



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Σύνθεση Νέων Χειρόμορφων Οργανοκαταλυτών
(Ακίνητοποιημένων ή μη) και Μελέτη της Καταλυτικής
Δράσης τους σε Ασύμμετρους Οργανικούς
Μετασχηματισμούς**

**ΣΤΑΜΑΤΗΣ-ΠΑΝΟΡΜΙΤΗΣ Μ. ΦΩΤΑΡΑΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2013

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Σύνθεση Νέων Χειρόμορφων Οργανοκαταλυτών (Ακίνητοποιημένων ή μη) και Μελέτη της Καταλυτικής Δράσης τους σε Ασύμμετρους Οργανικούς Μετασχηματισμούς

ΣΤΑΜΑΤΗΣ-ΠΑΝΟΡΜΙΤΗΣ Μ. ΦΩΤΑΡΑΣ

A.M.: 102818

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Νικόλαος Φερδερίγος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δημήτρης Παπαχατζής, Ερευνητής Α΄ Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (ΕΙΕ)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεώργιος Κόκοτος
Καθηγητής ΕΚΠΑ

Νικόλαος Φερδερίγος
Καθηγητής ΕΚΠΑ

Θωμάς Μαυρομούστακος
Καθηγητής ΕΚΠΑ

Ιωάννης Γάλλος
Καθηγητής ΑΠΘ

Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Βικτωρία Μαγκριώτη
Λέκτορας ΕΚΠΑ

Δημήτρης Παπαχατζής
Ερευνητής Α΄ ΕΙΕ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 14/01/13

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διατριβή αναφέρεται στη σύνθεση νέων χειρόμορφων οργανοκαταλυτών (ακίνητοποιημένων ή μη) και τη μελέτη της καταλυτικής τους δράσης σε ασύμμετρους οργανικούς μετασχηματισμούς. Αρχικά περιγράφεται ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η μελέτη αμιδίων-θειουριών που προέρχονται από α-αμινοξέα, 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και φέρουν ακραίο ογκώδη δις(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο, στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση. Το προλιναμιδικό παράγωγο που συνδέεται με την ομάδα της θειουρίας μέσω συνδέσμου (1*S*,2*S*)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνης, υποβάλλεται στη συνέχεια σε μία συστηματική μελέτη της σχέσης δομής-δράσης με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστηριότητας. Το προλιναμιδίο-θειουρία που βασίζεται στη (1*S*,2*S*)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και στον (*S*)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα, αναδείχθηκε ως ο βέλτιστος καταλύτης της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης παρέχοντας το προϊόν έως και ποσοτικά με 99:1 *dr* και 99% *ee*.

Τη σύνθεση και μελέτη των οργανοκαταλυτών σε διάλυμα, διαδέχεται ο σχεδιασμός, η σύνθεση και μελέτη ακίνητοποιημένων οργανοκαταλυτών θειουρίας σε οργανικά πολυμερικά υποστρώματα (ρητίνες). Μελετάται αρχικά η δράση ακίνητοποιημένων αναλόγων του προλιναμιδίου-θειουρίας που προέρχεται από τη (1*S*,2*S*)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και τον *tert*-βουτυλεστέρα της (*S*)-φαινυλογλυκίνης στις βέλτιστες συνθήκες της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης. Τη μελέτη ενός απευθείας-ή μέσω συνδέσμου-προσαρτημένου παραγώγου θειουρίας που προέρχεται από (1*S*,2*S*)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και (*S*)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου, ακολουθεί μια επίσης συστηματική διερεύνηση της σχέσης δομής-δράσης του απευθείας-ακίνητοποιημένου αναλόγου σε ρητίνη πολυστυρενίου-1%-διβινυλοβενζολίου, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη καταλυτική δραστηριότητα. Ο οργανοκαταλύτης που βασίζεται στη (1*R*,2*R*)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και στη (*S*)-φαινυλογλυκίνη παρέχει το προϊόν της αντίδρασης Michael σε πολύ υψηλή απόδοση (96%) και εκλεκτικότητα (99% *ee*), η οποία διατηρείται και μετά από 4 ανακυκλώσεις.

- **ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Ασύμμετρη Οργανοκατάλυση
- **ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** προλιναμιδίο-θειουρία, αλδολική αντίδραση, αντίδραση Michael, ρητίνη, ακίνητοποιημένος οργανοκαταλύτης

ABSTRACT

The present thesis refers to the synthesis of new chiral organocatalysts (immobilized or not) and the study of the catalytic activity in asymmetric organic transformations. The design, synthesis and study of amide-thioureas in the asymmetric aldol reaction derived from α -amino acids and 1,2-diphenylethylenediamine bearing also a terminal bulky bis(trifluoromethyl)-substituted aromatic ring, are described. The prolinamide-derivative associated with the group of thiourea *via* a (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethylenediamine spacer, subjected then to a systematic structure-activity relationship study in order to achieve optimal catalytic efficacy. The prolinamide-thiourea based on (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethylenediamine and (*S*)-di-*tert*-butyl-aspartate, has emerged as the best catalyst for asymmetric aldol reaction to afford the product in up to quantitative yield and excellent stereoselectivity (99:1 *dr* and 99% *ee*).

The synthesis and study of organocatalysts in solution is followed by the design, synthesis and study of supported-thiourea organocatalysts in organic polymeric substrates (resins). Firstly was investigated the effect of immobilized analogues of the prolinamide-thiourea derived from (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethylenediamine and (*S*)-*tert*-butyl-phenylglycinate in the optimum conditions of the asymmetric aldol reaction. The study of a directly- or *via* spacer-attached thiourea derived from (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethylenediamine and (*S*)-di-*tert*-butyl-aspartate in the Michael reaction between acetone and *trans*- β -nitrostyrene, follows a well-systematic investigation of the structure-activity relationship of the polystyrene-1%-divinylbenzene directly-connected analogue, so as to achieve optimal catalytic activity. The organocatalyst based on (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylenediamine and (*S*)-phenylglycine provides the product of the Michael reaction in very high yield (96%) and selectivity (99% *ee*), which is maintained after 4 recycles.

- **SUBJECT AREA:** Asymmetric Organocatalysis
- **KEYWORDS:** prolinamide-thiourea, aldol reaction, Michael reaction, resin, supported organocatalyst

Στην οικογένεια μου

<<Εάν μη ἔλπηται ἀνέλπιστον οὐκ ἐξευρήσει, ἀνεξερεύνητον ἔδν καὶ ἄπορον>>.

<<Αν δὲν ἐλπίζεις δε θα βρεῖς το ἀνέλπιστο, που εἶναι ἀνεξερεύνητο καὶ ἀδιάβατο>>.

(Ηράκλειτος ο Εφέσιος, "Ἀποσπάσματα", Απ:18, 6ος αἰώνας π. Χ.)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, το συνεχές και αμείωτο ενδιαφέρον του, την άρτια εκπαίδευση που μου προσέφερε, τη σωστή και ουσιαστική καθοδήγηση του σε όλη τη διάρκεια της διατριβής και την εποικοδομητική αλληλεπίδραση που είχαμε, σε ένα κλίμα φιλικό και ευχάριστο. Οι εύστοχες υποδείξεις του τόσο κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του πειραματικού μέρους όσο και κατά τη συγγραφή της διατριβής, συνέβαλαν σημαντικά στην όσο το δυνατόν πληρέστερη κάλυψη του θέματος.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Φερδερίγο καθώς και τον Ερευνητή Α΄ του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών κ. Δημήτρη Παπαχατζή, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τις συμβουλές και τις εύστοχες υποδείξεις τους.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο Δρα. κ. Χριστόφορο Κόκοτο, γενικά για την άψογη και ωφέλιμη συνεργασία που είχαμε, η οποία με βοήθησε πραγματικά να μπώ στο <<κλίμα>> και στο <<ρυθμό>> που χρειάζεται ώστε να ανταποκριθώ στις απαιτήσεις της διδακτορικής έρευνας. Οι γνώσεις και η εμπειρία που μου προσέφερε, οι υποδείξεις και η καθοδήγησή του, σε συνδυασμό με το ζωνρό ενδιαφέρον του, συνέβαλλαν τα μέγιστα στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας και ιδιαίτερος όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του Καθηγητη κ. Γεωργίου Κόκοτου για τη συνεργασία τους.

Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα την οικογένεια μου για την ηθική συμπαράσταση και την υλική βοήθεια που μου προσέφερε και συνεχίζει να μου προσφέρει.

Αθήνα, Ιανουάριος 2013

Σταμάτης-Πανορμίτης Μ. Φωτάρας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	26
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	27
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ	30
2.1 Εισαγωγή.....	30
2.2 Γενικοί τρόποι ενεργοποίησης των υποστρωμάτων στην οργανοκατάλυση	32
2.2.1 Κατάλυση μέσω εναμίνης (Enamine catalysis).....	34
2.2.1.1 Κατάλυση με δευτεροταγείς αμίνες. Η προλίνη ως οργανοκαταλύτης...34	
2.2.1.2 Κατάλυση με δευτεροταγείς αμίνες. Προλιναμιδικά παράγωγα ως οργανοκαταλύτες	37
2.2.1.3 Κατάλυση με πρωτοταγείς αμίνες. Πρωτοταγή αμινοξέα και παράγωγα αυτών ως οργανοκαταλύτες.....	47
2.2.2 Κατάλυση μέσω ιμινικού ιόντος (Iminium catalysis)	49
2.2.3 Κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου (Hydrogen-bonding catalysis)	49
2.2.3.1 Εισαγωγή.....	49
2.2.3.2 Κατάλυση με παράγωγα θειουρίας. Από τον οργανοκαταλύτη της αντίδρασης Strecker σε διλειπουργικά παράγωγα.....	50
2.2.3.3 Κατάλυση με διλειπουργικά παράγωγα θειουρίας που διαθέτουν ελεύθερη δευτεροταγή αμινομάδα.....	54
2.2.3.4 Κατάλυση με διλειπουργικά παράγωγα θειουρίας που διαθέτουν ελεύθερη πρωτοταγή αμινομάδα	58
2.2.4 Κατάλυση SOMO (SOMO catalysis)	62
2.2.5 Φωτοοξειδοαναγωγική οργανοκατάλυση (Photoredox organocatalysis)	64
2.2.6 Κατάλυση μέσω αντισταθμιστικού ιόντος (Counterion catalysis).....	65
2.2.7 Κατάλυση μέσω διεναμίνης (Dienamine catalysis).....	66
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ ΜΕ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ	68
3.1 Εισαγωγή.....	68

3.2 Ακίνητοποιημένη προλίνη και παράγωγα αυτής ως οργανοκαταλύτες στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση	71
3.3 Ακίνητοποιημένη προλίνη και πυρρολιδινικά παράγωγα αυτής ως οργανοκαταλύτες στην ασύμμετρη αντίδραση Michael.....	77
3.4 Ακίνητοποιημένα παράγωγα θειουρίας ως οργανοκαταλύτες.....	79
3.5 Κριτήρια ακίνητοποίησης οργανοκαταλυτών	84
3.5.1 Πότε;.....	84
3.5.2 Γιατί;	85
3.5.3 Πώς;	85
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Ο ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	89
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΘΕΙΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ	92
5.1 Σχεδιασμός αμιδίων α-αμινοξέων-θειουριών που περιέχουν χειρόμορφες <i>vic</i> -διαμίνες.....	92
5.2 Σύνθεση αμιδίων L-αμινοξέων με χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ομάδα θειουρίας συνδεδεμένη με ογκώδη 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο.....	95
5.3 Μελέτη της καταλυτικής δράσης αμιδίων L-αμινοξέων με χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ομάδα θειουρίας συνδεδεμένη με 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο	102
5.4 Σύνθεση και μελέτη τροποποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστηριότητας. Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης του καταλύτη.....	108
5.4.1 Προσθήκη προλινικής μονάδας. Σύνθεση του καταλύτη	110
5.4.2 Προσθήκη προλινικής μονάδας. Μελέτη της καταλυτικής δράσης.....	110
5.4.3 Τροποποιήσεις στην ογκώδη ομάδα που συνδέεται με τη θειουρία. Σχεδιασμός και σύνθεση των καταλυτών	112
5.4.4 Τροποποιήσεις στην ογκώδη ομάδα που συνδέεται με τη θειουρία. Μελέτη της καταλυτικής δράσης	120
5.4.5 Επίδραση των υποκαταστατών της διαμίνης. Σύνθεση των καταλυτών.....	122

5.4.6 Επίδραση των υποκαταστατών της διαμίνης. Μελέτη της καταλυτικής δράσης	132
5.4.7 Αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού από θειοαμιδικό. Σύνθεση του καταλύτη	132
5.4.8 Αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού από θειοαμιδικό. Μελέτη της καταλυτικής δράσης.....	134
5.4.9 Επίδραση των δοτών δεσμών υδρογόνου. Σχεδιασμός και σύνθεση των καταλυτών	135
5.4.10 Επίδραση των δοτών δεσμών υδρογόνου. Μελέτη της καταλυτικής δράσης	145
5.5 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη	147
5.5.1 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης.....	147
5.5.2 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη σε αλδολικές αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων υποστρωμάτων.....	149
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΘΕΙΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ	156
6.1 Σχεδιασμός ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών σε ρητίνες.....	156
6.1.1 Σύνθεση ακινητοποιημένου προλιναμιδίου-θειουρίας προερχόμενου από (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-δифαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και (<i>S</i>)-φαινυλογλυκίνη.....	158
6.1.2 Μελέτη της καταλυτικής δράσης ακινητοποιημένου προλιναμιδίου-θειουρίας προερχόμενου από (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-δифαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και (<i>S</i>)-φαινυλογλυκίνη...	158
6.2 Σχεδιασμός και σύνθεση ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-δифαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος	160

6.3 Μελέτη της καταλυτικής δράσης ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος.....	163
6.4 Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος με παρεμβολή συνδέσμου μεταξύ του καταλύτη και της ρητίνης .	165
6.5 Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης σε απευθείας-ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας προερχόμενο από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος. Επίδραση της στερεοχημείας της διαμίνης.....	169
6.6 Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης σε απευθείας-ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας προερχόμενο από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος. Επίδραση του αμινοξέος	171
7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	180
8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ	181
8.1 Συσκευές-όργανα-υλικά-τεχνικές-πρωτόκολλα.....	181
8.2 Πειραματικές πορείες σύνθεσης οργανοκαταλυτών σε διάλυμα και χαρακτηρισμός ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων	185
8.3 Πειραματικές πορείες σύνθεσης ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών σε ρητίνες και χαρακτηρισμός ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων	241
8.4 Γενικές μέθοδοι εκτέλεσης στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας οργανοκαταλύτες σε διάλυμα και χαρακτηρισμός των προϊόντων.....	252
8.4.1 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης	252
8.4.2 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης στις βέλτιστες συνθήκες.....	253
8.4.3 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης παρουσία του καταλύτη 192	253
8.4.4 Χαρακτηρισμός αλδολικών προϊόντων	253
8.4.5 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael.....	261
8.4.6 Χαρακτηρισμός προϊόντων αντίδρασης Michael	261

8.5 Γενικές μέθοδοι εκτέλεσης στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας ακινητοποιημένους οργανοκαταλύτες και χαρακτηρισμός των προϊόντων	262
8.5.1 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης στις βέλτιστες συνθήκες	262
8.5.2 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael (Συνθήκες: PhMe, AcOH, H ₂ O).....	263
8.5.3 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael (Συνθήκες: CHCl ₃ , AcOH)	263
8.5.4 Χαρακτηρισμός προϊόντων αντίδρασης Michael	263
9. ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	265
10. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ–ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ–ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	268
11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	271
12. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	273

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σχήμα 2.1: Η αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert	31
Σχήμα 2.2: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από L-προλίνη..	34
Σχήμα 2.3: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις για την ασύμμετρα καταλυόμενη αλδολική αντίδραση από την L-προλίνη	35
Σχήμα 2.4: Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση για την αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert.....	36
Σχήμα 2.5: Προλιναμιδικοί οργανοκαταλύτες.....	38
Σχήμα 2.6: Προλιναμιδία που διαθέτουν δύο ομάδες-δότες δεσμού υδρογόνου	39
Σχήμα 2.7: Επίδραση της στερεοχημείας στην καταλυτική δραστηριότητα του προλιναμιδίου 11	40
Σχήμα 2.8: Επίδραση των δοτών δεσμού υδρογόνου στην καταλυτική δραστηριότητα του προλιναμιδίου 15	40
Σχήμα 2.9: Επίδραση της στερεοχημείας και της υποκατάστασης στη δραστηριότητα του παραγώγου 12	41
Σχήμα 2.10: Μελέτη β-υδροξυ προλιναμιδίων με <i>gem</i> -διφαινυλο-ομάδες στην αλδολική αντίδραση σε ακετόνη.....	42
Σχήμα 2.11: Μελέτη β-υδροξυ προλιναμιδίων με <i>gem</i> -διφαινυλο-ομάδες στην αλδολική αντίδραση σε H ₂ O και σε κορεσμένο διάλυμα NaCl.....	43
Σχήμα 2.12: Μελέτη διαστερομερών β-σουλφοναμιδο προλιναμιδίων στην αλδολική αντίδραση σε ακετόνη και σε κορεσμένο διάλυμα NaCl.....	45
Σχήμα 2.13: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αλδολικής αντίδρασης που καταλύεται από τα παράγωγα 14 (H ₂ O) και 29 (ακετόνη).....	46
Σχήμα 2.14: Απεντοπισμός (delocalization) του αρνητικού φορτίου σε συζυγή βάση θειοαμιδίου	46
Σχήμα 2.15: Μελέτη των β-υδροξυ προλιναμιδίων 31 , 33 και των β-υδροξυ θειοαμιδίων προλίνης 32 , 34 στην αλδολική αντίδραση	47

Σχήμα 2.16: Άλλα παραδείγματα προλιναμιδικών οργανοκαταλυτών με δύο ομάδες-δότες δεσμού υδρογόνου	47
Σχήμα 2.17: Πρωτοταγή αμινοξέα και παράγωγα τους στην αλδολική αντίδραση.....	48
Σχήμα 2.18: Στερεοεκλεκτική αντίδραση Diels-Alder καταλυόμενη από ιμιδαζολιδιόνη	49
Σχήμα 2.19: Εναντιοεκλεκτική αντίδραση Strecker καταλυόμενη από χειρόμορφο μονολειτουργικό παράγωγο θειουρίας.....	51
Σχήμα 2.20: Διλειτουργικοί οργανοκαταλύτες θειουρίας οι οποίοι ενεργοποιούν και προσανατολίζουν ηλεκτρονιόφιλο και πυρηνόφιλο με δεσμούς υδρογόνου	53
Σχήμα 2.21: Προλιναμίδιο-θειουρία που βασίζεται σε παράγωγο της καμφοράς στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης	55
Σχήμα 2.22: Σύνθεση κινίνης και κινιδίνης κατά Hatakeyama	55
Σχήμα 2.23: Πυρρολιδινικά παράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου.....	56
Σχήμα 2.24: Παράγωγα 2-(θειο)οξοτετραϋδροπυριμιδιν-4-όνης ή θειοϋδαντοΐνης στην αντίδραση Michael μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου	57
Σχήμα 2.25: Πυρρολιδινικά παράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου	58
Σχήμα 2.26: Πρωτοταγή αμινοπαράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου	59
Σχήμα 2.27: Πρωτοταγή αμινοπαράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετοφαινόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου	60
Σχήμα 2.28: Εφαρμογή του παραγωγού 81 : α) στην προσθήκη της ακετόνης στο <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο και β) στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση του (S)-Phenibut	61
Σχήμα 2.29: Άλλα παραδείγματα πρωτοταγών αμινοπαραγωγών-θειουριών που βασίζονται σε χειρόμορφες 1,2-διαμίνες και ογκώδεις ομάδες.....	62
Σχήμα 2.30: Η αρχή της SOMO κατάλυσης και η εφαρμογή της σε αντίδραση α-αλλυλίωσης αλδεΐδης	63
Σχήμα 2.31: Η αρχή της φωτοοξειδοαναγωγικής οργανοκατάλυσης και η εφαρμογή της σε αντίδραση α-αλκυλίωσης αλδεϋδών	64

Σχήμα 2.32: Η αρχή της κατάλυσης μέσω αντισταθμιστικού ιόντος και η εφαρμογή της στον εναντιοεκλεκτικό ενδομοριακό σχηματισμό δακτυλίου σε υδροξυλακτάμες.....	65
Σχήμα 2.33: Η αρχή της κατάλυσης μέσω διεναμίνης και η εφαρμογή της στη γ-αμίνωση α,β-ακόρεστων αλδεϋδών.....	66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Σχήμα 3.1: Ορισμένες από τις ρητίνες που χρησιμοποιούνται για την ακινητοποίηση οργανοκαταλυτών.....	69
Σχήμα 3.2: Η πρώτη ακινητοποίηση της προλίνης	71
Σχήμα 3.3: Ακινητοποιημένη προλίνη στην αλδολική αντίδραση.....	72
Σχήμα 3.4: Ακινητοποιημένα προλιναμίδια στην αλδολική αντίδραση	75
Σχήμα 3.5: Ακινητοποιημένα πυρρολιδινικά παράγωγα στην αντίδραση Michael	77
Σχήμα 3.6: Βελτιστοποίηση ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας που φέρουν βάσεις του Schiff στην αντίδραση Strecker.....	80
Σχήμα 3.7: Ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας στην αντίδραση Michael και στην αλδολική αντίδραση.....	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σχήμα 4.1: Γενικοί τύποι πάνω στους οποίους βασίστηκε η σύνθεση και η μελέτη των οργανοκαταλυτών της παρούσας διατριβής..	91
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Σχήμα 5.1: Μερικοί προλιναμιδικοί καταλύτες	92
Σχήμα 5.2: Αμίδια-θειουρίες προερχόμενα από α-αμινοξέα, χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ο μεταξύ τους συσχετισμός	94
Σχήμα 5.3: Σύνθεση των διαστερομερών προλιναμιδίων-θειουριών 135 και 136	95
Σχήμα 5.4: Σύνθεση αμιδίων-θειουριών προερχόμενων L-βαλίνη (140) και L-θρεονίνη (144)	96

Σχήμα 5.5: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καταλύτη 135 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	98
Σχήμα 5.6: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 135 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	99
Σχήμα 5.7: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καταλύτη 140 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	100
Σχήμα 5.8: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 140 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	101
Σχήμα 5.9: Σύνθεση του διαστερομερούς θρεοναμιδίου-θειουρίας 147	105
Σχήμα 5.10: Προτεινόμενο μοντέλο μεταβατικής κατάστασης για την αλδολική αντίδραση που καταλύεται από το προλιναμίδιο-θειουρία 135 απουσία (MKA, MKB) και παρουσία όξινου πρόσθετου (MKΓ)	108
Σχήμα 5.11: Σύνθεση του προλιναμιδικού παραγώγου της θειουρίας 149 με μία επιπλέον μονάδα προλίνης	110
Σχήμα 5.12: Αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από το παράγωγο θειουρίας 149	111
Σχήμα 5.13: Αντιδράσεις Michael παρουσία του παραγώγου θειουρίας 149	112
Σχήμα 5.14: Τροποποιήσεις στην ακραία ογκώδη ομάδα του προλιναμιδίου 135	113
Σχήμα 5.15: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 154 προερχόμενου από ανιλίνη.	114
Σχήμα 5.16: Σύνθεση προλιναμιδίων-θειουριών προερχόμενων από παράγωγα του (S)-ασπαρτικού οξέος (157) και της (S)-φαιτυλογλυκίνης (158)	114
Σχήμα 5.17: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καταλύτη 157 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	116
Σχήμα 5.18: Φάσμα $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (COSY)-NMR του καταλύτη 157	117
Σχήμα 5.19: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 157 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3	118
Σχημα 5.20: Μελέτη της δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ανιλίνη, (S)-ασπαρτικό οξύ και (S)-φαιτυλογλυκίνη στην αλδολική αντίδραση	120
Σχημα 5.21: Μελέτη της καταλυτικής δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών 135 , 154 , 157 και 158 στην αντίδραση της ακετόνης με το <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο.....	121

Σχημα 5.22: Μελέτη της καταλυτικής δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών 135 , 154 , 157 και 158 στην αντίδραση της κυκλοεξανόνης με το <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο	121
Σχημα 5.23: Μεταβάλλοντας τις καταλυτικές ιδιότητες στο παράγωγο θειουρίας 77 ..	122
Σχήμα 5.24: Τροποποιήσεις στο χειρόμορφο σύνδεσμο της διαμίνης του παραγώγου 157	123
Σχήμα 5.25: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-2-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης	123
Σχήμα 5.26: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 166 με σύνδεσμο (S)-2-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.....	125
Σχήμα 5.27: Φάσμα ¹ H-NMR του καταλύτη 166 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl ₃	126
Σχήμα 5.28: Φάσμα ¹³ C-NMR του καταλύτη 166 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl ₃	127
Σχήμα 5.29: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης	128
Σχήμα 5.30: Πρώτη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης	129
Σχήμα 5.31: Δεύτερη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης	130
Σχήμα 5.32: Ρετροσυνθετική ανάλυση του υδροχλωρικού άλατος του β-αμινο Fmoc-προστατευμένου προλιναμιδίου προερχόμενου από (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνη	131
Σχήμα 5.33: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 176 με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης	131
Σχημα 5.34: Μελέτη της δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών 166 και 176 που προκύπτουν από την απομάκρυνση των υποκαταστατών του διαμινικού συνδέσμου	132
Σχημα 5.35: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 178 με θειοαμιδικό δεσμό μεταξύ του πυρρολιδινικού δακτυλίου και της διαμίνης.....	133
Σχημα 5.36: Εναλλακτική σύνθεση του καταλύτη 178	133

Σχημα 5.37: Μελέτη της δράσης του προλιναμιδίου-θειουρίας 178 που προκύπτει από την αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού με θειοαμιδικό	134
Σχήμα 5.38: Τροποποιήσεις στην αμιδική ή/και τις θειουρικές NH-θέσεις των καταλυτών 135, 154 και 157	135
Σχήμα 5.39: Σύνθεση του του προλιναμιδίου- <i>N</i> -μεθυλιωμένης θειουρίας 182	136
Σχήμα 5.40: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλυλεστερικού παραγώγου-θειουρία.....	137
Σχήμα 5.41: Σύνθεση του προλυλεστερικού παραγώγου-θειουρία 187	137
Σχήμα 5.42: Φάσμα ¹ H-NMR του καταλύτη 187 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl ₃	139
Σχήμα 5.43: Φάσμα ¹³ C-NMR του καταλύτη 187 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl ₃	140
Σχήμα 5.44: Πρώτη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειοκαρβαμιδίου.....	141
Σχήμα 5.45: Δεύτερη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειοκαρβαμιδίου	141
Σχήμα 5.46: Σύνθεση του τριφθοροξικού άλατος του θειοκαρβαμιδικού παραγώγου 192	142
Σχήμα 5.47: Φάσμα ¹ H-NMR του καταλύτη 192 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CD ₃ OD	143
Σχήμα 5.48: Φάσμα ¹³ C-NMR του καταλύτη 192 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CD ₃ OD	144
Σχημα 5.49: Μελέτη της δράσης των παραγώγων 182,187 και 192 που προκύπτουν από αλλαγές στις θέσεις ικανότητας δημιουργίας δεσμών υδρογόνου	146
Σχημα 5.50: Διαχωρισμός των εναντιομερών του προϊόντος της αντίδρασης της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΰδη: α) ρακεμικό μείγμα, β) μείγμα αποτελούμενο σχεδόν αποκλειστικά από το (<i>R</i>)-εναντιομερές της αλδόλης (99% ee).....	149
Σχημα 5.51: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις για <i>anti</i> - και <i>syn</i> -διαστερεοεκλεκτική αλδολική αντίδραση είτε με την ανάμειξη του οξέος (ΜΚΒ, ΜΚΔ) είτε χωρίς (ΜΚΑ, ΜΚΓ)	152
Σχημα 5.52: α) Προσδιορισμός της διαστερεοεκλεκτικότητας στην αντίδραση της κυκλοεξανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΰδη από τις NMR-απορροφήσεις του μεθινικού πρωτονίου CHOH για τα δύο διαστερεομερή (97:3 <i>dr</i>). (β, γ) Διαχωρισμός των	

εναντιομερών του *anti*-προϊόντος της αντίδρασης της κυκλοεξανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη για την περίπτωση: β) ρακεμικού μείγματος, γ) μείγματος αποτελούμενου σχεδόν αποκλειστικά από το (1*S*,2*R*)-εναντιομερές (99% *ee*) 153

Σχήμα 5.53: α) Προσδιορισμός της διαστεreoεκλεκτικότητας στην αντίδραση της κυκλοπεντανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (30:70 *dr*). (β, γ) Διαχωρισμός των εναντιομερών του διαστερομερικού ζεύγους: β) ρακεμικό μείγμα, γ) εναντιοεμπλουτισμένο μείγμα με 86% *ee* για το *syn*-ζεύγος και 99% *ee* για το *anti*- ..154

Σχήμα 5.54: Απευθείας αλδολική αντίδραση μεταξύ κετονών και υπερφθοροαλκυλιωμένων κετονών χρησιμοποιώντας το προλιναμίδιο **157** 155

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Σχήμα 6.1: Ρητίνες και στρατηγική ακινητοποίησης του προλιναμιδίου-θειουρίας **158**.....
..... 157

Σχήμα 6.2: Σύνθεση των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών **169α-γ** 158

Σχήμα 6.3: Σχεδιασμός δομικά και λειτουργικά διαφορετικών οργανοκαταλυτών με βάση πρωτοταγή αμίνη-θειουρία 160

Σχήμα 6.4 Ρετροσυνθετική ανάλυση του ακινητοποιημένου παραγώγου θειουρίας που προέρχεται από το (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη 161

Σχήμα 6.5: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας **202α-ε** προερχόμενων από το (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη .162

Σχήμα 6.6: Ρητίνη TentaGel και μορφολογία ρητίνης PSDVB τύπου ΒΑΜΠ 163

Σχήμα 6.7: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας **206α-ε** προερχόμενων από το (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη με παρεμβολή συνδέσμου μεταξύ αμινοξέος και πολυμερούς 165

Σχήμα 6.8: Επιμήκυνση του συνδέσμου μεταξύ του καταλύτη και του πολυμερούς στο ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας **209** 168

Σχήμα 6.9: Αντίδραση προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από το παράγωγο **209**..... 168

Σχήμα 6.10: Σύνθεση του παραγώγου θειουρίας **213** 170

Σχήμα 6.11: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας 217α-δ προερχόμενων από διάφορα αμινοξέα.....	172
Σχήμα 6.12: Διαχωρισμός του εναντιομερικού μείγματος του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης στο <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο (99% ee) παρουσία του 217α	173
Σχήμα 6.13: Εφαρμογή των ακινητοποιημένων παραγώγων ουρίας 218-220 στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο.....	174
Σχήμα 6.14: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου παρουσία των ακινητοποιημένων καταλυτών ουρίας 218-220	175
Σχήμα 6.15: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου παρουσία των καταλυτών 217α-δ (ΜΚΑ) και του παραγώγου 213 (ΜΚΒ).....	176
Σχήμα 6.16: Προσθήκη της ακετόνης στο <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας 217α και 221	176
Σχήμα 6.17: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του <i>trans</i> -β-νιτροστυρενίου με τη συμμετοχή των παραγώγων της φαινυλογλυκίνης 217α (ΜΚΑ) και 221 (ΜΚΒ).....	177
Σχήμα 6.18: Σύνθεση του παραγώγου θειουρίας 224 που βασίζεται στο διπεπτίδιο Η-(S)-Phg-(S)-Phg-OH.....	178
Σχήμα 6.19: Προσθήκη της ακετόνης στο <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από το παράγωγο θειουρίας 224 που βασίζεται στο διπεπτίδιο Η-(S)-Phg-(S)-Phg-OH.....	178

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Πίνακας 2.1: Γενικοί τρόποι ενεργοποίησης στην οργανοκατάλυση 33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Πίνακας 5.1: Επίδραση του διαλύτη και της θερμοκρασίας στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη παρουσία των καταλυτών **135,136,140** και **144** 102

Πίνακας 5.2: Επίδραση των πρόσθετων και της καταλυτικής αναλογίας στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη παρουσία του **135** 104

Πίνακας 5.3: Αλδολική αντίδραση παρουσία των **136, 140, 144** και **147** στις βέλτιστες συνθήκες 106

Πίνακας 5.4: Σύγκριση των καταλυτών **135** και **157** στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης 148

Πίνακας 5.5: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ κετονών και αλδευδών καταλυόμενη από τα προλιναμίδια-θειουρίες **135** και **157** 150

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Πίνακας 6.1: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης παρουσία των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων **196α-γ** 159

Πίνακας 6.2: Συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα **202α-ε** 164

Πίνακας 6.3: Συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα **206α-ε** 167

Πίνακας 6.4: Αντιδράσεις Michael καταλυόμενες από το ακινητοποιημένο παράγωγο **213** 171

Πίνακας 6.5: Προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας **217α-δ** προερχόμενα από ογκώδη αμινοξέα 173

Πίνακας 6.6: Ανακύκλωση του ακινητοποιημένου παραγώγου 217a στην προσθήκη της ακετόνης στο <i>trans</i> -β-νιτροστυρένιο	179
---	-----

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών το χρονικό διάστημα μεταξύ Απριλίου του 2009 και Δεκεμβρίου του 2012, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γεωργίου Κόκοτου. Το θέμα της διατριβής εντάσσεται στο πλαίσιο ευρύτερης έρευνας που αφορά το σχεδιασμό, τη σύνθεση και τη μελέτη της καταλυτικής δράσης οργανοκαταλυτών είτε ελεύθερων σε διάλυμα είτε ακινητοποιημένων σε οργανικά πολυμερικά υποστρώματα.

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Αθήνα, Ιανουάριος 2013

Σταμάτης-Πανορμίτης Μ. Φωτάρας



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έννοια της <<χειρομορφίας (chirality)>> η οποία με εξαιρετικά απλά λόγια μπορεί να θεωρηθεί ως η ιδιότητα των ομοίων αντικειμένων να μην ταυτίζονται με το κατοπτρικό τους είδωλο, συνιστά μία <<νομοτελειακή>> ιδιότητα της φύσης με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη χημεία της ζωής. Πολλά φυσικά βιοδραστικά μόρια είναι χειρόμορφα, ενώ είναι γνωστό ότι τα εναντιομερή μίας συγκεκριμένης ένωσης ενδέχεται να επιδρούν διαφορετικά στους ζωντανούς οργανισμούς, αναδεικνύοντας έτσι τη μεγάλη σημασία που παρουσιάζει η τρισδιάστατη δομή των ενώσεων στην εκδήλωση της δραστικότητας τους. Η φύση επιλέγει να χρησιμοποιεί μόνο L-αμινοξέα και D-σάκχαρα ως πρόδρομους διαφόρων προϊόντων που επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες, με χαρακτηριστικό παραδειγμα τα ένζυμα τα οποία όντας χειρόμορφα, μπορούν να διακρίνουν τα δύο εναντιομερή ενός υποστρώματος.

Ορμώμενη από τη φύση, η χημική κοινότητα αφιερώνει μεγάλες προσπάθειες για τον έλεγχο της στερεοχημείας διαφόρων συνθετικών προϊόντων με ποικίλες εφαρμογές. Πολλά βιοδραστικά μόρια που συντίθενται στη φαρμακευτική βιομηχανία απαιτούν υψηλή έως και απόλυτη στερεοκαθαρότητα, καθώς οι φυσικές και φαρμακολογικές τους ιδιότητες είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τη χειρομορφία των υποδοχέων με τους οποίους πρόκειται να αλληλεπιδράσουν. Συχνά το <<λάθος>> εναντιομερές παρουσιάζει είτε μειωμένη δραστικότητα είτε ακόμη και τοξικότητα.

Προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης εναντιοκαθαρών μορίων, η μεθοδολογία της **ασύμμετρης σύνθεσης (asymmetric synthesis)** τις τελευταίες δεκαετίες έχει εφαρμοσθεί εκτεταμένα από την επιστημονική κοινότητα, παρέχοντας τη δυνατότητα ρύθμισης της τρισδιάστατης δομής των ενώσεων σε διάφορα στάδια της συνθετικής διαδικασίας. Η **ασύμμετρη κατάλυση (asymmetric catalysis)** συνιστά ένα ιδιαίτερα σημαντικό και ελκυστικό εργαλείο της ασύμμετρης σύνθεσης, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα αποτελεσματικού ελέγχου των μετασχηματισμών που οδηγούν σε φυσικά και μη προϊόντα με τη

χρήση μίας μικρής ποσότητας του χειρόμορφου καταλύτη. Ενώ η ανάπτυξη του πεδίου αποδίδεται αναμφισβήτητα στην οργανομεταλλική κατάλυση (organometallic catalysis) και στη βιοκατάλυση (biocatalysis), η πέραν της μίας δεκαετίας και <<έφηβη>> πλέον μέθοδος της οργανοκατάλυσης (organocatalysis) - η χρήση μικρών οργανικών μορίων για στερεοεκλεκτικούς μετασχηματισμούς (stereoselective transformations) - ανοίγει νέες δυνατότητες και προοπτικές, καθώς έχει καθιερωθεί ως ένας επαναστατικός τρόπος σύνθεσης οπτικά καθαρών μορίων με πληθώρα εφαρμογών και εξαιρετικά αποτελέσματα.

Στο κεφάλαιο 2 που θα ακολουθήσει αναπτύσσονται οι γενικοί τρόποι ενεργοποίησης (generic activation modes) που χρησιμοποιούνται στην ασύμμετρη οργανοκατάλυση με ιδιαίτερη έμφαση στην εναμινική κατάλυση (enamine catalysis) από αμιδικά παράγωγα του φυσικού αμινοξέος προλίνη, στην κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου (hydrogen-bonding catalysis) με τη χρήση χειρόμορφων πρωτοταγών ή δευτεροταγών αμινοπαραγώγων-θειουριών και τις εφαρμογές τους στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση και την αντίδραση Michael. Ο μηχανισμός δράσης των οργανοκαταλυτών της παρούσας διατριβής βασίζεται στο συνδυασμό των προαναφερθέντων τρόπων ενεργοποίησης.

Οι εξαιρετικά επιτυχημένες εφαρμογές της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης οδήγησαν αναπόφευκτα στην ανάγκη ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης των καταλυτών, με την ακινητοποίηση (immobilization) σε οργανικό πολυμερικό υπόστρωμα (polymeric substrate) [ρητίνη (resin)] να αποτελεί μία από τις πλέον δημοφιλείς μεθόδους ανακύκλωσης. Στο κεφάλαιο 3 περιγράφονται αρχικά οι εφαρμογές ακινητοποιημένης προλίνης, διαφόρων ακινητοποιημένων προλιναμιδίων και παραγώγων θειουρίας στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση και την αντίδραση Michael και στο τέλος αναφέρονται τα βασικά κριτήρια ακινητοποίησης των οργανοκαταλυτών σε οργανικά πολυμερή.

Αφού προηγηθεί η παρουσίαση του σκοπού της διατριβής (κεφάλαιο 4), θα ακολουθήσει ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η μελέτη της καταλυτικής δράσης διαφόρων αμιδικών παραγώγων-θειουριών που βασίζονται σε α-αμινοξέα,

χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και διαθέτουν ακραίο ογκώδη δις(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο, στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση (κεφάλαιο 5). Το μεγαλύτερο μέρος του κεφαλαίου αφιερώνεται στη συστηματική μελέτη της σχέσης δομής-δράσης (structure-activity relationship study) των διακριθέντων προλιναμιδικών αναλόγων με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστικότητας, ενώ στο τέλος εξετάζονται τα όρια και το πεδίο εφαρμογής των εν λόγω οργανοκαταλυτών σε διάφορες αλδολικές αντιδράσεις.

Στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται η σύνθεση και μελέτη αρχικά ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση και εν συνεχεία διαφόρων ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας που βασίζονται σε α-αμινοξέα και χειρόμορφες 1,2-διαμίνες, στην ασύμμετρη αντίδραση Michael. Στο τέλος του κεφαλαίου πραγματοποιείται μία επίσης συστηματική μελέτη της σχέσης δομής-δράσης των ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών (supported organocatalysts) με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης δραστικότητας στην αντίδραση Michael.

Στο κεφάλαιο 7 παρατίθενται οι πειραματικές μέθοδοι που ακολουθήθηκαν για τη σύνθεση των καταλυτών και των προϊόντων των οργανοκαταλυτικών αντιδράσεων, μαζί με τα στοιχεία χαρακτηρισμού όλων των ενώσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

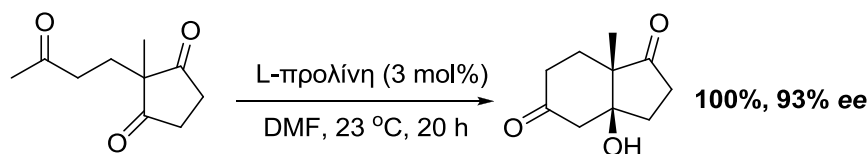
ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ

2.1 Εισαγωγή

Η οργανοκατάλυση ή εναλλακτικά η χρήση μικρών οργανικών μορίων για κατάλυση οργανικών μετασχηματισμών είναι ένα σχετικά πρόσφατο πεδίο στον τομέα της στερεοεκλεκτικής σύνθεσης (stereoselective synthesis), το οποίο <<γεννήθηκε>> στα τέλη της δεκαετίας του '90 και προκάλεσε έκτοτε μία <<έκρηξη>> ερευνητικού ενδιαφέροντος.¹ Μεταξύ 1998-2008, περισσότερες από 1500 δημοσιεύσεις παρουσιάζουν τη χρήση οργανοκαταλυτών για περισσότερους από 130 διαφορετικούς τύπους αντιδράσεων, ένας σημαντικός αριθμός δεδομένου ότι το 1995 δεν υπήρχαν καθόλου σχετικές αναφορές, ενώ σήμερα η οργανοκατάλυση αποτελεί με ευρεία αποδοχή έναν από τους κύριους κλάδους της στερεοεκλεκτικής σύνθεσης μαζί με την ενζυματική κατάλυση (enzymatic catalysis) και την οργανομεταλλική κατάλυση.²

Η χρήση αμιγώς οργανικών μορίων για κατάλυση αντιδράσεων ήταν ωστόσο γνωστή ήδη από τον περασμένο αιώνα. Το 1900 ο Ostwald αναφέρεται σε καταλυτικά ενεργές-μικρές οργανικές ενώσεις³ και το 1912 ο Bredig αναφέρει την εφαρμογή αλκαλοειδών σε εναντιοεκλεκτική (enantioselective) κυανυδρινική σύνθεση.⁴ Μεταξύ της δεκαετίας του '60 και του 1997 υπήρξαν μόνο ελάχιστες αναφορές σχετικές με τη χρήση οργανικών ενώσεων για στερεοεκλεκτικές αντιδράσεις. Η δημοφιλέστερη από αυτές αφορά την εφαρμογή του φυσικού αμινοξέος L-προλίνη σε εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή (intramolecular) αλδολική αντίδραση στην οποία χρησιμοποιείται μία τρικετόνη ως υπόστρωμα (αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert, Σχήμα 2.1).⁵ Επειδή ακριβώς οι μελέτες αυτές επικεντρώθηκαν στους επιτευχθέντες μετασχηματισμούς χωρίς να αναδεικνύουν τα δυνητικά πλεονεκτήματα της χρήσης των οργανοκαταλυτών ή νέες οργανοκαταλυτικές μεθόδους, θεωρήθηκαν περισσότερο ως μεμονωμένες χημικές αντιδράσεις παρά ως τμήματα ενός ευρύτερου και διασυνδεδεμένου πεδίου. Το αποτέλεσμα ήταν

να παραβλεφθεί η οργανοκατάλυση ως περιοχή επιστημονικού ενδιαφέροντος για μεγάλο χρονικό διάστημα.



Σχήμα 2.1: Η αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert.

Στα τέλη της δεκαετίας του '90 οι Jacobsen, Corey και οι συνεργάτες τους, περιέγραψαν τα πρώτα πρωτοποριακά παραδείγματα **οργανοκατάλυσης μέσω δεσμών υδρογόνου** σε ασύμμετρη αντίδραση Strecker^{6,7} και ο Scott Miller τον εναντιοεκλεκτικό κινητικό διαχωρισμό των αλκοολών από πεπτιδία.⁸ Τα παραδείγματα αυτά έδειξαν για πρώτη φορά ότι μικροί οργανοκαταλύτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επίλυση σημαντικών συνθετικών προβλημάτων. Το 2000, το πεδίο της οργανοκατάλυσης αναπτύχθηκε δυναμικά από τις σχεδόν σύγχρονα εμφανιζόμενες δημοσιεύσεις των List, Lerner, Barbas, πάνω σε διαμοριακές (intermolecular) αλδολικές αντιδράσεις καταλυόμενες από L-προλίνη [εισαγωγή του **τρόπου ενεργοποίησης μέσω εναμινης (enamine activation mode)**]⁹ και του MacMillan στις ιμιδαζολιδινόνες [εισαγωγή του **τρόπου ενεργοποίησης μέσω ιμινικού ιόντος (iminium activation mode)**].¹⁰ Η επιστημονική κοινότητα των συνθετικών χημικών χαιρέτισε τον ερχομό της νέας καταλυτικής προσέγγισης και ενός νέου πεδίου προς εξερεύνηση.

Οι ερευνητές συνειδητοποίησαν αμέσως τα σημαντικά πλεονεκτήματα της νέας μεθόδου καθώς οι οργανοκαταλύτες:

- είναι συνήθως λιγότερο τοξικοί σε σχέση με τα οργανομεταλλικά παράγωγα,
- είναι λιγότερο ευαίσθητοι στην υγρασία και το οξυγόνο, ξεπερνώντας την ανάγκη για ειδικές συσκευές αντίδρασης, συνθήκες αποθήκευσης, άνυδρα αντιδραστήρια και διαλύτες. Τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα έχουν ως ευεργετική συνέπεια την απλοποίηση στις πειραματικές διαδικασίες και την επαναληψιμότητα της μεθόδου,

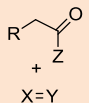
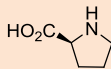
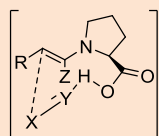

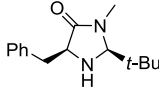
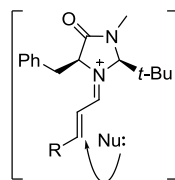
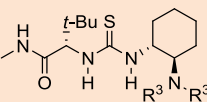
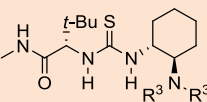
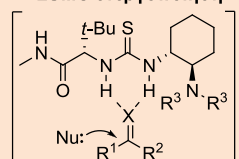

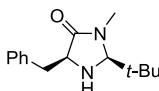
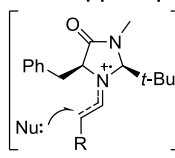

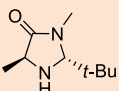
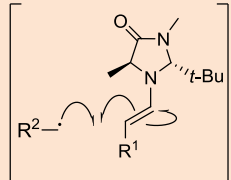

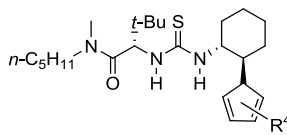
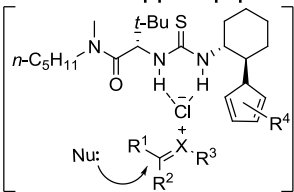
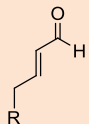
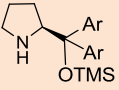
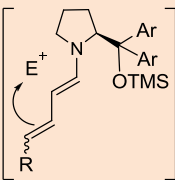
- είναι φθηνοί και εύκολο να παρασκευασθούν σε μεγάλες ποσότητες, καθόσον προέρχονται από οργανικές ενώσεις που διατίθενται από βιολογικές πηγές σε οπτικά καθαρή μορφή, όπως αμινοξέα, υδατάνθρακες, υδροξυοξέα,
- διατίθενται συνήθως και στις δύο εναντιομερείς τους μορφές.

Στο άμεσο χρονικό διάστημα που ακολούθησε των δύο δημοσιεύσεων το 2000, ο όρος <<οργανοκατάλυση>> είχε πλέον εισαχθεί στη χημική βιβλιογραφία, παρέχοντας έτσι ταυτότητα και ενοποίηση στο νεοσύστατο πεδίο και προσελκύνοντας συγχρόνως την προσοχή των συνθετικών χημικών.² Το πολύ <<ζωηρό>> ενδιαφέρον των ερευνητών στην τελευταία δεκαετία που οδήγησε στην αυξανόμενη γνώση του πεδίου και ο ανταγωνισμός μεταξύ των διαφόρων ερευνητικών ομάδων σε παγκόσμιο επίπεδο, έφεραν την οργανοκατάλυση σε ικανοποιητικά επίπεδα επιστημονικής σκέψης,^{11,12} με την ανάπτυξη νέων γενικών τρόπων ενεργοποίησης και επαγωγής των υποστρωμάτων (generic activation modes), οι οποίοι συμπληρώνουν και ενίστε ξεπερνούν τις βιολογικές και οργανομεταλλικές προσεγγίσεις. Η μεγάλη σημασία των εν λόγω μεθόδων αναδεικνύεται από το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους 130 διαφορετικούς τύπους αντιδράσεων που έχουν αναφερθεί από το 1998 έως σήμερα, βασίζονται σε 7 μόνο διαφορετικά πρότυπα καταλυτικής ενεργοποίησης, υποδηλώνοντας έτσι την ευκολία που παρουσιάζει η χρήση τους ως βάση πάνω στην οποία μπορούν να σχεδιαστούν νέοι εναντιοεκλεκτικοί μετασχηματισμοί.²

2.2 Γενικοί τρόποι ενεργοποίησης των υποστρωμάτων στην οργανοκατάλυση

Σε ένα γενικό τρόπο καταλυτικής ενεργοποίησης περιγράφονται δραστικά ενδιάμεσα ικανά να συμμετάσχουν σε διαφορετικούς τύπους αντιδράσεων με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (stereoselectivity). Τα εν λόγω ενδιάμεσα μπορούν να προκύψουν από την αλληλεπίδραση του χειρόμορφου οργανοκαταλύτη με κατάλληλες λειτουργικές ομάδες των υποστρωμάτων (κετόνη, αλδεΐδη, αλκένιο, ιμίνη), κατά έναν εξαιρετικά οργανωμένο και προβλέψιμο τρόπο.²

Πίνακας 2.1: Γενικοί τρόποι ενεργοποίησης στην οργανοκατάλυση

Υπόστρωμα	Καταλύτης	Τρόπος Ενεργοποίησης
<p>Κατάλυση μέσω εναμίνης (A)</p>  <p>R=ανθρακική αλυσίδα ή δακτύλιος X=C, N, S, O Y=ετεροάτομο Z=αλκύλιο, H</p>		<p>HOMO ενεργοποίηση</p> 
<p>Κατάλυση μέσω ιμινικού ιόντος (B)</p>  <p>R=αλκύλιο ή αρύλιο</p>		<p>LUMO ενεργοποίηση</p> 
<p>Κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου (Γ)</p>  <p>R¹, R², R³=αλκύλιο ή αρύλιο X=O, NR</p>		<p>LUMO ενεργοποίηση</p> 
<p>Κατάλυση SOMO (Δ)</p>  <p>R=αλκύλιο ή αρύλιο</p>		<p>SOMO ενεργοποίηση</p> 
<p>Φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση (E)</p>  <p>R=αλκύλιο ή αρύλιο</p>		<p>Φωτοοξειδοαναγωγική ενεργοποίηση</p> 
<p>Κατάλυση μέσω αντισταθμιστικού ιόντος (Z)</p>  <p>R¹, R², R³, R⁴=αλκύλιο ή αρύλιο X=O, NR</p>		<p>LUMO ενεργοποίηση</p> 
<p>Κατάλυση μέσω διεναμίνης (H)</p>  <p>R=αλκύλιο ή αρύλιο Ar=3,5-(CF₃)₂C₆H₃</p>		<p>HOMO ενεργοποίηση</p> 

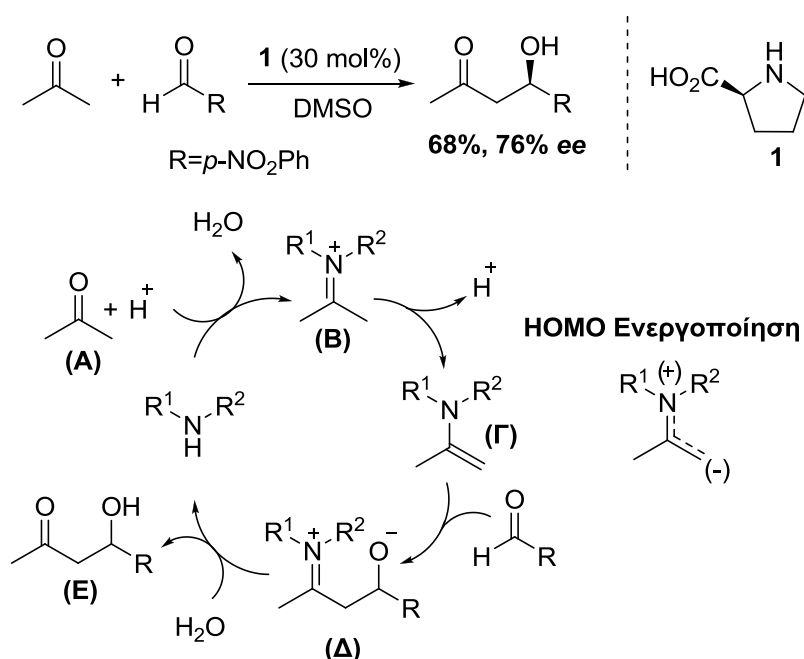
HOMO ενεργοποίηση: Αύξηση στην ενέργεια του ενεργειακά υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO). **LUMO ενεργοποίηση:** Μείωση στην ενέργεια του ενεργειακά χαμηλότερου μη κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO). **SOMO ενεργοποίηση:** Σχηματισμός κατιοντικής ρίζας με 3π-ηλεκτρόνια, εκ των οποίων το ένα είναι τοποθετημένο σε ένα ηλεκτρονιόφιλο-μερικώς κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (Singly Occupied Molecular Orbital, SOMO).

Στον πίνακα 2.1 συνοψίζονται οι τρόποι ενεργοποίησης που χρησιμοποιούνται στην οργανοκατάλυση. Στη συζήτηση που θα ακολουθήσει θα περιγράψουμε τους τρόπους αυτούς με ιδιαίτερη έμφαση στην κατάλυση μέσω εναμίνης, στην κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου αλλά και στο συνδυασμό των δύο, πάνω στον οποίο βασίζεται η δράση των οργανοκαταλυτών της παρούσας διατριβής.

2.2.1 Κατάλυση μέσω εναμίνης (Enamine catalysis)

2.2.1.1 Κατάλυση με δευτεροταγείς αμίνες. Η προλίνη ως οργανοκαταλύτης

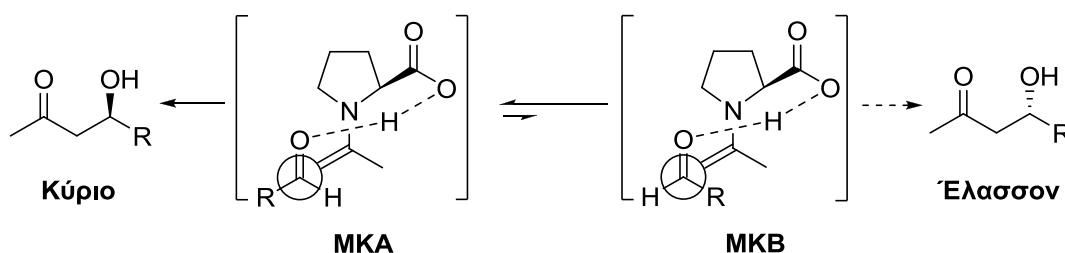
Οι List-Lerner-Barbas μέσω της σχετικής τους αναφοράς το 2000 επέδειξαν την πρώτη απευθείας ασύμμετρη διαμοριακή αλδολική αντίδραση η οποία καταλύεται από αμίνη, εφαρμογή η οποία αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη και καθιέρωση της κατάλυσης μέσω εναμίνης.^{9,11α,β,δ-η,ι} Η αντίδραση αφορούσε τη χρήση του πρωτεϊνογενούς αμινοξέος L-προλίνη (**1**) ως καταλύτη της απευθείας αλδολικής προσθήκης της ακετόνης σε διάφορες αλδεύδες, με την περίπτωση χρήσης της 4-νιτροβενζαλδεύδης να οδηγεί σε ικανοποιητική για την εποχή απόδοση προϊόντος και εναντιοεκλεκτικότητα (enantioselectivity) (Σχήμα 2.2).¹³



Σχήμα 2.2: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από L-προλίνη.

Ο καταλυτικός κύκλος περιλαμβάνει αρχικά το σχηματισμό ιμινικού ενδιάμεσου (**B**) από την αντίδραση της ακετόνης με τη δευτεροταγή αμινομάδα, το οποίο μετατρέπεται στη συνέχεια με αποπρωτονίωση στην αντίστοιχη εναμίνη (**Γ**) (Σχήμα 2.2).^{9,14-16} Η παρουσία του θετικού φορτίου στο άτομο αζώτου του ιμινικού ενδιάμεσου **B** υποβιβάζει ενεργειακά τα π* τροχιακά του διπλού δεσμού (LUMO), αυξάνοντας την οξύτητα του απρωτονίου και επιταχύνοντας έτσι τη διαδικασία της αποπρωτονίωσης. Η ηλεκτρονιακή αναδιάταξη στο προκύπτον εναμινικό ενδιάμεσο και η συζυγία (conjugation) του μη δεσμικού ζεύγους με το διπλό δεσμό, ανυψώνει ενεργειακά τα π τροχιακά (HOMO) αυξάνοντας τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του β-ατόμου άνθρακα.¹⁷ Η προσθήκη της εναμίνης στην αλδεΐδη (**Δ**) και η επακόλουθη υδρόλυση του ιμινικού παραγώγου, οδηγούν στο σχηματισμό της αλδόλης (**E**) και την αναγέννηση του καταλύτη. Επειδή η εναμίνη **Γ** αποτελεί το ενδιάμεσο <<κλειδί>> στο σχηματισμό του δεσμού C-C μεταξύ ακετόνης και αλδεΐδης, ο εν λόγω καταλυτικός τύπος ονομάστηκε **κατάλυση μέσω εναμίνης**.^{1β}

Ο καταλυτικός μηχανισμός μελετήθηκε τόσο πειραματικά όσο και με υπολογιστικές μεθόδους και επιβεβαιώθηκε συγκεκριμένα με κβαντικούς θεωρητικούς υπολογισμούς.^{15,18-23} Οι εν λόγω μελέτες παρείχαν συμπεράσματα σχετικά με τη μεταβατική κατάσταση της αλδολικής αντίδρασης, με το μοντέλο που παρουσιάστηκε από το Houk το 2003 να είναι το επικρατέστερο (Σχήμα 2.3).

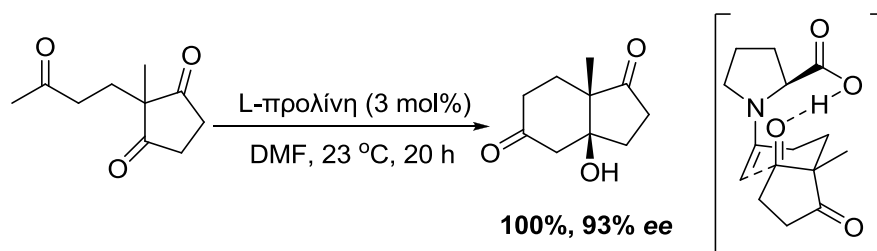


Σχήμα 2.3: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις για την ασύμμετρα καταλυόμενη αλδολική αντίδραση από την L-προλίνη.

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό στο οποίο η εναμίνη υιοθετεί τη σταθερή (*s*)-*trans*-διαμόρφωση, ο σχηματισμός του προϊόντος ελέγχεται σε σημαντικό βαθμό από το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ του πρωτονίου της

καρβοξυλικής ομάδας της προλίνης και του καρβονυλικού οξυγόνου της αλδεΐδης (Σχήμα 2.3). Η αλληλεπίδραση αυτή ενισχύει αφενός τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του αλδολικού δέκτη και αφετέρου τον προσανατολίζει από την πάνω πλευρά (*si*) του εναμινικού ενδιαμέσου, παρέχοντας έτσι στερεοεκλεκτικότητα στην αντίδραση. Ο ογκώδης αρωματικός δακτύλιος (R) τοποθετείται στην προτιμητέα μεταβατική κατάσταση (**MKA**) μακριά από τους υποκαταστάτες της εναμίνης, οδηγώντας σε *re*-εκλεκτικότητα στην προσβολή της αλδεΐδης. Επειδή η προλίνη δρα συγχρόνως τόσο ως βάση κατά Lewis όσο και ως οξύ κατά Brønsted, θεωρείται ένας <<διλειτουργικός οργανοκαταλύτης (bifunctional organocatalyst)>> της ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης.

Η διευκρίνιση του μηχανισμού της διαμοριακής αλδολικής αντίδρασης οδήγησε και στην αποσαφήνιση του μηχανισμού του ενδομοριακού σχηματισμού δακτυλίου κατά Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert, με το προτεινόμενο μοντέλο μεταβατικής κατάστασης να εξηγεί την παρατηρούμενη στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 2.4).^{18β,21β} Οι εν λόγω ερευνητές στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν το αποτέλεσμα τους θεώρησαν αρχικά ότι: <<επρόκειτο για ένα απλουστευμένο μοντέλο ενός βιολογικού συστήματος, στο οποίο η L-προλίνη παίζει το ρόλο ενός ενζύμου>>.^{5γ}



Σχήμα 2.4: Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση για την αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert.

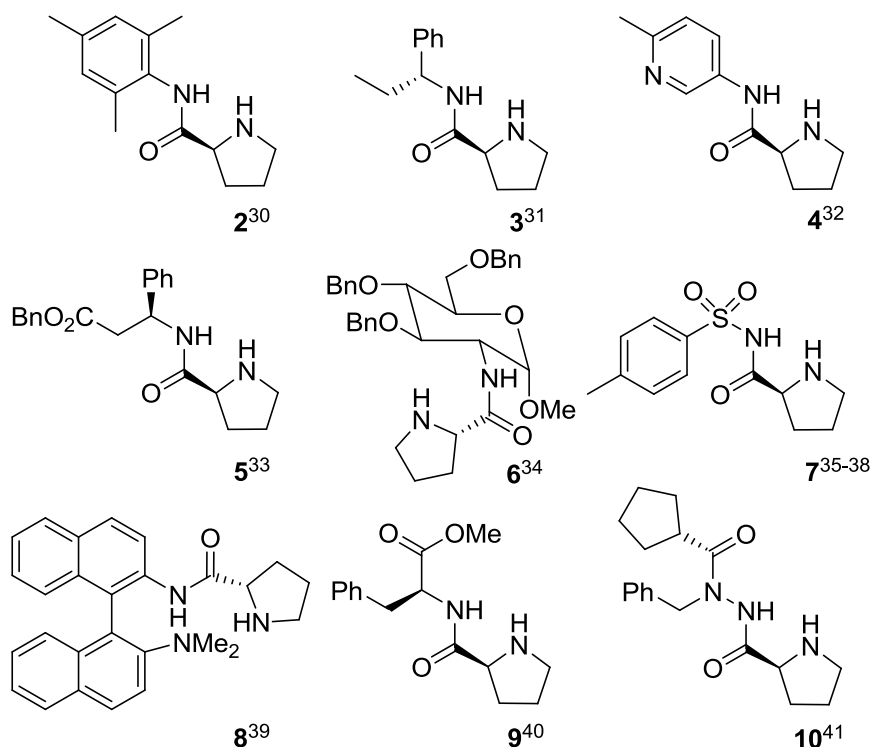
Ομάδα ερευνητών τη δεκαετία του '70 είχε προτείνει το σχηματισμό εναμινικού ενδιαμέσου, ως το πυρηνόφιλο υπόστρωμα της ενδομοριακής αντίδρασης.²⁴ Εν τω μεταξύ ήταν γνωστό ήδη από νωρίτερα, ότι τα ένζυμα αλδολάσες τα οποία καταλύουν αλδολικές αντιδράσεις σε βιολογικά συστήματα απαντούν σε δύο τύπους, εκ των οποίων ο τύπος 1 χρησιμοποιεί μηχανισμό ενεργοποίησης μέσω εναμίνης.²⁵ Το 1998 η ερευνητική ομάδα των Lerner και

Barbas ανακάλυψε ότι το αντίσωμα 38C2 της αλδολάσης, ήταν ικανό να καταλύσει αντιδράσεις αλδολικής προσθήκης-αφυδάτωσης συμπεριλαμβανομένης και της αντίδρασης Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert.²⁶ Η μηχανιστική αναλογία μεταξύ αλδολικών αντιδράσεων καταλυόμενων από προλίνη και ένζυμα μέσω ενός κοινού εναμινικού ενδιάμεσου ήταν πλέον ξεκάθαρη, επιβεβαιώνοντας το ρόλο της φύσης ως σπουδαία πηγή έμπνευσης.

2.2.1.2 Κατάλυση με δευτεροταγείς αμίνες. Προλιναμιδικά παράγωγα ως οργανοκαταλύτες

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες μαρτυρείται μία μεγάλη αύξηση στον αριθμό των δημοσιεύσεων που αφορούν μελέτες σε διάφορες αντιδράσεις και μεθοδολογίες αντιδράσεων στις οποίες χρησιμοποιείται επιτυχημένα η L-προλίνη, παρέχοντας το επιθυμητό χημικό και στερεοεκλεκτικό αποτέλεσμα.²⁷ Η χρήση του αμινοξέος σε περισσότερες από 10 διαφορετικές εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις σχηματισμού δεσμού C-C και C-ετεροατόμου, αναδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο που κατέχει στο πεδίο της στερεοεκλεκτικής σύνθεσης, δικαιολογώντας έτσι και την καθιέρωση του ως <<προνομιακό καταλύτη>>.²⁸ Η L-προλίνη είναι το μοναδικό φυσικό αμινοξύ με δομή δευτεροταγούς αμίνης η οποία παρουσιάζει αυξημένη τιμή pK_a, παρέχοντας του επομένως ενισχυμένο πυρηνόφιλο χαρακτήρα σε σχέση με τα άλλα αμινοξέα. Η παρουσία του πυρρολιδινικού δακτυλίου προσφέρει επιπλέον υψηλή οργάνωση στη μεταβατική κατάσταση των αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχει το αμινοξύ, εξασφαλίζοντας έτσι υψηλή εκλεκτικότητα.

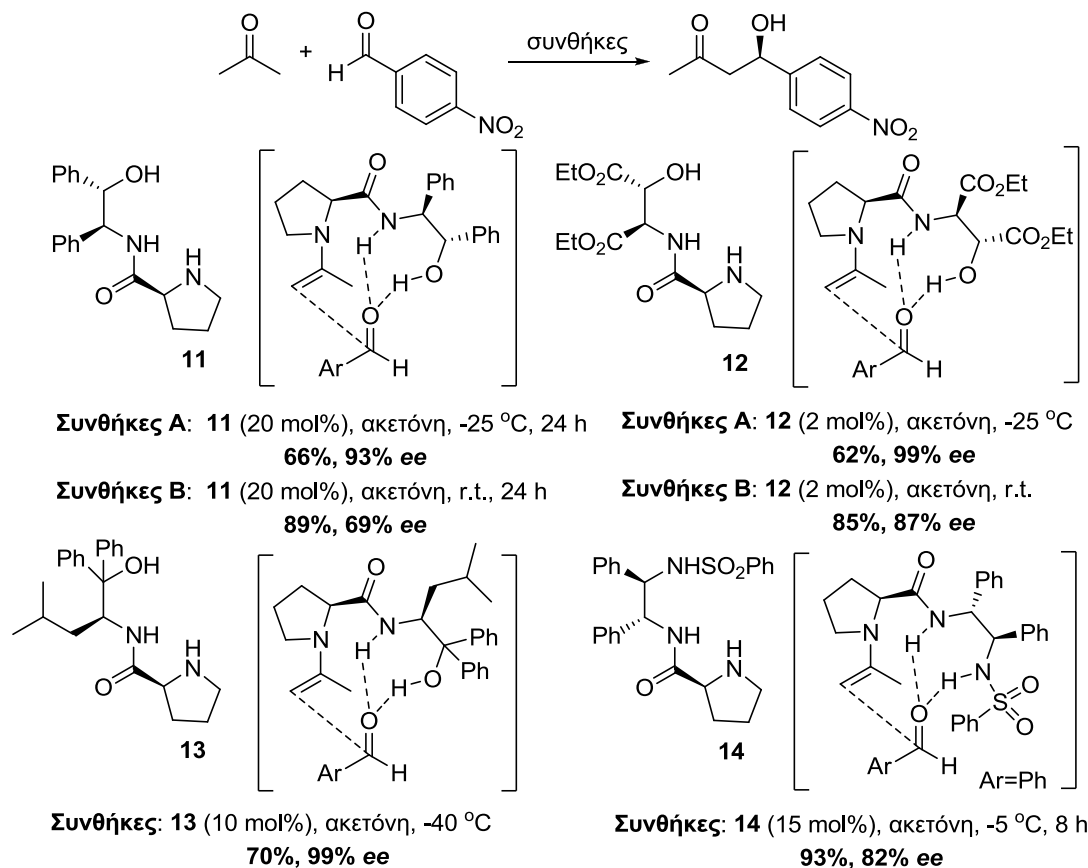
Παρά τις αδιαμφισβήτητες ικανότητες της L-προλίνης, κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της όπως η μειωμένη διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες ή η εμπλοκή της σε παράπλευρες αντιδράσεις, επιβάλλουν την εφαρμογή της σε μεγάλες καταλυτικές αναλογίες.²⁹ Επιπλέον, η δυσκολία στη ρύθμιση της καταλυτικής δραστηριότητας μέσω δομικών τροποποιήσεων²⁹ και η αναγκαιότητα ενίσχυσης της οξύτητας του πρωτονίου που συμμετέχει στον προσανατολισμό, δημιούργησαν την ανάγκη για σύνθεση παραγώγων του αμινοξέος.



Σχήμα 2.5: Προλιναμιδικοί οργανοκαταλύτες.

Η αντικατάσταση της καρβοξυλικής ομάδας από την αμιδική οδήγησε στη σύνθεση προλιναμιδικών παραγώγων, τα οποία παρέχουν υψηλές αποδόσεις και εκλεκτικότητες στις αντιδράσεις που καταλύουν κάτω από ήπιες συνθήκες (Σχήμα 2.5).³⁰⁻⁴² Η αμιδική ομάδα διαθέτει επαρκή οξύτητα ώστε να εμπλέκεται σε δεσμούς υδρογόνου με ηλεκτρονιόφιλα, ενώ η δυνατότητα σύνθεσης υποκατεστημένων προλιναμιδίων μπορεί αφενός να ενισχύσει την ικανότητα της αμιδικής θέσης N-H να παρέχει δεσμό υδρογόνου και αφετέρου να επιτρέψει την εισαγωγή περισσότερων δοτών δεσμού υδρογόνου και χειρόμορφων τμημάτων, με αποτέλεσμα την αύξηση στην απόδοση και την εκλεκτικότητα της αντίδρασης.⁴³

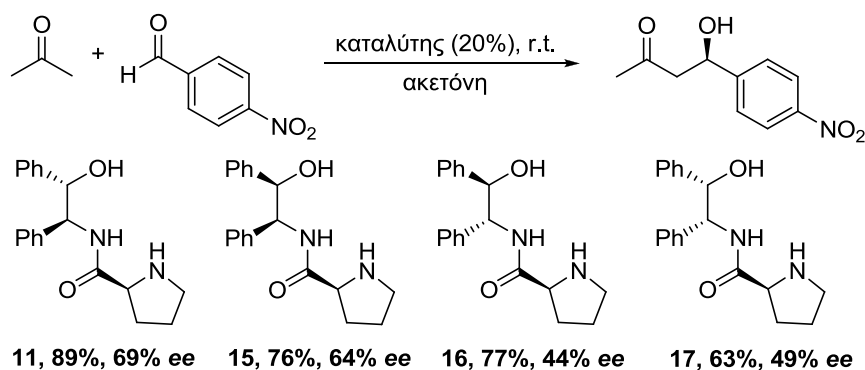
Προλιναμιδικά παράγωγα τα οποία προέρχονται από υποκατεστημένες *vic*-αμινοαλκοόλες και από υποκατεστημένες *vic*-διαμίνες προσφέρουν σημαντική βελτίωση στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΰδη που πρωτοεισήχθη από τους List-Lerner-Barbas, με ορισμένα αντιπροσωπευτικά παραδείγματα να παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.6.⁴³



Σχήμα 2.6: Προλιναμίδια που διαθέτουν δύο ομάδες-δότες δεσμού υδρογόνου.

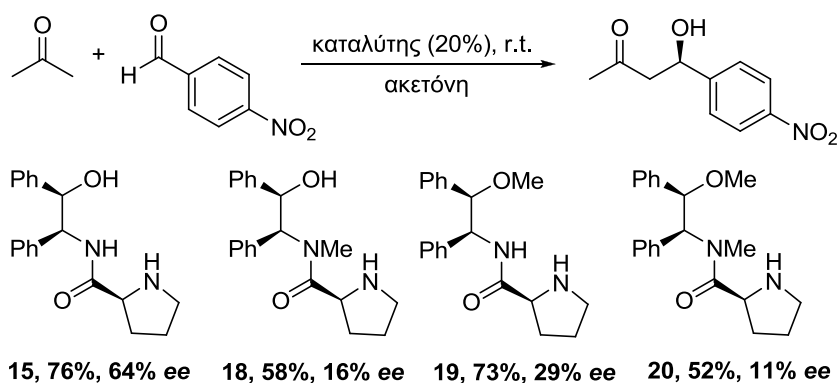
Ο Gong και οι συνεργάτες του ανέφεραν αρχικά τη χρήση του προλιναμιδίου **11** που προέρχεται από (1*S*,2*S*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλη στην αλδολική αντίδραση σε καθαρή ακετόνη, με το προϊόν να προκύπτει σε μέτρια απόδοση αλλά υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (**11**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 2.6).⁴⁴ Η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου αυξάνει την απόδοση σχηματισμού του προϊόντος αλλά μειώνει σοβαρά την εκλεκτικότητα, αναδεικνύοντας έτσι την εξάρτηση της καταλυτικής δραστηριότητας από τη θερμοκρασία (**11**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.6).

Η επίδραση της στερεοχημείας στην καταλυτική δραστηριότητα διευκρινίσθηκε από μελέτη που αφορούσε τα διαστερομερή προλιναμίδια **11**, **15**, **16**, **17** και διαπιστώθηκε ότι η (*S*)-απεικόνιση και στα δύο στερεογονικά κέντρα του τμήματος της αμινοαλκοόλης στο παράγωγο **11**, επάγει υψηλότερες εναντιοεκλεκτικότητες από κάθε άλλο διαστερομερές προλιναμίδιο εξαιτίας του <<ταιριαστού χειρόμορφου συνδυασμού (matched effect)>> με το (*S*)-στερεογονικό κέντρο της προλινικής ομάδας (Σχήμα 2.7).



Σχήμα 2.7: Επίδραση της στερεοχημείας στην καταλυτική δραστηριότητα του προλιναμιδίου **11**.

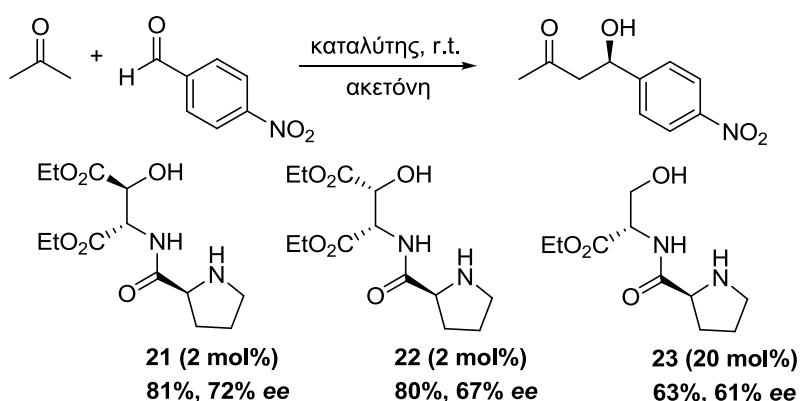
Προκειμένου να εξηγηθεί η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης που καταλύεται από το παράγωγο **11**, προτάθηκε μεταβατική κατάσταση η οποία και υποστηρίχθηκε αρχικά με θεωρητικούς υπολογισμούς χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της Λειτουργικής Θεωρίας Πυκνότητας (**Density Functional Theory-DFT**) (Σχήμα 2.6).⁴⁴ Σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο, η αλδεΐδη ενεργοποιείται διπλά με δεσμούς υδρογόνου που παρέχουν συγχρόνως το αμιδικό τμήμα N-H και η υδροξυλική ομάδα του καταλύτη. Η προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση υποστηρίχθηκε επιπλέον με πειραματικά αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή των μεθυλιωμένων παραγώγων **18-20** στην αλδολική αντίδραση και τα οποία επιβεβαιώνουν την αναγκαιότητα ύπαρξης και των δύο προτεινόμενων δοτών υδρογόνου, προκειμένου να διατηρηθεί η αυξημένη καταλυτική δραστηριότητα (Σχήμα 2.8).



Σχήμα 2.8: Επίδραση των δοτών δεσμού υδρογόνου στην καταλυτική δραστηριότητα του προλιναμιδίου **15**.

Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι μία ενδεχόμενη αύξηση στην οξύτητα των δοτών δεσμού υδρογόνου θα μπορούσε να ισχυροποιήσει τις αναπτυσσόμενες αλληλεπιδράσεις με την αλδεΐδη, βελτιώνοντας περαιτέρω τα αποτελέσματα. Με αυτό το σκεπτικό αντικαταστάθηκαν οι φαινυλο-ομάδες του παραγώγου **11** με εστερικούς υποκαταστάτες που παρουσιάζουν ισχυρότερη ηλεκτρονιοελκτική ικανότητα, οπότε και προέκυψε το προλιναμίδιο **12** που προσφέρει σε μόλις 2% καταλυτική αναλογία εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα στους $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**12**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 2.6), ενώ η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου αυξάνει την εκλεκτικότητα κατά 20 μονάδες σε σχέση με το παράγωγο **11** (**12**, Συνθήκες **B** σε σχέση με το **11**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.6).⁴⁴

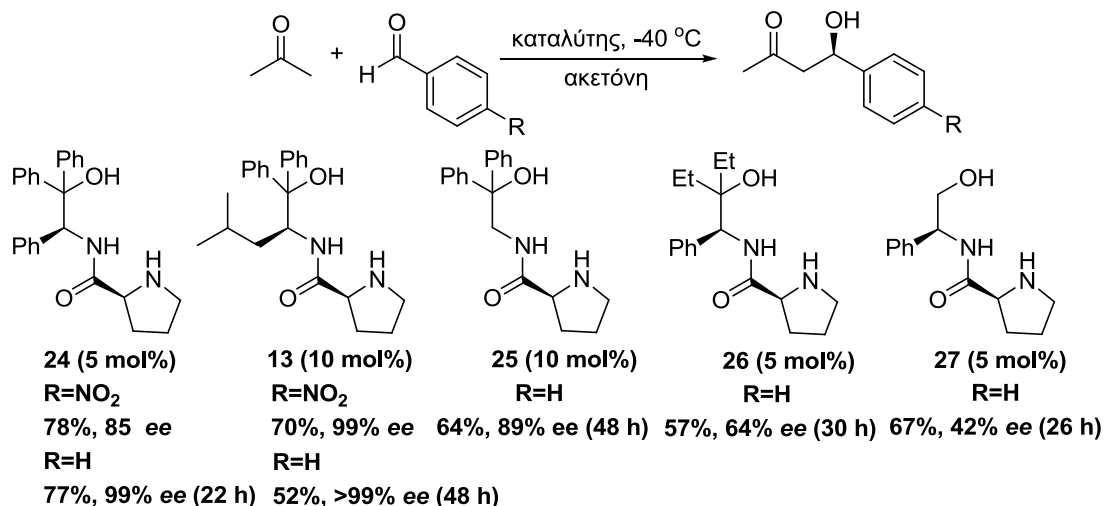
Η (*R*)-βέλτιστη απεικόνιση των στερεογονικών κέντρων της αμινοαλκοόλης στο προλιναμίδιο **12** (Σχήμα 2.6) προσδιορίστηκε από μελέτη ανάλογη αυτής που παρουσιάστηκε για το διφαινυλο-υποκατεστημένο παράγωγο **11** (Σχήμα 2.9). Συγκρίνοντας τη δραστικότητα ορισμένων από τα διαστερομερή προλιναμίδια που συντέθηκαν (**21**, **22**) με παράγωγο από το οποίο απουσιάζει η μία από τις δύο εστερικές ομάδες (**23**), κρίνεται απαραίτητη η παρουσία του υποκαταστάτη στο β-άτομο άνθρακα της αμινοαλκοόλης για τη διατήρηση της αυξημένης καταλυτικής δραστικότητας (Σχήμα 2.9).



Σχήμα 2.9: Επίδραση της στερεοχημείας και της υποκατάστασης στη δραστικότητα του παραγώγου **12**.

Ο Singh εισήγαγε μία επιπλέον φαινυλο-ομάδα στο β-άτομο άνθρακα του τμήματος της αμινοαλκοόλης του προλιναμιδίου **11**, οπότε και προέκυψε το παράγωγο **24** το οποίο παρέχει το προϊόν προσθήκης της ακετόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη ($R=\text{NO}_2$) στους $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ και σε καταλυτική αναλογία 5 mol%,

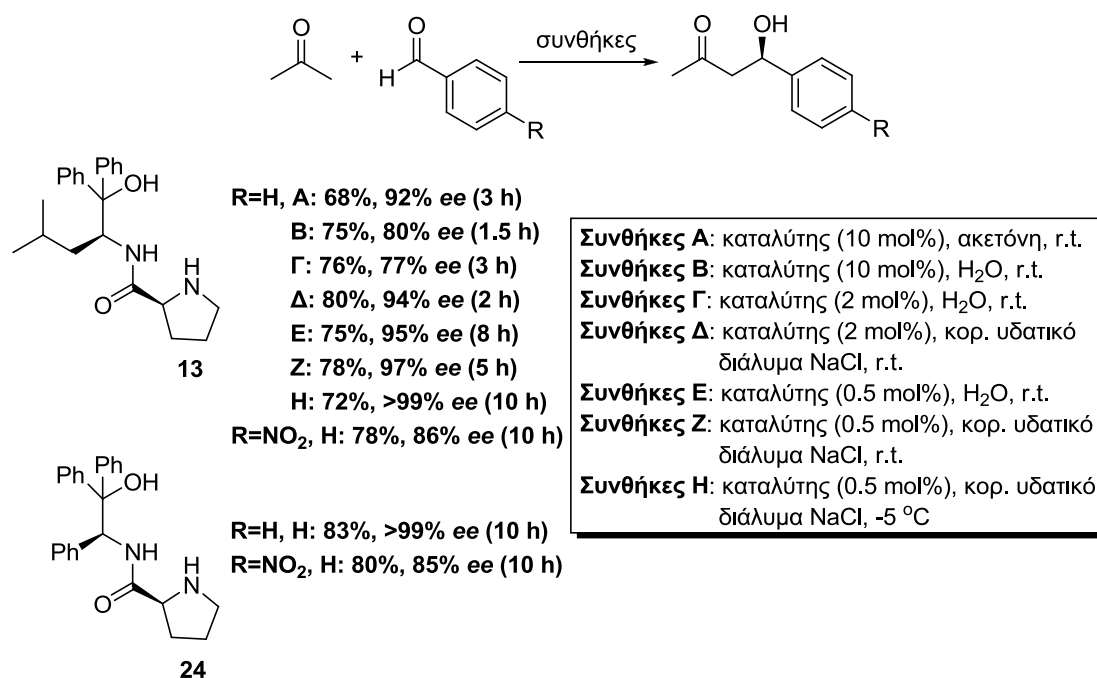
σε ικανοποιητικές τιμές απόδοσης και εκλεκτικότητας (Σχήμα 2.10).⁴⁵ Η χρήση της βενζαλδεΐδης (R=H) ως ηλεκτρονιόφιλου δέκτη οδηγεί στις ίδιες συνθήκες σε ανάλογη απόδοση προϊόντος αλλά με εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα. Η αντικατάσταση της φαινυλο-ομάδας του προλιναμιδίου **24** από την *i*-Bu-ομάδα στο παράγωγο **13** εξασφαλίζει σημαντικό έλεγχο στη στερεοχημεία του προϊόντος προσθήκης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη, ενώ στην περίπτωση της βενζαλδεΐδης σχηματίζεται σχεδόν αποκλειστικά το (*R*)-εναντιομερές του προϊόντος. Η απουσία του φαινυλίου στο α-άτομο άνθρακα μειώνει σημαντικά την καταλυτική δραστηριότητα του προλιναμιδίου **24** (καταλύτης **25**), ενώ η αλλαγή στην υποκατάσταση του β-άνθρακα έως και η πλήρης απώλεια της (παράγωγα **26** και **27**) <<κατακρημνίζει>> την καταλυτική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν την αναγκαιότητα ύπαρξης και των δύο φαινυλο-ομάδων πιθανότατα αφενός για τον περιορισμό της διαμορφωτικής ελευθερίας του καταλύτη ώστε να διατηρηθεί η δραστική του διαμόρφωση και αφετέρου για την αύξηση της ισχύος των σχηματιζόμενων δεσμών υδρογόνου στους οποίους συμμετέχουν οι δότες, εξαιτίας της ηλεκτρονιοελκτικής ικανότητας των δύο αρωματικών δακτυλίων.



Σχήμα 2.10: Μελέτη β-υδροξυ προλιναμιδίων με *gem*-διφαινυλο-ομάδες στην αλδολική αντίδραση σε ακετόνη.

Σε μία προσπάθεια να μειωθεί ακόμη περισσότερο η καταλυτική αναλογία και οι χρόνοι αντίδρασης και να καταστούν οι εφαρμογές περισσότερο συμβατές με τις προδιαγραφές που απαιτούνται για εφαρμογή της <<πράσινης χημείας

(green chemistry)>>⁴⁶ η ερευνητική ομάδα του Singh μελέτησε επιπλέον την αλδολική αντίδραση σε υδατικό μέσο (Σχήμα 2.11).^{45β,47,48}



Σχήμα 2.11: Μελέτη β-υδροξυ προλιναμιδίων με *gem*-διφαινυλο-ομάδες στην αλδολική αντίδραση σε H₂O και σε κορεσμένο διάλυμα NaCl.

