66: Οργανοκαταλυτική <i>P</i> -Michael <i>H</i> -φωσφινοξειδίων σε $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες, από Ye et al. [255].	55
Σχήμα 67: Χρήση διπυρηνικών καταλυτών τύπου Trost στην ασύμμετρη <i>P</i> -Michael φωσφινοξειδίων σε $\alpha,\beta$ -ακόρεστα καρβοξυλικά παράγωγα, από Wang et al. [256-257].	56
Σχήμα 68: Χρήση χειρόμορφων συμπλόκων rincer-Pd στην ασύμμετρη <i>P</i> -Michael <i>H</i> -φωσφινών σε καρβοξυλικά παράγωγα, από Duan et al. [258-259].	56
Σχήμα 69: Χρήση αλάτων Mg με χειρόμορφες διναφθόλες στην ασύμμετρη <i>P</i> -Michael σε $\alpha,\beta$ -ακόρεστους εστέρες, από Hatano et al. [260].	56

Σχήμα 70: Χρήση χειρόμορφων σιλυλαμιδίων Yb στην ασύμμετρη <i>P</i> -Michael σε χαλκόνες, από Xu et al. [261].	57
Σχήμα 71: Κύριες προσεγγίσεις για τη διαφοροποίηση των P και P' τμημάτων φωσφινικών πεπτιδίων.	59
Σχήμα 72: Γενικό σχήμα προτεινόμενης μεθοδολογίας.	61
Σχήμα 73: Σύνθεση των ενώσεων 3α-γ.	62
Σχήμα 74: Μηχανισμός αντίδρασης Giese (μονοπάτι α) και ανταγωνιστικής αντίδρασης αναγωγής (μονοπάτι β) με χρήση AIBN και TBTH.	71
Σχήμα 75: Ευρύτητα υποστρώματος αναφορικά με το αλογονίδιο.	74
Σχήμα 76: Αντίδραση με τα ιωδιδία τύπου «ριζικού ρολογιού» 6 και 9.	76
Σχήμα 77: Σύνθεση παραγώγων 11α-ζ μέσω αλλυλικής υποκατάστασης <sup>α,β</sup> .	78
Σχήμα 78: Σύνθεση παραγώγων 12α-ζ με χρήση της Μεθόδου A ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese.	78
Σχήμα 79: Σύνθεση ισοστερούς δεϋδροαλανίνης 17.	79
Σχήμα 80: Συνθετικές πορείες I και II προς τις δομικές μονάδες τύπου 20.	80
Σχήμα 81: Σύνθεση τριπεπτιδίου 22 με χρήση ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese.	81
Σχήμα 82: Γενικό σχήμα μεθοδολογίας που θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 6.	83
Σχήμα 83: Αδυναμία αντίδρασης <i>P</i> -Michael με α,β-υποκατεστημένα υποστρώματα από: (α) Georgiadis et al. [45] και (β) Franisal et al. [289].	85
Σχήμα 84: Βιβλιογραφικές αναφορές σύνθεσης φωσφινικών πεπτιδίων με α,β-δι-υποκατεστημένη P1' θέση από: (α) Liu et al. [250] και (β) Prishchenko et al. [290].	86
Σχήμα 85: Συνθεσεις φωσφινικών πεπτιδίων με β-υποκατεστημένη P1' θέση από: (α) Cristau et al. [291] και (β) Dorff et al. [292].	87
Σχήμα 86: <i>P</i> -Michael φωσφινών [293], φωσφινοξειδίων [294] και φωσφιδίων [295] σε α,β-δι-υποκατεστημένους ακρυλικούς εστέρες.	88
Σχήμα 87: AlMe <sub>3</sub> -προαγόμενη προσθήκη φωσφινών σε ακόρεστους εστέρες [229].	88
Σχήμα 88: Χρήση οργανοπυρπικών ενώσεων φωσφόρου σε αντιδράσεις σχηματισμού P-C από (α) Evans et al. [297] (β) Okamoto et al. [298] και (γ) Thottathil et al. [114].	89
Σχήμα 89: TMSOTf-καταλυόμενη <i>P</i> -Michael προσθήκη, από Mori et al. [302].	90

Σχήμα 90: Ενδιάμεσα της αντίδρασης <i>P</i> -Michael των 43 και 45α. ....	90
Σχήμα 91: Πιθανός σχηματισμός του ανενεργού σε <i>P</i> -Michael ενδιάμεσου 48. ....	92
Σχήμα 92: Έλεγχος της διαστεreoεκλεκτικότητας κατά την <i>P</i> -Michael αντίδραση του χειρόμορφου υποστρώματος 49 προς την ένωση 50. ....	97
Σχήμα 93: Αντίδραση του 43 με BSA προς τον φωσφονίτη 44. ....	99
Σχήμα 94: Αποτυχία σχηματισμού του φωσφονίτη 44 από το φωσφινικό οξύ 43 με χρήση BSTFA. ....	104
Σχήμα 95: Πιθανά μονοπάτια που να ερμηνεύουν τη διαφορετική συμπεριφορά της αντίδρασης <i>P</i> -Michael με $< 2.0$ equiv και $\geq 2.0$ equiv TMSOTf. ....	107
Σχήμα 96: Αντίδραση εστεροποίησης παρασκευής παραγώγου 56α. ....	112
Σχήμα 97: Ρετροσυνθετική προσέγγιση για $\alpha$ -μεθυλο $\beta$ - υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα 56β-η. ....	112
Σχήμα 98: Μηχανισμός αντίδρασης Horner–Wadsworth–Emmons. ....	113
Σχήμα 99: Σύνθεση ακρυλικών εστέρων 56β-η κατηγορίας I μέσω HWE. ....	113
Σχήμα 100: Σύνθεση των <i>E</i> -ισομερών των ενώσεων 56β και 56γ. ....	114
Σχήμα 101: Ρετροσύνθεση για $\alpha$ -αλκυλο $\beta$ -μεθυλο υποστρώματα 56θ και 56ι. ....	115
Σχήμα 102: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56θ. ....	115
Σχήμα 103: Ανεπιτυχείς προσπάθειες σύνθεσης παραγώγου 56ι. ....	116
Σχήμα 104: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56ι. ....	116
Σχήμα 105: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης παραγώγου 56κ. ....	117
Σχήμα 106: Ανεπιτυχείς προσπάθειες σύνθεσης παραγώγου 56κ. ....	117
Σχήμα 107: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56κ. ....	118
Σχήμα 108: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56λ. ....	118
Σχήμα 109: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης φωσφονικού ενδιάμεσου 72ξ. ....	119
Σχήμα 110: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56ξ. ....	119
Σχήμα 111: Σύνθεση $\alpha$ -υδροξυ εστέρων 77μ και 77ν. ....	120
Σχήμα 112: Σύνθεση μεζυλεστέρων 78μ και 78ν και προσπάθεια βρωμίωσης του μεζυλεστέρα 78ν. ....	121

Σχήμα 113: Σύνθεση βρωμιδίων 71μ και 71ν. ....	121
Σχήμα 114: Σύνθεση παραγώγου 56μ και προσπάθειες αντίδρασης Arbuzon του παραγώγου 72ν. ....	121
Σχήμα 115: Σύνθεση παραγώγου 56ν. ....	122
Σχήμα 116: Ρετροσυνθετική προσέγγιση για α-μεθυλο β,β'-δι-υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα 56ο-ρ. ....	123
Σχήμα 117: Σύνθεση εστέρων 56ο-ρ κατηγορίας III μέσω HWE. ....	123
Σχήμα 118: Σύνθεση παραγώγων 45γ και 56υ,φ. ....	124
Σχήμα 119: Σύνθεση παραγώγων 56τ, 56χ και 56ψ. ....	124
Σχήμα 120: Σύνθεση παραγώγων 56ω. ....	125
Σχήμα 121: Σύνθεση αμινοφωσφινικών παραγώγων 89α και 89β. ....	125
Σχήμα 122: Σύνθεση παραγώγων 91α-η. ....	127
Σχήμα 123: Πιθανή μηχανιστική ερμηνεία της παρατηρούμενης διαφοράς δραστικότητας των E- και Z-56β. ....	128
Σχήμα 124: Εξάρτηση της ταχύτητας μετατροπής από ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες. ....	130
Σχήμα 125: Σύνθεση παραγώγων 91α, 91θ-ξ. ....	131
Σχήμα 126: Πιθανή ερμηνεία της εξάρτησης της ταχύτητας από (A) το μέγεθος α-υποκαταστατών του 56, (B) την παρουσία αρωματικών α-υποκαταστατών. ....	132
Σχήμα 127: Σύνθεση παραγώγων 91ο-ρ. ....	133
Σχήμα 128: Πιθανή ερμηνεία για την ταχύτερη αντίδραση του Z-56ο έναντι του E-56ο. ....	134
Σχήμα 129: Σύνθεση παραγώγων 91σ-ω. ....	135
Σχήμα 130: Σύνθεση παραγώγων 91ψ και 91ω και παρακολούθηση της αντίδρασης με φασματοσκοπία <sup>31</sup> P-NMR. ....	137
Σχήμα 131: Σύνθεση παραγώγων 91αα-αε. ....	138
Σχήμα 132: Επίδραση του TMSOTf στη μετατροπή του 93 στον φωσφονίτη 94 ή 94'. ....	139
Σχήμα 133: Προτεινόμενος μηχανισμός. ....	139

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Φωσφινικά οξέα ως βιοϊσοστερή στη φαρμακευτική χημεία .....	1
Εικόνα 2: Παραδείγματα βιοδραστικών ενώσεων που περιλαμβάνουν στη δομή τους μια φωσφινική ομάδα.....	3
Εικόνα 3: Α) Υποθετική δομή <i>gem</i> -διόλης στην υψηλής ενέργειας μεταβατική κατάσταση της υδρόλυσης ενός πεπτιδικού δεσμού με βάση την κρυσταλλική δομή θερμολυσίνης-φωσφοναμιδικού αναστολέα (PDB: 4TMN); Β) Γενικές δομές των τριών τύπων οργανοφωσφορικών πεπτιδίων. Οι αλληλεπιδράσεις $S_n-P_n$ , $S_n'-P_n'$ ακολουθούν την ονοματολογία των Schechter & Berger [38]. .....	7
Εικόνα 4: Δομές των ACE αναστολέων 8α και 8β (Fosinoprilat) και του προφαρμάκου 8γ (Fosinopril). .....	8
Εικόνα 5: Δομές των εκλεκτικών αναστολέων RXP407 (ACE <i>N</i> -domain), RXPA380 (ACE <i>C</i> -domain) και 9γ (ACE <i>C</i> -domain, ECE).....	9
Εικόνα 6: Δομές των αναστολέων καρβοξυπεπτιδασών BX528 και EF6265 (hCPB), 10γ (hCPA), 10δ (ACE-2) 10ε και 10φ (GPC II).....	10
Εικόνα 7: Δομές των αναστολέων αμινοπεπτιδασών 11α-ζ.....	11
Εικόνα 8: Δομές των αναστολέων 12α (APN/NEP), 12β (APA) και 12γ (PPII). .....	12
Εικόνα 9: Δομές των αναστολέων 13α-δ των ERAP1, ERAP2 και IRAP. ....	13
Εικόνα 10: Δομές των αναστολέων 14α (TOP), 14β (NEP) και 14γ (ECE/ACE/NEP)....	13
Εικόνα 11: Δομές των αναστολέων των MMPs 15α-ε. ....	14
Εικόνα 12: Δομές αναστολέων 16α (STE24) και 16β (μεπρίνη-α, μεπρίνη-β, BMP-1)...	15
Εικόνα 13: Δομές αναστολέων 17α-γ της RDP. ....	16
Εικόνα 14: Δομές αναστολέων 18α (πεψίνη), 18β (ρενίνη), 18γ (BACE-1) και 18δ-ι (HIV-1 πρωτεάσης).....	16
Εικόνα 15: Σχηματική αναπαράσταση των συνθετικών προκλήσεων στα φωσφινικά πεπτίδια.....	18
Εικόνα 16: Συμπληρωματικότητα πολικότητας στις ριζικές αντιδράσεις προσθήκης. ....	29
Εικόνα 17: Δομή δεϋδροαλανίνης (DHA) και δεκτοδοτικό «captodative» φαινόμενο.....	41
Εικόνα 18: Δομές χειρόμορφων υποστρωμάτων 82-84.....	42



Εικόνα 19: Παρακολούθηση των αλληλεπιδράσεων του TBTH με το 3α με χρήση φασματοσκοπίας $^{31}\text{P}$ - και $^1\text{H}$ -NMR. ....	67
Εικόνα 20: $^1\text{H}$ NMR φάσμα του μίγματος 4νβ/4νβ' (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) και εύρεση του λόγου 4νβ/4νβ' από ολοκλήρωση των βινυλικών/αρωματικών πρωτονίων. Δείγμα: 20 mg, χρόνος καθυστέρησης: 15 s, 24 σαρώσεις.....	77
Εικόνα 21: Δομές αναστολέων των ενζύμων EZH2 (23 και 24) και PLD1 (25 και 26). ...	84
Εικόνα 22: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων <i>P</i> -Michael μεταξύ του 44 και υποστρωμάτων τύπου 45. (Α) σύγκριση των 45α και 45γ, απουσία οξέος Lewis σε rt. (Β) σύγκριση διαφορετικών ποσοτήτων $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ στην αντίδραση του 45γ σε rt. (Γ) επίδραση θερμοκρασίας με χρήση του 45γ και 0.2 eqivn $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ . (Δ) επίδραση οξέος Lewis με χρήση του 45γ σε rt. ....	96
Εικόνα 23: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων <i>P</i> -Michael των 44+45α, 3.0 eqivn TMSOTf και διαφορετικούς χρόνους αναμονής πριν την προσθήκη του BSA. ....	98
Εικόνα 24: Μεταβολή των χημικών μετατοπίσεων $^{31}\text{P}$ -NMR των 43, 51 και 44 με την προσθήκη TMSOTf. ....	100
Εικόνα 25: Αποπροάσπιση των σημάτων NH και $\text{CH}_3$ της ένωσης 52 στο φάσμα $^1\text{H}$ -NMR έναντι της χρησιμοποιούμενης ποσότητας TMSOTf. ....	101
Εικόνα 26: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων <i>P</i> -Michael των 43+45α, 2.0 eqivn BSA και διαφορετικές ποσότητες TMSOTf. ....	102
Εικόνα 27: Παρακολούθηση με φασματοσκοπία $^{31}\text{P}$ -NMR της κινητικής αντίδρασης <i>P</i> -Michael του 44 προς το Z-46α με χρήση 3.0 eqivn TMSOTf και 2.0 eqivn BSA. ....	104
Εικόνα 28: Παρακολούθηση με φασματοσκοπία $^{31}\text{P}$ -NMR της μετατροπής συστατικών της αντίδρασης <i>P</i> -Michael του 44 προς το Z-46α με χρήση 2.0 eqivn BSA και (Α) 0.5 eqivn TMSOTf και (Β) 1.5 eqivn TMSOTf.....	105
Εικόνα 29: Αποπροάσπιση του ατόμου P των ενώσεων Z-46α, E-46α και 53α στο φάσμα $^{31}\text{P}$ -NMR έναντι της χρησιμοποιούμενης ποσότητας TMSOTf. ....	106
Εικόνα 30: Γενική δομή των $\alpha,\beta$ -ακόρεστων υποστρωμάτων τύπου 56. ....	108
Εικόνα 31: Δομές $\alpha$ -μεθυλο $\beta$ -μονο-υποκατεστημένων υποστρωμάτων 56α-η. ....	108
Εικόνα 32: Δομές $\alpha$ -υποκατεστημένων $\beta$ -μεθυλο ακρυλικών υποστρωμάτων 56α, 56θ-ξ. ....	109

Εικόνα 33: Δομές $\alpha$ -μεθυλο $\beta$ -δι-υποκατεστημένων ακρυλικών υποστρωμάτων 54ο-ρ. .....	110
Εικόνα 34: Δομές άλλων ακρυλικών υποστρωμάτων 45γ και 56σ-ω. ....	111
Εικόνα 35: Κινητική παρακολούθηση των ανιδράσεων <i>P</i> -Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστικότητας (Α) του μεθυλεστέρα 45α και αιθυλεστέρα 56α, (Β) των 56α-δ. (Γ) των <i>E</i> και <i>Z</i> -ισομερών του 56β. (Δ) των ενώσεων με $R^2$ : αρωματικό υποκαταστάτη (56δ-η). ....	127
Εικόνα 36: $^{31}\text{P}$ -NMR προφίλ των ενδιάμεσων 90β και των τελικών προϊόντων 91β με χρήση είτε του <i>Z</i> -56β είτε του <i>E</i> -56β. ....	130
Εικόνα 37: Κινητική παρακολούθηση των ανιδράσεων <i>P</i> -Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστικότητας (Α) των 56α και 56θ-ι, (Β) των 56κ-ν. ....	131
Εικόνα 38: Κινητική παρακολούθηση των ανιδράσεων <i>P</i> -Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστικότητας (Α) των 56α,π,ρ, (Β) των 56δ και <i>E</i> - και <i>Z</i> -56ο. ....	133
Εικόνα 39: Κινητική παρακολούθηση των ανιδράσεων <i>P</i> -Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστικότητας (Α) των γγκλικών παραγώγων 45γ, 56α και 56σ, (Β) των αμιδίων 56υ και 56φ. (Γ) των 56α με το κυκλικό παράγωγο 56χ, (Δ) των αλλυλεστέρων 56ψ και 56ω. ....	135

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Διερεύνηση αντίδρασης Giese στα 3α-γ με χρήση Et <sub>3</sub> B ως εκκινητή. <sup>α</sup> .....	63
Πίνακας 2: Διερεύνηση αντίδρασης Giese του 3α με άλλους εκκινητές ή H-δότες. <sup>α</sup> .....	69
Πίνακας 3: Διερεύνηση αντίδρασης Giese στα 3α,β με χρήση AIBN ως εκκινητή. <sup>α</sup> .....	70
Πίνακας 4: Σύγκριση μεθόδων ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese A-Γ. ....	73
Πίνακας 5: Σύγκριση μεθόδων ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese A-Γ κατά τη σύνθεση των υποστρωμάτων τύπου 4. <sup>α,β</sup> .....	75
Πίνακας 6: Διερεύνηση οξέων Lewis στην P-Michael αντίδραση μεταξύ των 43 και 45α σε σιλυλιωτικές συνθήκες. <sup>α</sup> .....	91
Πίνακας 7: Διερεύνηση της P-Michael αντίδρασης μεταξύ των 43 και 45α,β σε σιλυλιωτικές συνθήκες με χρήση MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> . <sup>α</sup> .....	93
Πίνακας 8: Διερεύνηση της P-Michael αντίδρασης μεταξύ των 43 και 45α,β σε σιλυλιωτικές συνθήκες με χρήση TMSOTf και <sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf. <sup>α</sup> .....	94
Πίνακας 9: Διερεύνηση αντίδρασης βρωμίωσης των α-υδροξυ εστέρων 77μ και 77ν .	120

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

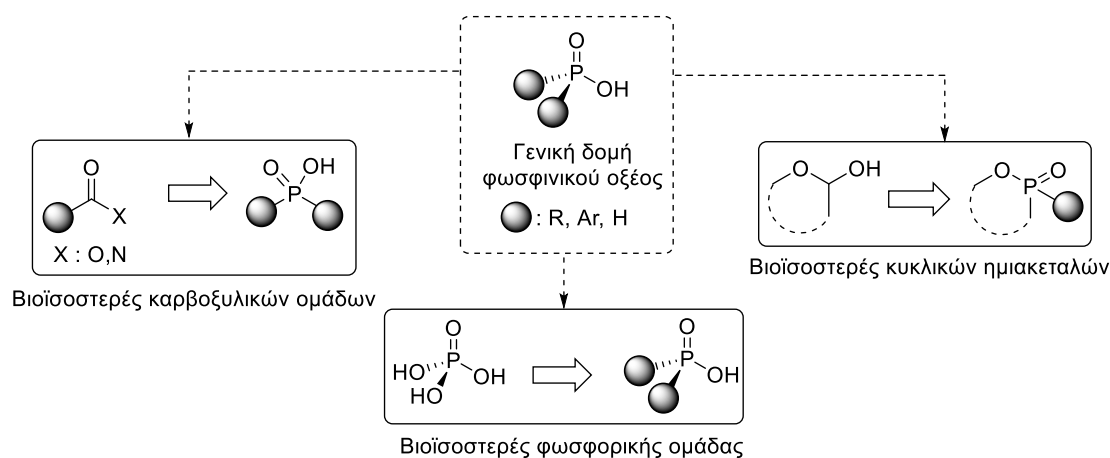
Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο Απριλίου 2014-Μαΐου 2020 υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή **κ. Δ. Γεωργιάδη**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΦΩΣΦΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

### 1.1 Φωσφινικά οξέα και παράγωγα ως βιοϊσοστερή

Τα **φωσφινικά οξέα** αποτελούν μια σημαντική κατηγορία οργανοφωσφορικών βιοδραστικών ενώσεων λόγω του βιοϊσοστερικού τους χαρακτήρα. Στις επιστήμες υγείας, τα **βιοϊσοστερή** είναι υποκαταστάτες ή λειτουργικές ομάδες που προκαλούν παρόμοια βιολογική δράση. Έτσι, ένα βιοϊσοστερές μπορεί να έχει διαφορετικό σχήμα ή φυσικοχημικές ιδιότητες από την αρχική ομάδα ή υποκαταστάτη [1]. Ο **βιοϊσοστερισμός** είναι μια χρήσιμη στρατηγική για την αντιμετώπιση μιας σειράς προβλημάτων που συχνά ανακύπτουν κατά την ανάπτυξη ενός φαρμάκου, όπως η βελτίωση της ισχύος ή/και εκλεκτικότητας, η ρύθμιση των φυσικών ιδιοτήτων ( $pK_a$ , διαλυτότητα) και της μεταβολικής σταθερότητας, και ο χειρισμός θεμάτων που σχετίζονται με την απόκτηση ή διατήρηση της πνευματικής ιδιοκτησίας σε βιομηχανικό επίπεδο.



Εικόνα 1: Φωσφινικά οξέα ως βιοϊσοστερή στη φαρμακευτική χημεία

Συνοπτικά, τα φωσφινικά οξέα έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί ως βιοϊσοστερή: α) της φωσφορικής ομάδας, η οποία συναντάται σε πληθώρα βιομορίων, και β) καρβοξυλικών οξέων και παραγώγων τους, όπως π.χ. οι αμιδικοί δεσμοί (Εικόνα 1) [2]. Στην τελευταία περίπτωση ανήκει και μια σημαντική κατηγορία βιοδραστικών ενώσεων που ονομάζονται **φωσφινικά πεπτίδια** και θα συζητηθεί αναλυτικότερα παρακάτω [3]. Τέλος, περιορισμένη χρήση φωσφινικών ως βιοϊσοστερή έχουν βρει οι φωσφινολακτόνες, που μπορεί να θεωρηθούν ότι

μιμούνται τις κυκλικές ημιακετάλες που συναντώνται σε παράγωγα σακχάρων (Εικόνα 1) [4].

Ως βιοϊσοστερή φωσφορικών ομάδων, τα φωσφινικά και τα φωσφονικά οξέα αποτελούν τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες επιλογές [5]. Λόγω της τετραεδρικής δομής τους, η φωσφινική ομάδα έχει παρεμφερές σχήμα με τη φωσφορική, περιέχει όμως δύο δεσμούς P-C (ή ένα δεσμό P-C και έναν P-H) αντί δύο δεσμών P-O. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη την εγγενή χημική και ενζυμική σταθερότητα των δεσμών P-C σε σχέση με τους δεσμούς P-O και P-N, τα φωσφινικά οξέα χρησιμοποιούνται συχνά όταν η υδρόλυση απαγορεύει τη χρήση φωσφορικών παραγώγων [6]. Η τιμή  $pK_a$  των φωσφινικών οξέων είναι 1-2 μονάδες υψηλότερη σε σχέση με τα φωσφορικά παράγωγα ( $pK_a \sim 2.12$  για την 1<sup>η</sup> διάσταση του  $H_3PO_4$ ). Επιπλέον, τα φωσφινικά οξέα έχουν τιμές  $pK_a \sim 1-3$  μονάδες χαμηλότερη σε σχέση με τα καρβοξυλικά οξέα, των οποίων επίσης αποτελούν βιοϊσοστερή. Όπως και τα καρβοξυλικά οξέα, τα φωσφινικά είναι μονοβασικά οξέα, διαφέρουν όμως στη γεωμετρία αλλά και στην πολικότητα. Έτσι, τα φωσφινικά οξέα χαρακτηρίζονται από μικρότερους συντελεστές κατανομής ( $\log P$ ) και συχνά αναφέρεται ότι βρίσκονται υπό την ανιονική τους μορφή στους ζωντανούς οργανισμούς.

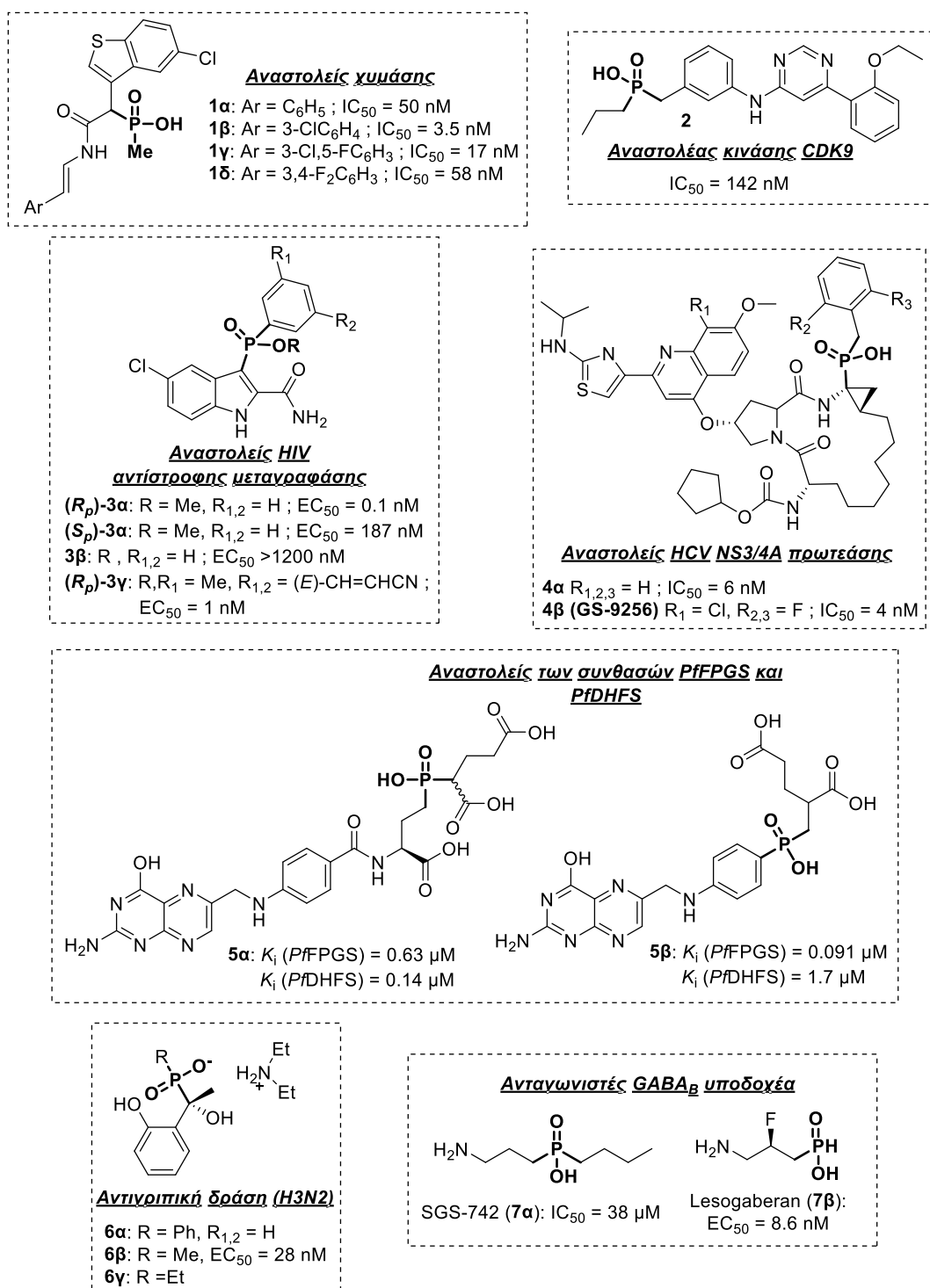
## 1.2 Φωσφινικά οξέα και βιοδραστικότητα

Παράγωγα φωσφινικών οξέων έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε πλήθος φαρμακευτικών στόχων [2, 7]. Στη συνέχεια αναφέρονται ορισμένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα βιολογικής δράσης φωσφινικών οξέων.

### 1.2.1 Αντιφλεγμονώδης δράση

Ο σημαντικότερος παράγοντας που οδηγεί στην επιδείνωση φλεγμονωδών παθήσεων είναι η διατάραξη της συνολικής πρωτεολυτικής δραστηριότητας. Μια ομάδα σερινοπρωτεασών που εκκρίνεται κατά τη φλεγμονή και αποτελεί σημαντικό φαρμακευτικό στόχο είναι οι χυμάσες, ένζυμα που αναστέλλουν την καταστροφή του εξωκυττάρου πλέγματος (matrix) και την αναδόμηση των ιστών. Μεταξύ των ποικίλων αναστολέων χυμασών που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, το 2007 ο Greco και οι συνεργάτες του πρότειναν μια σειρά από φωσφινικά παράγωγα (**1α-δ**, Εικόνα 2) ως αναστολείς χυμασών για τη θεραπεία φλεγμονωδών πνευμονοπαθειών, όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) [8]. Αν και η ένωση **1β** είχε την υψηλότερη ανασταλτική

ισχύ, η ένωση **1γ** εμφάνισε υψηλή βιοδιαθεσιμότητα ( $F = 39\%$ ) σε επίμυες και ανπλεγμονώδη δράση *in vivo*. Βελτίωση της εκλεκτικότητας έναντι χυμασών άλλων θηλαστικών παρατηρήθηκε με το διφθοροπαραγώγο **1δ** [9].



**Εικόνα 2:** Παραδείγματα βιοδραστικών ενώσεων που περιλαμβάνουν στη δομή τους μια φωσφινική ομάδα

### 1.2.2 Αντι-HIV δράση

Η φαρμακευτική εταιρία Idenix παρουσίασε μια σειρά φωσφινικών, μη νουκλεοζιδικών αναστολέων της HIV αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) [10]. Ο μεθυλεστέρας **3α** παρουσιάζει υψηλή ανασταλτική δράση έναντι της HIV-RT όταν η στερεοχημεία στο άτομο P είναι R ενώ η μετατροπή του στο αντίστοιχο οξύ **3β** οδηγεί σε δραματική πτώση της δραστηριότητας (Εικόνα 2). Η ένωση (**RP**)-**3β** έφτασε έως τη φάση κλινικών δοκιμών IIb ενώ παράλληλα αναπτύχθηκε το βελτιωμένο παράγωγο Fosdevirine (**(RP)**-**3γ**) που είναι επίσης ισχυρός αναστολέας της HIV-RT και η περαιτέρω ανάπτυξή του συνεχίστηκε από τις εταιρίες GSK και ViiV Healthcare [11]. Το Fosdevirine εμφάνισε εξαιρετική αντι-ϊική δράση *in vitro* έναντι του HIV-RT αλλά και μεταλλάξεων αυτού και ταυτόχρονα οδήγησε σε μείωση των επιπέδων RNA του HIV και αύξηση των λεμφοκυττάρων [12]. Όμως, παρά το εξαιρετικό φαρμακοκινητικό προφίλ της [12], το 2011 οι κλινικές δοκιμές διακόπηκαν στη φάση IIb από τον FDA λόγω αυξημένου ποσοστού περιστατικών επιληψίας [13]. Τέλος, σε μια διαφορετική προσέγγιση προς την αντι-HIV θεραπεία, ο Nemeth και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια σειρά αναστολέων της εξαρτώμενης από κυκλίνη κινάσης CDK9 [14]. Από τη μελέτη εντοπίστηκε ο φωσφινικός αναστολέας **2** ο οποίος εμφάνισε υψηλή ανασταλτική ισχύ αλλά και εκλεκτικότητα για το ένζυμο CDK9 (Εικόνα 2).

### 1.2.3 Αντι-HCV δράση

Το 2011 δημοσιεύτηκε από τη φαρμακευτική εταιρία Gilead Sciences η ανάπτυξη του φωσφινικού μακροκυκλικού αναστολέα **4α** της σερινοπρωτεάσης NS3 του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), ενός ενζύμου απαραίτητου για την ανίχνευση του ιού αλλά και για την ανοσοδιαφυγή αυτού (Εικόνα 2) [15]. Η δομή του αναστολέα βασίστηκε στο αντίστοιχο καρβοξυλικό παράγωγο Ciluprevir, το οποίο δεν πέρασε τη φάση κλινικών δοκιμών Ib λόγω τοξικότητας, όμως αποτέλεσε τη βάση για παράγωγα που σήμερα είναι εγκεκριμένα για τη θεραπεία του HCV (π.χ. Simeprevir). Περαιτέρω βελτιστοποίηση οδήγησε στο παράγωγο **4b** (GS-9256) [16] το οποίο επέδειξε αντίστοιχη ανασταλτική ισχύ και βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα ( $F = 21\%$ ), επιτρέποντας την εισαγωγή του σε κλινικές δοκιμές όπου αποδείχθηκε αποτελεσματικό και ως συστατικό συνδυαστικής θεραπείας αλλά και ως μονοθεραπεία έναντι του HCV (γονότυπος 1) [17].



#### 1.2.4 Δράση κατά της ελονοσίας

Η ερευνητική ομάδα του J.K. Coward έχει αναπτύξει μια σειρά φωσφινικών αναστολέων των συνθασών του διυδροπτεροϊκού (DHFS) και φολυλοπολυ-γ-γλουταμικού (FPGS) του μικροοργανισμού *Plasmodium falciparum*, δύο ενζύμων που δεν εκφράζονται στον άνθρωπο και συνεπώς αποτελούν φαρμακευτικό στόχο (ενώσεις **5α,β** Εικόνα 2) [18]. Τα φωσφινικά παράγωγα, δρώντας ως μιμητές της μεταβατικής κατάστασης της ενζυμικής αντίδρασης, αναστέλλουν ισχυρά τις *PfFPGS* και *PfDHFS*, όμως η ανασταλτική τους δράση σε καλλιέργειες ήταν μειωμένη λόγω της πολικής δομής τους που μειώνει τη διαπερατότητά τους από τις κυτταρικές μεμβράνες [19].

#### 1.2.5 Αντιγριπική δράση

Το 2013, οι Khorshin και Pozdeen έδειξαν ότι α,γ-διυδροξυ φωσφινικοί εστέρες **6α-γ** εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι του ιού της γρίπης H3N2 (Εικόνα 2) [20]. Αν και μόνο το παράγωγο **6β** εμφάνισε αντιγριπική δράση *in vitro*, *in vivo* όλες οι ενώσεις επέδειξαν σημαντική δράση, συγκρίσιμη της ριμανταδίνης, γεγονός που αποδίδεται σε πιθανούς μεταβολίτες των ενώσεων **6α-γ**.

#### 1.2.6 Δράση κατά νευρολογικών διαταραχών

Το 1987, ο Kerr και οι συνεργάτες του συνέθεσαν το rhaclufen, το φωσφονικό ανάλογο του baclofen που είχε εισαχθεί στην αγορά 25 χρόνια νωρίτερα. Το baclofen αποτελεί έναν αγωνιστή του υποδοχέα B του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA<sub>B</sub>) και χορηγείται σήμερα ως μυοχαλαρωτικό [21]. Το 1995, η φαρμακευτική εταιρία Ciba-Geigy (νυν Novartis) δημοσίευσε την ανάπτυξη φωσφινικών αναλόγων του rhaclufen με στόχο τη βελτίωση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού η οποία περιόριζε τη χορήγηση του rhaclufen δια στόματος [22-23]. Πράγματι, παράγωγα όπως το **7α** αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί GABA<sub>B</sub> ανταγωνιστές, ενισχύοντας σε πειραματόζωα την ικανότητα μάθησης και μνήμης (Εικόνα 2). Μετά τις αρχικές αυτές μελέτες, έχει αναφερθεί μια πληθώρα φωσφινικών παραγώγων με στόχο τη βελτίωση του φαρμακοκινητικού προφίλ τους αλλά και της εκλεκτικότητάς τους μεταξύ των GABA υποδοχέων A, B και C [24-25]. Είναι χαρακτηριστικό ότι η άδεια χρήσης της ένωσης **7α** πέρασε στην εταιρία Saegis (νυν Lundbeck) για τη θεραπεία ήπιων γνωσιακών βλαβών και συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer. Η ένωση **7α** με τη

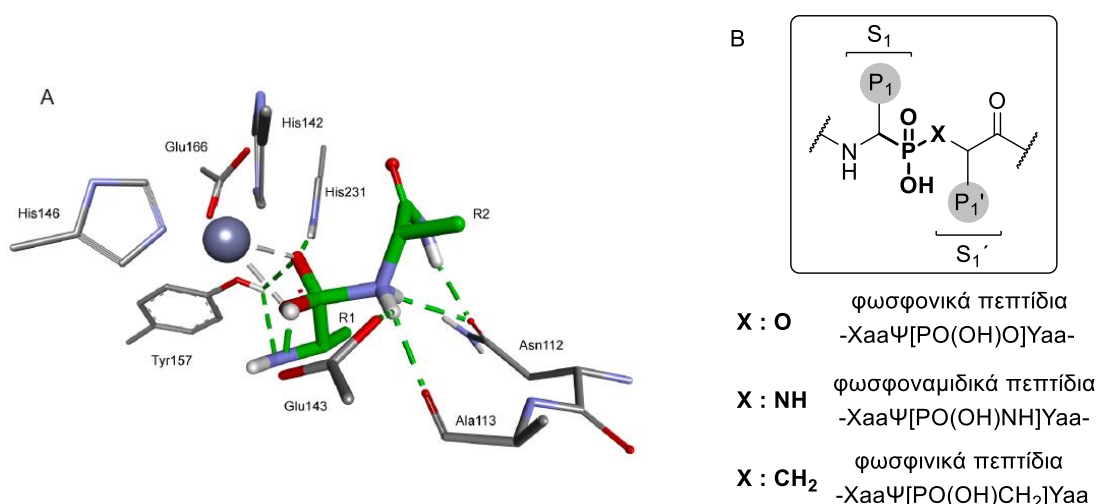
νέα κωδική ονομασία SGS-742 βρίσκεται σήμερα στη φάση κλινικών δοκιμών II. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επαναστόχευση (repurposing) των GABA<sub>B</sub> ανταγωνιστών από την εταιρία AstraZeneca για τη θεραπεία του συνδρόμου γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD) [26]. Αυτές οι προσπάθειες οδήγησαν στον φωσφινικό GABA<sub>B</sub> ανταγωνιστή Lesogaberan (**7β**) ο οποίος βρίσκεται στη φάση κλινικών δοκιμών IIb για τη θεραπεία του GERD και δεν παρουσιάζει περενέργειες σχετιζόμενες με το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ένα μεγάλο εύρος δόσεων (Εικόνα 2) [27].

### 1.3 Φωσφινικά πεπτίδια: Δομή, ιδιότητες και εφαρμογές

Μια ειδική κατηγορία βιοδραστικών ενώσεων φωσφινικού τύπου αποτελούν τα **φωσφινικά ψευδοπεπτίδια** ή **φωσφινικά πεπτίδια** [3, 28-29]. Η ανασταλτική τους δράση βασίζεται σε μια θεμελιώδη αρχή της ενζυμολογίας που αφορά στη μείωση της ενέργειας ενεργοποίησης μιας ενζυμικά καταλυόμενης αντίδρασης μέσω της ανάπτυξης ισχυρών αλληλεπιδράσεων ενζύμου-υποστρώματος στη μεταβατική κατάσταση (TS) της αντίδρασης [30-31]. Έτσι, ψευδοπεπτιδικά ανάλογα τα οποία προσαρμόζονται με βέλτιστο τρόπο στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου αναμένεται να επιτρέπουν βελτιστοποιημένη ισχύ πρόσδεσης, παρόμοια με αυτή των φυσικών υποστρωμάτων στην υψηλής ενέργειας μεταβατική κατάσταση της ενζυμικής αντίδρασης. Η περίπτωση των φωσφονικών, φωσφοναμιδικών και φωσφινικών ενώσεων αποτελεί ένα εξαιρετικό παράδειγμα ισοστερικής και ισοηλεκτρονικής ομοιότητας με τα *gem*-διολικά ενδιάμεσα που προκύπτουν κατά την υδρόλυση ενός εσωτερικού αμιδικού δεσμού (Εικόνα 3) [6]. Έτσι, ενώσεις που περιλαμβάνουν τις παραπάνω ομάδες μπορούν να δράσουν ως αποτελεσματικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεασών Zn και πρωτεασών ασπαρτικού (ή γλουταμικού) οξέος [28]. Για την πρώτη κατηγορία πρωτεασών, η ανασταλτική ισχύς αυξάνεται επιπλέον λόγω της συμπλεκτικής ικανότητας της φωσφορικής ομάδας με το ιόν Zn<sup>2+</sup>.

Ιστορικά, αρχικά αναπτύχθηκαν ισχυροί φωσφονικοί και φωσφοναμιδικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεασών Zn, οι οποίοι αποτέλεσαν εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία για μηχανιστικές και δομικές μελέτες με χρήση των ενζύμων θερμολυσίνη και καρβοξυπεπτιδάση A [32]. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι η αντικατάσταση της ομάδας NH από CH<sub>2</sub> έχει αμελητέα επίδραση στην ανασταλτική ισχύ. Υπολογιστικές μελέτες επιβεβαίωσαν το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζοντας ότι η

απώλεια της αλληλεπίδρασης NH-ενεργού κέντρου πηγαίνοντας από φωσφοναμιδικούς σε φωσφινικούς αναστολείς ανισταθμίζεται από τη διαφορά στην ενέργεια επιδιάλυψης των δύο ομάδων [33]. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε αργότερα και πειραματικά [34]. Τα επόμενα χρόνια, η χρήση των φωσφοναμιδικών αναστολέων περιορίστηκε λόγω της υδρολυτικής αστάθειας του δεσμού P-N. Από την άλλη, τα φωσφινικά παράγωγα, αν και σταθερότερα, δεν οδηγούν σε ισχυρούς αναστολείς για ενδοπρωτεάσες ενώ για την καρβοξυπεπτιδάση A έχει αναφερθεί φωσφονικός αναστολέας με  $K_i = 56 \text{ fM}$ , ένας από τους ισχυρότερους ενζυμικούς αναστολείς που έχει αναφερθεί ποτέ [35-37].



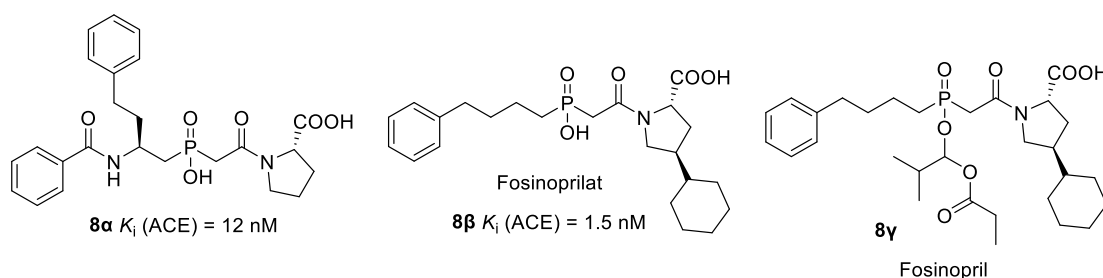
**Εικόνα 3: A) Υποθετική δομή *gem*-διόλης στην υψηλής ενέργειας μεταβατική κατάσταση της υδρόλυσης ενός πεπτιδικού δεσμού με βάση την κρυσταλλική δομή θερμολυσίνης-φωσφοναμιδικού αναστολέα (PDB: 4TMN); B) Γενικές δομές των τριών τύπων οργανοφωσφορικών πεπτιδίων. Οι αλληλεπιδράσεις  $S_n$ - $P_n$ ,  $S_n$ '- $P_n$ ' ακολουθούν την ονοματολογία των Schecter & Berger [38].**

Ορισμένα παραδείγματα φωσφινικών ενζυμικών αναστολέων περιγράφονται παρακάτω:

### 1.3.1 Αναστολείς καρβοξυπεπτιδασών

Ίσως το πιο επιτυχημένο παράδειγμα αναστολέα φωσφινικού τύπου που έχει βρει ευρεία φαρμακευτική χρήση είναι το fosinopril (**8γ**), ένας ισχυρός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) που εισήχθη στην αγορά το 1991 από την εταιρία Bristol-Myers-Squibb με την εμπορική ονομασία Monopril (Εικόνα 4) [39]. Το ACE είναι μια Zn-εξαρτώμενη διπεπτιδυλο καρβοξυπεπτιδάση που αποτελεί πρωτεύοντα ρυθμιστικό παράγοντα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης καθώς καταλύει το σχηματισμό του αγγειοσυσταλτικού πεπτιδίου

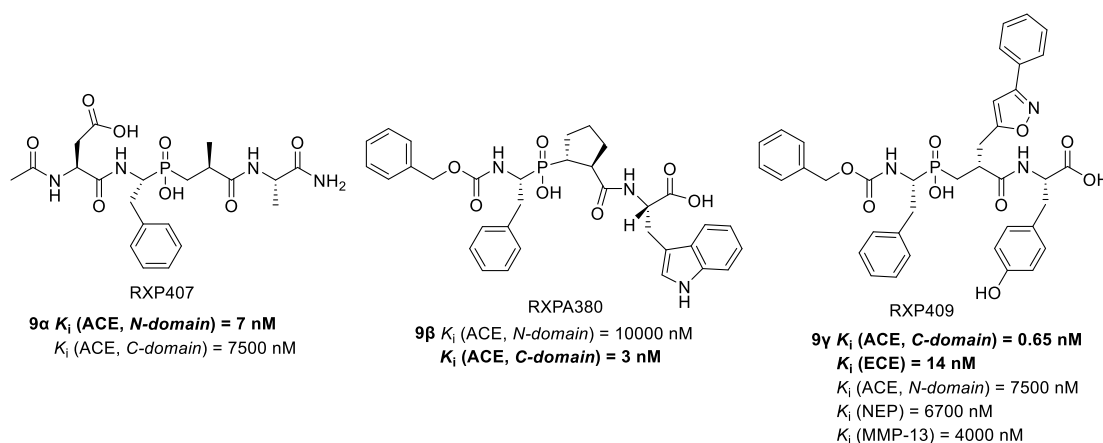
αγγειοτενσίνη II και παράλληλα αποικοδομεί την αγγειοδιασταλτική βραδυκίνη. Λόγω αυτής της δράσης, το ACE αποτελεί κύριο φαρμακευτικό στόχο για τη θεραπεία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων [40]. Αν και το fosinopril δεν περιέχει τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά ενός φωσφινικού πεπτιδίου, η ένωση-οδηγός που αποτέλεσε τη βάση για την ανακάλυψή του ήταν το ψευδοτριπεπτιδικό παράγωγο **8α**. Αφαίρεση του βενζαμιδίου και εισαγωγή ενός κυκλοεξανικού υποκαταστάτη στην προλίνη οδήγησαν στο φαρμακοκινητικά βελτιωμένο fosinoprilat (**8β**), ενώ εστεροποίηση του φωσφινικού οξέος αύξησε τη λιποφιλικότητα βελτώνοντας τη δια στόματος βιοδιαθεσιμότητα [41]. Το προφάρμακο fosinopril διασπάται ταχύτατα σε fosinoprilat στο πλάσμα, το ήπαρ και το έντερο, αποβάλλεται με χρόνο ημιζωής ~12 h μέσω της νεφρικής αλλά και της ηπατικής οδού, γεγονός πολύ σημαντικό για ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια [42].



**Εικόνα 4: Δομές των ACE αναστολέων 8α και 8β (Fosinoprilat) και του προφαρμάκου 8γ (Fosinopril).**

Παρά την αποτελεσματικότητα των αναστολέων του ACE, η χρήση τους σχετίζεται με παρενέργειες (αγγειοοίδημα, επίμονος βήχας) οι οποίες αργότερα συνδέθηκαν με τη διαφορετική δραστικότητα των δύο ομολόγων ενεργών κέντρων που περιέχονται στο ACE [43]. Για την αποσαφήνιση του ρόλου των 2 ενεργών κέντρων του ACE, απαιτήθηκε η ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων οδηγώντας στους αναστολείς RXP407 (**9α**) και RXPA380 (**9β**), δύο φωσφινικά πεπτιδία που αποτελούν έως σήμερα τους εκλεκτικότερους αναστολείς του *N*- και *C*-ενεργού κέντρου του ACE, αντίστοιχα (Εικόνα 5) [44-45]. Κρυσταλλογραφικές μελέτες ανέδειξαν ως παράγοντα εκλεκτικότητας του RXP407 το Asp της P<sub>2</sub> θέσης που αλληλεπιδρά με ένα κατάλοιπο Arg στο *N*-ενεργό κέντρο (Glu στο *C*-ενεργό κέντρο) και του RXPA380 την υδρόφοβη Trp της P<sub>2</sub>' θέσης [46-47]. Μελέτες με χρήση των RXP407 και RXPA380 επιβεβαίωσαν το ρόλο του *C*-ενεργού κέντρου του ACE ως βασικού ρυθμιστή της αρτηριακής πίεσης λόγω της αποτελεσματικότερης αποικοδόμησης της αγγειοτενσίνης II σε σχέση με το *N*-

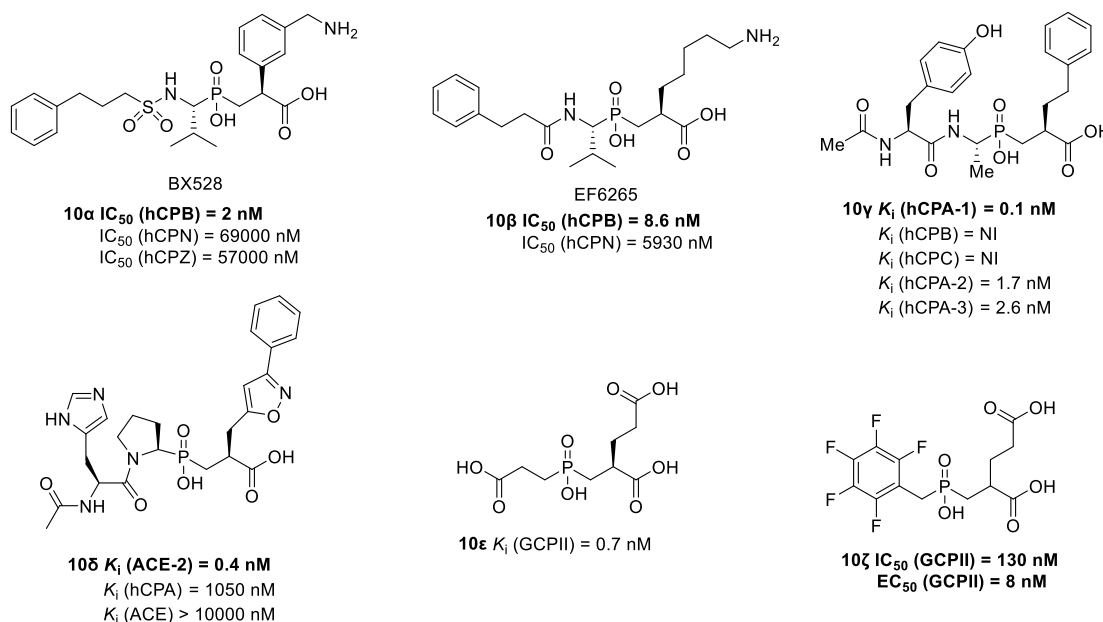
ενεργό κέντρο που έχει υψηλότερη συγγένεια για άλλα υποστρώματα, όπως η βραδυκίνη και το αιμορρυθμιστικό πεπτιδίο AcSDKP [48]. Περαιτέρω μελέτες οδήγησαν στην ένωση **9γ**, ενός ACE C-εκλεκτικού αναστολέα ο οποίος παράλληλα αναστέλλει εκλεκτικά το μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης (ECE), μια ενδοπεπτιδάση που καταλύει το σχηματισμό της αγγειοσυσταλτικής ενδοθηλίνης I (Εικόνα 5) [49]. Κλειδί για την εκλεκτικότητα του **9γ** έναντι άλλων ενδοπεπτιδασών (NEP, MMP-13) αποτελεί η ασυνήθιστη στερεοχημεία της θέσης P1', όπως διαπιστώθηκε από κρυσταλλογραφικές μελέτες [50].



**Εικόνα 5: Δομές των εκλεκτικών αναστολέων RXP407 (ACE N-domain), RXPA380 (ACE C-domain) και 9γ (ACE C-domain, ECE).**

Ισχυροί και εκλεκτικοί φωσφινικοί αναστολείς έχουν επίσης αναφερθεί για την Zn-καρβοξυπεπτιδάση B (CPB) ή TAF1a, ενός ενζύμου που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, αναστέλλει την ινωδόλυση και θεωρείται σημαντικός φαρμακευτικός στόχος για παθήσεις σχετιζόμενες με θρόμβωση [51]. Οι ενώσεις BX528 (**10α**) και EF6265 (**10β**) αναστέλλουν εκλεκτικά την CPB έναντι της CPN και προκαλούν την ενίσχυση της ενδογενούς και εξωγενούς θρομβόλυσης σε μια σειρά μοντέλων πειραματόζων (Εικόνα 6) [52-54]. Για την ένωση BX528, η υψηλή εκλεκτικότητα έναντι των ανθρωπίνων καρβοξυπεπτιδασών CPN και CPZ αποτέλεσε κίνητρο για εκτενείς κρυσταλλογραφικές μελέτες [55]. Πολύ πρόσφατα, αναφέρθηκαν εκλεκτικοί αναστολείς της ανθρώπινης CPA, ενός ενζύμου που έχει συσχεπιστεί με το σύνδρομο Duane και την επιληψία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ένωση **10γ** η οποία εμφανίζει αυξημένη εκλεκτικότητα έναντι των CPB και CPC και μέτρια εκλεκτικότητα έναντι 3 μελών της οικογένειας των CPA πεπτιδασών (Εικόνα 6) [56]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η περίπτωση του αναστολέα **10δ** της καρβοξυπεπτιδάσης ACE2, μιας πεπτιδάσης ομόλογης του ACE η οποία συμμετέχει στη συνολική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αποικοδομώντας την

αγγειοτενσίνη II και, επιπλέον, αποτελεί σημείο εισόδου κορονοϊών στα κύτταρα, όπως του COVID-19 που πρόσφατα προκάλεσε τη παγκόσμια κινητοποίηση για την αποφυγή πανδημίας (Εικόνα 6) [57]. Η ένωση **10δ** είναι εκλεκτική έναντι της CPA, ενώ δεν αναστέλλει την ομόλογη πεπτιδάση ACE. Τέλος, έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές μελέτες προς την ανάπτυξη φωσφινικών αναστολέων της γλουτάμυλο καρβοξυπεπτιδάσης II (GPCII), ενός ενζύμου που αποτελεί φαρμακευτικό στόχο λόγω της συμμετοχής του σε πλήθος παθήσεων που σχετίζονται με τη διατάραξη των επιπέδων γλουταμινικού οξέος στο πλάσμα, όπως ο νευροπαθής πόνος, η διαβητική νευροπάθεια, η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση και η σχιζοφρένεια, αλλά και λόγω της υπερέκφρασής του στον καρκίνο του προστάτη (γνωστό και ως PSMA ανιγόνο) [58-59]. Το 1994, η Guilford Pharmaceuticals (νυν Eisai) ξεκίνησε ένα πρόγραμμα ανάπτυξης αναστολέων της GPCII που οδήγησε στον ισχυρό αναστολέα **10ε** αλλά και σε ανάλογα με βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα, όπως η ένωση **10ζ** (Εικόνα 6) [60-61].

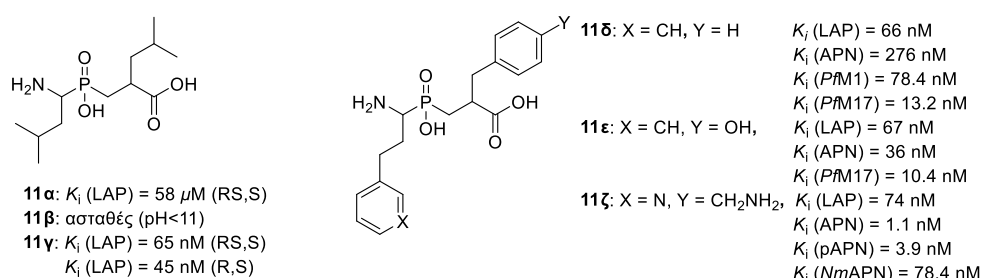


**Εικόνα 6: Δομές των αναστολέων καρβοξυπεπτιδασών BX528 και EF6265 (hCPB), 10γ (hCPA), 10δ (ACE-2) 10ε και 10ζ (GPCII).**

### 1.3.2 Αναστολείς αμινοπεπτιδασών

Η πρώτη χρήση φωσφινικών πεπτιδίων ως αναστολέων αμινοπεπτιδασών αναφέρθηκε από τον Bartlett και τους συνεργάτες του κατά τη διάρκεια των κλασικών μελετών τους στο πεδίο των οργανοφωσφορικών αναστολέων [62]. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας την αμινοπεπτιδάση της λευκίνης (LAP), μια διπυρηνική κυτοσολική αμινοπεπτιδάση που έχει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό

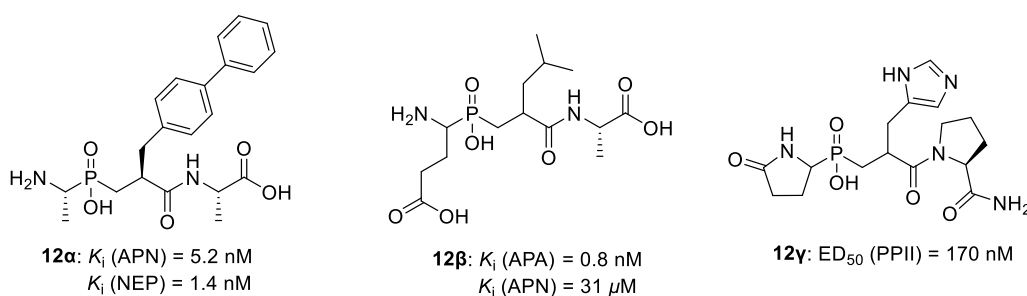
πρωτεϊνών και βιοδραστικών πεπτιδίων, οι ερευνητές θεμελίωσαν την ανωτερότητα των φωσφονικών πεπτιδίων (**11α**) έναντι των ασταθών φωσφοναμιδικών (**11β**) και των αντίστοιχων φωσφονικών (**11γ**) που εμφανίζουν 3 τάξεις μεγέθους χαμηλότερη συγγένεια, κυρίως λόγω μη ευνοϊκών εντροπικών επιδράσεων κατά την πρόσδεσή τους και O-O ηλεκτροστατικών απώσεων με το καρβονύλιο της Ala113 (Εικόνα 7) [63]. Σε μεταγενέστερη εργασία, αναπτύχθηκαν οι ενώσεις **11δ** και **11ε** που επέδειξαν ανάλογη ισχύ έναντι της LAP, ενώ αποδείχθηκαν και εξαιρετικά αποτελεσματικοί αναστολείς της APN, ενός ενζύμου που σχετίζεται με πλήθος φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων και τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί ως πρωτεύων στόχος για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου, καθώς υπερεκφράζεται σε σχεδόν όλους τους κακοήθεις όγκους [63-64]. Επίσης, η ένωση **11δ** βρέθηκε να αναστέλλει ισχυρά τις M1 και M17 αμινοπεπτιδάσες *P. falcicarum* που αποτελούν στόχο για την αντιμετώπιση της ελονοσίας [65]. Πρόσφατα, εντοπίστηκε η ένωση **11ζ**, έπειτα από κατάλληλες τροποποιήσεις της δομής **11δ**, που αποτελεί ισχυρό αναστολέα των APN ανθρώπου και χοίρου και επιδεικνύει εκλεκτικότητα έναντι των LAP και NmAPN (Εικόνα 7) [66]. Η ένωση **11ζ** μείωσε τη μόλυνση από ελονοσία κατά 92% *in vivo* σε κατάλληλο μοντέλο μυών [65], ενώ οι πρόσφατες κρυσταλλικές δομές της με τις PAM1 και PAM17 αναμένεται να βοηθήσουν την ανακάλυψη νέων αντιπαρασιτικών φαρμάκων [67-68].



**Εικόνα 7: Δομές των αναστολέων αμινοπεπτιδασών 11α-ζ.**

Η APN συμμετέχει στον καταβολισμό των οπιοειδών πεπτιδίων Met- και Leu-εγκεφαλίνη που απελευθερώνονται στη ροή του αίματος από τα επινεφρίδια και δρουν ως φυσικά αναλγητικά [69]. Παρόμοια δράση έχει και η νεπριλυσίνη ή εγκεφαλίναση (NEP), μια πολυλειτουργική ενδοπεπτιδάση. Έτσι, η ερευνητική ομάδα του B.P. Roques ανέπτυξε μικτούς αναστολείς των δύο ενζύμων, όπως το παράγωγο **12α** που εμφάνισε την ισχυρότερη μικτή αναστολή *in vitro* (Εικόνα 8) [70]. Επίσης, επειδή η υψηλή πολικότητα αυτών των ενώσεων περιορίζει σημαντικά την *in vivo* δράση τους, η ίδια ερευνητική ομάδα διερεύνησε τη χρήση

φωσφινικών εστέρων ως προφάρμακα [71]. Φωσφινικά ψευδοτριπεπτιδία έχουν αποτελέσει ισχυρούς αναστολείς και της αμινοπεπτιδάσης (APA), ενός ενζύμου που εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αποικοδομώντας την αγγειοτενσίνη II στον εγκέφαλο. Το φωσφινικό τριπεπτιδίο **12β** (Εικόνα 8) αποτελεί ισχυρό αναστολέα της APA και εκλεκτικό έναντι άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως τα APN, NEP και ACE (Εικόνα 8) [72]. Σε μια ακόμα περίπτωση φωσφινικού ψευδοτριπεπτιδικού αναστολέα, η ένωση **12γ** ανέστειλε ισχυρά την πυρογλουταμική αμινοπεπτιδάση II (PPII), η οποία υδρολύει με υψηλή εξειδίκευση την ορμόνη απελευθέρωσης της θυροτροπίνης (TRH) στον εγκέφαλο (Εικόνα 8) [73].

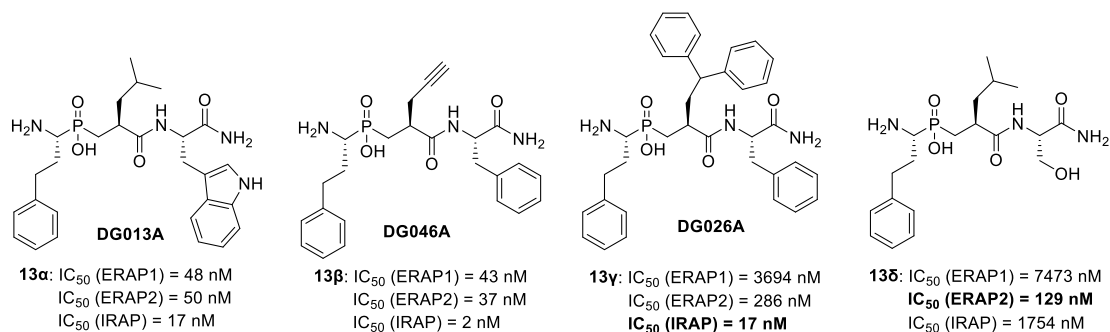


**Εικόνα 8: Δομές των αναστολέων 12α (APN/NEP), 12β (APA) και 12γ (PPII).**

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Καθηγητή κ. Δ. Γεωργιάδη εισήγαγε μια σειρά ισχυρών αναστολέων τριών αμινοπεπτιδασών Zn (ERAP1, ERAP2 και IRAP) που εμπλέκονται στη διαδικασία της ανιγονοπαρουσίασης καθορίζοντας το μήκος και την αλληλουχία των ώριμων ανιγονικών επιτόπων και αποτελούν πιθανούς φαρμακευτικούς στόχους για φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες [74]. Η ένωση **13α (DG013A)** αποτελεί τον πρώτο ισχυρό αναστολέα των 3 αμινοπεπτιδασών που αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία και έναν από τους πιο ισχυρούς έως σήμερα (Εικόνα 9) [75]. Η ένωση αυτή προκάλεσε αύξηση της ανιγονοπαρουσίασης σε καρκινικά κύτταρα αυξάνοντας τις αποκρίσεις των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, ενώ η κρυσταλλική του δομή με την ERAP2 ήταν θεμελιώδης για περαιτέρω μελέτες σχεδιασμού νέων αναστολέων. Πράγματι, σε ακόλουθες μελέτες, εντοπίστηκε η ένωση **13β (DG046)** η οποία αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς για την IRAP που έχει αναφερθεί ποτέ και οι ενώσεις **13γ (DG026)** και **13δ** που εμφανίζουν σημαντική εκλεκτικότητα για τις IRAP και ERAP2, αντίστοιχα (Εικόνα 9) [76]. Οι πρόσφατες κρυσταλλικές δομές της ERAP1 με το **DG046** και της IRAP με το **DG026** αναμένεται να συμβάλουν



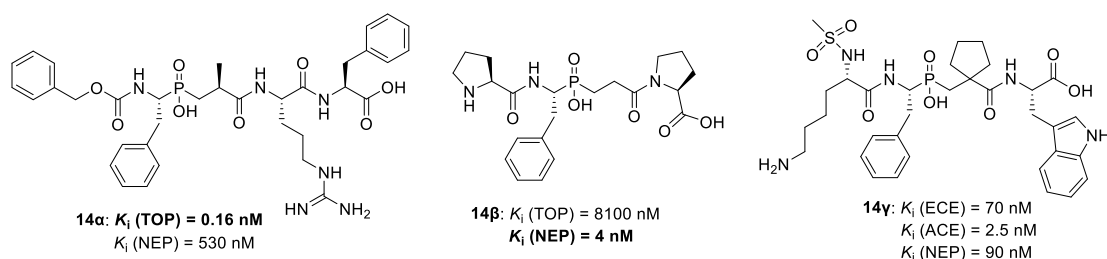
στην πλήρη κατανόηση των σχέσεων δομής-δραστικότητας και το σχεδιασμό βελτιωμένων αναλόγων [77-78].



Εικόνα 9: Δομές των αναστολέων 13α-δ των ERAP1, ERAP2 και IRAP.

### 1.3.3 Αναστολείς ενδοπεπτιδασών

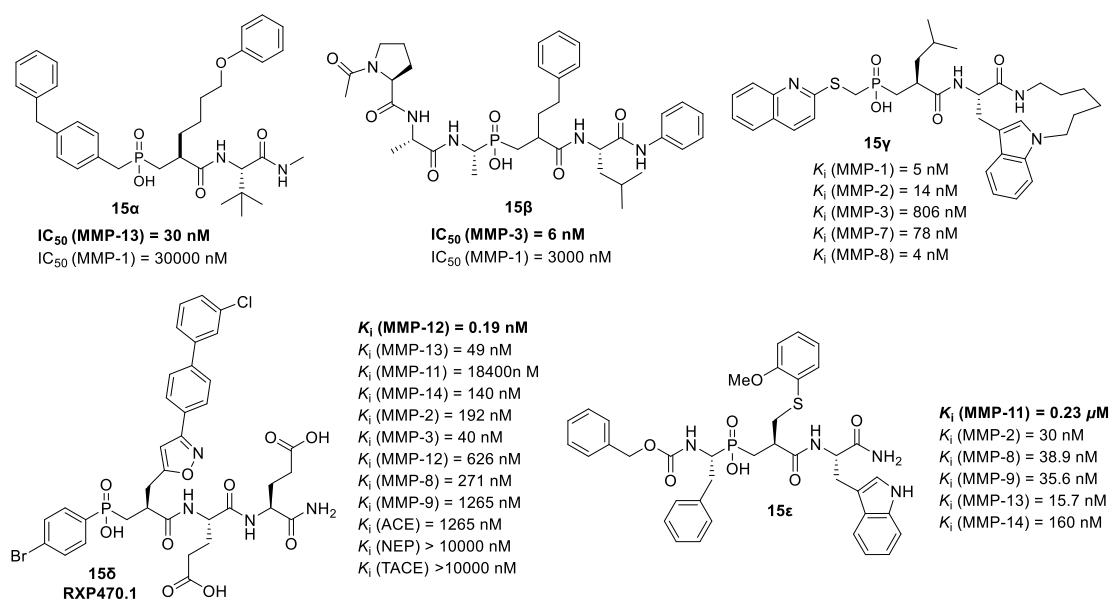
Η ανακάλυψη ισχυρών και εκλεκτικών αναστολέων των ομολόγων ενδοπεπτιδασών NEP (EC: 3.4.24.15) και TOP (EC: 3.4.24.16) που είναι υπεύθυνες για την αποικοδόμηση πλήθους βιοδραστικών πεπτιδίων, όπως η βραδυκίνη και η νευροτενίνη, αποτέλεσε την πρώτη, εντυπωσιακή εφαρμογή της σύνθεσης φωσφινικών πεπτιδίων σε στερεά φάση. Οι ενώσεις **14α** και **14β** ανακαλύφθηκαν με χρήση συνδυασμικής χημείας και οι συντελεστές εκλεκτικότητας που επιτεύχθηκαν ήταν 3 τάξεις μεγέθους (Εικόνα 10) [79-80]. Επίσης, στα πλαίσια ερευνητικού προγράμματος της εταιρίας Schering-Plough για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων, ανακαλύφθηκε ο τριπλός αναστολέας **14γ** των ενδοπεπτιδασών NEP και ECE και της καρβοξυπεπτιδάσης ACE (Εικόνα 10) [81].



Εικόνα 10: Δομές των αναστολέων 14α (TOP), 14β (NEP) και 14γ (ECE/ACE/NEP).

Ιδιαίτερα ευρεία είναι και η χρήση των φωσφινικών πεπτιδίων στην ανάπτυξη αναστολέων των ματριξινών (MMPs), μιας οικογένειας ενδοπεπτιδασών που εμπλέκονται σε παθήσεις σχετιζόμενες με την αποικοδόμηση συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας [82]. Είναι χαρακτηριστικό το ενδιαφέρον φαρμακευτικών εταιριών για την ανάπτυξη αναστολέων αυτής της κατηγορίας, όπως της Merck με την ένωση **15α** που αναστέλλει εκλεκτικά την MMP-3 (στρομελυσίνη 1) έναντι της

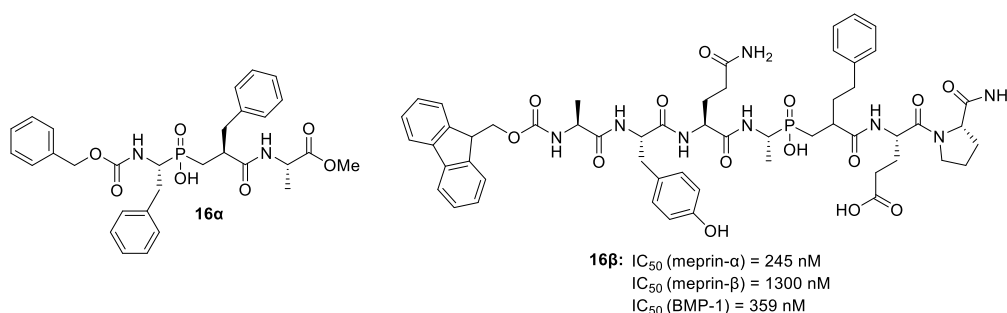
MMP-1 (κολλαγόνωση 1) [83], της Syntex (νυν Roche) με τον ισχυρό αναστολέα **15β** [84] και της Pfizer με την ένωση **15γ** που αναστέλλει εκλεκτικά την MMP-13 έναντι των MMP-1,3 (κολλαγόνωση 3) (Εικόνα 11) [85-86]. Όμως, η γενικευμένη αποτυχία των αναστολέων των MMPs σε κλινικές δοκιμές λόγω της πολύπλοκης βιολογίας αυτών των ενζύμων, ανάγκασε την ερευνητική κοινότητα να αναζητήσει αναστολείς με υψηλή εκλεκτικότητα [87]. Στα πλαίσια αυτά, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας σε συνεργασία με το ερευνητικό ινστιτούτο CEA (Saclay, Γαλλία) παρουσίασε τον αναστολέα **RXP470.1 (15δ)**, ο οποίος στοχεύει εκλεκτικά την MMP-12 (ελασάση μακροφάγων) έναντι όλων των MMPs και άλλων ενδοπεπτιδασών (Εικόνα 11) [88]. Ακόλουθες κρυσταλλογραφικές μελέτες, καθώς και θερμοχημικές μελέτες αποκάλυψαν ότι ο συγκεκριμένος αναστολέας σχηματίζει πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με το ενεργό κέντρο της MMP-12, χάρη στη μακρά P1' πλευρική αλυσίδα που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της S1' κοιλότητας [89]. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι ο RXP470.1 μπορεί να διεγείρει την ανοσολογική απόκριση σε μία ποικιλία ιογενών λοιμώξεων μέσω ενός νέου μηχανισμού δράσης [90]. Μια ακόμα ενδιαφέρουσα περίπτωση εκλεκτικού αναστολέα αποτελεί η ένωση **15ε** η οποία παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα για την MMP-11 (Εικόνα 11) [91].



**Εικόνα 11: Δομές των αναστολέων των MMPs 15α-ε.**

Δύο ακόμα ενδιαφέροντα παραδείγματα φωσφινικών αναστολέων ενδοπεπτιδασών εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία το 2018. Έτσι, η ομάδα της Y. S. Tsantrizos ανακάλυψε ότι η ένωση **16α** ήταν ο αποτελεσματικότερος πεπτιδομιμητής στη συσσώρευση της αντι-μεταστατικής προλαμίνης A σε 3

διαφορετικές σειρές καρκινικών κυτάρων (Εικόνα 12) [92]. Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται στην αναστολή της μεταλλοπρωτεάσης STE24 (ZPMSTE24) που καταβολίζει την προλαμίνη Α σε λαμίνη Α, η οποία συμβάλλει στη μετάσταση καρκινικών όγκων. Σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι ένας φωσφινικός αναστολέας (**16β**, Εικόνα 12) ήταν ο μόνος που ανέστειλε αποτελεσματικά όλες τις αστασίνες (μεπρίνη-α, μεπρίνη-β και BMP-1), γεγονός που τον καθιστά εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για τη μελέτη της συνολικής επίδρασης των αστασινών σε μοντέλα ίνωσης και καρκίνου [93].

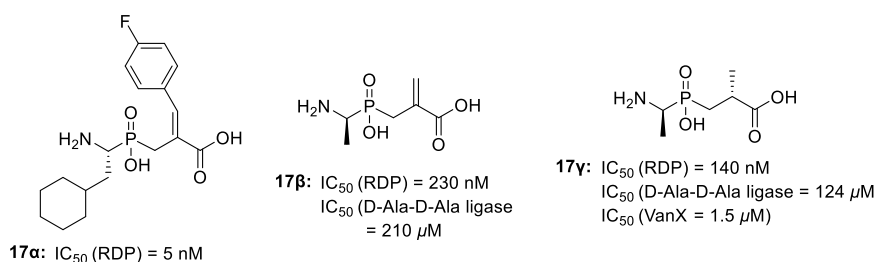


Εικόνα 12: Δομές αναστολέων **16α** (STE24) και **16β** (μεπρίνη-α, μεπρίνη-β, BMP-1).

### 1.3.4 Αναστολείς διπεπτιδασών

Το 2003, ο Khan και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια σειρά αμινοφωσφινικών ψευδοδιπεπτιδικών παραγώγων ως αναστολείς της νεφρικής διπεπτιδάσης (RDP) [94], ενός Zn-υδρολυτικού ενζύμου που δείχνει προτίμηση σε διπεπτίδια με D-, L- ή δεϋδρο αμινοξέα στην P1' θέση τους. Αποτελεί πιθανό βιοδείκτη πρώιμων σταδίων καρκίνου του παχέος εντέρου καθώς υπερεκφράζεται είτε σε καλοήθεις ή σε κακοήθεις όγκους [95]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ένωση **17α** που αναστέλλει την RDP με  $IC_{50} = 5$  nM (Εικόνα 13). Πρέπει να σημειωθεί ότι 15 χρόνια νωρίτερα, ερευνητές από την εταιρία Merck είχαν αναγνωρίσει τη δυνατότητα δεϋδρο φωσφινικών διπεπτιδίων να αναστέλλουν την RDP, η οποία υδρολύει επίσης και τα αντιβιοτικά τύπου καρβαπενέμης [96]. Ενώσεις όπως η **17β** αναστέλλουν ισχυρά την RDP αλλά και τη D-Ala-D-Ala λιγάση, ενός ενζύμου απαραίτητου για τη σύνθεση των βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων, με στόχο την ενίσχυση της αντιβιοτικής δράσης των καρβαπενεμών [97]. Ένας ακόμα αναστολέας από τις μελέτες της Merck είναι ο **17γ** (Εικόνα 13), ο οποίος αργότερα χρησιμοποιήθηκε για την αναστολή της VanX, μιας Zn-διπεπτιδάσης που έχει

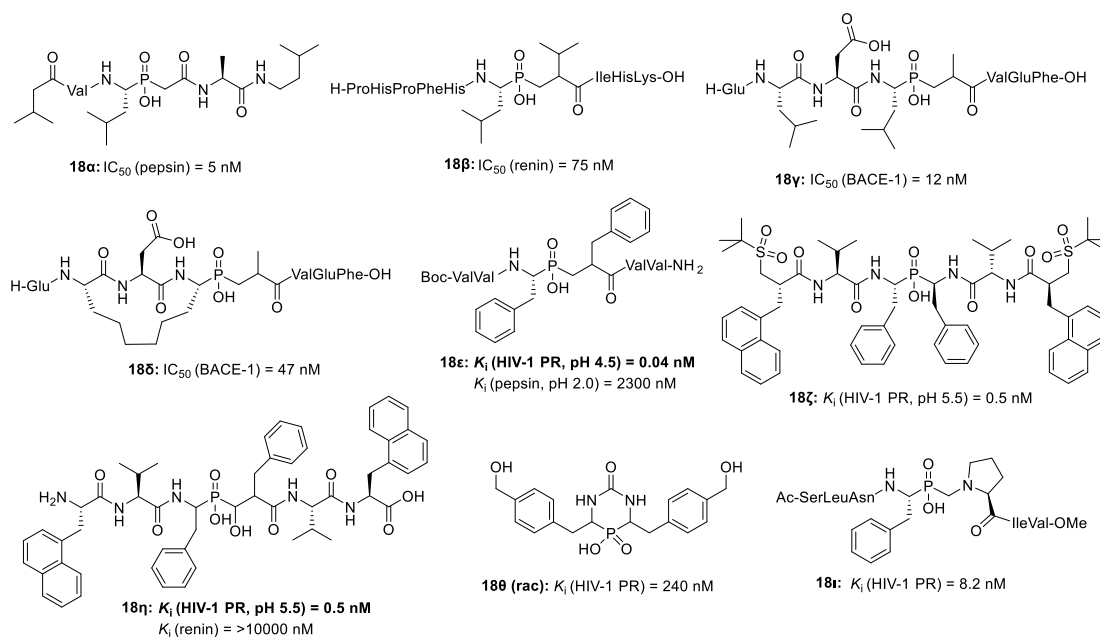
υψηλή συγγένεια με το διπεπτιδίο D-Ala-D-Ala και υδρολύει το αντιβιοτικό βανκομυκίνη [98].



Εικόνα 13: Δομές αναστολέων 17α-γ της RDP.

### 1.3.5 Αναστολείς πρωτεασών ασπαρτικού οξέος

Το 1984, ο Bartlett διαπίστωσε για πρώτη φορά την ικανότητα των φωσφινικών πεπτιδίων να αναστέλλουν πρωτεάσες ασπαρτικού οξέος χρησιμοποιώντας την πεψίνη, ένα από τα τρία κύρια πεπτικά ένζυμα μαζί με τις σερινοπρωτεάσες θρυψίνη και χυμοθρυψίνη [99].



Εικόνα 14: Δομές αναστολέων 18α (πεψίνη), 18β (ρενίνη), 18γ (BACE-1) και 18δ-ι (HIV-1 πρωτεάσης).

Ο αναστολέας **18α**, ένα φωσφινικό ανάλογο του πεπτιδικού αναστολέα της πεψίνης πεπστατίνη, ανέστειλε την πεψίνη με  $K_i = 3$  nM (Εικόνα 14) [100] και αποτέλεσε το έναυσμα μελετών από την εταιρία Ciba-Geigy (νυν Novartis) για την ανακάλυψη αναστολέων της ρενίνης, ενός ενζύμου με κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της υπέρτασης που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της αγγειοτενσίνης I [101].

Οι φωσφινικοί αναστολείς της ρενίνης βασίστηκαν στο θραύσμα 5-14 του αγγειοτενσινογόνου, με το παράγωγο **18β** να εμφανίζει  $IC_{50} = 75$  nM (Εικόνα 14) [102].

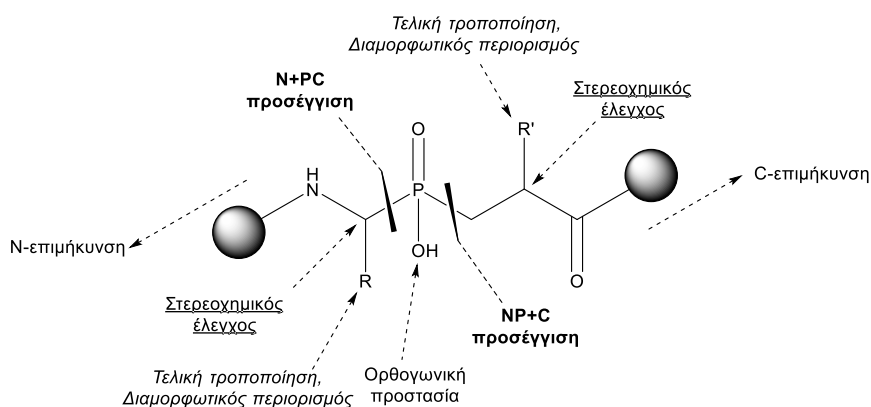
Το ένζυμο β-σεκρετάση (BACE-1) είναι μια πρωτεάση ασπαρτικού οξέος υπεύθυνη για την υδρόλυση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) που προκαλεί τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου και αποτελεί φαρμακευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer [103]. Η ερευνητική ομάδα του Kessler σε συνεργασία με τη φαρμακευτική εταιρία Boehringer-Ingelheim ανέπτυξε φωσφινικούς αναστολείς της BACE-1 της τάξης των nM, όπως το πεπτίδιο **18γ** και το κυκλικό, βιοσταθερότερο ανάλογο του **18δ** (Εικόνα 14) [104-105]. Τέλος, σημαντικές είναι οι προσπάθειες εύρεσης αναστολέων της HIV πρωτεάσης, ενός δημοφιλή αντι-HIV στόχου [106]. Χαρακτηριστικά παραδείγματα (Εικόνα 14) αποτελούν το φωσφινικό πεπτίδιο **18ε**, το οποίο εμφανίζει εκλεκτικότητα για την HIV-1 PR έναντι της πεψίνης [107], το C2-συμμετρικό πεπτίδιο **18ζ** [108], το  $\alpha$ -υδροξυ πεπτίδιο **18η** [109] και το κυκλικό συμμετρικό παράγωγο ουρίας **18θ** [110] που αναπτύχθηκαν από τη φαρμακευτική εταιρία Hoechst (νυν Sanofi-Aventis), και το ανάλογο «εκρηγνυόμενης» μεταβατικής κατάστασης **18ι**, το οποίο αποτέλεσε τον πρώτο αναστολέα αυτής της κατηγορίας και ανακαλύφθηκε από την ερευνητική ομάδα του Janda [111].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΦΩΣΦΙΝΙΚΩΝ ΨΕΥΔΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ

#### 2.1 Εισαγωγή

Από συνθετικής άποψης, τα φωσφινικά πεπτίδια είναι δομές με υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας που αυξάνει με την παρουσία επιπρόσθετων λειτουργικών ομάδων στις πλευρικές τους αλυσίδες. Η σύνθεση των μορίων αυτών αποτελεί ερευνητικό πεδίο έντονης δραστηριότητας εδώ και σχεδόν 35 χρόνια, όπως έχει περιγραφεί αναλυτικά σε πρόσφατα άρθρα ανασκόπησης [3, 29, 74, 112].



Εικόνα 15: Σχηματική αναπαράσταση των συνθετικών προκλήσεων στα φωσφινικά πεπτίδια.

Στην Εικόνα 15 συνοψίζονται οι κύριες προκλήσεις που εμφανίζει η σύνθεση ενός φωσφινικού πεπτιδικού κορμού. Σύμφωνα με μια προτεινόμενη κατηγοριοποίηση [3, 74], η συναρμολόγηση του σκελετού των ψευδοπεπτιδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις:

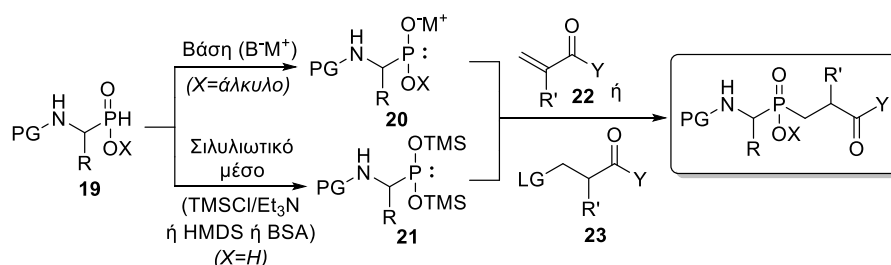
- την **NP+C** μεθοδολογία, που περιλαμβάνει τη σύνθεση της βασικής ψευδοπεπτιδικής μονάδας, εφαρμόζοντας αντιδράσεις προσθήκης αμινοφωσφορικών ενώσεων σε κατάλληλα C-υποστρώματα, και
- την **N+PC** μεθοδολογία (λιγότερο συνηθισμένη), που περιλαμβάνει την ενσωμάτωση αμινοτελικών τμημάτων μέσω σχηματισμού δεσμού P-C σε φωσφοπρωπιονικά παράγωγα.

Αυτές οι δύο συμπληρωματικές στρατηγικές προσφέρουν ευελιξία, όσον αφορά τις ανάγκες διαφοροποίησης σε μελέτες ανάπτυξης βιοδραστικών ενώσεων, δεδομένου ότι η στρατηγική NP+C διευκολύνει τη διαφοροποίηση της P1' θέσης

ενώ η στρατηγική N+PC είναι καταλληλότερη για την ταχεία διαφοροποίηση της P1 θέσης. Εκτός από αυτήν τη θεώρηση, η επιλογή της στρατηγικής εξαρτάται συχνά από τις ειδικές απαιτήσεις που σχετίζονται με τη φύση των R και R' (Εικόνα 15). Στη συζήτηση που θα ακολουθήσει θα περιγραφούν συνοπτικά οι δύο συνθετικές προσεγγίσεις, ενώ ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί σε θέματα σχετικά με μεθόδους διαφοροποίησης τελικού σταδίου και μεθόδους σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων που υπόκεινται σε διαμορφωτικούς περιορισμούς, δύο θέματα που αφορούν και το αντικείμενο της παρούσας διατριβής.

## 2.2 Η NP+C προσέγγιση

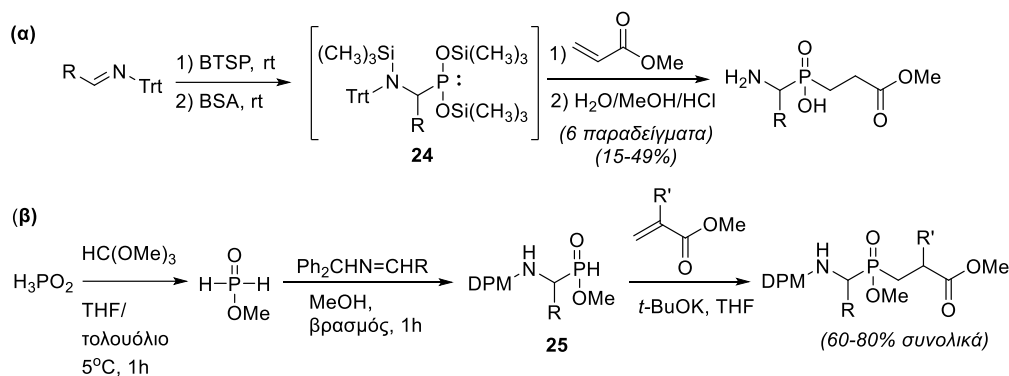
Η NP+C προσέγγιση (Σχήμα 1) είναι αναμφίβολα η επικρατούσα στρατηγική για την παρασκευή των βασικών ψευδοδιπεπτιδικών μονάδων, γεγονός που αναμφίβολα συνδέεται με τη συνθετική διαθεσιμότητα των α-αμινοφωσφινικών οξέων (**19**) με ευρεία ποικιλία ομάδων R, σε στερεοχημικά καθαρή μορφή αλλά και σε μεγάλες ποσότητες [113]. Συνήθως, η μεθοδολογία αυτή περιλαμβάνει την ήπια αντίδραση μεταξύ P-πυρηνόφιλων (**20** ή **21**), που παράγονται *in situ* από προστατευμένα αμινοφωσφινικά οξέα, και ηλεκτρονιόφιλα υποστρώματα, π.χ. ακρυλικά παράγωγα (**22**) ή προπιονικά που φέρουν αποχωρούσα ομάδα (LG) σε β-θέση (**23**).



**Σχήμα 1: Κύριες συνθετικές πορείες σχηματισμού φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων από την NP+C στρατηγική.**

Σύμφωνα με το Σχήμα 1, η μετατροπή των αμινοφωσφινικών οξέων σε τρισθενή πυρηνόφιλα μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με αποπρωτονίωση αμινοφωσφινικών εστέρων με ήπιες βάσεις (RONa, NaH) ή με σιλυλιωτικά αντιδραστήρια που οδηγούν στους δραστικούς δις(TMS)φωσφονίτες **21** [114]. Η χρήση ακρυλικών παραγώγων του τύπου **22** πλεονεκτεί σημαντικά έναντι των προπιονικών ηλεκτρονιόφιλων τύπου **23** γιατί συμβαδίζει με μια πληθώρα R' ομάδων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι προσπάθειες σύνθεσης αμινοφωσφινικών οξέων με ακόλουθο σχημασμό του δεύτερου δεσμού P-C μέσω της NP+C στρατηγικής ως μια συντομότερη και ταχύτερη εναλλακτική. Η ερευνητική ομάδα του Haemers συνέδεσε την προσθήκη BTSP σε τριτυλιμίνες με μια ακόλουθη αντίδραση Michael, αρχικά ενεργοποιώντας *in situ* με BSA τον ενδιάμεσο *N*-Trt-*N*-TMS διπροστατευμένο αμινοφωσφινικό σιλυλεστέρα και στη συνέχεια προσθέτοντας ακρυλικά υποστρώματα στον παραγόμενο φωσφονίτη **24** (Σχήμα 2α) [115]. Αντίθετα, ο Cristau και οι συνεργάτες του παρουσίασαν ένα «one-pot» πρωτόκολλο που περιλαμβάνει διαδοχική *O*-αλκυλίωση του  $H_3PO_2$ , προσθήκη των υποφωσφορώδων αλκυλεστέρων σε ιμίνες και τελικά προσθήκη *P*-Michael των προκύπτοντων DPM-προστατευμένων αμινοφωσφινικών ενδιάμεσων **25** σε ακρυλικά παράγωγα (Σχήμα 2β) [116-117].



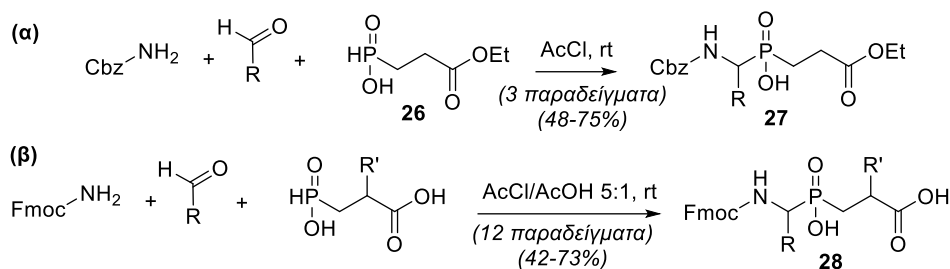
Σχήμα 2: NP+C στρατηγική συζευγμένη με τη σύνθεση α-αμινοφωσφινικών οξέων από (α) Borloo et al. [115] και (β) Cristau et al. [117].

### 2.3 Η N+PC προσέγγιση

Η σύνθεση φωσφινικών πεπτιδίων με αντίστροφη σειρά αντιδράσεων σχημασμού των P-C δεσμών (N+PC μεθοδολογία), αν και εφαρμόζεται σπανιότερα μπορεί να προσφέρει σημαντικές δυνατότητες δομικής διαφοροποίησης. Συγκεκριμένα, η συμπυκνωτική αντίδραση αμιδοαλκυλίωσης μεταξύ αμιδίων, αλδεϋδών και αλκυλοφωσφινικών οξέων οδηγεί σε ένα μόνο στάδιο στο βασικό ψευδοπεπτιδικό κορμό, επιτρέποντας τη γρήγορη μελέτη της φύσης της θέσης P<sub>1</sub>. Το 1996, οι Chen και Coward παρατήρησαν ότι μίγμα καρβαμικού βενζυλεστέρα, αλδεϋδης και αλκυλοφωσφινικού οξέος (**26**) σε AcCl, οδηγεί στα Cbz-προστατευμένα φωσφινικά ψευδοπεπτιδία **27** (Σχήμα 3α) [118], ενώ αργότερα η μέθοδος προσαρμόστηκε κατάλληλα και για τη σύνθεση Fmoc-

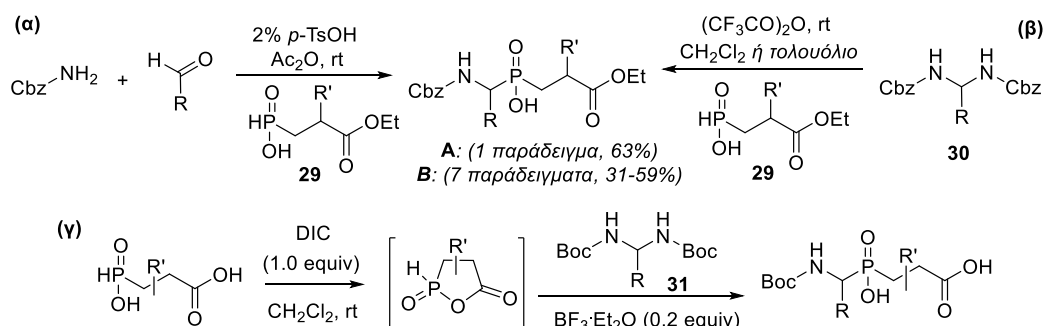


προστατευμένων φωσφινικών δομικών μονάδων (**28**) και πεπτιδίων (Σχήμα 3β) [119].



**Σχήμα 3: Εφαρμογή της στρατηγικής N+PC στη σύνθεση φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων από (α) Chen et al. [118] και (β) Matziari et al. [119]**

Ο Ragulin και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η αντίδραση αμιδοαλκυλίωσης επιταχύνεται σε διαλύτη οξικό ανυδρίτη και καταλύτη *p*-TsOH (Σχήμα 4α) [120], ενώ οι Cbz-αμινάλες **30** μπορούν να είναι εξίσου αποτελεσματικές ως υποστρώματα με χρήση (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ή τολουόλιο (Σχήμα 4β) [121]. Πρόσφατα, η ερευνητική μας ομάδα επέκτεινε τη μέθοδο σε ευαίσθητες σε όξινες συνθήκες Boc-αμινάλες (**31**) παρουσιάζοντας την πρώτη χρήση ενός καρβοδιϊμιδίου για το σχημασμό δεσμού P-C αποσαφηνίζοντας παράλληλα το μηχανισμό της αντίδρασης (Σχήμα 4γ) [122].

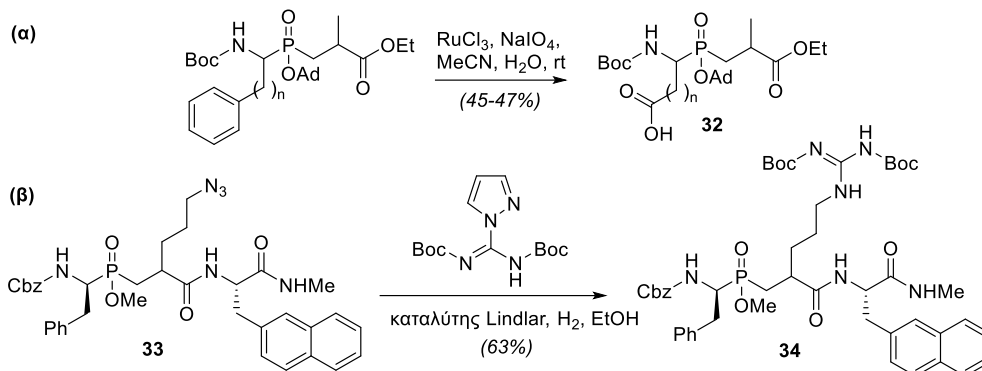


**Σχήμα 4: Βελτιστοποίηση της αντίδρασης αμιδοαλκυλίωσης από τις ερευνητικές ομάδες των Ragulin [120-121] και Γεωργιάδη [122].**

## 2.4 Μέθοδοι διαφοροποίησης τελικού σταδίου (late-stage diversification)

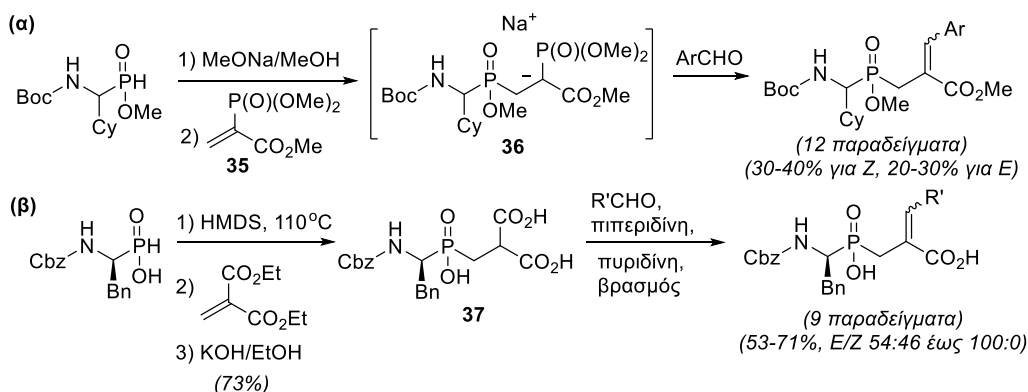
Η ανάγκη διαφοροποίησης τελικού σταδίου των πλευρικών αλυσίδων φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων απορρέει από δύο βασικούς λόγους. Ο πρώτος αφορά στην ανάγκη σύνθεσης φωσφινικών δομών με πλευρικές αλυσίδες οι οποίες δεν μπορούν να είναι εξ' αρχής παρούσες στα αντιδρώντα. Για το λόγο αυτό, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας ανέπτυξε μια στρατηγική παρασκευής ψευδοδιπεπτιδίων με όξινες πλευρικές αλυσίδες στη θέση P<sub>1</sub> (**32**) που βασίζεται στη διαφοροποίηση τελικού σταδίου παραγώγων που φέρουν φαινυλομάδες,

μέσω της οξειδωτικής αποικοδόμησής τους με χρήση  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$  (Σχήμα 5α) [123]. Στο ίδιο πνεύμα, οι Kende et al. παρασκεύασαν το ανάλογο Arg **34** εισάγοντας ομάδα γουανιδίνης στην αλκυλοαζίδιο  $\text{P1}'$  πλευρική αλυσίδα της ένωσης **33** (Σχήμα 5β) [124].



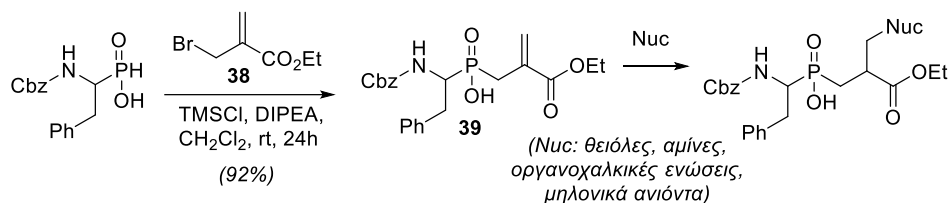
**Σχήμα 5: Σύνθεση αναλόγων φωσφινικών διπεπτιδίων Asp/Glu στην  $\text{P1}$  θέση [123] και Arg στην  $\text{P1}'$  θέση φωσφινικών πεπτιδίων [124].**

Ο δεύτερος και σημαντικότερος λόγος αφορά στη δυνατότητα ευρείας διαφοροποίησης σε μεταγενέστερο στάδιο της σύνθεσης, με στόχο την ταχύτερη ανακάλυψη βιοδραστικών ενώσεων. Ενδεικτικά, η ανάπτυξη δευδροπεπτιδικών φωσφινικών αναστολέων της διπεπτιδάσης RDP που παρουσιάστηκαν στην Παράγραφο 1.2.5. (Εικόνα 13, ενώσεις **17α,β**) βασίστηκε στη μελέτη των Schoen και Parsons που περιλαμβάνει προσθήκη *P*-Michael στον φωσφονοακρυλικό μεθυλεστέρα **35** ακολουθούμενη από ολεφίνοποίηση των ενδιάμεσων καρβανιόντων **36** με ποικιλία αλδεϋδών (Σχήμα 6α) [125]. Σε ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο περιγράφεται η συμπύκνωση Knoevenagel παραγώγων μηλονικού οξέος **37** (Σχήμα 6β) [126], τα οποία είχαν εισαχθεί 4 χρόνια νωρίτερα κατά τη σύνθεση της ένωσης **33** [124].



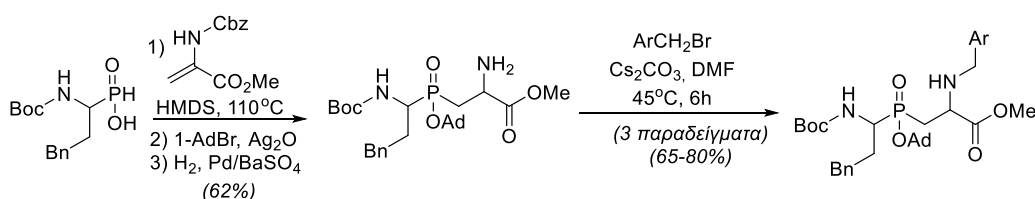
**Σχήμα 6: Τεχνική διαφοροποίησης τελικού σταδίου στη σύνθεση δευδρο ψευδοδιπεπτιδίων από (α) Gurulingappa et al. [94] και (β) Matziari et al. [126].**

Από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας αναφέρθηκε η παρασκευή μιας σειράς ψευδοδιπεπτιδίων δεϋδροαλανίνης (π.χ. **39**) μέσω αντίδρασης αλλυλικής υποκατάστασης του βρωμιδίου **38** με αμινοφωσφινικά οξέα και η δυνατότητα ακόλουθης συζυγούς προσθήκης ποικίλων πυρηνόφιλων θείου, αζώτου και άνθρακα (Σχήμα 7) [91, 127].



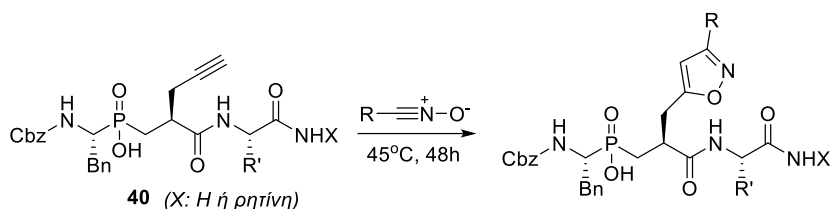
**Σχήμα 7: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου δεϋδρο ψευδοδιπεπτιδίων, από Matziari et al. [127].**

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια εργασία που αναφέρθηκε αρχικά σε πατέντα και αφορά στη χρήση της δεϋδροαλανίνης ως ηλεκτρονιόφιλου σε αντίδραση *P*-Michael και στην ακόλουθη διαφοροποίηση της αμινομάδας στην P1' θέση μέσω ανπδράσεων σύζευξης [128]. Η ιδέα αυτή επεκτάθηκε αργότερα και σε άλλες ανπδράσεις διαφοροποίησης, π.χ. βενζυλίωσης (Σχήμα 8) [129].



**Σχήμα 8: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου αμινομάδων στην P1' θέση, από Vassiliou et al. [129].**

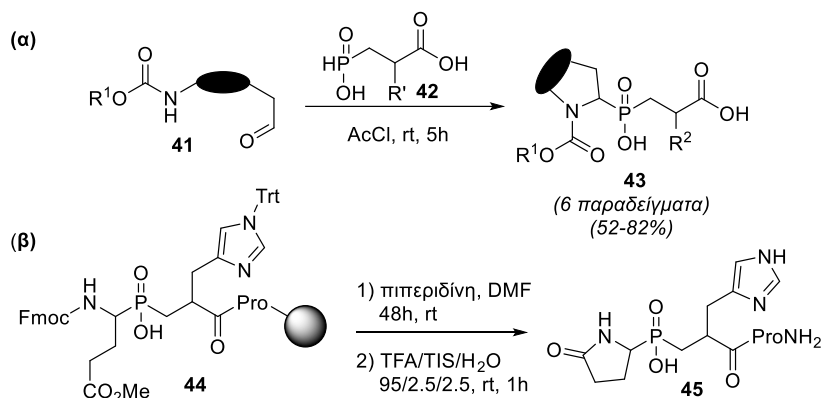
Μία από τις πιο εύχρηστες τεχνικές παραγοντοποίησης της P1' θέσης παρουσιάστηκε το 2003 από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας και αφορά στην αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης (1,3-DCR) φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων με την προπάργυλο ομάδα στην P1' πλευρική αλυσίδα (**40**) και *in situ* παρασκευασμένων οξειδίων του νιτριλίου (Σχήμα 9) [130]. Αυτή η προσέγγιση εφαρμόζεται εύκολα σε σύνθεση τόσο σε στερεά φάση όσο και σε διάλυμα και έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην ανακάλυψη αναστολέων μεταλλοπρωτεασών Zn [49, 57, 76, 88].