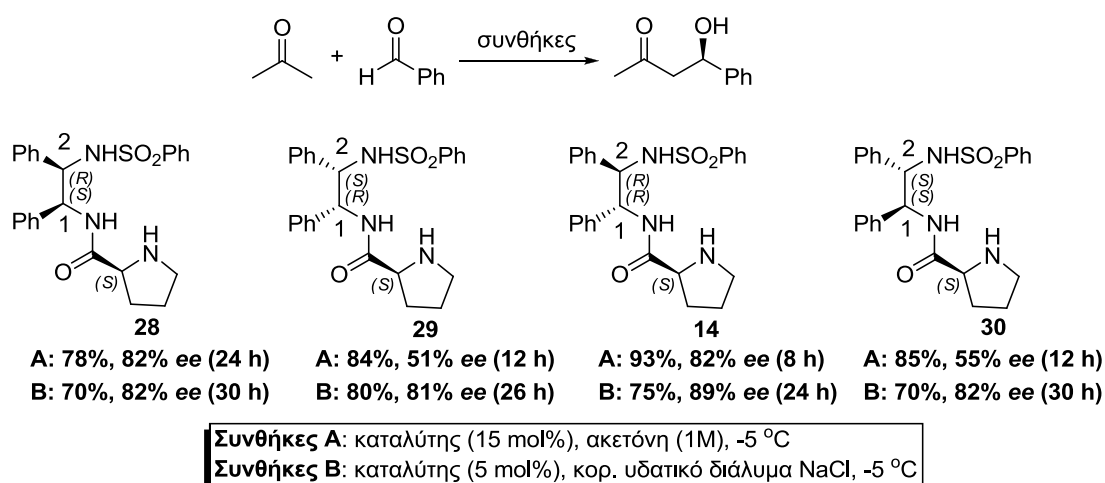
Η χρήση του βέλτιστου προλιναμιδίου **13** σε καταλυτική αναλογία 10 mol%, μέσα σε H₂O και θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης στη βενζαλδεΰδη σε βελτιωμένη απόδοση αν και με κατά 12 μονάδες μειωμένη εκλεκτικότητα σε σχέση με την αντίστοιχη αντίδραση σε ακετόνη (**13**, R=H, Συνθήκες **A** συγκριτικά με **B**, Σχήμα 2.11), αποτελέσματα τα οποία διατηρούνται με περαιτέρω μείωση της αναλογίας στο 2 mol% (**13**, R=H, Συνθήκες **Γ**, Σχήμα 2.11). Όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε περιβάλλον κορ. υδατικού διαλύματος NaCl, τότε το προϊόν προκύπτει με υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα αυξημένη κατά σχεδόν 20 μονάδες από εκείνη που λαμβάνεται μέσα στο H₂O (**13**, R=H, Συνθήκες **Δ** συγκριτικά με **Γ**, Σχήμα 2.11). Η χρήση του καταλύτη σε μόλις 0.5 mol% διατηρεί την απόδοση του προϊόντος με περαιτέρω ενίσχυση της εκλεκτικότητας τόσο στο H₂O όσο και στο κορ. διάλυμα NaCl (**13**, R=H, Συνθήκες **E** και **Z**, Σχήμα 2.11), ενώ μία μικρή μείωση της θερμοκρασίας στους -5 °C οδηγεί σε σχεδόν αποκλειστικό σχηματισμό του (*R*)-εναντιομερούς του προϊόντος [$>99\%$ ee (*enantiomeric excess*, *εναντιομερική*

περίσσεια)] (**13**, R=H, Συνθήκες **H**, Σχήμα 2.11). Η προσθήκη της ακετόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη αποδίδει εξίσου καλά αποτελέσματα υψηλής εκλεκτικότητας δεδομένων των συνθηκών: 0.5 mol% καταλύτη, κορ. διάλυμα NaCl, -5 °C (**13**, R=NO₂, Συνθήκες **H**, Σχήμα 2.11). Η χρήση του προλιναμιδίου **24** παρέχει όπως και το παράγωγο **13** εξαιρετικά αποτελέσματα τόσο στην περίπτωση προσθήκης της ακετόνης στη βενζαλδεΐδη όσο και στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη (**24**, R=H και R=NO₂, Συνθήκες **H**, Σχήμα 2.11).

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το H₂O δεν δρα μόνο ως μέσο, αλλά επηρεάζει επιπλέον τόσο την ταχύτητα όσο και την εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε διασπαστικές συνθήκες και η ενίσχυση της ταχύτητας και της ee αποδόθηκε στο <<φαινόμενο υδροφοβικότητας (hydrophobic effect)>>, σύμφωνα με το οποίο ο προκληθείς αποκλεισμός του H₂O από τη συσσωμάτωση των οργανικών μορίων συγκεντρώνει την οργανική φάση πάνω από την υδατική, προωθώντας αρχικά το σχηματισμό της εναμίνης. Η μεταβατική κατάσταση δεσμεύεται στη συνέχεια μακριά από το υδατικό περιβάλλον και παρέχεται έτσι υψηλή καταλυτική δραστηριότητα.^{49α} Το εν λόγω φαινόμενο ενισχύεται περαιτέρω σε κορ. διάλυμα NaCl από την <<επιδραση άλατος (salting-out effect)>>, όπου λόγω της αύξησης της ιοντικής ισχύος της υδατικής φάσης αποκλείονται εντελώς τα οργανικά μόρια από το H₂O, προκαλώντας έτσι την περαιτέρω συγκέντρωση της οργανικής φάσης.^{49β} Η αύξηση στην εκλεκτικότητα αποδόθηκε επιπλέον σε πιθανό σχηματισμό δεσμών υδρογόνου μεταξύ του αμιδικού καρβονυλίου και μορίων νερού στη μεσεπιφάνεια μεταξύ υδατικής και οργανικής φάσης.

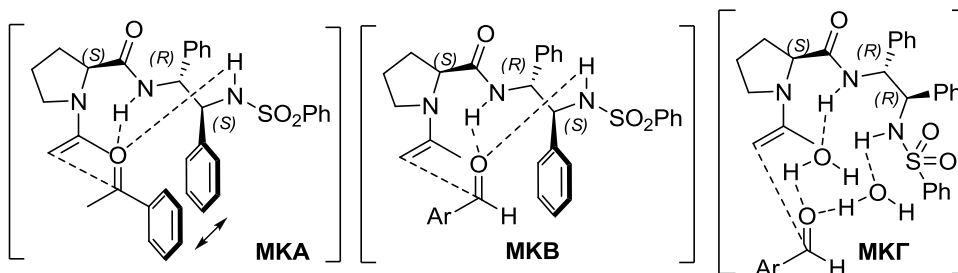
Η ερευνητική ομάδα του Singh ανέφερε επιπλέον τη χρήση χειρόμορφων διαστερομερών β-σουλφοναμιδο προλιναμιδίων στην αλδολική αντίδραση μεταξύ ακετόνης και βενζαλδεΐδης σε διαλύτη ακετόνη, αλλά και σε περιβάλλον κορ. υδατικού διαλύματος NaCl (Σχήματα 2.6 και 2.12).⁵⁰ Μεταξύ των διαστερομερών **14**, **28**, **29**, **30**, το προλιναμίδιο **14** διαθέτει τον <<ταιριαστό συνδυασμό>> στις απόλυτες απεικονίσεις των στερεογονικών κέντρων, παρέχοντας τα βέλτιστα αποτελέσματα και στις δύο συνθήκες (**14**, Συνθήκες **A** και **B**, Σχήμα 2.12). Διαπιστώνεται ωστόσο ότι ενώ σε

περιβάλλον ακετόνης η αλλαγή της απόλυτης στερεοχημείας του C-1 δεν επιδρά στην εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης (**28** συγκριτικά με το **14** και **29** συγκριτικά με το **30**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 2.12), η αλλαγή της απόλυτης στερεοχημείας του C-2 προκαλεί σοβαρές μεταβολές στην *εναντιομερική περίσσεια* (**28** συγκριτικά με το **30** και **14** συγκριτικά με το **29**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 2.12). Διαπιστώθηκε επίσης ότι όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε περιβάλλον κορ. υδατικού διαλύματος NaCl, η εκλεκτικότητα δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες μεταβολές μεταξύ των τεσσάρων διαστερεομερών προλιναμιδίων (**14**, **28**, **29**, **30**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.12).



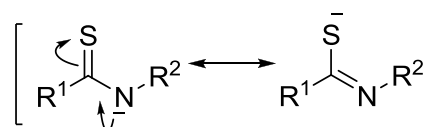
Σχήμα 2.12: Μελέτη διαστερεομερών β-σουλφοναμιδο προλιναμιδίων στην αλδολική αντίδραση σε ακετόνη και σε κορεσμένο διάλυμα NaCl.

Προκειμένου να εξηγηθεί η παρατηρηθείσα μείωση στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης σε περιβάλλον ακετόνης με αλλαγή της στερεοχημείας του C-2 από (*R*) σε (*S*), προτάθηκε μία ευνοϊκή π-αλληλεπίδραση μεταξύ του αρωματικού δακτυλίου της αλδεΐδης και του β-φαινυλίου του προλιναμιδικού καταλύτη, η οποία σταθεροποιεί τη μεταβατική κατάσταση **MKA** που οδηγεί στο δευτερεύον εναντιομερές (η **MKB** παρέχει το κύριο εναντιομερές), υποβιβάζοντας έτσι την *εναντιομερική περίσσεια* (Σχήμα 2.13). Η αντίστοιχη μεταβατική κατάσταση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα σε υδατικό περιβάλλον, καθώς μόρια H₂O εισέρχονται στην περιοχή μεταξύ του καταλύτη και της αλδεΐδης και συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου (**MKG**, Σχήμα 2.13). Ως εκ τούτου, η εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης μέσα σε κορ. υδατικό διάλυμα NaCl είναι ανεξάρτητη από τη στερεοχημεία του β-άνθρακα.



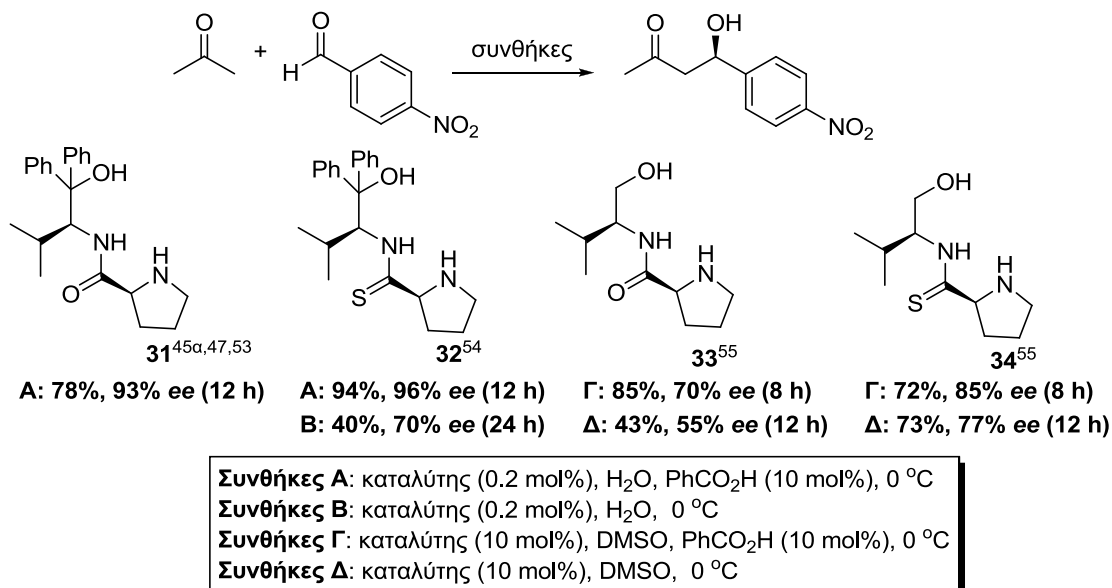
Σχήμα 2.13: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αλδολικής αντίδρασης που καταλύεται από τα παράγωγα 14 (H_2O) και 29 (ακετόνη).

Από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν το αμιδικό τμήμα N-H εμφανίστηκε να ασκεί καθοριστικό ρόλο στη δραστηριότητα των προλιναμιδικών καταλυτών. Η αντικατάσταση της αμιδικής ομάδας από τη θειοαμιδική προκαλεί αύξηση στην οξύτητα του NH-πρωτονίου [$\text{pKa}(\text{CH}_3\text{CSNH}_2)_{\text{DMSO}}=18.5$, $\text{pKa}(\text{CH}_3\text{CONH}_2)_{\text{DMSO}}=25.5$], λόγω της μεγαλύτερης ικανότητας του δεσμού C=S να απεντοπίζει το αρνητικό φορτίο της συζυγούς βάσης του θειοαμιδίου σε σχέση με το δεσμό C=O του αμιδίου (Σχήμα 2.14).^{42,51} Ο ισχυρότερος δεσμός υδρογόνου μεταξύ του θειοαμιδίου και του αλδολικού δέκτη ελέγχει πιο αποτελεσματικά τη στερεοχημεία του προϊόντος, ενώ επισπεύδει συγχρόνως την απαιτούμενη μεταφορά πρωτονίου με συνέπεια την ενίσχυση στην ταχύτητα της αντίδρασης.



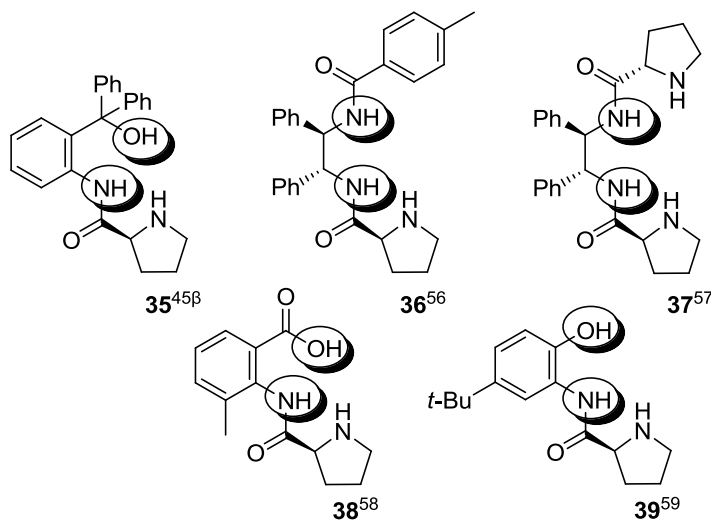
Σχήμα 2.14: Απεντοπισμός (delocalization) του αρνητικού φορτίου σε συζυγή βάση θειοαμιδίου.

Από τη μελέτη του σχήματος 2.15 αναδεικνύεται η σαφής επικράτηση των θειοαμιδικών παραγώγων της προλίνης έναντι των αντίστοιχων αμιδίων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος του όξινου πρόσθετου της αντίδρασης, το οποίο εκτός της προβλεπόμενης αύξησης στην απόδοση προκαλεί σοβαρή ενίσχυση και στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης (**32**, Συνθήκες **A** συγκριτικά με **B** και **33**, **34**, Συνθήκες **Γ** συγκριτικά με **Δ**, Σχήμα 2.15), ώστε να υποδεικνύεται μία ενδεχόμενη εμπλοκή του στη μεταβατική κατάσταση. Το όξινο πρόσθετο ενδέχεται επιπλέον να σταθεροποιεί το ιμινικό ιόν του σχηματιζόμενου προϊόντος, ωθώντας το έτσι προς υδρόλυση και όχι προς μία ρετροαλδολική διεργασία που θα υποβίβαζε την εκλεκτικότητα.⁵²



Σχήμα 2.15: Μελέτη των β-υδροξυ προλιναμιδίων 31, 33 και των β-υδροξυ θειοαμιδίων προλίνης 32, 34 στην αλδολική αντίδραση.

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί και άλλοι προλιναμιδικοί οργανοκαταλύτες που διαθέτουν δύο ομάδες ικανές να παρέχουν δεσμό υδρογόνου, όπως αυτοί που παριστάνονται στο Σχήμα 2.16.

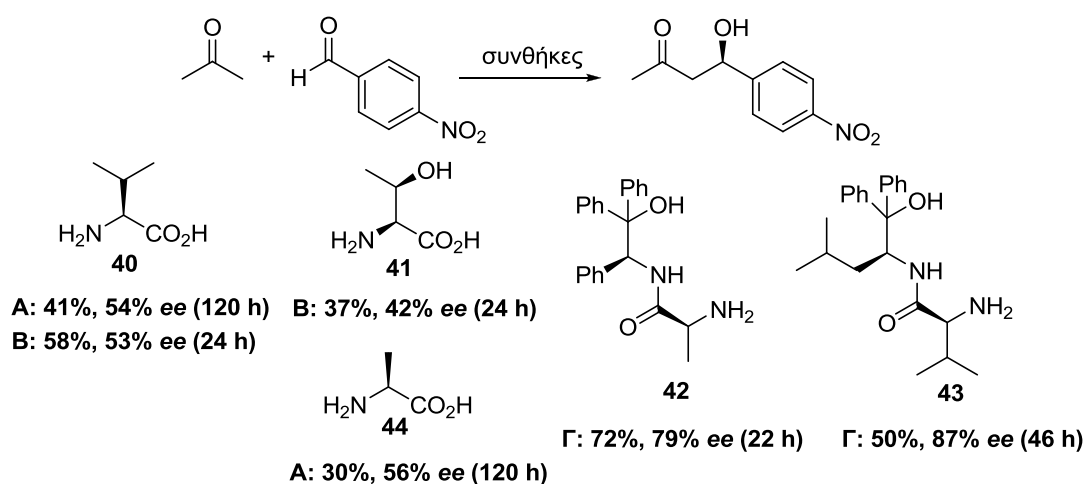


Σχήμα 2.16: Άλλα παραδείγματα προλιναμιδικών οργανοκαταλυτών με δύο ομάδες-δότες δεσμού υδρογόνου.

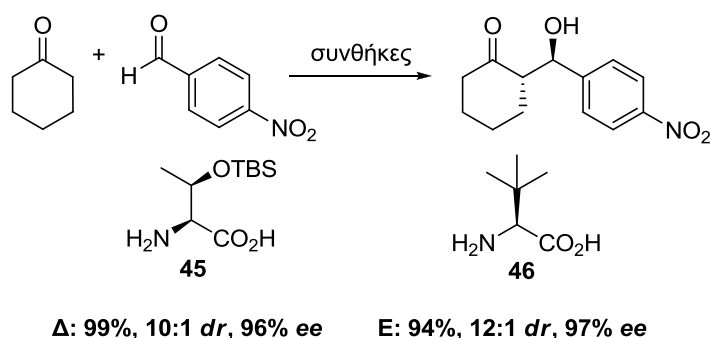
2.2.1.3 Κατάλυση με πρωτοταγείς αμίνες. Πρωτοταγή αμινοξέα και παράγωγα αυτών ως οργανοκαταλύτες

Εκτός από την προλίνη, αμινοξέα με πρωτοταγή αμινομάδα και παράγωγα αυτών καταλύουν επίσης την αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της

4-νιτροβενζαλδεΐδης, με ορισμένα παραδείγματα να παρουσιάζονται στο σχήμα 2.17. Η (*S*)-βαλίνη (**40**),^{60,61} η (*S*)-θρεονίνη (**41**)⁶¹ και η (*S*)-αλανίνη (**44**)⁴⁹ εκδηλώνουν μέτρια καταλυτική δραστηριότητα, ενώ σημαντική βελτίωση προσφέρουν τα αμιδικά παράγωγα της (*S*)-αλανίνης (**42**)⁶² και της (*S*)-βαλίνης (**43**),⁶² τα οποία βασίζονται στην ιδέα της διπλής ενεργοποίησης του ηλεκτρονιόφιλου, παρέχοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας. Το προστατευμένο παράγωγο της (*S*)-θρεονίνης (**45**) παρέχει εξαιρετική απόδοση και υψηλή εκλεκτικότητα στην αλδολική προσθήκη της κυκλοεξανόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη.⁶³ Εξίσου σπουδαία εμφανίζεται να είναι η πρόσφατα δημοσιευμένη χρήση της (*S*)-*tert*-λευκίνης (**46**) στην ίδια αντίδραση.⁶⁴



Συνθήκες A: καταλύτης (30 mol%), H₂O (10 equiv.), DMSO, r.t.
Συνθήκες B: καταλύτης (20 mol%), H₂O:DMSO (1:99), 35 °C
Συνθήκες Γ: καταλύτης (10 mol%), ακετόνη, DNP (2,4-δινιτροφαινόλη) (10 mol%), r.t.

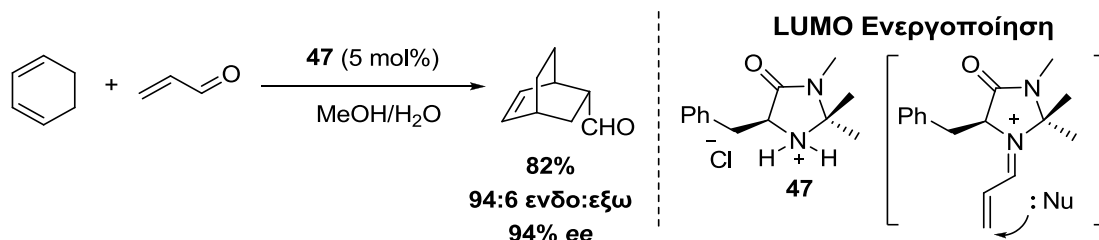


Συνθήκες Δ: καταλύτης (2 mol%), H₂O, r.t., 20 h
Συνθήκες E: καταλύτης (20 mol%), DMSO, H₂O, r.t., 7 d

Σχήμα 2.17: Πρωτοταγή αμινοξέα και παράγωγα τους στην αλδολική αντίδραση.

2.2.2 Κατάλυση μέσω ιμινικού ιόντος (Iminium catalysis)

Αμέσως μετά τη δημοσίευση των List-Lerner-Barbas το 2000, ο MacMillan παρουσίασε την πρώτη ασύμμετρη αμινοκαταλυτική αντίδραση Diels-Alder, διαμορφώνοντας τη δυνατότητα χρήσης ενός σχεδιασμένου ιμιδαζολιδινονικού οργανοκαταλύτη στην ενεργοποίηση α,β-ακόρεστων αλδεϋδών, μέσω ενός ομοιοπολικού ενδιάμεσου βασισμένου σε ιμινικό ιόν (Σχήμα 2.18).¹⁰ Ο σχηματισμός του θετικά φορτισμένου ιμινικού ιόντος υποβιβάζει ενεργειακά τα π* τροχιακά (LUMO), αυξάνοντας τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του β-ατόμου άνθρακα και προωθώντας έτσι πυρηνόφιλες προσβολές σε αυτό. Η αναφορά αυτή εισήγαγε έναν νέο τρόπο ενεργοποίησης, **την κατάλυση μέσω ιμινικού ιόντος**, μέθοδος που αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη ενός μεγάλου εύρους ασύμμετρων μετασχηματισμών, στους οποίους συμμετέχουν ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις. Ο εν λόγω καταλυτικός τρόπος χρησιμοποιείται σήμερα σε περισσότερα από 50 πρωτόκολλα υψηλής εναντιοεκλεκτικότητας, πολλά από τα οποία έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του MacMillan και άλλα από τον Karl Anker Jørgensen.^{65,11α,δ,ε,ζ,θ,ι}



Σχήμα 2.18: Στερεοεκλεκτική αντίδραση Diels-Alder καταλυόμενη από ιμιδαζολιδινόνη.

2.2.3 Κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου (Hydrogen-bonding catalysis)

2.2.3.1 Εισαγωγή

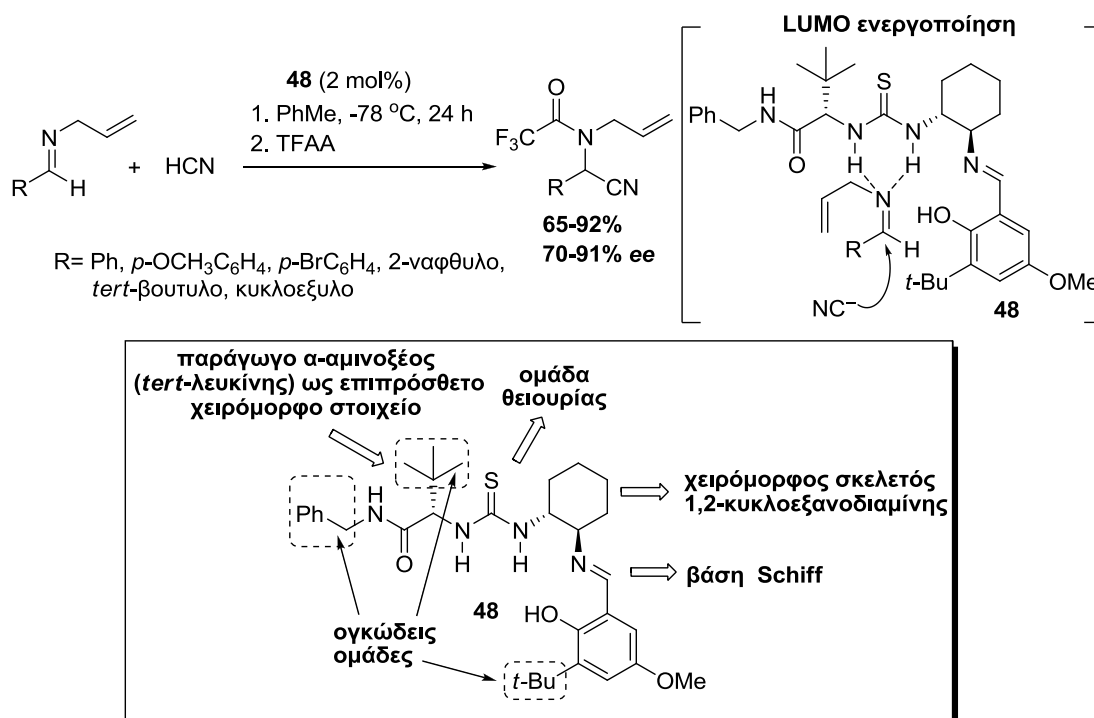
Στις αρχές της δεκαετίας του '80 οι ερευνητές αποκάλυψαν αρκετές ασύμμετρα καταλυόμενες διεργασίες και πρότειναν ότι η ενεργοποίηση του υποστρώματος και η οργάνωση της μεταβατικής κατάστασης, μπορούσε να πραγματοποιηθεί μέσω σαφώς ορισμένων αλληλεπιδράσεων δεσμών υδρογόνου.⁶⁶⁻⁶⁸ Ενώ οι αναφορές αυτές εκτιμήθηκαν ευρέως, θεωρήθηκαν

ωστόσο ως εξαιρέσεις στη γενική επικρατούσα ιδέα της εποχής περί αναποτελεσματικότητας των δεσμών υδρογόνου για χρήση στην ασύμμετρη κατάλυση. Ο συλλογισμός αυτός αναθεωρήθηκε το 1998 και το 1999 όταν οι Jacobsen και Corey ανέφεραν μία ασύμμετρη εκδοχή της αντίδρασης Strecker, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν οργανοκαταλύτες με σαφή ικανότητα εμπλοκής σε δεσμούς υδρογόνου για την ενεργοποίηση ιμινικών υποστρωμάτων.^{6,7} Ο Jacobsen έδειξε 4 χρόνια αργότερα ότι τα παράγωγα θειουρίας μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και για άλλους μετασχηματισμούς, καθιερώνοντας έτσι τη γενική χρήση της **εναντιοεκλεκτικής κατάλυσης μέσω δεσμών υδρογόνου**,^{69,12} ενώ σήμερα ο πανίσχυρος αυτός τρόπος ενεργοποίησης αποτελεί τη βάση για ένα μεγάλο και δυναμικό πεδίο έρευνας.

2.2.3.2 Κατάλυση με παράγωγα θειουρίας. Από τον οργανοκαταλύτη της αντίδρασης Strecker σε διλειτουργικά παράγωγα

Η ανακάλυψη από τον Jacobsen το 1998 ότι οι βάσεις του Schiff καταλύουν εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις προσθήκης υδροκυανίου σε ένα μεγάλο εύρος από ιμινικά υποστρώματα, αποκάλυψε για πρώτη φορά ότι τα παράγωγα χειρόμορφων θειουριών είναι ικανά να προωθούν μετασχηματισμούς με υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 2.19). Οι ενώσεις αυτές είχαν σχεδιαστεί αρχικά με σκοπό τη σύμπλεξη τους με μεταλλικά ιόντα και η μη αναμενόμενη υψηλή εκλεκτικότητα που προκύπτει εν τη απουσία του μετάλλου, ήταν εντυπωσιακή.

Παρά το γεγονός ότι ο νέος αυτός τύπος οργανοκαταλύτη παρουσίαζε υψηλή δραστηριότητα και μεγάλη συνθετική χρησιμότητα, ο μηχανισμός δράσης του παρέμενε αδιευκρίνιστος έως το 2002 όπου ο Jacobsen πρότεινε ότι η διπλή αλληλεπίδραση του μη δεσμικού ζεύγους ηλεκτρονίων του ιμινικού υποστρώματος με τα υδρογόνα της θειουρίας, προκαλεί την ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου για την επακόλουθη πυρηνόφιλη προσβολή από το κυανιούχο ανιόν.⁷⁰ Ο μηχανισμός δράσης της χειρόμορφης θειουρίας διερευνήθηκε με διάφορες πειραματικές προσεγγίσεις όπως δομικές τροποποιήσεις του καταλύτη, φασματοσκοπία NMR, κινητικές μελέτες αλλά και μέσω θεωρητικών υπολογισμών, με όλα τα δεδομένα να συμφωνούν με το προτεινόμενο μοντέλο (Σχήμα 2.19).⁷¹



Σχήμα 2.19: Εναντιοεκλεκτική αντίδραση Strecker καταλυόμενη από χειρόμορφο μονολειτουργικό παράγωγο θειουρίας.

Το παράγωγο **48** είναι ένας <<μονολειτουργικός (monofunctional) οργανοκαταλύτης>> ο οποίος δρα μέσω της ομάδας της θειουρίας, ενεργοποιώντας και προσανατολίζοντας μόνο το ηλεκτρονιόφιλο συστατικό της αντίδρασης. Η χειρομορφία που επάγει, προκύπτει από το χειρόμορφο σκελετό της 1,2-κυκλοεξανοδιαμίνης, από το χειρόμορφο παράγωγο της *L*-*tert*-λευκίνης και από τις συνδεδεμένες ογκώδεις ομάδες. Όπως συνέβη με την προλίνη στο πεδίο της κατάλυσης μέσω εναμίνης, έτσι και στο πεδίο της οργανοκατάλυσης μέσω δεσμών υδρογόνου, οι ερευνητές εμπνευσμένοι από την αποτελεσματικότητα διαφόρων ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων που οφείλεται στην ικανότητα διαφορετικών δραστικών ομάδων να λειτουργούν **συνεργιστικά** μεταξύ τους, ανέπτυξαν ποικίλα <<διλειτουργικά παράγωγα>> θειουρίας. Ο συνδυασμός της ομάδας της θειουρίας με βασικές κυρίως ομάδες κατά Lewis ικανές να ενεργοποιούν πυρηνόφιλα υποστρώματα, αυξάνει τόσο την ταχύτητα της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης όσο και τη στερεοεπαγωγή συγκριτικά με τους <<μονολειτουργικούς καταλύτες>>.

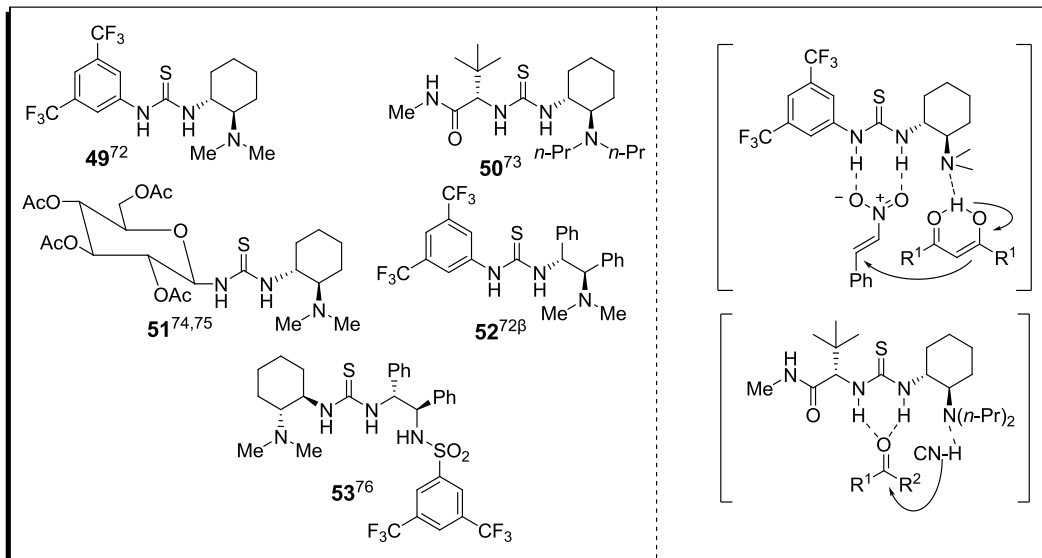
Στο σχήμα 2.20 παρουσιάζονται ορισμένα αντιπροσωπευτικά παραδείγματα διλειτουργικών παραγώγων τα οποία δρουν μέσω μη ομοιοπολικής

αλληλεπίδρασης, σχηματίζοντας με τα υποστρώματα αποκλειστικά και μόνο δεσμούς υδρογόνου.⁷²⁻⁸² Στους εν λόγω καταλύτες συνυπάρχει η ομάδα της θειουρίας με διάφορες ομάδες ικανές είτε να δεχθούν [*N,N*-διμεθυλο-υποκατεστημένη τριτοταγής αλειφατική αμινομάδα (49-53)], κινουκλιδινικό άτομο αζώτου (55, 56), *N,N*-διμεθυλο-υποκατεστημένη αμινομάδα β-ναφθυλαμίνης (57), ομάδα φωσφίνης (58)] είτε να προσφέρουν δεσμούς υδρογόνου [υδροξύλιο 1-αμινο-2-ινδανόλης (54)], ενεργοποιώντας έτσι συγχρόνως και το πυρηνόφιλο συστατικό. Οι χειρόμορφες και ογκώδεις ομάδες που διαθέτουν τα παράγωγα αυτά όπως η υποκατεστημένη 1,2-κυκλοεξανοδιαμίνη (49-51, 53), η 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη (52, 53), το τετρα-*O*-ακετυλο-υποκατεστημένο γλυκοζαμινικό τμήμα (51), το αμιδικό παράγωγο της *L-tert*-λευκίνης (50), η δομή της 1-αμινο-2-ινδανόλης (54), ο δακτύλιος κινολίνης και κινουκλιδίνης (55, 56), εξυπηρετούν την ενίσχυση του στερεοχημικού ελέγχου των οργανοκαταλυτικών αντιδράσεων, ενώ περιορίζουν τους βαθμούς ελευθερίας περιστροφής των δεσμών του καταλύτη <<παγώνοντας>> έτσι τη δραστική διαμόρφωση.

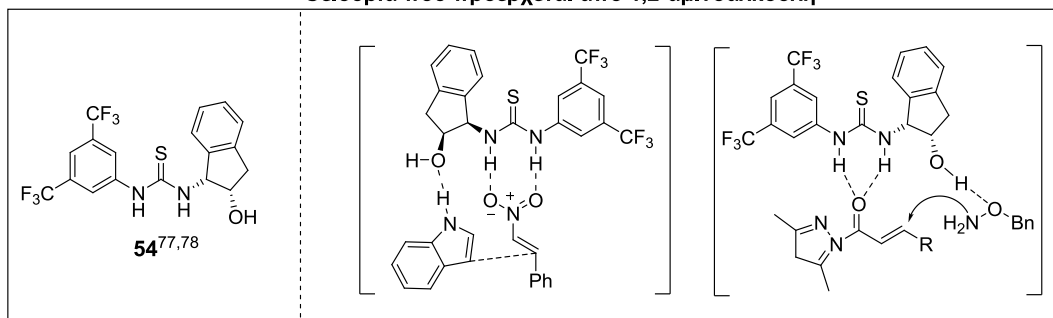
Κοινό <<προνομιακό>> δομικό μοτίβο σε αρκετά από τα παραδείγματα που παρατίθενται είναι η παρουσία του 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου, ο οποίος όντας συνδεδεμένος με την ομάδα της θειουρίας, αυξάνει την αποτελεσματικότητα του καταλυτικού συστήματος. Η παρουσία των ηλεκτρονιοελκτικών υποκαταστατών μειώνει το ρ_{Ka} του δεσμού N-H της θειουρίας, ενισχύοντας έτσι την ικανότητα του να προσφέρει δεσμό υδρογόνου.⁸³ Ο αρωματικός πυρήνας προσδίδει επιπλέον ακαμψία στο καταλυτικό σύστημα εξαιτίας μίας πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ του *ortho*-πρωτονίου με το βασικό κατά Lewis θειοάτομο, η οποία περιορίζει αφενός τη σχετική περιστροφή της ομάδας της θειουρίας, ενώ αυξάνει περαιτέρω την οξύτητα της.⁸³

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν διάφορα διλειτουργικά παράγωγα θειουρίας, τα οποία διαθέτουν ελεύθερη δευτεροταγή ή πρωτοταγή αμινομάδα. Αυτά συνδυάζουν την ικανότητα κατάλυσης μέσω δεσμών υδρογόνου για τη μη ομοιοπολική ενεργοποίηση και προσανατολισμό του ηλεκτρονιόφιλου, με την κατάλυση μέσω εναμίνης για την ομοιοπολική

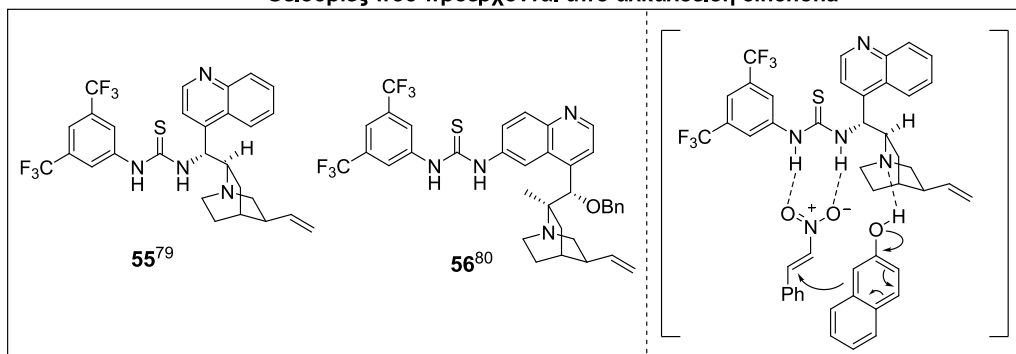
Θειουρίες που προέρχονται από 1,2-διαμίνες



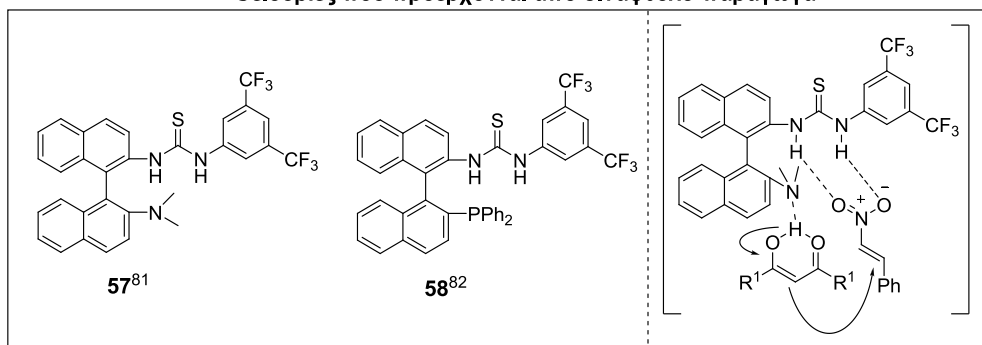
Θειουρία που προέρχεται από 1,2-αμινοαλκόλη



Θειουρίες που προέρχονται από αλκαλοειδή cinchona



Θειουρίες που προέρχονται από διναφθυλο-παράγωγα



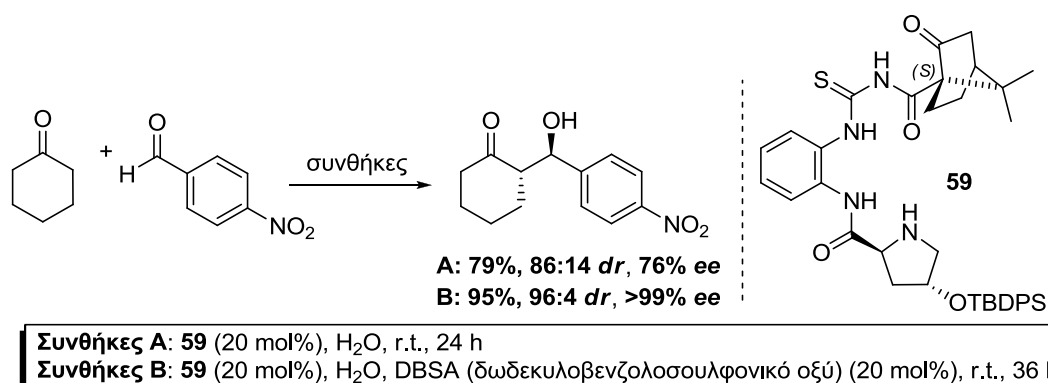
Σχήμα 2.20: Διλειτουργικοί οργανοκαταλύτες θειουρίας οι οποίοι ενεργοποιούν και προσανατολίζουν ηλεκτρονιόφιλο και πυρηνόφιλο με δεσμούς υδρογόνου.

ενεργοποίηση του πυρηνόφιλου. Οι επιτυχημένες και πολλά υποσχόμενες εφαρμογές των παραγώγων αυτών¹² αποτελούν μεγάλη πρόκληση για τους ερευνητές ώστε: α) να στοχεύσουν στην κατάλυση <<δύσκολων>> περιπτώσεων γνωστών αντιδράσεων, β) να επιχειρήσουν την κατάλυση νέων και ανεξερεύνητων μετασχηματισμών, γ) να προβούν στη σύνθεση αναλόγων με σκοπό τη βελτιστοποίηση στα αποτελέσματα των ήδη γνωστών μετασχηματισμών, δ) να χρησιμοποιήσουν τον οργανοκαταλύτη για την πραγματοποίηση ενός ή περισσότερων σταδίων μίας στερεοεκλεκτικής συνθετικής πορείας που οδηγεί σε προϊόντα ποικίλου ενδιαφέροντος. Επειδή και το δικό μας ενδιαφέρον στράφηκε στη σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας με δευτεροταγή και πρωτοταγή αμινομάδα, κρίνεται απαραίτητη η παρουσίαση διαφόρων αντιπροσωπευτικών παραδειγμάτων που εμπίπτουν στις δύο αυτές κατηγορίες, ώστε να αναδειχθεί η σημασία αυτού του <<διλειτουργικού τύπου>> οργανοκατάλυσης.

2.2.3.3 Κατάλυση με διλειτουργικά παράγωγα θειουρίας που διαθέτουν ελεύθερη δευτεροταγή αμινομάδα

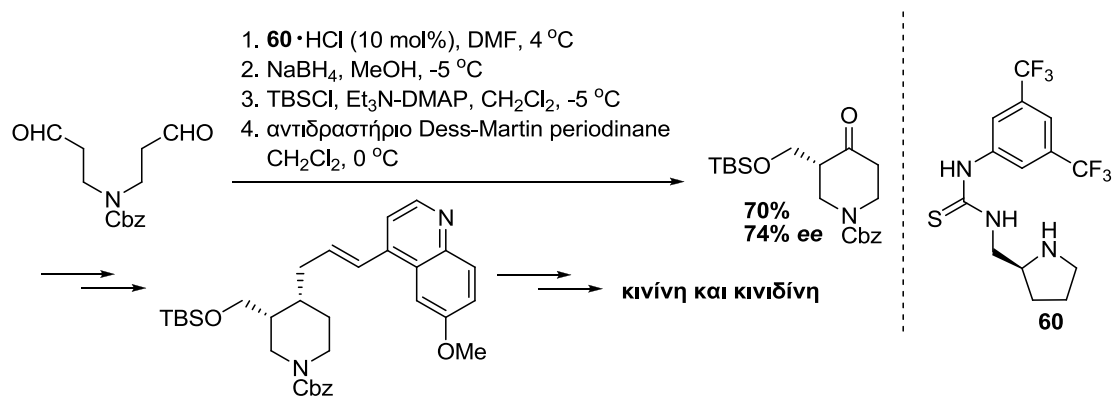
Ο Chen και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη χρήση του προλιναμιδίου-θειουρίας **59** που διαθέτει σύνδεσμο ο-φαινουλενοδιαμίνης και ομάδα-παράγωγο της καμφοράς, στην ασύμμετρη αλδολική προσθήκη της κυκλοεξανόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη μέσα σε H₂O (Σχήμα 2.21).⁸⁴ Ο καταλύτης παρέχει αρχικά μέτρια αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας (Συνθήκες **A**), τα οποία όμως καθίστανται εξαιρετικά με την προσθήκη ενός όξινου επιφανειοδραστικού πρόσθετου (DBSA) (Συνθήκες **B**), το οποίο σχηματίζοντας κolloειδή διασπορά με τις οργανικές ενώσεις μέσα στο H₂O επιταχύνει την αντίδραση. Το <<φαινόμενο υδροφοβικότητας>> το οποίο φέρνει σε στενή επαφή τον καταλύτη με τα υποστρώματα μέσα στο υδατικό μέσο, ενισχύεται από τον καμφανικό σκελετό και τις ογκώδεις ομάδες του προλιναμιδίου, ώστε να δημιουργηθεί τελικά ένα υδρόφοβο μικροπεριβάλλον μέσα στο οποίο πραγματοποιείται η αντίδραση παρουσία του όξινου επιφανειοδραστικού συν-καταλύτη. Η συσσωμάτωση των οργανικών μορίων ενδέχεται να είναι καθοριστική για το στερεοχημικό αποτέλεσμα, ενώ συγχρόνως ο πιθανός σχηματισμός δεσμών υδρογόνου μεταξύ της αλδεΐδης

και του καταλύτη προωθεί την προσθήκη στο εναμινικό ενδιάμεσο, ενώ ελέγχει και τη στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης.



Σχήμα 2.21: Προλιναμίδιο-θειουρία που βασίζεται σε παράγωγο της καμφόρας στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης.

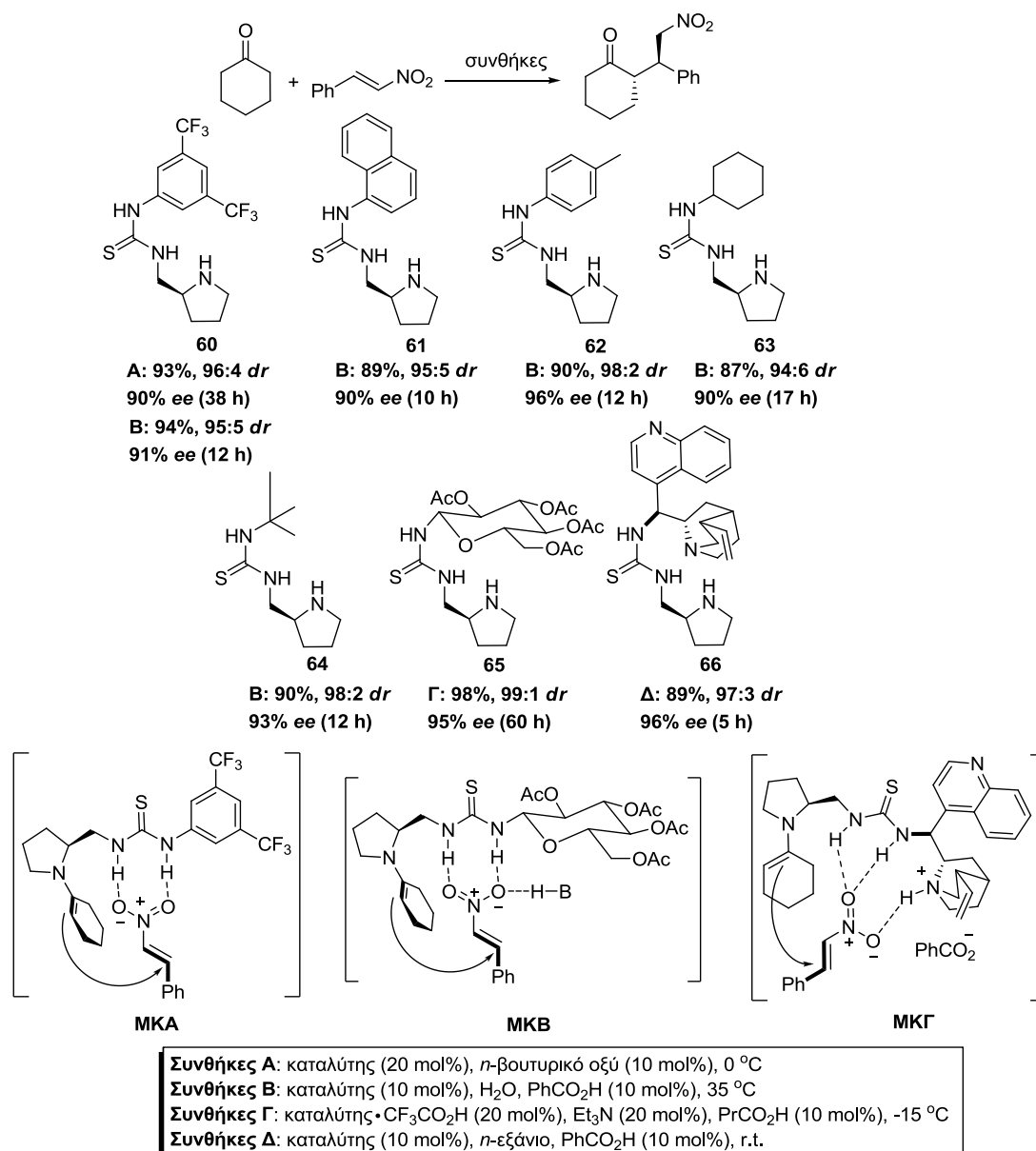
Ο Hatakeyama ανέπτυξε πρόσφατα μία πρωτότυπη μέθοδο για τον ασύμμετρο σχηματισμό ενός κρίσιμου ενδιαμέσου της στερεοεκλεκτικής σύνθεσης της κινίνης και της κινιδίνης, η οποία βασίζεται στον ενδομοριακό αλδολικό σχηματισμό δακτυλίου σε υπόστρωμα διαλδεΐδης παρουσία του οργανοκαταλύτη **60** (Σχήμα 2.22).⁸⁵



Σχήμα 2.22: Σύνθεση κινίνης και κινιδίνης κατά Hatakeyama.

Το πυρρολιδινικό παράγωγο της θειουρίας **60** είχε χρησιμοποιηθεί νωρίτερα από τον Tang για εναντιοεκλεκτική αντίδραση Michael⁸⁶ μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου, απουσία διαλύτη στους 0 °C, με το προϊόν να προκύπτει σε υψηλή απόδοση και εκλεκτικότητα (**60**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 2.23).⁸⁷ Η πραγματοποίηση της αντίδρασης μέσα σε υδατικό μέσο και στους 35 °C παρέχει ανάλογα αποτελέσματα (**60**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.23),⁸⁸ ενώ μεταξύ των παραγώγων **60-64** που μελετήθηκαν στις

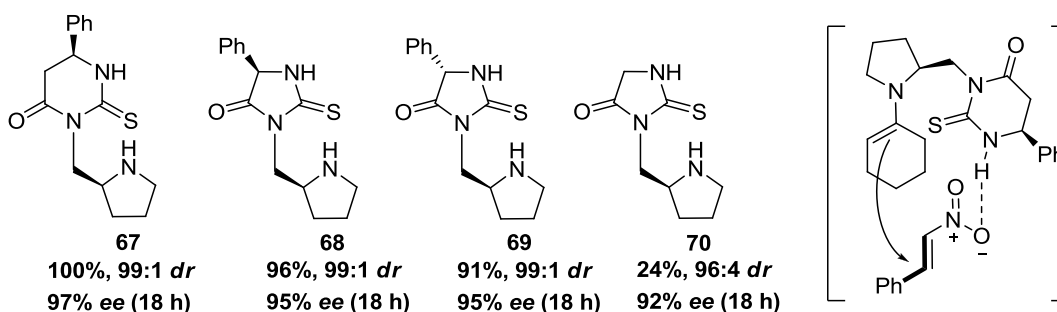
ίδιες συνθήκες, ο καταλύτης **62** οδηγεί σε πολύ υψηλή στερεοεκλεκτικότητα (**62**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.23).⁸⁸ Το σακχαρικό ανάλογο **65**⁸⁹ παρέχει το προϊόν ποσοτικά με εξαιρετική διαστεροεκλεκτικότητα (diastereoselectivity) και εναντιοεκλεκτικότητα ανάλογη εκείνης που λαμβάνεται με το παράγωγο **62** (**65**, Συνθήκες **Γ** συγκριτικά με το **62**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.23). Ο Xiao ανέφερε πρόσφατα τη χρήση του προερχόμενου από κινχονιδίνη πυρροδινικού καταλύτη-θειουρίας **66**, χωρίς όμως να παρατηρηθούν ιδιαίτερες μεταβολές στα αποτελέσματα (**66**, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 2.23).⁹⁰



Σχήμα 2.23: Πυρρολιδινικά παράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

Το προτεινόμενο μοντέλο μεταβατικής κατάστασης περιλαμβάνει πυρηνόφιλη προσβολή της (*s*)-*trans*-εναμίνης στη *re*-πλευρά του διπλά ενεργοποιημένου και προσανατολισμένου από την ομάδα της θειουρίας νιτροαλκενίου, ώστε να προκύψει εκλεκτικά το *anti*-προϊόν της προσθήκης (**ΜΚΑ**, Σχήμα 2.23). Στην περίπτωση του σακχαρικού αναλόγου πιθανολογείται η εμπλοκή του όξινου πρόσθετου στη μεταβατική κατάσταση (**ΜΚΒ**, Σχήμα 2.23),⁸⁹ ενώ στην περίπτωση του κινχονιδινικού παραγώγου δεν αποκλείεται η συμμετοχή του νιτροαλκενίου και σε τρίτο δεσμό υδρογόνου με τη θετικά φορτισμένη κινουκλιδινική ομάδα (**ΜΚΓ**, Σχήμα 2.23).⁹⁰

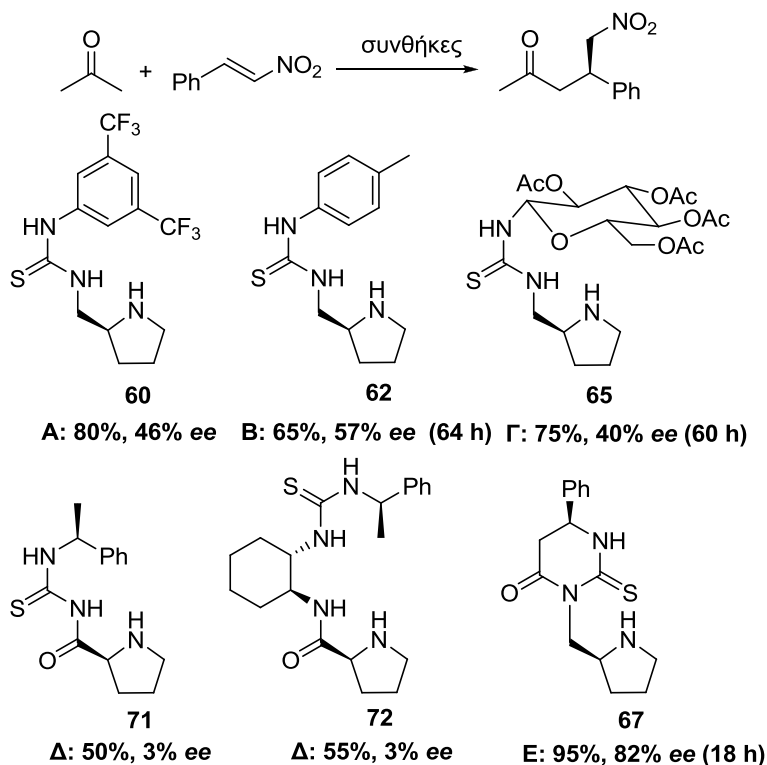
Πρόσφατα ανακοινώθηκε από την ερευνητική μας ομάδα η εφαρμογή παραγώγων θειουρίας που συνδυάζουν τον πυρρολιδινικό δακτύλιο με ομάδα 2-(θειο)οξοτετραϋδροπυριμιδιν-4-όνης ή θειοϋδαντοΐνης, στη συζυγιακή προσθήκη της κυκλοεξανόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (αντίδραση, Σχήμα 2.23 και μελέτη, Σχήμα 2.24).⁹¹ Το 6μελές (**67**) και το 5μελές κυκλικό παράγωγο (**68**) παρέχουν εξαιρετικά αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας σε μόλις 2.5 mol% αναλογία, ενώ κρίνεται απαραίτητη η παρουσία του φαινυλο-υποκαταστάτη (**70** συγκριτικά με **68**, **69**) καθώς προσδίδει στο δακτύλιο τη διαμόρφωση που απαιτείται για υψηλή καταλυτική δραστηριότητα (Σχήμα 2.24). Η εκλεκτικότητα δεν αντιστρέφεται με αλλαγή στην απόλυτη απεικόνιση του στερεογονικού κέντρου του δακτυλίου (**69** συγκριτικά με **68**) και αυτό υποδεικνύει ότι η προσέγγιση του νιτροαλκενίου γίνεται με τον ίδιο τρόπο, ανεξάρτητα από τη διεύθυνση του υποκαταστάτη και ελέγχεται πιθανόν από δεσμό υδρογόνου μεταξύ της θειουρίας και της νιτρο-ομάδας της ολεφίνης, ο οποίος την προσανατολίζει από τη *si*-πλευρά της εναμίνης (Σχήμα 2.24).



Συνθήκες: καταλύτης (2.5 mol%), THF, 4-NBA (4-νιτροβενζοϊκό οξύ) (15 mol%), H₂O (2 equiv.), r.t.

Σχήμα 2.24: Παράγωγα 2-(θειο)οξοτετραϋδροπυριμιδιν-4-όνης ή θειοϋδαντοΐνης στην αντίδραση Michael μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

Η εφαρμογή ορισμένων από τους πυρρολιδινούς καταλύτες-θειουρίες που παρουσιάσθηκαν προηγουμένως^{87,88} μαζί με τα προλιναμίδια **71**⁹² και **72**⁹² που εισήχθησαν από την Tso goena στη <<δύσκολη>> προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο, αποδείχθηκε ανεπιτυχής (Σχήμα 2.25). Σημαντική βελτίωση προσφέρει το παράγωγο της 2-(θειο)οξοτετραϋδροπυριμιδιν-4-όνης **67**.⁹¹



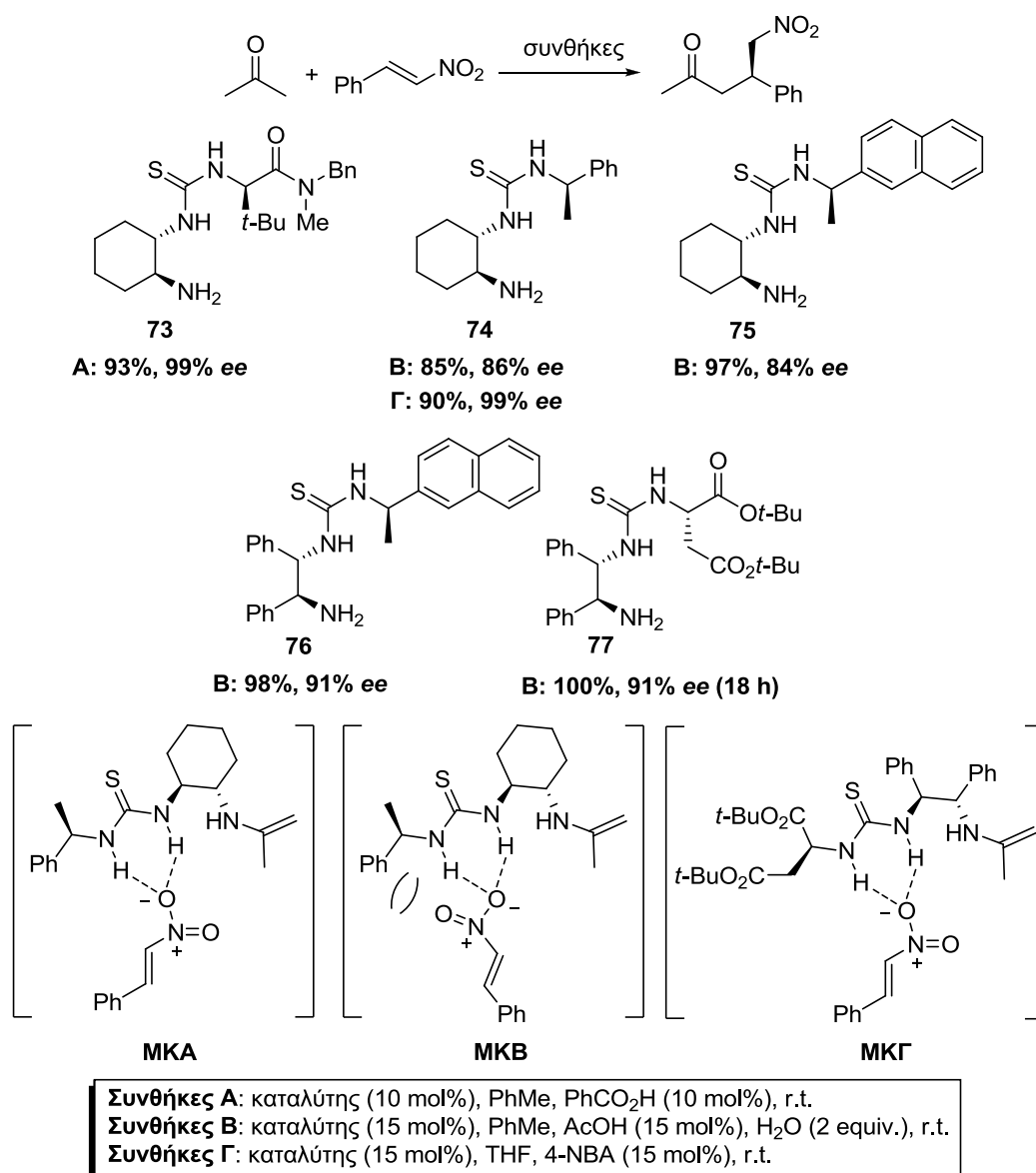
Συνθήκες A: καταλύτης (20 mol%), *n*-βουτυρικό οξύ (10 mol%), r.t.
Συνθήκες B: καταλύτης (10 mol%), H₂O, PhCO₂H (10 mol%), 35 °C
Συνθήκες Γ: καταλύτης·CF₃CO₂H (20 mol%), Et₃N (20 mol%), PrCO₂H (10 mol%), r.t.
Συνθήκες Δ: καταλύτης (15 mol%), PhMe, AcOH (15 mol%), H₂O (2 equiv.), r.t.
Συνθήκες E: καταλύτης (5 mol%), THF, 4-NBA (15 mol%), H₂O (2 equiv.), r.t.

Σχήμα 2.25: Πυρρολιδινικά παράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

2.2.3.4 Κατάλυση με διλειτουργικά παράγωγα θειουρίας που διαθέτουν ελεύθερη πρωτοταγή αμινομάδα

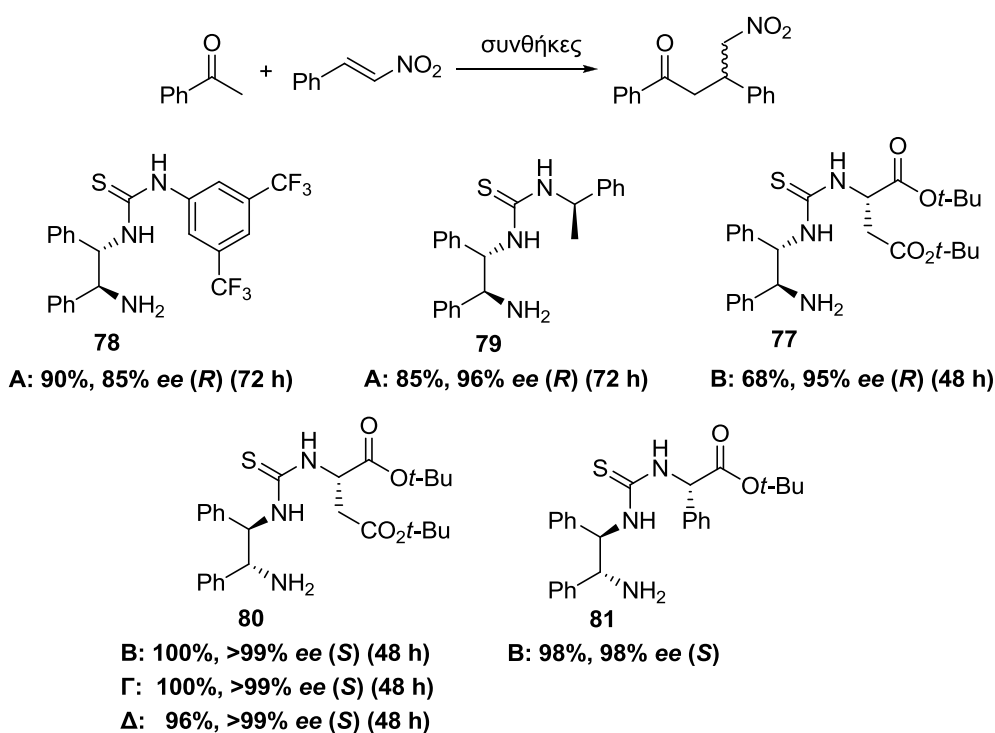
Ο Jacobsen ανέφερε τη χρήση πρωτοταγούς αμινοπαραγωγού-θειουρία που βασίζεται στην (1*S*,2*S*)-κυκλοεξανοδιαμίνη και φέρει ογκώδη ομάδα προερχόμενη από *L*-*tert*-λευκίνης (**73**) στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου, με το προϊόν να λαμβάνεται σε υψηλή απόδοση και εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα (**73**, Σχήμα 2.26).⁹³ Η

αντικατάσταση της ογκώδους ομάδας-παραγώγου της *L-tert*-λευκίνης με χειρόμορφες ομάδες βενζυλικού τύπου από την Tsogoeva (**74**, **75**),^{92,94} οδήγησε σε αισθητή μείωση της εκλεκτικότητας (**74** και **75**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.26), η οποία όμως αποκαθίσταται με τις βέλτιστες συνθήκες που πρότεινε ο Χυ (**74**, Συνθήκες **Γ**, Σχήμα 2.26).⁹⁵ Η αντικατάσταση της (1*S*,2*S*)-κυκλοεξανοδιαμίνης από (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη οδηγεί σε ποσοτικό σχηματισμό του προϊόντος και με υψηλή εκλεκτικότητα (**76**, Σχήμα 2.26),⁹² ενώ ανάλογα αποτελέσματα παρέχει το παράγωγο του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα **77** που εισήχθη από την ερευνητική μας ομάδα στις ίδιες συνθήκες (**77**, Σχήμα 2.26).⁹⁶



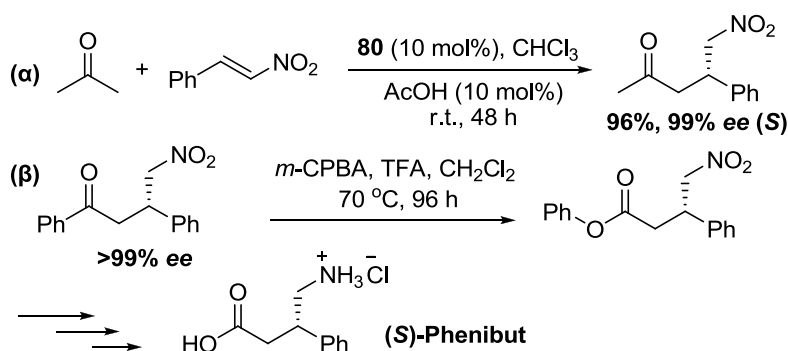
Σχήμα 2.26: Πρωτοταγή αμινοπαραγώγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

Η Tsooarena μελετώντας με θεωρητικούς υπολογισμούς τη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης που καταλύεται από το παράγωγο **74**, πρότεινε ότι για το σχηματισμό του κύριου εναντιομερούς του προϊόντος, το εναμινικό ενδιάμεσο προσβάλλει πυρηνόφιλα το *trans*-β-νιτροστυρένιο που διευθετείται με τέτοιο τρόπο ώστε η φαινυλο-ομάδα του να βρίσκεται πλησιέστερα προς τη βενζυλικού τύπου ομάδα του καταλύτη, ενώ στην αλληλεπίδραση της ομάδας της θειουρίας με το αλκένιο εμπλέκεται μόνο το ένα από τα δύο άτομα οξυγόνου της νιτρο-ομάδας (**ΜΚΑ**, Σχήμα 2.26).^{92,94} Η μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο έλασσον εναντιομερές είναι λιγότερο προτιμητέα εξαιτίας απωστικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του δεύτερου ατόμου οξυγόνου του αλκενίου και του αρωματικού δακτυλίου του καταλύτη (**ΜΚΒ**, Σχήμα 2.26). Ανάλογο μοντέλο μεταβατικής κατάστασης προτάθηκε για την αντίδραση που καταλύεται από το παράγωγο του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα **77** (**ΜΚΓ**, Σχήμα 2.26).⁹⁶



Σχήμα 2.27: Πρωτοταγή αμινοπαράγωγα-θειουρίες στην αντίδραση Michael μεταξύ της ακετοφαινόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

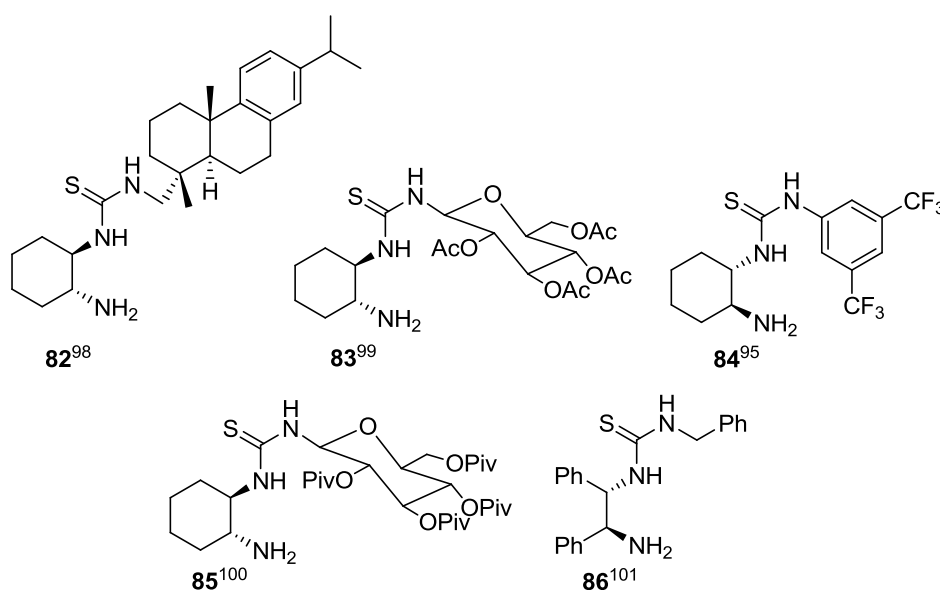
Ο Χυ ανέφερε τη χρήση των προερχόμενων από (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη αμινοπαραγώγων-θειουρίες **78** και **79** στην επίσης <<δύσκολη>> προσθήκη της ακετοφαινόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο, με υψηλές αποδόσεις προϊόντος και εκλεκτικότητα που στην περίπτωση του βενζυλικού παραγώγου **79** καθίσταται εξαιρετική (**78** και **79**, Σχήμα 2.27).⁹⁵ Η ανακοινωθείσα το 2009 χρήση του παραγώγου που βασίζεται στον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα **77** στην ίδια αντίδραση και μάλιστα απουσία πρόσθετων οδήγησε στα βέλτιστα για εκείνη τη χρονιά αποτελέσματα (**77**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.27).⁹⁶ Η χρήση του διαστερομερούς παραγώγου **80** που βασίζεται στη (1*R*,2*R*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη παρέχει το προϊόν ποσοτικά, ενώ αντιστρέφει την εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης προκαλώντας μάλιστα σχεδόν τον αποκλειστικό σχηματισμό του (S)-εναντιομερούς (**80**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 2.27).⁹⁷ Η στερεοχημεία της διαμίνης καθορίζει προφανώς την απεικόνιση του προτιμητέου εναντιομερούς του προϊόντος της αντίδρασης, ενώ ο <<ταιριαστός συνδυασμός>> μεταξύ των δύο (*R*)-στερεογονικών κέντρων της διαμίνης και του (S)-στερεογονικού κέντρου του αμινοξέος επιτρέπει στο μόριο να υιοθετήσει τη διαμόρφωση που εξασφαλίζει άμεση και ολοκληρωτική μετατροπή των πρώτων υλών, με σχεδόν πλήρη έλεγχο στη στερεοχημεία του προϊόντος. Τα εξαιρετικά αποτελέσματα διατηρούνται και σε CHCl₃ (**80**, Συνθήκες **Γ**, Σχήμα 2.27), ενώ η αποτελεσματικότητα του παραγώγου παραμένει αμείωτη ακόμη και σε αναλογία 5 mol% (**80**, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 2.27). Το αμινοπαραγώγο-θειουρία που βασίζεται στον *tert*-βουτυλεστέρα της (S)-φαινυλογλυκίνης **81** παρέχει ελαφρά μειωμένα αποτελέσματα σε σχέση με τον καταλύτη **80** (**81** συγκριτικά με το **80**, Σχήμα 2.27).



Σχήμα 2.28: Εφαρμογή του παραγώγου **81**: α) στην προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο και β) στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση του (S)-Phenibut.

Ο οργανοκαταλύτης **80** παρέχει εξαιρετικά αποτελέσματα και στη συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (Σχήμα 2.28 α), ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση του (S)-Phenibut, ενός GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ)-μιμητικού ψυχοτρόπου φαρμάκου (Σχήμα 2.28 β)⁹⁷, στάδιο <<κλειδί>> της οποίας είναι η εναντιοεκλεκτική προσθήκη Michael της ακετοφαινόνης στο νιτροαλκένιο (**80**, Σχήμα 2.27).

Στο σχήμα 2.29 συνοψίζονται ορισμένα επιπλέον παραδείγματα πρωτοταγών αμινοπαραγώγων-θειουρίες που προέρχονται από χειρόμορφες 1,2-διαμίνες και ογκώδεις ομάδες.

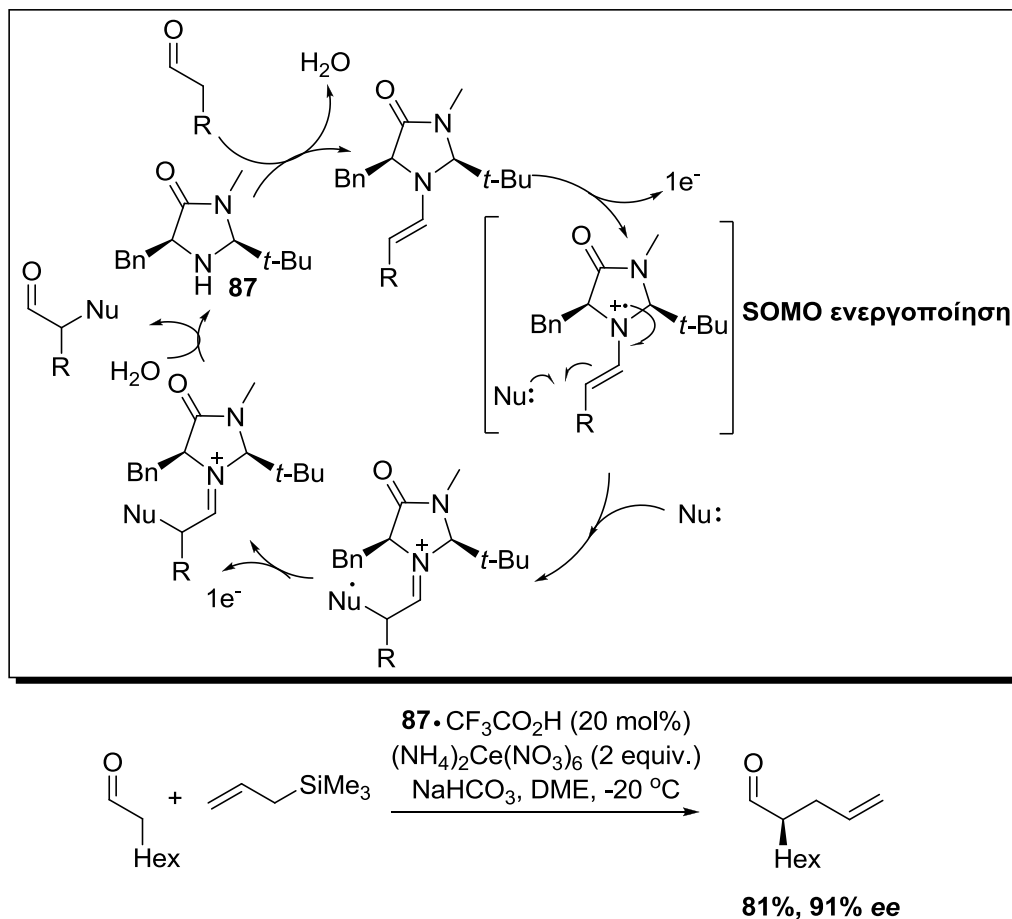


Σχήμα 2.29: Άλλα παραδείγματα πρωτοταγών αμινοπαραγώγων-θειουριών που βασίζονται σε χειρόμορφες 1,2-διαμίνες και ογκώδεις ομάδες.

2.2.4 Κατάλυση SOMO (SOMO catalysis)

Οι ερευνητικές ομάδες των MacMillan και Sibi εισήγαγαν σχεδόν συγχρόνως το 2007 μία πρωτότυπη μέθοδο ενεργοποίησης με τον όρο <<κατάλυση μερικώς κατειλημμένου μοριακού τροχιακού>> (Singly Occupied Molecular Orbital catalysis, SOMO catalysis),^{11γ,δ,ε,ζ,ι,κ} η οποία συνδυάζει την οργανοκατάλυση με τη χημεία ελευθέρων ριζών.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Το ενδιάμεσο “κλειδί” της μεθόδου προκύπτει από την επιδεκτικότητα των εναμινικών ενδιάμεσων να υφίστανται εύκολα επιλεκτική οξειδωση παράγοντας κατιοντικές ρίζες με 3π-ηλεκτρόνια και ένα μερικώς κατειλημμένο μοριακό τροχιακό (Σχήμα 2.30).

Ο ηλεκτρονιόφιλος χαρακτήρας του SOMO τροχιακού επιτρέπει στην ενδιάμεση κατιοντική ρίζα να αντιδρά άμεσα στην α -θέση με μία πληθώρα π-πυρηνόφιλων- \llcorner SOMOφιλων (SOMOrhiles) \gg βασισμένων κυρίως σε άτομο άνθρακα, οδηγώντας στο σχηματισμό αλκυλιωμένων προϊόντων.¹⁰⁵

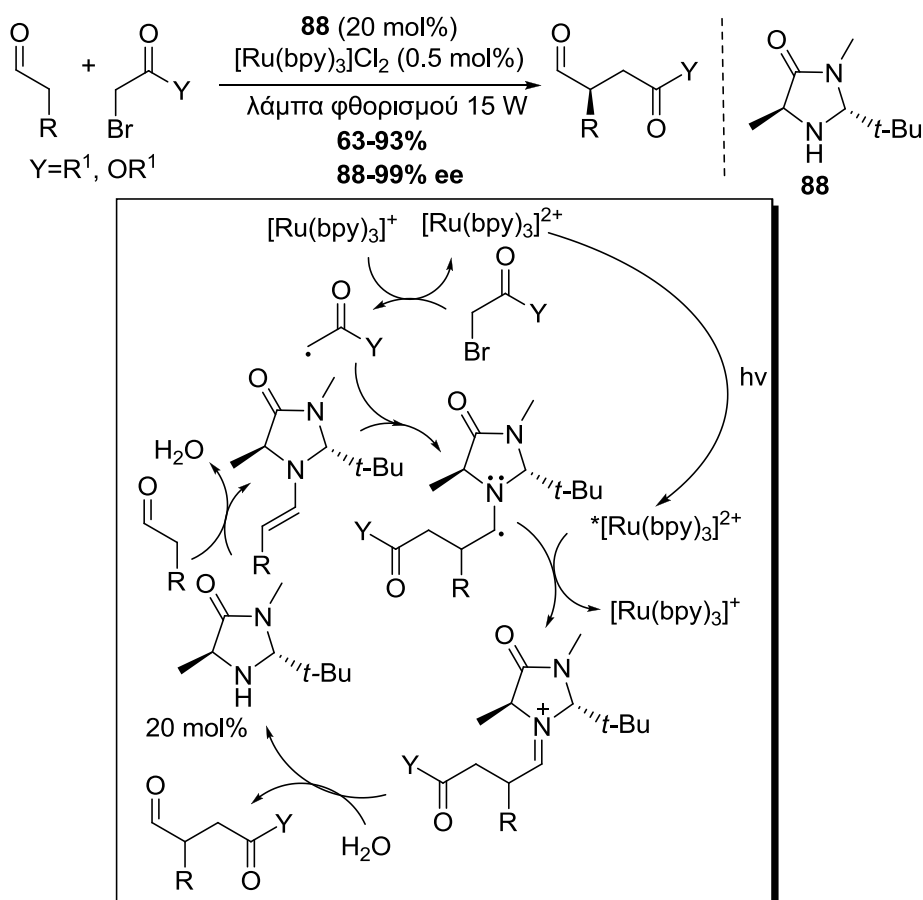


Σχήμα 2.30: Η αρχή της SOMO κατάλυσης και η εφαρμογή της σε αντίδραση α -αλλυλίωσης αλδεΐδης.

Η αρχή αυτή έχει εφαρμοστεί με ιδιαίτερη επιτυχία σε καταλυτικά συστήματα που χρησιμοποιούν χειρόμορφες δευτεροταγείς αμίνες και κατάλληλα οξειδωτικά, ανοίγοντας νέους δρόμους στο πεδίο στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων α -υποκατάστασης καρβονυλικών ενώσεων. Η κατάλυση SOMO έχει χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις α -αλλυλίωσης,¹⁰² α -αρυλίωσης,¹⁰² εισαγωγής ενολικής ομάδας στην α -θέση αλδεϋδών,¹⁰³ α -βινυλίωσης,¹⁰⁶ α -οξυγόνωσης,¹⁰⁴ διευρύνοντας και συμπληρώνοντας έτσι το πεδίο εφαρμογής της κατάλυσης μέσω εναμίνης. Στο παράδειγμα του σχήματος 2.30 παρουσιάζεται μία από τις πρώτες εφαρμογές της μεθόδου σε εναντιοεκλεκτική α -αλλυλίωση αλδεϋδών με σημαντικά αποτελέσματα.¹⁰²

2.2.5 Φωτοοξειδοαναγωγική οργανοκατάλυση (Photoredox organocatalysis)

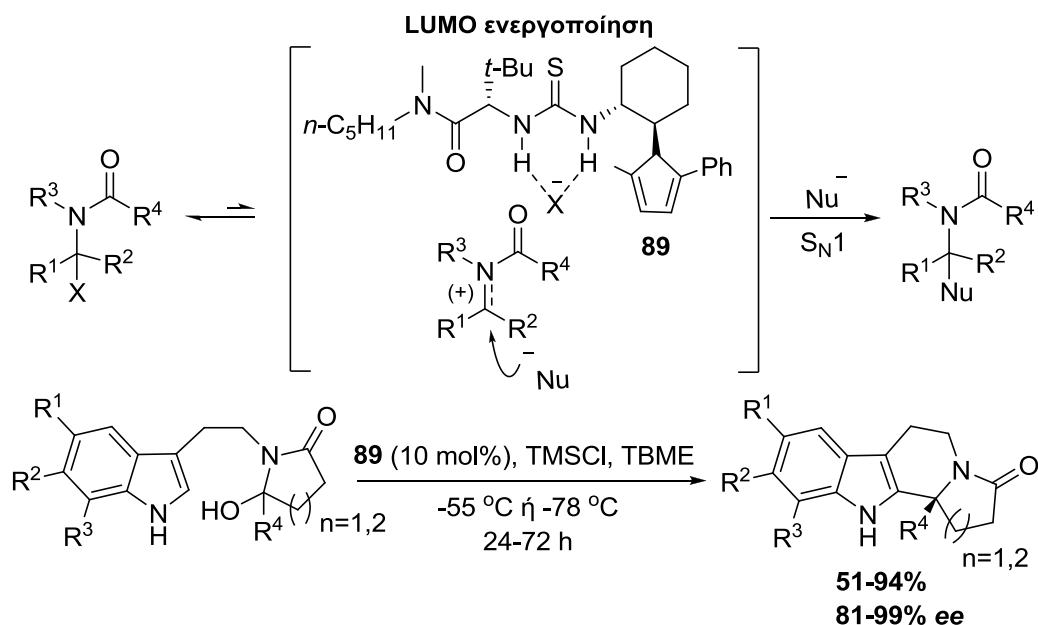
Η μέθοδος είναι παρεμφερής με τη SOMO κατάλυση και η εισαγωγή της έγινε από τον MacMillan το 2008 σε μία προσπάθεια αντιμετώπισης προβλημάτων που παρουσίαζε η α -αλκυλίωση των αλδευδών και των κετονών.^{107,11ζ,λ} Σε αντίθεση με τη SOMO κατάλυση στην οποία παράγεται μία κατιοντική ρίζα εναμίνης, η φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση χρησιμοποιεί εκτός από τον οργανοκαταλύτη και έναν φωτοοξειδοαναγωγικό οργανομεταλλικό συν-καταλύτη, ο οποίος έχει την ικανότητα να παράγει φωτοχημικά ρίζες (Σχήμα 2.31). Οι φωτοχημικά παραγόμενες ρίζες αντιδρούν με το εναμινικό ενδιάμεσο με αποτέλεσμα το σχηματισμό μίας αμινο-ρίζας, η οποία οξειδώνεται προς ιμινικό ιόν, ενώ ο φωτοοξειδοαναγωγικός συν-καταλύτης αναγεννάται. Υδρόλυση του ιμινικού παραγώγου παρέχει το α -αλκυλιωμένο προϊόν και αναγεννά τον οργανοκαταλύτη.



Σχήμα 2.31: Η αρχή της φωτοοξειδοαναγωγικής οργανοκατάλυσης και η εφαρμογή της σε αντίδραση α -αλκυλίωσης αλδευδών.