**Σχήμα 9: Διαφοροποίηση τελικού σταδίου μέσω αντιδράσεων διπολικής κυκλοπροσθήκης, από Makaritis et al. [130].**

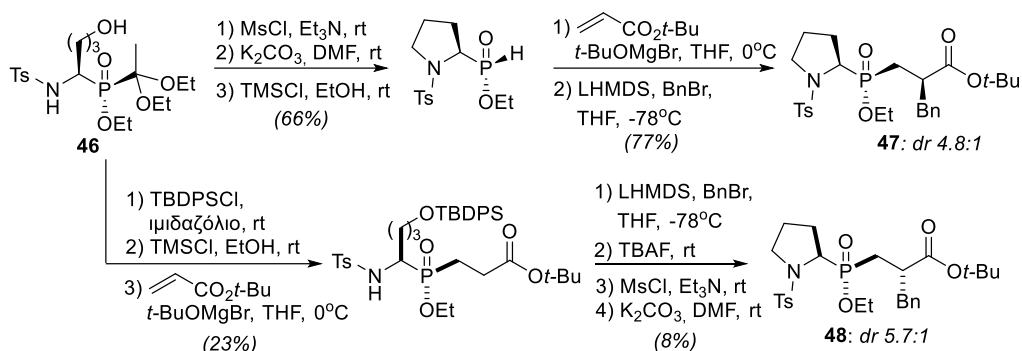
## 2.5 Μέθοδοι σύνθεσης δομών περιορισμένης διαμορφωτικής ελευθερίας

Η εισαγωγή στοιχείων δομικής ακαμψίας σε φωσφινικά πεπτιδία που να περιορίζουν τη διαμορφωτική τους ελευθερία, μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για τον εντοπισμό αναστολέων με βελτιστοποιημένα χαρακτηριστικά αναστολής. Σε πολλές περιπτώσεις, η σύνθεση τέτοιων ενώσεων δεν επιτυγχάνεται με τα κλασικά πρωτόκολλα κι ως εκ τούτου πολλές αναφορές εστιάζουν σε εναλλακτικές πορείες. Σε μια τέτοια εργασία, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας δημοσίευσε μια αντίδραση αμιδοακυλίωσης «τριών κέντρων» και δύο συστατικών μεταξύ  $\alpha,\omega$ -καρβαμουλοαλδεΐδων **41** και φωσφινικών διοξέων **42** για τη δημιουργία δακτυλίων (Σχήμα 10α) [131]. Με τη μεθοδολογία αυτή, μπορεί να συντεθεί μια ευρεία ποικιλία κυκλικών, διαμορφωτικά περιορισμένων συστημάτων (**43**) σε ένα συνθετικό βήμα και σε υψηλές αποδόσεις. Επίσης, κατά την ανάπτυξη αναστολέων της αμινοπεπτιδάσης PPII, ο πυρογλουταμικός δακτύλιος στη θέση P<sub>1</sub> της ένωσης **45** σχηματίστηκε μέσω σύνθεσης σε στερεή φάση από κυκλοποίηση του γλουταμινικού αναλόγου **44**, καταλυόμενη από βάση (Σχήμα 10β) [73].



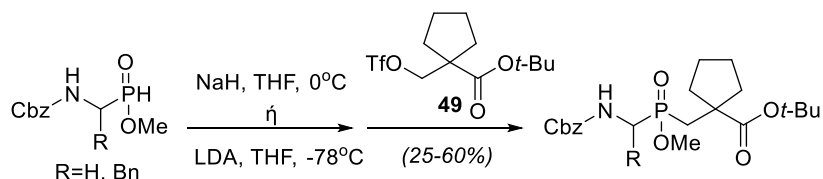
**Σχήμα 10: Σύνθεση διαμορφωτικά περιορισμένων φωσφινικών δομών στην P<sub>1</sub> θέση από (α) την Nasoroulou et al. [131] και (β) Matziari et al. [73].**

Το 2012, ο Yamagishi και οι συνεργάτες του βασίστηκαν σε ένα πρωτόκολλο στερεοεκλεκτικής αλκυλίωσης παραγώγων φωσφινικής ψευδογλυκίνης που ανέπτυξαν οι ίδιοι ώστε να παράγουν το στερεοχημικά καθορισμένο παράγωγο **46** και να το χρησιμοποιήσουν ως αρχικό υπόστρωμα στη σύνθεση ψευδοδιπεπτιδίων τύπου Pro-Phe (**47** και **48**, Σχήμα 11) [132]. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι ο δακτύλιος της προλίνης μπορεί εύκολα να παραχθεί με μια ενδομοριακή αντίδραση υποκατάστασης και ότι η στερεοεκλεκτικότητα κατά την εισαγωγή της βενζυλομάδας μπορεί να αντιστραφεί ανάλογα με το εάν αυτή ακολουθεί ή προηγείται του σταδίου κυκλοποίησης.



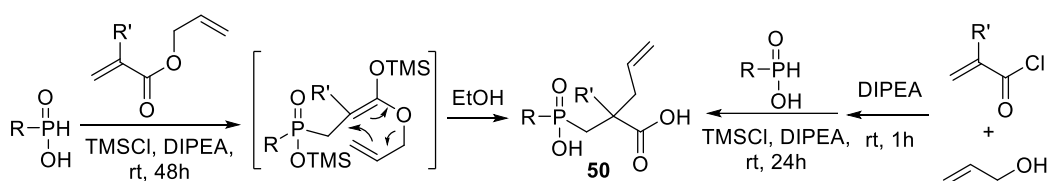
**Σχήμα 11:** Στερεοεκλεκτικός έλεγχος της P<sub>1</sub> θέσης σε ανάλογα Pro, από τους Yamagishi et al. [132].

Όσον αφορά την P<sub>1</sub>' θέση, ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα διαμορφωτικά περιορισμένου φωσφινικού αναστολέα αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1 (ένωση **14γ**, Εικόνα 10) και περιέχει μια α,α'-δι-υποκατεστημένη P<sub>1</sub>' θέση με έναν κυκλοπεντανικό δακτύλιο. Για τη σύνθεσή του απαιτήθηκε η εφαρμογή της NP+C στρατηγικής, όχι με χρήση ακρυλικών ηλεκτρονιόφιλων αλλά του τριφλικού εστέρα **49**, καθώς η φύση της αντίδρασης P-Michael δεν επιτρέπει την παρουσία διπλής υποκατάστασης στο α-ανθρακοάτομο (Σχήμα 12) [81]. Αν και ηλεκτρονιόφιλα του τύπου **49** φαίνεται να θέτουν σημαντικούς στερεοχημικούς περιορισμούς οδηγώντας σε χαμηλές αποδόσεις, η ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε πρόσφατα και για την ανάπτυξη αναστολέων της αμινοπεπτιδάσης LTA4H [133].



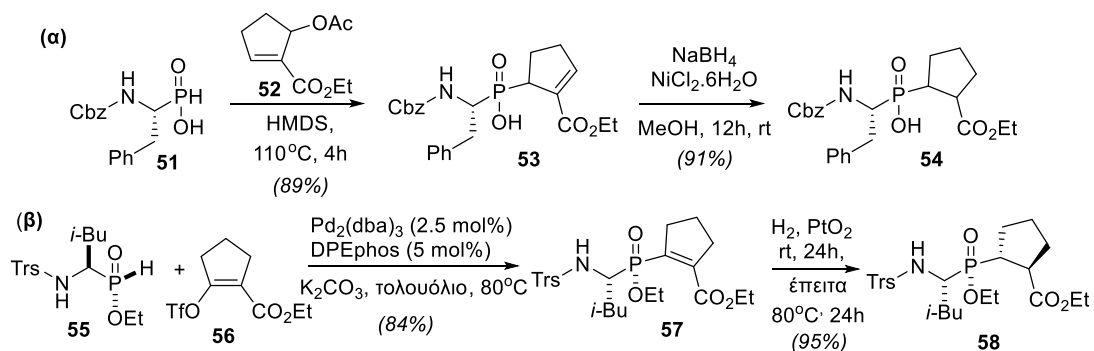
**Σχήμα 12:** Σύνθεση α,α'-δι-υποκατεστημένου παραγώγου στην P<sub>1</sub>' θέση [81].

Στην ίδια κατεύθυνση, αναφέρθηκε από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση, η οποία βασίζεται σε μια μετάθεση Ireland-Claisen που πραγματοποιείται κατά την *P*-Michael προσθήκη σιλυλοφωσφονιών σε ακρυλικούς αλλυλεστέρες (Σχήμα 13) [134]. Η μέθοδος μπορεί να οδηγήσει σε ανάλογα με τεταρτοταγές άτομο άνθρακα στην P1' θέση ( $\alpha,\alpha'$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα **50**), ενώ μια εξελιγμένη εκδοχή της αρχικής μεθόδου επιτρέπει την *one-pot* αντίδραση μεταξύ φωσφινικών οξέων, ακρυλοϋλοχλωριδίων και αλλυλικών αλκοολών (Σχήμα 13).



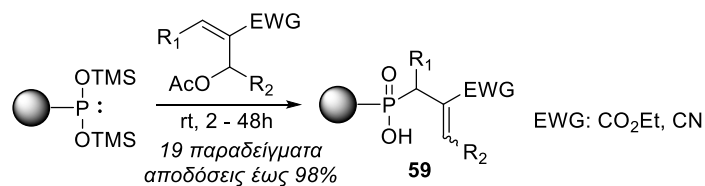
**Σχήμα 13:** Σύνθεση παραγώγων **50** βασισμένη σε μετάθεση Ireland-Claisen [134].

Ελάχιστες είναι οι αναφορές σχετικά με  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα στην P1' θέση φωσφινικών δομών, με εξαίρεση ορισμένες που στοχεύουν στο δακτύλιο ψευδοπρολίνης. Έτσι, κατά τη σύνθεση του αναστολέα του ACE RXPA 380 που περιγράφηκε στην Παράγραφο 1.3.1 (Εικόνα 5), διερευνήθηκε η αντίδραση αλλυλικής υποκατάστασης του αιθυλεστέρα **52** από το αμινοφωσφινικό παράγωγο **51**, μετά την αποτυχία της κλασικής αντίδρασης *P*-Michael (Σχήμα 14α) [45]. Ακόλουθη χημειοεκλεκτική αναγωγή του διπλού δεσμού με επίδραση  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  οδήγησε στο παράγωγο ψευδοπρολίνης **53** σε υψηλή απόδοση. Το 2011, ο Yamagishi και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια στερεοεκλεκτική σύνθεση του φωσφινικού διπεπτιδίου Leu-Pro (**58**) μέσω μιας Pd-καταλυόμενης διασταυρωτής σύζευξης μεταξύ του οππικώς καθαρού *H*-αμινοφωσφινικού εστέρα **55** και του τριφλικού εστέρα **56**, ακολουθούμενη από στερεοεκλεκτική υδρογόνωση της ολεφίνης **51** με καταλύτη  $\text{PtO}_2$  και θέρμανση (Σχήμα 14β) [135]. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά το στάδιο της υδρογόνωσης παράγεται αρχικά κυρίως το *cis*-ισομερές της ένωσης **58** (*cis:trans* 11.1:1) το οποίο επιμεριώνεται προς το *trans* με θέρμανση στους 80°C.



**Σχήμα 14: Σύνθεση φωσφινικής ψευδοπρολίνης στην P1' θέση από: (α) Georgiadis et al. [45] και (β) Yamagishi et al. [135].**

Τέλος, η ερευνητική μας ομάδα πραγματοποιώντας μια εκτενή διερεύνηση υποστρωμάτων και σε συνδυασμό με μηχανιστικές μελέτες ανέδειξε τη χρήση εύκολα προσβάσιμων παραγώγων Baylis-Hillman ως έναν ιδανικό τρόπο ευρείας διαφοροποίησης φωσφινικών πεπτιδίων. Η μέθοδος είναι εξαιρετικά ήπια και υπόκειται σε λιγότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις, σε σχέση με την κλασική αντίδραση Michael, δίνοντας πρόσβαση σε  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα δεϋδροαλανίνης τύπου **59** (Σχήμα 15) [136].



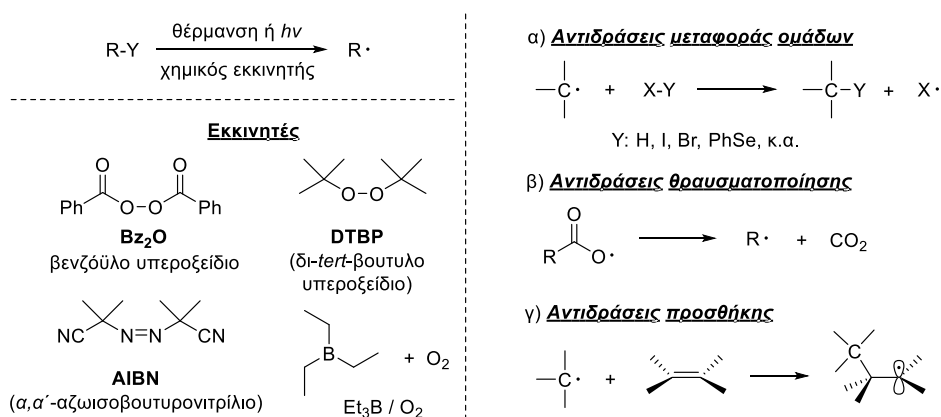
**Σχήμα 15: Σύνθεση  $\beta$ -υποκατεστημένων δεϋδροψευδοδιπεπτιδίων, από Kalyva et al. [136].**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΤΥΠΟΥ GIESE

#### 3.1 Εισαγωγή

Ένα άτομο ή μόριο που περιέχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο καλείται **ελεύθερη ρίζα**. Οι ρίζες είναι ιδιαίτερα δραστικές και παράγονται από την ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού, είτε με φυσικό τρόπο (θέρμανση ή ακτινοβολία) είτε με τη χρήση χημικών ενώσεων ως εκκινητών (π.χ. υπεροξειδία, διαζω ενώσεις, οργανοβόρανα, Σχήμα 16). Οι αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν οι ρίζες άνθρακα μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες: α) αντιδράσεις μεταφοράς ομάδων, όπου μια ομάδα μεταφέρεται στη ρίζα με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τη μεταφορά υδρογόνου (hydrogen atom transfer, HAT), β) αντιδράσεις θραυσματοποίησης, όπου μια ρίζα παράγει μια άλλη με την απομάκρυνση ενός ουδέτερου μορίου, π.χ. CO<sub>2</sub>, και γ) αντιδράσεις προσθήκης σε πολλαπλούς δεσμούς που οδηγούν σε νέους δεσμούς C-C [137].

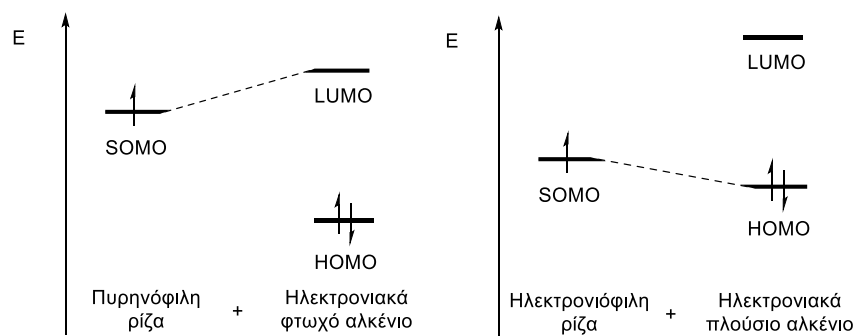


**Σχήμα 16: Σχηματισμός και αντιδράσεις ριζών και δομές εκκινητών.**

Στις αντιδράσεις προσθήκης, ιδιαίτερη σημασία έχει η συμπληρωματικότητα της δραστικότητας της ρίζας και του αλκενίου. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ρίζες, αν και ουδέτερα χημικά είδη, έχουν πυρηνόφιλο ή ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα [138]. Οι πυρηνόφιλες ρίζες έχουν την τάση να αποβάλλουν ένα e<sup>-</sup> οδηγώντας σε σταθερά καπόντα ενώ οι ηλεκτρονιόφιλες ρίζες να προσλαμβάνουν ένα e<sup>-</sup> οδηγώντας σε σταθερά ανιόντα. Οι αλκυλο ρίζες είναι γενικά πυρηνόφιλες, επομένως έχουν τάση να αντιδρούν με ηλεκτρονιακά φτωχά αλκένια. Οι πολικές επιδράσεις στις αντιδράσεις προσθήκης ριζών άνθρακα σε ολεφίνες μελετήθηκαν λεπτομερώς από

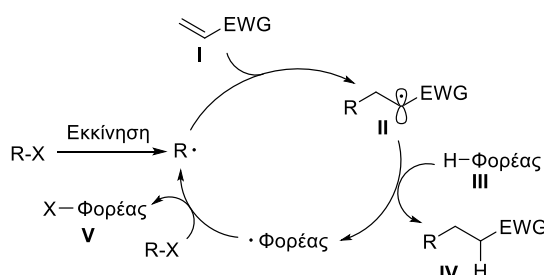


τον Bernd Giese ο οποίος χρησιμοποίησε όρους μετωπικών μοριακών τροχιακών (FMO) για την ερμηνεία αυτής της συμπεριφοράς [139]. Συγκεκριμένα, όσο πιο πυρηνόφιλες είναι οι ρίζες τόσο υψηλότερα ενεργειακά θα βρίσκονται, προσεγγίζοντας τα LUMO του αλκενίου και καθιστώντας τις SOMO-LUMO αλληλεπιδράσεις σημαντικές (Εικόνα 16).



**Εικόνα 16: Συμπληρωματικότητα πολικότητας στις ριζικές αντιδράσεις προσθήκης.**

Το 1977, ο Giese και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι έπειτα από την προσθήκη αλκυλο ριζών σε ηλεκτρονικά φτωχά αλκένια, οι ενδιάμεσες ρίζες (II, Σχήμα 17) μπορούν να αναχθούν από φορείς υδριδίου (III) μέσω ενός μηχανισμού αλυσιδωτής αντίδρασης [140].



**Σχήμα 17: Μηχανισμός αλυσιδωτής αντίδρασης Giese.**

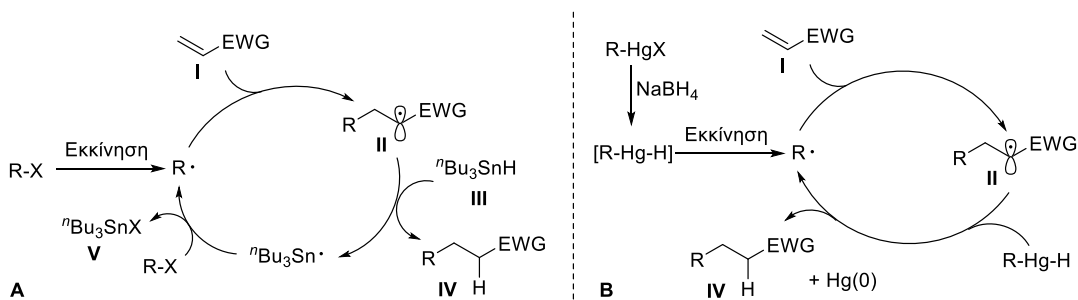
Το σημαντικό στοιχείο αυτής της αντίδρασης είναι η «ρυθμισμένη» χημειοεκλεκτικότητα καθώς η ρίζα R• εμφανίζει εκλεκτικότητα για το αλκένιο I και όχι για απόσπαση υδριδίου από το φορέα III ενώ η ενδιάμεση ρίζα II αντιδρά κατά προτίμηση με το φορέα υδριδίου και όχι με το αλκένιο. Επιπλέον, προκειμένου η αντίδραση να είναι αλυσιδωτή, η ρίζα του φορέα (V) θα πρέπει να έχει την ικανότητα να προκαλεί την ομόλυση της ένωσης-πηγής των αλκυλο ριζών, που συνήθως είναι αλκυλαλογονίδια. Είναι χαρακτηριστικό ότι αν και η αντίδραση χρησιμοποιήθηκε ευρέως τα επόμενα χρόνια για το σχηματισμό δεσμών C-C, αναφέρθηκε ως «αντίδραση Giese» για πρώτη φορά 15 χρόνια αργότερα [141-144], ενώ μόλις πρόσφατα (το 2008) άρχισε να αντικαθιστά τον επικρατέστερο όρο

«ριζική συζυγική προσθήκη» που είχε εντυπωθεί για πολλά χρόνια στη συνείδηση των συνθετικών χημικών [145].

### 3.2 Ανάπτυξη της αντίδρασης Giese

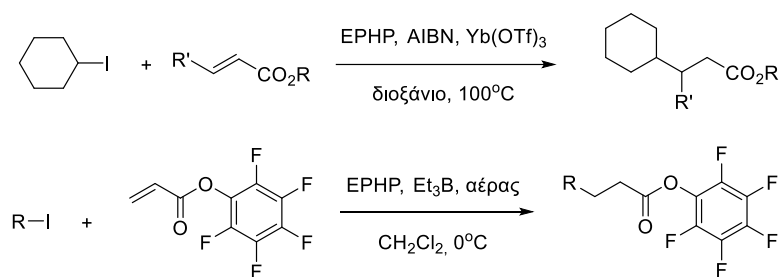
Μετά την πρώτη αναφορά της αναγωγικής συζυγούς προσθήκης ριζών σε ηλεκτρονικά φτωχά αλκένια από τον Bernd Giese το 1977, η αντίδραση βρήκε ευρύτατη εφαρμογή στη σύνθεση απλών ή πολύπλοκων ενώσεων (π.χ. φυσικά προϊόντα ή βιομόρια) [146]. Μεταξύ των διαφορετικών παραμέτρων της αντίδρασης Giese που έχουν μελετηθεί εκτενώς είναι η διερεύνηση διαφόρων φορέων (ή δοτών) υδριδίου, πυρηνόφιλων ριζών και πηγών αυτών, η επίδραση οξέων Lewis και η ανάπτυξη στερεοεκλεκτικών και μάλιστα εναντιοεκλεκτικών εκδοχών της αντίδρασης. Η συζήτηση που ακολουθεί θα περιοριστεί μόνο σε επιλεγμένα παραδείγματα αυτού του ιδιαίτερα πλούσιου πεδίου έρευνας.

Αναμφισβήτητα, ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος *H*-φορέας είναι το τριβούτυλο κασσιτερικό υδρίδιο ( ${}^n\text{Bu}_3\text{SnH}$  ή TBTH) (Σχήμα 18A). Η ενέργεια διάσπασης του δεσμού Sn-H (bond dissociation energy, BDE) είναι σχετικά μικρή (74 kcal/mol) γεγονός που το καθιστά εξαιρετικό αναγωγικό. Επιπλέον η ρίζα  ${}^n\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$  (ή TBTH $\cdot$ ) αποτελεί ισχυρό παράγοντα απόσπασης ομάδων από μια ευρεία ποικιλία πηγών ριζών επιτρέποντας την αποτελεσματική διάδοση αλυσιδωτών αντιδράσεων. Οι πρόδρομες αυτές πηγές ριζών περιλαμβάνουν ιωδίδια, βρωμίδια, φαινυλοσεληνίδια, ξανθογονικοί εστέρες, νιπροενώσεις, θειοκετάλες κ.ά. Η χρήση του TBTH αναφέρθηκε σχεδόν ταυτόχρονα από 3 ερευνητικές ομάδες μεταξύ των οποίων και του Giese το 1983 [147-148]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην πρώτη αναφορά της αντίδρασης το 1977, ο Giese παράγαγε τις αλκυλο ρίζες από οργανοϋδραργυρικά αντιδραστήρια τα οποία ανάγονται παρουσία  $\text{NaBH}_4$  στα οργανοϋδραργυρικά υδρίδια (Σχήμα 18B). Αυτά διασπώνται αυθόρμητα προς αλκυλο ρίζες εκκινώντας τη διάδοση μιας αλυσίδωτης αντίδρασης με ηλεκτρονικά φτωχά αλκένια. Τα επόμενα χρόνια, το TBTH επικράτησε ως αναγωγικό της αντίδρασης Giese λόγω της αξιοπιστίας του, όμως πολύ γρήγορα αναζητήθηκαν υποκατάστατά του λόγω της δυσκολίας απομάκρυνσης των οργανοκασσιτερικών παραπροϊόντων και της τοξικότητας που έχει συνδεθεί με την υπολειμματική παρουσία του σε τρόφιμα (κυρίως αλιεύματα μολυσμένα από παλαιού τύπου υφαλοχρώματα) [149].



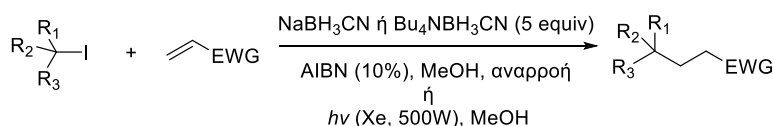
**Σχήμα 18: Μηχανισμοί αλυσιδωτής αντίδρασης Giese με χρήση A) TBTH και B) R<sub>2</sub>HgX/NaBH<sub>4</sub> ως H-φορείς.**

Ίσως το πιο εύχρηστο υποκατάστατο του TBTH είναι το (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH ή TTMSS που εισήχθη το 1989 από την συνεργασία των Giese και Chatgililoglu [150]. Η ενέργεια BDE του δεσμού Si-H του TTMSS είναι 79 kcal/mol, γεγονός που καθιστά την απόσπαση H από μια πρωτοταγή αλκυλο ρίζα 5 φορές βραδύτερη σε σχέση με το TBTH [151]. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να είναι ευεργετική όταν παρατηρείται εκτεταμένη ανεπιθύμητη αναγωγή της ρίζας R· πριν την προσθήκη αυτής στην ολεφίνη, ταυτόχρονα όμως πρέπει να ληφθεί υπόψη και η χαμηλότερη ικανότητα της ρίζας (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si· στη διάδοση της αλυσιδωτής αντίδρασης. Επίσης, έχει προταθεί ως εναλλακτική του TBTH και το υποφωσφορώδες άλας της *N*-αιθυλοπιπεριδίνης (EHPH), όμως η αντίδραση φαίνεται να είναι αποτελεσματική είτε με χρήση οξέων Lewis και θέρμανσης [152] είτε με ενεργοποιημένους πενταφθορο (PFP) φαινυλεστέρες (Σχήμα 19) [153].



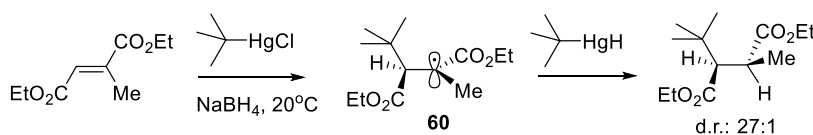
**Σχήμα 19: Αντιδράσεις Giese με χρήση EHPH ως H-φορέα.**

Το 2008, η ερευνητική ομάδα του Ryu παρουσίασε μια πολύ σημαντική εργασία όπου περιγράφεται μια «ελευθέρα κασσιτέρου» παραλλαγή της διαμοριακής αντίδρασης Giese [145, 154]. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι άλατα κυανοβοροϋδριδίου (NaBH<sub>3</sub>CN ή <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NBH<sub>3</sub>CN) μπορούν να λειτουργήσουν ως φορείς υδριδίου και να διατηρήσουν αποτελεσματικά τον καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 20). Η αντίδραση μπορεί να γίνει εξίσου αποδοτικά είτε με ακτινοβόληση είτε με χρήση AIBN για την εκκίνηση της αλυσιδωτής αντίδρασης ενώ για την παραγωγή ριζών απαιτείται η χρήση αλκυλοϊωδιδίων.

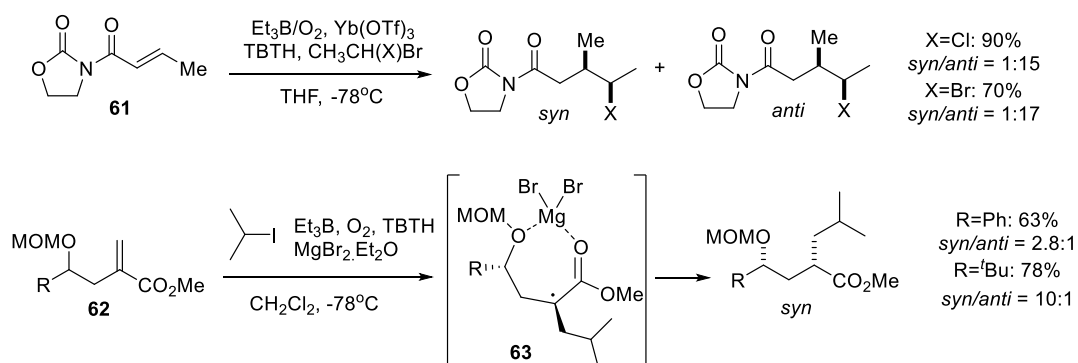


**Σχήμα 20: Αντίδραση Giese με χρήση NaBH<sub>3</sub>CN ή Bu<sub>4</sub>NBH<sub>3</sub>CN ως H-φορέα [145, 154].**

Εκτενείς μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες σε σχέση με τη στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων Giese. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στις εργασίες των Porter, Giese και Curran, κατά τη δεκαετία του 1990, σχετικά με τον στερεοχημικό έλεγχο σε μη κυκλικά συστήματα [155]. Έτσι, ανατρέποντας την πεποίθηση ότι η υψηλή δραστηριότητα των ριζών δεν επιτρέπει επίτευξη υψηλής στερεοεκλεκτικότητας, οι ερευνητές διατύπωσαν τη σημασία της έννοιας της αλλυλικής τάσης στον έλεγχο της 1,2-στερεοεπιλογής. Στο χαρακτηριστικό παράδειγμα του Σχήματος 21, ο Giese απέδωσε την πολύ υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (27:1) στη θεώρηση ότι η ενδιάμεση επίπεδη αλλυλική ρίζα **60** υιοθετεί μια διαμόρφωση όπου ο δεσμός C-H δίπλα στη ρίζα είναι συνεπίπεδος με το εστερικό καρβονύλιο προκειμένου να αποφευχθεί αυξημένη αλλυλική τάση και η ογκώδης <sup>t</sup>Bu- ομάδα καλύπτει τη μια πλευρά της ρίζας οδηγώντας την απόσπαση υδριδίου στην αντίθετη [156]. Ακόλουθες μελέτες ανέδειξαν την επίδραση και άλλων παραγόντων στην παρατηρούμενη διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης Giese σε μη κυκλικά συστήματα, όπως το μέγεθος της άλκυλο ρίζας, η φύση του H-φορέα, ο σχηματισμός ενδομοριακών H-δεσμών καθώς και η χηλίωση με χρήση οξέων Lewis [137]. Έτσι, όπως φαίνεται στα 2 χαρακτηριστικά παραδείγματα του Σχήματος 22, ο Sibi και οι συνεργάτες του παρέλαβαν υψηλές πμές d.r. κατά την προσθήκη αλογονωμένων ριζών στα προχειρόμορφα υποστρώματα **61** [157], ενώ ο Nagano και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η προσθήκη ισοπροπυλο ρίζας σε γ-αλκοξυ-α-μεθυλενο εστέρες (**62**) οδηγεί σε υψηλά d.r. όταν χρησιμοποιείται MgBr<sub>2</sub> ως οξύ [158], πιθανώς μέσω 7μελών κυκλικών χηλικών συμπλόκων τύπου **63**.

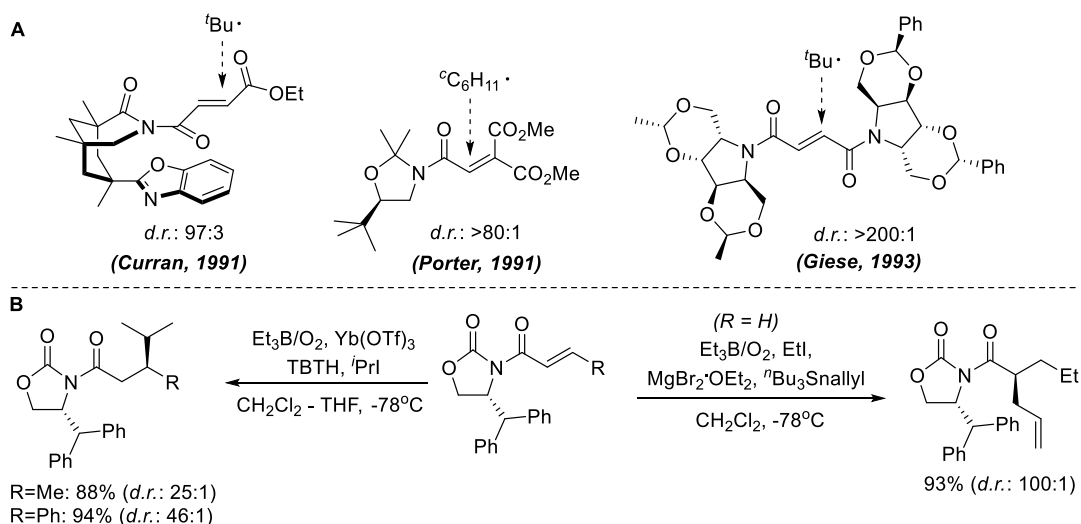


**Σχήμα 21: Διαστεροεκλεκτική προσθήκη Giese μέσω της ενδιάμεσης ρίζας **60** [156].**



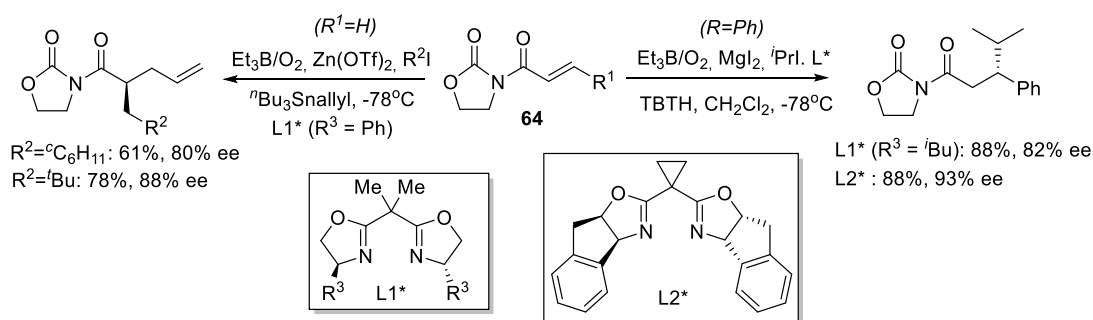
**Σχήμα 22:** Παραδείγματα διαστεροεκλεκτικών αντιδράσεων Giese υποβοηθούμενων από οξέα Lewis, από τις ερευνητικές ομάδες των Sibi [157] και Nagano [158].

Παράλληλα με τις παραπάνω μελέτες εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία οι πρώτες εργασίες χρήσης χειρόμορφων βοηθητικών ομάδων για την επίτευξη διαστεροεκλεκτικότητας, όπως φαίνεται στα παραδείγματα του Σχήματος 23 από τις ερευνητικές ομάδες των Curran [159], Porter [160] και Giese [161]. Εν τούτοις, κομβικής σημασίας για το πεδίο ήταν η συμβολή του Sibi, ο οποίος χρησιμοποίησε χειρόμορφες οξαζολιδιόνες τύπου Evans που φέρουν τη βενζυδρυλομάδα (γνωστές και ως οξαζολιδιόνες Sibi) για να πετύχει υψηλές στερεοεκλεκτικότητες (Σχήμα 23). Κλειδί για την υψηλή στερεοεκλεκτικότητα ήταν η χρήση οξέων Lewis σε χαμηλές θερμοκρασίες (εφικτές λόγω της χρήσης  $\text{Et}_3\text{B}$  ως εκκινητή) ενώ αναμφισβήτητα η ομοιότητα του συστήματος με την εδραιωμένη αλκυλίωση ενολικών ιόντων κατά Evans συνέβαλε στην ευρεία αναγνώριση της μεθόδου από την επιστημονική κοινότητα.

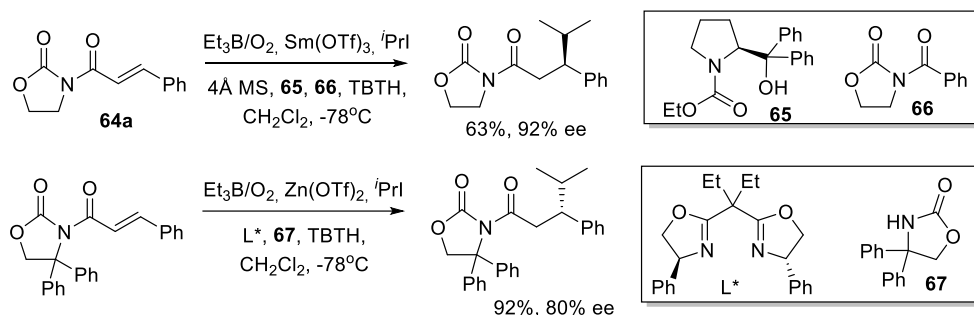


**Σχήμα 23:** Α) Παραδείγματα υποστρωμάτων με χειρόμορφες βοηθητικές ομάδες από Curran, Porter και Giese [159-161]. Β) Διαστεροεκλεκτική αντίδραση Giese από Sibi [162-163].

Εκτός από τις παραπάνω διαστερεοεκλεκτικές μεθοδολογίες, αρκετές προσπάθειες έχουν γίνει για την ανάπτυξη εναντιοεκλεκτικών μεθοδολογιών με τη χρήση οξέων Lewis και χειρόμορφων υποκαταστατών. Αναμφισβήτητα, το πεδίο αυτό έχει χαρακτηριστεί από τη συνεισφορά των μελετών του Sibi, εν τούτοις η πρώτη σχετική εργασία παρουσιάστηκε μόλις το 1995 από την ερευνητική ομάδα του Porter [164]. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι ένας υποκαταστάτης δις(οξαζολινίου) σε συνδυασμό με  $Zn(OTf)_2$  μπορεί να λειτουργήσει ως χειρόμορφο οξύ Lewis και να προάγει προσθήκη τύπου Giese  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων ιμιδίων τύπου **64** με ταυτόχρονη αλλυλίωση της ενδιάμεσης ρίζας (Σχήμα 24). Έναν χρόνο αργότερα, οι Sibi και Porter παρουσίασαν παραλλαγή της ανωτέρω μεθόδου που επέτρεψε τον εναντιοεκλεκτικό σχηματισμό χειρόμορφου κέντρου στη  $\beta$ -θέση του ακόρεστου συστήματος [165], ενώ περαιτέρω βελτιστοποίηση επιτεύχθηκε με χρήση υποκαταστάτη τύπου αμινοϊνδανόλης ( $L2^*$ , Σχήμα 24) [166].



**Σχήμα 24:** Παραδείγματα εναντιοεκλεκτικής ριζικής αλκυλίωσης με χρήση οξέων Lewis/χειρόμορφων δις(οξαζολινίων) από τους Sibi και Porter [164-166].

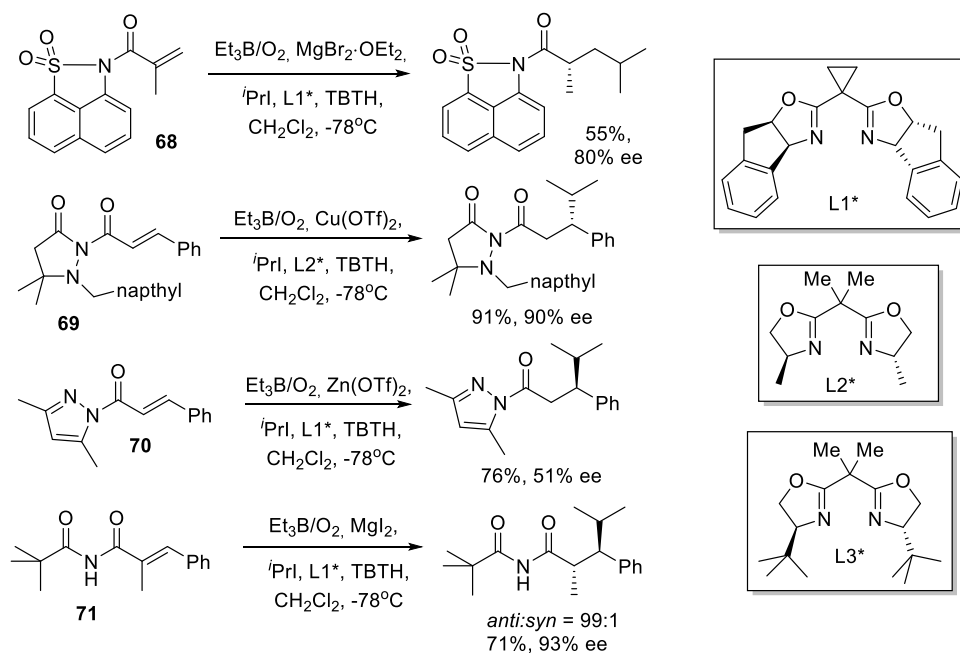


**Σχήμα 25:** Επίδραση προσθέτων στην εναντιοεκλεκτική ριζική αλκυλίωση με χρήση οξέων Lewis/χειρόμορφων υποκαταστατών από τους Sibi και Murakata [167-168].

Σε αναζήτηση άλλων συστημάτων οξέος Lewis/υποκαταστάτη/πρόσθετου, οι Sibi και Manjesh πρότειναν το συνδυασμό  $Sm(OTf)_3/L$ -προλινόλης (**65**) ως κατάλληλο καταλύτη για την αντίδραση Giese, ενώ η προσθήκη 4Å MS και *N*-βενζοϋλο οξαζολιδινόνης (**66**) οδήγησε στα καλύτερα αποτελέσματα εναντιοεκλεκτικότητας (Σχήμα 25) [168]. Πιθανολογείται ότι η οξαζολιδινόνη **66** συμπλέκεται με το

μέταλλο επηρεάζοντας ευνοϊκά τη γεωμετρία του συμπλόκου. Με παρόμοια λογική, οι Murakata et al. χρησιμοποίησαν τη μη χειρόμορφη οξαζολιδινόνη **67** ως απαραίτητο πρόσθετο για την επίτευξη υψηλών πμών ee (Σχήμα 25) [167].

Τέλος, άξια αναφοράς είναι η διερεύνηση από την ομάδα του Sibi της επίδρασης διαφορετικών ακυλο υποκαταστατών του  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου συστήματος. Στις περιπτώσεις  $\alpha$ -υποκατεστημένων συστημάτων, όπου η εναντιοεκλεκτικότητα αφορά το βήμα της μεταφοράς υδρογόνου, οι ερευνητές παρατήρησαν βέλπιστα αποτελέσματα με τη χρήση 1,8-ναφθοσουλταμών **68** (Σχήμα 26) [169]. Σε  $\beta$ -υποκατεστημένα παράγωγα όπου απαιτείται έλεγχος κατά την προσθήκη της αλκυλο ρίζας, βέλπιστα αποτελέσματα ελήφθησαν με τη χρήση παραγώγων πυραζολιδινονών (**69**) [170] ενώ τα πυραζολικά ανάλογα (**70**) αντέστρεψαν το στερεοχημικό αποτέλεσμα [171]. Τέλος, σε  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένα συστήματα, η χρήση <sup>t</sup>Bu-ιμιδίων **71** απεδείχθη ιδανική καθώς αύξησε τη δραστηριότητα των δεσμών C=C και τη στερεοεκλεκτικότητα μέσω του αυξημένου ελέγχου του πληθυσμού των στροφομερών στο ακρυλικό παράγωγο (Σχήμα 26) [172].



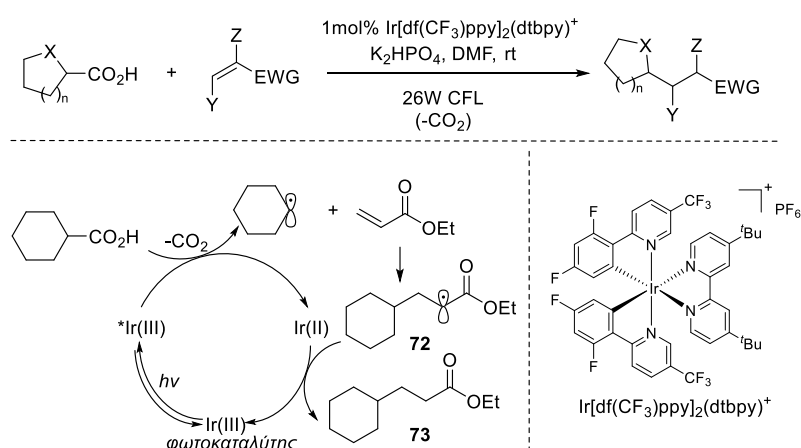
Σχήμα 26: Διερεύνηση της επίδρασης ακυλο υποκαταστάτη στην εναντιοεκλεκτική αντίδραση Giese, από την ερευνητική ομάδα του Sibi [169-172].

### 3.3 Πρόσφατες εξελίξεις στην αντίδραση Giese

Τα τελευταία χρόνια σημειώνεται μια σημαντική ανάπτυξη νέων μεθοδολογιών σχετικά με την αντίδραση Giese. Μεταξύ άλλων, αυτό οφείλεται κυρίως στην

«έκρηξη» της φωτοοξειδοαναγωγικής (photoredox) κατάλυσης η οποία διευκολύνει την παραγωγή ριζών, διευρύνει το είδος των πρόδρομων ενώσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ριζών και παράλληλα μπορεί να συνδυαστεί με κατάλυση από στοιχεία μετάπτωσης.

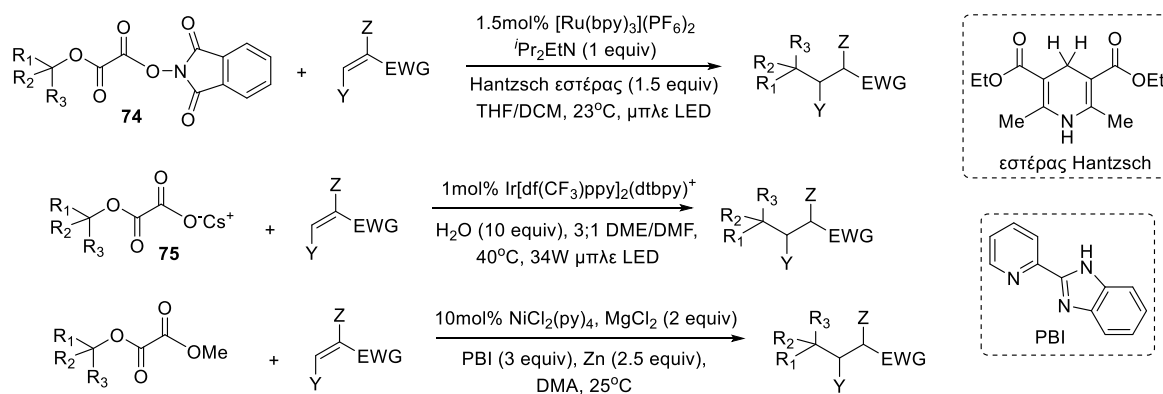
Το 2014, η ερευνητική ομάδα του MacMillan χρησιμοποίησε καρβοξυλικά οξέα ή μονοπροστατευμένα αμινοξέα ως πηγή αλκυλο ριζών που δεν αφήνουν «ίχνος» στο τέλος της αντίδρασης (traceless) για να πραγματοποιήσει αποκαρβοξυλιωτική αντίδραση Giese με ενεργοποιημένες ολεφίνες παρουσία φωτοκαταλύτη Ir (Σχήμα 27) [173]. Σύμφωνα με τον καταλυτικό κύκλο, η ενδιάμεση ρίζα **72** ανάγεται από το Ir(II) οδηγώντας στο τελικό προϊόν **73** έπειτα από πρωτονίωση, ενώ παράλληλα ο φωτοκαταλύτης αναγεννάται. Πιο πρόσφατα, αναφέρθηκαν παρόμοιοι μετασχηματισμοί με χρήση ενός οργανικού φωτοκαταλύτη, του υπερχλωρικού 9-μεσιπυλενο-10-μεθυλο ακριδινακού άλατος ([Acr-Mes]ClO<sub>4</sub>) [174].



**Σχήμα 27: Αποκαρβοξυλιωτική αντίδραση Giese από την ομάδα του MacMillan [173].**

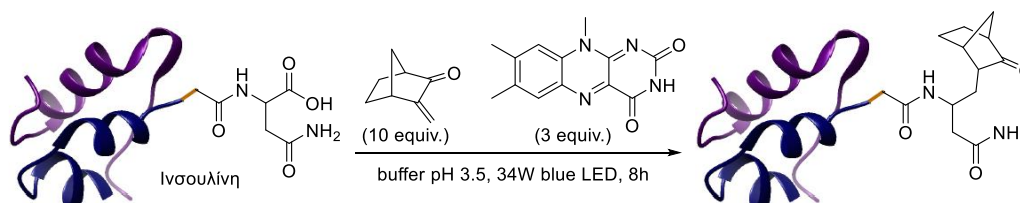
Το 2013, η ερευνητική ομάδα του Overman παρουσίασε μια παραλλαγή της αντίδρασης Giese που κάνει χρήση της φωτοκαταλυτικής παραγωγής αλκυλο ριζών από *N*-φθαλιμιδούλο οξαλικούς αλκυλεστέρες (**74**) (Σχήμα 28) [175]. Δύο χρόνια αργότερα, οι MacMillan και Overman συνδύασαν τις συνθετικές μεθόδους τους χρησιμοποιώντας μετά Cs άλατα οξαλικών μονοεστέρων (**75**) για την παραγωγή ριζών στην «άνευ ίχνους» αντίδραση Giese (Σχήμα 28) [176]. Το 2019, η ομάδα του Gong χρησιμοποίησε για πρώτη φορά Zn για την αναγωγή οξαλικών παράγωγων και την παραγωγή αλκυλο ριζών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις Giese (Σχήμα 28) [177].





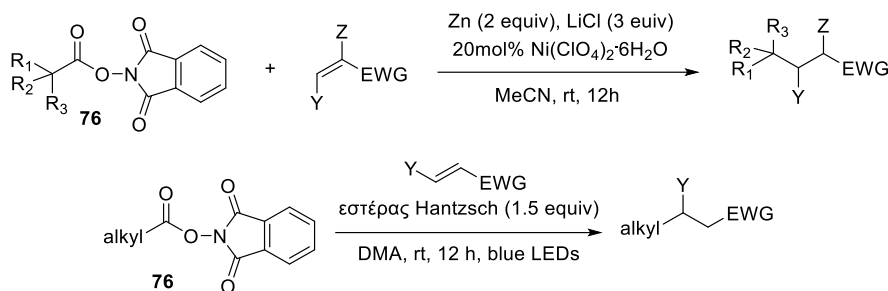
**Σχήμα 28:** Χρήση οξαλικών παραγώγων ως πηγή αλκυλο ριζών στη φωτοκαταλυτική αντίδραση Giese, από Overman, MacMillan και Gong [175-176].

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του MacMillan παρουσίασε μια φωτοεπαγόμενη από παράγωγα φλαβίνης διαδικασία SET για την τοποεκλεκτική και χημειοεκλεκτική διαφοροποίηση φυσικών πρωτεϊνών μέσω μιας αντίδρασης Giese (Σχήμα 29) [178]. Η μέθοδος κάνει χρήση παραγωγής ριζών μέσω αποκαρβοξυλίωσης του C-τελικού καρβοξυλικού οξέος το οποίο διακρίνεται αποτελεσματικά από τα εσωτερικά καρβοξυλικά οξέα με βάση τη διαφορά των δυναμικών οξειδωσής τους. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική με δραστικά «ριζόφιλα» ενεργοποιημένα αλκένια και εφαρμόστηκε με επιτυχία στην ανθρωπίνη ινσουλίνη.



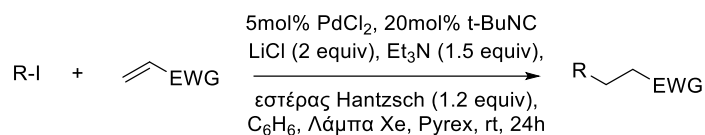
**Σχήμα 29:** Εκλεκτική βιοσύζευξη πρωτεϊνών μέσω αποκαρβοξυλιωτικής αλκυλίωσης τύπου Giese από την ομάδα του MacMillan [178].

Το 2017, ο Baran και οι συνεργάτες του παρουσίασαν ένα εύχρηστο πρωτόκολλο που καταλύεται από άλατα Ni(II) με χρήση ενεργοποιημένων καρβοξυλικών εστέρων του *N*-υδροξυ φθαλιμιδίου (**76**, NHPI εστέρες) (Σχήμα 30). Οι τελευταίοι υφίστανται SET αναγωγή από τον καταλύτη Ni(II) παράγοντας τις επιθυμητές ρίζες ενώ ο Zn είναι απαραίτητος για την αναγέννηση του καταλύτη [179]. Το 2019, ο Shang και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι οι NHPI εστέρες μπορούν επίσης να συμμετέχουν σε φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις Giese με χρήση συμπλόκων EDA με εστέρες Hantzsch και χωρίς τη χρήση φωτοκαταλύτη (Σχήμα 30) [180].



**Σχήμα 30: Αποκαρβοξυλιωτική αντίδραση Giese από τους Baran [179] και Shang [180].**

Το 2015, οι Sumino και Ryu ανέφεραν την αντίδραση Giese μεταξύ αλκυλοιωδιδίων και δεκτών Michael με φωτοενεργοποίηση παρουσία Pd(0) για την παραγωγή των αλκυλο ριζών μέσω μιας διεργασίας SET και χρήση εστέρα Hantzsch (βλ. Σχήμα 28) ως δότη υδριδίου και ταυτόχρονα αναγωγικού που αναγεννά τον καταλύτη Pd(0) (Σχήμα 31) [181].



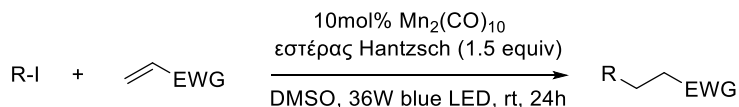
**Σχήμα 31: Pd-Καταλυόμενη αντίδραση Giese από την ομάδα του Ryu [181].**

Το 2018, οι ElMarrouni et al. διαπίστωσαν ότι μη ενεργοποιημένα αλκυλοβρωμίδια μπορούν να συμμετέχουν σε φωτοκαταλυόμενες αντιδράσεις Giese (Σχήμα 32). Είναι ενδιαφέρον ότι το (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH δεν ανάγει την ενδιάμεση α-κετο αλκυλο ρίζα, όπως στη μη φωτοκαταλυόμενη αντίδραση Giese, αλλά υποβοηθά τη φωτοεπαγόμενη ομολυτική διάσπαση του δεσμού C-Br [182].

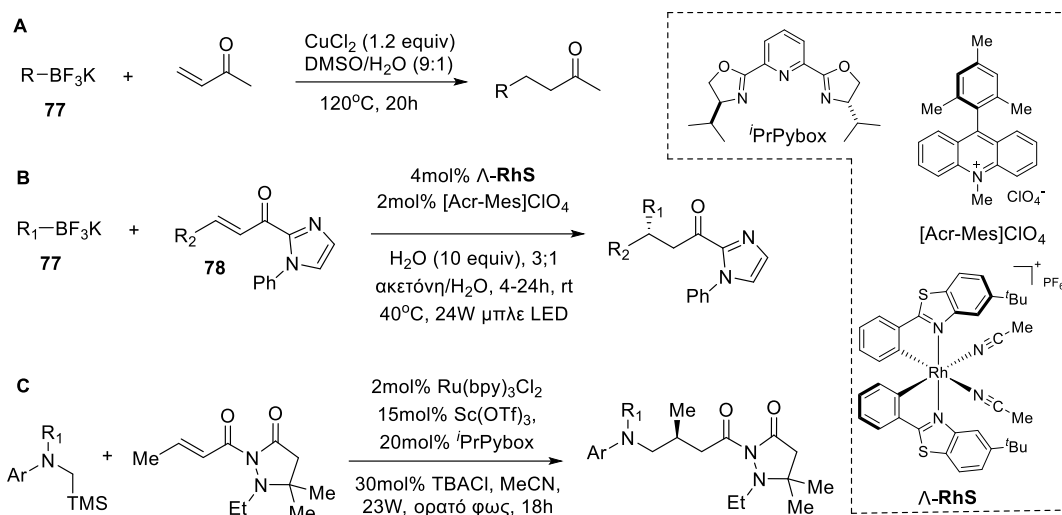


**Σχήμα 32: Φωτοκαταλυτική αντίδραση Giese, από τους ElMarrouni et al. [182].**

Το 2019, ο Wang και οι συνεργάτες του παρουσίασαν ένα εύχρηστο πρωτόκολλο Giese αντίδρασης με αλκυλοιωδίδια, χρήση ορατού φωτός και Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub> ως φωτοκαταλύτη (Σχήμα 33) [183].



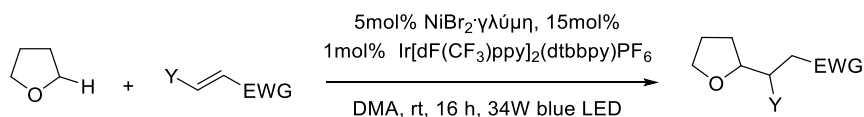
**Σχήμα 33: Χρήση Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub> ως καταλύτη στην αντίδραση Giese [183].**



**Σχήμα 34: A:** Χρήση αλάτων  $RBF_3K$  ως πηγή αλκυλο ριζών στην αντίδραση Giese [184].  
**B,C:** Εναντιοεκλεκτικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις Giese [185-186].

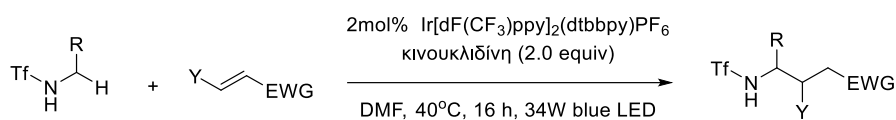
Το 2010, αναφέρθηκε από τον Fensterbank και τους συνεργάτες του ότι αλκυλο ρίζες που έχουν παραχθεί από την οξειδωση αλκυλο τριφθοροβορικών αλάτων (**77**) με  $Cu(II)$  μπορούν να συμμετέχουν αποτελεσματικά σε αντιδράσεις Giese (Σχήμα 34) [184]. Το 2016, η ερευνητική ομάδα του Meggers κατάφερε να συνδυάσει τη φωτοκαταλυτική παραγωγή ριζών από την ίδια πηγή με την επίδραση χειρόμορφων οξέων Lewis Rh και να παρουσιάσει μια εναντιοεκλεκτική ριζική αντίδραση Giese σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα *N*-ακυλο πυραζόλια τύπου **78** (Σχήμα 34) [185]. Οι συγγραφείς αποδίδουν την υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα στην εντυπωσιακά υψηλότερη ταχύτητα της καταλυόμενης αντίδρασης κατά  $>10^4$  φορές σε σχέση με την αντίδραση που δεν καταλύεται από το χειρόμορφο καταλύτη [187]. Η ίδια ομάδα επέκτεινε το παραπάνω πρωτόκολλο και σε αντιδράσεις Giese όπου οι ρίζες προέρχονται από ενεργοποίηση  $C_{sp^3}-H$ , με εξαιρετικά αποτελέσματα εναντιοεκλεκτικότητας [188]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης και χειρόμορφων οξέων Lewis σε αντιδράσεις Giese προτάθηκε για πρώτη φορά το 2015 από την ομάδα του Yoon, επεκτείνοντας τις μελέτες του Sibi επί του καταλυτικού συστήματος  $Sc(III)$ /δισ(οξαζολινίου) (Σχήμα 34) [186].

Το 2018, οι Lee και Hong παρατήρησαν ότι δεσμοί  $C_{sp^3}-H$  μπορούν να συμμετέχουν σε μια Ni-καταλυόμενη αντίδραση Giese όπου ο φωτοκαταλύτης ανάγει το  $Ni(II)$  σε  $Ni(I)$  ενώ ταυτόχρονα μεσολαβεί στη δημιουργία μιας διρίζας η οποία συμμετέχει σε μια HAT διεργασία με τον δεσμό  $C_{sp^3}-H$  του THF (Σχήμα 35) [189].



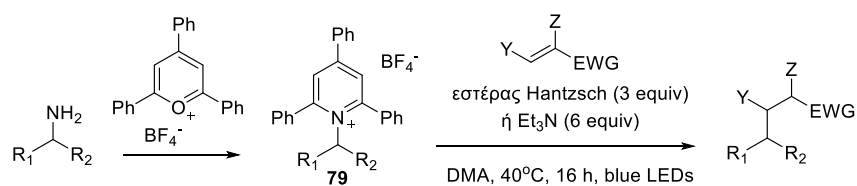
**Σχήμα 35: C-H ενεργοποίηση φουρανίων ως πηγή αλκυλο ριζών στην αντίδραση Giese, από Lee και Hong [189].**

Το 2019, η ερευνητική ομάδα του Rovis παρατήρησε ότι οι ασταθείς α-αμινο ρίζες που παράγονται φωτοκαταλυτικά παρουσία κινουκλιδίνης από πρωτοταγείς αμίνες προστατευμένες ως τριφθομεθυλοσουλφοναμίδια μπορούν να συμμετέχουν σε διαμοριακές αντιδράσεις Giese μέσω ενός μηχανισμού HAT. Η σουλφοναμίδική προστασία είναι απαραίτητη για να ευνοήσει τη διαμοριακή HAT έναντι πιθανής ενδομοριακής (Σχήμα 36) [190].



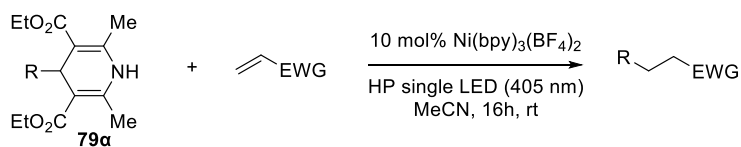
**Σχήμα 36: C-H ενεργοποίηση τριφθομεθυλοσουλφοναμιδίων ως πηγή α-αμινο ριζών στην αντίδραση Giese, από την ομάδα του Rovis [190].**

Το 2019, η ερευνητική ομάδα του Aggarwal ανέπτυξε μια φωτοεπαγόμενη αντίδραση Giese, χωρίς την ανάγκη καταλύτη, που κάνει χρήση αμινών ως πηγές αλκυλο ριζών. Συγκεκριμένα, *N*-αλκυλοπυριδινιακά άλατα του τύπου **79** (άλατα Katritzky) τα οποία προκύπτουν εύκολα από αμίνες, μπορούν να δημιουργήσουν σύμπλοκα δότη-δέκτη ηλεκτρονίων (EDA) είτε με εστέρα Hantzsch είτε με Et<sub>3</sub>N και να φωτοενεργοποιηθούν εκκινώντας έναν μηχανισμό SET με δέκτες Michael (Σχήμα 37) [191].



**Σχήμα 37: Χρήση αμινών ως πηγή αλκυλο ριζών, από την ομάδα του Aggarwal [191].**

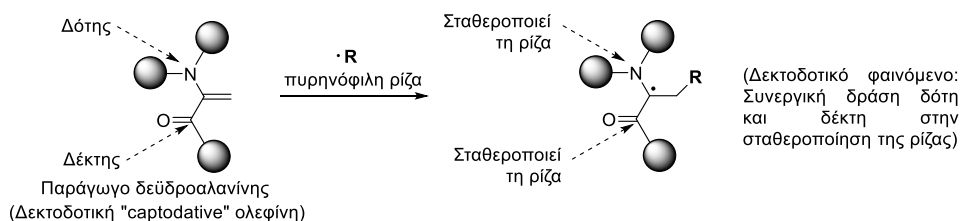
Την ίδια χρονιά, η ερευνητική ομάδα του Melchiorre χρησιμοποίησε 4-αλκυλο-1,4-διυδροπυριδίνες (αλκυλο-DHPs, **79a**) οι οποίες με ακτινοβόληση παράγουν αλκυλο ρίζες που συμμετέχουν σε αντίδραση Giese (Σχήμα 38). Απαραίτητη για την αντίδραση είναι η καταλυτική ποσότητα Ni(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> που μεσολαβεί για τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από την ενεργοποιημένη αλκυλο-DHP στην ενδιάμεση ρίζα μετά τον σχηματισμό του δεσμού C-C [192].



Σχήμα 38: Χρήση αλκυλο-DHPs (21) ως πηγή αλκυλο ριζών, από Melchiorre [192].

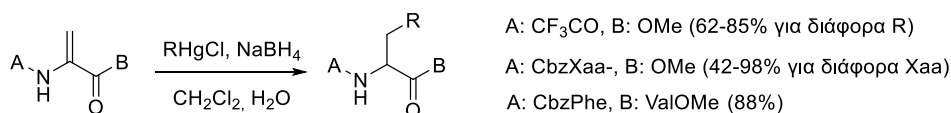
### 3.4 Χρήση της αντίδρασης Giese για τη σύνθεση α-αμινοξέων και πεπτιδίων μέσω παραγωγοποίησης της δεϋδροαλανίνης (DHA)

Οι αντιδράσεις προσθήκης τύπου Giese έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη σύνθεση αμινοξέων με αφετηρία παράγωγα δεϋδροαλανίνης (DHA) [193-194]. Τα παράγωγα δεϋδροαλανίνης επιδεικνύουν εξαιρετική δραστικότητα όχι μόνο λόγω της ηλεκτρονικά ελλειμματικής φύσης της ολεφίνης αλλά και λόγω της διπλής σταθεροποίησης της ενδιάμεσης ρίζας (Εικόνα 17). Το φαινόμενο αυτό καλείται "captodative effect" και πιθανώς θα μπορούσε να μεταφραστεί ως «δεκτοδοτικό» φαινόμενο από τις λέξεις *captor* που αντιστοιχεί στην ηλεκτρονιοδεκτική ομάδα και *dativ* που αντιστοιχεί στην ηλεκτρονιοδοτική ομάδα. Εκτενείς μελέτες σε δεκτοδοτικές ρίζες έχουν δείξει ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη συνεργική δράση των δύο ομάδων που ασκούν σταθεροποιητική επίδραση στη ρίζα η οποία εντοπίζεται στο ενδιάμεσο άτομο άνθρακα [195]. Παρακάτω θα αναφερθούν επιλεγμένα παραδείγματα της σχετικής βιβλιογραφίας.



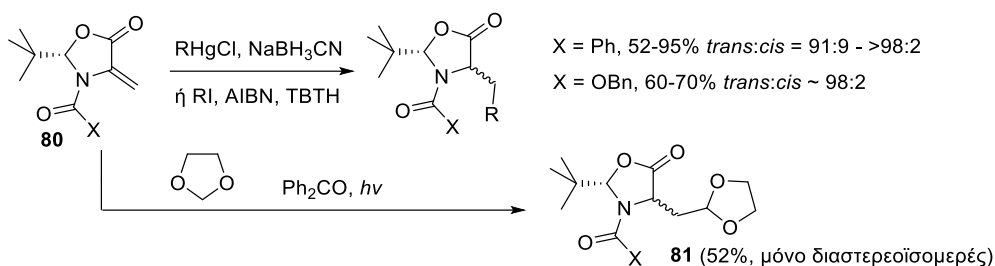
Εικόνα 17: Δομή δεϋδροαλανίνης (DHA) και δεκτοδοτικό «captodative» φαινόμενο.

Ο Crich και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν επιτυχώς τη μέθοδο  $RHgX/NaBH_4$  αρχικά σε παράγωγα δεϋδροαλανίνης και στη συνέχεια σε δι- και τριπεπτιδία (Σχήμα 39) [196]. Μια δεκαετία αργότερα, η ομάδα του Martinez διαπίστωσε ότι η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ακινητοποιημένα παράγωγα δεϋδροαλανίνης σε στερεά φάση [197].



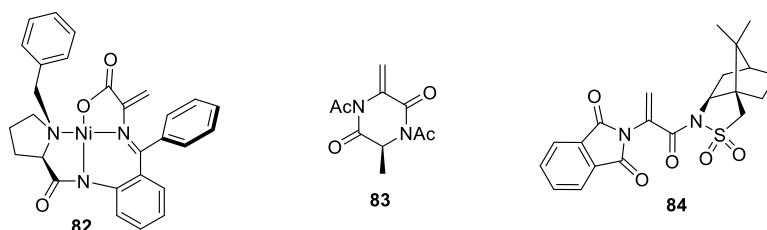
Σχήμα 39: Αλκυλίωση DHA και πεπτιδίων που περιέχουν DHA, από Crich et al. [196].

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η απουσία στερεοεκλεκτικότητας κατά τις ριζικές προσθήκες του Crich, ο Beckwith και οι συνεργάτες του εισήγαγαν οπτικά ενεργές μεθυλενοοξαζολιδινόνες του τύπου **80** (Σχήμα 40) [198]. Χαρακτηριστικό της μεθόδου του Beckwith αποτελεί η αναστροφή της διαστεροεκλεκτικότητας όταν το άζωτο είναι προστατευμένο με PhCO- (*trans*>*cis*) σε σχέση με το αν είναι προστατευμένο με Cbz (*trans*<*cis*). Τα επόμενα χρόνια, τα υποστρώματα του Beckwith χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς για τη σύνθεση μη φυσικών, οπτικά ενεργών αμινοξέων, όπως π.χ. στην περίπτωση της ένωσης **81** που κάνει χρήση της 1,3-διοξολάνης ως πρόδρομο ριζών (Σχήμα 40) [199].



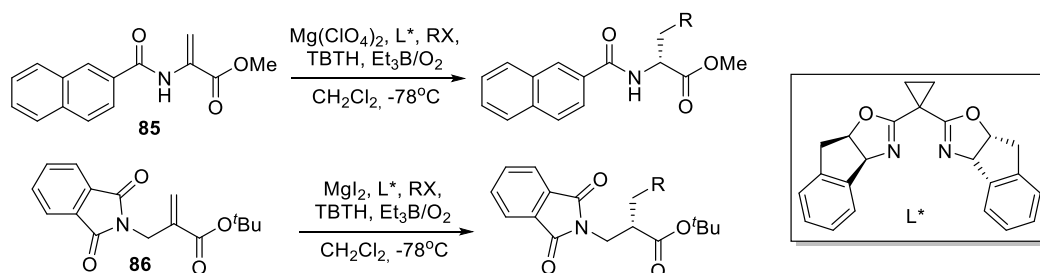
**Σχήμα 40:** Διαστεροεκλεκτική αλκυλίωση τύπου Giese, από Beckwith et al. [198-199].

Άλλα αξιοσημείωτα χειρόμορφα υποστρώματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το σύμπλοκο Ni(II)-DHA **82** που οδηγεί σε *S*-στερεοχημεία με *de*>90% [200] για τριτοταγείς ρίζες και η μεθυλιδενοππιπεραζιν-2,5-διόνη (**83**) που παράγει αποκλειστικά *cis* προϊόντα αλκυλίωσης με ογκώδεις ρίζες (Εικόνα 18) [201]. Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει το υπόστρωμα **84** που περιγράφηκε από τους Yajima et al. και φέρει την καμφοροσουλτάμη Orrolzer που οδηγεί σε (*S*)-αμινοξέα με φθοροαλκυλο ρίζες και *dr* έως >99:1 [202].



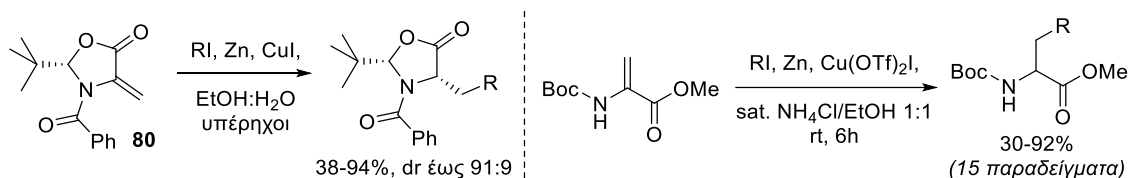
**Εικόνα 18:** Δομές χειρόμορφων υποστρωμάτων **82-84**.

Ο Sibi και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν χειρόμορφα οξέα Lewis για να συνθέσουν οπτικά ενεργά  $\alpha$ -αμινοξέα από το 2-ναφθυλο παράγωγο **85** [203] και  $\beta$ -αμινοξέα από το φθαλοϋλο παράγωγο **86** (Σχήμα 41) [204].

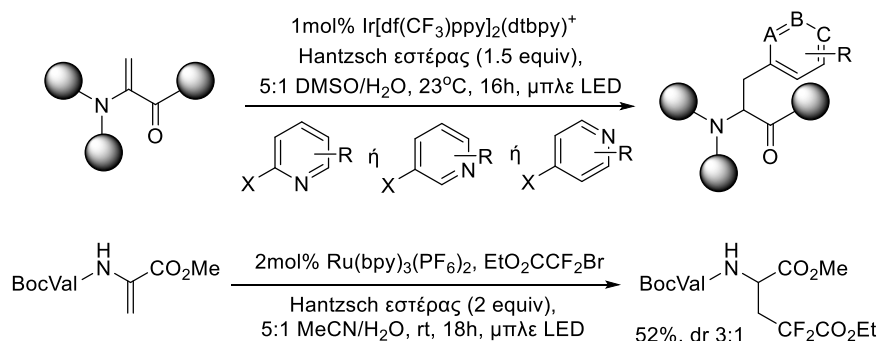


Σχήμα 41: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση  $\alpha$ - και  $\beta$ -αμινοξέων, από Sibi et al. [203-204].

Το 2003, οι Suárez et al. χρησιμοποίησαν Zn(Cu) για να παράγουν ρίζες από R- με μηχανισμό SET και να πραγματοποιήσουν στερεοεκλεκτική αλκυλίωση στην οξαζολιδινόνη του Beckwith **80** (X=Ph) σε υδατικό περιβάλλον, με dr έως 91:9 [205]. Πολύ πρόσφατα, οι Shin et al. βελτιστοποίησαν τις συνθήκες της Zn(Cu)-προαγόμενης ριζικής αλκυλίωσης οδηγώντας σε υψηλές αποδόσεις με παράγωγα DHA, αλλά και με αντίστοιχα δι- και τριπεπτίδια (Σχήμα 42) [206].



Σχήμα 42: Zn(Cu) στην αλκυλίωση παραγώγων DHA, από Suárez και Shin [205-206].

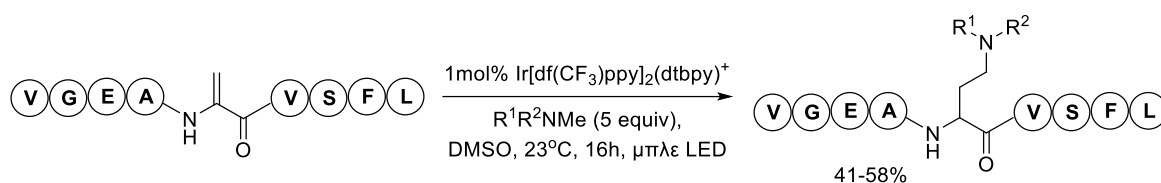


Σχήμα 43: Φωτοκαταλυτική αρυλίωση Giese παραγώγων DHA, από Jui [207] και παραγωγοποίηση διπεπτιδίου DHA, από Mancheño [208].

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη φωτοκαταλυτικών μεθόδων έχει οδηγήσει σε μια αναγέννηση στο πεδίο καθώς πρακτικά στις περισσότερες εργασίες που αφορούν ανάπτυξη μεθοδολογίας (βλ. Παράγραφο 3.3) κατά τη μελέτη ευρύτητας της μεθόδου περιλαμβάνεται και κάποια αντίδραση με παράγωγο DHA. Εκτός αυτών, το 2018 παρουσιάστηκε από την ομάδα του Jui ένα πρακτικό πρωτόκολλο αρυλίωσης παραγώγων DHA (μεταξύ αυτών και το χειρόμορφο υπόστρωμα Beckwith) με ετεροαρυλο ρίζες [207] (Σχήμα 43). Οι Brandhofer και Mancheño διεύρυναν την προσέγγιση αυτή χρησιμοποιώντας τον καταλύτη Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

και μεγάλο εύρος ριζών και πηγών τους καθώς και εφαρμόζοντας τη μέθοδο σε διπεπτίδια (Σχήμα 43) [208].

Το 2018, οι ίδιοι συγγραφείς πραγματοποίησαν τη φωτοκαταλυτική προσθήκη Giese α-αμινο ριζών προερχόμενες από την C-H ενεργοποίηση τριτοταγών αμινών σε παράγωγα DHA και εφάρμοσαν τη μέθοδο σε ποικιλία τριπεπτιδίων αλλά και σε ένα εννεαπεπτίδιο, όπως φαίνεται στο Σχήμα 44 [209]. Την ίδια χρονιά, η ομάδα του Dixon παρουσίασε ένα παρόμοιο πρωτόκολλο όπου οι α-αμινο ρίζες προέρχονταν από ιμίνες [210].



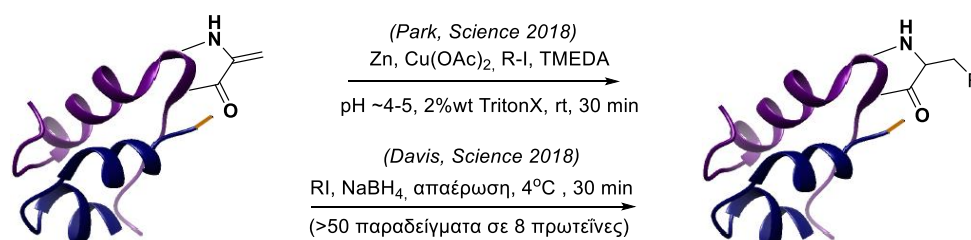
Σχήμα 44: Αλκυλίωση εννεαπεπτιδίου με α-αμινο ρίζες, από Jui [209].

### 3.5 Χρήση της αντίδρασης Giese στην παραγωγή πρωτεϊνών και άλλων βιομορίων

Δύο πρόσφατες αναφορές που εμφανίστηκαν ταυτόχρονα στη βιβλιογραφία έδωσαν αναμφισβήτητα νέα πνοή στις ριζικές προσθήκες τύπου Giese σε παράγωγα DHA. Δουλεύοντας ανεξάρτητα, οι ερευνητικές ομάδες των B. Davis [211] και H.S. Park [212], κατάφεραν να χρησιμοποιήσουν αλκυλο ρίζες από την αναγωγή αλκυλαλογονιδίων με Zn και να τροποποιήσουν χημειοεκλεκτικά πεπτίδια και πρωτεΐνες που να περιέχουν στη δομή τους DHAs (Σχήμα 45). Με τη χρήση των παραπάνω μεθόδων κατέστησαν εφικτές αποδόσεις >90% σε χρόνους <30 min. Επιπλέον, η ομάδα του Davis προκειμένου να αποφύγει την παράπλευρη αλκυλίωση της ενδιάμεσης σταθεροποιημένης ρίζας διερεύνησε τη χρήση NaBH<sub>4</sub> και ως εκκινήτη αλλά και ως H-δότη με μικρή στερεοχημική παρεμπόδιση πετυχαίνοντας την αποδοτική μετα-τροποποίηση πρωτεϊνών. Το πρωτόκολλο του Davis επιδεικνύει μια αξιοθαύμαστη συμβατότητα σε λειτουργικές ομάδες και χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή μιας εντυπωσιακής σειράς πλευρικών αλυσίδων από φυσικά και μη φυσικά αμινοξέα σε πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, οι Davis et al. τροποποίησαν χημικά σε διαφορετικές θέσεις 8 διαφορετικές πρωτεΐνες με ποικιλία δευτεροταγών δομών οδηγώντας σε συνολικά >50 συνθετικά ανάλογα με >25 διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες. Αν και οι

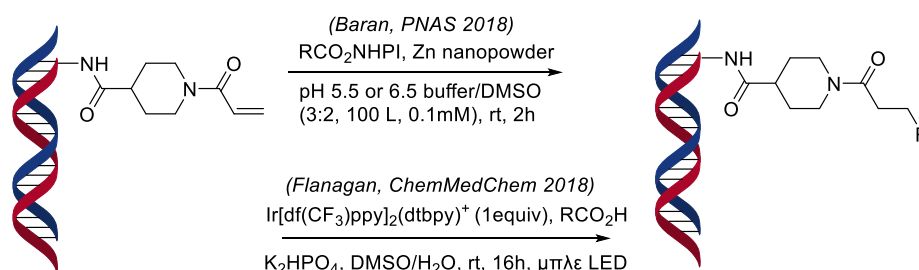


αντιδράσεις δεν είναι στερεοεκλεκτικές, η προσέγγιση επέτρεψε τη διερεύνηση των λειτουργικών ρόλων των τροποποιήσεων σε ιστόνες και κινάσες.



**Σχήμα 45: Μετα-τροποποίηση πρωτεϊνών με αντίδραση Giese, από τις ομάδες των Park και Davis [211-212].**

Μια επίσης ενδιαφέρουσα εφαρμογή της αντίδρασης Giese παρουσιάστηκε από τα εργαστήρια των Baran και Blackmond σε συνεργασία με την Pfizer (Σχήμα 46) [213]. Η μέθοδος αφορά την προσθήκη τύπου Giese αλκυλο ριζών, οι οποίες παράγονται από την καταλυόμενη από Zn αποικοδόμηση ενεργοποιημένων NHPI εστέρων, σε τροποποιημένο DNA με ακρυλικές «ουρές», με στόχο την εφαρμογή στην παραγωγή κωδικοποιημένων βιβλιοθηκών DNA (DNA-encoded libraries, DEL). Η ταχύτητα της αντίδρασης δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση των υποστρωμάτων, γεγονός που επιτρέπει τη διεξαγωγή της αντίδρασης σε αραιά υδατικά διαλύματα καθιστώντας τη μέθοδο κατάλληλη για εφαρμογές σε DELs αλλά ίσως και σε ολόκληρες πρωτεΐνες. Τέλος, η εταιρία Pfizer παρουσίασε πρόσφατα μια φωτοκαταλυτική εκδοχή της ίδιας διαδικασίας η οποία κάνει χρήση καρβοξυλικών οξέων ως δοτών ριζών (Σχήμα 46) [214]. Η χρήση αμινοξέων ως δομικών μονάδων επιτρέπει την ακόλουθη *N*-τροποποίηση των βιβλιοθηκών, οδηγώντας σε αύξηση που μπορεί να φτάσει τις 75.000.000 ενώσεις με βάση τις διαθέσιμες δομικές μονάδες της εταιρίας (100 δέκτες ριζών × 500 αμινοξέα × 1500 αντιδραστήρια *N*-τροποποίησης).



**Σχήμα 46: Τροποποίηση DNA για εφαρμογές σε DLEs με αντίδραση Giese, από τις ομάδες των Baran και Flanagan [213-214].**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΥΖΥΓΟΥΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ *P*-MICHAEL

#### 4.1 Εισαγωγή

Χωρίς καμιά αμφιβολία οι οργανοφωσφορικές ενώσεις έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά σημαντικές σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, από τη γεωργία και την ιατρική έως τη χημεία υλικών και την οργανική σύνθεση. Ο φώσφορος είναι απαραίτητο δομικό συστατικό πληθώρας οργανικών ανιδραστηρίων, υποκαταστατών συμπλόκων μετάλλων μετάπτωσης και βιοδραστικών ενώσεων, όπως τα οργανοφωσφορικά ισοστερή αμινοξέων που συζητήθηκαν στο Κεφάλαιο 1. Εκτός από τη γνωστή αντίδραση Michaelis - Arbuzov (αντίδραση τριαλκυλοφωσφινών με R-X) και Michaelis - Becker (αντίδραση αλάτων φωσφονικών εστέρων με R-X), η προσθήκη φωσφα-Michael (*P*-Michael), γνωστή και ως αντίδραση Pudovik, είναι ίσως ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία για το σχημασμό δεσμού P-C [215]. Λόγω της μεγάλης έκτασης της σχετικής βιβλιογραφίας, στο κεφάλαιο αυτό η συζήτηση θα περιοριστεί μόνο σε χαρακτηριστικά παραδείγματα ανιδράσεων *P*-Michael με  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα καρβοξυλικά ή καρβονυλικά παράγωγα.

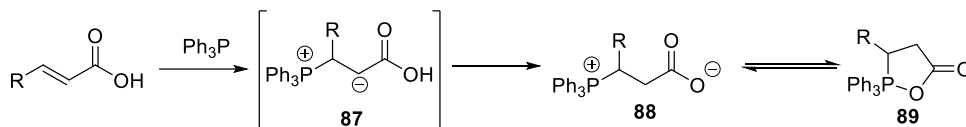
#### 4.2 Γενικά χαρακτηριστικά αντίδρασης

##### 4.2.1 Τριτοταγείς φωσφίνες ( $R_3P$ ) ως πυρηνόφιλα

Σε αντίθεση με τη μεγάλη πλειονότητα των ανιδράσεων *P*-Michael που εστιάζουν στο σχημασμό σταθερών δεσμών P-C, η προσθήκη φωσφινών οδηγεί σε ασταθέστερα προϊόντα, τα οποία όμως αποτελούν εξαιρετικά χρήσιμα ενδιάμεσα σε περαιτέρω ανιδράσεις με ταυτόχρονη αποβολή της αρχικής φωσφίνης ή του αντίστοιχου φωσφινόξειδίου. Πρέπει να τονιστεί ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση φωσφινών (χειρόμορφων ή μη) ως καταλύτων σε ανιδράσεις σχημασμού δεσμών C-C έχει γνωρίσει τεράστια έκρηξη στο πεδίο της οργανικής σύνθεσης, συνιστώντας ένα ξεχωριστό πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας [216].

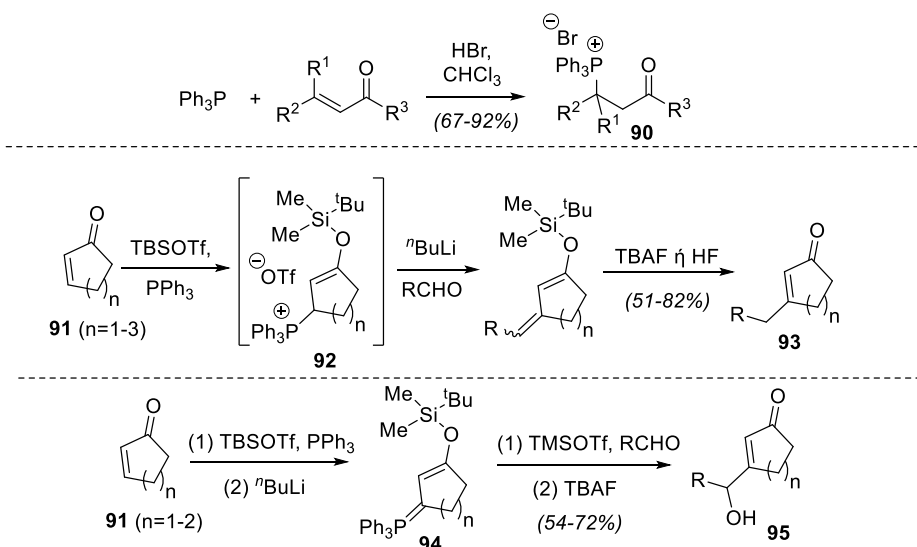
Η προσθήκη Michael μιας τριτοταγούς φωσφίνης σε έναν ολεφινικό δέκτη αρχικά οδηγεί στο σχημασμό μιας φωσφοβεταΐνης (Σχήμα 47). Η σταθερότητα της βεταΐνης καθορίζει εάν η επιθυμητή προσθήκη θα είναι επιτυχής ή όχι. Στην περίπτωση ακρυλικών οξέων, η αρχική βεταΐνη (**87**) οδηγεί στη σταθερότερη,

απομονώσιμη βεταΐνη **88**, μέσω μεταφοράς πρωτονίου, ενώ όταν  $R \neq H$  το **88** βρίσκεται σε ισορροπία με το αντίστοιχο φωσφοράνιο **89** [217-218].



Σχήμα 47: Αντίδραση  $PPh_3$  με διάφορα ακρυλικά οξέα [217-218].

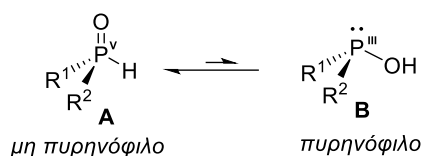
Όμως, στην περίπτωση  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων εστέρων ή καρβονυλικών ενώσεων, ένα ανταγωνιστικό μονοπάτι είναι αυτό του ανιονικού πολυμερισμού, γεγονός που υποδηλώνει την υψηλή δραστηριότητα των ενδιάμεσων βεταΐνων. Παγίδευσή τους μπορεί να γίνει εύκολα με πρωτονίωση με χρήση  $HBr$  ή αλάτων λουπιδίνης (Σχήμα 48) [219-220]. Τα φωσφονιακά άλατα **90** που προκύπτουν είναι σταθερά σε αποθήκευση και οδηγούν στα αντίστοιχα υλίδια με προσθήκη βάσης (π.χ.  $tBuOK$ ), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις ακυλίωσης, ακυλίωσης και Wittig. Εναλλακτικά, στην περίπτωση των ενονών, η ενδιάμεση βεταΐνη μπορεί να παγιδευτεί με σιλυλομάδες " $Si^+$ " και οι παραγόμενοι σιλυλαιθέρες τύπου **92** να χρησιμοποιηθούν σε περαιτέρω αντιδράσεις, π.χ. με αλδεΐδες, όπως προτάθηκε από τις ερευνητικές ομάδες των Kozikowski και Kim, προς τα προϊόντα **93** και **95**, αντίστοιχα (Σχήμα 48) [221-222]. Ανίστοιχη παγίδευση δεν παρατηρείται σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστους εστέρες, γεγονός που πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε από τον Fujioka και τους συνεργάτες του ως μέσο επίτευξης χημειοεκλεκτικότητας όταν στην ένωση συνυπάρχουν και οι δύο λειτουργικές ομάδες [223].



Σχήμα 48: Παγίδευση βεταΐνων είτε με πρωτονίωση είτε με " $Si^+$ ", και εφαρμογή σε αντιδράσεις με αλδεΐδες [221-222].

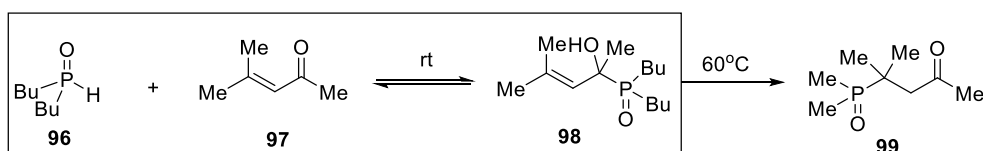
## 4.2.2 Πυρηνόφιλα γενικής δομής P(O)H

Πυρηνόφιλα της γενικής δομής  $R_2P(O)H$  ( $R$  = αλκυλο, αρυλο, αλκοξυ) χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη δραστικότητα σε σχέση με τα P(III) πυρηνόφιλα και προκειμένου να ανηδράσουν σε ήπιες συνθήκες απαιτείται η χρήση καταλύτη. Ανηδρούν μέσω της P(III) ταυτομερούς δομής τους **B** (Σχήμα 49), η οποία δεν ευνοείται θερμοδυναμικά, όμως η ισορροπία μπορεί να μετατοπιστεί προς αυτήν τη δραστική μορφή με χρήση βάσεων ή οξέων Lewis. Επιπλέον, Brønsted και Lewis οξέα μπορούν να ενεργοποιήσουν και το δέκτη Michael.



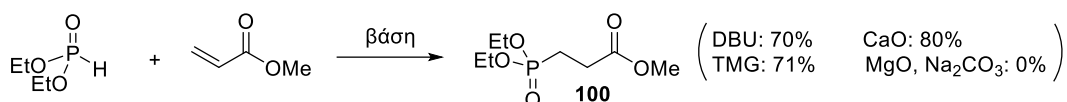
Σχήμα 49: P(V)/P(III) ταυτομερείωση ενώσεων του τύπου  $R_2P(O)H$ .

Για την περίπτωση  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων κετονών (και όχι εστέρων, αμιδίων ή νιτριλίων), η κύρια πρόκληση είναι η διάκριση της 1,2- έναντι της 1,4-προσθήκης, οι οποίες οδηγούν στο κινητικό και θερμοδυναμικό προϊόν, αντίστοιχα. Αυτό γίνεται ανηλεπτό και από το παράδειγμα του Σχήματος 50, όπου μίγμα του *H*-φωσφινόξειδιου **96** και της ενόνης **97** μετατρέπεται αργά στο προϊόν 1,2-προσθήκης **98** σε θερμοκρασία δωματίου ενώ θέρμανση στους 60 °C οδηγεί στον αποκλειστικό σχηματισμό του προϊόντος 1,4-προσθήκης **99** [224].



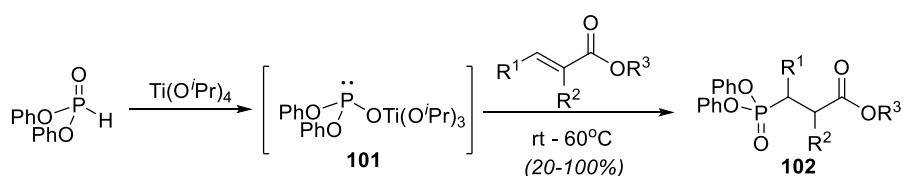
Σχήμα 50: Θερμοδυναμικός – κινητικός έλεγχος αντίδρασης *P*-Michael [224].

Για την καταλυόμενη από βάση αντίδραση *P*-Michael, έχει αναφερθεί η χρήση πληθώρας βάσεων ως καταλύτων, όπως DBU, DABCO, TBD, αλειφατικών αμινών, παραγώγων γουανιδίνης (π.χ. TMG), CaO, ανθρακικά άλατα, κ.λπ. [225]. Χαρακτηριστικά, στο Σχήμα 51 φαίνεται η *P*-Michael του  $(\text{EtO})_2\text{P(O)H}$  στον ακρυλικό μεθυλεστέρα, η οποία οδηγεί με υψηλές αποδόσεις στο προϊόν **100** με DBU [226] και τετραμεθυλογουανιδίνη (TMG) [227], ενώ εξίσου υψηλές αποδόσεις επιτυγχάνονται με το φθηνό CaO, όχι όμως και με MgO ή  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [228].

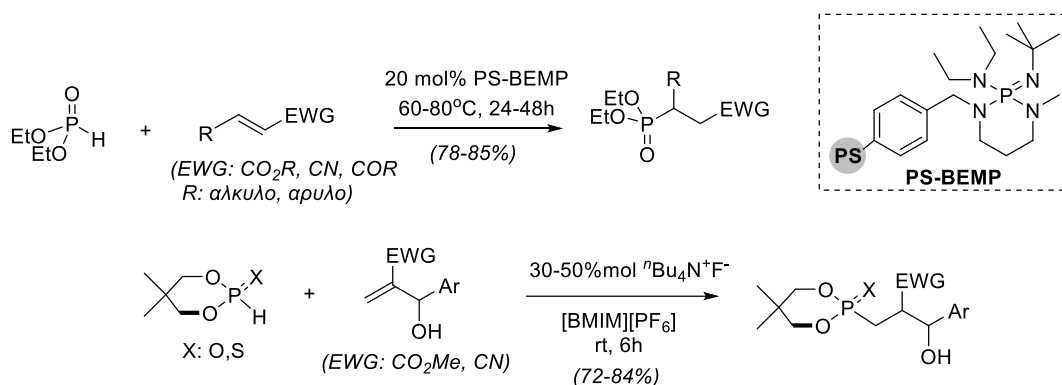


Σχήμα 51: Καταλυόμενη από βάση *P*-Michael του  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  στον ακρυλικό μεθυλεστέρα.

Όσον αφορά την καταλυόμενη από οξύ εκδοχή της αντίδρασης, έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς Brønsted και Lewis οξέα, όπως  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , και  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  [225]. Όπως θα αναλυθεί και στην Παράγραφο 6.3, ο Green αναφέρει ότι η χρήση του  $\text{AlMe}_3$  μπορεί να καταλύσει την *P*-Michael ακόμα και σε παρεμποδισμένα ηλεκτρονιόφιλα [229], το οποίο αποτελεί και ανπικείμενο μέρους της παρούσας διατριβής. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  που επιτρέπει την αντίδραση του αδρανέστερου  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ , (σε σχέση με αλκυλο ανάλογα), όταν βάσεις ( $\text{Et}_3\text{N}$ , DBU) ή άλλα οξέα ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ) αποτυγχάνουν (Σχήμα 52) [230]. Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται στη σταθεροποίηση του P(III) παραγώγου **101**.



Σχήμα 52: Καταλυόμενη από  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  *P*-Michael του  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  σε ακρυλικούς εστέρες [230].

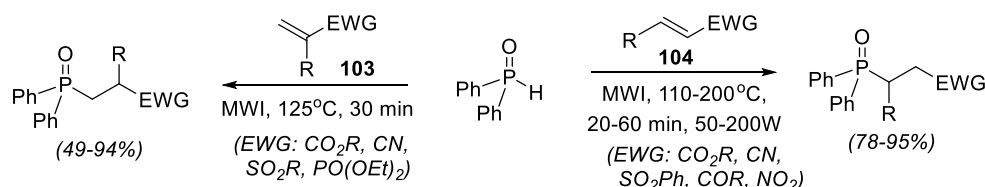


Σχήμα 53: Χρήση PS-BEMP (πάνω) και ιοντικών υγρών (κάτω) στην αντίδραση *P*-Michael [231].

Εκτενής έρευνα έχει διεξαχθεί και στη χρήση ακινητοποιημένων καταλυτών που προσφέρουν το πλεονέκτημα της εύκολης απομάκρυνσης και συχνά της ανακύκλωσής τους. Μεταξύ αυτών ανήκουν το σύστημα  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , αμινοπροπυλιωμένη silica gel, νανοσωματίδια  $\text{ZnO}$ , διασπορά πυριδίνης σε νανοσωματίδια  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  και υβριδικά υλικά νανοσωληνίσκων με Fe ( $\text{Fe}/\text{SWCNTs}$ ) [225]. Πρόσφατο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χρήση της

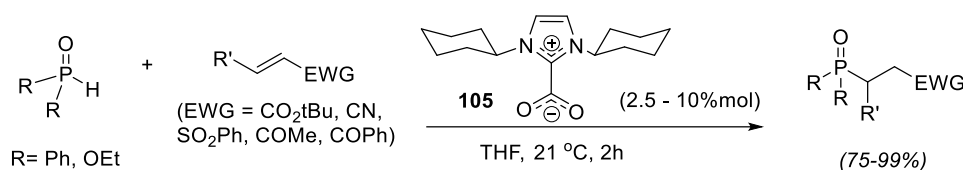
ακίνητοποιημένης σε πολυστυρένιο βάσης τύπου φωσφαζενίου BEMP που οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις για μεγάλο εύρος υποστρωμάτων (Σχήμα 53) [231]. Επίσης, στα πλαίσια της πράσινης χημείας, πρόσφατα αναπτύχθηκε και η πραγματοποίηση της αντίδρασης *P*-Michael σε ιονικά υγρά ([BMIM][PF<sub>6</sub>], με χρήση Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> ως καταλύτη (Σχήμα 53) [232].

Το 2005, η ερευνητική ομάδα του Stockland χρησιμοποίησε μικροκυματική ακτινοβολία (MWI) στην άνευ διαλύτη, καταλύτη ή βάσης *P*-Michael προσθήκη *H*-φωσφινοξειδίων σε τελικά ενεργοποιημένα αλκένια (**103**) [233], ενώ μερικά χρόνια αργότερα επέκτεινε τη μέθοδο και σε εσωτερικά αλκένια (**104**) (Σχήμα 54) [234]. Στην τελευταία μελέτη, αναφέρεται ότι αλκένια με δύο υποκαταστάτες στη β-θέση μπορούν να ανηδράσουν μόνο όταν στην α-θέση υπάρχουν δύο ενεργοποιητικές ομάδες.



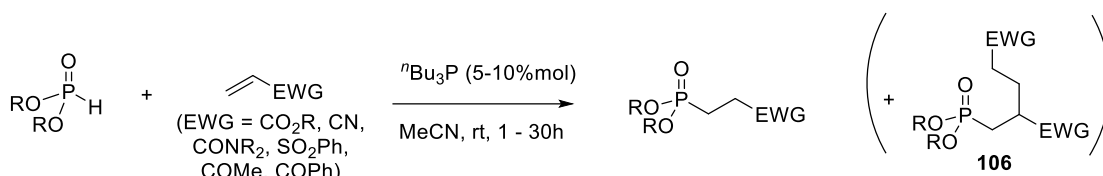
Σχήμα 54: Χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας στην αντίδραση *P*-Michael [233-234].

Το 2014, ο Hans και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ανηδράσεις προσθήκης *P*-Michael καταλυόμενες από *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (NHC) (Σχήμα 55) [235]. Χρησιμοποιώντας τους καρβοξυλικούς προκαταλύτες τύπου NHC·CO<sub>2</sub> (**105**) επιτεύχθηκαν ανηδράσεις χωρίς την ανάγκη χρήσης ισχυρής βάσης για την αποπρωτονίωση αζολιακών αλάτων και τη δημιουργία των NHCs.



Σχήμα 55: Χρήση NHC·CO<sub>2</sub> καταλυτών για πραγματοποίηση ανηδράσεων *P*-Michael, από Hans et al. [235].

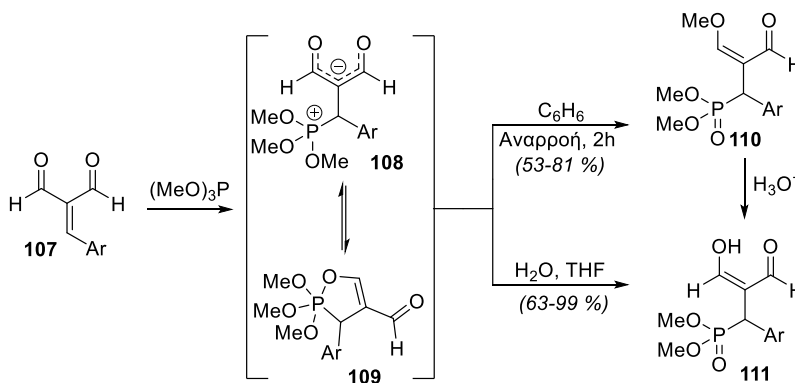
Το 2013, οι Kim et al. ανέφεραν την καταλυόμενη από φωσφίνες *P*-Michael προσθήκη διακυκλοφωσφινών σε ηλεκτρονιακά φτωχά αλκένια (Σχήμα 56) [236]. Το κύριο παραπροϊόν της αντίδρασης (**106**) προέρχεται από τον διμερισμό του αλκενίου (αντίδραση Rauhut-Currier) και περιορίζεται σημαντικά όταν χρησιμοποιείται <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>P αντί της μικρότερης φωσφίνης Me<sub>3</sub>P [237].



Σχήμα 56: Καταλυόμενη από φωσφίνες *P*-Michael προσθήκη, από Kim et al. [235].

#### 4.2.3 Πυρηνόφιλα γενικής δομής $R_2P(OR')$ , $RP(OR')$ και $(R'O)_3P$

Μια άλλη κατηγορία πυρηνόφιλων είναι οι ενώσεις του τρισθενούς φωσφόρου της γενικής δομής  $R_2P(OR')$ ,  $RP(OR')$ ,  $(R'O)_3P$ . Όπως και στην περίπτωση των  $R_3P$ , η προσθήκη προχωρά επίσης μέσω σχηματισμού ενδιάμεσων βεταϊνών. Από το σημείο αυτό όμως, η πορεία της αντίδρασης διαφοροποιείται, όπως περιγράφεται από τον Dvořák και τους συνεργάτες του στο παράδειγμα του Σχήματος 57 [238].

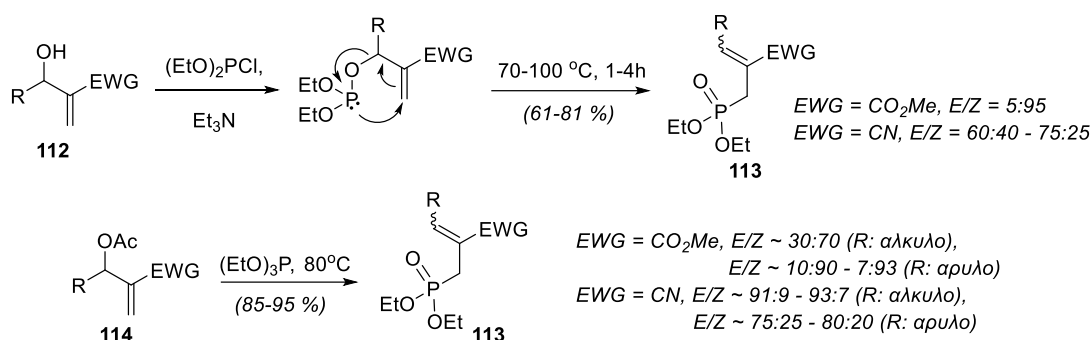


Σχήμα 57: Μελέτη αντίδρασης μηλοναλδεΐδων τύπου **107** με  $(MeO)_3P$ , από Dvořák et al. [238].

Έτσι, κατά την αντίδραση της ακόρεστης αλδεΐδης **107** με  $(MeO)_3P$ , διαπιστώθηκε ότι η αρχική βεταΐνη **108** βρίσκεται σε ισορροπία με το κυκλικό φωσφοράνιο **109**, το οποίο σε κάποιες περιπτώσεις είναι απομονώσιμο. Απουσία πηγής πρωτονίων, αναδιάταξη της βεταΐνης **108** (μετάθεση Arbuzov) παράγει το *O*-αλκυλιωμένο προϊόν **110**, ενώ με προσθήκη πηγής πρωτονίων είτε το **110** ή το μίγμα των ενδιάμεσων **108/109** οδηγούν στο προϊόν **111** (Σχήμα 57).

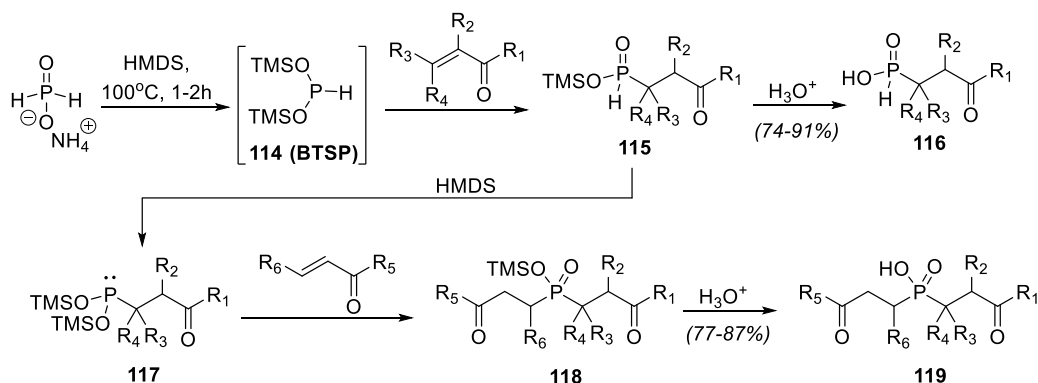
Οι Jannecki και Bodalski χρησιμοποίησαν παράγωγα Baylis-Hillman (**112**) για να πραγματοποιήσουν μια ενδομοριακή αλλυλική μετάθεση, που μπορεί να θεωρηθεί ως σύγχρονη *P*-Michael/μετάθεση Arbuzov ή, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, [2,3]-σιγματροπική μετάθεση (Σχήμα 58) [239]. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στην περίπτωση εστέρων ευνοείται το *Z*-**112** ενώ στα αντίστοιχα νιρίλια υπάρχει μικρή προτίμηση για το *E*-**112**. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Basavaiah και Pandiaraju

παρατήρησαν την ίδια συμπεριφορά και στη διαμοριακή εκδοχή της αντίδρασης (Σχήμα 58) [240]. Ανάλυση του μηχανισμού της αντίδρασης σε εργασία της ερευνητικής μας ομάδας (βλ. Σχήμα 15) έδειξε ότι η συμπεριφορά αυτή σχετίζεται με διαφορές στη μεταβατική κατάσταση (TS), με την TS για τα νιρίλια να έχει χαρακτήρα ανιδρώντων ενώ εκείνη των εστέρων να εμφανίζει χαρακτηριστικά προϊόντων [136].