2.2.6 Κατάλυση μέσω αντισταθμιστικού ιόντος (Counterion catalysis)

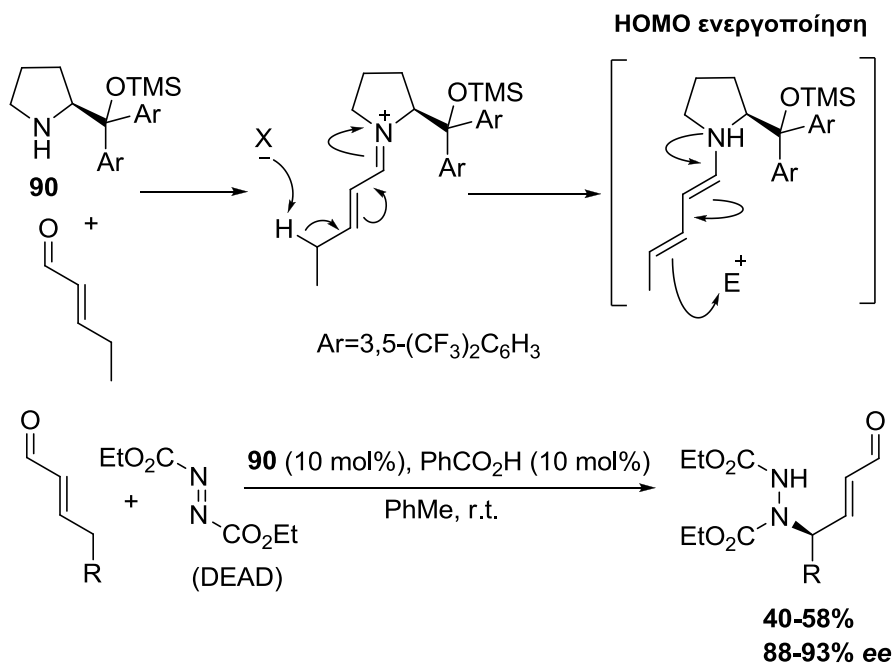
Το 2007 ο Jacobsen ανέπτυξε έναν νέο τρόπο οργανοκαταλυτικής ενεργοποίησης, ο οποίος εξασφαλίζει υψηλής εναντιοεκλεκτικότητας πυρηνόφιλες προσθήκες σε *in situ* παραγόμενα *N*-ακυλο-ιμινικά ιόντα.^{108,109,12ε} Σε αυτό το σύστημα χρησιμοποιούνται χειρόμορφες θειουρίες ως καταλύτες, οι οποίοι εξαιτίας της ικανότητας τους να συμπλέκουν αποτελεσματικά ιόντα αλογόνων, προσδένονται ηλεκτροστατικά στο άτομο χλωρίου χλωροαμιδίων και χλωροακεταλών και προκαλούν τη διάσπαση του ασθενούς δεσμού C-Cl, παράγοντας έτσι ένα ενδιάμεσο ιονικό ζεύγος (Σχήμα 2.32). Το προκύπτον ανιονικό σύμπλοκο καταλύτη-ιόντος χλωρίου λειτουργεί ως χειρόμορφο αντισταθμιστικό ιόν, ευνοώντας την προσέγγιση πυρηνόφιλων στη μία μόνο πλευρά των α-ετεροάτομο-σταθεροποιημένων κατιοντικών ενδιάμεσων. Η μεταφορά της στερεοχημικής πληροφορίας από τον καταλύτη στο υπόστρωμα πραγματοποιείται με μεγάλη αξιοπιστία μέσω του χώρου και όχι μέσω δεσμών και αυτό καθιστά τη μέθοδο ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα. Στο σχήμα 2.32 παρουσιάζεται μία εφαρμογή του εν λόγω τρόπου ενεργοποίησης σε εναντιοεκλεκτική αντίδραση Pictet-Spengler.¹⁰⁸



Σχήμα 2.32: Η αρχή της κατάλυσης μέσω αντισταθμιστικού ιόντος και η εφαρμογή της στον εναντιοεκλεκτικό ενδομοριακό σχηματισμό δακτυλίου σε υδροξυλακτάμες.

2.2.7 Κατάλυση μέσω διεναμίνης (Dienamine catalysis)

Η προσθήκη πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων σε α,β-ακόρεστες αλδεΐδες αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην οργανοκατάλυση και το ενδιάμεσο <<κλειδί>> είναι ένα ισχυρά ηλεκτρονιόφιλο ιμινικό ιόν. Ο Jørgensen ανέφερε ωστόσο ότι η συγκέντρωση του ιμινικού ιόντος που προκύπτει από την αντίδραση μεταξύ του καταλύτη **90** και της (*E*)-πεντ-2-ενάλης είναι εξαιρετικά χαμηλή στις συνθήκες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε αντιδράσεις 1,4-προσθήκης, ώστε το ενδιάμεσο αυτό να μην μπορεί να εντοπιστεί με φασματοσκοπία NMR.¹¹⁰ Το αρνητικά φορτισμένο αντισταθμιστικό ιόν μπορεί εύκολα να αποσπάσει το γ-υδρογόνο του ιμινικού ιόντος με αποτέλεσμα το σχηματισμό της ηλεκτρονικά πλούσιας διεναμίνης, η οποία μπορεί να αντιδράσει εύκολα με διάφορα ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια από τη γ-θέση (Σχήμα 2.33).^{11γ-ζ,ι}



Σχήμα 2.33: Η αρχή της κατάλυσης μέσω διεναμίνης και η εφαρμογή της στη γ-αμίνωση α,β-ακόρεστων αλδεϋδών.

Ο Jørgensen ανέπτυξε με βάση τον εν λόγω τρόπο ενεργοποίησης την πρώτη αντίδραση γ-αμίνωσης σε α,β-ακόρεστες αλδεΐδες.¹¹⁰ Η χειρόμορφη αμίνη καταλύει την προσθήκη διαφόρων α,β-ακόρεστων αλδεϋδών με αλειφατικούς υποκαταστάτες στον αζοδικαρβοξυλικό διαιθυλεστέρα (DEAD) και το προϊόν

λαμβάνεται σε μέτριες αποδόσεις αλλά με υψηλές εναντιοεκλεκτικότητες. Η κατάλυση μέσω διεναμίνης έχει εφαρμοστεί επιπλέον με ιδιαίτερη επιτυχία σε εναντιοεκλεκτική αντίδραση Robinson,¹¹¹ καθώς επίσης και στην προσθήκη α,β-ακόρεστων αλδεϋδών σε προστατευμένα ιμινικά παράγωγα, παρέχοντας έτσι νέες συνθετικές δυνατότητες.^{112,113}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

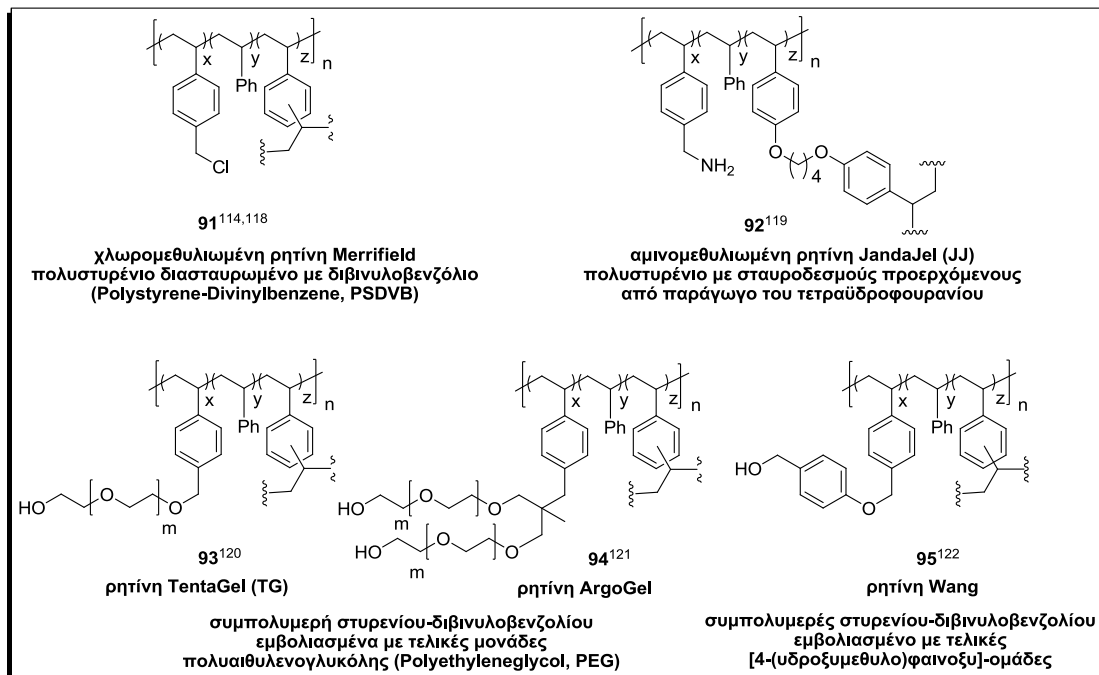
ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ ΜΕ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ

3.1 Εισαγωγή

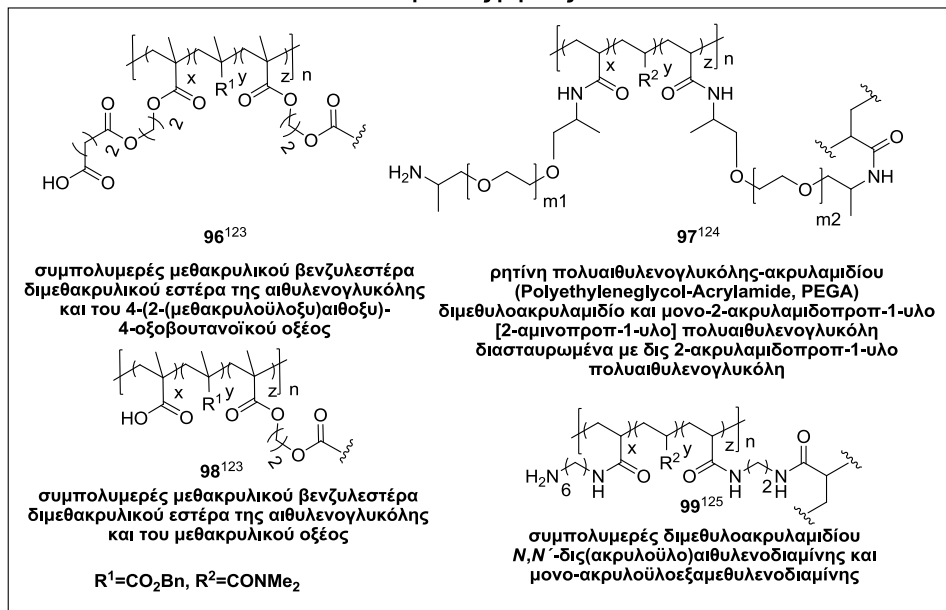
Μετά την παρέλευση περισσότερων των 40 χρόνων από τη δημιουργική εργασία του R. Bruce Merrifield πάνω στη σύνθεση σε στερεά φάση και περισσότερων των 25 χρόνων από την απονομή του βραβείου Nobel για την εν λόγω εργασία,¹¹⁴ η χρήση των πολυμερών για τη διευκόλυνση της σύνθεσης και τον καθαρισμό των προϊόντων συνεχίζει να παρουσιάζει ραγδαία εξάπλωση. Η μεθοδολογία αναπτύχθηκε αρχικά για την ακινητοποίηση πεπτιδίων και αργότερα ολιγονουκλεοτιδίων¹¹⁵ και συνδυάστηκε γρήγορα με το πεδίο των καταλυτών με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός υποπεδίου που αφορούσε την ακινητοποιημένη εκδοχή τους και για την περίπτωση της οργανοκατάλυσης, το πεδίο των ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών πάνω σε πολυμερή (polymer-supported organocatalysts).¹¹⁶

Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ανάπτυξη ενός ακινητοποιημένου οργανοκαταλύτη έπεται σχεδόν αμέσως της ανακάλυψης του ελεύθερου παραγώγου,¹¹⁷ με την ακινητοποίηση να αποσκοπεί βασικά στην απλοποίηση του σταδίου κατεργασίας της αντίδρασης, στον ευκολότερο διαχωρισμό από το προϊόν και κυρίως στη διευκόλυνση της ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης του καταλύτη. Οι χειρόμορφοι οργανοκαταλύτες θεωρούνται ως απλουστευμένες εκδοχές των ενζύμων καθώς δρούν μέσω ενζυμομιμητικών μηχανισμών και η ακινητοποίηση όπως επίσης η ανάκτηση και η επαναχρησιμοποίηση τους είναι ευκολότερη σε σχέση με τα ένζυμα. Η εντονότερη εμπλοκή του πολυμερούς στη δομή και στις ιδιότητες του ενζύμου καθώς επίσης ο περιορισμένος αριθμός των ενζυμικών μορίων που μπορούν να ακινητοποιηθούν στο υπόστρωμα, παρέχουν έμμεσα αυτά τα σπουδαία πλεονεκτήματα στους οργανοκαταλύτες έναντι των ενζύμων.

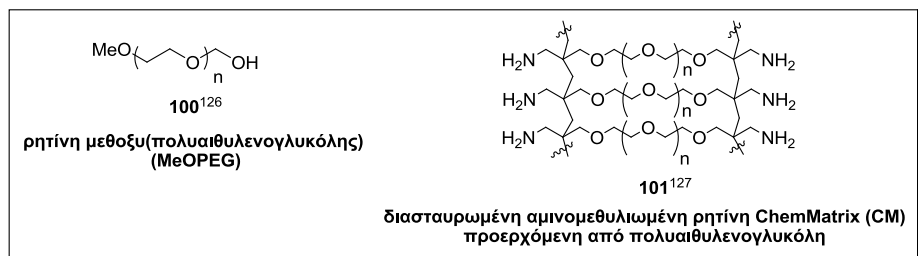
Ρητίνες που βασίζονται στο πολυστυρένιο



Ακρυλικές ρητίνες



Ρητίνες που βασίζονται στην πολυαιθυλενογλυκόλη



Σχήμα 3.1: Ορισμένες από τις ρητίνες που χρησιμοποιούνται για την ακινητοποίηση οργανοκαταλυτών.

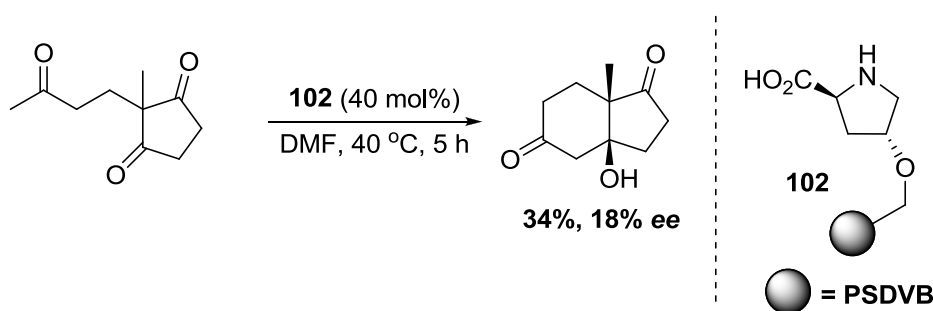
Το πρώτο πολυμερικό υπόστρωμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ελαφρώς διασταυρωμένο πολυστυρένιο με 1% διβινυλοβενζόλιο (Polystyrene-1%-Divinylbenzene, PSDVB) που διαθέτει τελικές χλωρομεθυλο-ομάδες και εισήχθη από τον Merrifield. Χρησιμοποιείται δε μέχρι σήμερα ευρύτατα για σύνθεση σε στερεά φάση πεπτιδίων αλλά και για ακινητοποίηση καταλυτών (91, Σχήμα 3.1).^{114,118} Οι ερευνητές ανακάλυψαν αργότερα πληθώρα άλλων οργανικών πολυμερικών υποστρωμάτων (ρητίνες) με διάφορες δομές, ιδιότητες και τελικές δραστικές ομάδες που προσφέρονται για τη σύνδεση με κατάλληλες δραστικές ομάδες των μορίων του διαλύματος (Σχήμα 3.1).^{116ε,119-127} Το κίνητρο για τη συνεχή αυτή ανάπτυξη και εξέταση ρητινών διατυπώνεται πολύ εύστοχα από τον πρωτοπόρο της συνδυασμικής χημείας (combinatorial chemistry) Czarnik με το σχόλιο: <<οι ρητίνες για σύνθεση σε στερεά φάση είναι σαν διαλύτες (solid-phase synthesis resins are like solvents)>>.¹²⁸ Αυτές αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό του περιβάλλοντος της αντίδρασης και επηρεάζουν ανάλογα με τις ιδιότητες και τη δομή τους με διαφορετικό τρόπο την εξέλιξη διαφόρων αντιδράσεων,¹²⁹ ούτως ώστε ένα συγκεκριμένο πολυμερές να μην μπορεί να συμπεριφέρεται τα βέλτιστα σε οποιοδήποτε μετασχηματισμό. Σε ότι αφορά το πεδίο των ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών το πολυμερές φαίνεται να αποτελεί ένα <<φυσικό τμήμα>> του καταλυτικού συστήματος, επηρεάζοντας με το εκάστοτε μικροπεριβάλλον που δημιουργεί τόσο την απόδοση όσο και την εκλεκτικότητα της αντίδρασης.

Η ευρεία χρήση της προλίνης και των παραγώγων της είχε ως φυσικό επακόλουθο την ανάπτυξη διαφόρων ακινητοποιημένων εκδοχών των εν λόγω οργανοκαταλυτών σε μία προσπάθεια να δημιουργηθούν μικροδομές-ανάλογες ενζύμων, με το αμινοξύ να παίζει το ρόλο του ενεργού κέντρου και με το πολυμερές εκείνο ενός υπεραπλουστευμένου πεπτιδικού σκελετού που δεν εμπλέκεται άμεσα στην καταλυτική δραστηριότητα.¹³⁰ Η προσάρτηση της προλίνης στο πολυμερές είναι όμως μία οικονομικά ασύμφωρη διαδικασία εξαιτίας κυρίως των ακριβών πρώτων υλών και των αρκετών σταδίων που απαιτούνται ώστε να προκύψει το ακινητοποιημένο σύστημα. Το δε κόστος αυξάνεται περαιτέρω αν σκεφθεί κανείς τη μεγάλη ποσότητα καταλύτη που απαιτείται ειδικά εάν η αντίδραση πραγματοποιείται σε κλίμακα πολλών γραμμαρίων, δεδομένου ότι η συνήθως χρησιμοποιούμενη αναλογία είναι 30

mol%.^{116β,γ} Το μειονέκτημα αυτό μπορεί να αντισταθμιστεί από τη δυνατότητα της ανάκτησης και της επαναχρησιμοποίησης του καταλύτη αρκετές φορές με διατήρηση της καταλυτικής δραστηριότητας, ενώ η ακινητοποιημένη προλίνη μπορεί επιπλέον να χρησιμοποιηθεί σε διάφορα περιβάλλοντα υγρής φάσης ξεπερνώντας έτσι τους περιορισμούς στη διαλυτότητα που παρουσιάζει η ελεύθερη μορφή του αμινοξέος. Τέλος η ακινητοποίηση της προλίνης μπορεί να προσφέρει μέσω ενός πιθανού <<ταιριαστού συνδυασμού>> πολυμερούς-καταλύτη, ενίσχυση στην απόδοση και στην εκλεκτικότητα της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης.

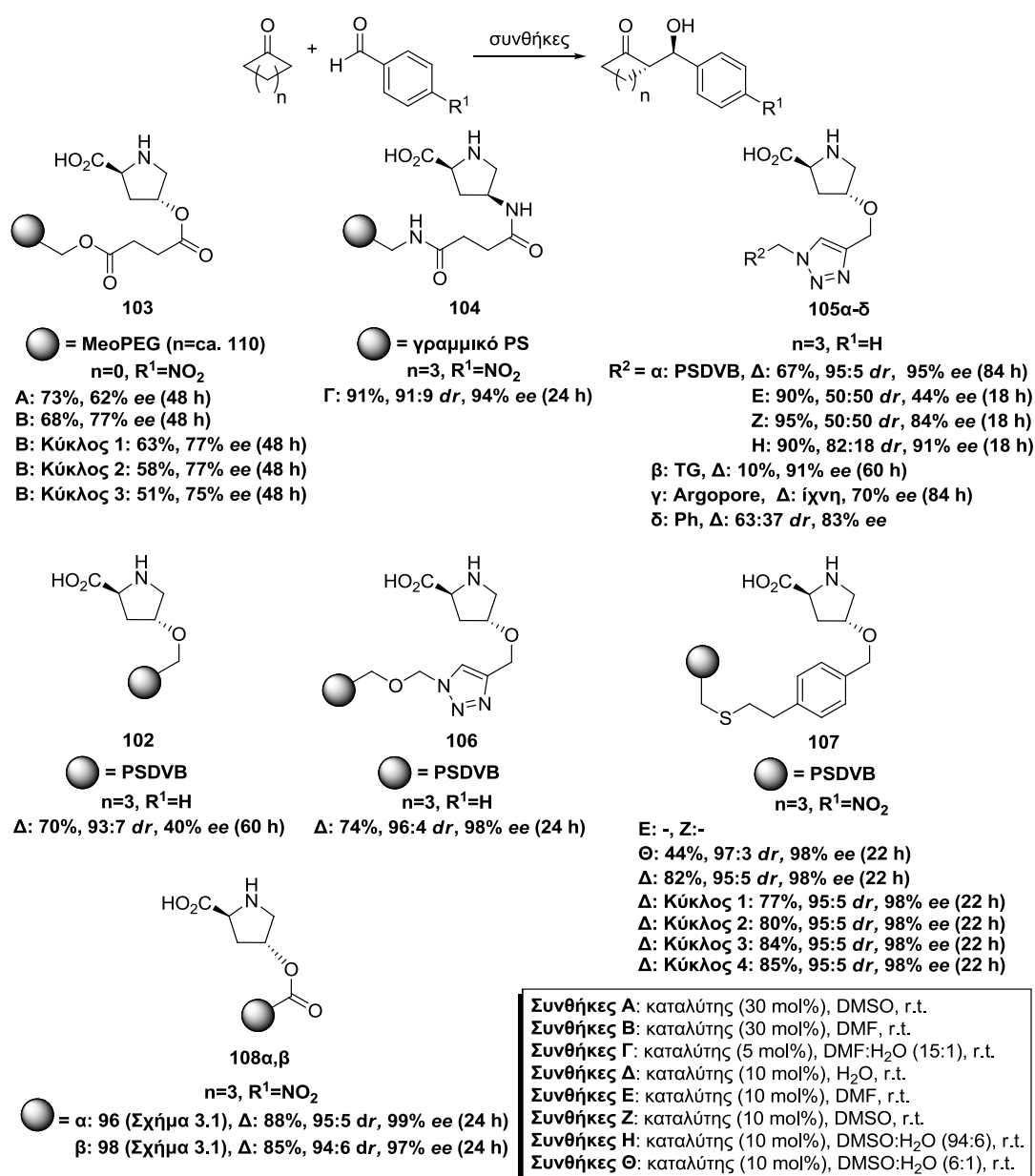
3.2 Ακινητοποιημένη προλίνη και παράγωγα αυτής ως οργανοκαταλύτες στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση

Η πρώτη αναφορά για ακινητοποίηση και χρήση της προλίνης ως οργανοκαταλύτη έγινε πολύ νωρίτερα από την αναβίωση του πεδίου της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης, καθώς το 1985 η ομάδα του Takemoto παρουσίασε την εφαρμογή σε ασύμμετρη αντίδραση Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert (Σχήμα 3.2).¹³¹ Ο καταλύτης προσαρτήθηκε απευθείας στη ρητίνη PSDVB του Merrifield (**91**, Σχήμα 3.1) μέσω της υδροξυλικής ομάδας του παραγώγου της *trans*-4-υδροξυ-L-προλίνης, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη. Η απόδοση και η εκλεκτικότητα είναι εξαιρετικά χαμηλές με βάση τα σημερινά δεδομένα. Εντούτοις η ρητίνη **102** παρουσιάζει εντυπωσιακή ομοιότητα με τους καταλύτες που 20 χρόνια αργότερα η ανακάλυψη τους θα προκαλέσει μία <<επανάσταση>> στο πεδίο της οργανοκατάλυσης με ακινητοποιημένα παράγωγα (supported organocatalysis).



Σχήμα 3.2: Η πρώτη ακινητοποίηση της προλίνης.

Σύντομα μετά την αναβίωση της οργανοκατάλυσης το 2000, η ομάδα του Cozzi ανέφερε την περίοδο 2001-2003 τη χρήση ακινητοποιημένης προλίνης σε γραμμικό και ομογενώς διαλυτό πολυμερές MeOPEG (100, Σχήμα 3.1), ως οργανοκαταλύτη σε ασύμμετρες αντιδράσεις.¹³⁰ Οι εν λόγω αναφορές σηματοδότησαν την αφετηρία της σύγχρονης εποχής για την οργανοκατάλυση με ακινητοποιημένα παράγωγα σε οργανικά υποστρώματα και αφορούσαν την πρώτη περίπτωση μη απευθείας προσάρτησης της προλίνης, όπου μεταξύ της ρητίνης και του καταλύτη γινόταν παρεμβολή συνδέσμου (spacer) γλουταρικού οξέος.



Σχήμα 3.3: Ακινητοποιημένη προλίνη στην αλδολική αντίδραση.

Το MeOPEG-παράγωγο **103** παρείχε στις κλασσικές συνθήκες της αλδολικής αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης το προϊόν σε μέτρια απόδοση και εκλεκτικότητα (**103**, Συνθήκες **A** και **B**, Σχήμα 3.3), ενώ στην περίπτωση στην οποία χρησιμοποιήθηκε DMF ως διαλύτης, ο καταλύτης ανακυκλώθηκε 3 φορές με διατήρηση των αποτελεσμάτων (**103**, Συνθήκες **B**, Κύκλος 1-3, Σχήμα 3.3).^{130α,β} Η εφαρμογή ακινητοποιημένης προλίνης σε γραμμικό πολυστυρένιο σε μόλις 5 mol% αναλογία στην αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης από τον Tao,¹³² παρήγαγε το προϊόν σε υψηλή απόδοση και εκλεκτικότητα μέσα σε μείγμα DMF:H₂O (**104**, Συνθήκες **Γ**, Σχήμα 3.3).

Μεταξύ των μακρομοριακών συστημάτων, τα πολυμερή έχουν αποκτήσει σημαντική αποδοχή ως δομικά στοιχεία για τη συναρμολόγηση ενζυμομιμητικών παραγώγων δεδομένου ότι επιτρέπουν την εισαγωγή πολλαπλών καταλυτικών κέντρων, ενώ παρέχουν τη δυνατότητα ελέγχου της υδρόφιλης/υδρόφοβης φύσης του συνολικού καταλύτη. Σε μία προσπάθεια να βελτιώσουν την αποδοτικότητα τέτοιων συστημάτων στην αλδολική αντίδραση ο Pericàs και οι συνεργάτες, εισήγαγαν ένα νέο καταλύτη ακινητοποιημένης προλίνης πάνω σε διάφορα διασταυρωμένα πολυμερή, στον οποίο μεταξύ της προλινικής ομάδας και της ρητίνης γινόταν παρεμβολή ομάδας 1,2,3-τριαζολίου (**105α-γ**, Σχήμα 3.3).¹³³

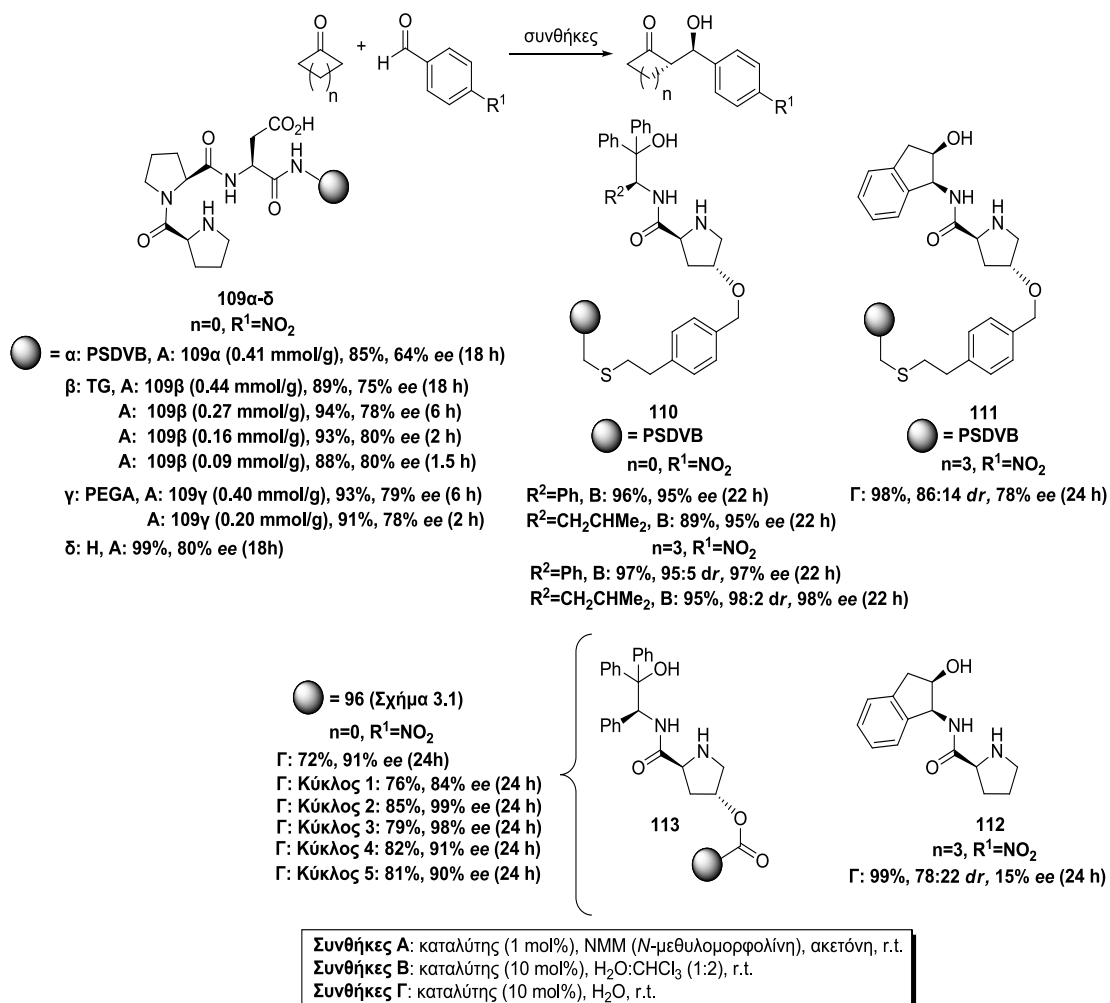
Η ακινητοποίηση σε ρητίνη PSDVB (**105α**, R²=PSDVB, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 3.3) παρέχει καλύτερα αποτελέσματα στην αλδολική προσθήκη της κυκλοεξανόνης στη βενζαλδεΐδη από το ελεύθερο παράγωγο (**105δ**, R²=Ph, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 3.3), ώστε ενδεχομένως ο πολυμερικός σκελετός να παίζει πιθανόν ένα ρόλο ανάλογο της υδρόφοβης περιοχής της αλδολάσης τύπου 1, ενισχύοντας την εκλεκτικότητα του οργανοκαταλύτη. Η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε DMF ή/και DMSO οδηγεί σε όχι σημαντικά αποτελέσματα (**105α**, R²=PSDVB, Συνθήκες **E** και **Z**, Σχήμα 3.3), τα οποία βελτιώνονται όμως σε μείγμα DMSO:H₂O=94:6 (**105α**, R²=PSDVB, Συνθήκες **H**, Σχήμα 3.3). Η σημαντικά ελαττωμένη απόδοση και εκλεκτικότητα των προϊόντων με τη χρήση των TG (Tentagel, **93**, Σχήμα 3.1)- και Argoroge-παραγώγων, αναδεικνύει τον ουσιαστικό ρόλο που κατέχει το πολυμερικό υπόστρωμα στην καταλυτική δραστηριότητα (**105β**, R²=TG και **105γ**,

$R^2=Argopore$, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 3.3). Ο απευθείας-προσαρτημένος καταλύτης **102** οδηγεί σε απώλεια της εναντιοεκλεκτικότητας συγκριτικά με το παράγωγο **105α** (**102**, Σχήμα 3.3 συγκριτικά με το **105α**, $R^2=PSDVB$, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 3.3). Αυτό οδήγησε στη θεώρηση της πιθανής εμπλοκής του 1,2,3-τριαζολικού τμήματος στην καταλυτική δραστηριότητα.

Το παράγωγο **106** παρουσίασε βέλτιστη καταλυτική δραστηριότητα (**106**, Σχήμα 3.3). Σε αντίθεση με τα παράγωγα **105** και **102**, διογκώνεται εξαιρετικά αποτελεσματικά στο H_2O παρά την υδρόφοβη φύση του πολυστυρενικού σκελετού (περιεκτικότητα σε H_2O της διογκωμένης ρητίνης >25% w/w). Θεωρητικοί υπολογισμοί έδειξαν ότι μία μικρή ποσότητα H_2O ευθύνεται για τη δημιουργία ενός δικτύου δεσμών υδρογόνου μεταξύ της καρβοξυλικής ομάδας της προλίνης και του τριαζολικού τμήματος, που πιθανόν να ευθύνεται για την ικανότητα του **106** να διογκώνεται στο H_2O . Μέσα από μία σειρά πειραμάτων φάνηκε ότι το H_2O εμπλέκεται και μηχανιστικά στην αντίδραση, καθώς αυτή προχωράει γρηγορότερα και περισσότερο στερεοεκλεκτικά όταν ο καταλύτης έχει διογκωθεί σε H_2O πριν τη μεταφορά του στο μείγμα της αντίδρασης σε οργανικό διαλύτη, απ' ότι αν δεν έχει διογκωθεί καθόλου και βρισκόταν αρχικά σε άνυδρη κατάσταση.^{133β}

Σε αντίθεση με τον Pericà, ο Gruttadauria και οι συνεργάτες ακινητοποίησαν την προλίνη σε σουλφουδρυλομεθυλιωμένη ρητίνη PSDVB μέσω παρεμβολής ενός υδρόφοβου συνδέσμου, ώστε να προκύψει τελικά το παράγωγο **107** (**107**, Σχήμα 3.3).¹³⁴ Η μη πραγματοποίηση της αντίδρασης σε πολικούς απρωτικούς διαλύτες, αποδόθηκε στην εξαιρετική διαλυτική ικανότητα του DMF και του DMSO και στη μειωμένη επιφανειακή περιοχή του πολυμερούς, ώστε τα συστατικά της αντίδρασης να <<προτιμούν>> την παραμονή τους στην υγρή φάση από το να διαχυθούν στο πολυμερές (**107**, $R^2=PSDVB$, Συνθήκες **E** και **Z**, Σχήμα 3.3). Η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε μείγμα $DMSO:H_2O=6:1$ οδηγεί σε χαμηλή απόδοση προϊόντος με εξαιρετική εκλεκτικότητα (**107**, $R^2=PSDVB$, Συνθήκες **Θ**, Σχήμα 3.3). Όταν χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνο H_2O λαμβάνεται υψηλή απόδοση και ίδια εκλεκτικότητα (**107**, $R^2=PSDVB$, Συνθήκες **Δ**, Σχήμα 3.3), η οποία διατηρείται περαιτέρω και στις 4 ανακυκλώσεις της ρητίνης (**107**, Συνθήκες **Δ**, Κύκλος 1-4, Σχήμα 3.3). Όταν το περιβάλλον είναι αμιγώς υδατικό, τα

αλδολικά συστατικά εξωθούνται στο υδρόφοβο τμήμα της ρητίνης, ώστε η αντίδραση να πραγματοποιείται τελικά σε μία <<συγκεντρωμένη>> οργανική φάση. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι τα υδρόφιλα μόρια της προλίνης εκτίθενται στη διεπιφάνεια ρητίνης/H₂O, διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό ενός υδρόφοβου πυρήνα στην εσωτερική επιφάνεια της ρητίνης, που παρέχει το κατάλληλο περιβάλλον μέσα στο οποίο προωθούνται μέσω του <<φαινομένου υδροφοβικότητας>> τα συστατικά της αντίδρασης. Το μικροπεριβάλλον αυτό παρέχει υψηλή εκλεκτικότητα στην αλδολική αντίδραση.¹³⁵



Σχήμα 3.4: Ακινητοποιημένα προλιναμίδια στην αλδολική αντίδραση.

Πρόσφατα ο Hansen και οι συνεργάτες ανέφεραν τη χρήση ακινητοποιημένης προλίνης σε ακρυλικές ρητίνες (**96** και **98**, Σχήμα 3.1), στην αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης, με το προϊόν να προκύπτει σε εξαιρετικά αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας τόσο στην περίπτωση του μέσω συνδέσμου-προσαρτημένου καταλύτη (**108α**, ρητίνη **96**,

Σχήμα 3.3) όσο και στην περίπτωση του απευθείας παραγωγού (**108β**, ρητίνη **98**, Σχήμα 3.3).^{123β}

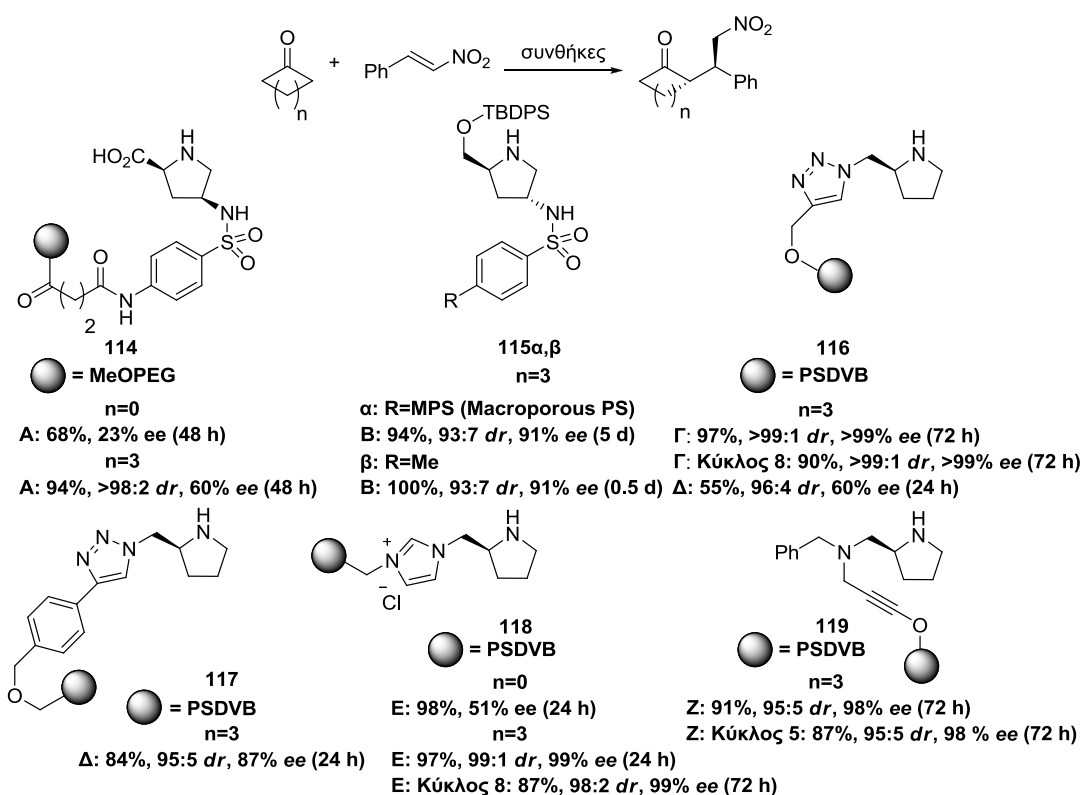
Η Wennemers ανέφερε τη χρήση του ακινητοποιημένου τριπεπτιδίου H-Pro-Pro-Asp-OH στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης (**109α-γ**, Σχήμα 3.4).^{136α} Τα παράγωγα **109α-γ** καταλύουν την αντίδραση σε μόλις 1 mol% αναλογία (Συνθήκες **A**, Σχήμα 3.4) και τα βέλτιστα αποτελέσματα λαμβάνονται με την TG-ρητίνη **109β** και την PEGA (Polyethyleneglycol-Acrylamide, Πολυαιθυλενογλυκόλη-Ακρυλαμίδιο, **97**, Σχήμα 3.1)-ρητίνη (**109γ**), τα οποία είναι ανάλογα με εκείνα που παρέχει ο μη ακινητοποιημένος καταλύτης **109δ** (Σχήμα 3.4). Μείωση στον αριθμό των πεπτιδικών κέντρων της ρητίνης οδηγεί σε αύξηση στην ταχύτητα της αντίδρασης, καθώς συμβιβάζει πιθανόν πιο αποτελεσματικά την καταλυτική δραστηριότητα με τη διάχυση των πρώτων υλών μέσα στη ρητίνη και την απομάκρυνση του προϊόντος έξω από αυτήν (**109β** και **109γ**, Σχήμα 3.4).¹³⁶ Ο καταλύτης ανακυκλώθηκε έως και 3 φορές χωρίς σημαντική μείωση στην απόδοση και εκλεκτικότητα (83-95%, 80% ee), ενώ η περαιτέρω επαναχρησιμοποίηση του οδήγησε σε πτώση της απόδοσης αφήνοντας σχεδόν αμετάβλητη την εκλεκτικότητα (10-80%, 65-76% ee).

Η ακινητοποίηση των χειρόμορφων παραγώγων της (2S)-2-αμινο-1,1,2-τριφαινυλοαιθανόλης (**110**, R²=Ph, Σχήμα 3.4) και της (2S)-2-αμινο-4-μεθυλο-1,1-διφαινυλοπενταν-1-όλης (**110**, R²=CH₂CHMe₂, Σχήμα 3.4) πάνω σε σουλφουδρυλομεθυλιωμένη ρητίνη PSDVB μέσω παρεμβολής ενός υδρόφοβου συνδέσμου από τον Gruttadauria και τους συνεργάτες, οδηγεί σε πανίσχυρους οργανοκαταλύτες που παρέχουν εξαιρετικά αποτελέσματα στην αλδολική προσθήκη της ακετόνης και της κυκλοεξανόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη, μέσα σε μείγμα H₂O:CHCl₃=1:2 (**110**, R²=Ph και R²=CH₂CHMe₂, n=0, R¹=NO₂ και n=3, R¹=NO₂, Συνθήκες **B**, Σχήμα 3.4).¹³⁷ Το παράγωγο που φέρει την προερχόμενη από L-λευκίνη ομάδα της αμινοαλκοόλης (**110**, R²=CH₂CHMe₂, Σχήμα 3.4), επαναχρησιμοποιήθηκε πάνω από 22 φορές (!) αφού προηγουμένως οι ερευνητές είχαν διαπιστώσει ότι η αναγέννηση του καταλύτη με μυρμηκικό οξύ (HCOOH) μπορούσε να αποκαταστήσει την καταλυτική δραστηριότητα όταν αυτή παρουσίαζε μείωση. Η προσάρτηση ενός προλιναμιδικού παραγωγού προερχόμενου από την 1-

αμινο-2-ινδανόλη στην ίδια ρητίνη και με τον ίδιο σύνδεσμο (**111**), παρέχει σημαντικά βελτιωμένη εκλεκτικότητα στην αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης σε σχέση με το ελεύθερο ανάλογο **112** και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα <<θετικής συμβίωσης>>-<<ταιριαστού συνδυασμού>> μεταξύ του οργανοκαταλύτη και του πολυμερικού σκελετού (**111** συγκριτικά με το **112**, Σχήμα 3.4).

Ο Hansen και οι συνεργάτες ανέφεραν τη μέσω συνδέσμου ακινητοποίηση της (2S)-2-αμινο-1,1,2-τριφαινυλοαιθανόλης στην ακρυλική ρητίνη **96** και την εφαρμογή στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης με αποτελέσματα υψηλής απόδοσης και εκλεκτικότητας (**113**, Σχήμα 3.4).^{123β} Ο καταλύτης ανακυκλώθηκε 5 φορές, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενίσχυση της εκλεκτικότητας που παρατηρήθηκε στους κύκλους 2, 3 (**113**, Κύκλος 1-5, Κύκλος 2, 3, Σχήμα 3.4).

3.3 Ακινητοποιημένη προλίνη και πυρρολιδινικά παράγωγα ως οργανοκαταλύτες στην ασύμμετρη αντίδραση Michael



Συνθήκες A/B: καταλύτης (5 mol%), CHCl₃:MeOH (1:1), r.t./καταλύτης (10 mol%), H₂O, 4-NBA (10 mol%), r.t.
Συνθήκες Γ/Δ: καταλύτης (10 mol%), TFA (2.5 mol%), 10 °C/καταλύτης (6 mol%), H₂O, TFA (2.5 mol%), r.t.
Συνθήκες E/Z: καταλύτης (10 mol%), r.t./καταλύτης (10 mol%), PhMe, r.t.

Σχήμα 3.5: Ακινητοποιημένα πυρρολιδινικά παράγωγα στην αντίδραση Michael.

Ο Zhao ανέφερε την ακινητοποίηση της προλίνης σε ρητίνη MeOPEG μέσω ενός συνδέσμου που περιλαμβάνει και σουλφοναμιδική ομάδα και τη χρησιμοποίηση του συστήματος σε στερεοεκλεκτική αντίδραση Michael (**114**, Σχήμα 3.5).¹³⁸ Το παράγωγο **114** καταλύει την προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο με χαμηλή εκλεκτικότητα (**114**, n=0, Σχήμα 3.5), η οποία βελτιώνεται στην περίπτωση της κυκλοεξανόνης (**114**, n=3, Σχήμα 3.5). Στον προσανατολισμό και στην ενεργοποίηση του νιτροαλκενίου θεωρείται πιθανή η σύγχρονη συμμετοχή τόσο του όξινου πρωτονίου της καρβοξυλικής ομάδας όσο και του σουλφοναμιδικού πρωτονίου.

Ο Peng πραγματοποίησε την προσάρτηση ενός προστατευμένου παραγώγου προλινόλης σε ρητίνη (Macroporous Polystyrene, Μακροπορώδες Πολυστυρένιο-MPS) μέσω ενός συνδέσμου που περιλαμβάνει και πάλι σουλφοναμιδική ομάδα, οπότε και προέκυψε ο οργανοκαταλύτης **115α**, ο οποίος και παρέχει το προϊόν της αντίδρασης μεταξύ της κυκλοεξανόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου σε υψηλή απόδοση και εκλεκτικότητα (**115α**, R=Me, PS, Σχήμα 3.5).¹³⁹ Τα αποτελέσματα ταυτίζονται με εκείνα που προκύπτουν με το ελεύθερο ανάλογο (**115β**, R=Me, Σχήμα 3.5). Να σημειωθεί ότι η στερεοχημεία του C-4 του πυρρολιδινικού δακτυλίου είναι αντίθετη από την στερεοχημεία της ίδιας θέσης στο παράγωγο **114**.

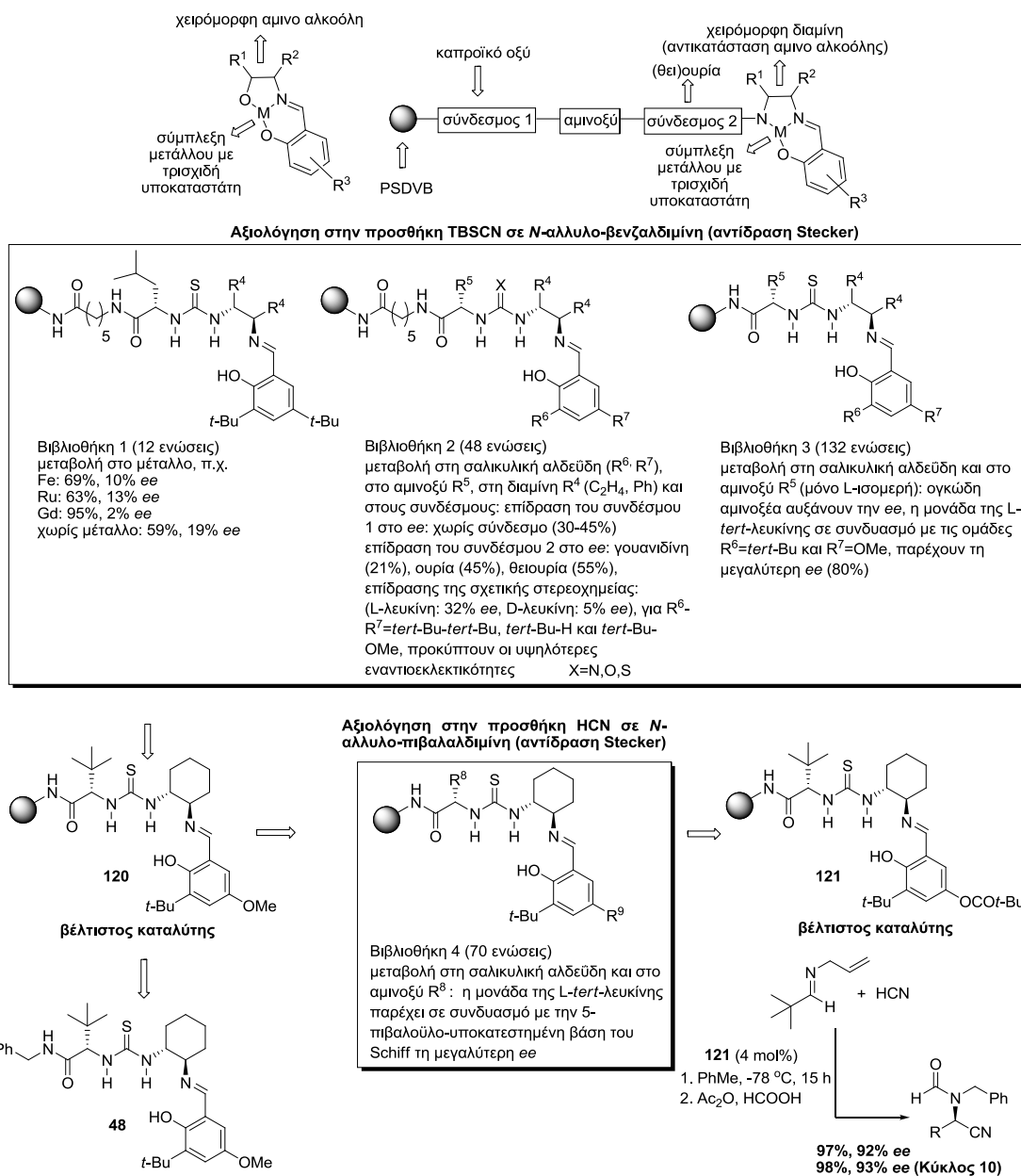
Το πυρρολιδινικό παράγωγο **116** χρησιμοποιήθηκε από το Wang στην ίδια αντίδραση και σχηματίζει εν τη απουσία οργανικού διαλύτη το προϊόν σε εξαιρετική απόδοση και εκλεκτικότητα (**116**, Συνθήκες Γ, Σχήμα 3.5), οι οποίες διατηρούνται μετά από 8 ανακυκλώσεις του καταλύτη (**116**, Συνθήκες Γ, Κύκλος 8, Σχήμα 3.5).¹⁴⁰ Ο Pericàs ανέφερε ότι όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε υδατικό μέσο παρατηρείται σημαντική πτώση τόσο στην απόδοση όσο και στην εναντιοεκλεκτικότητα του προϊόντος (**116**, Συνθήκες Δ, Σχήμα 3.5). Οι αποδόσεις βελτιώνονται με την προσθήκη μίας *p*-φαινυλενο-ομάδας μεταξύ του τριαζολικού δακτυλίου και της ρητίνης (**117**, Σχήμα 3.5).¹⁴¹ Η *p*-φαινυλενο-ομάδα αυξάνει το μέγεθος και την υδροφοβικότητα του συνδέσμου του παραγώγου **117**, ώστε η παρουσία του μικρού και υδρόφιλου τμήματος (σύστημα πυρρολιδίνης-τριαζολίου) μέσα σε μία μεγάλη υδρόφοβη περιοχή (πολυμερικός σκελετός-σύνδεσμος) φαίνεται να είναι το <<κλειδί>> για την υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα παρουσία του H₂O. Ο συνδυασμός

φαινομένων υδροφοβικότητας και υδροφιλικότητας (hydrophilic effect) πιθανόν να σταθεροποιεί τη μεταβατική κατάσταση, επιταχύνοντας συγχρόνως την αντίδραση.

Η χρήση ενός ακινητοποιημένου πυρρολιδινικού παραγώγου σε ρητίνη PSDVB που βασίζεται σε ιοντικό υγρό (ionic liquid) από το Wang (**118**, Σχήμα 3.5), προσφέρει στην περίπτωση της κυκλοεξανόνης άριστα αποτελέσματα τα οποία δε μεταβάλλονται ιδιαίτερα μετά από 8 ανακυκλώσεις (**118**, $n=3$, Κύκλος 8, Σχήμα 3.5), όχι όμως και στη <<δύσκολη>> περίπτωση της ακετόνης (**118**, $n=0$, Σχήμα 3.5).¹⁴² Το πυρρολιδινικό παράγωγο **119** με σύνδεσμο που φέρει ομάδα αλκυλίου μεταξύ του πολυμερικού σκελετού και του οργανοκαταλύτη, συμπεριφέρεται εξαιρετικά στην προσθήκη της κυκλοεξανόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (**119**, Σχήμα 3.5), ενώ ανακυκλώθηκε 5 φορές με αμετάβλητα αποτελέσματα (**119**, Κύκλος 5, Σχήμα 3.5).¹⁴³

3.4 Ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας ως οργανοκαταλύτες

Το παράγωγο **48** που εισήχθη το 1998 από τους Sigman και Jacobsen (κεφάλαιο 2, υποκεφάλαιο 2.2.3.2, Σχήμα 2.19) ήταν μεταξύ των πρώτων εναντιοεκλεκτικών οργανοκαταλυτών θειουρίας που προσδιορίστηκαν και βελτιστοποιήθηκαν μέσα από συνθετικές βιβλιοθήκες PSDVB-ακινητοποιημένων βάσεων του Schiff, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο βελτιστοποίησης ρομποτικής διαλογής υψηλής απόδοσης [High-Throughput Screening (HTS)-Optimization] στην αντίδραση Strecker μεταξύ της *N*-αλλυλο-βενζαλδιμίνης με το TBSCN (Σχήμα 3.6).^{6,144} Ο σχεδιασμός των καταλυτών προέκυψε από προηγούμενη ερευνητική προσπάθεια της ομάδας με σκοπό την ανάπτυξη τρισχιδίων υποκαταστατών που σε σύμπλεξη με μέταλλα θα έδιναν αποτελεσματικούς οργανομεταλλικούς καταλύτες, καθώς επίσης από την αναγκαιότητα χρήσης της μεθοδολογίας στερεάς φάσης και τη συστηματική μεταβολή στη βελτιστοποίηση δομής, ώστε να ληφθούν δυνητικοί καταλύτες με μεγάλη ποικιλομορφία.



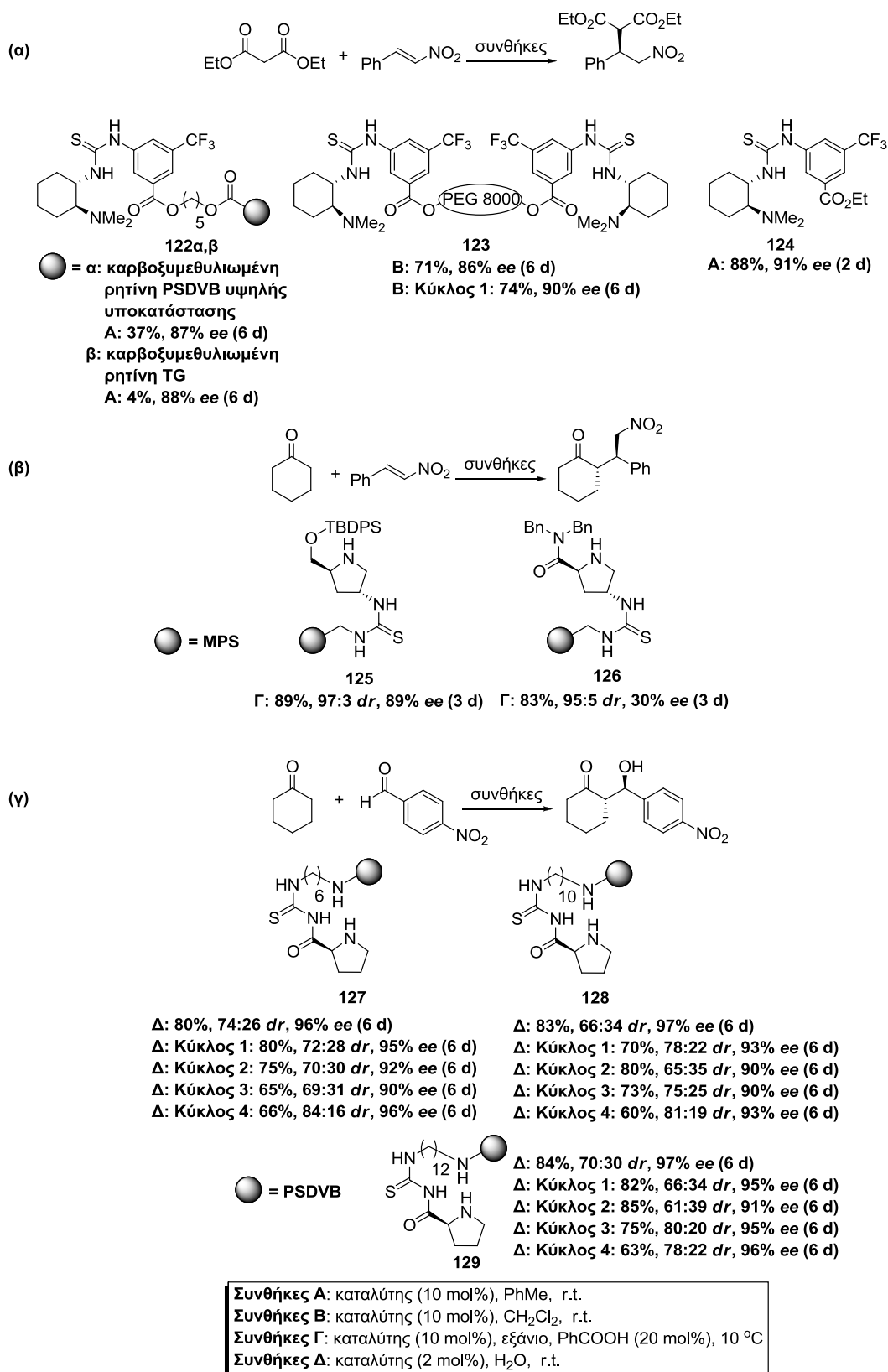
Σχήμα 3.6: Βελτιστοποίηση ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας που φέρουν βάσεις του Schiff στην αντίδραση Stecker.

Για το σκοπό αυτό τροποποιήθηκε η τυπική δομή τρισχιδών υποκαταστατών (χειρόμορφη 1,2-αμινο αλκοόλη, παράγωγο σαλικυλικής αλδεΐδης, μεταλλικό ιόν) ώστε η αμινοαλκοόλη να αντικατασταθεί από 1,2-διαμίνη [(1*R*,2*R*)-κυκλοεξανανοδιαμίνη ή (1*R*,2*R*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη], η οποία μπορούσε να προσαρτηθεί σε στερεό υπόστρωμα μέσω ενός συνδέσμου θειουρίας, ενώ μεταξύ του καπρωϊκού συνδέσμου και της θειουρίας παρεμβλήθηκε μονάδα αμινοξέος ως επιπρόσθετο χειρόμορφο στοιχείο (Σχήμα 3.6). Στη βάση της αρχικής αυτής δομής-στόχου πραγματοποιήθηκε

βελτιστοποίηση της εναντιοεκλεκτικότητας στην αντίδραση Strecker σε τρία επίπεδα, χρησιμοποιώντας τρεις βιβλιοθήκες αποτελούμενες από υποψήφιους ακινητοποιημένους καταλύτες (Σχήμα 3.6).

Η εφαρμογή της βιβλιοθήκης 1 στην αντίδραση μεταξύ της *N*-αλλυλοβενζαλδιμίνης με το TBSCN με επακόλουθη τριφθοροακετυλίωση, έδειξε ότι η απουσία του μετάλλου οδηγούσε σε μεγαλύτερη εκλεκτικότητα (19% ee) από εκείνη που προέκυπτε με τα 11 ανάλογα που περιείχαν μεταλλικό ιόν (π.χ. 13% ee με Ru, Σχήμα 3.6). Η βιβλιοθήκη 2 έδειξε ότι η μονάδα του αμινοξέος, η σχετική στερεοχημεία της διαμίνης συγκριτικά με εκείνη του αμινοξέος και το παράγωγο της σαλικυλικής αλδεΐδης, είχαν αξιοσημείωτη επίδραση στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης (Σχήμα 3.6). Το καπρωϊκό οξύ απομακρύνθηκε καθώς φάνηκε ότι εμπλέκεται σε παράπλευρες αντιδράσεις, ενώ ο σύνδεσμος 2 αποδείχθηκε καθοριστικός για την εκλεκτικότητα της αντίδρασης: τα παράγωγα θειουρίας (55% ee) παρουσίασαν σαφέστατη υπεροχή έναντι των γουανιδινικών παραγώγων (21% ee) και των παραγώγων ουρίας (45% ee). Η βιβλιοθήκη 3 η οποία συμπεριελάμβανε αποκλειστικά μη πολικά *L*-αμινοξέα και 3-*tert*-βουτυλο-υποκατεστημένα παράγωγα σαλικυλικής αλδεΐδης, αποκάλυψε την επίδραση του αμινοξέος στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης, με τα ογκωδέστερα παράγωγα θειουρίας που φέρουν *tert*-λευκίνη, κυκλοεξυλογλυκίνη και ισολευκίνη να παρέχουν τις καλύτερες τιμές ee (έως 80% ee).

Το παράγωγο **120** αποδείχθηκε το πλέον αποδοτικό από πλευράς εκλεκτικότητας (80% ee) και πάνω στη βάση αυτή συντέθηκε και το ελεύθερο ανάλογο **48**. Περαιτέρω βελτιστοποίηση του παραγώγου **120** μέσω της βιβλιοθήκης 4, η οποία συμπεριελάμβανε ακινητοποιημένα παράγωγα με διάφορες μονάδες αμινοξέος και παράγωγα της σαλικυλικής αλδεΐδης στην αντίδραση προσθήκης HCN στην *N*-αλλυλο-πιβαλαλδιμίνη, οδήγησε στο πιβαλοϋλο παράγωγο **121** (Σχήμα 3.6).^{117β} Το παράγωγο αυτό παρέχει το προϊόν της ίδιας αντίδρασης σε εξαιρετική απόδοση και υψηλή εκλεκτικότητα, οι οποίες διατηρούνται και μετά από 10 ανακυκλώσεις του καταλύτη (Σχήμα 3.6).



Σχήμα 3.7: Ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας στην αντίδραση Michael και στην αλδολική αντίδραση.

Ο Takemoto ανέφερε τη χρήση των ακινητοποιημένων διλειτουργικών παραγώγων θειουρίας **122α,β** στη συζυγιακή προσθήκη του μηλονικού διαιθυλεστέρα στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (**122α,β**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 3.7 α).¹⁴⁵ Το διαλυτό εστεροποιημένο ανάλογο **124** παρέχει το προϊόν σε υψηλή απόδοση και εκλεκτικότητα (**124**, Συνθήκες **A**, Σχήμα 3.7 α). Τα PSDVB- και TG-προσαρτημένα παράγωγα (**122α** και **122β** αντίστοιχα) αποδίδουν το προϊόν ελάχιστα, χωρίς να μεταβάλλουν ιδιαίτερα την εκλεκτικότητα. Σε αντίθεση με τους καταλύτες **122α,β**, το συνδεδεμένο σε πολυαιθυλενογλυκόλη διαλυτό παράγωγο θειουρίας **123** χρησιμοποιήθηκε σε ομογενείς συνθήκες παρέχοντας το προϊόν σε ικανοποιητική απόδοση, ανάλογη αυτής που προκύπτει με τον καταλύτη **124** (**123** συγκριτικά με το **124**, Συνθήκες **B**, Σχήμα 3.7 α). Η επαναχρησιμοποίηση του παραγώγου **123** δε μεταβάλλει ιδιαίτερα την καταλυτική δραστηριότητα (**123**, Συνθήκες **B**, Κύκλος 1, Σχήμα 3.7 α).

Το TBDPS-προστατευμένο προλινολικό παράγωγο **125** και το διβενζυλαμίδιο της προλίνης **126** με ομάδα θειουρίας ως σύνδεσμο μεταξύ του πολυμερούς και του οργανοκαταλύτη, χρησιμοποιήθηκαν από τον Peng στη συζυγιακή προσθήκη της κυκλοεξανόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (**125** και **126**, Σχήμα 3.7 β).¹³⁹ Το προϊόν λαμβάνεται και στις δύο περιπτώσεις σε υψηλές αποδόσεις και διαστερεοεκλεκτικότητες, με εναντιοεκλεκτικότητα όμως που διατηρείται μεν υψηλή στο προλινολικό παράγωγο **125** αλλά <<κατακρημνίζεται>> στην περίπτωση του προλινολικού παραγώγου **126**. Σε αντίθεση με το βενζυλαμίδιο, η ογκώδης CH₂OTBDPS-ομάδα φαίνεται να εμποδίζει αποτελεσματικά τη *re*-πλευρά της εναμίνης, ενισχύοντας έτσι την προτίμηση προσέγγισης του *trans*-β-νιτροστυρενίου από τη *si*-πλευρά λόγω πιθανού σχηματισμού διπλού δεσμού υδρογόνου με την ομάδα της θειουρίας.

Ο Cui χρησιμοποίησε προλινολικά παράγωγα-θειουρίες που είχαν προσαρτηθεί μέσω διαμινικού συνδέσμου μεταβαλλόμενου μήκους σε ρητίνη PSDVB, ως καταλύτες στην αλδολική προσθήκη της κυκλοεξανόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΰδη (**127-129**, Σχήμα 3.7 γ).¹⁴⁶ Τα παράγωγα παρέχουν υψηλές αποδόσεις, ικανοποιητικές διαστερεοεκλεκτικότητες και εξαιρετικές εναντιοεκλεκτικότητες, οι οποίες δε μεταβάλλονται ιδιαίτερα μετά από 4 επαναχρησιμοποιήσεις (**127-129**, Κύκλος 1-4, Σχήμα 3.7 γ). Η

αποτελεσματικότητα των καταλυτών αποδόθηκε στη διπλή ενεργοποίηση της αλδεΐδης από την ομάδα της θειουρίας, σε πιθανές αλληλεπιδράσεις της νιτρο-ομάδας με μόρια H_2O στη μεταβατική κατάσταση, αλλά και στην ικανότητα του πολυμερικού σκελετού να δημιουργεί ένα υδρόφοβο μικροπεριβάλλον, το οποίο φέρνει σε στενή επαφή τα υποστρώματα με τα καταλυτικά κέντρα.

3.5 Κριτήρια ακινητοποίησης οργανοκαταλυτών

3.5.1 Πότε;

- *Καταλύτες που παρουσιάζουν υψηλή καταλυτική δραστηριότητα και είναι αποτελεσματικοί σε περισσότερους από έναν τύπους αντιδράσεων ή ακόμη και σε ένα μεγάλο εύρος υποστρωμάτων για δεδομένη αντίδραση.* Οι προϋποθέσεις αυτές τίθενται εξαιτίας της μεγαλύτερης παρεμπόδισης και επομένως της μικρότερης προσβασιμότητας που παρουσιάζουν τα ακινητοποιημένα σε σχέση με τα μη ακινητοποιημένα ανάλογα. Η προσάρτηση στο πολυμερές αναμένεται να προκαλέσει μείωση στην καταλυτική δραστηριότητα και επομένως μόνο οι πολύ δραστικοί καταλύτες έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να διατηρήσουν την αποτελεσματικότητά τους. Η μειωμένη ελευθερία αλληλεπίδρασης των αντιδραστηρίων με τα καταλυτικά κέντρα περιορίζει επιπλέον την επιδεκτικότητα μετατροπής δομικά διαφορετικών υποστρωμάτων, ενώ ανεπιθύμητα στερεοχημικά φαινόμενα που εκδηλώνονται στο μικροπεριβάλλον των ακινητοποιημένων μορίων είναι πιθανό να επηρεάσουν και την εκλεκτικότητα της μετατροπής, με πιθανή επίδραση στην ικανότητα του καταλύτη να υιοθετήσει τη δραστική διαμόρφωση.
- *Καταλυτική σταθερότητα.* Η σταθερότητα του καταλύτη στις συνθήκες της αντίδρασης είναι σημαντική προϋπόθεση, καθώς μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανακύκλωση, που είναι ο κύριος σκοπός της ακινητοποίησης.

3.5.2 Γιατί;

- *Απλοποίηση στο διαχωρισμό του καταλύτη από το μείγμα της αντίδρασης.* Ακινητοποίηση σε αδιάλυτο πολυμερές (π.χ. PSDVB) καθιστά τον καταλύτη αδιάλυτο στο μείγμα της αντίδρασης, ώστε να μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα με διήθηση. Ακινητοποίηση σε διαλυτό πολυμερές (π.χ. PEG) επιτρέπει στον καταλύτη να παραμένει διαλυτός καθόλη τη διάρκεια της αντίδρασης και με το τέλος αυτής να καταστεί αδιάλυτος, μεταβάλλοντας π.χ. την πολικότητα του μέσου (Η PEG καταβυθίζεται από Et₂O).¹³⁰
- *Ευκολότερη απομόνωση των προϊόντων της αντίδρασης.*
- *Ευκολότερη ανάκτηση και ανακύκλωση του καταλύτη.* Η ακινητοποίηση προτείνεται εξαιρετικά όταν ο καταλύτης είναι ακριβός ή έχει προκύψει από πολύπλοκη συνθετική διαδικασία ή εφαρμόζεται σε σχετικά μεγάλη ποσότητα.
- *Διευκόλυνση της διαδικασίας βελτιστοποίησης του καταλύτη* (υποκεφάλαιο 3.3, Σχήμα 3.6).^{6,117β}

3.5.3 Πώς;

- *Επιλογή του κατάλληλου υποστρώματος με βάση:*
 - i) *το προφίλ διαλυτότητας του.* Οι ιδιότητες διαλυτότητας είναι οι πλέον σημαντικές για την απόφαση ανάπτυξης ενός ομογενούς ή ετερογενούς καταλυτικού συστήματος. Εξ' ορισμού, ένας ετερογενής καταλύτης αναμένεται να είναι λιγότερο δραστήσιος σε σχέση με έναν ομογενή, αλλά διάφορες περιπτώσεις στις οποίες η παρουσία του υποστρώματος ενισχύει την καταλυτική δραστηριότητα, υποδεικνύουν ότι αυτό δε συμβαίνει πάντα (**105α** συγκριτικά με το **105δ**, Σχήμα 3.3 και **111** συγκριτικά με το **112**, Σχήμα 3.4).^{133,137} Από την άλλη πλευρά, οι αδιάλυτοι καταλύτες μπορούν να ανακτηθούν και να επαναχρησιμοποιηθούν ευκολότερα από τα διαλυτά ανάλογα τους. Ένας αριθμός καταλυτών έχει ιδιότητες διαλυτότητας που μπορούν να μεταβληθούν με μεταβολή της πολικότητας του περιβάλλοντος μέσου, συνδυάζοντας έτσι τα πλεονεκτήματα της ομογενούς με την ετερογενή κατάλυση.

ii) *το κόστος του*. Φαίνεται λογικό να υπάρχει σχέση μεταξύ του κόστους του πολυμερούς και του κόστους του καταλύτη, με την έννοια ότι η ακινητοποίηση ενός φθηνού καταλύτη σε ένα πολύ ακριβό πολυμερές δεν μπορεί παρά να θεωρηθεί ως οξύμωρο! Παρόλα αυτά, εάν η ακινητοποίηση αποσκοπεί σε καταλυτική βελτιστοποίηση χρησιμοποιώντας π.χ. συνδυασμικές προσεγγίσεις, το κόστος του υποστρώματος δεν είναι και τόσο σημαντικό θέμα καθώς απαιτούνται μικρές ποσότητες αυτού. Από την άλλη πλευρά, καταλύτες που ακινητοποιούνται σε φθηνά υποστρώματα παρουσιάζουν περισσότερες πιθανότητες να εφαρμοστούν σε πρακτική κλίμακα.

iii) *την εμπορική διαθεσιμότητα του*. Είναι προφανές ότι ένας οργανικός χημικός με περιορισμένη έως και καθόλου εμπειρία στη χημεία πολυμερών, θα είναι απρόθυμος να ασχοληθεί με τη σύνθεση του υποστρώματος και οι προσπάθειες του θα αφιερωθούν στην ανακάλυψη ενός αποτελεσματικού καταλύτη με σκοπό την προσάρτηση σε ένα εμπορικά διαθέσιμο υπόστρωμα. Έτσι ο καταλύτης θα σχεδιαστεί έχοντας υπόψη ένα διαθέσιμο υπόστρωμα. Δεδομένου όμως ότι το πολυμερές έχει καθοριστική επίδραση στην καταλυτική δραστικότητα, εισάγονται τελικά κάποιοι περιορισμοί καθώς από τη μία πλευρά οι χημικοί που ασχολούνται με τη χημεία πολυμερών θα τείνουν να ακινητοποιούν μόνο γνωστούς καταλύτες σε προσεκτικά κατασκευασμένα και ενίοτε εξειδικευμένα υποστρώματα και από την άλλη οι οργανικοί χημικοί θα ακινητοποιούν νέους και ειδικούς καταλύτες σε πιθανόν ακατάλληλα υποστρώματα.

iv) *τον αριθμό των δραστικών του ομάδων*. Αυξημένος αριθμός δραστικών ομάδων επιτρέπει την εισαγωγή μεγάλου αριθμού καταλυτικών κέντρων με αποτέλεσμα την υψηλή δραστικότητα. Αυτό όμως δεν συμβαίνει πάντοτε καθώς υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες αυξημένος συνωστισμός στα καταλυτικά κέντρα οδηγεί σε απώλεια της καταλυτικής δραστικότητας (109β,γ, Σχήμα 3.4).^{136α}

v) *την πιθανή εμπλοκή του στην αντίδραση*. Ο αυξημένος όγκος του πολυμερούς επηρεάζει το περιβάλλον γύρω από τα καταλυτικά κέντρα. Πολυστυρενικές ρητίνες είναι πιθανόν να δημιουργήσουν τοπικά

περιβάλλοντα διαφορετικής πολικότητας, τα οποία μπορούν να επιταχύνουν ή να επιβραδύνουν την καταλυτική αντίδραση διευκολύνοντας ή αποτρέποντας τη διάχυση των αντιδραστηρίων στο υπόστρωμα και την αλληλεπίδραση με τον καταλύτη.

- *Επιλογή της κατάλληλης μεθοδολογίας για αύξηση της προσβασιμότητας των δραστικών κέντρων*

i) *Επιλογή της κατάλληλης θέσης στη δομή του καταλύτη για τη σύνδεση με το υπόστρωμα.* Στη βάση ότι το υπόστρωμα πρέπει να ασκεί την ελάχιστη δυνατή επίδραση στον καταλύτη, είναι προφανές ότι όσο μεγαλύτερη η απόσταση μεταξύ του καταλύτη και του υποστρώματος τόσο περισσότερο πιθανόν είναι ο ακινητοποιημένος καταλύτης να μιμηθεί το μη ακινητοποιημένο σύστημα. Δεσμοί περιορισμένης διαμορφωτικής ελευθερίας στη δομή του καταλύτη είναι προτιμητέοι για ακινητοποίηση, ώστε να αποφευχθεί αναδίπλωση των καταλυτικών κέντρων μέσα στο πολυμερές.

ii) *Παρεμβολή συνδέσμου μεταξύ του υποστρώματος και του καταλύτη.* Η μεθοδολογία εξασφαλίζει αποτελεσματικό διαχωρισμό μεταξύ του πολυμερούς και των δραστικών κέντρων, ώστε να ενισχυθεί η προσβασιμότητα τους και να λυθεί το πρόβλημα της μειωμένης δραστηριότητας.¹⁴⁷ Ο σύνδεσμος μπορεί επιπλέον να βοηθήσει στη δημιουργία ενός μικροπεριβάλλοντος γύρω από τα καταλυτικά κέντρα, περισσότερο κατάλληλου από αυτό που προσφέρει το πολυμερές. Η χρήση π.χ. ενός δωδεκυλο-συνδέσμου μεταξύ του καταλύτη και του υποστρώματος, αυξάνει την υδροφοβικότητα του καταλύτη, οδηγώντας σε αυξημένη δραστηριότητα (129, Σχήμα 3.7 γ).¹⁴⁶ Τέλος είναι προφανές ότι ο σύνδεσμος δεν πρέπει με κανένα τρόπο να εμπλέκεται στην καταλυτική αντίδραση.

iii) *Φέρνοντας τα δραστικά καταλυτικά κέντρα το δυνατόν πλησιέστερα στην επιφάνεια του πολυμερούς, χωρίς τη χρήση συνδέσμου.* Αυτό επιτυγχάνεται τροποποιώντας αρχικά τη διαδικασία της σύνθεσης του πολυμερικού σκελετού και της εισαγωγής των δραστικών ομάδων. Στην περίπτωση της ρητίνης PSDVB π.χ., η καθυστερημένη προσθήκη του 4-

χλωρομεθυλοστυρενίου στο μείγμα συμπολυμερισμού που αποτελείται από στυρένιο και διβινυλοβενζόλιο, οδήγησε σε αύξηση των επιφανειακά-εκτεθειμένων χλωρομεθυλο-ομάδων που ήταν άμεσα διαθέσιμες για την ακινητοποίηση του καταλύτη.¹⁴⁸ Σε αντίθεση με την εν λόγω χλωρομεθυλορητίνη, οι αμινομεθυλιωμένες ρητίνες PSDVB τύπου <<επιφάνεια-πυρήνας>> (core-shell) που εισήχθησαν από το Lee παρέχουν σημαντική βελτίωση καθώς διαθέτουν υψηλή επιφανειακή (shell) περιεκτικότητα σε δραστικές ομάδες, οι οποίες όμως απουσιάζουν πρακτικά από τον πυρήνα (core) του πολυμερούς.¹⁴⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Τα ένζυμα αποτελούν τη βάση πάνω στην οποία έχει αναπτυχθεί η πλειονότητα των οργανοκαταλυτών που διαθέτουν περισσότερες από μία καταλυτικές ομάδες και δρουν είτε μέσω ομοιοπολικών είτε μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων. Η προλίνη και τα παράγωγα της συνιστούν ένα καλό παράδειγμα καταλυτών, οι οποίοι φέρνουν επιτυχημένα εις πέρας μετασχηματισμούς όπως η αλδολική αντίδραση και η αντίδραση Michael μέσω <<διλειτουργικής κατάλυσης>>.

Σημαντική βελτίωση παρέχει η ανάπτυξη καταλυτών οι οποίοι συνδυάζουν είτε την προλινική δομή είτε τη δομή παραγώγου προλίνης ή κάποιου άλλου αμινοξέος, με επιπλέον ομάδες ικανές να δρουν ως δότες δεσμών υδρογόνου. Αμιδικοί καταλύτες που βασίζονται σε α-αμινοξέα [π.χ. (S)-προλίνη, (S)-βαλίνη] και σε χειρόμορφες 1,2-διαμίνες ή 1,2-αμινοαλκοόλες μεταξύ των οποίων η (1S,2S)-1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη ή η (1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-αμινοαιθανόλη, αποτελούν αντιπροσωπευτικά παραδείγματα καταλυτών οι οποίοι εκτός από το α-αμίδιο διαθέτουν επιπλέον αμινομάδα ή υδροξυλική ομάδα ως τελικές ομάδες-δότες δεσμού υδρογόνου αντίστοιχα.

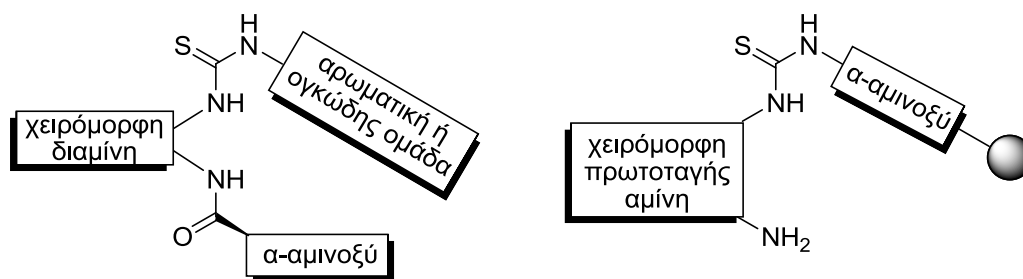
Τα παράγωγα αυτά παρέχουν τη δυνατότητα εισαγωγής χειρόμορφων υποκαταστατών μεταξύ των ομάδων-δοτών και/ή στο ακραίο ετεροάτομο, για ενίσχυση του στερεοχημικού ελέγχου των οργανοκαταλυτικών αντιδράσεων. Ο συνδυασμός επιπρόσθετων χειρόμορφων ή μη ογκώδων μονάδων μαζί με περισσότερες ομάδες-δότες δεσμού ή δεσμών υδρογόνου όπως π.χ. την ομάδα της **θειουρίας**, οδηγεί σε <<πολυλειτουργικές (multifunctional) δομές>> οι οποίες με το να μιμούνται περισσότερο μία <<μικρογραφία ενζυμικού ενεργού κέντρου>>, αναμένεται να διαθέτουν ισχυρές καταλυτικές ιδιότητες. Μία ενδεχόμενη ακινητοποίηση σε οργανικό πολυμερές (ρητίνη) θα παρέχει επιπλέον τη δυνατότητα της εύκολης ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης αυτών των πολύτιμων οργανοκαταλυτών.

Στο κεφάλαιο 2 παρουσιάσθηκαν ορισμένες από τις εξαιρετικά επιτυχημένες εφαρμογές των πρόσφατα ανακοινωμένων από την ερευνητική μας ομάδα παραγώγων θειουρίας που προέρχονται από α-αμινοξέα και χειρόμορφες διαμίνες, σε <<δύσκολες>> αντιδράσεις Michael. Η ανακύκλωση των εν λόγω οργανοκαταλυτών μέσω της ακινητοποίησης τους σε ρητίνη, αποτελεί μεγάλη πρόκληση.

Στόχοι της παρούσας διατριβής υπήρξαν:

- η σύνθεση και μελέτη της δράσης αμιδίων-θειουριών που προέρχονται από α-αμινοξέα, 1,2-διαμίνη και φέρουν ακραία ογκώδη ομάδα,
- η μελέτη της σχέσης δομής-δράσης των προαναφερθέντων παραγώγων με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστηριότητας,
- η σύνθεση και μελέτη της δράσης ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας που προέρχονται από χειρόμορφη 1,2-διαμίνη και α-αμινοξέα, πάνω σε οργανικά πολυμερικά υποστρώματα (ρητίνες),
- η μελέτη της σχέσης δομής-δράσης των ακινητοποιημένων καταλυτών με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστηριότητας.

Οι οργανοκαταλύτες που σχεδιάστηκαν, συντέθηκαν και μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή βασίζονται στους γενικούς τύπους του Σχήματος 4.1. Η δομή των παραγώγων για χρήση σε διάλυμα περιλαμβάνει ένα τμήμα α-αμινοξέος που συνδέεται με την ομάδα της θειουρίας κατόπιν παρεμβολής ενός συνδέσμου χειρόμορφης διαμίνης. Στην ακραία αμινομάδα της θειουρίας προσαρτάται ογκώδης αρωματικός ή αλειφατικός υποκαταστάτης (Σχήμα 4.1 α). Τα ακινητοποιημένα παράγωγα διαθέτουν ένα α-αμινοξύ ως σύνδεσμο μεταξύ της ρητίνης και της θειουρίας και χειρόμορφη πρωτοταγή αμίνη ως ακόμα έναν υποκαταστάτη του διπλού δότη δεσμών υδρογόνου (Σχήμα 4.1 β).



(α) Παράγωγα θειουρίας για χρήση σε διάλυμα

(β) Ακίνητοποιημένα παράγωγα θειουρίας σε ρητίνες

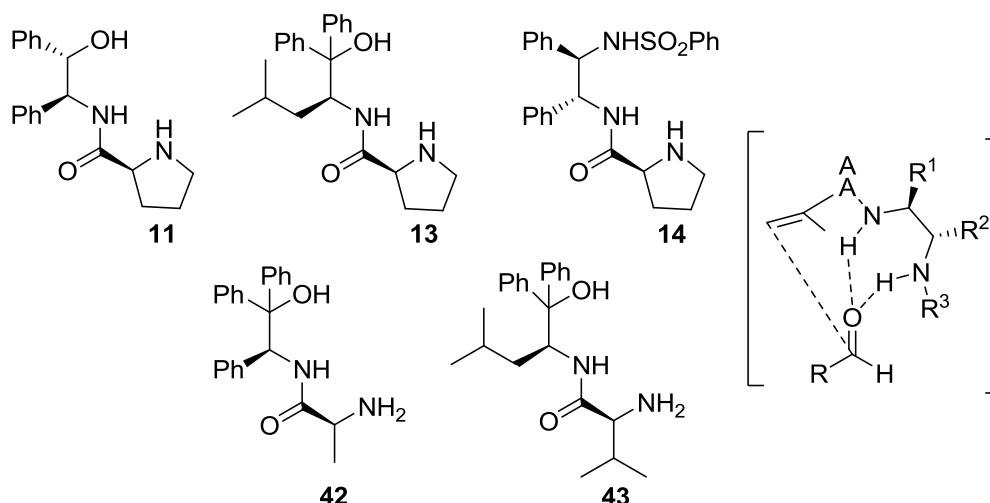
Σχήμα 4.1: Γενικοί τύποι πάνω στους οποίους βασίστηκε η σύνθεση και η μελέτη των οργανοκαταλυτών της παρούσας διατριβής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΘΕΙΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ

5.1 Σχεδιασμός αμιδίων α-αμινοξέων-θειουριών που περιέχουν χειρόμορφες *vic*-διαμίνες

Ο συνδυασμός ενός αμιδίου α-αμινοξέος (πρωτοταγούς ή δευτεροταγούς) με χειρόμορφες 1,2-διαμίνες ή 1,2-αλκοόλες οδηγεί σε ισχυρούς διλειτουργικούς οργανοκαταλύτες ικανούς να προωθούν το σχηματισμό δραστικών ενδιάμεσων εναμίνης από καρβονυλικές ενώσεις. Τα παράγωγα αυτά ενεργοποιούν και προσανατολίζουν συγχρόνως διάφορα ηλεκτρονιόφιλα υποστρώματα που μπορούν να εμπλακούν σε διπλό δεσμό υδρογόνου με την αμιδική και ανάλογα είτε με την τελική αμινομάδα ή την υδροξυλική ομάδα του καταλύτη, με αποτέλεσμα την αύξηση στην ταχύτητα της αντίδρασης και τον υψηλό στερεοχημικό έλεγχο. Στο κεφάλαιο 2 δόθηκε μεταξύ των άλλων ιδιαίτερη έμφαση στη μελέτη της συμπεριφοράς των εν λόγω παραγώγων στην αλδολική αντίδραση και στο σχήμα 5.1 παρουσιάζονται προς υπενθύμιση ορισμένα παραδείγματα.



Σχήμα 5.1: Μερικοί προλιναμιδικοί καταλύτες.