Σχήμα 58: Σχηματισμός P-C δεσμού με χρήση παραγώγων Baylis-Hillman [239-240].

Εξαιρετικά ευρεία εφαρμογή έχει βρει η χρήση σιλολοφωσφινών/φωσφονιτών στην αντίδραση *P*-Michael, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα στην Παράγραφο 6.3. Στο σημείο αυτό θα αναφέρουμε μόνο ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, που αφορά τη χρήση του φωσφονίτη BTSP (**114**). Το BTSP, ένας εξαιρετικά δραστικός φωσφονίτης, παράγεται *in situ* από υποφωσφορώδες αμμώνιο και HMDS και οδηγεί σε προϊόντα προσθήκης **115**, χωρίς να απαιτείται θέρμανση για να γίνει η μετάθεση Arbuzov (Σχήμα 59) [241]. Εκ νέου σιλυλίωση του **115**, οδηγεί σε ένα νέο, δραστικό φωσφονίτη **117** που μπορεί να υποστεί μια νέα αντίδραση *P*-Michael προς το προϊόν **118**.

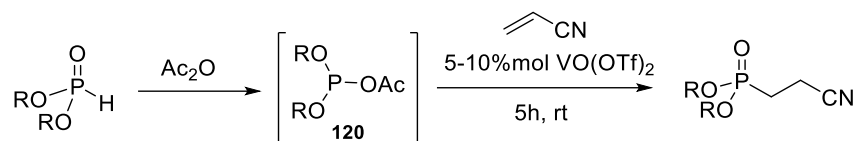


Σχήμα 59: Χρήση BTSP στην αντίδραση *P*-Michael, από [239-240].

Εκτός από τη σιλυλίωση, *in situ* σχηματισμός P(III) πυρηνόφιλων μπορεί να πραγματοποιηθεί και με ακετυλίωση, όπως αναφέρθηκε και από την ερευνητική ομάδα του Chen (Σχήμα 60) [242]. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το  $\text{VO}(\text{OTf})_2$

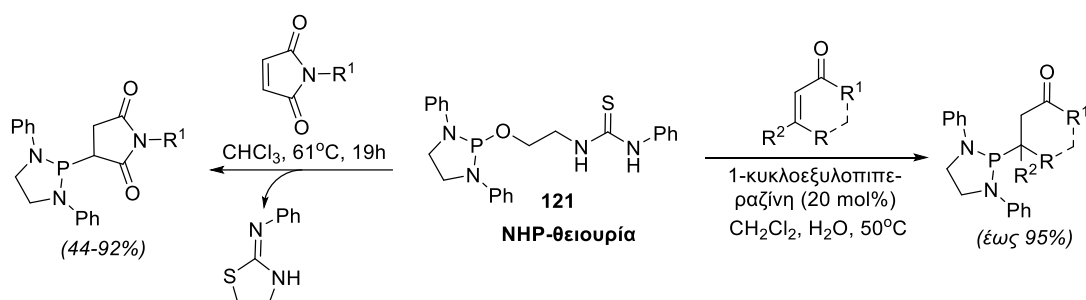


μπορεί να καταλύσει την προσθήκη *P*-πυρηνόφιλων σε δέκτες Michael (π.χ. ακρυλονιτρίλιο) παρουσία οξικού ανυδρίτη.



Σχήμα 60: Καταλυόμενη από VO(OTf)<sub>2</sub> αντίδραση *P*-Michael, από Chen et al. [242].

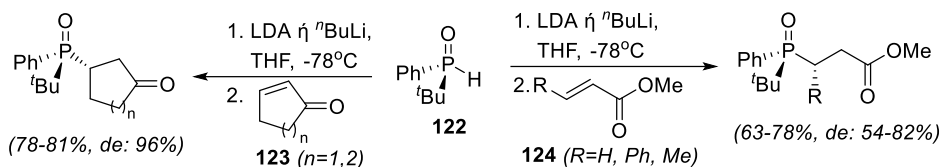
Τέλος, σε μια εναλλακτική προσέγγιση, το 2016, η ερευνητική ομάδα του Kang ανέπτυξε ένα αποτελεσματικό πρωτόκολλο αντίδρασης *P*-Michael μεταξύ της *N*-ετεροκυκλικής φωσφίνης (NHP)-θειουρίας **121** και είτε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων αλδεϋδών/κετόνων (καταλυόμενη από αμίνη) [243] ή μαλειμίδιων (χωρίς καταλύτη/πρόσθετο), επιτρέποντας την αποσυμμετροποίηση των τελευταίων σε αποδόσεις έως 92% [244]. Η ομάδα θειουρίας ενεργοποιεί ως οξύ Brønsted το ηλεκτρονιόφιλο και ταυτόχρονα το κατευθύνει ώστε να προσεγγίσει τη γειτονική πυρηνόφιλη φωσφίνη.



Σχήμα 61: Χρήση NHP-θειουρίας για αντιδράσεις *P*-Michael σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεϋδες/κετόνες και μαλειμίδια, από Kang et al. [243-244].

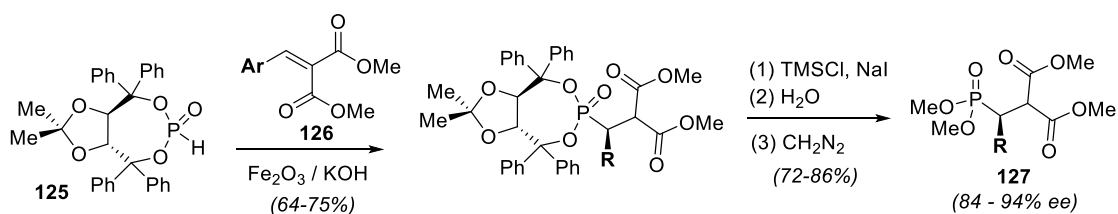
### 4.3 Στερεοεκλεκτικές προσεγγίσεις

Τα τελευταία 25 χρόνια, ο στερεοεκλεκτικός σχηματισμός δεσμών P-C μέσω αντίδρασης *P*-Michael αποτελεί σημαντικό ερευνητικό στόχο, οδηγώντας σε αρκετές μελέτες χρήσης χειρόμορφων βοηθητικών ομάδων, οργανοκαταλυτών ή μεταλλικών καταλυτών για το σκοπό αυτό [215, 245-246]. Έτσι, το 1996, ο Haynes και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν τη στερεοεκλεκτική *P*-Michael προσθήκη του χειρόμορφου *P*-πυρηνόφιλου **122** σε κυκλικές ενόνες **123** ή  $\beta$ -υποκατεστημένους εστέρες **124** με *de* 54-96% και χωρίς να αλλοιωθεί η στερεοχημική καθαρότητα του ατόμου φωσφόρου (Σχήμα 62) [247].



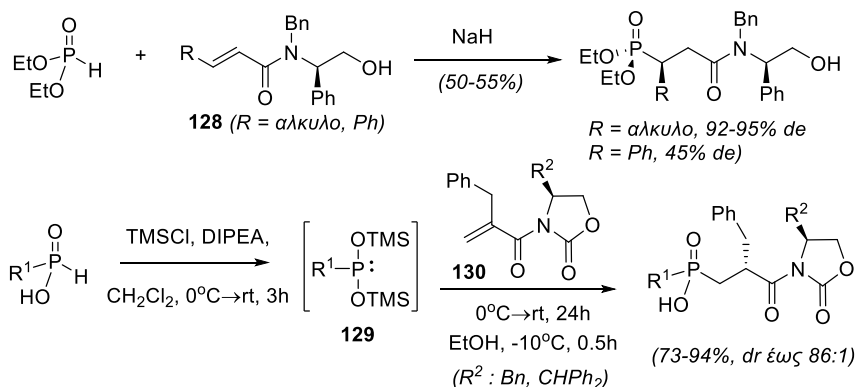
**Σχήμα 62:** Χρήση χειρόμορφων πυρηνόφιλων με ακρυλικά υποστρώματα από Haynes et al. [247].

Το 2001, η ερευνητική ομάδα του Enders ανέφερε τη χρήση του χειρόμορφου φωσφίτη **125** σε αντιδράσεις προσθήκης σε μηλονικά παράγωγα τύπου **126** υπό ετερογενείς συνθήκες αντίδρασης χρησιμοποιώντας KOH ως βάση και Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ως στερεό υπόστρωμα (Σχήμα 63) [248]. Μετά την απομάκρυνση του χειρόμορφου βοηθήματος, οι τελικές ενώσεις **127** λαμβάνονται με 84-94% ee.



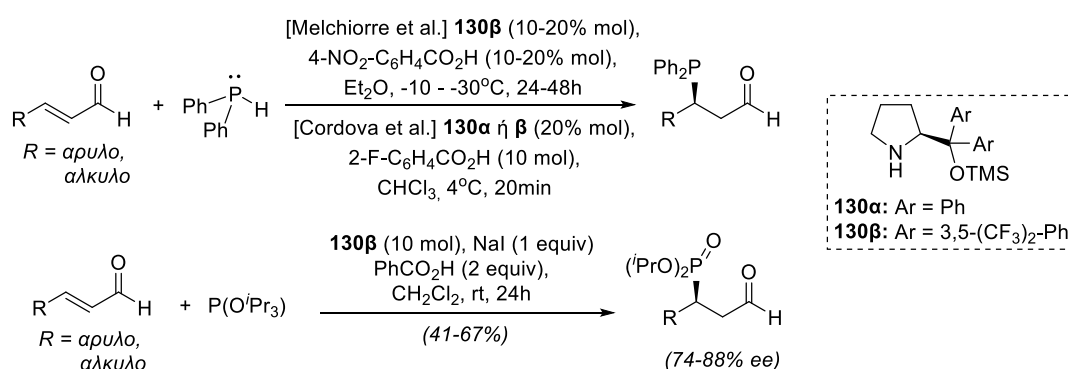
**Σχήμα 63:** Χρήση χειρόμορφου φωσφίτη **125** σε *P*-Michael από Tedeschi & Enders [248].

Την ίδια χρονιά, ο Quirion και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι ακρυλαμίδια με χειρόμορφες β-αμινοαλκοόλες (**128**) αποτελούν εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλα έναντι διακυλοφωσφιτών, οδηγώντας σε εξαιρετικές διαστερεοεκλεκτικότητες, κυρίως όταν R : αλκυλο (Σχήμα 64) [249]. Στο ίδιο πνεύμα, το 2002 η ερευνητική ομάδα του Ebetino παρουσίασε τη διαστερεοεκλεκτική προσθήκη δι(TMS)φωσφονιτών **129** σε α-υποκατεστημένα ακρυλαμίδια που φέρουν οξαζολιδινόνες τύπου Evans (**130**) ως χειρόμορφα βοηθήματα (Σχήμα 64) [250]. Η μέθοδος οδηγεί σε dr έως 86:1 και αποδόσεις 73-94%.

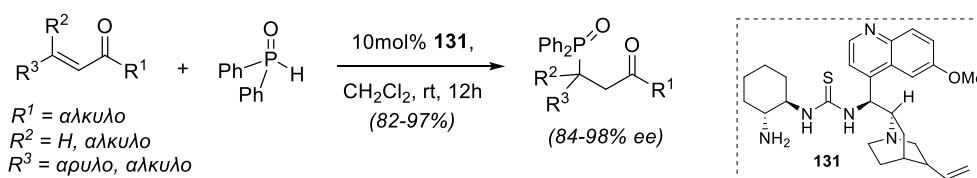


**Σχήμα 64:** Χρήση αμιδίων χειρόμορφων β-αμινοαλκοόλων [249] και οξαζολιδινονών τύπου Evans σε αντιδράσεις *P*-Michael [250].

Δουλεύοντας ανεξάρτητα, το 2007 οι ερευνητικές ομάδες των Melchiorre και Córdova δημοσίευσαν ταυτόχρονα τη χρήση καταλυτών TMS-αιθέρων διαρυλοπυρολινόλης (**130α** και **130β**) και κατάλυσης ιμινίου για την *P*-Michael προσθήκη *H*-φωσφινών σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεΐδες (Σχήμα 65) [251-252]. Την ίδια χρονιά η ομάδα του Jørgensen επέκτεινε την ίδια αντίδραση στη χρήση φωσφινών [253] και μερικά χρόνια αργότερα, ο Ye και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν *H*-φωσφινοξειδία ως πυρηνόφιλα (Σχήμα 65) [254]. Η ομάδα του Ye χρησιμοποίησε τα ίδια *P*-πυρηνόφιλα και στην ασύμμετρη *P*-Michael αντίδραση σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες με χρήση του διλειπουργικού καταλύτη **131**, η οποία οδηγεί σε εξαιρετικές εναντιοεκλεκτικότητες (Σχήμα 66) [255].

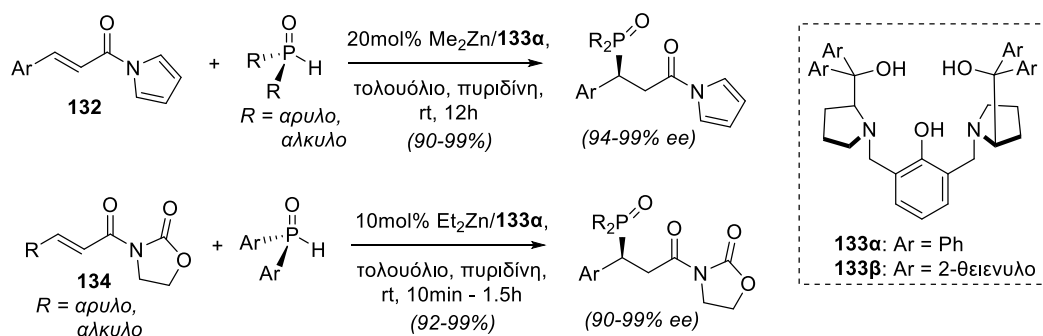


**Σχήμα 65: Οργανοκαταλυτική *P*-Michael σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεΐδες, από τις ερευνητικές ομάδες των Melchiorre, Córdova και Jørgensen [251-253].**



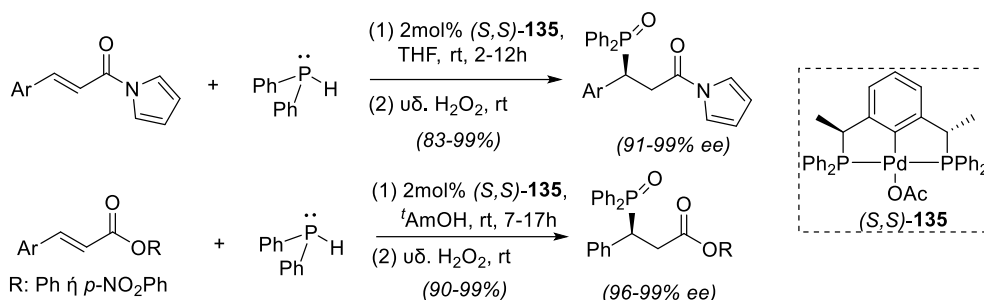
**Σχήμα 66: Οργανοκαταλυτική *P*-Michael *H*-φωσφινοξειδίων σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες, από Ye et al. [255].**

Το 2010, ο Wang και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι διαλκυλοφωσφινοξειδία μπορούν να προστεθούν με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα *N*-ακυλοπυρρόλια (**132**) παρουσία Me<sub>2</sub>Zn και του υποκαταστάτη του Trost **133**, ο οποίος οδηγεί σε διπυρηνικά σύμπλοκα με τα ιόντα Zn<sup>2+</sup> (Σχήμα 67) [256]. Οι διπυρηνικοί καταλύτες που μελετήθηκαν από τον Wang μπορούν να χρησιμοποιηθούν και με τα παράγωγα *N*-ακυλο οξαζολιδίνης **134** οδηγώντας σε υψηλές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες (Σχήμα 67) [257].



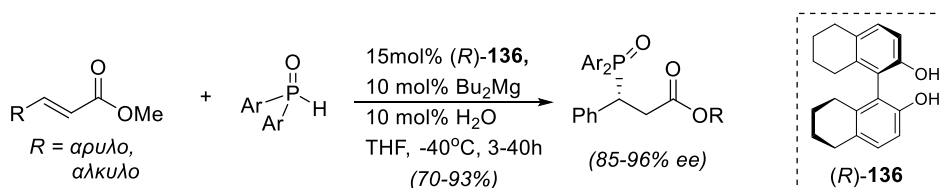
**Σχήμα 67:** Χρήση διπυρηνικών καταλυτών τύπου Trost στην ασύμμετρη *P*-Michael φωσφινοξειδίων σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα καρβοξυλικά παράγωγα, από Wang et al. [256-257].

Σε μια σειρά δημοσιεύσεων, η ερευνητική ομάδα του Duan ανέπτυξε μια σειρά από καταλύτες που βασίζονται σε σύμπλοκα τύπου *rin*cer-Pd (π.χ. **135**) για την ασύμμετρη 1,4-προσθήκη *H*-φωσφινών σε δέκτες Michael. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι πρωτοποριακές μεθοδολογίες σε καρβοξυλικά παράγωγα (*N*-ακυλοπυρρόλια, εστέρες) τα οποία έως το 2011 δεν είχαν μελετηθεί ποτέ σε ασύμμετρους σχηματισμούς P-C δεσμών μέσω *P*-Michael (Σχήμα 68) [258-259].



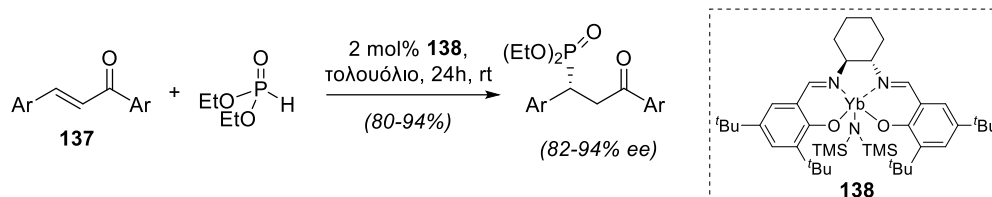
**Σχήμα 68:** Χρήση χειρόμορφων συμπλόκων *rin*cer-Pd στην ασύμμετρη *P*-Michael *H*-φωσφινών σε καρβοξυλικά παράγωγα, από Duan et al. [258-259].

Παράλληλα με τις μελέτες του Duan στην ασύμμετρη *P*-Michael προσθήκη σε εστέρες, ο Ishihara και οι συνεργάτες του παρουσίασαν τη δική τους εκδοχή που βασίζεται στην προσθήκη αρυλοφωσφινοξειδίων σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστους εστέρες με χρήση αλάτων του Mg με τη χειρόμορφη διναφθόλη **136**. Οι καταλύτες αυτοί, λειτουργώντας ως συνεργικοί Brønsted/Lewis οξέος-βάσης, μπορούν να οδηγήσουν στα τελικά προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις και με εναντιοεκλεκτικότητες έως 96% ee [260].



**Σχήμα 69:** Χρήση αλάτων Mg με χειρόμορφες διναφθόλες στην ασύμμετρη *P*-Michael σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστους εστέρες, από Hatano et al. [260].

Το 2014, ο Χυ και η ερευνητική του ομάδα παρουσίασαν την εναντιοεκλεκτική *P*-Michael αντίδραση φωσφινών σε χαλκόνες **137** με χρήση συμπλόκων Yb με χειρόμορφο υποκαταστάτη (**138**) [261].



**Σχήμα 70:** Χρήση χειρόμορφων σιλυλαμιδίων Yb στην ασύμμετρη *P*-Michael σε χαλκόνες, από Xu et al. [261].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

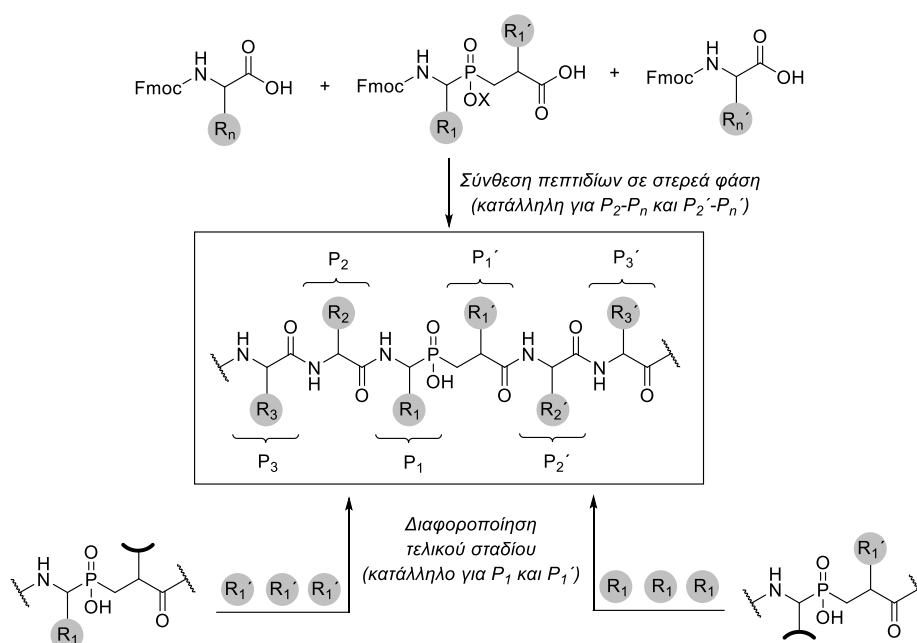
### ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΗΣΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΦΩΣΦΙΝΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΔΕΪΔΡΟΑΛΑΝΙΝΗΣ ΜΕΣΩ ΡΙΖΙΚΗΣ C-ΑΛΚΥΛΙΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ GIESE

#### 5.1 Εισαγωγή – Στόχος

Όπως αναλύθηκε και στην Παράγραφο 1.3, τα φωσφινικά πεπτίδια αποτελούν μια σημαντική κατηγορία βιολογικά δραστικών ενώσεων με φαρμακολογικό ενδιαφέρον οι οποίες βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην ανάπτυξη αναστολέων Zn-μεταλλοπρωτεασών που αποτελούν φαρμακευτικούς στόχους. Δρώντας ως ανάλογα μεταβατικής κατάστασης, τα φωσφινικά πεπτίδια χαρακτηρίζονται από υψηλή συγγένεια για ένζυμα-στόχους που ανήκουν στις κατηγορίες των αμινοπεπτιδασών, καρβοξυπεπτιδασών, ενδοπεπτιδασών ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι φωσφिनοπεπτιδικοί αναστολείς έχουν αναπτυχθεί και για την περίπτωση πρωτεασών ασπαρτικού οξέος (π.χ. HIV πρωτεάση, βλ. Παράγραφο 1.3.5). Αν και η αξία τους ως αποτελεσματικών ενζυμικών αναστολέων είναι ευρέως αναγνωρισμένη, οι επίπονες συνθετικές πορείες που απαιτούνται για τη σύνθεσή τους καθώς και η απουσία ελκυστικών συνθετικών στρατηγικών που να βασίζονται σε τεχνικές διαφοροποίησης «τελικού σταδίου» κατά τη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων, αποτελούν κρίσιμους περιοριστικούς παράγοντες για την ευρεία σάρωση (screening) υποψήφιων αναστολέων.

Η υψηλή ενζυμική συγγένεια που διακρίνει τα φωσφινικά πεπτίδια αλλά και η εκλεκτικότητα που μπορεί να επιτευχθεί για το ένζυμο-στόχο έναντι δομικά και λειτουργικά παρεμφερών ενζύμων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση των πλευρικών αλυσίδων στα τμήματα P και P' της ένωσης (Σχήμα 71). Το πρόβλημα της διαφοροποίησης των θέσεων P<sub>2</sub>-P<sub>n</sub> και P<sub>2</sub>'-P<sub>n</sub>' έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς με τη δυνατότητα ενσωμάτωσης φωσφινικών διπεπτιδικών κορμών σε πεπτιδικές αλυσίδες με τη χρήση τεχνικών πεπτιδικής σύνθεσης σε στερεά φάση [262]. Με αυτήν τη στρατηγική καθίσταται εφικτή η ρύθμιση της εκλεκτικότητας, όμως στις περισσότερες περιπτώσεις οι κύριες δομικές παράμετροι που συνεισφέρουν στην υψηλή ενζυμική συγγένεια και εκλεκτικότητα σχετίζονται με τις πλευρικές αλυσίδες στις θέσεις P<sub>1</sub> και P<sub>1</sub>'. Για τις θέσεις αυτές, προκειμένου να επιτευχθεί δομική

διαφοροποίηση απαιτείται η ξεχωριστή σύνθεση κατάλληλα υποκατεστημένων δομικών μονάδων που τελικά συνδέονται με αντιδράσεις σχηματισμού P-C (βλ. Παραγράφους 2.2 και 2.3). Όμως, οι συνθετικές μεθοδολογίες που απαιτούνται για να παρασκευαστούν φωσφινικά διπεπτιδία ( $P_1$ - $P_1'$ ) δεν είναι συμβατές με μεγάλο εύρος αλυσίδων, ειδικά όταν αυτές φέρουν λειτουργικές ομάδες. Είναι προφανές ότι *συνθετικές εναλλακτικές που να βασίζονται στην εισαγωγή των επιθυμητών πλευρικών αλυσίδων σε προσχηματισμένους σκελετούς που φέρουν κατάλληλες ομάδες επιδεκτικές σε διαφοροποίηση* θα μπορούσε να προσφέρει ένα τεράστιο συνθετικό πλεονέκτημα, επιταχύνοντας τη διαδικασία ανακάλυψης βιοδραστικών ενώσεων μέσω τεχνικών ευρείας σάρωσης (Σχήμα 71).



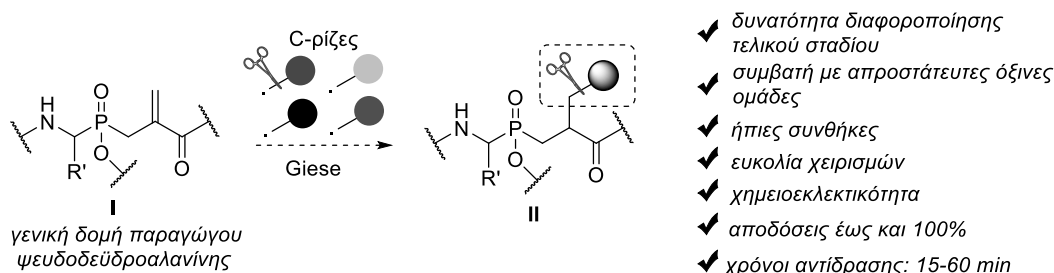
**Σχήμα 71: Κύριες προσεγγίσεις για τη διαφοροποίηση των P και P' τμημάτων φωσφινικών πεπτιδίων.**

Στην Παράγραφο 2.4, παρουσιάστηκαν αναλυτικά οι μέθοδοι διαφοροποίησης τελικού σταδίου των  $P_1$  και  $P_1'$  θέσεων φωσφινικών πεπτιδίων που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Οι δυνατότητες που προσφέρονται από αυτές τις μεθόδους είναι ιδιαίτερα περιορισμένες, γεγονός που εξηγεί τη μικρής έκτασης εφαρμογή που έχουν βρει στο πεδίο. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η μέθοδος του Σχήματος 9 (Παράγραφος 2.4) που περιλαμβάνει την 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη (1,3-DCR) μεταξύ φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων που φέρουν προπάργυλο ομάδα στην  $P_1'$  πλευρική αλυσίδα και *in situ* παρασκευασμένων οξειδίων του νιτριλίου προς την παρασκευή ισοξαζολουλο-υποκατεστημένων φωσφινικών πεπτιδίων [130]. Αν και η μέθοδος έχει βρει ευρεία εφαρμογή στην

ανακάλυψη αναστολέων πρωτεασών, περιορίζει τη δομική ποικιλότητα μόνο σε ομάδες που φέρουν το μοτίβο του ισοξαζολικού δακτυλίου. Εκτός αυτού, καθώς η μέθοδος περιλαμβάνει σχημασμό δεσμού C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>), μπορεί να οδηγήσει μόνο σε επίπεδα συστήματα, τα οποία όμως έχουν μελετηθεί κατά κόρον στη φαρμακευτική χημεία με αποτέλεσμα να μην προσφέρεται η δυνατότητα διερεύνησης νέων χημικών χώρων. Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται μια έντονη τάση στη φαρμακευτική συνθετική χημεία προς μεθόδους που οδηγούν σε αύξηση των Csp<sup>3</sup> στις βιοδραστικές δομές [263]. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η έκταση του υπό μελέτη χημικού χώρου ενώ παράλληλα επεκτείνονται τα δομικά χαρακτηριστικά στις τρεις διαστάσεις προσφέροντας αυξημένες δυνατότητες δημιουργίας κρίσιμων αλληλεπιδράσεων με το βιολογικό στόχο. Επιπλέον, σε μια εκτενή μελέτη βιοδραστικών ενώσεων αναφορικά με το βαθμό ακορεστότητας που διαθέτουν, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αύξηση του αριθμού Csp<sup>3</sup> οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας κατά τη μετάβαση των ενώσεων από τα αρχικά στάδια της ανακάλυψης στις κλινικές δοκιμές [264].

Η ανάγκη επέκτασης της δομικής ποικιλότητας πέρα από το μοτίβο του ισοξαζολίου μας ώθησε στη διερεύνηση μεθόδων διαφοροποίησης τελικού σταδίου που θα βασίζονται σε σχημασμό δεσμού C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>). Ιδανικά, η νέα μέθοδος θα πρέπει να μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ήπιες συνθήκες, να απαιτεί απλούς πειραματικούς χειρισμούς, να επιδεικνύει ευρύτητα υποστρώματος, να είναι συμβατή με λειτουργικές ομάδες και, ασφαλώς, να οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις. Τα τελευταία χρόνια, η φαρμακευτική συνθετική χημεία εμπλουτίζεται συνεχώς με νέες μεθοδολογίες που χαρακτηρίζονται από υψηλή χημειοεκλεκτικότητα και αυξάνουν τις δυνατότητες διαφοροποίησης σε τελικό στάδιο μέσω σχημασμού δεσμών C-C [265]. Μεταξύ αυτών, η ανάπτυξη που παρατηρείται στο πεδίο της χημείας ριζών έχει αναθερμάνει το ενδιαφέρον των συνθετικών χημικών για την ένταξη αυτών των «παρεξηγημένων» δραστικών ενδιάμεσων σε συνθετικά σχήματα διαφοροποίησης τελικού σταδίου [266]. Προς αυτήν την κατεύθυνση, στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφεί η ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου διαφοροποίησης φωσφινικών πεπτιδίων που βασίζεται σε ριζική C-αλκυλίωση με χρήση της μεθόδου Giese. Η νέα μέθοδος επιτρέπει την εύκολη εισαγωγή αλκυλομάδων σε κατάλληλες πρόδρομες ενώσεις τύπου δεϋδροαλανίνης και συγκεντρώνει μια σειρά πλεονεκτημάτων που συνοψίζονται στο Σχήμα 72.





Σχήμα 72: Γενικό σχήμα προτεινόμενης μεθοδολογίας.

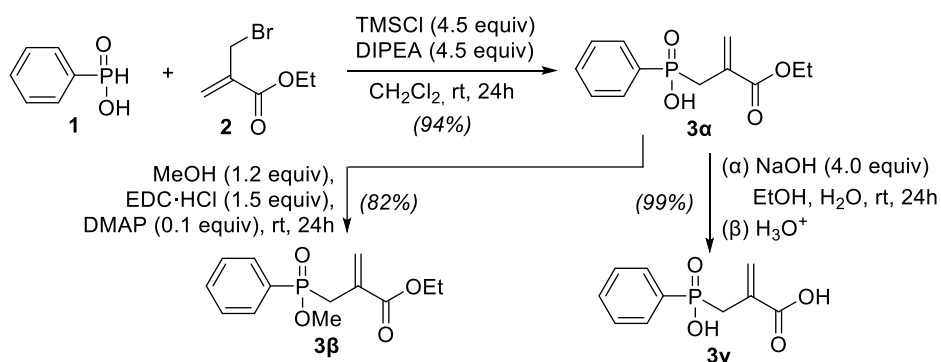
## 5.2 Βιβλιογραφική θεμελίωση συνθετικού στόχου

Όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 2.5 (Σχήμα 15), πρόσφατα, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας δημοσίευσε μια μελέτη σχετικά με την ανάπτυξη  $\alpha$ -αλκυλιδENO και  $\alpha$ -αρυλιδENO- $\beta$ -φωσφινυλο καρβοξυλικών παραγώγων και τη διερεύνηση των πιθανών συνθετικών εφαρμογών που προκύπτουν λόγω της παρουσίας ενός ηλεκτρονιόφιλου διπλού δεσμού [136]. Πράγματι, σε προηγούμενη εργασία του εργαστηρίου,  $\alpha$ -μεθυλιδENO- $\beta$ -φωσφινυλο καρβοξυλικά παράγωγα (φωσφινικά ισοστερή δεϋδροαλανίνης τύπου I, Σχήμα 72) μετατράπηκαν σε ανάλογα ψευδοκουστεΐνης μέσω συζυγούς προσθήκης θειολικών ανιόντων [91]. Όμως, αν και τα πυρηνόφιλα θείου ή άλλων ετεροατόμων φαίνεται να οδηγούν αποτελεσματικά στα διαφοροποιημένα προϊόντα, δεν ισχύει το ίδιο και για τα καρβανιόντα [127]. Συγκεκριμένα, τα καρβανιόντα φαίνεται να αντιδρούν με χαμηλές αποδόσεις δίνοντας πλήθος παραπροϊόντων, γεγονός που θέτει σοβαρά ζητήματα χημειοεκλεκτικότητας. Ως εναλλακτική στην παραδοσιακή προσέγγιση «δύο ηλεκτρονίων» για το σχημασμό δεσμών C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>), η συζυγής προσθήκη ριζών άνθρακα, γνωστή και ως αντίδραση Giese (Κεφάλαιο 3), σε παράγωγα φωσφινικής ψευδοδεϋδροαλανίνης θα μπορούσε να επιτρέψει την ανάπτυξη ενός πρακτικού πρωτοκόλλου για την επίτευξη ευρείας διαφοροποίησης τελικού σταδίου. Στο βαθμό που γνωρίζουμε, δεν έχει αναφερθεί στο παρελθόν παρόμοια προσέγγιση στη βιβλιογραφία για την τροποποίηση οργανοφωσφορικών ψευδοπεπτιδίων. Εν τούτοις, όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 3.4, κάποιες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε αμινοξέα και ολιγοπεπτίδια. Ασφαλώς, η εφαρμογή ανίστοιχης στρατηγικής στην περίπτωση πρωτεΐνων που περιλαμβάνουν ένα κατάλοιπο δεϋδροαλανίνης, από τις ερευνητικές ομάδες των Davis και Park το 2016 (βλ. Παράγραφο 3.5), έδωσε νέα πνοή στο πεδίο και αποτέλεσε έμπνευση και για την παρούσα μελέτη. Με βάση

λοιπόν τις παραπάνω παρατηρήσεις, προχωρήσαμε στη διερεύνηση της μεθόδου, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

### 5.3 Διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης

Για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης, επιλέχθηκαν οι ενώσεις **3α-γ** ως παγίδες ριζών. Στις δομές αυτές έχει αφαιρεθεί το P<sub>1</sub> τμήμα με στόχο τη δομική απλοποίησή τους και τη διευκόλυνση της διαδικασίας βελτιστοποίησης. Οι ενώσεις **3α-γ** παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις αντιδράσεις του Σχήματος 73. Συγκεκριμένα, για τη σύνθεση της ένωσης **3α** ακολουθήθηκε πορεία που έχει περιγραφεί από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας και περιλαμβάνει αντίδραση του φαινυλοφωσφινικού οξέος (**1**) με το αλλυλοβρωμίδιο **2** παρουσία περίσσειας TMSCl και DIPEA [136]. Από την ένωση **3α** προέκυψε ο φωσφινικός μεθυλεστέρας **3β** με αντίδραση σύζευξης με MeOH παρουσία EDC·HCl και DMAP και το διοξύ **3γ** με σαπωνοποίηση.



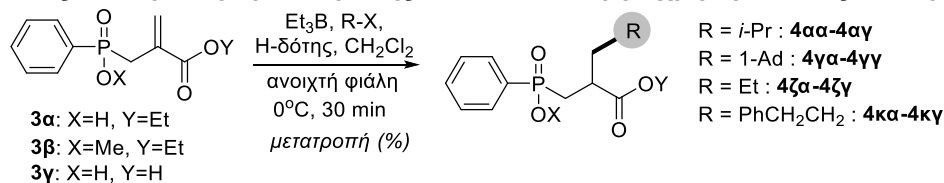
Σχήμα 73: Σύνθεση των ενώσεων **3α-γ**.

#### 5.3.1 Διερεύνηση με χρήση Et<sub>3</sub>B ως εκκινητή

Στον Πίνακα 1 φαίνονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα της διερεύνησης με χρήση Et<sub>3</sub>B ως εκκινητή της ριζικής αντίδρασης:

Αρχικά, στοχεύοντας σε ένα πρωτόκολλο που να περιλαμβάνει εύκολους χειρισμούς και να είναι λειτουργικό σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερα ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί και στην περίπτωση θερμικά ευαίσθητων υποστρωμάτων, εξετάσαμε την περίπτωση του Et<sub>3</sub>B ως εκκινητή παρουσία O<sub>2</sub>. Το 2008, ο Sibi και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν επιτυχώς το TTMS<sub>3</sub> ως έναν αποτελεσματικό H-δότη και ανιδραστήριο διάδοσης της αλυσιδωτής αντίδρασης σε αντιδράσεις τύπου Giese, σε συνδυασμό με χειρόμορφα οξέα Lewis και μεγάλη

Πίνακας 1: Διερεύνηση αντίδρασης Giese στα 3α-γ με χρήση Et<sub>3</sub>B ως εκκινητή.<sup>α</sup>



	X	Y	RX (equiv)	H-δότης (equiv)	Et <sub>3</sub> B (equiv)	Πρόσθετα (equiv)	Μετατροπή % (Προϊόν %) <sup>β</sup>	Παρατηρήσεις
1	H	Et	<sup>i</sup> PrI (10)	TMSS (9)	5.0	MgBr <sub>2</sub> (2) <sup>γ</sup>	<80 (<20) <sup>δ</sup>	Πολύπλοκο μίγμα
2	H	Et	<sup>i</sup> PrI (10)	TMSS (5)	5.0	MgBr <sub>2</sub> (2)	93 (-) <sup>δ</sup>	Πολύπλοκο μίγμα, το 4ζα εντοπίστηκε στο MS
3	H	Et	<sup>i</sup> PrI (10)	TMSS (5)	2.0	MgBr <sub>2</sub> (2)	δεν αντιδρά <sup>δ</sup>	-
4	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TMSS (3)	1.25	-	33 (4) <sup>δ</sup>	Πολύπλοκο μίγμα
5	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TMSS (3)	1.25	-	86 (-)	Πολύπλοκο μίγμα
6	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TMSS (3)	1.25	-	97 (-) <sup>δ</sup>	Πολύπλοκο μίγμα
7 <sup>ε</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2)	1.0	MgBr <sub>2</sub> (2)	70 (45)	4ζα + προϊόντα οξειδωσης (~25%)
8 <sup>ε</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2)	1.0	-	78 (66)	4ζα (~11%)
9	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2)	1.0	-	62 (50)	4ζα (~6%)
10	H	Et	1-AdBr (3)	TBTH (2)	1.0	-	95 (64)	4ζα (~30%)
11	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3)	1.0	MgBr <sub>2</sub> (2)	100 (90)	4ζβ (~10%)
12	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3)	1.0	-	100 (96)	-
13 <sup>ε</sup>	H	Et	1-AdBr (4)	TBTH (4)	0.75	-	86 (35)	4ζα + προϊόντα οξειδωσης (~25%) + διπλή προσθήκη (~24%)
14	H	Et	1-AdBr (4)	TBTH (4)	0.75	-	100 (69)	4ζα (~30%)
15 <sup>ζ</sup>	H	Et	1-AdBr (4)	TBTH (4)	0.75	-	100 (78)	4ζα + οξειδωση (~22%)
16 <sup>η</sup>	H	Et	1-AdBr (4)	TBTH (4)	0.75	-	93 (47)	4ζα + οξειδωση + διπλή προσθήκη (~29%)
17	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (2)	1.0	-	60 (57)	-
18	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.0	-	92 (92)	-
19	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2)	2.0	-	88 (82)	-
20	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.5	-	99 (91)	4ζα (~7%)
21	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.25 <sup>θ</sup>	-	69 (69)	-
22	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.25 <sup>θ,ι</sup>	-	62 (62)	-
23 <sup>κ</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (5)	1.25	-	85 (0)	αναγωγή
24 <sup>κ,λ</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (5)	1.25	-	98 (NI)	αναγωγή (>90%)
25 <sup>κ,λ</sup>	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (5)	1.25	-	98 (47)	αναγωγή (>40%)
26	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2.5)	1.0 <sup>μ</sup>	-	97 (42)	αναγωγή (~55%)
27	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.25	MgBr <sub>2</sub> (2)	98 (96)	4ζα + οξειδωση (~2%)
28	H	Et	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br (4)	TBTH (3)	1.25	MgBr <sub>2</sub> (2)	91 (43)	4ζα (38%) + οξειδωση (~10%)
29	H	Et	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I (4)	TBTH (3)	1.25	MgBr <sub>2</sub> (2)	93 (68)	4ζα (~25%)
30	H	Et	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I (4)	TBTH (3)	1.25	-	77 (62)	4ζα (~7%) + οξειδωση (~%)
31	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3+1) <sup>ν</sup>	1+0.25 <sup>ν</sup>	-	97 (96)	4ζα (~1%)
32	H	Et	1-AdBr (4)	TBTH (3+1) <sup>ν</sup>	1+0.25 <sup>ν</sup>	-	100 (90)	4ζα (~10%)
33	H	Et	1-AdBr (6)	TBTH (3+1) <sup>ν</sup>	1+0.25 <sup>ν</sup>	-	100 (96)	4ζα (~4%)
34	H	H	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (3)	1.5	-	100 (83)	4ζα (~17%)

35	H	H	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3+1) <sup>v</sup>	1+0.25 <sup>v</sup>	-	97 (93)	<b>4ζα</b> (~3%)
----	---	---	----------------------	-------------------------	---------------------	---	---------	------------------

<sup>α</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0.1 – 0.2 mmol και συγκέντρωση 0.2M του αρχικού υποστρώματος τύπου **3**, σε θερμοκρασία 0°C (για το TBTH) ή rt (για άλλους *H*-δότες) σε ανοιχτό φιαλίδιο, με έντονη ανάδευση για 30 min. Η σειρά προσθήκης ήταν (1) πρόσθετο, (2) αλογονίδιο, (3) *H*-δότης, (4) Et<sub>3</sub>B. <sup>β</sup> Η μετατροπή του αρχικού υποστρώματος και η απόδοση του προϊόντος ριζικής προσθήκης υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των φασμάτων <sup>31</sup>P-NMR των μιγμάτων μετά από υδατική κατεργασία. <sup>γ</sup> Χρησιμοποιήθηκε ως σύμπλοκο MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>. <sup>δ</sup> Χρόνος αντίδρασης: 24 h. <sup>ε</sup> Συγκέντρωση υποστρώματος: 0.04M. <sup>ς</sup> Συγκέντρωση υποστρώματος: 1M. <sup>η</sup> Διαβίβαση O<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. <sup>θ</sup> Εμπορικά διαθέσιμο διάλυμα 1M Et<sub>3</sub>B σε PE διαλύθηκε έως 0.33M. <sup>ι</sup> Αργή προσθήκη σε διάστημα 5 min. <sup>κ</sup> Μίγμα υποστρώματος και Et<sub>3</sub>B προστέθηκε αργά σε ένα μίγμα *H*-δότη και αλογονιδίου. <sup>λ</sup> Κλειστό φιαλίδιο αντίδρασης. <sup>μ</sup> Αργή προσθήκη σε διάστημα 30 min. <sup>ν</sup> Επιπλέον ποσότητες προστέθηκαν έπειτα από 20 min.

περίσσεια Et<sub>3</sub>B (5 equiv) [267]. Με βάση την κατάταξη των Et<sub>3</sub>B-εκκινούμενων αντιδράσεων από τους Curran και McFadden, η υψηλή συγκέντρωση Et<sub>3</sub>B απαιτείται για ριζικές αλυσίδες που δε διαδίδονται εύκολα και χαρακτηρίζονται ως αντιδράσεις που τελούνται σε «καθεστώς υψηλής συγκέντρωσης οξυγόνου» (high oxygen regime) [268]. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, στις περιπτώσεις αυτές, η δράση του Et<sub>3</sub>B ως εκκινητή ανταγωνίζεται την αυτοοξειδωσή του. Επίσης, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε ως οξύ Lewis το MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>, όπως έχει αναφερθεί και στο παρελθόν για ανάλογες αντιδράσεις από τον Nagano και τους συνεργάτες του [158]. Όταν χρησιμοποιήθηκε το φωσφινικό οξύ **3α** ως υπόστρωμα, η χρήση <sup>i</sup>PrI (10 equiv), TTMS (10 equiv), Et<sub>3</sub>B (5 equiv) και MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (2 equiv) οδήγησε σε ένα πολύπλοκο μίγμα αντίδρασης, έπειτα από 24 h, όπου το επιθυμητό προϊόν **4αα** σχηματίστηκε σε ποσοστό <20% (Πίνακας 1, καταχώρηση 1). Μεταβάλλοντας μόνο την ποσότητα του TTMS σε 5 equiv δεν επηρεάστηκε η μετατροπή του αρχικού **3α**, όμως παρεμποδίστηκε πλήρως ο σχηματισμός του προϊόντος **4αα** (Πίνακας 1, καταχώρηση 2). Περαιτέρω μείωση του Et<sub>3</sub>B (2 equiv) έδωσε πίσω το αρχικό υπόστρωμα (Πίνακας 1, καταχώρηση 3). Είναι ενδιαφέρον ότι όταν μειώθηκαν οι ποσότητες όλων των αντιδραστηρίων και δε χρησιμοποιήθηκε MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>, παρατηρήθηκε και πάλι μια μικρή μετατροπή του **3α** (33%) έπειτα από 24 h, όμως μόνο το ~4% των προϊόντων αντιστοιχούσε στο **4αα** (Πίνακας 1, καταχώρηση 4). Υψηλότερες μετατροπές παρατηρήθηκαν με το υπόστρωμα **3β**, όμως σε καμία περίπτωση δε διαπιστώθηκε σχηματισμός προϊόντος (Πίνακας 1, καταχωρήσεις 5 και 6). Έτσι, εγκαταλείφθηκαν οι προσπάθειες χρήσης του TTMS ως *H*-δότη και προχωρήσαμε στη διερεύνηση του TBTH.

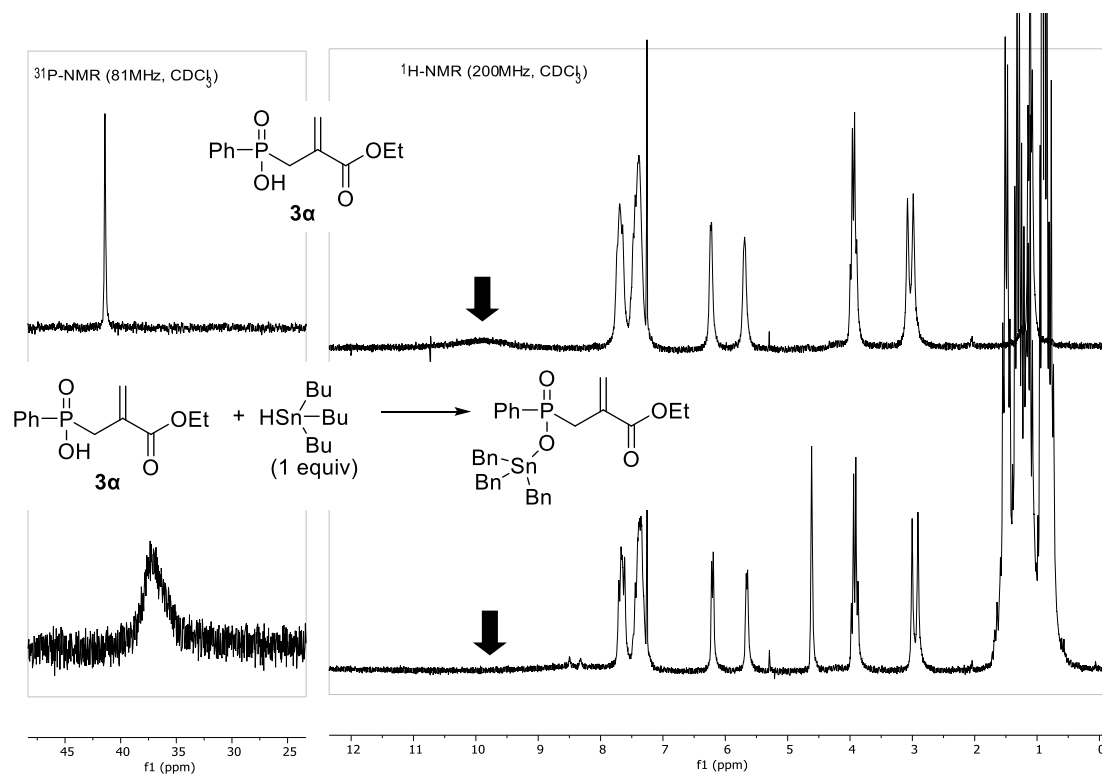
Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι με το υπόστρωμα **3α** και TBTH ως *H*-δότη, η χρήση  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  είχε αρνητική επίδραση στην απόδοση σε **4αα** (Πίνακας 1, καταχώρηση 7), όπως φαίνεται και από τη σύγκριση με την καταχώρηση 8 του Πίνακα 1, όπου η αντίδραση σε όμοιες συνθήκες αλλά χωρίς  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  έδωσε υψηλότερα ποσοστά του επιθυμητού προϊόντος. Από το φάσμα MS, υπάρχουν ενδείξεις ότι στην 1<sup>η</sup> περίπτωση αυτό οφείλεται σε αυξημένο ποσοστό παραπροϊόντων οξειδωσης (πιθανώς λόγω προσθήκη ριζών-OEt ή-O<sup>i</sup>Pr). Όμως, όταν χρησιμοποιήθηκε το **3β** ως υπόστρωμα, η σύγκριση των αντιδράσεων με και χωρίς  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  έδωσαν πολύ υψηλές αποδόσεις, με την περίπτωση της αντίδρασης απουσία  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  να υπερτερεί ελαφρά (Πίνακας 1, καταχωρήσεις 11 και 12). Παρόμοια βελτίωση της αντίδρασης απουσία  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  παρατηρήθηκε και με το **3α**, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι είτε με τη χρήση του **3α** ή του **3β**, η χρήση  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  ευνοεί το σχηματισμό παραπροϊόντων οξειδωσης.

Ακολούθως, από τη σύγκριση των αντιδράσεων του **3α** με <sup>i</sup>PrI και TBTH ως *H*-δότη που φαίνονται στις καταχωρήσεις 8 και 9 του Πίνακα 1, η χρήση αραιότερων διαλυμάτων φαίνεται να βελτιώνει και τη μετατροπή αλλά και την απόδοση σε **4αα**. Όμως, αυτή η συμπεριφορά δεν μπόρεσε να αναπαραχθεί και στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε 1-AdBr ως πηγή αλκυλο ριζών. Συγκεκριμένα, από τη σύγκριση των καταχωρήσεων 13 και 14 του Πίνακα 1, προκύπτει ότι η χαμηλή συγκέντρωση οδηγεί σε ατελή αντίδραση, χαμηλή απόδοση σε **4γα** και σχηματισμό παραπροϊόντων οξειδωσης. Η αύξηση των τελευταίων πιθανώς να μπορεί να αποδοθεί στο υψηλότερο ποσό διαλυμένου οξυγόνου σε συνδυασμό με τη χαμηλότερη ταχύτητα της αντίδρασης αλκυλίωσης λόγω των μικρότερων συγκεντρώσεων, ειδικά με μια πιο σταθεροποιημένη ρίζα όπως είναι η ρίζα Ad<sup>•</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι πηγαίνοντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις υποστρώματος (1M), δεν αποφεύχθηκε η εμφάνιση παραπροϊόντων οξειδωσης (Πίνακας 1, καταχώρηση 15). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση αλκυλο ριζών στην επιφάνεια του μίγματος αντίδρασης που αυξάνει την πιθανότητα οξειδωσής τους από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο (μια πολύ γρήγορη αντίδραση, κοντά στο όριο διάχυσης). Δεδομένης της ευαισθησίας της αντίδρασης από τη συγκέντρωση, περαιτέρω βελτιστοποίηση πραγματοποιήθηκε με χρήση μέτρια αραιωμένων διαλυμάτων (~0,2 M).

Η αρνητική επίδραση του οξυγόνου (αυξημένο ποσοστό παραπροϊόντων λόγω οξειδωσης) που αναφέρθηκε παραπάνω, επιβεβαιώθηκε και από τη σύγκριση των αντιδράσεων που φαίνονται στις καταχωρήσεις 14 και 16 του Πίνακα 1. Η μόνη διαφορά αυτών των αντιδράσεων είναι ότι στην τελευταία περίπτωση διαβιβαζόταν οξυγόνο κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Από το φάσμα MS διαπιστώθηκε ο σχηματισμός μιας σειράς παραπροϊόντων οξειδωσης και πολλαπλής προσθήκης ενώ η απόδοση σε **4γα** έπεσε στο 47%. Το  $^{31}\text{P}$ -NMR προφίλ του μίγματος αντίδρασης ήταν παρόμοιο με εκείνο των καταχωρήσεων 14 και 16 (αντιδράσεις χωρίς ροή οξυγόνου αλλά σε υψηλότερη ή χαμηλότερη αραίωση, αντίστοιχα). Επίσης, από τη σύγκριση των καταχωρήσεων 9 και 10 του Πίνακα 1 (αντίδραση του **3α** με  $^i\text{PrI}$  και 1-AdBr, αντίστοιχα, σε όμοιες συνθήκες), διαπιστώνεται ότι η χρήση μιας σταθερότερης ρίζας ( $\text{Ad}\cdot$ ) μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες μετατροπές αλλά ταυτόχρονα και σε αύξηση του σχηματισμού παραπροϊόντων προσθήκης Et. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική ικανότητα κάθε φορέα άλκυλο ριζών να συμμετέχει αποδοτικά στη ριζική διάδοση. Τέλος, σε σύγκριση με την αντίδραση της καταχώρησης 9, αύξηση μόνο του  $^i\text{PrI}$  (καταχώρηση 17, Πίνακας 1) ή του TBTH (καταχώρηση 18, Πίνακας 1) ή του  $\text{Et}_3\text{B}$  (καταχώρηση 19, Πίνακας 1) δεν είναι αρκετή για να οδηγήσει σε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ύλης. Όμως, είναι σαφές ότι η αύξηση είτε του TBTH ή του  $\text{Et}_3\text{B}$  είναι πολύ πιο καθοριστική στην αύξηση της μετατροπής απ' ό,τι η αύξηση του  $^i\text{PrI}$ , η οποία δεν είχε κάποιο πρακτικό όφελος. Ταυτόχρονη αύξηση των TBTH και  $\text{Et}_3\text{B}$  (καταχώρηση 20, Πίνακας 1) οδήγησε σε σχεδόν ποσοπική μετατροπή και σχηματισμό του **4αα** σε ποσοστό 91%.

Η προαναφερθείσα βελτίωση της συνολικής αποτελεσματικότητας της αντίδρασης με αύξηση του TBTH πιθανώς να σχετίζεται με τη μερική κατανάλωσή του κατά την ανάμιξή του με το **3α**, λόγω σχηματισμού δεσμών P-O-Sn, όπως έχει περιγραφεί και στη βιβλιογραφία [269-270]. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την έκλυση αερίου ( $\text{H}_2$ ) που παρατηρείται κατά την ανάμιξη των **3α** και TBTH και πειραμάτων ελέγχου NMR που δείχνουν την προάσπιση και διεύρυνση του σήματος  $^{31}\text{P}$ -NMR, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία για αντίστοιχες ενώσεις [269], καθώς και την εξαφάνιση του όξινου πρωτονίου από το φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR (Εικόνα 19). Επομένως, το φωσφινικό οξύ **3α** είναι «προσωρινά προστατευμένο» κατά τη διάρκεια της αντίδρασης από την ογκώδη  $^n\text{Bu}_3\text{Sn}$  «προστατευτική ομάδα».

Υπό αυτές τις συνθήκες, καμία διαφορά δραστηριότητας δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των **3α** και **3β** σε ανταγωνιστικό πείραμα που παρακολούθηθηκε με  $^{31}\text{P}$ -NMR.



**Εικόνα 19:** Παρακολούθηση των αλληλεπιδράσεων του TBTH με το **3α** με χρήση φασματοσκοπίας  $^{31}\text{P}$ - και  $^1\text{H}$ -NMR.

Σε μια προσπάθεια να μειωθεί το παραπροϊόν που παρατηρείται λόγω προσθήκης της ρίζας Et·(**4ζα**), αραιωμένο διάλυμα Et<sub>3</sub>B προστέθηκε είτε απευθείας ή αργά σε διάστημα 5 min (καταχωρήσεις 21 και 22, αντίστοιχα, Πίνακας 1). Αν και δε διαπιστώθηκε σχηματισμός του **4ζα**, οι αποδόσεις για το επιθυμητό προϊόν **4αα** μειώθηκαν σημαντικά. Με τον ίδιο στόχο, όταν ένα διάλυμα του **3α** και Et<sub>3</sub>B προστέθηκε σε ένα διάλυμα *i*PrI και TBTH (5 equiv), παρατηρήθηκε σχεδόν αποκλειστικά αναγωγή του διπλού δεσμού της ένωσης **3α** (καταχώρηση 23, Πίνακας 1). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε κλειστό φιαλίδιο (καταχώρηση 24, Πίνακας 1). Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι υπό τις ίδιες συνθήκες ο φωσφινικός μεθυλεστέρας **3β** οδήγησε στο **4αβ** με απόδοση 47% (καταχώρηση 25, Πίνακας 1), εν τούτοις η αναγωγή συνέχιζε να είναι σημαντική (>40%). Είναι επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι όταν επιχειρήθηκε πολύ αργή προσθήκη (~30 min) του Et<sub>3</sub>B χωρίς να διαφοροποιηθεί η σειρά προσθήκης των αντιδραστηρίων, το μονοπάτι της αναγωγής του διπλού δεσμού της ένωσης **3α** ήταν το κύριο (~55%) (καταχώρηση 26, Πίνακας 1). Αυτό που είναι κοινό στα παραπάνω πειράματα είναι η μειωμένη

δυνατότητα του  $\text{Et}_3\text{B}$  να εκκινήσει και να συντηρήσει τη ριζική διάδοση («καθεστώς χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου» (low oxygen regime) με βάση την κατάταξη των Curran και McFadden [268]) παρουσία της περίσσειας του TBTH, οδηγώντας τελικά σε αναγωγή [271].

Στις βελτιστοποιημένες συνθήκες της καταχώρησης 20, προσθήκη  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  μαζί με μια μικρή μείωση του  $\text{Et}_3\text{B}$  προκάλεσε τον περιορισμό των παραπροϊόντων οδηγώντας σε απόδοση 96% για το **4αα** (καταχώρηση 27, Πίνακας 1). Όμως, αυτό το θετικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι εξαρτώμενο από το αλογονίδιο που χρησιμοποιείται. Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιήθηκε φαινυλοαιθυλοβρωμίδιο ή ιωδίδιο ως πηγή αλκυλο ριζών παρουσία  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (καταχωρήσεις 28 και 29, αντίστοιχα, Πίνακας 1), παρατηρήθηκε σχηματισμός του παραπροϊόντος **4ζα** σε σημαντικό ποσοστό. Απουσία  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ , το **4ζα** μειώθηκε σε 7% παρά τη χαμηλότερη μετατροπή της αντίδρασης (καταχώρηση 30, Πίνακας 1).

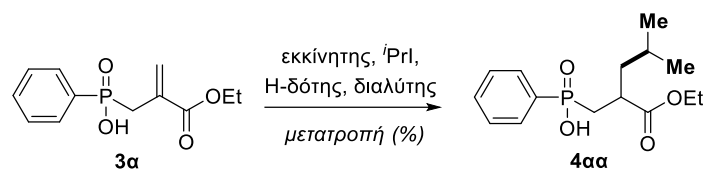
Στις βέλτιστες συνθήκες που καταλήξαμε, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά 4 equiv  $\text{PrI}$ , 3 equiv TBTH και 1 equiv  $\text{Et}_3\text{B}$ , ενώ νέες ποσότητες TBTH (1 equiv) και  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.25 equiv) προστίθενται έπειτα από 20 min (καταχώρηση 31, Πίνακας 1). Με χρήση 1- $\text{AdBr}$ , υπό τις ίδιες συνθήκες παρήχθη ~10% του **4γα** (καταχώρηση 32, Πίνακας 1) ενώ με αύξηση του αλογονιδίου σε 6.0 equiv, το ποσοστό αυτό μειώνεται σε ~4% (καταχώρηση 33, Πίνακας 1). Τέλος, παρόμοια εικόνα παρατηρήθηκε και με τη χρήση του διοξέος **3γ** (καταχωρήσεις 34 και 35, Πίνακας 1), το οποίο αντιδρά δίνοντας υψηλές αποδόσεις (93%).

### 5.3.2 Διερεύνηση καταλληλότητας άλλων εκκινήτων ή *H*-δοτών

Στο επόμενο στάδιο της διερεύνησης εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα της αντίδρασης με διαφορετικούς συνδυασμούς εκκινήτη/*H*-δότη. Στον Πίνακα 2 φαίνονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα της διερεύνησης. Αρχικά, θελήσαμε να διερευνήσουμε εναλλακτικές του  $\text{Et}_3\text{B}$  που θα επέτρεπαν μεν την πραγματοποίηση της αντίδρασης σε χαμηλές θερμοκρασίες αλλά θα απέκλειαν το σχηματισμό παραπροϊόντων λόγω προσθήκης ρίζας  $\text{Et}\cdot$ , όπως είδαμε στην Παράγραφο 5.3.1 για την περίπτωση του  $\text{Et}_3\text{B}$ . Το 1998, οι Perchyonok και Schlessner ανέφεραν ότι το κυκλικό βοράνιο 9-BBN μπορεί να εκκινήσει ριζικές αλυσίδες, προσφέροντας μια αποτελεσματική εναλλακτική έναντι του  $\text{Et}_3\text{B}$  [272].



Πίνακας 2: Διερεύνηση αντίδρασης Giese του 3α με άλλους εκκινητές ή *H*-δότες.<sup>α</sup>



	<i>H</i> -δότης (equiv)	Εκκινητής (equiv)	Πρόσθετα (equiv)	Διαλύτης	Θερμοκρασία /Χρόνος	Μετατροπή % (Προϊόν %) <sup>β</sup>
1	TBTH (5)	9-BBN (2)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C / 24 h	-
2	50% H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> (3)	Et <sub>3</sub> B (0.25)	-	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
3	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> ·DABCO (3)	Et <sub>3</sub> B (0.25)	-	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
4	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> ·Et <sub>3</sub> N (3)	Et <sub>3</sub> B (0.25)	-	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
5	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> ·DABCO (3)	AIBN (0.1)	MgBr <sub>2</sub> (2) <sup>γ</sup>	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
6	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> ·DABCO (3)	AIBN (0.1)	-	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
7	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> ·DABCO (7)	AIBN (0.2)	-	Διοξάνο	80 °C / 1 h	-
8	( <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> SiH (2)	AIBN (0.1)	-	THF	80 °C / 24 h	15 (-)

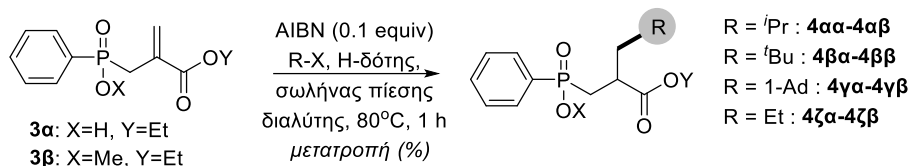
<sup>α</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε σωλήνα πίεσης (pressure tube), με εξαίρεση το πείραμα της καταχώρησης 1, σε κλίμακα 0.1 mmol και συγκέντρωση 0.2M του αρχικού υποστρώματος 3α. Η σειρά προσθήκης ήταν (1) πρόσθετο, (2) αλογονίδιο, (3) *H*-δότης, (4) εκκινητής. <sup>β</sup> Η μετατροπή του αρχικού υποστρώματος και η απόδοση του προϊόντος ριζικής προσθήκης υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των φασμάτων <sup>31</sup>P-NMR των μιγμάτων μετά από υδατική κατεργασία. <sup>γ</sup> Χρησιμοποιήθηκε ως σύμπλοκο MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>.

Όμως, η εφαρμογή της μεθόδου στην περίπτωση μας αποδείχθηκε ανεπιτυχής (καταχώρηση 1, Πίνακας 2). Στη συνέχεια, διερευνήσαμε την εφαρμογή ενός «ελεύθερο κασσιτέρου» πρωτόκολλου με χρήση H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> ή αλάτων αυτού με τριτοταγείς αμίνες (Et<sub>3</sub>N, DABCO) ως *H*-δότες και εκκινητή AIBN, όμως χωρίς επιτυχία (καταχωρήσεις 2-7, Πίνακας 2). Η χρήση MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> ως οξύ Lewis δεν επέφερε κάποια βελτίωση, αντίθετα με προηγούμενη μελέτη του Jang [152]. Τέλος, με βάση μια πρόσφατη αναφορά που περιγράφεται η ικανότητα του THF να δράσει ως *H*-δότης σε συνδυασμό με ένα οργανοσιλάνιο [273], χρησιμοποιήσαμε το συνδυασμό <sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>SiH/THF και AIBN ως εκκινητή, δυστυχώς όμως χωρίς να παραληφθεί το επιθυμητό προϊόν (καταχώρηση 8, Πίνακας 2).

### 5.3.3 Διερεύνηση χρήσης AIBN ως εκκινητή και TBTH, TTMS και NaBH<sub>3</sub>CN ως *H*-δότες

Συνεχίζοντας τη διερεύνηση των δυνατοτήτων που προκύπτουν από τη χρήση του AIBN ως εκκινητή, προχωρήσαμε στα πειράματα που συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

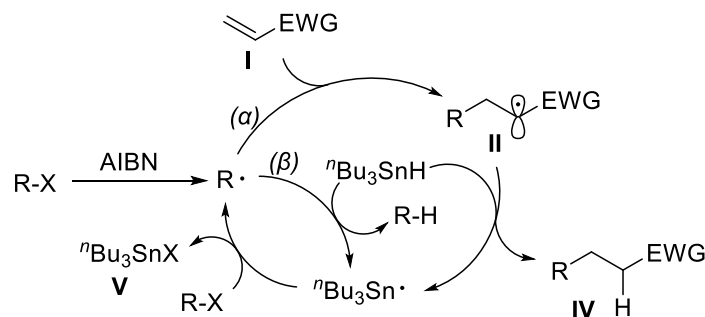
**Πίνακας 3: Διερεύνηση αντίδρασης Giese στα 3α,β με χρήση AIBN ως εκκινητή.<sup>α</sup>**



	X	Y	RX (equiv)	H-δότης (equiv)	Διαλύτης	Μετατροπή % (Προϊόν %) <sup>β</sup>	Παρατηρήσεις
1	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TBTH (2)	τολουόλιο	25 (25)	-
2	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3)	τολουόλιο	64 (64)	-
3 <sup>γ</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3)	τολουόλιο	55 (55)	-
4	H	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (5)	τολουόλιο	74 (74)	-
5	H	Et	<sup>i</sup> PrI (7)	TBTH (3)	τολουόλιο	59 (59)	-
6	H	Et	<sup>i</sup> PrI (6)	TBTH (5)	τολουόλιο	80 (80)	-
7	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (4)	TBTH (3)	τολουόλιο	87 (87)	-
8	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (6)	TBTH (5)	τολουόλιο	93 (93)	-
9 <sup>γ</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TMSS (1.3)	τολουόλιο	74 (52)	-
10 <sup>γ</sup>	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	100 (89)	-
11	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	99 (92)	-
12 <sup>γ</sup>	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	87 (24)	4αα (52%), 3α (10%)
13	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	89 (26)	4αα (41%), 3α (22%)
14	H	Et	1-AdBr (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	27 (27)	-
15 <sup>δ</sup>	H	Et	1-AdBr (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	81 (47)	-
16 <sup>γ</sup>	H	Et	1-AdBr (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	20 (16)	-
17	H	Et	<sup>t</sup> BuBr (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	30 (23)	-
18	H	Et	<sup>t</sup> BuI (3)	TMSS (2)	τολουόλιο	100 (87)	-
19	H	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (2)	MeOH	-	-
20	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (3)	MeOH	38 (38)	-
21	Me	Et	<sup>i</sup> PrI (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (5)	MeOH	97 (93)	-
22	Me	Et	EtI (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (5)	MeOH	100 (92)	-
23	Me	Et	1-AdBr (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (5)	MeOH	8 (6)	-
24	Me	Et	<sup>t</sup> BuI (3)	NaBH <sub>3</sub> CN (5)	MeOH	10 (8)	-

<sup>α</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε σωλήνα πίεσης (pressure tube), σε κλίμακα 0.1 mmol και συγκέντρωση 0.2M του αρχικού υποστρώματος **3α**, σε θερμοκρασία 80 °C (θερμοκρασία ελαιόλουτρου) για διάστημα 1 h. Η σειρά προσθήκης ήταν (1) πρόσθετο, (2) αλογονίδιο, (3) H-δότης, (4) εκκινητής. <sup>β</sup> Η μετατροπή του αρχικού υποστρώματος και η απόδοση του προϊόντος ριζικής προσθήκης υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των φασμάτων <sup>31</sup>P-NMR των μιγμάτων μετά από υδατική κατεργασία. <sup>γ</sup> Χρόνος αντίδρασης: 24 h. <sup>δ</sup> Χρησιμοποιήθηκαν 0.4 equiv AIBN.

Οι πρώτες προσπάθειες πραγματοποιήθηκαν με TBTH ως *H*-δότη και διαπιστώθηκε ότι η χρήση του υποστρώματος **3a**, TBTH (2 equiv) και *i*PrI (3 equiv) οδήγησε σε καθαρή μετατροπή προς το επιθυμητό προϊόν **4aa**, αλλά μόλις σε ποσοστό 25% (καταχώρηση 1, Πίνακας 3). Η μετατροπή αυτή αυξήθηκε στο 64% με ταυτόχρονη αύξηση του TBTH και *i*PrI κατά 1 equiv (καταχώρηση 2, Πίνακας 3), η οποία δε διαφοροποιήθηκε σημαντικά με αύξηση του χρόνου αντίδρασης σε 24 h (καταχώρηση 3, Πίνακας 3). Όμως, η περαιτέρω σταδιακή αύξηση των αντιδραστηρίων TBTH και *i*PrI, να μεν βελτίωσε την απόδοση της αντίδρασης ως προς το επιθυμητό προϊόν **4aa**, αλλά η πλήρης κατανάλωση του αρχικού υποστρώματος **3a** ήταν αδύνατη, έστω και με χρήση 5 equiv TBTH και 6 equiv *i*PrI (καταχωρήσεις 3-8, Πίνακας 3). Αν και με τη χρήση AIBN/TBTH δεν παρατηρείται σχηματισμός παραπροϊόντων, η μεγάλη περίσσεια αντιδραστηρίων και οι ατελείς αντιδράσεις θέτουν σοβαρά ζητήματα πρακτικότητας. Η συμπεριφορά αυτή αποδίδεται στην ανταγωνιστική αναγωγή του αλκυλοϊωδιδίου από το TBTH (μονοπάτι β), η οποία φαίνεται να συμβαίνει με ταχύτητα συγκρίσιμη αυτής του πιο αργού βήματος της αλυσίδας Giese (μονοπάτι α, Σχήμα 74).



**Σχήμα 74: Μηχανισμός αντίδρασης Giese (μονοπάτι α) και ανταγωνιστικής αντίδρασης αναγωγής (μονοπάτι β) με χρήση AIBN και TBTH.**

Όταν ως υπόστρωμα χρησιμοποιήθηκε ο εστέρας **3β** υπό τις ίδιες συνθήκες, οι αποδόσεις βελτιώθηκαν σε σχέση με το οξύ **3a** κατά περίπου 15-20% (σύγκριση καταχωρήσεων 2 με 7 και 6 με 8, Πίνακας 3). Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να είναι αποτέλεσμα των λιγότερο σημαντικών στερεοχημικών απώσεων που προκαλεί ο δεσμός P-OMe κατά την προσέγγιση της άλκυλο ρίζας, σε σχέση με το δεσμό P-OH (υπενθυμίζεται ότι ο δεσμός P-OH μετατρέπεται σε P-OSnBu<sub>3</sub> κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, όπως περιγράφηκε στην Παράγραφο 5.3.1 και στην Εικόνα 19, επομένως το «Sn-προστατευμένο» ανάλογο του **3a** αναμένεται να προκαλεί υψηλή στερεοχημική παρεμπόδιση, συγκριτικά με το μεθυλεστέρα **3β**).

Με στόχο μια «ελεύθερη κασσιτέρου» εκδοχή της αντίδρασης, διαπιστώσαμε με ευχαρίστηση ότι η αντικατάσταση του TBTH με TTMS κατά την αντίδραση του **3a** με <sup>1</sup>PrI οδηγεί σε βελτιωμένες αποδόσεις με μικρότερες ποσότητες ιωδιδίου και *H*-δότη (καταχωρήσεις 9-11, Πίνακας 3). Όπως συζητήθηκε στην Παράγραφο 3.2, αυτό το αποτέλεσμα πιθανώς να οφείλεται στη μικρότερη αναγωγική ικανότητα του TTMS σε σχέση με το TBTH, η οποία όμως δε φαίνεται να συνοδεύεται και από αναστολή της ριζικής διάδοσης της αντίδρασης Giese, τουλάχιστον στην περίπτωση του <sup>1</sup>PrI. Με χρήση του **3β**, παρατηρήθηκε εκτενής διάσπαση του φωσφινικού μεθυλεστέρα, ανεξάρτητα με το χρόνο αντίδρασης, γεγονός που καθιστά το TTMS ακατάλληλο για χρήση με φωσφινικούς εστέρες (καταχωρήσεις 12, 13, Πίνακας 3). Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρήσαμε και με φωσφινικούς αδαμαντυλεστέρες. Η συμπεριφορά αυτή αποδίδεται στα *in situ* σχηματιζόμενα ιωδοσιλάνια (και όχι στο ίδιο το TTMS) τα οποία είναι γνωστά αντιδραστήρια διάσπασης φωσφινικών εστέρων [274-275]. Δυστυχώς, το TTMS δεν ήταν αποδοτικό στην περίπτωση της αντίδρασης του 1-AdBr με το **3a** (καταχώρηση 14, Πίνακας 3), ενώ παρατεταμένοι χρόνοι αντίδρασης ή αύξηση του AIBN δε βελτίωσε σημαντικά την απόδοση (καταχωρήσεις 15, 16, Πίνακας 3). Χαρακτηριστική είναι η σύγκριση των <sup>t</sup>BuBr και <sup>t</sup>BuI (καταχωρήσεις 17, 18, Πίνακας 3) τα οποία όταν αντέδρασαν υπό τις ίδιες συνθήκες με TTMS/AIBN, το μεν <sup>t</sup>BuBr έδωσε 23% απόδοση, το δε <sup>t</sup>BuI έδωσε ποσοπική μετατροπή του **3a** και 87% απόδοση σε **4βα**. Προφανώς, η ικανότητα των ριζών πυρπίου να διατηρήσουν τη ριζική διάδοση είναι χαμηλότερη όταν χρησιμοποιούνται βρωμίδια ως πηγή σταθεροποιημένων αλκυλο ριζών έναντι των αντίστοιχων ιωδιδίων.

Μια ακόμα εξαιρετικά ενδιαφέρουσα περίπτωση *H*-δότη στην αντίδραση Giese είναι το NaBH<sub>3</sub>CN, όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 3.2. Πρόκειται για ένα φθινό αντιδραστήριο, εύκολο να απομακρυνθεί με υδατική κατεργασία, το οποίο μπορεί να προσφέρει μια πρακτική, «ελευθέρα κασσιτέρου» εναλλακτική. Αντικατάσταση του TTMS από NaBH<sub>3</sub>CN στην αντίδραση του **3a** με <sup>1</sup>PrI οδήγησε σε πλήρη ανάκτηση της αρχικής ύλης (καταχώρηση 19, Πίνακας 3). Αυτή η ασυμβατότητα του NaBH<sub>3</sub>CN με το **3a** εικάζεται ότι είναι αποτέλεσμα της αποπρωτονίωσης του P-OH από το NaBH<sub>3</sub>CN. Πιθανώς, το αρνητικό φορτίο του φωσφινυλο ανιόντος να απωθεί την πυρηνόφιλη, ανιονική ρίζα κυανοβορανίου κατά το βήμα της μεταφοράς υδριδίου [154, 276]. Σε πλήρη αντιαστολή με το TTMS, το NaBH<sub>3</sub>CN αποδείχτηκε πλήρως ασύμβατο με το φωσφινικό οξύ **3a**

ενώ είναι κατάλληλο για το φωσφινικό μεθυλεστέρα **3β**, οδηγώντας σε 38% μετατροπή σε **4αβ** (καταχώρηση 20, Πίνακας 3). Αύξηση του NaBH<sub>3</sub>CN σε 6 equiv προκάλεσε πλήρη μετατροπή της αρχικής ύλης και 93% απόδοση σε **2αβ** (καταχώρηση 21, Πίνακας 3). Η αντίδραση ήταν αποδοτική για πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αλκυλο ρίζες (καταχωρήσεις 21 και 22, Πίνακας 3), όμως αποδείχθηκε αναποτελεσματική για τριτοταγείς, σταθεροποιημένες ρίζες, προερχόμενες είτε από βρωμίδια ή από ιωδίδια (καταχωρήσεις 23 και 24, Πίνακας 3).

#### 5.4 Διερεύνηση ευρύτητας υποστρώματος

Από τη διερεύνηση που περιγράφηκε στην Παράγραφο 5.2. προέκυψαν 3 σετ συνθηκών που στο εξής θα καλούνται Μέθοδοι Α, Β, Γ:

- **Μέθοδος Α:** R-X (4 equiv), TBTH (3 equiv), Et<sub>3</sub>B (1 equiv), ανοιχτή φιάλη, 0 °C, 30 min. Επιπλέον ποσότητες TBTH (1 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.25 equiv) προστίθενται έπειτα από 20 min, εφόσον χρειαστεί.

- **Μέθοδος Β:** R-X (3 equiv), TTMSS (2 equiv), AIBN (0.1 equiv), σωλήνας πίεσης, 80 °C, 1 h.

- **Μέθοδος Γ:** R-X (3 equiv), NaBH<sub>3</sub>CN (5 equiv), AIBN (0.1 equiv), σωλήνας πίεσης, 80 °C, 1 h.

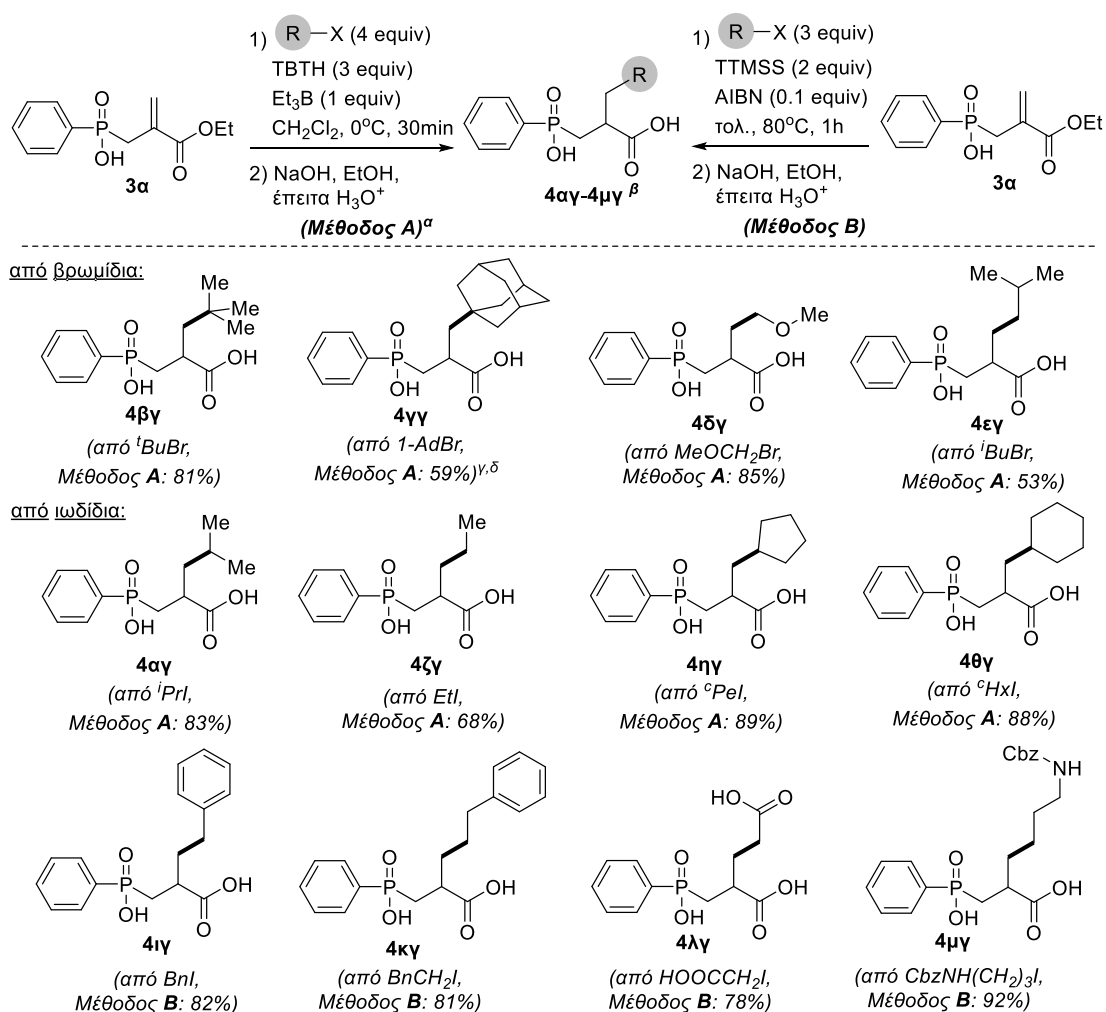
Πίνακας 4: Σύγκριση μεθόδων ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese Α-Γ.

	(Μέθοδος Α) Et <sub>3</sub> B/TBTH/ αέρας/0 °C	(Μέθοδος Β) AIBN/ TTMSS/80 °C	(Μέθοδος Γ) AIBN/ NaBH <sub>3</sub> CN/80 °C
<i>Χαμηλές θερμοκρασίες</i>	√	x	x
<i>Βρωμίδια</i>	√	x	x
<i>Ιωδίδια</i>	√	√	√
<i>Ελεύθερη κασσιτέρου</i>	x	√	√
<i>Ελεύθερο φωσφινικό οξύ</i>	√	√	x
<i>Προστατευμένο φωσφινικό οξύ</i>	√	x	√
<i>Σταθεροποιημένες ρίζες</i>	√	x	x

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται συγκριτικά τα βασικά χαρακτηριστικά των 3 μεθόδων. Παρατηρούμε ότι, με εξαίρεση την αναγκαιότητα χρήσης οργανοκασσιτερικού αντιδραστήριου, η μέθοδος Α συγκεντρώνει όλα τα υπόλοιπα πλεονεκτήματα καθώς μπορεί να εκτελεστεί σε χαμηλές θερμοκρασίες και είναι συμβατή με βρωμίδια και ιωδίδια, ελεύθερα και μη φωσφινικά οξέα και

σταθεροποιημένες ρίζες. Από την άλλη, οι μέθοδοι Β και Γ, αν και έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι ελεύθερες κασσιτέρου, παρουσιάζουν περιορισμούς. Και οι δύο μέθοδοι απαιτούν θέρμανση και δεν δίνουν καλές αποδόσεις με βρωμίδια και σταθεροποιημένες ρίζες. Επιπλέον η μέθοδος Β δεν είναι συμβατή με φωσφινικούς εστέρες και η μέθοδος Γ δεν είναι συμβατή με φωσφινικά οξέα.

Έχοντας καταλήξει στις παραπάνω μεθόδους προχωρήσαμε στη διερεύνηση της ευρύτητας υποστρώματος σε σχέση με τη δομή του αλογονιδίου. Τα αποτελέσματα της διερεύνησης συνοψίζονται στο Σχήμα 75 και στον Πίνακα 5.



<sup>α</sup> Σε όλες τις αντιδράσεις που χρησιμοποιήθηκε η Μέθοδος Α, επιπλέον ποσότητες TBTH (1 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.25 equiv) προστέθηκαν έπειτα από 20 min όπου χρειάστηκε. <sup>β</sup> αποδόσεις απομονωμένων προϊόντων. <sup>γ</sup> χρησιμοποιήθηκαν 6 equiv 1-AdBr. <sup>δ</sup> έπειτα από κρυστάλλωση.

#### Σχήμα 75: Ευρύτητα υποστρώματος αναφορικά με το αλογονίδιο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το πρωτόκολλο που κάνει χρήση του συστήματος Et<sub>3</sub>B/αέρας/TBTH (Μέθοδος Α) αποδείχθηκε αποτελεσματικό. Τα λιπόφιλα οργανοκασσιτερικά παραπροϊόντα απομακρύνθηκαν εύκολα έπειτα από σαπωνοποίηση και υδατική κατεργασία. Η Μέθοδος Α ήταν συμβατή με βρωμίδια

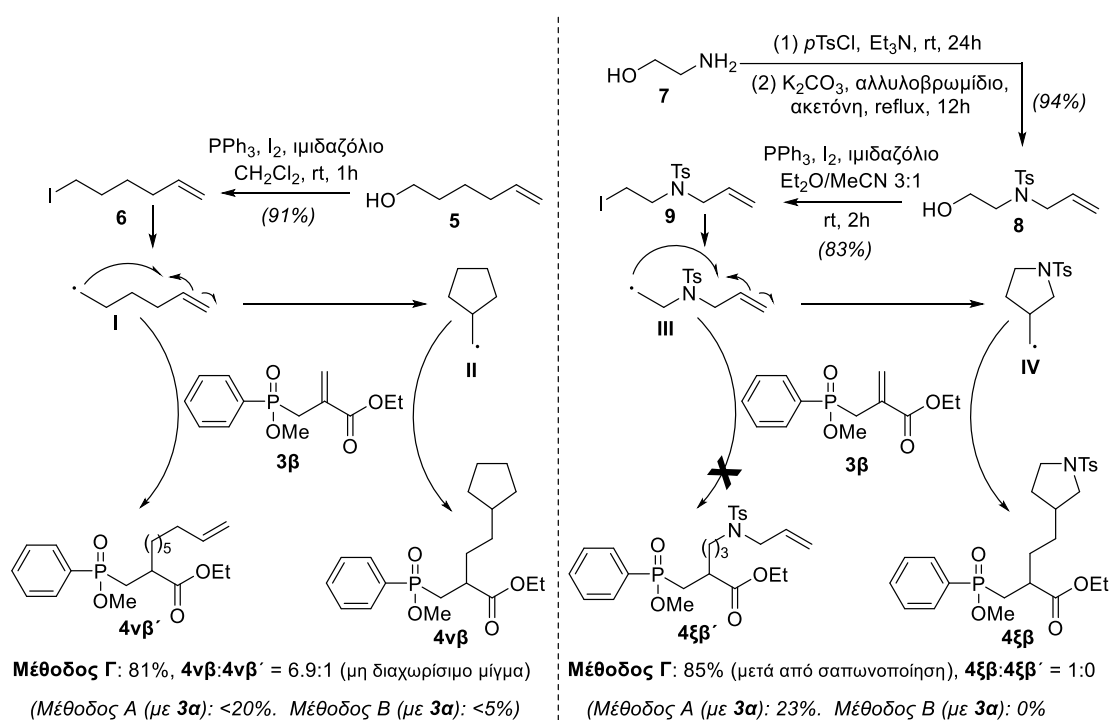
οδηγώντας στα **4βγ-4εγ** σε υψηλές αποδόσεις απομονωμένου προϊόντος. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα ιωδιδια προσέφεραν μεγαλύτερη ευελιξία οδηγώντας σε προϊόντα τύπου **4**, όχι μόνο με τη Μέθοδο Α αλλά και με τις Μεθόδους Β (AIBN/TTMSS) και Γ (AIBN/NaBH<sub>3</sub>CN), όπως φαίνεται συγκριτικά στον Πίνακα 5. Επίσης, εκτός από την εισαγωγή μιας ποικιλίας 1°/2°/3° αλκυλο ή αρυλοαλκυλο ομάδων (**4αγ-4κγ**), η αντίδραση τύπου Giese ήταν εφικτή και για ιωδιδια που έφεραν προστατευμένες (**4μγ**) ή απροστάτευτες (**4λγ**) λειτουργικές ομάδες. Με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατή η άμεση πρόσβαση σε πλευρικές αλυσίδες που αντιστοιχούν στα φυσικά αμινοξέα Lys και Glu, αντίστοιχα. Επίσης, ιδιαίτερα ευχάριστο ήταν το γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις όπου η Μέθοδος Α οδηγεί σε χαμηλές αποδόσεις (π.χ. για το **4μγ**, λόγω ανταγωνιστικής προσθήκης ρίζας Et·), οι μέθοδοι Β και Γ αποδείχτηκαν πιο αποτελεσματικές (Πίνακας 5), γεγονός που δίνει χαρακτηριστικά συμπληρωματικότητας στις 3 μεθόδους.

**Πίνακας 5: Σύγκριση μεθόδων ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese Α-Γ κατά τη σύνθεση των υποστρωμάτων τύπου 4.<sup>α,β</sup>**

	RX	Υπό-στρωμα	Προϊόν	Μέθοδος Α	Μέθοδος Β	Υπό-στρωμα	Προϊόν	Μέθοδος Γ
1	<sup>i</sup> PrI	3α	4αα	96% (83%)	92%	3β	4αβ	93%
2	<sup>t</sup> BuBr	3α	4βα	90% (81%)	87% <sup>γ</sup>	3β	4ββ	8%
3	1-AdBr	3α	4γα	96% (59%)	47%	3β	4γβ	6%
4	MeOCH <sub>2</sub> Br	3α	4δα	95% (85%)	-	3β	4δβ	-
5	<sup>t</sup> BuBr	3α	4εα	79% (53%)	-	3β	4εβ	-
6	EtI	3α	4ζα	95% (68%)	-	3β	4ζβ	92%
7	<sup>c</sup> PeI	3α	4ηα	98% (89%)	87%	3β	4ηβ	91%
8	<sup>c</sup> HxI	3α	4θα	95% (88%)	-	3β	4θβ	-
9	BnI	3α	4ια	67%	87% (82%)	3β	4ιβ	53%
10	BnCH <sub>2</sub> I	3α	4κα	67%	98% (81%)	3β	4κβ	87%
11	ICH <sub>2</sub> COOH	3α	4λα	80%	92% (78%)	3β	4λβ	-
12	CbzNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>δ</sup>	3α	4μα	41%	97% (92%)	3β	4μβ	65%

<sup>α</sup> Μέθοδος Α: R-X (4 equiv), TBTH (3 equiv), Et<sub>3</sub>B (1 equiv), ανοιχτή φιάλη, επιπλέον ποσότητες TBTH (1 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.25 equiv) προστέθηκαν έπειτα από 20 min όπου χρειάστηκε; Μέθοδος Β: R-X (3 equiv), TTMSS (2 equiv), AIBN (0.1 equiv), 80 °C, 1 h; Μέθοδος Γ: R-X (3 equiv), NaBH<sub>3</sub>CN (5 equiv), AIBN (0.1 equiv), 80 °C, 1 h. <sup>β</sup> Οι μετατροπές υπολογίστηκαν από την ολοκλήρωση των φασμάτων <sup>31</sup>P-NMR των μιγμάτων μετά από υδατική κατεργασία και δίνονται εκτός παρένθεσης. Οι αποδόσεις απομονωμένων προϊόντων δίνονται εντός παρένθεσης. <sup>γ</sup> Χρησιμοποιήθηκε ιωδιδιο. <sup>δ</sup> Παρασκευάστηκε βάσει βιβλιογραφικής μεθόδου [277].

Ενδιαφέρουσα είναι και η περίπτωση των ιωδιδίων **6** και **9**, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σε κινητικά πειράματα «ριζικού ρολογιού» [278]. Παρελήφθησαν από τις αντίστοιχες αλκοόλες **5** και **8**, με εφαρμογή των συνθηκών αλογόνωσης Appel (PPh<sub>3</sub>/ιμιδαζόλιο/I<sub>2</sub>) σε απόδοση 91% και 83%, αντίστοιχα. Επιπλέον, η αλκοόλη **8** παρασκευάστηκε από την αιθανολαμίνη (**7**) με αρχική *N*-τοζυλίωση και ακόλουθη αλλυλίωση, σε συνολική απόδοση 94%. Χρήση του υποστρώματος **3α** και των Μεθόδων A και B αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές, σε αντίθεση με τη Μέθοδο Γ (χρήση του **3β**) που οδήγησε και στις δύο περιπτώσεις σε υψηλές αποδόσεις απομονωμένου προϊόντος, επιβεβαιώνοντας τη συμπληρωματικότητα που εμφανίζουν οι 3 μέθοδοι μεταξύ τους.

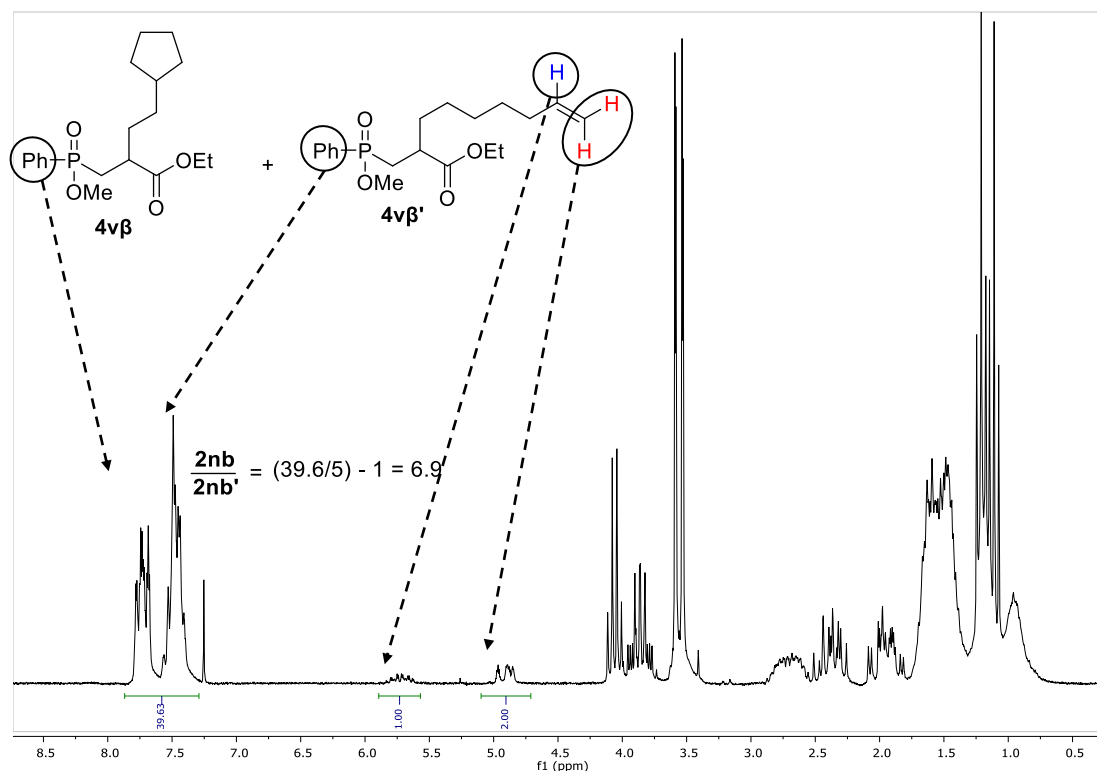


**Σχήμα 76: Αντίδραση με τα ιωδιδία τύπου «ριζικού ρολογιού» 6 και 9.**

Συγκεκριμένα, για την περίπτωση του **6**, η Μέθοδος A έδωσε 23% μετατροπή, με τη Μέθοδο B το υπόστρωμα **3α** δεν αντέδρασε, ενώ εφαρμογή της Μεθόδου Γ και του **3β** έδωσε σε 85% απόδοση ένα μη διαχωρίσιμο μίγμα των **4vβ** και **4vβ'** σε αναλογία 6.9:1, όπως διαπιστώθηκε από την ολοκλήρωση των βινυλικών πρωτονίων στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μίγματος αντίδρασης (Εικόνα 20). Ο σχηματισμός των δύο προϊόντων εξηγείται λόγω της μετάθεσης της πρωταρχικής ρίζας I προς τη ρίζα II (Σχήμα 76), η οποία οδηγεί στο κύριο προϊόν της αντίδρασης **4vβ**. Στην περίπτωση του ιωδιδίου **9**, οι Μέθοδοι A και B προήγαγαν την αποσουλφονυλίωσή του, όπως έγινε εύκολα αντιληπτό από την έντονη οσμή του μίγματος αντίδρασης, σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία [279]. Όμως, η



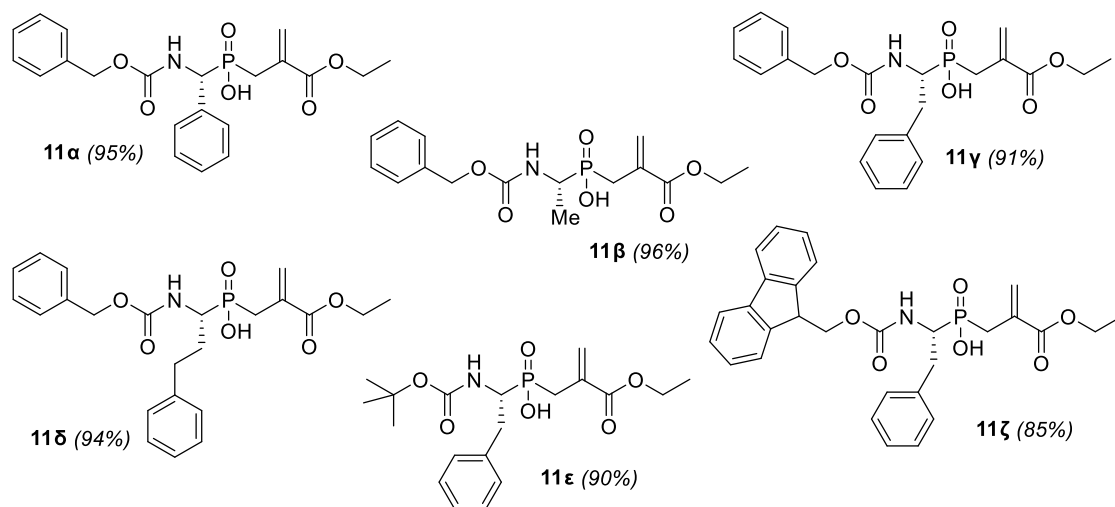
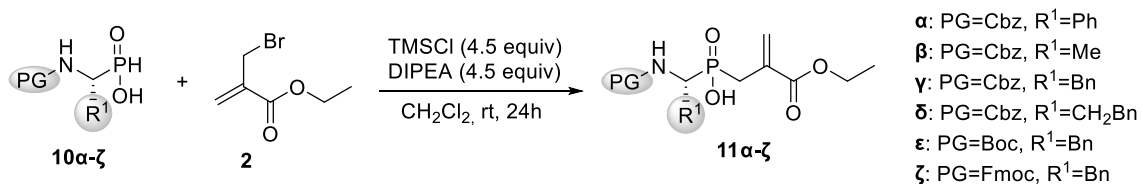
Μέθοδος Γ οδήγησε σε πολύ καλή απόδοση απομονωμένου προϊόντος μόνο στο ισομερές **4ξβ**, δηλαδή αυτό που προκύπτει από τη μετατεθείσα ρίζα **IV**. Προφανώς, στην περίπτωση αυτή η κυκλοποίηση της ρίζας **III** γίνεται ταχύτερα από την κυκλοποίηση **I**→**II** στην περίπτωση του ιωδιδίου **6**, δεδομένου ότι οι ταχύτητες παγίδευσης των δομικά παρεμφερών ριζών **II** και **IV** από το υπόστρωμα **3β** είναι συγκρίσιμες.



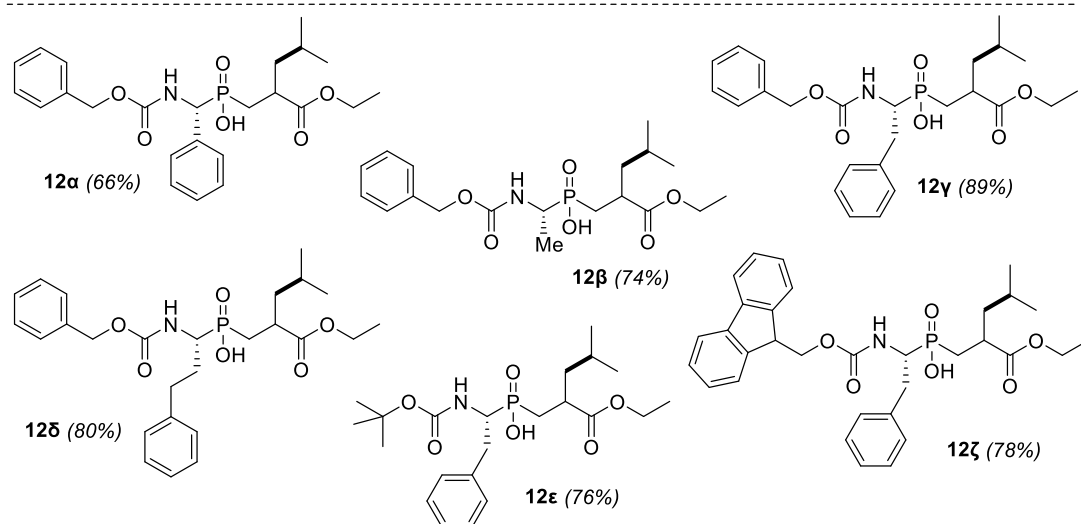
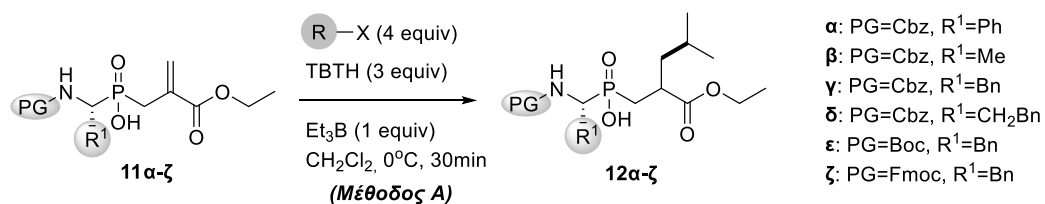
Εικόνα 20: <sup>1</sup>H NMR φάσμα του μίγματος **4νβ/4νβ'** (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) και εύρεση του λόγου **4νβ/4νβ'** από ολοκλήρωση των βινυλικών/αρωματικών πρωτονίων. Δείγμα: 20 mg, χρόνος καθυστέρησης: 15 s, 24 σαρώσεις.

## 5.5 Επέκταση μεθοδολογίας σε διπεπτιδικά ισοστερή δεϋδροαλανίνης

Στο επόμενο βήμα της διερεύνησης, ελέγχθηκε η συμβατότητα της μεθόδου με φωσφινικά ισοστερή δεϋδροαλανίνης τύπου **11**. Η σύνθεση των υποστρωμάτων **11α-ζ** πραγματοποιήθηκε ξεκινώντας από κατάλληλα υποκατεστημένα *H*-φωσφινικά οξέα τα οποία φέρουν ποικιλία προστατευτικών ομάδων (PG) και ομάδων R<sup>1</sup> (Σχήμα 77). Εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο αλληλικής υποκατάστασης [136] και τα προϊόντα **11α-ζ** ελήφθησαν σε αποδόσεις 85-96%. Εφαρμογή της Μεθόδου A ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese στα υποστρώματα τύπου **11** με χρήση <sup>i</sup>PrI οδήγησε στα επιθυμητά παράγωγα ψευδολευκίνης **12α-ζ** σε καλές έως πολύ καλές αποδόσεις (66-89%) (Σχήμα 78). Τα προϊόντα παρελήφθησαν σε καθαρή μορφή έπειτα είτε από χρωματογραφία σήλης ή από απλή καταβύθιση.



**Σχήμα 77:** Σύνθεση παραγώγων **11α-ζ** μέσω αλληλικής υποκατάστασης<sup>α,β</sup>.

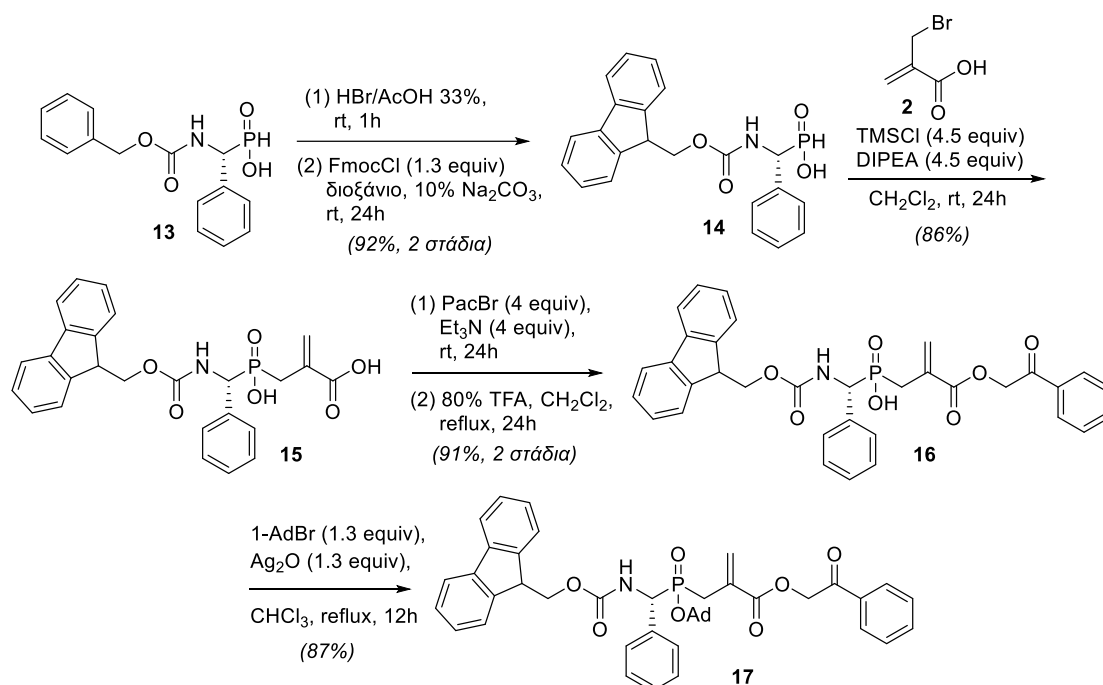


Επιπλέον ποσότητες TBTH (1 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.25 equiv) προστέθηκαν έπειτα από 20 min όπου χρειάστηκε. <sup>β</sup> Αποδόσεις απομονωμένων προϊόντων.

**Σχήμα 78:** Σύνθεση παραγώγων **12α-ζ** με χρήση της Μεθόδου **A** ριζικής αλκυλίωσης τύπου **Giese**.

## 5.6 Εφαρμογή στη διαφοροποίηση τελικού σταδίου φωσφινικών μονάδων κατάλληλων για χρήση σε SPPS

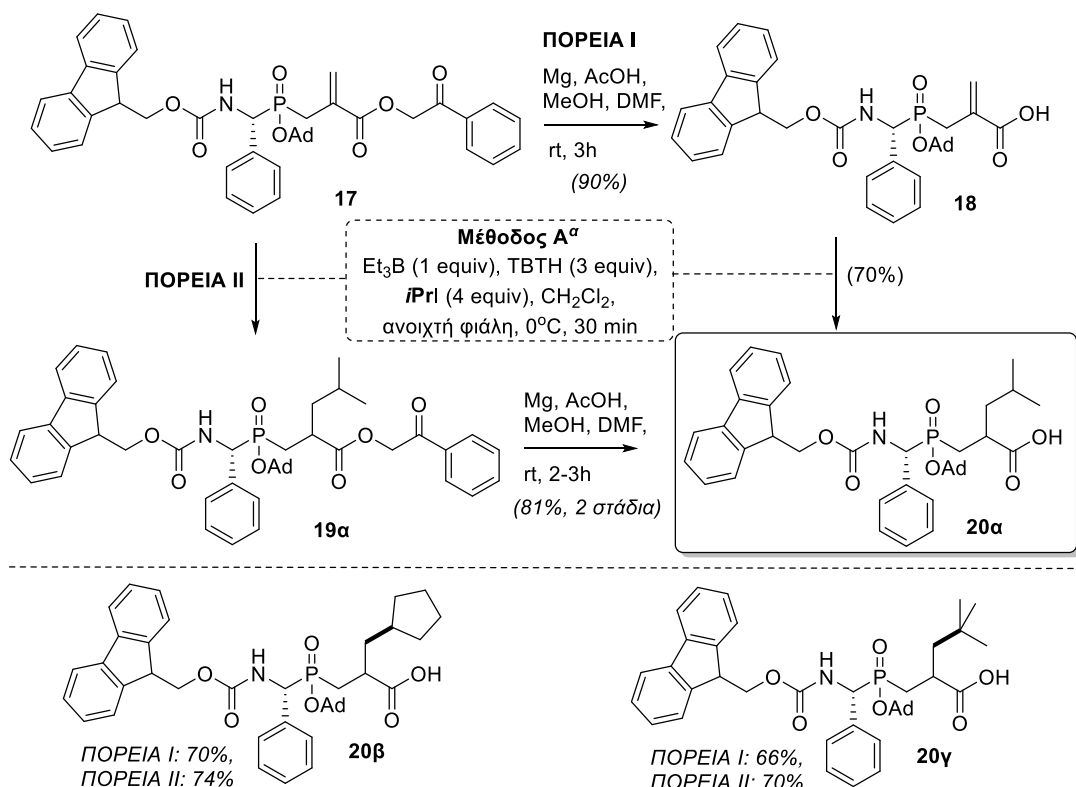
Έχοντας επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε ψευδοδιπεπτιδικές δομές, προχωρήσαμε σε μια πρακτική προέκταση της μεθόδου: στη διαφοροποίηση τελικού σταδίου Fmoc-προστατευμένων δομικών μονάδων, κατάλληλα προστατευμένων για πεπτιδική σύνθεση σε στερεά φάση. Για τις ενώσεις αυτές έχουν αναφερθεί αρκετές συνθετικές προσεγγίσεις στη βιβλιογραφία, σε όλες όμως η εισαγωγή των πλευρικών αλυσίδων πρέπει να γίνει στα πρώτα στάδια μακροσκελών και επίπονων συνθετικών πορειών, περιορίζοντας σημαντικά τις δυνατότητες διαφοροποίησης. Με το στόχο αυτό, αρχικά συντέθηκε το υπόστρωμα **17**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 79.



Σχήμα 79: Σύνθεση ισοστερούς δεϋδροαλανίνης **17**.

Αρχικά, το Fmoc-προστατευμένο αμινοφωσφινικό οξύ **14** συντέθηκε από το Cbz-προστατευμένο ανάλογο του **13** με όξινη διάσπαση της Cbz ομάδας και εισαγωγή της Fmoc υπό συνθήκες Scotten-Baumann (Σχήμα 79). Αλλυλική υποκατάσταση του **2** από το φωσφινικό οξύ **14** υπό σιλυλιωπικές συνθήκες έδωσε το διοξύ **15** σε απόδοση 86% και χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό. Ακολούθως, εφαρμόστηκε πρωτόκολλο διαφοροποίησης των δύο όξινων ομάδων που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας και περιλαμβάνει προστασία με την Pac ομάδα, εκλεκτική αποπροστασία του φωσφινικού εστέρα με TFA και τελική προστασία με την Ad ομάδα χρησιμοποιώντας το σύστημα 1-AdBr/Ag<sub>2</sub>O [280]. Η ένωση **17**

παρελήφθη έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 3 σταδίων 79%.



Επιπλέον ποσότητες TBTH (1 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.25 equiv) προστέθηκαν έπειτα από 20 min όπου χρειάστηκε.

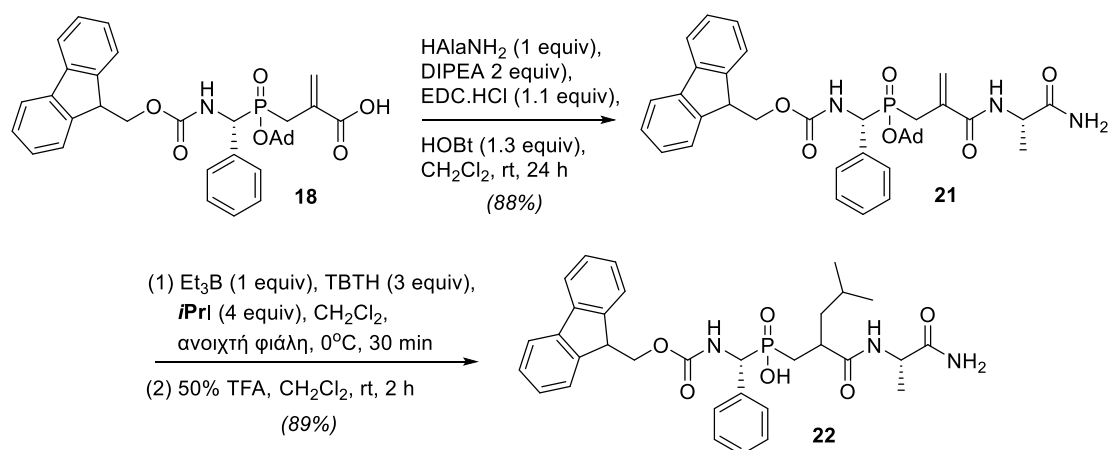
**Σχήμα 80: Συνθετικές πορείες I και II προς τις δομικές μονάδες τύπου 20.**

Στη συνέχεια, για τη σύνθεση των ενώσεων στόχων **20** (Σχήμα 80) εξετάστηκαν δύο πορείες: αρχικά αναγωγική διάσπαση της Pac ομάδας με Mg/AcOH και ακόλουθη εφαρμογή της μεθόδου A ριζικής αλκυλίωσης, ή αντίστροφα. Και οι δύο μέθοδοι αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικές δίνοντας τα τελικά παράγωγα **20α-γ** σε υψηλές αποδόσεις. Αν και στην Πορεία I το βήμα της ριζικής αλκυλίωσης γίνεται στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης, από πρακτικής άποψης η Πορεία II πλεονεκτεί λόγω του ευκολότερου χρωματογραφικού καθαρισμού των ενώσεων τύπου **19**.

## 5.7 Εφαρμογή μεθοδολογίας στο τριπεπτιδικό ισοστερές 21

Τελικό στάδιο ελέγχου της μεθοδολογίας μας αποτέλεσε η εφαρμογή της σε φωσφινोπεπτιδικά ισοστερή δευδροαλανίνης μεγαλύτερου μήκους. Έτσι, η διπεπτιδική μονάδα **18** επεκτάθηκε από το C-τελικό της άκρο με σύζευξη του αμιδίου H-Ala-NH<sub>2</sub> με χρήση του υδατοδιαλυτού καρβοδιιμιδίου EDC.HCl και HOBT (Σχήμα 81). Η C-επιμήκυνση του ψευδοπεπτιδίου είχε στόχο να διερευνήσουμε

εάν η ολεφίνη συνέχιζε να είναι αρκετά δραστική προς αντίδραση ριζικής αλκυλίωσης με τη Μέθοδο A, καθώς στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα ακρυλαμίδια ανηδρούν πολύ βραδύτερα, σε σχέση με τους αντίστοιχους εστέρες, σε ανηδράσεις τύπου Giese [139]. Με ευχαρίστηση διαπιστώσαμε ότι η εισαγωγή της ισοπροπυλο ρίζας με τη χρήση της Μεθόδου A (Et<sub>3</sub>B/αέρας/TBTH) προχώρησε ομαλά δίνοντας το τριπεπτιδικό ανάλογο ψευδολευκίνης **22** έπειτα από διάσπαση της Ad ομάδας με TFA. Η ένωση **22** παρελήφθη με καταβύθιση, χωρίς την ανάγκη χρωματογραφικού καθαρισμού, με απόδοση δύο σταδίων 89%. Το αποτέλεσμα αυτό ανοίγει το δρόμο για την ευρεία διαφοροποίηση τελικού σταδίου φωσφινικών πεπτιδίων, ανεξάρτητα από τη θέση της διπεπτιδικής μονάδας μέσα στο πεπτίδιο. Απώτερος στόχος είναι η εφαρμογή του πρωτοκόλλου σε πεπτιδικές βιβλιοθήκες προερχόμενες από SPPS, επιτρέποντας την εφαρμογή συνδυασμικών τεχνικών και στην P1' θέση φωσφινικών πεπτιδίων.



**Σχήμα 81:** Σύνθεση τριπεπτιδίου **22** με χρήση ριζικής αλκυλίωσης τύπου Giese.

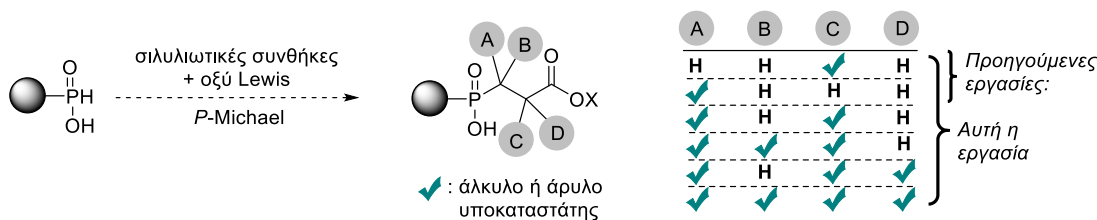
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### **P-MICHAEL ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΟΞΕΑ LEWIS ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΙΚΑ ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΜΕΝΩΝ ΦΩΣΦΙΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**

#### **6.1 Εισαγωγή**

Η εισαγωγή διαμορφωτικών περιορισμών στη δομή βιοδραστικών μορίων αποτελεί μια διαδεδομένη τεχνική στο πεδίο της Φαρμακευτικής Χημείας για τη βελτίωση της δραστικότητας των ενώσεων-οδηγών [281]. Η τεχνική αυτή αφορά στην αύξηση της συγγένειας της ένωσης-προσδέτη (ligand) με το βιολογικό στόχο (π.χ. ένζυμο, υποδοχέας, κ.ά.) μέσω της ελαχιστοποίησης των εντροπικών απωλειών που συνήθως απαιτούνται ώστε να λάβει ο προσδέτης την απαιτούμενη βιοδραστική διαμόρφωση. Ασφαλώς, η υλοποίηση μιας τέτοιας προσέγγισης εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα συνθετικών μεθόδων που να επιτρέπουν την εισαγωγή των επιθυμητών δομικών στοιχείων στην ένωση-στόχο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι διαμορφωτικοί περιορισμοί συνδέονται με την αύξηση του βαθμού υποκατάστασης της ένωσης-οδηγού, τα διαθέσιμα συνθετικά εργαλεία περιορίζονται μόνο σε αυτά που δεν επηρεάζονται σημαντικά από τις αναπόφευκτες αυξημένες στερικές παρεμποδίσεις.

Στα πλαίσια του ευρύτερου ενδιαφέροντος του εργαστηρίου για τη σύνθεση ενζυμικών αναστολέων μεταλλοενζύμων που να χαρακτηρίζονται από περιορισμένη διαμορφωτική ελευθερία, μας απασχόλησε η σύνθεση πολύ-υποκατεστημένων β-φωσφινυλοπρωπιονικών δομών [3]. Προς έκπληξή μας, ελάχιστες ανάλογες δομές είναι γνωστές στη βιβλιογραφία. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφεί η ανάπτυξη ενός καινοτόμου, γενικού συνθετικού πρωτοκόλλου προς αυτήν την κατεύθυνση που να είναι συμβατό με αυξημένες στερικές παρεμποδίσεις και βασίζεται στην επιταχυνόμενη από οξέα Lewis αντίδραση *P*-Michael σε σιλυλιωτικές συνθήκες (Σχήμα 82). Πριν όμως περάσουμε στην περιγραφή του στόχου και των αποτελεσμάτων, κρίνεται σκόπιμο να αναφέρουμε ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά της τεχνικής του διαμορφωτικού περιορισμού.



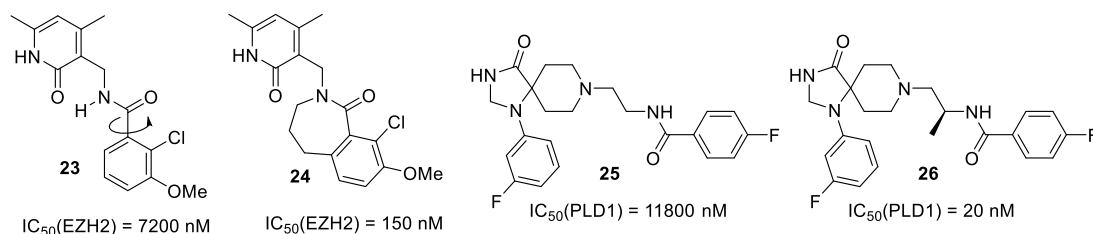
Σχήμα 82: Γενικό σχήμα μεθοδολογίας που θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 6.

## 6.2 Διαμορφωτικοί περιορισμοί στη Φαρμακευτική Χημεία

Είναι γνωστό ότι η πρόσδεση εύκαμπτων βιοδραστικών ενώσεων (π.χ. αναστολείς, ανταγωνιστές κ.ά.) στον βιολογικό τους στόχο απαιτεί ένα εντροπικό κόστος που συνδέεται με το «πάγωμα» των δεσμών που μπορούν να περιστραφούν (το κόστος ακινητοποίησης ενός δεσμού είναι περίπου 2-3 kJ/mol) [281]. Προκειμένου να επιτευχθεί υψηλή συγγένεια ( $\Delta G^\circ < 0$ ), το κόστος λόγω της μείωσης της εντροπίας πρέπει να ανπισταθμιστεί με ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις με το βιομόριο-στόχο (*H*-δεσμοί, van der Waals, υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις κ.ά.). Έτσι, η βελτιστοποίηση της βιοδραστικότητας απαιτεί είτε να καταστεί το  $\Delta H^\circ$  πιο αρνητικό με αύξηση των ανωτέρω αλληλεπιδράσεων είτε το  $\Delta S^\circ$  πιο θετικό, ή συνδυασμό και των δύο. Θεωρητικά, μια ένωση παρουσιάζει τη μέγιστη συγγένεια όταν μπορεί να αναγνωρίσει το βιολογικό της στόχο στη χαμηλότερη ενεργειακά διαμόρφωσή της. Η εισαγωγή διαμορφωτικών περιορισμών έγκειται στη ρύθμιση αυτής της διαμόρφωσης ώστε να προσεγγίζει τη βιοδραστική διαμόρφωση [282].

Τα πλεονεκτήματα του διαμορφωτικού περιορισμού είναι πολλαπλά. Εκτός της αυξημένης ενζυμικής συγγένειας, ένα ακόμα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι η μείωση της κινητικότητας του μορίου παρεμποδίζει τις ενδομοριακές υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις οι οποίες θα οδηγούσαν σε καταστροφή της υδρόφοβης βιοδραστικής διαμόρφωσης του μορίου και, κατά συνέπεια, απώλεια της δραστηριότητάς του. Το φαινόμενο αυτό καλείται *υδροφοβική κατάρρευση* και βασίζεται στην τάση των μορίων να προστατεύουν τις υδρόφοβες ομάδες τους στο εσωτερικό τους όταν διαλύονται στο νερό, εκθέτοντας τις πολικές ομάδες τους στο διαλύτη ώστε να αποκτούν μια πολική επιφάνεια [283]. Ενώσεις περιορισμένης διαμορφωτικής ελευθερίας είναι σε μεγάλο βαθμό απαλλαγμένες από φαινόμενα υδροφοβικής κατάρρευσης και διατηρούν τη βιοδραστική διαμόρφωση κατά την επιδιάλυψή τους. Επίσης, διαμορφωτικοί περιορισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη μεταβολική σταθερότητα καθώς είναι πιθανό να εμποδίζεται η πρόσβαση στις μεταβολικά ευαίσθητες θέσεις της ένωσης ή να απαλείφονται οι

μεταβολικά ασταθείς διαμορφώσεις [284]. Τέλος, η μείωση των δεσμών που περιστρέφονται συνδέεται και με αυξημένη πιθανότητα για βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα, όπως περιγράφεται στις μελέτες του Veber [285]. Μάλιστα, ο Veber αναφέρει ότι όσο πληθαίνουν οι ακινητοποιημένοι δεσμοί τόσο μπορούμε να απομακρυνόμαστε από το όριο του MB 500 που ορίζεται από τους κανόνες Lipinski, γεγονός που αποδίδεται στη συνολική αύξηση της λιποφιλικότητας.



**Εικόνα 21: Δομές αναστολέων των ενζύμων EZH2 (23 και 24) και PLD1 (25 και 26).**

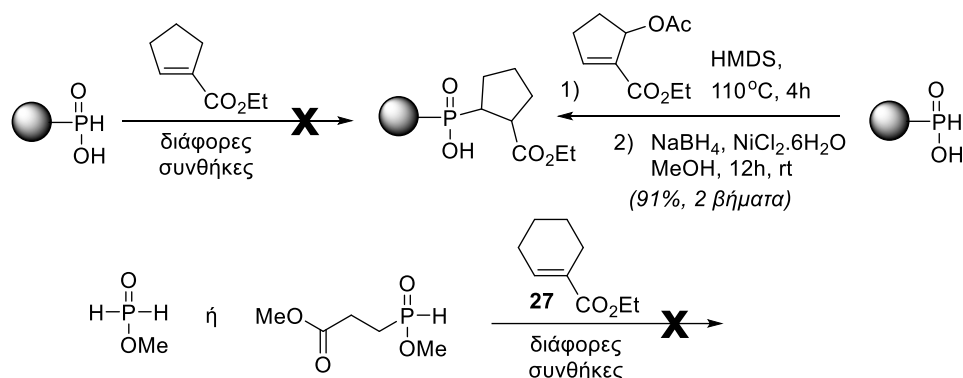
Η τεχνική του διαμορφωτικού περιορισμού αναφέρεται είτε στην εισαγωγή κυκλικών συστημάτων που καθιστούν άκαμπτα ορισμένα τμήματα της ένωσης ή στην πολύ-υποκατάσταση που προκαλεί αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση. Για την 1<sup>η</sup> περίπτωση, ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αφορά τη βελτίωση της συγγένειας της ένωσης **23** έναντι του ενζύμου EZH2 έπειτα από την εισαγωγή του επταμελούς δακτυλίου που φαίνεται στην ένωση **24** (Εικόνα 21) [286]. Στη 2<sup>η</sup> περίπτωση, αξίζει να αναφέρουμε το «φαινόμενο του μεθυλίου», μια ιδιαίτερη συμπεριφορά που μπορεί να παρατηρηθεί στις βιοδραστικές ενώσεις κατά την εισαγωγή μιας ομάδας τόσο μικρής όσο το μεθύλιο (Εικόνα 21) [287]. Η βελτίωση της συγγένειας μπορεί να ξεπεράσει τις 1000 φορές, γεγονός που δεν μπορεί να αποδοθεί απλά στις αλληλεπιδράσεις της μεθυλομάδας με το βιολογικό στόχο οι οποίες δεν αναμένεται να βελτιώσουν τη δραστηριότητα περισσότερο από 3-4 φορές. Η επίδρασή της οφείλεται στην ακινητοποίηση της ευνοϊκότερης διαμόρφωσης, όπως φαίνεται χαρακτηριστικά στο παράδειγμα των αναστολέων φωσφολιπάσης D (PLD1) **25** και **26** [288]. Βέβαια, με παρόμοιο τρόπο μπορεί να παρατηρηθεί τεράστια μείωση στη συγγένεια, αν η διαμόρφωση που ευνοείται λόγω της εισαγωγής του μεθυλίου παύσει να είναι βιοδραστική.

### 6.3 Βιβλιογραφική επισκόπηση – Βιβλιογραφική θεμελίωση συνθετικού στόχου

Αν και περιορισμένη, η χρήση της τεχνικής διαμορφωτικού περιορισμού στο πεδίο των βιοδραστικών ενώσεων φωσφινωπεπτιδικού τύπου έχει οδηγήσει σε ορισμένα



επιτυχημένα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων, όπως παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 1. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται αναστολείς της ACE2 (π.χ. ένωση **10δ**, Εικόνα 6) και της πυρογλουταμικής αμινοπεπτιδάσης PPII (ένωση **12γ**, Εικόνα 8), οι οποίοι ενσωματώνουν δακτυλίους στη θέση P<sub>1</sub> [57, 73], μακροκυκλικοί αναστολείς της σεκρετάσης BACE-1 (ένωση **18δ**, Εικόνα 14) [104-105] καθώς και αναστολείς με τον κυκλοπεντανικό δακτύλιο στην P<sub>1</sub>' θέση, όπως ο εκλεκτικός αναστολέας του C-ενεργού κέντρου της ACE RXPA380 (Εικόνα 5) [48]. Όσον αφορά το RXPA380, είναι ενδιαφέρον ότι μελέτες μοριακής πρόσδεσης και στη συνέχεια κρυσταλλογραφικές μελέτες επιβεβαίωσαν την επίδραση της κυκλοπεντανικής ομάδας ψευδοπρολίνης στη βέλτιστη διαμορφωτική προσαρμογή του αναστολέα στο ενεργό κέντρο του ACE, αναδεικνύοντας τη χρησιμότητα της τεχνικής διαμορφωτικού περιορισμού [45, 47]. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι για τη σύνθεση του RXPA380 και αναλόγων του απαιτήθηκε η ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας που βασίζεται σε μια πορεία 2 σταδίων και αποτελείται από ένα βήμα αλλυλικής υποκατάστασης και ακόλουθη αναγωγή του διπλού δεσμού (Σχήμα 83).

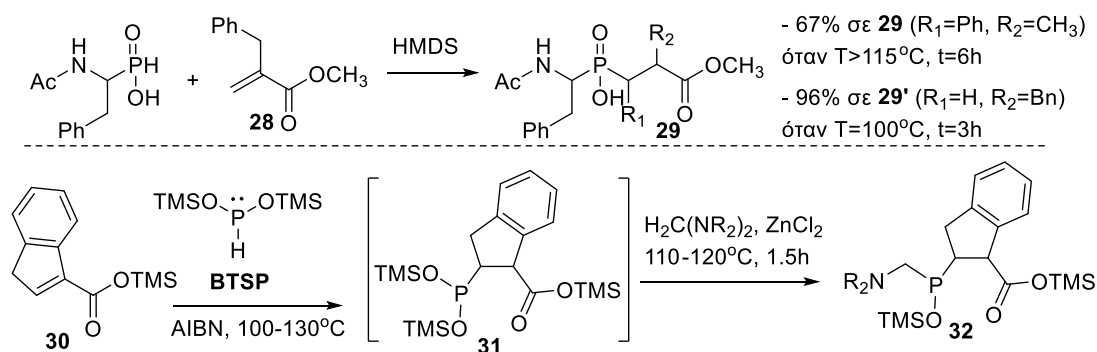


**Σχήμα 83: Αδυναμία αντίδρασης P-Michael με  $\alpha,\beta$ -υποκατεστημένα υποστρώματα από: (α) Georgiadis et al. [45] και (β) Franisal et al. [289].**

Η μέθοδος μπορεί να επεκταθεί σε μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων, όπως παρουσιάστηκε το 2015 από την ερευνητική μας ομάδα, όμως δεν παύει να αποτελεί λύση ανάγκης λόγω της αδυναμίας πρόσβασης σε ανάλογα υποστρώματα μέσω της κλασικής P-Michael [136]. Η αδυναμία αυτή αναδείχθηκε κατά την ανάπτυξη του RXPA380 [45], όμως σχετικές αναφορές είχαν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία ήδη από το 1987 και την ερευνητική ομάδα του Gallagher ο οποίος περιέγραψε την αποτυχία της αντίδρασης P-Michael σε κυκλοξενικούς εστέρες **27** (Σχήμα 83) [289]. Επίσης, όπως περιγράφηκε στην Παράγραφο 2.5, ο Yamagishi και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την Pd-

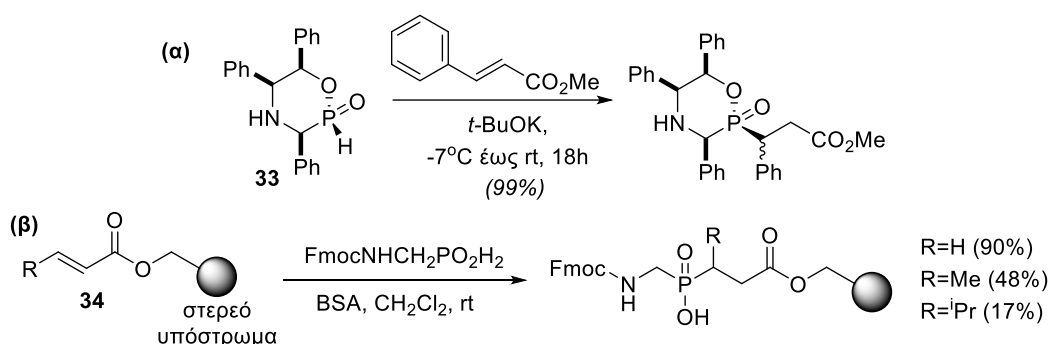
καταλυόμενη σύζευξη φωσφινικών εστέρων με κατάλληλους τριφλικούς εστέρες για τη σύνθεση αναλόγων φωσφινικής ψευδοπρολίνης, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο το προβληματικό στάδιο της *P*-Michael (Σχήμα 14β) [135].

Μένοντας στο πεδίο των ψευδοπεπτιδικών δομών φωσφινικού τύπου, δεν καταφέραμε να εντοπίσουμε καμία βιβλιογραφική αναφορά σχετικά με  $\beta,\beta'$ -δι-υποκατεστημένες ή  $\alpha,\beta,\beta'$ -τρι-υποκατεστημένες δομές στην  $P_1'$  θέση, όπως και για  $\alpha,\alpha',\beta,\beta'$ -τετρα-υποκατεστημένα παράγωγα που είναι τα πιο απαιτητικά από πλευράς στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Όσον αφορά τα  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα, εκτός από τα παράγωγα ψευδοπρολίνης που παρουσιάστηκαν στο Σχήμα 83, η ερευνητική ομάδα του Ebetino παρατήρησε το σχηματισμό της ένωσης **29** ως παραπροϊόν λόγω της *in situ* μετάθεσης του ακρυλικού εστέρα **28** (Σχήμα 84) [250]. Αν και πρόκειται για μεμονωμένο παράδειγμα και όχι για γενική μέθοδο, οι απαιτηκές συνθήκες γι'αυτήν τη μετατροπή (>115°C, 6 h) μαρτυρούν τη δυσκολία της αντίδρασης *P*-Michael σε  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα. Εξ'άλλου, το γεγονός ότι σε ηπιότερες συνθήκες (100 °C, 3 h) η αντίδραση δίνει σχεδόν ποσοτικά το επιθυμητό προϊόν **29'** καθιστά επικρατέστερη την υπόθεση μετάθεσης του τελικού προϊόντος προς το **29** και όχι του ηλεκτρονιόφιλου **28**, μια υπόθεση που δε μελετήθηκε από τους συγγραφείς. Συνεπώς, είναι πιθανό η παραγωγή του **29** να μην είναι αποτέλεσμα αντίδρασης *P*-Michael. Στην τελευταία περίπτωση  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένου παραγώγου που εντοπίσαμε στη βιβλιογραφία, ο Prishchenko αναφέρει τη σύνθεση παραγώγων τύπου **32** μέσω αντίδρασης αμιδοαλκυλίωσης του υποστρώματος **31** με το εξαιρετικά δραστικό BTSP (Σχήμα 84) [290]. Και εδώ, οι συγγραφείς σχολιάζουν την αδυναμία αντίδρασης *P*-Michael του **30** και ότι ο μόνος τρόπος για να παραληφθεί το **31** ήταν μέσω ριζών σε υψηλές θερμοκρασίες.



**Σχήμα 84:** Βιβλιογραφικές αναφορές σύνθεσης φωσφινικών πεπτιδίων με  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένη  $P_1'$  θέση από: (α) Liu et al. [250] και (β) Prishchenko et al. [290].

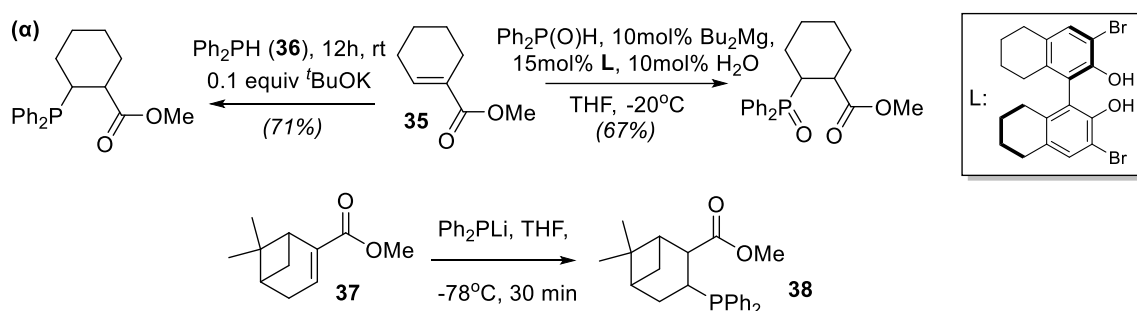
Δύο ακόμα βιβλιογραφικές αναφορές αφορούν τη σύνθεση παραγώγων φωσφινοπεπτιδικού τύπου με έναν β-υποκαταστάτη στην P1' θέση αλλά χωρίς α-υποκατάσταση. Η ερευνητική ομάδα του Cristau αναφέρει την αντίδραση P-Michael του οξαζαφωσφινανίου **33** με χρήση 2 ισοδυνάμων β-κινναμωμικού μεθυλεστέρα σε εξαιρετική απόδοση (Σχήμα 85α) [291]. Επίσης, ερευνητές από την εταιρία Pfizer δημοσίευσαν ένα πρωτόκολλο σύνθεσης φωσφινικών «πεπτοιδών» που περιλαμβάνει μια αντίδραση P-Michael σε στερεά φάση [292]. Οι συγγραφείς περιγράφουν τη σύνθεση δύο υποστρωμάτων με ακινητοποιημένα, β-υποκατεστημένα ακρυλικά παράγωγα (**34**) και σχολιάζουν την πτώση της απόδοσης με αύξηση του μεγέθους της αλυσίδας R στη β-θέση, με την απόδοση να φτάνει το 17% όταν R=iPr (Σχήμα 85β). Τα παραπάνω, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υποκατάσταση της β-θέσης μειώνει σημαντικά την αποδοτικότητα της P-Michael, όμως η επίδραση αυτή ενισχύεται όταν υπάρχει ταυτόχρονα και α-υποκαταστάτης. Συνολικά, γίνεται σαφές ότι η εύρεση γενικών συνθηκών που θα ελαχιστοποιούν την αρνητική επίδραση των στερεοχημικών παρεμποδίσεων στην κλασική αντίδραση P-Michael θα δώσει πρόσβαση σε έναν νέο, άγνωστο χημικό χώρο φωσφινικών ενώσεων με πιθανή βιοδραστικότητα.



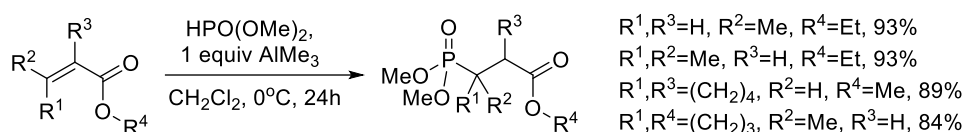
**Σχήμα 85:** Συνθέσεις φωσφινικών πεπτιδίων με β-υποκατεστημένη P1' θέση από: (α) Cristau et al. [291] και (β) Dorff et al. [292].

Επεκτείνοντας τη βιβλιογραφική αναζήτηση σε μη φωσφινοπεπτιδικές δομές, δηλαδή και σε άλλα P-πυρηνόφιλα, παρατηρείται ότι η αντίδραση P-Michael με β-υποκατεστημένα ακρυλικά παράγωγα είναι μεν εφικτή αλλά μόνο όταν τα ηλεκτρονιόφιλα δέχονται την επίδραση περισσότερων της μιας ηλεκτρονιοελκτικής ομάδας ή στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται ισχυρότερα ηλεκτρονιόφιλα από τους εστέρες, όπως κετόνες, νιτροενώσεις, σουλφονικά παράγωγα κ.ά. [215, 225]. Ορισμένα παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων έχουν ήδη αναφερθεί στο Κεφάλαιο 4. Αναζητώντας όμως παραδείγματα σχετικά με τη χρήση ακρυλικών εστέρων (ή

αμιδίων) με  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατάσταση με αλκυλο ή αρυλο ομάδες (δηλαδή ομάδες που δεν συνεισφέρουν στην ηλεκτρονιοφιλία του), διαπιστώσαμε ότι υπάρχουν ελάχιστες σχετικές αναφορές. Οι περισσότερες εξ'αυτών περιλαμβάνουν τη χρήση ισχυρών *P*-πυρηνόφιλων, σε συνθήκες βασικής κατάλυσης. Έτσι, οι Brauer et al. παρουσίασαν την προσθήκη της φωσφίνης **36** στον εστέρα **35** [293], η ερευνητική ομάδα του Lu χρησιμοποίησε πρόσφατα το αντίστοιχο φωσφινόξειδιο σε μια εναντιοεκλεκτική παραλλαγή της αντίδρασης [294] ενώ οι Wiese et al. πραγματοποίησαν προσθήκη στον ακόρεστο εστέρα **37** με φωσφίδια λιθίου ως πυρηνόφιλα [295] (Σχήμα 86). Όσον αφορά ασθενέστερα πυρηνόφιλα φωσφόρου, καταφέραμε να εντοπίσουμε μόνο μια αναφορά προσθήκης φωσφινών σε ακόρεστους εστέρες προαγόμενη από  $\text{AlMe}_3$ , από τον Green [229]. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 87, η μέθοδος είναι συμβατή με δι-υποκατεστημένους ακόρεστους εστέρες, εν τούτοις πρέπει να σημειωθεί ότι η μοναδική προσπάθεια εφαρμογής της μεθόδου σε ανάλογο παράγωγο που αναφέρθηκε αργότερα στη βιβλιογραφία ήταν αποτυχημένη [296].



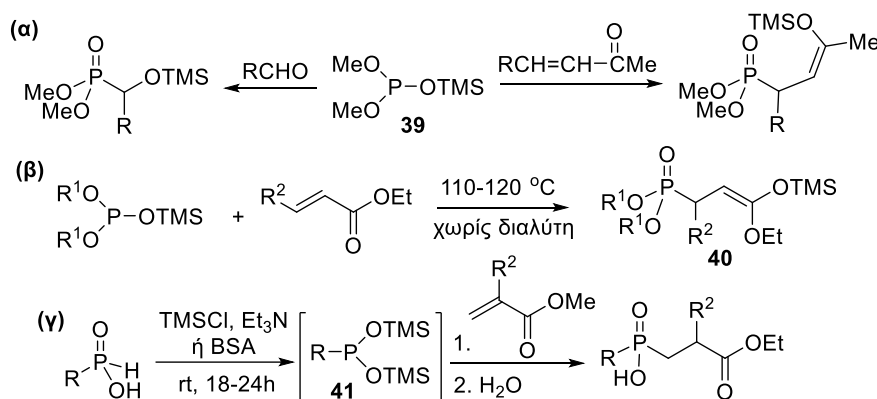
**Σχήμα 86: *P*-Michael φωσφινών [293], φωσφινόξειδίων [294] και φωσφιδίων [295] σε  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένους ακρυλικούς εστέρες.**



**Σχήμα 87:  $\text{AlMe}_3$ -προαγόμενη προσθήκη φωσφινών σε ακόρεστους εστέρες [229].**

Η χρήση οργανοπυρπικών ενώσεων φωσφόρου αποτελεί έναν ιδιαίτερα διαδεδομένο τρόπο σχηματισμού δεσμού P-C, όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 4.2.3 [215]. Η πρώτη εκτενής μελέτη, η οποία βασίστηκε σε προηγούμενες εργασίες από τη ρώσικη βιβλιογραφία, παρουσιάστηκε από τον David Evans το 1978 και αφορά την προσθήκη TMS-φωσφινών (π.χ. **39**, Σχήμα 88α) σε απλές (αντίδραση Abramov) ή συζυγιακές καρβονυλικές ενώσεις, η οποία γίνεται ευκολότερα από την αντίστοιχη αντίδραση τριαλκυλοφωσφινών, όπως

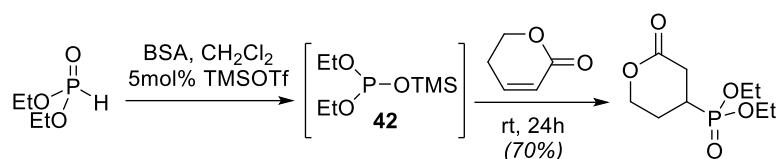
αναφέρουν οι συγγραφείς, λόγω της ευνοϊκότερης μετανάστευσης της TMS ομάδας μέσω ενός ενδομοριακού μηχανισμού που δεν ευνοείται στην περίπτωση αλκυλομάδων [297]. Η σημαντική αυτή ανακάλυψη γρήγορα επεκτάθηκε σε εστέρες, από τους Okamoto και Sakurai, οι οποίοι εφαρμόζοντας υψηλή θέρμανση απομόνωσαν τις ενδιάμεσες TMS-ακετάλες κετένης (**40**) σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 88β) [298]. Όμως, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η χρήση κινναμωμικού μεθυλεστέρα δεν οδηγεί σε προϊόν, δίνοντας τις πρώτες ενδείξεις ότι η υψηλότερη δραστηριότητα των οργανοπυριπικών ενώσεων φωσφόρου από μόνη της δεν μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα των στερεοχημικών παρεμποδίσεων. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Thottathil et al. που επέκτειναν το πρωτόκολλο σε *in situ* παραγόμενους δις(TMS)φωσφονίτες (**41**, Σχήμα 88γ) από φωσφινικά οξέα και TMSCl/Et<sub>3</sub>N ή BSA σε θερμοκρασία δωματίου, οι οποίοι όμως δεν αναφέρουν αντίδραση με παρεμποδισμένους εστέρες [114]. Παρ'όλα αυτά η δυνατότητα σχηματισμού δεσμού P-C σε χαμηλές θερμοκρασίες με χρήση σταθερών P(V) αρχικών υλών αντί για P(III) κατέστησε τα πυρηνόφιλα τύπου **41** εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία στα χέρια των συνθετικών χημικών.



**Σχήμα 88:** Χρήση οργανοπυριπικών ενώσεων φωσφόρου σε αντιδράσεις σχηματισμού P-C από (α) Evans et al.[297] (β) Okamoto et al. [298] και (γ) Thottathil et al. [114].

Στο βαθμό που μπορούμε να γνωρίζουμε, η θετική επίδραση των οξέων Lewis στην αντίδραση *P*-Michael παρεμποδισμένων  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων εστέρων περιορίζεται στη χρήση ενώσεων του τύπου  $\text{HPO}(\text{OR})_2$ , όπως αναφέρει ο Green (Σχήμα 87), και δεν έχει επεκταθεί στους δραστηρότερους TMS-φωσφίτες (όμοια ισχύουν και για τους αντίστοιχους TMS-φωσφονίτες). Το βιβλιογραφικό αυτό κενό είναι αξιοσημείωτο, δεδομένου του μεγάλου αριθμού αναφορών χρήσης οξέων Lewis με οργανοπυριπικά P(III) πυρηνόφιλα (είτε παραγόμενα *in situ* είτε προσχηματισμένα) σε αντιδράσεις Abramov, *P*-Mannich, διάνοιξης εποξειδίου κ.ά.

[299-301]. Η μόνη σχετική εργασία είναι η TMSOTf-καταλυόμενη προσθήκη TMS-φωσφινών (**42**) σε κυκλικές ενόνες από τους Mori et al. (Σχήμα 89) [302], η οποία όμως πρέπει να τονιστεί ότι μηχανιστικά διαφέρει πλήρως από την αντίστοιχη αντίδραση σε μη κυκλικούς δέκτες, όπως έχει αποδειχθεί από τους Liotta et al. [303]. Στην εργασία του Mori, περιλαμβάνεται και ένα υπόστρωμα λακτόνης που αν και ανηδρά πολύ βραδύτερα από τις ενόνες (rt/24 h έναντι 0 °C/2 h για τις ενόνες) παράγεται σε καλή απόδοση. Η μέθοδος δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ σε μη κυκλικά υποστρώματα.

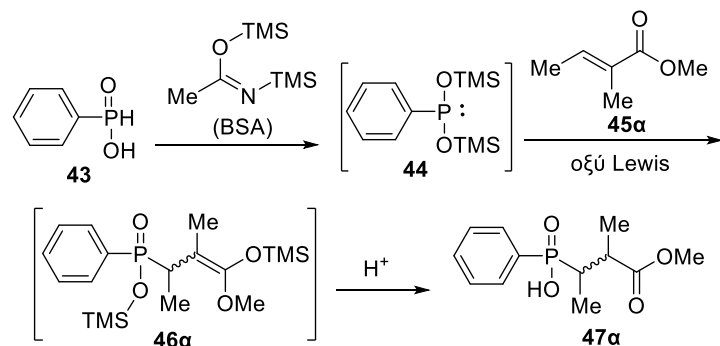


Σχήμα 89: TMSOTf-καταλυόμενη *P*-Michael προσθήκη, από Mori et al. [302].

Με βάση τα παραπάνω, στόχο της εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση της επίδρασης οξέων Lewis στην *P*-Michael αντίδραση *in situ* παραγόμενων δις(TMS)φωσφονιτών με ακρυλικά καρβοξυλικά παράγωγα ώστε να επιτευχθεί άμεση πρόσβαση σε ενώσεις υψηλού βαθμού υποκατάστασης που δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα στη βιβλιογραφία.

#### 6.4 Διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης

Για τα αρχικά πειράματα διερεύνησης συνθηκών επιλέχθηκαν τα εμπορικά διαθέσιμα φαινυλοφωσφινικό οξύ (**43**) και πγκλικός μεθυλεστέρας (**45α**) ως τα υποστρώματα για την αντίδραση *P*-Michael. Στο Σχήμα 90 περιγράφεται η αναμενόμενη εξέλιξη και τα ενδιάμεσα της αντίδρασης:

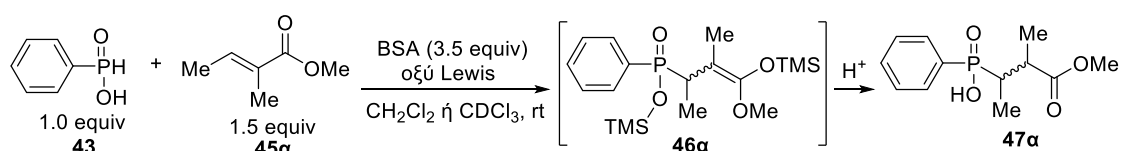


Σχήμα 90: Ενδιάμεσα της αντίδρασης *P*-Michael των **43** και **45α**.

Συγκεκριμένα, η αντίδραση του **43** με το BSA θα οδηγήσει στον δις(TMS)φωσφονίτη **44**, ο οποίος αποτελεί το ενεργό *P*-πυρηνόφιλο που θα

αντιδράσει με το δέκτη Michael **45α**. Κατά την αντίδραση, αναμένεται να παραχθεί η ενδιάμεση σιλυλο ακετάλη κετένης **46α** η οποία θα οδηγήσει στο προϊόν **47α** έπειτα από πρωτονίωση κατά τη διακοπή της αντίδρασης. Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων διερεύνησης της αποτελεσματικότητας διαφόρων οξέων Lewis στην αντίδραση των **43** και **45α**. Τονίζεται ότι στη συνέχεια της συζήτησης, ως ενδιάμεσο προϊόν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της αντίδρασης με <sup>31</sup>P-NMR θα λογίζεται η σιλυλο ακετάλη κετένης **46α** και όλα τα παράγωγα που προκύπτουν από αυτή (εάν υπάρχουν) και τελικά οδηγούν στο επιθυμητό προϊόν **47α** μετά τη διακοπή της αντίδρασης. Για λόγους απλοποίησης, στη συζήτηση που ακολουθεί θα αναφέρεται ως ενδιάμεσο προϊόν μόνο η ένωση **46α**, έως την Παράγραφο 6.6 όπου τα ενδιάμεσα προϊόντα θα αναλυθούν διεξοδικότερα.

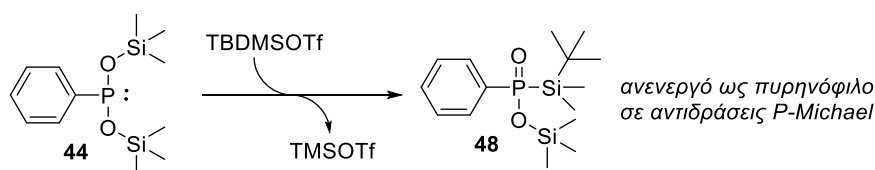
**Πίνακας 6: Διερεύνηση οξέων Lewis στην P-Michael αντίδραση μεταξύ των 43 και 45α σε σιλυλιωτικές συνθήκες.<sup>α</sup>**



	Οξύ Lewis (equiv)	Χρόνος	Μετατροπή σε <b>46α</b> (ή <b>47α</b> ) (%)	Παρατηρήσεις
<b>1</b>	-	3 d	10 <sup>β</sup>	-
<b>2</b>	TMSOTf (0.1)	3 d	18	-
<b>3</b>	TMSOTf (0.2)	3 d	42 <sup>β</sup>	-
<b>4</b>	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.1)	3 d	23	-
<b>5</b>	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.2)	3 d	25 <sup>β</sup>	-
<b>6</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.5)	6 d	14	-
<b>7</b>	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.5)	6 d	27	-
<b>8</b>	TiCl <sub>4</sub> (1.25)	2 h	-	Αποικοδόμηση <b>44</b>
<b>9<sup>γ</sup></b>	TBDMSOTf (1.0)	21 h	49	~40% του <b>44</b> απενεργοποιείται
<b>10</b>	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.25)	5 d	76	Πολύπλοκο προφίλ <sup>31</sup> P-NMR στην περιοχή του <b>46α</b>

<sup>α</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0.35 mmol της ένωσης **43** και σε συγκέντρωση 0.2-0.4M. Σε μίγμα των **43+45α** προστέθηκε κατά σειρά BSA σε 0°C και έπειτα το οξύ Lewis υπό ατμόσφαιρα Ar. Οι μετατροπές υπολογίζονται από το φάσμα <sup>31</sup>P-NMR μετά την κατεργασία. <sup>β</sup> Οι μετατροπές υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των κορυφών που αποδίδονται στο προϊόν κατά την παρακολούθηση με <sup>31</sup>P-NMR. <sup>γ</sup> Χρησιμοποιήθηκαν 1.1 equiv του **45α**.

Όπως φαίνεται στο Πίνακα 6 (καταχώρηση 1), η αντίδραση *P*-Michael του  $\alpha,\beta$ -δι-υποκατεστημένου παραγώγου **45a** υπό τις κλασικές συνθήκες του Thottathil [114] οδήγησε σε μόλις 10% μετατροπή σε προϊόν σε 3 d ενώ έπειτα από 12 d η μετατροπή έφτασε το 19%. Με χρήση καταλυτικής ποσότητας TMSOTf (Πίνακας 6, καταχωρήσεις 2 και 3), η μετατροπή σε προϊόν έπειτα από 3 d αυξήθηκε σε 18% και 42% με 0.1 και 0.2 equiv TMSOTf, αντίστοιχα. Αν και η βελτίωση της απόδοσης είναι μικρή, γίνεται φανερό η θετική επίδραση των οξέων Lewis στην αντίδραση. Ανάλογη είναι και η επίδραση του  $^t\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (Πίνακας 6, καταχωρήσεις 4 και 5), αν και στην περίπτωση αυτή δεν παρατηρείται μεγάλη διαφορά στη μετατροπή είτε με 0.1 είτε με 0.2 equiv (~25% σε 3 d). Χρήση  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  οδήγησε μόνο σε μικρή μετατροπή έπειτα από 6 d ενώ στο ίδιο διάστημα η μετατροπή λόγω της επίδρασης  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ήταν διπλάσια, εν τούτοις ιδιαίτερα χαμηλή (Πίνακας 6, καταχωρήσεις 6 και 7). Για την περίπτωση του TBDMSOTf απαιτήθηκε 1.0 equiv προκειμένου να έχουμε 49% μετατροπή σε 21 h (Πίνακας 6, καταχώρηση 9). Αν και η μετατροπή αυτή κρίνεται ικανοποιητική, κατά την προσθήκη του TBDMSOTf παρατηρήθηκε στο φάσμα  $^{31}\text{P}$ -NMR του μίγματος αντίδρασης η εμφάνιση μια ευρείας κορυφής (~30 ppm). Το ενδιαμέσο αυτό είναι ανενεργό σε *P*-Michael καθώς παρέμεινε άθικτο καθ' όλη τη διάρκεια της αντίδρασης και θεωρούμε ότι αντιστοιχεί στη δομή **48** (Σχήμα 91), όπως προκύπτει και από τη βιβλιογραφία, σχετικά με το συναγωνιστικό σχηματισμό δεσμού P-Si όταν μια μεθυλομάδα του TMS αντικαθίσταται από μια ογκωδέστερη [304]. Πράγματι, το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε με τη χρήση του TMSOTf.



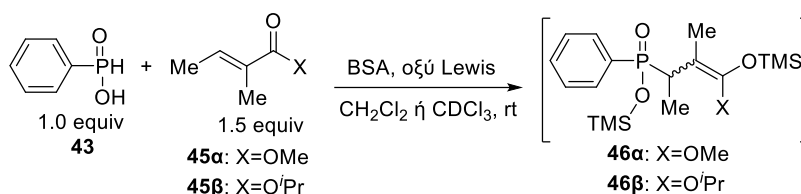
**Σχήμα 91:** Πιθανός σχηματισμός του ανενεργού σε *P*-Michael ενδιαμέσου **48**.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ . Χρήση 0.25 equiv έδωσε πολύ καλή μετατροπή σε προϊόν (Πίνακας 6, καταχώρηση 9) μετά από 5 d και για το λόγο αυτό επιλέχθηκε για περαιτέρω αξιολόγηση, μαζί με τα TMSOTf και  $^t\text{Bu}_2\text{BOTf}$ . Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται τα αποτελέσματα κατά τη διερεύνηση της χρήσης του  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  του οποίου η χρήση έδωσε την υψηλότερη μετατροπή, με βάση τον Πίνακα 6. Αρχικά εξετάστηκε εάν η αντίδραση μπορεί να επιταχυνθεί με αύξηση του  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (1.0 equiv) ενώ παρακολούθηθηκε με  $^{31}\text{P}$ -



NMR (Πίνακας 7, καταχώρηση 3). Διαπιστώθηκε 87% μετατροπή του **44** σε ένα σετ κορυφών στην περιοχή του προϊόντος (~36-45 ppm). Παράλληλα, 12% από το **44** μετατράπηκε στον TMS-εστέρα του **43** (~18 ppm) ο οποίος ξαναέδωσε το **44** με προσθήκη 2 equiv BSA, αυξάνοντας το ποσοστό μετατροπής σε 98% έπειτα από 17 h. Αν και το αποτέλεσμα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικό, μετά την κατεργασία η ανάκτηση του **47a** ήταν μικρή, γεγονός που αποδόθηκε σε μερική διάσπαση του μεθυλεστέρα από την επίδραση του MgBr<sub>2</sub>.

**Πίνακας 7: Διερεύνηση της P-Michael αντίδρασης μεταξύ των **43** και **45a,β** σε σιλυλιωτικές συνθήκες με χρήση MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>.<sup>a</sup>**



	X	Οξύ Lewis (equiv)	BSA (equiv)	Χρόνος	Μετατροπή σε <b>46</b> (%) <sup>β</sup>	Παρατηρήσεις
1 <sup>γ</sup>	OMe	-	3.5	3 d	10	-
2 <sup>γ</sup>	OMe	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.25)	2.5	5 d	76	Πολύπλοκο προφίλ <sup>31</sup> P-NMR στην περιοχή του <b>46</b>
3 <sup>δ</sup>	OMe	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.0)	2.5	2.5 h	75	Πολύπλοκο προφίλ <sup>31</sup> P-NMR στην περιοχή του <b>46</b> . Τελικά, 12% TMS εστέρας του <b>43</b>
				7 h	87	
4 <sup>δ</sup>	O'Pr	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.0)	5	3 h	25	Πολύπλοκο προφίλ <sup>31</sup> P-NMR στην περιοχή του <b>46</b> . Δεν παρατηρήθηκε αποικοδόμηση του <b>44</b>
				22 h	82	
				48 h	85	

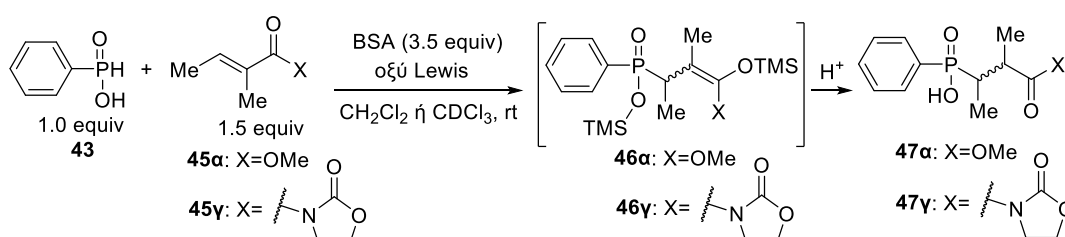
<sup>a</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0.35 mmol της ένωσης **43** και σε συγκέντρωση 0.2 - 0.4M. <sup>β</sup> Οι μετατροπές υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των κορυφών που αποδίδονται στο προϊόν κατά την παρακολούθηση με <sup>31</sup>P-NMR. <sup>γ</sup> Πραγματοποιήθηκαν όπως αναφέρθηκε στον Πίνακα 1. <sup>δ</sup> Μίγμα του **45** και MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> σε CDCl<sub>3</sub> αναδεύεται για 30 min και έπειτα προστίθεται σε μίγμα **43**+BSA σε 0°C και υπό ατμόσφαιρα Ar.

Η ευαισθησία του καρβοξυλικού εστέρα πιθανώς να οφείλεται στη σχετική του θέση ως προς τη φωσφινική ομάδα η οποία τον καθιστά πιο ευαίσθητο, όπως έχει προταθεί από την ερευνητική μας ομάδα στο παρελθόν [305], αλλά και από τη συνεισφορά του διαλύτη CDCl<sub>3</sub>, όπως έχει διαπιστωθεί και από τον Kim και τους συνεργάτες του κατά τη μελέτη διάσπασης καρβοξυλικών MOM-εστέρων από MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> [306]. Για το λόγο αυτό εξετάστηκε η χρήση του ισοπροπυλεστέρα **45b**, με στόχο τη μείωση της αστάθειάς του λόγω της αυξημένης στερικής παρεμπόδισης (Πίνακας 7, καταχώρηση 4). Χρησιμοποιήθηκαν 5 equiv BSA ώστε

να αποφευχθεί η απενεργοποίηση του **44** και αν και η μετατροπή ήταν πιο αργή, άγγιξε το 82% σε 20 h, όμως μετά από 48 h δεν είχε ξεπεράσει το 85%. Δυστυχώς, και σε αυτήν την περίπτωση παρατηρήθηκε εκτενής διάσπαση του καρβοξυλικού εστέρα κατά την ανάκτηση του προϊόντος, γεγονός που μπορεί να εξηγεί το πολύπλοκο προφίλ κορυφών στην περιοχή ~36-45 ppm στο φάσμα <sup>31</sup>P-NMR κατά την εξέλιξη της αντίδρασης.

Στη συνέχεια, οι προσπάθειες μας εστιάστηκαν στην περαιτέρω διερεύνηση των οξέων <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf και TMSOTf, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Διερεύνηση της P-Michael αντίδρασης μεταξύ των 43 και 45α,β σε σιλυλιωτικές συνθήκες με χρήση TMSOTf και <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf.<sup>α</sup>**

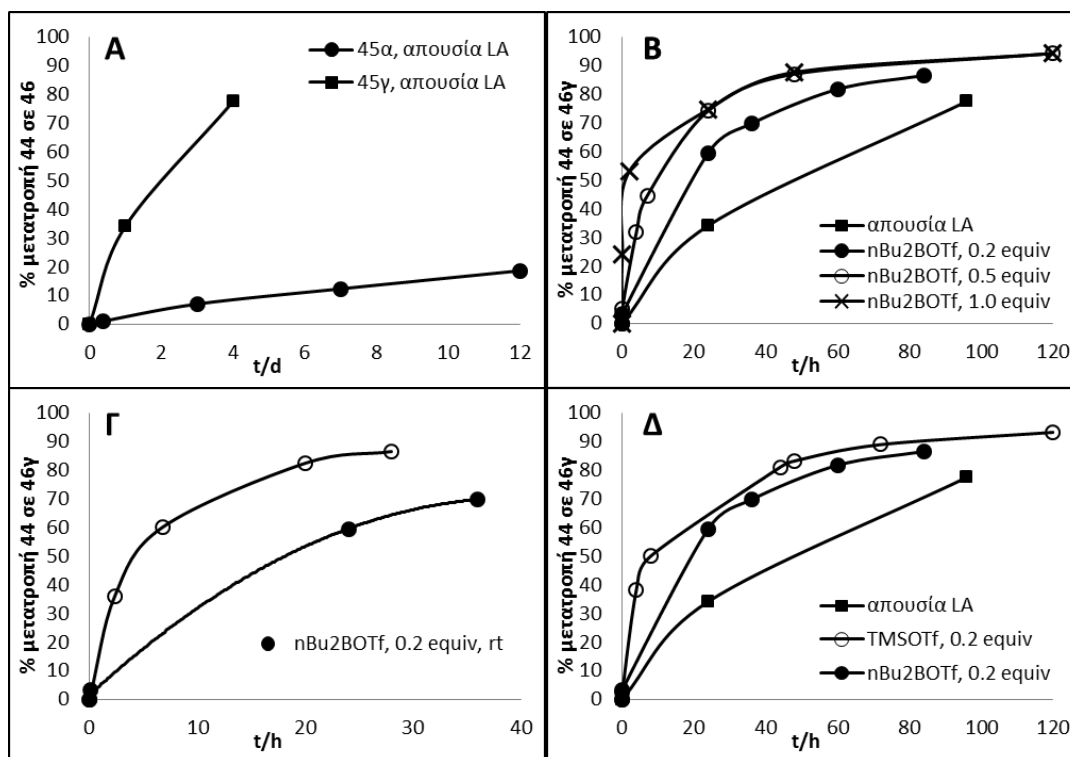


	45	Οξύ Lewis (equiv)	Αποκλίσεις από συνθήκες	Χρόνος	Μετατροπή σε 46α (%) <sup>β</sup>	d.r.	Παρατηρήσεις
1 <sup>γ</sup>	45α	-	-	3 d	10	-	-
2 <sup>γ</sup>	45α	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.2)	-	3 d	25	96:4	-
3 <sup>γ</sup>	45α	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (1.0)	-	3 d	36 <sup>δ</sup>	-	-
4 <sup>γ</sup>	45γ	-	-	4 d	78	93:7	-
5	45γ	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.2)	-	24 h	60	93:7	-
6	45γ	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.5)	-	24 h	74	93:7	-
7	45γ	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (1.0)	-	24 h	75	90:10	-
8	45γ	<sup>n</sup> Bu <sub>2</sub> BOTf (0.2)	θέρμανση σε 45°C	20 h	82	94:6	-
9	45γ	TMSOTf (0.2)	-	48 h	83	91:9 <sup>ε</sup>	-
10	45γ	TMSOTf (1.0)	ψύξη σε 0°C	4 d	69	91:9	-
11	45α	TMSOTf (0.2)	θέρμανση σε 45°C	24 h	79	92:8 <sup>ε</sup>	παραπροϊόν (~6%)
12	45α	TMSOTf (0.2)	διαλύτης: MeCN	8 d	-	-	+ παραπροϊόντα
13	45α	TMSOTf (0.2)	διαλύτης: THF	8 d	7%	-	+ παραπροϊόντα
14	45α	TMSOTf (0.2)	διαλύτης: τολουόλιο	8 d	~15%	-	+ παραπροϊόντα
15	45α	TMSOTf (3.0)	45α+LA, αναμονή 1 h	2 h	79	91:9	-
16	45α	TMSOTf (3.0)	45α+LA, αναμονή 4 h	1.5 h	85	90:10	-
17	45α	TMSOTf (3.0)	45α+LA, αναμονή 12 h	1.3 h	75	92:8	-

<sup>α</sup> Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0.35 mmol της ένωσης **43** και σε συγκέντρωση 0.2-0.4M. <sup>β</sup> Οι μετατροπές υπολογίζονται με βάση την ολοκλήρωση των κορυφών που αποδίδονται στο προϊόν κατά την παρακολούθηση με <sup>31</sup>P-NMR. <sup>γ</sup> Πραγματοποιήθηκαν όπως αναφέρθηκε στον Πίνακα 1. <sup>δ</sup> Η μετατροπή υπολογίζεται από το φάσμα <sup>31</sup>P-NMR μετά την κατεργασία. <sup>ε</sup> 96:4 έπειτα από κρυστάλλωση

Αρχικά, ελέγχθηκε η επίδραση της αύξησης του  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  στη μετατροπή των **43** και **45α** σε προϊόν **47α** όπου διαπιστώθηκε μόλις 36% σχηματισμός προϊόντος έπειτα από χρόνο αντίδρασης 3 d και ακόλουθη κατεργασία (Πίνακας 8, καταχώρηση 3). Και εδώ, η αύξηση της μετατροπής λόγω αύξησης του οξέος Lewis θεωρείται μικρή, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα και στον Πίνακα 6 (καταχωρήσεις 4 και 5). Συνεπώς, φαίνεται η χρήση του  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  να επιτρέπει την αύξηση της μετατροπής της αντίδρασης έως ένα όριο. Για το λόγο αυτό εξετάστηκε εάν η συμπεριφορά αυτή παρατηρείται και σε πιο ενεργοποιημένα υποστρώματα από τον εστέρα **45α**. Για το σκοπό αυτό, μελετήθηκε η χρήση του πγκλικού παραγώγου οξαζολιδινόνης **45γ** (η σύνθεσή του θα περιγραφεί στην Παράγραφο 6.7.2). Πράγματι, είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η χρήση ακρυλικών παραγώγων οξαζολιδινόνης οδηγεί σε αυξημένες μετατροπές σε ανιδράσεις συζυγιακής προσθήκης πυρηνόφιλων [307] ή ριζών άνθρακα [169] ή ακόμα και σε ανιδράσεις *P*-Michael [257].

Στην Εικόνα 22Α αναπαρίσται η εξέλιξη του σχηματισμού των προϊόντων **46α** και **46γ** χωρίς τη χρήση οξέων Lewis, όπου επιβεβαιώνεται η αυξημένη δραστηριότητα των παραγώγων οξαζολιδινόνης σε σχέση με τους αντίστοιχους εστέρες. Επίσης, στην Εικόνα 22Β αναπαρίσται η εξέλιξη του σχηματισμού του προϊόντος **46γ** με χρήση 0.2, 0.5 και 1 equiv  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ . Από το γράφημα της Εικόνας 22Β γίνεται εμφανής η θετική επίδραση της χρήσης  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  στο ποσοστό μετατροπής σε **46γ**, όμως η αύξηση της ποσότητας  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  οδηγεί σε σημαντική επιτάχυνση μόνο κατά την έναρξη της αντίδρασης. Είναι χαρακτηριστικό ότι η χρήση 0.5 και 1.0 equiv  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  οδηγεί σε όμοια ποσοστά μετατροπής μετά τις πρώτες 24 h αντίδρασης (Πίνακας 8, καταχωρήσεις 6, 7) παρόλο που στα πρώτα 5 min αντίδρασης η μετατροπή ήταν 5% στην 1<sup>η</sup> περίπτωση και 24% στη 2<sup>η</sup>. Χρήση 0.2 equiv  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  και θέρμανση του μίγματος σε 45°C οδήγησε σε σημαντική επιτάχυνση σε σχέση με την αντίδραση σε rt (Εικόνα 22Γ) επιτυγχάνοντας 82% μετατροπή σε 20 h (Πίνακας 8, καταχώρηση 8). Επίσης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 22Δ, θετικότερη κρίνεται η επίδραση του TMSOTf συγκριτικά με το  ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$  καθώς η μετατροπή αγγίζει το 83% σε 48 h (Πίνακας 8, καταχώρηση 9).

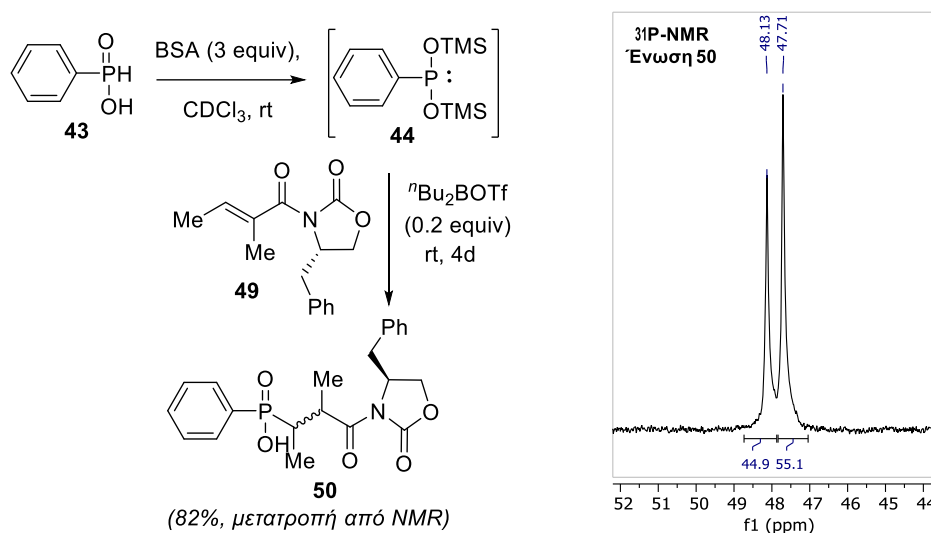


**Εικόνα 22:** Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων *P*-Michael μεταξύ του 44 και υποστρωμάτων τύπου 45. (A) σύγκριση των 45α και 45γ, απουσία οξέος Lewis σε rt. (B) σύγκριση διαφορετικών ποσοτήτων <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf στην αντίδραση του 45γ σε rt. (Γ) επίδραση θερμοκρασίας με χρήση του 45γ και 0.2 equiv <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf. (Δ) επίδραση οξέος Lewis με χρήση του 45γ σε rt.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η χρήση ενεργοποιημένων δεκτών Michael και αυξημένων θερμοκρασιών (45 °C) μπορεί να αυξήσει τη μετατροπή των ανηδράσεων β-υποκατεστημένων ακρυλικών παραγώγων όταν χρησιμοποιείται καταλυτική ποσότητα (0.2 equiv) <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf ή TMSOTf, με το τελευταίο να οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης, επέκταση της μεθόδου στη χρήση χειρόμορφων οξαζολιδινών τύπου Evans πιθανώς να μπορούσε να επιτρέψει και την επίτευξη διαστεreoεκλεκτικότητας [308]. Ασφαλώς, οι αυξημένες θερμοκρασίες δε συνιστώνται για στερεοχημικό έλεγχο, όμως μείωση της θερμοκρασίας απαιτεί αύξηση του οξέος Lewis, όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 (καταχώρηση 10). Συγκεκριμένα, με μείωση της θερμοκρασίας στους 0 °C και χρήση πενταπλάσιας ποσότητας TMSOTf η μετατροπή έφτασε το 69% σε 4d, ενώ απαιτήθηκαν 18d για να αυξηθεί στο 89%.

Έτσι, προκειμένου να διερευνήσουμε την επίδραση χειρόμορφων οξαζολιδινών στη στερεοεκλεκτικότητα, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση του Σχήματος 92 με χρήση του χειρόμορφου πγκλικού παραγώγου **49** και επιλέχθηκε θερμοκρασία

δωματίου λόγω της μεγάλης επιβράδυνσης της αντίδρασης κατά τη ψύξη. Δυστυχώς, μετά την κατεργασία στο φάσμα  $^{31}\text{P}$ -NMR παρατηρήθηκαν δύο ισούψείς κορυφές που αντιστοιχούν στο προϊόν **50**, γεγονός που υποδεικνύει την πλήρη απουσία στερεοχημικού ελέγχου κατά την προσβολή του **44** στο υπόστρωμα **49**.

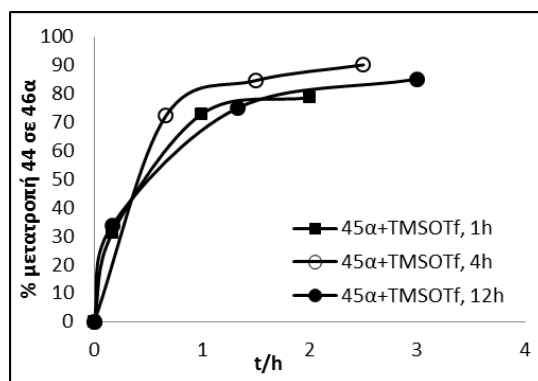


**Σχήμα 92:** Έλεγχος της διαστεreoεκλεκτικότητας κατά την *P*-Michael αντίδραση του χειρόμορφου υποστρώματος **49** προς την ένωση **50**.

Αν και η χρήση των ενεργοποιημένων παραγώγων οξαζολιδιόνης μπορεί να δώσει λύση στο πρόβλημα των αργών αντιδράσεων που διέπουν τα  $\beta$ -υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα, η πρόσβαση σε αυτά απαιτεί επιπλέον συνθετικά βήματα και τις περισσότερες φορές οι αρχικές ύλες είναι οι αντίστοιχοι εστέρες. Αντίθετα, οι εστέρες είναι άμεσα διαθέσιμες ενώσεις επομένως η ανάπτυξη ενός συνθετικού πρωτοκόλλου που να βασίζεται στους λιγότερο δραστικούς αλλά πιο προσβάσιμους εστέρες θα χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη ευκολία και πρακτική αξία. Το πρόβλημα της χαμηλής δραστηριότητας των εστέρων ως  $\beta$ -υποκατεστημένα ηλεκτρονιόφιλα σε αντιδράσεις *P*-Michael είναι γνωστό στη βιβλιογραφία και οι μέθοδοι που αφορούν στην αντιμετώπισή του είναι ελάχιστες (π.χ. [260]). Έτσι, με στόχο την ανάπτυξη ενός εύχρηστου και πρακτικού πρωτοκόλλου που θα βασίζεται σε άμεσα διαθέσιμα εστερικά παράγωγα, συνεχίσαμε τη διερεύνησή μας με τη χρήση του TMSOTf ως το καταλληλότερο οξύ Lewis για την αντίδραση *P*-Michael. Αρχικά, εξετάστηκε η επίδραση της θερμοκρασίας και, πράγματι, θέρμανση ενός μίγματος **44** και **45a** σε διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , στους  $45^\circ\text{C}$  με 0.2 equiv TMSOTf οδήγησε σε 79% μετατροπή σε 24 h, όπως υπολογίστηκε από το φάσμα  $^{31}\text{P}$ -NMR του μίγματος μετά την κατεργασία

(Πίνακας 8, καταχώρηση 11). Δυστυχώς όμως μαζί με το προϊόν εμφανίστηκε σε ποσοστό ~10% ένα παραπροϊόν το οποίο δεν παρατηρήθηκε όταν η αντίδραση έγινε σε rt. Το γεγονός αυτό μας προϋπέθεσε αρνητικά για την επίδραση της θέρμανσης στην αντίδραση καθώς το πρόβλημα των παραπροϊόντων μπορεί να γίνει εντονότερο αν απαιτηθούν μεγαλύτεροι χρόνοι αντίδρασης ή αυξημένη ποσότητα TMSOTf ή εάν στις ενώσεις περιλαμβάνονται ευπαθείς δομικές μονάδες. Έτσι, αποφασίσαμε να εξετάσουμε άλλους παράγοντες που να ευνοούν την αντίδραση.

Αρχικά, διερευνήθηκε η επίδραση του διαλύτη, όμως σε όλες τις περιπτώσεις (MeCN, THF, τολουόλιο) η αντίδραση έδωσε από καθόλου έως ελάχιστο προϊόν μαζί με άγνωστα παραπροϊόντα (Πίνακας 8, καταχωρήσεις 12-14). Στη συνέχεια εξετάσαμε την αύξηση του TMSOTf και πράγματι διαπιστώθηκε ότι χρήση 3.0 equiv οδήγησε σε μετατροπή 83% σε 3 h (Πίνακας 8, καταχώρηση 15). Στο πείραμα αυτό, το παράγωγο **45a** αφέθηκε για 1 h με το TMSOTf πριν προστεθεί το BSA, όμως αυτός ο χρόνος δε φάνηκε να επηρεάζει την εξέλιξη της αντίδρασης, όπως προκύπτει από τη σύγκριση των καταχωρήσεων 15-17 του Πίνακα 8 και από το γράφημα της Εικόνας 23.



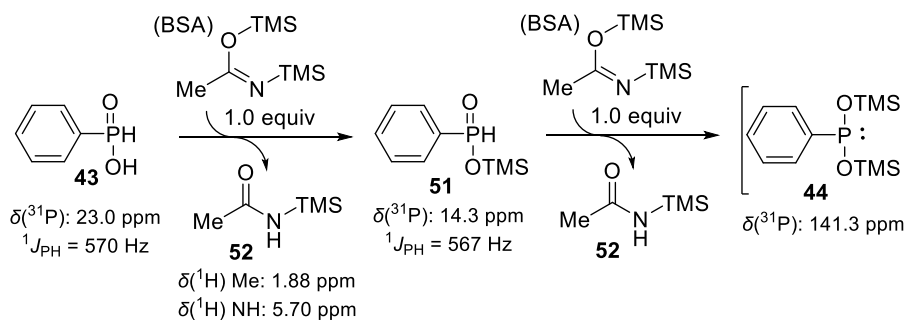
Εικόνα 23: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων *P*-Michael των 44+45a, 3.0 equiv TMSOTf και διαφορετικούς χρόνους αναμονής πριν την προσθήκη του BSA.

Προκειμένου να περάσουμε στο τελευταίο στάδιο της διερεύνησης που αφορά τη ρύθμιση της στοιχειομετρίας της αντίδρασης και της σειράς προσθήκης των ανιδρώντων, προχωρήσαμε πρώτα στην προσπάθεια εντοπισμού των αλληλεπιδράσεων του TMSOTf με τα συστατικά του μίγματος της αντίδρασης, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία NMR.

## 6.5 Διερεύνηση αντίδρασης P-Michael μέσω φασματοσκοπίας NMR

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της αντίδρασης P-Michael μέσω φασματοσκοπίας  $^{31}\text{P}$ -NMR είναι τα εξής:

α) Το φωσφινικό οξύ **43** απαιτεί 2 equiv BSA για να μετατραπεί στο **44**

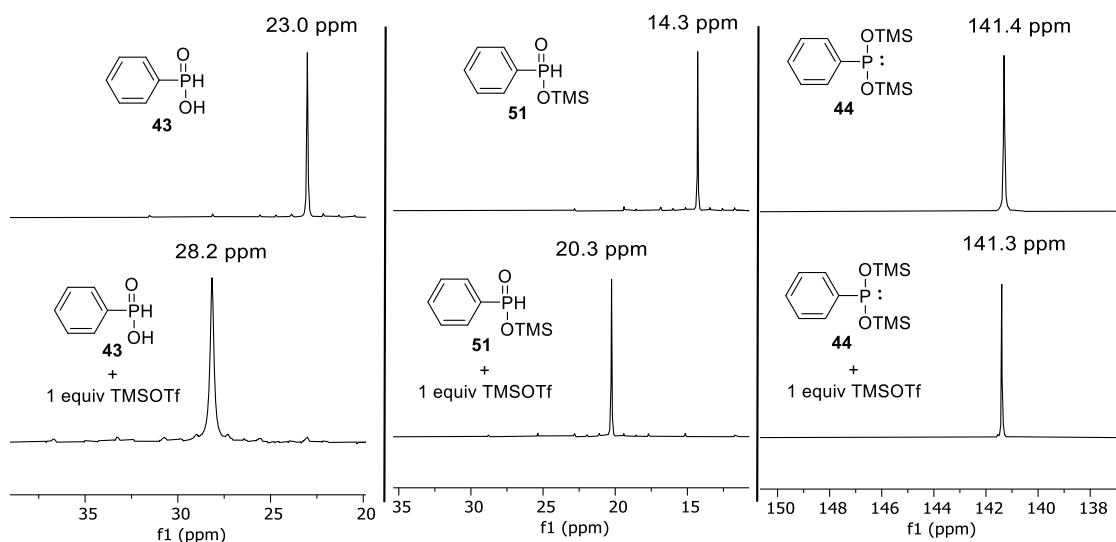


Σχήμα 93: Αντίδραση του **43** με BSA προς τον φωσφονίτη **44**.

Αν και το BSA είναι φορέας 2 TMS ομάδων, παρέχει μόνο τη μία για σιλυλίωση, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία [309]. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 93, η χρήση 1.0 equiv BSA σχηματίζει τον TMS-εστέρα **51** ενώ παράγεται και το αμίδιο **52**. Για να παραχθεί ο απαραίτητος φωσφονίτης **44** απαιτείται επιπλέον 1 equiv BSA. Στο Σχήμα 93 φαίνονται επίσης οι μεταβολές των  $\delta(^{31}\text{P})$  και  $^1J_{\text{PH}}$  στις ενώσεις **43**→**51**→**44** καθώς και των  $\delta(^1\text{H})$  των ομάδων CH<sub>3</sub> και NH της ένωσης **52**.

β) Το TMSOTf αλληλεπιδρά ισχυρά με το οξύ **43** και τον εστέρα **51**, όχι όμως και με τον φωσφονίτη **44**

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 24, η προσθήκη 1 equiv TMSOTf είτε στο φωσφινικό οξύ **43** είτε στον εστέρα **51** σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub> συνοδεύεται από μια ισχυρή αποπροάσπιση του ατόμου P (~5-6 ppm). Στις δύο αυτές περιπτώσεις παρατηρείται επίσης και αύξηση της τιμής του  $^1J_{\text{PH}}$  κατά 65 Hz για το οξύ **43** και κατά 46 Hz για τον εστέρα **51**. Οι μεταβολές αυτές είναι ενδεικτικές της αλληλεπίδρασης των ενώσεων **43** και **51** με το TMSOTf μέσω του οξυγόνου του δεσμού P=O. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι μετά τη μετατροπή του P(V) (ενώσεις **43** και **51**) σε P(III) (ένωση **44**), η προσθήκη TMSOTf δεν έχει καμία επίδραση στη χημική μετατόπιση του ατόμου P (Εικόνα 24).



**Εικόνα 24: Μεταβολή των χημικών μετατοπίσεων  $^{31}\text{P}$ -NMR των **43**, **51** και **44** με την προσθήκη TMSOTf.**

γ) Το BSA αλληλεπιδρά με το TMSOTf και ο σχηματισμός της ένωσης **44** δεν επηρεάζεται από τη σειρά προσθήκης τους.

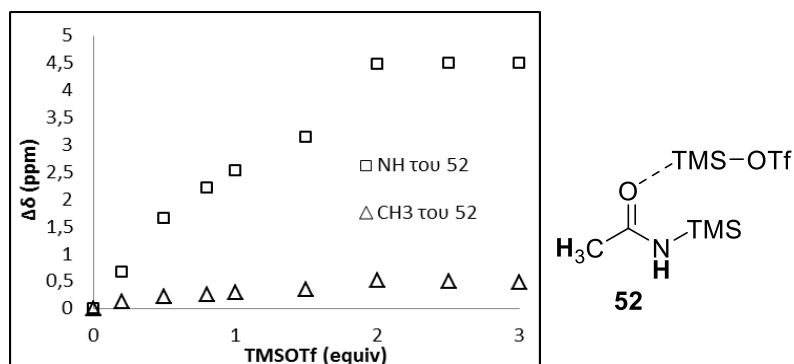
Πράγματι, προσθήκη 1 equiv TMSOTf σε διάλυμα 1 equiv BSA σε  $\text{CDCl}_3$  οδηγεί σε αποπροάσπιση του σήματος που αντιστοιχεί στα πρωτόνια του μεθυλίου του BSA στο φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR, από 1.9 σε 2.05 ppm, ενώ αύξηση του TMSOTf σε 2 equiv μετατοπίζει το σήμα στα 2.17 ppm. Επίσης, σε δύο ξεχωριστά πειράματα όπου 2 equiv BSA και 1 equiv TMSOTf προστέθηκαν σε ένα διάλυμα της ένωσης **43** με διαφορετική σειρά, ελήφθησαν πανομοιότυπα φάσματα. Το πείραμα αυτό επιβεβαιώνει ότι η αλληλεπίδραση BSA:TMSOTf δεν επηρεάζει τη σιλυλιωτική ικανότητα του BSA και αποκλείει κάθε ενδεχόμενο παράπλευρων ανηδράσεων του TMSOTf είτε με το BSA είτε με τον φωσφονίτη **44**, επιβεβαιώνοντας την πλήρη συμβατότητά τους.

δ) Το αμίδιο **52** που παράγεται από την αντίδραση του BSA αλληλεπιδρά ισχυρά με το TMSOTf με μέγιστη στοιχειομετρία 1:1.

Από τα φάσματα  $^1\text{H}$ -NMR μιγμάτων αντίδρασης κατά την έναρξη αυτών, προκύπτει ότι το TMSOTf αλληλεπιδρά ισχυρά με το αμίδιο **52** που παράγεται από την αντίδραση του BSA. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 25, η αύξηση της ποσότητας του TMSOTf προκαλεί αποπροάσπιση των πρωτονίων των ομάδων NH και  $\text{CH}_3$  της ένωσης **52**, με την επίδραση αυτή να είναι σημαντικότερη στην περίπτωση της ομάδας NH. Η αποπροάσπιση για τα πρωτόνια του NH της **52** φτάνει τα 4.5 ppm με προσθήκη 2.0 equiv TMSOTf ενώ για τα πρωτόνια του



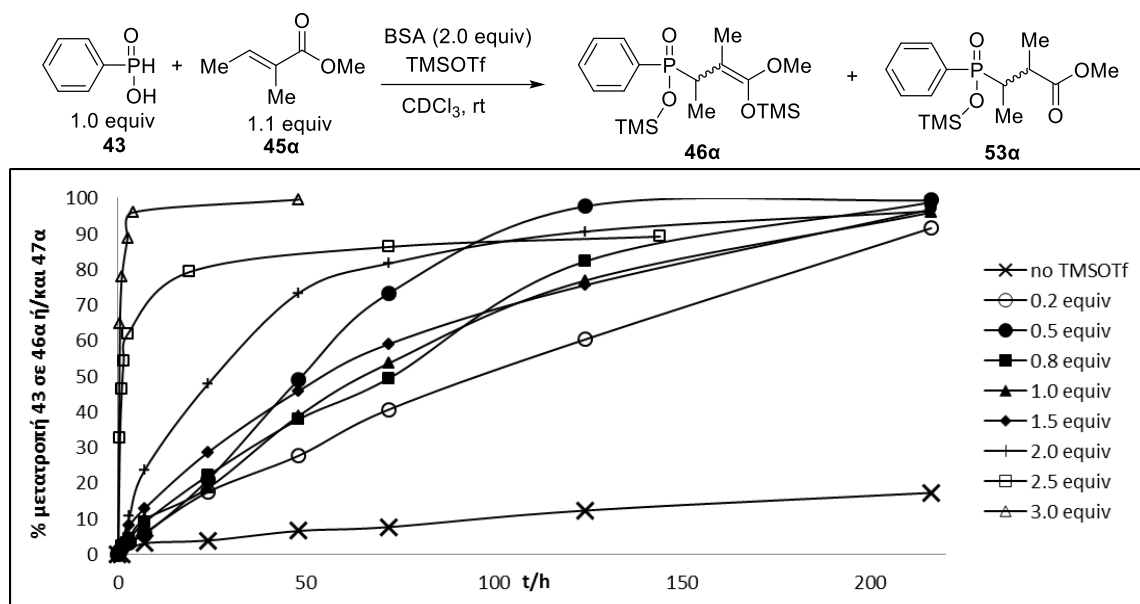
CH<sub>3</sub> η μέγιστη αποπροάσπιση είναι μόλις 0.5 ppm. Περαιτέρω αύξηση του TMSOTf δεν οδηγεί σε μεγαλύτερη αποπροάσπιση, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μέγιστη στοιχειομετρία TMSOTf:**52** που μπορεί να επιτευχθεί είναι 1:1 (2.0 equiv TMSOTf με 2.0 equiv **52**). Με < 2.0 equiv TMSOTf παράγονται σύμπλοκα TMSOTf:**52** διαφορετικής στοιχειομετρίας τα οποία, ασφαλώς, θα συνεχίζουν να δρουν ως οξέα Lewis, χαμηλότερης όμως δραστηριότητας από το ελεύθερο TMSOTf.



Εικόνα 25: Αποπροάσπιση των σημάτων NH και CH<sub>3</sub> της ένωσης **52** στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR έναντι της χρησιμοποιούμενης ποσότητας TMSOTf.

## 6.6 Τελική διερεύνηση των συνθηκών αντίδρασης και μηχανιστικές υποθέσεις

Με βάση τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη διερεύνηση της Παραγράφου 6.5 καταλήξαμε στη χρήση 2 equiv BSA, ως την ελάχιστη ποσότητα που είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του **43** στο **44**, ώστε να μην υπάρχει περίσσεια BSA που θα μείωνε τη δραστηριότητα του TMSOTf. Επίσης, η ποσότητα του ηλεκτρονιόφιλου **45a** μειώθηκε από 1.5 σε 1.1 equiv, ώστε να ελαττωθεί η συνεισφορά της περίσσειας ενός ανιδρώντος στην παρατηρούμενη ταχύτητα. Με τα δεδομένα αυτά πραγματοποιήθηκαν 9 πειράματα με διαφορετικές ποσότητες TMSOTf και παρακολούθηθηκε η κινητική τους με χρήση φασματοσκοπίας <sup>31</sup>P-NMR. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο διάγραμμα της Εικόνας 26.



**Εικόνα 26: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων P-Michael των 43+45α, 2.0 equiv BSA και διαφορετικές ποσότητες TMSOTf.**

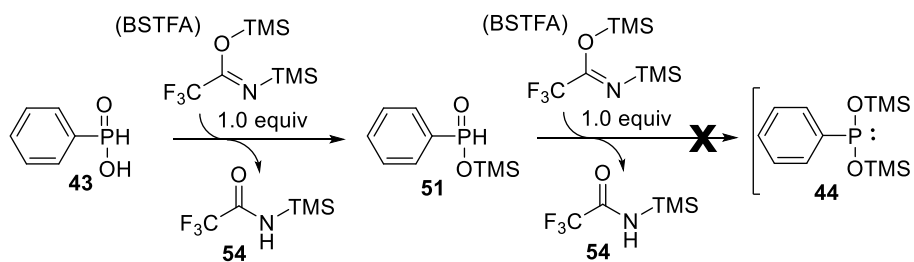
Από το διάγραμμα της Εικόνας 26 προκύπτει το συμπέρασμα ότι η αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης δεν γίνεται γραμμικά με την αύξηση του TMSOTf. Έτσι, η προσθήκη 0.2 equiv TMSOTf οδηγεί σε μετατροπή 92% έπειτα από 9d όταν στο ίδιο διάστημα η μετατροπή για την αντίδραση χωρίς οξύ Lewis είναι μόλις 17%. Περαιτέρω βελτίωση της ταχύτητας μετατροπής παρατηρείται με αύξηση του TMSOTf σε 0.5 equiv (μετατροπή 98% σε 5d), όμως όταν αυξήθηκε το TMSOTf σε 0.8, 1.0 και 1.5 equiv, η μετατροπή στο ίδιο χρονικό διάστημα μειώθηκε σε 82, 77 και 75%, αντίστοιχα. Έτσι λοιπόν, φαίνεται ότι στο εύρος 0 – 1.5 equiv TMSOTf τα βέλπιστα αποτελέσματα λαμβάνονται με χρήση 0.5 equiv οδηγώντας σε σχεδόν ποσοτικές μετατροπές, όμως απαιτούνται μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης που φτάνουν τις 5d. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε 24 h η μετατροπή σε προϊόν με χρήση 0.5 equiv TMSOTf είναι μόλις 21%, ποσοστό αντίστοιχο με αυτό που λαμβάνεται με 0.8 (22%), 1.0 (19%) και 1.5 equiv TMSOTf (29%). Επομένως, σε μικρούς χρόνους αντίδρασης, το όφελος από τη χρήση 0.5 – 1.5 equiv TMSOTf είναι παρόμοιο και ιδιαίτερα περιορισμένο.

Η εικόνα της αντίδρασης αρχίζει να διαφοροποιείται με περαιτέρω αύξηση του TMSOTf (Εικόνα 26). Έτσι, χρήση 2.0 equiv TMSOTf σχεδόν διπλασιάζει τη μετατροπή στα αρχικά στάδια της αντίδρασης (24 h, 48%), όμως στη συνέχεια η αντίδραση επιβραδύνεται δραματικά απαιτώντας 5d για να φτάσει το 90% (υπενθυμίζεται ότι με 0.5 equiv TMSOTf η μετατροπή στον ίδιο χρόνο ήταν 98%).

Η αύξηση της αρχικής ταχύτητας γίνεται εντυπωσιακή όταν χρησιμοποιούνται > 2.0 equiv TMSOTf. Έτσι, με 2.5 equiv TMSOTf η μετατροπή φτάνει το 62% σε μόλις 2.5 h αντίδρασης, όμως και εδώ η επιβράδυνση της αντίδρασης δεν επιτρέπει την ολοκλήρωσή της έστω και έπειτα από 6d όπου η μετατροπή δεν ξεπερνάει το 89%. Το ίδιο ποσοστό μετατροπής επετεύχθη σε μόλις 2.5 h με χρήση 3.0 equiv TMSOTf ενώ παράλληλα η ολοκλήρωση της αντίδρασης ήταν εφικτή (4 h, 96%), παρόλο που επίσης παρατηρείται επιβράδυνση. Συνολικά, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με 0.5 equiv TMSOTf (όμως εκεί απαιτούνται αυξημένοι χρόνοι αντίδρασης, ~5d), είτε με 3.0 equiv TMSOTf όπου η αντίδραση επιταχύνεται εντυπωσιακά οδηγώντας σε ολοκλήρωση σε 4 h.

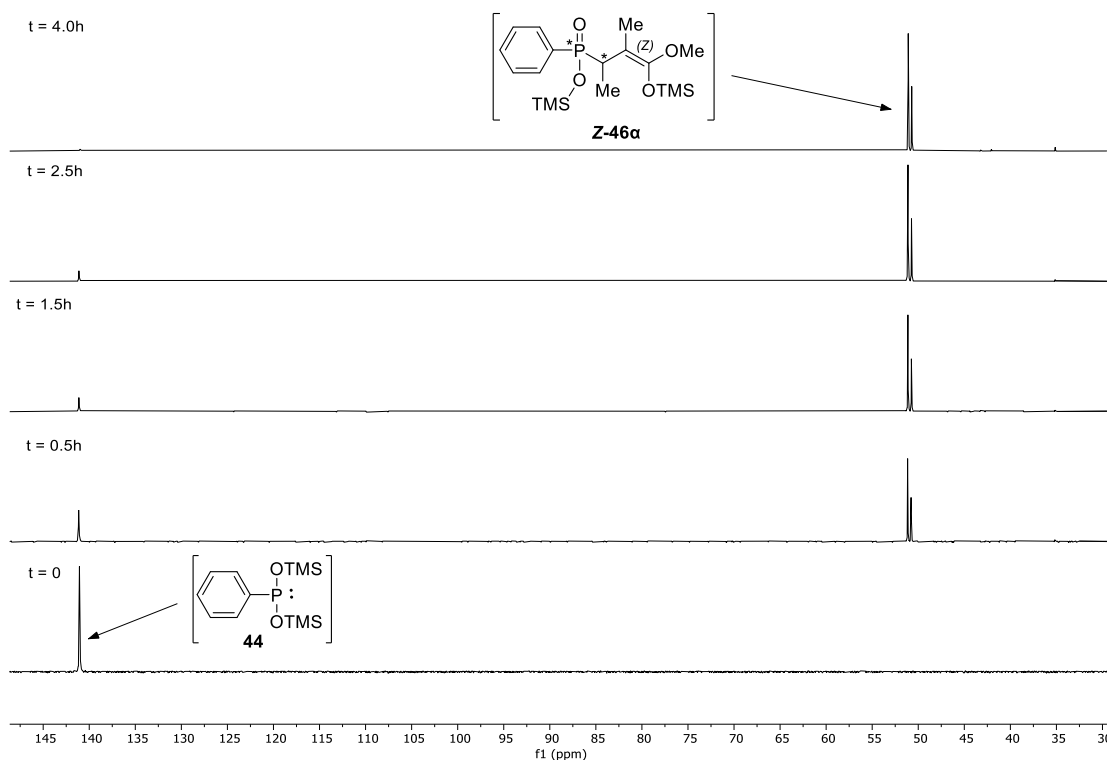
Η μεγάλη επιτάχυνση της αντίδρασης που παρατηρείται με  $\geq 2$  equiv TMSOTf μπορεί να εκλογικευτεί με βάση τη συζήτηση της Παραγράφου 6.5 που αφορά τις αλληλεπιδράσεις του αμιδίου **52** με το TMSOTf. Συγκεκριμένα, το αμίδιο **52** αλληλεπιδρά με το TMSOTf μέχρι να επιτευχθεί στοιχειομετρία 1:1. Εφόσον κατά την αντίδραση παράγονται 2 equiv αμιδίου **52**, τα πρώτα 2 equiv TMSOTf θα χάνουν μέρος της δραστηρότητας τους λόγω της αλληλεπίδρασής τους με το **52**. Όμως, κάθε επιπλέον ποσότητα TMSOTf θα είναι πλήρως δραστική και επομένως η επίδραση που ασκεί στην αντίδραση θα είναι αισθητά ισχυρότερη. Φαίνεται λοιπόν ότι το αμίδιο **52** αποτελεί σημαντική παράμετρο της αντίδρασης, δρώντας ως ισχυρή βάση Lewis [310] και εμποδίζοντας το TMSOTf να εκδηλώσει την πλήρη δραστηρότητα του σε στοιχειομετρίες <1:1.

Θέλοντας να διερευνήσουμε εάν θα ήταν εφικτή η αποφυγή της εξασθένησης του TMSOTf από το **52**, εξετάσαμε την περίπτωση του *N,O*-δισ(τριμεθυλοσιλυλο)τριφθοροακεταμιδίου (BSTFA) ως εναλλακτικό αντιδραστήριο σιλυλίωσης. Το πλεονέκτημα του BSTFA θα ήταν ότι το αμίδιο που θα παράγονταν μετά τη σιλυλίωση (**54**) θα ήταν ασθενέστερη βάση Lewis λόγω της ηλεκτρονιοελκτικής  $-CF_3$  ομάδας και θα αλληλεπιδρούσε ασθενέστερα με το TMSOTf επιτρέποντας του να εκδηλώσει τη δράση του σε μεγαλύτερο βαθμό (Σχήμα 94). Δυστυχώς όμως, παρά τις βιβλιογραφικές αναφορές που υπεδείκνυαν την καταλληλότητα του BSTFA για τον σχηματισμό δισ(TMS)φωσφονιών [311], δεν κατέστη εφικτή η σύνθεση του **44** καθώς η σιλυλίωση έφτανε μέχρι τον εστέρα **51** παρά τους αυξημένους χρόνους και θερμοκρασίες ή τη χρήση προσθέτων (πυριδίνη, DIPEA) που δοκιμάστηκαν.



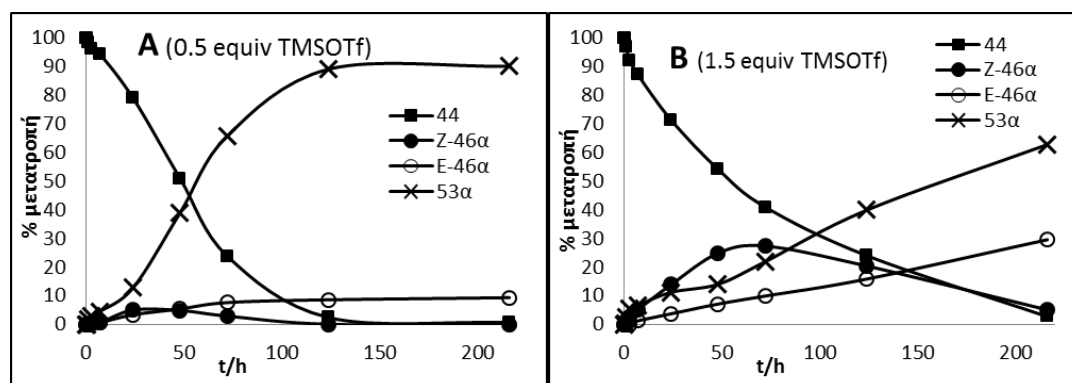
**Σχήμα 94: Αποτυχία σχηματισμού του φωσφονίτη 44 από το φωσφονικό οξύ 43 με χρήση BSTFA.**

Προχωρώντας στην ανάλυση των φασμάτων των μιγμάτων αντίδρασης της Εικόνας 27, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η κατανομή των ενδιάμεσων προϊόντων. Με χρήση  $\geq 2.0$  equiv TMSOTf, η εξέλιξη της αντίδρασης περιλαμβάνει την κατανάλωση του φωσφονίτη **44** (απλή  $\sim 141$  ppm) και την αύξηση δύο σημάτων στην περιοχή  $\sim 50$ - $52$  ppm που αποδίδονται στον σιλυλαιθέρα **46a** και συγκεκριμένα στο *Z* ισομερές (οι λόγοι θα εξηγηθούν στην ανάλυση του μηχανισμού, στην Παράγραφο 6.9), όπως φαίνεται στην Εικόνα 27. Οι δύο κορυφές αποδίδονται στα 2 στερεογονικά κέντρα που διαθέτει η ένωση **Z-46a** και οδηγεί σε ζεύγος διαστερεοϊσομερών.



**Εικόνα 27: Παρακολούθηση με φασματοσκοπία  $^{31}\text{P}$ -NMR της κινητικής αντίδρασης *P*-Michael του 44 προς το *Z*-46a με χρήση 3.0 equiv TMSOTf και 2.0 equiv BSA.**

Όμως, με χρήση <2.0 equiv TMSOTf παρατηρείται μια διαφορετική, πιο περίπλοκη συμπεριφορά. Στα διαγράμματα A και B της Εικόνας 28 αναπαρίστανται η πρόοδος όλων των συστατικών/ενδιαμέσων της αντίδρασης του φωσφονίτη **44** με τον πγκλικό μεθυλεστέρα **45α** και είτε 0.5 είτε 1.5 equiv TMSOTf, αντίστοιχα, έπειτα από παρακολούθηση της αντίδρασης με <sup>31</sup>P-NMR. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του **Z-46α**, το οποίο εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό κατά τη διάρκεια της αντίδρασης και σταδιακά καταναλώνεται, ενώ υπενθυμίζεται ότι με χρήση ≥2.0 equiv TMSOTf, το **Z-46α** είναι το μοναδικό προϊόν. Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι με χρήση 0.5 equiv TMSOTf το μέγιστο ποσοστό του **Z-46α** που παρατηρείται είναι μόλις 5% (σε 24 h) που αποτελεί το μικρότερο ποσοστό μεταξύ όλων των αντιδράσεων της Εικόνας 26. Το μικρό αυτό ποσοστό συνοδεύεται με τη μεγάλη αύξηση ενός σήματος στα ~33-34 ppm το οποίο αποδίδεται στο παράγωγο **53α**. Γενικά, όσο πιο γρήγορα καταναλώνεται το **Z-46α** προς **53α** τόσο υψηλότερες αποδόσεις λαμβάνονται, όπως πράγματι διαπιστώθηκε για την περίπτωση χρήσης 0.5 equiv TMSOTf. Επίσης, σε μικρότερο ποσοστό, σχηματίζεται σταδιακά ένα σετ δύο κορυφών σε υψηλότερα πεδία από το **Z-46α** που υποθέτουμε ότι αντιστοιχεί στο **E-46α**.



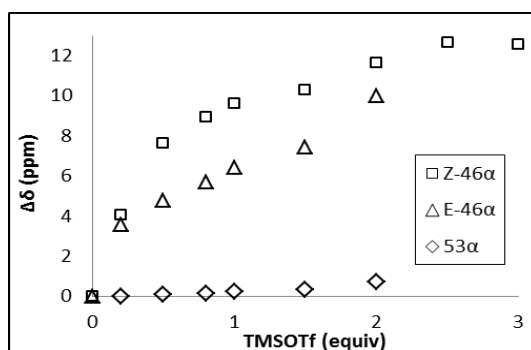
Εικόνα 28: Παρακολούθηση με φασματοσκοπία <sup>31</sup>P-NMR της μετατροπής συστατικών της αντίδρασης P-Michael του **44** προς το **Z-46α** με χρήση 2.0 equiv BSA και (A) 0.5 equiv TMSOTf και (B) 1.5 equiv TMSOTf.

Πώς όμως μπορεί να σχηματίζεται το **53α** από το **Z-46α** όταν αυτό απαιτεί πρωτονίωση; Στο μίγμα δεν υπάρχει κάποια προφανής πηγή πρωτονίων και τα μόνα διαθέσιμα πρωτόνια μπορούν να προέλθουν από το αμίδιο **52**. Η ικανότητα του αμιδίου **52** να δρα ως δότης πρωτονίου φαίνεται να μεγιστοποιείται όταν η στοιχειομετρία TMSOTf:**52** είναι 0.5:2. Αντίθετα, με χρήση ≥2.0 equiv TMSOTf η τάση αυτή χάνεται καθώς το **Z-46α** συσσωρεύεται καθ'όλη τη διάρκεια της αντίδρασης. Φαίνεται λοιπόν ότι η αντίδραση ακολουθεί δύο διαφορετικά

μονοπάτια: ένα στο οποίο το αμίδιο **52** δρα ως δότης πρωτονίου και πραγματοποιείται με < 2.0 equiv TMSOTf και ένα όπου το αμίδιο **52** χάνει αυτήν την ιδιότητα και φαίνεται να επικρατεί με χρήση  $\geq 2.0$  equiv TMSOTf.

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η πρωτονοδοτική ικανότητα του **52** μπορεί να εξηγήσει και τον σχηματισμό του **E-46α**. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι οι σιλυλο ενολικοί αιθέρες μπορούν να ισομεριωθούν στα θερμοδυναμικά σταθερότερα ισομερή τους παρουσία καταλυτικής ποσότητας ισχυρών πρωτικών οξέων (π.χ. HNTf<sub>2</sub> [312]). Στην περίπτωση μας, η Z→E ισομερείωση του **46α** οδηγεί πράγματι σε μια θερμοδυναμικά σταθερότερη κατάσταση καθώς μειώνει τις στερεοχημικές απώσεις.