Σύμφωνα με τον προτεινόμενο καταλυτικό μηχανισμό, το αμιδικό και είτε το υδροξυλικό ή το σουλφοναμιδικό υδρογόνο συμμετέχουν σε σύγχρονο

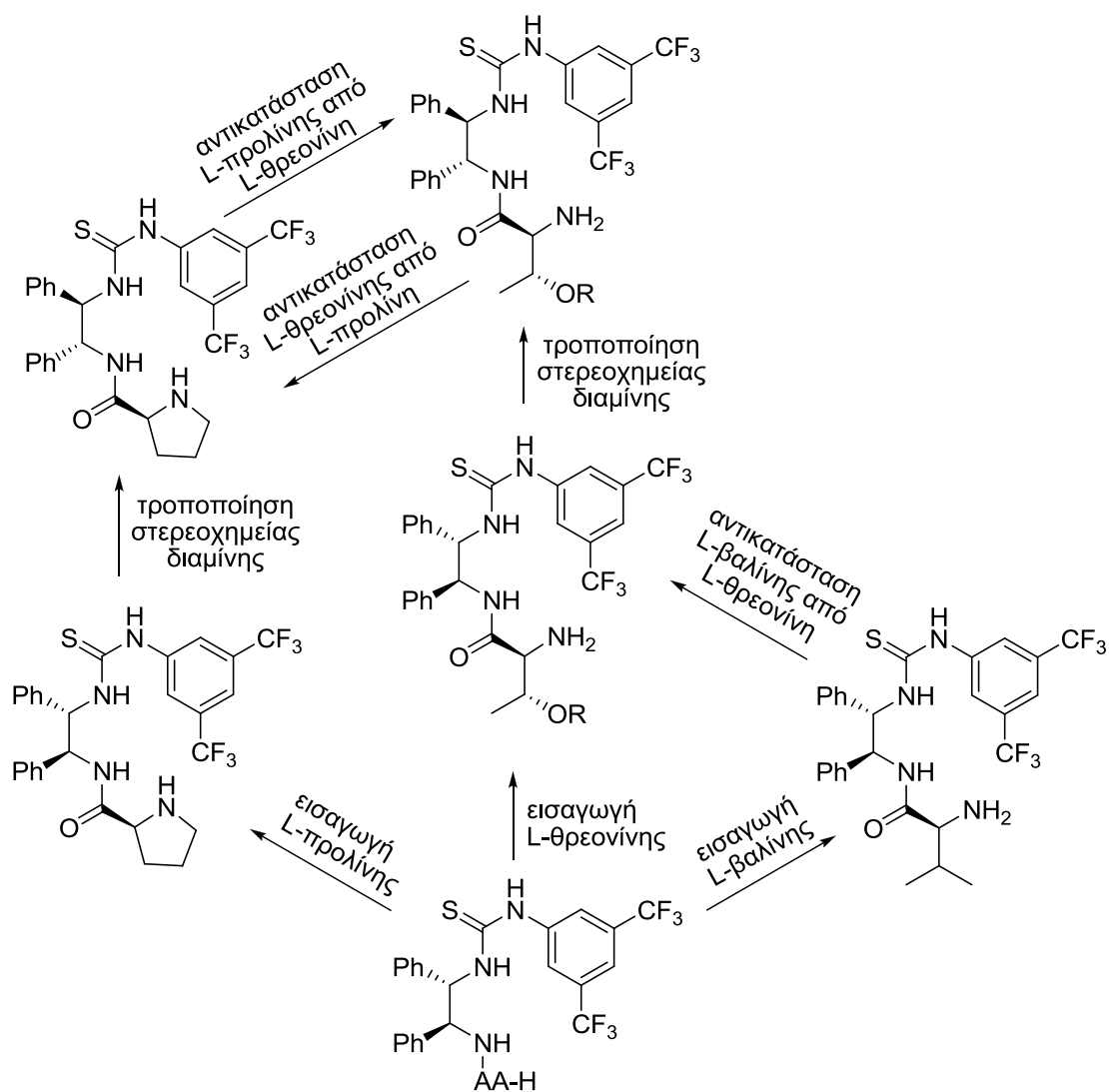
σχηματισμό δεσμών υδρογόνου με το ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα, το οποίο προσβάλλεται από το εναμινικό ενδιάμεσο στη μεταβατική κατάσταση της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης (Σχήμα 5.1). Η ιδέα μας ήταν να συνδυάσουμε είτε τη δομή του προλιναμιδίου ή τη δομή αμιδίου ενός πρωτοταγούς α-αμινοξέος, με χειρόμορφη μονάδα που να περιέχει στη θέση του ακραίου δότη δεσμού υδρογόνου την ομάδα της θειουρίας. Η προσθήκη της ομάδας της θειουρίας θα αυξήσει τον αριθμό των διαθέσιμων δοτών δεσμών υδρογόνου οι οποίοι μπορούν να προσανατολίσουν και να ενεργοποιήσουν το ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα, με πιθανή περαιτέρω ενίσχυση της καταλυτικής δραστηριότητας. Ο πυρρολιδινικός δακτύλιος ή η πρωτοταγής αμινομάδα αναμένεται να συμμετάσχουν στο σχηματισμό του ενδιάμεσου εναμίνης.

Αρχικά συντέθηκαν τα αμίδια-θειουρίες που παρουσιάζονται στο σχήμα 5.2. Οι καταλύτες προήλθαν είτε από την L-προλίνη, είτε από πρωτοταγή αμινοξέα όπως η L-βαλίνη και η L-θρεονίνη. Πιθανές διαφορές στην απόδοση προϊόντος και στην εκλεκτικότητα μεταξύ των παραγώγων αυτών, θα αποκαλύψουν τη σημασία της ελεύθερης αμινομάδας στην καταλυτική δραστηριότητα.

Μεταξύ του αμινοξέος και της θειουρίας επιλέξαμε να παρεμβάλλουμε χειρόμορφο σύνδεσμο *vic*-διαμίνης, προερχόμενο από τις εμπορικά διαθέσιμες (1*S*,2*S*)- και (1*R*,2*R*)-δифαινυλοαιθυλενοδιαμίνη (σχήμα 5.2). Ο σύνδεσμος μπορεί να διαθέσει τα δύο υδρογόνα (αμιδικό ή/και θειουρίας) για την ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου μεταξύ του καταλύτη και του ηλεκτρονιόφιλου. Οι υποκαταστάτες της διαμίνης είναι πιθανό να περιορίσουν τους βαθμούς ελευθερίας περιστροφής των δεσμών του τελικού καταλύτη, διευκολύνοντας έτσι τη σταθεροποίηση της δραστηρικής διαμόρφωσης του μορίου. Η στερεοχημική διάταξη των φαινυλίων ενδέχεται να καθορίζει την τελική διαμόρφωση του μορίου και γι'αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητο να εξετάσουμε την επίδραση της στερεοχημείας της διαμίνης σε σχέση με το στερεογονικό κέντρο του αμινοξέος.

Η ομάδα της θειουρίας συνδέεται επιπλέον απευθείας με ογκώδη 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο, ο οποίος

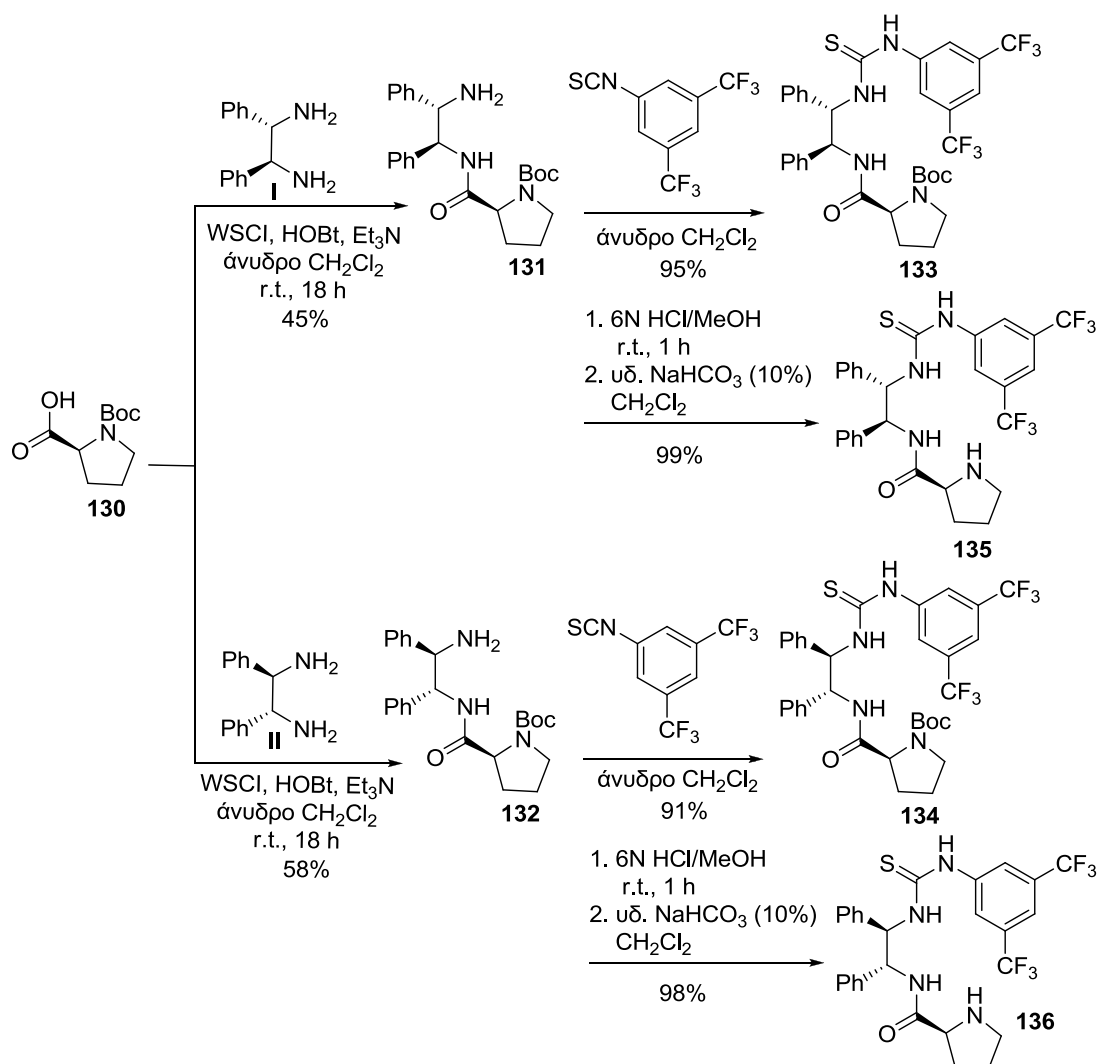
αναμένεται να διευκολύνει το σωστό προσανατολισμό του ηλεκτρονιόφιλου, ενώ συγχρόνως θα παρεμποδίσει τη μία από τις δύο πλευρές του ενδιάμεσου στη μεταβατική κατάσταση (σχήμα 5.2). Η παρουσία των ηλεκτρονιοελκτικών τριφθορομεθυλο-υποκαταστατών εξυπηρετεί επιπλέον στην περαιτέρω μείωση του pK_a του δεσμού N-H της θειουρίας, ενισχύοντας έτσι την ικανότητα του να προσφέρει δεσμό υδρογόνου.⁸³



Σχήμα 5.2: Αμίδια-θειουρίες προερχόμενα από α-αμινοξέα, χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ο μεταξύ τους συσχετισμός.

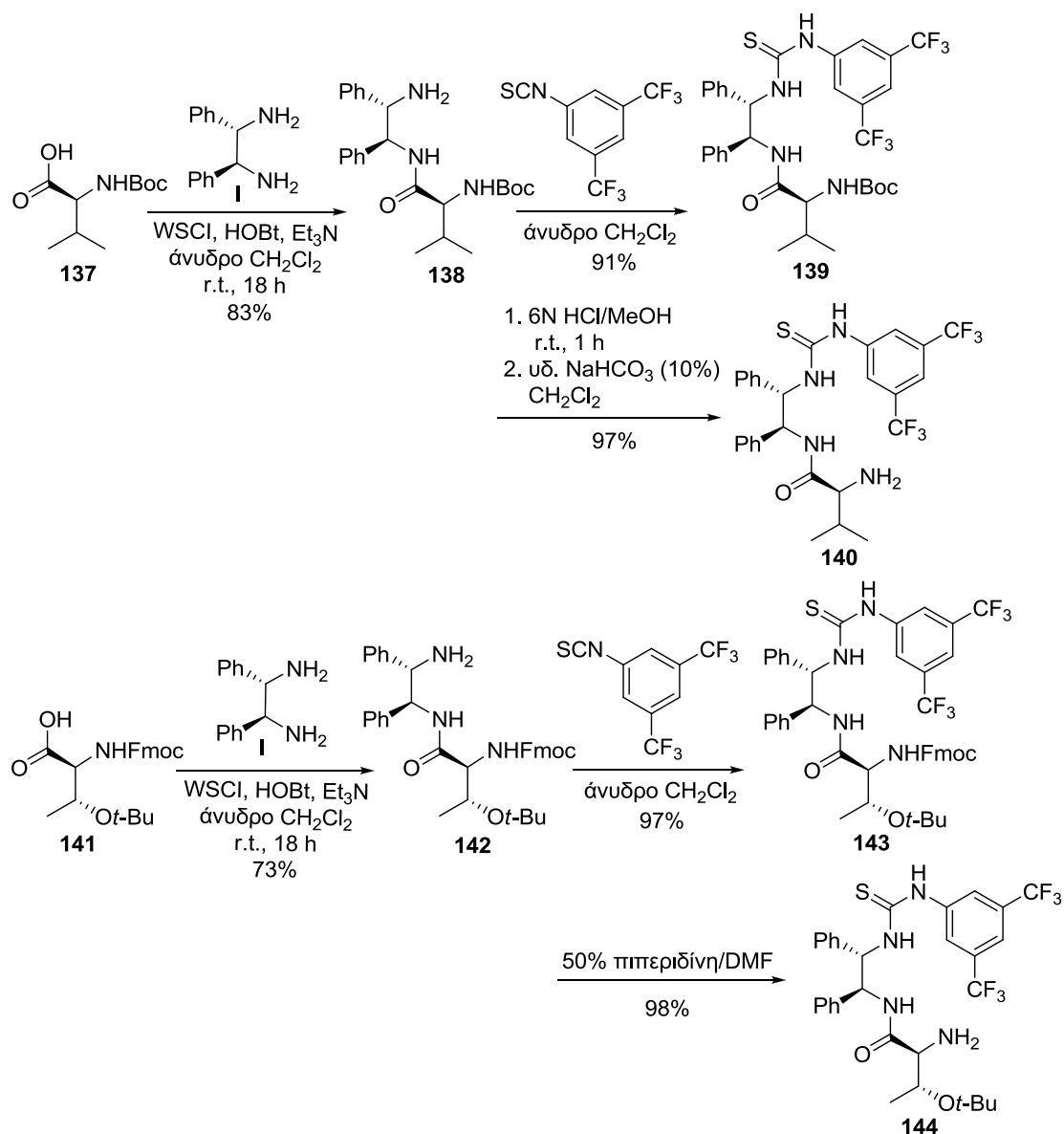
5.2. Σύνθεση αμιδίων L-αμινοξέων με χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ομάδα θειουρίας συνδεδεμένη με ογκώδη 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο¹⁵¹

Η Boc-L-Pro-OH (**130**) συζευγνύεται αρχικά με τη (1*S*,2*S*)- και (1*R*,2*R*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη χρησιμοποιώντας το 1-[3-(διμεθυλαμινο)προπυλο]-3-αιθυλοκαρβοδιιμίδιο (WSCl) ως συζευκτικό μέσο,^{152α} παρουσία 1-υδροξυβενζοτριαζολίου (HOBt) (Σχήμα 5.3).^{152β} Τα αμίδια **131** και **132** αντέδρασαν με το εμπορικά διαθέσιμο ισοθειοκυανικό παράγωγο της 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης, για να προκύψουν τα παράγωγα θειουρίας **133** και **134**. Η Boc-ομάδα απομακρύνεται με μεθανολικό HCl, οπότε λαμβάνονται τα ελεύθερα διαστερομερή προλιναμίδια **135** και **136**.¹⁵³⁻¹⁵⁶



Σχήμα 5.3: Σύνθεση των διαστερομερών προλιναμίδων-θειουριών **135** και **136**.

Ξεκινώντας στη συνέχεια από Boc-L-Val-OH (**137**) και συνεχίζοντας με τον ίδιο τρόπο όπως και με τη σύνθεση των προλιναμιδίων **135** και **136**, προκύπτει το παράγωγο **140**. Ξεκινώντας από Fmoc-L-Thr(*t*-Bu)-OH (**141**) και αφού προηγηθούν τα δύο στάδια σύζευξης, παραλαμβάνεται το Fmoc-προστατευμένο παράγωγο θειουρίας **143** (Σχήμα 5.4). Η Fmoc-ομάδα απομακρύνεται με διάλυμα 50% πιπεριδίνης σε DMF για να ληφθεί ο οργανοκαταλύτης **144**.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹



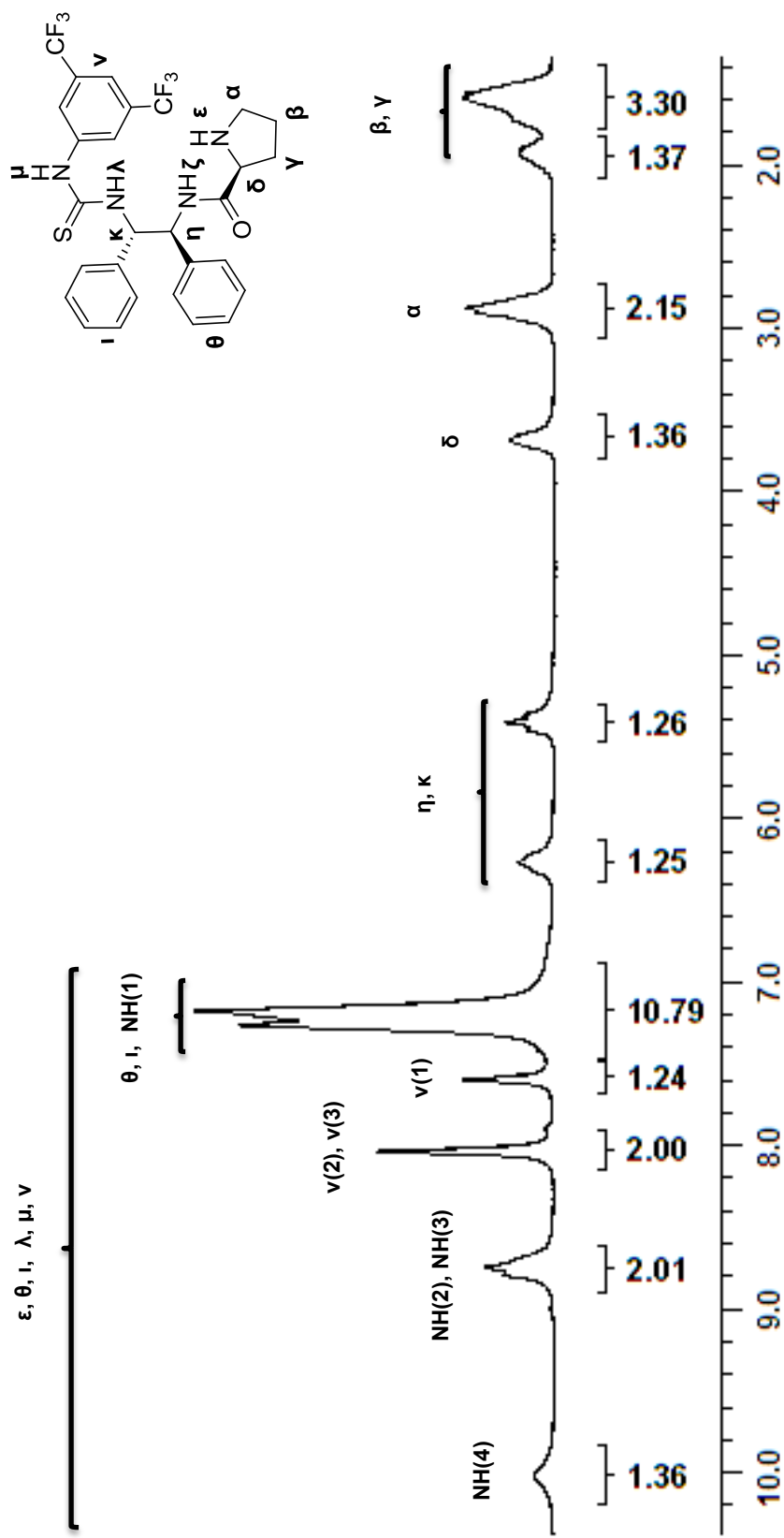
Σχήμα 5.4: Σύνθεση αμιδίων-θειουριών προερχόμενων από L-βαλίνη (**140**) και L-θρεονίνη (**144**).

Από τη μελέτη του φάσματος ¹H-NMR του προλιναμιδίου **135** (Σχήμα 5.5) παρατηρούμε αρχικά στην περιοχή 1.45-2.05 ppm την πολλαπλή

απορρόφηση των μεθυλενικών πρωτονίων β και γ του πυρρολιδινικού δακτυλίου, ακολουθούμενη από την κορυφή των δευτεροταγών πρωτονίων που βρίσκονται πλησιέστερα στο ετεροάτομο του δακτυλίου (α , NCH_2) μεταξύ 2.61-2.98 ppm. Αφού προηγηθεί η απορρόφηση των τριών NCH -πρωτονίων του καταλύτη (δ , η , κ) στην περιοχή 3.58-6.37 ppm, εμφανίζεται πολλαπλή κορυφή που αντιστοιχεί στα αρωματικά υδρογόνα των δακτυλίων της διαμίνης (ι , θ), καθώς και στο ένα από τα τέσσερα NH -πρωτόνια του μορίου στα 7.01-7.35 ppm. Οι δύο απλές απορροφήσεις στα 7.60 και 8.04 ppm αντιστοιχούν στα τρία αρωματικά πρωτόνια του 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου (ν). Τα υπόλοιπα τρία NH -υδρογόνα του καταλύτη συντονίζονται στην περιοχή μεταξύ 8.81-10.08 ppm.

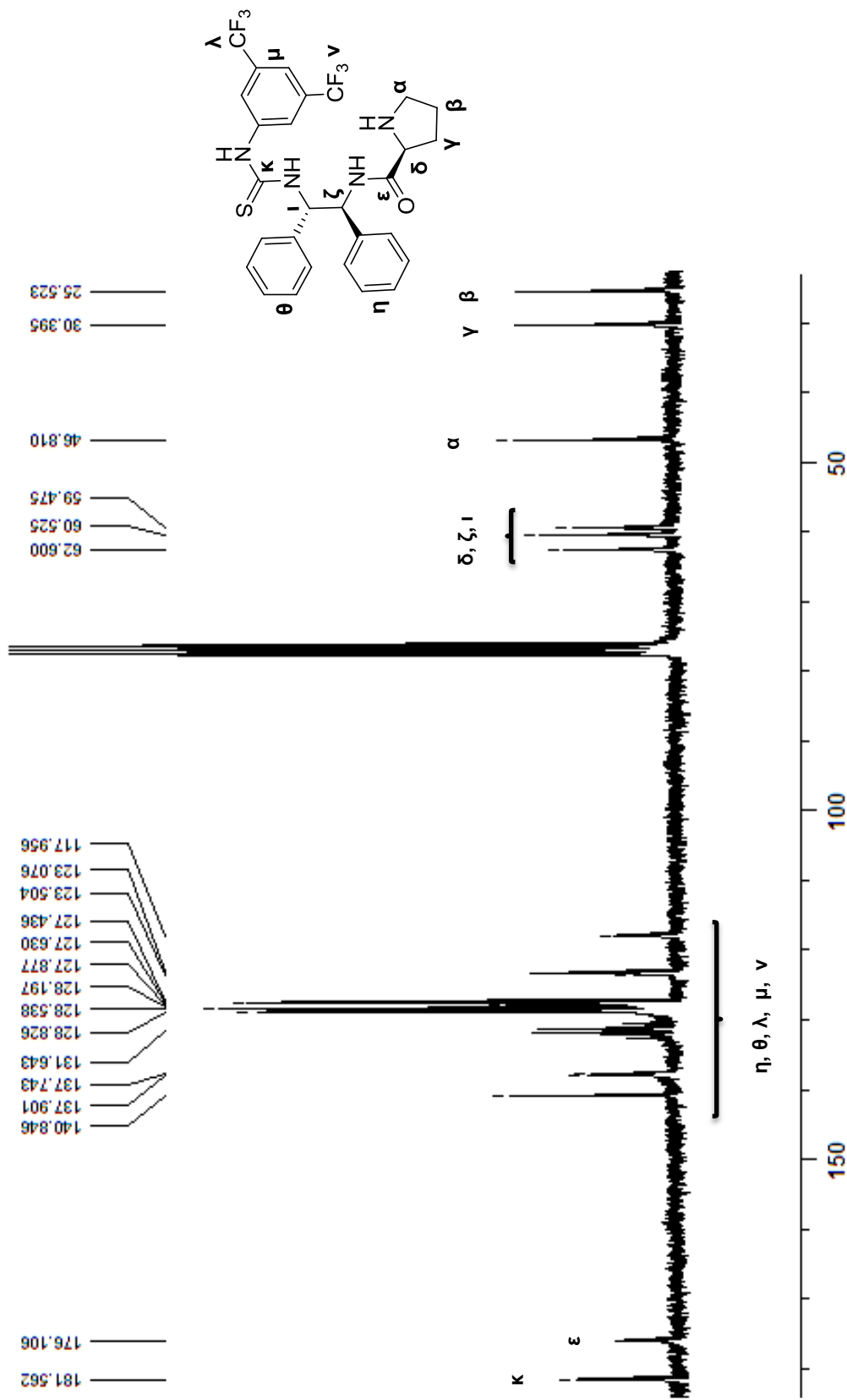
Στο φάσμα ^{13}C -NMR του σχήματος 5.6 εμφανίζεται αρχικά ο δευτεροταγής άνθρακας β στα 25.5 ppm, ενώ ακολουθεί η απορρόφηση του πυρήνα γ ο οποίος συντονίζεται στα 30.4 ppm. Αφού προηγηθεί η απορρόφηση του μεθυλενικού άνθρακα α (NCH_2 , 46.8 ppm), εμφανίζονται οι κορυφές των τριών NCH -ανθράκων (δ , ζ , ι) στην περιοχή μεταξύ 59.5-62.6 ppm. Οι αρωματικοί πυρήνες (η , θ , μ) μαζί με τα ανθρακοάτομα των δύο τριφθορομεθυλο-ομάδων (λ , ν) συντονίζονται στην περιοχή 118.0-140.9 ppm. Τέλος εμφανίζεται η απορρόφηση του αμιδικού άνθρακα (ϵ) στα 176.1 ppm, ακολουθούμενη από την κορυφή του άνθρακα της θειουρίας (κ) στα 181.6 ppm.

Από τη μελέτη του φάσματος ^1H -NMR του προλιναμιδίου **140** (Σχήμα 5.7) παρατηρούμε αρχικά μεταξύ 0.82-0.95 ppm την πολλαπλή απορρόφηση των έξι πρωτονίων των δύο μεθυλομάδων (α , γ). Τα υδρογόνα της ελεύθερης αμινομάδας (ϵ) μαζί με το CH -πρωτόνιο της πλευρικής αλυσίδας του βαλινικού τμήματος (β), συντονίζονται μεταξύ 1.98-2.28 ppm. Αφού προηγηθεί η απορρόφηση του υδρογόνου του στερεογονικού κέντρου του αμινοξικού τμήματος (δ) στην περιοχή 3.22-3.37 ppm, ακολουθούν οι κορυφές των δύο NCH -πρωτονίων της διαμίνης (θ , κ) μεταξύ 5.54-6.42 ppm. Τα αρωματικά υδρογόνα (η , ι) των δακτυλίων της διαμίνης παρέχουν πολλαπλή κορυφή στα 7.08-7.34 ppm, ενώ οι απλές απορροφήσεις στα 7.61 και 7.99 ppm αντιστοιχούν στα ν -πρωτόνια του δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου.

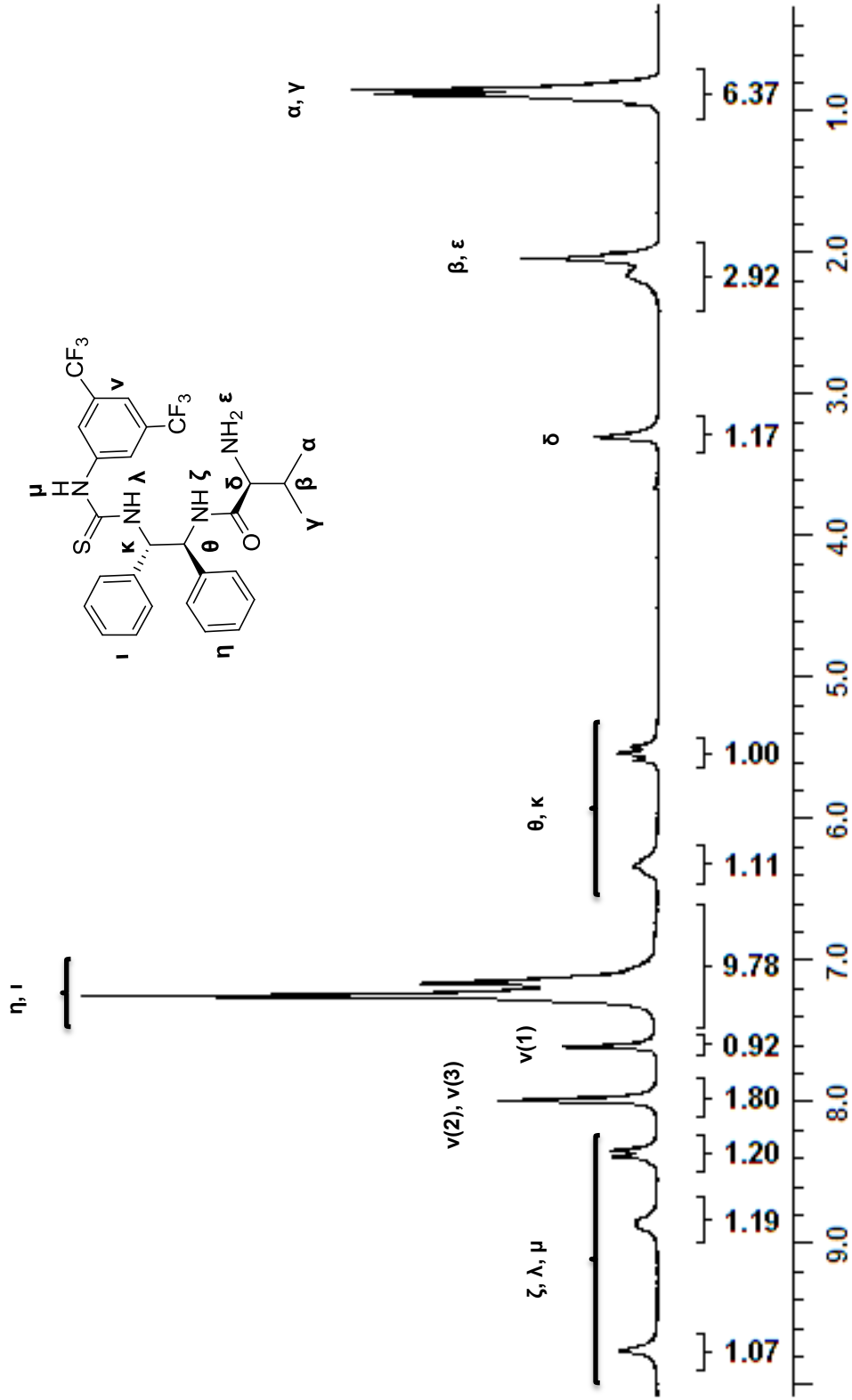


Σχήμα 5.5: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καταλύτη 135 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .

Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα

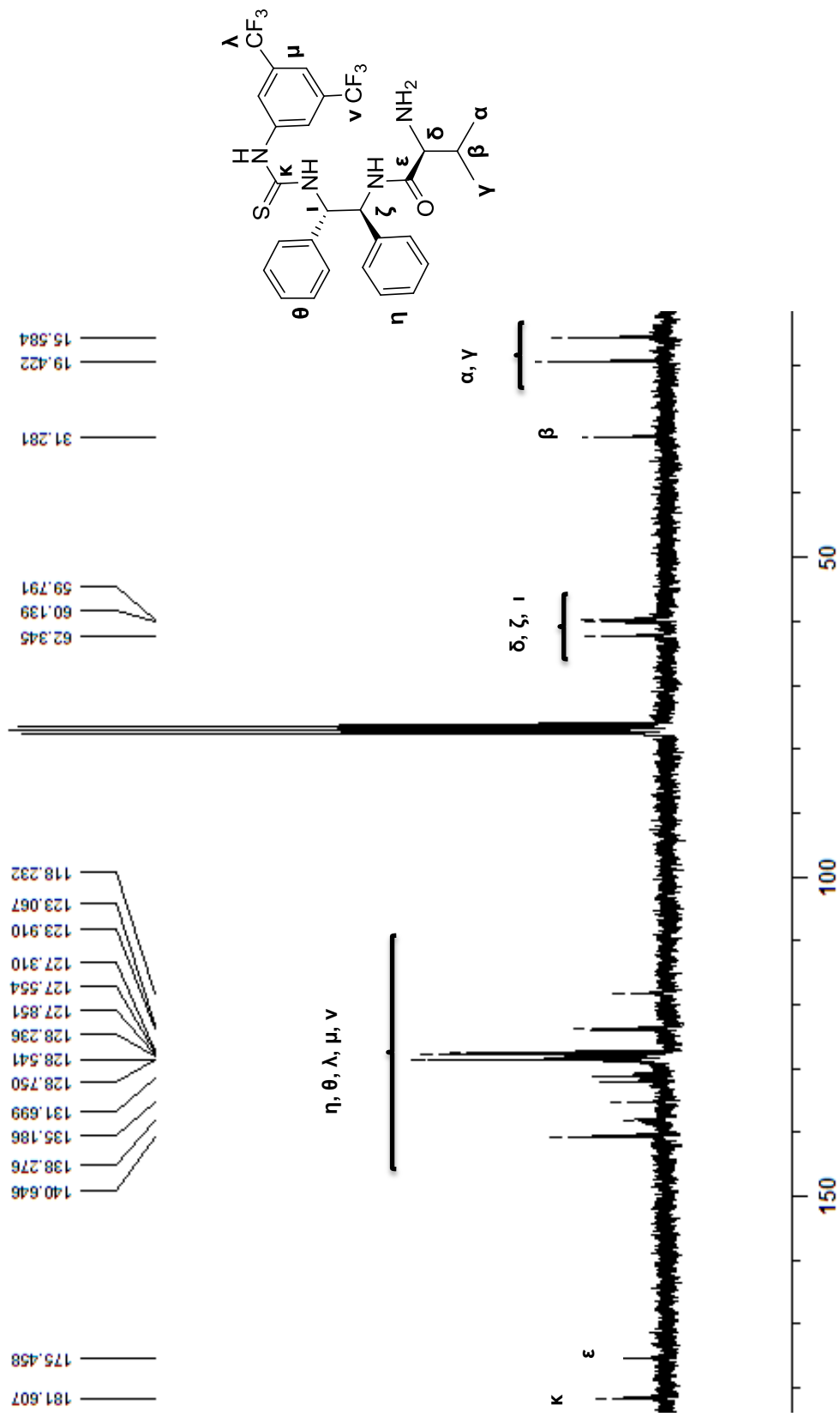


Σχήμα 5.6: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 135 σε φασματομετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .



Σχήμα 5.7: Φάσμα ¹H-NMR του καταλύτη 140 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl₃.

Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα



Σχήμα 5.8: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 140 σε φασματομέτρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .

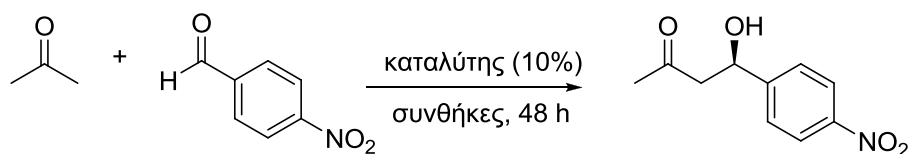
Τα τρία NH-υδρογόνα του καταλύτη (**ζ**, **λ**, **μ**) συντονίζονται στην περιοχή μεταξύ 8.37-9.76 ppm.

Στο φάσμα ^{13}C -NMR του σχήματος 5.8, εμφανίζονται αρχικά οι κορυφές των CH_3 -ανθράκων (**α**, **γ**) στα 15.6 και 19.4 ppm, ενώ ακολουθεί η απορρόφηση του πυρήνα της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξικού τμήματος (**β**), στα 31.3 ppm. Οι κορυφές των τριών NCH-ανθράκων (**δ**, **ζ**, **ι**) συντονίζονται στην περιοχή μεταξύ 59.8-62.3 ppm. Οι αρωματικοί πυρήνες (**η**, **θ**, **μ**) μαζί με τα ανθρακόατομα των δύο τριφθορομεθυλο-ομάδων (**λ**, **ν**), εμφανίζονται μεταξύ 118.2-140.6 ppm. Τέλος εμφανίζεται η απορρόφηση του αμιδικού άνθρακα (**ε**) στα 175.5 ppm, ακολουθούμενη από την κορυφή του άνθρακα της θειουρίας (**κ**) στα 181.6 ppm.

5.3 Μελέτη της καταλυτικής δράσης αμιδίων L-αμινοξέων με χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και ομάδα θειουρίας συνδεδεμένη με ογκώδη 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο¹⁵¹

Οι δραστηριότητες των παραγώγων **135**, **136**, **140** και **144** μελετήθηκαν στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης αρχικά σε διάφορες θερμοκρασίες, χρησιμοποιώντας τολουόλιο ως διαλύτη (Πίνακας 5.1).

Πίνακας 5.1: Επίδραση του διαλύτη και της θερμοκρασίας στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη παρουσία των καταλυτών **135**, **136**, **140** και **144**.¹⁵¹



α/α	Καταλύτης	Διαλύτης, T [°C]	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1	135	PhMe, r.t.	50 ^[γ]	42
2	135	PhMe, -20	90	83
3	135	PhMe, -50	66	90
4	140	PhMe, r.t.	76	55
5	140	PhMe, -20	60	77
6	140	PhMe, -50	21	73
7	144	PhMe, r.t.	48	57
8	144	PhMe, -20	33	86
9	144	PhMe, -50	20	83

10	136	PhMe, r.t.	90	4
11	136	PhMe, -20	95	34
12	136	PhMe, -50	79	45
13	135	neat, -20	73	24
14	135	CH ₂ Cl ₂ , -20	74	69
15	135	CHCl ₃ , -20	67	66
16	135	THF, -20	81	40
17	135	DMF, -20	22	60
18	135	Et ₂ O, -20	37	41

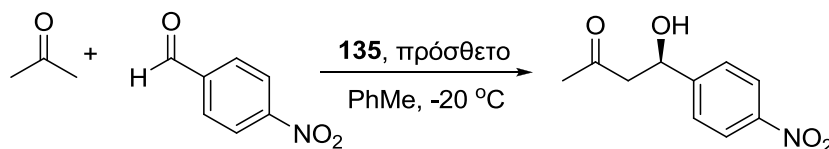
[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα (ee) προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-RH. [γ] Χρόνος Αντίδρασης: 18 h.

Διαπιστώθηκε μία ισχυρή εξάρτηση της καταλυτικής δραστηριότητας από τη θερμοκρασία, ενώ σε όλες τις περιπτώσεις οι καλύτερες εναντιοεκλεκτικότητες ελήφθησαν σε θερμοκρασίες -20 και -50 °C. Ο προλιναμιδικός καταλύτης **135** (α/α 1-3, Πίνακας 5.1) ήταν αποτελεσματικότερος σε απόδοση από το βαλιναμιδικό παράγωγο **140** (α/α 4-6, Πίνακας 5.1) και το θρεοναμιδικό παράγωγο **144** (α/α 7-9, Πίνακας 5.1), υποδηλώνοντας την αναγκαιότητα ύπαρξης δευτεροταγούς αμινομάδας σε σχέση με πρωτοταγή για αποτελεσματική κατάλυση της αλδολικής αντίδρασης. Από τη σύγκριση των διαστερομερών προλιναμιδικών καταλυτών **135** και **136**, φαίνεται ότι η (S)-απεικόνιση και στα τρία στερεογονικά κέντρα οδηγεί σε έναν <<ταιριαστό χειρόμορφο συνδυασμό>>, απαραίτητο για τη διατήρηση της καταλυτικής δραστηριότητας σε υψηλά επίπεδα (α/α 1-3 συγκριτικά με 10-12, Πίνακας 5.1). Από τη μελέτη της επίδρασης του διαλύτη παρουσία του καταλύτη **135** σε θερμοκρασία -20 °C, προέκυψε ότι με κανέναν από τους εξεταζόμενους διαλύτες δε λαμβάνονται καλύτερα αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας απ' ό,τι με το τολουόλιο (α/α 13-18, Πίνακας 5.1).

Παρά το γεγονός ότι τα όξινα πρόσθετα επηρεάζουν αποδεδειγμένα το αποτέλεσμα αντιδράσεων που προχωρούν με σχηματισμό ενδιάμεσων εναμίνης, ο αριθμός των διαθέσιμων αναφορών σχετικών με μελέτες ελέγχου της επίδρασης διαφόρων όξινων συν-καταλυτών είναι περιορισμένος.^{52,54,55,160,161} Ιδιαίτερα αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το οξύ πέραν της προβλεπόμενης ικανότητας του να διευκολύνει το σχηματισμό του ενδιάμεσου εναμίνης, επηρεάζει και τη στερεοεκλεκτικότητα της προσθήκης στο ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα. Με το τολουόλιο ως το βέλτιστο διαλύτη και

τη θερμοκρασία της αντίδρασης στους $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ακολούθησε μελέτη της επίδρασης των πρόσθετων και της καταλυτικής αναλογίας (Πίνακας 5.2).

Πίνακας 5.2: Επίδραση των πρόσθετων και της καταλυτικής αναλογίας στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη παρουσία του **135**.¹⁵¹



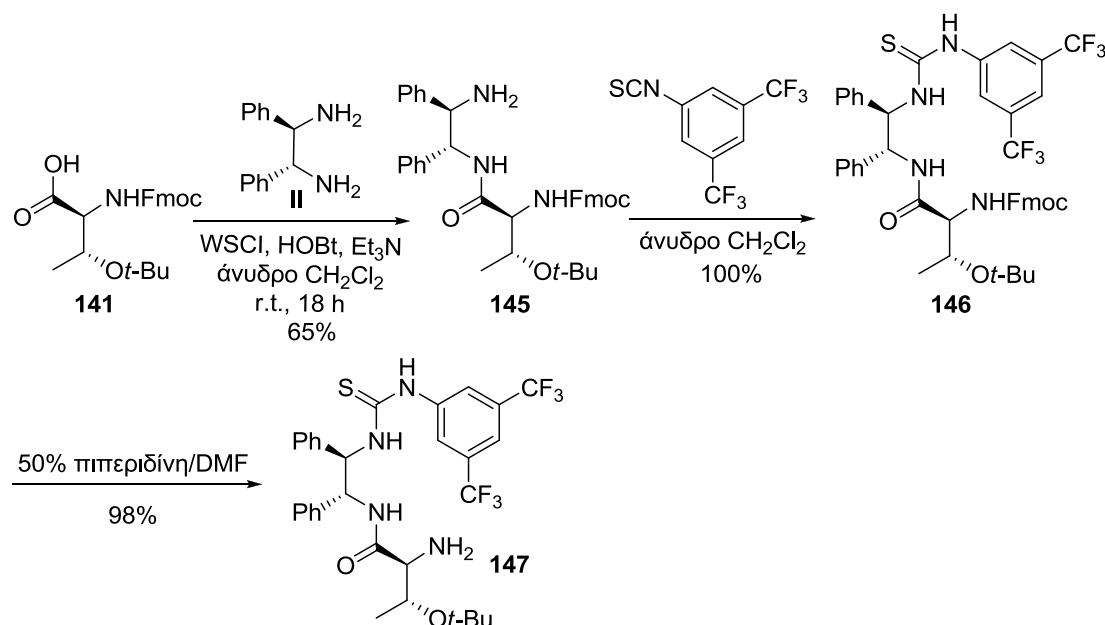
α/α	135 [%]	Πρόσθετο	t(h)	Απόδοση[%] ^[α]	ee[%] ^[β]
1	10	AcOH	48	84	93
2	10	PhCOOH	24	95	95
3	10	4-NBA	24	95	97
4	10	2-NBA	48	84	97
5	10	AcOH, H ₂ O	48	58	77
6	10	2,4-DNBA	48	42	97
7	10	TFA	48	ίχνη	-
8	10	TSA	48	ίχνη	-
9	10	CSA	48	ίχνη	-
10	5	4-NBA	48	90	97
11	2	4-NBA	48	58	97
12 ^[γ]	10	4-NBA	48	86	97
13 ^[δ]	10	4-NBA	24	98	87

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-RH. [γ] 5 equiv. κετόνης. [δ] Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε r.t., TFA: τριφθοροξικό οξύ, TSA: *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ, CSA: καμφοροσουλφονικό οξύ.

Ασθενή οξέα κατά Brønsted όπως το οξικό, το βενζοϊκό και μονο-υποκατεστημένα βενζοϊκά οξέα έδωσαν υψηλές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες (α/α 1-4, Πίνακας 5.2). Τα καλύτερα αποτελέσματα λαμβάνονται με τη χρήση του 4-νιτροβενζοϊκού οξέος. Με μείωση του χρόνου της αντίδρασης στις 24 h, το προϊόν λαμβάνεται σε απόδοση 95% και με 97% ee (α/α 3, Πίνακας 5.2). Παρόλο που η εναντιοεκλεκτικότητα που έδωσε το 2,4-δινιτροβενζοϊκό ήταν εξαιρετική, η απόδοση δεν ήταν ικανοποιητική (α/α 6, Πίνακας 5.2). Ισχυρά οξέα όπως το τριφθοροξικό οξύ, το *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ και το καμφοροσουλφονικό οξύ δεν καταλύουν την αντίδραση (α/α 7-9, Πίνακας 5.2). Η μελέτη του ελέγχου της επίδρασης των όξινων πρόσθετων αποκαλύπτει το γεγονός ότι μέτριας ισχύος οξέα είναι

δυνατό να ενισχύσουν την εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Η προσθήκη του νερού βασίστηκε στην υπόθεση της πιθανής διευκόλυνσης που μπορεί να προσφέρει η παρουσία του στην ανακύκλωση του καταλύτη, προκαλώντας την υδρόλυση του ιμινικού ενδιάμεσου προς το τελικό προϊόν της αντίδρασης. Αυτό δεν επιβεβαιώνεται στην παρούσα μελέτη, καθώς η προσθήκη του φαίνεται να υποβιβάζει σημαντικά τόσο την απόδοση όσο και την εκλεκτικότητα της αντίδρασης (α/α 5 vs 1, Πίνακας 5.2).

Η μείωση της καταλυτικής αναλογίας στο 5% δεν αλλοιώνει την αποτελεσματικότητα του προλιναμιδίου **135**, ενώ η περαιτέρω μείωση της στο 2% έχει ως αποτέλεσμα την ατελή κατανάλωση της 4-νιτροβενζαλδεΐδης (α/α 10 και 11, Πίνακας 5.2). Η μείωση της ποσότητας της κετόνης προκάλεσε μικρή ελάττωση στην απόδοση με διατήρηση ωστόσο της εκλεκτικότητας (α/α 12, Πίνακας 5.2). Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν σχηματίστηκε ποσοτικά με μικρό υποβιβασμό στην εναντιοεκλεκτικότητα (α/α 13, Πίνακας 5.2).



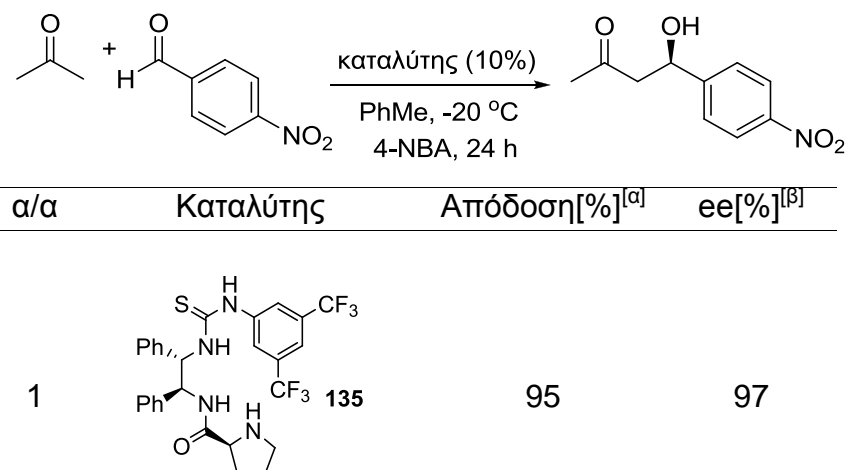
Σχήμα 5.9: Σύνθεση του διαστερομερούς θρεοναμιδίου-θειουρία **147**.

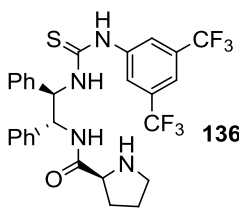
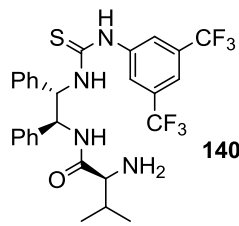
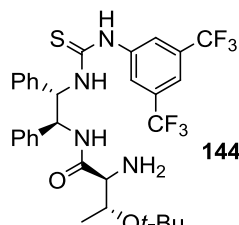
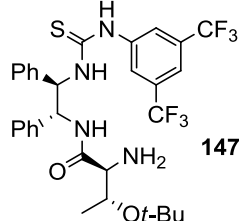
Έχοντας προσδιορίσει τις βέλτιστες συνθήκες της αλδολικής αντίδρασης, θελήσαμε τέλος να επιβεβαιώσουμε δύο από τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την προηγούμενη μελέτη:

- Η (*R*)-απεικόνιση των στερεογονικών κέντρων του τμήματος της διαμίνης σε συνδυασμό με την (*S*)-απεικόνιση του στερεογονικού κέντρου του αμινοξέος οδηγούν σε <<μη ταιριαστό χειρόμορφο συνδυασμό (mis-matched effect)>>, ο οποίος προκαλεί τη σοβαρή μείωση στη στερεοεκλεκτικότητα.
- Ο οργανοκαταλύτης για να είναι αποτελεσματικός πρέπει να διαθέτει ελεύθερη δευτεροταγή και όχι ελεύθερη πρωτοταγή αμινομάδα.

Για να επιβεβαιώσουμε τα παραπάνω συμπεράσματα εφαρμόσαμε το διαστερομερές προλιναμίδιο **136**, το βαλιναμίδιο **140**, το θρεοναμίδιο **144** και το διαστερομερές θρεοναμίδιο **147** στις βέλτιστες συνθήκες της αλδολικής αντίδρασης (Πίνακας 5.3). Ο <<μη ταιριαστός χειρόμορφος συνδυασμός>> του (*S*)-στερεογονικού κέντρου του αμινοξέος με τα (*R*)-στερεογονικά κέντρα της διαμίνης επιβεβαιώνεται πράγματι, καθώς τόσο το διαστερομερές προλιναμίδιο **136** όπως και το διαστερομερές θρεοναμίδιο **147** παρέχουν το προϊόν με δραματικά μειωμένη εναντιοεκλεκτικότητα σε σχέση με τα ανάλογα **135** και **144** (α/α 2 και 5 συγκριτικά με τα 1 και 4, Πίνακας 5.3). Παρά το γεγονός ότι τόσο το βαλιναμίδιο **140** όσο και το θρεοναμίδιο **144** είναι ιδιαίτερα εκλεκτικά στο σχηματισμό του κύριου εναντιομερούς, δεν αποφέρουν ωστόσο ικανοποιητική απόδοση προϊόντος συγκριτικά με το προλιναμίδιο **135**, επιβεβαιώνοντας έτσι την απαίτηση ύπαρξης του πυρρολιδινικού δακτυλίου έναντι της πρωτοταγούς αμινομάδας (α/α 3, 4 και 1, Πίνακας 5.3).

Πίνακας 5.3: Αλδολική αντίδραση παρουσία των **136**, **140**, **144** και **147** στις βέλτιστες συνθήκες.¹⁵¹

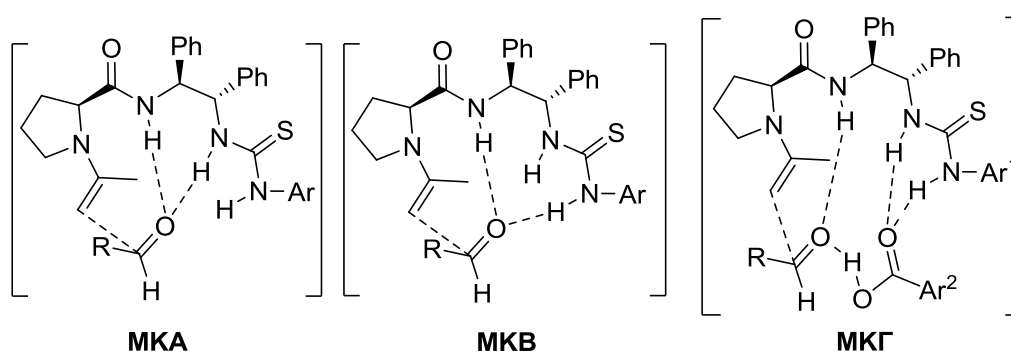
α/α	Καταλύτης	Απόδοση[%] ^[α]	ee[%] ^[β]
1		95	97

2	 136	95	43
3	 140	30	91
4	 144	29	92
5	 147	48	42

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-RH.

Είναι προφανές ότι ο συνδυασμός του προλιναμιδίου με την ομάδα της θειουρίας μέσω της (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνης, προσφέρει ένα χρήσιμο νέο οργανοκαταλύτη, ο οποίος συμπεριφέρεται εξαιρετικά στην απευθείας αλδολική αντίδραση. Όπως παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 2, ο καταλυτικός μηχανισμός στην περίπτωση της προλίνης περιλαμβάνει σχηματισμό εναμίνης και έναν εσωτερικό δεσμό υδρογόνου, ο οποίος προσανατολίζει το ηλεκτρονιόφιλο. Προλιναμίδια όπως τα **11** και **13** τα οποία θεωρούνται ως οι πλέον δραστικοί καταλύτες για απευθείας αλδολικές αντιδράσεις μαζί με οργανοκαταλύτες που βασίζονται σε πυρρολιдиноκαμφορο-ομάδες,⁸⁴ πιστεύεται ότι συμπεριφέρονται ως διπλοί δότες δεσμών υδρογόνου. Στην περίπτωση του προλιναμιδίου **135** είναι πολύ πιθανό το

αμιδικό υδρογόνο μαζί με τη θειουρία να σχηματίζουν ένα εκτεταμένο δίκτυο δεσμών υδρογόνου, οδηγώντας σε υψηλές εκλεκτικότητες. Όπως φαίνεται στο σχήμα 5.10, ο πυρρολιδινικός δακτύλιος σχηματίζει το εναμινικό ενδιάμεσο, ενώ η αλδεΐδη ενεργοποιείται με το σχηματισμό διπλού δεσμού υδρογόνου στον οποίο εμπλέκεται το αμιδικό υδρογόνο και το ένα από τα δύο άτομα υδρογόνου της θειουρίας (**MKA**, **MKB**, Σχήμα 5.10). Το γεγονός ότι μέτριας ισχύος οξέα ενισχύουν την εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης, υποδηλώνει μία πιθανή συμμετοχή του οξέος στη μεταβατική κατάσταση (**MKG**, Σχήμα 5.10).



Σχήμα 5.10: Προτεινόμενο μοντέλο μεταβατικής κατάστασης για την αλδολική αντίδραση που καταλύεται από το προλιναμίδιο-θειουρία 135 απουσία (**MKA**, **MKB**) και παρουσία οξίνου πρόσθετου (**MKG**).

5.4 Σύνθεση και μελέτη τροποποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών με σκοπό την επίτευξη βέλτιστης καταλυτικής δραστηριότητας. Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης του καταλύτη¹⁵⁰

Το προλιναμίδιο-θειουρία **135** αποδείχθηκε ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός καταλύτης για την απευθείας αλδολική αντίδραση, ο σχεδιασμός του οποίου βασίστηκε στο γνωστό μηχανισμό δράσης των προλιναμιδίων που προέρχονται από υποκατεστημένες *vic*-διαμίνες ή *vic*-διόλες.

Πώς θα επηρεαζόταν ωστόσο η δραστηριότητα του καταλύτη αν μετατοπιζόταν η θέση σχηματισμού της εναμίνης; Θα διατηρούσε το μόριο την ικανότητα του να καταλύει αποτελεσματικά την αλδολική αντίδραση ή μήπως η αύξηση της απόστασης μεταξύ του πυρρολιδινικού δακτυλίου και των δοτών δεσμών υδρογόνου, θα έδινε τη δυνατότητα στον καταλύτη να είναι αποτελεσματικός σε κάποια άλλη αντίδραση η οποία απαιτεί περισσότερο διαθέσιμο χώρο για

το σωστό προσανατολισμό των υποστρωμάτων, όπως π.χ. η αντίδραση Michael;

Η ομάδα της θειουρίας η οποία αυξάνει τον αριθμό των διαθέσιμων δοτών δεσμών υδρογόνου και ο συνδεδεμένος ογκώδης αρωματικός δακτύλιος, θεωρήθηκαν καθοριστικά για την αναγνώριση, το σωστό προσανατολισμό και την ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου υποστρώματος. Ωστόσο μεταξύ του αμιδικού υδρογόνου και των υδρογόνων της θειουρίας, ποιο άτομο ή ποια άτομα εμπλέκονται πραγματικά στο σχηματισμό δεσμών στη μεταβατική κατάσταση; Επιπλέον, σε ποιο βαθμό επηρεάζει η τελική ογκώδης ομάδα τη στερεοεκλεκτικότητα της αλδολικής προσθήκης;

Η τροποποίηση της στερεοχημείας της διαμίνης οδήγησε στην απώλεια της εναντιοεκλεκτικότητας εξαιτίας του <<μη ταιριαστού χειρόμορφου συνδυασμού>>. Στο σχεδιασμό των καταλυτών θεωρήσαμε ότι οι ογκώδεις υποκαταστάτες της διαμίνης πιθανόν να <<κλειδώνουν>> τη δραστική διαμόρφωση. Σε ένα βέλτιστο σενάριο, οι δύο αρωματικοί δακτύλιοι θα επιτρέψουν στη διαμίνη να διευκολύνει τη μεγαλύτερη δυνατή προσέγγιση της θειουρίας στην περιοχή του ηλεκτρονιόφιλου, στη μεταβατική κατάσταση. Είναι πράγματι απαραίτητη ωστόσο η ύπαρξη και των δύο υποκαταστατών; Σε ποιο βαθμό χρειάζεται ο καθένας;

Η αντικατάσταση του αμιδικού από έναν θειοαμιδικό δεσμό αναμένεται να προκαλέσει αύξηση τόσο στην απόδοση του προϊόντος όσο και στη στερεοεκλεκτικότητα. Θα συνέβαινε το ίδιο και στην περίπτωση των προλιναμιδίων-θειουριών; Ακόμη και μικρές πιθανές διαφορές στην δραστηριότητα που θα επιφέρει η εισαγωγή του θειοαμιδίου, θα αποτελέσουν ενδείξεις για την συμμετοχή του προλιναμιδικού πρωτονίου στη μεταβατική κατάσταση.

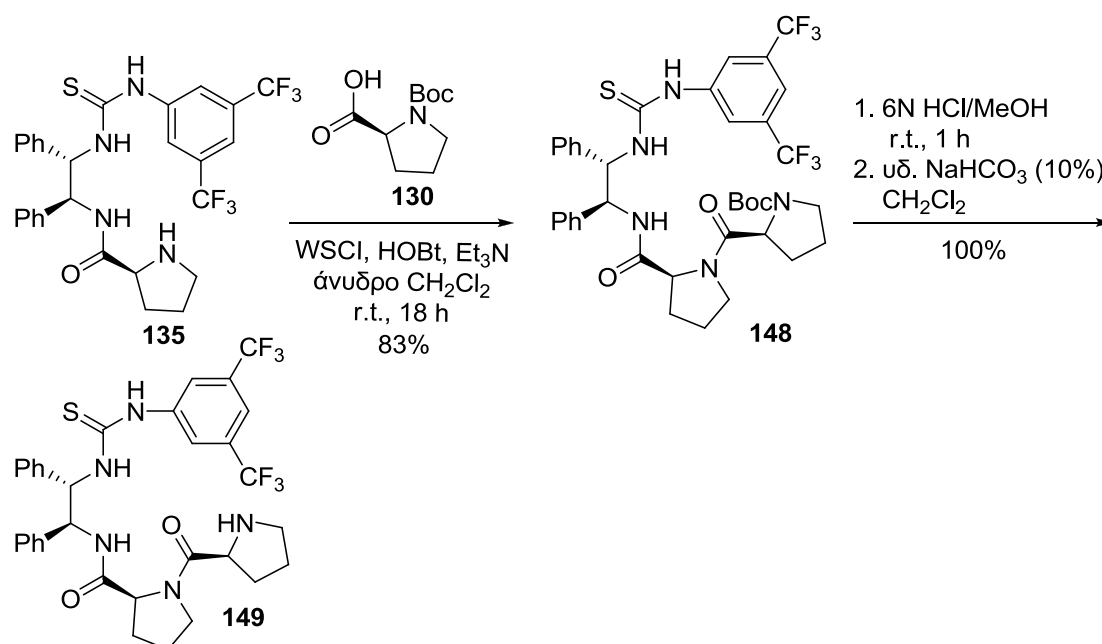
Προκειμένου να δώσουμε απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα, πραγματοποιήσαμε μία σειρά από δομικές τροποποιήσεις στο προλιναμίδιο **135**, οι οποίες εντάσσονται ουσιαστικά σε ένα πλαίσιο μελέτης της **σχέσης δομής-δράσης** (structure-activity relationship study) του καταλύτη με σκοπό να διευκρινιστεί η σημασία της παρουσίας:

- μίας επιπλέον προλινικής μονάδας,
- της τελικής ογκώδους ομάδας που συνδέεται με τη θειουρία,
- των υποκαταστατών της διαμίνης,
- ενός θειοαμιδικού δεσμού έναντι του αμιδικού δεσμού,
- των δοτών δεσμών υδρογόνου (αμιδικό υδρογόνο, υδρογόνα θειουρίας),

στην επίτευξη βέλτιστης δραστηριότητας.

5.4.1 Προσθήκη προλινικής μονάδας. Σύνθεση του καταλύτη¹⁵⁰

Το προλιναμίδιο-θειουρία **135** συζευγνύεται αρχικά με Boc-L-Pro-OH (**130**), οπότε και προκύπτει το Boc-προστατευμένο παράγωγο **148**. Επακόλουθη αποπροστασία οδηγεί στη σύνθεση του καταλύτη **149** (Σχήμα 5.11).

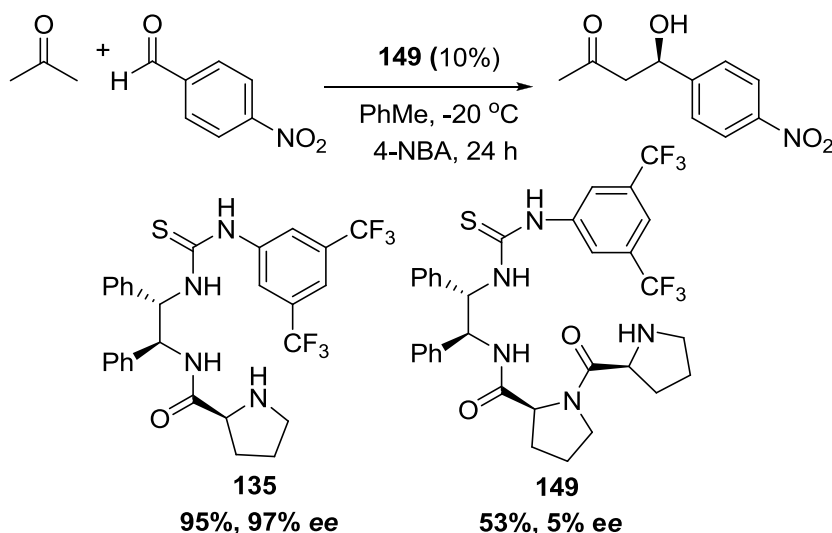


Σχήμα 5.11: Σύνθεση του προλιναμιδικού παραγώγου της θειουρίας **149** με μία επιπλέον μονάδα προλίνης.

5.4.2 Προσθήκη προλινικής μονάδας. Μελέτη της καταλυτικής δράσης¹⁵⁰

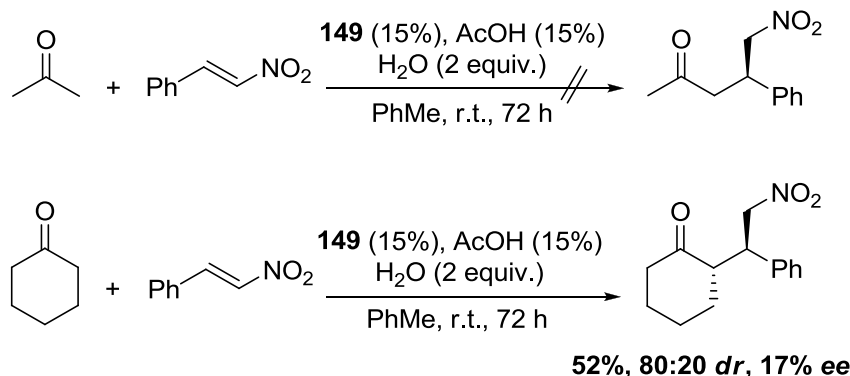
Η εφαρμογή του προλιναμιδίου **149** στις βέλτιστες συνθήκες της αλδολικής αντίδρασης οδήγησε σε πολύ κατώτερα αποτελέσματα απόδοσης και εκλεκτικότητας σε σχέση με το ανάλογο **135** (Σχήμα 5.12). Οδηγηθήκαμε έτσι στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη μίας μονάδας προλίνης στον αρχικό

καταλύτη, πιθανόν να αποτρέπει το μόριο να υιοθετήσει τη διαμόρφωση που απαιτείται για υψηλή δραστηριότητα. Μπορούμε περαιτέρω να υποθέσουμε ότι η απομάκρυνση του πυρρολιδινικού αζώτου από τις θέσεις σχηματισμού δεσμών υδρογόνου της θειουρίας σε συνδυασμό με την απουσία του δευτεροταγούς α-αμιδίου σε σχέση με τον πυρρολιδινικό δακτύλιο (μεταβολή στη βέλτιστη απόσταση), αποτελούν τους λόγους <<κλειδιά>> για την ελάττωση στο ποσοστό σχηματισμού του προϊόντος και της εκλεκτικότητας.



Σχήμα 5.12: Αλδολική αντίδραση καταλυόμενη από το παράγωγο θειουρίας 149.

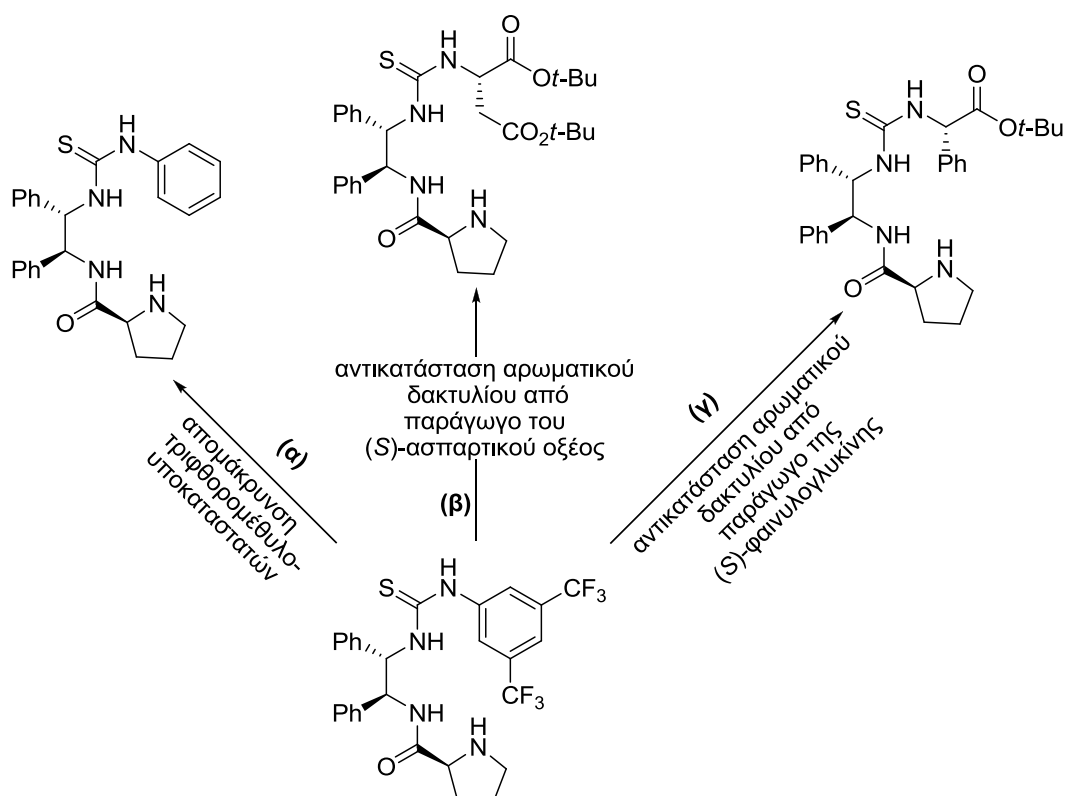
Προκειμένου να εξετάσουμε το κατά πόσο η αύξηση της απόστασης μεταξύ του πυρρολιδινικού δακτυλίου και των δοτών δεσμών υδρογόνου μπορεί να επιτρέψει στο μόριο να καταλύσει γνωστές αντιδράσεις Michael, υποβάλλαμε το παράγωγο **149** στην αντίδραση συζυγιακής προσθήκης της ακετόνης και της κυκλοεξανόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (Σχήμα 5.13). Η σαφώς <<δυσκολότερη>> προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο δεν πραγματοποιήθηκε, ενώ η ανάλογη προσθήκη της κυκλοεξανόνης πραγματοποιήθηκε σε χαμηλή απόδοση, με μέτρια διαστερεοεκλεκτικότητα και με 17% ee, ώστε τελικά το προλιναμίδιο **149** να κριθεί ακατάλληλο και για τις εν λόγω αντιδράσεις.



Σχήμα 5.13: Αντιδράσεις Michael παρουσία του παραγώγου θειουρίας 149.

5.4.3 Τροποποιήσεις στην ογκώδη ομάδα που συνδέεται με τη θειουρία. Σχεδιασμός και σύνθεση των καταλυτών¹⁵⁰

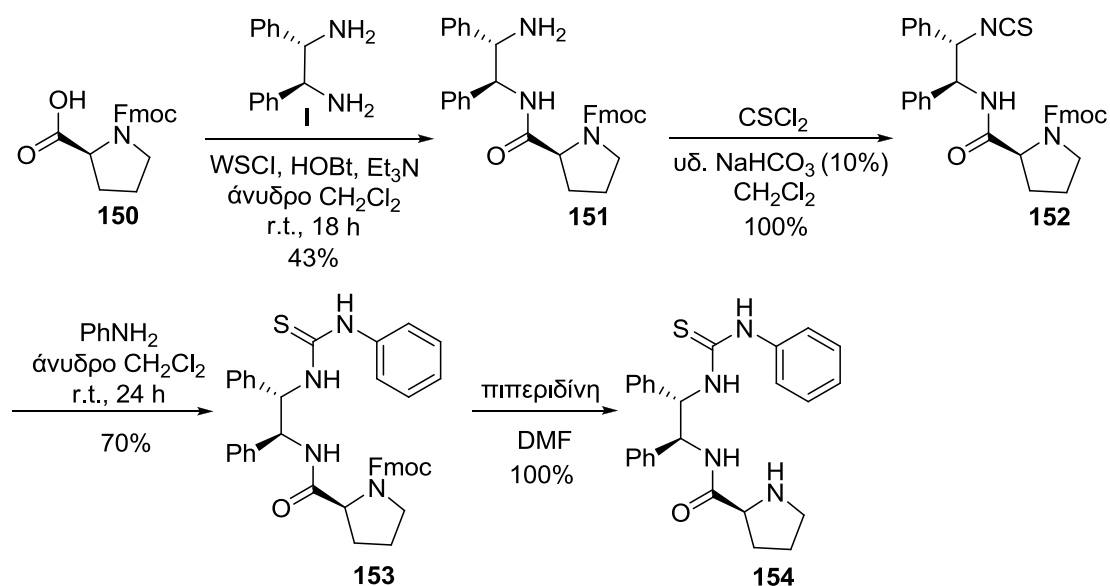
Προκειμένου να εξετάσουμε την πιθανή επίδραση των υποκαταστατών του ακραίου βενζολικού πυρήνα στην καταλυτική δραστηριότητα, προχωρήσαμε αρχικά στη σύνθεση παραγώγου από το οποίο έχουν απομακρυνθεί και οι δύο τριφθορομεθυλο-ομάδες (Σχήμα 5.14 α). Πρωτοταγή αμινοπαράγωγα-θειουρίες που προέρχονται από τον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα (**77**, **80**) και τον *tert*-βουτυλεστέρα της (S)-φαινυλογλυκίνης (**81**) είναι μερικοί από τους καταλύτες που αναπτύχθηκαν από την ερευνητική μας ομάδα και αποδείχθηκαν εξαιρετικά επιτυχημένοι σε <<δύσκολες>> αντιδράσεις Michael, παρέχοντας τα προϊόντα ποσοτικά και σχεδόν με αποκλειστικό σχηματισμό του επιθυμητού εναντιομερούς.^{96,97} Η συνύπαρξη των δύο *tert*-βουτυλεστέρων στο παράγωγο του ασπαρτικού οξέος και του φαινυλίου μαζί με τον *tert*-βουτυλεστέρα στο παράγωγο της φαινυλογλυκίνης, φαίνεται ιδιαίτερα ωφέλιμη για την καταλυτική δραστηριότητα. Ορμώμενοι από τα αποτελέσματα αυτά, σκεφθήκαμε να εξετάσουμε τη συμπεριφορά του καταλύτη που προκύπτει με αντικατάσταση του αρωματικού δακτυλίου που συνδέεται με την ομάδα της θειουρίας στο προλιναμίδιο **135**, με παράγωγα του (S)-ασπαρτικού οξέος και της (S)-φαινυλογλυκίνης (Σχήμα 5.14 β και γ αντίστοιχα).



Σχήμα 5.14: Τροποποιήσεις στην ακραία ογκώδη ομάδα του προλιναμιδίου 135.

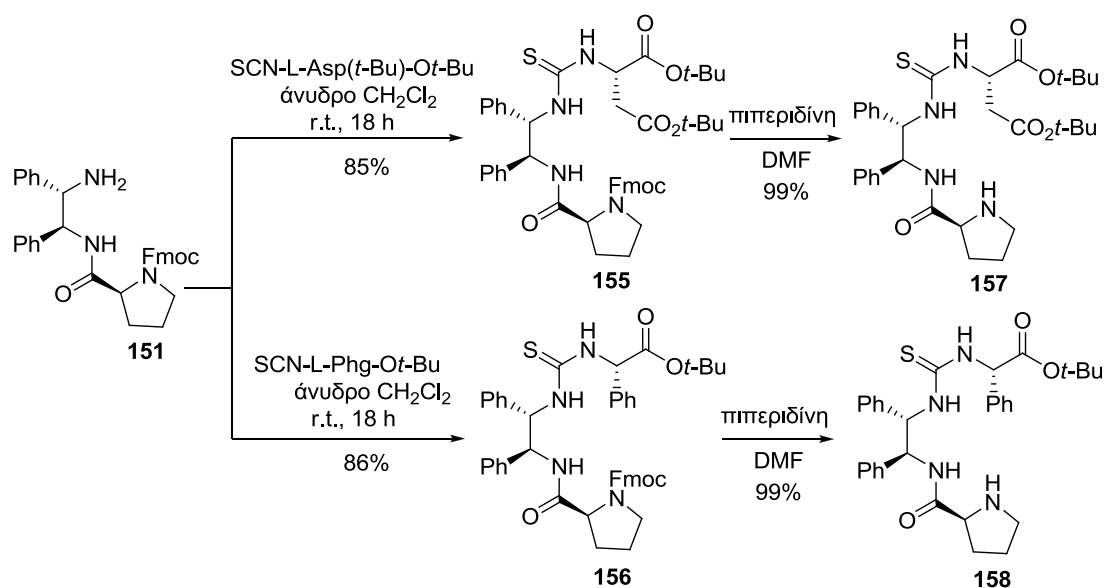
Η σύνθεση του προλιναμιδικού αναλόγου χωρίς τις τριφθορομεθυλο-ομάδες παρουσιάζεται στο σχήμα 5.15. Η Fmoc-L-Pro-OH (**150**) συζευγνύεται αρχικά με (1S,2S)-δифαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και το αμίδιο **151** που προκύπτει, μετατρέπεται με την επίδραση θειοφωσγενίου στο αντίστοιχο ισοθειοκυανικό παράγωγο **152** ποσοτικά.^{96,97} Το εν λόγω παράγωγο προσβάλλεται πυρηνόφιλα από την ανιλίνη για να προκύψει το Fmoc-προστατευμένο ανάλογο θειουρίας **153**. Με αποπροστασία της αμινομάδας προκύπτει ο επιθυμητός οργανοκαταλύτης **154**.

Στάδιο <<κλειδί>> στη συνθεση του καταλύτη **154** είναι η αντίδραση του β-ισοθειοκυανατο Fmoc-προστατευμένου προλιναμιδίου **152**, με την ανιλίνη. Εναλλακτικά, το πυρηνόφιλο **151** μπορεί να αντιδράσει με διάφορα ισοθειοκυανικά παράγωγα για την <<κατασκευή>> της χειρόμορφης θειουρίας και αυτή είναι η μέθοδος που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των προλιναμιδίων, τα οποία φέρουν ως ογκώδεις ομάδες παράγωγα του (S)-ασπαρτικού οξέος και της (S)-φαινυλογλυκίνης (Σχήμα 5.16).



Σχήμα 5.15: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 154 προερχόμενου από ανιλίνη.

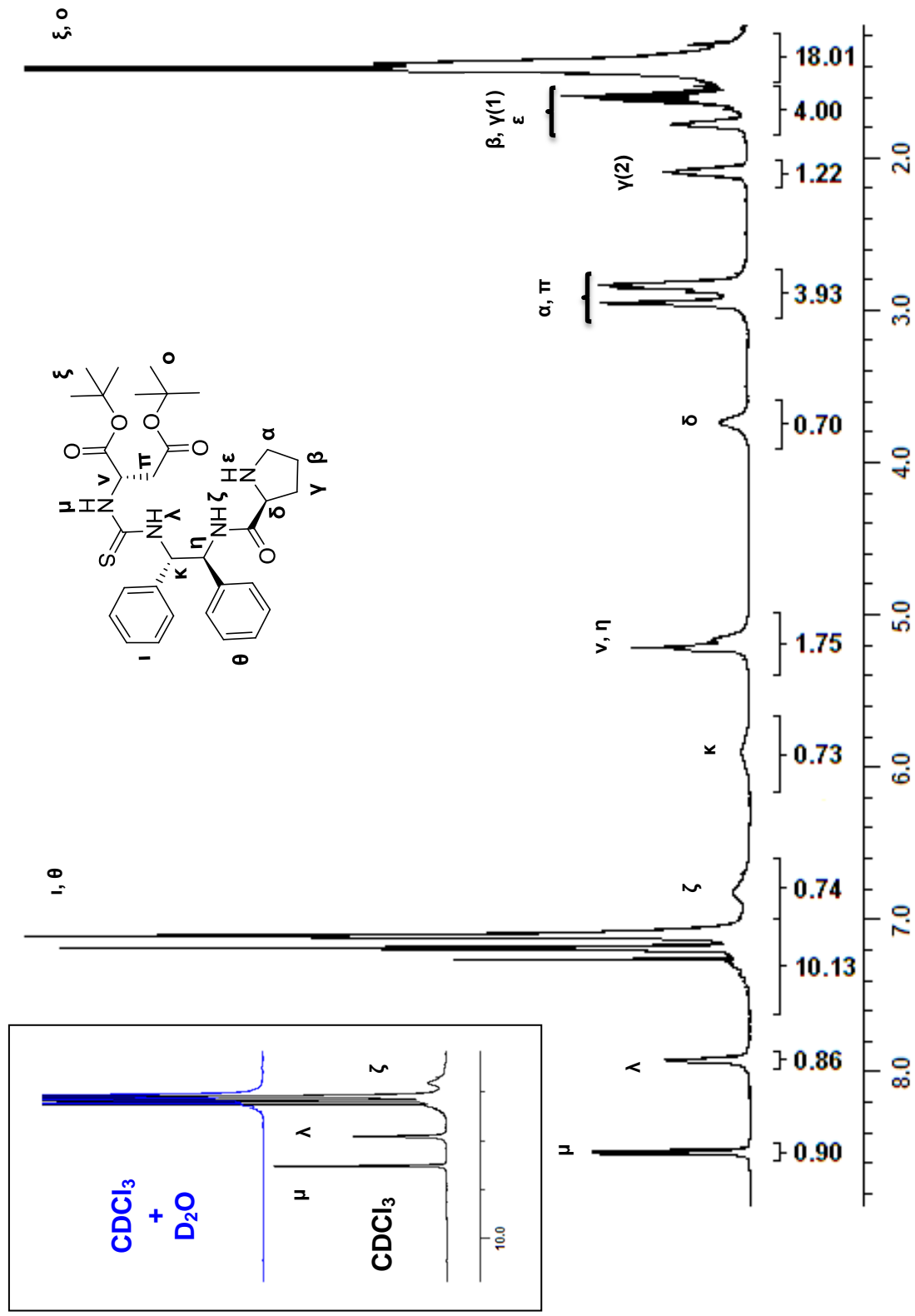
Η αμίνη **151** υποβάλλεται σε αντίδραση με τα ισοθειοκυανικά παράγωγα του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα και του *tert*-βουτυλεστέρα της (*S*)-φαινυλογλυκίνης για να προκύψουν αντίστοιχα οι θειουρίες **155** και **156** (Σχήμα 5.16). Τα ισοθειοκυανικά παράγωγα παρασκευάστηκαν σύμφωνα με δημοσιευμένο πρωτόκολλο της ερευνητικής μας ομάδας.^{96,97} Αφού ακολουθήσει αποπροστασία του πυρρολιδινικού δακτυλίου, προκύπτουν οι επιθυμητοί καταλύτες **157** και **158**.



Σχήμα 5.16: Σύνθεση προλιναμιδίων-θειουριών προερχόμενων από παράγωγα του (*S*)-ασπαρτικού οξέος (**157**) και της (*S*)-φαινυλογλυκίνης (**158**).

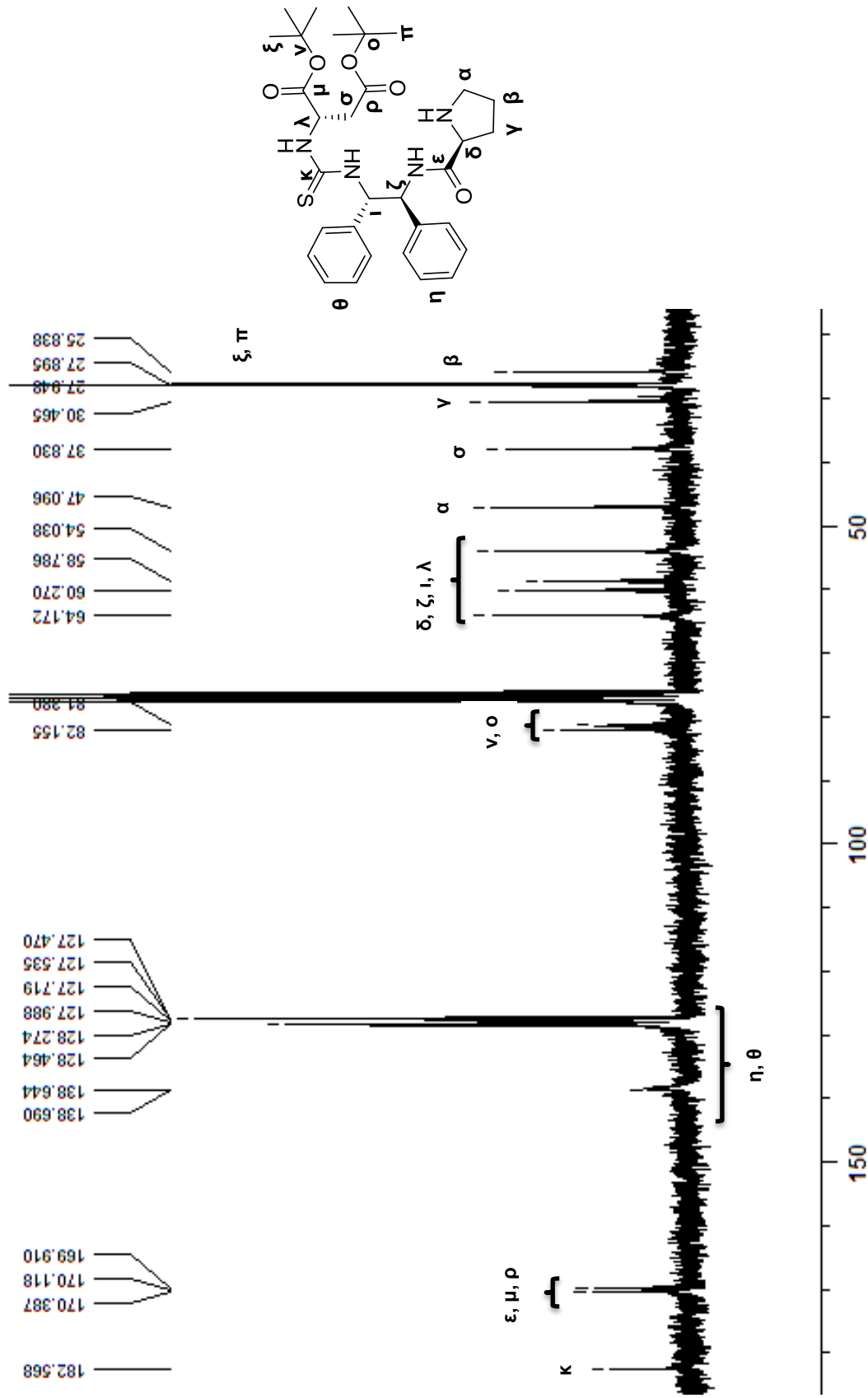
Στα σχήματα 5.17-5.19 παρουσιάζονται τα φάσματα NMR για το προλιναμίδιο-θειουρία που βασίζεται στο ασπαρτικό οξύ (**157**). Από την επεξεργασία του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ προκύπτουν τα εξής (Σχήμα 5.17): Στα 1.36 ppm και στα 1.43 ppm εμφανίζονται οι απορροφήσεις των *tert*-βουτυλοπρωτονίων (**ξ**, **ο**). Στην περιοχή μεταξύ 1.55-1.87 ppm συντονίζονται τα μεθυλενικά πρωτόνια **β** του πυρρολιδινικού δακτυλίου μαζί με το αμινικό πρωτόνιο **ε** και το ένα από τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια **γ** [**γ(1)**], ενώ το πρωτόνιο **γ(2)** αποδίδεται ως πολλαπλή κορυφή στην περιοχή 2.03-2.19 ppm. Τα υπολειπόμενα μεθυλενικά πρωτόνια **α** του πυρρολιδινικού δακτυλίου (NCH_2) μαζί με τα πρωτόνια **π** της πλευρικής αλυσίδας του ασπαρτικού τμήματος ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), παρέχουν μία πολλαπλή απορρόφηση στην περιοχή 2.76-3.09 ppm. Στην περιοχή 3.68-3.97 ppm εμφανίζεται η κορυφή που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο **δ** του στερεογονικού κέντρου του πυρρολιδινικού δακτυλίου (NCH), ενώ τα NCH -πρωτόνια των στερεογονικών κέντρων του ασπαρτικού τμήματος (**ν**) και εκείνου της διαμίνης που βρίσκεται πλησιέστερα προς την προλινική δομή (**η**), συντονίζονται από κοινού στα 5.06-5.33 ppm. Το NCH -πρωτόνιο του υπολειπόμενου στερεογονικού κέντρου της διαμίνης (**κ**) συντονίζεται στα 5.65-5.98 ppm. Αφού προηγηθεί η ευρεία απορρόφηση του αμιδικού πρωτονίου **ζ** στα 6.66-6.92 ppm και οι απορροφήσεις των αρωματικών πρωτονίων (**ι**, **θ**) μεταξύ 7.01-7.46 ppm, ακολουθούν οι κορυφές των πρωτονίων της θειουρίας **λ** (br. m., 7.87-8.05 ppm) και **μ** (d, 8.56 ppm).