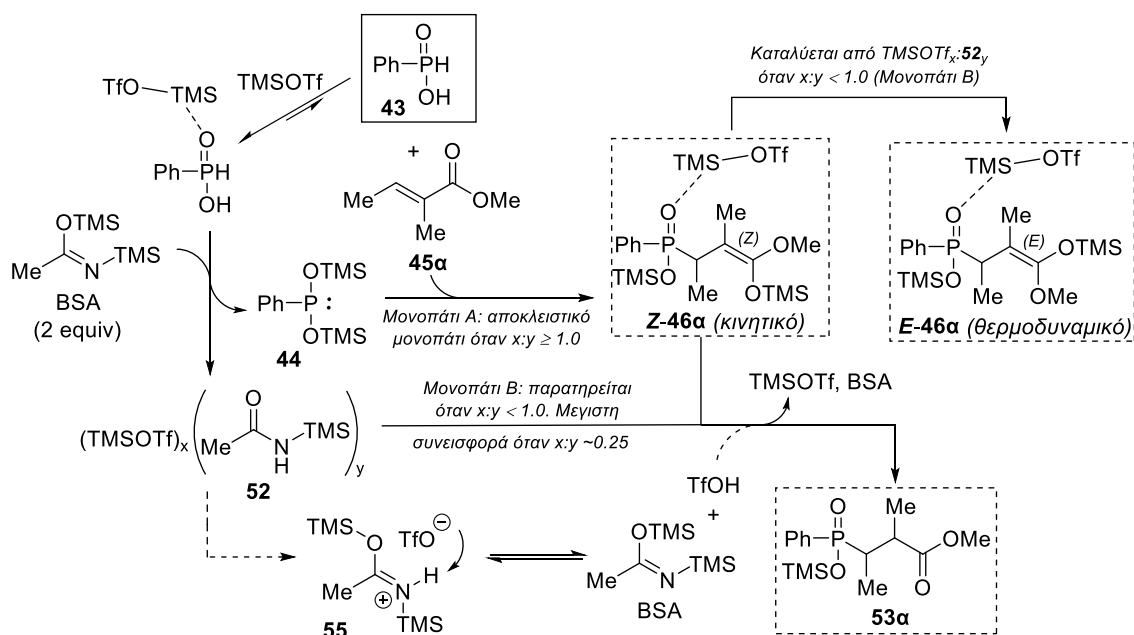
Ένα ακόμα ιδιαίτερα ενδιαφέρον στοιχείο σχετίζεται με την ικανότητα των **46α** και **53α** να αλληλεπιδρούν μέσω του P=O με το TMSOTf. Στην Εικόνα 29 φαίνεται η εξάρτηση της  $\delta(^{31}\text{P})$  των ισομερών της ένωσης **46α** και της ένωσης **53α** από την ποσότητα του TMSOTf, όπου γίνεται σαφές πως μόνο οι **Z** και **E-46α** φαίνεται να αλληλεπιδρούν με το TMSOTf, και όχι η ένωση **53α**. Η ισχυρή αλληλεπίδραση του **46α** με το TMSOTf εξηγεί την επιβράδυνση που παρατηρείται με χρήση  $\geq 2.0$  TMSOTf, καθώς το προϊόν δεσμεύει τον καταλύτη και εξασθενεί τη δράση του. Αυτός υποθέτουμε ότι είναι και ο λόγος που τα βέλπιστα αποτελέσματα και από θέμα ταχύτητας αλλά και από θέμα μετατροπής ελήφθησαν με 3.0 equiv TMSOTf. Από την άλλη, με < 2.0 TMSOTf, όπου αρχίζει να επικρατεί το **53α**, ο όξινος καταλύτης δεν επηρεάζεται και η αντίδραση δεν φαίνεται να επιβραδύνεται, όπως φαίνεται και στα διαγράμματα της Εικόνας 26.



Εικόνα 29: Αποπροάσπιση του ατόμου P των ενώσεων **Z-46α**, **E-46α** και **53α** στο φάσμα <sup>31</sup>P-NMR έναντι της χρησιμοποιούμενης ποσότητας TMSOTf.

Συνοπτικά, τα δύο μονοπάτια που ακολουθεί η αντίδραση φαίνονται στο Σχήμα 95. Το φωσφινικό οξύ **43**, το οποίο αρχικά αλληλεπιδρά με το TMSOTf, παράγει με 2.0 equiv BSA τον φωσφονίτη **44** ενώ παράλληλα το αμίδιο **52** αλληλεπιδρά

ισχυρά με το αποδεσμευόμενο TMSOTf, οδηγώντας σε σύμπλοκα TMSOTf:52 διαφορετικών στοιχειομετριών (TMSOTf<sub>x</sub>:52<sub>y</sub>) ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα TMSOTf. Αντίδραση του **44** με το **45α** παράγει το κινητικό προϊόν **Z-46α** ως μοναδικό προϊόν όταν  $x:y \geq 1.0$  (Μονοπάτι A) ενώ όταν  $x:y < 1.0$  το μονοπάτι B αρχίζει να συνεισφέρει σημαντικά στην εξέλιξη της αντίδρασης με αποκορύφωμα την τιμή  $x:y \sim 0.25$  (δηλαδή 0.5 equiv TMSOTf). Η ενίσχυση της πρωτονιοδοτικής ικανότητας του **52** όταν  $x:y < 1.0$  δημιουργεί συνθήκες για τον σχημασμό των **53α** και, σε μικρότερο βαθμό, του **E-46α**. Ο σχημασμός του **53α**, φαίνεται να επιταχύνει την αντίδραση καθώς το TMSOTf που αποδεσμεύεται δεν συνδέεται με το **53α**. Με άλλα λόγια, όσο περισσότερο **53α** σχηματίζεται τόσο περισσότερο TMSOTf μένει διαθέσιμο για να καταλύσει την αντίδραση. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να ερμηνεύσει και τις καμπύλες της Εικόνας 26 για  $< 2.0$  equiv TMSOTf οι οποίες δεν έχουν τη μορφή καμπυλών κινητικής πρώτης τάξης. Αντίθετα, όταν  $x:y \geq 1.0$ , το TMSOTf δεσμεύεται από το προϊόν **Z-46α** και η αντίδραση συνεχώς επιβραδύνεται λόγω απομάκρυνσης του ενεργού καταλύτη. Τέλος, στο Σχήμα 95 προτείνεται και ένα πιθανό σενάριο για την πρωτονιοδοτική τάση του **52** η οποία βασίζεται στον σχημασμό του ζεύγους ιόντων **55** που έχει προταθεί και από τους Nagao et al. [313]. Το **55** μπορεί να οδηγήσει σε BSA και τριφλικό οξύ, το οποίο τελικά δρα ως πρωτικό οξύ και μετατρέπει το **Z-46α** είτε σε **53α** είτε σε **E-46α**.



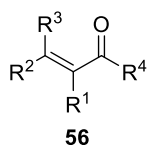
**Σχήμα 95:** Πιθανά μονοπάτια που να ερμηνεύουν τη διαφορετική συμπεριφορά της αντίδρασης P-Michael με  $< 2.0$  equiv και  $\geq 2.0$  equiv TMSOTf.

## 6.7 Επιλογή και σύνθεση υποστρωμάτων

Μετά τη βελτιστοποίηση της επιταχυνόμενης από TMSOTf αντίδρασης *P*-Michael προχωρήσαμε στην εφαρμογή της, με στόχο να διερευνήσουμε εάν πράγματι το νέο πρωτόκολλο είναι κατάλληλο για ένα ευρύ φάσμα ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων με ποικίλους υποκαταστάτες και διαφορετικές στερεοχημικές απαιτήσεις. Ακολουθεί η σύνθεση των απαραίτητων ηλεκτρονιόφιλων.

### 6.7.1 Επιλογή ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων τύπου 56

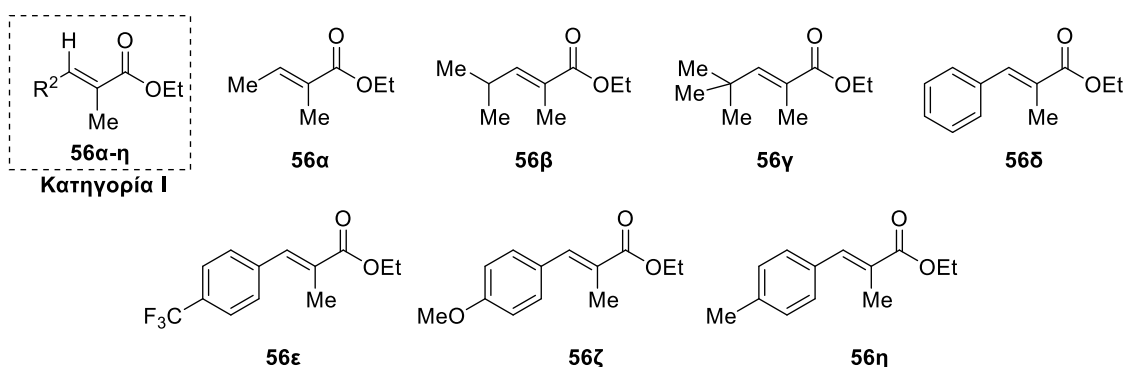
Για τη μελέτη της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα υποστρώματα του γενικού τύπου **56** που φέρουν διαφορετικούς συνδυασμούς των υποκαταστατών  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , και  $R^4$  (Εικόνα 30):



Εικόνα 30: Γενική δομή των  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων υποστρωμάτων τύπου 56.

Παρακάτω, οι ενώσεις τύπου **56** ταξινομούνται σε 4 γενικές κατηγορίες, με βάση τα δομικά τους χαρακτηριστικά, και οι δομές των ενώσεων κάθε κατηγορίας παρουσιάζονται συγκεντρωτικά. Επίσης, σχολιάζεται η επιλογή των δομικών χαρακτηριστικών των ενώσεων κάθε κατηγορίας.

#### α) Κατηγορία I: $\alpha$ -Μεθυλο $\beta$ -μονο-υποκατεστημένοι ακρυλικοί εστέρες



Εικόνα 31: Δομές  $\alpha$ -μεθυλο  $\beta$ -μονο-υποκατεστημένων υποστρωμάτων 56a-η.

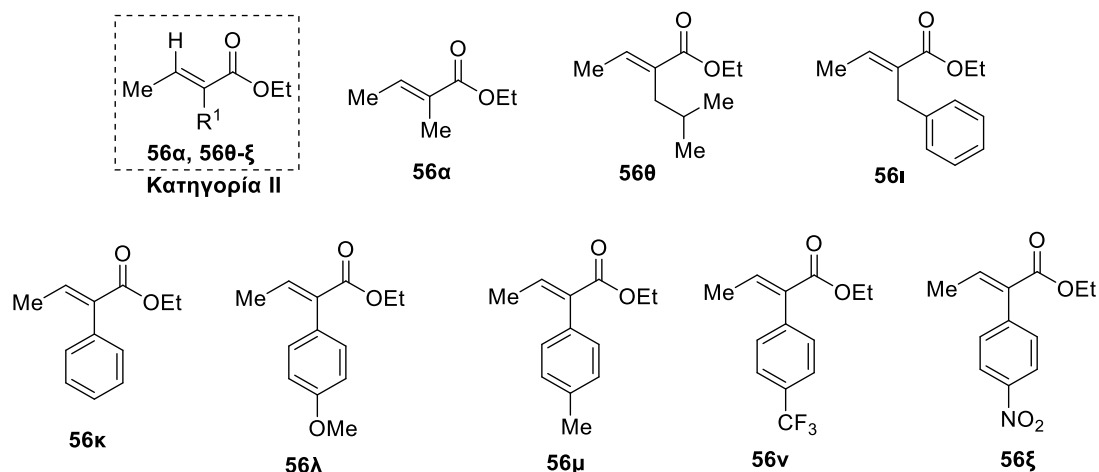
Τα ακρυλικά υποστρώματα αυτής της κατηγορίας (**56a-η**) έχουν ως κοινά δομικά χαρακτηριστικά έναν μεθυλο υποκαταστάτη στην  $\alpha$ -θέση, ένα βινυλικό υδρογόνο στη  $\beta$ -θέση και, επιπλέον, είναι όλα αιθυλεστέρες (Εικόνα 31). Η χρήση τους έχει ως στόχο τη μελέτη της επίδρασης του  $\beta$ -υποκαταστάτη (ομάδα  $R^2$ , Εικόνα 31)



στην ταχύτητα της αντίδρασης *P*-Michael. Συγκεκριμένα, επιδιώξαμε να εξετάσουμε την επίδραση:

- της στερεοχημικής παρεμπόδισης στη  $\beta$ -θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56α-γ**, όπου το μέγεθος του αλκυλικού υποκαταστάτη αυξάνεται σταδιακά από Me (**56α**) σε <sup>t</sup>Bu (**56γ**).
- της συζυγίας με έναν αρωματικό υποκαταστάτη στη  $\beta$ -θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56α** ( $R^2 = \text{Me}$ ) και **56δ** ( $R^2 = \text{Ph}$ ).
- ηλεκτρονιοδοτικών (EDG) ή ηλεκτρονιοελκτικών (EWG) υποκαταστατών σε αρωματικό δακτύλιο που βρίσκεται στη  $\beta$ -θέση του συζυγιακού συστήματος (**56ε-η**). Η επιλογή των ομάδων έγινε με τέτοιο τρόπο ώστε να διερευνηθούν επιδράσεις και λόγω επαγωγικού φαινομένου (σύγκριση ενώσεων **56ε** και **56η**) αλλά και λόγω συντονισμού (ένωση **56ζ**) με ένωση αναφοράς τη μη υποκατεστημένη ένωση **56δ**.
- της στερεοχημείας του αλκενίου (*E* ή *Z*). Αν και στην Εικόνα 31 όλα τα αλκένια έχουν *E*-στερεοχημεία, σε κάποιες περιπτώσεις η σύνθεση οδήγησε σε μίγματα *E/Z* ισομερών. Στις περιπτώσεις αυτές, κατέστη εφικτή η σύγκριση της δραστηριότητας των δύο ισομερών, όπως θα περιγραφεί παρακάτω.

## β) Κατηγορία II: $\alpha$ -Υποκατεστημένοι $\beta$ -μεθυλο ακρυλικοί εστέρες



Εικόνα 32: Δομές  $\alpha$ -υποκατεστημένων  $\beta$ -μεθυλο ακρυλικών υποστρωμάτων **56α**, **56θ-ξ**.

Πρόκειται για ακρυλικούς αιθυλεστέρες με έναν μεθυλο υποκαταστάτη στη  $\beta$ -θέση και ποικιλία υποκαταστατών στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος. Στο ίδιο πνεύμα με την προηγούμενη κατηγορία, η χρήση τους έχει ως στόχο τη μελέτη της

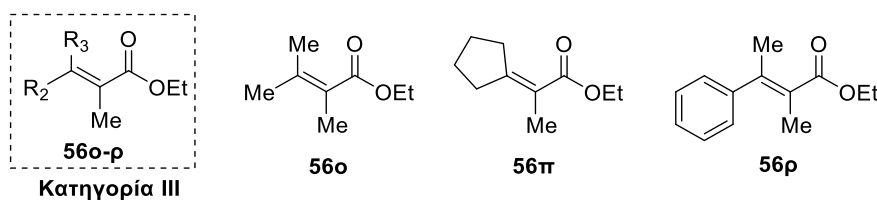
επίδρασης του  $\alpha$ -υποκαταστάτη (ομάδα  $R^1$ , Εικόνα 32) στην ταχύτητα της αντίδρασης *P*-Michael. Συγκεκριμένα, επιδιώξαμε να εξετάσουμε την επίδραση:

- της στερεοχημικής παρεμπόδισης στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56α** ( $R^1 = \text{Me}$ ), **56θ** ( $R^1 = \text{tBu}$ ) και **56ι** ( $R^1 = \text{Bn}$ ).

- της συζυγίας με έναν αρωματικό υποκαταστάτη στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56α** ( $R^1 = \text{Me}$ ) και **56κ** ( $R^1 = \text{Ph}$ ).

- υποκαταστατών EDG ή EWG σε αρωματικό δακτύλιο που βρίσκεται στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος (**56λ-v**). Και στην περίπτωση αυτή επιλέχθηκαν ομάδες που ασκούν επίδραση είτε μέσω συντονισμού (**56λ, 56ξ**) είτε μέσω επαγωγικού φαινομένου (**56μ, 56ν**) και συγκρίθηκαν με τη μη υποκατεστημένη ένωση **56κ**.

### γ) Κατηγορία III: $\alpha$ -Μεθυλο $\beta,\beta'$ -δι-υποκατεστημένοι ακρυλικοί εστέρες



Εικόνα 33: Δομές  $\alpha$ -μεθυλο  $\beta$ -δι-υποκατεστημένων ακρυλικών υποστρωμάτων 54ο-ρ.

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ακρυλικοί αιθυλεστέρες με έναν κοινό υποκαταστάτη (Me) στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος και χαρακτηρίζονται από διπλή υποκαταστάση στη  $\beta$ -θέση (Εικόνα 33). Πρόκειται για συστήματα αυξημένης στερεοχημικής παρεμπόδισης και η χρήση τους έχει στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αντίδρασης *P*-Michael σε ακραίες περιπτώσεις στερεοχημικής παρεμπόδισης. Υπενθυμίζεται ότι η χρήση τέτοιων υποστρωμάτων σε αντίστοιχες αντιδράσεις *P*-Michael είναι άγνωστες στη βιβλιογραφία.

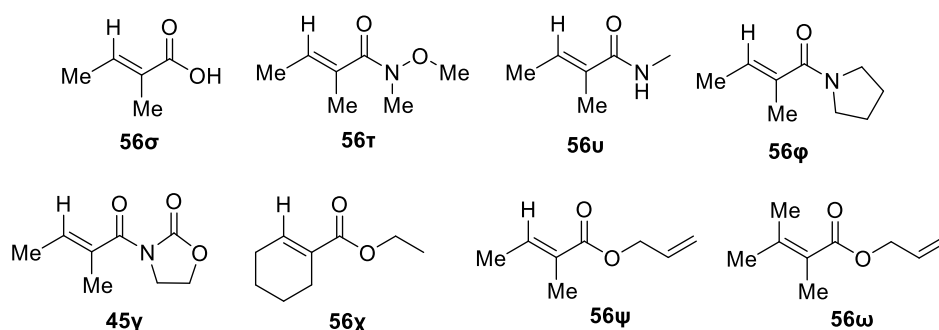
Συγκεκριμένα, οι πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν από τη χρήση των ενώσεων **56ο**, **56π** και **56ρ** σχετίζονται με:

- τον έλεγχο της αποδοτικότητας της αντίδρασης *P*-Michael με προσθήκη ενός δεύτερου υποκαταστάτη στη  $\beta$ -θέση του συζυγιακού συστήματος, μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56α** ( $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ) και **56ο** ( $R^2 = R^3 = \text{Me}$ ).

- την επίδραση κυκλικών υποκαταστατών στη β-θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56ο** και **56π**.

- την επίδραση της συζυγίας με έναν αρωματικό υποκαταστάτη στη β-θέση του συζυγιακού συστήματος μέσω της σύγκρισης της δραστηριότητας των ενώσεων **56ο** ( $R^2 = \text{Me}$ ) και **56ρ** ( $R^2 = \text{Ph}$ ). Δεδομένης της σταθεροποίησης των διπλών δεσμών που συμμετέχουν σε συζυγιακά συστήματα, η ένωση **56ρ** χαρακτηρίζεται όχι μόνο από αυξημένες στερεοχημικές αλλά και ηλεκτρονιακές απαιτήσεις. Συνεπώς, η ένωση **56ρ** αποτελεί το πιο απαιτητικό μέσο ελέγχου της αποτελεσματικότητας της αντίδρασης P-Michael που αναπτύχθηκε.

#### δ) Κατηγορία IV: Άλλα ακρυλικά παράγωγα



Εικόνα 34: Δομές άλλων ακρυλικών υποστρωμάτων 45γ και 56σ-ω.

Στην κατηγορία IV περιλαμβάνονται τα ακρυλικά υποστρώματα **45γ** και **56σ-ω** (Εικόνα 34) τα οποία συντέθηκαν για τους παρακάτω λόγους:

- Η χρήση των ενώσεων **56σ-φ** και **45γ** έχει ως στόχο τη μελέτη της επίδρασης υποκαταστατών  $R^4$  που να μην αντιστοιχούν σε εστέρες, όπως το παράγωγο οξαζολιδιν-2-όνης **45γ**, τα αμίδια **56τ** (τύπου Weinreb), **56υ** (πρωτοταγές) και **56φ** (δευτεροταγές) και το αππροστάτευτο πγκλικό οξύ (**56σ**), με ένωση αναφοράς τον αιθυλεστέρα **56α**.

- Η χρήση της ένωσης **56χ** έχει ως στόχο τη σύγκριση της δραστηριότητας ενός κυκλικού συζυγιακού συστήματος με ένα μη κυκλικό αντίστοιχο βαθμού υποκατάστασης, όπως είναι το παράγωγο πγκλικού οξέος **56α**.

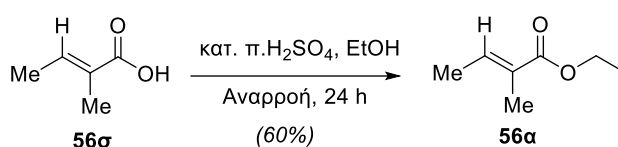
- Η χρήση των ακρυλικών αλλυλεστέρων **56ψ** και **56ω** έχει ως στόχο τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της αντίδρασης σε ένα σύστημα στο οποίο θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονος σχηματισμός δεσμών φωσφόρου-άνθρακα (P-Michael) και άνθρακα-άνθρακα μέσω μετάθεσης Ireland-Claisen της αλλυλομάδας [134], όπως θα αναλυθεί στην Παράγραφο 6.8.4. Η δυνατότητα αυτή

θα οδηγήσει σε ενώσεις με προφίλ πολλαπλής υποκατάστασης που δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα.

## 6.7.2 Σύνθεση ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων τύπου 56

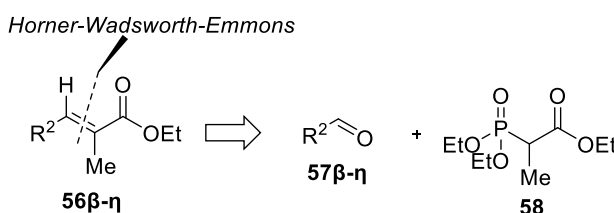
### α) Σύνθεση των α-μεθυλο β-μονο-υποκατεστημένων ακρυλικών εστέρων 56α-η (Κατηγορία I)

Εκ των α-μεθυλο β-μονο-υποκατεστημένων ακρυλικών εστέρων **56α-η**, η ένωση **56α** συντέθηκε από το εμπορικά διαθέσιμο γγκλικό οξύ **56σ** μέσω μιας αντίδρασης εστεροποίησης κατά Fischer. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε βρασμός του οξέος **56σ** σε διαλύτη αιθανόλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας πυκνού θειικού οξέος, όπως περιγράφεται στο Σχήμα **96**.



**Σχήμα 96: Αντίδραση εστεροποίησης παρασκευής παραγώγου 56α.**

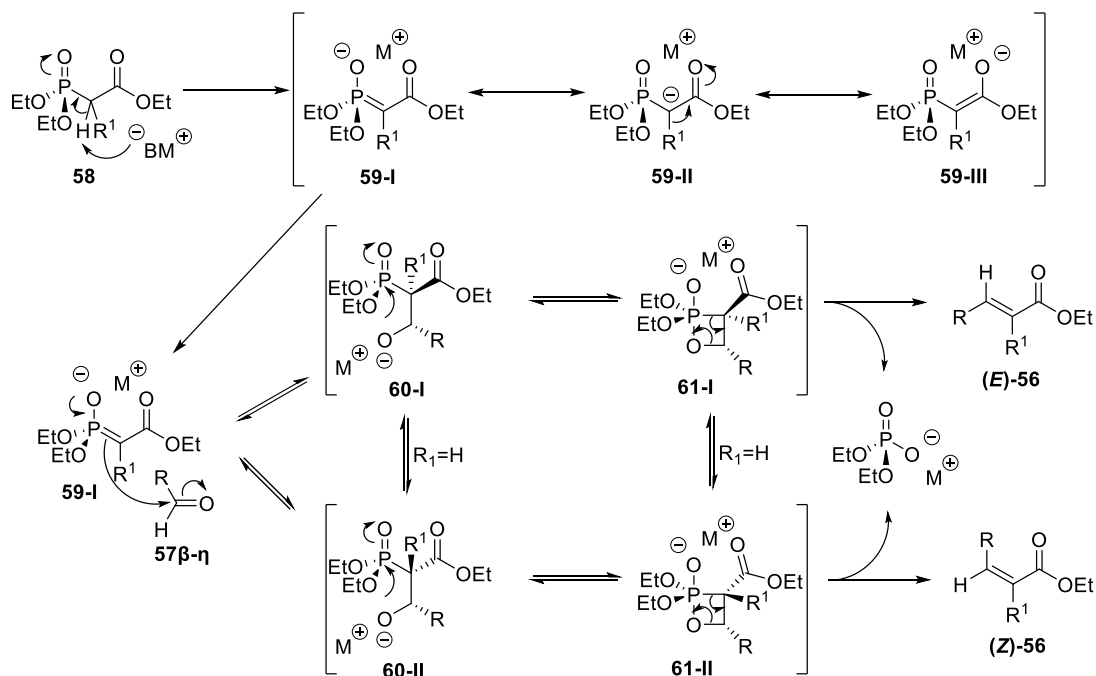
Για τα υπόλοιπα παράγωγα της κατηγορίας I (**56β-η**), ακολουθήθηκε η ρετροσυνθετική προσέγγιση του Σχήματος 97. Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει τον σχηματισμό του διπλού δεσμού μέσω μιας αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), χρησιμοποιώντας ως αρχικά υποστρώματα εμπορικά διαθέσιμες αλδεΐδες. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την εύκολη διαφοροποίηση της αλυσίδας  $R^2$ , καθώς η δομική ποικιλία εισάγεται μέσω αντίδρασης προσβάσιμων αλδεϋδών με τον κοινό σε όλες τις περιπτώσεις φωσφονικό αιθυλεστέρα **58**.



**Σχήμα 97: Ρετροσυνθετική προσέγγιση για α-μεθυλο β- υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα 56β-η.**

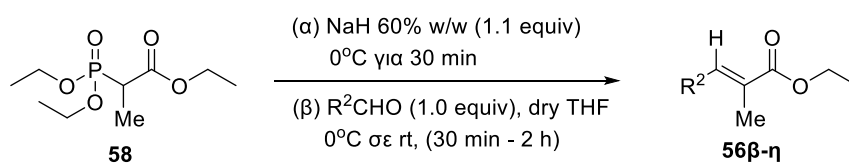
Σύμφωνα με τον μηχανισμό του Σχήματος 98, η αντίδραση ξεκινά με την αποπρωτονίωση του φωσφονικού τριεστέρα **58** προς το σταθεροποιημένο ανιόν **59**. Η πυρηνόφιλη προσθήκη του καρβανιόντος στην αλδεϋδη παράγει τα ενδιάμεσα **60-I** ή **60-II** και αποτελεί το αργό στάδιο της ταχύτητας. Εάν  $R^1=H$ , τότε τα ενδιάμεσα **60-I** και **60-II** και τα ενδιάμεσα **61-I** και **61-II** μπορούν να

αλληλομετατρέπονται. Τέλος, από τα ενδιάμεσα **61-I** και **61-II** παράγονται τα (*E*) και (*Z*)-αλκένια, αντίστοιχα. Η αναλογία ισομερών *Z/E* εξαρτάται από τη στερεοχημική έκβαση της αρχικής προσθήκης και από την ικανότητα των ενδιάμεσων να ισορροπήσουν [314].



Σχήμα 98: Μηχανισμός αντίδρασης Horner–Wadsworth–Emmons.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 99, για την παρασκευή των **56β-η**, χρησιμοποιήθηκε NaH ως βάση, οι αντιδράσεις έγιναν σε διαλύτη THF και διήρκησαν από 30 λεπτά έως 2 ώρες.

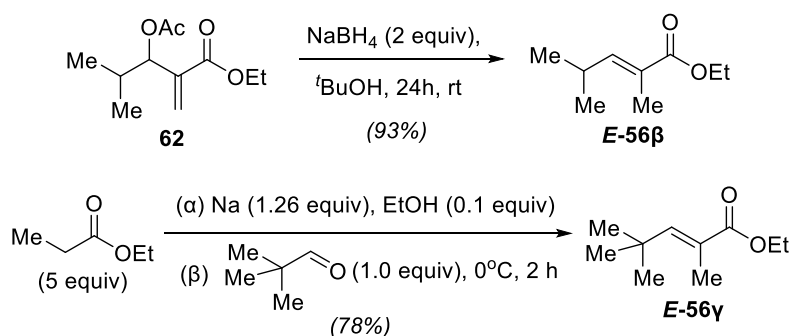


Προϊόν	R <sub>2</sub>	<i>E/Z</i>	Απόδοση (%)
<b>56β</b>		30:70	60
<b>56γ</b>		56:44	43
<b>56δ</b>		100:0	69
<b>56ε</b>		100:0	73
<b>56ζ</b>		100:0	76
<b>56η</b>		100:0	93

Σχήμα 99: Σύνθεση ακρυλικών εστέρων **56β-η** κατηγορίας I μέσω HWE.

Από τις ανωτέρω αντιδράσεις, το προϊόν **56β** παρασκευάστηκε ως ένα μίγμα δυο διαστερεοϊσομερών *E/Z* με αναλογία 30/70 αντίστοιχα, η οποία συμφωνεί και με τα βιβλιογραφικά δεδομένα [315], ενώ το προϊόν **56γ** παρασκευάστηκε ως ένα μίγμα δυο διαστερεοϊσομερών *E/Z* με αναλογία 55/45 αντίστοιχα. Τα υπόλοιπα ακρυλικά παράγωγα που φέρουν υποκατεστημένο ή μη αρωματικό δακτύλιο στη β-θέση του ακρυλικού εστέρα προέκυψαν αποκλειστικά ως *E* στερεοϊσομερή.

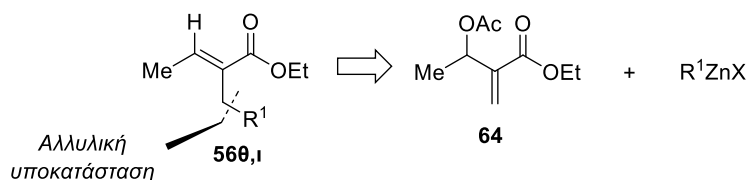
Προκειμένου να παραχθούν τα **56β** και **56γ** σε στερεοχημικά καθαρή μορφή (*E*) ώστε να υπάρχει ευθεία σύγκριση με τα υπόλοιπα ηλεκτρονιόφιλα αυτής της κατηγορίας, καταφύγαμε σε δύο εναλλακτικές συνθετικές μεθόδους (Σχήμα 100). Για την ένωση **56β**, το *E*-ισομερές παρελήφθη σε καθαρή μορφή από την αλλυλική υποκατάσταση της διαθέσιμης στο εργαστήριο ένωση **62** με υδρίδιο, με χρήση NaBH<sub>4</sub> σε διαλύτη <sup>t</sup>BuOH [316]. Τέλος, η ένωση **56γ** παρελήφθη από την αλδολική συμπύκνωση της πιβαλαλδεΐδης με τον προπιονικό αιθυλεστέρα, σε υψηλή απόδοση και στερεοχημική καθαρότητα [317].



Σχήμα 100: Σύνθεση των *E*-ισομερών των ενώσεων **56β** και **56γ**.

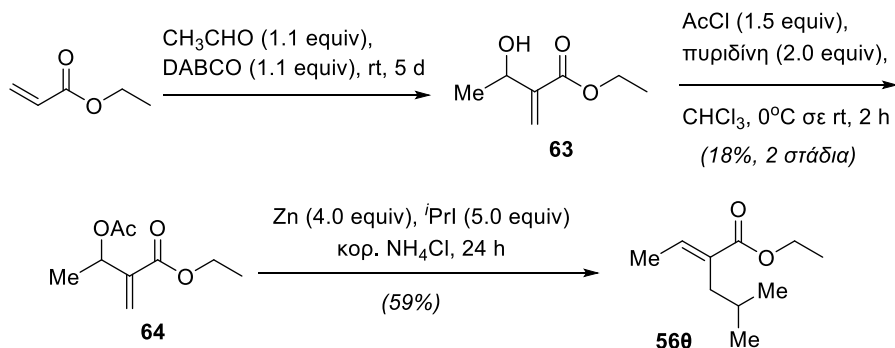
## β) Σύνθεση των α-υποκατεστημένων β-μεθυλο ακρυλικών εστέρων **56κ-ξ** (Κατηγορία II)

Τα υποστρώματα της κατηγορίας II μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες: στους βουτ-2-ενοϊκούς εστέρες **56θ** και **56ι** που φέρουν αλκυλο υποκατάσταση στην α-θέση και στα **56κ-ξ** με αρυλο στην ίδια θέση. Για τα υποστρώματα της πρώτης ομάδας, αρχικά σχεδιάστηκε μια ρετροσυνθετική πορεία που βασίζεται στην αλλυλική προσθήκη οργανοψευδαργυρικών αντιδραστηρίων σε κατάλληλους οξικούς αλλυλεστέρες, όπως έχει περιγραφεί από τον Das και τους συνεργάτες του (Σχήμα 101) [318].



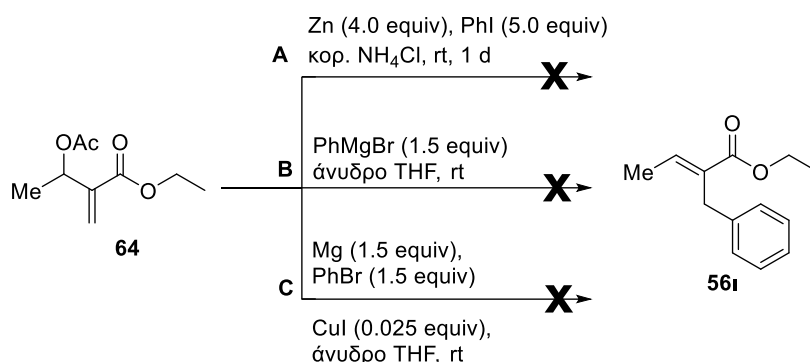
**Σχήμα 101: Ρετροσύνθεση για α-αλκυλο β-μεθυλο υποστρώματα 560 και 56i.**

Η δομή της ένωσης **64** παραπέμπει σε ένα ακετυλιωμένο παράγωγο μιας αλλυλικής αλκοόλης, η οποία μπορεί να προέλθει από μια κλασική αντίδραση Baylis-Hillman. Η αντίδραση Baylis-Hillman απαιτεί ένα ενεργοποιημένο αλκένιο, μια αλδεΐδη και μια τριποταγή αμίνη ως βάση (συνήθως DABCO) [319]. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 102, για την παρασκευή του εστέρα **63** χρησιμοποιήθηκε ακρυλικός αιθυλεστέρας, ακεταλδεΐδη και DABCO ως βάση. Η αντίδραση Baylis-Hillman έγινε απουσία διαλύτη και διήρκησε 5 d. Μετά την απομόνωση της αλκοόλης **63**, ακολούθησε ακετυλίωση με ακετυλοχλωρίδιο και πυριδίνη ως βάση. Η αντίδραση Baylis-Hillman έγινε απουσία διαλύτη και διήρκησε 5 d. Μετά την απομόνωση της αλκοόλης **63**, ακολούθησε ακετυλίωση με ακετυλοχλωρίδιο και πυριδίνη ως βάση προς σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **64**. Ακολούθως επιχειρήθηκε η σύνθεση της ένωσης **560** με βάση το πρωτόκολλο του Das χρησιμοποιώντας  $i\text{PrI}$ , παρουσία μεταλλικού Zn υπό υδατικές συνθήκες. Το τελικό προϊόν **560** απομονώθηκε έπειτα από χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 59%.



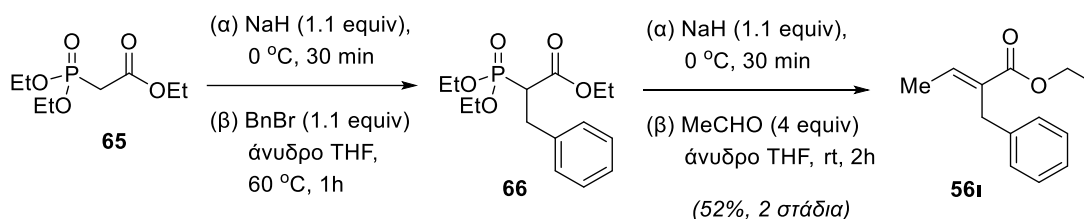
**Σχήμα 102: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 560.**

Ακολουθώντας το ίδιο σκεπτικό, για τη σύνθεση του παραγώγου **56i**, αρχικά, χρησιμοποιήθηκε η ίδια μεθοδολογία όπως αυτή για τη σύνθεση του **560** (A, Σχήμα 103), χωρίς όμως επιτυχία. Ανάλογα αποτελέσματα είχαμε και στις περιπτώσεις των αντιδράσεων αλλυλικής υποκατάστασης οργανομαγνησιακού αντιδραστήριου Grignard με ή χωρίς καταλύτη Cu(I), βάσει της μεθοδολογίας που έχει περιγραφεί από τον Villieras και τους συνεργάτες του (B, C Σχήμα 103) [320].



**Σχήμα 103: Ανεπιτυχείς προσπάθειες σύνθεσης παραγώγου 56i.**

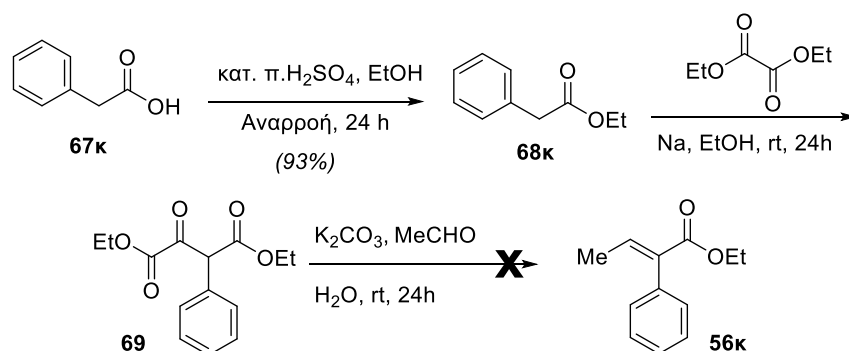
Λόγω των παραπάνω ανεπιτυχών προσπαθειών, ακολουθήσαμε μια διαφορετική προσέγγιση για τη σύνθεση του παραγώγου **56i** που βασίζεται σε μια αντίδραση HWE, όπως περιγράφηκε και για τη σύνθεση των υποστρωμάτων της κατηγορίας I. Συγκεκριμένα, έγινε αλκυλίωση του 2-φωσφονοοξικού τριαιθυλεστέρα (**65**) με χρήση BnBr και ακολούθησε μια συμπύκνωση τύπου HWE του ενδιάμεσου **66** με ακεταλδεΐδη, δίνοντας το ακρυλικό υπόστρωμα **56i** με απόδοση 52% (Σχήμα 104) [321].



**Σχήμα 104: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56i.**

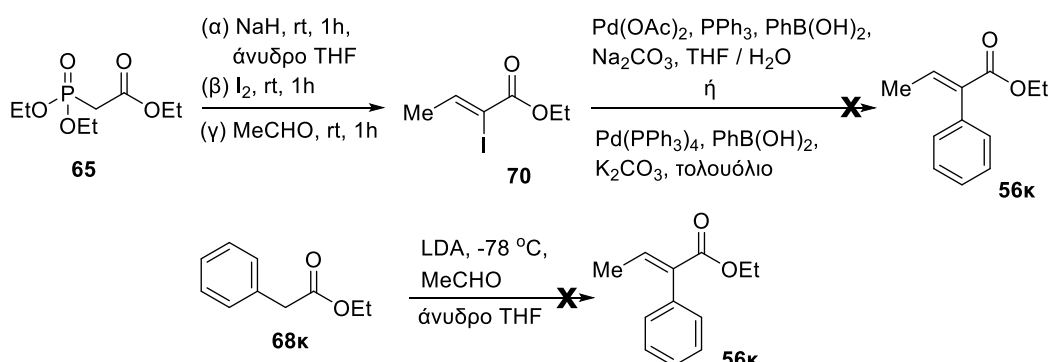
Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια σύνθεσης των α-αρυλο β-μεθυλο ακρυλικών αιθυλεστέρων **56κ-ξ** με αρχικό στόχο τη χρήση ενός ενιαίου συνθετικού πρωτοκόλλου. Έτσι, επιχειρήθηκε η σύνθεση του παραγώγου **56κ**, σύμφωνα με το Σχήμα 105 [322]. Συγκεκριμένα, στο πρώτο βήμα πραγματοποιήθηκε μια εστεροποίηση Fischer του φαινυλοξικού οξέος (**67κ**) προς σχηματισμό του αντίστοιχου αιθυλεστέρα **68κ** με υψηλή απόδοση (93%). Στο επόμενο βήμα πραγματοποιήθηκε μια μικτή αντίδραση συμπύκνωσης Claisen του οξαλικού διαιθυλεστέρα και του **68κ** με EtONa ως βάση, προς τον σχηματισμό του ενδιάμεσου **69**. Το τελευταίο χρησιμοποιήθηκε σε αντίδραση συμπύκνωσης με ακεταλδεΐδη και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ως βάση, χωρίς όμως να οδηγήσει στο επιθυμητό προϊόν, όπως κρίθηκε από το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR.





Σχήμα 105: Ανεπιτυχή προσπάθεια σύνθεσης παραγώγου 56κ.

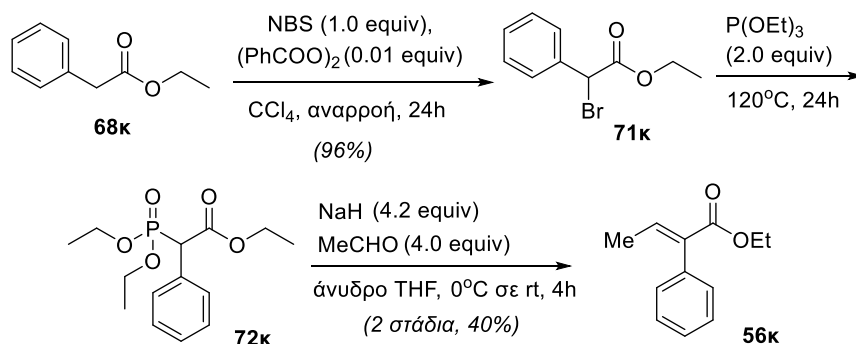
Κατόπιν, για το ίδιο υπόστρωμα (**56κ**), ακολουθήσαμε ένα διαφορετικό συνθετικό πλάνο, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 106. Αρχικά πραγματοποιήθηκε επιτυχώς η σύνθεση του ενδιάμεσου α-ιωδο ακρυλικού αιθυλεστέρα **70** μέσω ιωδίωσης του **65** και ακόλουθη συμπύκνωση τύπου HWE με ακεταλδεΐδη [323]. Ακολούθησαν προσπάθειες διασταυρούμενης σύζευξης τύπου Suzuki του **70** με PhB(OH)<sub>2</sub> τόσο με χρήση Pd(OAc)<sub>2</sub> όσο και με Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> σε διαφορετικές θερμοκρασίες και χρόνους αντίδρασης, χωρίς όμως να λάβουμε θετικά αποτελέσματα [324]. Επίσης, δοκιμάστηκε και η συμπύκνωση του εστέρα **68κ** με ακεταλδεΐδη παρουσία LDA ως βάσης, χωρίς όμως θετικό αποτέλεσμα [325].



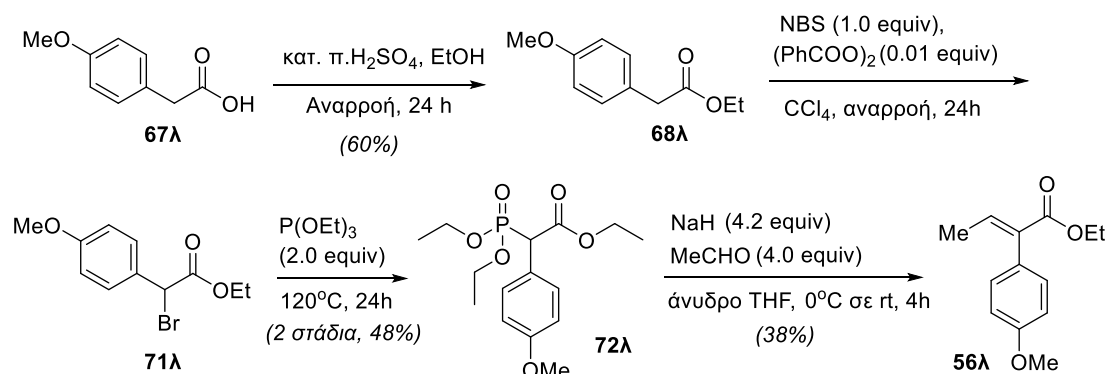
Σχήμα 106: Ανεπιτυχείς προσπάθειες σύνθεσης παραγώγου 56κ.

Έπειτα από τις παραπάνω προσπάθειες, επιστρέψαμε στη συμπύκνωση HWE και διερευνήσαμε τρόπους σύνθεσης του κατάλληλου φωσφονικού υποστρώματος **72κ** (Σχήμα 107). Έτσι, αρχικά επιχειρήθηκε η ριζική βρωμίωση του εστέρα **68κ** χρησιμοποιώντας *N*-βρωμοσουλφοκινιμίδιο (NBS) και (PhCOO)<sub>2</sub> ως εκκινητή σε συνθήκες αναρροής για 24 ώρες. Βρέθηκε ότι η αντίδραση απαιτεί αυστηρά 1 eq<sub>iv</sub> NBS για να αποφευχθεί η παράπλευρη διβρωμίωση, οδηγώντας επιτυχώς στον ενδιάμεσο βρωμοεστέρα **71κ**. Κατόπιν, παρουσία τριαιθυλοφωσφίτη και απουσία διαλύτη στους 120 °C, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση Arbuzov προς τον σχημασμό του ενδιάμεσου φωσφονικού παραγώγου **72κ** [326]. Τέλος, μέσω

μιας αντίδρασης HWE του **72κ** με ακεταλδεΐδη παραλάβαμε το ακρυλικό υπόστρωμα **56κ** με απόδοση 2 σταδίων 40%, ως μίγμα *E/Z* ισομερών 68:32 (Σχήμα 107). Πρέπει να τονιστεί ότι η αντίδραση HWE παρουσίασε σημαντικές δυσκολίες και τελικά απαιτήθηκε περίσσεια βάσης και MeCHO και χρόνος αντίδρασης 4 h ώστε να ληφθεί η ένωση **56κ** σε ικανοποιητική απόδοση.



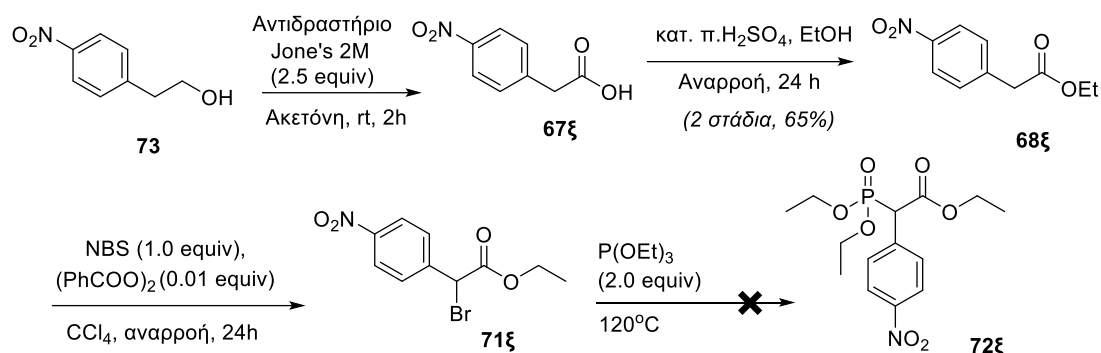
Σχήμα 107: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου **56κ**.



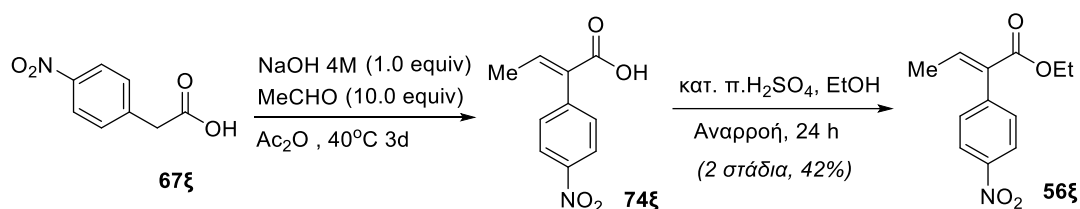
Σχήμα 108: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου **56λ**.

Έχοντας αναπτύξει επιτυχώς ένα συνθετικό πρωτόκολλο για την παρασκευή του **56κ**, θελήσαμε να επεκτείνουμε την εφαρμογή του στη σύνθεση των **56ξ** και **56λ**, όπου η  $\alpha$ -φαινυλο ομάδα είναι υποκατεστημένη στην *p*-θέση με τις  $-NO_2$  και  $-OMe$  ομάδες, αντίστοιχα. Αυτό κατέστη εφικτό στην περίπτωση του  $MeO$ -υποκατεστημένου παραγώγου **56λ** όπως φαίνεται στο Σχήμα 108. Ο αρχικός εστέρας **68λ** παρελήφθη από την εστεροποίηση Fischer του διαθέσιμου οξέος **67λ** σε απόδοση 60% και εφαρμογή του πρωτοκόλλου 3 σταδίων οδήγησε στο επιθυμητό ακρυλικό παράγωγο σε συνολική απόδοση 38% (μίγμα *E/Z* 71:29). Στην περίπτωση όμως του  $NO_2$ -υποκατεστημένου παραγώγου **56ξ** δεν σταθήκαμε το ίδιο τυχεροί. Αρχικά, ξεκινώντας από την 2-(*p*-νιτροφαινυλο)-1-αιθανόλη (**73**) συντέθηκε ο εστέρας **68ξ** μέσω μιας πορείας 2 σταδίων που περιλαμβάνει οξείδωση Jones προς το καρβοξυλικό οξύ **67ξ** και ακολούθως εστεροποίηση Fischer (Σχήμα 109) [327]. Κατά την προσπάθεια εφαρμογής της πορείας 3

σταδίων στον εστέρα **68ξ**, η  $\alpha$ -βρωμίωση πραγματοποιήθηκε χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα, όμως η αντίδραση Arbuzov του βρωμιδίου **71ξ** δεν οδήγησε σε προϊόν, όπως κρίθηκε από το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του τελικού μίγματος.



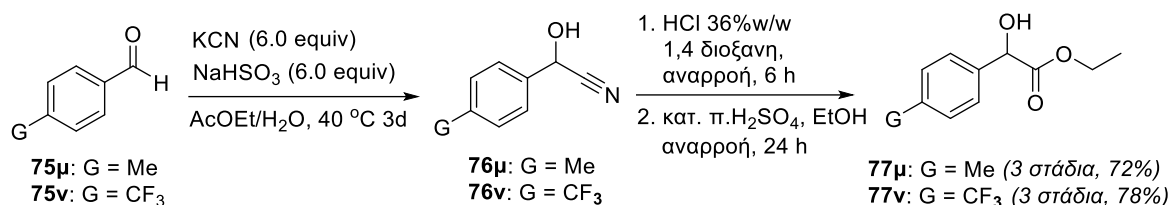
**Σχήμα 109: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης φωσφονικού ενδιάμεσου 72ξ.**



**Σχήμα 110: Σύνθεση ακρυλικού παραγώγου 56ξ.**

Με στόχο τη σύνθεση του **56ξ** χωρίς να απαιτηθεί η χρήση του φωσφονικού παραγώγου **72ξ**, το οξύ **67ξ** υποβλήθηκε σε μια αντίδραση συμπύκνωσης τύπου Perkin που περιλαμβάνει αρχικά μετατροπή του στο μετά νατρίου άλας και στη συνέχεια θέρμανση σε οξικό ανυδρίτη με περίσσεια ακεταλδεΐδης (Σχήμα 110) [328]. Τελικά, ο επιθυμητός εστέρας **56ξ** παρελήφθη μέσω μιας εστεροποίησης Fischer του οξέος **74ξ**, σε τελική συνολική απόδοση 42%.

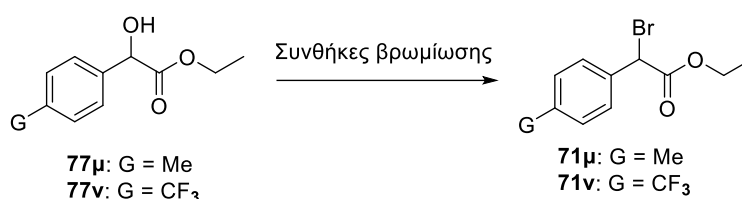
Επόμενος στόχος ήταν η σύνθεση των ακρυλικών παραγώγων **56μ** και **56ν** όπου η  $\alpha$ -φαινυλο ομάδα είναι υποκατεστημένη στην  $p$ -θέση με τις  $-\text{Me}$  και  $-\text{CF}_3$  ομάδες, αντίστοιχα. Έχοντας ως διαθέσιμες αρχικές ύλες τις αλδεΐδες **75μ** και **75ν**, τροποποιήσαμε το συνθετικό πλάνο προκειμένου να παρασκευάσουμε τους αντίστοιχους  $\alpha$ -βρωμοεστέρες **71μ** και **71ν**. Έτσι, αρχικά συντέθηκαν οι  $\alpha$ -υδροξυεστέρες **77μ** και **77ν** μέσω μετατροπής των αλδεϋδών **75μ** και **75ν** στις αντίστοιχες κυανυδρίνες **76μ** και **76ν**, παρουσία KCN και NaHSO<sub>3</sub>, όξινης υδρόλυσης των κυανυδρινών παρουσία πυκνού υδροχλωρίου και τελικής εστεροποίησης Fischer (Σχήμα 111) [329].



**Σχήμα 111: Σύνθεση α-υδροξυ εστέρων 77μ και 77ν.**

Στη συνέχεια έγιναν προσπάθειες βρωμίωσης των α-υδροξυ εστέρων **77μ** και **77ν**, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 9.

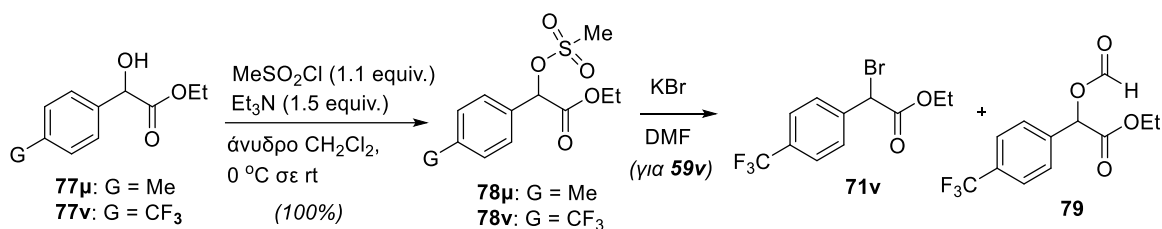
**Πίνακας 9: Διερεύνηση αντίδρασης βρωμίωσης των α-υδροξυ εστέρων 77μ και 77ν**



	Υδροξυ εστέρας	G	Συνθήκες	Αποτέλεσμα Αντίδρασης
1	<b>77μ</b>	CH <sub>3</sub>	PBr <sub>3</sub> (1.2 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h	Μίγμα μη ταυτοποιήσιμων προϊόντων
2	<b>77ν</b>	CF <sub>3</sub>	PBr <sub>3</sub> (1.2 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h	Μίγμα μη ταυτοποιήσιμων προϊόντων
3	<b>77ν</b>	CF <sub>3</sub>	CBr <sub>4</sub> (1.5 equiv) PPh <sub>3</sub> (1.5 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	Μη ταυτοποιήσιμο παραπροϊόν
4	<b>77ν</b>	CF <sub>3</sub>	NBS (1.2 equiv), PPh <sub>3</sub> (1.2 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 10 h	Μικρή μετατροπή σε <b>71ν</b> , σχηματισμός παραπροϊόντων
5	<b>77ν</b>	CF <sub>3</sub>	NBS (1.2 equiv), PPh <sub>3</sub> (1.2 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 8 h	Μικρή μετατροπή σε <b>71ν</b> , σχηματισμός παραπροϊόντων

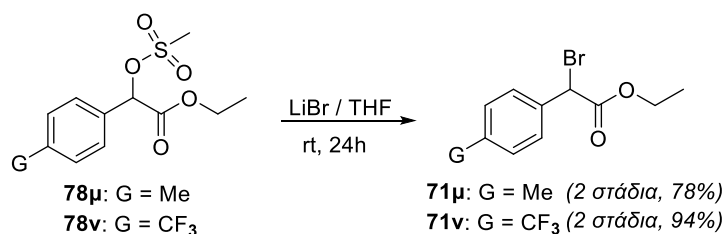
Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας PBr<sub>3</sub> ως μέσο βρωμίωσης σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> στους 0°C λάβαμε μη διαχωρίσιμα μίγματα προϊόντων και με τους δύο εστέρες (Πίνακας 9, καταχωρήσεις 1 και 2) [330]. Κατόπιν χρησιμοποιώντας, είτε το σύστημα CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> (αντίδραση Appel) είτε το NBS/PPh<sub>3</sub>, ως μέσα βρωμίωσης, δεν καταφέραμε να παρασκευάσουμε το επιθυμητό προϊόν (Πίνακας 9, καταχωρήσεις 3-5) [331].

Στη συνέχεια, αποφασίσαμε να παρασκευάσουμε τα μέζυλο παράγωγα **78μ** και **78ν** και να επιχειρήσουμε την υποκατάστασή τους από Br (Σχήμα 112). Οι ενώσεις **78μ** και **78ν** παρασκευάστηκαν ποσοτικά με χρήση MsCl και Et<sub>3</sub>N σε θερμοκρασία 0 °C [332]. Οι αρχικές προσπάθειες βρωμίωσης έγιναν με το παράγωγο **78ν** και χρήση του συστήματος KBr/DMF. Όμως, διαπιστώθηκε ότι μαζί με το επιθυμητό προϊόν **71ν** σχηματίζονταν και το φορμυλο παραπροϊόν **79**, το οποίο αποδόθηκε στην παρουσία του DMF.

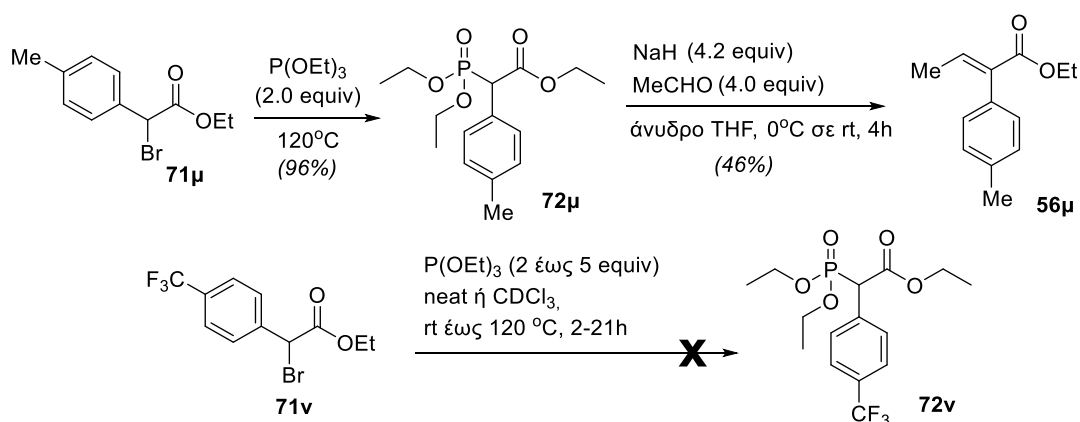


**Σχήμα 112:** Σύνθεση μεζυλεστέρων **78μ** και **78ν** και προσπάθεια βρωμίωσης του μεζυλεστέρα **78ν**.

Έτσι, επιχειρήσαμε την επανάληψη της αντίδρασης, αυτήν τη φορά χρησιμοποιώντας LiBr σε διαλύτη THF. Η αντίδραση αποδείχθηκε αποτελεσματική και για τους 2 μεζυλεστέρες οδηγώντας στα επιθυμητά βρωμίδια σε καλές αποδόσεις δύο σταδίων (94% και 78%, αντίστοιχα) (Σχήμα 113) [333].



**Σχήμα 113:** Σύνθεση βρωμιδίων **71μ** και **71ν**.

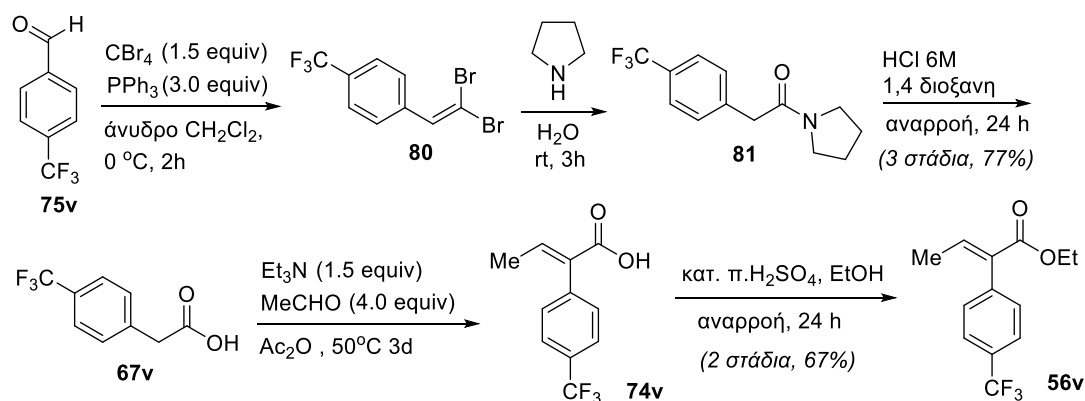


**Σχήμα 114:** Σύνθεση παραγώγου **56μ** και προσπάθειες αντίδρασης Arbuzon του παραγώγου **72ν**.

Η αντίδραση Arbuzon και η επακόλουθη HWE ήταν τα επόμενα συνθετικά βήματα μέχρι να φτάσουμε στα τελικά ακρυλικά υποστρώματα **56μ** και **56ν**. Χρησιμοποιώντας τις βελτιστοποιημένες συνθήκες για τις αντιδράσεις αυτές, όπως έχει περιγραφεί νωρίτερα, παρασκευάστηκε η ένωση **56μ** με απόδοση 2 σταδίων 46%, όπως φαίνεται στο Σχήμα 114. Με εφαρμογή του πλάνου αυτού στον βρωμοεστέρα **71ν** δεν είχαμε την ίδια τύχη. Πραγματοποιήθηκαν αρκετές δοκιμές με 2 έως 5 equivin P(OEt)<sub>3</sub>, χωρίς διαλύτη ή σε διαλύτη χλωροφόρμιο και σε

θερμοκρασίες από rt έως 120 °C, σε όλες όμως τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε από καθόλου έως ελάχιστη μετατροπή στο επιθυμητό προϊόν **72v**.

Μετά από τις παραπάνω αποτυχημένες προσπάθειες, εξετάσαμε ένα συνθετικό μονοπάτι το οποίο μας είναι ήδη γνώριμο και αφορά τη σύνθεση του ακρυλικού παραγώγου **56v** μέσω μιας αντίδρασης Perkin. Για τον λόγο αυτό συντέθηκε πρώτα το αντίστοιχο οξύ **67v** με χρήση της διαθέσιμης αλδεΐδης **75v** (Σχήμα 115).

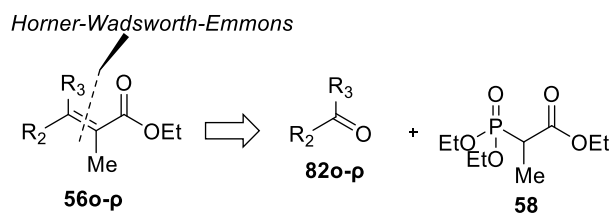


Σχήμα 115: Σύνθεση παραγώγου **56v**.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση ανοικοδόμησης τύπου Wittig της αλδεΐδης **75v** προς τον σχηματισμό της 1,1-διβρωμο ολεφίνης **80** με χρήση  $\text{CBr}_4$  και  $\text{PPh}_3$ . Ακολούθως, το διβρωμοπαράγωγο **80** παρουσία πυρρολιδίνης και σε υδατικό περιβάλλον έδωσε το αμίδιο **81** το οποίο υπόκειται όξινη υδρόλυση παρουσία  $\text{HCl}$  6M προς τον σχηματισμό του αντίστοιχου οξέος [334]. Ακολούθησε συμπύκνωση Perkin του οξέος **67v** με ακεταλδεΐδη, παρουσία τριαιθυλαμίνης ως βάση, σε οξικό ανυδρίτη στους 50 °C για 3 ημέρες [335]. Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι για την ανωτέρω αντίδραση, πριν καταλήξουμε στη χρήση τριαιθυλαμίνης, είχε χρησιμοποιηθεί  $\text{NaOH}$  και  $\text{DIPEA}$  χωρίς όμως να πάρουμε ικανοποιητικές αποδόσεις. Μια αντίδραση εστεροποίησης Fischer ήταν το τελευταίο συνθετικό βήμα για τον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **56v**.

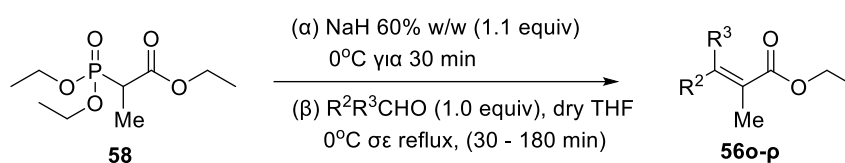
### γ) Σύνθεση των $\alpha$ -μεθυλο $\beta,\beta'$ -δι-υποκατεστημένων ακρυλικών εστέρων **56o-ρ** (Κατηγορία III)

Για τους  $\alpha$ -μεθυλο  $\beta,\beta'$ -δι-υποκατεστημένους ακρυλικούς αιθυλεστέρες **56o-ρ**, ακολουθήθηκε η ρετροσυνθετική προσέγγιση του Σχήματος 116. Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει τον σχηματισμό του διπλού δεσμού μέσω μιας αντίδρασης HWE, χρησιμοποιώντας ως αρχικά υποστρώματα εμπορικά διαθέσιμες κετόνες.



**Σχήμα 116: Ρετροσυνθετική προσέγγιση για α-μεθυλο β,β'-δι-υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα 56o-p.**

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 117, για την παρασκευή των **56o-p**, χρησιμοποιήθηκε ο φωσφονικός εστέρας **58**, η κατάλληλη κετόνη (ακετόνη, κυκλοπεντανόνη και ακετοφαινόνη) ενώ χρησιμοποιήθηκε το NaH ως βάση. Οι αντιδράσεις έγιναν σε συνθήκες θέρμανσης, σε άνυδρο διαλύτη THF και διήρκησαν από 30 έως 180 λεπτά [336-338].



Προϊόν	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<i>E/Z</i>	Απόδοση (%)
<b>56o</b>	Me	Me	-	93
<b>56π</b>			-	50
<b>56ρ</b>	Me	Ph	62:38	82

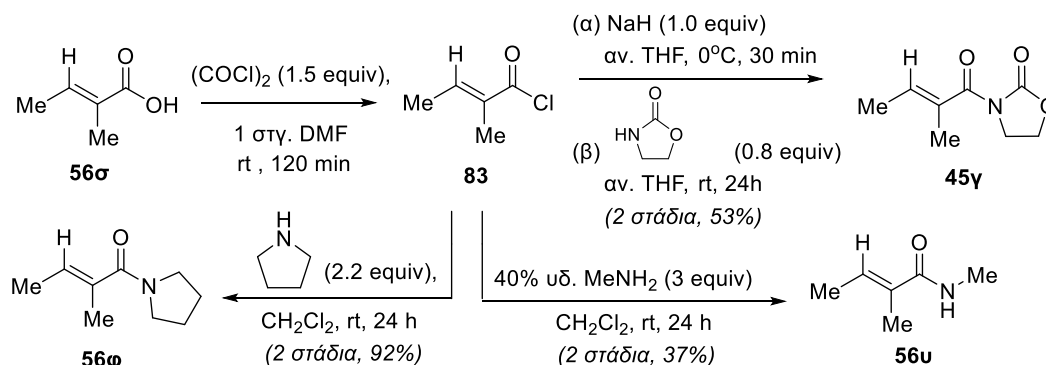
**Σχήμα 117: Σύνθεση εστέρων 56o-p κατηγορίας III μέσω HWE.**

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπέρβαση των ανωτέρω συνθηκών αντίδρασης (θερμοκρασία, χρόνος) είναι δυνατό να οδηγήσει σε προϊόντα μετάθεσης του διπλού δεσμού. Αυτό τουλάχιστον παρατηρήθηκε μετά από παρατεταμένη θέρμανση σε δοκιμαστική αντίδραση που αφορούσε το προϊόν **56π**. Επίσης, το προϊόν **56ρ** παρασκευάστηκε ως ένα μίγμα δυο διαστερεοϊσομερών *E/Z* 62/38 τα οποία διαχωρίστηκαν επιτυχώς με χρωματογραφία στήλης.

#### δ) Σύνθεση των λοιπών ακρυλικών υποστρωμάτων 45γ και 56σ-ω (Κατηγορία IV)

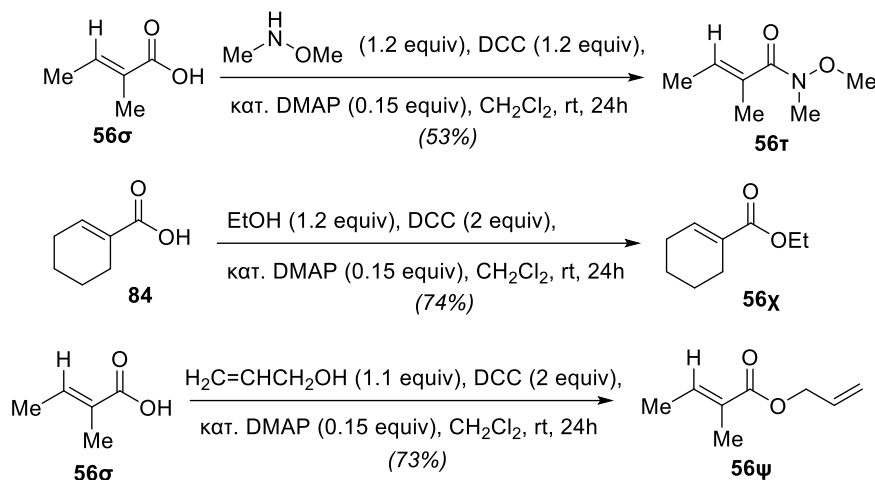
Εκ των λοιπών ακρυλικών υποστρωμάτων (κατηγορία IV), η ένωση **56σ** δηλαδή το πγκλικό οξύ είναι εμπορικά διαθέσιμο. Ακολούθως, το παράγωγο **45γ** παρασκευάστηκε μέσω σύζευξης της 2-οξαζολιδινόνης με το χλωρίδιο του πγκλικού οξέος, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 118 [339]. Συγκεκριμένα το πγκλικό οξύ μετατράπηκε ποσοτικά στο αντίστοιχο χλωρίδιο παρουσία οξαλυλοχλωριδίου. Αποπρωτονίωση της 2-οξαζολιδινόνης από τη βάση NaH και επίδραση της στο χλωρίδιο έδωσε το προϊόν **45γ** με απόδοση 53%. Το χλωρίδιο

**83** αποτέλεσε επίσης αφετηρία για τη σύνθεση των **56υ** και **56φ**, έπειτα από επίδραση μεθυλαμίνης και πυρρολιδίνης, αντίστοιχα.



**Σχήμα 118: Σύνθεση παραγώγων 45γ και 56υ,φ.**

Ακολούθως, επιχειρήθηκε η σύνθεση του Weinreb αμιδίου **56τ**, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη σύζευξη του πγκλικού οξέος με *N,O*-διμεθυλοϋδροξυλαμίνη στους 0 °C παρουσία DCC και καταλυτικής ποσότητας DMAP, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 119. Χρησιμοποιώντας ανάλογες συζευκτικές συνθήκες πραγματοποιήθηκαν και οι αντιδράσεις εστεροποίησης του κυκλοεξενοϊκού οξέος **84** με EtOH, προς τον σχηματισμό του παραγώγου **56χ**, και του πγκλικού οξέος **56σ** με αλλυλική αλκοόλη, προς τον σχηματισμό του παραγώγου **56ψ**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 119.

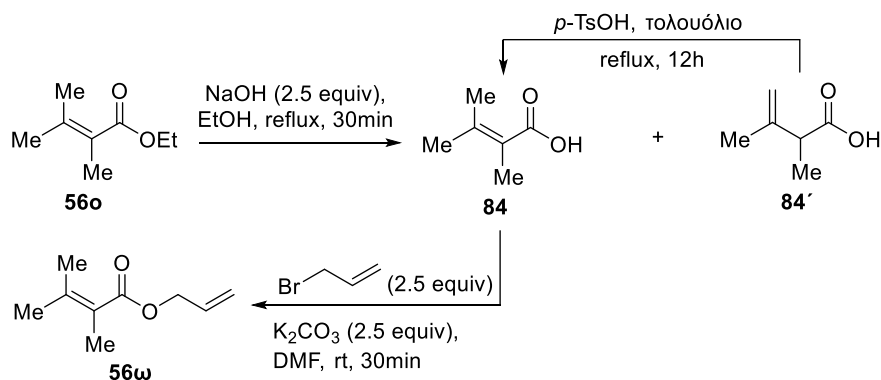


**Σχήμα 119: Σύνθεση παραγώγων 56τ, 56χ και 56ψ.**

Τέλος, ο ακρυλικός αλλυλεστέρας **56ω** παρασκευάστηκε από τον αιθυλεστέρα **56ο** μέσω σαπωνοποίησης και ακόλουθης εστεροποίησης με αλλυλοβρωμίδιο, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 120. Η ένωση **56ο** σαπωνοποιήθηκε παρουσία NaOH σε EtOH και απαιτήθηκαν συνθήκες θέρμανσης, όμως μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (5 h), εκτός από το επιθυμητό προϊόν **84**, λάβαμε σε αρκετά μεγάλο



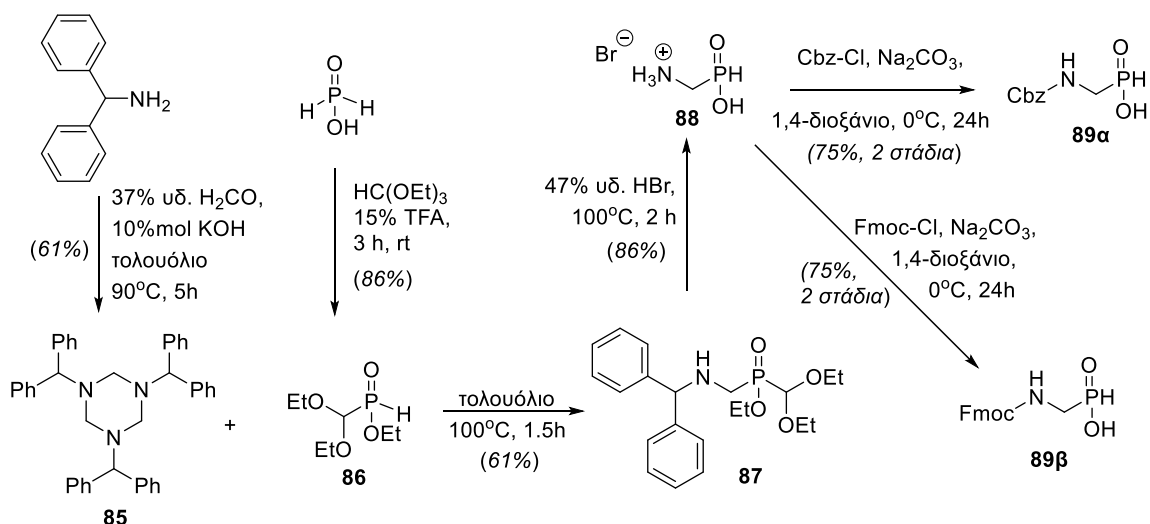
ποσοστό (~30%) και το προϊόν μετάθεσης του διπλού δεσμού **84'**. Προκειμένου να μετατρέψουμε το προϊόν μετάθεσης στο επιθυμητό **84**, το μίγμα των ισομερών οξέων υποβλήθηκε σε αναρροή σε διαλύτη τολουόλιο παρουσία *p*-TsOH, οπότε παρελήφθη σε καθαρή μορφή η ένωση **84** [340]. Τέλος το ακρυλικό οξύ **84** παρουσία αλλυλοβρωμιδίου και βάσης ( $K_2CO_3$ ) έδωσε τον τετρα-υποκατεστημένο ακρυλικό αλλυλεστέρα **56ω**.



Σχήμα 120: Σύνθεση παραγώγων **56ω**.

### 6.7.3 Σύνθεση αμινοφωσφινικών παραγώγων τύπου **89**.

Εκτός των υποστρωμάτων όπου ο φωσφονίτης θα προέρχεται από το φαινυλοφωσφινικό οξύ (**43**), θελήσαμε να ελέγξουμε την καταλληλότητα της μεθόδου και για την περίπτωση  $\alpha$ -αμινοφωσφινικών οξέων.



Σχήμα 121: Σύνθεση αμινοφωσφινικών παραγώγων **89α** και **89β**.

Επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε το αμινοφωσφινικό οξύ **89α**, το οποίο δεν περιέχει στερεογονικό κέντρο, με στόχο να μειώσουμε τα παραγόμενα διαστερεοϊσομερή και να απλοποιήσουμε την ταυτοποίηση των τελικών

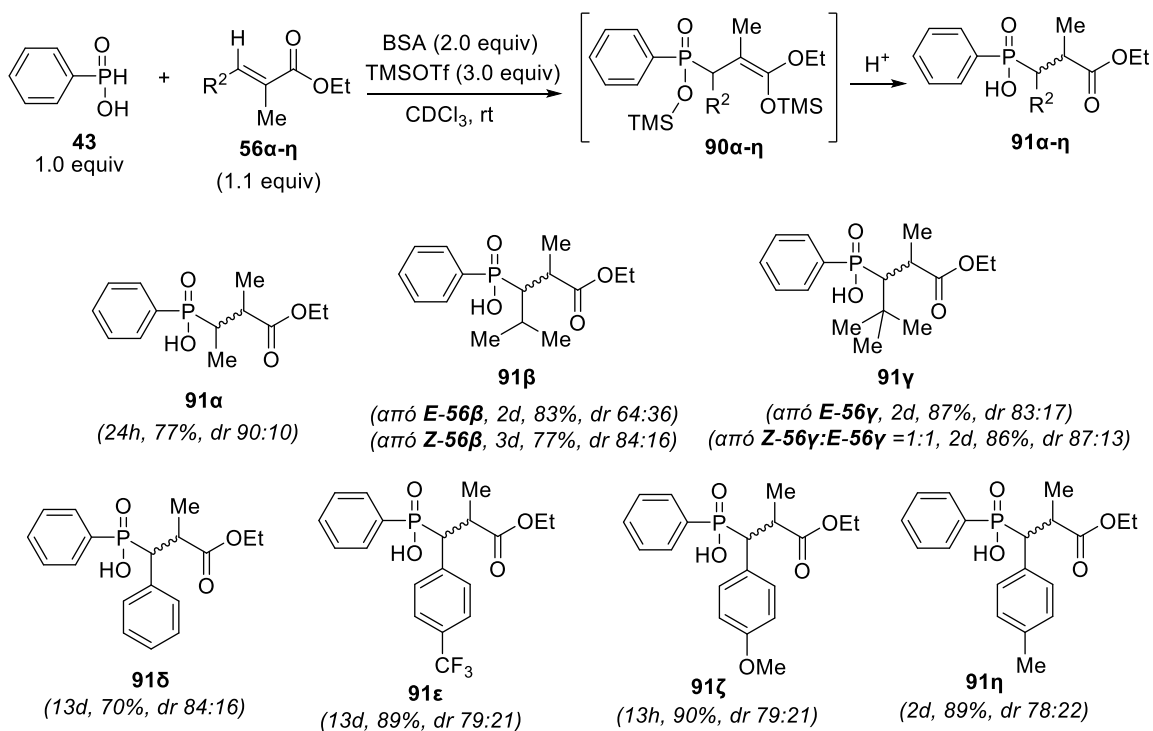
προϊόντων. Για τη σύνθεση του **89α**, ακολουθήθηκε η βιβλιογραφική πορεία που περιγράφεται στο Σχήμα 121 [341]. Συγκεκριμένα, η τριαζίνη **85**, η οποία προέρχεται από την επίδραση της διφαινυλομεθυλαμίνης σε υδατική φορμαλδεΐδη [113], ανηδρά με την ένωση **86** σε συνθήκες θέρμανσης και διαλύτη τολουόλιο (100 °C, 1.5 h) [342]. Η ένωση **87** παραλαμβάνεται από την αντίδραση άνυδρου H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> με ορθοφορμικό αιθυλεστέρα και καταλυτική ποσότητα TFA, σε απόδοση 86%. Διάλυμα της ένωσης **87** σε υδατικό HBr υποβάλλεται σε βρασμό και παραλαμβάνεται το υδροβρωμικό άλας **88**. Από την ένωση **88** με χρήση CbzCl (για το **89α**) ή FmocCl (για το **89β**) και υπό συνθήκες Scotten-Baumann λαμβάνονται τα τελικά προϊόντα σε αποδόσεις 75% και στις δύο περιπτώσεις.

## **6.8 Διερεύνηση ευρύτητας υποστρώματος και κινητική παρακολούθηση**

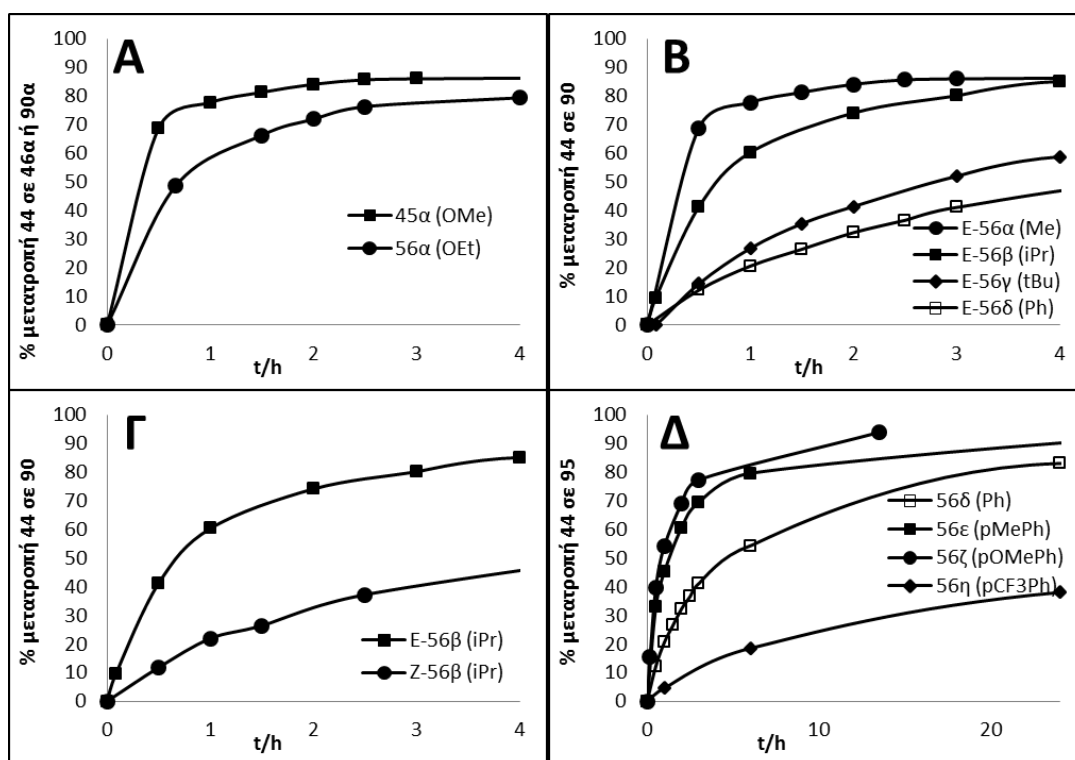
Στο επόμενο στάδιο της μελέτης μας προχωρήσαμε στην εφαρμογή των βέλτιστων συνθηκών, και από θέμα ταχύτητας αλλά και από θέμα απόδοσης, δηλαδή 1.1 eqivn ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα, 3 eqivn TMSOTf και 2 eqivn BSA, σε θερμοκρασία δωματίου. Όλες οι ανηδράσεις που περιγράφονται παρακάτω πραγματοποιήθηκαν σε σωληνάκι NMR με στόχο να παρακολουθηθεί και να καταγραφεί η ταχύτητα σχηματισμού του προϊόντος με φασματοσκοπία <sup>31</sup>P-NMR και να συγκριθούν οι κινητικές των ανηδράσεων. Οι χρόνοι αντίδρασης που αναφέρονται παρακάτω προέκυψαν από την κινητική παρακολούθηση των ανηδράσεων με στόχο την κατανάλωση του ενδιάμεσου φωσφονίτη **44** σε ποσοστό >90%.

### **6.8.1 Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας I (56α-η) και κινητική σύγκριση**

Στο Σχήμα 122 φαίνεται η γενική αντίδραση για τη σύνθεση των ενώσεων **90α-η** με χρήση των ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων της κατηγορίας I (**56α-η**) και οι δομές των τελικών προϊόντων. Όλες οι ανηδράσεις προχώρησαν με καλές αποδόσεις (70-90% έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό). Τα αποτελέσματα της κινητικής παρακολούθησης φαίνονται συγκριτικά στα διαγράμματα της Εικόνας 35.



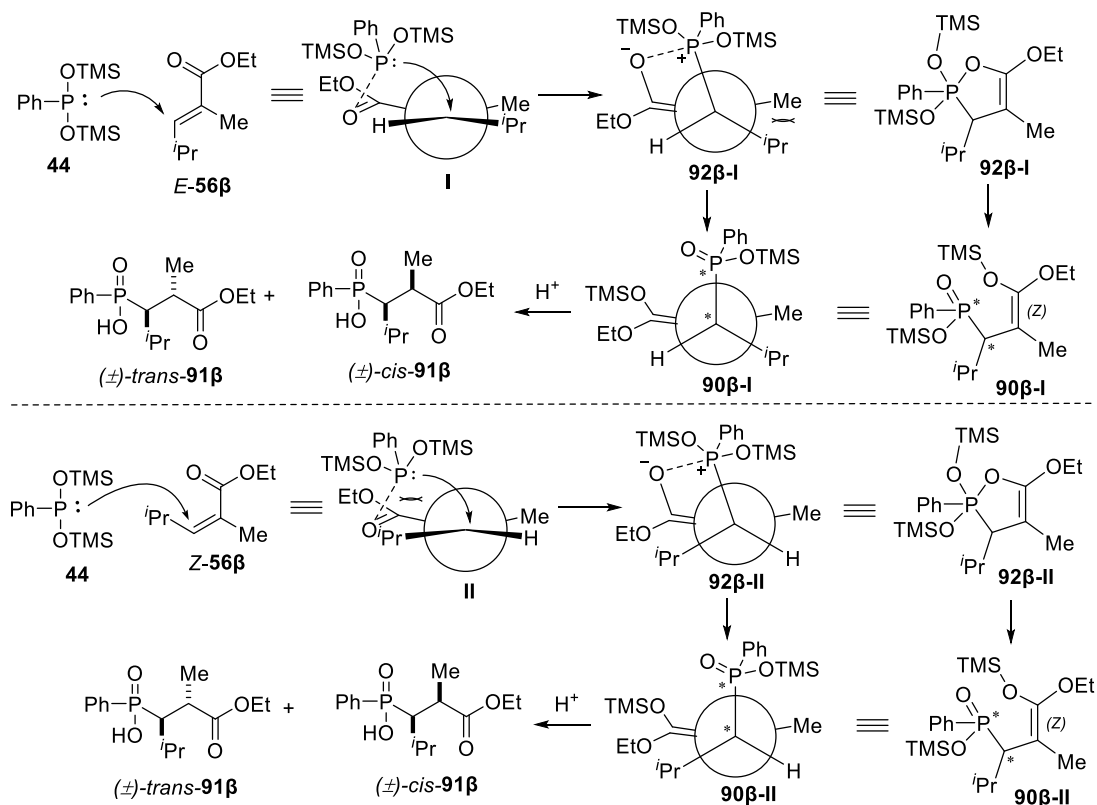
Σχήμα 122: Σύνθεση παραγώγων 91α-η.



Εικόνα 35: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων *P*-Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστηριότητας (A) του μεθυλεστέρα 45α και αιθυλεστέρα 56α, (B) των 56α-δ. (Γ) των *E* και *Z*-ισομερών του 56β. (Δ) των ενώσεων με R<sup>2</sup>: αρωματικό υποκαταστάτη (56δ-η).

Αρχικά, από το διάγραμμα της Εικόνας 35A γίνεται σαφές ότι το μέγεθος της εστερικής ομάδας του ηλεκτρονιόφιλου είναι σημαντικός ρυθμιστής της παρατηρούμενης ταχύτητας μετατροπής καθώς ο πγκλικός μεθυλεστέρας **45a** αντιδρά ταχύτερα από τον αντίστοιχο αιθυλεστέρα **56a**. Αυτή η παρατήρηση υποδεικνύει ότι αν και η εστερική ομάδα βρίσκεται μακριά από το κέντρο σχηματισμού του δεσμού P-C, επηρεάζει σημαντικά το αργό βήμα της αντίδρασης. Όσον αφορά τον λόγο dr, αυτός δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την εστερική ομάδα (90:10 και στις δύο περιπτώσεις).

Προχωρώντας στο διάγραμμα της Εικόνας 35B, διαπιστώνουμε την σημαντική επίδραση του όγκου της ομάδας R<sup>2</sup> στην ταχύτητα μετατροπής. Με αύξηση του όγκου της ομάδας R<sup>2</sup> (**56a**→**56β**→**56γ**) η ταχύτητα μειώνεται, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι το βήμα που σχηματίζεται ο δεσμός P-C αποτελεί τα αργό βήμα της αντίδρασης. Αυτό επιβεβαιώνεται περαιτέρω και από τη σύγκριση των **56a-γ** με το **56δ** (Εικόνας 35B), όπου ο υποκαταστάτης R<sup>2</sup> = Ph. Στην περίπτωση αυτή, δεν είναι ο όγκος της ομάδας -Ph που επιβραδύνει την αντίδραση αλλά η σταθεροποίηση της ολεφίνης μέσω συζυγίας, η οποία θα πρέπει να διακοπεί προκειμένου να παραχθεί το ενδιάμεσο τύπου **90**.



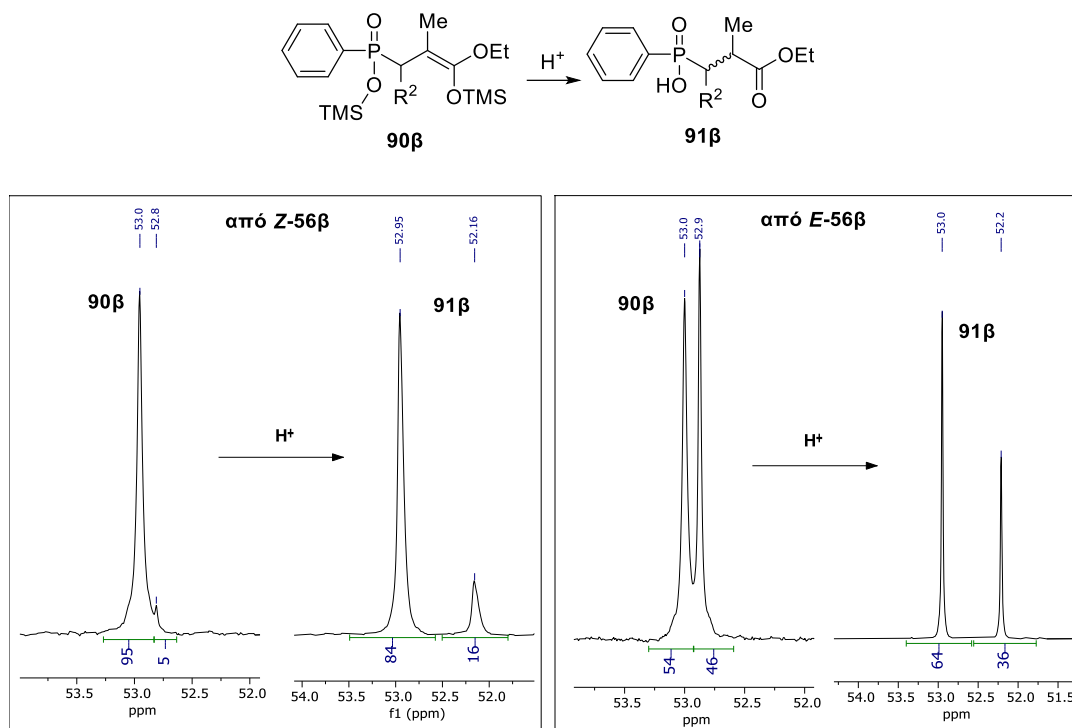
Σχήμα 123: Πιθανή μηχανιστική ερμηνεία της παρατηρούμενης διαφοράς δραστηριότητας των *E*- και *Z*-56β.

Εκτός από την επίδραση του όγκου της ομάδας R<sup>2</sup>, η στερεοχημεία του διπλού δεσμού αποτελεί επίσης σημαντική παράμετρο για την ταχύτητα της τελικής αντίδρασης. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα της Εικόνας 35Γ, το **E-56β** ανηδρά πολύ ταχύτερα από το **Z-56β**. Επιπλέον, όπως αναφέρεται στο Σχήμα 122, τα dr που λαμβάνονται από τις δύο ανηδράσεις είναι διαφορετικά, με την αντίδραση του **E-56β** να οδηγεί σε χαμηλότερα dr (64:36) από το **Z-56β** (84:16). Για να δοθεί μια πιθανή ερμηνεία σε αυτήν τη συμπεριφορά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η φύση του ενδιάμεσου **90** το οποίο, όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 6.6, θα έχει τη στερεοχημεία Z (Σχήμα 123).

Συγκεκριμένα, η προσέγγιση του P-πυρηνόφιλου στον διπλό δεσμό γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε παράλληλα να αλληλεπιδρά και με το O της εστερικής ομάδας (Δομές I και II, Σχήμα 123), προκειμένου να υπάρχει σταθεροποίηση του θετικού φορτίου που αναπτύσσεται στο άτομο P, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4 και φαίνεται και στις δομές **92β-I** και **92β-II**. Με άλλα λόγια, η δραστική διαμόρφωση για το ηλεκτρονιόφιλο **56β** είναι η s-cis. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτός ο τρόπος προσέγγισης προσφέρει και μια πιθανή ερμηνεία για την εξάρτηση της ταχύτητας από την εστερική ομάδα (Εικόνα 35A). Επίσης, όπως είναι γνωστό, η προσβολή πυρηνόφιλων σε διπλούς δεσμούς γίνεται υπό τη γωνία Flippin–Lodge [343-344] κατά την οποία το πυρηνόφιλο προσεγγίζει με τέτοιο τρόπο ώστε να βρίσκεται πιο κοντά στον λιγότερο ογκώδη υποκαταστάτη. Αυτό σημαίνει ότι η στερεοχημική παρεμπόδιση στη δομή II είναι πιο σημαντική απ' ό,τι στη δομή I, γεγονός που εξηγεί την παρατηρούμενη διαφορά στην ταχύτητα του διαγράμματος 35Γ.

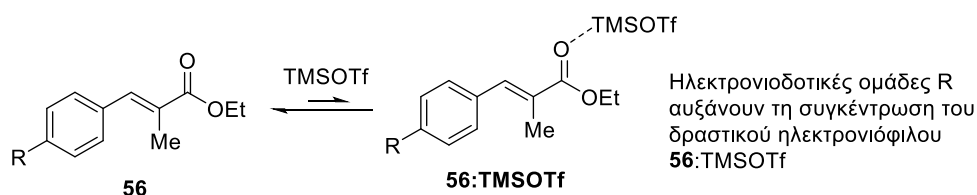
Η συμμετοχή των δομών **92β-I** και **92β-II** δικαιολογεί και τον σχηματισμό μόνο των Z-ισομερών των ενδιάμεσων **90β**. Πράγματι, για τα ενδιάμεσα **90β** παρατηρούνται δύο σήματα στο φάσμα <sup>31</sup>P-NMR που αντιστοιχούν στα δύο διαστερεοϊσομερή λόγω των δύο στερεογονικών κέντρων των **90β** (Εικόνα 36). Θεωρητικά, ανεξάρτητα με το ισομερές του **56β** που θα χρησιμοποιηθεί, παράγεται και το **90β-I** και το **90β-II**, ανάλογα με την πλευρά προσβολής του πυρηνόφιλου P. Αυτό όμως που διαφέρει στις δύο περιπτώσεις είναι ο λόγος των διαστερεοϊσομερών του **90β**, ανάλογα με το αν η αντίδραση ξεκινάει από το **E-56β** ή το **Z-56β**. Αυτό φαίνεται και στα φάσματα <sup>31</sup>P-NMR των ενδιάμεσων **90β** από τις δύο ανηδράσεις τα οποία καθορίζουν και τον τελικό λόγο dr των προϊόντων **91β** (Εικόνα 34). Τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι α) η στερεοχημεία του αρχικού αλκενίου καθορίζει το dr του ενδιάμεσου **90β**, και β) η στερεοεκλεκτικότητα της πρωτονίωσης

του **90β** δεν εξαρτάται μόνο από τη στεreoχημεία του γειτονικού ατόμου *C* αλλά και από τη στεreoχημεία του ατόμου *P*.



**Εικόνα 36:**  $^{31}\text{P}$ -NMR προφίλ των ενδιάμεσων **90β** και των τελικών προϊόντων **91β** με χρήση είτε του **Z-56β** είτε του **E-56β**.

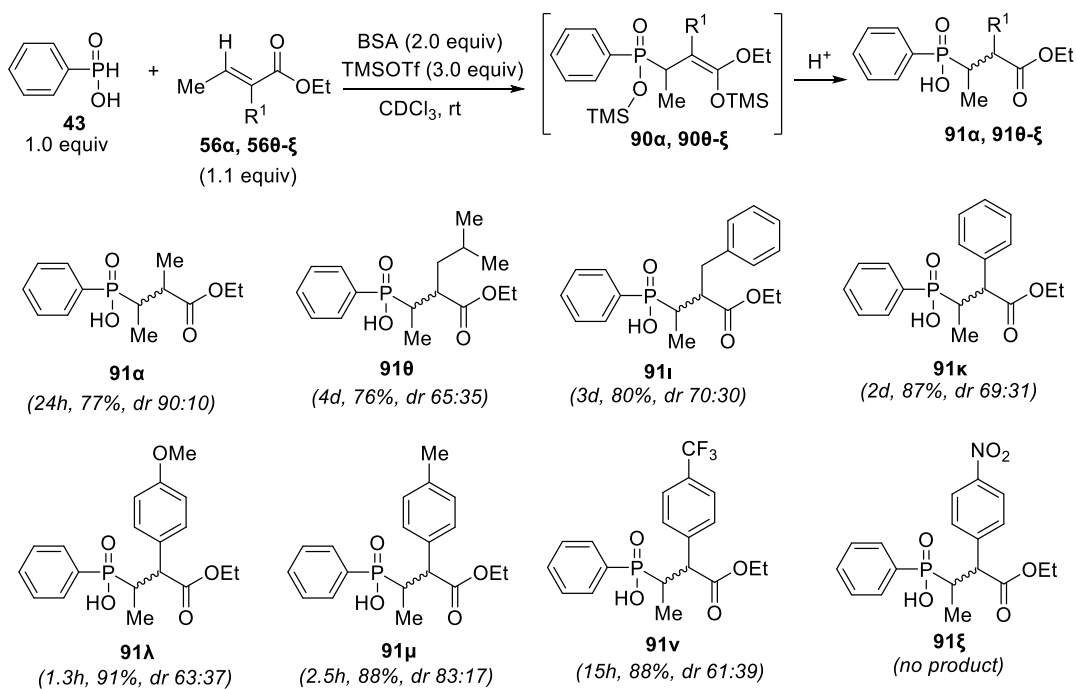
Ολοκληρώνοντας την ανάλυσή μας με το διάγραμμα της Εικόνας 35Δ, παρατηρούμε ότι η ανίδραση επιταχύνεται όταν ο αρωματικός υποκαταστάτης στη  $\beta$ -θέση του αλκενίου **56** είναι ηλεκτρονικά πλούσιος ενώ επιβραδύνεται όταν είναι ηλεκτρονικά φτωχός. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί ένδειξη της εξάρτησης της ταχύτητας όχι από την ηλεκτρονιοφιλία του **56** αλλά από την ηλεκτρονιοφιλία του συμπλόκου **56:TMSOTf**. Συγκεκριμένα, όσο πιο ηλεκτρονικά πλούσιος είναι το **56** τόσο αυξάνει η συγγένειά του με το οξύ Lewis και επομένως η συγκέντρωση του ενεργοποιημένου συμπλόκου **56:TMSOTf**, η οποία σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι συνήθως πολύ μικρή για την περίπτωση  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων εστέρων (Σχήμα 124) [345].



**Σχήμα 124:** Εξάρτηση της ταχύτητας μετατροπής από ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες.

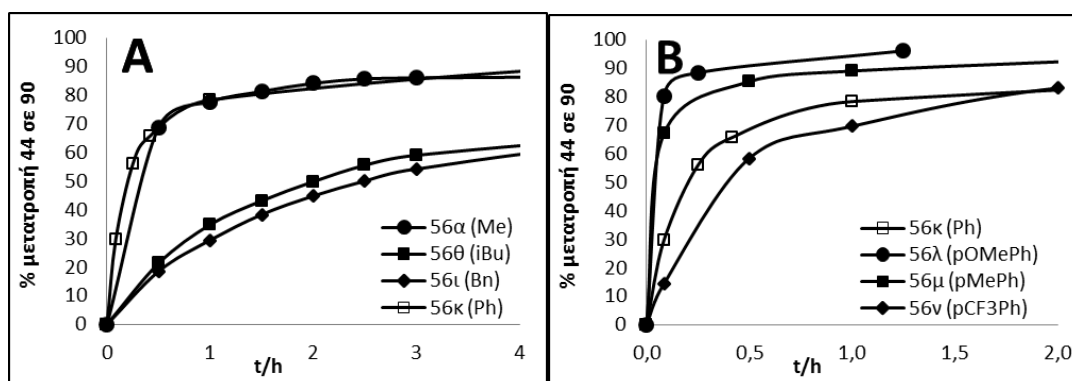
## 6.8.2 Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας II (56θ-ξ) και κινητική σύγκριση

Στο Σχήμα 125 φαίνεται η γενική αντίδραση για τη σύνθεση των ενώσεων **91θ-ξ** με χρήση των ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων της κατηγορίας II (**56θ-ξ**) και οι δομές των τελικών προϊόντων:



Σχήμα 125: Σύνθεση παραγώγων **91α, 91θ-ξ**.

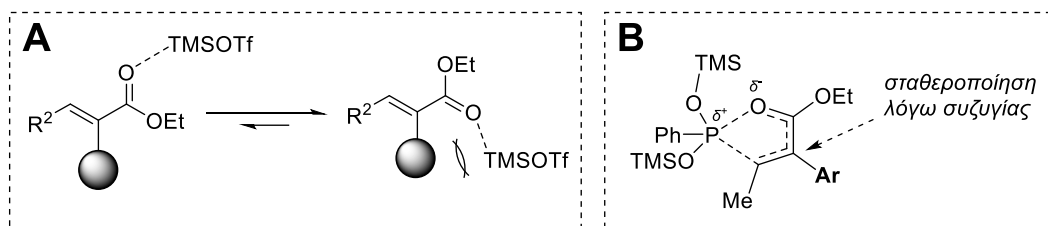
Όλες οι αντιδράσεις προχώρησαν με πολύ καλές αποδόσεις (76-91%) έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό), εκτός από την περίπτωση της ένωσης **91ξ** η οποία δεν παρελήφθη. Επίσης, σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν σχετικά χαμηλοί λόγοι dr. Τα αποτελέσματα της κινητικής παρακολούθησης φαίνονται συγκριτικά στα διαγράμματα της Εικόνας 37.



Εικόνα 37: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων *P*-Michael με τον φωσφονίτη **44**. Σύγκριση της δραστηριότητας (A) των **56α** και **56θ-ι**, (B) των **56κ-ν**.

Από το διάγραμμα της Εικόνας 37A προκύπτει ότι ογκώδεις υποκαταστάτες, όχι μόνο στη  $\beta$ -θέση αλλά και στην  $\alpha$ -θέση του συζυγιακού συστήματος, αποτελούν παράγοντες που επιβραδύνουν την ταχύτητα της αντίδρασης *P*-Michael και μάλιστα σε σημαντικό βαθμό. Μια πιθανή ερμηνεία για αυτήν τη συμπεριφορά περιλαμβάνει τη θερμοδυναμικά σταθερότερη αλλά μη δραστική *s*-trans διαμόρφωση του ηλεκτρονιόφιλου **56**. Στη διαμόρφωση αυτή, το καρβοξυλικό οξυγόνο βρίσκεται κοντά στον υποκαταστάτη της  $\alpha$ -θέσης, επομένως η προσέγγιση του ογκώδους TMSOTf αναμένεται να επηρεάζεται αρνητικά παρουσία ογκωδών υποκαταστατών στην  $\alpha$ -θέση του **56** λόγω στερεικών απώσεων (Σχήμα 126A).

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι η εισαγωγή αρωματικών υποκαταστατών στην  $\alpha$ -θέση του **56** δεν επιβραδύνει την αντίδραση (όπως συμβαίνει με τη  $\beta$ -θέση) αλλά, αντίθετα, την επιταχύνει (Εικόνα 37A). Το γεγονός αυτό δεν αποδίδεται σε στερεοχημικούς λόγους αλλά στη σταθεροποίηση μέσω συζυγίας του αναπτυσσόμενου διπλού δεσμού στη μεταβατική κατάσταση προς τον σχηματισμό του ενδιάμεσου **92** (Σχήμα 126B).



**Σχήμα 126:** Πιθανή ερμηνεία της εξάρτησης της ταχύτητας από (A) το μέγεθος  $\alpha$ -υποκαταστατών του **56**, (B) την παρουσία αρωματικών  $\alpha$ -υποκαταστατών.