Προκειμένου να διευκολυνθούμε στην απόδοση των απορροφήσεων του μονοδιάστατου φάσματος στα πρωτόνια του καταλύτη **157**, πραγματοποιήσαμε πείραμα $^1\text{H-}^1\text{H}$ (COSY)-NMR το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα 5.18. Γνωρίζοντας τις κορυφές των πρωτονίων αμιδίου και θειουρίας από πείραμα ανταλλαγής πρωτονίου-δευτερίου προηγηθείσας της προσθήκης D_2O στο διάλυμα σε CDCl_3 (Σχήμα 5.17), παρατηρούμε αρχικά την εμφάνιση διασταυρούμενης απορρόφησης μεταξύ του θειουρικού πρωτονίου **μ** και του NCH -πρωτονίου **ν** του ασπαρτικού τμήματος στα 8.56 ppm και 5.12-5.30 ppm (σύζευξη $\text{H}^\mu\text{-H}^\nu$, Σχήμα 5.18). Το πρωτόνιο **ν** συζευγνύεται περαιτέρω με τα δύο διαστεροτοπικά πρωτόνια της πλευρικής αλυσίδας της αμινοξικής δομής (**π**, $\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), οπότε εμφανίζονται δύο διασταυρούμενες απορροφήσεις [σύζευξη $\text{H}^\nu\text{-H}^{\pi(1)}$ (5.06-5.17 ppm και 2.82-2.86 ppm) και $\text{H}^\nu\text{-H}^{\pi(2)}$ (5.06-5.17



Σχήμα 5.17: Φάσμα ¹H-NMR του καταλύτη 157, σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl₃.

Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα



Σχήμα 5.19: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 157 σε φασματόμετρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .

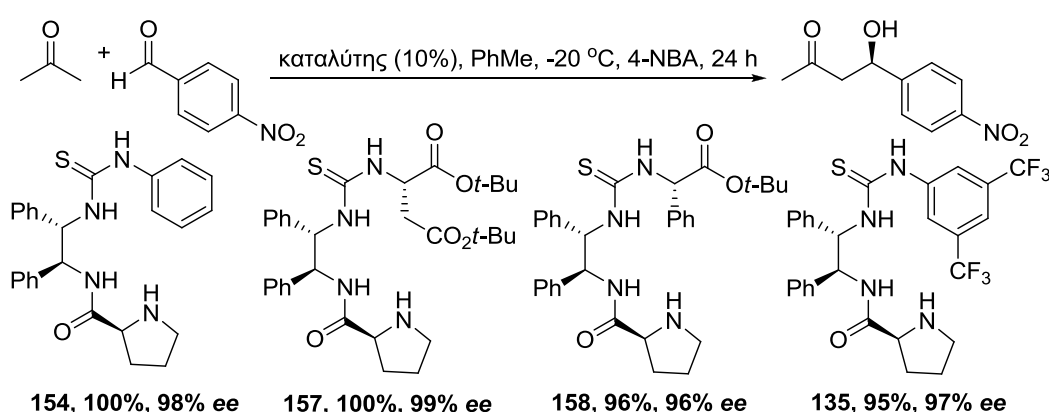
ppm και 2.78-2.81 ppm), Σχήμα 5.18]. Το πρωτόνιο ζ συζευγνύεται με το δεύτερο NCH-πρωτόνιο της περιοχής 5.06-5.33 ppm, το οποίο προφανώς αντιστοιχεί στο στερεογονικό κέντρο της διαμίνης που γειτνιάζει με την προλινική ομάδα (η) [σύζευξη $H^{\zeta}-H^{\eta}$ (6.76-6.84 ppm και 5.10-5.16 ppm), Σχήμα 5.18]. Το πρωτόνιο η συζευγνύεται επίσης με το γειτονικό NCH-πρωτόνιο κ στα 5.16-5.26 ppm και 5.81-5.97 ppm [σύζευξη $H^{\kappa}-H^{\eta}$, Σχήμα 5.18]. Το μεθυλενικό πρωτόνιο γ(2) παρέχει μια σειρά από διάφορες διασταυρούμενες συζεύξεις οι οποίες είναι οι εξής: α) με το NCH-πρωτόνιο του πυρρολιδινικού δακτυλίου δ [σύζευξη $H^{\delta}-H^{\gamma(2)}$ (3.66-3.78 ppm και 2.03-2.13 ppm), Σχήμα 5.18], β) με το διαστερεοτοπικό πρωτόνιο γ(1) [σύζευξη $H^{\gamma(2)}-H^{\gamma(1)}$ (2.03-2.16 ppm και 1.73-1.81 ppm), Σχήμα 5.18], γ) με τα πρωτόνια β του πυρρολιδινικού δακτυλίου [σύζευξη $H^{\gamma(2)}-H^{\beta(1)}$ (2.03-2.16 ppm και 1.61-1.64 ppm), $H^{\gamma(2)}-H^{\beta(2)}$ (2.03-2.16 ppm και 1.55-1.57 ppm), Σχήμα 5.18]. Το πρωτόνιο γ(1) συσχετίζεται επίσης με το NCH-πρωτόνιο του πυρρολιδινικού δακτυλίου δ [σύζευξη $H^{\delta}-H^{\gamma(1)}$ (3.66-3.74 ppm και 1.72-1.81 ppm) Σχήμα 5.18], ενώ δίνει δύο συγκεκαλυμμένες συζεύξεις με τα πρωτόνια β του πυρρολιδινικού δακτυλίου [σύζευξη $H^{\gamma(1)}-H^{\beta(1)}$ και $H^{\gamma(1)}-H^{\beta(2)}$ (1.71-1.83 ppm και 1.34-1.66 ppm), Σχήμα 5.18]. Τέλος παρατηρούμε τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ των μεθυλενικών πρωτονίων α και β της προλινικής ομάδας [σύζευξη $H^{\alpha(1)}-H^{\beta(1)}$ (2.91-2.96 ppm και 1.61-1.63 ppm), $H^{\alpha(1)}-H^{\beta(2)}$ (2.91-2.96 ppm και 1.54-1.56 ppm), $H^{\alpha(2)}-H^{\beta(1)}$ (2.78-2.82 ppm και 1.61-1.63 ppm) και $H^{\alpha(2)}-H^{\beta(2)}$ (2.78-2.82 ppm και 1.55-1.57 ppm), Σχήμα 5.18] καθώς και εκείνη του NCH-πρωτονίου κ με το NH-πρωτόνιο λ [σύζευξη $H^{\lambda}-H^{\kappa}$ (5.85-5.98 ppm και 7.92-8.03 ppm), Σχήμα 5.18].

Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του σχήματος 5.19 εμφανίζεται αρχικά ο δευτεροταγής άνθρακας β στα 25.8 ppm, ενώ ακολουθούν οι απορροφήσεις των CH_3 -ανθράκων των *tert*-βουτυλο-ομάδων (ξ,π) στα 27.9 και 28.0 ppm. Ο άνθρακας γ του πυρρολιδινικού δακτυλίου συντονίζεται στα 30.5 ppm και αφού προηγηθούν οι απορροφήσεις των υπολειπόμενων μεθυλενικών πυρήνων σ ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, 37.8 ppm) και α (NCH_2 , 47.1 ppm), εμφανίζονται οι κορυφές των τεσσάρων NCH-ανθράκων (δ, ζ, ι, λ) στην περιοχή μεταξύ 54.0-64.2 ppm. Οι τριτοταγείς άνθρακες των *tert*-βουτυλο-ομάδων (ν, ο) εντοπίζονται στα 81.4 και 82.2 ppm, ενώ ακολουθούν οι αρωματικοί άνθρακες

(η, θ) στην περιοχή μεταξύ 127.5-138.7 ppm. Οι εστερικοί άνθρακες (μ, ρ) και ο αμιδικός άνθρακας ε συντονίζονται μεταξύ 169.9-170.4 ppm. Τέλος εμφανίζεται η απορρόφηση του άνθρακα της θειουρίας (κ) στα 182.6 ppm.

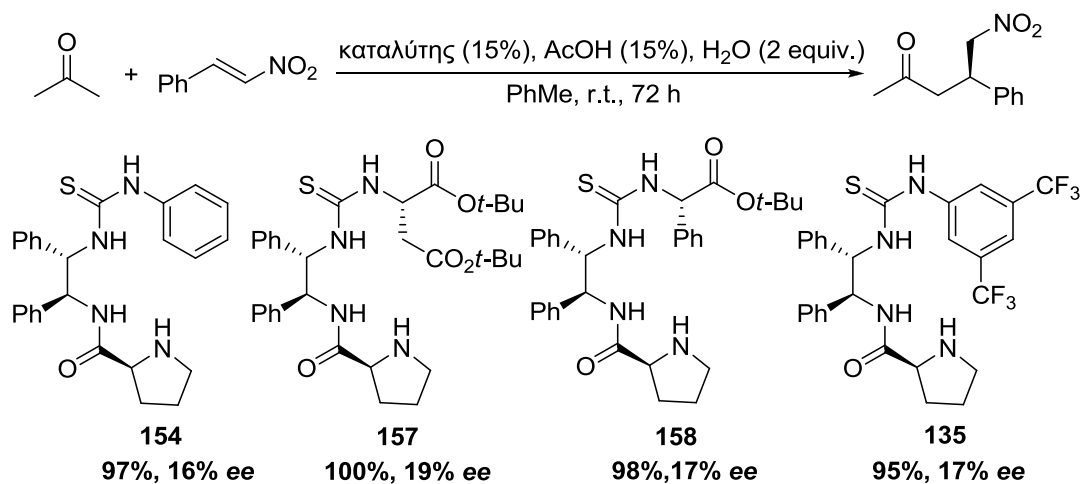
5.4.4 Τροποποιήσεις στην ογκώδη ομάδα που συνδέεται με τη θειουρία. Μελέτη της καταλυτικής δράσης¹⁵⁰

Τα παράγωγα **154**, **157** και **158** μελετήθηκαν αρχικά στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης στις βέλτιστες συνθήκες, με τα αποτελέσματα της δράσης τους να συνοψίζονται στο σχήμα 5.20. Τόσο το παράγωγο **154** από το οποίο απουσιάζουν οι τριφθορομεθυλο-υποκαταστάτες όσο και το παράγωγο της φαινυλογλυκίνης **158** παρέχουν το προϊόν σε ανάλογη απόδοση και εκλεκτικότητα με το παράγωγο **135**, ενώ το παραγωγο του ασπαρτικού οξέος **157** δίνει την αντίδραση ποσοτικά και με εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα. Για την παρατηρούμενη ενίσχυση της εναντιομερικής περίσσειας πιθανολογείται η θετική συνεισφορά του τμήματος του (S)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα στη δραστική καταλυτική διαμόρφωση σε συνδυασμό με στερεοχημικά φαινόμενα που εκδηλώνονται στο περιβάλλον του αμινοξέος. Το ογκώδες αυτό τμήμα αποτρέπει αποτελεσματικά την προσέγγιση από την πίσω πλευρά του καταλύτη, ενώ εξασφαλίζει τη σχεδόν αποκλειστική *re*-προσβολή της αλδεΐδης στο εναμινικό ενδιάμεσο.

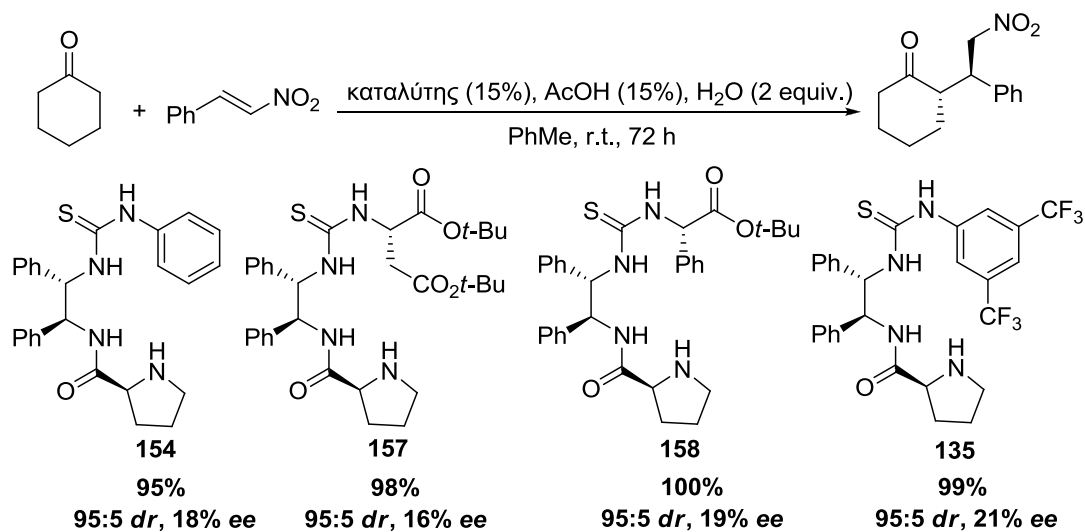


Σχημα 5.20: Μελέτη της δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ανιλίνη, (S)-ασπαρτικό οξύ και (S)-φαινυλογλυκίνη στην αλδολική αντίδραση.

Τα προλιναμίδια **135**, **154**, **157** και **158** μελετήθηκαν επιπλέον στις αντιδράσεις συζυγιακής προσθήκης της ακετόνης και της κυκλοεξανόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (Σχήμα 5.21 και 5.22 αντίστοιχα).



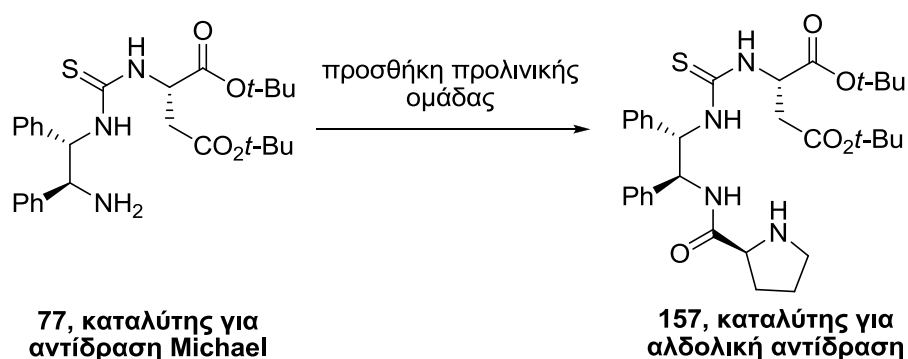
Σχήμα 5.21: Μελέτη της καταλυτικής δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών **135**, **154**, **157** και **158** στην αντίδραση της ακετόνης με το *trans*-β-νιτροστυρένιο.



Σχήμα 5.22: Μελέτη της καταλυτικής δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών **135**, **154**, **157** και **158** στην αντίδραση της κυκλοεξανόνης με το *trans*-β-νιτροστυρένιο.

Σε όλες τις περιπτώσεις τα προϊόντα λαμβάνονται σε εξαιρετικές αποδόσεις, με ικανοποιητική διαστερεοεκλεκτικότητα (για την περίπτωση της προσθήκης της κυκλοεξανόνης), αλλά με 16-21% ee. Ενώ τα προλιναμίδια μετατρέπουν πλήρως τις πρώτες ύλες στα επιθυμητά προϊόντα, δεν καταφέρνουν ωστόσο να τα αποδώσουν στερεοεκλεκτικά. Το συνολικό χειρόμορφο περιβάλλον που δημιουργείται από τα επιμέρους δομικά στοιχεία των καταλυτών, δεν

επιτρέπει προφανώς τη σημαντική επικράτηση των προτιμητέων εναντιομερών, καθιστώντας τα προλιναμίδια ακατάλληλα για τις συγκεκριμένες αντιδράσεις. Αντιθέτως, τα παράγωγα αυτά αποδείχθηκαν εξαιρετικά δραστικά και εκλεκτικά στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης, με το προλιναμίδιο που στηρίζεται στον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα **157** να αποδεικνύεται το καλύτερο, παρέχοντας το προϊόν ποσοτικά και με σχεδόν αποκλειστικό σχηματισμό του επιθυμητού εναντιομερούς. Ο καταλύτης αυτός μπορεί να προκύψει από το ιδανικό για την αντίδραση Michael πρωτοταγές αμινοπαράγωγο-θειουρία που βασίζεται στη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και τον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα **77**, με την προσθήκη μίας προλινικής μονάδας (Σχήμα 5.23).



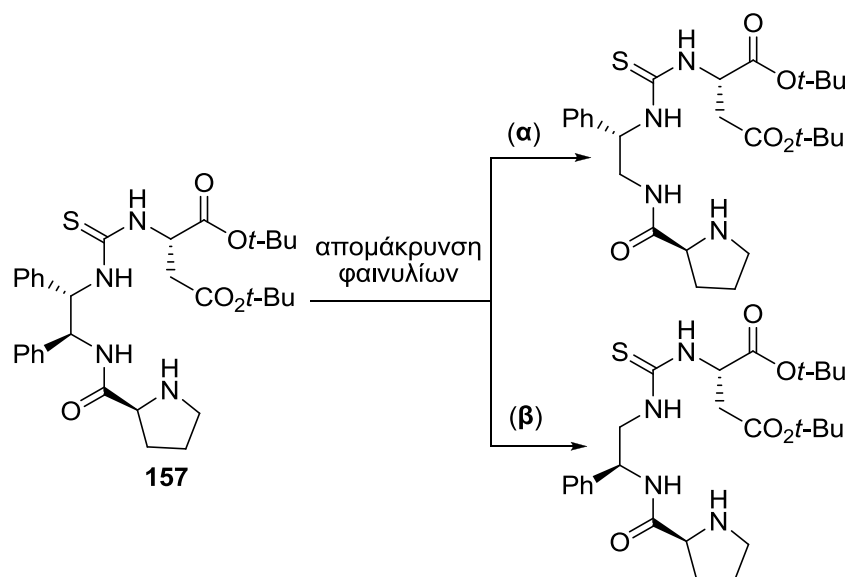
Σχήμα 5.23: Μεταβάλλοντας τις καταλυτικές ιδιότητες στο παράγωγο θειουρίας **77**.

Εφόσον ο καταλύτης **157** διακρίθηκε μεταξύ όλων των προλιναμιδίων-θειουριών που μελετήθηκαν στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης, αποφασίσαμε να πραγματοποιήσουμε περαιτέρω δομικές τροποποιήσεις για τη μελέτη της σχέσης δομής-δράσης στο εν λόγω παράγωγο.

5.4.5 Επίδραση των υποκαταστατών της διαμίνης. Σύνθεση των καταλυτών¹⁵⁰

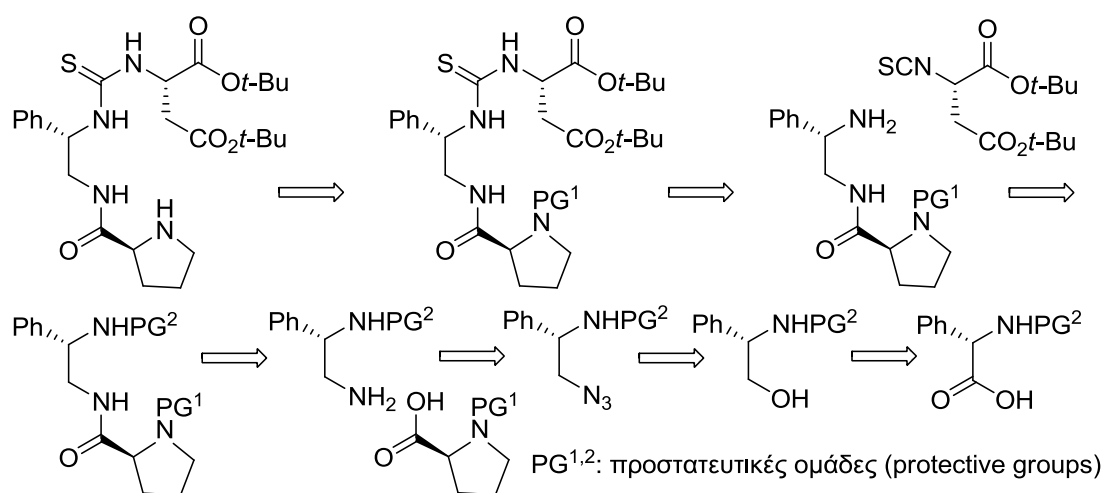
Προκειμένου να εξεταστεί η πιθανή επιρροή των υποκαταστατών του χειρόμορφου συνδέσμου της διαμίνης, συντέθηκαν τα παράγωγα του σχήματος 5.24. Σε κάθε ένα από αυτά έχει απομακρυνθεί είτε το φαινύλιο που βρίσκεται πλησιέστερα στην προλιναμιδική ομάδα (Σχήμα 5.24 α), είτε το

φαινύλιο που βρίσκεται πλησιέστερα στην ομάδα της θειουρίας (Σχήμα 5.24 β).



Σχήμα 5.24: Τροποποιήσεις στο χειρόμορφο σύνδεσμο της διαμίνης του παραγώγου 157.

Αρχικά επιλέξαμε να συνθέσουμε το παράγωγο εκείνο από το οποίο απουσιάζει το φαινύλιο που γεινιάζει με την προλιναμιδική δομή. Προκειμένου να γίνει αυτό έπρεπε να προηγηθεί η ρετροσυνθετική ανάλυση (retrosynthetic analysis) του καταλύτη, ώστε να σχεδιαστεί το συνθετικό του σχήμα (Σχήμα 5.25).

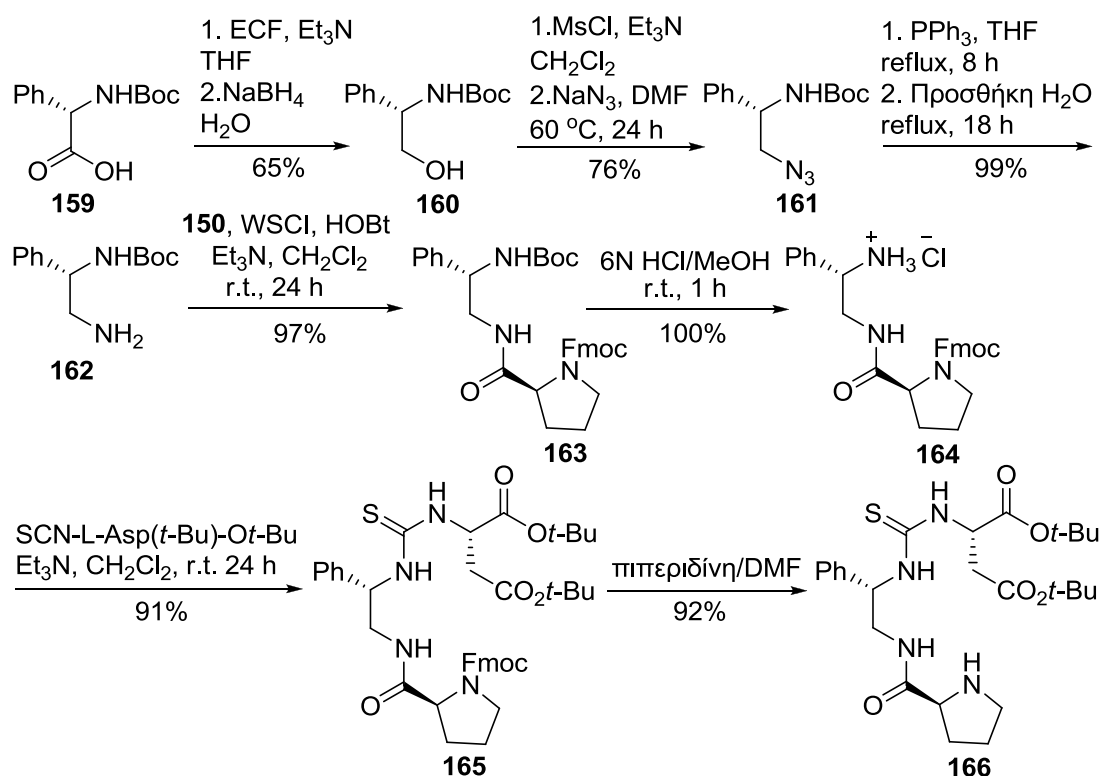


Σχήμα 5.25: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-2-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

Το προλιναμίδιο-θειουρία-στόχος θα μπορούσε να προκύψει αρχικά από ένα κατάλληλο πυρρολιδινό-προστατευμένο παράγωγο. Η προστασία PG¹ θα πρέπει να παρουσιάζει προφανώς ορθογωνικότητα σε σχέση με τις *tert*-βουτυλο-ομάδες. Το προστατευμένο παράγωγο θειουρίας θα μπορούσε με τη σειρά του να σχηματιστεί από την αντίδραση του ισοθειοκυανικού παραγώγου του (S)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα (χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως στη σύνθεση του προλιναμιδίου **157**) με ένα β-αμινο PG¹-προστατευμένο προλιναμίδιο προερχόμενο από (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνη. Η ελεύθερη αμινομάδα του παραγώγου αυτού μπορεί να προκύψει από αποπροστασία του αντίστοιχου αναλόγου, που διαθέτει ορθογωνική προστασία (PG²) σε σχέση με τον πυρρολιδινικό δακτύλιο. Η PG² που θα επιλεγεί δεν απαγορεύεται ωστόσο να απομακρύνεται στις συνθήκες αποχώρησης των *tert*-βουτυλο-ομάδων (όξινη συνθήκες),¹⁵⁶ καθώς η αποπροστασία θα πραγματοποιηθεί πριν τη σύζευξη με το ισοθειοκυανικό παράγωγο. Το διπλά-προστατευμένο προλιναμίδιο θα μπορούσε να προκύψει από τη σύζευξη PG¹-προστατευμένης (S)-προλίνης με PG²-μονοπροστατευμένη (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνη. Η διαμίνη μπορεί να σχηματιστεί από αναγωγή της (S)-2-αζιδο-φαινυλοαιθαναμίνης και αυτή από την αντίστοιχη μονοπροστατευμένη (S)-2-αμινο-2-φαινυλοαιθανόλη με πυρηνόφιλη υποκατάσταση της ομάδας του υδροξυλίου από την ομάδα του αζιδίου. Η αμινοαλκοόλη μπορεί να προκύψει από αναγωγή του προστατευμένου παραγώγου της (S)-φαινυλογλυκίνης.

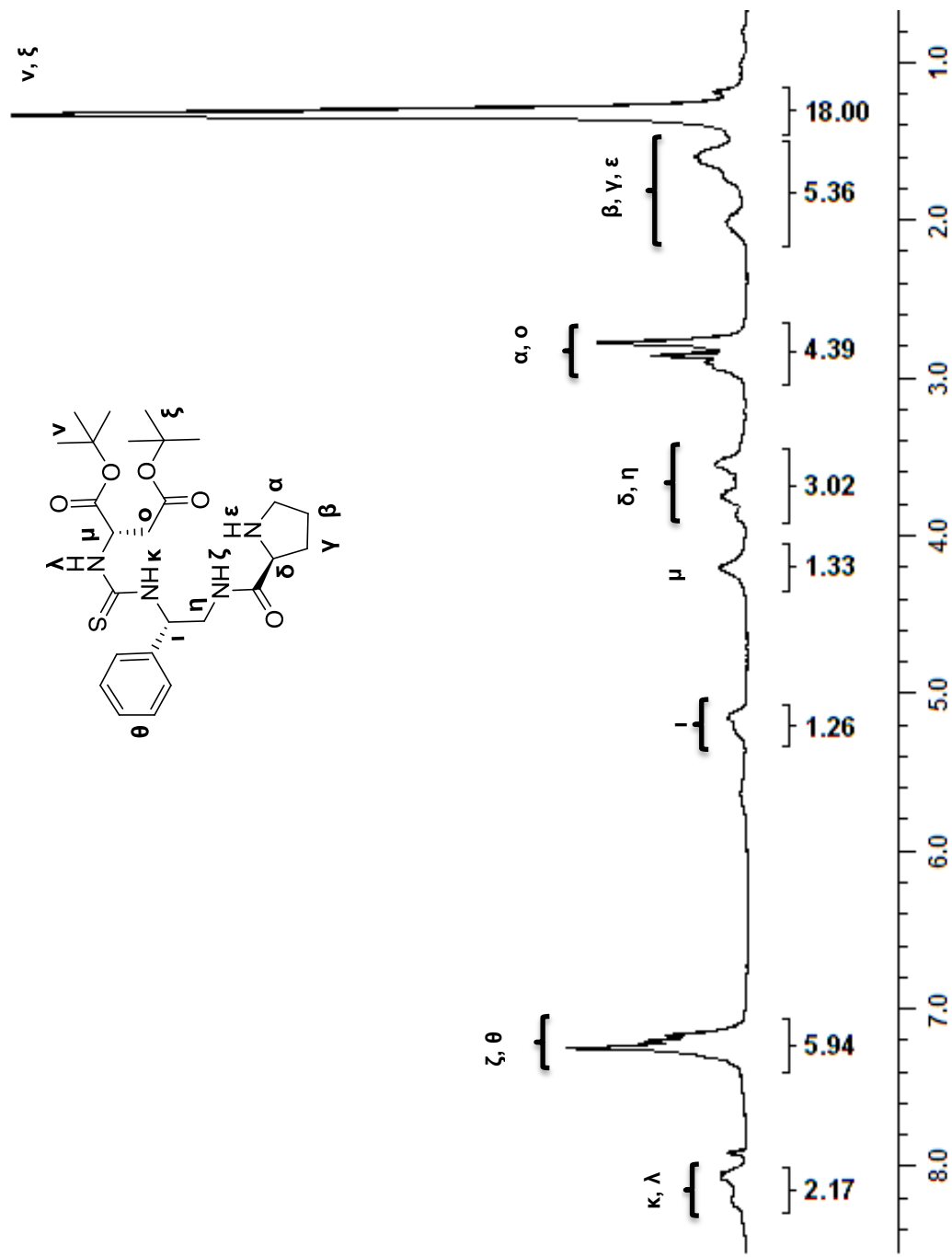
Η εμπορικά διαθέσιμη Boc-(S)-φαινυλογλυκίνη (**159**) μετατρέπεται αρχικά με χλωρομυρμηκικό αιθυλεστέρα (ECF) προς τον αντίστοιχο μεικτό ανυδρίτη, αναγωγή του οποίου με NaBH₄ παρέχει την αμινοαλκοόλη **160** (Σχήμα 5.26).¹⁶² Ενεργοποίηση και υποκατάσταση της υδροξυλικής ομάδας από το ιόν του αζιδίου οδηγεί στο παράγωγο **161**.^{163,164} Η επίδραση PPh₃ (αντίδραση Staudinger)¹⁶⁵ και η καταλυτική υδρογόνωση¹⁶⁶ είναι δύο γνωστές μέθοδοι για την αναγωγή της ομάδας του αζιδίου προς αμινομάδα. Για την πραγματοποίηση του σταδίου σύνθεσης της διαμίνης **162** επιλέξαμε την αντίδραση Staudinger, με την οποία αποτρέπεται πιθανός διμερισμός του υποστρώματος που μπορεί να προκληθεί στις συνθήκες της καταλυτικής υδρογόνωσης.¹⁶⁷ Η αμίνη **162** συζευγνύεται στη συνέχεια με Fmoc-L-Pro-OH

(150) για να προκύψει το διπλά-προστατευμένο προλιναμίδιο **163**. Η Boc-ομάδα απομακρύνεται με μεθανολικό HCl και το υδροχλωρικό άλας συζευγνύεται με το ισοθειοκυανικό παράγωγο του (S)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα παρουσία Et₃N, οπότε και προκύπτει το προλιναμίδιο-θειουρία **165**. Απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας παρέχει τον επιθυμητό καταλύτη **166**.



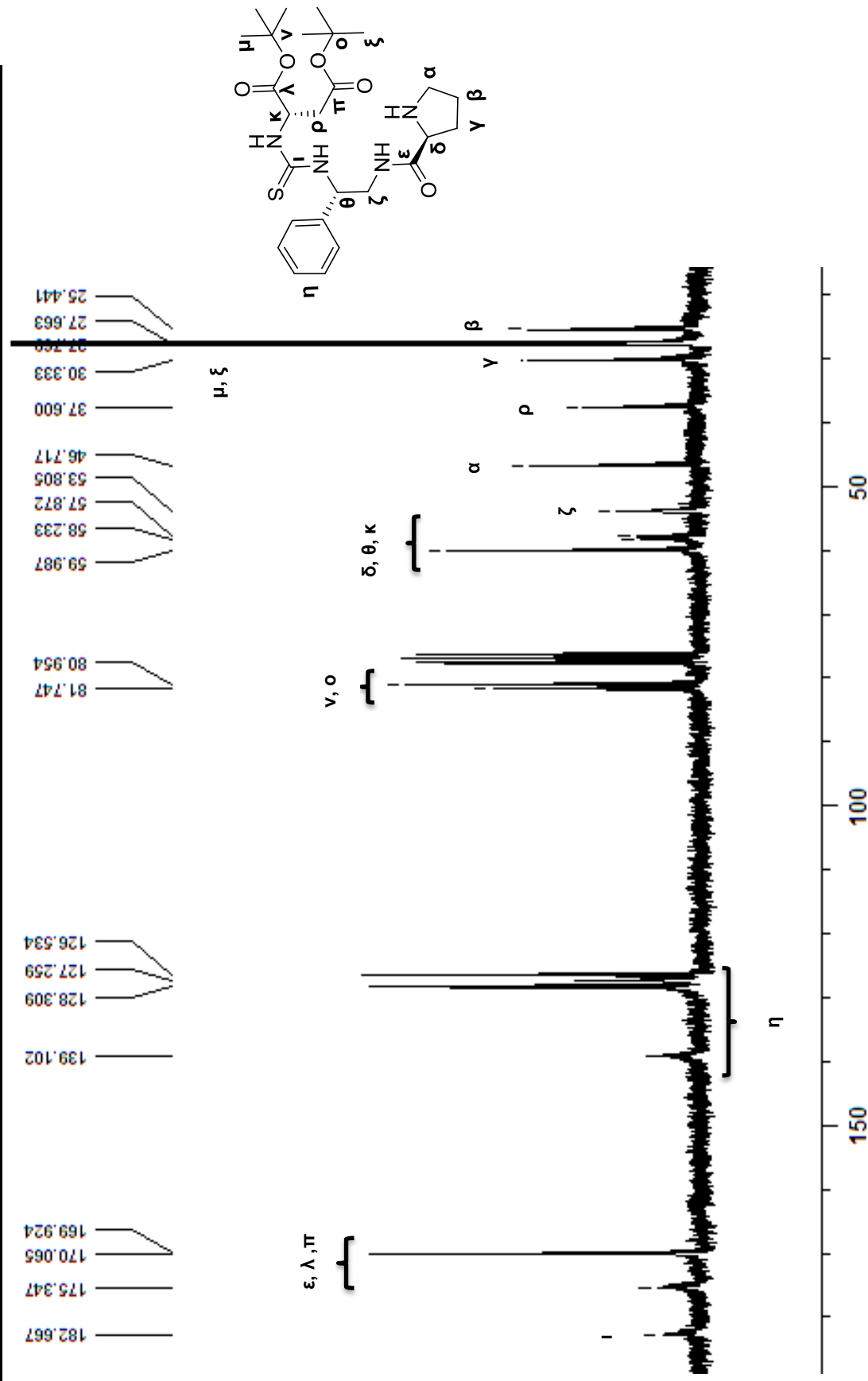
Σχήμα 5.26: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας **166** με σύνδεσμο (S)-2-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

Από τη μελέτη του φάσματος ¹H-NMR του παραγώγου **166** παρατηρούμε αρχικά τις απορροφήσεις των *tert*-βουτυλο-πρωτονίων (**ν**, **ξ**) στα 1.30 και 1.33 ppm (Σχήμα 5.27). Η πολλαπλή κορυφή στην περιοχή μεταξύ 1.51-2.11 ppm αντιστοιχεί στα μεθυλικά πρωτόνια **β** και **γ** καθώς επίσης και στο αμινικό πρωτόνιο **ε**. Τα υπολειπόμενα δευτεροταγή πρωτόνια **α** του πυρρολιδινικού δακτυλίου (NCH₂) μαζί με τα πρωτόνια **ο** του τμήματος που προέρχεται από το ασπαρτικό οξύ (CH₂CO₂*t*-Bu) συντονίζονται στην περιοχή 2.72-3.00 ppm. Αφού προηγηθεί η από κοινού απορρόφηση του NCH-



Σχήμα 5.27: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καταλύτη 166 σε φασματομέτρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .

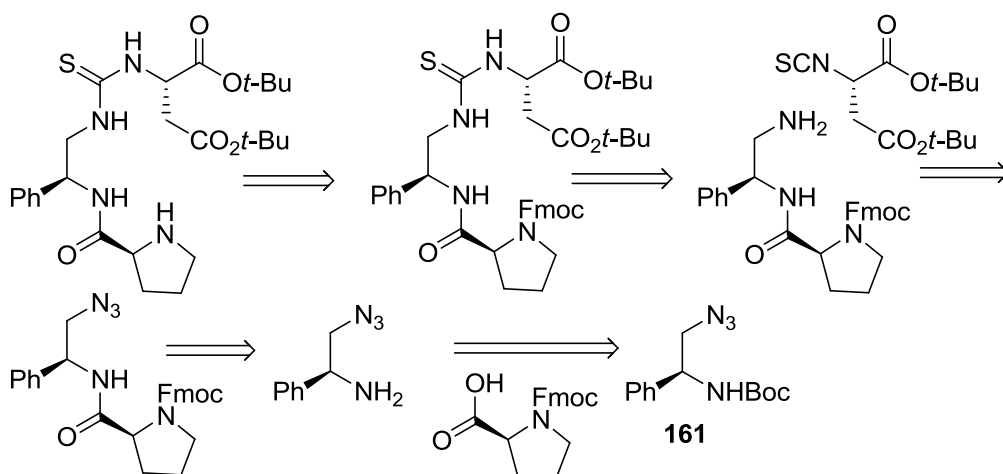
Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα



Σχήμα 5.28: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 166 σε φασματομέτρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .

πρωτονίου της προλινικής ομάδας (**δ**) και των NCH₂-πρωτονίων της διαμίνης (**η**) μεταξύ 3.34-3.93 ppm, ακολουθούν οι κορυφές των υπολειπόμενων NCH-πρωτονίων **μ** και **ι** στα 4.11-4.29 ppm και 5.09-5.29 ppm αντίστοιχα. Τα αρωματικά πρωτόνια (**θ**) μαζί με το αμιδικό υδρογόνο **ζ**, εντοπίζονται μεταξύ 7.08-7.43 ppm. Τα θειουρικά πρωτόνια **κ** και **λ** συντονίζονται από κοινού στην περιοχή μεταξύ 7.99-8.27 ppm.

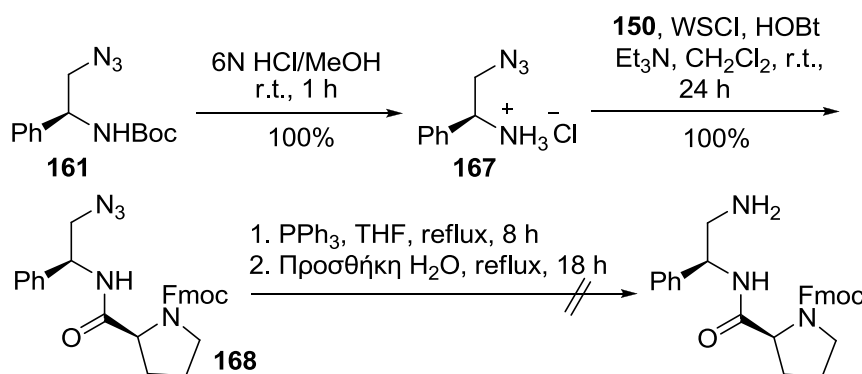
Στο φάσμα ¹³C-NMR του σχήματος 5.28 εμφανίζεται αρχικά ο δευτεροταγής άνθρακας **β** στα 25.4 ppm, ενώ ακολουθούν οι απορροφήσεις των CH₃-ανθράκων των *tert*-βουτυλο-ομάδων (**μ**, **ξ**) στα 27.7 και 27.8 ppm. Ο άνθρακας **γ** του πυρρολιδινικού δακτυλίου συντονίζεται στα 30.3 ppm και αφού προηγηθούν οι απορροφήσεις των μεθυλενικών πυρήνων **ρ** (CH₂CO₂*t*-Bu, 37.6 ppm), **α** (NCH₂, 46.7 ppm) και **ζ** (NCH₂, 53.8 ppm), εμφανίζονται οι κορυφές των τριών NCH-ανθράκων (**δ**, **θ**, **κ**) στην περιοχή μεταξύ 57.9-60.0 ppm. Οι τριτοταγείς άνθρακες των *tert*-βουτυλο-ομάδων εντοπίζονται στα 81.0 και 81.7 ppm, ενώ ακολουθούν οι αρωματικοί άνθρακες (**η**) στην περιοχή μεταξύ 126.5-139.1 ppm. Οι εστερικοί άνθρακες (**λ**, **π**) και ο αμιδικός άνθρακας **ε** συντονίζονται μεταξύ 169.9-175.3 ppm. Τέλος εμφανίζεται η απορρόφηση του άνθρακα της θειουρίας (**ι**) στα 182.7 ppm.



Σχήμα 5.29: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

Το προλιναμίδιο-θειουρία με το φαινύλιο πλησιέστερα στην προλιναμιδική ομάδα (Σχήμα 5.24 **β**) θα μπορούσε να προκύψει αρχικά από το Fmoc-προστατευμένο ανάλογο του και αυτό με τη σειρά του από σύζευξη του

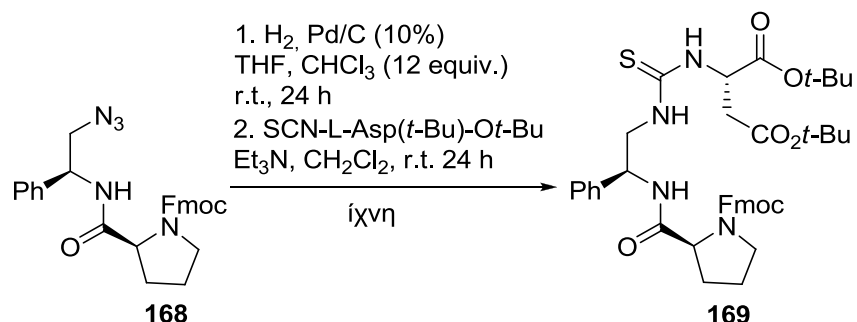
ισοθειοκυανικού παραγώγου με το β-αμινο Fmoc-προστατευμένο προλιναμίδιο (Σχήμα 5.29). Στάδιο <<κλειδί>> αποτελεί ο σχηματισμός του β-αμινο προλιναμιδίου από το αντίστοιχο αζιδικό ανάλογο με αναγωγή. Το β-αζιδο Fmoc-προστατευμένο προλιναμίδιο μπορεί να προκύψει από σύζευξη της Fmoc-L-Pro-OH (**150**) με (S)-2-αζιδο-1-φαινυλοαιθαναμίνη, η οποία μπορεί να σχηματιστεί από το προστατευμένο της παράγωγο **161**, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του προλιναμιδίου **166**.



Σχήμα 5.30: Πρώτη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

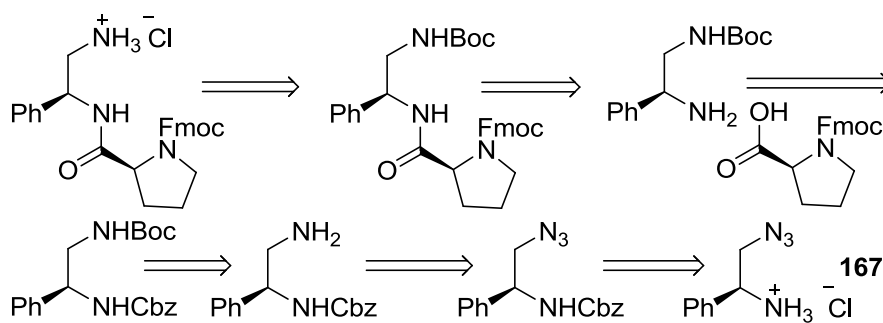
Επιχειρήθηκε στη συνέχεια η σύνθεση του καταλύτη, η οποία επιτυγχάνει μεν στα δύο πρώτα στάδια αποπροστασίας και σύζευξης αντίστοιχα, αλλά αποτυγχάνει στο στάδιο της αναγωγής της ομάδας του αζιδίου του παραγώγου **168** με την αντίδραση Staudinger (Σχήμα 5.30). Διαπιστώνεται ότι λαμβάνει χώρα απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας, η οποία αποδίδεται είτε στον ισχυρά βασικό χαρακτήρα της σχηματιζόμενης αμινομάδας είτε στις βασικές ιδιότητες της PPh₃. Προκειμένου να εξεταστεί πιθανή ανάμειξη της PPh₃, υποβάλλαμε την Fmoc-L-Pro-OH στις συνθήκες της αντίδρασης Staudinger και διαπιστώσαμε ότι το προστατευμένο αμινοξύ παραμένει ακέραιο. Για την αποπροστασία ευθύνεται επομένως η σχηματιζόμενη ελεύθερη αμινομάδα. Εάν η αναγωγή γινόταν κατά τέτοιο τρόπο ώστε η αμινομάδα να προέκυπτε στην πρωτονιωμένη της μορφή (υπό τη μορφή κάποιου άλατος δηλαδή), τότε θα μπορούσε να αποτραπεί πιθανόν η ανεπιθύμητη αποπροστασία. Αναφέρεται η απευθείας αναγωγή β-αζιδο Fmoc-προστατευμένων αμινών με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία Pd/C και CHCl₃ στο μείγμα της αντίδρασης, για την *in situ* μετατροπή της αμινομάδας στο υδροχλωρικό της

άλας.^{168,169} Η εφαρμογή της μεθόδου στο αζίδιο **168** με επακόλουθη αντίδραση σύζευξης με το ισοθειοκυανικό παράγωγο του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα, οδηγεί σε ίχνη προϊόντος (Σχήμα 5.31).



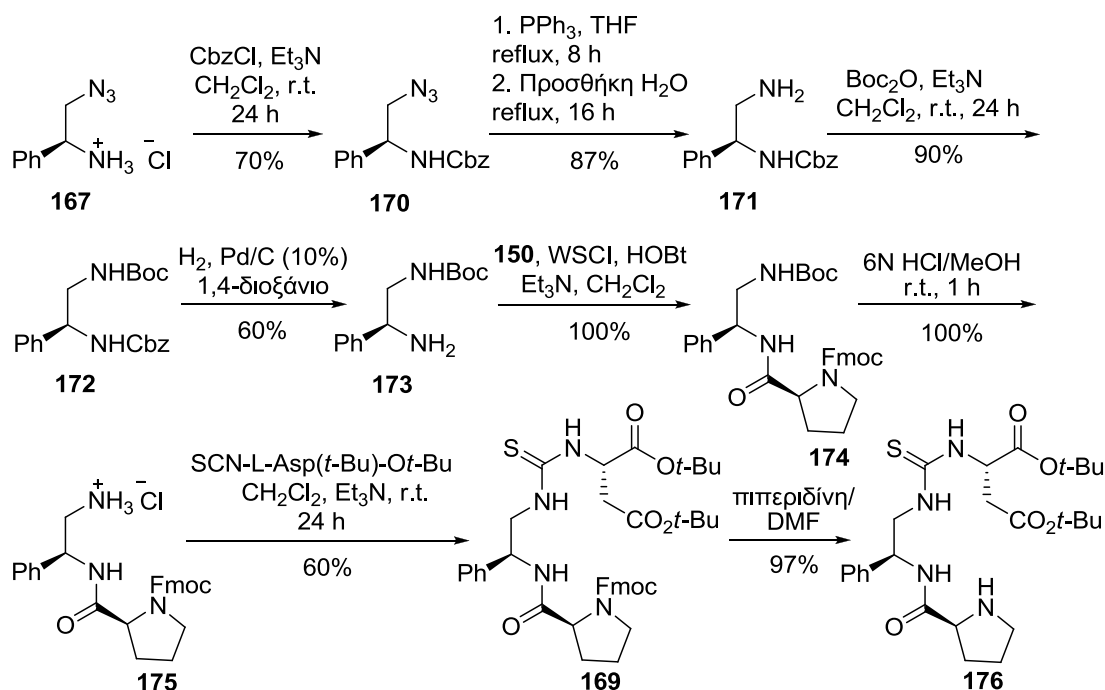
Σχήμα 5.31: Δεύτερη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειουρίας με σύνδεσμο (*S*)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

Το υδροχλωρικό άλας του β-αμινο Fmoc-προστατευμένου προλιναμιδίου θα μπορούσε εναλλακτικά να προκύψει από την αποπροστασία του αντίστοιχου Boc-παραγώγου του, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να σχηματιστεί από τη σύζευξη της Fmoc-L-Pro-OH με Boc-προστατευμένη (*S*)-1-φαινυλοαιθανο-1,2-διαμίνη, με την προστασία να βρίσκεται αυτή τη φορά στην αμινομάδα που δεν συνδέεται με το στερεογονικό κέντρο (Σχήμα 5.32). Η εν λόγω διαμίνη μπορεί να προκύψει από ένα διπλά-προστατευμένο παράγωγο, του οποίου η επιπλέον προστασία μπορεί να παρέχεται από την Fmoc- ή ενδεχομένως από την Cbz-ομάδα.¹⁷⁰ Επιλέγεται η Cbz-ομάδα και αυτό διότι εξαιτίας της μεγαλύτερης σταθερότητας που παρουσιάζει σε βασικές συνθήκες,^{156,171} μπορεί να επιτρέψει την απομόνωση του αμινοπαραγώγου που προηγείται του σχηματισμού της δι-προστατευμένης διαμίνης, τη στιγμή που η παρουσία της Fmoc-ομάδας ενδεχομένως να προκαλούσε και πάλι μια ανεπιθύμητη αποπροστασία (Σχήμα 5.32). Επιπλέον, η Cbz-ομάδα μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα με καταλυτική υδρογόνωση χωρίς να επηρεαστεί η παρακείμενη Boc-προστασία,^{170,171} ώστε να είναι δυνατός συγχρόνως και ο σχηματισμός του επιθυμητού παραγώγου που θα συζευχθεί με τη Fmoc-L-Pro-OH. Η Cbz-προστατευμένη (*S*)-2-αμινο-φαινυλοαιθαναμίνη προκύπτει από αναγωγή του αντίστοιχου αζιδίου, το οποίο μπορεί να σχηματιστεί από το παράγωγο **167** με εισαγωγή της Cbz-ομάδας.



Σχήμα 5.32: Ρετροσυνθετική ανάλυση του υδροχλωρικού άλατος του β -αμινο Fmoc-προστατευμένου προλιναμιδίου προερχόμενου από (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνη.

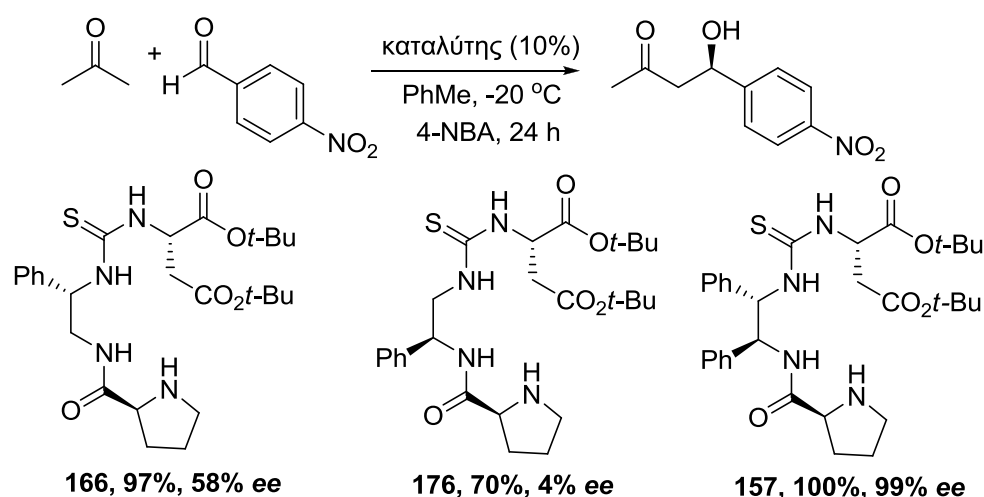
Ξεκινώντας από το υδροχλωρικό άλας **167** και κατόπιν εισαγωγής της καρβοβενζοξυ (Cbz)-ομάδας¹⁷² λαμβάνεται το προστατευμένο αζίδιο **170**, το οποίο με αντίδραση Staudinger μετατρέπεται στην Cbz-μονοπροστατευμένη διαμίνη **171** (Σχήμα 5.33).^{169,173} Ακολουθεί Boc-προστασία της αμινομάδας¹⁷⁴ και εκλεκτική απομάκρυνση της Cbz-ομάδας, οπότε και λαμβάνεται το παράγωγο **173**. Σύζευξη με Fmoc-L-Pro-OH (**150**) και απομάκρυνση της Boc-προστασίας οδηγεί στο επιθυμητό υδροχλωρικό άλας **175**. Μετά από τη σύζευξη με το ισοθειοκυανικό παράγωγο του ασπαρτικού οξέος και την απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας, λαμβάνεται ο καταλύτης **176**.



Σχήμα 5.33: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας **176** με σύνδεσμο (S)-1-φαινυλοαιθυλενο-1,2-διαμίνης.

5.4.6 Επίδραση των υποκαταστατών της διαμίνης. Μελέτη της καταλυτικής δράσης¹⁵⁰

Τα παράγωγα **166** και **176** μελετήθηκαν στη συνέχεια στην αλδολική αντίδραση και τα αποτελέσματα της δράσης τους συνοψίζονται στο σχήμα 5.34. Το προλιναμίδιο **166** παρέχει το προϊόν ποσοτικά και με μέτρια εναντιοεκλεκτικότητα, ενώ το παράγωγο **176** παρέχει το προϊόν σε μειωμένη απόδοση και σχεδόν πλήρως ρακεμειωμένο. Απαιτείται επομένως η παρουσία και των δύο υποκαταστατών για τη διατήρηση της εναντιοεκλεκτικότητας, πιθανόν διότι μόνο το δι-υποκατεστημένο παράγωγο μπορεί να υιοθετήσει και να <<παγώσει>> τη διαμόρφωση που εξασφαλίζει υψηλή καταλυτική δραστηριότητα. Η απουσία του ενός από τους δύο υποκαταστάτες και κυρίως εκείνου που βρίσκεται πλησιέστερα στην προλιναμιδική ομάδα, προκαλεί σοβαρή μεταβολή στη διαμόρφωση η οποία <<κατακρημνίζει>> την εκλεκτικότητα της αντίδρασης.

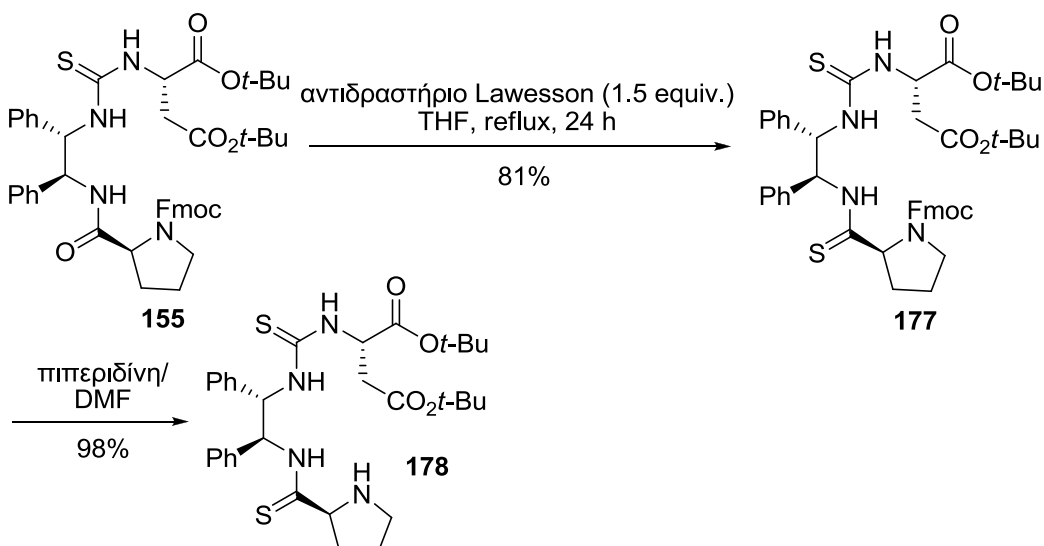


Σχήμα 5.34: Μελέτη της δράσης των προλιναμιδίων-θειουριών **166** και **176** που προκύπτουν από την απομάκρυνση των υποκαταστατών του διαμινικού συνδέσμου.

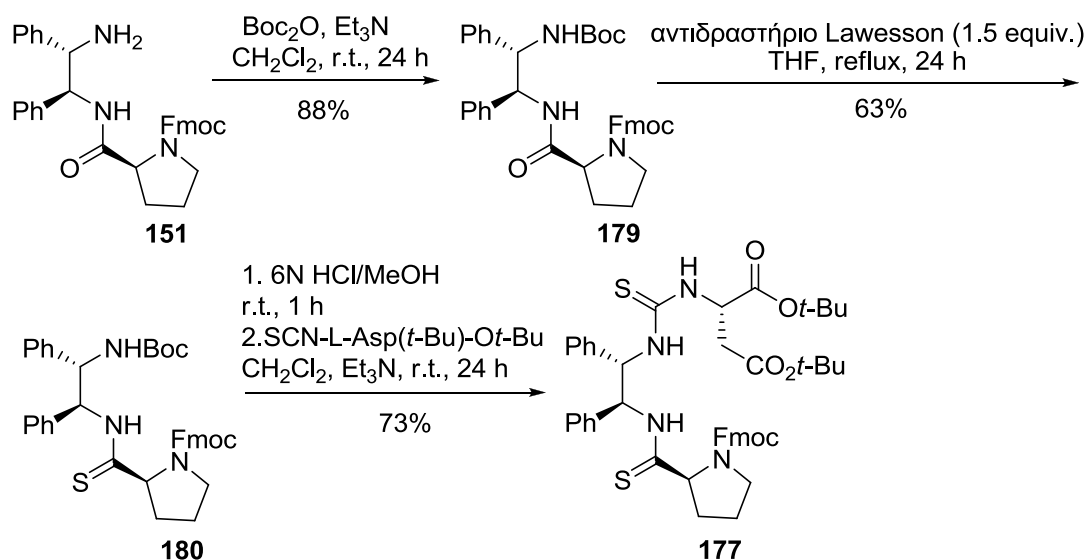
5.4.7 Αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού από θειοαμιδικό. Σύνθεση του καταλύτη¹⁵⁰

Το προλιναμίδιο **178** στο οποίο έχει αντικατασταθεί ο δεσμός μεταξύ του αμινοξέος και της διαμίνης από αμιδικό σε θειοαμιδικό, προκύπτει εύκολα από το Fmoc-προστατευμένο παράγωγο **155** με την επίδραση του αντιδραστήριου Lawesson¹⁷⁵ και επακόλουθη αποπροστασία (Σχήμα 5.35). Επισημαίνεται ότι

το αντιδραστήριο Lawesson δεν αντιδρά ούτε με τα εστερικά καρβονύλια ούτε με την καρβαμιδική προστασία του πυρρολιδινικού δακτυλίου στις παρούσες συνθήκες, καθώς ο σχηματισμός των αντίστοιχων δεσμών C=S απαιτεί υψηλότερες θερμοκρασίες.¹⁷⁶



Σχημα 5.35: Σύνθεση του προλιναμιδίου-θειουρίας 178 με θειοαμιδικό δεσμό μεταξύ του πυρρολιδινικού δακτυλίου και της διαμίνης.



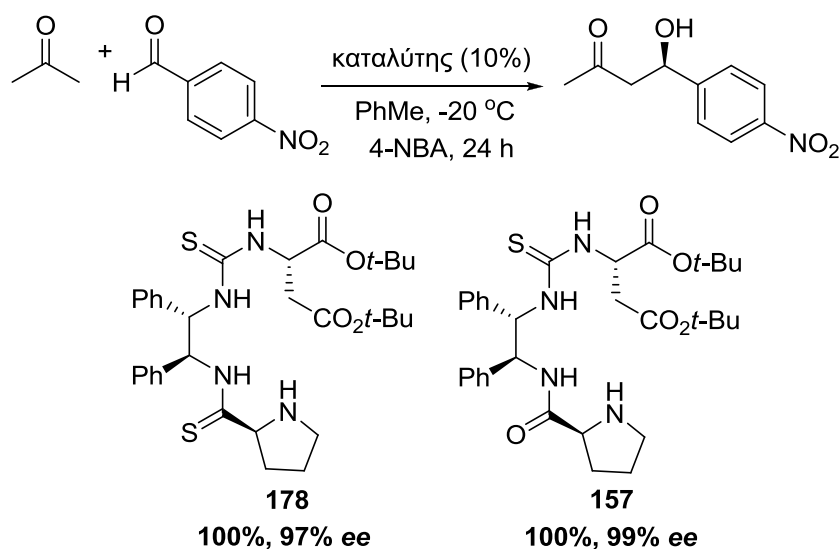
Σχημα 5.36: Εναλλακτική σύνθεση του καταλύτη 178.

Εναλλακτικά το θειοαμίδιο 177 πρόδρομος του καταλύτη 178 προκύπτει από το παράγωγο 151 με προστασία αρχικά της αμινομάδας, μετατροπή του αμιδικού δεσμού σε θειοαμιδικό, αποπροστασία και σύζευξη με το

ισοθειοκυανικό παράγωγο (Σχήμα 5.36). Η μέθοδος αυτή μπορεί να φανεί χρήσιμη σε περίπτωση που το ισοθειοκυανικό παράγωγο φέρει καρβονυλικές ομάδες ικανές να μετατραπούν σε θειοκαρβονύλια το ίδιο εύκολα με το αμιδικό καρβονύλιο, οπότε απαιτείται η εισαγωγή του θειοαμιδικού δεσμού πριν το σχηματισμό της θειουρίας.

5.4.8 Αντικατάσταση αμιδικού δεσμού από θειοαμιδικό δεσμό. Μελέτη της καταλυτικής δράσης¹⁵⁰

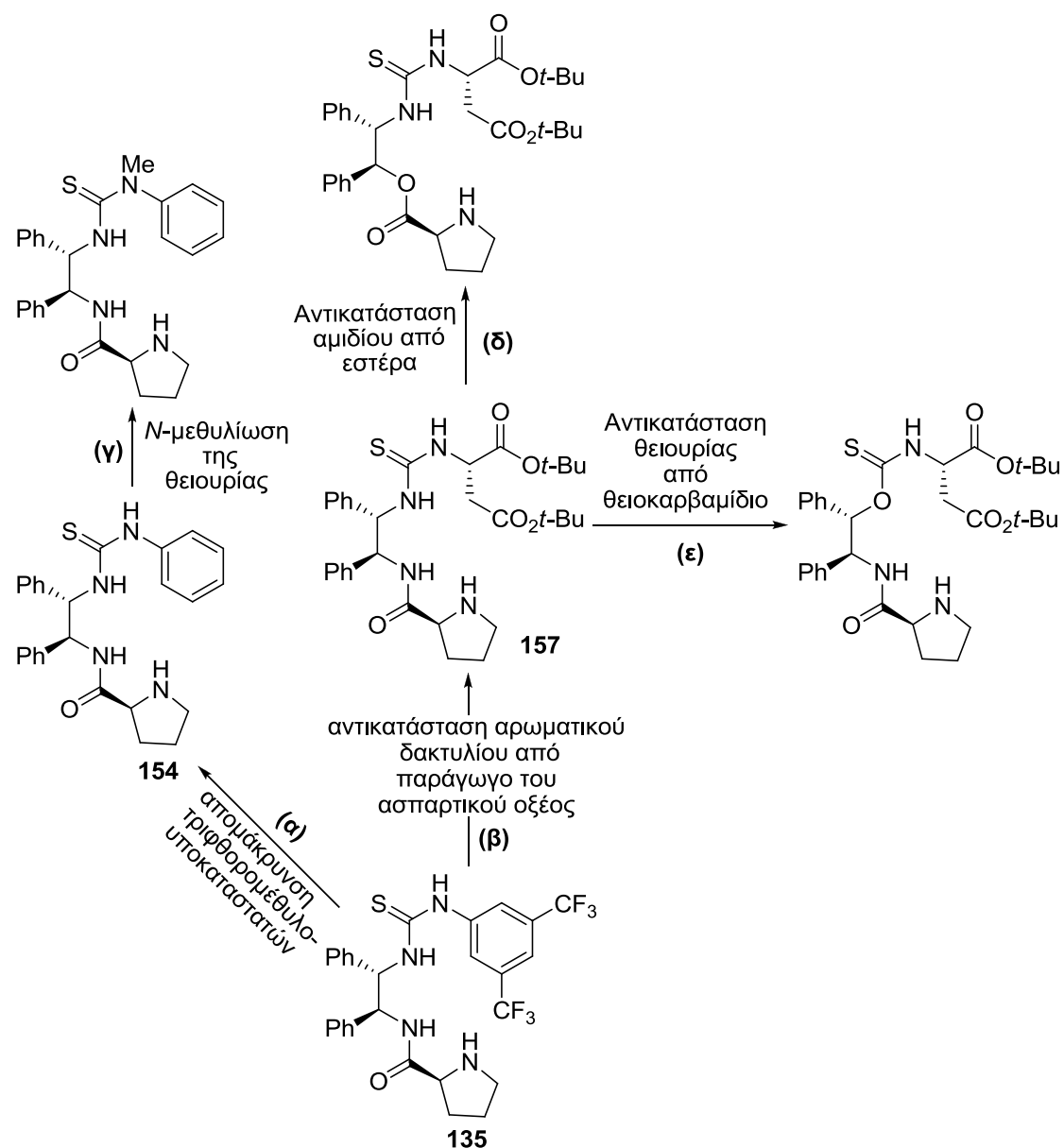
Το θειοαμίδιο **178** παρέχει το προϊόν της αλδολικής αντίδρασης ποσοτικά με μία μικρή μείωση στην εναντιοεκλεκτικότητα σε σχέση με το παράγωγο **157** (Σχήμα 5.37). Ανεπαίσθητες μεταβολές στην ικανότητα της προλιναμιδικής ομάδας να παρέχει δεσμό υδρογόνου επιδρούν στην καταλυτική δραστηριότητα, ώστε μεταξύ των υποψήφιων δοτών (αμιδικό υδρογόνο και υδρογόνα θειουρίας), ο εν λόγω αμιδικός δεσμός φαίνεται πολύ πιθανό να συμμετέχει στη μεταβατική κατάσταση. Η ένδειξη αυτή θα επιβεβαιωθεί από τη μελέτη που θα ακολουθήσει, στην οποία θα εξεταστεί η πιθανή εμπλοκή του κάθε ενός από τους <<εν δυνάμει>> δότες δεσμού υδρογόνου.



Σχήμα 5.37: Μελέτη της δράσης του προλιναμιδίου-θειουρίας **178** που προκύπτει από την αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού με θειοαμιδικό.

5.4.9 Επίδραση των δοτών δεσμών υδρογόνου. Σχεδιασμός και σύνθεση των καταλυτών¹⁵⁰

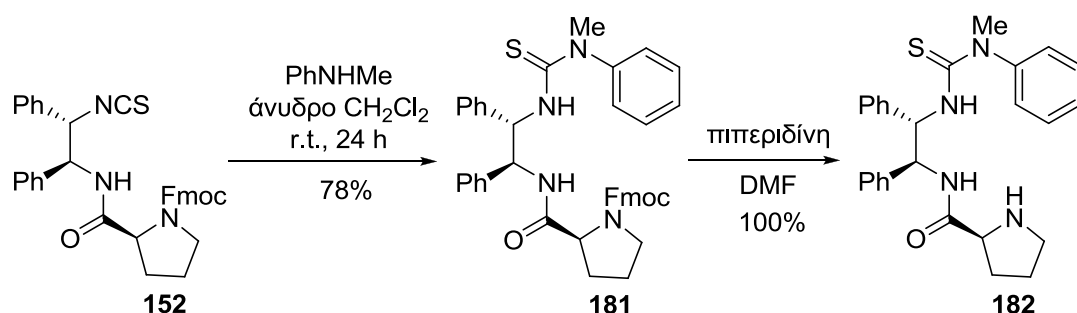
Για να μελετήσουμε τη σημασία της παρουσίας του κάθε ενός από τους ικανούς δότες δεσμού υδρογόνου, σκεφθήκαμε να τροποποιήσουμε την αμιδική και τις θειουρικές NH-θέσεις του καταλύτη, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να χάσουν την ικανότητα να προσφέρουν δεσμό υδρογόνου και να εξετάσουμε κατόπιν τη δραστικότητα των παραγώγων που θα προκύψουν στην αλδολική αντίδραση (Σχήμα 5.38).



Σχήμα 5.38: Τροποποιήσεις στην αμιδική ή/και τις θειουρικές NH-θέσεις των καταλυτών 135, 154 και 157.

Η αντικατάσταση π.χ. του τμήματος N-H της προλιναμιδικής μονάδας ή εκείνου της θειουρίας που προκύπτει από τη διαμίνη, με ένα άτομο οξυγόνου, θα δώσει το προλυλεστερικό και το θειοκαρβαμιδικό παράγωγο του σχήματος 5.38 δ και 5.38 ε αντίστοιχα, από τη μελέτη των οποίων θα αναδειχθεί η πιθανή σημασία των δύο ομάδων στην καταλυτική δραστηριότητα. Προκειμένου να εξεταστεί η πιθανή ανάμειξη της NH-θέσης η οποία προέρχεται από το ακραίο ογκώδες τμήμα που συνδέεται με τη θειουρία, σκεφθήκαμε έχοντας υπόψιν το παράγωγο της ανιλίνης **154** και όχι το παράγωγο του ασπαρτικού **157**, να εισάγουμε στη θέση του υδρογόνου ένα μεθύλιο ώστε να προκύψει το *N*-μεθυλιωμένο παράγωγο του σχήματος 5.38 γ. Η επιλογή του παραγώγου στο οποίο επρόκειτο να γίνει η εν λόγω τροποποίηση βασίστηκε στη διαθεσιμότητα της *N*-μεθυλοανιλίνης, η οποία ήταν απαραίτητη για τη σύνθεση του καταλύτη όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια. Με τη χρησιμοποίηση του *N*-μεθυλιωμένου αναλόγου αποτρέπεται αφενός η εμπλοκή του συγκεκριμένου NH-τμήματος σε δεσμό υδρογόνου, ενώ διατηρείται αφετέρου η ομάδα της θειουρίας καθιστώντας έτσι τα αποτελέσματα της δράσης του προλιναμιδίου περισσότερο συγκρίσιμα με το μη μεθυλιωμένο παράγωγο του.

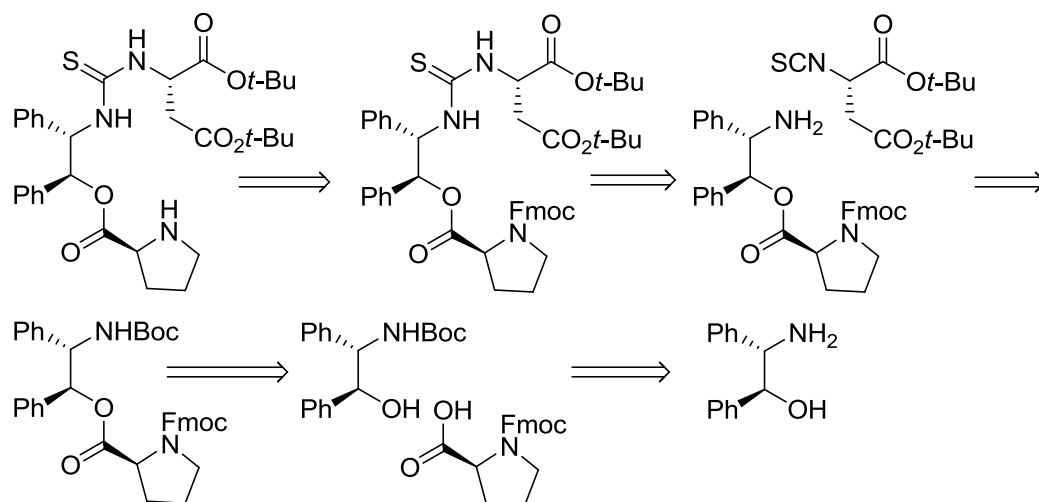
Με επίδραση *N*-μεθυλοανιλίνης στο ισοθειοκυανικό παράγωγο **152** προκύπτει το Fmoc-προστατευμένο προλιναμίδιο-*N*-μεθυλιωμένη θειουρία **181**, το οποίο αποπροστατεύεται ώστε να ληφθεί ο επιθυμητός καταλύτης **182** (Σχήμα 5.39).



Σχήμα 5.39: Σύνθεση του προλιναμιδίου-*N*-μεθυλιωμένης θειουρίας **182**.

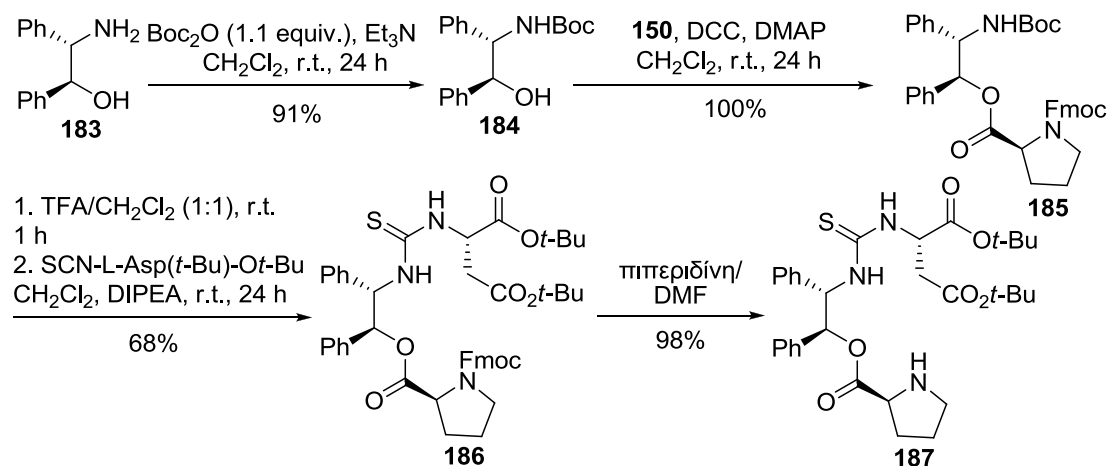
Το προλυλεστερικό παράγωγο-θειουρία (σχήμα 5.38 δ) μπορεί να προκύψει από το Fmoc-προστατευμένο ανάλογο του, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να σχηματιστεί από τη σύζευξη του ισοθειοκυανικού εστέρα με το β-αμινο

προλυλεστερικό παράγωγο (σχήμα 5.40). Η εν λόγω αμίνη μπορεί να προκύψει από τη διπλή αποπροστασία αναλόγου, το οποίο μπορεί να ληφθεί από τη σύζευξη της Fmoc-L-Pro-OH με *N*-Boc-προστατευμένη (1*S*,2*S*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλη. Η τελευταία μπορεί να σχηματιστεί από την εκλεκτική *N*-προστασία της β-αμινοαλκοόλης.



Σχήμα 5.40: Ρετροσυνθετική ανάλυση προλυλεστερικού παραγώγου-θειουρία.

Η σύνθεση του προλυλεστερικού παραγώγου **187** περιγράφεται στο σχήμα 5.41. Η αμινομάδα του **183** προστατεύεται εκλεκτικά με 1.1 equiv. δικαρβονικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα (Boc₂O) παρουσία Et₃N.^{174,177} Επισημαίνεται η χρήση του συστήματος *N,N'*-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου (DCC) και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP) για την πραγματοποίηση του σταδίου της σύζευξης της προστατευμένης αμινοαλκοόλης **184** με την Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (αντίδραση Steglich).^{178,179}

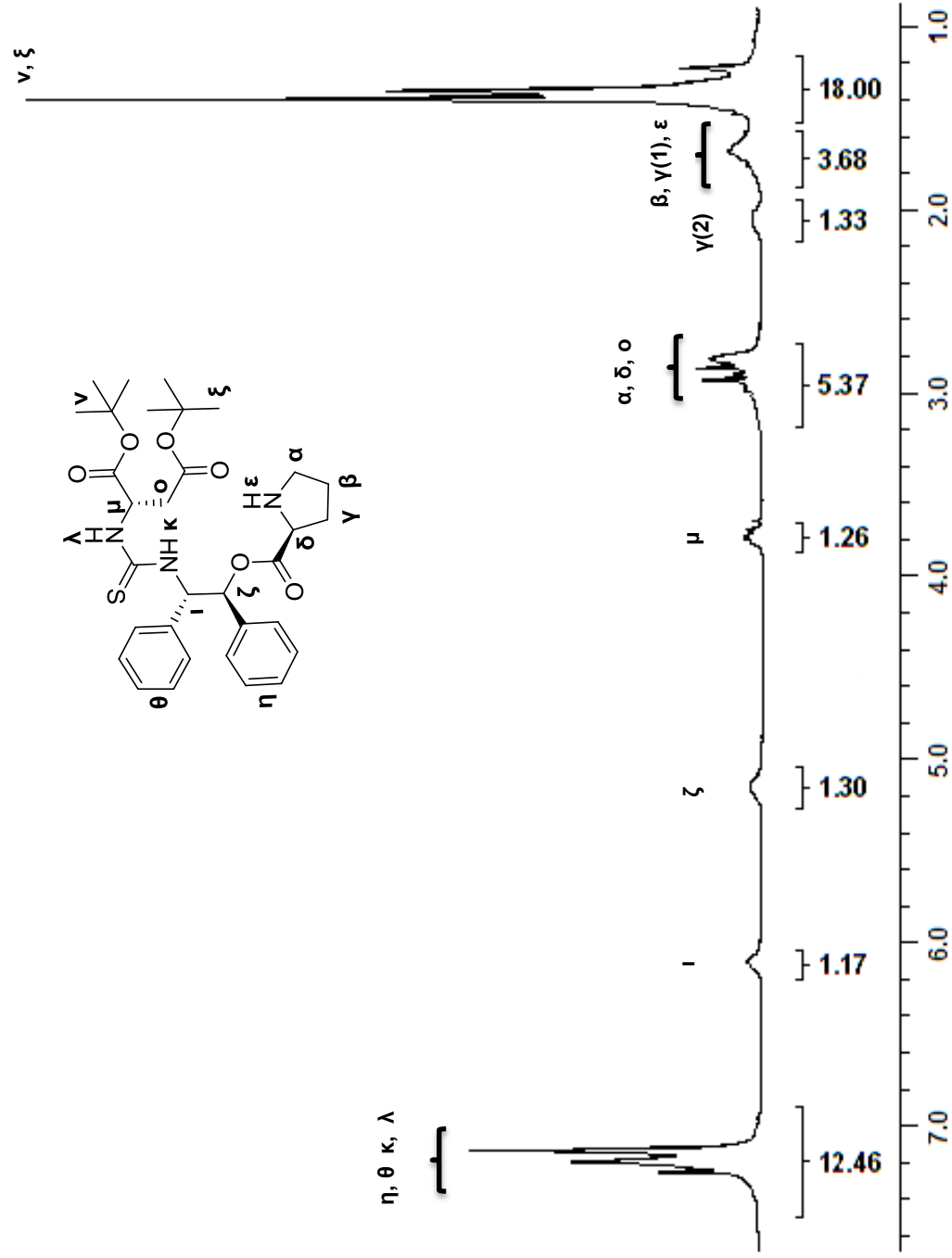


Σχήμα 5.41: Σύνθεση του προλυλεστερικού παραγώγου-θειουρία **187**.

Από τη μελέτη του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ του παραγώγου **187** παρατηρούμε αρχικά τις απορροφήσεις των πρωτονίων των δύο *tert*-βουτυλο-ομάδων (**v**, **ξ**) στα 1.35 και 1.40 ppm (Σχήμα 5.42). Η πολλαπλή κορυφή στην περιοχή μεταξύ 1.57-2.25 ppm αντιστοιχεί στα μεθυλενικά πρωτόνια **β** και **γ** καθώς επίσης και στο αμινικό πρωτόνιο **ε** του. Τα υπολειπόμενα δευτεροταγή πρωτόνια **α** του πυρρολιδινικού δακτυλίου μαζί με τα πρωτόνια **ο** του τμήματος που προέρχεται από το ασπαρτικό οξύ ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$) και το NCH-πρωτόνιο της προλινικής δομής, συντονίζονται στην περιοχή 2.74-3.18 ppm. Ακολουθούν οι κορυφές του NCH-πρωτονίου **μ** στα 3.68-3.88 ppm, του OCH-πρωτονίου **ζ** στα 5.04-5.26 ppm και του NCH-πρωτονίου **ι** στα 6.01-6.19 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια (**η**, **θ**) μαζί με τα πρωτόνια της θειουρίας **κ** και **λ** συντονίζονται από κοινού στην περιοχή μεταξύ 6.88-7.43 ppm.

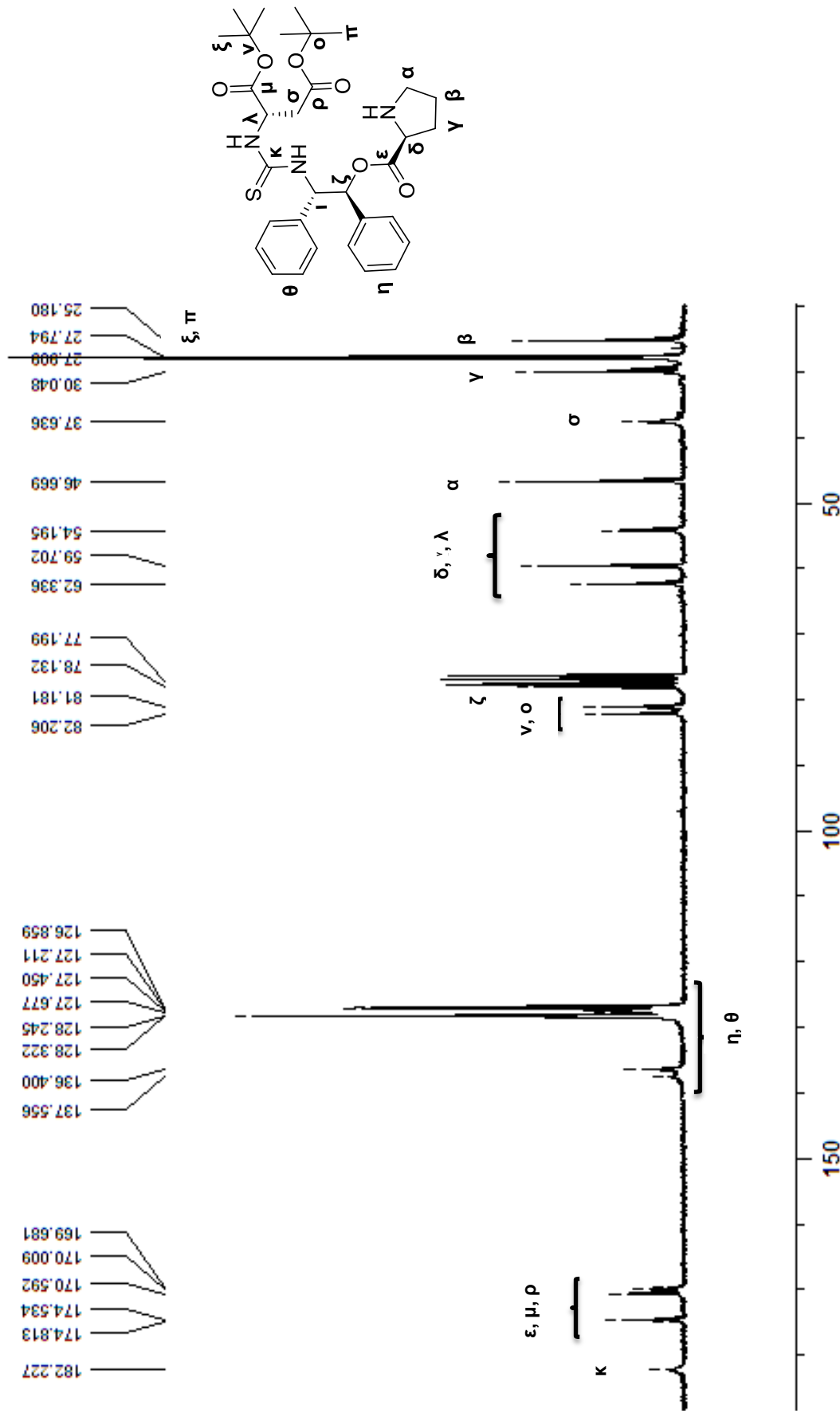
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του σχήματος 5.43 εμφανίζεται αρχικά ο δευτεροταγής άνθρακας **β** στα 25.2 ppm, ενώ ακολουθούν οι απορροφήσεις των CH_3 -ανθράκων των *tert*-βουτυλο-ομάδων (**ξ**, **π**) στα 27.8 και 28.0 ppm. Ο άνθρακας **γ** του πυρρολιδινικού δακτυλίου συντονίζεται στα 30.0 ppm και αφού προηγηθούν οι απορροφήσεις των μεθυλενικών πυρήνων **σ** ($\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, 37.6 ppm) και **α** (NCH_2 , 46.7 ppm), εμφανίζονται οι κορυφές των τριών NCH-ανθράκων (**δ**, **ι**, **λ**) στην περιοχή μεταξύ 54.2-62.3 ppm καθώς επίσης και του OCH-άνθρακα (**ζ**) στα 78.1 ppm. Οι τριτοταγείς άνθρακες των *tert*-βουτυλο-ομάδων εντοπίζονται στα 81.2 και 82.2 ppm, ενώ ακολουθούν οι αρωματικοί άνθρακες (**η**, **θ**) στην περιοχή μεταξύ 126.9-137.6 ppm. Οι εστερικοί άνθρακες (**μ**, **ρ**, **ε**) συντονίζονται μεταξύ 169.7-174.8 ppm. Τέλος εμφανίζεται η απορρόφηση του άνθρακα της θειουρίας **κ** στα 182.2 ppm.