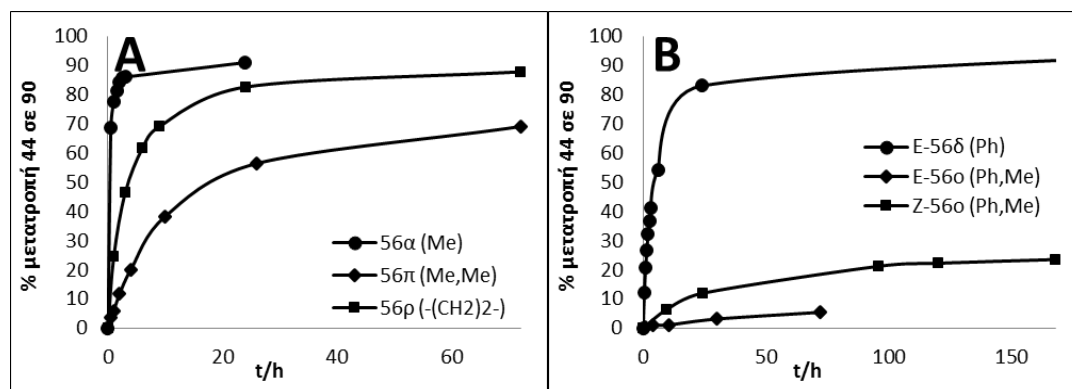
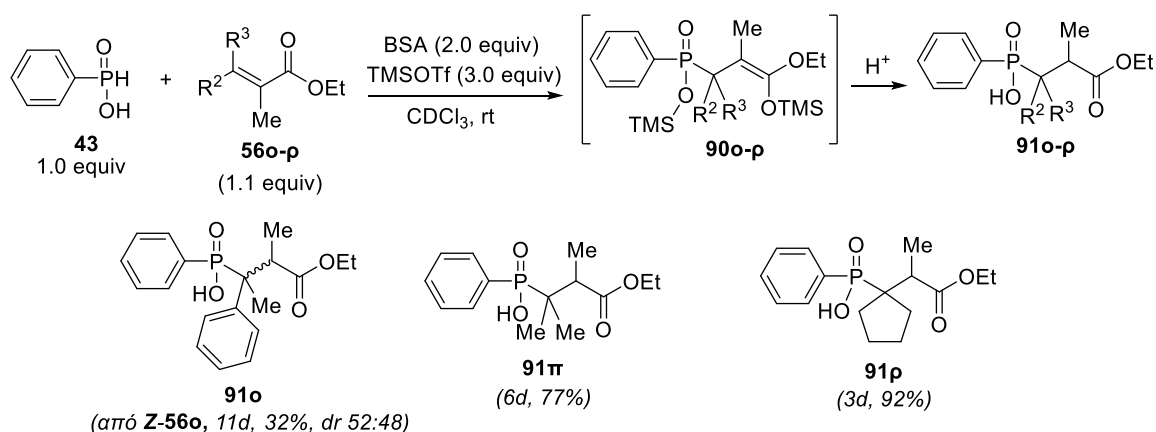
Τέλος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 37B, η παρουσία ηλεκτρονιοδοτικών υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο της  $\alpha$ -θέσης επιταχύνει την αντίδραση, όπως ακριβώς διαπιστώθηκε και για αντίστοιχους υποκαταστάτες στη  $\beta$ -θέση (Εικόνα 35Δ). Και στην περίπτωση αυτή, η ερμηνεία πιθανώς να βασίζεται στη μεγαλύτερη συγγένεια των ηλεκτρονικά πλούσιων ηλεκτρονιόφιλων με το TMSOTf, όπως περιγράφηκε και στο Σχήμα 124 για τα υποστρώματα κατηγορίας I.

### 6.8.3 Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας III (56o-p) και κινητική σύγκριση

Στο Σχήμα 127 φαίνεται η γενική αντίδραση για τη σύνθεση των ενώσεων **91o-p** με χρήση των ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων της κατηγορίας III (56o-p) και οι



δομές των τελικών προϊόντων. Πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση των ηλεκτρονιόφιλων της κατηγορίας III αποτελεί μέτρο ελέγχου της αποδοκότητας της προτεινόμενης μεθοδολογίας καθώς, στο βαθμό που γνωρίσουμε, *δεν έχουν αναφερθεί ξανά στη βιβλιογραφία ανάλογα πολύ-υποκατεστημένα παράγωγα*. Οι ενώσεις ελήφθησαν με καλές αποδόσεις έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό, με εξαίρεση την **91ο** η οποία παρελήφθη σε 32% απόδοση και χωρίς διαστερεοεκλεκτικότητα. Τα αποτελέσματα της κινητικής παρακολούθησης φαίνονται συγκριτικά στα διαγράμματα της Εικόνας 38.

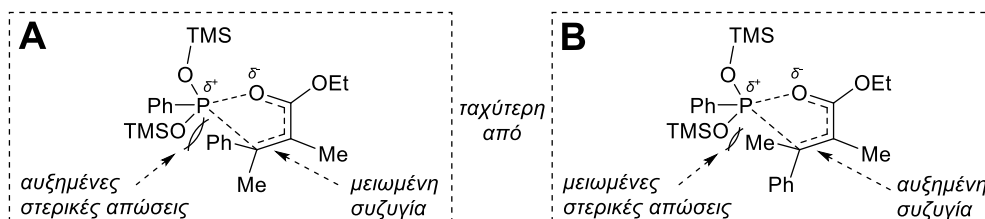


**Εικόνα 38: Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων P-Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστηριότητας (A) των 56α,π,ρ, (B) των 56δ και E- και Z-56ο.**

Από το διάγραμμα της Εικόνας 38Α προκύπτει ότι η προσθήκη ενός δεύτερου υποκαταστάτη στη β-θέση της ένωσης **56** επιβραδύνει σημαντικά την αντίδραση, όπως φαίνεται από τη σύγκριση του β-μεθυλο παραγώγου **56α** και του β,β-διμεθυλο παραγώγου **56π**. Προς ευχαρίστησή μας όμως, αυτό δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την πραγματοποίηση της αντίδρασης καθώς επιτεύχθηκε απόδοση 72% έπειτα από 6d. Εντυπωσιακή ήταν η δραστηριότητα του κυκλοπεντυλο παραγώγου **56ρ**, το οποίο αντέδρασε πολύ ταχύτερα από το **56π**.

Οι λόγοι αυτής της αυξημένης δραστικότητας δεν είναι πλήρως κατανοητοί, πιθανώς όμως να συνδέονται με ελάτπωση της αποσταθεροποίησης λόγω γωνιακής τάσης μεταβαίνοντας από **56p**→**92p**→**90p**.

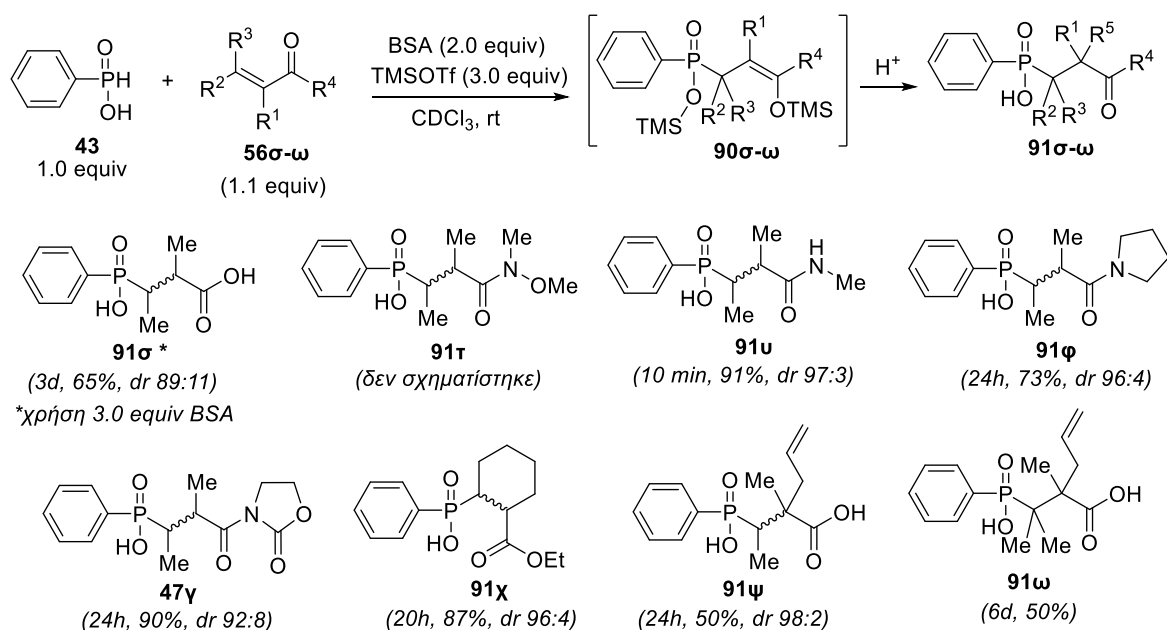
Λιγότερο δραστικό όλων των υποστρωμάτων της κατηγορίας III αποδείχθηκε το **56o**, όμως αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς, εκτός από το γεγονός ότι περιλαμβάνει δύο υποκαταστάτες σε β-θέση, ο ένας από αυτούς είναι -Ph που προκαλεί επιπλέον επιβράδυνση λόγω συζυγίας, όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 6.8.1 για το παράγωγο **56δ**. Για τους λόγους αυτούς, το **56o** είναι το δυσκολότερο υπόστρωμα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη και, επομένως, η απόδοση 32% θεωρείται ιδιαίτερα ικανοποιητική. Είναι χαρακτηριστικό ότι μεταξύ των δύο ισομερών *E* και *Z*, το **Z-56o** αποδείχθηκε δραστικότερο (Εικόνα 38B) παρόλο που στο ισομερές αυτό το ογκωδέστερο -Ph βρίσκεται *cis* ως προς το εστερικό οξυγόνο, επομένως αυτό θα προιδέαζε για αυξημένες στερεοχημικές απώσεις κατά τον σχημασμό του κυκλικού ενδιάμεσου τύπου **92**. Όμως, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι *Z*-δεσμοί σε συζυγιακά συστήματα μειώνουν τον βαθμό συζυγίας, σε αντίθεση με τους *E*-δεσμούς που προσφέρουν αυξημένη σταθεροποίηση (Σχήμα 128). Θεωρούμε ότι αυτός είναι ο καθοριστικός παράγοντας που το **E-56o** είναι λιγότερο δραστικό από το **Z-56o**.



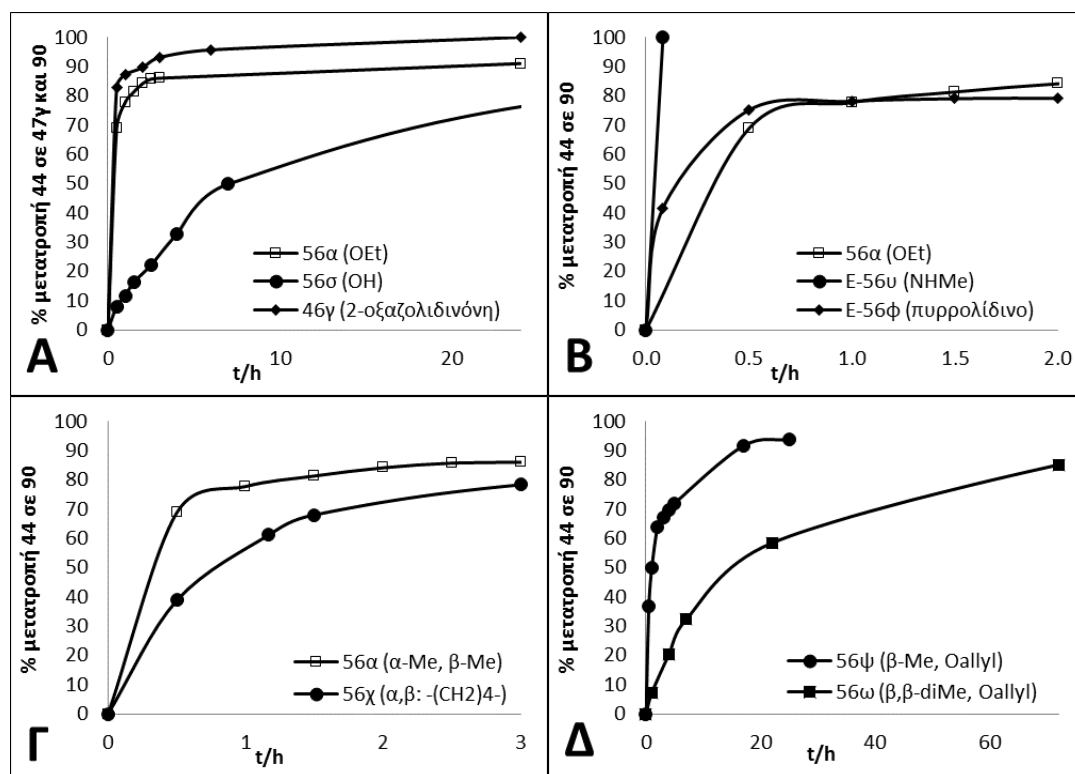
Σχήμα 128: Πιθανή ερμηνεία για την ταχύτερη αντίδραση του **Z-56o** έναντι του **E-56o**.

#### 6.8.4 Διερεύνηση υποστρωμάτων της κατηγορίας IV (**56σ-ω**) και κινητική σύγκριση

Στο Σχήμα 129 φαίνεται η γενική αντίδραση για τη σύνθεση των ενώσεων **91σ-ω** με χρήση των ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων της κατηγορίας IV (**56σ-ω**) και οι δομές των τελικών προϊόντων. Οι ενώσεις ελήφθησαν με καλές αποδόσεις (50-91%) έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό, με εξαίρεση την **91τ** η οποία δεν παρελήφθη. Τα αποτελέσματα της κινητικής παρακολούθησης φαίνονται συγκριτικά στα διαγράμματα της Εικόνας 39.



Σχήμα 129: Σύνθεση παραγώγων 91σ-ω.



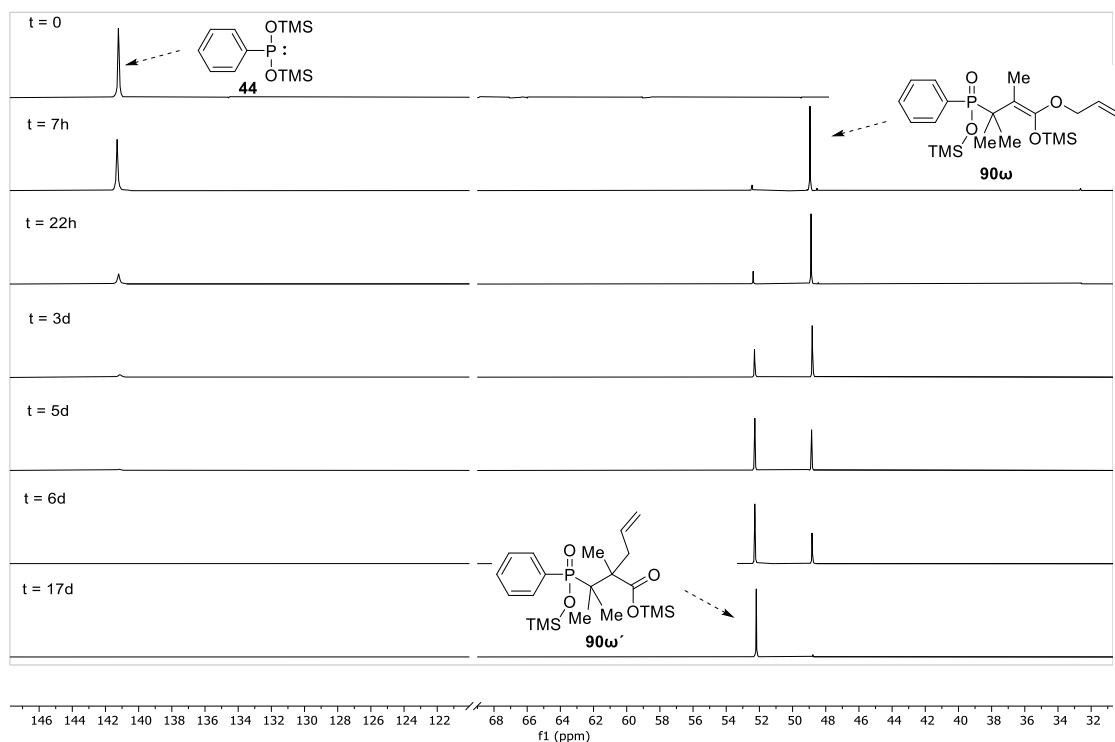
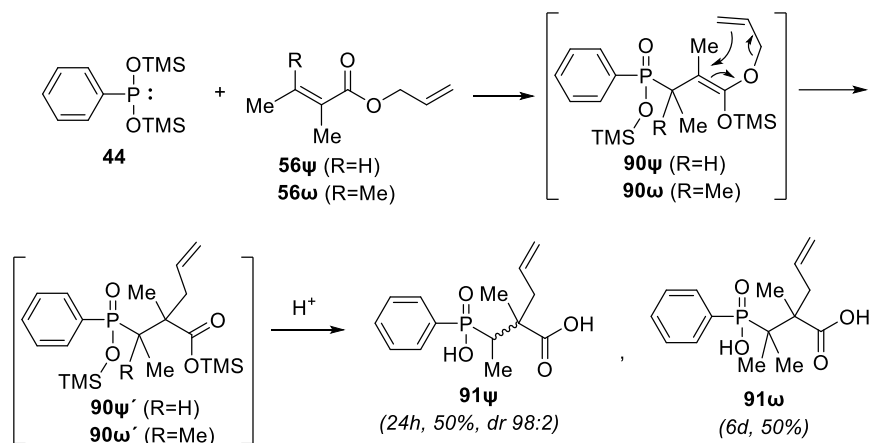
**Εικόνα 39:** Κινητική παρακολούθηση των αντιδράσεων *P*-Michael με τον φωσφονίτη 44. Σύγκριση της δραστηριότητας (A) των τικκλικών παραγώγων 45γ, 56α και 56σ, (B) των αμιδίων 56υ και 56φ. (Γ) των 56α με το κυκλικό παράγωγο 56χ, (Δ) των αλλυλεστέρων 56ψ και 56ω.

Σύμφωνα με το διάγραμμα της Εικόνας 39A, επιβεβαιώνεται η ταχύτερη αντίδραση με χρήση παραγώγου οξαζολιδιόνης σε σχέση με τους αντίστοιχούς εστέρες, όπως έχει ήδη αναφερθεί στην Παράγραφο 6.4. Θεωρούμε ότι αυτό οφείλεται

κυρίως στην υψηλότερη ηλεκτρονιοφιλία του παραγωγού οξαζολιδινόνης **45γ** σε σχέση με τον εστέρα **56α** παρά σε σημαντικές διαφορές στην ικανότητα σύμπλεξης με το TMSOTf. Αντίθετα, για τα αμίδια **56υ** και **56φ**, η υψηλότερη δραστηριότητα που παρατηρείται σχετίζεται με την αυξημένη τάση που έχουν τα αμίδια να συμπλέκονται με το TMSOTf, ως καλύτερες βάσεις Lewis, και όχι στην ηλεκτρονιοφιλία των αμιδίων που είναι σαφώς χαμηλότερη από αυτή των εστέρων (Εικόνα 39B) [346]. Για το 1γες αμίδιο **56υ**, η αύξηση της ταχύτητας είναι εντυπωσιακή αφού η αντίδραση ολοκληρώνεται σε μόλις 5 min! Για το 2γες αμίδιο **56φ**, στα πρώτα στάδια της αντίδρασης παρατηρείται σημαντική αύξηση της ταχύτητας (78% σε 1 h), όμως στη συνέχεια επιβραδύνεται δραματικά (82% σε 24 h). Ο λόγος για αυτήν τη συμπεριφορά δεν είναι πλήρως κατανοητός, μπορεί όμως να σχετίζεται με το μερικό θετικό φορτίο που αναπτύσσεται στο άτομο του N του **56φ**, το οποίο στην περίπτωση του **56υ** μπορεί να εξουδετερωθεί με απόσπαση του αμιδικού πρωτονίου. Τέλος, είναι αξιοσημείωτα τα πολύ υψηλά  $d_f$  που παραλαμβάνονται με χρήση των πγκλικών αμιδίων (>96:4).

Στην Εικόνα 39A παρατηρούμε ότι και το πγκλικό οξύ ανιδρά, όμως πολύ πιο αργά από τον αντίστοιχο εστέρα **56α**. Σημειώνεται ότι στην αντίδραση χρησιμοποιείται 1 επιπλέον eqivn BSA και επομένως το οξύ μετατρέπεται στον αντίστοιχο TMS-εστέρα. Επομένως, με βάση τη συζήτηση της Παραγράφου 6.8.1, η επιβράδυνση της αντίδρασης μπορεί να οφείλεται στην αύξηση του όγκου του εστέρα αλλά μπορεί επίσης να συνεισφέρει και η αύξηση του BSA που παράγει 1 επιπλέον eqivn αμιδίου **52** το οποίο, όπως αναφέρθηκε στην Παράγραφο 6.6, αναστέλλει την αντίδραση. Όσον αφορά το αμίδιο Weinreb **56τ**, ναι μεν η αντίδραση προχώρησε πολύ γρήγορα, όμως το κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν το **91υ** λόγω αποαλκοξυλίωσης, όπως έχει παρατηρηθεί και στη βιβλιογραφία [347].

Προχωρώντας στο διάγραμμα της Εικόνας 39Γ, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η γεφύρωση των  $\alpha$ - και  $\beta$ -θέσεων του υποστρώματος **56** (ηλεκτρονιόφιλο **56χ**) επιβραδύνει την αντίδραση. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα υποστρώματα **56ψ** (πγκλικός αλλυλεστέρας) και **56ω**. Η αλλυλική ομάδα δίνει τη δυνατότητα να ληφθούν νέα προφίλ πολύ-υποκατάστασης *τα οποία είναι άγνωστα στη βιβλιογραφία*, δηλαδή  $\alpha,\alpha',\beta$ -τρι-υποκατεστημένα και  $\alpha,\alpha',\beta,\beta'$ -τετρα-υποκατεστημένα προϊόντα τύπου **91**. Οι αντιδράσεις των **56ψ** και **56ω** αναλύονται στο Σχήμα 130.

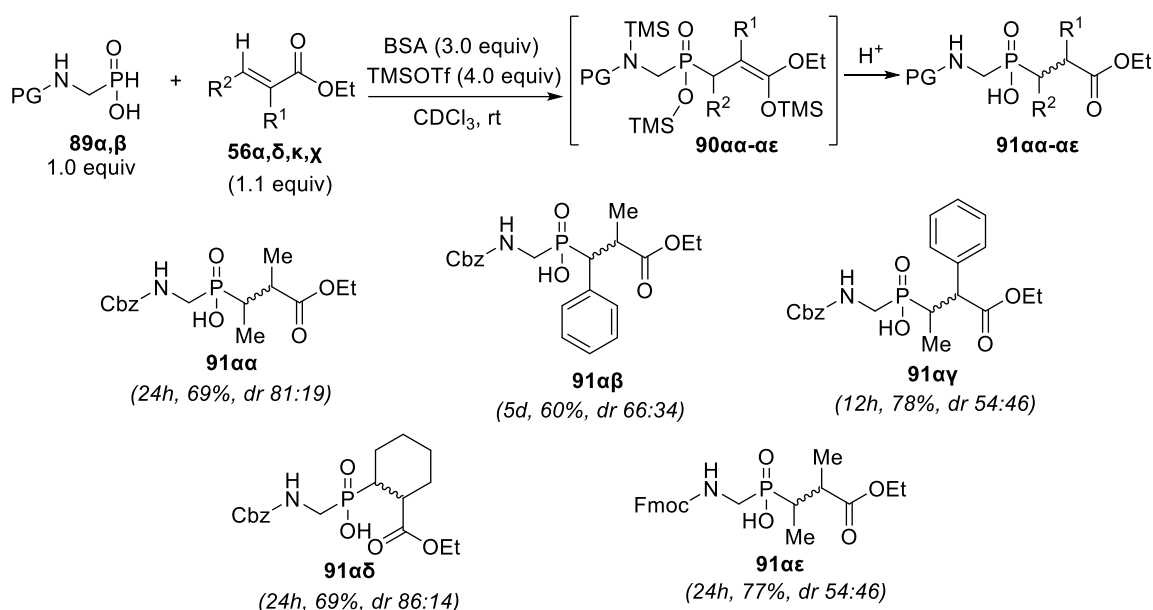


**Σχήμα 130:** Σύνθεση παραγώγων **91ψ** και **91ω** και παρακολούθηση της αντίδρασης με φασματοσκοπία  $^{31}\text{P-NMR}$ .

Συγκεκριμένα, κατά την αντίδραση των **56ψ** και **56ω** αρχικά σχηματίζεται ο ενδιάμεσος ενολικός αιθέρας τύπου **90** ο οποίος υφίσταται ακόλουθη μετάθεση Ireland-Claisen προς τα ενδιάμεσα τύπου **90'**, όπως έχει περιγραφεί σε παλαιότερη εργασία του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας [134]. Από την παρακολούθηση της αντίδρασης με φασματοσκοπία  $^{31}\text{P-NMR}$  (Σχήμα 94) είναι εμφανής ο αρχικός σχηματισμός του **90ω** και η ακόλουθη μετάθεσή αυτού στο **90ω'**.

### 6.8.5 Διερεύνηση σύνθεσης των αμινοφωσφινικών παραγώγων 91αα-91αε

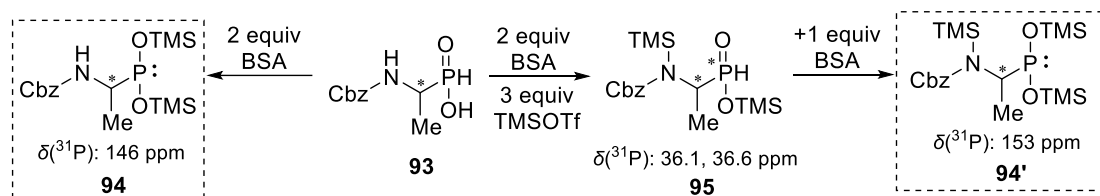
Στο Σχήμα 131 φαίνεται η γενική αντίδραση για τη σύνθεση των ενώσεων **91αα-αε** με χρήση των ηλεκτρονιόφιλων υποστρωμάτων **56α,δ,κ** και **χ** και των αμινοφωσφινικών παραγώγων τύπου **89**, και οι δομές των τελικών προϊόντων. Οι ενώσεις ελήφθησαν με καλές αποδόσεις (60-78%) έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό και γενικά χαμηλές πμές dr. Με εξαίρεση την **91αβ** η οποία απαιτεί το «δύσκολο» ηλεκτρονιόφιλο **56δ**. όπως έχει ήδη αναφερθεί στην Παράγραφο 6.8.1, όλες οι αντιδράσεις ολοκληρώθηκαν εντός 12-24 h. Πρέπει να σημειωθεί ότι πραγματοποιήθηκε «τυφλή» αντίδραση του **89α** με το **56α** απουσία TMSOTf, όπου δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος έπειτα από 7 h αντίδραση.



Σχήμα 131: Σύνθεση παραγώγων 91αα-αε.

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι για τις αντιδράσεις του Σχήματος 131 απαιτήθηκε 1 equiv επιπλέον BSA και TMSOTf. Αρχικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με χρήση του **93**, έδειξαν ότι 2 equiv BSA είναι αρκετά για πλήρη μετατροπή στον φωσφονίτη **94**, όμως παρουσία 3 equiv TMSOTf αυτό δεν κατέστη δυνατό (Σχήμα 132). Συγκεκριμένα, παραλαμβάνονται 2 κορυφές στο φάσμα <sup>31</sup>P-NMR (36.1 & 36.6 ppm) σε αναλογία 1:3.7 που αποδόθηκαν στο *N*-σιλυλιωμένο παράγωγο **95**. Οι δύο κορυφές αντιστοιχούν στα δύο διαστερεοϊσομερή της **95** που αλληλομετατρέπονται αργά οδηγώντας έπειτα από 18d αποκλειστικά στο ισομερές που συντονίζεται στα 36.1 ppm (αρχικά δευτερεύον). Η ισομερείωση αυτή πιθανώς να καταλύεται από το TMSOTf που υπάρχει στο μίγμα της αντίδρασης. Προσθήκη επιπλέον 1 equiv BSA στο **95**

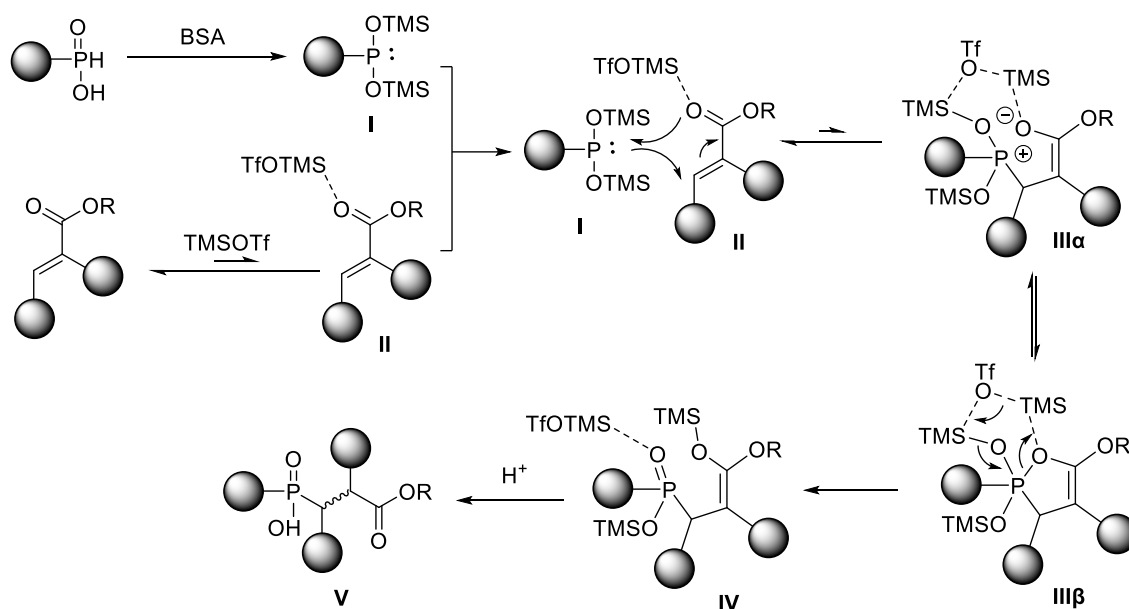
οδήγησε στον φωσφονίτη **94'** ο οποίος συντονίζεται προς χαμηλότερα πεδία κατά 7 ppm σε σχέση με το **94**. Η μόνη σχετική αναφορά στη βιβλιογραφία αφορά την *in situ* σιλυλίωση *N*-απροστάτευτων αμινοφωσφινικών οξέων με TMSCl/Et<sub>3</sub>N, όμως στο βαθμό που γνωρίζουμε δεν υπάρχει καμία αναφορά σχετική με *N*-σιλυλίωση καρβαμίδιων αμινοφωσφινικών οξέων.



Σχήμα 132: Επίδραση του TMSOTf στη μετατροπή του **93** στον φωσφονίτη **94** ή **94'**.

## 6.9 Μηχανιστική υπόθεση και τελικά συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη και με βάση τη διαπίστωση ότι το οξύ Lewis TMSOTf είναι συμβατό με τις συνθήκες της αντίδρασης *P*-Michael δις(TMS)φωσφινιτών σε  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα συστήματα, αναπτύχθηκε και μελετήθηκε με φασματοσκοπία <sup>31</sup>P-NMR μια μεθοδολογία που καθιστά εφικτή τη σύνθεση στερεοχημικά απαιτητικών φωσφινικών ενώσεων. Στηριζόμενοι στις μηχανιστικές λεπτομέρειες που έχουν ήδη αναφερθεί, προτείνουμε έναν πιθανό μηχανισμό για την αντίδραση (Σχήμα 133):



Σχήμα 133: Προτεινόμενος μηχανισμός.

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η προσβολή του φωσφονίτη **I** στο ενεργοποιημένο ηλεκτρονιόφιλο **II** πραγματοποιείται με τέτοιο τρόπο ώστε να

ευνοείται η κυκλοποίηση μέσω είτε του αμφοτερικού ιόντος **IIIa** είτε του οξαφωσφαλενίου **IIIβ** τα οποία βρίσκονται σε ισορροπία. Το βήμα αυτό (**I+II**) όπου σχηματίζεται ο δεσμός P-C αποτελεί και το αργό βήμα της αντίδρασης και είναι ανπιστρεπτό. Η μετατόπιση της αντίδρασης προς το προϊόν εξαρτάται από την ικανότητα του **III** να υφίσταται Arbuzon μετάθεση (σιλα-Arbuzon) προς το **IV**, μια διαδικασία που είναι μη ανπιστρεπτή. Πιστεύουμε ότι αυτό το στάδιο επιταχύνεται από το TMSOTf, το οποίο φαίνεται ότι εκτός της ενεργοποίησης του ηλεκτρονιόφιλου έχει και έναν δεύτερο ρόλο στην αντίδραση. Πράγματι, το 2003 ο Mioskowski και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι το TMSOTf αποτελεί εξαιρετικό καταλύτη για την αντίδραση Arbuzon αλκυλοφωσφιδών με αλκυλαλογονίδια [348]. Με βάση το μηχανιστικό σενάριο του Mioskowski, η προσβολή του τριφλικού ανιόντος στην TMS ομάδα του φωσφονίου **III**, είτε ενδομοριακά (όπως φαίνεται στο Σχήμα 133) είτε διαμοριακά μπορεί να προάγει τη σιλα-Arbuzon και να επιταχύνει έπι περαιτέρω την αντίδραση. Το TMSOTf δεν αποβάλλεται, αλλά παραμένει συμπλεγμένο με το οξυγόνο του δεσμού P=O, μειώνοντας τη συγκέντρωση του ενεργού καταλύτη και επιβραδύνοντας την αντίδραση, όπως διαπιστώθηκε και κατά τις κινητικές μελέτες της Παραγράφου 6.6.

Η παρούσα μεθοδολογία φαίνεται να λύνει επιτυχώς προβλήματα που συνδέονται με την αδυναμία της κλασικής αντίδρασης P-Michael να οδηγεί σε στερεοχημικά παρεμποδισμένες δομές λόγω της ανπιστρεπτότητας του βήματος σχηματισμού του δεσμού P-C. Η μέθοδος μπορεί να οδηγήσει επιτυχώς σε α,β-δι-υποκατεστημένες, α,β,β'- και α,α',β-τρι-υποκατεστημένες αλλά ακόμα και α,α',β,β'-τετρα-υποκατεστημένες δομές. Μελλοντικό στόχο αποτελεί η κατανόηση των παραγόντων που ελέγχουν τη στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Προς αυτήν την κατεύθυνση η συμβολή της κατανόησης μηχανιστικών λεπτομερειών μέσα από τις κινητικές μελέτες που περιγράφονται σε αυτήν τη διατριβή αναμένεται να είναι καθοριστική.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7**

### **ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ**

#### **7.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος**

##### **7.1.1 Αντιδραστήρια - Διαλύτες**

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά προϊόντα των εταιρειών Aldrich, Fluka, Merck, Acros, Alfa Aesar και Fluorochem. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν >99% και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Σε αντίθετη περίπτωση, η μέθοδος καθαρισμού αναφέρεται στην αντίστοιχη πειραματική πορεία όπου το αντιδραστήριο χρησιμοποιείται. Οι διαλύτες ήταν υψηλής καθαρότητας (99%) των εταιρειών LabScan και Merck. Στις περιπτώσεις που απαιτήθηκε η χρήση ξηρών διαλυτών, οι εμπορικοί διαλύτες υπέστησαν περαιτέρω επεξεργασία (THF: απόσταξη υπεράνω μεταλλικού νατρίου, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και τολουόλιο: ανάδευση με ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα MS 4Å). Οι χλωριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στις αντιδράσεις είχαν ως σταθεροποιητή αμυλένιο.

##### **7.1.2 Πειραματικές συνθήκες**

Όλες οι αντιδράσεις σχηματισμού P-C δεσμών και όσες απαιτούν χρήση οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων ή AIBN πραγματοποιήθηκαν σε αδρανείς συνθήκες (ατμόσφαιρα Ar). Όλες οι αντιδράσεις και κυρίως αυτές όπου περιελάμβαναν χρήση TBTH πραγματοποιήθηκαν σε απαγωγό. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη χρήση του AIBN που μπορεί να οδηγήσει σε εκρήξεις με θέρμανση.

##### **7.1.3 Χρωματογραφική ανάλυση και χρωματογραφικός καθαρισμός**

Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής σπιβάδος (thin layer chromatography, TLC). Οι χρωματογραφικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε πλάκες πάχους 0.25 mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254nm της εταιρείας Merck (silica gel 60F<sub>254</sub>). Για την εμφάνιση των χρωματογραφικών πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκαν οι εξής μέθοδοι, ανάλογα με την περίπτωση: α) υπεριώδης ακτινοβολία (254nm), β) έκθεση σε ατμούς ιωδίου, γ) ψεκασμός με εμφανιστικά αντιδραστήρια υπερμαγγανικού καλίου (KMnO<sub>4</sub>) ή μολυβδαινικού

δημητρίου [αντιδραστήριο Hanessian,  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6/(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ] ή όξινου θειικού αμμωνίου (char,  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$ ) ή φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA,  $12\text{MoO}_3\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$ ) ή νινυδρίνης.

Ορισμένες από τις ενώσεις που συντέθηκαν σε αυτή την εργασία είναι μίγματα διαστερεοϊσομερών. Οι πμές  $R_f$  που αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους αντιστοιχούν στο μέσο όρο των  $R_f$  των διαστερεοϊσομερών, όταν αυτά έχουν διακριτή χρωματογραφική συμπεριφορά. Οι ενώσεις που περιγράφονται στην παρούσα εργασία καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας Silica gel 60 (0.063-0.200mm) της εταιρείας Merck ως υλικό πλήρωσης. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους για κάθε ένωση ξεχωριστά.

#### 7.1.4 Χαρακτηρισμοί ενώσεων

**Σημείο τήξεως:** Τα σημεία τήξεως των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία μετρήθηκαν σε συσκευή Electrothermal. Πριν τη μέτρηση, τα δείγματα ξηράνθηκαν σε υψηλό κενό υπεράνω  $\text{P}_2\text{O}_5$  στους  $40^\circ\text{C}$  σε συσκευή Statotherm (ξηραντικό πιστόλι).

**Φασματομετρία μάζας:** Τα φάσματα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ που διαθέτει το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας με τη μέθοδο ESI (ιονισμός μέσω ηλεκτροψεκασμού). Για τα φάσματα θετικού ή αρνητικού ιονισμού απαιτήθηκε αντίστοιχη ρύθμιση του φορτίου της ακίδας και του κώνου. Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε φασματογράφο μαζών QTOF Maxis Impact (Bruker) που διαθέτει το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ ή σε 4800 MALDI-TOF φασματογράφο μαζών (Applied Biosystems, Foster City, USA) που διαθέτει το εργαστήριο SIMOPRO του Ινστιτούτου CEA, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette 91190, France.

**Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR):** Όλες οι ενώσεις που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  και  $^{19}\text{F}$  φασματοσκοπία NMR. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε όργανο 200 MHz Varian τύπου Mercury ή σε όργανο 400 MHz Avance Neo ενώ για την ένωση **4γγ** χρησιμοποιήθηκε το όργανο 500 MHz Bruker Avance DRX-500. Τα φάσματα  $^{13}\text{C}$ -NMR και  $^{31}\text{P}$ -NMR είναι πλήρως αποσυζευγμένα από  $^1\text{H}$ . Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν  $\text{CDCl}_3$ ,

D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD και d<sup>6</sup>-DMSO της εταιρείας Euroisotop. Οι χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ ) δίνονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης ( $J$ ) σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR παρουσιάζονται ως εξής: s (απλή), d (διπλή), t (τριπλή), q (τετραπλή), p (πενταπλή), m (πολλαπλή), br (ευρεία). Η κλίμακα  $\delta$  (ppm) των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR είναι βαθμονομημένη σύμφωνα με τη χημική μετατόπιση του πρωτονιωμένου συστατικού που βρίσκεται ως πρόσμιξη στους δευτεριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν. Οι τιμές αυτές ορίστηκαν βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων και είναι: α) CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης CHCl<sub>3</sub>), β) D<sub>2</sub>O (4.79 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης HDO), γ) d<sup>6</sup>-DMSO [2.50 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης d<sup>5</sup>-DMSO] και δ) CD<sub>3</sub>OD (3.31 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης CD<sub>2</sub>HOD). Όμοια, στα φάσματα <sup>13</sup>C-NMR η κλίμακα  $\delta$  (ppm) είναι βαθμονομημένη βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων σε: α) CDCl<sub>3</sub> (77.16 ppm), β) d<sub>6</sub>-DMSO (39.52 ppm) και γ) CD<sub>3</sub>OD (49.00 ppm) [349]. Η βαθμονόμηση της κλίμακας στα φάσματα <sup>31</sup>P-NMR έγινε βάσει εξωτερικού προτύπου που περιέχει διάλυμα H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85% όπου η χημική μετατόπιση του H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ορίζεται κατά σύμβαση να βρίσκεται στην αρχή της κλίμακας ( $\delta = 0$  ppm). Στα φάσματα NMR, οι τιμές που συνοδεύονται από (\*) αποδίδονται στο διαστερεοϊσομερές που βρίσκεται σε μικρότερη αναλογία. Στις περιπτώσεις μιγμάτων ισομερών που δεν υπάρχει αντίστοιχη επισήμανση, δεν κατέστη δυνατή η διάκριση των σημάτων NMR που αντιστοιχούν σε διαφορετικά ισομερή. Στις περιπτώσεις μιγμάτων ισομερών που βρίσκονται σε αναλογία ~1:1, χρησιμοποιούνται τα γράμματα I και II για κάθε ισομερές, όπου είναι εφικτή η αποτίμηση. Για την φασματοσκοπική ανάλυση των ενώσεων της Παραγράφου 7.3.3 χρησιμοποιήθηκαν φάσματα COSY, HSQC και HMBC (όπου χρειάστηκε).

Σημείωση: η αναφορά δίπλα στο όνομα της ένωσης υποδηλώνει ότι, για τη σύνθεση της ένωσης, ακολουθήθηκε η πειραματική διαδικασία που αναφέρεται στην αναφορά αυτή.

## 7.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων του Κεφαλαίου 5

### 7.2.1 Γενικές συνθετικές μέθοδοι

#### 7.2.1.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων τύπου δεϋδροαλανίνης [127].

Σε διάλυμα του κατάλληλου *H*-φωσφινικού οξέος (**2** ή τύπου **10**) (1.0 equiv) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL/mmol) προστίθεται DIPEA (4.5 equiv) και το τελικό μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία -78 °C και διαβιβάζεται Ar για 15 min. Έπειτα, προστίθεται στο μίγμα προσφάτως αποσταγμένο TMSCl (4.5 equiv) σε μια δόση και 2-(βρωμομεθυλο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (**2**, 1.1 equiv). Ακολουθεί θέρμανση σε θερμοκρασία δωματίου και το διαυγές διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 24 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το μίγμα ψύχεται στους 0 °C, προστίθεται στάγδην απ. EtOH (1 mL/mmol) και αναδεύεται για 30 min. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό και στο προκύπτον παχύρευστο υπόλειμμα προστίθεται Et<sub>2</sub>O (20 mL/mmol) και 5% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL/mmol). Η υδατική σπιβάδα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL/mmol), ψύχεται στους 0 °C, οξινίζεται με 2M HCl έως pH ~1 και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL/mmol). Οι οργανικές σπιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

#### 7.2.1.2 Γενικές μέθοδοι ριζικής προσθήκης τύπου Giese αλκυλαλογονιδίων σε φωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης.

**Μέθοδος A [Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>/TBTH]:** Διάλυμα του φωσφινικού αναλόγου δεϋδροαλανίνης (1.0 equiv) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL/mmol) ψύχεται σε θερμοκρασία 0 °C (για υποστρώματα με μικρή διαλυτότητα σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, προστίθενται μερικές σταγόνες MeOH). Στο προκύπτον διάλυμα προστίθεται το εκάστοτε αλκυλαλογονίδιο (4.0 equiv), TBTH (3.0 equiv) και ακολουθεί η προσθήκη 1 M διαλύματος Et<sub>3</sub>B σε εξάνιο (1.0 equiv). Η φιάλη καλύπτεται χαλαρά με βαμβάκι και το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 min. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και σε περίπτωση μη ολοκλήρωσης προστίθενται επιπλέον ποσότητες TBTH (1.0 equiv) και Et<sub>3</sub>B (0.75 equiv). Έπειτα από 30 min, η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη 2M HCl (10 mL/mmol) στους 0 °C και η ανάδευση συνεχίζεται για 10 min. Στη συνέχεια, προστίθεται AcOEt (20 mL/mmol) και 2M HCl (10 mL/mmol) και η

οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με 2M HCl (2 × 10 mL/mmol), κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

**Μέθοδος Β [AIBN/TTMSS]:** Σε σωλήνα υψηλής πίεσης προστίθεται φωσφινικό ανάλογο δεϋδροαλανίνης (1.0 eqiv) και διαλύεται σε ξηρό τολουόλιο (5 mL/mmol). Το διάλυμα ψύχεται στους 0 °C και προστίθενται με την ακόλουθη σειρά το εκάστοτε αλκυλαλογονίδιο (3.0 eqiv), TTMSS (2.0 eqiv) και AIBN (0.1 eqiv) σε ατμόσφαιρα Ar. Ο σωλήνας υψηλής πίεσης σφραγίζεται και θερμαίνεται στους 80 °C (θερμοκρασία ελαιόλουτρου) για 1 h. Ακολουθεί ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου και προσθήκη AcOEt (20 mL/mmol) και 2M HCl (15 mL/mmol). Η οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με 2M HCl (2 × 10 mL/mmol), κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

**Μέθοδος Γ [AIBN/NaBH<sub>3</sub>CN]:** Σε σωλήνα υψηλής πίεσης που περιέχει διάλυμα NaBH<sub>3</sub>CN (5.0 eqiv) σε μεθανόλη (5 mL/mmol), προστίθεται φωσφινικό ανάλογο δεϋδροαλανίνης (1.0 eqiv) και το τελικό μίγμα ψύχεται στους 0 °C. Ακολουθεί προσθήκη του εκάστοτε αλκυλαλογονιδίου (3.0 eqiv) και AIBN (0.1 eqiv) υπό ατμόσφαιρα Ar. Ο σωλήνας υψηλής πίεσης σφραγίζεται και θερμαίνεται στους 80 °C (θερμοκρασία ελαιόλουτρου) για 1 h. Ακολουθεί ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου και προσθήκη AcOEt (20 mL/mmol) και 2M HCl (10 mL/mmol). Η οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με 2M HCl (2 × 10 mL/mmol), κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

### 7.2.1.3 Γενική μέθοδος σαπωνοποίησης των προϊόντων ριζικής προσθήκης.

Τα μίγματα μετά την κατεργασία των αντιδράσεων προσθήκης τύπου Giese διαλύονται σε EtOH (2.5 mL/mmol) και προστίθεται υδατικό διάλυμα 4M NaOH (4.0 eqiv) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και ακολουθεί συμπύκνωση, διάλυση του υπολείμματος σε H<sub>2</sub>O (20 mL/mmol), και εκχυλίσεις με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL/mmol). Η υδατική φάση ψύχεται

στους 0 °C, οξινίζεται με 2M HCl έως pH ~1 και εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 10 mL/mmol). Οι οργανικές σπινθήδες ενώνονται, εκπλένονται με κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το υπόλειμμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

#### 7.2.1.4 Γενική μέθοδος μεθυλίωσης

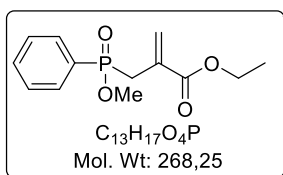
Σε διάλυμα φωσφινικού οξέος (1.0 equiv) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL/mmol) προστίθεται DMAP (0.1 equiv), μεθανόλη (1.2 equiv) και EDC·HCl (1.5 equiv) στους 0 °C (στην περίπτωση διοξέων οι ποσότητες των ανιδραστηρίων διπλασιάζονται). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και στη συνέχεια συμπυκνώνεται και αραιώνεται με AcOEt (20 mL/mmol) και 1M HCl (15 mL/mmol). Η οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με 1M HCl (2 x 10 mL/mmol), 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 x 5 mL/mmol), κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το υπόλειμμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

#### 7.2.1.5 Γενική μέθοδος αναγωγικής απομάκρυνσης της Pac προστατευτικής ομάδας [350]

Διάλυμα του εκάστοτε Pac-καρβοξυλικού εστέρα (1.0 equiv) σε μίγμα 4:1 MeOH/DMF (17 mL/mmol) ψύχεται στους 0 °C και ακολουθεί προσθήκη AcOH (36 equiv) και ριτισμάτων Mg (17 equiv). Το αιώρημα που προκύπτει αναδεύεται για 2-3 h σε θερμοκρασία δωματίου (το τέλος της αντίδρασης καθορίζεται με TLC). Έπειτα, τα μίγμα διηθείται, τα διηθήματα συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού και στο υπόλειμμα που προκύπτει προστίθεται CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL/mmol) και 1M HCl (20 mL/mmol). Η οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται από το υπόλειμμα που προκύπτει όπως περιγράφεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

## 7.2.2 Σύνθεση και χαρακτηρισμοί παραγώγων του φαινυλοφωσφινικού οξέος

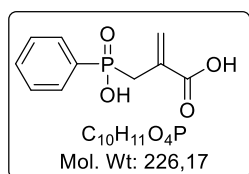
### 2-[[Μεθοξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]ακρυλικός αιθυλεστέρας (3β)



Η ένωση **3β** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο μεθυλίωσης σε κλίμακα (250 mg, 0.98 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** [136]. Παραλαμβάνονται 215 mg (82%) φωσφινικού εστέρα **3β** ως κολλώδες στερεό.

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.09 (d,  $J = 18.6$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3H), 4.00 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.72 (dd,  $J = 0.9, 5.2$  Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 0.8, 5.2$  Hz, 1H), 7.37 – 7.59 (m, 3H), 7.64 – 7.79 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.8, 32.1 (d,  $J_{PC} = 97.1$  Hz), 51.3 (d,  $J_{PC} = 6.6$  Hz), 60.9, 128.2, 128.4, 128.9, 129.0, 129.0 (d,  $J_{PC} = 127.1$  Hz), 130.7, 130.9, 131.8, 132.0, 132.3, 132.4, 165.6 (d,  $J_{PC} = 4.1$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (81 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  42.3; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{13}H_{18}O_4P^+$ , 269.0937; βρέθηκε, 269.0930.

### 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]ακρυλικό οξύ (3γ)

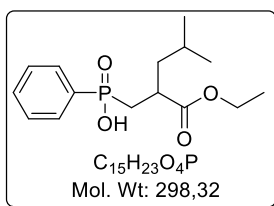


Η ένωση **3γ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης προϊόντων ριζικής προσθήκης, σε κλίμακα (250 mg, 0.98 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α**. Το τελικό προϊόν είναι εξαιρετικά υδατοδιαλυτό και για την ανάκτησή του στην οργανική φάση απαιτήθηκε κορεσμός της όξινης υδατικής φάσης κατά την κατεργασία της αντίδρασης με NaCl. Παραλαμβάνονται 221 mg (99%) του φωσφινικού διοξέος **3γ** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 159 – 163 °C

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  2.93 (d,  $J = 18.1$  Hz, 2H), 5.52 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.36 – 7.76 (m, 5H);  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  33.1 (d,  $J_{PC} = 93.5$  Hz), 127.1, 127.2, 128.1, 131.2, 131.4, 131.7, 131.7, 133.0, 133.2, 133.6 (d,  $J_{PC} = 128.0$  Hz), 167.4 (d,  $J_{PC} = 4.1$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (81 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  33.4; **HRMS (m/z):**  $[M - H]^-$  υπολογίζεται για  $C_{10}H_{10}O_4P^-$ , 225.0322; βρέθηκε, 225.0327.

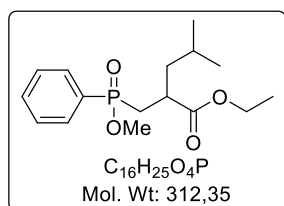
## [2-(Αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (4αα)



Η ένωση **4αα** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (120 mg, 0.47 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης  $CHCl_3/MeOH/AcOH$  7:0.03:0.03 → 7:0.2:0.2. Παραλαμβάνονται 120 mg (86%) του φωσφινικού παραγώγου **4αα** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 0.76 & 0.80 (2 × d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.17 – 1.61 (m, 3H), 1.86 (dd,  $J = 4.4, 15.8$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 9.1, 13.2, 15.2$  Hz, 1H), 2.56 – 2.79 (m, 1H), 3.72 – 3.99 (m, 2H), 7.28 – 7.52 (m, 3H), 7.59 – 7.77 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz,  $d^6$ -DMSO) δ 14.1, 21.9, 22.8, 25.8, 33.0 (d,  $J_{PC} = 99.6$  Hz), 37.6 (d,  $J_{PC} = 2.4$  Hz), 43.3 (d,  $J_{PC} = 11.7$  Hz), 128.2, 128.4, 131.2, 131.4, 131.9 (d,  $J_{PC} = 131.0$  Hz), 132.1, 132.1, 175.0 (d,  $J_{PC} = 6.1$  Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz,  $d^6$ -DMSO) δ 44.2; **HRMS (m/z):**  $[M - H]^-$  υπολογίζεται για  $C_{15}H_{22}O_4P^-$ , 297.1261; βρέθηκε, 297.1259.

## 2-[[Μεθοξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-4-μεθυλοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (4αβ)



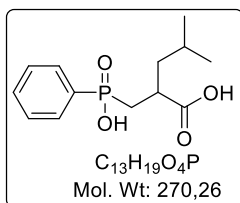
Η ένωση **4αβ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (100 mg, 0.37 mmol) του φωσφινικού μεθυλεστέρα **3β** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης  $PE(40-60\text{ }^\circ C)/Et_2O$  3/1 → 1/2. Παραλαμβάνονται 99 mg (86%) του φωσφινικού παραγώγου **4αβ** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 0.78 & 0.80 & 0.83 & 0.85 (4 × d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.11 & 1.22 (2 × t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.20 – 1.66 (m, 3H), 1.76 – 2.10 (m, 1H), 2.21 – 2.50 (m, 1H), 2.59 – 2.97 (m, 1H), 3.55 & 3.60 (2 × s, 3H), 3.72 – 3.95 (m, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.39 – 7.59 (m, 3H), 7.65 – 7.82 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 14.1, 14.3, 21.9, 22.8, 25.9, 32.0 (d,  $J_{PC} = 100.7$  Hz), 32.4 (d,  $J_{PC} = 100.8$  Hz), 37.4 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 37.6, 43.5 (d,  $J_{PC} = 12.0$  Hz), 51.3, 51.4, 60.6,



60.7, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 131.8, 132.0, 132.2, 132.6, 174.9 (d,  $J_{PC} = 5.3$  Hz), 175.2 (d,  $J_{PC} = 5.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.2, 45.4; HRMS (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{P}^+$ , 313.1563; βρέθηκε, 313.1570.

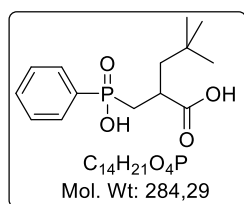
## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-4-μεθυλοπεντανοϊκό οξύ (4αγ)



Η ένωση **4αγ** παρασκευάστηκε ως κολλώδες στερεό α) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (72 mg, 0.28 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση  $^i\text{PrI}$  ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης όπου παρελήφθησαν 63 mg προϊόντος (83%, 2 στάδια), και β) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (100 mg, 0.44 mmol) του φωσφινικού διοξέος **3γ** με χρήση  $^i\text{PrI}$  ως πηγή αλκυλο ριζών όπου παρελήφθησαν 101 mg προϊόντος (85%). Στην τελευταία περίπτωση, το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης διαλύεται σε 5%  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) και η υδατική φάση εκπλένεται με  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 10 mL), οξινίζεται με 1M  $\text{HCl}$  έως pH ~1 και εκχυλίζεται με  $\text{AcOEt}$  (3 x 10 mL). Και στις δύο συνθετικές πορείες δεν απαιτήθηκε επιπλέον βήμα καθαρισμού.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.75 & 0.81 (2 x d,  $J = 5.3$  Hz, 6H), 1.14 – 1.36 (m, 1H), 1.39 – 1.66 (m, 2H), 1.76 – 2.05 (m, 1H), 2.19 – 2.50 (m, 1H), 2.57 – 2.84 (m, 1H), 7.28 – 7.55 (m, 3H), 7.61 – 7.85 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.1, 22.6, 25.8, 33.1 (d,  $J_{PC} = 97.5$  Hz), 37.8, 43.0 (d,  $J_{PC} = 12.1$  Hz), 128.5, 128.7, 131.1, 131.3, 131.4 (d,  $J_{PC} = 132.5$  Hz), 132.4, 180.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.2; HRMS (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{P}^+$ , 271.1094; βρέθηκε, 271.1095.

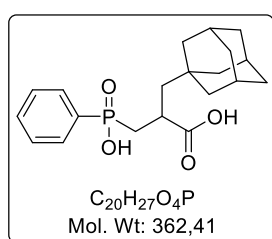
## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-4,4-διμεθυλοπεντανοϊκό οξύ (4βγ)



Η ένωση **4βγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (143 mg, 0.56 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση  $^t\text{BuBr}$  ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 129 mg (81%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4βγ** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.79 (s, 9H), 1.21 (dd, *J* = 3.5, 14.0 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 8.2, 14.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.98 (m, 1H), 2.39 (dt, *J* = 10.5, 15.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.80 (m, 1H), 7.29 – 7.57 (m, 3H), 7.63 – 7.83 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.4, 31.2, 35.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.1 Hz), 36.2, 36.3, 48.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 13.1 Hz), 128.5, 128.8, 131.2, 131.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 133.1 Hz), 131.4, 132.5, 132.5, 132.4, 180.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.2 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 43.0; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 285.1250; βρέθηκε, 285.1251.

### 3-(Αδαμανταν-1-υλο)-2-{[υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο}προπανοϊκό οξύ (4γγ)



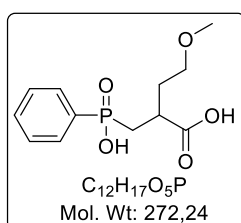
Η ένωση **4γγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (150 mg, 0.59 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση 1-AdBr ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Το

ακάθαρτο προϊόν μετά την κατεργασία ανακρυσταλλώνεται x2 από AcOEt. Παραλαμβάνονται 124 mg (59%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4γγ** ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 196 – 201 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1.22 – 1.34 (m, 7H), 1.42 (dd, *J* = 8.7, 14.0 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.72 – 1.84 (m, 4H), 2.06 (dt, *J* = 6.4, 15.2 Hz, 1H), 2.43 – 2.53 (επικαλύπτεται από το σήμα του d<sup>6</sup>-DMSO, m, 1H), 7.42 – 7.58 (m, 3H), 7.64 – 7.75 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 28.0, 32.5, 33.9, 34.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 96.2 Hz), 36.6, 41.7, 46.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 7.5 Hz), 128.3, 128.6, 131.1, 131.3, 131.7, 134.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 125.6 Hz), 177.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 35.4; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 363.1720; βρέθηκε, 363.1724.

### 2-{[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο}-4-μεθοξυβουτανοϊκό οξύ (4δγ)

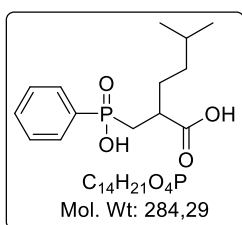


Η ένωση **4δγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (150 mg, 0.59 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση MeOCH<sub>2</sub>Br ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής

μεθόδου σαπωνοποίησης. Το τελικό προϊόν είναι εξαιρετικά υδατοδιαλυτό και για την ανάκτησή του στην οργανική φάση απαιτήθηκε κορεσμός της όξινης υδατικής φάσης κατά την κατεργασία της αντίδρασης με NaCl. Παραλαμβάνονται 136 mg (85%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4δγ** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61 – 2.11 (m, 3H), 2.40 (dt, *J* = 9.4, 14.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.96 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.55 (m, 3H), 7.65 – 7.81 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.1 Hz), 33.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.2 Hz), 36.8, 58.5, 69.9, 128.4, 128.7, 131.1, 131.3, 131.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 133.1 Hz), 132.4, 178.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.8 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.8; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>P<sup>+</sup>, 273.0886; βρέθηκε, 273.0895.

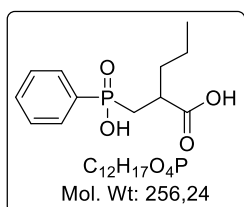
## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-5-μεθυλοεξανοϊκό οξύ (4εγ)



Η ένωση **4εγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (150 mg, 0.59 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση <sup>t</sup>BuBr ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Το ακάθαρτο προϊόν υποβάλλεται στη γενική μέθοδο μεθυλίωσης και το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 3/1 → 1/2. Έπειτα από σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης, παραλαμβάνονται 88 mg (53%, 4 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4εγ** ως υποκίτρινο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.77 & 0.80 (2 × s, 6H), 1.09 (dd, *J* = 7.4, 15.0 Hz, 2H), 1.22 – 1.72 (m, 3H), 1.94 (dt, *J* = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.23 – 2.50 (m, 1H), 2.52 – 2.75 (m, 1H), 7.28 – 7.56 (m, 3H), 7.64 – 7.83 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 22.5, 22.5, 27.9, 31.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.3 Hz), 32.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.7 Hz), 35.7, 39.7, 39.8, 128.5, 128.7, 131.1, 131.3, 131.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 132.9 Hz), 132.4, 179.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.9 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 35.4; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 285.1250; βρέθηκε, 285.1241.

## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο}πεντανοϊκό οξύ (4ζγ)

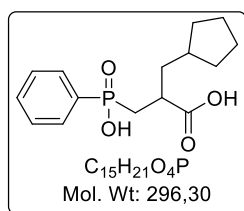


Η ένωση **4ζγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (120

mg, 0.47 mmol) του φωσφινικού οξέος **3a** με χρήση EtI ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 82 mg (68%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4ζγ** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 – 1.74 (m, 4H), 1.93 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.53 (m, 1H), 2.57 – 2.80 (m, 1H), 7.30 – 7.58 (m, 3H), 7.64 – 7.83 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.8, 19.9, 32.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.4 Hz), 35.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.6 Hz), 39.2, 128.4, 128.7, 131.1, 131.3, 131.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 132.3 Hz), 132.4, 180.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.6; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 257.0937; βρέθηκε, 257.0945.

### 3-Κυκλοπεντυλο-2-[[υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]προπανοϊκό οξύ (4ηγ)

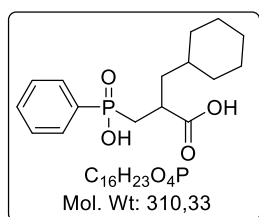


Η ένωση **4ηγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (150 mg, 0.59 mmol) του φωσφινικού οξέος **3a** με χρήση κυκλοπεντυλοϊωδιδίου ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 156 mg (89%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4ηγ** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 147 – 150 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.75 – 1.10 (m, 2H), 1.29 – 2.11 (m, 10H), 2.23 – 2.53 (m, 1H), 2.55 – 2.81 (m, 1H), 7.30 – 7.60 (m, 3H), 7.63 – 7.87 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.0, 25.1, 32.3, 32.6, 32.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.4 Hz), 37.6, 38.9, 40.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.7 Hz), 128.4, 128.6, 131.1, 131.3, 131.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 132.3 Hz), 132.3, 180.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.8 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.2; **HRMS (m/z)**: [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 319.1070; βρέθηκε, 319.1065.

### 3-Κυκλοεξυλο-2-[[υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]προπανοϊκό οξύ (4θγ)



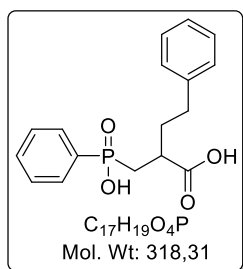
Η ένωση **4θγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (156 mg, 0.61 mmol) του φωσφινικού οξέος **3a** με χρήση κυκλοεξυλοϊωδιδίου ως πηγή αλκυλο ριζών και ακόλουθη

εφαρμογή της γενικής μεθόδου σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 167 mg (88%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **40γ** ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 157 – 159 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.57 – 0.87 (m, 2H), 0.92 – 1.24 (m, 4H), 1.25 – 1.68 (m, 7H), 1.79 (dt, *J* = 5.3, 14.8 Hz, 1H), 2.11 (dt, *J* = 7.7, 15.0 Hz, 1H), 2.34 – 2.52 (επικαλύπτεται από το σήμα του d<sup>6</sup>-DMSO, m, 1H), 7.42 – 7.61 (m, 3H), 7.62 – 7.79 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 25.8, 25.8, 26.2, 32.2, 32.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.8 Hz), 33.0, 34.9, 36.7, 40.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.5 Hz), 128.4, 128.6, 131.0, 131.2, 131.8, 131.8, 134.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 125.4 Hz), 176.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 36.1; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 311.1407; βρέθηκε, 311.1421.

#### 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-4-φαινυλοβουτανοϊκό οξύ (**4ιγ**)

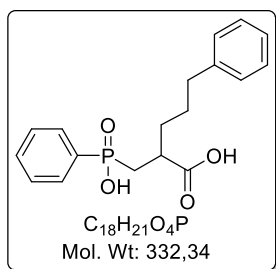


Η ένωση **4ιγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Β) σε κλίμακα (100 mg, 0.39 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση βενζυλοϊωδιδίου ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0.03 → 7:0.3:0.3 και ακολούθως υποβάλλεται σε σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 102 mg (82%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4ιγ** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 166 – 169 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.89 (app q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, *J* = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 7.6, 15.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.74 (m, 3H), 7.00 – 7.28 (m, 5H), 7.43 – 7.65 (m, 3H), 7.67 – 7.84 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 33.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 99.5 Hz), 33.9, 36.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 40.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.3 Hz), 126.9, 129.3, 129.4, 129.5, 129.8, 132.1, 132.2, 132.4, 133.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 129.3 Hz), 133.4, 133.4, 142.4, 177.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.5 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 40.3; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>P<sup>-</sup>, 317.0948; βρέθηκε, 317.0956.

## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]-5-φαινυλοπεντανοϊκό οξύ (4κγ)

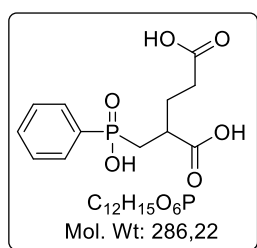


Η ένωση **4κγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Β) σε κλίμακα (100 mg, 0.39 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση 2-φαινυλοαιθυλοϊωδιδίου ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0.03 → 7:0.3:0.3 και ακολούθως υποβάλλεται σε σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 105 mg (81%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4κγ** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 136 – 138 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.44 – 1.69 (m, 4H), 1.96 (dt, *J* = 5.2, 15.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 8.1, 15.1 Hz, 1H), 2.43 – 2.75 (m, 3H), 7.03 – 7.28 (m, 5H), 7.44 – 7.65 (m, 3H), 7.71 – 7.86 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 32.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.4 Hz), 33.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.7 Hz), 35.5, 39.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.2 Hz), 125.9, 128.4, 128.5, 128.7, 131.1, 131.3, 131.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 133.0 Hz), 132.4, 132.4, 141.9, 179.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.9 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 40.5; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>P<sup>-</sup>, 331.1105; βρέθηκε, 331.1097.

## 2-[[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο}πεντανοδιοϊκό οξύ (4λγ)

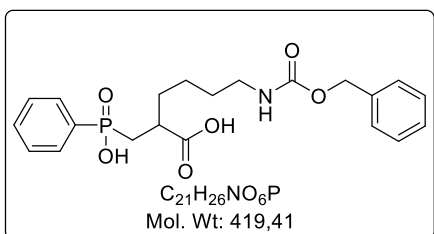


Η ένωση **4λγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Β) σε κλίμακα (103 mg, 0.40 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση ιωδοοξικού οξέος ως πηγή αλκυλο ριζών. Το ιωδοοξικό οξύ καθαρίστηκε με εξάχνωση πριν τη χρήση. Το ακάθαρτο προϊόν υποβάλλεται στη γενική μέθοδο μεθυλίωσης και το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 3/1 → 0/1. Έπειτα από σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης, παραλαμβάνονται 90 mg (78%, 3 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4λγ** ως λευκό στερεό. Το τελικό προϊόν είναι εξαιρετικά υδατοδιαλυτό και για την ανάκτησή του στην οργανική φάση απαιτήθηκε κορεσμός της όξινης υδατικής φάσης κατά την κατεργασία της αντίδρασης με NaCl.

**Σημείο τήξεως:** 141 – 143 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, D<sub>2</sub>O + 5% TFA) δ 1.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (dt, *J* = 4.0, 15.5 Hz, 1H), 2.07 – 2.35 (m, 3H), 2.35 – 2.56 (m, 1H), 7.24 – 7.71 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 28.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 13.3 Hz), 30.8, 31.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.9 Hz), 38.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.0 Hz), 128.7, 129.0, 130.9, 131.1, 131.3, 133.0, 133.1, 177.0, 177.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.3 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 42.6; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 309.0498; βρέθηκε, 309.0499.

### 6-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]-2-[[υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο]εξανοϊκό οξύ (4μγ)

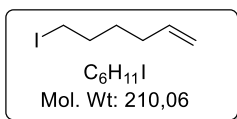


Η ένωση **4μγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Β) σε κλίμακα (88 mg, 0.35 mmol) του φωσφινικού οξέος **3α** με χρήση του ιωδιδίου CbzNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>I ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0:03 → 7:0.3:0.3 και ακολούθως υποβάλλεται σε σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 134 mg (92%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4μγ** ως κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1.01 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.59 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 6.0, 14.6 Hz, 1H), 2.13 (dt, *J* = 7.3, 14.6 Hz, 1H), 2.31 – 2.53 (επικαλύπτεται από το σήμα του d<sup>6</sup>-DMSO, m, 1H), 2.91 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.17 – 7.39 (m, 5H), 7.41 – 7.59 (m, 3H), 7.62 – 7.79 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 25.4, 29.2, 32.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.0 Hz), 32.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.1 Hz), 40.1, 40.6, 65.1, 127.7, 128.2, 128.4, 128.5, 130.8, 131.0, 131.6, 131.6, 134.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 125.3 Hz), 137.3, 156.1, 175.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.8 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 36.0; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NNaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 442.1390; βρέθηκε, 442.1391.

### 7.2.3 Σύνθεση και χαρακτηρισμός των ιωδιδίων 6 και 9

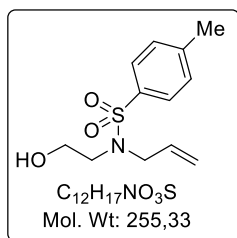
#### 6-Ιωδοεξ-1-ένιο (6) [351]



Σε ένα διάλυμα PPh<sub>3</sub> (1.84 g, 7.0 mmol) και ιμιδαζολίου (477 mg, 7.0 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), προστίθεται I<sub>2</sub> (1.78 g, 7.0 mmol) για διάστημα 5 min στους 0 °C. Ακολουθεί προσθήκη της αλκοόλης **5** (500 mg, 5.0 mmol), ανάδευση του μίγματος επί 1 h, προσθήκη Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.0 g, 6.5 mmol) σε H<sub>2</sub>O (5 mL) και ανάδευση για 10 min. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL) και οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε ελάχιστη ποσότητα CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, προστίθεται PE (40-60 °C) και ακολουθεί διήθηση από silica gel, έκπλυση με PE και συμπύκνωση των διηθημάτων. Παραλαμβάνονται 956 mg (91%, 2 στάδια) του ιωδιδίου **6** ως υποκίτρινο υγρό.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 – 1.61 (m, 2H), 1.75 – 1.93 (m, 2H), 2.00 – 2.15 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.91 – 5.08 (m, 2H), 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H) [351]; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.0, 29.8, 32.8, 33.0, 115.1, 138.3 [351].

#### *N*-αλλυλο-*N*-(2-υδροξυαιθυλο)-4-μεθυλοβενζοσουλφοναμίδιο (**8**) [352]



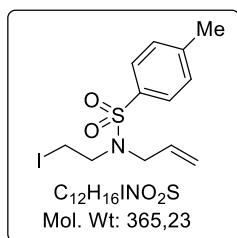
Σε διάλυμα *p*-TsCl (2.0 g, 11 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mL) προστίθεται αιθανολαμίνη (611 mg, 10 mmol) στους 0 °C και ακολουθεί αργή προσθήκη Et<sub>3</sub>N (1.54 mL, 11 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε rt για 24 h και στη συνέχεια αραιώνεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) και αποχύνεται σε H<sub>2</sub>O. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) και οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το στερεό που προκύπτει (2.08 g) διαλύεται σε ακετόνη (50 mL), προστίθεται K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.67 g, 19.4 mmol) και αλλυλοβρωμίδιο (2.34 g, 19.4 mmol) και το μίγμα βράζεται με αναρροή για 12 h. Ακολουθεί συμπύκνωση του μίγματος, προσθήκη H<sub>2</sub>O (30 mL) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) και εκπλύσεις της υδατικής φάσης με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Παραλαμβάνονται 2.40 g (94%, 2 στάδια) της αλκοόλης **8** ως παχύρευστο υποκίτρινο υγρό.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.10 – 5.17 (m, 1H), 5.19 – 5.25 (m, 1H), 5.68



(ddt,  $J = 17.3, 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H) [353];  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 49.5, 52.0, 60.8, 119.3, 127.2, 129.8, 132.9, 136.1, 143.6 [353].

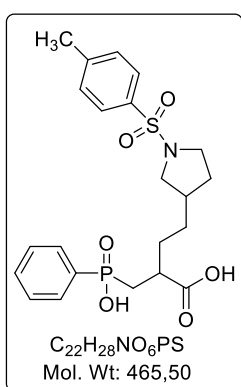
### ***N*-αλλυλο-*N*-(2-ιωδοαιθυλο)-4-μεθυλοβενζοσουλφοναμίδιο (9) [352]**



Σε ένα διάλυμα  $\text{PPh}_3$  (6.1 g, 23.5 mmol) και ιμιδαζολίου (1.81 g, 26.6 mmol) σε μίγμα 3:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (60 mL), προστίθεται **2** (5.96 g, 23.5 mmol) για διάστημα 30 min στους 0 °C. Ακολουθεί προσθήκη της αλκοόλης **8** (2.0 g, 7.8 mmol), ανάδευση του μίγματος επί 2 h, προσθήκη κορ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  και ανάδευση για 10 min. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL) και οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται υπεράνω  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία σήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/ $\text{AcOEt}$  1:1 → 0:1. Παραλαμβάνονται 2.4 g (83%) του ιωδιδίου **9** ως παχύρευστο ελαιώδες υγρό.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.43 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.11 – 5.16 (m, 1H), 5.17 – 5.24 (m, 1H), 5.68 (ddt,  $J = 17.2, 9.9, 6.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H) [352];  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.2, 21.6, 50.2, 51.7, 119.7, 127.1, 129.9, 136.3, 143.7 [352].

### **2-{[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]μεθυλο}-4-(1-τοζυλοπυρρολιδιν-3-υλο)βουτανοϊκό οξύ (4ξγ)**



Η ένωση **4ξγ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Γ) σε κλίμακα (88 mg, 0.35 mmol) του φωσφινικού μεθυλεστέρα **3β** με χρήση του ιωδιδίου **9** ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία σήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/ $\text{AcOEt}$  3:1 → 1:2 και ακολούθως υποβάλλεται σε σαπωνοποίηση σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης. Παραλαμβάνονται 147 mg (85%, 2 στάδια) του φωσφινικού παραγώγου **4ξγ** ως κολλώδες στερεό.

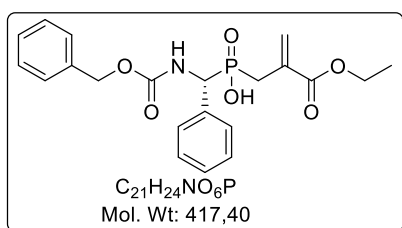
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.98 – 1.35 (m, 3H), 1.38 – 1.59 (m, 2H), 1.69 – 2.05 (m, 3H), 2.19 – 2.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.46 – 2.76 (m, 2H), 3.01 – 3.40

(m, 3H), 7.29 – 7.88 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  21.5, 31.0, 32.0, 32.1, 33.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 99.5$  Hz), 33.0 (d,  $J_{\text{PC}} = 100$  Hz), 32.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.2$  Hz), 39.6, 39.7, 40.5, 54.2, 54.3, 128.6, 129.6, 129.9, 130.9, 132.2, 132.4, 132.4, 133.5, 133.6, 134.8, 134.9, 134.9, 134.9, 145.2, 145.2, 177.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  40.4, 40.5; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NNaO}_6\text{P}^+$ , 488.1267; βρέθηκε, 488.1270.

## 7.2.4 Σύνθεση και χαρακτηρισμοί παραγώγων αμινοφωσφινικών παραγώγων

### 7.2.4.1 Αμινοφωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης

#### {(R)-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]φαινυλομεθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο) αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11α)



Η ένωση **11α** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (150 mg, 0.49 mmol) του φωσφινικού οξέος **10α**. Παραλαμβάνονται 195 mg (95%) του φωσφινικού οξέος **11α** ως λευκό

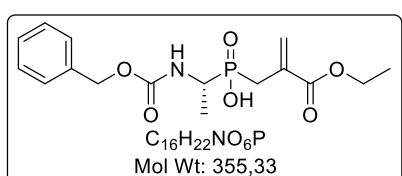
στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 142 – 145 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -2.2° (c = 1.0, MeOH)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.97 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.10 (dd,  $J = 4.0, 10.6$  Hz, 3H), 5.77 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.21 – 7.49 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.4, 30.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 89.2$  Hz), 55.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 106.8$  Hz), 62.4, 68.1, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.4, 129.5, 133.1, 133.3, 136.4, 138.0, 158.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.1$  Hz), 167.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.5$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  42.4; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}^+$ , 418.1414; βρέθηκε, 418.1420.

#### {(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]αιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο) αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11β)



Η ένωση **11β** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων

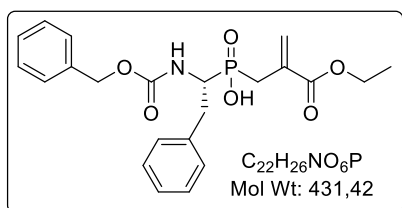
δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (200 mg, 0.82 mmol) του φωσφινικού οξέος **10β**. Παραλαμβάνονται 280 mg (96%) του φωσφινικού οξέος **11β** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 76 – 78 °C

$[\alpha]_D^{25}$ : -40.2° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

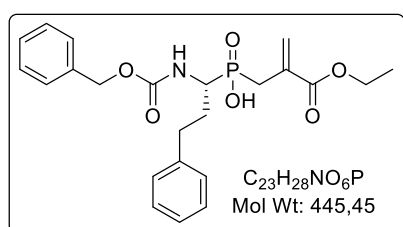
**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (dd, *J* = 7.3, 14.9 Hz, 3H), 2.89 (dd, *J* = 9.0, 15.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 10.7, 15.1 Hz, 1H), 3.98 – 4.26 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.39 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 14.4, 29.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 87.7 Hz), 44.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 106.8 Hz), 61.6, 67.3, 128.3, 128.4, 128.7, 129.5, 129.6, 130.6, 130.8, 136.2, 156.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.9 Hz), 166.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.7 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 51.1; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 356.1258; βρέθηκε, 356.1260.

### **{{(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]-2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11γ)**



Η ένωση **11γ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (400 mg, 1.25 mmol) του φωσφινικού οξέος **10γ**. Παραλαμβάνονται 491 mg (91%) του φωσφινικού οξέος **11γ** ως λευκό στερεό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος ήταν πανομοιότυπα με τα αντίστοιχα της βιβλιογραφίας [127].

### **{{(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]-3-φαινυλοπροπυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11δ)**



Η ένωση **11δ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (200 mg, 0.60 mmol) του φωσφινικού οξέος **10δ**. Παραλαμβάνονται 251 mg (94%) του φωσφινικού οξέος **11δ** ως λευκό

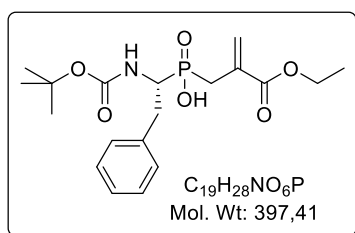
στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 118 – 119 °C

$[\alpha]_D^{25}$ : -35.5° (c = 1.0, AcOH)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.75 – 2.06 (m, 1H), 2.12 – 2.37 (m, 1H), 2.41 – 2.62 (m, 1H), 2.63 – 3.12 (m, 3H), 3.91 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.18 – 4.41 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.90 – 7.26 (m, 10H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 29.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 87.5$  Hz), 30.0, 32.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.6$  Hz), 48.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 105.9$  Hz), 61.4, 67.3, 126.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 129.3, 129.4, 130.6, 130.8, 136.3, 140.9, 156.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 5.2$  Hz), 166.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.1$  Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  42.8; **HRMS (m/z)**:  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 444.1581; βρέθηκε, 444.1580.

**{{(R)-1-[(tert-Βουτοξυκαρβονυλο)αμινο]-2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11ε)}**



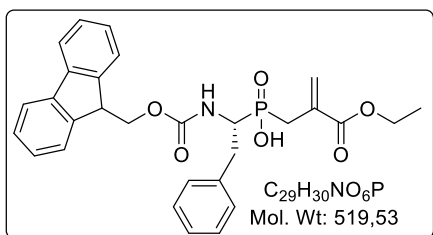
Η ένωση **11ε** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (200 mg, 0.70 mmol) του φωσφινικού οξέος **10ε**. Η κατεργασία τροποποιήθηκε ως εξής: Το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με χρήση 2M HCl και προστίθεται κρύος AcOEt (20 mL). Ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του στερεού με  $\text{H}_2\text{O}$  και AcOEt. Παραλαμβάνονται 250 mg (90%) του φωσφινικού οξέος **11ε** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 134 – 137 °C

$[\alpha]_D^{25}$ : -58.5° (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 + 1.26 (2 × s, rotamers, 9H), 1.28 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.65 – 2.88 (m, 1H), 2.89 – 3.18 (m, 2H), 3.28 (dt,  $J = 4.2, 14.0$  Hz, 1H), 3.99 – 4.39 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.05 + 5.35 (2 × d, rotamers,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.16 – 7.31 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 27.9 (minor rotamer), 28.3, 29.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 87.8$  Hz), 34.1 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.2$  Hz), 34.8 (d, minor rotamer,  $J_{\text{PC}} = 2.4$  Hz), 49.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 106.8$  Hz), 80.1, 80.8 (minor rotamer), 126.7, 128.5, 129.4, 129.5, 129.6, 130.8, 131.0, 136.8, 137.1, 155.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 6.7$  Hz), 166.3 (d, minor rotamer,  $J_{\text{PC}} = 3.6$  Hz), 166.5 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.4$  Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.3; **HRMS (m/z)**:  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 396.1581; βρέθηκε, 396.1582.

**{{(R)-1-[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}-2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)αλλυλο]φωσφινικό οξύ (11ζ)**



Η ένωση **11ζ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (200 mg, 0.49 mmol) του φωσφινικού οξέος **10ζ**. Η κατεργασία τροποποιήθηκε ως εξής: Το μίγμα της

αντίδρασης οξινίζεται με χρήση 2M HCl και ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του στερεού με H<sub>2</sub>O και AcOEt. Παραλαμβάνονται 217 mg (85%) του φωσφινικού οξέος **11ζ** ως λευκό στερεό.

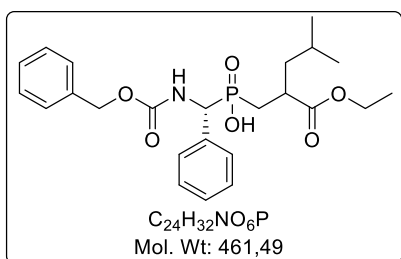
**Σημείο τήξεως:** 204 – 207 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -48.8° (c = 1.0, DMSO)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 2.5% TFA) δ 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.60 – 2.93 (m, 3H), 2.94 – 3.17 (m, 1H), 3.73 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 4.25 (m, 5H), 5.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.97 – 7.44 (m, 9H), 7.49 – 7.66 (m, 2H), 7.68 – 7.90 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 14.1, 29.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 84.2 Hz), 32.7, 46.7, 51.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 105.5 Hz), 60.7, 65.6, 120.1, 125.4, 126.2, 127.1, 127.3, 127.5, 127.7, 128.2, 129.1, 138.3, 138.6, 140.7, 143.7, 143.8, 158.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.2 Hz), 165.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.5 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 2.5% TFA) δ 42.7; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 518.1738; βρέθηκε, 518.1736.

**7.2.4.2 Παράγωγα ριζικής προσθήκης τύπου Giese σε αμινοφωσφινικά ανάλογα δεϋδροαλανίνης**

**{{(R)-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]φαινυλομεθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12α)**

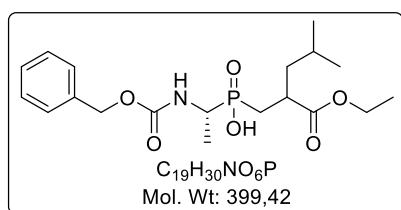


Η ένωση **12α** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (109 mg, 0.26 mmol) του φωσφινικού οξέος **11α** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της

ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0.03 → 7:0.3:0.3. Παραλαμβάνονται 80 mg (66%) του φωσφινικού παραγώγου **12α** ως αφρώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.79 & 0.82 (2 × d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 – 1.52 (m, 3H), 1.55 – 2.12 (m, 2H), 2.52 – 2.74 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.79 – 5.17 (m, 3H), 7.12 – 7.52 (m, 10H), 8.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 14.1, 21.7, 22.9, 25.5, 29.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.0 Hz), 36.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.5 Hz), 37.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.9 Hz), 42.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.9 Hz), 43.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.1 Hz), 55.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.5 Hz), 55.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.9 Hz), 60.0, 60.0, 65.8, 65.9, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 136.2, 136.3, 136.9, 137.0, 156.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 7.6 Hz), 174.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 174.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 7.1 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 42.0, 42.2; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 460.1894; βρέθηκε, 460.1895.

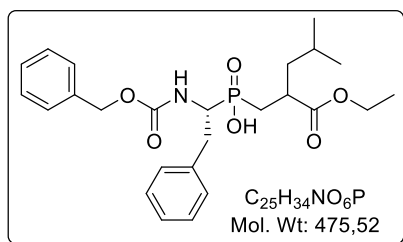
#### **{(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]αιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12β)**



Η ένωση **12β** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (140 mg, 0.39 mmol) του φωσφινικού οξέος **11β** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Στο μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης προστίθεται Et<sub>2</sub>O και καταβυθίζεται το επιθυμητό προϊόν. Παραλαμβάνονται 117 mg (74%) του φωσφινικού παραγώγου **12β** ως λευκό στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, *J* = 7.1, 14.7 Hz, 3H), 1.15 – 1.44 (επικαλυπτόμενη, 1H), 1.46 – 1.62 (m, 2H), 1.63 – 1.89 (m, 1H), 2.03 – 2.29 (m, 1H), 2.70 – 2.97 (m, 1H), 3.90 – 4.25 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.43 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 14.3, 22.0, 22.9, 25.9, 28.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.7 Hz), 29.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.9 Hz), 37.2 (d, *J* = 1.9 Hz), 43.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.1 Hz), 43.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.1 Hz), 45.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.2 Hz), 46.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.2 Hz), 61.0, 67.3, 128.2, 128.3, 128.3, 128.7, 136.3, 136.3, 156.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.9 Hz), 175.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.2 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 54.9, 55.3; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 400.1884; βρέθηκε, 400.1892.

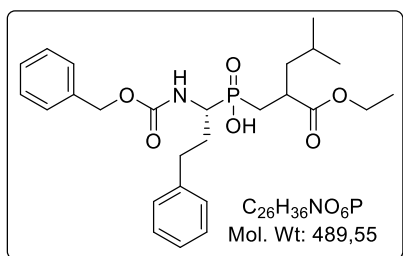
**{{(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12γ)}**



Η ένωση **12γ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (151 mg, 0.35 mmol) του φωσφινικού οξέος **11γ** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Στο μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης προστίθεται Et<sub>2</sub>O και καταβυθίζεται το επιθυμητό προϊόν. Παραλαμβάνονται 148 mg (89%) του φωσφινικού παραγώγου **12γ** ως λευκό στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.73 – 0.93 (m, 6H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.25 – 1.56 (m, 3H), 1.61 – 1.83 (m, 1H), 1.87 – 2.11 (m, 1H), 2.62 – 2.89 (m, 2H), 2.98 – 3.19 (m, 1H), 3.78 – 3.96 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.93 – 7.40 (m, 10H), 7.75 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 14.1, 21.7, 21.7, 22.9, 23.0, 25.6, 29.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 89.6 Hz), 32.7, 36.9, 37.0, 42.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.4 Hz), 43.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 13.2 Hz), 51.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.7 Hz), 52.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.5 Hz), 60.0, 65.1, 126.3, 126.9, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 129.1, 137.3, 137.4, 138.4, 138.6, 156.0, 156.1, 174.7, 174.8, 174.9; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 45.5, 45.8\*; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NNaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 498.2016; βρέθηκε, 498.1996.

**{{(R)-1-[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]3-φαινυλοπροπυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12δ)}**

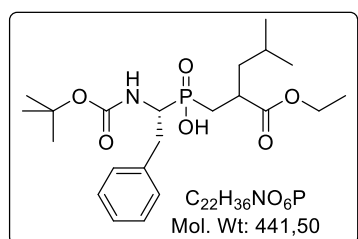


Η ένωση **12δ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (150 mg, 0.34 mmol) του φωσφινικού οξέος **11δ** με χρήση <sup>i</sup>PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0:03 → 7:0.3:0.3. Παραλαμβάνονται 131 mg (80%) του φωσφινικού παραγώγου **12δ** ως λευκό στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 – 1.50 (m, 3H), 1.51 – 2.06 (m, 4H), 2.37 – 2.56 (επικάλυψη απο d<sub>6</sub>-DMSO,

m, 1H), 2.58 – 2.80 (m, 2H), 3.50 – 3.78 (m, 1H), 4.0 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.03 – 7.42 (m, 10H), 7.6 (q,  $J = 9.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  14.2, 22.0, 22.8, 25.9, 28.1, 29.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 90.7$  Hz), 29.6-30.1 (m), 32.1 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.7$  Hz), 32.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.6$  Hz), 37.3 (d,  $J = 3.7$  Hz), 43.3 (d,  $J = 11.2$  Hz), 43.5 (d,  $J = 12.1$  Hz), 49.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 103.6$  Hz), 50.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 103.8$  Hz), 60.9, 67.3, 126.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1, 136.4, 136.5, 140.9, 140.9, 156.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 5.1$  Hz), 175.3, 175.3, 175.4;  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  45.7, 46.0; HRMS (m/z):  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 488.2207; βρέθηκε, 488.2207.

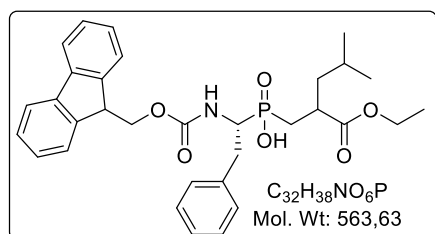
**{{(R)-1-[(tert-Βουτοξυκαρβονυλο)αμινο]-2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12ε)}**



Η ένωση **12ε** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (130 mg, 0.33 mmol) του φωσφινικού οξέος **11ε** με χρήση  $i\text{PrI}$  ως πηγή αλκυλο ριζών. Στο μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης προστίθεται κρύο μίγμα PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 1/1 και καταβυθίζεται το επιθυμητό προϊόν. Παραλαμβάνονται 110 mg (76%) του φωσφινικού παραγώγου **12ε** ως λευκό στερεό.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0.74 – 0.94 (m, 6H), 1.01 – 1.29 (m, 12H), 1.35 – 1.55 (m, 2H), 1.58 – 1.80 (m, 1H), 1.82 – 2.07 (m, 1H), 2.57 – 2.86 (m, 2H), 2.90 – 3.09 (m, 1H), 3.64 – 3.88 (m, 1H), 3.95 – 4.15 (m, 2H), 7.06 – 7.33 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  14.1, 21.7, 23.0, 25.5, 27.6, 28.1, 28.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 115.5$  Hz), 29.9, 36.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.8$  Hz), 42.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 8.6$  Hz), 51.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 104.9$  Hz), 59.9, 78.0, 126.1, 128.0, 128.9, 138.4, 138.7, 155.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 4.3$  Hz), 174.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 7.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  45.8, 46.2\*; HRMS (m/z):  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 440.2207; βρέθηκε, 440.2207.

**{{(R)-1-[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}-2-φαινυλοαιθυλο}[2-(αιθοξυκαρβονυλο)-4-μεθυλοπεντυλο]φωσφινικό οξύ (12ζ)}**



Η ένωση **12ζ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (124 mg, 0.24 mmol) του

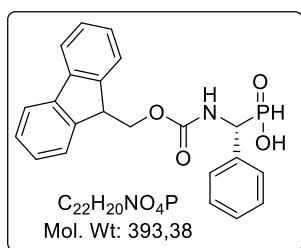


φωσφινικού οξέος **11ζ** με χρήση <sup>1</sup>Prl ως πηγή αλκυλο ριζών. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0.03 → 7:0.3:0.3. Παραλαμβάνονται 105 mg (78%) του φωσφινικού παραγώγου **12ζ** ως λευκό στερεό μετά από καταβύθιση με κρύο Et<sub>2</sub>O.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.69 – 0.92 (m, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31 – 1.55 (m, 3H), 1.58 – 1.82 (m, 1H), 1.85 – 2.10 (m, 1H), 2.63 – 2.88 (m, 2H), 2.96 – 3.19 (m, 1H), 3.72 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 4.20 (m, 5H), 7.07 – 7.50 (m, 9H), 7.55 – 7.70 (m, 2H), 7.79 – 7.95 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 14.1, 21.7, 22.9, 25.5, 29.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 88.3 Hz), 32.7, 36.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 42.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.6 Hz), 43.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.8 Hz), 46.5, 52.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.7 Hz), 52.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.1 Hz), 60.0, 65.9, 120.1, 125.3, 125.4, 126.2, 127.1, 127.7, 128.2, 129.1, 138.4, 138.6, 140.7, 143.6, 143.7, 143.7, 143.8, 156.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.8 Hz), 174.6, 174.7, 174.9; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 45.3, 45.7; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 562.2364; βρέθηκε, 562.2364.

#### 7.2.4.3 Σύνθεση Fmoc-προστατευμένων αμινοφωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης **17** και **18**.

##### (((*R*)-1-[(9*H*-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο) φωσφινικό οξύ (**14**)



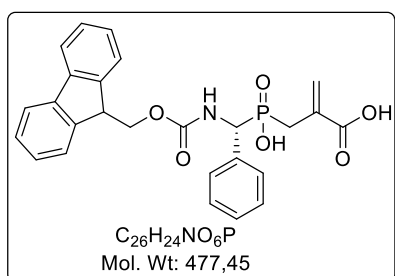
Διάλυμα του αμινοφωσφινικού οξέος **13** [354] (1.50 g, 4.91 mmol) σε 33% HBr/AcOH (3.5 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό, αζεοτροπική ξήρανση του υπολείμματος με χρήση τολουολίου και διάλυση σε H<sub>2</sub>O (5 mL). Το pH του διαλύματος προσαρμόζεται σε τιμή ~9-10 με την προσθήκη διαλύματος 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ακολουθεί προσθήκη διοξάνιου (3 mL), το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται διάλυμα Fmoc-Cl (1.65 g, 6.4 mmol) σε διοξάνιο (3 mL) για 1 h. Το μίγμα αναδεύεται για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Κατά τη διάρκεια της προσθήκης, το pH διατηρείται σε τιμή ~9-10 με την προσθήκη ποσοτήτων 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Έπειτα, το μίγμα αποχύνεται σε ψυχρό διάλυμα 2M HCl (20 mL) και το λευκό στερεό που καταβυθίζεται διηθείται, εκπλένεται με H<sub>2</sub>O και κρύο AcOEt και ξηραίνεται υπεράνω P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Παραλαμβάνονται 1.78 g (92%, 2 στάδια) του φωσφινικού οξέος **14** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 205 – 207 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** +14.6° (c = 1.0, DMSO)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 4.14 – 4.41 (m, 3H), 4.84 (dd, *J* = 9.5, 18.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.50 & 7.68 – 7.96 (m, 13H), 8.49 (dd, *J* = 3.3, 9.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 46.6, 55.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.8 Hz), 66.1, 120.2, 125.3, 125.4, 127.1, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.3, 135.5, 140.7, 143.7, 143.8, 156.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.6 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 26.4; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>P<sup>-</sup>, 392.1057; βρέθηκε, 392.1050.

**2-[[[(*R*)-1-[(9*H*-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο](υδροξυ)φωσφορυλο]μεθυλο]ακρυλικό οξύ (15)**



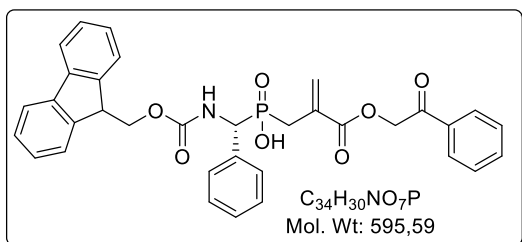
Η ένωση **15** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φωσφινικών αναλόγων δεϋδροαλανίνης σε κλίμακα (1.36 g, 3.46 mmol) του φωσφινικού οξέος **14** ακολουθώντας τις εξής τροποποιήσεις: (α) χρησιμοποιήθηκαν 2 eq<sub>iv</sub> του ηλεκτρονιόφιλου 2-(βρωμομεθυλο)ακρυλικού οξέος, (β) κατά την κατεργασία, το υπόλειμμα μετά τη συμπύκνωση του μίγματος αντίδρασης οξινίζεται με χρήση 2M HCl και ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του στερεού με H<sub>2</sub>O και θερμό AcOEt. Παραλαμβάνονται 1.42 g (86%) του φωσφινικού οξέος **15** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 202 – 205 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -13.5° (c = 1.0, DMSO)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 2.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 4.14 – 4.45 (m, 3H), 4.94 (dd, *J* = 10.0, 15.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.09 – 7.59 (m, 9H), 7.64 – 7.92 (m, 4H), 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 29.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 87.1 Hz), 46.7, 54.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 100.2 Hz), 66.1, 120.1, 120.2, 125.4, 125.6, 127.1, 127.7, 128.0, 128.3, 128.4, 132.7, 132.9, 136.3, 140.7, 140.8, 143.8, 143.8, 156.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.8 Hz), 167.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 39.3; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 476.1268; βρέθηκε, 476.1267.

**2-[[[(R)-1-[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο] (2-οξο-2-φαινυλοαιθοξυ)καρβονυλο]αλλυλο}φωσφινικό οξύ (16)**



Σε αιώρημα φωσφινικού διοξέος **15** (1.26 g, 2.64 mmol) σε AcOEt (18 mL) προστίθεται στους 0 °C 2-βρωμοακετοφαινόνη (2.10 g, 10.6 mmol) και ακολουθεί αργή προσθήκη Et<sub>3</sub>N (1.50

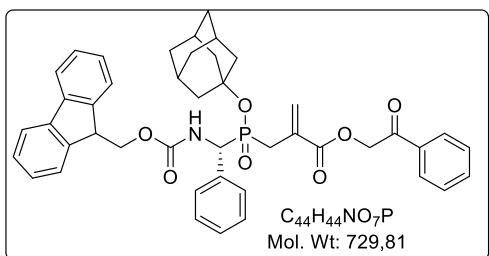
mL, 10.6 mmol) στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και μετά το πέρας της αντίδρασης αραιώνεται με AcOEt (30 mL) και 1M HCl (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται, εκπλένεται με 1M HCl (2 x 15 mL) και κορ. διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε μίγμα 4:1 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL) και το διάλυμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h. Ακολουθεί συμπύκνωση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH 7:0.03:0.03 → 7:0.4:0.4. Παραλαμβάνονται 1.87 g (91%) του φωσφινικού οξέος **16** ως λευκό στερεό.

**Σημείο τήξεως:** 181 – 183 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** +6.6° (c = 1.0, DMSO)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 2.82 (dd, *J* = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 4.14 – 4.45 (m, 3H), 4.97 (dd, *J* = 9.8, 15.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.15 – 8.03 (m, 18H), 8.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 29.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 86.3 Hz), 46.7, 54.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 101.5 Hz), 66.1, 67.1, 120.1, 125.4, 125.6, 127.1, 127.3, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 129.0, 131.4, 131.5, 133.9, 134.0, 136.2, 140.7, 140.8, 143.8, 143.8, 156.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.7 Hz), 165.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.1 Hz), 192.7; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 39.2; **ES-MS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>P<sup>-</sup> 594.2; βρέθηκε: 594.3.

**2-[[[(R)-1-[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο](αδαμανταν-1-υλοξυ)φωσφορυλο]μεθυλο} ακρυλικός 2-οξο-2-φαινυλοαιθυλεστέρας (17)**



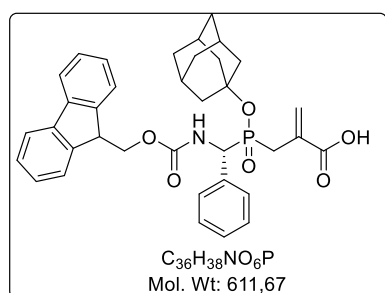
Σε αναρρέον διάλυμα του φωσφινικού οξέος **16** (1.42 g, 2.39 mmol) και 1-

167

αδαμαντυλοβρωμιδίου (0.67 g, 3.11 mmol) σε CHCl<sub>3</sub> (25 mL), προστίθεται σε δόσεις Ag<sub>2</sub>O (0.72 g, 3.11 mmol) για διάστημα 1 h. Το τελικό μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 12 h και ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη Et<sub>2</sub>O (20 mL) και διήθηση με χρήση Celite. Τα διηθήματα συμπυκνώνονται και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt 4:1 → 1:4. Παραλαμβάνονται 1.26 g (87%) του φωσφινικού εστέρα **17** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 – 1.67 (m, 8H), 1.71 – 2.16 (m, 7H), 2.64 – 3.24 (m, 2H), 4.00 – 4.56 (m, 3H), [5.11 (dd, *J* = 5.0, 15.3 Hz) & 6.24 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz), 1H], 5.28 – 5.52 (m, 2H), 5.84 & 5.95 (2 × d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.48 & 6.56 (2 × d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.94 (m, 14H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.2, 31.3, 31.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.2 Hz), 32.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.2 Hz), 35.6, 35.7, 43.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.3 Hz), 44.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.3 Hz), 47.2, 47.3, 54.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.4 Hz), 55.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 98.8 Hz), 66.6, 66.7, 67.3, 84.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.7 Hz), 84.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.3 Hz), 120.0, 125.1, 125.2, 127.1, 127.8, 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.6, 128.7, 128.9, 130.1, 130.2, 130.3, 130.3, 130.7, 130.9, 131.2, 131.3, 134.0, 134.2, 135.2, 135.4, 141.3, 143.8, 143.9, 155.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.5 Hz), 156.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.5 Hz), 165.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.2 Hz), 165.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.5 Hz), 191.9, 191.9; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.2, 42.9; **ES-MS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>P<sup>+</sup> 730.3; βρέθηκε: 730.5.

## 2-[[[(*R*)-1-[(9*H*-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλο-μεθυλο](αδαμανταν-1-υλοξυ)φωσφορυλο]μεθυλο} ακρυλικό οξύ (**18**)



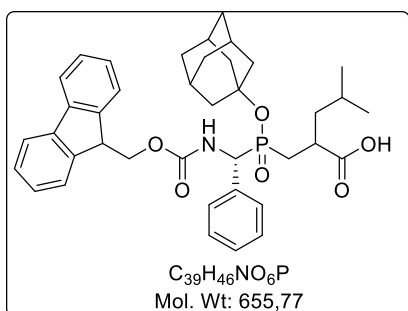
Η ένωση **18** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο απομάκρυνσης της *Rac* προστατευτικής ομάδας σε κλίμακα (307 mg, 0.42 mmol) του φωσφινικού εστέρα **17**. Το μίγμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 9:1:0.1 → 1:1:0.1. Παραλαμβάνονται 231 mg (90%) του φωσφινικού εστέρα **18** ως αφρώδες στερεό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 – 1.58 (m, 7H), 1.64 – 2.10 (m, 8H), [2.58 (t, *J* = 15.9 Hz) & 2.86 (t, *J* = 13.8 Hz) & 2.99 (t, *J* = 15.4 Hz) & 3.48 (t, *J* = 14.3 Hz), 2H], 4.02 – 4.45 (m, 3H), [5.15 (dd, *J* = 10.4, 13.4 Hz) & 5.25 (dd, *J* = 8.4, 17.5 Hz),

1H], [5.57 (d,  $J = 3.3$  Hz) & 5.74 (d,  $J = 4.8$  Hz), 1H], 6.45 & 6.52 (2 × d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.03 – 8.04 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.3, 31.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 86.5$  Hz), 33.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 85.1$  Hz), 35.6, 43.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.2$  Hz), 44.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.7$  Hz), 47.1, 47.2, 55.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 105.9$  Hz), 56.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 96.2$  Hz), 67.6, 67.7, 85.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.9$  Hz), 85.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 11.2$  Hz), 119.9, 120.0, 125.3, 125.4, 125.6, 125.8, 127.2, 127.3, 127.7, 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.9, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 131.4, 131.6, 132.1, 132.3, 134.6, 134.6, 135.7, 141.3, 141.3, 143.9, 144.1, 156.5 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.7$  Hz), 156.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.8$  Hz), 168.8;  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.3, 45.7; HRMS (m/z):  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 610.2364; βρέθηκε, 610.2350.

#### 7.2.4.4 Παράγωγα ριζικής προσθήκης τύπου Giese στο Fmoc-προστατευμένο ανάλογο δεϋδροαλανίνης τύπου 20.

2-[[[(*R*)-1-[(9*H*-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο](αδαμανταν-1-υλοξυ)φωσφορυλο]μεθυλο]-4-μεθυλοπεντανοϊκό οξύ (20α)

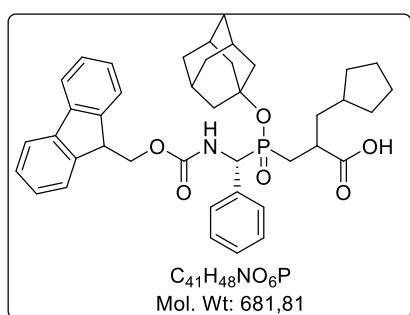


Η ένωση **20α** παρασκευάστηκε: (α) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (50 mg, 0.081 mmol) του φωσφινικού εστέρα **18**, σε απόδοση 70% (37 mg), και (β) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (250 mg, 0.34 mmol) του φωσφινικού εστέρα **17**, καθαρισμός του προκύπτοντος φωσφινικού παραγώγου **19α** με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 9:1:0.1 → 1:1:0.1 και ακόλουθη αποπροστασία σύμφωνα με τη γενική μέθοδο απομάκρυνσης της Pac προστατευτικής ομάδας σε συνολική απόδοση δύο σταδίων 81% (182 mg). Και στις δύο περιπτώσεις, χρησιμοποιήθηκε  $^i\text{PrI}$  ως πηγή αλκυλο ριζών και το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 9:1:0.1 → 1:1:0.1.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.65 – 1.04 (m, 6H), 1.08 – 2.50 (m, 21H), 2.56 – 3.13 (m, 1H), 4.05 – 4.45 (m, 3H), 4.94 – 5.33 (m, 1H), 7.04 – 7.83 & 8.03 – 8.24 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.1, 22.3, 22.6, 22.7, 23.0, 25.7, 25.9, 30.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 86.5$  Hz), 30.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 90.3$  Hz), 31.2, 31.3, 31.5 (d,  $J_{\text{PC}} = 80.6$  Hz), 31.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 84.9$  Hz), 35.5, 37.6, 37.7, 37.8, 37.9, 38.7, 43.3, 43.6, 43.7, 43.8,

43.9, 44.3, 47.0, 47.2, 55.3 (d,  $J_{PC} = 105.4$  Hz), 56.1 (d,  $J_{PC} = 96.9$  Hz), 56.2 (d,  $J_{PC} = 105.8$  Hz), 56.6 (d,  $J_{PC} = 93.7$  Hz), 67.7, 84.8, 85.0, 85.0, 85.2, 85.4, 85.6, 119.8, 120.0, 125.2, 125.3, 125.6, 125.7, 125.8, 127.1, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 134.7, 134.7, 135.1, 135.2, 135.6, 135.6, 136.1, 141.2, 141.2, 143.9, 144.0, 144.0, 144.2, 156.3 (d,  $J_{PC} = 9.3$  Hz), 156.6 (d,  $J_{PC} = 10.6$  Hz), 156.7 (d,  $J_{PC} = 11.9$  Hz), 157.0 (d,  $J_{PC} = 11.1$  Hz), 177.6 (d,  $J_{PC} = 2.7$  Hz), 177.7 (d,  $J_{PC} = 3.4$  Hz), 178.0 (d,  $J_{PC} = 3.8$  Hz), 178.2 (d,  $J_{PC} = 4.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.2, 46.9, 48.0, 49.0; HRMS (m/z):  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 654.2990; βρέθηκε, 654.2974.

**3-[[[(R)-1-[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο)(αδαμανταν-1-υλοξυ)φωσφορυλο]μεθυλο]-2-(κυκλοπεντυλομεθυλο)προπανοϊκό οξύ (20β)**

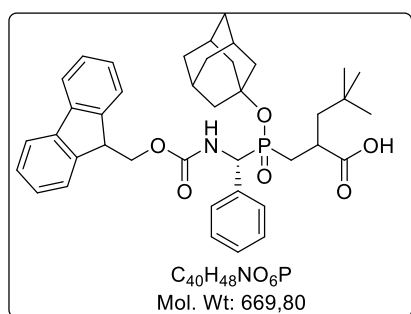


Η ένωση **20β** παρασκευάστηκε: (α) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (130 mg, 0.21 mmol) του φωσφινικού εστέρα **18**, σε απόδοση 70% yield (101 mg), και (β) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (250 mg, 0.34 mmol) του φωσφινικού εστέρα **17**, καθαρισμός του προκύπτοντος φωσφινικού παραγώγου **19β** με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt 8:2 → 6:4 και ακόλουθη αποπροστασία σύμφωνα με τη γενική μέθοδο απομάκρυνσης της Pac προστατευτικής ομάδας σε συνολική απόδοση δύο σταδίων 74% (172 mg). Και στις δύο περιπτώσεις, χρησιμοποιήθηκε κυκλοπεντυλοϊωδίδιο ως πηγή αλκυλο ριζών και το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 9:1:0.1 → 1:1:0.1.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 – 1.15 (m, 2H), 1.20 – 2.30 (m, 26H), 2.32 – 3.00 (m, 1H), 4.05 – 4.47 (m, 3H), 4.97 – 5.31 (m, 1H), 6.69 – 6.87 & 7.07 – 7.89 & 8.20 – 8.35 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.1, 25.2, 30.6 (d,  $J_{PC} = 87.4$  Hz), 31.2, 31.3, 32.4, 32.6, 32.8, 35.5, 37.7, 37.8, 39.0, 39.1, 40.3, 40.4, 40.7, 41.0, 41.2, 41.3, 43.7, 43.8, 44.3, 47.0, 47.2, 55.4 (d,  $J_{PC} = 105.8$  Hz), 56.0 (d,  $J_{PC} = 97.3$  Hz), 56.2 (d,  $J_{PC} = 106.4$  Hz), 56.7 (d,  $J_{PC} = 96.1$  Hz), 67.6, 67.8, 84.7, 85.0, 85.1, 85.2, 85.3, 85.6, 119.8, 120.0, 125.2, 125.3, 125.7, 125.8, 127.1,

127.2, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 129.1, 129.2, 134.7, 134.8, 135.1, 135.2, 135.6, 136.1, 141.2, 141.2, 143.9, 143.9, 144.0, 144.1, 144.1, 156.3 (d,  $J_{PC} = 9.3$  Hz), 156.6 (d,  $J_{PC} = 11.5$  Hz), 157.0 (d,  $J_{PC} = 11.1$  Hz), 177.6, 177.6, 177.7, 177.7, 177.8, 177.8, 178.1, 178.2;  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.0, 45.9, 48.4, 48.9; HRMS (m/z):  $[\text{M} - \text{H}]^-$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{P}^-$ , 680.3146; βρέθηκε, 680.3134.

**2-[[[(*R*)-1-[(9*H*-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο](αδαμανταν-1-υλοξυ)φωσφορυλο]μεθυλο]-4,4-διμεθυλοπεντανοϊκό οξύ (20γ)**



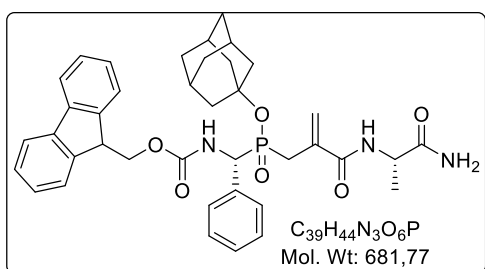
Η ένωση **20γ** παρασκευάστηκε: (α) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (100 mg, 0.16 mmol) του φωσφινικού εστέρα **18**, σε απόδοση 66% yield (72 mg), και (β) σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (250 mg, 0.34 mmol) του φωσφινικού εστέρα **17**, καθαρισμός του προκύπτοντος φωσφινικού παραγώγου **19γ** με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt 8:2 → 6:4 και ακόλουθη αποπροστασία σύμφωνα με τη γενική μέθοδο απομάκρυνσης της  $\text{Pac}$  προστατευτικής ομάδας σε συνολική απόδοση δύο σταδίων 70% (160 mg). Και στις δύο περιπτώσεις, χρησιμοποιήθηκε  $\text{tBuBr}$  ως πηγή αλκυλο ριζών και το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 9:1:0.1 → 1:1:0.1.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 & 0.90 & 0.93 & 0.96 (4 × s, 9H), 1.11 – 1.64 (m, 9H), 1.66 – 2.15 (m, 10H), 2.34 – 3.07 (m, 1H), 4.07 – 4.41 (m, 3H), 4.96 – 5.30 (m, 1H), 6.65 – 6.79 & 7.05 – 7.85 & 8.10 – 8.25 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.5, 29.6, 31.3, 31.5, 32.8 (d,  $J_{PC} = 93.7$  Hz), 33.3 (d,  $J_{PC} = 91.9$  Hz), 35.6, 36.1, 36.2, 36.9, 37.2, 43.8, 43.8, 44.3, 47.1, 47.1, 48.2 (d,  $J_{PC} = 13.1$  Hz), 48.4 (d,  $J_{PC} = 12.4$  Hz), 48.4 (d,  $J_{PC} = 13.7$  Hz), 48.8 (d,  $J_{PC} = 13.8$  Hz), 55.4 (d,  $J_{PC} = 105.2$  Hz), 55.7 (d,  $J_{PC} = 103.2$  Hz), 56.0 (d,  $J_{PC} = 105.7$  Hz), 56.6 (d,  $J_{PC} = 95.1$  Hz), 67.6, 67.8, 84.9, 85.1, 85.3, 85.4, 85.6, 119.8, 120.0, 125.3, 125.3, 125.7, 125.9, 127.2, 127.3, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 129.1, 129.2, 134.8, 134.8, 135.2, 135.3, 136.0, 141.2, 141.3, 143.9, 144.0, 144.0, 144.2, 144.3, 156.2 (d,  $J_{PC} = 9.7$  Hz), 156.5 (d,  $J_{PC} = 10.1$  Hz), 156.7 (d,  $J_{PC} = 11.9$  Hz), 157.0 (d,  $J_{PC} =$

11.5 Hz), 178.4, 178.5, 178.6, 178.9; <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.1, 45.8, 47.4, 48.1; HRMS (m/z): [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 668.3146; βρέθηκε, 668.3140.

#### 7.2.4.5 Τριπεπτιδικά παράγωγα 21 και 22.

**[(R)-((Αδαμανταν-1-υλοξυ){2-[(S)-1-αμινο-1-οξοπροπαν-2-υλο)καρβαμοϋλο]αλλυλο}φωσφορυλο)(φαινυλο)μεθυλο]καρβαμικός (9H-φλουορεν-9-υλο)μεθυλεστέρας (21)**



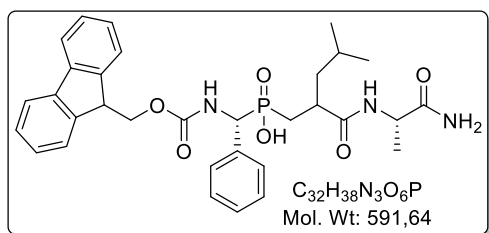
Σε διάλυμα της ένωσης **18** (140 mg, 0.23 mmol) σε ξηρό CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) προστίθεται στους 0 °C <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN (80 μL, 0.46 mmol), HCl·H-Ala-NH<sub>2</sub> (140 mg, 0.23 mmol), HOBT (46 mg, 0.30 mmol) και EDC·HCl (49 mg, 0.26 mmol) με την παραπάνω σειρά. Το προκύπτον μίγμα

αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και στη συνέχεια συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε AcOEt (10 mL) και 1M HCl (5 mL) και η υδατική φάση διαχωρίζεται. Η οργανική φάση εκπλένεται με 1M HCl (2 x 5 mL), 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 x 5 mL) και κορ. διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60 °C)/AcOEt/AcOH 1:1:0.1 → 0:1:0.1. Παραλαμβάνονται 137 mg (88%) του φωσφινικού εστέρα **21** ως αφρώδες στερεό.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 – 1.62 (m, 12H), 1.63 – 1.82 (m, 3H), 1.85 – 2.13 (m, 3H), [2.85 (t, *J* = 16.5 Hz) & 3.18 (t, *J* = 15.1 Hz), 2H], 4.06 – 4.25 (m, 1H), 4.26 – 4.48 (m, 2H), 4.50 – 4.70 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.3, 14.6 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.95 – 7.80 (m, 17H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.7, 17.9, 31.2, 31.3, 35.3, 35.5, 43.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.2 Hz), 44.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.1 Hz), 47.2, 49.2, 55.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 104.8 Hz), 67.3, 85.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.7 Hz), 120.0, 123.8, 124.0, 125.3, 127.2, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 134.7, 134.7, 135.8, 136.0, 141.3, 143.8, 143.9, 156.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.5 Hz), 167.8, 175.3; <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 43.9, 44.1; HRMS (m/z): [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 682.3040; βρέθηκε, 682.3012.



**((R)-{[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}φαινυλομεθυλο){2-[(S)-1-αμινο-1-οξοπροπαν-2-υλο]καρβαμοϋλο]-4-μεθυλοπεντυλο} φωσφινικό οξύ (22)**



Η ένωση **22** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ριζικής προσθήκης τύπου Giese (Μέθοδος Α) σε κλίμακα (100 mg, 0.15 mmol) του φωσφινικού εστέρα **21** με χρήση *i*PrI ως πηγή αλκυλο ριζών. Η πλήρης κατανάλωση της αρχικής ύλης διαπιστώθηκε από TLC. Το υπόλειμμα μετά την κατεργασία της ριζικής αντίδρασης διαλύεται σε μίγμα 2:1 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) και ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για διάστημα 2 h. Ακολουθεί συμπύκνωση, καταβύθιση με την προσθήκη κρύου Et<sub>2</sub>O, διήθηση και εκπλύσεις του στερεού με κρύο Et<sub>2</sub>O (x 2). Παραλαμβάνονται 77 mg (89%) του φωσφινικού τριπεπτιδίου **22** ως υπόλευκο στερεό

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 0.72 & 0.79 (2 x d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H), 1.07 – 2.04 (m, 5H), 2.50 – 2.79 (m, 1H), 3.94 – 4.43 (m, 4H), [4.87 (dd, *J* = 9.9, 10.6 Hz) & 5.13 (dd, *J* = 10.6, 14.8 Hz), 1H], 6.80 & 6.89 (2 x s, 1H), 7.01 – 8.02 (m, 14H), 8.16 – 8.48 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 17.6, 17.9, 22.1, 23.0, 23.1, 25.2, 29.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 91.1 Hz), 37.4, 37.6, 43.0, 43.2, 43.9, 44.2, 46.6, 48.2, 55.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 97.7 Hz), 66.2, 66.3, 102.2, 125.4, 125.5, 127.1, 127.7, 128.0, 136.1, 136.6, 140.1, 143.7, 143.8, 143.9, 156.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), 173.6, 173.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.0 Hz), 174.4, 174.8; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 42.8, 43.7; **HRMS (m/z):** [M - H]<sup>-</sup> υπολογίζεται για C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, 590.2425; βρέθηκε, 590.2400.

### 7.3 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων του Κεφαλαίου 6

#### 7.3.1 Σύνθεση και χαρακτηρισμοί συνθετικών ενδιάμεσων της παραγράφου

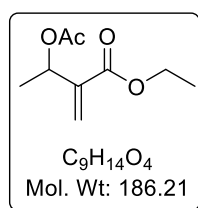
##### 6.7.2

##### 7.3.1.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφονικών παραγώγων τύπου 72 μέσω α-βρωμίσωσης με επακόλουθη αντίδραση Arbuzov.

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει τον κατάλληλο υποκατεστημένο α-αρυλο οξικό αιθυλεστέρα τύπου **68** (1.0 equiv) προστίθεται ξηρός CCl<sub>4</sub> (0.8 mL/mmol), *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (1.0 equiv) και καταλυτική ποσότητα βενζοϋλο υπεροξειδίου

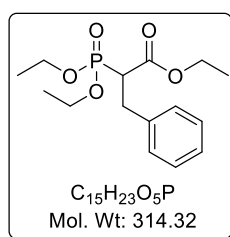
(0.01 equiv). Το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h. Στη συνέχεια, το διάλυμα ψύχεται, το ίζημα απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο. Σε σωλήνα υψηλής πίεσης τοποθετείται ένα μείγμα αποτελούμενο από το α-βρώμο υποκατεστημένο παράγωγο τύπου **71** και τριαθυλο φωσφίτη (2.0 equiv) και το σύστημα θερμαίνεται στους 120 °C για 24 ώρες. Μετά από ψύξη, εξάτμιση υπό κενό, έδωσε ένα υπόλειμμα το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης όπως αναφέρεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

### 3-Ακετοξυ-2-μεθυλενο-βουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**64**) [136]



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται, ακρυλικός αιθυλεστέρας (1.0 g, 10 mmol), ακεταλδεΐδη (220 mg, 5.0 mmol) και DABCO (448 mg, 4.0 mmol). Το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 7 d και στη συνέχεια, διαλύεται σε Et<sub>2</sub>O (20 mL) και εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) και με 1M HCl (5 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπύκνωση μέχρι ξηρού. Η προκύπτουσα αλκοόλη **63** (159 mg, 1.1 mmol), διαλύεται σε CHCl<sub>3</sub> (2.7 mL) και προστίθεται πυριδίνη (0.18 mL, 2.2 mmol). Έπειτα, το διάλυμα ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται AcCl (0.1 g, 1.3 mmol) στάγδην. Το μίγμα αφήνεται στους 0 °C για 1 h και εν συνεχεία σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h. Έπειτα, προστίθενται λίγες σταγόνες H<sub>2</sub>O, γίνεται αραίωση με Et<sub>2</sub>O (10 mL) και ακολουθούν εκπλύσεις με HCl 1M (2 x 5 mL), NaHCO<sub>3</sub> 5% (5 mL) και H<sub>2</sub>O (5 mL). Εν συνεχεία, η οργανική σπβάδα ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Η ένωση καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 85/15. Παραλαμβάνονται 163 mg (18%) ακρυλικού εστέρα **64** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι πανομοιότυπα με αυτά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία [136].

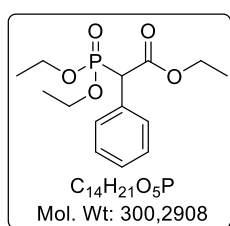
### 2-(Διαιθοξυφωσφορυλο)-3-φαινυλο προπανοϊκός αιθυλεστέρας (**66**) [355]



Σε αιώρημα NaH 60% w/w σε παραφινέλαιο (43 mg, 1.1 mmol) σε ξηρό THF (2.0 mL) προστίθενται στάγδην 2-φωσφονοοξικός τριαιθυλεστέρας (220 mg, 1.0 mmol) σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την προσθήκη προσαρμόζεται παγίδα CaCl<sub>2</sub> και το διάλυμα παραμένει στην ίδια θερμοκρασία για 30 min. Ακολούθως και στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην βενζυλοβρωμίδιο

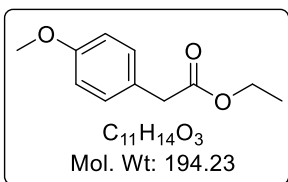
(185 mg, 1.1 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία 60°C για 2 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης, ακολουθεί προσεκτική προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl στους 0 °C για την διακοπή της αντίδρασης και αφήνεται για 10 min. Το μίγμα συμπυκνώνεται, μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη με χρήση H<sub>2</sub>O (10 mL) και Et<sub>2</sub>O (10 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, εκπλένονται με κορ. διάλυμα NaCl, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει χρησιμοποιείται χωρίς να καθαριστεί για την επόμενη αντίδραση.

### 2-(Διαιθοξυφωσφορυλο)-2-φαινυλο αιθανοϊκός αιθυλεστέρας (72κ) [326].



Η ένωση **72κ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική μέθοδο παρασκευής ενώσεων τύπου **72** σε κλίμακα (300 mg, 1.83 mmol) του εστέρα **68κ**. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 80/20 → 50/50. Παραλαμβάνονται 220 mg (40%) του φωσφορικού παραγώγου **72κ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι πανομοιότυπα με αυτά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία [326].

### 2-(4-Μεθοξυ)-φαινυλο οξικός αιθυλεστέρας (68λ) [356]



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται το οξύ **67λ** (1.0 g, 6.6 mmol), απόλυτη EtOH (11 mL) και καταλυτική ποσότητα π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (197 μL). Το μίγμα θερμαίνεται με αναροή για 24 h.

Στη συνέχεια, το διάλυμα ψύχεται, συμπυκνώνεται στον μισό όγκο και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Προστίθεται 5% NaHCO<sub>3</sub> (έως pH ~9-10), η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Παραλαμβάνονται 384 mg (60%) του εστέρα **68λ** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

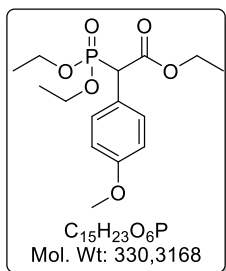
**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) [356];

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 40.2, 54.8, 60.4, 113.7, 126.0, 130.0, 158.5, 171.6 [356].

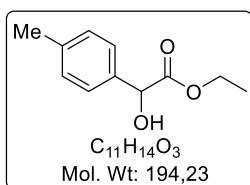
## 2-(Διαιθοξυφωσφορυλο)-2-(4-μεθοξυ)-φαινυλο αιθανοϊκος αιθυλεστέρας (72λ)

[326]



Η ένωση **72λ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με την γενική μέθοδο παρασκευής ενώσεων τύπου **72** σε κλίμακα (300 mg, 1.54 mmol) του εστέρα **68λ**. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 80/20 → 50/50. Παραλαμβάνονται 244 mg (48%) του φωσφορικού παραγώγου **72λ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι πανομοιότυπα με αυτά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία [357].

## 2-Υδροξυ-2-(*p*-τολουολο)οξικός αιθυλεστέρας (77μ) [329]

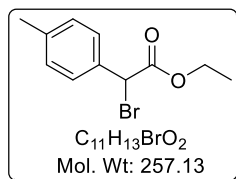


Σε διάλυμα KCN (2.3 g, 35 mmol) σε H<sub>2</sub>O (8 mL) προστίθεται AcOEt (9 mL), NaHSO<sub>3</sub> (3.6 g, 35 mmol) και *p*-ανισαλδεΐδη (700 mg, 5.8 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται έντονα για 24 h. Έπειτα, η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 15 mL). Οι οργανικές σπινθήδες εκπλένονται με κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε διοξάνιο (4 mL) και π.ΗCl (2.3 mL) και το μίγμα βράζεται με αναρροή για 6 h. Στη συνέχεια, το μίγμα ψύχεται, προστίθεται 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> έως pH ~2 και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές σπινθήδες εκπλένονται με κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε απόλυτη EtOH (10 mL), προστίθεται π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (175 μL) και το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h. Στη συνέχεια, το διάλυμα ψύχεται, συμπυκνώνεται στο ¼ του όγκου, προστίθεται 5% NaHCO<sub>3</sub> (έως pH ~9-10) και εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 90/10 → 50/50. Παραλαμβάνονται 820 mg (72%) του εστέρα **77μ** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 2:3] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.03 – 4.40 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) [358]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.3, 62.3, 72.9, 126.6, 129.4, 135.7, 138.3, 173.9 [358].

## 2-Βρωμο-2-(*p*-τολουολο) οξικός αιθυλεστέρας οξύ (71μ) [332]

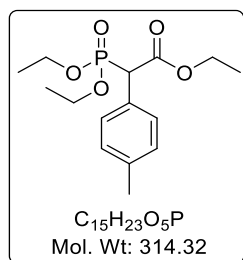


Σε διάλυμα του εστέρα **77μ** (750 mg, 3.9 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) προστίθεται Et<sub>3</sub>N (586 mg, 5.8 mmol) και στάγδην MsCl (487 mg, 4.25 mmol) στους 0 °C. Έπειτα από 1h ανάδευση, το μίγμα αραιώνεται με H<sub>2</sub>O (10 mL) και εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα διαλύεται σε THF (22 mL), προστίθεται LiBr (694 mg, 8.0 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε rt για 24 h. Ακολουθεί διήθηση, και το διήθημα αραιώνεται με H<sub>2</sub>O (10 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 707 mg (71 %) του βρωμιδίου **71μ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 1:3] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.20 + 4.27 (2 × dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) [359]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7, 20.9, 46.7, 62.1, 128.4, 129.2, 132.7, 139.0, 168.8 [359].

## 2-(Διαιθοξυφωσφορυλο)-2-(*p*-τολουολο)αιθανοϊκός αιθυλεστέρας (72μ)

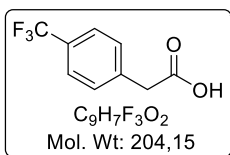


Μίγμα του βρωμιδίου **71μ** (635 mg, 2.5 mmol) και (EtO)<sub>3</sub>P (821 mg, 4.9 mmol) θερμαίνεται στους 120 °C για 1h. Στη συνέχεια ψύχεται, συμπυκνώνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 85/15 → 65/45. Παραλαμβάνονται 744 mg (96 %) του φωσφορικού παραγώγου **72μ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [Et<sub>2</sub>O 100%] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 – 1.09 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.33 – 3.84 (m, 7H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 16.3, 21.2, 50.5, 53.2, 61.9, 63.1, 63.4, 127.8, 127.9, 129.3, 129.4, 129.6, 137.9, 167.9; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.1.

## 2-[4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο]οξικό οξύ (67v) [334]



Σε ένα διάλυμα της αλδεΐδης **75v** (1.0 g, 5.7 mmol) και  $\text{CBr}_4$  (2.9 g, 8.6 mmol) σε ξηρό  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) προστέθηκε στάγδην διάλυμα της  $\text{PPh}_3$  (4.5 g, 17 mmol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) σε χρονικό διάστημα 10 λεπτών στους 0 °C. Ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη PE(40-60 °C) στο υπόλειμμα, διήθηση και έκπλυση με κρύο PE(40-60 °C) (2 × 10 mL). Τα διηθήματα συμπυκνώνονται και στο υπόλειμμα προστίθεται μίγμα πυρρολιδίνης (57 mL) και  $\text{H}_2\text{O}$  (5.7 mL) σε rt. Έπειτα από 3 h, το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με AcOEt (20 mL) και εκχυλίζεται με 1M HCl (3 × 10 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με 5%  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 mL), κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 95/5 → 75/25. Παραλαμβάνονται 1.18 g (80%) αμιδίου **81** ως λευκό στερεό. Διάλυμα του **81** (1.0 g, 3.9 mmol) σε 6M HCl (7.5 mL) και 1,4-διοξάνιο (10 mL) βράζεται με αναροή για 24 h. Έπειτα, το μίγμα εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνεται. Παραλαμβάνονται 765 mg του οξέος **74v** ως λευκό στερεό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι πανομοιότυπα με αυτά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία [334].

### 7.3.2 Σύνθεση και χαρακτηρισμοί τελικών ενώσεων 46γ και 56α-ω (δέκτες P-Michael) της παραγράφου 6.7.2

#### 7.3.2.1 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υποκατεστημένων ακρυλικών παραγώγων μέσω συμπύκνωσης Horner – Wadsworth – Emmons.

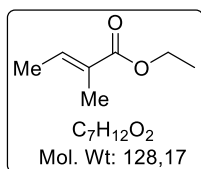
**Μέθοδος A:** Σε αιώρημα NaH 60% w/w σε παραφινέλαιο (1.1 equiv) σε ξηρό THF (4.0 mL/mmol) προστίθενται στάγδην 2-φωσφονοπροπιονικός τριαιθυλεστέρας (**58**) (1.1 equiv) σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την προσθήκη προσαρμόζεται παγίδα  $\text{CaCl}_2$  και το διάλυμα παραμένει στην ίδια θερμοκρασία για 30 min. Ακολούθως και στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην διάλυμα της εκάστοτε αλδεΐδης (1.0 equiv) σε ξηρό THF (0.5 mL/mmol). Η φιάλη θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και το μίγμα αναδεύεται για 2 h. Ακολουθεί προσεκτική και αργή προσθήκη κορεσμένου διαλύματος  $\text{NH}_4\text{Cl}$  στους 0 °C για τη διακοπή της αντίδρασης και αφήνεται για 10 min. Το μίγμα συμπυκνώνεται, μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη με χρήση  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/mmol) και  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL/mmol) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 10 mL/mmol). Οι οργανικές φάσεις

συλλέγονται, εκπλένονται με κορ. διάλυμα NaCl (5 mL/mmol), ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης όπως αναφέρεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

**Μέθοδος Β:** Σε αιώρημα NaH 60% w/w σε παραφινέλαιο (4.0 equiv) σε ξηρό THF (4.0 mL/mmol) προστίθενται στάγδην το εκάστοτε φωσφονικό παράγωγο τύπου **72** (1.0 equiv) σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την προσθήκη προσαρμόζεται παγίδα CaCl<sub>2</sub> και το διάλυμα παραμένει στην ίδια θερμοκρασία για 30 min. Ακολούθως και στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην ακεταλδεΐδη (4.0 equiv). Η φιάλη θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και το μίγμα αναδεύεται για 2 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης ακολουθεί κατεργασία όπως περιγράφηκε στη Μέθοδο Α. Το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης όπως αναφέρεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

**Μέθοδος Γ:** Σε σωλήνα υψηλής πίεσης που περιέχει αιώρημα NaH 60% w/w σε παραφινέλαιο (1.1 equiv) σε ξηρό THF (4.0 mL/mmol) προστίθενται στάγδην 2-φωσφονοπροπιονικός τριαιθυλεστέρας (1.1 equiv) σε θερμοκρασία 0 °C και σε αδρανή ατμόσφαιρα. Έπειτα από ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min, προστίθενται στάγδην διάλυμα της εκάστοτε κετόνης (1.0 equiv) σε ξηρό THF (0.5 mL/mmol). Ο σωλήνας υψηλής πίεσης κλείνεται και θερμαίνεται στους 60 °C για 30 – 180 min. Μετά το τέλος της αντίδρασης ακολουθεί κατεργασία όπως περιγράφηκε στη Μέθοδο Α. Το ελαιώδες μίγμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, όπως αναφέρεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

#### (*E*)-2-Μεθυλοβουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56α**) [360]

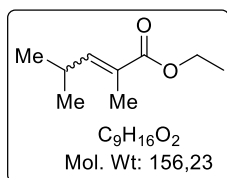


Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται πγκλικό οξύ (**56σ**) (500 mg, 5.0 mmol), απόλυτη EtOH (11 mL) και π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (170 μL). Το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h. Στη συνέχεια, το διάλυμα ψύχεται, συμπυκνώνεται στον μισό όγκο και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Προστίθεται 5% NaHCO<sub>3</sub> (έως pH ~9-10), η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Παραλαμβάνονται 384 mg (60%) του εστέρα **68λ** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.70 – 1.85 (m, 6H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.84 (qq, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H) [361]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.8, 14.1, 60.2, 128.6, 136.7, 167.9 [361].

### **(*E,Z*)-2,4-Διμεθυλοπεντ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56β**)** [362]

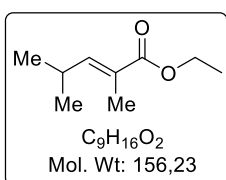


Η ένωση **56β** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (200 mg, 2.77 mmol) ισοβουτυραλδεΐδης (**57β**) ως μίγμα ισομερών *E/Z* = 3/7. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 90/10. Παραλαμβάνονται 260 mg (60%) ακρυλικού εστέρα **56β** (150 mg του ισομερούς (*Z*)-**56β** και 110 mg μίγματος *E/Z* 1:1) ως πτητικό άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 8.5:1.5] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (*Z*)-**56β**: 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.16 (dsep, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.64 (dq, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H) [362]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (*Z*)-**56β** 14.3, 20.7, 22.7, 28.3, 60.1, 125.0, 149.5, 168.2 [362].

### **(*E*)-2,4-Διμεθυλοπεντ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας [(*E*)-**56β**]**



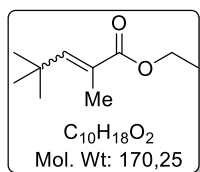
Σε διάλυμα του εστέρα **62** (214 mg, 1.0 mmol) σε <sup>t</sup>BuOH (3.5 mL) προστίθεται σε θερμοκρασία δωματίου και σε διάστημα 30 min, NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2 mmol). Έπειτα από ανάδευση 24 h, το μίγμα αραιώνεται με H<sub>2</sub>O (10 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 5 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορ. NaCl (5 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 145 mg (93%) του ακρυλικού εστέρα (*E*)-**56β** ως πτητικό άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 8.5:1.5] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.60 (dsep, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H) [363]; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.2, 14.2, 21.9, 27.9, 60.3, 125.6, 148.7, 168.5 [363].



### (*E,Z*)-2,4,4-Τριμεθυλοπεντ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56γ**) [364]

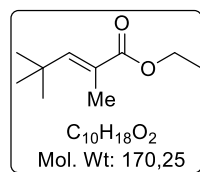


Η ένωση **56γ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (200 mg, 2.32 mmol) πιβαλοϋλαλδεΐδης (**57γ**). Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 170 mg (43%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (56:44) ακρυλικού εστέρα **56γ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.7

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02\* + 1.11 (2 × s, 9H), 1.22 + 1.24\* (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.81\* + 1.88 (2 × d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 4.11 + 4.12\* (2 × q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.39\* + 6.73 (2 × q, *J* = 1.4 Hz, 1H) [317]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.3, 14.1\*, 14.3, 22.5\*, 29.9\*, 30.1, 32.9, 33.2\*, 60.4\*, 60.6, 126.3\*, 126.7, 142.4\*, 151.0, 169.2, 171.0\* [317].

### (*E*)-2,4,4-Τριμεθυλοπεντ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας [(*E*)-**56γ**] [365]

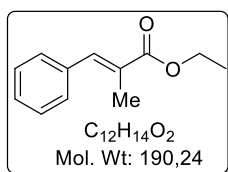


Σε προπιονικό αιθυλεστέρα (939 mg, 9.2 mmol) προστίθεται στους 0°C μεταλλικό Na (53 mg, 2.32 mmol) και EtOH (17 μL). Ακολουθεί προσθήκη πιβαλοϋλαλδεΐδης (**57γ**) σε διάστημα 30 min και η ανάδευση συνεχίζεται για 2h στους 0°C. Ακολουθεί αραίωση με εξάνιο (3 mL), διακοπή της αντίδρασης με αργή προσθήκη 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> και αραίωση με H<sub>2</sub>O (10 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με εξάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνονται και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 1.22 g (78%) του ακρυλικού εστέρα (*E*)-**56β** ως πτητικό άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.7

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.76 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H) [363]; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.4, 14.4, 30.2, 33.0, 60.7, 126.8, 151.1, 169.4 [363]. **HRMS** (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 193.1199 βρέθηκε, 193.1195.

### (E)-2-Μεθυλο-3-φαινυλακρυλικός αιθυλεστέρας (56δ) [366]

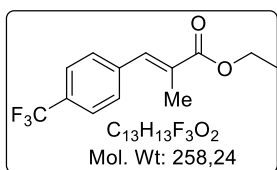


Η ένωση **56δ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (500 mg, 4.71 mmol) βενζαλδεΐδης (**57δ**). Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 90/10. Παραλαμβάνονται 620 mg (69%) ακρυλικού εστέρα **56δ** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 7:3] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.41 (m, 5H), 7.69 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H) [366]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 14.3, 60.8, 128.2, 128.3, 128.5, 129.6, 135.8, 138.6, 168.5 [366].

### (E)-2-Μεθυλο-3-[(4-τριφθορομεθυλο)φαινυλο]ακρυλικός αιθυλεστέρας (56ε) [367]

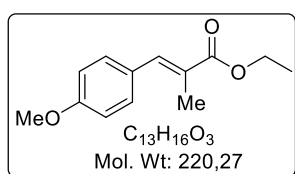


Η ένωση **56ε** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (322 mg, 1.85 mmol) *p*-τριφθορομεθυλοβενζαλδεΐδης (**57ε**). Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 95/5. Παραλαμβάνονται 315 mg (66%) ακρυλικού εστέρα **56ε** ως άχρωμο παχύρευστο υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 9:1] = 0.9

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H) [368]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 14.2, 61.1, 124.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272.0 Hz), 125.3 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.7 Hz), 129.7, 130.9, 136.9, 139.6, 168.1 [368]; **<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.3.

### (E)-3-(4-Μεθοξυφαινυλο)-2-μεθακρυλικός αιθυλεστέρας (56ζ) [366]



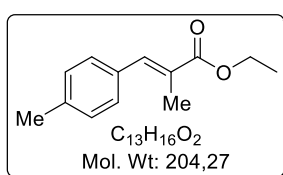
Η ένωση **56ζ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (300 mg, 2.20 mmol) *p*-ανισαλδεΐδης (**57ζ**). Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3.

Παραλαμβάνονται 350 mg (72%) ακρυλικού εστέρα **56ζ** ως ελαιώδες άχρωμο υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.13 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.26 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H) [366]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 14.3, 55.1, 60.6, 113.7, 126.1, 128.3, 131.3, 138.2, 159.5, 168.7 [366].

### (*E*)-2-Μεθυλο-3-(*p*-τολουολο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (**56η**) [367]



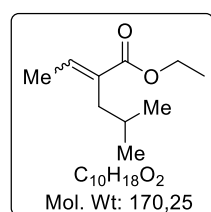
Η ένωση **56η** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής A σε κλίμακα (222 mg, 1.85 mmol) *p*-μεθυλοβενζαλδεΐδης. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 →

95/5. Παραλαμβάνονται 319 mg (85%) ακρυλικού εστέρα **56η** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 9:1] = 0.9

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H) [369]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 14.4, 21.3, 60.8, 127.7, 129.1, 129.7, 133.1, 138.4, 138.7, 168.8 [369].

### (*E,Z*)-2-Αιθυλιδενο-4-μεθυλοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (**56θ**)

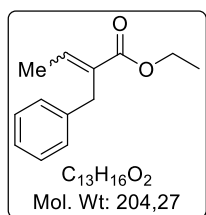


Ένα αιώρημα του ακετυλιωμένου παραγώγου **64** (140 mg, 0.75 mmol), *i*-PrI (221 mg, 3.7 mmol, 376 μL), Zn (197 mg, 3.0 mmol) σε κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (1.5 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Στη συνέχεια, το διάλυμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και εν συνεχεία ακολουθούν εκχυλίσεις με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνονται, και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 95/5. Παραλαμβάνονται 75 mg (59 %) ακρυλικού εστέρα **56θ** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[1.76 (d, *J* = 7.2 Hz)] + [1.62 – 1.85 (m)]}, 4H}, 2.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 14.7, 22.5, 28.4, 35.2, 60.3, 132.8, 137.8, 168.3; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, 193.1199 βρέθηκε, 193.1195.

### (*E,Z*)-2-Βενζυλοβουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56i**) [321]

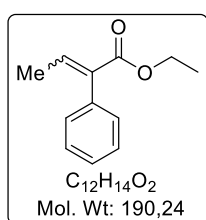


Η ένωση **56i** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο B σε κλίμακα (300 mg, 0.96 mmol) του φωσφορικού παραγώγου **66**. Καθαρίζεται με χρωματογραφία σήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 92/8. Παραλαμβάνονται 105 mg (54%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (57:43) ακρυλικού εστέρα **56i** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22\* + 1.24 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.91 + 2.04\* (2 × d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.60\* + 3.72 (2 × s, 2H), 4.16 (app q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.05\* + 7.10 (2 × q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.35 (m, 5H) [370]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 14.7, 15.8\*, 32.1, 40.5\*, 60.1\*, 60.5, 126.0, 126.2\*, 128.3, 128.4, 128.9\*, 132.2, 132.3\*, 138.3\*, 138.6, 139.7\*, 139.8, 167.6 [370].

### (*E,Z*)-2-Φαινυλοβουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56κ**)



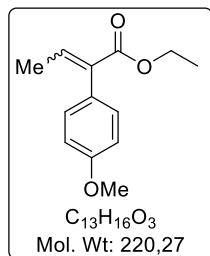
Η ένωση **56κ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο B σε κλίμακα (500 mg, 1.67 mmol) του φωσφορικού παραγώγου **72κ**. Καθαρίζεται με χρωματογραφία σήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 90/10. Παραλαμβάνονται 126 mg (40%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (68:32) ακρυλικού εστέρα **56κ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.9

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 + 1.33\* (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.75 + 2.05\* (2 × d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.21 + 4.31\* (2 × q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.28\* + 7.17 (2 × q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.42 (m, 5H) [371]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 15.4, 15.9\*, 60.7, 127.1\*, 127.3, 127.4\*, 127.9, 128.2\*, 129.8, 134.3\*, 134.9, 135.1, 135.7\*,

138.0\*, 139.7, 167.1, 168.2\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{12}H_{15}O_2^+$ , 191.1067; βρέθηκε, 191.1056.

### (*E,Z*)-2-(4-Μεθοξυφαινυλο)βουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (56λ)

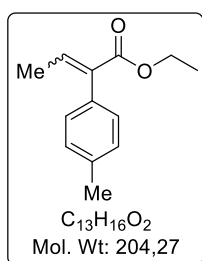


Η ένωση **56λ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (500 mg, 1.51 mmol) του φωσφονικού παραγώγου **72λ**. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 90/10. Παραλαμβάνονται 125 mg (38%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (71:29) ακρυλικού εστέρα **56λ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 + 1.32\* (2 × t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.76 + 2.01\* (2 × d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.80\* + 3.82 (2 × s, 3H), 4.20 + 4.30\* (2 × q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), {[6.18\* (q,  $J$  = 7.2 Hz)] + [6.82 – 6.96 (m)] + [7.05 – 7.32 (m)], 5H}; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.4, 15.6, 16.0\*, 55.3, 55.4\*, 60.8, 113.5, 113.8\*, 127.4\*, 128.3, 130.6\*, 131.1, 132.7\*, 134.5, 135.2\*, 139.4, 158.8, 159.1\*, 167.5, 168.6\*; **HRMS (m/z):**  $[M + Na]^+$  υπολογίζεται για  $C_{13}H_{16}O_3Na^+$ , 243.0992; βρέθηκε, 243.0982.

### (*E,Z*)-2-(4-Μεθυλοφαινυλο)βουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (56μ)

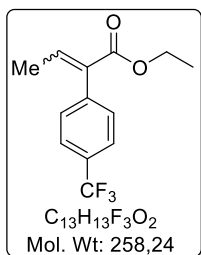


Η ένωση **56μ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (382 mg, 1.22 mmol) του φωσφονικού παραγώγου **72μ**. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 90/10. Παραλαμβάνονται 115 mg (46%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (76:24) ακρυλικού εστέρα **56μ** ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 + 1.33\* (2 × t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.76 + 2.03\* (2 × d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.35\* + 2.38 (2 × s, 3H), 4.22 + 4.31\* (2 × q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), {[6.24\* (q,  $J$  = 7.2 Hz)] + [7.04 – 7.26 (m)], 5H} [371]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 15.5, 15.9\*, 21.1\*, 21.3, 60.7, 126.9\*, 128.7, 129.0\*, 129.7, 132.1, 133.4, 134.8, 135.1\*, 135.6\*, 136.9\*, 137.2\*, 139.4, 167.3, 168.4\*; **HRMS (m/z):**  $[M + Na]^+$  υπολογίζεται για  $C_{13}H_{16}O_2Na^+$ , 227.1043; βρέθηκε, 227.1032.

### (*E,Z*)-2-[(4-τριφθορομεθυλο)φαινυλο]βουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (67ν)

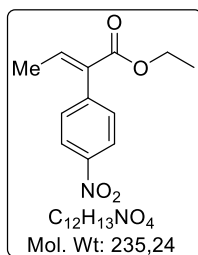


Μίγμα του οξέος **67ν** (500 mg, 2.4 mmol), Ac<sub>2</sub>O (1.5 mL), ακεταλδεϋδης (701 mg, 550 µL, 24 mmol) και Et<sub>3</sub>N (705 mg, 512 µL, 3.7 mmol) αναδεύεται στους 50 °C για 3 d. Ακολουθεί ψύξη σε rt, προσθήκη διαλύματος 4M NaOH (4 mL), 1,4-διοξανίου (4 mL) και ανάδευση για 2 h. Το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με H<sub>2</sub>O και εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). Η υδατική οξινίζεται με 2 M HCl έως pH 1 και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε απ. EtOH (4.2 mL) και προστίθεται π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (73 µL). Το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h και στη συνέχεια ψύχεται, συμπυκνώνεται στον μισό όγκο και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Προστίθεται 5% NaHCO<sub>3</sub> (έως pH ~9-10), η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 415 mg (67 %) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος *Z/E* (13/87) ακρυλικού εστέρα **56ν** ως υποκιτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 + 1.32\* (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.74 + 2.09\* (2 × d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.21 + 4.30\* (2 × q, *J* = 7.1 Hz, 2H), {[6.36\* (q, *J* = 7.2 Hz)] + [7.24 (q, *J* = 7.2 Hz)] + [7.26 – 7.67 (m)], 5H}; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 15.3, 16.0\*, 60.9, 124.2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>FC</sub> = 272 Hz), 124.9 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>FC</sub> = 3.7 Hz), 125.1\* (q, <sup>3</sup>*J*<sub>FC</sub> = 3.8 Hz), 129.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>FC</sub> = 32.5 Hz), 127.7\*, 130.3, 133.9, 134.5\*, 137.5\*, 139.1, 140.8, 141.9\*, 166.3, 167.3\*; **<sup>19</sup>F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ – 63.0; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, 281.0760 βρέθηκε, 281.0747.

### (*E,Z*)-2-(4-νιτροφαινυλο]βουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (56ξ) [328]

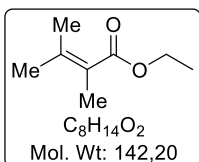


Διάλυμα *p*-νιτροφαινυλο οξικού οξέος (**56ξ**) (600 mg, 3.3 mmol) σε 5 mL H<sub>2</sub>O και 4M NaOH (870 µL, 3.3 mmol) αναδεύεται για 10 min και έπειτα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, παρουσία τολουολίου. Στο υπόλειμμα προστίθεται άνυδρο THF (10 mL), οξικός ανυδρίτης (3 mL), MeCHO (176 mg, 4.0 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 40 °C για 3 d. Έπειτα, ψύχεται σε rt, προστίθεται H<sub>2</sub>O (0.5 mL) και αναδεύεται για

2 h. Το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με H<sub>2</sub>O και εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). Η υδατική οξινίζεται με 2 M HCl έως pH 1 και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε απ. EtOH (4.2 mL) και προστίθεται π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (73 μL). Το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή για 24 h και στη συνέχεια ψύχεται, συμπυκνώνεται στον μισό όγκο και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη. Προστίθεται 5% NaHCO<sub>3</sub> (έως pH ~9-10), η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 97/3. Παραλαμβάνονται 327 mg (42%) του ακρυλικού εστέρα **56ξ** (*E*-ισομερές) ως υποκιτρινο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.40 (m, 2H), 8.18 – 8.27 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 15.6, 61.2, 123.2, 131.0, 133.3, 141.6, 142.2, 147.1, 165.9.

### 2,3-Διμεθυλοβουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56ο**) [338]

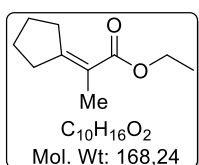


Η ένωση **56ο** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ σε κλίμακα (250 mg, 4.30 mmol) ακετόνης. Θερμοκρασία αντίδρασης: 50 °C. Χρόνος αντίδρασης: 30 min. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 95/5. Παραλαμβάνονται 568 mg (93%) ακρυλικού εστέρα **56ο** ως πτητικό άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.9

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H) [372]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 15.6, 22.4, 22.8, 60.0, 122.6, 142.8, 169.7 [372].

### 2-Κυκλοπεντυλιδενοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (**56π**) [338]



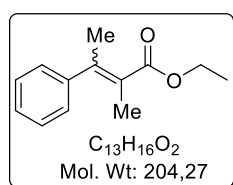
Η ένωση **56π** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ σε κλίμακα (200 mg, 2.38 mmol) κυκλοπεντανόνης. Θερμοκρασία αντίδρασης: 60 °C. Χρόνος αντίδρασης: 50 min. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 95/5.

Παραλαμβάνονται 200 mg (50%) ακρυλικού εστέρα **56π** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 9:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.57 – 1.73 (m, 4H), 1.78 – 1.85 (m, 3H), 2.26 – 2.38 (m, 2H), 2.60 – 2.75 (m, 2H), 4.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H) [373]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5, 16.1, 25.7, 27.3, 34.2, 34.3, 59.9, 118.6, 160.4, 168.5 [373].

### (*Z*)- και (*E*)-2-Μεθυλο-3-φαινυλοβουτ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (**56ρ**) [337]



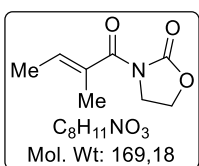
Η ένωση **56ρ** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ σε κλίμακα (277 mg, 2.31 mmol) ακετοφαινόνης και (500 mg, 2.10 mmol) φωσφορικού παραγώγου **58**. Θερμοκρασία αντίδρασης: 60 °C. Χρόνος αντίδρασης: 3 h. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/Et<sub>2</sub>O 100/0 → 95/5. Παραλαμβάνονται 350 mg (82%) ενός διαχωρίσιμου μίγματος *E/Z* (62:38) ακρυλικού εστέρα **56ρ** (210 mg του ισομερούς (*E*)-**56ρ** και 140 mg του ισομερούς (*Z*)-**56ρ**) ως άχρωμο ελαιώδες.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 95:5] = 0.9

(*Z*)-**56ρ** [374]: **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.02 (q,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 2.08 (q,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 3.83 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.08 – 7.34 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.6, 16.5, 21.8, 60.2, 126.2, 127.0, 128.1, 143.0, 144.3, 170.8.

(*E*)-**56ρ** [374]: **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.75 (q,  $J$  = 1.6 Hz, 3H), 2.25 (q,  $J$  = 1.6 Hz, 3H), 4.25 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.08 – 7.40 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.4, 17.4, 23.2, 60.4, 125.0, 127.1, 127.3, 128.4, 143.5, 145.5, 170.0.

### (*E*)-3-(2-Μεθυλοβουτ-2-ενοΐλο)οξαζολιδιν-2-ονη (**45γ**) [339]



Σε πυκτικό οξύ (500 mg, 5.0 mmol) προστίθεται στάγδην (COCl)<sub>2</sub> (423 mg, 7.5 mmol) και 1 σταγόνα DMF υπό ατμόσφαιρα Ar, ενώ ταυτόχρονα γίνονται διαδοχικές εκτονώσεις. Μετά από ανάδευση 2h, το μίγμα συμπυκνώνεται σε χαμηλή θερμοκρασία υδρόλουτρου

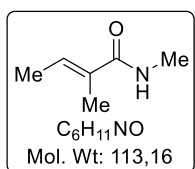


[έλεγχος πλήρους απομάκρυνσης (COCl)<sub>2</sub> με <sup>13</sup>C-NMR]. Παραλαμβάνεται το χλωρίδιο **83** (269 mg, 2.3 mmol) το οποίο διαλύεται σε THF (1.2 mL) και προστίθεται αργά σε αιώρημα 60% NaH (52.3 mg, 2.2 mmol) σε ξηρό THF (3.8 mL) όπου έχει πρώτα προστεθεί σταδιακά 2-οξαζολιδινόνη (158 mg, 1.8 mmol) στους 0 °C και αναδεύει για 1h. Το μίγμα αναδεύεται για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια η αντίδραση διακόπτεται με αργή προσθήκη κορ. διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl στους 0 °C για 10 min. Ακολουθεί συμπύκνωση, αραιώση με H<sub>2</sub>O και εκχυλίσσεις με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνονται και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 90/100 → 55/45. Παραλαμβάνονται 163 mg (53 %) του παραγώγου **45γ** ως λευκό στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C): AcOEt 8:2] = 0.6

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69 (qd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H), 1.78 (app p, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.07 (qq, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 1H) [375]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.1, 13.9, 43.2, 62.2, 130.9, 134.3, 153.0, 171.6 [375]; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>, 170.0812 βρέθηκε, 170.0813.

#### **(E)-N,2-διμεθυλοβουτ-2-εναμίδιο (56u)** [376]

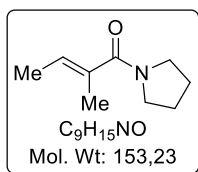


Αρχικά, παρασκευάζεται το χλωρίδιο **83** (593 mg, 5.0 mmol) και διαλύεται σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL). Έπειτα, προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα 40% υδατικό διάλυμα MeNH<sub>2</sub> (1.2 mL, 15 mmol), υπό έντονη ανάδευση και υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 24 h και στη συνέχεια αραιώνεται με Et<sub>2</sub>O (40 mL) και εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3 × 3 mL) και 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Παραλαμβάνονται 209 mg (37%) του αμιδίου **56u** ως κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C): AcOEt 1:1] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69 – 1.76 (m, 3H), 1.79 – 1.85 (m, 3H), 2.81 – 2.88 (m, 3H), 5.67 – 5.99 (br, 1H), 6.38 – 6.48 (m, 1H) [376]; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.3, 13.8, 26.5, 130.3, 131.8, 170.3; **HRMS (m/z)**: [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sup>+</sup>, 136.0733 βρέθηκε, 136.0742.

### (E)-2-μεθυλο-1-(πυρρολιδιν-1-υλο)βουτ-2-εν-1-όνη (56φ) [375]

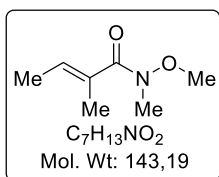


Αρχικά, παρασκευάζεται το χλωρίδιο **83** (593 mg, 5.0 mmol) και διαλύεται σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL). Έπειτα, προστίθεται στάγδην πυρρολιδίνη (903 μL, 11 mmol), υπό έντονη ανάδευση και υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 24 h και στη συνέχεια αραιώνεται με Et<sub>2</sub>O (40 mL) και εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3 × 3 mL) και 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Παραλαμβάνονται 704 mg (92%) του αμιδίου **56φ** ως κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C): AcOEt 7:3] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 – 1.70 (m, 3H), 1.81 – 1.83 (m, 3H), 1.84 – 1.90 (br s, 4H), 3.33 (s, 4H), 5.58 – 5.68 (m, 1H) [375]; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.2, 13.5, 24.4, 26.1, 45.5, 48.7, 126.3, 133.6, 172.0.

### (E)-N-Μεθοξυ-N,2-διμεθυλοβουτ-2-εναμίδιο (56τ) [377]

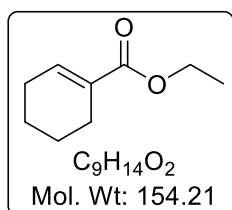


Σε διάλυμα πηλικού οξέος (**56σ**) (100 mg, 1.0 mmol), *N,O*-διμεθυλοϋδροξυλαμίνης και DMAP (18 mg, 0.15 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) προστίθεται DCC (248 mg, 1.2 mmol) στους 0 °C και το μίγμα αναδεύεται σε rt για 24 h. Ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση του διηθήματος. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 90/100 → 50/50. Παραλαμβάνονται 90 mg (63%) του αμιδίου **56τ**, ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [PE (40-60 °C): AcOEt 7:3] = 0.7

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.81 (br s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 5.92 (dq, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H) [377]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 13.7, 33.7, 61.0, 128.7, 131.9, 172.9) [377]; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 166.0838 βρέθηκε, 166.0836.

### Κυκλοεξ-1-εν-1-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (56χ)



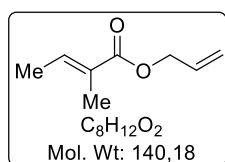
Σε διάλυμα του οξέος **84** (200 mg, 1.6 mmol), αιθανόλης (111 μL, 1.92 mmol) και DMAP (29 mg, 0.24 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) προστίθεται DCC (660 mg, 3.2 mmol) στους 0

°C και το μίγμα αναδεύεται σε rt για 24 h. Ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση του διηθήματος. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 100/0 → 95/5. Παραλαμβάνονται 180 mg (74%) του αμιδίου **56χ**, ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 90:10] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.48 – 1.65 (m, 4H), 2.09 – 2.25 (m, 4H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.93 (m, 1H) [366]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 21.5, 22.1, 24.1, 25.8, 60.2, 130.5, 139.4, 167.7 [366].

### (E)-2-Μεθυλοβουτ-2-ενοϊκός αλλυλεστέρας (**56ψ**) [378]

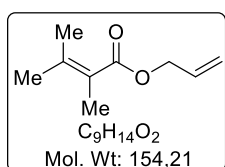


Σε διάλυμα του οξέος **84** (150 mg, 1.5 mmol), αιθανόλης (104 mL, 1.8 mmol) και DMAP (27 mg, 0.23 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) προστίθεται DCC (619 mg, 3.0 mmol) στους 0 °C και το μίγμα αναδεύεται σε rt για 24 h. Ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση του διηθήματος. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE(40-60 °C)/AcOEt 100/0 → 94/6. Παραλαμβάνονται 153 mg (73%) του εστέρα **56ψ**, ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 2:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 (dq,  $J$  = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.84 (p,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 4.63 (2 × dd,  $J$  = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 5.22 (dq,  $J$  = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dq,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.95 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.5 Hz, 1H), 6.89 (qq,  $J$  = 1.1, 7.1 Hz, 1H) [379]; **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.0, 14.3, 65.0, 117.6, 128.4, 132.5, 137.3, 167.6 [379].

### 2,3-Διμεθυλοβουτ-2-ενοϊκός αλλυλεστέρας (**56ω**)



Σε διάλυμα του ακρυλικού οξέος **84** (220 mg, 1.9 mmol) σε άνυδρο DMF (8 mL) προστίθεται το άλλυλο βρωμίδιο (575 mg, 4.8 mmol) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (656 mg, 4.8 mmol). Έπειτα από ανάδευση για 2 h σε rt, το μίγμα αραιώνεται με AcOEt (20 mL) και H<sub>2</sub>O (20 mL) και η οργανική φάση εκπλένεται με NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) και H<sub>2</sub>O (5 × 10 mL). Η οργανική σπβάδα ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό κενό. Παραλαμβάνονται 237 mg (80 %) του εστέρα **56ω** ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**TLC**  $R_f$  [PE (40-60 °C):Et<sub>2</sub>O 3:1] = 0.8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 (br s, 3H), 1.85 – 1.90 (m, 3H), 2.00 – 2.05 (m, 3H), 4.63 (2 × dd,  $J$  = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 5.22 (dq,  $J$  = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.33 (dq,  $J$  = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.96 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.5, 5.6 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.8, 22.7, 23.1, 64.9, 117.9, 122.4, 132.7, 144.1, 169.4; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>, 177.0886 βρέθηκε, 177.0880.

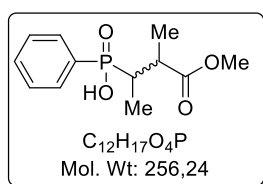
### 7.3.3 Σύνθεση και χαρακτηρισμοί τελικών ενώσεων τύπου 91

#### Γενικές μέθοδοι σύνθεσης τελικών προϊόντων αντίδρασης *P*-Michael

**Μέθοδος A:** Σε διάλυμα του φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**) (1.0 equiv) σε CDCl<sub>3</sub> (~1.2 mL/mmol) προστίθενται TMSOTf (3.0 equiv) και BSA (2.0 equiv) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα Ar. Στις ίδιες συνθήκες προστίθεται το εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλο (1.1 equiv). Μετά το πέρας της αντίδρασης (όπως διαπιστώνεται με <sup>31</sup>P-NMR), γίνεται στάγδην προθήκη EtOH (~0.4 mL/mmol) στους 0 °C, το μίγμα θερμαίνεται σε rt, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL/mmol) και εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL/mmol). Η υδατική φάση οξινίζεται στους 0 °C με 1M HCl (έως pH~1) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL/mmol). Η οργανική φάση ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 70/0.1/0.1 → 70/2/2.

**Μέθοδος B:** Σε διάλυμα του αμινοφωσφινικού παραγώγου τύπου **89** (1.0 equiv) σε CDCl<sub>3</sub> (~1.2 mL/mmol) προστίθενται TMSOTf (4.0 equiv) και BSA (3.0 equiv) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα Ar. Στις ίδιες συνθήκες προστίθεται το εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλο (1.1 equiv). Μετά το πέρας της αντίδρασης (όπως διαπιστώνεται με <sup>31</sup>P-NMR), γίνεται στάγδην προθήκη EtOH (~0.6 mL/mmol) στους 0 °C, το μίγμα θερμαίνεται σε rt, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL/mmol) και εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL/mmol). Η υδατική φάση οξινίζεται στους 0 °C με 1M HCl (έως pH~1) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL/mmol). Η οργανική φάση ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 70/0.1/0.1 → 70/2/2.

#### (4-Μεθοξυ-3-μεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (47α)

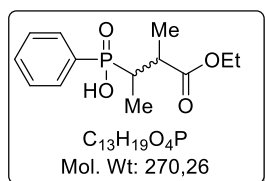


Η ένωση **47α** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **45α** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 67 mg (93%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **47α** (89/11) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  {[1.00\* (dd,  $J = 17.5, 7.4$  Hz)] + [1.03 (dd,  $J = 17.3, 7.3$  Hz)], 3H}, {[1.12\* (d,  $J = 7.2$  Hz)] + [1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz)], 3H}, {[2.20 (dp,  $J = 15.3, 7.3$  Hz)] + [2.39 – 2.51\* (m)], 1H}, {[2.68 (dp,  $J = 13.9, 7.1$  Hz)] + [2.78 – 2.89\* (m)], 1H}, 3.55 + 3.59\* (2 × s), 3H}, 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.4\* (d,  $^2J_{PC} = 2.0$  Hz), 11.8 (d,  $^2J_{PC} = 1.5$  Hz), 12.3\* (d,  $^3J_{PC} = 4.0$  Hz), 16.1 (d,  $^3J_{PC} = 5.8$  Hz), 35.3\* (d,  $^1J_{PC} = 101.5$  Hz), 37.2 (d,  $^1J_{PC} = 100.3$  Hz), 37.7\*, 51.5, 51.8\*, 128.2 (d,  $J_{PC} = 12.4$  Hz), 128.3\* (d,  $J_{PC} = 12.2$  Hz), 130.4\*, 131.4 (d,  $^1J_{PC} = 127.6$  Hz), 131.67 (d,  $J_{PC} = 10.2$  Hz), 131.72 (d,  $J_{PC} = 9.8$  Hz), 131.9 (d,  $J_{PC} = 2.5$  Hz), 132.0 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 175.1 (d,  $^3J_{PC} = 11.3$  Hz), 175.5\* (d,  $^3J_{PC} = 16.7$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  47.4, 47.8\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{12}H_{18}O_4P^+$ , 257.0943 βρέθηκε, 257.0939.

#### (4-Αιθοξυ-3-μεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91α)



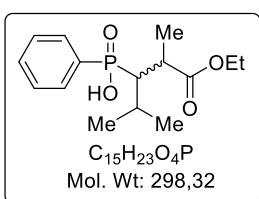
Η ένωση **91α** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56α** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 65 mg (77%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91α** (90/10) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.98\* + 1.02 (2 × dd,  $J = 15.3, 7.3$  Hz, 3H), 1.09\* + 1.20 (2 × d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), {[2.19 (dp,  $J = 15.3, 7.3$  Hz) + 2.39- 2.51\* (m)], 1H}, {[2.59 (dp,  $J = 13.6, 7.1$  Hz) + 2.75 – 2.86\* (m)], 1H}, 3.93 - 4.09 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2H);  **$^{13}C$**

**NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.3\* (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 2.3 Hz), 12.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 1.8 Hz), 12.2\* (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.6 Hz), 14.17, 14.22\*, 16.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.3 Hz), 35.3\* (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 101.0 Hz), 37.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 100.0 Hz), 37.7\*, 40.6, 60.5, 60.7\*, 128.3 (d, J<sub>PC</sub> = 12.5 Hz), 128.4\* (d, J<sub>PC</sub> = 12.4 Hz), 131.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 127.5 Hz), 131.7\* (d, J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 131.8 (d, J<sub>PC</sub> = 9.7 Hz), 132.0 (d, J<sub>PC</sub> = 2.5 Hz), 132.1\*, 174.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 12.3 Hz), 175.1\* (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.7, 46.9\*; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 271.1094 βρέθηκε, 271.1096.

### (1-Αιθοξυ-2,4-διμεθυλο-1-οξοπενταν-3-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91β)

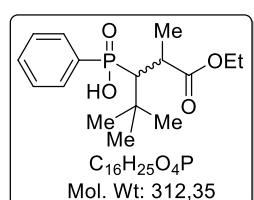


Η ένωση **91β** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου (**Z**)-**56β** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 65 mg (77%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91β** (84/16) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** R<sub>f</sub> [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ {[0.86\* (d, J = 6.9 Hz)] + [0.89 (d, J = 7.0 Hz)], 3H}, {[0.95\* (d, J = 6.8 Hz)] + [1.00 (d, J = 6.9 Hz)], 3H}, {[1.20 (d, J = 7.0 Hz)] + [1.25\* (d, J = 7.8 Hz)], 3H}, {[1.20 (t, J = 7.1 Hz)] + [1.23\* (t, J = 7.2 Hz)], 3H}, 1.96 - 2.14 (m, 1H), {[2.52 (ddd, J = 16.4, 5.9, 3.9 Hz)] + [2.57 - 2.62\* (m)], 1H}, {[2.69 - 2.76\* (m)] + [2.76 - 2.88 (m)], 1H}, 3.98 - 4.12 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 10.40 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.2 Hz), 13.9\* (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.9 Hz), 14.2, 20.9\* (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.3 Hz), 21.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.3 Hz), 22.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.3 Hz), 26.5, 27.0\*, 37.8, 37.9\*, 46.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 97.2 Hz), 47.2\* (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 97.5 Hz), 60.8, 128.2\*, 128.3 (d, J<sub>PC</sub> = 12.6 Hz), 131.2\* (d, J<sub>PC</sub> = 10.2 Hz), 131.4 (d, J<sub>PC</sub> = 9.9 Hz), 131.6\* (d, J<sub>PC</sub> = 2.6 Hz), 131.8 (d, J<sub>PC</sub> = 2.6 Hz), 133.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 126 Hz), 134.7\* (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 125.1 Hz), 175.4\* (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.7 Hz), 175.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 17.0 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.1\*, 48.7; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 299.1407 βρέθηκε, 299.1411.

### (1-Αιθοξυ-2,4,4-τριμεθυλο-1-οξοπενταν-3-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91γ)



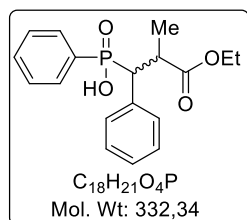
Η ένωση **91γ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου (**E+Z**)-**56γ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (70 mg,

0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 145 mg (86%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91γ** (87/13) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.04\* + 1.16 (2 × s, 9H), 1.21 + 1.31\* (2 × t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), {[1.46 (d,  $J$  = 7.3 Hz)] + [1.63\* (d,  $J$  = 6.8 Hz)], 3H}, 2.66 + 3.18 (m, 2H), {[4.07 (q,  $J$  = 7.2 Hz)] + [4.17\* (q,  $J$  = 7.2 Hz)], 2H}, 7.42 - 7.64 (m, 3H), 7.74 - 7.89 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 14.3, 14.57\*, 14.63, 15.1\* (d,  $^3J_{PC}$  = 6.5 Hz), 30.7\* (d,  $^3J_{PC}$  = 6.6 Hz), 31.3 (d,  $^3J_{PC}$  = 6.5 Hz), 35.2\*, 35.8 (d,  $^2J_{PC}$  = 2.0 Hz), 39.0\* (d,  $^2J_{PC}$  = 2.8 Hz), 39.5 (d,  $^2J_{PC}$  = 1.6 Hz), 51.0\* (d,  $^1J_{PC}$  = 99.6 Hz), 51.4 (d,  $^1J_{PC}$  = 97.4 Hz), 62.03, 62.05\*, 129.4 (d,  $J_{PC}$  = 12.4 Hz)\*, 129.6 (d,  $J_{PC}$  = 12.2 Hz), 132.36\* (d,  $J_{PC}$  = 10.1 Hz), 132.44 (d,  $J_{PC}$  = 9.5 Hz), 132.8\* (d,  $J_{PC}$  = 2.8 Hz), 133.0 (d,  $J_{PC}$  = 2.8 Hz), 136.0 (d,  $^1J_{PC}$  = 124.4 Hz), 137.9\* (d,  $^1J_{PC}$  = 120.9 Hz), 177.0 (d,  $^3J_{PC}$  = 19.4 Hz), 177.2\*; **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 42.2, 43.6\*; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 313.1563 βρέθηκε, 313.1559.

### (3-Αιθοξυ-2-μεθυλο-3-οξο-1-φαινυλοπροπυλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (**91δ**)



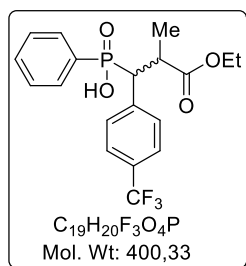
Η ένωση **91δ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56δ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 65 mg (70%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91δ** (84/16) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 + 1.19\* (2 × t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), {[0.99\* (d,  $J$  = 7.0 Hz)] + [1.43 (d,  $J$  = 5.7 Hz)], 3H}, {[3.14 - 3.22\* (m)] + [3.22 - 3.35 (m)] + [3.54\* (dd,  $J$  = 16.2, 9.4 Hz)], 2H}, {[3.74 (q,  $J$  = 7.1 Hz)] + [4.00 - 4.12\* (m)], 2H}, 6.92 - 7.07 (m, 5H), 7.10 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.45 (m, 3H), 11.43 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.8, 14.1\*, 16.4\* (d,  $^3J_{PC}$  = 10.0 Hz), 17.7 (d,  $^3J_{PC}$  = 1.3 Hz), 39.0\*, 42.0, 50.1\* (d,  $^1J_{PC}$  = 95.9 Hz), 51.0 (d,  $^1J_{PC}$  = 96.0 Hz), 60.3, 60.8\*, 127.0 (d,  $J_{PC}$  = 3.0 Hz), 127.2\* (d,  $J_{PC}$  = 2.8 Hz), 127.77 (d,  $J_{PC}$  = 2.8 Hz), 127.79\*, 127.9 (d,  $J_{PC}$  = 2.3 Hz), 128.2\* (d,  $J_{PC}$  = 2.1 Hz), 129.9 (d,  $J_{PC}$  = 5.8 Hz), 130.7\* (d,  $J_{PC}$  = 6.2 Hz), 130.9\* (d,  $^1J_{PC}$  = 130.9 Hz), 131.4 (d,  $^1J_{PC}$  = 133.0 Hz), 131.70 (d,  $J_{PC}$  =

9.5 Hz), 131.74 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 131.93 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 131.94 (d,  $J_{PC} = 9.8$  Hz), 133.5\* (d,  $J_{PC} = 4.1$  Hz), 135.7 (d,  $J_{PC} = 4.1$  Hz), 174.6 (d,  $^3J_{PC} = 18.9$  Hz), 175.3\* (d,  $^3J_{PC} = 5.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.9\*, 44.9; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}^+$ , 333.1250 βρέθηκε, 333.1258.

### {3-Αιθοξυ-2-μεθυλ-3-οξο-1-[4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο]προπυλο}(φαινυλο) φωσφινικό οξύ (91ε)



Η ένωση **91ε** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56ε** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 152 mg (89%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91ε** (79/21) ως άχρωμο κολλώδες

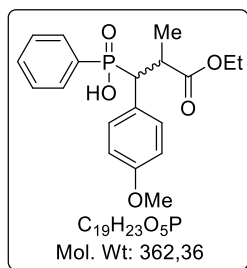
στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{AcOH}$  7:0.5:0.5] = 0.5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  {[0.88\* (t,  $J = 7.1$  Hz)] + [1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz)], 3H}, {[1.01\* (d,  $J = 7.0$  Hz)] + [1.44 (d,  $J = 6.6$  Hz)], 3H}, {[3.14 – 3.25\* (m)] + [3.24 – 3.35 (m)], 1H}, {[3.39 (dd,  $J = 14.8, 11.3$  Hz)] + [3.66\* (dd,  $J = 16.1, 9.3$  Hz)], 1H}, {[3.80 (q,  $J = 7.2$  Hz)] + [4.01 – 4.12 (m)], 2H}, {[7.07 - 7.14 (m)] + [7.16 - 7.27 (m)], [7.28 - 7.50 (m)], 9H}, 11.75 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 14.1\*, 16.3\* (d,  $^3J_{PC} = 9.8$  Hz), 17.7 (d,  $^3J_{PC} = 1.4$  Hz), 38.9\* (d,  $^2J_{PC} = 1.7$  Hz), 41.9, 50.0\* (d,  $^1J_{PC} = 96.6$  Hz), 51.0 (d,  $^1J_{PC} = 95.6$  Hz), 60.5, 61.0\*, 124.1 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz), 124.2 (q,  $^1J_{CF} = 272$  Hz), 124.8 (dq,  $J_{CF} = 3.5, J_{PC} = 2.6$  Hz), 125.0 - 125.2\* (m) 128.07 (d,  $J_{PC} = 13.0$  Hz), 128.14\* (d,  $J_{PC} = 13.0$  Hz), 129.3 (qd,  $J_{CF} = 32.4, J_{PC} = 3.1$  Hz), 129.5\* (qd,  $J_{CF} = 32.7, J_{PC} = 2.6$  Hz), 129.7\*, 130.1 (d,  $J = 5.6$  Hz), 130.8 (d,  $^1J_{PC} = 134$  Hz), 131.0\* (d,  $J = 6.4$  Hz), 131.6 (d,  $J_{PC} = 9.6$  Hz), 131.9\* (d,  $J_{PC} = 9.9$  Hz), 132.2 (d,  $J_{PC} = 2.8$  Hz), 132.4\* (d,  $J_{PC} = 2.9$  Hz), 138.0\* (d,  $J = 4.0$  Hz), 140.3 (d,  $J = 3.4$  Hz), 174.2 (d,  $^3J_{PC} = 18.4$  Hz), 174.8\* (d,  $^3J_{PC} = 6.1$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.6\*, -62.7;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.0, 41.7\*; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{P}^+$ , 401.1124 βρέθηκε, 401.1115.



### [3-Αιθοξυ-1-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλο-3-οξοπροπυλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91ζ)

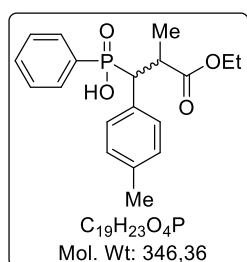


Η ένωση **91ζ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56ζ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 161 mg (90%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91ζ** (79/21) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87 + 1.18\* (2 x t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), {[0.98\* (d,  $J = 7.0$  Hz)] + [1.40 (d,  $J = 5.8$  Hz)], 3H}, {[3.07 – 3.17 (m)] + [3.16 – 3.28 (m)] + [3.49\* (dd,  $J = 16.4, 9.0$  Hz)], 2H}, 3.66 + 3.70\* (2 x s, 3H), {[3.75 (q,  $J = 7.1$  Hz)] + [4.03\* (2 x q,  $J = 7.1$  Hz)], 2H}, 6.57 + 6.66\* (2 x d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 + 6.95\* (2 x dd,  $J = 2.1, 8.6$  Hz), 2H}, {[7.11 - 7.24 (m)] + [7.27 - 7.37 (m)] + [7.37 - 7.45\* (m)]}, 5H}, 11.86 (br s, 1H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.9, 14.1\*, 16.10\* (d,  $^3J_{PC} = 9.5$  Hz), 17.6 (d,  $^3J_{PC} = 1.2$  Hz), 39.0\*, 42.1, 49.0\* (d,  $^1J_{PC} = 96.3$  Hz), 50.0 (d,  $^1J_{PC} = 96.8$  Hz), 55.14, 55.15\*, 60.2, 60.7\*, 113.4 (d,  $J_{PC} = 2.2$  Hz), 113.6\* (d,  $J_{PC} = 1.8$  Hz), 125.2\* (d,  $J_{PC} = 4.3$  Hz), 127.6 (d,  $J_{PC} = 4.2$  Hz), 127.75 (d,  $J_{PC} = 12.8$  Hz), 127.84\* (d,  $J_{PC} = 12.7$  Hz), 130.4\*, 130.9 (d,  $J_{PC} = 5.6$  Hz), 131.5 (d,  $^1J_{PC} = 132.6$  Hz), 131.65 (d,  $J_{PC} = 9.3$  Hz), 131.67\*, 131.74, 131.85\*, 131.87\* (d,  $J_{PC} = 9.5$  Hz), 158.6 (d,  $J_{PC} = 2.8$  Hz), 158.8\* (d,  $J_{PC} = 2.5$  Hz), 174.6 (d,  $^3J_{PC} = 18.7$  Hz), 175.2\* (d,  $^3J_{PC} = 6.6$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  42.8\*, 43.8; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για  $C_{19}H_{24}O_5P^+$ , 363.1356 βρέθηκε, 363.1357.

### [3-Αιθοξυ-2-μεθυλο-3-οξο-1-(*p*-τολουολο)προπυλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91η)



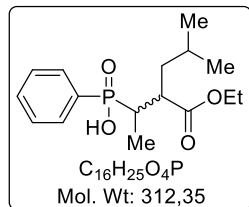
Η ένωση **91η** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56η** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 152 mg (89%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91η** (78/22) ως άχρωμο κολλώδες

στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 + 1.18\* (2 x t, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[0.98\* (d, *J* = 7.0 Hz)] + [1.41 (d, *J* = 5.9 Hz)], 3H}, {[2.18 (d, *J* = 2.0 Hz)] + [2.23\* (d, *J* = 1.8 Hz)], 3H}, {[3.09 – 3.21\* (m)] + [3.19 – 3.31 (m)] + [3.51\* (dd, *J* = 16.3, 9.2 Hz)], 2H}, {[3.75 (q, *J* = 7.1 Hz)] + [4.03\* (2 x dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz)], 2H}, 6.84 + 6.92\* (2 x br s, 4H), {[7.11 – 7.24 (m)] + [7.27 – 7.37 (m)] + [7.40 – 7.47 (m)]}, 5H}, 11.69 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.8, 14.1\*, 16.2\* (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 17.6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.5 Hz), 21.0 (d, <sup>6</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.1 Hz), 21.1 (d, <sup>6</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.1 Hz), 39.0\* (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.4 Hz), 42.0, 49.6\* (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 96.4 Hz), 50.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 96.3 Hz), 60.2, 60.7\*, 127.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.9 Hz), 127.8\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 128.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.5 Hz), 128.9\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.1 Hz), 129.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.7 Hz), 130.3\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.4 Hz), 130.4\*, 130.5\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.3 Hz), 131.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 133 Hz), 131.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.7 Hz), 131.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.5 Hz), 131.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.7 Hz), 132.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.3 Hz), 136.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 136.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 174.6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 18.6 Hz), 175.3\* (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 6.2 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.5\*, 43.5; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 347.1407 βρέθηκε, 347.1406.

### [3-(Αιθοξυκαρβονυλο)-5-μεθυλεξαν-2-υλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (**910**)



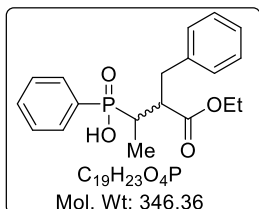
Η ένωση **910** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **560** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 85 mg (76%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **910** (65/35) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ {[0.71\* + 0.79\* (2 x d, *J* = 6.3 Hz)] + [0.76 (d, *J* = 6.5 Hz)], 6H}, {[1.03\* (dd, *J* = 17.6, 7.4 Hz)] + [1.04 (dd, *J* = 17.3, 7.4 Hz)], 3H}, 1.17 + 1.17\* (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[1.26 – 1.40 (m)] + [1.40 – 1.50 (m)] + [1.52 – 1.66 (m)]}, 3H}, {[2.04 (dp, *J* = 16.3, 7.4 Hz)] + [2.20 – 2.34\* (m)], 1H}, {[2.55 – 2.68 (m)] + [2.63 – 2.75\* (m)], 1H}, 3.92 – 4.09 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 11.07 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.8\* (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 11.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.2 Hz), 14.2, 21.3\*, 21.6, 23.2, 23.8\*, 26.4, 26.6\*, 36.2\* (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 100 Hz), 36.3\*, 36.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 104 Hz), 40.4 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz), 41.8\*, 43.3, 60.3, 60.4\*, 128.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.5 Hz), 128.3\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.5 Hz), 130.65\*, 130.74, 131.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 132.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 132.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 174.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.2 Hz), 174.8\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 15.3

Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  47.2\*, 47.3; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{P}^+$ , 313.1563 βρέθηκε, 313.1559.

### (3-Βενζυλο-4-αιθοξυ-4-οξοπενταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91i)

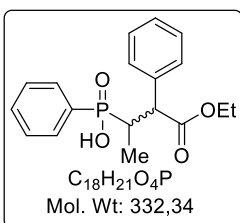


Η ένωση **91i** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56i** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 78 mg (80%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91i** (70/30) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $\text{CHCl}_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.4

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99\* + 1.00 (2 × t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10 + 1.17\* (2 × dd,  $J = 17.2, 7.1$  Hz, 3H), {[2.11 – 2.25 (m)] + [2.34 – 2.47\* (m)], 1H}, {[2.82 – 2.93 (m)] + [2.80\* (t,  $J = 12.5$  Hz)] + [2.95 – 3.07 (m)] + [3.12 (dd, 18.8, 10.7 Hz)], 3H}, 3.81 – 3.96 (m, 2H), {[7.00 - 7.10 (m)] + [7.11 - 7.22 (m)], 5H}, 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 11.17 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.0\*, 11.1, 14.00\*, 14.01, 33.5\* (d,  $^3J_{\text{PC}} = 3.6$  Hz), 36.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 100$  Hz), 36.1\* (d,  $^1J_{\text{PC}} = 100$  Hz), 37.4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6.6$  Hz), 46.1\*, 47.5, 60.3, 60.5\*, 126.1\*, 126.4, 128.2\*, 128.35, 128.39 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.4$  Hz), 128.5\* (d,  $J_{\text{PC}} = 12.4$  Hz), 130.48\*, 130.53, 131.8 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.7$  Hz), 132.16 (d,  $J_{\text{PC}} = 2.1$  Hz), 132.24\* (d,  $J_{\text{PC}} = 2.2$  Hz), 129.0, 129.2\*, 139.0, 139.7\*, 173.3 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 11.3$  Hz), 173.7\* (d,  $^3J_{\text{PC}} = 15.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.5\*, 47.0; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}^+$ , 347.1407 βρέθηκε, 347.1408.

### [4-Αιθοξυ-4-οξο-3-φαινυλοβουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91κ)



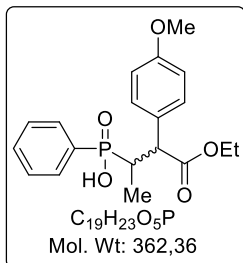
Η ένωση **91κ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56κ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 143 mg (87%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91κ** (69/31) ως άχρωμο κολλώδες

στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $\text{CHCl}_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ {[0.70\* (dd, *J* = 17.0, 7.4 Hz)] + [1.25 (dd, *J* = 16.3, 7.1 Hz)], 3H}, 1.13\* + 1.13 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[2.70 (dp, *J* = 17.0, 7.1 Hz)] + [2.85\* (ddq, *J* = 14.5, 11.0, 7.4 Hz)], 1H}, {[3.66\* (t, *J* = 11.0 Hz)] + [3.78 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz)], 1H}, {[3.85 - 4.02\* (m)] + [3.93 - 4.11 (m)], 2H}, {[6.95 - 7.06 (m)] + [7.09 - 7.18 (m)] + [7.19 - 7.25 (m)] + [7.25 - 7.36 (m)] + [7.36 - 7.42\* (m)], [7.45 - 7.51\* (m)], [7.72 - 7.80\* (m)], 10H}, 12.16 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.4\* (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.5 Hz), 12.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 3.6 Hz), 13.9\*, 14.0, 36.2\* (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 98.3 Hz), 37.7 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 101 Hz), 51.3\*, 52.7, 60.8, 60.9\*, 127.4, 127.5\*, 127.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 128.1, 128.2\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.7 Hz), 128.6\*, 128.8\*, 129.0, 131.0\* (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 128 Hz), 131.19 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.1 Hz), 131.21, 131.9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 130 Hz), 132.00\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.0 Hz), 132.01\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 136.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.0 Hz), 136.7\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 13.7 Hz), 172.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 16.9 Hz), 172.8\* (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.1 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.1, 44.8\*; **HRMS (m/z):** [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 333.1250 βρέθηκε, 363.1264.

#### **[4-Αιθοξυ-3-(μεθοξυφαινυλο)-4-οξοβουταν-2-υλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91λ)**



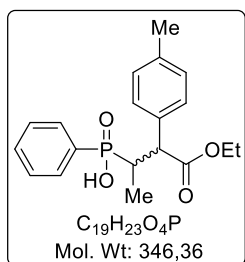
Η ένωση **91λ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56λ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 160 mg (91%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91λ** (63/37) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ {[0.70\* (dd, *J* = 17.0, 7.3 Hz)] + [1.24 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz)], 3H}, 1.12\* + 1.13 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[2.63 - 2.76 (m)] + [2.74 - 2.87\* (m)], 1H}, {[3.60\* (t, *J* = 11.1 Hz)] + [3.68 (dd, *J* = 10.2, 7.1 Hz)], 1H}, 3.66 + 3.73\* (2 × s, 3H), {[3.83 - 3.97\* (m)] + [3.91 - 4.11 (m)], 2H}, {[6.47 (d, *J* = 8.8 Hz)] + [6.77\* (d, *J* = 8.6 Hz)], 2H}, {[6.99 (d, *J* = 8.6 Hz)] + [7.09 - 7.16 (m)] + [7.23 - 7.32 (m)] + [7.34 - 7.41\* (m)] + [7.44 - 7.50\* (m)] + [7.70 - 7.79\* (m)], 7H}, 11.66 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.3\* (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.3 Hz), 12.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 3.8 Hz), 13.9\*, 14.1, 36.3\* (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 98.0 Hz), 37.9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 102 Hz), 50.4\*, 52.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.2 Hz), 55.1, 55.2\*, 60.8, 60.9\*, 113.5, 114.0\*, 127.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 128.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.6 Hz), 128.2\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.6 Hz), 128.6\* (d, *J*<sub>PC</sub> = 13.8 Hz), 129.8\*, 130.0,

131.0, 131.06\* (d,  $^1J_{PC} = 128$  Hz), 131.07 (d,  $J_{PC} = 10.3$  Hz), 131.99\* (d,  $J_{PC} = 9.8$  Hz), 131.99\* (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 132.2 (d,  $^1J_{PC} = 130.0$  Hz), 158.9, 159.0\*, 172.7 (d,  $^3J_{PC} = 18.1$  Hz), 173.1\* (d,  $^3J_{PC} = 2.3$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  45.0, 46.3\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{19}H_{24}O_5P^+$ , 363.1356 βρέθηκε, 363.1362.

#### [4-Αιθοξυ-4-οξο-3-(p-τολουολο)βουταν-2-υλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91μ)

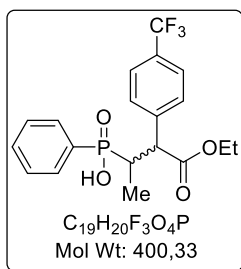


Η ένωση **91μ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56μ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 150 mg (88%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91μ** (83/17) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3:MeOH:AcOH$  7:0.5:0.5] = 0.5

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  {[0.67\* (dd,  $J = 17.0, 7.3$  Hz)] + [1.21 (dd,  $J = 16.3, 7.3$  Hz)], 3H}, 1.09\* + 1.11 (2 × t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.20 + 2.31\* (2 × s, 3H), {[2.59 – 2.73 (m)] + [2.73 – 2.86\* (m)], 1H}, {[3.58\* (t,  $J = 11.1$  Hz)] + [3.69 (dd,  $J = 7.0, 10.0$  Hz)], 1H}, {[3.79 - 3.96\* (m)] + [3.88 – 4.09 (m)], 2H}, {[6.73 (d,  $J = 7.7$  Hz)] + [7.02\* (d,  $J = 7.9$  Hz)], 2H}, {[6.99 (d,  $J = 7.7$  Hz)] + [7.07\* (d,  $J = 7.9$  Hz)], 2H}, {[7.06 - 7.13 (m)] + [7.22 - 7.31 (m)] + [7.32 - 7.40\* (m)] + [7.41 - 7.48\* (m)] + [7.68 - 7.77\* (m)], 5H}, 10.62 (br s, 1H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.4\* (d,  $^2J_{PC} = 1.8$  Hz), 12.1 (d,  $^2J_{PC} = 3.6$  Hz), 13.9\*, 14.0, 21.0, 21.1\*, 36.2\* (d,  $^1J_{PC} = 98.2$  Hz), 38.0 (d,  $^1J_{PC} = 101$  Hz), 50.9\*, 52.3, 60.8, 60.9\*, 127.7 (d,  $J_{PC} = 12.7$  Hz), 128.2\* (d,  $J_{PC} = 12.4$  Hz), 128.6\*, 128.8, 128.9, 129.3\*, 130.9 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 131.1\* (d,  $^1J_{PC} = 127.3$  Hz), 131.2 (d,  $J_{PC} = 10.1$  Hz), 131.97\* (d,  $J_{PC} = 2.0$  Hz), 132.01\* (d,  $J_{PC} = 10.0$  Hz), 132.04 (d,  $^1J_{PC} = 130.1$  Hz), 133.1 (d,  $J_{PC} = 4.8$  Hz), 133.6\* (d,  $J_{PC} = 14.0$  Hz), 136.9, 137.2\*, 172.6 (d,  $^3J_{PC} = 17.5$  Hz), 173.0\* (d,  $^3J_{PC} = 1.9$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  44.6, 46.0\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{19}H_{24}O_4P^+$ , 347.1407 βρέθηκε, 347.1411.

**(4-Αιθοξυ-4-οξο-3-(4-τριφθορομεθυλο)φαινυλο)βουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91v)**

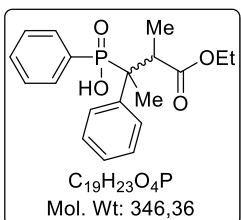


Η ένωση **91v** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56v** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 174 mg (88%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91v** (61/39) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.6

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  {[0.70\* (dd,  $J = 17.1, 7.4$  Hz)] + [1.25 (dd,  $J = 16.0, 7.0$  Hz)], 3H}, {[1.13\* (t,  $J = 7.1$  Hz)] + [1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz)], 3H}, {[2.68 – 2.82 (m)] + [2.78 – 2.91\* (m)], 1H}, 3.71 - 3.81 (m, 1H), 3.86 - 4.14 (m, 2H), {[7.05 – 7.56 (m)] + [7.68 – 7.79 (m)], 9H}, 11.98 (br s, 1H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.3\* (d,  $^2J_{PC} = 2.2$  Hz), 12.5 (d,  $^2J_{PC} = 4.0$  Hz), 13.9\*, 14.0, 36.3\* (d,  $^1J_{PC} = 98.8$  Hz), 37.5 (d,  $^1J_{PC} = 102$  Hz), 51.1\*, 53.2, 61.31, 61.33\*, 124.07 (q,  $J = 272$  Hz), 124.14 (q,  $J = 272$  Hz), 124.9 (q,  $J_{CF} = 3.8$  Hz), 125.6\* (q,  $J_{CF} = 3.8$  Hz), 128.0 (d,  $J_{PC} = 12.7$  Hz), 128.3\* (d,  $J_{PC} = 12.7$  Hz), 129.3\*, 129.5, 129.6 (q,  $J_{CF} = 32.3$  Hz), 129.9 (q,  $J_{CF} = 32.6$  Hz), 130.7\* (d,  $^1J_{PC} = 128$  Hz), 131.0 (d,  $J_{PC} = 10.1$  Hz), 131.5 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 131.9 (d,  $J = 130$  Hz), 132.1\* (d,  $J = 9.8$  Hz), 132.3\* (d,  $J = 2.5$  Hz), 140.1 (d,  $^3J_{PC} = 3.0$  Hz), 140.7\* (d,  $^3J_{PC} = 13.2$  Hz), 172.0 (d,  $^3J_{PC} = 18.7$  Hz), 172.2\* (d,  $^3J_{PC} = 3.1$  Hz);  **$^{19}F$  NMR** (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -62.6\*, -62.8;  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  43.4, 45.2\*; **HRMS (m/z)**:  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{19}H_{20}F_3O_4P^+$ , 401.1124 βρέθηκε, 401.1126.

**(4-Αιθοξυ-2,3-διμεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91o)**



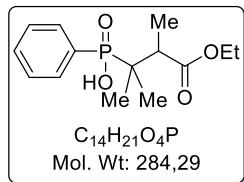
Η ένωση **91o** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου (**Z**)-**56o** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 55 mg (32%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91o** (52/48) ως

άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83 (l) + 1.18 (ll) (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (ll) + 1.28 (l) (2 × d, *J* = 7.1 Hz, 3H), {[1.59 (d, *J* = 20.4 Hz, ll)] + [1.63 (d, *J* = 21.4 Hz, l)], 3H}, {[3.59 (p, *J* = 7.1 Hz, ll)] + 3.74 (dq, *J* = 7.1, 11.0 Hz, l)], 1H}, {[3.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, l)] + [4.01 + 4.26 (2 × dq, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 2H, ll)], 2H}, 7.01 - 7.32 (m, 10H), 8.29 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.16 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.6 Hz, l), 13.23 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz, ll), 13.7 (ll), 13.8 (l), 14.01 (ll), 14.6 (l), 42.5 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.8 Hz, ll), 43.6 (l), 46.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 92.8 Hz, l), 46.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 94.2 Hz, ll), 59.9 (l), 60.8 (ll), 126.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.2 Hz), 127.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 127.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.5 Hz), 127.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.6 Hz), 127.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 128.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.6 Hz), 128.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.3 Hz), 128.7 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.9 Hz), 129.62 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 128 Hz), 129.63 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 128 Hz), 131.6 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 131.71 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz), 132.74 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.8 Hz), 133.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.0 Hz), 138.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz), 139.3 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 174.3 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 20.3 Hz, l), 174.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 2.8 Hz, ll); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 47.5, 48.1; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 347.1407 βρέθηκε, 347.1414.

#### (4-(Αιθοξυ-2,3-διμεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91π)

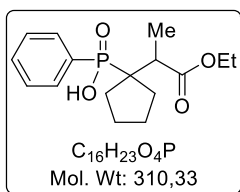


Η ένωση **91π** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56π** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 78 mg (77%) του φωσφινικού οξέος **91π** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (d, *J* = 16.4 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.67 (qd, *J* = 7.1, 10.0 Hz, 1H), 4.04 (2 × dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 2H), 9.33 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 3.3 Hz), 14.3, 17.1, 20.9, 37.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 99.3 Hz), 42.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PC</sub> = 1.7 Hz), 60.3, 128.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.1 Hz), 129.9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>PC</sub> = 123 Hz), 132.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.6 Hz), 133.0 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.1 Hz), 174.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>PC</sub> = 16.9 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50.8; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 285.1250 βρέθηκε, 285.1256.

### [1-(1-Αιθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλο)κυκλοπεντυλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91ρ)

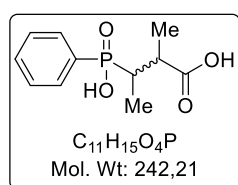


Η ένωση **91ρ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56ρ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (70 mg, 0.49 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 141 mg (92%) του φωσφινικού οξέος **91ρ** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.6

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35 – 1.47 (m, 4H), {[1.71 – 2.87 (m)] + [1.94 – 2.16 (m)]}, 4H}, 2.61 (qd,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.29 – 7.40 (m, 2H), 7.41 – 7.49 (m, 1H), 7.68 – 7.83 (m, 2H), 11.3 (br s, 1H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.1, 14.4 (d,  $^3J_{PC} = 6.1$  Hz), 26.9 (d,  $^3J_{PC} = 1.8$  Hz), 27.0 (d,  $^3J_{PC} = 1.9$  Hz), 29.6, 30.9, 43.0 (d,  $^2J_{PC} = 4.3$  Hz), 48.4 (d,  $^1J_{PC} = 100$  Hz), 60.4, 128.1 (d,  $J_{PC} = 11.8$  Hz), 130.9 (d,  $^1J_{PC} = 123$  Hz), 131.9 (d,  $J_{PC} = 2.7$  Hz), 132.9 (d,  $J_{PC} = 8.9$  Hz), 175.2 (d,  $^3J_{PC} = 14.1$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  50.0; **HRMS (m/z)**:  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{16}H_{24}O_4P^+$ , 311.1407 βρέθηκε, 311.1399.

### 3-[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]-2-μεθυλοβουτανοϊκό οξύ (91σ)



Η ένωση **91σ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56σ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 44 mg (65%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91σ** (89/11) ως λευκό στερεό.

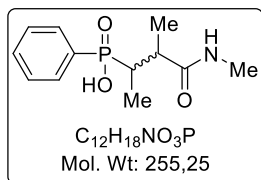
**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:2:1] = 0.4

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0.94 (dd,  $J = 16.8, 7.3$  Hz, 3H), 1.06\* + 1.17 (2 x d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), {[2.12 (dp,  $J = 14.8, 7.4$  Hz)] + [2.36 – 2.62 (m)] + [2.36 – 2.62 (m)] + [2.65 – 2.79\* (m)]}, 2H}, 7.42 – 7.63 (m, 3H), 7.63 – 7.80 (m, 2H), 8.40 (br s, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  8.3\* (d,  $^2J_{PC} = 2.4$  Hz), 11.7\* (d,  $^3J_{PC} = 2.8$  Hz), 12.5 (d,  $^2J_{PC} = 1.8$  Hz), 16.7 (d,  $^3J_{PC} = 5.4$  Hz), 35.0\* (d,  $^1J_{PC} = 100$  Hz), 36.3 (d,  $^1J_{PC} = 98.2$  Hz), 37.2\*, 40.6, 128.4 (d,  $J_{PC} = 11.9$  Hz), 131.5 (d,  $J_{PC} = 9.4$  Hz), 131.8 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 133.3 (d,  $^1J_{PC} = 123.4$  Hz), 175.7 (d,  $^3J_{PC} = 11.8$  Hz);  **$^{31}P$**



**NMR** (81 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO)  $\delta$  40.1\*, 40.8; **HRMS** (m/z): [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>P<sup>+</sup>, 257.0943 βρέθηκε, 243.0785.

### [3-Μεθυλο-4-(μεθυλαμινο)-4-οξοβουταν-2-υλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (**91u**)

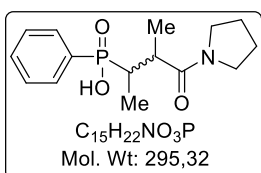


Η ένωση **91u** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56u** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 65 mg (91%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91u** (97/3) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.98 (dd, *J* = 17.4, 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.17 – 2.31 (m, 1H), 2.43 – 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 7.84 – 7.43 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.7, 16.2 (d, *J<sub>PC</sub>* = 5.0 Hz), 25.8, 36.3 (d, <sup>1</sup>*J<sub>PC</sub>* = 97.4 Hz), 41.5, 128.8 (d, *J<sub>PC</sub>* = 12.4 Hz), 130.2 (d, <sup>1</sup>*J<sub>PC</sub>* = 126.3 Hz), 131.3 (d, *J<sub>PC</sub>* = 10.1 Hz), 132.9, 177.6 (d, <sup>3</sup>*J<sub>PC</sub>* = 12.4 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  45.9\*, 46.3; **HRMS** (m/z): [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NNaO<sub>3</sub>P<sup>+</sup>, 278.0916 βρέθηκε, 278.0915.

### [3-Μεθυλο-4-(μεθυλαμινο)-4-οξοβουταν-2-υλο](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (**91φ**)



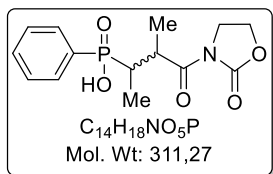
Η ένωση **91φ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56φ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο A σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 65 mg (73%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91φ** (96/4) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC** *R<sub>f</sub>* [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.04 (dd, *J* = 17.3, 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.80 – 1.99 (m, 4H), 2.32 (ddq, *J* = 14.2, 8.7, 7.1 Hz, 1H), 2.87 – 3.03 (m, 1H), 3.36 (app t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.54 (m, 2H) 7.55 – 7.91 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.7\* (d, <sup>2</sup>*J<sub>PC</sub>* = 4.6 Hz), 12.2 (d, <sup>2</sup>*J<sub>PC</sub>* = 1.9 Hz), 14.0\* (d, <sup>3</sup>*J<sub>PC</sub>* = 10.8 Hz), 16.2 (d, <sup>3</sup>*J<sub>PC</sub>* = 3.8 Hz), 23.6\*, 23.9, 25.2\*, 25.3, 34.4\* (d, <sup>1</sup>*J<sub>PC</sub>* = 97.6 Hz), 36.61 (d, <sup>1</sup>*J<sub>PC</sub>* = 97.4 Hz), 36.63\*, 38.8, 46.1\*, 46.2, 47.0\*, 47.6, 128.6 (d, *J<sub>PC</sub>* = 12.4 Hz), 128.8 (d, *J<sub>PC</sub>* = 12.4 Hz), 131.0 (d, <sup>1</sup>*J<sub>PC</sub>* = 126 Hz), 131.3 (d, *J<sub>PC</sub>* = 9.8 Hz), 132.7 (d, *J<sub>PC</sub>* = 2.7 Hz), 132.9 (d, *J<sub>PC</sub>* = 2.7 Hz), 175.4 (d, <sup>3</sup>*J<sub>PC</sub>* = 14.1 Hz),

176.6; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{15}H_{23}NO_3P^+$ , 296.1410 βρέθηκε, 296.1405.

### [3-Μεθυλο-4-οξο-4-(2-οξοοξαζολιδιν-3-υλο)](φαινυλο)φωσφινικό οξύ (47γ)



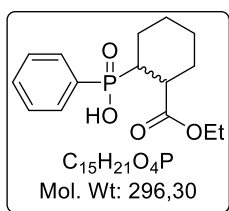
Η ένωση **47γ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **45γ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (50 mg, 0.35 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**).

Παραλαμβάνονται 99 mg (90%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **47γ** (92/8) ως λευκό στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.3

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  0.93 (dd,  $J = 16.6, 7.2$  Hz, 3H), 1.06\* + 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.23 (dp,  $J = 15.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.65 – 4.06 (m, 3H), 4.28 – 4.38 (m, 2H), 7.46 – 7.59 (m, 3H), 7.65 – 7.75 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  13.0 (d,  $J = 1.9$  Hz), 16.7 (d,  $J = 4.2$  Hz), 36.4 (d,  $^1J_{PC} = 99.2$  Hz), 37.7, 42.7, 62.1, 128.2 (d,  $J_{PC} = 11.9$  Hz), 131.3 (d,  $J_{PC} = 9.4$  Hz), 131.5 (d,  $J_{PC} = 2.8$  Hz), 133.8 (d,  $^1J_{PC} = 122.4$  Hz), 153.2, 175.0 (d,  $^3J_{PC} = 14.5$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  38.8\*, 39.0; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{14}H_{19}NO_5P^+$ , 312.0995 βρέθηκε, 312.1022.

### {2-[Αιθοξυκαρβονυλο(κυκλοεξυλο)]}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (91χ)



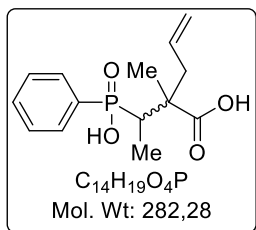
Η ένωση **91χ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56χ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (60 mg, 0.42 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 109 mg (87%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91χ** (96/4) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.12 – 1.22 (m, 1H), 1.36 – 1.57 (m, 3H), 1.61 – 1.79 (m, 2H), 1.85 – 1.99 (m, 2H), 2.00 – 2.11 (m, 1H), 2.79 – 2.87 (m, 1H), 3.86 – 4.00 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 2H), 10.82 (br s, 1H);  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.1, 22.1, 22.2, 25.3 (d,  $^3J_{PC} = 12.2$  Hz), 28.7 (d,  $^3J_{PC} = 10.4$  Hz), 39.7 (d,  $^2J_{PC} = 2.7$  Hz), 40.9 (d,  $^1J_{PC} = 99.0$  Hz), 60.4, 128.1 (d,  $J_{PC} = 12.6$  Hz), 131.8 (d,  $J_{PC} = 2.6$  Hz), 131.9 (d,  $J_{PC} = 128.9$  Hz), 131.9 (d, 9.8 Hz), 173.8 (d,  $^3J_{PC} = 2.3$  Hz);  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  44.1, 45.2\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{15}H_{22}O_4P^+$ , 297.1250 βρέθηκε, 297.1257.

### 2-{1-[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]αιθυλο}-2-μεθυλοπεντ-4-ενοϊκό οξύ (91ψ)

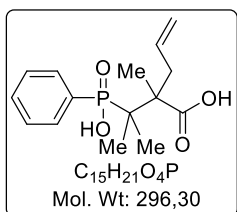


Η ένωση **91ψ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56ψ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (40 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 60 mg (50%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91ψ** (98/2) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3:MeOH:AcOH$  7:0.5:0.5] = 0.5

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.01 (dd,  $J = 17.9, 7.4$  Hz 3H), 1.20 (s, 3H), 2.24 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.60 (dq,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.70 (ddt,  $J = 15.3, 11.0, 7.3$  Hz, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 2H), 9.03 (br s, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.5, 17.3 (d,  $^3J_{PC} = 3.2$  Hz), 40.1 (d,  $^1J_{PC} = 97.1$  Hz), 43.5 (d,  $^3J_{PC} = 12.4$  Hz), 47.1 (d,  $^2J_{PC} = 3.3$  Hz), 118.8, 128.4 (d,  $J_{PC} = 12.4$  Hz), 131.7 (d,  $J_{PC} = 10.0$  Hz), 132 (d,  $J_{PC} = 2.4$  Hz), 133.1, 181.2;  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  47.2, 47.6\*; **HRMS (m/z):**  $[M + H]^+$  υπολογίζεται για  $C_{14}H_{20}O_4P^+$ , 283.1094 βρέθηκε, 283.1106.

### 2-{2-[Υδροξυ(φαινυλο)φωσφορυλο]προπαν-2-υλο}-2-μεθυλοπεντ-4-ενοϊκό οξύ (91ω)



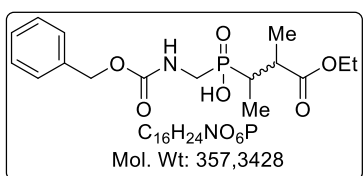
Η ένωση **91ω** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56ω** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Α σε κλίμακα (42 mg, 0.28 mmol) φαινυλοφωσφινικού οξέος (**43**). Παραλαμβάνονται 63 mg (50%) του φωσφινικού οξέος **91ω** ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $CHCl_3:MeOH:AcOH$  7:0.5:0.5] = 0.5

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1.17 (2 x d,  $J = 17.0$  Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.59 (dd,  $J = 13.3, 8.5$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 13.4, 5.9$  Hz, 1H), 4.96 - 5.12 (m, 2H), 5.56 - 5.80 (m, 1H), 7.43 - 7.66 (m, 3H), 7.74 - 7.91 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  19.9 (d,  $^3J_{PC} = 3.8$  Hz), 20.9, 21.6, 40.6 (d,  $^3J_{PC} = 2.8$  Hz), 41.9 (d,  $^1J_{PC} = 97.7$  Hz), 53.1, 118.5, 129.2 (d,  $J_{PC} = 11.9$  Hz), 133.2 (d,  $J_{PC} = 2.7$  Hz), 133.5 (d,

$J_{PC} = 122$  Hz), 134.4 (d, 8.9 Hz), 136.4, 178.2 (d,  $^3J_{PC} = 12.5$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  48.0; HRMS (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}^+$ , 297.1250 βρέθηκε, 297.1243.