Για τη σύνθεση του θειοκαρβαμιδικού παραγώγου (σχήμα 5.38 **ε**) συζευγνύεται αρχικά η (1*S*,2*S*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλη με Fmoc-L-Pro-OH (**150**), οπότε και λαμβάνεται το β-υδροξυ προλιναμίδιο **188** (Σχήμα 5.44). Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η αντίδραση της αλκοόλης με το ισοθειοκυανικό παράγωγο του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα παρουσία NaH , αρχικά σε θερμοκρασία δωματίου για 24h και στη συνέχεια με θέρμανση υπό αναρροή για επιπλέον 24h, χωρίς όμως να λαμβάνεται προϊόν (δεν καταναλώνονται οι πρώτες ύλες).

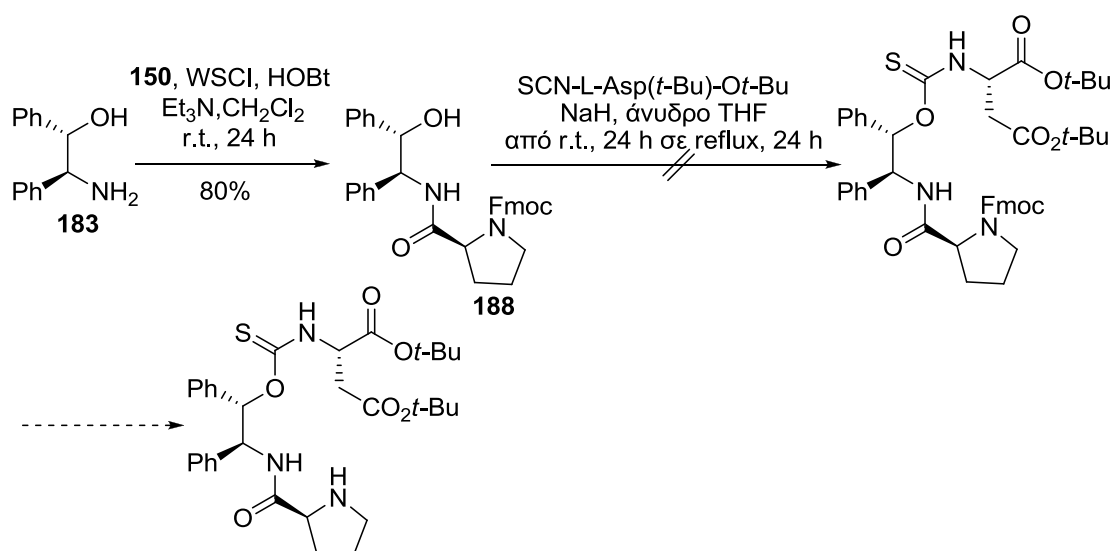


Σχήμα 5.42: Φάσμα ¹H-NMR του καταλύτη 187 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl₃.

Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα

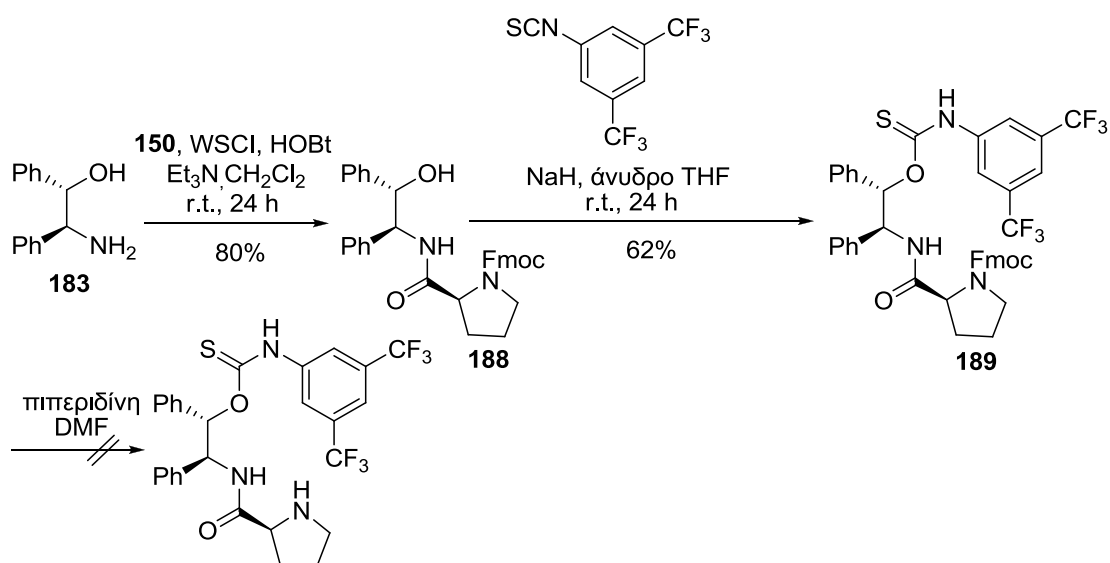


Σχήμα 5.43: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του καταλύτη 187 σε φασματομέτρο Varian 50 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CHCl_3 .



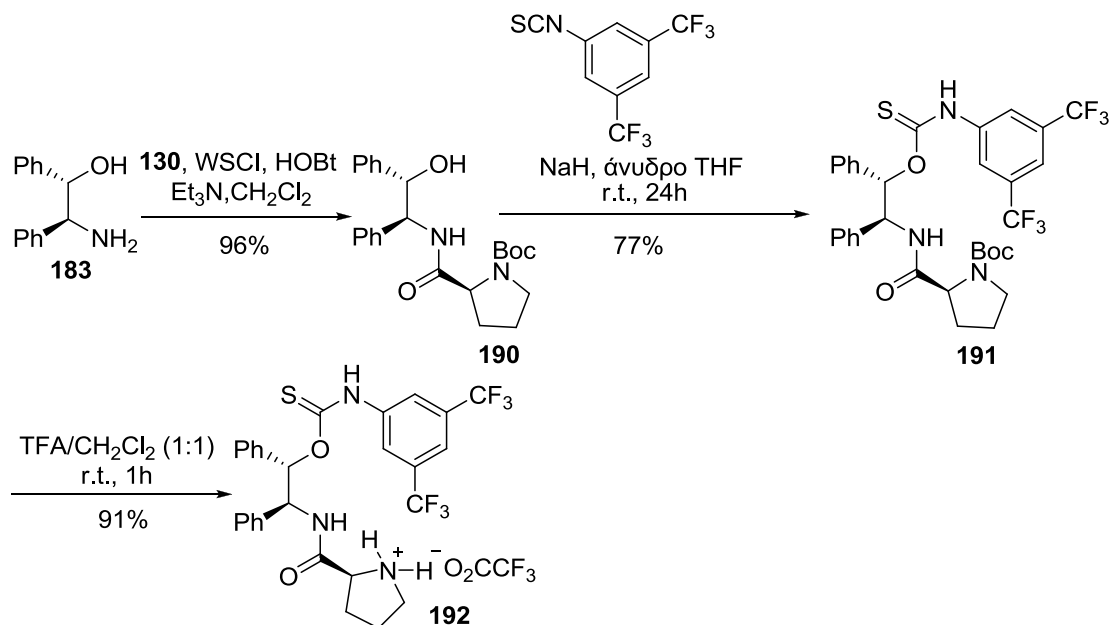
Σχήμα 5.44: Πρώτη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειοκαρβαμιδίου.

Ορμώμενοι από την επιδεκτικότητα διαφόρων αλειφατικών αλκοολών να αντιδρούν εύκολα με αρωματικά ισοθειοκυανικά παράγωγα παρουσία NaH προς τα αντίστοιχα θειοκαρβαμίδια,¹⁸⁰ σκεφθήκαμε στη συνέχεια να αντικαταστήσουμε το ισοθειοκυανικό παράγωγο του (*S*)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα με το ισοθειοκυανικό παράγωγο της 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης, στην αντίδραση στην οποία συμμετέχει η αλκοόλη **188** (Σχήμα 5.45). Το θειοκαρβαμίδιο **189** λαμβάνεται σε ικανοποιητική απόδοση, η επακόλουθη κατεργασία του όμως με πιπεριδίνη προκαλεί διάσπαση του μορίου.



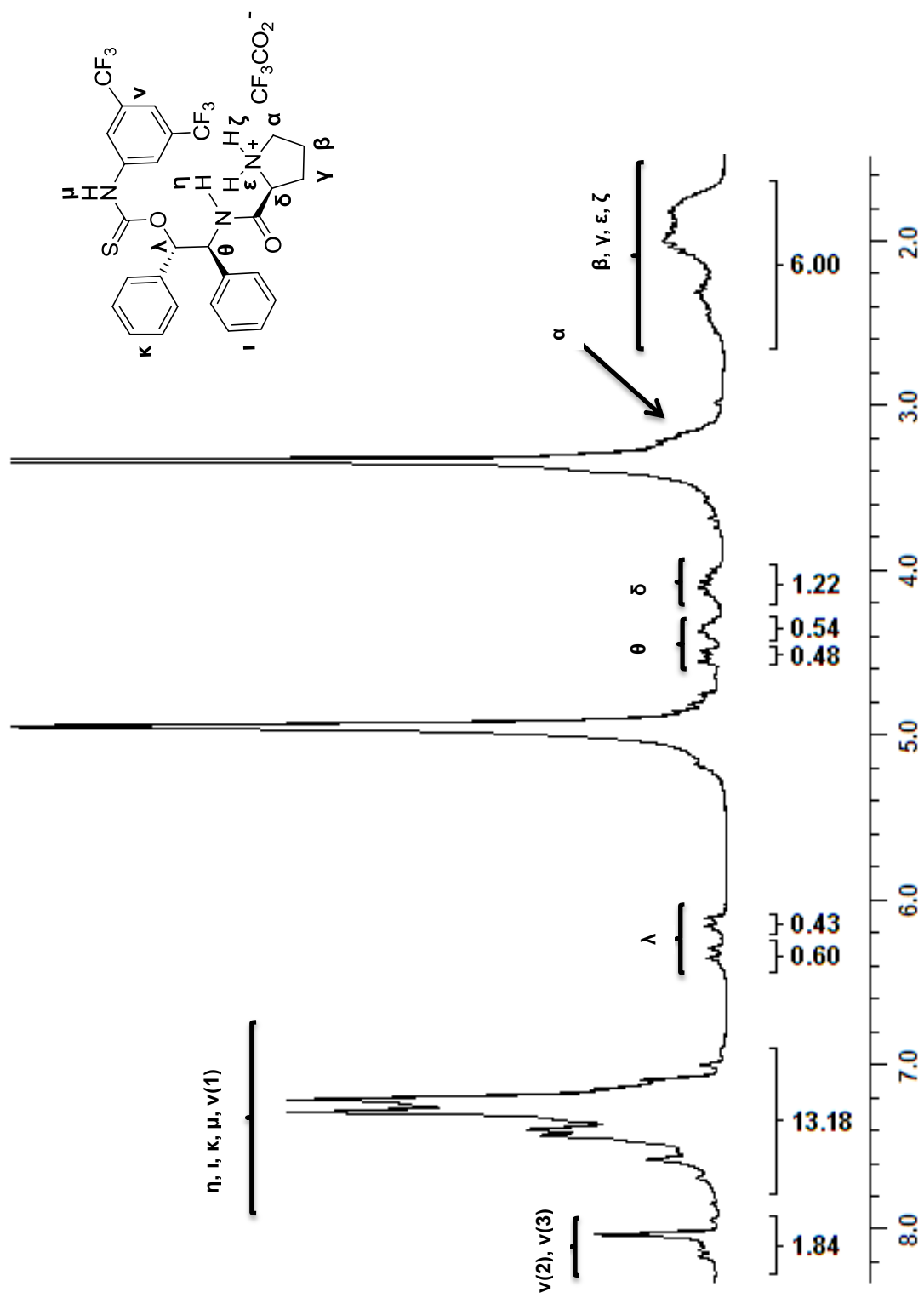
Σχήμα 5.45: Δεύτερη απόπειρα σύνθεσης του προλιναμιδίου-θειοκαρβαμιδίου.

Εξαιτίας της ευαισθησίας του παραγώγου **189** στις βασικές συνθήκες της αποπροστασίας, σκεφθήκαμε να αντικαταστήσουμε την Fmoc- με Boc-προστασία, ώστε να εξετάσουμε τη σταθερότητα του θειοκαρβαμιδίου σε όξινες συνθήκες (Σχήμα 5.46). Συντέθηκε επομένως το Boc-προστατευμένο παράγωγο **191**, το οποίο αποπροστατεύθηκε επιτυχώς μετά από κατεργασία με τριφθοροξικό οξύ για να ληφθεί ο οργανοκαταλύτης **192** σε υψηλή απόδοση.



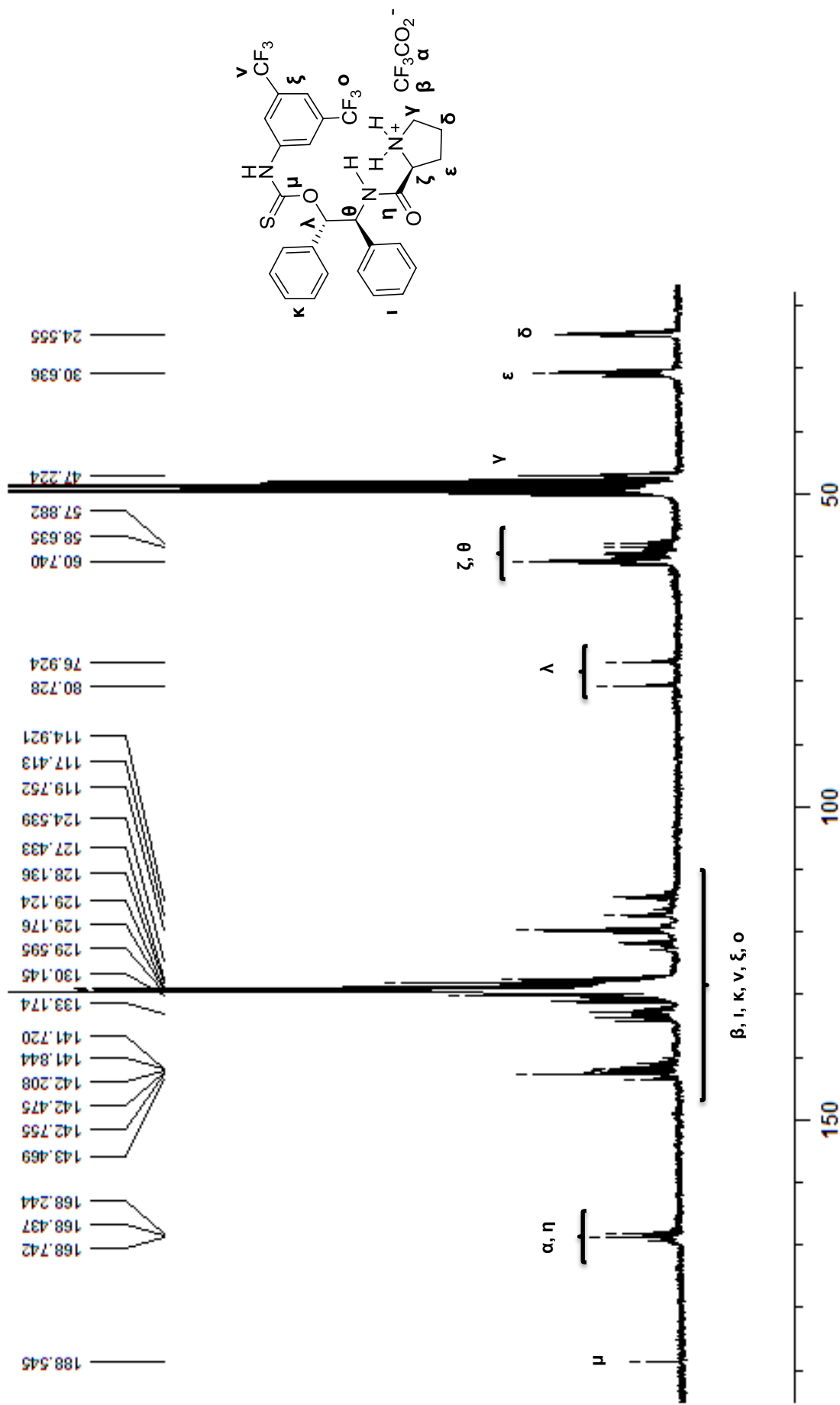
Σχήμα 5.46: Σύνθεση του τριφθοροξικού άλατος του θειοκαρβαμιδικού παραγώγου **192**.

Από τη μελέτη του φάσματος ¹H-NMR του τριφθοροξικού άλατος **192**, (CD₃OD, Σχήμα 5.47) παρατηρούμε αρχικά στην περιοχή 1.63-2.57 ppm πολλαπλή απορρόφηση που αντιστοιχεί στα μεθυλениκά πρωτόνια β και γ καθώς επίσης και στα αμινικά πρωτόνια ζ και ε. Ενώ η κορυφή των πρωτονίων α του πυρρολιδινικού δακτυλίου καλύπτεται από την απορρόφηση του διαλύτη, το NCH-πρωτόνιο της προλινικής δομής (δ) συντονίζονται στην περιοχή 3.98-4.21 ppm. Το NCH-πρωτόνιο της διαμίνης που γειτνιάζει με την προλινική ομάδα (θ) αποδίδεται στα 4.26-4.58 ppm ως δύο πολλαπλές κορυφές, κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε διαφορετικό διαμορφωμερές του καταλύτη.¹⁸¹ Το ίδιο συμβαίνει και με το OCH-πρωτόνιο (λ) οπότε και εμφανίζονται δύο διπλές απορροφήσεις στην περιοχή μεταξύ 6.14-6.32 ppm. Τα πρωτόνια ι, κ, ν(1) μαζί με τα αμιδικά πρωτόνια η και μ συντονίζονται από



Σχήμα 5.47: Φάσμα ¹H-NMR του καταλύτη 192 σε φασματόμετρο Varian 200 MHz, θερμοκρασία δωματίου και διαλύτη CD₃OD.

Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα



Σχήμα 5.48: Φάσμα ¹³C-NMR του καταλύτη 192 σε φασιατόμετρο Varian 50 MHz. θειουρασία δωματίου και διαλύτη CD₃OD.

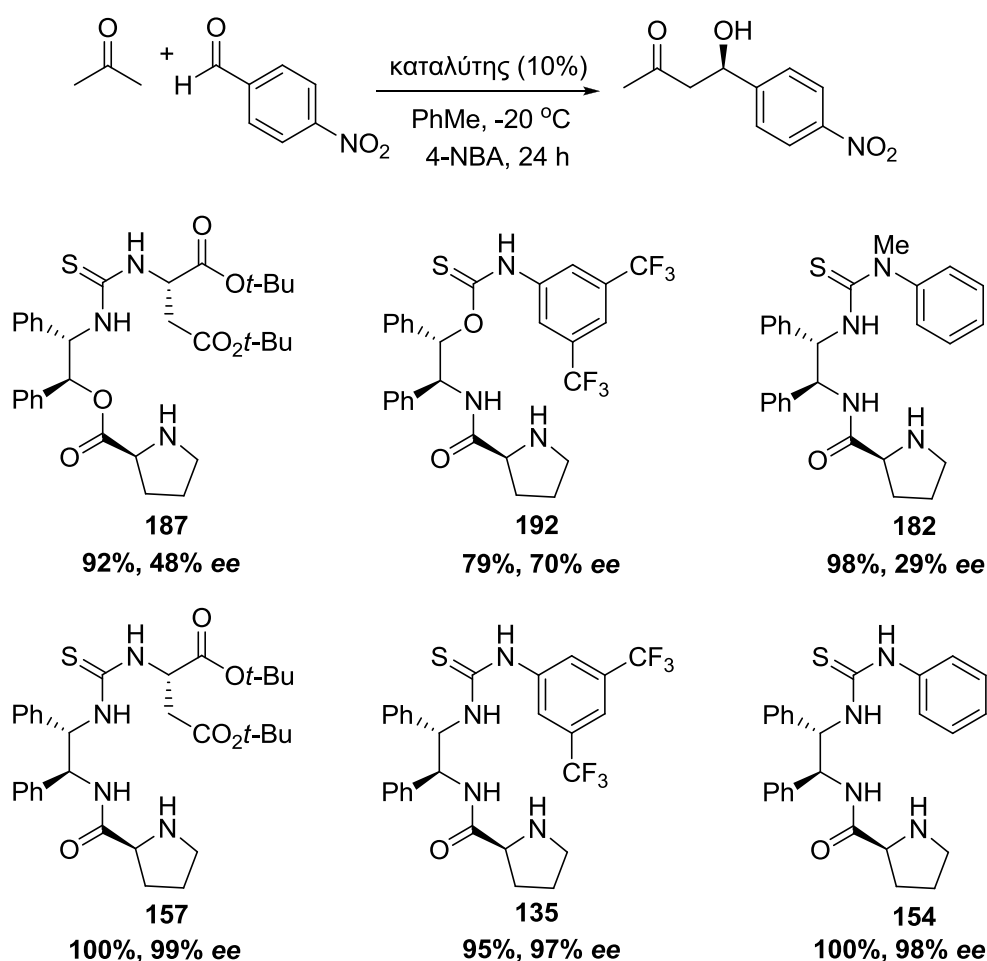
κοινού στην περιοχή 6.96-7.74 ppm, ενώ τα υπολειπόμενα αρωματικά υδρογόνα [**v(2)**, **v(3)**] εμφανίζονται μεταξύ 8.01-8.18 ppm.

Η πολυπλοκότητα που παρουσιάζει το φάσμα ^{13}C -NMR του τριφθοροξικού άλατος **192** (Σχήμα 5.48) αποδίδεται αρχικά στη σύζευξη ορισμένων ανθρακοατόμων με τα άτομα φθορίου του τριφθοροξικού ανιόντος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλαπλών σημάτων. Έτσι ως πολλαπλές εμφανίζονται οι απορροφήσεις των μεθυλενικών ανθράκων **γ** (47.2 ppm), **δ** (24.5 ppm), **ε** (30.6 ppm), καθώς επίσης και των δύο NCH-ανθράκων **ζ** και **θ** (57.9 ppm, 60.7 ppm). Εκτός από τις πολλαπλές κορυφές, εντοπίζονται σε μερικές περιπτώσεις ξεχωριστά σήματα για τον ίδιο πυρήνα, τα οποία και αποδίδονται σε σταθεροποιημένα διαμορφωμερή (conformers).¹⁸¹ Αυτό συμβαίνει με τα ανθρακόατομα **ζ** [NCH, 57.9 (58.6) ppm], **λ** [OCH, 76.9 (80.7) ppm], με τον αμιδικό άνθρακα **η** [168.7 (168.2) ppm] και με ορισμένους αρωματικούς πυρήνες [141.7 (141.8) ppm, 142.2 (142.5) ppm, 142.8 (143.5) ppm]. Τα υπόλοιπα αρωματικά ανθρακόατομα συντονίζονται μεταξύ 114.9-133.2 ppm, περιοχή στην οποία εμφανίζονται και οι απορροφήσεις των CF_3 -ανθράκων (**β**, **ν**, **ο**). Τέλος ο καρβονυλικός άνθρακας του τριφθοροξικού ανιόντος (**α**) συντονίζεται στα 168.4 ppm, ο αμιδικός άνθρακας (**η**) στα 168.7 ppm και ο θειοκαρβαμιδικός άνθρακας (**μ**) στα 188.5 ppm.

5.4.10 Επίδραση των δοτών δεσμών υδρογόνου. Μελέτη της καταλυτικής δράσης¹⁵⁰

Τα παράγωγα **182**, **187** και **192** μελετήθηκαν στη συνέχεια στην αλδολική αντίδραση της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης και τα αποτελέσματα της δράσης τους παρουσιάζονται στο σχήμα 5.49. Το προλυλεστερικό παράγωγο **187** παρέχει το προϊόν σε υψηλή απόδοση αλλά με ισχυρά μειωμένη εναντιοεκλεκτικότητα σε σχέση με το προλιναμίδιο **157**, υποδεικνύοντας ξεκάθαρα την εμπλοκή του αμιδικού υδρογόνου στη μεταβατική κατάσταση. Στο θειοκαρβαμιδικό παράγωγο **192** το προϊόν λαμβάνεται σε μέτρια απόδοση και μέτρια εκλεκτικότητα σε σχέση με το προλιναμίδιο **135**. Παρόλα αυτά η μείωση δεν είναι τόσο μεγάλη ώστε να θεωρηθεί σημαντική η συνεισφορά της συγκεκριμένης NH-θέσης στη μεταβατική κατάσταση. Αντίθετα, με το μεθυλιωμένο παράγωγο **182** το προϊόν

προκύπτει ποσοτικά, ενώ παρατηρείται δραματική πτώση στην εκλεκτικότητα σε σχέση με το **154**, επισημαίνοντας τη σπουδαιότητα της NH-θέσης του ακραίου ογκώδους τμήματος για τη στερεοεκλεκτική εξέλιξη της αντίδρασης. Στο σύνολο τους, η αναγκαιότητα ύπαρξης των **δοτών δεσμών υδρογόνου** του καταλύτη για επίτευξη αυξημένης εναντιοεκλεκτικότητας ακολουθεί τη σειρά: **υδρογόνο θειουρίας προερχόμενο από την ακραία ογκώδη ομάδα** > **αμιδικό υδρογόνο** > **υδρογόνο θειουρίας προερχόμενο από τη διαμίνη**.



Σχημα 5.49: Μελέτη της δράσης των παραγώγων **182**, **187** και **192** που προκύπτουν από αλλαγές στις θέσεις ικανότητας δημιουργίας δεσμών υδρογόνου.

Από τις μελέτες της σχέσης δομής-δράσης που προηγήθηκαν, προκύπτει επομένως ότι ένα προλιναμίδιο-θειουρία προκειμένου να επιτύχει βέλτιστη δραστηριότητα πρέπει να διαθέτει οπωσδήποτε: (α) αμιδική σύνδεση της προλίνης με τη διαμίνη (β) και τους δύο φαινυλο-υποκαταστάτες

συνδεδεμένους με το χειρόμορφο σύνδεσμο της διαμίνης και τέλος (γ) την ομάδα της θειουρίας για την εμπλοκή του τμήματος N-H που προέρχεται από το ακραίο χειρόμορφο και ογκώδες τμήμα (κατά προτίμηση παράγωγο του ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα) στη μεταβατική κατάσταση.

5.5 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη¹⁵⁰

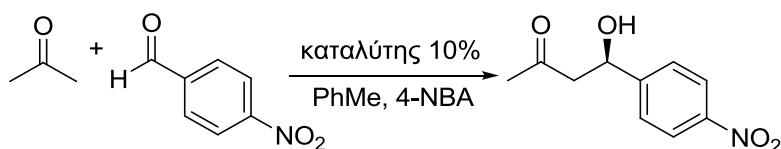
Στη συνέχεια το ενδιαφέρον μας στράφηκε σε απευθείας συγκριτική μελέτη του βέλτιστου καταλύτη **157** και του προλιναμιδίου **135**, αρχικά στην αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης και στη συνέχεια σε απευθείας αλδολικές αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων κετονών και αλδεϋδών.

5.5.1 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης¹⁵⁰

Παρά το γεγονός ότι ο καταλύτης που βασίζεται στο ασπαρτικό οξύ (**157**) αποδίδει σε θερμοκρασία δωματίου το προϊόν ποσοτικά, η εναντιοεκλεκτικότητα που παρέχει είναι αρκετά χαμηλή συγκριτικά με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τον καταλύτη **135** (α/α 1 συγκριτικά με 2, Πίνακας 5.4). Ωστόσο, όταν η θερμοκρασία μειωθεί στους 0 °C και οι δύο καταλύτες συμπεριφέρονται ανάλογα (α/α 3 συγκριτικά με 4, Πίνακας 5.4). Μειώνοντας τη θερμοκρασία περαιτέρω στις βέλτιστες συνθήκες, ο καταλύτης του ασπαρτικού οξέος οδηγεί σε ποσοτικό σχηματισμό του προϊόντος και μάλιστα με σχεδόν αποκλειστικό σχηματισμό του (*R*)-εναντιομερούς, ξεπερνώντας έτσι το παράγωγο της ανιλίνης (α/α 5 συγκριτικά με 6, Πίνακας 5.4). Είναι προφανές ότι η εναντιοεκλεκτικότητα που επάγεται από το παράγωγο του ασπαρτικού **157** εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη θερμοκρασία, ενώ στην περίπτωση του προλιναμιδίου **135**, η εξάρτηση είναι μεν υπαρκτή αλλά όχι στον ίδιο βαθμό. Όταν η καταλυτική αναλογία μειώνεται στο 5% ο καταλύτης **157** εξακολουθεί να παρέχει το προϊόν ποσοτικά και με εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα, ενώ ο καταλύτης **135** οδηγεί σε 97% ee (α/α 7 συγκριτικά με 8, Πίνακας 5.4). Και στις δύο περιπτώσεις απαιτήθηκε

παράταση του χρόνου της αντίδρασης. Προκειμένου να εντοπισθούν τα όρια των καταλυτών, μειώθηκε η καταλυτική αναλογία στο 2% και το παράγωγο του ασπαρτικού οξέος συνέχισε να είναι ελαφρώς καλύτερο ως προς την απόδοση (α/α 9 vs 10, Πίνακας 5.4). Τέλος όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ο καταλύτης **157** ξεπέρασε σε απόδοση και εκλεκτικότητα τον καταλύτη **135** (α/α 11 vs 12, Πίνακας 5.4).

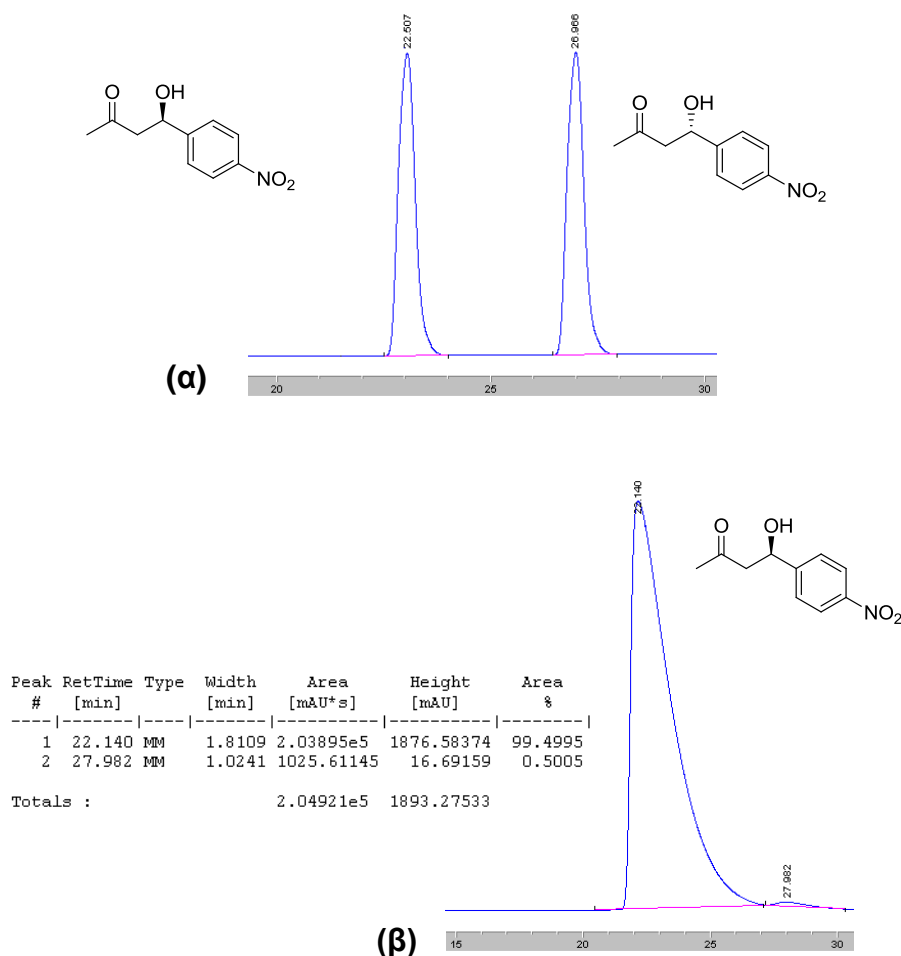
Πίνακας 5.4: Σύγκριση των καταλυτών **135** και **157** στην απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης.¹⁵⁰



α/α	Καταλύτης, αναλογία (%)	t (h)	T. ($^{\circ}\text{C}$)	Απόδοση (%) ^[α]	ee (%) ^[β]
1	157 , 10	24	r.t.	100	63
2	135 , 10	24	r.t.	98	87
3	157 , 10	24	0	96	93
4	135 , 10	24	0	94	94
5	157 , 10	24	-20	100	99
6	135 , 10	24	-20	95	97
7	157 , 5	48	-20	98	98
8	135 , 5	48	-20	90	97
9	157 , 2	48	-20	63	98
10	135 , 2	48	-20	58	97
11	157 , 5	48	-40	77	99
12	135 , 5	48	-40	46	98

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-RH.

Στο επόμενο σχήμα παρατίθενται ενδεικτικά χρωματογραφήματα HPLC, στα οποία φαίνεται ο διαχωρισμός των εναντιομερών του προϊόντος της αντίδρασης της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη με τη χρησιμοποίηση χειρόμορφης στήλης αντίστροφης φάσης AD-RH, για την περίπτωση ρακεμικού μείγματος (Σχήμα 5.50 α) και για την περίπτωση μείγματος που προκύπτει από την εφαρμογή του προλιναμιδίου **157**, όπου φαίνεται ο σχεδόν αποκλειστικός σχηματισμός του απεικονιζόμενου εναντιομερούς (99% ee) (Σχήμα 5.50 β).¹⁵⁰



Σχημα 5.50: Διαχωρισμός των εναντιομερών του προϊόντος της αντίδρασης της ακετόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη: α) ρακεμικό μείγμα, β) μείγμα αποτελούμενο σχεδόν αποκλειστικά από το (*R*)-εναντιομερές της αλδόλης (99% ee).

5.5.2 Συγκριτική μελέτη των προλιναμιδίων-θειουριών που προέρχονται από ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα και από 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο) ανιλίνη σε αλδολικές αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων υποστρωμάτων^{150/1}

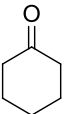
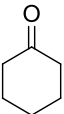
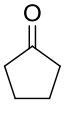
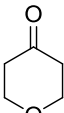
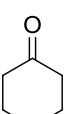
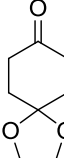
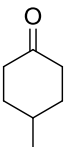
Μελετήθηκε στη συνέχεια το πεδίο και οι περιορισμοί εφαρμογής των παραγώγων **135** και **157** στην απευθείας αλδολική αντίδραση μεταξύ διαφόρων κετονών και αλδεϋδών (Πίνακας 5.5). Αλδεϋδες που φέρουν στον αρωματικό δακτύλιο ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες όπως η 2-νιτροβενζαλδεΐδη, η 4-τριφθορομεθυλοβενζαλδεΐδη και η 3-κυανοβενζαλδεΐδη, αντέδρασαν εύκολα με την ακετόνη παρέχοντας και στις δύο περιπτώσεις καταλυτών το προϊόν σε υψηλές έως και ποσοτικές αποδόσεις και με υψηλή

εναντιοεκλεκτικότητα (79-100%, 94-99% ee, α/α 2-4 και 17-19, Πίνακας 5.5). Τόσο με το παράγωγο της ανιλίνης όσο και με το παράγωγο του ασπαρτικού, η βενζαλδεΐδη μετατρέπεται στο αντίστοιχο προϊόν σε μέτρια απόδοση και με εκλεκτικότητα υψηλή μεν, αλλά με εκείνη που λαμβάνεται με το προλιναμίδιο **135** να ξεπερνάει σημαντικά εκείνη που λαμβάνεται με το προλιναμίδιο **157** (α/α 5 συγκριτικά με 20, Πίνακας 5.5). Οι καταλύτες αποδεικνύονται εξαιρετικά αποτελεσματικοί και σε αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν κυκλικές κετόνες όπως π.χ. η κυκλοεξανόνη (α/α 6-10 και 21-25, Πίνακας 5.5). Όταν υπάρχουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες συνδεδεμένες με τον αρωματικό δακτύλιο της αλδεΐδης, τα προϊόντα λαμβάνονται σε εξαιρετικές αποδόσεις, με υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και εναντιοεκλεκτικότητα (α/α 6-8 και 21-23, Πίνακας 5.5). Η χρησιμοποίηση της βενζαλδεΐδης ή της 4-βρωμοβενζαλδεΐδης οδηγεί και στις δύο περιπτώσεις καταλυτών σε μειωμένες αποδόσεις, με διατήρηση ωστόσο του διαστερεοελέγχου και του εναντιοελέγχου σε υψηλές τιμές (α/α 9,10 και 24, 25, Πίνακας 5.5). Το παράγωγο της 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης **135** παρέχει τα προϊόντα της αντίδρασης της κυκλοεξανόνης με τη βενζαλδεΐδη και την 4-βρωμοβενζαλδεΐδη σε ελαφρά μεγαλύτερες αποδόσεις σε σχέση με το παράγωγο του ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα **157**, το οποίο όμως ξεπερνάει σε εναντιοεκλεκτικότητα το προλιναμίδιο **135** (α/α 9 συγκριτικά με 24 και 10 συγκριτικά με 25, Πίνακας 5.5).

Πίνακας 5.5: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ κετονών και αλδευδών καταλυόμενη από τα προλιναμίδια-θειουρίες **135** και **157**.^{150,151}

α/α	Κετόνη	Ar	παράγωγο 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης (135)			παράγωγο ασπαρτικού (157)		
			Απόδοση (%) ^[α]	<i>d</i> ^{r[B]}	ee (%) ^[γ]	Απόδοση (%) ^[α]	<i>d</i> ^{r[B]}	ee (%) ^[γ]
1 16		4-NO ₂ C ₆ H ₄	95	-	97	100	-	99
2 17		2-NO ₂ C ₆ H ₄	100	-	99	100	-	96
3 18		4-CF ₃ C ₆ H ₄	100	-	94	100	-	99
4 19		3-CNC ₆ H ₄	79	-	99	82	-	99

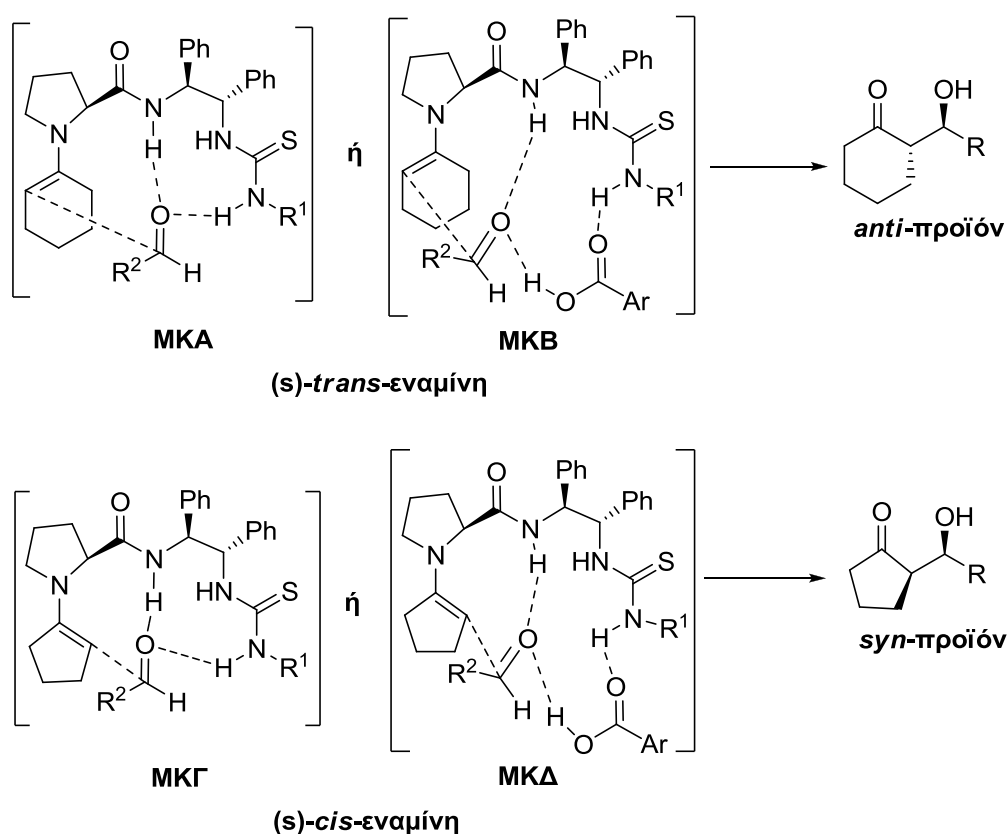
Κεφάλαιο V: Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη παραγώγων θειουρίας σε διάλυμα

5 20 ^[δ]		C ₆ H ₅	48	-	97	40	-	90
6 21		4-NO ₂ C ₆ H ₄	100	97:3	99	100	95:5	99
7 ^[δ] 22 ^[δ]		3-NO ₂ C ₆ H ₄	93	96:4	97	95	93:7	97
8 ^[δ] 23 ^[δ]		2-NO ₂ C ₆ H ₄	95	94:6	95	92	94:6	98
9 ^[δ] 24 ^[δ]		C ₆ H ₅	73	>97:3	92	57	>97:3	96
10 ^[δ] 25 ^[δ]		4-BrC ₆ H ₄	62	97:3	88	49	97:3	96
11 26		4-NO ₂ C ₆ H ₄	100	30:70	99 ^[ε]	100	35:65	99 ^[ζ]
12 ^[δ] 27		4-NO ₂ C ₆ H ₄	98	98:2	99	98	96:4	97
13 ^[δ] 28		4-NO ₂ C ₆ H ₄	61	93:7	98	86	99:1	93
14 ^[δ] 29 ^[δ]		4-NO ₂ C ₆ H ₄	64	94:6	98	66	96:4	92
15 30		4-NO ₂ C ₆ H ₄	97	93:7	99	99	93:7	99

[α] Απόδοση μετά από χρωματογραφία στήλης. [β] Η διαστεροεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με ¹H-NMR και δίνεται ως αναλογία *anti:syn*. [γ] Η εναντιοεκλεκτικότητα του κύριου διαστερομερούς προσδιορίστηκε με HPLC. [δ]. Χρόνος Αντίδρασης: 48 h. [ε] 99% *ee* (*anti*) και 92% *ee* (*syn*). [ζ] 86% *ee* (*syn*) και 99% *ee* (*anti*).

Όταν ως πυρηνόφιλος δότης χρησιμοποιείται η κυκλοπεντανόνη, παρατηρείται αναστροφή της διαστεροεκλεκτικότητας με σημαντική επικράτηση του *syn*-προϊόντος. Σε αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν 5μελείς κυκλικές κετόνες παρατηρείται ενίοτε χαμηλή^{41,182} και σε ορισμένες περιπτώσεις σημαντική *syn*-διαστεροεκλεκτικότητα,¹⁸³⁻¹⁸⁵ φαινόμενο που αποδίδεται στα ιδιαίτερα διαμορφωτικά χαρακτηριστικά των εν λόγω ενώσεων. Σε αλδολικές αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν κυκλικές κετόνες, το *anti*-προϊόν μπορεί να προκύψει μέσω μίας μεταβατικής

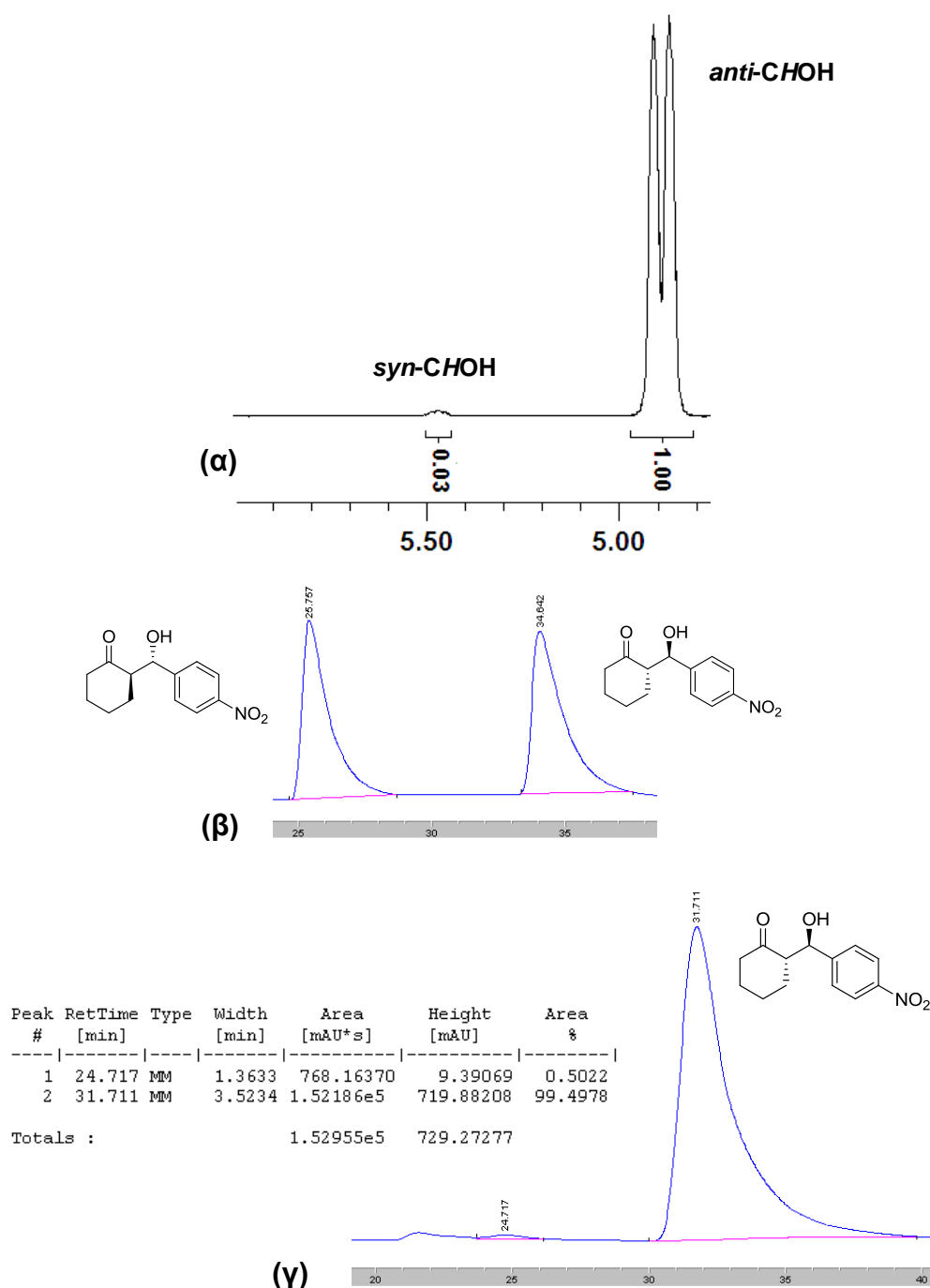
κατάστασης στην οποία το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο εναμίνης που προκύπτει από την αντίδραση της κετόνης με τον καταλύτη υιοθετεί διαμόρφωση (*s*)-*trans*, ενώ το αντίστοιχο ενδιάμεσο που οδηγεί στη σύνθεση του *syn*-προϊόντος υιοθετεί διαμόρφωση (*s*)-*cis*.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Ανάλογες μεταβατικές καταστάσεις μπορούν να προταθούν προκειμένου να εξηγηθεί η αναστροφή που παρατηρήθηκε με τα προλιναμίδια-θειουρίες, είτε με είτε χωρίς την εμπλοκή του οξίνου πρόσθετου (Σχήμα 5.51).



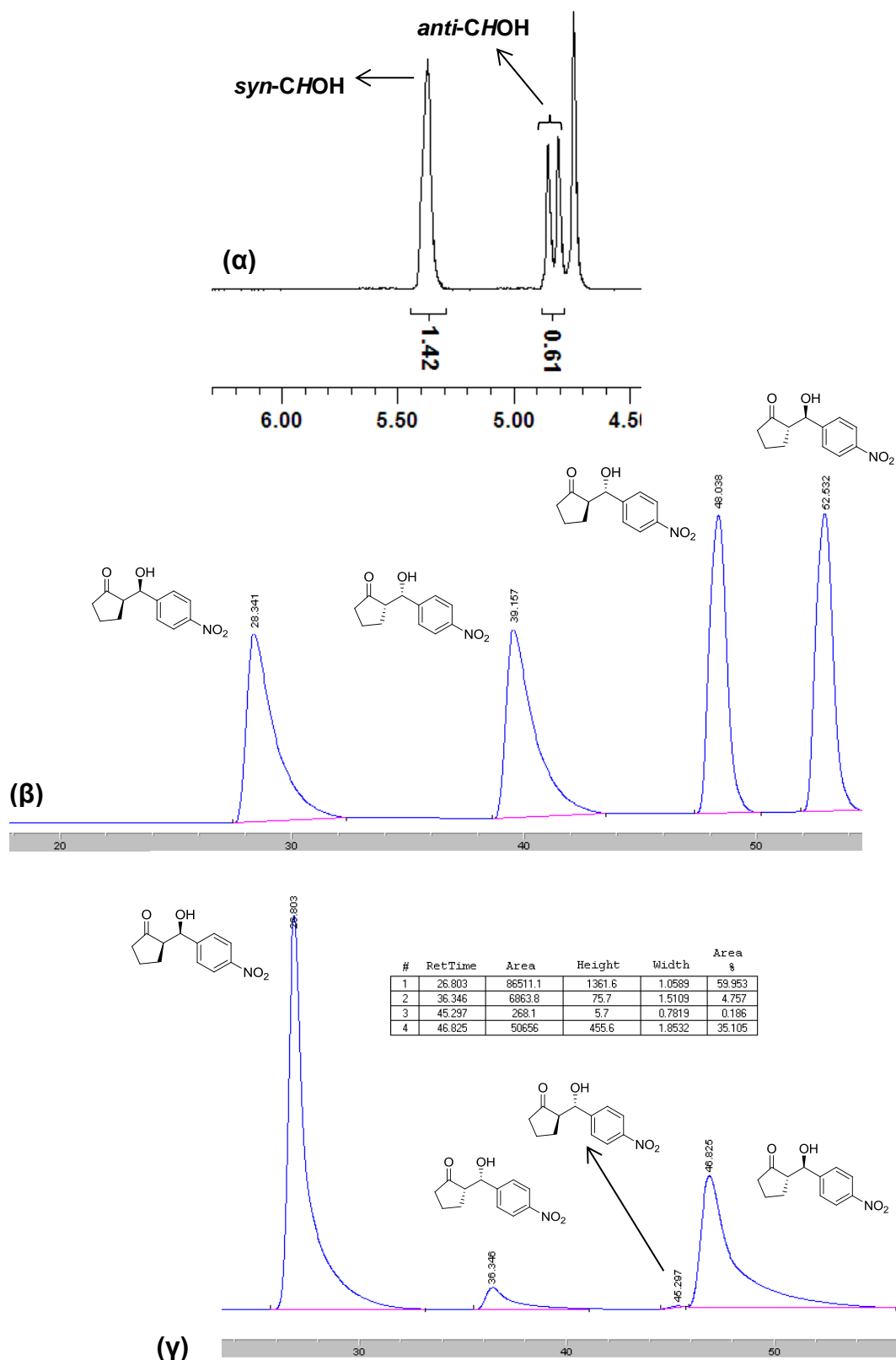
Σχήμα 5.51: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις για *anti*- και *syn*-διαστεροεκλεκτική αλδολική αντίδραση είτε με την ανάμειξη του οξέος (MKB, MKΔ) είτε χωρίς (MKA, MKΓ).

Η διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης προσδιορίζεται από την αναλογία των ολοκληρώσεων που αντιστοιχούν στις NMR-απορροφήσεις του μεθινικού πρωτονίου CHOH και εκφράζεται ως διαστερομερική αναλογία (*diastereomeric ratio*, *dr*) *anti*:*syn*. Για την αντίδραση της κυκλοεξανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΰδη, η *dr*=97:3 (Σχήμα 5.52 α). Στο σχήμα 5.52 β και 5.52 γ παρατίθενται τα χρωματογραφήματα HPLC στα οποία φαίνεται ο διαχωρισμός των εναντιομερών του *anti*-προϊόντος της προσθήκης της

κυκλοεξανόνης στην 4-νιτροβενζαλδεΐδη. Στην περίπτωση του προλιναμιδικού καταλύτη η εναντιοεκλεκτικότητα είναι 99% ee.^{150,151}



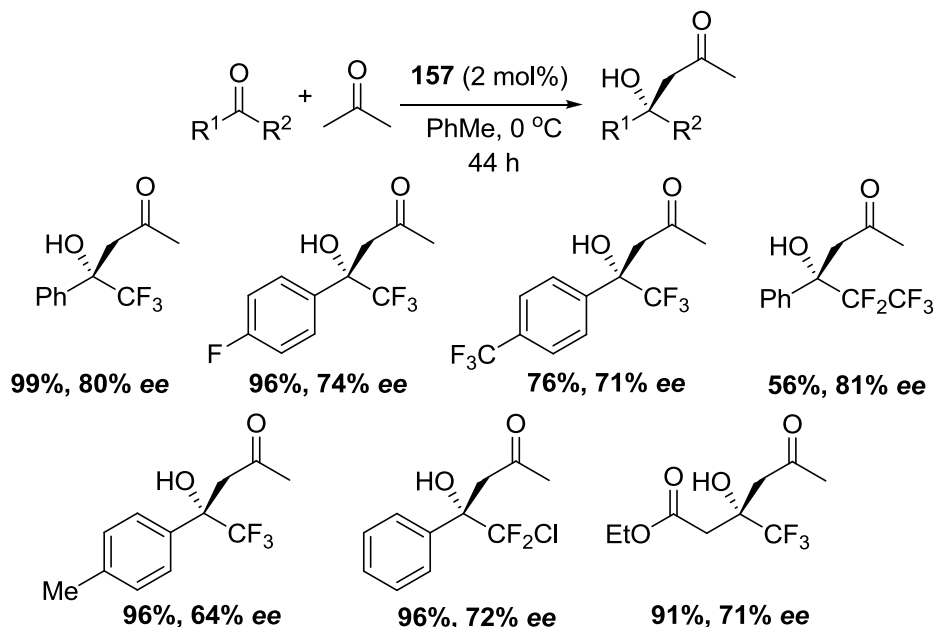
Σχημα 5.52: α) Προσδιορισμός της διαστεροεκλεκτικότητας στην αντίδραση της κυκλοεξανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη από τις NMR-απορροφήσεις του μεθινικού πρωτονίου $CHOH$ για τα δύο διαστερομερή (97:3 *dr*). (β, γ) Διαχωρισμός των εναντιομερών του *anti*-προϊόντος της αντίδρασης της κυκλοεξανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη για την περίπτωση: β) ρακεμικού μείγματος, γ) μείγματος αποτελούμενου σχεδόν αποκλειστικά από το (1*S*,2*R*)-εναντιομερές (99% ee).



Σχημα 5.53: α) Προσδιορισμός της διαστερεοεκλεκτικότητας στην αντίδραση της κυκλοπεντανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη (30:70 *dr*). (β, γ) Διαχωρισμός των εναντιομερών του διαστερομερικού ζεύγους: β) ρακεμικό μείγμα, γ) εναντιοεμπλουτισμένο μείγμα με 86% *ee* για το *syn*-ζεύγος και 99% *ee* για το *anti*-.

Στην περίπτωση της αντίδρασης της κυκλοπεντανόνης με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη, η διαστεροεκλεκτικότητα είναι 30:70 *dr* (Σχήμα 5.53 α). Ο διαχωρισμός των εναντιομερών του διαστερομερικού ζεύγους που σχηματίζεται με τον προλιναμιδικό καταλύτη, οδηγεί σε 86% *ee* για το *syn*-ζεύγος και 99% *ee* για το *anti* (Σχήμα 5.53 γ). Διάφορες άλλες κυκλικές κετόνες αντέδρασαν επιπλέον με την 4-νιτροβενζαλδεΐδη, παρέχοντας τα προϊόντα σε κυμαινόμενες αποδόσεις (61-99%), υψηλές διαστεροεκλεκτικότητες (96:4-99:1 *dr*) και εξαιρετικές εναντιοεκλεκτικότητες (92-99% *ee*, *a/a* 12-15 και 27-30, Πίνακας 5.5). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η απομόνωση του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης προκάλεσε επιμερίωση στο διαστερομερικό μείγμα.¹⁸⁹

Πρόσφατα ανακοινώθηκε από την ερευνητική μας ομάδα η επιτυχημένη εφαρμογή του προλιναμιδίου-θειουρίας που βασίζεται στον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα **157**, στην ιδιαίτερα <<δύσκολη>> αλδολική προσθήκη της ακετόνης σε υπερφθοροαλκυλιωμένες κετόνες, αντίδραση η οποία παρέχει πρόσβαση σε χειρόμορφες τριτοταγείς αλκοόλες (Σχήμα 5.54).¹⁹⁰ Τα προϊόντα λαμβάνονται με μόλις 2 mol% καταλυτική αναλογία σε υψηλές έως και ποσοτικές αποδόσεις και εκλεκτικότητες που φθάνουν το 81% *ee*.



Σχήμα 5.54: Απευθείας αλδολική αντίδραση μεταξύ κετονών και υπερφθοροαλκυλιωμένων κετονών χρησιμοποιώντας το προλιναμίδιο **157**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΘΕΙΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ

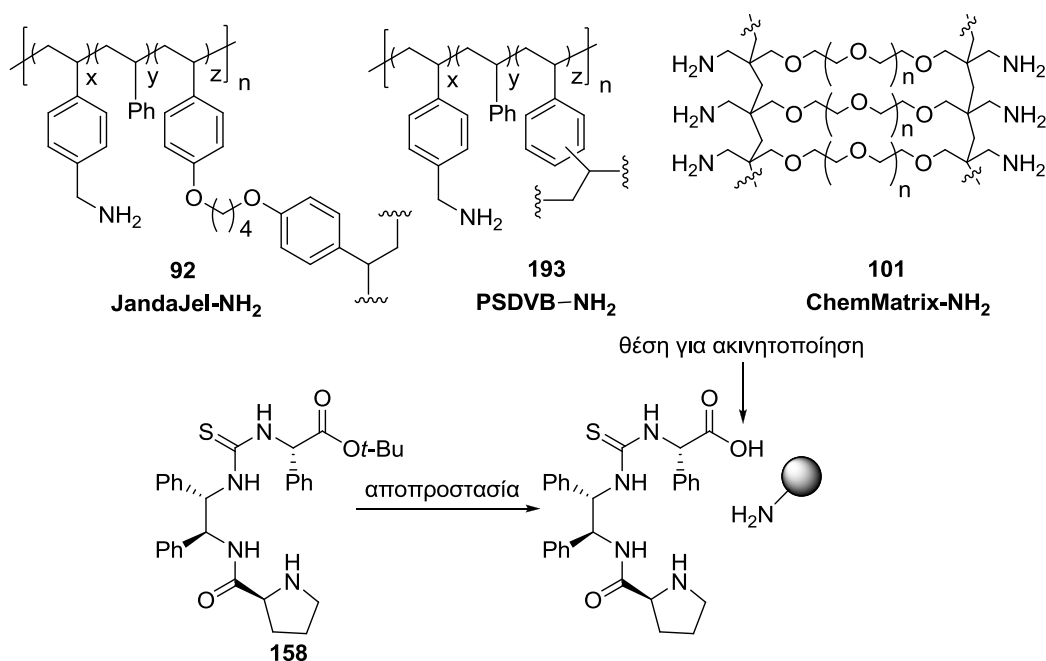
6.1 Σχεδιασμός ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών σε ρητίνες

Η εξαιρετικά επιτυχημένη εφαρμογή των προλιναμιδίων-θειουριών που μελετήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, μας ώθησε στη συνέχεια στη σύνθεση και μελέτη της δράσης ακινητοποιημένων παραγώγων τους σε οργανικά πολυμερή (ρητίνες). Η προσάρτηση των προλιναμιδίων πάνω σε ρητίνη θα προσφέρει βασικά τη δυνατότητα της εύκολης ανάκτησης και της επαναχρησιμοποίησης τους, με την προϋπόθεση βέβαια ότι η δραστηριότητα του ακινητοποιημένου συστήματος διατηρείται αμείωτη σε σχέση με το ελεύθερο ανάλογο ακόμη και πέραν της πρώτης εφαρμογής σε ασύμμετρο μετασχηματισμό.

Η ρητίνη που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να διαθέτει κατάλληλες δραστικές ομάδες, μέσω των οποίων να μπορεί να πραγματοποιηθεί η σύνδεση του καταλύτη κάτω από συνθήκες που δε θα επηρεάσουν το σκελετό του. Στη θέση του πολυμερικού υποστρώματος επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε την εμπορικά διαθέσιμη αμινομεθυλιωμένη ρητίνη JJ (JandaJel, **92**, Σχήμα 6.1), PSDVB (Polystyrene-1%-Divinylbenzene, **193**, Σχήμα 6.1) καθώς επίσης και τη ρητίνη CM (ChemMatrix, **101**, Σχήμα 6.1). Η ρητίνη JandaJel περιέχει σταυροδεσμούς προερχόμενους από το τετραϋδροφουράνιο, οι οποίοι ενισχύουν τη διογκωτική της ικανότητα σε τυπικά μη πολικούς διαλύτες (THF, αλογονωμένους υδρογονάνθρακες κ.α.) σε σχέση με τη ρητίνη PSDVB.¹¹⁹ Η ρητίνη ChemMatrix αποτελείται από έναν ευέλικτο πολυαιθερικό σκελετό, ο οποίος της επιτρέπει να διογκώνεται πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τις δύο προηγούμενες.¹²⁷ Η δραστική αμινομάδα της ρητίνης θα επιτρέψει την εύκολη και ιδιαίτερως σταθερή σύνδεση ελεύθερων μορίων τα οποία διαθέτουν π.χ. καρβοξυλική ομάδα, με αμιδικό δεσμό.

Ο καταλύτης θα πρέπει να φέρει κατάλληλη δραστική ομάδα για προσάρτηση στο υπόστρωμα, η οποία όμως να είναι τοποθετημένη σε τέτοια θέση ώστε να αναμένεται η ελάχιστη δυνατή επίδραση του πολυμερούς στη δραστικότητα του ακινητοποιημένου μορίου. Μεταξύ των προλιναμιδίων-θειουριών που συντέθηκαν και μελετήθηκαν, το παράγωγο του *tert*-βουτυλεστέρα της (S)-φαινυλογλυκίνης (**158**) φαίνεται να πληρεί τις προϋποθέσεις για ακινητοποίηση καθώς:

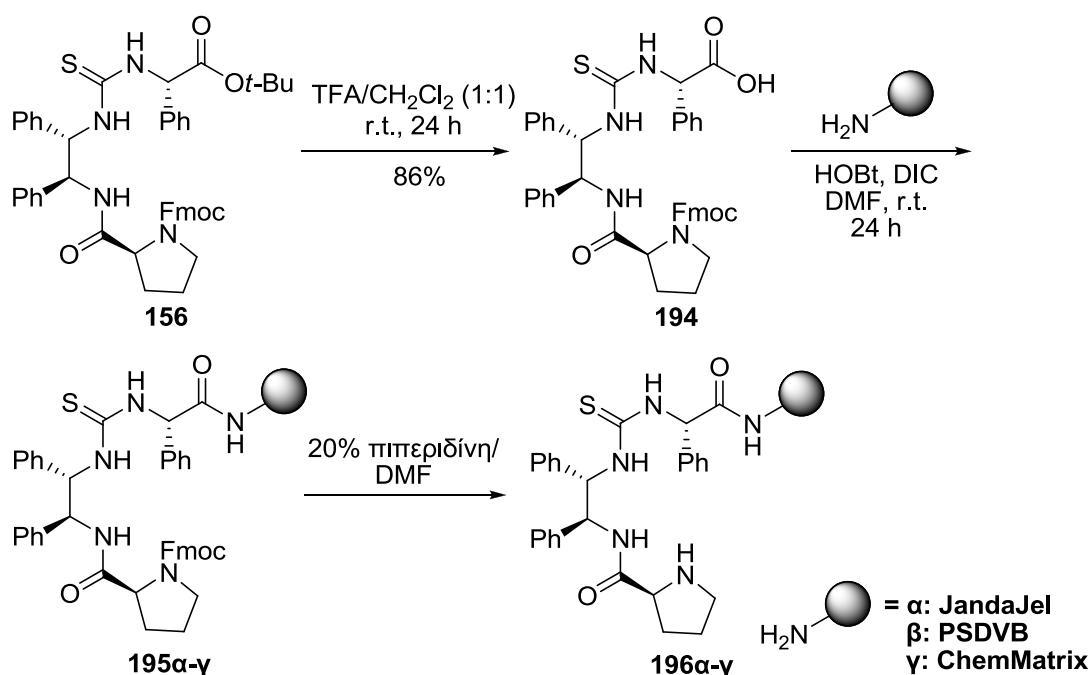
- παρέχει το προϊόν της αλδολικής αντίδρασης ποσοτικά και με υψηλή εκλεκτικότητα,
- με απομάκρυνση της *tert*-βουτυλο προστασίας, μπορεί να διαθέσει την προκύπτουσα καρβοξυλική του ομάδα για σύνδεση με τη ρητίνη (Σχήμα 6.1),
- η καρβοξυλική ομάδα που θα σχηματιστεί ανήκει στην ακραία ογκώδη πλευρά του καταλύτη, αλλαγές της οποίας φάνηκε πως δεν μεταβάλλουν ιδιαίτερα την καταλυτική δραστικότητα. Η παρουσία της ογκώδους ομάδας φαίνεται ωστόσο σημαντική για τη διατήρηση της εκλεκτικότητας σε υψηλά επίπεδα. Η εισαγωγή του πολυμερούς σε αυτή τη θέση θα ενισχύσει σημαντικά το στερεοχημικό όγκο, υπερκαλύπτοντας την απώλεια της *tert*-βουτυλο-ομάδας (Σχήμα 6.1).



Σχήμα 6.1: Ρητίνες και στρατηγική ακινητοποίησης του προλιναμιδίου-θειουρίας **158**.

6.1.1 Σύνθεση ακινητοποιημένου προλιναμιδίου-θειουρίας προερχόμενου από (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και (*S*)-φαινυλογλυκίνη¹⁵⁰

Η προαναφερθείσα απομάκρυνση της *tert*-βουτυλο-ομάδας πραγματοποιείται στο Fmoc-προστατευμένο παράγωγο **156**,^{156,171} οπότε και προκύπτει η καρβοξυλική ομάδα του αναλόγου **194**, το οποίο και ακινητοποιείται στις αμινομεθυλιωμένες ρητίνες παρουσία του συστήματος *N,N'*-δισοπροπυλοκαρβοδιιμιδίου (DIC)/HOBT (Σχήμα 6.2).¹⁹¹⁻¹⁹³ Η απομάκρυνση της Fmoc-προστασίας οδηγεί στα ακινητοποιημένα προλιναμίδια **196α-γ**.



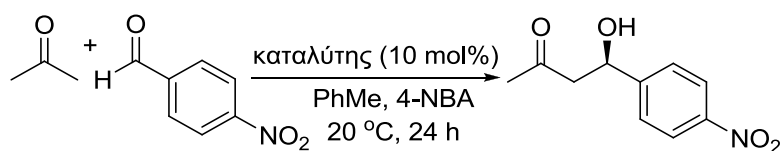
Σχήμα 6.2: Σύνθεση των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουρίων **196α-γ**.

6.1.2 Μελέτη της καταλυτικής δράσης ακινητοποιημένου προλιναμιδίου-θειουρίας προερχόμενου από (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και (*S*)-φαινυλογλυκίνη¹⁵⁰

Η καταλυτική δράση των παραγώγων **196α-γ** μελετήθηκε στις βέλτιστες συνθήκες της αλδολικής αντίδρασης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 6.1. Ο καταλύτης δυστυχώς χάνει μέρος της δραστηριότητάς του. Χρησιμοποιώντας τον JandaJel-ακινητοποιημένο καταλύτη **196α**, το προϊόν λαμβάνεται σε χαμηλή απόδοση και με μειωμένη εκλεκτικότητα, ενώ η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου ή ακόμη και σε

μεγαλύτερη καταλυτική αναλογία δε βελτιώνει την καταλυτική δραστηριότητα (α/α 1-3, Πίνακας 6.1). Η PSDVB-ρητίνη **196β** συμπεριφέρθηκε ανάλογα τόσο στη χαμηλή θερμοκρασία όσο και στη θερμοκρασία δωματίου (α/α 4 και 5, Πίνακας 6.1). Τέλος, η χρήση της ChemMatrix-ρητίνης **196γ** οδήγησε σε μικρή βελτίωση της απόδοσης, ενώ η εκλεκτικότητα παρέμεινε μέτρια (α/α 6, Πίνακας 6.1). Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, η απόδοση αυξήθηκε εις βάρος όμως της εναντιοεκλεκτικότητας (α/α 7, Πίνακας 6.1). Η παρουσία του πολυμερούς εμποδίζει πιθανότατα την υιοθέτηση της αποτελεσματικής καταλυτικής διαμόρφωσης.

Πίνακας 6.1: Απευθείας ασύμμετρη αλδολική αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης παρουσία των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων **196α-γ**.¹⁵⁰

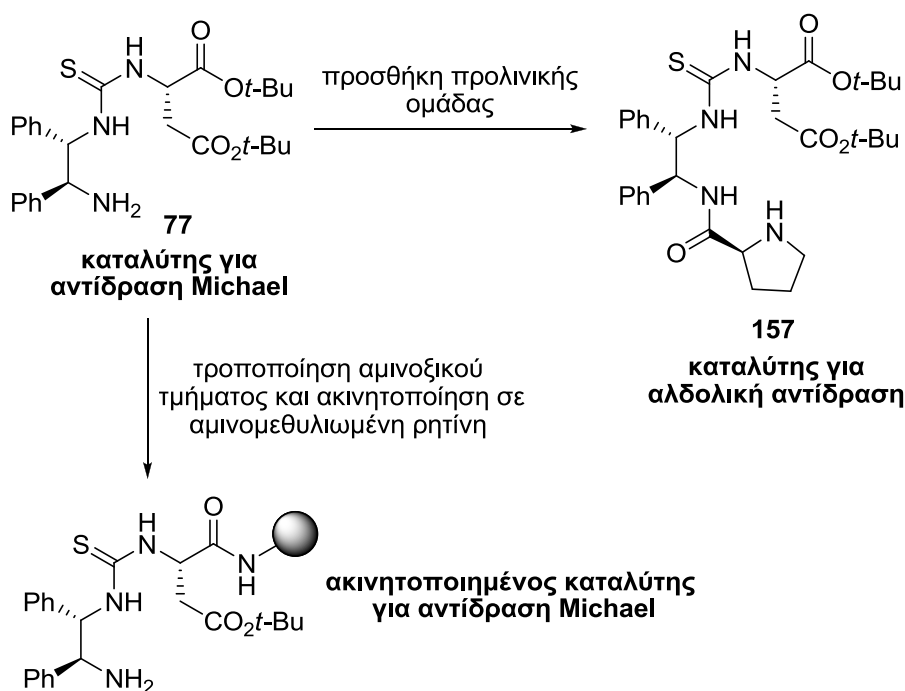


α/α	Καταλύτης	Απόδοση (%) ^[α]	ee (%) ^[β]
1 ^[γ]	196α	31	70
2 ^[γ,δ]	196α	64	15
3 ^[γ,δ,ε]	196α	61	34
4 ^[ζ]	196β	35	68
5 ^[ζ,δ]	196β	54	38
6 ^[η]	196γ	42	69
7 ^[η,δ]	196γ	71	41

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-RH. [γ] Καταλυτική υποκατάσταση: 0.67 mmol/g. [δ] Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου. [ε] 50% καταλυτική αναλογία. [ζ] Καταλυτική υποκατάσταση: 0.26 mmol/g. [η] Καταλυτική υποκατάσταση: 0.57 mmol/g, 4-NBA: 4-νιτροβενζοϊκό οξύ.

6.2 Σχεδιασμός και σύνθεση ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος

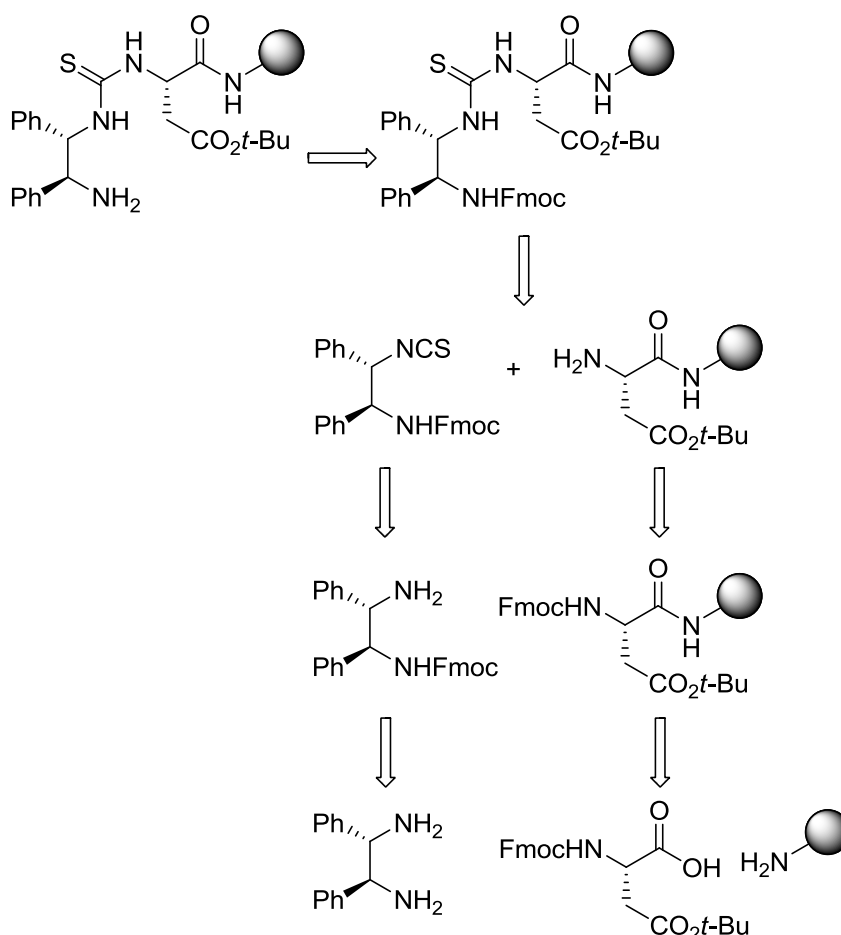
Το παράγωγο θειουρίας **77** που βασίζεται στον (S)-ασπαρτικό δι-*tert*-βουτυλεστέρα, τη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και το οποίο συμπεριφέρεται εξαιρετικά σε στερεοεκλεκτικές αντιδράσεις Michael, αποτέλεσε βασικά την πηγή έμπνευσης για τη σύνθεση του προλιναμιδικού καταλύτη **157**, ο οποίος αποδείχθηκε εξαιρετικός σε αλδολικές αντιδράσεις (Σχήμα 6.3). Σκεφθήκαμε στη συνέχεια να συνθέσουμε ακινητοποιημένα ανάλογα του αποτελεσματικού για την αντίδραση Michael παραγώγου **77** σε διάφορες ρητίνες και να μελετήσουμε κατόπιν την δραστηριότητα τους (Σχήμα 6.3).



Σχήμα 6.3: Σχεδιασμός δομικά και λειτουργικά διαφορετικών οργανοκαταλυτών με βάση πρωτοταγή αμίνη-θειουρία.

Η σύνθεση των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών που παρουσιάστηκαν προηγουμένως, πραγματοποιήθηκε με αρχική <<δόμηση>> του σκελετού του καταλύτη της θειουρίας στο διάλυμα και στη συνέχεια την ακινητοποίηση του πάνω στη ρητίνη. Εναλλακτικά το ακινητοποιημένο παράγωγο μπορεί να προκύψει με σταδιακή ανάπτυξη του καταλύτη επί της

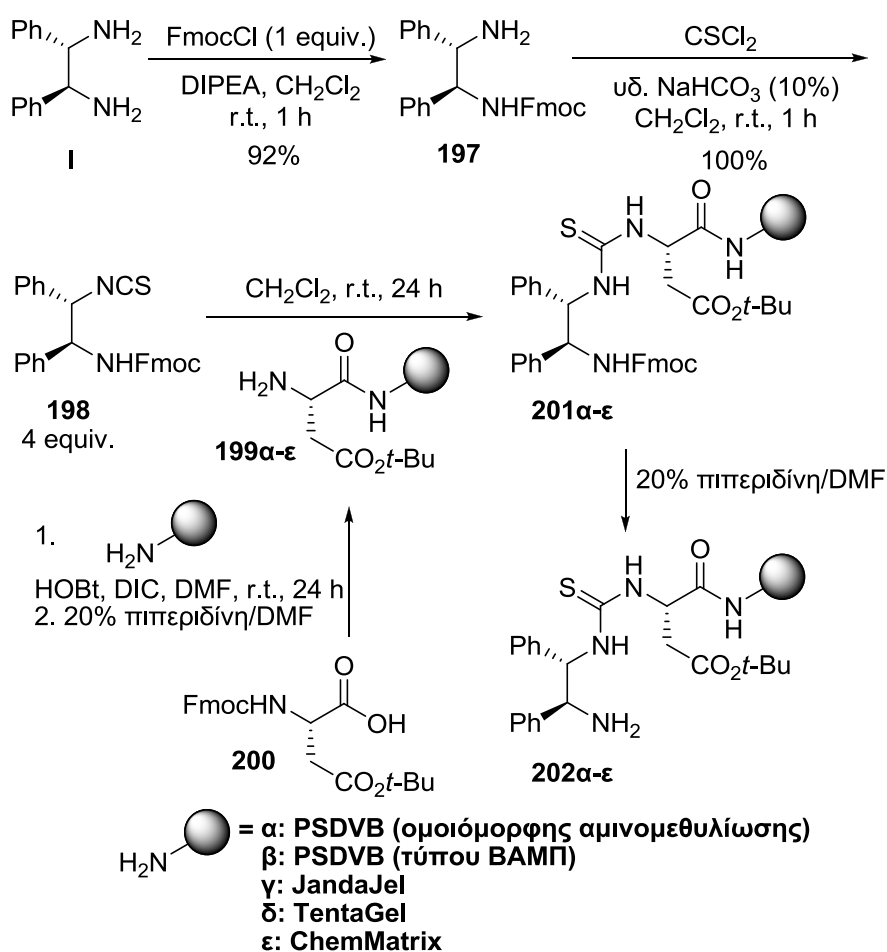
ρητίνης, με τη διαδοχική προσθήκη δηλαδή μικρότερων τμημάτων αυτού πάνω στο αμινομεθυλιωμένο πολυμερές. Το παράγωγο θειουρίας που βασίζεται στο (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1S,2S)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη θα μπορούσε να προκύψει από το Fmoc-προστατευμένο ανάλογο, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να σχηματιστεί από τη σύζευξη του ακινητοποιημένου παραγώγου του ασπαρτικού οξέος με τη β-ισοθειοκυανατο Fmoc-προστατευμένη αμίνη (Σχήμα 6.4). Το ακινητοποιημένο αμινοξύ είναι δυνατό να ληφθεί από το αντίστοιχο προστατευμένο ανάλογο του, το οποίο σχηματίζεται κατόπιν σύζευξης του Fmoc-L-Asp(*t*-Bu)-OH με την αμινομεθυλιωμένη ρητίνη. Το ισοθειοκυανικό παράγωγο μπορεί να προκύψει από την αντίστοιχη μονοπροστατευμένη διαμίνη.



Σχήμα 6.4: Ρετροσυνθετική ανάλυση του ακινητοποιημένου παραγώγου θειουρίας που προέρχεται από το (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1S,2S)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη.

Στο σχήμα 6.5 παρουσιάζεται το συνθετικό σχήμα των ακινητοποιημένων παραγώγων του ασπαρτικού οξέος **202α-ε**. Επισημαίνεται το στάδιο

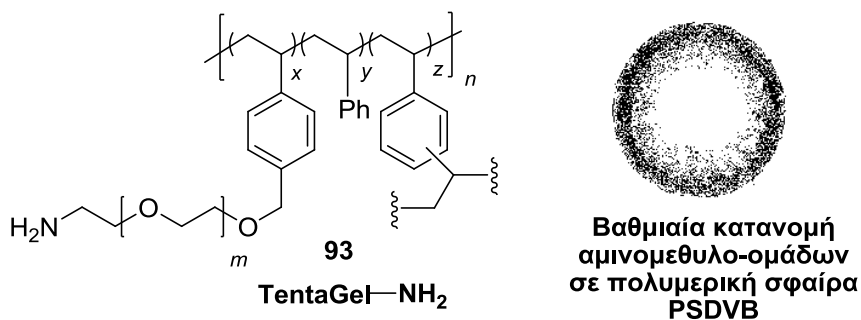
μονοπροστασίας της (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνης, το οποίο πραγματοποιείται με την επίδραση ενός ισοδύναμου χλωρομυρμηκικού 9-φλουορενυλομεθυλεστέρα (FmocCl) παρουσία *N,N*-δισοπροπυλοαιθυλαμίνης (DIPEA).^{156,171,194} Το ισοθειοκυανικό παράγωγο **198** αποτελεί καθοριστικό ενδιάμεσο στη σύνθεση του καταλύτη, καθώς θα συζευχθεί με τα ακινητοποιημένα ανάλογα του ασπαρτικού οξέος **199α-ε**, οδηγώντας έτσι στη <<δόμηση>> της χειρόμορφης θειουρίας. Ο σχηματισμός του ενδιαμέσου αυτού επιτυγχάνεται κατόπιν επίδρασης θειοφωσγενίου (CSCl₂) στη Fmoc-μονοπροστατευμένη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη (**197**).



Σχήμα 6.5: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας **202α-ε** προερχόμενων από το (*S*)-ασπαρτικό οξύ και τη (1*S*,2*S*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη.

Για τη σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων του ασπαρτικού οξέος **202α-ε** είχαμε στη διάθεση μας εκτός από τις ρητίνες που χρησιμοποιήθηκαν στη σύνθεση των ακινητοποιημένων προλιναμιδίων-θειουριών δύο επιπλέον ρητίνες, την αμινομεθυλιωμένη ρητίνη TG (TentaGel, **93**, Σχήμα 6.6)¹²⁰ και

ρητίνη PSDVB, η οποία σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ρητίνες που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διατριβή (οι οποίες εμφανίζουν ομοιόμορφα κατανεμημένες αμινομεθυλο-ομάδες), παρουσιάζει βαθμιαία αμινομεθυλίωση από την εσωτερική προς την εξωτερική πλευρά της πολυμερικής σφαίρας (BAMΠ) (Βαθμιαία Αμινομεθυλιωμένο Πολυστυρένιο, Σχήμα 6.6).¹⁹⁵ Η ρητίνη TentaGel είναι ουσιαστικά αποτέλεσμα διαφορετικής στρατηγικής προκειμένου να ενισχυθεί η διογκωτική ικανότητα της ρητίνης PSDVB.¹²⁰ Αντί να γίνει αλλαγή στο είδος των σταυροδεσμών που θα συνδέσουν τις πολυστυρενικές αλυσίδες μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της σύνθεσης του συμπολυμερούς (περίπτωση JandaGel, **92**),¹¹⁹ εμβολιάζεται το ήδη σχηματισμένο πολυμερές με μονάδες αιθυλενοξειδίου, οι οποίες έχουν παραγωγιστοποιηθεί προηγουμένως με τετρααιθυλενογλυκόλη.¹²⁰ Η ρητίνη PSDVB-BAMΠ έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα επιτυχημένη στη σύνθεση πεπτιδίων <<δύσκολης αλληλουχίας>>, εξαιτίας της μεγαλύτερης προσβασιμότητας που εξασφαλίζει στα δραστικά κέντρα του πολυμερούς καθώς αυτά βρίσκονται κατά πλειοψηφία πλησιέστερα προς την επιφάνεια της σφαίρας, ενώ συγχρόνως περιορίζει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ακινητοποιημένων μορίων.¹⁹⁵



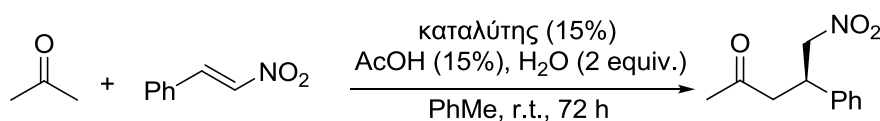
Σχήμα 6.6: Ρητίνη TentaGel και μορφολογία ρητίνης PSDVB τύπου BAMΠ.

6.3 Μελέτη της καταλυτικής δράσης ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-διφαινουλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος

Για τη μελέτη της καταλυτικής δράσης των ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών **202α-ε** επιλέξαμε ως αντίδραση μοντέλο τη συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 6.2. Τόσο το PSDVB-παράγωγο **202α** με

χαμηλή όσο και το αντίστοιχο με υψηλή υποκατάσταση παρέχουν το προϊόν σε ικανοποιητική απόδοση και με μέτρια στερεοεκλεκτικότητα, υποδεικνύοντας ότι η αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων καταλυτικών ομάδων στην πολυμερική σφαίρα δεν επηρεάζει την καταλυτική δραστικότητα (α/α 1 και 2, Πίνακας 6.2). Η αλλαγή ωστόσο του τρόπου με τον οποίο αυτές είναι καταμεμημένες στο παράγωγο **202β**, μειώνει σοβαρά την απόδοση σχηματισμού του προϊόντος χωρίς ωστόσο να επηρεάζει την εναντιοεκλεκτικότητα ιδιαίτερα (α/α 3, Πίνακας 6.2). Η αντικατάσταση του διβινυλοβενζολίου με περισσότερο ευέλικτους σταυροδεσμούς μεταξύ των πολυστυρενικών αλυσίδων στην περίπτωση του JandaJel-καταλύτη **202γ**, οδηγεί σε περαιτέρω μείωση στην απόδοση και αυτή τη φορά και σε απώλεια της εναντιοεκλεκτικότητας (α/α 4, Πίνακας 6.2). Η παρεμβολή μονάδων πολυαιθυλενογλυκόλης μεταξύ του πολυμερικού πυρήνα PSDVB και του καταλύτη στη ρητίνη **202δ**, αποκαθιστά την απόδοση και την εκλεκτικότητα (α/α 5, Πίνακας 6.2). Το εξαιρετικά ευέλικτο ChemMatrix-παράγωγο **202ε** παρέχει το προϊόν σε ανάλογη απόδοση με τα παράγωγα **202α** και **202δ**, με μία μικρή μείωση ωστόσο στην εναντιοεκλεκτικότητα (α/α 6, Πίνακας 6.2). Τα ακινητοποιημένα παράγωγα **202α** που προκύπτουν από ακινητοποίηση πάνω σε ομοιόμορφα αμινομεθυλιωμένη ρητίνη PSDVB παρέχουν τα βέλτιστα αποτελέσματα, με το παράγωγο χαμηλής υποκατάστασης να αποδεικνύεται ελαφρώς αποδοτικότερο σε εκλεκτικότητα (α/α 1, Πίνακας 6.2).

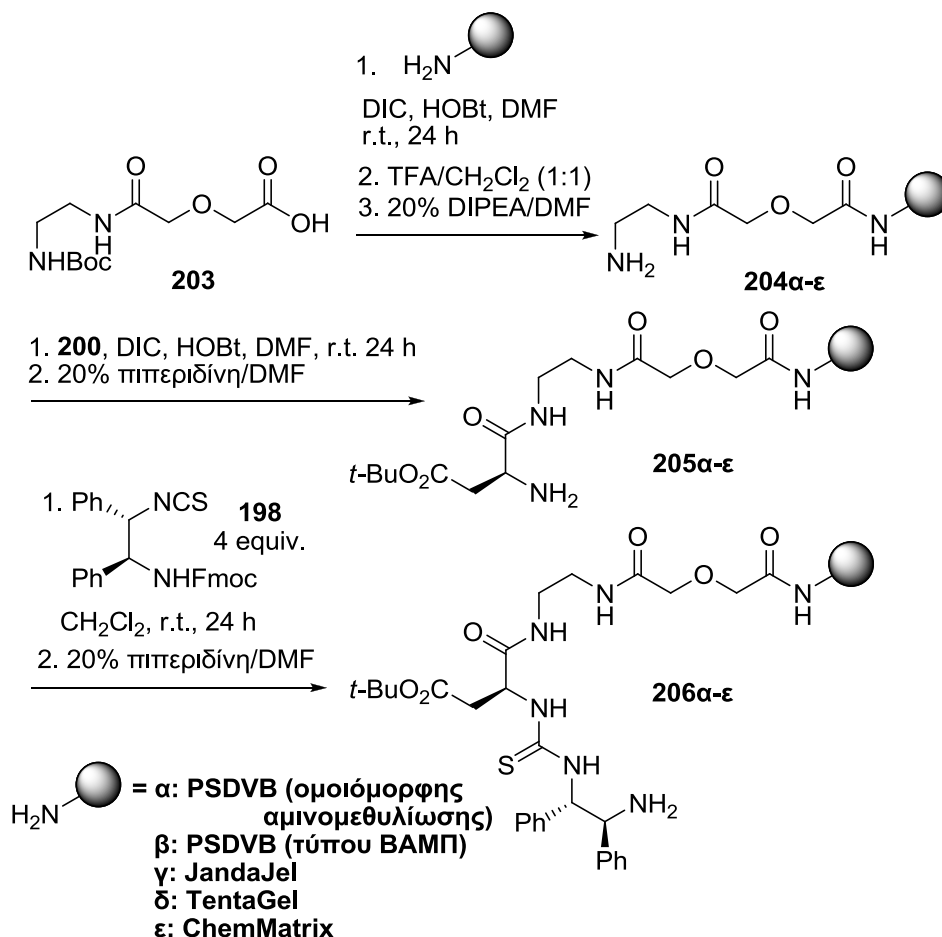
Πίνακας 6.2: Συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα **202α-ε**.



α/α	Καταλύτης	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1	202α	0.27	76	76
2	202α	0.60	79	70
3	202β	0.71	31	73
4	202γ	0.70	22	38
5	202δ	0.26	54	75
6	202ε	0.59	56	61

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-H.

6.4 Σχεδιασμός, σύνθεση και μελέτη ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας προερχόμενων από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος με παρεμβολή συνδέσμου μεταξύ του καταλύτη και της ρητίνης



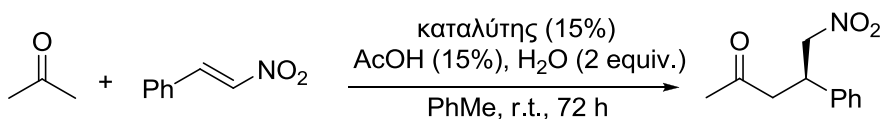
Σχήμα 6.7: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας 206α-ε προερχόμενων από το (S)-ασπαρτικό οξύ και τη (1S,2S)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη με παρεμβολή συνδέσμου μεταξύ αμινοξέος και πολυμερούς.

Προκειμένου να εξετάσουμε την επίδραση της απόστασης του ακινητοποιημένου καταλύτη από το πολυμερές, σκεφθήκαμε στη συνέχεια να συνθέσουμε ανάλογα των παραγώγων **202α-ε**, στα οποία παρεμβάλλεται μεταξύ του καταλύτη και της ρητίνης κατάλληλος σύνδεσμος (spacer). Το παράγωγο του μη φυσικού αμινοξέος **203** που επιλέξαμε να εισάγουμε, έχει χρησιμοποιηθεί στην τροποποίηση ρητινών οι οποίες αποδείχθηκαν εξαιρετικά επιτυχημένες στη σύνθεση πεπτιδίων <<δύσκολης αλληλουχίας>>. ¹⁹⁶

Η σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων **206α-ε** πραγματοποιήθηκε όπως και στην περίπτωση των ρητινών **202α-ε** με σταδιακή ανάπτυξη του καταλύτη επί της ρητίνης (Σχήμα 6.7). Αρχικά ακινητοποιείται το Βοο-προστατευμένο αμινοξύ **203** πάνω στην αμινομεθυλιωμένη ρητίνη και κατόπιν αποπροστασίας προκύπτει η ρητίνη **204α-ε**, η οποία θα προσφέρει την πρωτοταγή αμινομάδα που χρειάζεται για να ακολουθήσουν τα επόμενα στάδια της σύνθεσης, τα οποία είναι ταυτόσημα με εκείνα που ακολουθήθηκαν για τη σύνθεση των παραγώγων **202α-ε** (Σχήμα 6.5).

Τα παράγωγα **206α-ε** μελετήθηκαν στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 6.3. Η παρεμβολή του συνδέσμου οδηγεί στις περιπτώσεις των PSDVB-παραγώγων **206α** σε χαμηλές αποδόσεις προϊόντος, χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή στην εκλεκτικότητα σε σχέση με τα ανάλογα **202α** (α/α 1 και 2, Πίνακας 6.3 συγκριτικά με α/α 1 και 2, Πίνακας 6.2). Ο ΒΑΜΠ-ακινητοποιημένος καταλύτης **206β** παρέχει ανάλογα αποτελέσματα με το παράγωγο **202β** (α/α 3, Πίνακας 6.3 vs α/α 3, Πίνακας 6.2). Συγκριτικά με τα παράγωγα Tentagel **202δ** και ChemMatrix **202ε**, οι ρητίνες **206δ** και **206ε** μειώνουν περαιτέρω την απόδοση σχηματισμού του προϊόντος, ενώ υποβιβάζουν σοβαρά και την εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης (α/α 5 και 6, Πίνακας 6.3 συγκριτικά με α/α 5 και 6, Πίνακας 6.2). Έκπληξη προκαλεί η σαφής υπεροχή του JandaJel-παραγώγου **206γ** τόσο έναντι των υπολοίπων της παρούσας μελέτης όσο και έναντι του **202γ** (α/α 4, Πίνακας 6.3 συγκριτικά με α/α 4, Πίνακας 5.2). Το προϊόν προκύπτει σε καλή απόδοση και κοντά στη βέλτιστη εκλεκτικότητα που επιτυγχάνεται με τους ακινητοποιημένους καταλύτες που έχουμε ήδη παρουσιάσει (Πίνακας 6.2, Πίνακας 6.3). Επομένως η παρεμβολή του συνδέσμου όχι μόνο καταφέρνει να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα του καταλύτη, αλλά παρέχει επιπλέον ένα ακινητοποιημένο ανάλογο ικανό να ανταγωνιστεί επιτυχώς τα παράγωγα **202α** που μελετήθηκαν προηγουμένως (α/α 1 και 2, Πίνακας 6.2).

Πίνακας 6.3: Συζυγιακή προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα **206α-ε**.

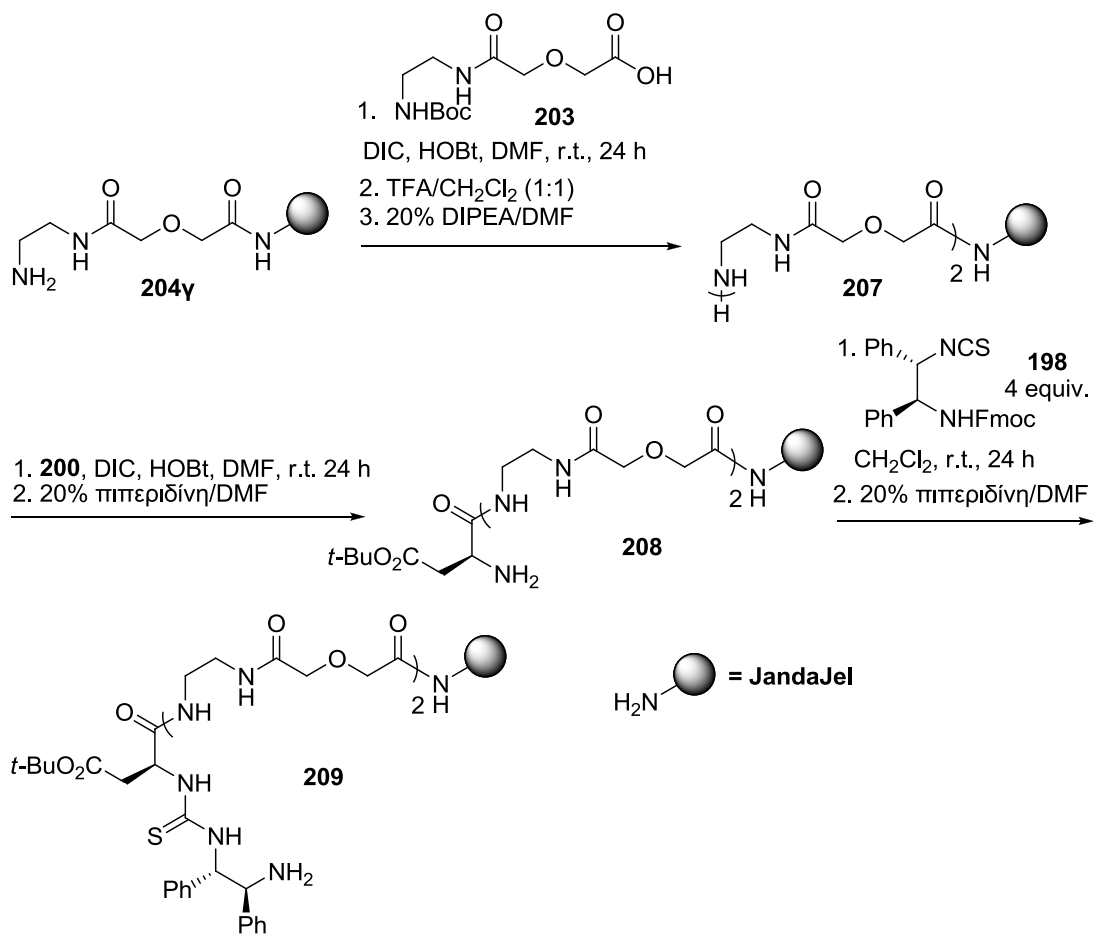


α/α	Καταλύτης	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1	206α	0.26	24	67
2	206α	0.55	42	74
3	206β	0.64	22	64
4	206γ	0.63	77	70
5	206δ	0.25	10	37
6	206ε	0.54	16	46

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-H.

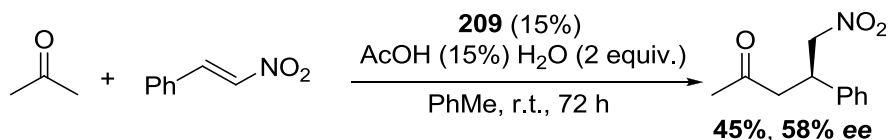
Η απευθείας προσάρτηση του καταλύτη πάνω σε ρητίνη PSDVB οδηγεί στον ακινητοποιημένο καταλύτη χαμηλής υποκατάστασης **202α**, ο οποίος παρέχει το προϊόν της συζυγιακής προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο στη βέλτιστη απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα, ενώ η παρεμβολή του συνδέσμου προκαλεί σοβαρό υποβιβασμό της καταλυτικής δραστηριότητας, με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση του JandaJel-καταλύτη **206γ**. Εφόσον η αύξηση της απόστασης του καταλύτη κατά μία μονάδα συνδέσμου βελτιώνει τη δραστηριότητα, είναι πολύ πιθανό να προκύψει περαιτέρω βελτίωση με επιπλέον απομάκρυνση της χειρόμορφης θειουρίας από το πολυμερές. Επομένως μία λογική σκέψη θα ήταν να μελετηθεί η συμπεριφορά του JandaJel-ακινητοποιημένου παραγώγου που προκύπτει από την προσάρτηση του καταλύτη πάνω στη ρητίνη, μέσω παρεμβολής όμως δύο μονάδων συνδέσμου.

Η προσθήκη της δεύτερης μονάδας του συνδέσμου πραγματοποιείται με σύζευξη του ακινητοποιημένου αμινοξέος **204γ** με το προστατευμένο παράγωγο **203** και αφού προηγηθεί αποπροστασία, προκύπτει η τροποποιημένη ρητίνη **207**, η οποία θα αποτελέσει το υπόστρωμα για τη <<δόμηση>> της χειρόμορφης θειουρίας **208** και στη συνέχεια του καταλύτη **209** (Σχήμα 6.8).



Σχήμα 6.8: Επιμήκυνση του συνδέσμου μεταξύ του καταλύτη και του πολυμερούς στο ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας **209**.

Τα αποτελέσματα της δράσης του παραγώγου **209** στην αντίδραση Michael διέψευσαν ωστόσο τις προσδοκίες μας για περαιτέρω ενίσχυση της δραστηριότητας, καθώς το προϊόν της προσθήκης προκύπτει σε χαμηλή απόδοση και με σημαντικά μειωμένη εκλεκτικότητα (Σχήμα 6.9).



Σχήμα 6.9: Αντίδραση προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από το παράγωγο **209**.

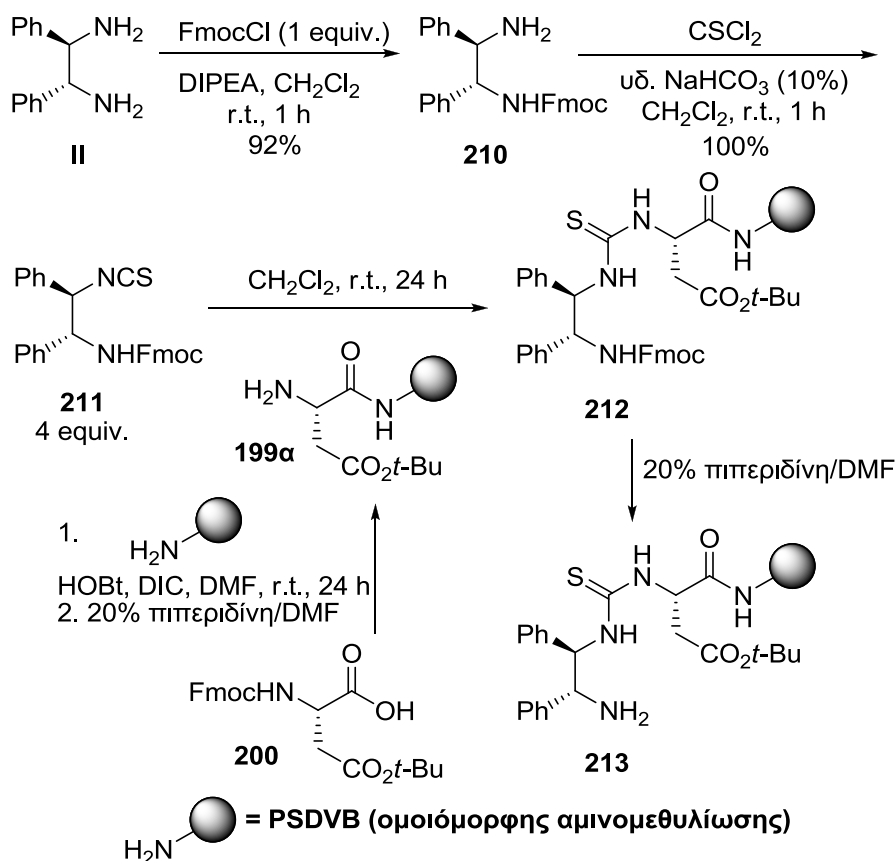
Με την ικανοποιητική απόδοση του απευθείας-ακινητοποιημένου παραγώγου χαμηλής υποκατάστασης **202α** (ρητίνη PSDVB) και του μέσω συνδέσμου-ακινητοποιημένου παραγώγου **206γ** (ρητίνη JandaJel), προχωρήσαμε στη συνέχεια σε μελέτη της σχέσης δομής-δράσης του καταλύτη προκειμένου να

εντοπίσουμε τα απαραίτητα δομικά στοιχεία που πρέπει να διαθέτει η ακινητοποιημένη θειουρία, ώστε να επιτύχει το δυνατό τα μέγιστα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο χαμηλής υποκατάστασης απευθείας-παράγωγο **202a**, το οποίο έδωσε αφενός τα βέλτιστα αποτελέσματα και αφετέρου η σύνθεση του πραγματοποιείται γρηγορότερα χωρίς τα στάδια της προσθήκης και αποπροστασίας του συνδέσμου.

6.5 Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης σε απευθείας-ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας προερχόμενο από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος. Επίδραση της στερεοχημείας της διαμίνης

Η αντικατάσταση του (1*S*,2*S*)-εναντιομερούς της διαμίνης στο παραγώγου του (S)-ασπαρτικού δι-*tert*-βουτυλεστέρα **77** από το αντίστοιχο (1*R*,2*R*)-εναντιομερές στο παράγωγο **80**, οδηγεί σε ποσοτική αντίδραση μεταξύ της ακετοφαινόνης ή της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου και μάλιστα με εξαιρετική εκλεκτικότητα.⁹⁷ Η αλλαγή στη στερεοχημεία του συνδέσμου αυξάνει την ταχύτητα μετατροπής των υποστρωμάτων, ενώ αντιστρέφει την στερεοεκλεκτικότητα της συζυγιακής προσθήκης παρέχοντας σχεδόν αποκλειστικά το (S)-εναντιομερές του προϊόντος.

Ορμώμενοι από τα προαναφερθέντα αποτελέσματα και ακολουθώντας τη μέθοδο που παρουσιάστηκε στο σχήμα 6.5, πραγματοποιήσαμε την ίδια ακριβώς αντικατάσταση στο ακινητοποιημένο παράγωγο **202a**, οπότε και προέκυψε το ανάλογο **213** (Σχήμα 6.10). Ο ακινητοποιημένος καταλύτης **213** μελετήθηκε σε διάφορες αντιδράσεις Michael, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε είτε η ακετόνη είτε η ακετοφαινόνη ως οι <<εν δυνάμει>> πυρηνόφιλοι δότες και είτε το *trans*-β-νιτροστυρένιο είτε το (*E*)-2-(2-φουρανυλο)νιτροαιθέριο ως οι ηλεκτρονιόφιλοι δέκτες.

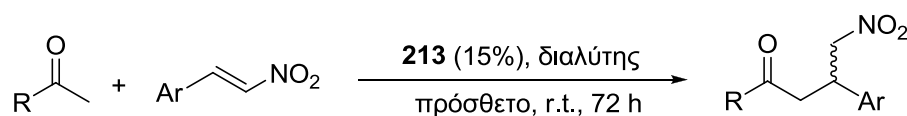


Σχήμα 6.10: Σύνθεση του παραγώγου θειουρίας 213.

Ο ποσοτικός σχηματισμός του προϊόντος της αντίδρασης της ακετόνης με το *trans*-β-νιτροστυρένιο αλλά και η εντυπωσιακή ενίσχυση της εναντιοεκλεκτικότητας που επιτυγχάνεται με το παράγωγο **213** σε σχέση με το **202α**, επιβεβαιώνουν τη σημασία της στεreoχημείας της διαμίνης αλλά και του <<ταιριαστού συνδυασμού>> που αυτή δημιουργεί με το στερεογονικό κέντρο του αμινοξέος στην υιοθέτηση της δραστηρής καταλυτικής διαμόρφωσης (α/α 1 και 2, Πίνακας 6.4). Η χρήση του CHCl_3 ως διαλύτη και του AcOH ως πρόσθετου οδηγεί σε ίδια αποτελέσματα (α/α 2 συγκριτικά με 3, Πίνακας 6.4) παρά το γεγονός ότι το μη ακινητοποιημένο ανάλογο **80** αποδίδει στις ίδιες συνθήκες το προϊόν με >99% ee (3 συγκριτικά με 4, Πίνακας 6.4).^{97α} Η απουσία του πρόσθετου υποβιβάζει την εκλεκτικότητα κατά 14 μονάδες, ώστε αυτή να καθίσταται εξαρτώμενη από τον όξινο συν-καταλύτη (α/α 5, Πίνακας 6.4). Το όξινο πρόσθετο δε φαίνεται να επηρεάζει ωστόσο την εκλεκτικότητα στην περίπτωση της προσθήκης της ακετοφαινόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο παρουσία του ακινητοποιημένου παραγώγου **213** (α/α 6 συγκριτικά με 7, Πίνακας 6.4), ενώ το ίδιο διαπιστώνεται και με τον καταλύτη **80**, ο οποίος και

πάλι παρέχει σχεδόν εξ' ολοκλήρου το (*S*)-εναντιομερές του προϊόντος (α/α 8 vs 9, Πίνακας 6.4) Η απόδοση προϊόντος με τη χρήση του οργανοκαταλύτη **213** παρουσιάζει είτε παρουσία είτε απουσία πρόσθετου μία μικρή μείωση σε σχέση με εκείνη που παρέχει το παράγωγο **80**. Η χρήση του λιγότερο δραστικού (*E*)-2-(2-φουρανυλο)νιτροαιθενίου προκαλεί στην περίπτωση του καταλύτη **213** υποβιβασμό στην απόδοση σχηματισμού του προϊόντος με διατήρηση της εκλεκτικότητας σε υψηλά επίπεδα (α/α 10, Πίνακας 6.4), ενώ ο μη ακινητοποιημένος καταλύτης παρουσιάζει αμετάβλητη δραστηριότητα ακόμη και απουσία του όξινου συν-καταλύτη (α/α 11, Πίνακας 6.4).

Πίνακας 6.4: Αντιδράσεις Michael καταλυόμενες από το ακινητοποιημένο παράγωγο **213**.



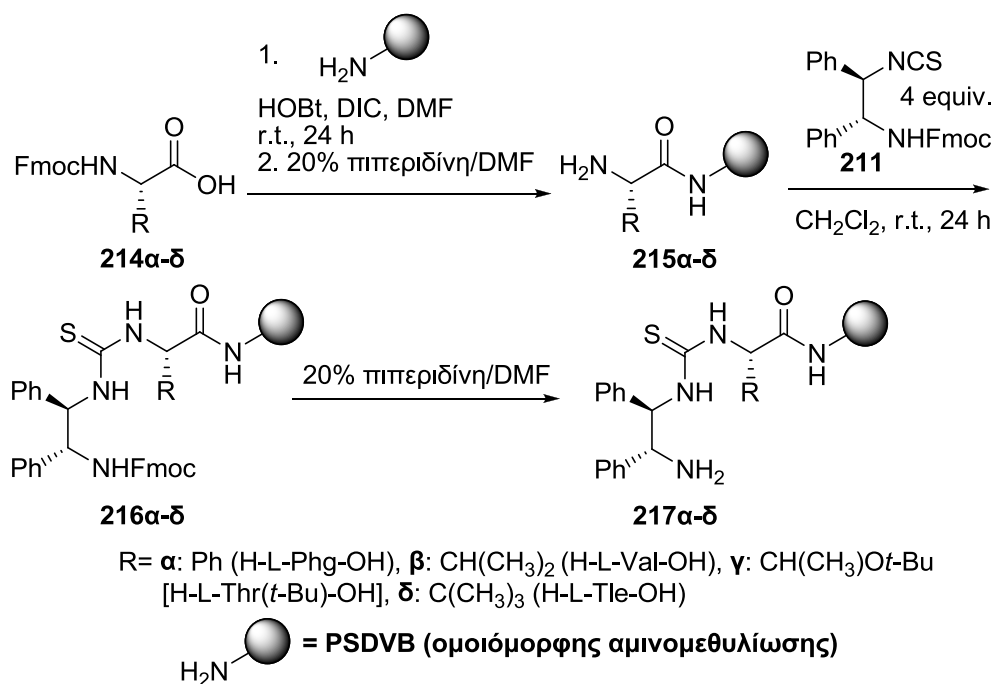
α/α	Διαλύτης, Πρόσθετα	R	Ar	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1 ^[γ,δ,ε,ζ]	PhMe, AcOH, H ₂ O	Me	Ph	76	76 (<i>R</i>)
2 ^[γ,δ,ε]	PhMe, AcOH, H ₂ O	Me	Ph	100	91 (<i>S</i>)
3 ^[γ,ε]	CHCl ₃ , AcOH	Me	Ph	100	91 (<i>S</i>)
4 ^[η,θ,ι,κ]	CHCl ₃ , AcOH	Me	Ph	96	99 (<i>S</i>)
5 ^[ε]	CHCl ₃	Me	Ph	100	77 (<i>S</i>)
6 ^[γ,ε]	CHCl ₃ , AcOH	Ph	Ph	96	91 (<i>S</i>)
7 ^[ε]	CHCl ₃	Ph	Ph	92	91 (<i>S</i>)
8 ^[η,κ]	CHCl ₃ , 4-NBA	Ph	Ph	100	>99 (<i>S</i>)
9 ^[η,κ]	CHCl ₃	Ph	Ph	100	>99 (<i>S</i>)
10 ^[γ,ε]	CHCl ₃ , AcOH	Me	2-φουρανυλο	73	91 (<i>S</i>)
11 ^[η,ι,λ]	CHCl ₃	Me	2-φουρανυλο	99	>99 (<i>S</i>)

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-H. [γ] 15 mol% AcOH. [δ] 2 equiv. H₂O. [ε] Καταλυτική υποκατάσταση: 0.27 mmol/g. [ζ] Χρησιμοποιήθηκε ο καταλύτης **202α**. [η] Χρησιμοποιήθηκε ο καταλύτης **80**.^{97α} [θ] 10 mol% AcOH. [ι] 10 mol% καταλύτης. [κ] Χρόνος αντίδρασης: 48 h. [λ] Χρόνος αντίδρασης: 24 h.

6.6 Μελέτη της σχέσης δομής-δράσης σε απευθείας ακινητοποιημένο παράγωγο θειουρίας προερχόμενο από χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και παράγωγο του L-ασπαρτικού οξέος. Επίδραση του αμινοξέος

Η αύξηση στην εκλεκτικότητα που παρέχει η (*R*)-απεικόνιση των στερεογονικών κέντρων του διαμινικού συνδέσμου, μας ώθησε στη συνέχεια

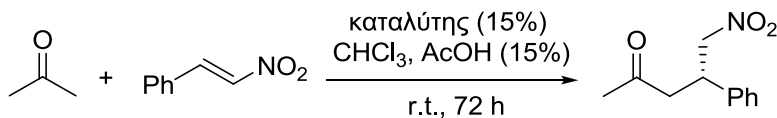
να εξετάσουμε το ενδεχόμενο μίας πιθανής περαιτέρω ενίσχυσης που μπορεί να προσφέρει η αλλαγή της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξέος στο παράγωγο **213**. Σκεφθήκαμε να αντικαταστήσουμε το παράγωγο του (S)-ασπαρτικού οξέος με ογκώδη παράγωγα της (S)-φαινυλογλυκίνης (H-L-Phg-OH), της (S)-βαλίνης (H-L-Val-OH), της (S)-θρεονίνης (H-L-Thr-OH) και τέλος της (S)-*tert*-λευκίνης (H-L-Tle-OH). Οι καταλύτες προκύπτουν εύκολα ακολουθώντας τη συνθετική μέθοδο που ακολουθήθηκε για το παράγωγο **213** (Σχήμα 6.11).



Σχήμα 6.11: Σύνθεση των ακινητοποιημένων παραγώγων θειουρίας **217α-δ** προερχόμενων από διάφορα αμινοξέα.

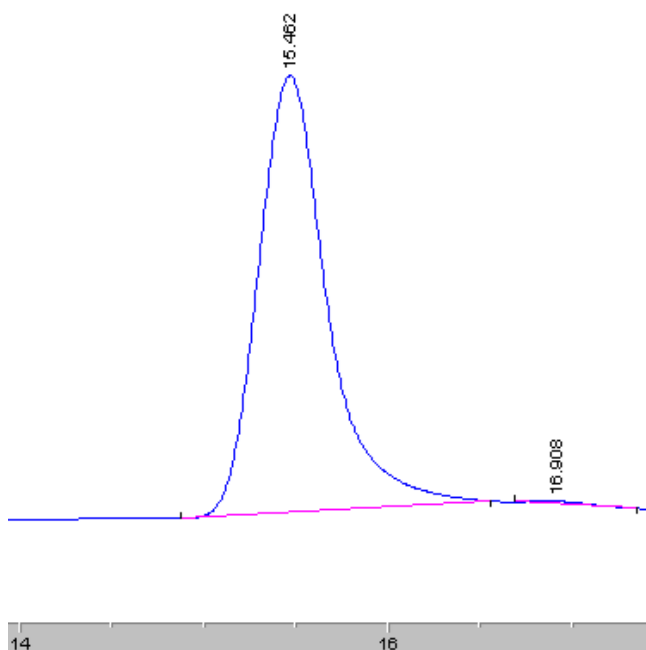
Τα παράγωγα **217α-δ** μελετήθηκαν στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.5. Το προϊόν όχι μόνο προκύπτει σχεδόν ποσοτικά αλλά και με εξαιρετική ee, η οποία μάλιστα στις περιπτώσεις των παραγώγων της φαινυλογλυκίνης (**217α**) και της *tert*-λευκίνης (**217δ**) είναι 99% (α/α 2 και 5, Πίνακας 6.5). Στο σχήμα 6.12 φαίνεται ο HPLC-διαχωρισμός των εναντιομερών του προϊόντος που παρέχει το παράγωγο **217α** από την αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου, με τη χρήση χειρόμορφης στήλης AD-H.

Πίνακας 6.5: Προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας 217α-δ προερχόμενα από ογκώδη αμινοξέα.



α/α	Καταλύτης	R	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1 ^[γ]	213	CH ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	100	91
2 ^[γ]	217α	Ph	96	99
3 ^[γ]	217β	CH(CH ₃) ₂	98	96
4 ^[γ]	217γ	CH(CH ₃)O <i>t</i> -Bu	98	97
5 ^[γ]	217δ	C(CH ₃) ₃	95	99

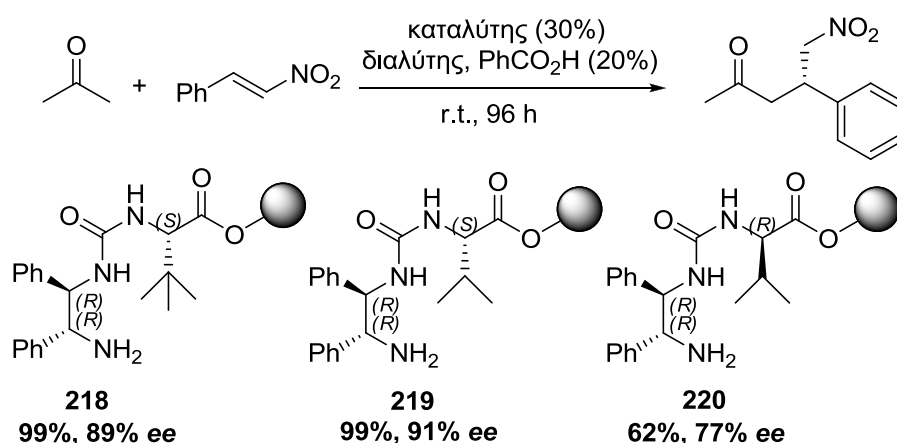
[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-H. [γ] Καταλυτική υποκατάσταση: 0.27 mmol/g



Σχήμα 6.12: Διαχωρισμός του εναντιομερικού μείγματος του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (99% ee) παρουσία του 217α.

Ενώ η παρούσα μελέτη βρισκόταν σε εξέλιξη, η ερευνητική ομάδα του Portnoy ανέφερε τη χρήση ακινητοποιημένων παραγώγων ουρίας προερχόμενων από (1*R*,2*R*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη και διάφορα αμινοξέα, στην αντίδραση προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο (Σχήμα 6.13).^{197α} Οι εν λόγω καταλύτες διαθέτουν ως δότη δεσμών υδρογόνου ομάδα

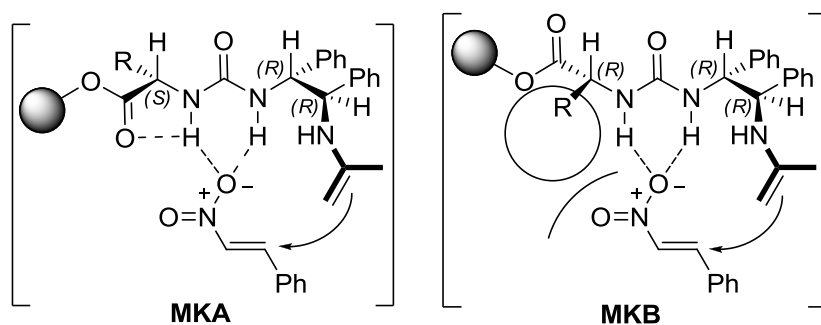
ουρίας αντί για ομάδα θειουρίας, ενώ η ακινητοποίηση πραγματοποιήθηκε με εστερικό δεσμό σε υδροξυμεθυλιωμένη ρητίνη Wang αντί της αμινομεθυλιωμένης ρητίνης PSDVB που χρησιμοποιήσαμε εμείς. Τόσο το παράγωγο ουρίας **218** που βασίζεται στην (*S*)-*tert*-λευκίνη όσο και το παράγωγο **219** που βασίζεται στη (*S*)-βαλίνη, παρέχουν όπως και τα αντίστοιχα ανάλογα θειουρίας **217δ** και **217β** το προϊόν της αντίδρασης σχεδόν ποσοτικά (α/α 3 και 5, Πίνακας 6.5 vs **219** και **218**, Σχήμα 6.13). Τα παράγωγα της θειουρίας χρησιμοποιούνται ωστόσο στη μισή καταλυτική αναλογία και πραγματοποιούν τη μετατροπή σε 72 h. Οι ακινητοποιημένοι καταλύτες που περιέχουν την ομάδα της θειουρίας, παρουσιάζουν επιπλέον σαφή υπεροχή σε ότι αφορά την εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Η χρησιμοποίηση του (*R*)-εναντιομερούς της βαλίνης στο παράγωγο ουρίας **220**, υποβιβάζει σοβαρά τόσο την απόδοση όσο και την εκλεκτικότητα της προσθήκης (**220**, Σχήμα 6.13).



Σχήμα 6.13: Εφαρμογή των ακινητοποιημένων παραγώγων ουρίας **218-220** στην αντίδραση μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου.

Η ομάδα του Portnoy μελέτησε επιπλέον την καταλυτική δράση αναλόγων του σχήματος 6.13 που βασίζονται στη (*S*)-φαινυλαλανίνη, στην (*S*)-αλανίνη, στη γλυκίνη και στην (*R*)-αλανίνη.^{197α} Σε όλες τις περιπτώσεις των παραγώγων των (*S*)-αμινοξέων το προϊόν λαμβάνεται σε υψηλές έως και ποσοτικές αποδόσεις με επίσης υψηλή και σχεδόν σταθερή εκλεκτικότητα (μεταξύ 86-91%), ενώ η χρήση των (*R*)-αμινοξέων μειώνει σοβαρά τόσο την απόδοση όσο και την εναντιοεκλεκτικότητα.

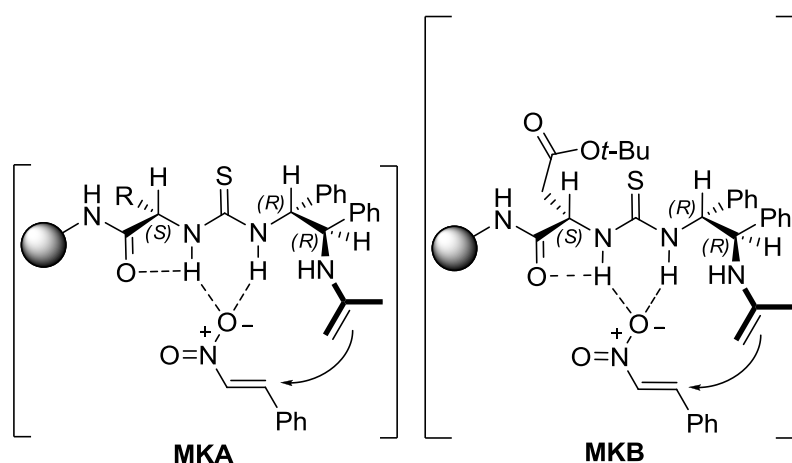
Η εξάρτηση της εκλεκτικότητας από τη στερεοχημική απεικόνιση του αμινοξέος αλλά όχι από τον όγκο της πλευρικής του αλυσίδας, αποδόθηκε σε ιδιαιτερότητα της μεταβατικής κατάστασης της αντίδρασης (**MKA**, Σχήμα 6.14). Η διαμόρφωση του συμπλόκου καταλύτη-υποστρωμάτων βασίστηκε σε ελαχιστοποίηση της αλλυλικής τάσης (allylic strain) των αμιδικών δεσμών,^{197β,γ} με αποτέλεσμα την τοποθέτηση των ατόμων υδρογόνου που ανήκουν στο στερεογονικό κέντρο του αμινοξικού τμήματος και στο στερεογονικό κέντρο της διαμίνης που βρίσκεται πλησιέστερα στην ομάδα της ουρίας, σε ομοεπίπεδη θέση με το καρβονύλιο της ουρίας. Η διαμεσολαβούμενη από ένα άτομο οξυγόνου διπλή ενεργοποίηση της νιτρολεφίνης από την ομάδα της ουρίας, προτάθηκε από την ομάδα της Tsogroeva και υποστηρίχθηκε με θεωρητικούς υπολογισμούς.^{92,94} Η αναστροφή της απεικόνισης του αμινοξέος τοποθετεί την πλευρική αλυσίδα πλησίον της νιτρο-ομάδας, εκτοπίζοντας πιθανότατα τη νιτρολεφίνη από την περισσότερο ευνοϊκή διάταξη των δεσμών υδρογόνου, οδηγώντας έτσι σε μείωση του βαθμού ενεργοποίησης, της ταχύτητας σχηματισμού του κύριου εναντιομερούς του προϊόντος και επομένως της απόδοσης και της εκλεκτικότητας (**MKB**, Σχήμα 6.14).



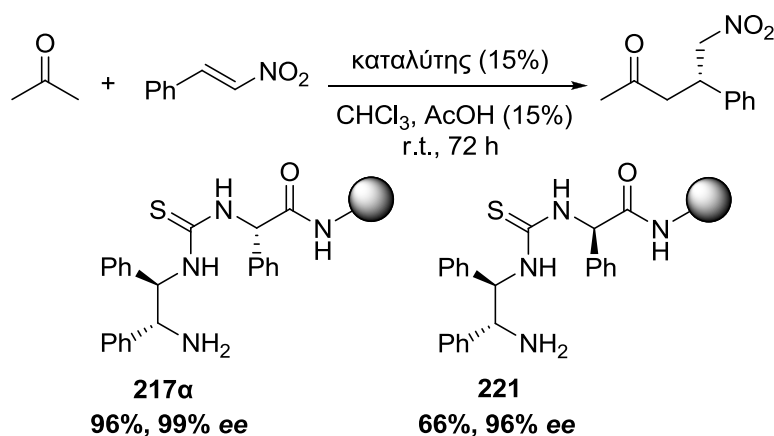
Σχήμα 6.14: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του *trans*- β -νιτροστυρενίου παρουσία των ακινητοποιημένων καταλυτών ουρίας 218-220.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της δράσης των παραγώγων **217α-δ** με τα αποτελέσματα των παραγώγων ουρίας που προέρχονται από (*S*)-αμινοξέα, μπορούμε να επιβεβαιώσουμε το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε η ερευνητική ομάδα του Portnoy σχετικά με την ανεξαρτησία της εκλεκτικότητας από τον όγκο της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξέος, καθώς σε όλες τις

περιπτώσεις η εξαιρετική εκλεκτικότητα διατηρείται σχεδόν σταθερή (96-99% ee). Η ενίσχυση της ευκινησίας που προκαλεί ενδεχομένως η παρουσία της μεθυλενικής ομάδας στην πλευρική αλυσίδα του ασπαρτικού τμήματος του παραγώγου **213**, εκτρέπει ελαφρά τη νιτροολεφίνη από την περισσότερο ευνοϊκή διάταξη των δεσμών υδρογόνου, εξηγώντας έτσι τη μειωμένη εναντιοεκλεκτικότητα που παρέχει ο καταλύτης σε σχέση με τα ανάλογα **217α-δ** (Σχήμα 6.15, **MKB**). Η διαταραχή αυτή μπορεί να μεταφερθεί είτε μέσω των ομοιοπολικών δεσμών στο σύνολο του ακινητοποιημένου καταλύτη, είτε από γειτονικά παρευρισκόμενα μόρια.

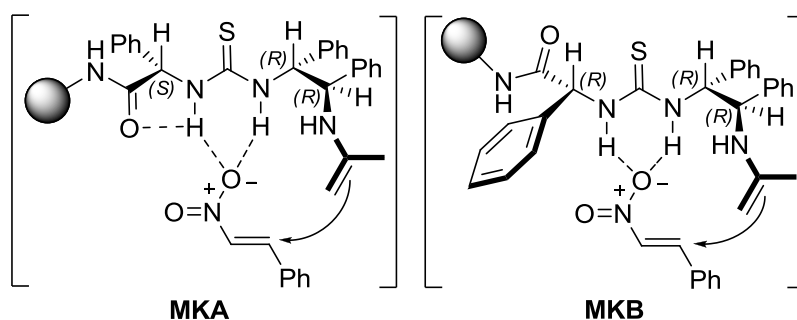


Σχήμα 6.15: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου παρουσία των καταλυτών **217α-δ** (**MKA**) και του παραγώγου **213** (**MKB**).



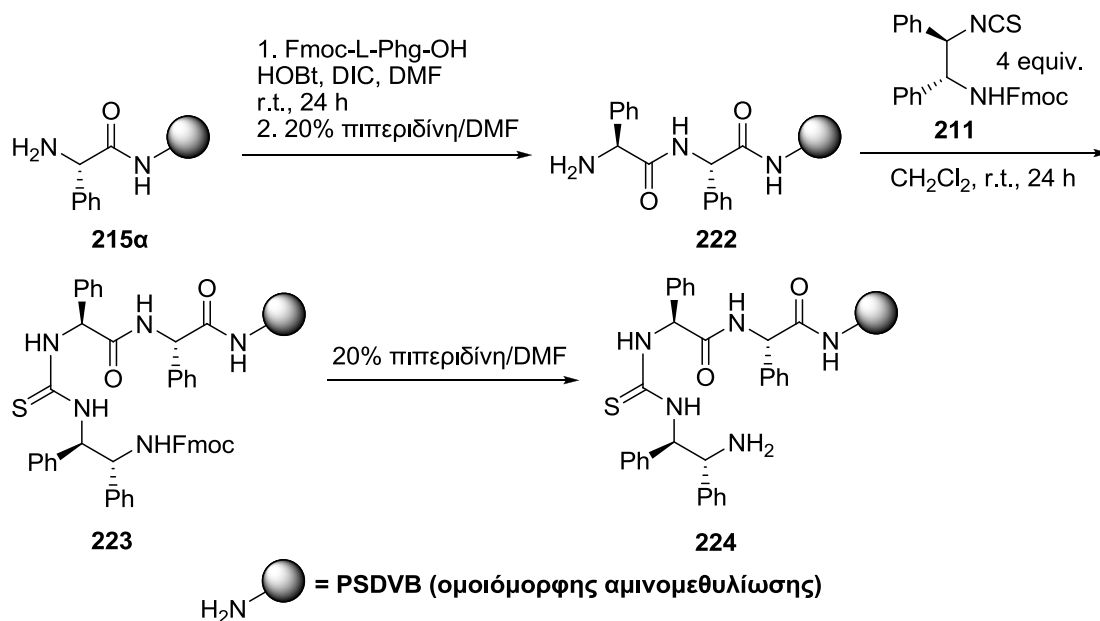
Σχήμα 6.16: Προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας **217α** και **221**.

Τέλος, προκειμένου να εξετάσουμε την πιθανή εξάρτηση της απόδοσης και της εκλεκτικότητας από την απεικόνιση του αμινοξικού τμήματος του καταλύτη θειουρίας, επιλέξαμε να μελετήσουμε επιπλέον το παράγωγο της (*R*)-φαινυλογλυκίνης **221** (Σχήμα 6.16). Η πτώση στην απόδοση σχηματισμού του προϊόντος μπορεί πιθανότατα να αποδοθεί στη δυσκολία της νιτροολεφίνης να προσανατολισθεί και να ενεργοποιηθεί από την ομάδα της θειουρίας εξαιτίας του γειτονικά παρευρισκόμενου αρωματικού δακτυλίου, ο οποίος απωθώντας στερεοχημικά τη νιτρο-ομάδα, επιβραδύνει την αντίδραση (Σχήμα 6.16, Σχήμα 6.17, **MKB**). Σε αντίθεση όμως με όσα ειπώθηκαν για τη μεταβατική κατάσταση των παραγώγων ουρίας που προέκυψαν από τα (*R*)-αμινοξέα που χρησιμοποίησε η ομάδα του Portnoy, ο αρωματικός δακτύλιος της φαινυλογλυκίνης είναι πλήρως επίπεδος και υπό αυτή την έννοια ενδέχεται να διευθετείται κατά ένα τέτοιο τρόπο ώστε στο βαθμό που επιτρέπει την ενεργοποίηση του αλκενίου αυτή να γίνεται με ελάχιστη απόκλιση από την περισσότερο ευνοϊκή διάταξη των δεσμών υδρογόνου, με αποτέλεσμα τη μικρή μόνο μείωση στην εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 6.16 **217α vs 221**, Σχήμα 6.17, **MKB**).



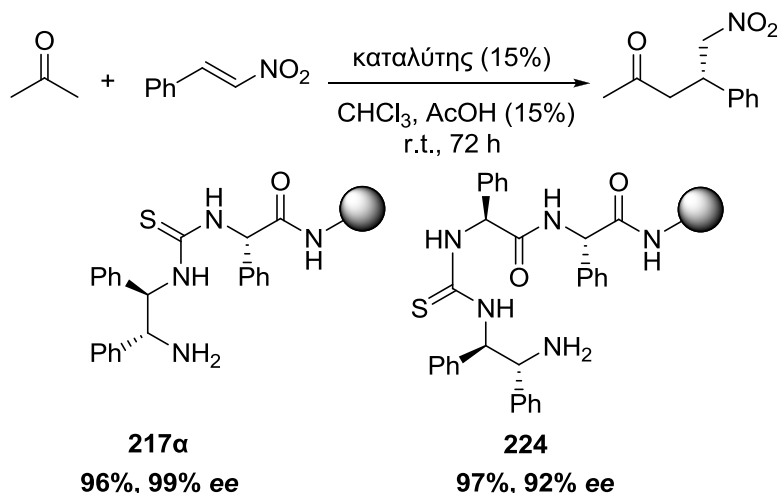
Σχήμα 6.17: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του *trans*- β -νιτροστυρενίου με τη συμμετοχή των παραγώγων της φαινυλογλυκίνης **217α** (**MKA**) και **221** (**MKB**).

Έχοντας πετύχει το βέλτιστο αποτέλεσμα με τη χρήση του παραγώγου της (*S*)-φαινυλογλυκίνης **217α**, σκεφθήκαμε στη συνέχεια να προσθέσουμε άλλη μία μονάδα (*S*)-φαινυλογλυκίνης στο αμινοξικό τμήμα του καταλύτη που συνδέεται με την ομάδα της θειουρίας, οπότε και προέκυψε το ανάλογο **224** (Σχήμα 6.18).



Σχήμα 6.18: Σύνθεση του παραγώγου θειουρίας **224** που βασίζεται στο διπεπτιδίο H-(S)-Phg-(S)-Phg-OH.

Το παράγωγο **224** παρέχει το προϊόν της αντίδρασης μεταξύ της ακετόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου σε εξαιρετική απόδοση, αλλά με μειωμένη εναντιοεκλεκτικότητα σε σχέση με το παράγωγο **217α** (Σχήμα 6.19).

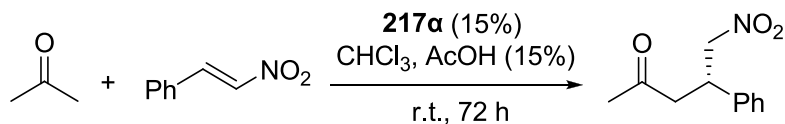


Σχήμα 6.19: Προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο καταλυόμενη από το παράγωγο θειουρίας **224** που βασίζεται στο διπεπτιδίο H-(S)-Phg-(S)-Phg-OH.

Τέλος, επιχειρήθηκε η ανακύκλωση του παραγώγου **217α** και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.6. Η απόδοση διατηρείται υψηλή στους τρεις πρώτους κύκλους της αντίδρασης, ενώ η τέταρτη

επαναχρησιμοποίηση του καταλύτη υποβιβάζει την απόδοση σε μέτρια επίπεδα. Η εκλεκτικότητα διατηρείται αμετάβλητη.

Πίνακας 6.6: Ανακύκλωση του ακινητοποιημένου παραγώγου 217α στην προσθήκη της ακετόνης στο *trans*-β-νιτροστυρένιο.



Κύκλος	Απόδοση [%] ^[α]	ee [%] ^[β]
1	94	99
2	92	99
3	85	99
4	63	99

[α] Απόδοση υπολογισθείσα κατόπιν απομόνωσης του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης. [β] Η εναντιοεκλεκτικότητα προσδιορίστηκε με HPLC σε στήλη AD-H. Καταλυτική υποκατάσταση: 0.27 mmol/g.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αμίδια L-αμινοξέων-θειουρίες για να είναι αποτελεσματικά στην ασύμμετρη αλδολική αντίδραση πρέπει να διαθέτουν:

- πυρρολιδινικό δακτύλιο και όχι πρωτοταγή αμινομάδα,
- (S)-απεικονίσεις στα στερεογονικά κέντρα της διαμίνης,
- και τους δύο υποκαταστάτες της διαμίνης,
- αμιδική ή θειοαμιδική σύνδεση του πυρρολιδινικού δακτυλίου με το διαμινικό σύνδεσμο,
- τελική ογκώδη ομάδα (κατά προτίμηση αλειφατικό αμινοξικό παράγωγο).

Τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας για να είναι αποτελεσματικά στην ασύμμετρη αντίδραση Michael μεταξύ της ακετόνης ή της ακετοφαινόνης και του *trans*-β-νιτροστυρενίου πρέπει να διαθέτουν:

- (R)-απεικονίσεις στα στερεογονικά κέντρα της διαμίνης,
- (S)-απεικόνιση στο αμινοξικό τμήμα,
- άκαμπτη πλευρική αλυσίδα,
- PSDVB-πολυμερές (κατά προτίμηση χαμηλής υποκατάστασης),
- απευθείας σύνδεση του αμινοξέος με τη ρητίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ

8.1 Συσκευές-όργανα-υλικά-τεχνικές-πρωτόκολλα

Στις αντιδράσεις του πειραματικού μέρους της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκαν χημικώς καθαρά αντιδραστήρια. Η προμήθεια αυτών, όπως επίσης και των διαλυτών, έγινε από αντιπροσώπους των εταιρειών: Sigma, Fluka, Aldrich και Merck. Το τετραϋδροφουράνιο (THF) αποστάχθηκε πάνω από μεταλλικό Na παρουσία βενζοφαινόνης υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και φυλάχθηκε πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα. Το άνυδρο CH_2Cl_2 προέκυψε μετά από απόσταξη του εμπορικά διαθέσιμου διαλύτη πάνω από CaH_2 και φύλαξη πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα. Το DMF αναδεύθηκε πάνω από P_2O_5 για 18 h και στη συνέχεια αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση παρουσία ενεργοποιημένων μοριακών κόσκινων. Οι διαλύτες απομακρύνθηκαν υπό ελαττωμένη πίεση σε περιστροφικό συμπυκνωτή Büchi.

Ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης στην οποία η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης από το πάνω μέρος της στήλης (flash column chromatography). Ως πληρωτικό υλικό χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ 230-400 mesh). Τα συστήματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τις εκλούσεις αναφέρονται παρακάτω.

Η εξέλιξη των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιώντας φύλλα αλουμινίου επιστρωμένα με silica gel 60 (Merck, 0.2 mm, 60 F₂₅₄). Με την ίδια μέθοδο ελέγχθηκε και η καθαρότητα των προϊόντων. Για την ανάπτυξη των TLC-πλακών χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα συστήματα:

1. Διχλωρομεθάνιο:Μεθανόλη=90:10
2. Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60:Οξεικός αιθυλεστέρας=70:30
3. Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60:Οξεικός αιθυλεστέρας=60:40
4. Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60:Οξεικός αιθυλεστέρας=40:60

5. Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60:Οξεικός αιθυλεστέρας=30:70
6. Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60:Οξεικός αιθυλεστέρας=50:50
7. Οξεικός αιθυλεστέρας
8. Διαιθυλαιθέρας:Μεθανόλη=90:10
9. 1-προπανόλη: υδροξείδιο του αμμωνίου 25%=2:1

Η εμφάνιση των χρωματογραφημάτων έγινε με διάλυμα νινυδρίνης σε αιθανόλη 0.5%, διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος σε αιθανόλη και με ακτινοβολία UV ($\lambda=254$ nm). Για κάθε προϊόν δίνεται η τιμή R_f σε ένα τουλάχιστον σύστημα διαλυτών, το οποίο και αναφέρεται εντός παρενθέσεως.

Οι τιμές των σημείων τήξεως μετρήθηκαν σε συσκευή Büchi χωρίς να υποστούν διόρθωση. Τα φάσματα μάζας καταγράφηκαν σε όργανο Finnigan Surveyor MSQ Plus και αναφέρονται μόνο οι κύριες κορυφές και εκείνες του μοριακού ιόντος, με εντάσεις εκφρασμένες ως ποσοστό της βασικής κορυφής. Τα φάσματα IR καταγράφηκαν σε φασματοφωτόμετρο Nicolet 6700 FT-IR και αναφέρονται ως συχνότητες απορρόφησης χαρακτηριστικών ομάδων των ενώσεων (cm^{-1}). Οι οπτικές στροφικές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 343 σε κυψελίδα μήκους 10.00 cm και σε θερμοκρασία δωματίου. Οι στοιχειακές αναλύσεις ελήφθησαν σε στοιχειακό αναλυτή Perkin-Elmer CHN 2400.

Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ και $^{19}\text{F-NMR}$ καταγράφηκαν σε φασματόμετρο Varian Mercury (200 MHz ή 50 MHz ή 188 MHz) και τα δεδομένα αναφέρονται σε όρους χημικής μετατόπισης (δ ppm), αναφορικά με τα σήματα υπολειπόμενων πρωτονιωμένων μορφών των δευτεριωμένων διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν (CDCl_3 , CD_3OD). Τα δεδομένα για τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ καταγράφονται ως εξής: χημική μετατόπιση (δ ppm), πολλαπλότητα (s=απλή, d=διπλή, dd=διπλή διπλών, t=τριπλή, q=τετραπλή, m=πολλαπλή, br.s./d./m.=ευρέος σήματος απλή/διπλή/πολλαπλή), σταθερές σύζευξης, αριθμός πρωτονίων και οι πυρήνες του μορίου που παρουσιάζουν το αντίστοιχο σήμα. Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ αναφέρονται οι χημικές μετατοπίσεις και μέσα σε παρένθεση οι πυρήνες που παρουσιάζουν το αντίστοιχο σήμα. Σε περίπτωση ύπαρξης διαμορφωμερών καταγράφονται οι χημικές μετατοπίσεις τους εντός παρενθέσεως.

Η μέθοδος της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ποσοστιαίας *εναντιομερικής περισσειας* (% ee) σε συσκευή Agilent 1100 Series με χειρόμορφες στήλες AD-H, AD-RH, AS-H και OD-H. Η απόδοση των NMR-απορροφήσεων και των HPLC-κορυφών στα στερεοϊσομερή των προϊόντων (διαστερομερή και εναντιομερή), έγινε κατόπιν σύγκρισης με βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία παρατίθενται για κάθε ένωση ξεχωριστά. Η *διαστερομερική αναλογία* (*dr*) προσδιορίστηκε από την αναλογία των ολοκληρώσεων χαρακτηριστικών NMR-απορροφήσεων που αντιστοιχούν στα διαστερομερικά μείγματα των ακαθάριστων προϊόντων.

Για την ακινητοποίηση των οργανοκαταλυτών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαθέσιμες αμινομεθυλιωμένες ρητίνες: πολυστυρενίου-1%-διβινυλοβενζολίου (PSDVB) χαμηλής υποκατάστασης (Novabiochem, 100-200 mesh, 0.30 mmol/g) και υψηλής υποκατάστασης (Novabiochem, 100-200 mesh, 0.81 mmol/g), πολυστυρενίου-1%-διβινυλοβενζολίου τύπου ΒΑΜΠ (Βαθμιαία Αμινομεθυλιωμένο Πολυστυρένιο) με βαθμιαία υποκατάσταση από την εσωτερική προς την εξωτερική πλευρά της πολυμερικής σφαίρας (100-200 mesh, 1.0 mmol/g), ChemMatrix (CM) (NovaPEG, Novabiochem, 1% διασταύρωση, 100-200 mesh, 0.78 mmol/g), TentaGel (TG) (Novagel, Novabiochem, 1% διασταύρωση, 100-200 mesh, 0.30 mmol/g) και JandaJel (JJ) (Sigma-Aldrich, 1% διασταύρωση, 100-200 mesh, 1.0 mmol/g).

Ο έλεγχος ολοκλήρωσης των συζεύξεων των ελεύθερων πρωτοταγών αμινομάδων των ρητινών με συστατικά της υγρής φάσης, έγινε με τη δοκιμή νινυδρίνης (Kaiser test) και με τη δοκιμή χλωρανίλης (chloranil test), τα οποία εκτελούνται ως εξής:

Δοκιμασία νινυδρίνης:¹⁹⁸ Σε δοκιμαστικό σωλήνα που φέρει μικρή ποσότητα ρητίνης (1 mg) προστίθενται διαδοχικά 2 σταγόνες διαλύματος Kaiser 1 (500 mg καθαρής νινυδρίνης σε 10 mL απόλυτης αιθανόλης), 4 σταγόνες διαλύματος Kaiser 2 (80 g καθαρής φαινόλης σε 20 mL απόλυτης αιθανόλης) και 2 σταγόνες διαλύματος Kaiser 3 (2 mL υδατικού διαλύματος 0.001 M KCN σε 98 mL πρόσφατα απεσταγμένης πυριδίνης πάνω από νινυδρίνη). Ακολουθεί θέρμανση σε υδατόλουτρο στους 100 °C για 6 min. Σε περίπτωση

απουσίας ελεύθερων αμινομάδων, το διάλυμα διατηρείται κίτρινο και οι κόκκοι της ρητίνης δε μεταβάλλονται χρωματικά (αρνητικό τεστ). Σε περίπτωση κυανού ή ιώδους χρωματισμού του διαλύματος και κυρίως των κόκκων της ρητίνης, διαπιστώνεται η παρουσία ελεύθερων αμινομάδων (θετικό τεστ).

Δοκιμασία *p*-χλωρανίλης (τετραχλωρο-*p*-βενζοκινόνης):¹⁹⁹ Σε δοκιμαστικό σωλήνα που φέρει μικρή ποσότητα ρητίνης (1 mg) προστίθενται διαδοχικά 1 σταγόνα διαλύματος 2% *p*-χλωρανίλης σε DMF και 1 σταγόνα διαλύματος 2% ακεταλδεΐδης σε DMF. Σε περίπτωση πράσινου χρωματισμού του διαλύματος και κυρίως των κόκκων της ρητίνης, διαπιστώνεται η παρουσία ελεύθερων πρωτοταγών αμινομάδων (θετικό τεστ).

Προσδιορισμός της καταλυτικής υποκατάστασης των ρητινών

α) Η απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας των ρητινών πραγματοποιείται με προσθήκη διαλύματος 20% πιπεριδίνης σε DMF (2 x 1 mL) για 10 min. υπό έντονη ανάδευση. Το διάλυμα διηθείται από τη ρητίνη και ακολουθούν εκπλύσεις με DMF (4 x 1 mL). Σε περίπτωση που η αποπροστασία οδηγήσει στη σύνθεση του τελικού ακινητοποιημένου οργανοκαταλύτη, η καταλυτική υποκατάσταση του πολυμερούς μπορεί να προσδιοριστεί με την εκτέλεση της Fmoc-δοκιμής ως εξής: Σε γνωστή ποσότητα του Fmoc-προστατευμένου ακινητοποιημένου καταλύτη (*m*), προστίθεται διάλυμα 20% πιπεριδίνης σε DMF για 30min. σε θερμοκρασία δωματίου. Το διήθημα μαζί με τα δύο πρώτα εκπλύματα της ρητίνης συλλέγονται και το τελικό αυτό διάλυμα (*V*) φωτομετρείται στα 301 nm με όργανο CARY 50 Conc. για τον προσδιορισμό της απορρόφησης του προϊόντος προσθήκης της πιπεριδίνης στο σχηματιζόμενο από την αποπροστασία διβενζοφουλβένιο, έναντι τυφλού διαλύματος 20% πιπεριδίνης σε DMF.²⁰⁰⁻²⁰² Η καταλυτική υποκατάσταση υπολογίζεται στη συνέχεια από την ακόλουθη σχέση:

$$\text{Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)} = \frac{1}{\frac{7.8 \times m}{(A_{\delta} - A_{\tau}) \times V} + (M_w - 239) \times 10^{-3}}$$

A_δ: απορρόφηση του δείγματος (nm), *A_τ*: απορρόφηση του τυφλού (nm), *m*: μάζα ρητίνης (mg), *V*: όγκος δείγματος (mL), *M_w*: μοριακό βάρος ελεύθερου καταλυτικού τμήματος

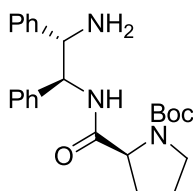
β) Εναλλακτικά, η καταλυτική υποκατάσταση προσδιορίζεται από το λόγο της ποσότητας (mmol) του ισοθειοκυανικού παραγώγου που προσαρτάται στη ρητίνη στο στάδιο της σύζευξης με τις ελεύθερες αμινομάδες πριν την αποπροστασία, προς τη μάζα (g) της τελικής αποπροστατευμένης ρητίνης. Συμπληρωματικά, προσδιορίζεται η ποσότητα του προσαρτημένου καταλύτη (mmol) από την αύξηση του βάρους της αρχικής αμινομεθυλιωμένης ρητίνης και διαιρείται με τη μάζα (g) της τελικής ρητίνης.

8.2 Πειραματικές πορείες σύνθεσης οργανοκαταλυτών σε διάλυμα και χαρακτηρισμός ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων

Γενική μέθοδος σύνθεσης β-αμινο προστατευμένων αμιδίων από τη σύζευξη L-αμινοξέων με χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη

Σε αναδευόμενο διάλυμα του Boc- ή Fmoc-L-AA-OH (0.94 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (15 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά (1*S*,2*S*)- ή (1*R*,2*R*)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη (0.20 g, 0.94 mmol), 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBt) (0.14 g, 0.94 mmol), 1-[3-(διμεθυλαμινο)προπυλο]-3-αιθυλοκαρβοδιιμίδιο (WSCl) (0.20 g, 1.04 mmol) και Et₃N (0.15 mL, 1.04 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h στους 0 °C και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου, όπου και αναδεύθηκε για 18 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά (μόνο για την περίπτωση σύνθεσης του **131**) EtOAc και εν συνεχεία CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

(*S*)-*tert*-βούτυλο 2-((1*S*,2*S*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμυλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (**131**)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 45% (0.17 g), **R_f** (**7**): 0.19, **R_f** (**1**): 0.64, **σ.τ.**: 68–70 °C, **[α]_D** = –75.6 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.62–1.88 (m, 5H, 3 x C_HH και NH₂), 2.08–2.23 (s, 1H, C_HH), 3.26–3.42 (m, 2H, NCH₂), 4.26–4.38 (m, 2H, 2 x NCH), 5.11 (dd, *J* = 8.3 και 4.2 Hz, 1H, NCH), 7.17–7.34 (m, 10.5 H, 10 x ArH και NHCO), 7.96–8.12 (br. m., 0.5H, NHCO).

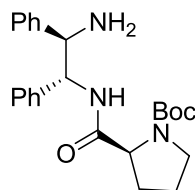
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = (24.3) 24.5 (CH₂), 27.6 (27.9) (CH₂), 28.4 [C(CH₃)₃], 46.9 (NCH₂), 58.7 (58.8) (NCH), 59.7 (59.8) (NCH), 60.0 (60.1) (NCH), (80.1) 80.2 [C(CH₃)₃], 126.5 (Ar), 126.8 (Ar), 127.1 (Ar), 127.3 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 140.5 (Ar), 142.0 (Ar), 155.8 (OCON), 171.7 (172.0) (NHCO).

IR (film): 701, 769, 1400, 1693, 2974, 3310 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 410 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₂₄H₃₁N₃O₃ (409.52), υπολογίσθηκε: C: 70.39, H: 7.63, N: 10.26, βρέθηκε: C: 70.10, H: 7.84, N: 10.17.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1*R*,2*R*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοΐλο)πυρρολιδινο-1-καρβοξυλικός εστέρας (132)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 58% (0.22 g), **R_f (1):** 0.72, **σ.τ.:** 45–47 °C, **[α]_D** = -12.5 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.15–1.61 [m, 11H, C(CH₃)₃, NH₂], 1.61–2.29 (m, 4H, 4 x C_HH), 3.17–3.67 (m, 2H, NCH₂), 4.13–4.60 (m, 2H, 2 x NCH), 5.11 (dd, *J* = 8.4 και 3.2 Hz, 1H, NCH), 7.05–7.61 (m, 10H, 10 x ArH), 7.65–8.10 (br. m., 1H, NHCO).

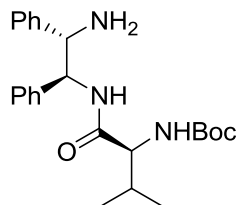
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 23.3 (24.3) (CH₂), 28.7 [C(CH₃)₃], (30.8) 30.9 (CH₂), 47.3 (NCH₂), (58.4) 58.6 (NCH), 59.0 (59.6) (NCH), (60.6) (61.6) (NCH), (80.7) 80.8 [C(CH₃)₃], 126.6 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.5 (Ar), 128.8 (Ar), 140.4 (Ar), 142.2 (Ar), 155.4 (155.8) (OCON), 171.8 (172.2) (NHCO).

IR (film): 701, 758, 1391, 1682, 2926, 3311 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 410 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₂₄H₃₁N₃O₃ (409.52), υπολογίσθηκε: C: 70.39, H: 7.63, N: 10.26, βρέθηκε: C: 70.23, H: 7.73, N: 10.35.

(S)-*tert*-βούτυλο 2-((1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλαμινο)-3-μεθυλο-1-οξοβουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (138)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 83% (0.32 g), R_f (1): 0.67, σ.τ.: 161–163 °C, [α]_D = –39.6 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.62 [d, J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)CH₃], 0.68 [d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)CH₃], 1.40 (s, 2H, NH₂), 1.45 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.71–1.95 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 3.86 (dd, J = 9.1 και 6.9 Hz, 1H, NCH), 4.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H, NCH), 4.95–5.18 (m, 1H, NH), 5.12 (dd, J = 8.2 και 3.0 Hz, 1H, NCH), 7.05–7.44 (m, 11H, 10 x ArH και NH).

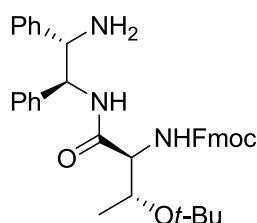
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 [CH(CH₃)CH₃], 19.1 [CH(CH₃)CH₃], 28.3 [C(CH₃)₃], 30.6 [CH(CH₃)₂], 58.7 (NCH), 59.0 (NCH), 60.2 (NCH), 79.5 [C(CH₃)₃], 126.2 (Ar), 126.3 (Ar), 127.3 (Ar), 127.5 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 140.2 (Ar), 141.8 (Ar), 155.9 (OCONH), 171.2 (NHCO).

IR (film): 700, 760, 1497, 1663, 1727, 2922, 3322 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z (%) = 412 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₂₄H₃₃N₃O₃ (411.54), υπολογίσθηκε: C: 70.04, H: 8.08, N: 10.21, βρέθηκε: C: 69.91, H: 8.35, N: 10.11.

(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (2S,3R)-1-((1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλαμινο)-3-*tert*-βουτοξυ-1-οξοβουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (142)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 73% (0.41 g), R_f (5): 0.45, R_f (1): 0.92, σ.τ.: 72–74 °C, [α]_D = –1.6 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, OCHCH₃), 1.43 [s, 11H, C(CH₃)₃ και NH₂], 4.11–4.32 (m, 3H, 2 x NCH και CHCH₂O), 4.32–4.46 (m, 3H, OCHCH₃ και CHCH₂O), 5.20 (dd, *J* = 7.5 και 2.8 Hz, 1H, NCH), 6.02 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, NH), 7.23–7.44 (m, 12H, 12 x ArH), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH).

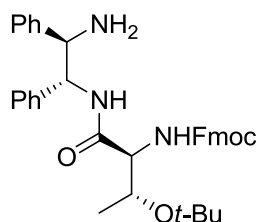
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (OCHCH₃), 28.3 [C(CH₃)₃], 47.0 (OCH₂CH), 58.8 (NCH), 59.5 (NCH), 59.7 (NCH), 66.8 (OCH₂CH), 75.4 (OCHCH₃), 77.2 [C(CH₃)₃], 119.8 (Ar), 125.1 (Ar), 126.2 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 140.9 (Ar), 141.1 (Ar), 141.2 (Ar), 141.9 (Ar), 143.6 (Ar), 143.8 (Ar), 155.9 (OCONH), 168.6 (NHCO).

IR (film): 701, 757, 1490, 1667, 1721, 2922, 3324 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 592 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₃₇H₄₁N₃O₄ (591.74), υπολογίσθηκε: C: 75.10, H: 6.98, N: 7.10, βρέθηκε: C: 74.86, H: 7.18, N: 6.82.

(9*H*-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (2*S*,3*R*)-1-((1*R*,2*R*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλαμινο)-3-*tert*-βουτοξυ-1-οξοβουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (145)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 65% (0.36 g), **R_f (5):** 0.53, **R_f (1):** 0.87, **σ.τ.:** 69–71 °C, **[α]_D** = +13.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, OCHCH₃), 1.43 [s, 11H, C(CH₃)₃ και NH₂], 4.12–4.31 (m, 3H, 2 x NCH και CHCH₂O), 4.34–4.44 (m, 3H, OCHCH₃ και CHCH₂O), 5.20 (dd, *J* = 8.8 και 3.0 Hz, 1H, NCH), 6.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 7.17–7.56 (m, 14H, 14 x ArH), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (OCHCH₃), 28.3 [C(CH₃)₃], 47.0 (OCH₂CH), 57.9 (NCH), 59.0 (NCH), 59.4 (NCH), 66.4 (OCH₂CH), 66.7 (OCHCH₃), 75.2 [C(CH₃)₃], 119.7 (Ar), 124.9 (Ar), 126.4 (Ar), 126.6 (Ar),

126.8 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 140.4 (Ar), 141.0 (Ar), 142.0 (Ar), 143.5 (Ar), 143.7 (Ar), 155.7 (OCONH), 168.2 (NHCO).

IR (film): 701, 758, 1481, 1656, 1722, 2921, 3325 cm^{-1} .

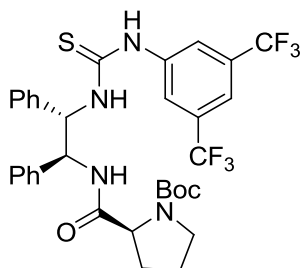
MS (ESI): m/z (%) = 592 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ (591.74), υπολογίσθηκε: C: 75.10, H: 6.98, N: 7.10, βρέθηκε: C: 74.92, H: 7.12, N: 6.95.

Γενική μέθοδος σύζευξης β-αμινο προστατευμένων αμιδίων προερχόμενων από L-αμινοξέα και χειρόμορφη 1,2-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη με το ισοθειοκυανικό παράγωγο της 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης

Σε αναδευόμενο διάλυμα του β-αμινο προστατευμένου αμιδίου (0.68 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (6 mL) προστέθηκε 1-ισοθειοκυανατο-3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)βενζόλιο (0.12 mL, 0.68 mmol) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1S,2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειου ρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμούλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (133)^{151,203-205}



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 95% (0.44 g), R_f (**4**): 0.72, σ.τ.: 106–108 °C, $[\alpha]_D = -41.7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.60–2.41 (m, 4H, 4 x CH_2), 3.18–3.39 (m, 2H, NCH_2), 4.08–4.39 (m, 1H, NCH), 5.27–5.58 (m, 1H, NCH), 5.81–6.15 (br. s., 0.5H, NH), 6.15–6.45 (br. s., 0.5H, NH), 6.95–7.31

(m, 11H, 9 x ArH, NH και NCH), 7.59–7.67 (m, 1H, ArH), 7.82–8.35 (m, 3H, 3 x ArH), 9.08–9.31 (br. m., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (CH₂), 28.1 [C(CH₃)₃], 29.7 (CH₂), 47.2 (NCH₂), 59.5 (NCH), 60.4 (60.5) (NCH), (60.5) 60.6 (NCH), 80.8 [C(CH₃)₃], 118.3 (Ar), 123.1 (q, *J* = 272.8 Hz, CF₃), 123.9 (Ar), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.4 (Ar), 128.8 (Ar), 131.8 (q, *J* = 33.5 Hz, Ar), (137.8) 137.9 (Ar), 140.2 (Ar), 155.6 (155.8) (OCON), (174.0) 174.1 (NHCO), (181.3) 181.4 (C=S).

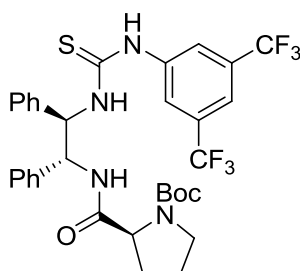
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.301.

IR (film): 700, 769, 1136, 1176, 1278, 1529, 1670, 2931, 3301 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 681 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₃₃H₃₄F₆N₄O₃S (680.70), υπολογίσθηκε: C: 58.23, H: 5.03, N: 8.23, βρέθηκε: C: 57.98, H: 5.27, N: 8.40.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1*R*,2*R*)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειου ρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοΐλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (134)^{151,203-205}



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 91% (0.42 g), **R_f (4)**: 0.72, **σ.τ.:** 120–122 °C, **[α]_D** = -50.2 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.67–2.19 (m, 4H, 4 x CHH), 3.34–3.68 (m, 2H, NCH₂), 4.01–4.30 (m, 1H, NCH), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, NCH), 5.82–6.18 (br. s., 1H, NH), 6.20–6.54 (br. s., 1H, NH), 6.86–7.44 (m, 9H, 9 x ArH), 7.46–7.68 (m, 1H, ArH), 7.72–8.30 (m, 3H, 3 x ArH), 9.24–9.56 (br. m., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (CH₂), 27.9 [C(CH₃)₃], 29.6 (CH₂), 47.3 (NCH₂), 59.1 (NCH), (60.9) 61.5 (NCH), (62.3) 62.6 (NCH), 80.8 [C(CH₃)₃], 117.9 (Ar), 123.1 (q, *J* = 272.8 Hz, CF₃), 125.7 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 128.8 (Ar), 131.8 (q, *J* = 33.5 Hz,

Ar), 137.7 (138.0) (Ar), 140.5 (140.8) (Ar), 155.0 (155.1) (OCON), 173.8 (174.1) (NHCO), (181.7) 181.9 (C=S).

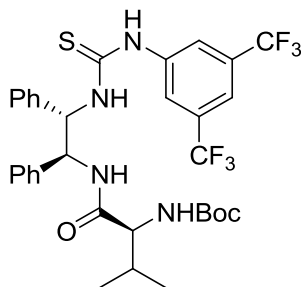
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.301.

IR (film): 701, 759, 1136, 1177, 1279, 1532, 1646, 2981, 3241 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 681 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₃₃H₃₄F₆N₄O₃S (680.70), υπολογίσθηκε: C: 58.23, H: 5.03, N: 8.23, βρέθηκε: C: 57.88, H: 5.32, N: 8.35.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1S,2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειου ρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλαμινο)-3-μεθυλο-1-οξοβουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (139)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 97% (0.45 g), R_f (4): 0.75, σ.τ.: 191–193 °C. [α]_D = -3.8 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.71–0.97 [m, 6H, CH(CH₃)₂], 1.33 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.98–2.21 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 4.00 (dd, *J* = 8.0 και 5.8 Hz, 1H, NCH), 4.87–5.28 (m, 1H, NCH), 5.25–5.48 (m, 1H, NCH), 6.02 (br. s., 0.6H, NH), 6.73 (br. s., 0.4H, NH), 7.01–7.28 (m, 11H, 10 x ArH και NH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.76–8.11 (m, 3H, 2 x ArH και NH), 8.92 (br. s., 0.6H, NH), 9.23 (br. s., 0.4H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 [CH(CH₃)CH₃], 19.2 [CH(CH₃)CH₃], 28.1 [C(CH₃)₃], 30.3 [CH(CH₃)₂], 59.6 (NCH), 60.3 (NCH), 63.0 (NCH), 80.4 (80.5) [C(CH₃)₃], 118.4 (Ar), 123.0 (q, *J* = 272.8 Hz, CF₃), 123.7 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 127.9 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 131.9 (q, *J* = 34.0 Hz, Ar), 137.7 (137.8) (Ar), 138.0 (138.1) (Ar), 139.9 (140.0) (Ar), (155.9) 156.1 (OCONH), (172.7) 173.2 (NHCO), (181.0) 181.1 (C=S).

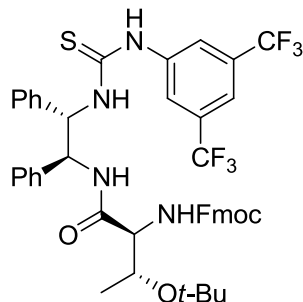
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.341.

IR (film): 700, 758, 1137, 1177, 1279, 1529, 1656, 1686, 2962, 3266 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 683 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₃₃H₃₆F₆N₄O₃S (682.72), υπολογίσθηκε: C: 58.06, H: 5.31, N: 8.21, βρέθηκε: C: 57.79, H: 5.55, N: 8.31.

(9*H*-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (2*S*,3*R*)-1-((1*S*,2*S*)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεϊδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλαμινο)-3-*tert*-βουτοξυ-1-οξο βουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (143)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 97% (0.57 g), **R_f (4)**: 0.83, **σ.τ.**: 122–124 °C. **[α]_D** = +19.7 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, OCHCH₃), 4.05–4.42 (m, 5H, OCHCH₃, CHCH₂O, NCH και CHCH₂O), 5.45 (dd, *J* = 10.5 και 9.4 Hz, 1H, NCH), 5.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NCH), 6.22 (br. s., 1H, NH), 7.12–7.44 (m, 15H, 15 x ArH), 7.53–7.61 (m, 2H, 2 x ArH), 7.75 (dd, *J* = 7.4 και 3.0 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 8.00 (s, 2H, 2 x ArH), 8.48 (br. s., 1H, NH), 8.99 (br. s., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (OCHCH₃), 27.8 [C(CH₃)₃], 46.7 (OCH₂CH), 59.1 (NCH), 60.5 (NCH), 62.8 (NCH), 67.7 (OCH₂CH), 74.8 (OCHCH₃), 77.2 [C(CH₃)₃], 118.4 (Ar), 119.9 (Ar), 123.0 (q, *J* = 272.9 Hz, CF₃), 124.4 (Ar), 125.0 (Ar), 125.7 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 131.7 (q, *J* = 33.4 Hz, Ar), 137.7 (Ar), 138.3 (Ar), 140.3 (Ar), 141.2 (Ar), 141.3 (Ar), 142.8 (Ar), 144.3 (Ar), 156.4 (OCONH), 172.2 (NHCO), 181.6 (C=S).

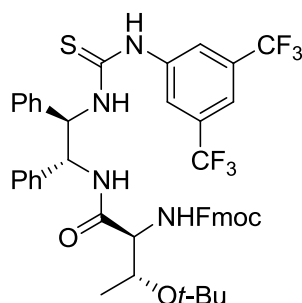
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.098.

IR (film): 701, 757, 1136, 1179, 1278, 1541, 1650, 1721, 2977, 3312 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 863 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₄₆H₄₄F₆N₄O₄S (862.93), υπολογίσθηκε: C: 64.03, H: 5.14, N: 6.49, βρέθηκε: C: 63.80, H: 5.42, N: 6.61.

(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (2S,3R)-1-((1R,2R)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλαμινο)-3-tert-βουτοξυ-1-οξο βουταν-2-υλο καρβαμιδικός εστέρας (146)



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.59 g), R_f (**4**): 0.83, $\sigma.τ.$: 79–81 °C. $[\alpha]_D = -22.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.91$ (dd, $J = 6.6$ και 2.6 Hz, 3H, $OCHCH_3$), 1.26 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 3.98–4.50 (m, 6H, $OCHCH_3$, $CHCH_2O$, 2 x NCH και $CHCH_2O$), 5.40 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, NCH), 6.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 6.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 6.59–6.89 (br. m., 0.7H, NH), 6.95–7.46 (m, 12H, 12 x ArH), 7.48–7.68 (m, 3H, 3 x ArH), 7.68–8.08 (m, 5H, 5 x ArH), 8.44 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, ArH), 8.90 (s, 1H, NH), 9.07–9.19 (br. m., 0.3H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.9$ ($OCHCH_3$), 27.8 [$C(CH_3)_3$], 46.9 (OCH_2CH), 58.8 (NCH), 59.6 (NCH), 60.5 (NCH), 66.6 (OCH_2CH), 67.1 ($OCHCH_3$), 75.5 [$C(CH_3)_3$], 119.8 (Ar), 120.1 (Ar), 123.5 (q, $J = 272.9$ Hz, CF_3), 124.9 (Ar), 125.0 (Ar), 125.5 (Ar), 126.9 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 131.8 (q, $J = 33.4$ Hz, Ar), 137.5 (Ar), 139.7 (Ar), 141.1 (Ar), 143.4 (Ar), 143.7 (Ar), 155.9 ($OCONH$), 171.6 ($NHCO$), 181.1 ($C=S$).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -63.252$.

IR (film): 701, 758, 1136, 1180, 1279, 1544, 1626, 1722, 2982, 3252 cm^{-1} .

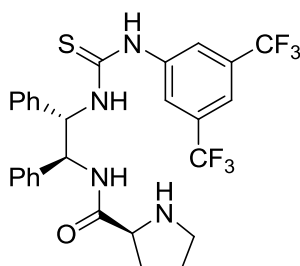
MS (ESI): m/z (%) = 863 (100) $[M+H]^+$.

Στοιχειακή ανάλυση για $C_{46}H_{44}F_6N_4O_4S$ (862.93), υπολογίσθηκε: C: 64.03, H: 5.14, N: 6.49, βρέθηκε: C: 63.64, H: 5.28, N: 6.65.

Απομάκρυνση της Boc-ομάδας από τα παράγωγα θειουρίας 133,134 και 139.

Σε αναδευόμενο διάλυμα του Boc-προστατευμένου παραγώγου θειουρίας (0.29 mmol) σε MeOH (3 mL) προστίθεται διάλυμα μεθανολικού HCl 6N (2.4 mL, 14.4 mmol) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Το μείγμα συμπυκνώνεται και αφού προηγηθεί απομάκρυνση της περίσσειας του οξέος με επανειλημμένες προσθήκες MeOH (5 x 3 mL) και συμπυκνώση, προστίθεται στο υπόλειμμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 %) και ρυθμίζεται το pH στο 8. Το μείγμα κατεργάζεται με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (6%) (2 x 2 mL) και αφού προηγηθεί ξήρανση με Na₂SO₄, απομακρύνεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση ώστε να παραληφθεί το προϊόν.

(S)-N-((1S,2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)πυρρολιдино-2-καρβοξαμίδιο (135)^{151,203-205}



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 99% (0.17 g), **R_f (4)**: 0.12, **σ.τ.**: 151–153 °C, **[α]_D** = +17.8 (*c* = 1.0, MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45–1.79 (m, 3H, 3 x CHH), 1.81–2.05 (m, 1 H, CHH), 2.61–2.98 (m, 2H, NCH₂), 3.58–3.81 (m, 1H, NCH), 5.41 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH), 6.17–6.37 (m, 1H, NCH), 7.01–7.35 (m, 11H, 10 x ArH και NH), 7.60 (s, 1H, ArH), 8.04 (s, 2H, 2 x ArH), 8.81–8.92 (m, 2H, 2 x NH), 9.95–10.08 (br. m., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 46.8 (NCH₂), 59.5 (NCH), 60.5 (NCH), 62.6 (NCH), 118.0 (Ar), 123.1 (q, *J* = 272.7 Hz, CF₃), 123.5 (Ar), 127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.2 (Ar), 128.5 (Ar), 128.8 (Ar), 131.6 (q, *J* = 33.2 Hz, Ar), 137.8 (Ar), 137.9 (Ar), 140.9 (Ar), 176.1 (NHCO), 181.6 (C=S).

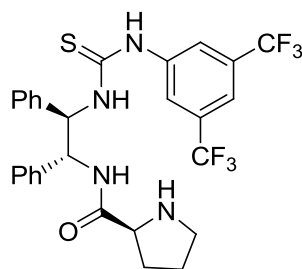
^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.447, -63.302$.

IR (film): 698, 759, 1135, 1178, 1276, 1527, 1636, 1732, 2921, 3303 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 581 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ (580.59), υπολογίσθηκε: C: 57.92, H: 4.51, N: 9.65, βρέθηκε: C: 57.61, H: 4.75, N: 9.48.

(S)-N-((1R,2R)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)πυρρολιдино-2-καρβοξαμίδιο (136)^{151,203-205}



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 99% (0.17 g), R_f (4): 0.15, $\sigma.τ.$: 173–174 °C, $[\alpha]_D = -78.5$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52\text{--}2.11$ (m, 4H, 4 x CHH), 2.87–3.28 (m, 2 H, NCH_2), 3.70 (dd, $J = 8.1$ και 5.1 Hz, 1H, NCH), 5.46 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, NCH), 6.46 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, NCH), 7.08–7.32 (m, 12H, 10 x ArH και 2 x NH), 7.59 (s, 1H, ArH), 8.10 (s, 2H, 2 x ArH), 8.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 8.98 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, NH).