### {[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]μεθυλο}(4-αιθοξυ-3-μεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)φωσφινικό οξύ (91αα)

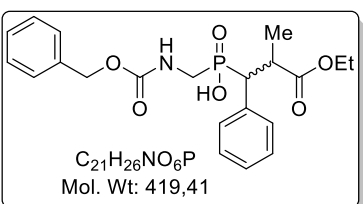


Η ένωση **91αα** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56α** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (95 mg, 0.41 mmol) του αμινοφωσφινικού οξέος **89α**. Παραλαμβάνονται 110 mg (69%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91αα** (81/19) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

TLC  $R_f$  [ $\text{CHCl}_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  {[1.00\* (dd,  $J = 16.7, 7.3$  Hz)] + [1.05 (dd,  $J = 16.2, 7.2$  Hz)], 3H}, {[1.11\* (d,  $J = 7.1$  Hz)] + [1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz)], 3H}, 1.16 + 1.16\* (2 × t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), {[2.68 (dp, 21.8, 7.1 Hz)] + [2.87 - 2.99\* (m)], 1H}, {[2.00 - 2.19 (m)] + [2.25 - 2.36 (m)], 1H}, 3.25 - 3.49 (m, 1H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.04 (app s, 2H), 7.47 + 7.53\* (2 × t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.8\* (d,  $^2J_{PC} = 2.1$  Hz), 11.0, 12.9\* (d,  $^3J_{PC} = 4.0$  Hz), 14.17, 14.23\*, 15.5 (d,  $^3J_{PC} = 7.4$  Hz), 32.7\* (d,  $^1J_{PC} = 94.5$  Hz), 34.8 (d,  $^1J_{PC} = 93.4$  Hz), 37.7\*, 38.5\* (d,  $^1J_{PC} = 98.4$  Hz), 39.0 (d,  $^1J_{PC} = 98.2$  Hz), 39.8 (d,  $^2J_{PC} = 1.6$  Hz), 61.0, 67.2, 128.2, 128.3, 128.6, 136.3, 156.5\* (d,  $^3J_{PC} = 4.8$  Hz), 156.6\* (d,  $^3J_{PC} = 4.5$  Hz), 174.6 (d,  $^3J_{PC} = 7.3$  Hz), 175.0\* (d,  $^3J_{PC} = 14.4$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.9, 53.1\*; HRMS (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}^+$ , 358.1414 βρέθηκε, 358.1413.

### {[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]μεθυλο}(3-αιθοξυ-2-μεθυλο-2-οξο-1-φαινυλοπροπυλο)φωσφινικό οξύ (91αβ)



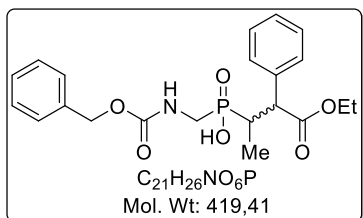
Η ένωση **91αβ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56δ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (112 mg, 0.49 mmol) του αμινοφωσφινικού οξέος **89α**. Παραλαμβάνονται 123 mg (60%) ενός μη

διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91αβ** (66/34) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:2:1] = 0.6

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 3%TFA) δ 0.80\* + 1.17 (2 × t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), {[0.97 (d,  $J$  = 7.1 Hz)] + [1.41\* (d,  $J$  = 6.7 Hz)], 3H}, {[3.34 (dd,  $J$  = 13.6, 10.9 Hz)] + [3.57\* (dd,  $J$  = 14.3, 8.2 Hz)], 1H}, 2.96 – 3.26 (m, 4H), 3.73\* + 4.03 (2 × q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.97 - 5.06 (m, 2H), 7.15 - 7.42 (m, 11H); **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.86, 14.12\*, 16.4 (d,  $^3J_{PC}$  = 10.1 Hz), 17.4\* (d,  $^3J_{PC}$  = 1.6 Hz), 39.0 (d,  $^2J_{PC}$  = 2.1 Hz), 39.1 (d,  $^1J_{PC}$  = 102 Hz), 39.9\* (d,  $^1J_{PC}$  = 103.2 Hz), 42.1\*, 47.6 (d,  $^1J_{PC}$  = 89.7 Hz), 48.7\* (d,  $^1J_{PC}$  = 91.0 Hz), 60.5\*, 61.2, 67.2, 127.8\*, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 128.8 (br), 129.7\* (d,  $J_{PC}$  = 6.2 Hz), 130.3 (d,  $J_{PC}$  = 6.4 Hz), 132.9 (d,  $J_{PC}$  = 3.7 Hz), 134.6\* (d,  $J_{PC}$  = 2.7 Hz), 136.4, 156.3 (d,  $^3J_{PC}$  = 5.7 Hz), 156.4\* (d,  $^3J_{PC}$  = 5.2 Hz), 174.1\* (d,  $^3J_{PC}$  = 17.1 Hz), 175.2 (d,  $^3J_{PC}$  = 4.9 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.3, 50.3\*; **HRMS (m/z)**: [M + H]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 420.1571 βρέθηκε, 420.1556.

### **{[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]μεθυλο}(4-αιθοξυ-4-οξο-3-φαινυλοβουταν-2-υλο)φωσφινικό οξύ (91αγ)**



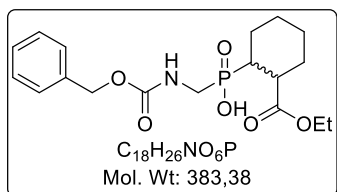
Η ένωση **91αγ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56κ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (112 mg, 0.49 mmol) του αμινοφωσφινικού οξέος **89α**. Παραλαμβάνονται 123 mg (78%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91αγ** (54/46) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:2:1] = 0.6

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 3%TFA) δ {[0.72\* (dd,  $J$  = 16.2, 7.3 Hz)] + [1.16 (dd,  $J$  = 15.2, 7.2 Hz)], 6H}, {[2.47 -2.79 (m)] + [2.85 -3.00\* (m)] + [3.36 (ddd, 15.4, 8.8, 5.9 Hz)] + [3.48 (dt,  $J$  = 15.4, 6.4 Hz)], 3H}, {[3.72 (t,  $J$  = 10.3 Hz)] + [3.84 (t,  $J$  = 8.3 Hz)], 1H}, 3.90 – 4.14 (m, 2H), 5.02\* + 5.09 (2 × s, 2H), {[7.20 – 7.45 (m)] + [7.54 (t,  $J$  = 5.6 Hz)], 11H}; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 11.1\*, 11.9 (d,  $^2J_{PC}$  = 1.6 Hz), 13.8\*, 13.9, 33.8\* (d,  $^1J_{PC}$  = 87.9 Hz), 35.4 (d,  $^1J_{PC}$  = 89.7 Hz), 38.3, 50.7\*, 51.6, 60.2\*, 60.4, 65.57\*, 65.59, 127.4, 127.5\*, 127.6, 127.7\*, 127.75, 127.77\*, 128.31\*, 128.32, 128.4\*, 128.52\*, 128.54, 128.76, 137.00, 137.03\*, 137.1, 137.2\*,

156.2 (d,  $^3J_{PC} = 4.3$  Hz), 156.3 (d,  $^3J_{PC} = 3.1$  Hz), 171.9 (d,  $^3J_{PC} = 14.2$  Hz), 172.4\* (d,  $^3J_{PC} = 2.5$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.5, 44.9\*; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}^+$ , 420.1571 βρέθηκε, 420.1556.

**{[(Βενζυλοξυκαρβονυλο)αμινο]μεθυλο}{2-[αιθοξυκαρβονυλο(κυκλοεξυλο)] φωσφινικό οξύ (91αδ)}**

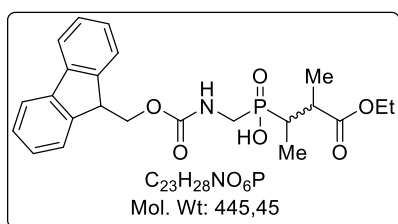


Η ένωση **91αδ** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56χ** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (95 mg, 0.41 mmol) του αμινοφωσφινικού οξέος **89α**. Παραλαμβάνονται 110 mg (69%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91αδ** (86/14) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [ $\text{CHCl}_3$ :MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO + 3%TFA)  $\delta$  1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.14 - 1.28 (m, 1H), 1.30 - 1.57 (m, 3H), 1.57 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), {[2.39 - 2.52\* (m, επικάλυψη με  $\text{d}^6$ -DMSO)] + [2.77 - 2.91 (m)]}, 1H}, {[3.19 - 3.32\* (m)] + [3.33 - 3.47 (m)]}, 2H}, 3.92 - 4.10 (m, 2H), {[4.96 - 5.01\* (m)] + [5.04 (s)]}, 2H}, 7.04 - 7.49 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO)  $\delta$  14.38\*, 14.42, 21.7, 21.8, 24.2\*, 24.4\*, 24.7\* (d,  $^3J_{PC} = 12.2$  Hz), 24.9 (d,  $^3J_{PC} = 11.1$  Hz), 28.0 (d,  $^3J_{PC} = 10.0$  Hz), 29.9 (d,  $^3J_{PC} = 10.5$  Hz), 36.7\* (d,  $^1J_{PC} = 89.9$  Hz), 37.2 (d,  $^1J_{PC} = 91.5$  Hz), 38.2\*, 38.8, 39.0, 41.8\*, 59.6, 59.7\*, 65.6, 127.6\*, 127.66, 127.73\*, 127.8, 128.3\*, 137.1, 156.3 (d,  $^3J_{PC} = 3.9$  Hz), 173.2 (d,  $^3J_{PC} = 2.4$  Hz), 174.4\* (d,  $^3J_{PC} = 3.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO + 3%TFA)  $\delta$  43.9, 44.3\*; **HRMS (m/z):**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  υπολογίζεται για  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}^+$ , 384.1571 βρέθηκε, 384.1578.

**{[(9H-Φλουορεν-9-υλο)μεθοξυκαρβονυλο]αμινο}μεθυλο(4-αιθοξυ-3-μεθυλο-4-οξοβουταν-2-υλο)φωσφινικό οξύ (91αε)}**



Η ένωση **91αε** παρασκευάστηκε με χρήση του ηλεκτρονιόφιλου **56α** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Β σε κλίμακα (95 mg, 0.41 mmol) του αμινοφωσφινικού οξέος **89α**. Παραλαμβάνονται 110 mg (77%) ενός μη διαχωρίσιμου μίγματος

διαστερεοϊσομερών του φωσφινικού οξέος **91αε** (54/46) ως άχρωμο κολλώδες στερεό.

**TLC**  $R_f$  [CHCl<sub>3</sub>:MeOH:AcOH 7:0.5:0.5] = 0.5

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 3%TFA) δ {[1.01\* (dd,  $J$  = 16.6, 7.3 Hz)] + [1.07 (dd,  $J$  = 16.3, 7.3 Hz)], 3H}, {[1.12\* (d,  $J$  = 7.1 Hz)] + [1.22 (d,  $J$  = 7.0 Hz)], 3H}, 1.12\* + 1.15 (2 × t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), {[2.11 (dp,  $J$  = 14.2, 7.3 Hz)] + [2.32\* (ddq,  $J$  = 14.3, 7.3, 3.5 Hz)], 1H}, {[2.70 (dp,  $J$  = 13.8, 7.0 Hz)] + [2.90 – 3.00\* (m)], 1H}, 3.26 – 3.49 (m, 1H), {[4.03 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)] + [3.97 - 4.06\* (m)], 2H}, {[4.21 (t,  $J$  = 7.0 Hz)] + [4.23\* (t,  $J$  = 8.0 Hz)], 1H}, {[4.29 (d,  $J$  = 7.0 Hz)] + [4.30\* (d,  $J$  = 8.0 Hz)], 1H}, 7.31 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.40 (br t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.59 + 7.66\* (2 × t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 8.5\* (d,  $^2J_{PC}$  = 2.1 Hz), 11.9 (d,  $^2J_{PC}$  = 1.9 Hz), 12.0\* (d,  $^3J_{PC}$  = 2.9 Hz), 15.8 (d,  $^3J_{PC}$  = 5.5 Hz), 13.96, 13.99\*, 32.1 (d,  $^1J_{PC}$  = 91.0 Hz), 34.3 (d,  $^1J_{PC}$  = 90.2 Hz), 36.8\* (d,  $^2J_{PC}$  = 1.4 Hz), 38.1\*, 38.6, 46.6, 46.7\*, 59.8, 60.0\*, 65.87, 65.93\*, 120.1, 125.2, 127.0, 127.6, 140.7, 143.78\* (d,  $J$  = 1.6 Hz), 143.80 (d,  $J$  = 4.0 Hz), 156.2 (d,  $^3J_{PC}$  = 3.4 Hz), 174.1 (d,  $^3J_{PC}$  = 9.9 Hz), 174.4\* (d,  $^3J_{PC}$  = 16.6 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO + 3%TFA) δ 45.5, 45.7\*; **HRMS (m/z):** [M + Na]<sup>+</sup> υπολογίζεται για C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup>, 468.1546 βρέθηκε, 468.1534.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Ac	ακέτυλο
ACE	μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης
Ad	αδαμάντυλο
AIBN	αζω-δισ(ισοβουτυρονιτριλιο)
Ala	αλανίνη
APA	αμινοπεπτιδάση A
APB	αμινοπεπτιδάση B
APN	αμινοπεπτιδάση N ή ουδέτερη αμινοπεπτιδάση
Arg	αργινίνη
Asp	ασπαραγινικό οξύ
BBN	βοραδικυκλο[3,3,1]ενεάνιο
Bn	βενζύλο
Boc	tert-βουτυλοξυκαρβόνυλο
BSA	δισ(τριμεθυλοσιλυλο)ακεταμίδιο
BSTFA	δισ(τριμεθυλοσιλυλο)τριφθοροακεταμίδιο
BTSP	δισ(τριμεθυλοσιλυλο)φωσφίνη
Bu	βούτυλο
Cbz	βενζυλοξυκαρβόνυλο
COPD	χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια
CPB	Zn-μετελλοκαρβοξυπεπτιδάση B
DABCO	1,4-διάζαδίκυκλο[2.2.2]οκτάνιο
DCC	N, N' δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCR	διπολική κυκλοπροσθήκη
DHA	δεϋδροαλανίνη
DIPEA	διίσοπροπυλοαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλο-αμινο-πυριδίνη
DMF	N,N'-διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
ECE	μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης
EDC·HCl	υδροχλωρικό N-αιθυλο-N'-διμεθυλαμινο-προπυλο-καρβοδιιμίδιο
EDG	ηλεκτρονιοδοτική
ERAP	αμινοπεπτιδάση του ενδοπλασματικού δικτύου
Et	αίθυλο
EWG	ηλεκτρονιοελκτική
Fmoc	9-φλουορενυλομεθυλοξυκαρβόνυλο
GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
GERD	Σύνδρομο γαστροίσοφαγική παλινδρόμηση
Glu	γλουταμικό οξύ



HCV	ιός της ηπατίτιδας C
HIV	ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
His	ιστιδίνη
HMDS	δισ(τριμεθυλοσιλυλο)αμίνη
HOBt	1-υδροξυβενζοτριαζόλιο
IRAP	αμινοπεπτιδάση που ρυθμίζεται από την ινσουλίνη
LAP	αμινοπεπτιδάση της λευκίνης
Leu	λευκίνη
Lys	λυσίνη
Me	μέθυλο
MOM	μεθόξυ μέθυλο
MMP	ματριξίνη
MS	μεθυλοσουλφόνυλο
NBS	N-βρωμοσουκινιμίδιο
NEP	ουδέτερη ενδοπεπτιδάση
NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός
Pac	φαινυλο άκυλο
PE	πετρελαϊκός αιθέρας
Ph	φαινυλο
Phe	φαινυλαλανίνη
PPII	πυρογλουταμική αμινοπεπτιδάση II
Pr	πρόπυλο
Pro	προλίνη
p-Ts	παρα-τολουολοσουλφονυλο
r.t.	θερμοκρασία δωματίου
RT	αντίστροφη μεταγραφάση
RDP	νεφρική διπεπτιδάση
SPPS	πεπτιδική σύνθεση σε στερεά φάση
Ser	σερίνη
TBDMS	tert βουτυλο διμέθλο σίλυλο
TBTH	τριβουτυλο κασσιπερικό Υδρίδιο
TEA	τριαθυλαμίνη
TFA	τριφθοροξικό οξύ
THF	τετραϋδροφουράνιο
TMS	τριμεθυλοσίλυλο
TTMSS	τρι(τριμεθυλοσίλυλο) σιλάνιο
TLC	χρωματογραφία λεπτής σπινιάδας
TRH	θυροτροπίνη
Val	βαλίνη

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2529-2591.
- [2] Virieux, D., Volle, J. N., Bakalara, N., and Pirat, J. L. Synthesis and biological applications of phosphinates and derivatives, *Top. Curr. Chem.*, **2015**, *360*, 39-114.
- [3] Georgiadis, D., and Dive, V. Phosphinic Peptides as Potent Inhibitors of Zinc-Metalloproteases, *Top. Curr. Chem.*, **2015**, *360*, 1-38.
- [4] Hall, R. G., and Riebli, P. Preparation of New Phosphine Oxide Synthons: Synthesis of an Analogue of Muscarinic Antagonists, *Synlett*, **1999**, *1999*, 1633-1635.
- [5] Elliott, T. S., Slowey, A., Ye, Y., and Conway, S. J. The use of phosphate bioisosteres in medicinal chemistry and chemical biology, *MedChemComm*, **2012**, *3*, 735-751.
- [6] Mucha, A., Kafarski, P., and Berlicki, L. Remarkable potential of the alpha-aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5955-5980.
- [7] Abdou, M. M., O'Neill, P. M., Amigues, E., and Matziari, M. Phosphinic acids: current status and potential for drug discovery, *Drug Discov. Today*, **2018**, 916-929.
- [8] Greco, M. N., Hawkins, M. J., Powell, E. T., Almond, H. R., de Garavilla, L., Hall, J., Minor, L. K., Wang, Y., Corcoran, T. W., Di Cera, E., Cantwell, A. M., Sawides, S. N., Damiano, B. P., and Maryanoff, B. E. Discovery of Potent, Selective, Orally Active, Nonpeptide Inhibitors of Human Mast Cell Chymase, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1727-1730.
- [9] Kervinen, J., Crysler, C., Bayoumy, S., Abad, M. C., Spurlino, J., Deckman, I., Greco, M. N., Maryanoff, B. E., and de Garavilla, L. Potency variation of small-molecule chymase inhibitors across species, *Biochem. Pharmacol.*, **2010**, *80*, 1033-1041.
- [10] Alexandre, F.-R., Amador, A., Bot, S., Caillet, C., Convard, T., Jakubik, J., Musiu, C., Poddesu, B., Vargiu, L., Liuzzi, M., Roland, A., Seifer, M., Standring, D., Storer, R., and Dousson, C. B. Synthesis and Biological Evaluation of Aryl-phospho-indole as Novel HIV-1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 392-395.
- [11] Dousson, C., Alexandre, F.-R., Amador, A., Bonaric, S., Bot, S., Caillet, C., Convard, T., da Costa, D., Lioure, M.-P., Roland, A., Rosinovsky, E., Maldonado, S., Parsy, C., Trochet, C., Storer, R., Stewart, A., Wang, J., Mayes, B. A., Musiu, C., Poddesu, B., Vargiu, L., Liuzzi, M., Moussa, A., Jakubik, J., Hubbard, L., Seifer, M., and Standring, D. Discovery of the Aryl-phospho-indole IDX899, a Highly Potent Anti-HIV Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 1891-1898.
- [12] Zhou, X.-J., Pietropaolo, K., Damphousse, D., Belanger, B., Chen, J., Sullivan-Bólyai, J., and Mayers, D. Single-Dose Escalation and Multiple-Dose Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of IDX899, a Candidate Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Healthy Subjects, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, *53*, 1739-1746.
- [13] Zala, C., St. Clair, M., Dudas, K., Kim, J., Lou, Y., White, S., Piscitelli, S., Dumont, E., Pietropaolo, K., Zhou, X.-J., and Mayers, D. Safety and Efficacy of GSK2248761, a Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive HIV-1 Infected Subjects, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2012**, *56*, 2570-2575.
- [14] Németh, G., Greff, Z., Sipos, A., Varga, Z., Székely, R., Sebestyén, M., Jászay, Z., Béni, S., Nemes, Z., Pirat, J.-L., Volle, J.-N., Virieux, D., Gyuris, Á., Kelemenics, K., Áy, É., Minarovits, J., Szathmary, S., Kéri, G., and Örfi, L. Synthesis and Evaluation of Phosphorus Containing, Specific CDK9/CycT1 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3939-3965.
- [15] Clarke, M. O., Chen, X., Cho, A., Delaney, W. E., Doerffler, E., Fardis, M., Ji, M., Mertzman, M., Pakdaman, R., Pyun, H.-J., Rowe, T., Yang, C. Y., Sheng, X. C., and Kim, C. U. Novel, potent, and orally bioavailable phosphinic acid inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 3568-3572.

- [16] Sheng, X. C., Casarez, A., Cai, R., Clarke, M. O., Chen, X., Cho, A., Delaney, W. E., Doerffler, E., Ji, M., Mertzman, M., Pakdaman, R., Pyun, H.-J., Rowe, T., Wu, Q., Xu, J., and Kim, C. U. Discovery of GS-9256: A novel phosphinic acid derived inhibitor of the hepatitis C virus NS3/4A protease with potent clinical activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1394-1396.
- [17] Mo, H., Hedskog, C., Lawitz, E., Brainard, D. M., Yang, J., Delaney, W., Worth, A., and Miller, M. D. Antiviral response and resistance analysis of treatment-naïve HCV infected patients receiving multiple doses of the NS3 protease inhibitor GS-9256, *Antivir. Res.*, **2017**, 140, 151-157.
- [18] Yang, Y., and Coward, J. K. Synthesis of p-aminophenyl aryl H-phosphinic acids and esters via cross-coupling reactions: Elaboration to phosphinic acid pseudopeptide analogues of pteroyl glutamic acid and related antifolates, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5748-5758.
- [19] Wang, P., Wang, Q., Yang, Y., Coward, J. K., Nzila, A., Sims, P. F. G., and Hyde, J. E. Characterisation of the bifunctional dihydrofolate synthase–folypolyglutamate synthase from *Plasmodium falciparum*; a potential novel target for antimalarial antifolate inhibition, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2010**, 172, 41-51.
- [20] Korshin, E. E., and Pozdeev, O. K. [1-Hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)ethyl]phosphonates and -phosphinates: convenient synthesis through intramolecular Abramov reaction and protective activity against influenza A, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 11109-11115.
- [21] Kerr, D. I. B., Ong, J., Prager, R. H., Gynther, B. D., and Curtis, D. R. Phaclofen: a peripheral and central baclofen antagonist, *Brain Res.*, **1987**, 405, 150-154.
- [22] Froestl, W., Mickel, S. J., von Sprecher, G., Diel, P. J., Hall, R. G., Maier, L., Strub, D., Melillo, V., and Baumann, P. A. Phosphinic Acid Analogs of GABA. 2. Selective, Orally Active GABAB Antagonists, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3313-3331.
- [23] Froestl, W., Mickel, S. J., Hall, R. G., von Sprecher, G., Strub, D., Baumann, P. A., Brugger, F., Gentsch, C., and Jaekel, J. Phosphinic Acid Analogs of GABA. 1. New Potent and Selective GABAB Agonists, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3297-3312.
- [24] Gavande, N., Yamamoto, I., Salam, N. K., Ai, T. H., Burden, P. M., Johnston, G. A. R., Hanrahan, J. R., and Chebib, M. Novel cyclic phosphinic acids as GABAC  $\rho$  receptor antagonists: Design, synthesis, and pharmacology, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 11-16.
- [25] Ong, J., Kerr, D. I. B., Bittiger, H., Waldmeier, P. C., Baumann, P. A., Cooke, N. G., Mickel, S. J., and Froestl, W. Morpholin-2-yl-phosphinic acids are potent GABAB receptor antagonists in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, **1998**, 362, 27-34.
- [26] Alstermark, C., Amin, K., Dinn, S. R., Elebring, T., Fjellström, O., Fitzpatrick, K., Geiss, W. B., Gottfries, J., Guzzo, P. R., Harding, J. P., Holmén, A., Kothare, M., Lehmann, A., Mattsson, J. P., Nilsson, K., Sundén, G., Swanson, M., von Unge, S., Woo, A. M., Wyle, M. J., and Zheng, X. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type B (GABAB) Receptor Agonists as Gastroesophageal Reflux Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 4315-4320.
- [27] Shaheen, N. J., Denison, H., Björck, K., Karlsson, M., and Silberg, D. G. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial, *Gut*, **2013**, 62, 1248-1255.
- [28] Yiotakis, A., Georgiadis, D., Matziari, M., Makaritis, A., and Dive, V. Phosphinic peptides: Synthetic approaches and biochemical evaluation as Zn-metalloprotease inhibitors, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 1135-1158.
- [29] Talma, M., Maślanka, M., and Mucha, A. Recent developments in the synthesis and applications of phosphinic peptide analogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, 29, 1031-1042.
- [30] Wolfenden, R. Transition State Analogues for Enzyme Catalysis, *Nature*, **1969**, 223, 704-705.
- [31] Pauling, L. Chemical achievement and hope for the future, *Am. Sci.*, **1948**, 36, 51-58.

- [32] Matthews, B. W. Structural basis of the action of thermolysin and related zinc peptidases, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 341-347.
- [33] Merz Jr, K. M., and Kollman, P. A. Free energy perturbation simulations of the inhibition of thermolysin: Prediction of the free energy of binding of a new inhibitor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5649-5658.
- [34] Morgan, B. P., Scholtz, J. M., Ballinger, M. D., Zipkin, I. D., and Bartlett, P. A. Differential binding energy: A detailed evaluation of the influence of hydrogen-bonding and hydrophobic groups on the inhibition of thermolysin by phosphorus-containing inhibitors, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 297-307.
- [35] Hanson, J. E., Kaplan, A. P., and Bartlett, P. A. Phosphonate analogues of carboxypeptidase A substrates are potent transition-state analogue inhibitors, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 6294-6305.
- [36] Mookhtiar, K. A., Marlowe, C. K., Bartlett, P. A., and Van Wart, H. E. Phosphoramidate inhibitors of human neutrophil collagenase, *Biochemistry*, **1987**, *26*, 1962-1965.
- [37] Dive, V., Yiotakis, A., Nicolaou, A., and Toma, F. Inhibition of *Clostridium histolyticum* collagenases by phosphoramidate peptide inhibitors, *Eur. J. Biochem.*, **1990**, *191*, 685-693.
- [38] Schechter, I., and Berger, A. On the size of the active site in proteases. I. Papain, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1967**, *27*, 157-162.
- [39] Wagstaff, A. J., Davis, R., and McTavish, D. Fosinopril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in essential hypertension, *Drugs*, **1996**, *51*, 777-791.
- [40] Zaman, M. A., Oparil, S., and Calhoun, D. A. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, *1*, 621-636.
- [41] Krapcho, J., Turk, C., Cushman, D. W., Powell, J. R., DeForrest, J. M., Spitzmiller, E. R., Karanewsky, D. S., Duggan, M., Rovnyak, G., Schwartz, J., Natarajan, S., Godfrey, J. D., Ryono, D. E., Neubeck, R., Atwal, K. S., and Petrillo Jr, E. W. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Mercaptan, carboxyalkyl dipeptide, and phosphinic acid inhibitors incorporating 4-substituted prolines, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1148-1160.
- [42] Murdoch, D., and McTavish, D. Fosinopril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in essential hypertension, *Drugs*, **1992**, *43*, 123-140.
- [43] Acharya, K. R., Sturrock, E. D., Riordan, J. F., and Ehlers, M. R. W. ACE revisited: A new target for structure-based drug design, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2003**, *2*, 891-902.
- [44] Dive, V., Cotton, J., Yiotakis, A., Michaud, A., Vassiliou, S., Jiracek, J., Vazeux, G., Chauvet, M. T., Cuniasse, P., and Corvol, P. RXP 407, a phosphinic peptide, is a potent inhibitor of angiotensin I converting enzyme able to differentiate between its two active sites, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1999**, *96*, 4330-4335.
- [45] Georgiadis, D., Cuniasse, P., Cotton, J., Yiotakis, A., and Dive, V. Structural determinants of RXP407, a potent and highly selective inhibitor of the angiotensin-converting enzyme C-domain, *Biochemistry*, **2004**, *43*, 8048-8054.
- [46] Anthony, C. S., Corradi, H. R., Schwager, S. L. U., Redelinghuys, P., Georgiadis, D., Dive, V., Acharya, K. R., and Sturrock, E. D. The N domain of human angiotensin-I-converting enzyme: The role of N-glycosylation and the crystal structure in complex with an N domain-specific phosphinic inhibitor, RXP407, *J. Biol. Chem.*, **2010**, *285*, 35685-35693.
- [47] Corradi, H. R., Chitapi, I., Sewell, B. T., Georgiadis, D., Dive, V., Sturrock, E. D., and Acharya, K. R. The structure of testis angiotensin-converting enzyme in complex with the C domain-specific inhibitor RXP407, *Biochemistry*, **2007**, *46*, 5473-5478.
- [48] Georgiadis, D., Beau, F., Czarny, B., Cotton, J., Yiotakis, A., and Dive, V. Roles of the two active sites of somatic angiotensin-converting enzyme in the cleavage of angiotensin I and bradykinin insights from selective inhibitors, *Circ. Res.*, **2003**, *93*, 148-154.
- [49] Jullien, N., Makritis, A., Georgiadis, D., Beau, F., Yiotakis, A., and Dive, V. Phosphinic tripeptides as dual angiotensin-converting enzyme C-domain and endothelin-converting enzyme-1 inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 208-220.

- [50] Masuyer, G., Akif, M., Czarny, B., Beau, F., Schwager, S. L. U., Sturrock, E. D., Isaac, R. E., Dive, V., and Acharya, K. R. Crystal structures of highly specific phosphinic tripeptide enantiomers in complex with the angiotensin-I converting enzyme, *FEBS J.*, **2014**, *281*, 943-956.
- [51] Willemse, J. L., Heylen, E., Nesheim, M. E., and Hendriks, D. F. Carboxypeptidase U (TAFIa): a new drug target for fibrinolytic therapy?, *J. Thromb. Haemost.*, **2009**, *7*, 1962-1971.
- [52] Suzuki, K., Muto, Y., Fushihara, K., Kanemoto, K. I., Iida, H., Sato, E., Kikuchi, C., Matsushima, T., Kato, E., Nomoto, M., Yoshioka, S., and Ishii, H. Enhancement of Fibrinolysis by EF6265 [(S)-7-Amino-2-[[[(R)-2-methyl-1-(3-phenylpropanoylamino)propyl] hydroxyphosphinoyl] methyl]heptanoic Acid], a Specific Inhibitor of Plasma Carboxypeptidase B, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, *309*, 607-615.
- [53] Wang, Y. X., Zhao, L., Nagashima, M., Vincelette, J., Sukovich, D., Li, W., Subramanyam, B., Yuan, S., Emayan, K., Islam, I., Hrvatin, P., Bryant, J., Light, D. R., Vergona, R., Morser, J., and Buckman, B. O. A novel inhibitor of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) - Part I: pharmacological characterization, *Thromb. Haemost.*, **2007**, *97*, 45-53.
- [54] Wang, Y.-X., da Cunha, V., Vincelette, J., Zhao, L., Nagashima, M., Kawai, K., Yuan, S., Emayan, K., Islam, I., Hosoya, J., Sullivan, M. E., Dole, W. P., Morser, J., Buckman, B. O., and Vergona, R. A novel inhibitor of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) – Part II: Enhancement of both exogenous and endogenous fibrinolysis in animal models of thrombosis, *Thromb. Haemost.*, **2007**, *97*, 54-61.
- [55] Adler, M., Buckman, B., Bryant, J., Chang, Z., Chu, K., Emayan, K., Hrvatin, P., Islam, I., Morser, J., Sukovich, D., West, C., Yuan, S., and Whitlow, M. Structures of potent selective peptide mimetics bound to carboxypeptidase B, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, **2008**, *64*, 149-157.
- [56] Covalada, G., Gallego, P., Vendrell, J., Georgiadis, D., Lorenzo, J., Dive, V., Aviles, F. X., Reverter, D., and Devel, L. Synthesis and Structural/Functional Characterization of Selective M14 Metalloprotease Inhibitors Based on Phosphinic Pseudopeptide Scaffold: Implications on the Design of Specific Optical Probes, *J. Med. Chem.*, **2019**, *62*, 1917-1931.
- [57] Mores, A., Matziari, M., Beau, F., Cuniasso, P., Yiotakis, A., and Dive, V. Development of potent and selective phosphinic peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2216-2226.
- [58] Zhou, J., Neale, J. H., Pomper, M. G., and Kozikowski, A. P. NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, *4*, 1015-1026.
- [59] Bostwick, D. G., Pacelli, A., Blute, M., Roche, P., and Murphy, G. P. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases, *Cancer*, **1998**, *82*, 2256-2261.
- [60] Jackson, P. F., Tays, K. L., Maclin, K. M., Ko, Y. S., Li, W., Vitharana, D., Tsukamoto, T., Stoermer, D., Lu, X. C. M., Wozniak, K., and Slusher, B. S. Design and pharmacological activity of phosphinic acid based NAALADase inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4170-4175.
- [61] Vornov, J. J., Hollinger, K. R., Jackson, P. F., Wozniak, K. M., Farah, M. H., Majer, P., Rais, R., and Slusher, B. S., "Chapter Nine - Still NAAG'ing After All These Years: The Continuing Pursuit of GCP II Inhibitors", *Adv. Pharmacol.*, Vol. 76, R. Schwarcz, ed., Academic Press, 2016, pp. 215-255.
- [62] Giannousis, P. P., and Bartlett, P. A. Phosphorus amino acid analogues as inhibitors of leucine aminopeptidase, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1603-1609.
- [63] Grembecka, J., Mucha, A., Cierpicki, T., and Kafarski, P. The most potent organophosphorus inhibitors of leucine aminopeptidase. Structure-based design, chemistry, and activity, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2641-2655.
- [64] Amin, S. A., Adhikari, N., and Jha, T. Design of Aminopeptidase N Inhibitors as Anti-cancer Agents, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 6468-6490.

- [65] Skinner-Adams, T. S., Lowther, J., Teuscher, F., Stack, C. M., Grembecka, J., Mucha, A., Kafarski, P., Trenholme, K. R., Dalton, J. P., and Gardiner, D. L. Identification of phosphinate dipeptide analog inhibitors directed against the *Plasmodium falciparum* M17 leucine aminopeptidase as lead antimalarial compounds, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6024-6031.
- [66] Vassiliou, S., Weglarz-Tomczak, E., Berlicki, L., Pawelczak, M., Nocek, B., Mulligan, R., Joachimiak, A., and Mucha, A. Structure-guided, single-point modifications in the phosphinic dipeptide structure yield highly potent and selective inhibitors of neutral aminopeptidases, *J. Med. Chem.*, **2014**.
- [67] McGowan, S., Oellig, C. A., Birru, W. A., Caradoc-Davies, T. T., Stack, C. M., Lowther, J., Skinner-Adams, T., Mucha, A., Kafarski, P., Grembecka, J., Trenholme, K. R., Buckle, A. M., Gardiner, D. L., Dalton, J. P., and Whisstock, J. C. Structure of the *Plasmodium falciparum* M17 aminopeptidase and significance for the design of drugs targeting the neutral exopeptidases, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2010**, *107*, 2449-2454.
- [68] McGowan, S., Porter, C. J., Lowther, J., Stack, C. M., Golding, S. J., Skinner-Adams, T. S., Trenholme, K. R., Teuscher, F., Donnelly, S. M., Grembecka, J., Mucha, A., Kafarski, P., Degori, R., Buckle, A. M., Gardiner, D. L., Whisstock, J. C., and Dalton, J. P. Structural basis for the inhibition of the essential *Plasmodium falciparum* M1 neutral aminopeptidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2009**, *106*, 2537-2542.
- [69] Bauvois, B., Dauzonne, D., and Bauvois, B. Aminopeptidase-N/CD13 (EC 3.4.11.2) inhibitors: Chemistry, biological evaluations, and therapeutic prospects, *Med. Res. Rev.*, **2006**, *26*, 88 - 130.
- [70] Chen, H., Noble, F., Mothé, A., Meudal, H., Coric, P., Danascimento, S., Roques, B. P., George, P., and Fournié-Zaluski, M. C. Phosphinic derivatives as new dual enkephalin-degrading enzyme inhibitors: Synthesis, biological properties, and antinociceptive activities, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1398-1408.
- [71] Chen, H., Noble, F., Roques, B. P., and Fournié-Zaluski, M. C. Long lasting antinociceptive properties of enkephalin degrading enzyme (NEP and APN) inhibitor prodrugs, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3523-3530.
- [72] Georgiadis, D., Vazeux, G., Llorens-Cortes, C., Yiotakis, A., and Dive, V. Potent and selective inhibition of zinc aminopeptidase A (EC 3.4.11.7, APA) by glutamyl aminophosphinic peptides: Importance of glutamyl aminophosphinic residue in the P1 position, *Biochemistry*, **2000**, *39*, 1152-1155.
- [73] Matziari, M., Bauer, K., Dive, V., and Yiotakis, A. Synthesis of the phosphinic analogue of thyrotropin releasing hormone, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8591-8593.
- [74] Georgiadis, D., Mpakali, A., Koumantou, D., and Stratikos, E. Inhibitors of ER Aminopeptidase 1 and 2: From Design to Clinical Application, *Curr. Med. Chem.*, **2019**, *26*, 2715-2729.
- [75] Zervoudi, E., Saridakis, E., Birtley, J. R., Seregin, S. S., Reeves, E., Kokkala, P., Aldhamen, Y. A., Amalfitano, A., Mavridis, I. M., James, E., Georgiadis, D., and Stratikos, E. Rationally designed inhibitor targeting antigen trimming aminopeptidases enhances antigen presentation and cytotoxic T-cell responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2013**, *110*, 19890-19895.
- [76] Kokkala, P., Mpakali, A., Mauvais, F. X., Papakyriakou, A., Daskalaki, I., Petropoulou, I., Kawalou, S., Papathanasopoulou, M., Agrotis, S., Fonsou, T. M., van Endert, P., Stratikos, E., and Georgiadis, D. Optimization and Structure-Activity Relationships of Phosphinic Pseudotriptide Inhibitors of Aminopeptidases That Generate Antigenic Peptides, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 9107-9123.
- [77] Mpakali, A., Saridakis, E., Harlos, K., Zhao, Y., Kokkala, P., Georgiadis, D., Giastas, P., Papakyriakou, A., and Stratikos, E. Ligand-Induced Conformational Change of Insulin-Regulated Aminopeptidase: Insights on Catalytic Mechanism and Active Site Plasticity, *J. Med. Chem.*, **2017**, *60*, 2963-2972.
- [78] Giastas, P., Neu, M., Rowland, P., and Stratikos, E. High-Resolution Crystal Structure of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 with Bound Phosphinic Transition-State Analogue Inhibitor, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, *10*, 708-713.

- [79] Jiráček, J., Yiotakis, A., Vincent, B., Checler, F., and Dive, V. Development of the first potent and selective inhibitor of the zinc endopeptidase neurolysin using a systematic approach based on combinatorial chemistry of phosphinic peptides, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 19606-19611.
- [80] Jiracek, J., Yiotakis, A., Vincent, B., Lecoq, A., Nicolaou, A., Checler, F., and Dive, V. Development of highly potent and selective phosphinic peptide inhibitors of zinc endopeptidase 24-15 using combinatorial chemistry, *J. Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 21701-21706.
- [81] McKittrick, B. A., Stamford, A. W., Weng, X., Ma, K., Chackalamannil, S., Czarniecki, M., Cleven, R. M., and Fawzi, A. B. Design and synthesis of phosphinic acids that triply inhibit endothelin converting enzyme, angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1629-1634.
- [82] Veerendhar, A., Reich, R., and Breuer, E. Phosphorus based inhibitors of matrix metalloproteinases, *C. R. Chim.*, **2010**, *13*, 1191-1202.
- [83] Goulet, J. L., Kinneary, J. F., Durette, P. L., Stein, R. L., Harrison, R. K., Izquierdo-Martin, M., Kuo, D. W., Lin, T. Y., and Hagmann, W. K. Inhibition of stromelysin-1 (MMP-3) by peptidyl phosphinic acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 1221-1224.
- [84] Castelhana, A. L., Billedeau, R., Dewdney, N., Donnelly, S., Horne, S., Kurz, L. J., Liak, T. J., Martin, R., Uppington, R., Zhengyu, Y., and Krantz, A. Novel indolactam-based inhibitors of matrix metalloproteinases, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1415-1420.
- [85] Reiter, L. A., Mitchell, P. G., Martinelli, G. J., Lopresti-Morrow, L. L., Yocum, S. A., and Eskra, J. D. Phosphinic acid-based MMP-13 inhibitors that spare MMP-1 and MMP-3, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2331-2336.
- [86] Reiter, L. A., Rizzi, J. P., Pandit, J., Lasut, M. J., McGahee, S. M., Parikh, V. D., Blake, J. F., Danley, D. E., Laird, E. R., Lopez-Anaya, A., Lopresti-Morrow, L. L., Mansour, M. N., Martinelli, G. J., Mitchell, P. G., Owens, B. S., Pauly, T. A., Reeves, L. M., Schulte, G. K., and Yocum, S. A. Inhibition of MMP-1 and MMP-13 with phosphinic acids that exploit binding in the S2 pocket, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 127-132.
- [87] Georgiadis, D., and Yiotakis, A. Specific targeting of metzincin family members with small-molecule inhibitors: Progress toward a multifarious challenge, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8781-8794.
- [88] Devel, L., Rogakos, V., David, A., Makaritis, A., Beau, F., Cuniasse, P., Yiotakis, A., and Dive, V. Development of selective inhibitors and substrate of matrix metalloproteinase-12, *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 11152-11160.
- [89] Czarny, B., Stura, E. A., Devel, L., Vera, L., Cassar-Lajeunesse, E., Beau, F., Calderone, V., Fragai, M., Luchinat, C., and Dive, V. Molecular determinants of a selective matrix metalloprotease-12 inhibitor: Insights from crystallography and thermodynamic studies, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 1149-1159.
- [90] Marchant, D. J., Bellac, C. L., Moraes, T. J., Wadsworth, S. J., Dufour, A., Butler, G. S., Bilawchuk, L. M., Hendry, R. G., Robertson, A. G., Cheung, C. T., Ng, J., Ang, L., Luo, Z., Heilbron, K., Norris, M. J., Duan, W., Bucyk, T., Karpov, A., Devel, L., Georgiadis, D., Hegele, R. G., Luo, H., Granville, D. J., Dive, V., McManus, B. M., and Overall, C. M. A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity, *Nat. Med.*, **2014**, *20*, 493-502.
- [91] Matziari, M., Beau, F., Cuniasse, P., Dive, V., and Yiotakis, A. Evaluation of P1'-Diversified Phosphinic Peptides Leads to the Development of Highly Selective Inhibitors of MMP-11, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 325-336.
- [92] Matralis, A. N., Xanthopoulos, D., Huot, G., Lopes-Paciencia, S., Cole, C., de Vries, H., Ferbeyre, G., and Tsantrizos, Y. S. Molecular tools that block maturation of the nuclear lamin A and decelerate cancer cell migration, *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, *26*, 5547-5554.
- [93] Talantikite, M., Lécorché, P., Beau, F., Damour, O., Becker-Pauly, C., Ho, W.-B., Dive, V., Vadon-Le Goff, S., and Moali, C. Inhibitors of BMP-1/tolloid-like proteinases: efficacy, selectivity and cellular toxicity, *FEBS Open Bio*, **2018**, *8*, 2011-2021.

- [94] Gurulingappa, H., Buckhalts, P., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., and Khan, S. R. Synthesis and evaluation of aminophosphinic acid derivatives as inhibitors of renal dipeptidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 3531-3533.
- [95] Buckhalts, P., Rago, C., St. Croix, B., Romans, K. E., Saha, S., Zhang, L., Vogelstein, B., and Kinzler, K. W. Secreted and Cell Surface Genes Expressed in Benign and Malignant Colorectal Tumors, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 6996-7001.
- [96] Parsons, W. H., Schoen, W. R., Patchett, A. A., and Taniguchi, M., (Eds.: Merck, I. Co), **1987**.
- [97] Parsons, W. H., Patchett, A. A., Bull, H. G., Schoen, W. R., Taub, D., Davidson, J., Combs, P. L., Springer, J. P., Gadebusch, H., Weissberger, B., Valiant, M. E., Mellin, T. N., and Busch, R. D. Phosphinic acid inhibitors of D-alanyl-D-alanine ligase, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1772-1778.
- [98] Wu, Z., and Walsh, C. T. Phosphinate analogs of D-, D-dipeptides: Slow-binding inhibition and proteolysis protection of VanX, a D-, D-dipeptidase required for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1995**, *92*, 11603-11607.
- [99] Bartlett, P. A., and Kezer, W. B. Phosphinic acid dipeptide analogues: Potent, slow-binding inhibitors of aspartic peptidases, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4282-4283.
- [100] Bartlett, P. A., Hanson, J. E., and Giannousis, P. P. Potent inhibition of pepsin and penicillopepsin by phosphorus-containing peptide analogues, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6268-6274.
- [101] Arendse, L. B., Danser, A. H. J., Poglitsch, M., Touyz, R. M., Burnett, J. C., Llorens-Cortes, C., Ehlers, M. R., and Sturrock, E. D. Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure, *Pharmacol. Rev.*, **2019**, *71*, 539-570.
- [102] Allen, M. C., Fuhrer, W., Tuck, B., Wade, R., and Wood, J. M. Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analogue inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond, *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1652-1661.
- [103] Wolfe, M. S. Secretase Targets for Alzheimer's Disease: Identification and Therapeutic Potential, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2039-2060.
- [104] Huber, T., Manzenrieder, F., Kuttruff, C. A., Dorner-Ciossek, C., and Kessler, H. Prolonged stability by cyclization: Macrocyclic phosphino dipeptide isostere inhibitors of  $\beta$ -secretase (BACE1), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 4427-4431.
- [105] Manzenrieder, F., Frank, A. O., Huber, T., Dorner-Ciossek, C., and Kessler, H. Synthesis and biological evaluation of phosphino dipeptide isostere inhibitor of human  $\beta$ -secretase (BACE1), *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4136-4143.
- [106] Huff, J. R. HIV protease: A novel chemotherapeutic target for AIDS, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2305 - 2314.
- [107] Grobelny, D., Wondrak, E. M., Galardy, R. E., and Oroszlan, S. Selective phosphinate transition-state analogue inhibitors of the protease of human immunodeficiency virus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1990**, *169*, 1111-1116.
- [108] Peyman, A., Budt, K. H., Spanig, J., and Ruppert, D. Phosphinic acid-based C2-symmetrical inhibitors of HIV-protease, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1720-1722.
- [109] Stowasser, B., Budt, K. H., Jian-Qi, L., Peyman, A., and Ruppert, D. New hybrid transition state analog inhibitors of HIV protease with peripheric C2-symmetry, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6625-6628.
- [110] Peyman, A., Stahl, W., Wagner, K., Ruppert, D., and Budt, K. H. Non-peptide-based inhibitors of human immunodeficiency virus-1 protease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2601-2604.
- [111] Ikeda, S., Ashley, J. A., Wirsching, P., and Janda, K. D.  $\psi$ [PO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>] a new amide bond replacement: potent, slow-binding inhibition of the HIV protease, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7604-7606.



- [112] Mucha, A. Synthesis and modifications of phosphinic dipeptide analogues, *Molecules*, **2012**, *17*, 13530-13568.
- [113] Baylis, E. K., Campbell, C. D., and Dingwall, J. G. 1-Aminoalkylphosphonous acids. Part 1. Isosteres of the protein amino acids, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2845-2853.
- [114] Thottathil, J. K., Ryono, D. E., Przybyla, C. A., Moniot, J. L., and Neubeck, R. Preparation of phosphinic acids: Michael additions of phosphonous acids/esters to conjugated systems, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4741-4744.
- [115] Borloo, M., Jiao, X. Y., Wojtowicz, H., Rajan, P., Verbruggen, C., Augustyns, K., and Haemers, A. A convenient one-pot preparation of disubstituted phosphinic acids derived from simple amino acids and proline, *Synthesis*, **1995**, 1074-1076.
- [116] Cristau, H. J., Coulombeau, A., Genevois-Borella, A., and Pirat, J. L. A convenient one-pot synthesis of phosphino-dipeptide analogs, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4491-4494.
- [117] Cristau, H. J., Coulombeau, A., Genevois-Borella, A., Sanchez, F., and Pirat, J. L. Preparation of phosphinodipeptide analogs as building blocks for pseudopeptides synthesis, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *643-644*, 381-391.
- [118] Chen, S., and Coward, J. K. A general method for the synthesis of N-protected  $\alpha$ -aminoalkylphosphinic acids, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4335-4338.
- [119] Matziari, M., and Yiotakis, A. Shortcut to Fmoc-protected phosphinic pseudodipeptidic blocks, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4049-4052.
- [120] Dmitriev, M. E., and Ragulin, V. V. New opinions on the amidoalkylation of hydrophosphorylic compounds, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2613-2616.
- [121] Dmitriev, M. E., and Ragulin, V. V. Arbuzov-type reaction of acylphosphonites and N-alkoxycarbonylimine cations generated in situ with trifluoroacetic anhydride, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1634-1636.
- [122] Κοκκάλα, Π., Διδακτορική Διατριβή thesis, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Αθήνα), **2019**.
- [123] Georgiadis, D., Matziari, M., Vassiliou, S., Dive, V., and Yiotakis, A. A convenient method to synthesize phosphinic peptides containing an aspartyl or glutamyl aminophosphinic acid. Use of the phenyl group as the carboxyl synthon, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14635-14648.
- [124] Kende, A. S., Dong, H. Q., Liu, X., and Ebetino, F. H. A useful synthesis of the Phe-Arg phosphinic acid dipeptide isostere, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4973-4976.
- [125] Schoen, W. R., and Parsons, W. H. Synthesis and reactions of 3-substituted-2-phosphomethyl acrylates, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5201-5204.
- [126] Matziari, M., Nasopoulou, M., and Yiotakis, A. Active methylene phosphinic peptides: A new diversification approach, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2317-2319.
- [127] Matziari, M., Georgiadis, D., Dive, V., and Yiotakis, A. Convenient synthesis and diversification of dehydroalaninyl phosphinic peptide analogues, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 659-660.
- [128] Morita, Y., Ando, R., Hosmide, Y., and Taniguchi, M., (Ed.: L. Mitsubishi Chemical Industries), **1988**.
- [129] Vassiliou, S., Xeilari, M., Yiotakis, A., Grembecka, J., Pawełczak, M., Kafarski, P., and Mucha, A. A synthetic method for diversification of the P1' substituent in phosphinic dipeptides as a tool for exploration of the specificity of the S1' binding pockets of leucine aminopeptidases, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3187-3200.
- [130] Makaritis, A., Georgiadis, D., Dive, V., and Yiotakis, A. Diastereoselective solution and multipin-based combinatorial array synthesis of a novel class of potent phosphinic metalloprotease inhibitors, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2079-2094.
- [131] Nasopoulou, M., Georgiadis, D., Matziari, M., Dive, V., and Yiotakis, A. A versatile annulation protocol toward novel constrained phosphinic peptidomimetics, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7222-7228.

- [132] Yamagishi, T., Kinbara, A., Okubo, N., Sato, S., and Fukaya, H. Diastereoselective synthesis of Pro-Phe phosphinyl dipeptide isosteres, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1633 - 1639.
- [133] Poras, H., Duquesnoy, S., Fournié-Zaluski, M.-C., Ratinaud-Giraud, C., Roques, B. P., and Ouimet, T. A sensitive fluorogenic substrate for selective in vitro and in vivo assay of leukotriene A4 hydrolase activity, *Anal. Biochem.*, **2013**, *441*, 152-161.
- [134] Rogakos, V., Georgiadis, D., Dive, V., and Yiotakis, A. A modular rearrangement approach toward medicinally relevant phosphinic structures, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4696-4699.
- [135] Yamagishi, T., Tashiro, N., and Yokomatsu, T. Diastereoselective synthesis of the Leu-Pro type phosphinyl dipeptide isostere, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5472-5476.
- [136] Kalyva, M., Zografos, A. L., Kapourani, E., Giambazolias, E., Devel, L., Papakyriakou, A., Dive, V., Lazarou, Y. G., and Georgiadis, D. Probing the Mechanism of Allylic Substitution of Morita-Baylis-Hillman Acetates (MBHAs) by using the Silyl Phosphonite Paradigm: Scope and Applications of a Versatile Transformation, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3278-3289.
- [137] Subramanian, H., Landais, Y., and Sibi, M. P., "4.12 Radical Addition Reactions A2 - Knochel, Paul", *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, Elsevier, 2014, pp. 699-741.
- [138] De Vleeschouwer, F., Van Speybroeck, V., Waroquier, M., Geerlings, P., and De Proft, F. Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2721-2724.
- [139] Giese, B. Formation of CC Bonds by Addition of Free Radicals to Alkenes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 753-764.
- [140] Giese, B., and Meister, J. Die Addition von Kohlenwasserstoffen an Olefine Eine neue synthetische Methode, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 2588-2600.
- [141] Bokelmann, C., Neumann, W. P., and Peterseim, M. Investigations on the Giese reaction carried out with polymer-supported organotin reagents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3165-3166.
- [142] Curran, D. P., "4.1 - Radical Addition Reactions", *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, eds., Pergamon, 1991, pp. 715-777.
- [143] Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Basak, A., and Kozyrod, R. P. Applications of radical addition reactions to the synthesis of a C-glucoside and a functionalised amino-acid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 944-945.
- [144] Burke, S. D., Fobare, W. F., and Armistead, D. M. Free-radicals in synthesis. I. A two-step carbolactonization procedure, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3348-3350.
- [145] Ryu, I., Uehara, S., Hirao, H., and Fukuyama, T. Tin-Free Giese Reaction and the Related Radical Carbonylation Using Alkyl Iodides and Cyanoborohydrides, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1005-1008.
- [146] Srikanth, G. S. C., and Castle, S. L. Advances in radical conjugate additions, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10377-10441.
- [147] Giese, B., and Dupuis, J. Diastereoselective Syntheses of C-Glycopyranosides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 622-623.
- [148] Giese, B., González-Gómez, J. A., and Witzel, T. The Scope of Radical CC-Coupling by the "Tin Method", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 69-70.
- [149] Baguley, P. A., and Walton, J. C. Flight from the Tyranny of Tin: The Quest for Practical Radical Sources Free from Metal Encumbrances, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 3072-3082.
- [150] Giese, B., Kopping, B., and Chatgililoglu, C. Tris(trimethylsilyl)silane as mediator in organic synthesis via radicals, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 681-684.
- [151] Chatgililoglu, C. (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH: Twenty Years After Its Discovery as a Radical-Based Reducing Agent, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2310-2320.
- [152] Jang, D. O. Lewis Acid-Promoted Radical Carbon-Carbon Bond Forming Reactions with N-Ethylpiperidine Hypophosphite, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 15-16.

- [153] Caddick, S., Hamza, D., Judd, D. B., Reich, M. T., Wadman, S. N., and Wilden, J. D. A novel route to functionalized PFP esters via rapid intermolecular radical addition to PFP acrylate mediated by ethylpiperidinium hypophosphite (EHP), *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2363-2366.
- [154] Kawamoto, T., Uehara, S., Hirao, H., Fukuyama, T., Matsubara, H., and Ryu, I. Borohydride-Mediated Radical Addition Reactions of Organic Iodides to Electron-Deficient Alkenes, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3999-4007.
- [155] Porter, N. A., Giese, B., and Curran, D. P. Acyclic stereochemical control in free-radical reactions, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 296-304.
- [156] Giese, B., Bulliard, M., and Zeitz, H.-G. Acyclic 1,2-Induction in Radical Reactions: The Importance of Allylic Strain Effects, *Synlett*, **1991**, *1991*, 425-427.
- [157] Sibi, M. P., Rheault, T. R., Chandramouli, S. V., and Jasperse, C. P. Acyclic Diastereoselection in Prochiral Radical Addition to Prochiral Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2924-2930.
- [158] Nagano, H., Nagano, H., Toi, S., and Yajima, T. Chelation-Controlled 1,3-Asymmetric Induction in Radical Addition to  $\gamma$ -Hydroxy- and  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha$ -methylene-carboxylic Esters, *Synlett*, **1999**, *1999*, 53-54.
- [159] Stack, J. G., Curran, D. P., Rebek, J., and Ballester, P. New chiral auxiliary for asymmetric thermal reactions: high regio- and  $\beta$ -stereoselectivity in asymmetric radical addition reactions to mixed fumarimides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5918-5920.
- [160] Porter, N. A., Bruhnke, J. D., Wu, W. X., Rosenstein, I. J., and Breyer, R. A. Control of stereochemistry in free radical reactions with oxazolidine auxiliaries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7788-7790.
- [161] Veit, A., Lenz, R., Seiler, M. E., Neuburger, M., Zehnder, M., and Giese, B. C2-Symmetrical Pyrrolidine Derivatives Chiral Auxiliaries in Radical Chemistry, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 441-450.
- [162] Sibi, M. P., Jasperse, C. P., and Ji, J. Lewis acid-mediated intermolecular  $\beta$ -selective radical additions to N-enoyloxazolidinones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10779-10780.
- [163] Sibi, M. P., and Ji, J. Acyclic Stereocontrol in Radical Reactions. Diastereoselective Radical Addition/Allylation of N-Propenyloxazolidinone, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6090-6091.
- [164] Wu, J. H., Radinov, R., and Porter, N. A. Enantioselective Free Radical Carbon-Carbon Bond Forming Reactions: Chiral Lewis Acid Promoted Acyclic Additions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11029-11030.
- [165] Sibi, M. P., Ji, J., Wu, J. H., Gürtler, S., and Porter, N. A. Chiral Lewis Acid Catalysis in Radical Reactions: Enantioselective Conjugate Radical Additions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9200-9201.
- [166] Sibi, M. P., and Ji, J. Practical and Efficient Enantioselective Conjugate Radical Additions, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3800-3801.
- [167] Murakata, M., Tsutsui, H., and Hoshino, O. Unprecedented Effects of Achiral Oxazolidinones on Enantioselective Radical-Mediated Conjugate Additions Using a Chiral Zinc Triflate, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 299-302.
- [168] Sibi, M. P., and Manyem, S. Lanthanide Lewis Acid-Mediated Enantioselective Conjugate Radical Additions, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2929-2932.
- [169] Sibi, M. P., and Sausker, J. B. The Role of the Achiral Template in Enantioselective Transformations. Radical Conjugate Additions to  $\alpha$ -Methacrylates Followed by Hydrogen Atom Transfer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 984-991.
- [170] Sibi, M. P., and Prabakaran, N. Chiral Relay in Enantioselective Conjugate Radical Additions Using Pyrazolidinone Templates. How Does Metal Geometry Impact Selectivity?, *Synlett*, **2004**, *2004*, 2421-2424.
- [171] Sibi, M. P., Shay, J. J., and Ji, J. Enantioselective intermolecular free radical conjugate additions. Application of a pyrazole template, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5955-5958.

- [172] Sibi, M. P., Zimmerman, J., and Rheault, T. Enantioselective Conjugate Radical Addition to  $\beta$ -Acyloxy Acrylate Acceptors: An Approach to Acetate Aldol-Type Products, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 4521-4523.
- [173] Chu, L., Ohta, C., Zuo, Z., and MacMillan, D. W. Carboxylic acids as a traceless activation group for conjugate additions: a three-step synthesis of (+/-)-pregabalin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10886-10889.
- [174] Ramirez, N. P., and Gonzalez-Gomez, J. C. Decarboxylative Giese-Type Reaction of Carboxylic Acids Promoted by Visible Light: A Sustainable and Photoredox-Neutral Protocol, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 2154-2163.
- [175] Lackner, G. L., Quasdorf, K. W., and Overman, L. E. Direct Construction of Quaternary Carbons from Tertiary Alcohols via Photoredox-Catalyzed Fragmentation of tert-Alkyl N-Phthalimidoyl Oxalates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15342-15345.
- [176] Nawrat, C. C., Jamison, C. R., Slutskyy, Y., MacMillan, D. W. C., and Overman, L. E. Oxalates as Activating Groups for Alcohols in Visible Light Photoredox Catalysis: Formation of Quaternary Centers by Redox-Neutral Fragment Coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 11270-11273.
- [177] Ye, Y., Chen, H., Sessler, J. L., and Gong, H. Zn-Mediated Fragmentation of Tertiary Alkyl Oxalates Enabling Formation of Alkylated and Arylated Quaternary Carbon Centers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 820 - 824.
- [178] Bloom, S., Liu, C., Kölmel, D. K., Qiao, J. X., Zhang, Y., Poss, M. A., Ewing, W. R., and MacMillan, D. W. C. Decarboxylative alkylation for site-selective bioconjugation of native proteins via oxidation potentials, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 205-211.
- [179] Qin, T., Malins, L. R., Edwards, J. T., Merchant, R. R., Novak, A. J. E., Zhong, J. Z., Mills, R. B., Yan, M., Yuan, C., Eastgate, M. D., and Baran, P. S. Nickel-Catalyzed Barton Decarboxylation and Giese Reactions: A Practical Take on Classic Transforms, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2017**, *56*, 260-265.
- [180] Zheng, C., Wang, G.-Z., and Shang, R. Catalyst-free Decarboxylation and Decarboxylative Giese Additions of Alkyl Carboxylates through Photoactivation of Electron Donor-Acceptor Complex, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 4500-4505.
- [181] Sumino, S., and Ryu, I. Hydroalkylation of Alkenes Using Alkyl Iodides and Hantzsch Ester under Palladium/Light System, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 52-55.
- [182] ElMarrouni, A., Ritts, C. B., and Balsells, J. Silyl-mediated photoredox-catalyzed Giese reaction: addition of non-activated alkyl bromides, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 6639-6646.
- [183] Dong, J., Wang, X., Wang, Z., Song, H., Liu, Y., and Wang, Q. Visible-light-initiated manganese-catalyzed Giese addition of unactivated alkyl iodides to electron-poor olefins, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 11707-11710.
- [184] Sorin, G., Martinez Mallorquin, R., Contie, Y., Baralle, A., Malacria, M., Goddard, J.-P., and Fensterbank, L. Oxidation of Alkyl Trifluoroborates: An Opportunity for Tin-Free Radical Chemistry, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2010**, *49*, 8721-8723.
- [185] Huo, H., Harms, K., and Meggers, E. Catalytic, Enantioselective Addition of Alkyl Radicals to Alkenes via Visible-Light-Activated Photoredox Catalysis with a Chiral Rhodium Complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 6936-6939.
- [186] Ruiz Espelt, L., McPherson, I. S., Wiensch, E. M., and Yoon, T. P. Enantioselective Conjugate Additions of  $\alpha$ -Amino Radicals via Cooperative Photoredox and Lewis Acid Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 2452-2455.
- [187] Tutkowski, B., Meggers, E., and Wiest, O. Understanding Rate Acceleration and Stereoinduction of an Asymmetric Giese Reaction Mediated by a Chiral Rhodium Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 8062-8065.
- [188] Wang, C., Harms, K., and Meggers, E. Catalytic Asymmetric C-H Functionalization under Photoredox Conditions by Radical Translocation and Stereocontrolled Alkene Addition, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2016**, *55*, 13495-13498.

- [189] Lee, G. S., and Hong, S. H. Formal Giese addition of C(sp<sup>3</sup>)-H nucleophiles enabled by visible light mediated Ni catalysis of triplet enone diradicals, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5810-5815.
- [190] Ashley, M. A., Yamauchi, C., Chu, J. C. K., Otsuka, S., Yorimitsu, H., and Rovis, T. Photoredox-Catalyzed Site-Selective  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Primary Amine Derivatives, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2019**, *58*, 4002-4006.
- [191] Wu, J., Grant, P. S., Li, X., Noble, A., and Aggarwal, V. K. Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines by Photoinduced Single-Electron Transfer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2019**, *58*, 5697-5701.
- [192] van Leeuwen, T., Buzzetti, L., Perego, L. A., and Melchiorre, P. A Redox-Active Nickel Complex that Acts as an Electron Mediator in Photochemical Giese Reactions, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2019**, *58*, 4953-4957.
- [193] Bogart, J. W., and Bowers, A. A. Dehydroamino acids: chemical multi-tools for late-stage diversification, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 3653-3669.
- [194] Easton, C. J. Free-Radical Reactions in the Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids and Derivatives, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 53-82.
- [195] Viehe, H. G., Janousek, Z., Merenyi, R., and Stella, L. The captodative effect, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 148-154.
- [196] Crich, D., and Davies, J. W. Free-radical addition to di- and tripeptides containing dehydroalanine residues, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5641-5654.
- [197] Yim, A.-M., Vidal, Y., Viallefont, P., and Martinez, J. Solid-phase synthesis of  $\alpha$ -amino acids by radical addition to dehydroalanine derivative, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4535-4538.
- [198] Axon, J. R., and Beckwith, A. L. J. Diastereoselective radical addition to methyleneoxazolidinones: an enantioselective route to  $\alpha$ -amino acids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 549-550.
- [199] Pyne, S. G., and Schafer, K. Diastereoselective addition of  $\alpha$ -hydroxyalkyl and  $\alpha$ -alkoxyalkyl radicals to chiral 4-methyleneoxazolidin-5-ones, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5709-5720.
- [200] Gasanov, R. G., Il'inskaya, L. V., Misharin, M. A., Maleev, V. I., Raevski, N. I., Ikonnikov, N. S., Orlova, S. A., Kuzmina, N. A., and Belokon, Y. N. Stereoselective radical addition of carbon-centred radicals to the dehydroalanine moiety of the chiral nickel(II) complex of the Schiff's base derived from (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophenone and dehydroalanine, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3343-3348.
- [201] Chai, C. L. L., and King, A. R. Methylene piperazine-2,5-diones as templates for the synthesis of amino acid derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4295 - 4298.
- [202] Yajima, T., Yamaguchi, K., Hirokane, R., and Nogami, E. Photoinduced radical hydroperfluoroalkylation and the synthesis of fluorinated amino acids and peptides, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *150*, 1 - 7.
- [203] Sibi, M. P., Asano, Y., and Sausker, J. B. Enantioselective hydrogen atom transfer reactions: Synthesis of N-acyl- $\alpha$ -amino acid esters, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 1293 - 1296.
- [204] Sibi, M. P., and Patil, K. Enantioselective H-Atom Transfer Reactions: A New Methodology for the Synthesis of  $\beta$ 2-Amino Acids, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 1235-1238.
- [205] Suarez, R. M., Perez Sestelo, J., and Sarandeses, L. A. Diastereoselective conjugate addition to chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl systems in aqueous media: An enantioselective entry to  $\alpha$ - and  $\gamma$ -hydroxy acids and  $\alpha$ -amino acids, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4179 - 4187.
- [206] Shin, J.-A., Kim, J., Lee, H., Ha, S., and Lee, H.-Y. Cu(OTf)<sub>2</sub>-Promoted 1,4-addition of alkyl bromides to dehydroalanine, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 4558 - 4565.
- [207] Aycock, Vogt, and Jui A practical and scalable system for heteroaryl amino acid synthesis, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 7998 - 8003.

- [208] Brandhofer, T., and Mancheño, O. G. a. Versatile Ru-Photoredox-Catalyzed Functionalization of Dehydro-Amino Acids and Peptides, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 3797 - 3801.
- [209] Aycock, R. A., Pratt, C. J., and Jui, N. T. Aminoalkyl Radicals as Powerful Intermediates for the Synthesis of Unnatural Amino Acids and Peptides, *ACS Catalysis*, **2018**, *8*, 9115 - 9119.
- [210] Rossolini, T., Leitch, J. A., Grainger, R., and Dixon, D. J. Photocatalytic Three-Component Umpolung Synthesis of 1,3-Diamines, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 6794 - 6798.
- [211] Wright, T. H., Bower, B. J., Chalker, J. M., Bernardes, G. J., Wiewiora, R., Ng, W. L., Raj, R., Faulkner, S., Vallee, M. R., Phanumartwath, A., Coleman, O. D., Thezenas, M. L., Khan, M., Galan, S. R., Lercher, L., Schombs, M. W., Gerstberger, S., Palm-Espling, M. E., Baldwin, A. J., Kessler, B. M., Claridge, T. D., Mohammed, S., and Davis, B. G. Posttranslational mutagenesis: A chemical strategy for exploring protein side-chain diversity, *Science*, **2016**, *354*, aag1465.
- [212] Yang, A., Ha, S., Ahn, J., Kim, R., Kim, S., Lee, Y., Kim, J., Söll, D., Lee, H.-Y., and Park, H.-S. A chemical biology route to site-specific authentic protein modifications, *Science*, **2016**, *354*, 623-626.
- [213] Wang, J., Lundberg, H., Asai, S., Martín-Acosta, P., Chen, J. S., Brown, S., Farrell, W., Dushin, R. G., O'Donnell, C. J., Ratnayake, A. S., Richardson, P., Liu, Z., Qin, T., Blackmond, D. G., and Baran, P. S. Kinetically guided radical-based synthesis of C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) linkages on DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2018**, *115*, E6404 - E6410.
- [214] Kölmel, D. K., Loach, R. P., Knauber, T., and Flanagan, M. E. Employing Photoredox Catalysis for DNA-Encoded Chemistry: Decarboxylative Alkylation of  $\alpha$ -Amino Acids, *ChemMedChem*, **2018**, *13*, 2159-2165.
- [215] Enders, D., Saint-Dizier, A., Lannou, M.-I., and Lenzen, A. The Phospha-Michael Addition in Organic Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *2006*, 29-49.
- [216] Guo, H., Fan, Y. C., Sun, Z., Wu, Y., and Kwon, O. Phosphine Organocatalysis, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 10049-10293.
- [217] Galkin, V. I., Bakhtiyarova, Y. V., Polezhaeva, N. A., Galkina, I. V., Cherkasov, R. A., Krivolapov, D. B., Gubaidullin, A. T., and Litvinov, I. A. Synthesis and Properties of Phosphobetaine Structures: II. Synthesis and Molecular Structure of 3-(Triphenylphosphonio)propanoate and Its Alkylation Products, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2002**, *72*, 376-383.
- [218] Galkin, V. I., Bakhtiyarova, Y. V., Polezhaeva, N. A., Galkina, I. V., Cherkasov, R. A., Krivolapov, D. B., Gubaidullin, A. T., and Litvinov, I. A. Synthesis and Properties of Phosphobetaine Structures: III. Phosphobetaines Derived from Tertiary Phosphines and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids. Synthesis, Structure, and Chemical Properties, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2002**, *72*, 384-389.
- [219] Cristau, H.-J., Vors, J.-P., and Christol, H. Ylures de  $\gamma$ -cétophosphoniums thioacétalisés comme équivalents synthétiques des anions  $\beta$ -acétylyles et  $\beta$ -acylvinylyes, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 2377-2380.
- [220] Ohmori, H., Takanami, T., Shimada, H., and Masui, M. Simple Preparation of 3-Oxoalkyltriphenylphosphonium Salts Effected by Using 2, 6-Lutidinium Salts, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 2558-2560.
- [221] Kim, S., and Lee, P. H. New methods for  $\beta$ -conjugate addition and  $\beta$ -hydroxyalkylation of enones, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5413-5416.
- [222] Kozikowski, A. P., and Jung, S. H. Phosphonosilylation. An efficient and practical method for the  $\beta$ -functionalization of enones, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3400-3402.
- [223] Morita, K., Ohta, R., Aoyama, H., Yahata, K., Arisawa, M., and Fujioka, H. Concise synthesis of oxacyclic compounds using highly discriminative two-way transformations of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters in the presence of enones, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 6605-6608.
- [224] Sobanov, A. A., Bakhtiyarova, I. V., Zimin, M. G., and Pudovik, A. N. Mesityl oxide interaction with dibutylphosphineoxide, *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1986**, *56*, 711-711.

- [225] Rulev, A. Y. Recent advances in Michael addition of H-phosphonates, *RSC Advances*, **2014**, *4*, 26002-26012.
- [226] Fonvielle, M., Mariano, S., and Therisod, M. New inhibitors of rabbit muscle triose-phosphate isomerase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2906-2909.
- [227] Simoni, D., Invidiata, F. P., Manferdini, M., Lampronti, I., Rondanin, R., Roberti, M., and Pollini, G. P. Tetramethylguanidine (TMG)-catalyzed addition of dialkyl phosphites to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, alkenenitriles, aldehydes, ketones and imines, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7615-7618.
- [228] Martínez-Castro, E., López, Ó., Maya, I., Fernández-Bolaños, J. G., and Petrini, M. A green procedure for the regio- and chemoselective hydrophosphonylation of unsaturated systems using CaO under solventless conditions, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1171-1174.
- [229] Green, K. Trimethylaluminum promoted conjugate additions of dimethylphosphite to  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4807 - 4810.
- [230] Yao, Q. Ti(O-isoPr)<sub>4</sub> Catalyzed hydrophosphonylation of activated alkenes by diphenyl H-phosphonate, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2749-2753.
- [231] Strappaveccia, G., Bianchi, L., Ziarelli, S., Santoro, S., Lanari, D., Pizzo, F., and Vaccaro, L. PS-BEMP as a basic catalyst for the phospho-Michael addition to electron-poor alkenes, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 3521-3525.
- [232] Balaraman, E., Srinivas, V., and Kumara Swamy, K. C. Hydrophosphonylation of activated alkenes and alkynes via fluoride ion activation in ionic liquid medium, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7603-7610.
- [233] Stockland, R. A., Taylor, R. I., Thompson, L. E., and Patel, P. B. Microwave-Assisted Regioselective Addition of P(O)-H Bonds to Alkenes without Added Solvent or Catalyst, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 851-853.
- [234] Lenker, H. K., Richard, M. E., Reese, K. P., Carter, A. F., Zawisky, J. D., Winter, E. F., Bergeron, T. W., Guydon, K. S., and Stockland, R. A. Phospha-Michael Additions to Activated Internal Alkenes: Steric and Electronic Effects, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1378-1385.
- [235] Hans, M., Delaude, L., Rodriguez, J., and Coquerel, Y. N-heterocyclic carbene catalyzed carba-, sulfa-, and phospha-Michael additions with NHC-CO<sub>2</sub> adducts as precatalysts, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2758-2764.
- [236] Kim, S. H., Kim, S. H., Kim, H. J., and Kim, J. N. An efficient conjugate addition of dialkyl phosphite to electron-deficient olefins: The use of a nucleophilic organocatalyst to form a strong base, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, *34*, 989-992.
- [237] Huang, T. Z., Chen, T., Saga, Y., and Han, L. B. Me<sub>3</sub>P-catalyzed addition of hydrogen phosphoryl compounds P(O)H to electron-deficient alkenes: 1 to 1 vs 1 to 2 adducts, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 7085-7093.
- [238] Dvorak, D., Saman, D., Budesinsky, M., and Arnold, Z. Arbuzov rearrangement in the reaction of arylmethylenemalondehydes with trimethyl phosphite: formation of 2-( $\alpha$ -dimethoxyphosphonylbenzyl)-3-methoxyacroleins, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1987**, *52*, 2926-2935.
- [239] Janecki, T., and Bodalski, R. A Convenient Method for the Synthesis of Substituted 2-Methoxycarbonyl- and 2-Cyano-allylphosphonates. The Allyl Phosphite - Allylphosphonate Rearrangement, *Synthesis*, **1990**, *1990*, 799-801.
- [240] Basavaiah, D., and Pandiaraju, S. Nucleophilic addition of triethyl phosphite to acetates of the baylis-hillman adducts: Stereoselective synthesis of (E)- and (Z)-allylphosphonates, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2261-2268.
- [241] Boyd, E. A., Regan, A. C., and James, K. Synthesis of  $\gamma$ -keto-substituted phosphinic acids from bis(trimethylsilyl)phosphonite and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 813-816.
- [242] Lin, Y. D., Kao, J. Q., and Chen, C. T. Catalytic conjugate additions of nitrogen-, phosphorus-, and carbon-containing nucleophiles by amphoteric vanadyl triflate, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5195-5198.

- [243] Huang, H., and Kang, J. Y. Amine-Catalyzed Phospha-Michael Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes and Ketones with Multifunctional N-Heterocyclic Phosphine-Thioureas as Phosphonylation Reagent, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4372-4375.
- [244] Molleti, N., Bjornberg, C., and Kang, J. Y. Phospha-Michael addition reaction of maleimides employing N-heterocyclic phosphine-thiourea as a phosphonylation reagent: synthesis of 1-aryl-2,5-dioxopyrrolidine-3-yl-phosphonate derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10695-10704.
- [245] Albrecht, L., Albrecht, A., Krawczyk, H., and Jørgensen, K. A. Organocatalytic asymmetric synthesis of organophosphorus compounds, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 28-48.
- [246] Li, Z., and Duan, W. Recent advances in the asymmetric conjugate addition reactions of phosphorus nucleophiles to electron-deficient alkenes, *Chin. J. Org. Chem.*, **2016**, *36*, 1805-1813.
- [247] Haynes, R. K., Lam, W. W. L., and Yeung, L.-L. Stereoselective preparation of functionalized tertiary P-chiral phosphine oxides by nucleophilic addition of lithiated tert-butylphenylphosphine oxide to carbonyl compounds, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4729-4732.
- [248] Tedeschi, L., and Enders, D. Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Phosphono Malonates via Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Mediated Phospha-Michael Addition to Knoevenagel Acceptors, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3515-3517.
- [249] Castelot-Deliencourt, G., Roger, E., Pannecoucke, X., and Quirion, J.-C. Diastereoselective Synthesis of Chiral Amidophosphonates by 1,5-Asymmetric Induction, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, *2001*, 3031-3038.
- [250] Liu, X., Hu, X. E., Tian, X., Mazur, A., and Ebetino, F. H. Enantioselective synthesis of phosphinyl peptidomimetics via an asymmetric Michael reaction of phosphinic acids with acrylate derivatives, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *646*, 212-222.
- [251] Carlone, A., Bartoli, G., Bosco, M., Sambri, L., and Melchiorre, P. Organocatalytic Asymmetric Hydrophosphination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*, 4504-4506.
- [252] Ibrahim, I., Rios, R., Vesely, J., Hammar, P., Eriksson, L., Himo, F., and Córdova, A. Enantioselective Organocatalytic Hydrophosphination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*, 4507-4510.
- [253] Maerten, E., Cabrera, S., Kjærsgaard, A., and Jørgensen, K. A. Organocatalytic asymmetric direct phosphonylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes: Mechanism, scope, and application in synthesis, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8893-8903.
- [254] Luo, X., Zhou, Z., Li, X., Liang, X., and Ye, J. Enantioselective organocatalytic phospha-Michael reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, *RSC Advances*, **2011**, *1*, 698-705.
- [255] Wen, S., Li, P., Wu, H., Yu, F., Liang, X., and Ye, J. Enantioselective organocatalytic phospha-Michael reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4806-4808.
- [256] Zhao, D., Mao, L., Wang, Y., Yang, D., Zhang, Q., and Wang, R. Catalytic Asymmetric Hydrophosphinylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated N-Acylpyrroles: Application of Dialkyl Phosphine Oxides in Enantioselective Synthesis of Chiral Phosphine Oxides or Phosphines, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1880-1882.
- [257] Zhao, D., Wang, L., Yang, D., Zhang, Y., and Wang, R. Highly Efficient Asymmetric Michael Addition of Diaryl Phosphine Oxides to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated N-Acylated Oxazolidin-2-ones, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 881-883.
- [258] Du, D., and Duan, W. L. Palladium-catalyzed 1,4-addition of diarylphosphines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated N-acylpyrroles, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 11101-11103.
- [259] Du, D., Lin, Z. Q., Lu, J. Z., Li, C., and Duan, W. L. Palladium-catalyzed asymmetric 1,4-addition of diarylphosphines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic esters, *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, *2*, 392-394.
- [260] Hatano, M., Horibe, T., and Ishihara, K. Chiral Magnesium(II) Binaphtholates as Cooperative Brønsted/Lewis Acid-Base Catalysts for the Highly Enantioselective Addition



of Phosphorus Nucleophiles to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters and Ketones, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2013**, *52*, 4549-4553.

- [261] Li, G., Wang, L., Yao, Z., and Xu, F. Chiral ytterbium silylamide catalyzed enantioselective phospho-Michael addition of diethyl phosphite to chalcones, *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, *25*, 989-996.
- [262] Yiotakis, A., Vassiliou, S., Jiráček, J., and Dive, V. Protection of the hydroxyphosphinyl function of phosphinic dipeptides by adamantyl. Application to the solid-phase synthesis of phosphinic peptides, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6601-6605.
- [263] Dombrowski, A. W., Gesmundo, N. J., Aguirre, A. L., Sarris, K. A., Young, J. M., Bogdan, A. R., Martin, M. C., Gedeon, S., and Wang, Y. Expanding the Medicinal Chemist Toolbox: Comparing Seven C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Cross-Coupling Methods by Library Synthesis, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2020**, *11*, 597-604.
- [264] Lovering, F., Bikker, J., and Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752-6756.
- [265] Moir, M., Danon, J. J., Reekie, T. A., and Kassiou, M. An overview of late-stage functionalization in today's drug discovery, *Expert Opin. Drug Dis.*, **2019**, *14*, 1137-1149.
- [266] Yan, M., Lo, J. C., Edwards, J. T., and Baran, P. S. Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 12692-12714.
- [267] Sibi, M. P., Yang, Y.-H., and Lee, S. Tin-Free Enantioselective Radical Reactions Using Silanes, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5349-5352.
- [268] Curran, D. P., and McFadden, T. R. Understanding Initiation with Triethylboron and Oxygen: The Differences between Low-Oxygen and High-Oxygen Regimes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 7741-7752.
- [269] Jain, V. K. The chemistry and applications of organotin(IV) complexes of phosphorus-based acids, *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, *135*, 809-843.
- [270] Ridenour, R. E., and Flagg, E. E. Tin-oxygen-phosphorus compounds, *J. Organomet. Chem.*, **1969**, *16*, 393-404.
- [271] Hirasawa, S., Tajima, Y., Kameda, Y., and Nagano, H. Conjugate reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and amides with tributyltin hydride in the presence of magnesium bromide diethyl etherate, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10930-10938.
- [272] Perchyonok, V. T., and Schiesser, C. H. On the use of 9-borabicyclo[3.3.1]nonane as an initiator for low-temperature free-radical reductions, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5437-5438.
- [273] Lopez, A. M., Ibrahim, A. A., Rosenhauer, G. J., Sirinimal, H. S., and Stockdill, J. L. Tin-Free Access to the ABC Core of the Calyciphylline A Alkaloids and Unexpected Formation of a D-Ring-Contracted Tetracyclic Core, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 2216-2219.
- [274] Markoulides, M. S., and Regan, A. C. Synthesis of a Phosphinate Analogue of the Antitumour Phospholipid Edelfosine, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 4996-5003.
- [275] Zygmunt, J., Kafarski, P., and Mastalerz, P. Preparation of Oxoalkanephosphonic Acids, *Synthesis*, **1978**, *1978*, 609-612.
- [276] Kawamoto, T., and Ryu, I. Radical reactions of borohydrides, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 9733-9742.
- [277] Wotal, A. C., and Weix, D. J. Synthesis of Functionalized Dialkyl Ketones from Carboxylic Acid Derivatives and Alkyl Halides, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1476-1479.
- [278] Griller, D., and Ingold, K. U. Free-radical clocks, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 317-323.
- [279] Knowles, H. S., Parsons, A. F., Pettifer, R. M., and Rickling, S. Desulfonylation of Amides using Tributyltin Hydride, Samarium Diodide or Zinc/Titanium Tetrachloride. A Comparison of Methods, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 979-988.
- [280] Nasopoulou, M., Matziari, M., Dive, V., and Yiotakis, A. Chemoselective protection of solid-phase compatible Fmoc-phosphinic building blocks, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9525-9527.

- [281] Mann, A., "Chapter 17 - Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry", *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition)*, C. G. Wermuth, ed., Academic Press, 2008, pp. 363-379.
- [282] Zheng, Y., Tice, C. M., and Singh, S. B. Conformational control in structure-based drug design, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 2825-2837.
- [283] Gante, J. Peptidomimetics—Tailored Enzyme Inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1699-1720.
- [284] Fang, Z., Song, Y. n., Zhan, P., Zhang, Q., and Liu, X. Conformational restriction: an effective tactic in 'follow-on'-based drug discovery, *Future Med. Chem.*, **2014**, *6*, 885-901.
- [285] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., and Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2615-2623.
- [286] Kung, P.-P., Rui, E., Bergqvist, S., Bingham, P., Braganza, J., Collins, M., Cui, M., Diehl, W., Dinh, D., Fan, C., Fantin, V. R., Gukasyan, H. J., Hu, W., Huang, B., Kephart, S., Krivacic, C., Kumpf, R. A., Li, G., Maegley, K. A., McAlpine, I., Nguyen, L., Ninkovic, S., Ornelas, M., Ryskin, M., Scales, S., Sutton, S., Tatlock, J., Verhelle, D., Wang, F., Wells, P., Wythes, M., Yamazaki, S., Yip, B., Yu, X., Zehnder, L., Zhang, W.-G., Rollins, R. A., and Edwards, M. Design and Synthesis of Pyridone-Containing 3,4-Dihydroisoquinoline-1(2H)-ones as a Novel Class of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 8306-8325.
- [287] Leung, C. S., Leung, S. S. F., Tirado-Rives, J., and Jorgensen, W. L. Methyl Effects on Protein–Ligand Binding, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 4489-4500.
- [288] O'Reilly, M. C., Scott, S. A., Brown, K. A., Oguin, T. H., Thomas, P. G., Daniels, J. S., Morrison, R., Brown, H. A., and Lindsley, C. W. Development of Dual PLD1/2 and PLD2 Selective Inhibitors from a Common 1,3,8-Triazaspiro[4.5]decane Core: Discovery of ML298 and ML299 That Decrease Invasive Migration in U87-MG Glioblastoma Cells, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2695-2699.
- [289] Franisal, N., and Gallagher, M. Organophosphorus Intermediates. X The Synthesis and Properties of the 1,4-Dioxo-2,3,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-1 $\lambda$ <sup>5</sup>-Phosphinoline System, *Aust. J. Chem.*, **1987**, *40*, 1353-1363.
- [290] Prishchenko, A. A., Livantsov, M. V., Novikova, O. P., Livantsova, L. I., and Petrosyan, V. S. Synthesis of new organophosphorus-substituted derivatives of functionalized propionates and their analogues, *Heteroat. Chem.*, **2008**, *19*, 418 - 428.
- [291] Cristau, H. J., Pirat, J. L., Virieux, D., Monbrun, J., Ciptadi, C., and Bekro, Y. A. Synthesis, reactivity and stereochemistry of new phosphorus heterocycles with 5- or 6-membered rings, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 2472-2481.
- [292] Dorff, P. H., Chiu, G., Goldstein, S. W., and Morgan, B. P. Solid phase synthesis of phosphinopeptoids as transition state analog inhibitors, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3375-3378.
- [293] Brauer, D. J., Kottsieper, K. W., Nickel, T., Stelzer, O., and Sheldrick, W. S. Novel electron-rich hydrophilic phosphanes with carboxylated cyclohexyl substituents, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 1251 - 1259.
- [294] Cao, M.-Y., Xu, Z.-M., Gao, W., Liu, J., Tan, F., and Lu, H.-H. Catalytic asymmetric synthesis of a new class of CyPHOX ligands, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 3282 - 3291.
- [295] Wiese, B., Knuehl, G., Flubacher, D., Priess, J. W., Ulriksen, B., Broedner, K., and Helmchen, G. Syntheses of new chiral phosphane ligands by diastereoselective conjugate addition of phosphides to enantiomerically pure acceptor-substituted olefins from the chiral pool, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3246 - 3262.
- [296] Lee, C. H., Westling, M., Livinghouse, T., and Williams, A. C. Acylnitrilium ion-initiated heteroannulations in alkaloid synthesis. An efficient, stereocontrolled, total synthesis of the Orchidaceae alkaloid (+-)-dendrobine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4089-4095.

- [297] Evans, D. A., Hurst, K. M., and Takacs, J. M. New silicon-phosphorus reagents in organic synthesis. Carbonyl and conjugate addition reactions of silicon phosphite esters and related systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3467-3477.
- [298] Okamoto, Y., and Sakurai, H. Preparation of (Dialkoxyphosphinyl)-methyl-Substituted Ketene Alkyl Trimethylsilyl Acetal Derivatives, *Synthesis*, **1982**, *1982*, 497-499.
- [299] Guin, J., Wang, Q., van Gemmeren, M., and List, B. The Catalytic Asymmetric Abramov Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2015**, *54*, 355-358.
- [300] Hospital, A., Meurillon, M., Peyrottes, S., and Périgaud, C. An Alternative Pathway to Ribonucleoside  $\beta$ -Hydroxyphosphonate Analogues and Related Prodrugs, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4778-4781.
- [301] Shie, J.-J., Fang, J.-M., Lai, P.-T., Wen, W.-H., Wang, S.-Y., Cheng, Y.-S. E., Tsai, K.-C., Yang, A.-S., and Wong, C.-H. A Practical Synthesis of Zanamivir Phosphonate Congeners with Potent Anti-influenza Activity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 17959-17965.
- [302] Mori, I., Kimura, Y., Nakano, T., Matsunaga, S.-i., Iwasaki, G., Ogawa, A., and Hayakawa, K. Trimethylsilyl triflate promoted 1,4-addition of silyl phosphites to cyclic enones, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3543-3546.
- [303] Liotta, D., Sunay, U., and Ginsberg, S. Phosphonosilylations of cyclic enones, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2227-2229.
- [304] Aisa, A. M. A., Enke, S., and Richter, H. Synthese und Charakterisierung von langkettigen Alkylsilylphosphonaten und Alkylsilylphosphiten, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *575*, 126-132.
- [305] Georgiadis, D., Dive, V., and Yiotakis, A. Synthesis and comparative study on the reactivity of peptidyl-type phosphinic esters: Intramolecular effects the alkaline and acidic cleavage of methyl  $\beta$ -carboxyphosphinates, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6604-6610.
- [306] Kim, S., Park, Y. H., and Kee, I. S. Mild deprotection of methoxymethyl, methylthiomethyl, methoxyethoxymethyl, and  $\beta$ -(trimethylsilyl)ethoxymethyl, esters with magnesium bromide in ether, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3099-3100.
- [307] Evans, D. A., Scheidt, K. A., Johnston, J. N., and Willis, M. C. Enantioselective and Diastereoselective Mukaiyama-Michael Reactions Catalyzed by Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4480-4491.
- [308] Ager, D. J., Prakash, I., and Schaad, D. R. Chiral Oxazolidinones in Asymmetric Synthesis, *Aldrichim. Acta*, **1997**, *30*, 3-12.
- [309] Klebe, J. F., Finkbeiner, H., and White, D. M. Silylations with Bis(trimethylsilyl)acetamide, a Highly Reactive Silyl Donor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3390-3395.
- [310] Filgueiras, C. A. L., and Huheey, J. E. Electronegativity, hybridization, and properties of the carbonyl group. I. Lewis basicity, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 49-53.
- [311] Lloyd, J., Schmidt, J. B., Hunt, J. T., Barrish, J. C., Little, D. K., and Tymiak, A. A. Solid phase synthesis of phosphinic acid endothelin converting enzyme inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1323-1326.
- [312] Inanaga, K., Ogawa, Y., Nagamoto, Y., Daigaku, A., Tokuyama, H., Takemoto, Y., and Takasu, K. Facile isomerization of silyl enol ethers catalyzed by triflic imide and its application to one-pot isomerization-(2 + 2) cycloaddition, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 658-661.
- [313] Nagao, Y., Miyamoto, S., Miyamoto, M., Takeshige, H., Hayashi, K., Sano, S., Shiro, M., Yamaguchi, K., and Sei, Y. Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reactions That Incorporate Intermolecular and Intramolecular Nonbonded S...O Interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9722-9729.
- [314] Maryanoff, B. E., and Reitz, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863-927.
- [315] Wender, P. A., and Dore, T. M. A formal synthesis of crinipellin B based on the arene-alkene meta-photocycloaddition reaction, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8589-8592.

- [316] Ilangovan, A., and Saravanakumar, S. Total synthesis of (+)-grandiamide D, dasyclamide and gigantamide A from a Baylis–Hillman adduct: A unified biomimetic approach, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 127-133.
- [317] Koukal, P., Ulč, J., Nečas, D., and Kotora, M. Enantioselective Allylation of  $\beta$ -Haloacrylaldehydes: Formal Total Syntheses of Pteroenone and Antillatoxin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *2016*, 2110-2114.
- [318] Das, B., Banerjee, J., Mahender, G., and Majhi, A. Organic Reactions in Water: An Efficient Zinc-Mediated Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Trisubstituted Alkenes Using Unactivated Alkyl Halides, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3349-3352.
- [319] Basavaiah, D., Rao, A. J., and Satyanarayana, T. Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 811-892.
- [320] Amri, H., Rambaud, M., and Villieras, J. Substitution nucleophile d'acetates de cyclenols allyliques fonctionnels par des organometalliques en presence de sels cuivreux. Application a une synthese rapide de la ( $\pm$ )mitsugashiw alactone, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3535-3546.
- [321] Gomez-Monterrey, I., Turcaud, S., Lucas, E., Bruetschy, L., Roques, B. P., and Fournie-Zaluski, M. C. Exploration of neutral endopeptidase active site by a series of new thiol-containing inhibitors, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 87-94.
- [322] Jefford, C. W., Kubota, T., and Zaslona, A. Intramolecular Carbenoid Reactions of Pyrrole Derivatives. A Total Synthesis of ( $\pm$ )-Ipalbidine, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 2048-2061.
- [323] Shibahara, S., Fujino, M., Tashiro, Y., Okamoto, N., Esumi, T., Takahashi, K., Ishihara, J., and Hatakeyama, S. Total Synthesis of (+)-Fostriecin and (+)-Phoslactomycin B, *Synthesis*, **2009**, *2009*, 2935-2953.
- [324] Wang, M. H., Cohen, D. T., Schwamb, C. B., Mishra, R. K., and Scheidt, K. A. Enantioselective  $\beta$ -Protonation by a Cooperative Catalysis Strategy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 5891-5894.
- [325] Tomioka, K., Kawasaki, H., Yasuda, K., and Koga, K. A model for the diastereofacial differentiation in the alkylation of endocyclic enolate, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3597-3601.
- [326] Inguibert, N., Coric, P., Poras, H., Meudal, H., Teffot, F., Fournié-Zaluski, M.-C., and Roques, B. P. Toward an Optimal Joint Recognition of the S1' Subsites of Endothelin Converting Enzyme-1 (ECE-1), Angiotensin Converting Enzyme (ACE), and Neutral Endopeptidase (NEP), *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1477-1486.
- [327] Kelly, M. J., Pietranico-Cole, S., Larigan, J. D., Haynes, N.-E., Reynolds, C. H., Scott, N., Vermeulen, J., Dvornozniak, M., Conde-Knape, K., Huang, K.-S., So, S.-S., Thakkar, K., Qian, Y., Banner, B., Mennona, F., Danzi, S., Klein, I., Taub, R., and Tilley, J. Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor  $\beta$  Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3912-3923.
- [328] Häffcke, W. H., and Becker, E. I. Condensation of aliphatic aldehydes with p-nitrophenylacetic acid. II. A steric effect, *J. Org. Chem.*, **1951**, *16*, 863-868.
- [329] Mělnický, R., Grepl, M., Lyčka, A., Bertolasi, V., Kvapil, L., Dvořáková, B., and Hradil, P. The Preparation of Various New Heterocyclic Compounds via Cyclization of Substituted Derivatives of Phenacyl Esters of Hydrazonoacetic Acid, *Synthesis*, **2013**, *45*, 2447-2457.
- [330] Poon, J.-F., Alao, J. P., Sunnerhagen, P., and Dinér, P. Azastilbenes: a cut-off to p38 MAPK inhibitors, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4526-4536.
- [331] Thompson, C. F., Ali, A., Quraishi, N., Lu, Z., Hammond, M. L., Sinclair, P. J., Anderson, M. S., Eveland, S. S., Guo, Q., Hyland, S. A., Milot, D. P., Sparrow, C. P., and Wright, S. D. Discovery of Substituted Biphenyl Oxazolidinone Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 424-427.

- [332] Chiba, S., Zhang, L., Ang, G. Y., and Hui, B. W.-Q. Generation of Iminyl Copper Species from  $\alpha$ -Azido Carbonyl Compounds and Their Catalytic C–C Bond Cleavage under an Oxygen Atmosphere, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2052-2055.
- [333] Langer, P., Saleh, Nehad N. R., and Köhler, V. Synthesis of  $\gamma$ -Lactones and Ascorbic Acid Analogues by Diastereoselective Hydrogenation of  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -alkylidenebutenolides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *2002*, 1566-1572.
- [334] Huh, D. H., Jeong, J. S., Lee, H. B., Ryu, H., and Kim, Y. G. An efficient method for one-carbon elongation of aryl aldehydes via their dibromoalkene derivatives, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9925-9932.
- [335] Wasa, M., and Yu, J.-Q. Synthesis of  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -Lactams via Pd(II)-Catalyzed C–H Activation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14058-14059.
- [336] Cavero, M., Motherwell, W. B., Potier, P., and Weibel, J.-M. Thioepoxide formation by ring closure of allylthiyl radicals—a novel rearrangement of allylic thionitrites, *Chem. Commun.*, **2002**, 2394-2395.
- [337] Fan, X., Lv, H., Guan, Y.-H., Zhu, H.-B., Cui, X.-M., and Guo, K. Assembly of indenamine derivatives through in situ formed N-sulfonyliminium ion initiated cyclization, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4119-4122.
- [338] Huston, R., Rey, M., and Drieding, A. S. Acid-Catalyzed Rearrangements of Vinylketene/Cyclopentadiene Adducts, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1563-1575.
- [339] Sibi, M. P., Stanley, L. M., and Jasperse, C. P. An Entry to a Chiral Dihydropyrazole Scaffold: Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Imines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8276-8277.
- [340] Fehr, C., Chaptal-Gradoz, N., and Galindo, J. Synthesis of (–)-Vulcanolide by Enantioselective Protonation, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 853-858.
- [341] Buchardt, J., Ferreras, M., Krog-Jensen, C., Delaissé, J. M., Foged, N. T., and Meldal, M. Phosphinic peptide matrix metalloproteinase-9 inhibitors by solid-phase synthesis using a building block approach, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2877-2884.
- [342] Dingwall, J. G., Ehrenfreund, J., and Hall, R. G. Diethoxymethylphosphonites and phosphinates. Intermediates for the synthesis of  $\alpha,\beta$ - and X aminoalkylphosphonous acids, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3787-3808.
- [343] Heathcock, C. H., and Flippin, L. A. Acyclic stereoselection. 16. High diastereofacial selectivity in Lewis acid mediated additions of enol silanes to chiral aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1667-1668.
- [344] Lodge, E. P., and Heathcock, C. H. Acyclic stereoselection. 39. The origin of diastereofacial selectivity in additions to chiral aldehydes and ketones: trajectory analysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2819-2820.
- [345] Myers, E. L., Butts, C. P., and Aggarwal, V. K. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> and TMSOTf: A synergistic combination of Lewis acids, *Chem. Commun.*, **2006**, 4434-4436.
- [346] Rodríguez-Fernández, M., Yan, X., Collados, J. F., White, P. B., and Harutyunyan, S. R. Lewis Acid Enabled Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Chiral  $\beta$ -Substituted Amides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 14224-14231.
- [347] Keck, G. E., McHardy, S. F., and Murry, J. A. Some unusual reactions of Weinreb amides, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6215-6218.
- [348] Renard, P.-Y., Vayron, P., Leclerc, E., Valleix, A., and Mioskowski, C. Lewis Acid Catalyzed Room-Temperature Michaelis–Arbuzov Rearrangement, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 2389-2392.
- [349] Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., and Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176-2179.

- [350] Kokinaki, S., Leondiadis, L., and Ferderigos, N. A Novel and Efficient Method for Cleavage of Phenacylestere by Magnesium Reduction with Acetic Acid, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1723-1724.
- [351] Baldwin, J. E., Bischoff, L., Claridge, T. D. W., Heupel, F. A., Spring, D. R., and Whitehead, R. C. An approach to the manzamine alkaloids modelled on a biogenetic theory, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2271-2290.
- [352] Hwang, J. Y., Baek, J. H., Shin, T. I., Shin, J. H., Oh, J. W., Kim, K. P., You, Y., and Kang, E. J. Single-Electron-Transfer Strategy for Reductive Radical Cyclization: Fe(CO)<sub>5</sub> and Phenanthroline System, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4900-4903.
- [353] Poornachandran, M., and Raghunathan, R. Synthesis of pyrrolo[3,4-b]pyrroles and perhydrothiazolo[3',4'-2,3]pyrrolo[4,5-c]pyrroles, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6461-6474.
- [354] Roques, B., Poras, H., and Fournie-Zaluski, M.-C., US Patent 2011124601, **2011**.
- [355] Pieroni, M., Annunziato, G., Beato, C., Wouters, R., Benoni, R., Campanini, B., Pertinhez, T. A., Bettati, S., Mozzarelli, A., and Costantino, G. Rational Design, Synthesis, and Preliminary Structure–Activity Relationships of  $\alpha$ -Substituted-2-Phenylcyclopropane Carboxylic Acids as Inhibitors of Salmonella typhimurium O-Acetylserine Sulfhydrylase, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 2567-2578.
- [356] Taber, D. F., Mack, J. F., Rheingold, A. L., and Geib, S. J. Enantioselective Robinson annulation: synthesis of (+)-O-methyljoubertiamine, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3831-3836.
- [357] Ianni, A., and Waldvogel, S. R. Reliable and Versatile Synthesis of 2-Aryl-Substituted Cinnamic Acid Esters, *Synthesis*, **2006**, *2006*, 2103-2112.
- [358] Kwiatkowski, J., Majer, J., Kwiatkowski, P., and Jurczak, J. Simple and Efficient Synthesis of Racemic Substituted Mandelic Acid Esters from Nonactivated Arenes and Ethyl Glyoxylate, *Synthesis*, **2008**, *2008*, 3237-3244.
- [359] Parrino, B., Ciancimino, C., Carbone, A., Spanò, V., Montalbano, A., Barraja, P., Cirrincione, G., and Diana, P. Synthesis of isoindolo[1,4]benzoxazinone and isoindolo[1,5]benzoxazepine: two new ring systems of pharmaceutical interest, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 7332-7338.
- [360] Li, J.-Q., Quan, X., and Andersson, P. G. Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10609-10616.
- [361] Duke, R. K., Chebib, M., Hibbs, D. E., Mewett, K. N., and Johnston, G. A. R. Synthesis and resolution of 2-methyl analogues of GABA, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1745-1751.
- [362] Lee, V. J., Branfman, A. R., Herrin, T. R., and Rinehart, K. L. Acyl tetramic acids. 6. Synthesis of 3-dienoyl tetramic acids related to streptolydigin and tirandamycin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4225-4236.
- [363] Eske, A., Goldfuss, B., Griesbeck, A. G., de Kiff, A., Kleczka, M., Leven, M., Neudörfl, J.-M., and Vollmer, M. Ene–Diene Transmissive Cycloaddition Reactions with Singlet Oxygen: The Vinylogous Gem Effect and Its Use for Polyoxyfunctionalization of Dienes, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1818-1829.
- [364] Głodek, M., Makal, A., Kłys, A., Zakrzewski, J., and Plažuk, D. Direct Synthesis of Perylene-Fused Cyclic Ketones from Perylene and 2-Alkenoic Acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *2016*, 4215-4223.
- [365] Loh, T.-P., Cao, G.-Q., and Pei, J. Studies towards total synthesis of antillatoxin: Synthesis of C1 · C11 fragment, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1457-1460.
- [366] Hu, X.-H., Zhang, J., Yang, X.-F., Xu, Y.-H., and Loh, T.-P. Stereo- and Chemoselective Cross-Coupling between Two Electron-Deficient Acrylates: An Efficient Route to (Z,E)-Muconate Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3169-3172.
- [367] Wang, Q., Liu, X., Liu, X., Li, B., Nie, H., Zhang, S., and Chen, W. Highly enantioselective hydrogenation of 2-substituted-2-alkenols catalysed by a ChenPhos–Rh complex, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 978-980.
- [368] Schomaker, J. M., Bhattacharjee, S., Yan, J., and Borhan, B. Diastereomerically and Enantiomerically Pure 2,3-Disubstituted Pyrrolidines from 2,3-Aziridin-1-ols Using a

- Sulfoxonium Ylide: A One-Carbon Homologative Relay Ring Expansion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1996-2003.
- [369] Lee, D.-H., Taher, A., Hossain, S., and Jin, M.-J. An Efficient and General Method for the Heck and Buchwald–Hartwig Coupling Reactions of Aryl Chlorides, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5540-5543.
- [370] Guo, H., Zheng, Z., Yu, F., Ma, S., Holuigue, A., Tromp, D. S., Elsevier, C. J., and Yu, Y. [Pd(Ar-BIAN)(alkene)]-Catalyzed Highly Chemo-, Regio-, and Stereoselective Semihydrogenation of 1,2-Allenyl Phosphonates and Related Compounds, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45*, 4997-5000.
- [371] Kopinski, R., and Pinhey, J. The chemistry of aryllead tricarboxylates. Synthesis of some  $\alpha$ -aryl  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 311-316.
- [372] Ceccherelli, P., Curini, M., Marcotullio, M. C., and Rosati, O. A New Synthetic Route to Methylenomycin B Via Rhodium(II)-Mediated Decomposition of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\alpha'$ -Diazoketones, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 17-23.
- [373] Sopena, S., Cozzolino, M., Maquilón, C., Escudero-Adán, E. C., Martínez Belmonte, M., and Kleij, A. W. Organocatalyzed Domino [3+2] Cycloaddition/Payne-Type Rearrangement using Carbon Dioxide and Epoxy Alcohols, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2018**, *57*, 11203-11207.
- [374] Fronza, G., Fuganti, C., and Serra, S. Stereochemical Course of Baker's Yeast Mediated Reduction of the Tri- and Tetrasubstituted Double Bonds of Substituted Cinnamaldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *2009*, 6160-6171.
- [375] Miyata, O., Shinada, T., Ninomiya, I., Naito, T., Date, T., Okamura, K., and Inagaki, S. Stereospecific nucleophilic addition reactions to olefins. Addition of thiols to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6556-6564.
- [376] Beak, P., Kempf, D. J., and Wilson, K. D. The  $\beta$ -lithiation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4745-4756.
- [377] Munday, R. H., Denton, R. M., and Anderson, J. C. Asymmetric Synthesis of 6'-Hydroxyarenarol: The Proposed Biosynthetic Precursor to Popolohuanone E, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8033-8038.
- [378] Kuninobu, Y., Ohta, K., and Takai, K. Rhenium-catalyzed allylation of C–H bonds of benzoic and acrylic acids, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10791-10793.
- [379] Larsen, C. R., Paulson, E. R., Erdogan, G., and Grotjahn, D. B. A Facile, Convenient, and Green Route to (E)-Propenylbenzene Flavors and Fragrances by Alkene Isomerization, *Synlett*, **2015**, *26*, 2462-2466.