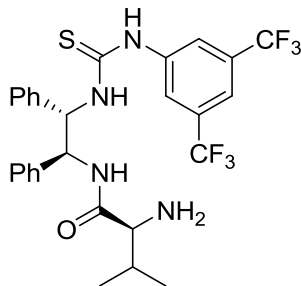
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.0$ (CH_2), 31.1 (CH_2), 47.2 (NCH_2), 58.6 (NCH), 60.4 (NCH), 61.7 (NCH), 117.6 (Ar), 122.9 (Ar), 123.1 (q, $J = 272.9$ Hz, CF_3), 127.7 (Ar), 127.9 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 129.0 (Ar), 131.6 (q, $J = 33.5$ Hz, Ar), 137.8 (Ar), 138.1 (Ar), 141.0 (Ar), 176.4 (NHCO), 181.5 (C=S).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.362, -63.341$.

IR (film): 700, 758, 1132, 1176, 1275, 1528, 1638, 1734, 2921, 3264 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 581 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ (580.59), υπολογίσθηκε: C: 57.92, H: 4.51, N: 9.65, βρέθηκε: C: 57.67, H: 4.69, N: 9.53.

(S)-2-αμινο-N-((1S,2S)-2-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)-3-μεθυλοβουταναμίδιο (140)¹⁵¹

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 97% (0.16 g), R_f (**4**): 0.15, $\sigma.τ.$: 99–101 °C, $[\alpha]_D^{25} = +16.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.82$ – 0.95 [m, 6H, $CH(CH_3)_2$], 1.98–2.28 [m, 3H, $CH(CH_3)_2$ και NH_2], 3.22–3.37 (m, 1H, NCH), 5.54 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, NCH), 6.32–6.42 (m, 1H, NCH), 7.08–7.34 (m, 10H, 10 x ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 2H, 2 x ArH), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 8.76–8.94 (m, 1H, NH), 9.76 (br. s., 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.6$ [$CH(CH_3)CH_3$], 19.4 [$CH(CH_3)CH_3$], 31.3 [$CH(CH_3)_2$], 59.8 (NCH), 60.1 (NCH), 62.3 (NCH), 118.2 (Ar), 123.1 (q, $J = 272.9$ Hz, CF_3), 123.9 (Ar), 127.3 (Ar), 127.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.2 (Ar), 128.5 (Ar), 128.8 (Ar), 131.7 (q, $J = 33.5$ Hz, Ar), 135.2 (Ar), 138.2 (Ar), 140.6 (Ar), 175.5 (NHCO), 181.6 (C=S).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -63.341$.

IR (film): 700, 760, 1136, 1179, 1278, 1547, 1665, 1729, 2921, 3261 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 583 (100) [$M+H$] $^+$.

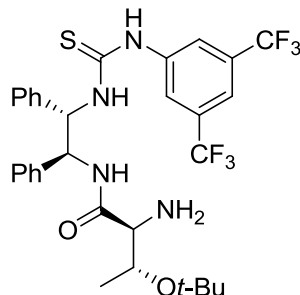
Στοιχειακή ανάλυση για $C_{28}H_{28}F_6N_4OS$ (582.60), υπολογίσθηκε: C: 57.72, H: 4.84, N: 9.62, βρέθηκε: C: 57.45, H: 5.02, N: 9.71.

Απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας από τα παράγωγα θειουρίας 143 και 146

Σε αναδευόμενο διάλυμα του Fmoc-προστατευμένου παραγώγου θειουρίας **143** ή **146** (0.14 g, 0.16 mmol) σε DMF (1 mL) προστίθεται διάλυμα 50% πιπεριδίνης σε DMF (2 mL, 10.1 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνονται με αντλία υψηλού κενού. Το προκύπτον υπόλειμμα ξηραίνεται πάνω από P_2O_5 και υποβάλλεται

σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60 και εν συνεχεία CH₂Cl₂:MeOH =70:30.

(2S,3R)-2-αμινο-N-((1S,2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειου ρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)-3-tert-βουτοξυβουταναμίδιο (144)¹⁵¹



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 98% (0.10 g), **R_f (4)**: 0.25, **σ.τ.**: 63–65 °C, **[α]_D** = -9.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, OCHCH₃), 3.18–3.36 (m, 1H, NCH), 3.71–3.99 (m, 1H, NCH), 5.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H, NCH), 5.87–6.11 (m, 1H, OCHCH₃), 6.99–7.41 (m, 13H, 13 x ArH), 7.61 (s, 1H, NH), 7.95 (br. s., 1H, NH), 8.60 (br. d., *J* = 8.5 Hz, 1H, NH).

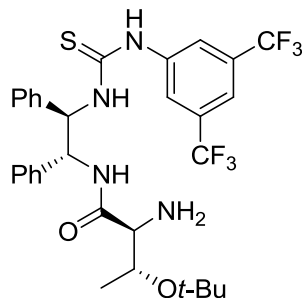
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (OCHCH₃), 28.2 [C(CH₃)₃], 59.4 (NCH), 59.8 (NCH), 67.6 (NCH), 74.4 (OCHCH₃), 77.2 [C(CH₃)₃], 118.4 (Ar), 123.1 (q, *J* = 273.0 Hz, CF₃), 124.3 (Ar), 127.6 (Ar), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (Ar), 128.9 (Ar), 131.8 (q, *J* = 33.2 Hz, Ar), 138.0 (Ar), 138.6 (Ar), 140.4 (Ar), 175.1 (NHCO), 181.3 (C=S).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.390.

IR (film): 698, 757, 1131, 1181, 1278, 1550, 1665, 1735, 2922, 3252 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* (%) = 641 (100) [M+H]⁺.

Στοιχειακή ανάλυση για C₃₁H₃₄F₆N₄O₂S (640.68), υπολογίσθηκε: C: 58.11, H: 5.35, N: 8.74, βρέθηκε: C: 57.83, H: 5.51, N: 8.58.

**(2S,3R)-2-αμινο-N-((1R,2R)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειου
ρεϊδο)-1,2- διφαινυλοαιθυλο)-3-tert-βουτοξυβουταναμίδιο (147)**

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 98% (0.10 g), R_f (**4**): 0.22, $\sigma.t.$: 52–54 °C, $[\alpha]_D = -6.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $OCHCH_3$), 1.18 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$], 1.84-2.44 (br. s., 2H, NH_2), 3.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, NCH), 3.73 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, NCH), 5.66 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, NCH), 6.22 (m, 1H, $OCHCH_3$), 7.02–8.10 (m, 14H, 13 x ArH, NH), 8.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 9.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.5$ ($OCHCH_3$), 27.9 [$C(CH_3)_3$], 59.4 (NCH), 59.6 (NCH), 62.6 (NCH), 69.5 ($OCHCH_3$), 74.8 [$C(CH_3)_3$], 120.3 (Ar), 123.9 (q, $J = 273.0$ Hz, CF_3), 125.7 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 131.1 (q, $J = 33.2$ Hz, Ar), 138.1 (Ar), 138.6 (Ar), 141.2 (Ar), 172.7 (NHCO), 181.7 (C=S).

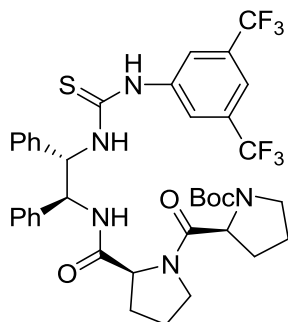
^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -63.528$.

IR (film): 700, 758, 1128, 1179, 1277, 1551, 1667, 1735, 2922, 3221 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z (%) = 641 (100) $[M+H]^+$.

Στοιχειακή ανάλυση για $C_{31}H_{34}F_6N_4O_2S$ (640.68), υπολογίσθηκε: C: 58.11, H: 5.35, N: 8.74, βρέθηκε: C: 57.79, H: 5.42, N: 8.65.

(S)-tert-βούτυλο 2-((S)-2-((1S, 2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεϊδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινο-1-καρβονυλο)πυρρολιδινο-1-καρβοξυλικός εστέρας (148)¹⁵⁰



Σε αναδεύόμενο διάλυμα της αμίνης **135** (0.10 g, 0.17 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL) προστέθηκαν διαδοχικά Boc-L-Pro-OH (**130**) (0.04 g, 0.17 mmol), HOBT (0.03 g, 0.17 mmol), WSCI (0.04 g, 0.19 mmol) και Et₃N (0.03 mL, 0.19 mmol). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 h και αφού απομακρύνθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία σήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 83% (0.11 g), **R_f** (**1**): 0.88, **R_f** (**4**): 0.43, **σ.τ.**:141-143 °C, **[α]_D** = -9.3 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.68-2.47 (m, 8H, 8 x CHH), 3.23-3.75 (m, 4H, 2 x NCH₂), 4.22-4.52 (m, 1H, NCH), 4.82-5.35 (m, 1H, NCH), 5.36-5.73 (m, 1H, NCH), 5.97-6.19 (m, 1H, NCH), 6.96-7.45 (m, 11H, 10 x ArH, NH), 7.47-7.68 (m, 1H, ArH), 8.03-8.29 (m, 2H, 2 x ArH), 8.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 8.67-8.83 (br. m., 0.5H, NH), 9.33-9.46 (br. m., 0.5H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = (22.6) 22.8 (CH₂), 24.1 (25.6) (CH₂), (28.4) 28.5 [C(CH₃)], (29.0) 29.3 (CH₂), (29.7) 31.5 (CH₂), (46.5) 47.1 (NCH₂), (46.9) 47.4 (NCH₂), (57.4) 58.7 (NCH), 58.9 (60.0) (NCH), (61.7) 61.8 (NCH), (62.7) 63.0 (NCH), (79.6) 80.7 [C(CH₃)₃], 121.9 (Ar), 123.2 (q, *J* = 272.7 Hz, CF₃), 123.7 (Ar), 127.5 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 131.6 (q, *J* = 33.6 Hz, Ar), 138.2 (138.8) (Ar), 140.8 (Ar), 141.3 (Ar), (154.6) 155.4 (OCN), (171.6) 172.0 (CO), 172.7 (173.9) (CO), (180.8) 181.7 (C=S).

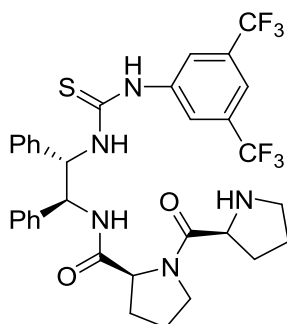
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -63.317, -63.220.

IR (film): 699, 1136, 1277, 1380, 1536, 1670, 1736, 2850, 2918, 3304 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 776 (100) [M-H]⁻.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₈H₄₂F₆O₄N₅S): m/z (%) = 778.2856, βρέθηκε m/z (%) = 778.2861.

(S)-N-((1S,2S)-2-(3-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)-1-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβονυλο)πυρρολιδινο-2-καρβοξαμίδιο (149)¹⁵⁰



Σε αναδεύόμενο διάλυμα του **148** (0.08 g, 0.10 mmol) σε MeOH (1 mL), προστέθηκε μεθανολικό HCl 6N (0.24 mL, 1.44 mmol) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα συμπυκνώνεται και αφού προηγηθεί απομάκρυνση της περίσσειας του οξέος με επανειλημμένες προσθήκες MeOH (5 x 3 mL) και συμπυκνώση, προστίθεται στο υπόλειμμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 %) και ρυθμίζεται το pH στο 8. Το μείγμα κατεργάζεται με CH₂Cl₂ (3 x 3 mL), οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (6%) (2 x 1 mL) και αφού προηγηθεί ξήρανση με Na₂SO₄, απομακρύνεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση ώστε να παραληφθεί το προϊόν.

Ελαφρώς κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.07 g), **R_f (1):** 0.56, **σ.τ.:** 149-151 °C, **[α]_D** = -45.1 (*c* = 1.0, MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 1.53-2.33 (m, 8H, 8 x CHH), 2.63-3.14 (m, 2H, NCH₂), 3.44-3.65 (m, 2H, NCH₂), 3.84-4.00 (m, 1H, NCH), 4.41-4.56 (m, 1H, NCH), 5.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH), 6.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH), 7.08-7.36 (m, 10H, 10 x ArH), 7.59-7.66 (m, 1H, ArH), 8.13-8.24 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD) δ = 25.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 48.0 (NCH₂), 48.2 (NCH₂), 59.8 (NCH), 60.0 (NCH), 61.7 (NCH), 63.9 (NCH), 117.9 (Ar), 123.5 (Ar), 124.7 (q, *J* = 272.3 Hz, CF₃), 128.6 (Ar), 128.7

(Ar), 128.9 (Ar), 129.1 (Ar), 129.5 (Ar), 129.6 (Ar), 132.7 (q, $J = 33.1$ Hz, Ar), 139.7 (Ar), 140.0 (Ar), 143.0 (Ar), (172.8) 172.9 (CO), (173.9) 174.1 (CO), 182.6 (C=S).

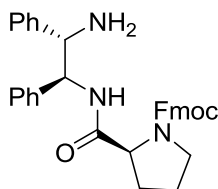
^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3): $\delta = -60.860$.

IR (film): 699, 1134, 1276, 1384, 1572, 1627, 1734, 2852, 2923, 3253 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 678 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$): m/z (%) = 678.2332, βρέθηκε m/z (%) = 678.2322.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο καρβαμυλο)πυρρολιδιν-1-καρβοξυλικός εστέρας (151)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα της Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (0.64 g, 1.88 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (15 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά (1S,2S)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνη (0.40 g, 1.88 mmol), HOBt (0.30 g, 1.88 mmol), WSCI (0.40 g, 2.06 mmol) και Et_3N (0.30 mL, 2.06 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h στους 0 °C και στη συνέχεια αφέθηκε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου όπου και αναδεύθηκε για 18 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης $\text{Et}_2\text{O}:\text{MeOH}=90:10$.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 43% (0.43 g), R_f (**8**): 0.47, $\sigma.τ.$: 71-73 °C, $[\alpha]_D = -57.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58-2.33$ (m, 6H, 4 x CHH και NH_2), 3.35-3.76 (m, 2H, NCH_2), 4.00-4.65 (m, 5H, CHCH_2O , CHCH_2O , 2 x NCH), 5.01-5.17 (m, 1H, NCH), 7.07-7.52 (m, 14H, 14 x ArH), 7.53-7.71 (m, 2H, 2 x ArH), 7.73-7.94 (m, 3H, 2 x ArH και NH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (CH_2), 28.3 (CH_2), 46.9 (OCH_2CH), 47.1 (NCH_2), (58.5) 58.7 (NCH), (59.3) 59.7 (NCH), 60.4 (60.9) (NCH), 67.8 (OCH_2CH), 119.9 (Ar), 125.1 (Ar), 126.4 (Ar), 126.7 (Ar), 127.1 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 140.2 (Ar), 141.2 (Ar),

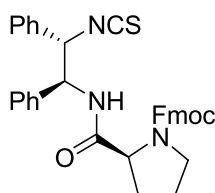
141.8 (Ar), 143.2 (Ar), 143.8 (Ar), 143.9 (Ar), (155.1) 155.9 (OCON), 171.1 (171.7) (NHCO).

IR (film): 700, 1352, 1449, 1508, 1700, 2951, 3030, 3303 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 532 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ ($\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_3$): m/z (%) = 532.2595, βρέθηκε m/z (%) = 532.2589.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-ισοθειοκυανατο-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμυλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (152)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **151** (0.27 g, 0.51 mmol) σε CH_2Cl_2 (5 mL) στους 0 °C προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (10%) (5 mL) και το μείγμα αναδεύθηκε έντονα για 10 min. Η ανάδευση διεκόπη και αφού διαχωρίστηκαν οι δύο στοιβάδες, προστέθηκε θειοφωσγένιο (CSCl_2) (0.043 mL, 0.57 mmol) στην οργανική στοιβάδα μέσω σύριγγας. Το μείγμα αναδεύθηκε έντονα σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h και κατόπιν μεταφέρθηκε σε διαχωριστική χοάνη, απ' όπου έγινε παραλαβή της οργανικής στοιβάδας. Αφού προηγήθηκαν εκχυλίσεις της υδατικής με CH_2Cl_2 (2 x 5 mL), τα συνδυασμένα οργανικά ξηράθηκαν πάνω από Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση για να προκύψει το ισοθειοκυανικό παράγωγο ποσοτικά.

Υποκίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.29 g), **R_f (4):** 0.73, **σ.τ.:** 86-88 °C, **[α]_D** = -54.3 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.52-2.15 (m, 3H, 3 x CHH), 2.22-2.53 (m, 1H, CHH), 3.26-3.65 (m, 2H, NCH_2), 3.97-4.62 (m, 4H, CHCH_2O , CHCH_2O , NCH), 4.88-5.21 (m, 1H, NCH), 5.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NCH), 6.57-7.49 (m, 14H, 14 x ArH), 7.59 (m, 2H, 2 x ArH), 7.79 (m, 2H, 2 x ArH), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 24.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 46.7 (OCH_2CH), 47.0 (NCH_2), 58.6 (NCH), 60.1 (NCH), 65.7 (NCH), 67.8 (OCH_2CH), 119.9 (Ar), 124.9 (Ar), 126.7 (Ar), 127.0 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5

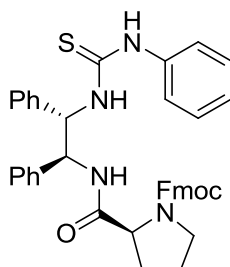
(Ar), (135.1) 136.9 (NCS), 141.1 (Ar), 143.4 (Ar), 143.7 (Ar), 156.5 (OCON), 170.8 (CO).

IR (film): 698, 739, 1120, 1183, 1352, 1418, 1451, 1534, 1677, 2075, 2849, 2917, 3302 cm^{-1} .

Γενική μέθοδος σύζευξης του ισοθειοκυανικού παραγώγου **152** με αρωματικές αμίνες

Σε αναδευόμενο διάλυμα του ισοθειοκυανικού παραγώγου **152** (0.10 g, 0.17 mmol) σε CH_2Cl_2 (5 mL) προστίθεται διάλυμα της κατάλληλης αμίνης (0.17 mmol) σε CH_2Cl_2 (2 mL) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-(3-φαινυλοθειουρεΐδο)αιθυλοκαρβαμοΐλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (**153**)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 70% (0.08 g), R_f (**4**): 0.47, $\sigma.t.$: 119-121 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D = -76.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58-2.03$ (m, 4H, 4 x CHH), 3.21-3.42 (m, 1H, NCHH), 3.45-3.63 (m, 1H, NCHH), 3.73-4.38 (m, 4H, OCH_2CH , NCH , OCH_2CH), 5.01-5.23 (m, 1H, NCH), 5.79-6.11 (m, 1H, NCH), 6.75-7.36 (m, 19H, 18 x ArH και NH), 7.44 (m, 2H, 2 x ArH), 7.56-7.73 (m, 2H, 2 x ArH), 8.01-8.15 (br. m., 1H, ArH), 8.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = (23.4) 24.2$ (CH_2), 29.2 (29.5) (CH_2), 46.8 (OCH_2CH), 47.2 (NCH_2), 59.7 (60.1) (NCH), 60.8 (NCH), (62.7) 63.1 (NCH), 67.4 (67.6) (OCH_2CH), 119.7 (Ar), 123.6 (Ar), 124.6 (Ar), 125.0 (Ar), 125.1 (Ar), 126.0 (Ar), 126.5 (Ar), 126.7 (Ar), 126.8 (Ar), 127.2 (Ar), 127.3 (Ar),

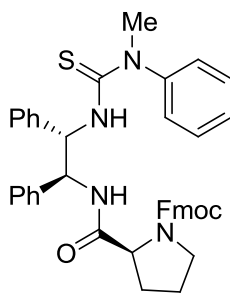
127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.4 (Ar), 136.2 (Ar), 136.4 (Ar), 137.3 (Ar), 137.6 (Ar), 138.6 (Ar), 140.9 (Ar), 143.4 (Ar), 143.7 (Ar), (154.9) 155.6 (OCON), 172.4 (CO), 180.7 (C=S).

IR (film): 699, 759, 1120, 1193, 1262, 1353, 1450, 1496, 1530, 1680, 2952, 3061, 3296 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 667 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$): m/z (%) = 667.8378, βρέθηκε m/z (%) = 667.8372.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(3-μεθυλο-3-φαινυλοθειου ρειδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινο-1-καρβοξυλικός εστέρας (181)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 78% (0.09 g), **R_f (4):** 0.49, **σ.τ.:** 105-107 °C, **[α]_D** = -86.3 (*c* = 1.0, CHCl_3).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.65-2.38 (m, 4H, 4 x *CHH*), 3.31-3.85 (m, 5H, *NCH}_2*, *NCH}_3*), 3.92-4.18 (m, 1H, *OCH}_2\text{CH}*), 4.21-4.64 (m, 3H, *OCH}_2\text{CH}*, *NCH*), 5.00 (dd, *J* = 7.2 Hz και *J* = 8.0 Hz, 1H, *NCH*), 6.01 (dd, *J* = 8.4 Hz και *J* = 8.6 Hz, 1H, *NCH*), 6.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *NH*), 6.57-6.90 (m, 3H, 3 x *ArH*), 6.91-7.17 (m, 7H, 7 x *ArH*), 7.18-7.56 (m, 9H, 9 x *ArH*), 7.63 (m, 2H, 2 x *ArH*), 7.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x *ArH*), 8.18-8.29 (m, 1H, *NH*).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = (23.4) 24.1 (CH_2), 29.2 (29.5) (CH_2), 43.2 (NCH_3), 46.8 (46.9) (OCH_2CH), 47.3 (NCH_2), 59.6 (*NCH*), (60.3) 60.8 (*NCH*), 63.2 (*NCH*), 67.4 (67.5) (OCH_2CH), 119.7 (Ar), 124.9 (Ar), 125.1 (Ar), 125.3 (Ar), 126.2 (Ar), 126.8 (Ar), 126.9 (Ar), 127.1 (Ar), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 130.2 (Ar), 130.4 (Ar), 138.2 (Ar), 138.8 (Ar), 141.0 (Ar), 141.7 (Ar), 142.1 (Ar), 143.6 (Ar), 143.9 (Ar), (154.5) 155.7 (OCON), 171.8 (172.2) (CO), 181.6 (181.9) (C=S).

IR (film): 699, 1117, 1377, 1466, 1518, 1736, 2849, 2917, 2955, 3378 cm^{-1} .

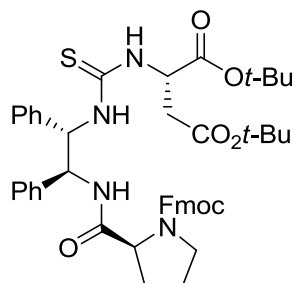
MS (ESI) m/z (%) = 681 (100) $[M+H]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{42}H_{41}O_3N_4S$): m/z (%) = 681.2894, βρέθηκε m/z (%) = 681.2888.

Γενική μέθοδος σύζευξης της αμίνης **151** με **SCN-L-Asp(*t*-Bu)-O*t*-Bu** και **SCN-L-Phg-O*t*-Bu**

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αμίνης **151** (0.20 g, 0.38 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (10 mL) προστέθηκε διάλυμα του ισοθειοκυανικού παραγώγου (0.38 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (2 mL) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

(*S*)-δι-*tert*-βούτυλο 2-(3-((1*S*,2*S*)-2-((*S*)-1-(((9*H*-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ)καρβονυλο)πυρρολιδino-2-καρβοξαμιδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεϊδο)ηλεκτρικός εστέρας (**155**)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 85% (0.26 g), R_f (**4**): 0.79, $\sigma.t.$: 117-119 °C, $[\alpha]_D^{25} = +4.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.35$ [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.42 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.76-2.08 (m, 4H, 4 x CHH), 2.72-2.87 (m, 2H, CH_2CO), 3.27-3.70 (m, 2H, NCH_2), 3.83-4.57 (m, 4H, OCH_2CH , NCH , OCH_2CH), 5.07-5.31 (m, 2H, 2 x NCH), 5.67-5.92 (m, 1H, NCH), 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 6.87-7.26 (m, 10H, 10 x ArH), 7.29-7.65 (m, 7H, 7 x ArH , NH), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2 x ArH), 7.93-8.09 (br. m., 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 24.5$ (CH_2), 27.9 [$C(CH_3)_3$], 28.0 [$C(CH_3)_3$], 29.9 (CH_2), 37.6 (CH_2CO), 46.9 (OCH_2CH), 47.1 (NCH_2), 54.2 (NCH), 59.5

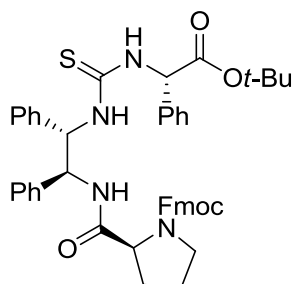
(NCH), 60.5 (NCH), 63.8 (NCH), 67.7 (OCH₂CH), 81.5 [C(CH₃)₃], 82.3 [C(CH₃)₃], 119.9 (Ar), 125.1 (Ar), 127.0 (Ar), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 140.2 (Ar), 140.3 (Ar), 141.2 (Ar), 143.8 (Ar), 144.1 (Ar), 144.4 (Ar), 156.1 (OCON), 169.8 (CO), 170.7 (CO), 172.7 (CO), 183.0 (C=S).

IR (film): 1182, 1377, 1465, 1540, 1735, 2918, 2955, 3397 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 819 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₄₇H₅₅O₇N₄S): *m/z* (%) = 819.3786, βρέθηκε *m/z* (%) = 819.3782.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(3-((S)-2-tert-βουτοξυ-2-οξο-1-φαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμύλο) πυρρολιδινο-1-καρβοξυλικός εστέρας (156)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 86% (0.26 g), **R_f (4):** 0.65, **σ.τ.:** 95-97 °C, **[α]_D** = -5.5 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.47-2.14 (m, 4H, 4 x CHH), 3.20-3.68 (m, 2H, NCH₂), 3.72-4.64 (m, 4H, OCH₂CH, OCH₂CH, NCH), 5.03-5.25 (m, 1H, NCH), 5.52-6.16 (br. m., 2H, 2 x NCH), 6.65-7.49 (m, 22H, 20 x ArH, 2 x NH), 7.50-7.86 (m, 3H, 3 x ArH), 8.26 (br. s., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (CH₂), 27.5 [C(CH₃)₃], 29.5 (CH₂), 46.7 (OCH₂CH), 47.0 (NCH₂), 60.6 (NCH), 62.8 (NCH), 63.1 (NCH), 67.3 (NCH), 67.6 (OCH₂CH), 82.3 [C(CH₃)₃], 119.7 (Ar), 125.0 (Ar), 125.4 (Ar), 127.0 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 136.3 (Ar), 136.4 (Ar), 137.6 (Ar), 138.3 (Ar), 138.6 (Ar), 141.1 (Ar), 143.6 (Ar), 144.0 (Ar), 144.4 (Ar), 155.7 (OCON), 172.8 (CO), 172.9 (CO), 182.9 (C=S).

IR (film): 699, 1150, 1354, 1452, 1532, 1686, 1707, 1734, 2919, 2954, 3325 cm⁻¹.

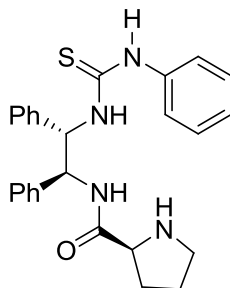
MS (ESI) *m/z* (%) = 781 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{47}H_{49}O_5N_4S$): m/z (%) = 781.3418, βρέθηκε m/z (%) = 781.3413.

Απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας από τα παράγωγα θειουρίας 153,155,156 και 181

Σε αναδευόμενο διάλυμα των Fmoc-προστατευμένων παραγώγων θειουρίας **153/181** (0.12 mmol) ή **155/156** (0.19 mmol) σε DMF (1 mL), προστίθεται διάλυμα 50% πιπεριδίνης σε DMF (2 mL, 10.1 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνονται με αντλία υψηλού κενού. Το προκύπτον υπόλειμμα ξηραίνεται πάνω από P_2O_5 και υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60 και εν συνεχεία CH_2Cl_2 :MeOH =70:30.

(S)-N-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-(3-φαινυλοθειουρεΐδο)αιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (**154**)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.05 g), R_f (**4**): 0.23, $\sigma.t.$: 85-88 °C, $[\alpha]_D = -25.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.35-2.16$ (m, 4H, 4 x CHH), 2.63-3.15 (m, 3H, NCH_2 , NH), 3.67 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, NCH), 5.29 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, NCH), 6.07 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, NCH), 6.15-7.56 (m, 15H, 14 x ArH και NH), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 8.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH), 9.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 25.4$ (CH_2), 29.9 (CH_2), 46.6 (NCH_2), 58.8 (NCH), 60.2 (NCH), 63.3 (NCH), 124.3 (Ar), 125.9 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar),

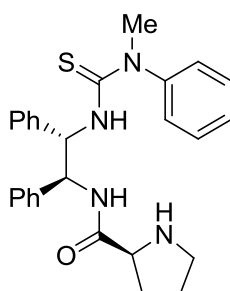
127.5 (Ar), 128.2 (Ar), 128.4 (Ar), 129.1 (Ar), 137.4 (Ar), 137.9 (Ar), 175.0 (CO), 180.8 (C=S).

IR (film): 698, 1116, 1377, 1466, 1540, 1656, 1736, 2849, 2917, 2955, 3304 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 445 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ON}_4\text{S}$): m/z (%) = 445.2057, βρέθηκε m/z (%) = 445.2038.

(S)-N-((1S,2S)-2-(3-μεθυλο-3-φαινυλοθειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμίδιο (182)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.06 g), **R_f (4):** 0.24, **σ.τ.:** 55-57 °C, **[α]_D** = -112.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38-1.79$ (m, 3H, 3 x CHH), 1.91-2.16 (m, 1H, CHH), 2.57-3.02 (m, 3H, NCH_2 , NH), 3.35-3.83 (m, 4H, NCH_3 , NCH), 4.99 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, NCH), 5.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, NCH), 6.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 6.69-6.88 (m, 3H, 3 x ArH), 6.89-7.38 (m, 9H, 9 x ArH), 7.39-7.62 (m, 3H, 3 x ArH), 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH).

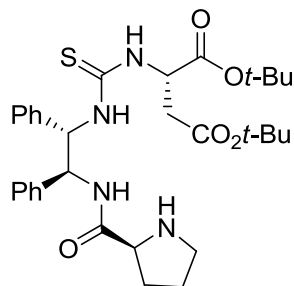
¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.8$ (CH_2), 30.3 (CH_2), 43.2 (NCH_3), 47.0 (NCH_2), 58.0 (NCH), 60.3 (NCH), 64.3 (NCH), 126.9 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 130.4 (Ar), 138.2 (Ar), 138.7 (Ar), 142.6 (Ar), 174.8 (CO), 181.5 (C=S).

IR (film): 698, 1105, 1376, 1466, 1519, 1651, 1735, 2849, 2917, 2955, 3249 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 459 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ON}_4\text{S}$): m/z (%) = 459.2213, βρέθηκε m/z (%) = 459.2196.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβοξαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (157)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 99% (0.11 g), R_f (4): 0.17, $\sigma.τ.$: 89-91 °C, $[\alpha]_D = +35.3$ ($c = 0.88$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.36$ [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.43 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.55-1.87 (m, 4H, 3 x CHH , NH), 2.03-2.19 (m, 1H, CHH), 2.76-3.09 (m, 4H, CH_2CO και NCH_2), 3.68-3.97 (m, 1H, NCH), 5.06-5.33 (m, 2H, 2 x NCH), 5.65-5.98 (m, 1H, NCH), 6.66-6.92 (br. m., 1H, NH), 7.01-7.46 (m, 10H, 10 x ArH), 7.87-8.05 (br. m., 1H, NH), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH).

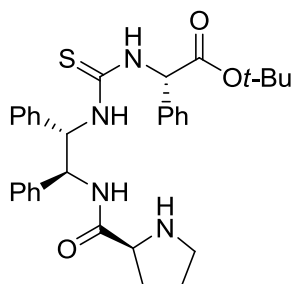
^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 25.8$ (CH_2), 27.9 [$C(CH_3)_3$], 28.0 [$C(CH_3)_3$], 30.5 (CH_2), 37.8 (CH_2CO), 47.1 (NCH_2), 54.0 (NCH), 58.8 (NCH), 60.3 (NCH), 64.2 (NCH), 81.4 [$C(CH_3)_3$], 82.2 [$C(CH_3)_3$], 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 138.6 (Ar), 138.7 (Ar), 169.9 (CO), 170.1 (CO), 170.4 (CO), 182.6 (C=S).

IR (film): 699, 1155, 1367, 1456, 1527, 1654, 1735, 2919, 2955, 3326 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 597 (100) $[M+H]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{32}H_{45}O_5N_4S$): m/z (%) = 597.3105, βρέθηκε m/z (%) = 597.3100.

(S)-tert-βούτυλο 2-(3-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβοξαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοξικός εστέρας (158)¹⁵⁰



Ελαφρώς κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 99% (0.11 g), R_f (**4**): 0.18, $\sigma.τ.$: 79-81 °C, $[\alpha]_D^{25} = +24.7$ ($c = 1.0$, MeOH).

1H NMR (200 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.30$ [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.43-1.95 (m, 4H, 4 x CHH), 2.60-2.99 (m, 2H, NCH_2), 3.21-3.79 (m, 1H, NCH), 5.19 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, NCH), 5.86-6.03 (m, 2H, 2 x NCH), 6.98-7.47 (m, 15H, 15 x ArH).

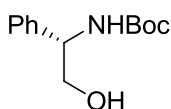
^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD): $\delta = 26.5$ (CH_2), 27.9 (28.1) [$C(CH_3)_3$], 31.6 (CH_2), 46.6 (NCH_2), 60.1 (NCH), 61.4 (NCH), 62.7 (NCH), 63.6 (NCH), (82.8) 83.2 [$C(CH_3)_3$], 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 128.8 (Ar), 129.2 (Ar), 129.4 (Ar), 129.6 (Ar), 129.7 (Ar), 138.0 (Ar), 139.8 (Ar), 140.2 (Ar), 171.4 (171.7) (CO), 176.2 (176.6) (CO), (184.0) 184.2 (C=S).

IR (film): 698, 1151, 1366, 1456, 1465, 1525, 1650, 1734, 2849, 2918, 3289 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 559 (100) $[M+H]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{32}H_{39}O_3N_4S$), m/z (%) = 559.2737, βρέθηκε m/z (%) = 559.2733.

(S)-tert-βούτυλο 2-υδροξυ-1-φαινυλοαιθύλο καρβαμιδικός εστέρας (**160**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα της Boc-L-Phg-OH (**159**) (9.61 g, 38.24 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (THF) (50 mL) στους -10 °C προστίθεται Et_3N (6.85 mL, 49.30 mmol) και ακολουθεί στάγδην προσθήκη χλωρομυρμηκικού αιθυλεστέρα (ECF) (4.66 mL, 49.30 mmol) σε διάστημα 10 min. Στη συνέχεια προστίθεται κατά σταγόνες διάλυμα $NaBH_4$ (4.52 g, 115.14 mmol) σε H_2O (28 mL) μέσα σε διάστημα 30 min. στους 0 °C και το μείγμα αναδεύεται για 1 h στην ίδια θερμοκρασία και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Ακολουθεί συμπύκνωση, οξίνιση με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος 10% μέχρι $pH=4$ και μεταφορά σε διαχωριστική χοάνη, απ' όπου και παραλαμβάνεται η οργανική στοιβάδα. Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με $EtOAc$ (3 x 80 mL) και οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (5%) (2 x 80 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaCl$ (6%) (2 x 80 mL), ξηραίνονται και συμπυκνώνονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης

χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=70:30 και εν συνεχεία CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 85% (7.71 g), **R_f (1)**: 0.63, **R_f (2)**: 0.35, **σ.τ.**: 136-140 °C¹⁵⁰ (βιβλ.²⁰⁶, **σ.τ.**: 136-137 °C, βιβλ.²⁰⁷, **σ.τ.**: 137-138 °C), **[α]_D** = +39.0 (*c* = 1.0, CHCl₃)¹⁵⁰ [βιβλ.²⁰⁶, **[α]_D** = +40.0 (*c* = 1.6, CHCl₃), βιβλ.²⁰⁷, **[α]_D** = +39.4 (*c* = 1.67, CHCl₃)]

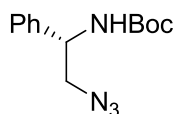
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):^{150,164,206} δ = 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.06 (s, 1H, OH), 3.74 (s, 2H, CH₂OH), 4.72 (s, 1H, NCH), 5.44 (s, 1H, NH), 7.05-7.51 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃):^{150,206} δ = 28.2 [C(CH₃)₃], 56.6 (NCH), 66.5 (CH₂OH), 79.9 [C(CH₃)₃], 126.5 (Ar), 127.5 (Ar), 128.6 (Ar), 139.5 (Ar), 156.1 (OCONH).

IR (film): 699, 1170, 1366, 1456, 1495, 1690, 2923, 2958, 3247 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 238 (100) [M+H]⁺.

(S)-*tert*-βούτυλο 2-αζιδο-1-φαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (161)



Σε αναδεύόμενο διάλυμα της αμινοαλκοόλης **160** (3.76 g, 15.84 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (80 mL) στους 0 °C προστίθεται Et₃N (3.39 mL, 23.70 mmol) και ακολουθεί στάγδην προσθήκη μεθανοσουλφονυλο χλωριδίου (MsCl) (1.84 mL, 23.70 mmol). Το μείγμα αναδεύεται για 30 min. στους 0 °C και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Ακολουθεί συμπύκνωση, προσθήκη H₂O (140 mL) και κατεργασία με EtOAc (3 x 100 mL). Οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με υδατικό διάλυμα KHSO₄ (10%) (2 x 100 mL), H₂O (2 x 100 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται, οπότε και παραλαμβάνεται ποσοτικά ο μεζυλεστέρας (4.98 g, 15.82 mmol) ο οποίος και χρησιμοποιείται αμέσως στο επόμενο στάδιο. Προστίθεται άνυδρο DMF (100 mL), NaN₃ (3.30 g, 50.69 mmol) και το μείγμα αναδεύεται θερμαινόμενο στους 60 °C για 24 h. Απομακρύνεται η θέρμανση και αφού προηγηθεί προσθήκη επιπλέον ποσότητας NaN₃ (3.30 g, 50.69 mmol), το μείγμα αναδεύεται για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται με αντλία υψηλού

κενού και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=60:40.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 76% (3.17 g), R_f (**3**): 0.77, $\sigma.τ.$: 77-79 °C,¹⁵⁰ $[\alpha]_D = +8.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃)¹⁵⁰ [βιβλ.¹⁶³, για το (*R*)-εναντιομερές: $[\alpha]_D = -8.7$ ($c = 1\%$, CHCl₃)].

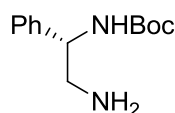
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):^{150,163,164} $\delta = 1.40$ [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.53 (s, 2H, CH₂N₃), 4.84 (s, 1H, NCH), 5.34 (s, 1H, NH), 7.03-7.64 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃):^{150,163,164} $\delta = 28.2$ [C(CH₃)₃], 54.0 (CH₂N₃), 55.5 (NCH), 79.9 [C(CH₃)₃], 126.4 (Ar), 127.9 (Ar), 128.7 (Ar), 139.3 (Ar), 155.0 (OCONH).

IR (film): 699, 1166, 1366, 1454, 1494, 1698, 2100, 2924, 2956, 3351 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 263 (100) [M+H]⁺.

(*S*)-*tert*-βούτυλο 2-αμινο-1-φαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (**162**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα του αζιδίου **161** (1.00 g, 3.81 mmol) σε THF (20 mL) προστέθηκε PPh₃ (2.03 g, 7.75 mmol) και το μείγμα υποβλήθηκε σε θέρμανση με αναρροή για 8 h. Ακολούθησε προσθήκη H₂O (8 mL) και η θέρμανση με αναρροή συνεχίστηκε για επιπλέον 16 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης CH₂Cl₂:MeOH=85:15, οπότε και παρελήφθη καθαρό το προϊόν.

Ελαιώδες προϊόν. Απόδοση 99% (0.89 g), R_f (**1**): 0.42, R_f (**3**): 0.13, $[\alpha]_D = +43.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃)¹⁵⁰ [βιβλ.¹⁶³, για το (*R*)-εναντιομερές: $[\alpha]_D = -44.0$ ($c = 1.1\%$, CHCl₃)].

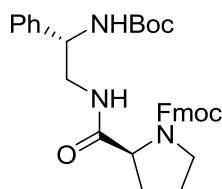
¹H NMR (200 MHz, CD₃OD):^{150,163,164} $\delta = 1.03$ -1.55 [m, 11H, C(CH₃)₃, NH₂], 2.86-3.00 (m, 2H, NCH₂), 4.41-4.68 (m, 1H, NCH), 5.68 (br. s., 1H, NH), 7.03-7.36 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD):^{150,163,164} $\delta = 28.2$ [C(CH₃)₃], 47.0 (NCH₂), 56.4 (NCH), 79.2 [C(CH₃)₃], 126.2 (Ar), 127.1 (Ar), 128.4 (Ar), 140.7 (Ar), 155.6 (OCONH).

IR (film): 699, 1169, 1365, 1455, 1493, 1700, 2924, 2955, 3304 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 237 (100) $[M+H]^+$.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((S)-2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-2-φαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (163)¹⁵⁰



Σε αναδεύόμενο διάλυμα της αμίνης **162** (0.19 g, 0.82 mmol) σε CH_2Cl_2 (5 mL) προστέθηκαν διαδοχικά Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (0.28 g, 0.82 mmol), HOBT (0.13 g, 0.82 mmol), WSCI (0.17 g, 0.91 mmol) και Et_3N (0.13 mL, 0.91 mmol). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 h και αφού προηγήθηκε απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για την έκλουση EtOAc.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 97% (0.44 g), R_f (**7**): 0.83, $\sigma.t.$: 178-180 °C, $[\alpha]_D^{25} = -17.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.70-2.34 (m, 4H, 4 x CHH), 3.32-3.75 (m, 4H, 4 x NCHH), 4.52-4.65 (m, 4H, CHCH_2O , CHCH_2O , NCH), 4.66-4.89 (m, 1H, NCH), 5.50-5.64 (br. m., 0.5H, NH), 5.68-5.84 (br. m., 0.5H, NH), 6.58-6.74 (br. m., 0.5H, NH), 6.91-7.02 (br. m., 0.5H, NH), 7.08-7.66 (m, 11H, 11 x ArH), 7.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 2 x ArH).

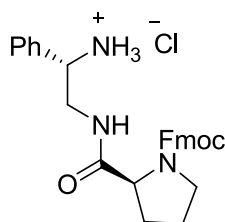
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.3$ (CH_2), 28.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.9 (CH_2), 44.5 (NCH_2), 46.8 (OCH_2CH), 47.0 (NCH_2), 55.2 (NCH), 60.4 (NCH), 67.5 (OCH_2CH), 79.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 119.9 (Ar), 124.9 (Ar), 126.1 (Ar), 126.9 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 128.5 (Ar), 141.1 (Ar), 143.6 (Ar), 155.6 (OCON), 155.7 (OCON), 172.7 (CO).

IR (film): 700, 1170, 1363, 1418, 1451, 1524, 1697, 2922, 2955, 3342 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 573 (51) $[M+\text{NH}_4]^+$, 556 (100) $[M+H]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_3$), m/z (%) = 556.2806, βρέθηκε m/z (%) = 556.2800.

υδροχλωρικό άλας του (S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((S)-2-αμινο-2-φαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικού εστέρα (164)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **163** (0.21 g, 0.38 mmol) σε MeOH (5 mL) προστέθηκε διάλυμα μεθανολικού HCl 6N (0.90 mL, 5.40 mmol) και το μείγμα αφήθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα συμπυκνώθηκε και ακολούθησε απομάκρυνση της περίσσεια του οξέος με επανειλημμένες προσθήκες MeOH (5 x 5 mL) και συμπύκνωση, ώστε να παραληφθεί το υδροχλωρικό άλας **164** ποσοτικά.

Ελαφρώς κίτρινο στερεό. Απόδοση 100% (0.19 g), R_f (**9**): 0.48, $\sigma.t.$: 91-93 °C, $[\alpha]_D = -32.6$ ($c = 1.0$, MeOH).

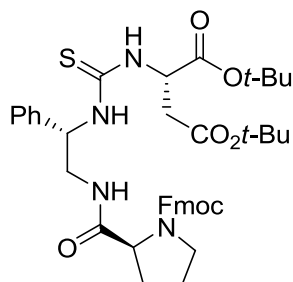
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.41\text{-}2.19$ (m, 4H, 4 x CHH), 3.37-3.83 (m, 3H, 3 x NCHH), 3.86-4.37 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCHH), 4.39-4.62 (m, 1H, NCH), 5.10-5.12 (m, 1H, NCH), 7.00-7.92 (m, 13H, 13 x ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CD_3OD): $\delta = 25.3$ (CH₂), 31.3 (CH₂), 43.0 (NCH₂), 43.8 (NCH₂), 45.8 (OCH₂CH), 55.8 (NCH), 62.0 (NCH), 68.8 (OCH₂CH), 121.0 (Ar), 126.1 (Ar), 128.1 (Ar), 128.4 (Ar), 128.8 (Ar), 130.2 (Ar), 130.4 (Ar), 135.8 (Ar), 142.4 (Ar), 145.1 (Ar), 156.8 (OCON), 175.7 (CO).

IR (film): 700, 1180, 1378, 1452, 1527, 1674, 1735, 2922, 2955, 3333 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 456 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((S)-2-((S)-1-(((9H-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ)καρβο-
 νυλο)πυρρολιдино-2-καρβοξαμιδο)-1-φαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο) ηλε-
 κτρικός εστέρας (165)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του άλατος **164** (0.19 g, 0.39 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) στους 0 °C προστέθηκε αρχικά SCN-L-Asp(*t*-Bu)-O*t*-Bu (0.11 g, 0.39 mmol) και στη συνέχεια Et₃N (0.05 mL, 0.39 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και αφού προηγήθηκε απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=60:40.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 91% (0.26 g), **R_f (4)**: 0.59, **σ.τ.**: 77-79 °C, **[α]_D** = -5.5 (*c* = 1.0, CHCl₃).

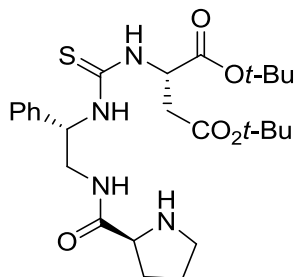
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.37 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.57-2.15 (m, 4H, 4 x CHH), 2.47-3.01 (m, 2H, CH₂CO), 3.17-3.86 (m, 5H, NCH, 4 x NCHH), 3.91-4.56 (m, 4H, NCH, OCH₂CH, OCH₂CH), 5.07-5.31 (m, 1H, NCH), 6.99 (br. s., 1H, NH), 7.17-7.86 (m, 15H, 13 x ArH, 2 x NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.2 (CH₂), 27.6 [C(CH₃)₃], 27.7 [C(CH₃)₃], 29.6 (CH₂), 37.5 (CH₂CO), 44.7 (NCH₂), 46.9 (OCH₂CH), 53.9 (NCH₂), 57.8 (NCH), 60.5 (NCH), 61.4 (NCH), 67.3 (OCH₂CH), 80.8 [C(CH₃)₃], 81.6 [C(CH₃)₃], 119.6 (Ar), 124.8 (Ar), 126.2 (Ar), 126.3 (Ar), 126.8 (Ar), 127.4 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 141.0 (Ar), 143.6 (Ar), 155.5 (OCON), 169.8 (CO), 170.2 (CO), 172.8 (CO), 182.1 (C=S).

IR (film): 699, 1156, 1366, 1451, 1531, 1675, 1735, 2918, 2955, 3330 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 743 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₄₁H₅₁O₇N₄S), *m/z* (%) = 743.3473, βρέθηκε *m/z* (%) = 743.3468.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((S)-1-φαινυλο-2-((S)-πυρρολιдино-2-καρβοξαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (166)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **165** (0.25 g, 0.34 mmol) σε DMF (1 mL) προστέθηκε πιπεριδίνη (0.17 mL, 1.68 mmol) και το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνθηκαν με αντλία υψηλού κενού. Το προκύπτον υπόλειμμα ξηράνθηκε πάνω από P₂O₅ και υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60 και εν συνεχεία CH₂Cl₂:MeOH=70:30.

Ελαφρώς κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 92% (0.16 g), **R_f (4)**: 0.23, **σ.τ.**: 52-54 °C, **[α]_D** = -8.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

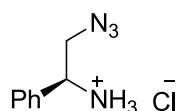
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.33 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.51-2.11 (m, 5H, 4 x CHH, NH), 2.72-3.00 (m, 4H, CH₂CO και NCH₂), 3.34-3.93 (m, 3H, NCH, 2 x NCHH), 4.11-4.29 (m, 1H, NCH), 5.09-5.29 (m, 1H, NCH), 7.08-7.43 (m, 6H, 5 x ArH, NH), 7.99-8.27 (m, 2H, 2 x NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (CH₂), 27.7 [C(CH₃)₃], 27.8 [C(CH₃)₃], 30.3 (CH₂), 37.6 (CH₂CO), 46.7 (NCH₂), 53.8 (NCH₂), 57.9 (NCH), 58.2 (NCH), 60.0 (NCH), 80.9 [C(CH₃)₃], 81.7 [C(CH₃)₃], 126.5 (Ar), 127.3 (Ar), 128.3 (Ar), 139.1 (Ar), 169.9 (CO), 170.1 (CO), 175.3 (CO), 182.7 (C=S).

IR (film): 700, 1154, 1367, 1532, 1651, 1734, 2925, 2957, 3309 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 521 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₂₆H₄₁O₅N₄S), *m/z* (%) = 521.2792, βρέθηκε *m/z* (%) = 521.2783.

χλωριούχο (S)-2-αζιδο-1-φαινυλοαιθυλαμμώνιο (167)^{150,164}

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **161** (0.40 g, 1.52 mmol) σε MeOH (5 mL) προστέθηκε διάλυμα μεθανολικού HCl 6N (4.00 mL, 24.00 mmol). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα συμπυκνώθηκε και η περίσσεια του οξέος απομακρύνθηκε με επανειλημμένες προσθήκες MeOH (5 x 5 mL) και συμπύκνωση, ώστε να παραληφθεί το υδροχλωρικό άλας **167** ποσοτικά.

Ελαφρώς κίτρινο στερεό. Απόδοση 100% (0.31 g), R_f (**9**): 0.57, $\sigma.τ.$: 119-121 °C, $[\alpha]_D = +19.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

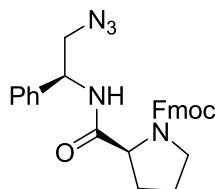
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.47-4.05$ (m, 2H, CH₂N₃), 4.42 (s, 1H, NCH), 6.98-7.92 (m, 5H, 5 x ArH), 8.92 (s, 3H, NH₃Cl).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.2$ (CH₂N₃), 54.7 (NCH), 127.5 (Ar), 129.0 (Ar), 129.4 (Ar), 133.3 (Ar).

IR (film): 698, 1283, 1371, 1458, 1511, 1594, 1736, 2111, 2918, 2955, 3037 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 163 (94) [M+H]⁺.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((S)-2-αζιδο-1-φαινυλοαιθυλοκαρβαμυλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (168)



Σε αναδευόμενο διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος **167** (0.20 g, 1.01 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) προστέθηκαν διαδοχικά Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (0.34 g, 1.01 mmol), HOBT (0.15 g, 1.01 mmol), WSCI (0.21 g, 1.11 mmol) και Et₃N (0.16 mL, 1.11 mmol). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 h και αφού προηγήθηκε απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για έκλουση EtOAc.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.49 g), R_f (**7**): 0.84, $\sigma.τ.$: 52-54 °C, $[\alpha]_D = -50.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.68-2.57$ (m, 4H, 4 x CHH), 3.22-3.76 (m, 4H, CH₂N₃, NCH₂), 4.01-4.67 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCH), 5.07-5.36

(m, 1H, NCH), 6.69-7.07 (br. m., 1H, NH), 7.09-7.47 (m, 8H, 8 x ArH), 7.49-7.68 (m, 2H, 2 x ArH), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3 x ArH).

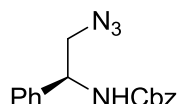
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9$ (24.9) (CH_2), 31.4 (31.5) (CH_2), 47.4 (NCH_2), 47.8 (OCH_2CH), (52.8) 53.0 (CH_2N_3), 55.0 (55.7) (NCH), 60.7 (NCH), 68.1 (OCH_2CH), 120.3 (Ar), 125.3 (Ar), 125.4 (Ar), 126.8 (Ar), 127.4 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 129.0 (Ar), 139.0 (Ar), 141.5 (Ar), 144.0 (Ar), 144.2 (Ar), (155.4) 156.5 (OCON), 171.6 (172.2) (CO).

IR (film): 698, 1352, 1417, 1450, 1527, 1673, 1735, 2099, 2917, 2955, 3315 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 482 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_3$): m/z (%) = 482.2192, βρέθηκε m/z (%) = 482.2189.

(S)-βένζυλο 2-αζιδο-1-φαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (170)^{150,173}



Σε αναδευόμενο διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος **167** (0.31 g, 1.55 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (5 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά χλωρομυρμηκικός βενζυλεστέρας (CbzCl) (0.27 mL, 1.86 mmol), Et_3N (0.48 mL, 3.41 mmol) και το μείγμα αναδεύθηκε για 10 min. στους 0 °C και για 18 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα: $\text{EtOAc}=70:30$.

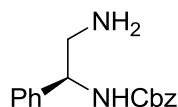
Άχρωμο ελαιώδες προϊόν. Απόδοση 70% (0.32 g), R_f (**3**): 0.69, $[\alpha]_D = +0.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.53$ (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2N_3), 4.85-5.08 (m, 1H, NCH), 5.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 6.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 7.14-7.52 (m, 10H, 10 x ArH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 54.3$ (CH_2N_3), 54.9 (NCH), 66.7 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 126.2 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.4 (Ar), 135.9 (Ar), 138.7 (Ar), 155.6 (CONH).

IR (film): 698, 1377, 1455, 1525, 1701, 2099, 2917, 2955, 3325 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 297 (55) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-βένζυλο 2-αμινο-1-φαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (171)^{150,173}

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **170** (0.31 g, 1.06 mmol) σε THF (5 mL) προστέθηκε PPh_3 (0.57 g, 2.17 mmol) και το μείγμα θερμάνθηκε με αναρροή για 8 h. Ακολούθησε προσθήκη H_2O (3 mL) και η θέρμανση με αναρροή συνεχίστηκε για επιπλέον 16 h. Οι διαλύτες απομακρύνθηκαν και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=85:15$, ώστε να παραληφθεί το προϊόν.

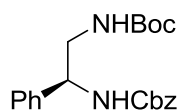
Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 87% (0.25 g), R_f (**1**): 0.39, $\sigma.τ.$: 85-87 °C, $[\alpha]_D = +29.5$ ($c = 1.0$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.68-2.88$ (m, 2H, NCH_2), 4.58-4.81 (m, 1H, NCH), 4.89-5.13 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 6.96-7.42 (m, 10H, 10 x ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CD_3OD): $\delta = 49.8$ (NCH_2), 58.9 (NCH), 67.4 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 127.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (Ar), 128.8 (Ar), 129.3 (Ar), 129.5 (Ar), 137.9 (Ar), 142.2 (Ar), 158.3 (CONH).

IR (film): 698, 1377, 1454, 1528, 1708, 2922, 2955, 3338 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 271 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-βένζυλο 2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1-φαινυλοαίθυλο καρβαμικός εστέρας (172)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αμίνης **171** (0.24 g, 0.89 mmol) σε CH_2Cl_2 (2 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά Boc_2O (0.29 g, 1.34 mmol) και Et_3N (0.20 mL, 1.34 mmol). Αφού απομακρύνθηκε το ψυκτικό μέσο, το μείγμα αναδεύθηκε για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης EtOAc.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 90% (0.30 g), R_f (**7**): 0.82, $\sigma.τ.$: 103-105 °C, $[\alpha]_D = +22.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.23-3.47 (m, 2H, NCH₂), 4.65-4.87 (m, 1H, NCH), 4.90-5.18 (m, 3H, C₆H₅CH₂O, NH), 6.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 6.86-7.46 (m, 10H, 10 x ArH).

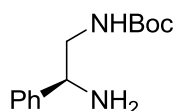
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 [C(CH₃)₃], 45.5 (NCH₂), 56.6 (NCH), 66.5 (C₆H₅CH₂O), 79.6 [C(CH₃)₃], 126.2 (Ar), 127.5 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 136.3 (Ar), 139.8 (Ar), 156.2 (OCONH), 156.8 (OCONH).

IR (film): 699, 1170, 1249, 1366, 1454, 1533, 1684, 2918, 2956, 3357 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 371 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₂₁H₂₇O₄N₂), *m/z* (%) = 371.1965, βρέθηκε *m/z* (%) = 371.1964.

(S)-tert-βούτυλο 2-αμινο-2-φαινυλοαιθύλο καρβαμιδικός εστέρας (173)¹⁵⁰



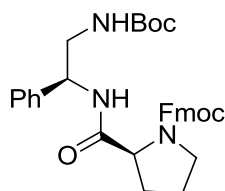
Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **172** (0.29 g, 0.77 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (5 mL) προστέθηκε Pd/C (10%, 0.11 g) και το μείγμα αναδεύθηκε για 24 h σε ατμόσφαιρα H₂. Αφού προηγήθηκε υπό κενό διήθηση του μείγματος πάνω από celite, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παρελήφθη με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης αρχικά EtOAc και στη συνέχεια σύστημα CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

Άχρωμο ελαιώδες προϊόν. Απόδοση 60% (0.11 g), **R_f (7):** 0.19, **[α]_D** = -1.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.65 (br. s., 2H, NH₂), 3.10-3.45 (m, 2H, NCH₂), 3.91-4.17 (m, 1H, NCH), 5.14-5.38 (m, 1H, NH), 7.08- 7.50 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 [C(CH₃)₃], 47.8 (NCH₂), 55.4 (NCH), 79.1 [C(CH₃)₃], 126.3 (Ar), 127.4 (Ar), 128.5 (Ar), 142.5 (Ar), 156.0 (OCONH).

MS (ESI) *m/z* (%) = 237 (61) [M+H]⁺.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((S)-2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1-φαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (174)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αμίνης **173** (0.11 g, 0.45 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) προστέθηκαν διαδοχικά Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (0.16 g, 0.45 mmol), HOBT (0.07 g, 0.45 mmol), WSCI (0.09 g, 0.49 mmol) και Et₃N (0.07 mL, 0.49 mmol). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 h και αφού προηγήθηκε απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, το προϊόν παρελήφθη με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης EtOAc.

Λευκό αφρώδες στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.25 g), **R_f (7)**: 0.61, **σ.τ.**: 82-84 °C, **[α]_D** = -21.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.65-2.31 (m, 4H, 4 x CHH), 3.09-3.78 (m, 4H, 2 x NCH₂), 3.86-4.53 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCH), 4.90-5.29 (m, 2H, NH, NCH), 7.03-7.45 (m, 9H, 9 x ArH), 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH).

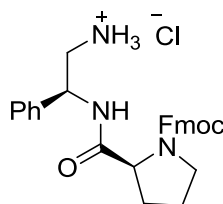
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (CH₂), 28.0 [C(CH₃)₃], 31.1 (CH₂), 45.4 (NCH₂), 46.8 (OCH₂CH), (54.4) 54.5 (NCH₂), 54.8 (NCH), 60.5 (NCH), 67.4 (OCH₂CH), 79.1 (79.5) [C(CH₃)₃], 119.6 (Ar), 124.9 (Ar), 126.0 (Ar), 126.8 (Ar), 127.0 (Ar), 127.4 (Ar), 128.2 (Ar), 139.3 (Ar), 141.0 (Ar), 143.5 (Ar), 143.7 (Ar), (154.6) 155.4 (OCN), 156.7 (157.1) (OCN), 171.6 (172.0) (CO).

IR (film): 700, 1118, 1168, 1378, 1452, 1465, 1526, 1710, 1735, 2917, 2955, 3306 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 556 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₃H₃₈O₅N₃): *m/z* (%) = 556.2806, βρέθηκε *m/z* (%) = 556.2809.

υδροχλωρικό άλας του (S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((S)-2-αμινο-1-φαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικού εστέρα (175)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **174** (0.26 g, 0.47 mmol) σε MeOH (2 mL) προστέθηκε διάλυμα μεθανολικού HCl 6N (1.13 mL, 6.77 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα συμπυκνώθηκε και η περίσσεια του οξέος απομακρύνθηκε με επανειλημμένες προσθήκες MeOH (5 x 5 mL) και συμπύκνωση, ώστε να παραληφθεί το υδροχλωρικό άλας **175** ποσοτικά. Ελαφρώς κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.24 g), R_f (**9**): 0.41, $\sigma.t.$: 116-118 °C, $[\alpha]_D = -33.6$ ($c = 1.0$, MeOH).

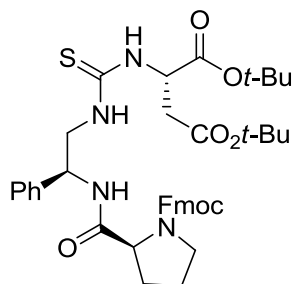
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.48\text{-}2.53$ (m, 4H, 4 x CHH), 3.32-3.66 (m, 4H, 4 x NCHH), 3.69-4.58 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCH), 5.17-5.41 (m, 1H, NCH), 6.76-6.99 (m, 1H, NH), 7.09-7.46 (m, 8H, 8 x ArH), 7.47-7.63 (m, 2H, 2 x ArH), 7.63-7.79 (m, 2H, 2 x ArH), 7.80-7.90 (m, 1H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CD_3OD): $\delta = 25.4$ (CH₂), (31.2) 31.4 (CH₂), 44.4 (NCH₂), 45.6 (OCH₂CH), 52.7 (52.9) (NCH₂), (61.5) 61.7 (NCH), 62.3 (NCH), 68.9 (OCH₂CH), 120.9 (Ar), 126.1 (Ar), 126.5 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.8 (Ar), 129.2 (Ar), 129.4 (Ar), 129.7 (Ar), 129.9 (Ar), 130.0 (Ar), 139.0 (Ar), 142.4 (Ar), 144.9 (Ar), 145.2 (Ar), (156.7) 157.1 (OCON), 175.2 (CO).

IR (film): 700, 1123, 1378, 1452, 1541, 1674, 1737, 2922, 2954, 3304 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 456 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((S)-2-((S)-1-(((9H-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ)καρβονυλο)-πυρρολιдино-2-καρβοξάμιδο)-2-φαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (169)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος **175** (0.24 g, 0.47 mmol) σε CH₂Cl₂ (3 mL) στους 0 °C προστέθηκε αρχικά SCN-L-Asp(*t*-Bu)-O*t*-Bu (0.13 g, 0.47 mmol) και στη συνέχεια Et₃N (0.06 mL, 0.47 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h και αφού προηγήθηκε απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 60% (0.22 g), **R_f (4)**: 0.47, **σ.τ.**: 98-100 °C, **[α]_D** = -4.7 (*c* = 1.0, CHCl₃).

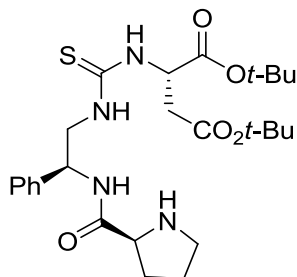
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.71-2.23 (m, 4H, 4 x CHH), 2.70-3.01 (m, 2H, CH₂CO), 3.29-3.82 (m, 3H, 3 x NCHH), 3.85-4.61 (m, 5H, OCH₂CH, OCH₂CH, NCH, NCHH), 4.82-5.09 (m, 1H, NCH), 5.13-5.41 (m, 1H, NCH), 6.98-8.00 (m, 16H, 13 x ArH, 3 x NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (CH₂), 27.7 [C(CH₃)₃], 27.8 [C(CH₃)₃], 29.5 (CH₂), 37.5 (CH₂CO), 47.0 (OCH₂CH), 48.5 (NCH₂), 54.1 (NCH₂), 55.5 (NCH), 56.2 (NCH), 60.8 (NCH), 67.4 (OCH₂CH), 81.1 [C(CH₃)₃], 82.2 [C(CH₃)₃], 119.7 (Ar), 125.1 (Ar), 126.3 (Ar), 126.9 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 128.4 (Ar), 139.5 (Ar), 141.1 (Ar), 143.7 (Ar), 144.0 (Ar), (154.7) 155.5 (OCON), (170.2) 170.3 (CO), 170.7 (170.8) (CO), 172.4 (CO), 183.4 (C=S).

IR (film): 700, 1157, 1366, 1419, 1452, 1531, 1675, 1736, 2919, 2955, 3330 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 743 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₄₁H₅₁O₇N₄S): *m/z* (%) = 743.3473, βρέθηκε *m/z* (%) = 743.3477.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((S)-2-φαιnyλο-2-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβοξαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (176)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **169** (0.17 g, 0.23 mmol) σε DMF (1 mL) προστέθηκε πιπεριδίνη (0.11 mL, 1.13 mmol) και το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνθηκαν με αντλία υψηλού κενού. Το προκύπτον υπόλειμμα ξηράνθηκε πάνω από P₂O₅ και υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60 και εν συνεχεία CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

Κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 97% (0.12 g), **R_f (4)**: 0.15, **σ.τ.**: 73-75 °C, **[α]_D** = +19.4 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 [s, 18H, 2 x C(CH₃)₃], 1.57-2.29 (m, 5H, 4 x CHH, NH), 2.52-3.23 (m, 4H, CH₂CO και NCH₂), 3.58-4.49 (m, 4H, NCH₂, 2 x NCH), 5.34-5.66 (m, 1H, NCH), 7.13-7.69 (m, 7H, 5 x ArH, 2 x NH), 8.18-8.46 (m, 1H, NH).

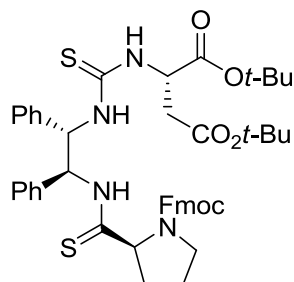
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (CH₂), 27.9 [C(CH₃)₃], 27.9 [C(CH₃)₃], 30.3 (CH₂), 36.2 (CH₂CO), 46.9 (NCH₂), 51.0 (NCH₂), 51.2 (NCH), 55.6 (NCH), 60.4 (NCH), 82.2 [C(CH₃)₃], 82.4 [C(CH₃)₃], 126.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.8 (Ar), 138.5 (Ar), 169.2 (CO), 173.6 (CO), 175.2 (CO), 183.6 (C=S).

IR (film): 699, 1155, 1367, 1456, 1526, 1653, 1735, 2924, 2955, 3303 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 521 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₂₆H₄₁O₅N₄S): *m/z* (%) = 521.2792, βρέθηκε *m/z* (%) = 521.2782.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-(((1S,2S)-2-((S)-1-(((9H-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ) καρβονυλο)πυρρολιδino-2-καρβοθειοαμιδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θει ουρείδο) ηλεκτρικός εστέρας (177)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **155** (0.17 g, 0.21 mmol) σε απόλυτο THF (10 mL) προστέθηκε αντιδραστήριο Lawesson (0.13 g, 0.32 mmol) και το μείγμα υποβλήθηκε σε θέρμανση με αναροή για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε και το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=1:1. Ελαφρώς κίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 81% (0.14 g), R_f (**4**): 0.88, $\sigma.τ.$: 96-98 °C, $[\alpha]_D = +2.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

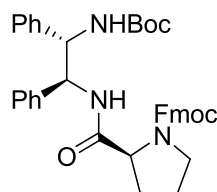
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37$ [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.87-2.48 (m, 4H, 4 x CHH), 2.61-3.08 (m, 2H, CH₂CO), 3.41-4.44 (m, 5H, OCH₂CH, OCH₂CH, NCH₂), 4.49-4.94 (m, 1H, NCH), 4.96-5.40 (m, 1H, NCH), 5.65-6.15 (m, 2H, 2 x NCH), 6.88-8.01 (m, 20H, 18 x ArH, 2 x NH), 10.05 (br. s., 0.4H, NH), 10.41 (br. s., 0.6H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.1$ (23.6) (CH₂), 27.5 [C(CH₃)₃], 27.6 [C(CH₃)₃], (29.3) 29.9 (CH₂), 36.7 (36.9) (CH₂CO), (46.5) 46.7 (OCH₂CH), 47.5 (47.6) (NCH₂), 53.9 (NCH), 60.2 (NCH), 62.5 (NCH), 67.3 (NCH), 67.7 (OCH₂CH), 81.1 [C(CH₃)₃], 82.2 [C(CH₃)₃], 119.5 (Ar), 125.1 (Ar), 126.7 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 135.3 (Ar), 136.6 (Ar), 136.9 (Ar), 137.1 (Ar), 137.2 (Ar), 137.5 (Ar), 137.6 (Ar), 140.8 (Ar), 143.4 (Ar), 143.9 (Ar), (154.6) 155.3 (OCON), 170.0 (CO), 170.1 (CO), 183.5 (C=S), 203.9 (C=S).

IR (film): 697, 1153, 1365, 1453, 1531, 1674, 1735, 2917, 2955, 3304 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 835 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₄₇H₅₅O₆N₄S₂): m/z (%) = 835.3558, βρέθηκε m/z (%) = 835.3563.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμούλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (179)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αμίνης **151** (0.15 g, 0.28 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά Boc₂O (0.07 g, 0.31 mmol) και Et₃N (0.04 mL, 0.31 mmol). Αφού απομακρύνθηκε το ψυκτικό μέσο, το μείγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=40:60.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 88% (0.15 g), **R_f (4)**: 0.63, **σ.τ.**: 144-146 °C, **[α]_D** = -26.3 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.74-2.52 (m, 4H, 4 x CHH), 3.15-3.75 (m, 2H, NCH₂), 3.87-4.56 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCH), 4.83-5.01 (m, 1H, NCH), 5.14-5.30 (m, 1H, NCH), 5.53 (br. s., 1H, NH), 5.81 (br. s., 1H, NH), 6.83-7.66 (m, 15H, 15 x ArH), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 3H, 3 x ArH).

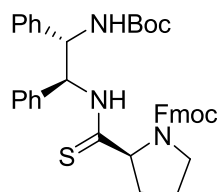
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 23.5 (24.3) (CH₂), 28.1 [C(CH₃)₃], 31.1 (31.2) (CH₂), 46.6 (46.7) (OCH₂CH), (46.8) 46.9 (NCH₂), (58.7) 58.8 (NCH), 59.8 (59.9) (NCH), 60.2 (60.4) (NCH), 67.5 (OCH₂CH), 79.4 (79.8) [C(CH₃)₃], 119.7 (Ar), 124.9 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.1 (Ar), 127.2 (Ar), 127.5 (Ar), 128.0 (Ar), 138.4 (Ar), 139.3 (Ar), 141.0 (Ar), 143.5 (Ar), 143.8 (Ar), (154.5) 154.6 (OCON), 155.7 (155.9) (OCON), 171.9 (172.3) (CO).

IR (film): 701, 757, 1169, 1277, 1391, 1419, 1451, 1524, 1661, 1687, 1704, 2920, 2954, 3358 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 632 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₉H₄₂O₅N₃): m/z (%) = 632.3124, βρέθηκε m/z (%) = 632.3128.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοθειοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (180)



Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **179** (0.15 g, 0.24 mmol) σε απόλυτο THF (8 mL) προστέθηκε αντιδραστήριο Lawesson (0.15 g, 0.37 mmol) και το μείγμα υποβλήθηκε σε θέρμανση με αναροή για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=1:1. Λευκό αφρώδες στερεό προϊόν. Απόδοση 63% (0.098 g), R_f (**4**): 0.75, $\sigma.t.$: 95-97 °C, $[\alpha]_D = -28.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

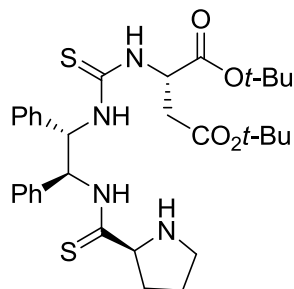
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.78-2.63 (m, 4H, 4 x CHH), 3.27-3.76 (m, 2H, NCH₂), 3.93-4.49 (m, 3H, CHCH₂O, CHCH₂O), 4.59-5.13 (m, 2H, 2 x NCH), 5.27-5.57 (m, 1H, NCH), 5.65-6.01 (m, 1H, NH), 6.45-7.51 (m, 13H, 13 x ArH), 7.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2 x ArH), 7.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3 x ArH), 9.43 (br. s., 0.7H, NH), 9.85 (br. s., 0.6H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.3$ (24.0) (CH₂), 28.2 [C(CH₃)₃], (31.5) 31.7 (CH₂), 46.9 (47.1) (OCH₂CH), (47.9) 48.0 (NCH₂), 59.9 (60.2) (NCH), (63.8) 63.9 (NCH₂), 63.9 (64.1) (NCH), 67.7 (OCH₂CH), 80.1 (80.4) [C(CH₃)₃], 119.9 (Ar), 125.1 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.1 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.1 (Ar), 128.4 (Ar), 137.4 (Ar), 138.1 (Ar), 141.2 (Ar), 143.7 (Ar), 143.9 (Ar), (155.0) 155.4 (OCN), 156.2 (OCN), 203.7 (C=S).

IR (film): 699, 739, 1166, 1264, 1365, 1453, 1465, 1505, 1707, 2917, 2955, 3339 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 648 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₉H₄₂O₄N₃S), m/z (%) = 648.2896, βρέθηκε m/z (%) = 648.2894.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβοθειοαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (178)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα του θειοαμιδικού παραγώγου **177** (0.06 g, 0.07 mmol) σε DMF (0.5 mL) προστέθηκε πιπεριδίνη (0.04 mL, 0.36 mmol) και το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνθηκαν με αντλία υψηλού κενού και αφού προηγήθηκε ξήρανση του υπολείμματος, το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=1:1 και στη συνέχεια CH₂Cl₂:MeOH=90:10. Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 98% (0.04 g), **R_f (4)**: 0.25, **σ.τ.**: 82-84 °C, **[α]_D** = +21.4 (*c* = 1.0, CHCl₃).

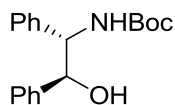
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.43 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.65-2.47 (m, 5H, 4 x CHH, NH), 2.67-3.28 (m, 4H, CH₂CO, NCH₂), 4.01-4.32 (m, 1H, NCH), 4.93-5.25 (m, 1H, NCH), 5.84-6.21 (m, 1H, NCH), 6.38-6.89 (m, 1H, NCH), 7.07-7.73 (m, 12H, 10 x ArH, 2 x NH), 10.86 (br. s., 1H, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (CH₂), 27.9 [C(CH₃)₃], 28.0 [C(CH₃)₃], 29.7 (CH₂), 38.0 (CH₂CO), 47.2 (NCH₂), 54.1 (NCH), 62.8 (NCH), 63.2 (NCH), 67.9 (NCH), 81.9 [C(CH₃)₃], 82.5 [C(CH₃)₃], 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 136.9 (Ar), 137.9 (Ar), 169.8 (CO), 170.2 (CO), 181.5 (C=S), 205.7 (C=S).

IR (film): 698, 1153, 1367, 1456, 1526, 1733, 2918, 2955, 3355 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 613 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₂H₄₅O₄N₄S₂): *m/z* (%) = 613.2877, βρέθηκε *m/z* (%) = 613.2874.

tert-βούτυλο (1S,2S)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο καρβαμιδικός εστέρας (184)^{150,177}

Αναδευόμενο διάλυμα της (1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλης (**183**) (0.20 g, 0.94 mmol) σε CH₂Cl₂ (8 mL) ψύχθηκε στους 0 °C και προστέθηκαν διαδοχικά Et₃N (0.014 mL, 1.04 mmol) και διάλυμα Boc₂O (0.23 g, 1.04 mmol, 1.1 equiv.) σε CH₂Cl₂ (2 mL). Το μείγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για 1 h και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου, στην οποία και αφέθηκε για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=80:20 και στη συνέχεια CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

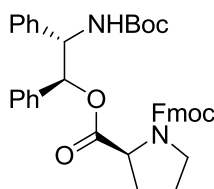
Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 91% (0.27 g), **R_f (1)**: 0.85, **σ.τ.**: 118-120 °C, **[α]_D** = -10.2 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.39 (s, 1H, OH), 4.84 (m, 2H, NCH και OCH), 5.64 (s, 1H, NH), 6.85-7.63 (m, 10H, 10 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 [C(CH₃)₃], 60.3 (NCH), 76.7 (OCH), 79.4 [C(CH₃)₃], 125.9 (Ar), 126.6 (Ar), 127.0 (Ar), 127.2 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 139.8 (Ar), 140.6 (Ar), 155.7 (OCNH).

IR (film): 697, 1163, 1365, 1492, 1683, 2361, 2914 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 314 (100) [M+H]⁺.

1-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-(1S,2S)-2-(tert-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1,2-διφαινυλο πυρρολιδινό-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (185)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα της Fmoc-L-Pro-OH (**150**) (0.15 g, 0.42 mmol) σε CH₂Cl₂ (10 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά το παράγωγο **184** (0.13 g, 0.42 mmol), *N,N'*-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο (DCC) (0.096 g, 0.47 mmol) και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) (0.005 g, 0.04 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε

στους 0 °C για 1 h και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου, στην οποία και αφέθηκε για 24 h. Η παραγόμενη *N,N'*-δικυκλοεξυλοουρία (DCU) διηθήθηκε υπό κενό και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα: EtOAc=70:30.

Άχρωμο ελαιώδες προϊόν. Απόδοση 100% (0.27 g), R_f (**4**): 0.72, $[\alpha]_D = -23.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

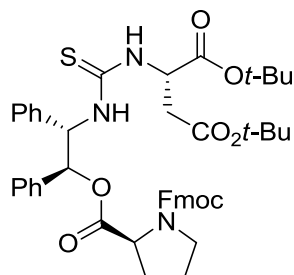
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.34$ [d, $J = 18.6$ Hz, 9H, C(CH₃)₃], 1.73-2.31 (m, 4H, 4 x CHH), 3.34-3.74 (m, 2H, NCH₂), 3.88 (t, $J = 18.6$ Hz, 0.5H, NCH), 4.08-4.34 (m, 1.5H, 0.5 x NCH και OCH₂CH), 4.37-4.59 (m, 2H, OCH₂CH), 5.03-5.29 (m, 1H, NCH), 5.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, OCH), 5.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, OCH), 6.05-6.18 (m, 1H, NH), 6.73-7.08 (m, 1H, ArH), 7.08-7.58 (m, 14H, 14 x ArH), 7.59-8.03 (m, 3H, 3 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = (23.2)$ 23.9 (CH₂), 27.9 (28.1) [C(CH₃)₃], 28.0 [C(CH₃)₃], 29.3 (30.7) (CH₂), 46.2 (46.8) (OCH₂CH), (46.9) 47.0 (NCH₂), 58.7 (NCH), 59.0 (NCH), (67.4) 67.5 (OCH₂CH), 77.2 (78.0) (OCH), 79.5 (79.7) [C(CH₃)₃], 119.6 (119.8) (Ar), 124.9 (Ar), 126.4 (Ar), 126.7 (Ar), 126.8 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), (136.3) 136.5 (Ar), 138.3 (Ar), 138.8 (Ar), 140.9 (Ar), (141.1) 143.4 (Ar), (143.8) 144.0 (Ar), 154.1 (OCON), (154.8) 154.9 (155.0) (OCON), (171.3) 171.8 (CO).

IR (film): 698, 1164, 1377, 1465, 1710, 1736, 2917, 2956, 3348 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 633 (34) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₉H₄₁O₆N₂): m/z (%) = 633.2959, βρέθηκε m/z (%) = 633.2951.

(S)-1-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(3-((S)-1,4-δι-tert-βουτοξυ-1,4-διοξοβουταν-2-υλο)θειουρεΐδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο) πυρρολιδινό-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (186)¹⁵⁰

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **185** (0.14 g, 0.22 mmol) σε CH₂Cl₂ (6 mL) προστέθηκε διάλυμα 1:1 τριφθοροξικού οξέος (TFA) σε CH₂Cl₂ (1.65 mL, 10.75 mmol) και το μείγμα αφέθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα συμπυκνώθηκε και η περίσσεια του οξέος απομακρύνθηκε με επανειλημμένες προσθήκες CH₂Cl₂ (5 x 2 mL) και συμπύκνωση. Το υπόλειμμα ξηράνθηκε πάνω από P₂O₅ ώστε να προκύψει το τριφθοροξικό άλας (0.14 g, 0.22 mmol, 100%) ποσοτικά. Σε αναδευόμενο αιώρημα του άλατος σε CH₂Cl₂ (6 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά διάλυμα του SCN-L-Asp(*t*-Bu)-O*t*-Bu (0.06 g, 0.22 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL) και *N,N*-δισοπροπυλοαιθυλαμίνη (DIPEA) (0.04 mL, 0.22 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για 30 min. και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου στην οποία και αφέθηκε για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=1:1.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 68% (0.12 g), **R_f (2)**: 0.38, **R_f (6)**: 0.67, **σ.τ.**: 102-104 °C, **[α]_D** = -4.2 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 [m, 9H, C(CH₃)₃], 1.43 [m, 9H, C(CH₃)₃], 1.71-2.37 (m, 4H, 4 x CHH), 2.68-2.97 (m, 2H, CH₂CO), 3.27-3.85 (m, 3H, NCH₂, OCH₂CH), 4.03-4.19 (m, 1H, NCH), 4.20-4.34 (m, 1H, NCH), 4.39-4.62 (m, 2H, OCH₂CH), 4.98-5.25 (m, 1H, OCH), 6.03-6.29 (m, 1H, NCH), 6.81-6.99 (m, 2H, 2 x ArH), 7.01-7.56 (m, 15H, 13 x ArH, 2 x NH), 7.57-7.83 (m, 3H, 3 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = (23.3) 24.1 (CH₂), 27.8 [C(CH₃)₃], 27.9 [C(CH₃)₃], (29.3) 29.6 (CH₂), 37.4 (CH₂CO), 46.4 (OCH₂CH), (46.9) 47.1

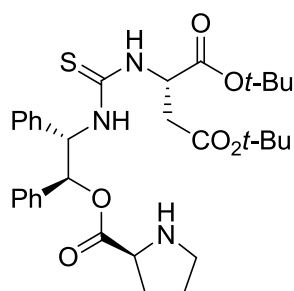
(NCH₂), 54.2 (54.4) (NCH), (58.8) 59.2 (NCH), 62.3 (NCH), 67.5 (67.6) (OCH₂CH), 77.2 (78.2) (OCH), (81.2) 81.4 [C(CH₃)₃], (82.2) 82.4 [C(CH₃)₃], (119.7) 119.8 (Ar), 125.0 (Ar), 125.2 (Ar), 126.5 (Ar), 126.6 (Ar), 126.9 (Ar), 127.1 (Ar), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 127.7 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), (135.8) 136.3 (Ar), 136.4 (Ar), (140.9) 141.0 (Ar), 141.2 (Ar), (143.5) 143.8 (Ar), (144.0) 144.2 (Ar), (154.3) 155.1 (OCON), 169.8 (CO), 170.5 (CO), (171.2) 171.8 (CO), 182.1 (C=S).

IR (film): 699, 758, 1162, 1376, 1418, 1465, 1526, 1736, 2849, 2917, 2955, 3356 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 820 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₄₇H₅₄O₈N₃S): m/z (%) = 820.3632, βρέθηκε m/z (%) = 820.3635.

(S)-δι-tert-βούτυλο 2-(3-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-((S)-πυρρολιδινό-2-καρβονυλοξυ)αιθυλο)θειουρεΐδο) ηλεκτρικός εστέρας (187)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **186** (0.10 g, 0.12 mmol) σε DMF (0.5 mL) προστέθηκε πιπεριδίνη (0.07 mL, 0.60 mmol) και το μείγμα αναδεύθηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης και η περίσσεια της πιπεριδίνης απομακρύνθηκαν με αντλία υψηλού κενού και αφού προηγήθηκε ξήρανση του υπολείμματος, το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc= 40:60 και στη συνέχεια CH₂Cl₂:MeOH=90:10.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 98% (0.07 g), **R_f (6)**: 0.24, **σ.τ.:** 60-62 °C, **[α]_D** = +16.4 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.40 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.57-1.99 (m, 4H, 3 x CHH και NH), 2.01-2.25 (m, 1H, CHH), 2.74-3.18 (m, 5H, CH₂CO, NCH₂ και NCH), 3.68-3.88 (m, 1H, NCH), 5.04-5.26 (m, 1H, OCH), 6.01-6.19 (m, 1H, NCH), 6.88-7.43 (m, 12H, 10 x ArH, 2 x NH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 25.2 (CH_2), 27.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.0 (CH_2), 37.6 (CH_2CO), 46.7 (NCH_2), 54.2 (NCH), 59.7 (NCH), 62.3 (NCH), (77.2) 78.1 (OCH), 81.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 82.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 126.9 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 136.4 (Ar), 137.6 (Ar), (169.7) 170.0 (CO), 170.6 (CO), (174.5) 174.8 (CO), 182.2 ($\text{C}=\text{S}$).

IR (film): 686, 1152, 1374, 1455, 1539, 1732, 2849, 2917, 2955, 3347 cm^{-1} .

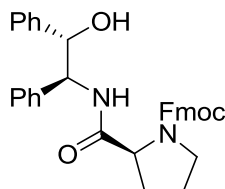
MS (ESI) m/z (%) = 598 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}$): m/z (%) = 598.2945, βρέθηκε m/z (%) = 598.2927.

Σύζευξη της (1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλης (183) με Boc-L-Pro-OH (130) ή Fmoc-L-Pro-OH (150)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της Boc-L-Pro-OH (130) (0.20 g, 0.94 mmol) ή της Fmoc-L-Pro-OH (150) (0.32 g, 0.94 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (10 mL) στους 0 °C προστέθηκαν διαδοχικά (1S,2S)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλης (183) (0.20 g, 0.94 mmol), HOBt (0.14 g, 0.94 mmol), WSCI (0.20 g, 1.03 mmol) και Et_3N (0.15 mL, 1.03 mmol). Το μείγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για 1 h και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου στην οποία και αφέθηκε για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης EtOAc.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμυλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (188)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 80% (0.40 g), R_f (3): 0.35, $\sigma.t.$: 86-88 °C, $[\alpha]_D = -57.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.66-2.20 (m, 4H, 4 x CHH), 3.25-3.62 (m, 3H, NCH_2 , OH), 3.89-4.56 (m, 4H, CHCH_2O , CHCH_2O , NCH), 4.73-5.04 (m, 1H, NCH), 5.06-5.23 (m, 1H, OCH), 6.67-7.05 (m, 1H, NH), 7.07-7.72 (m, 16H, 16 x ArH), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x ArH).

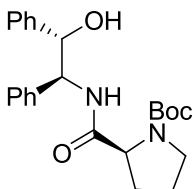
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = (23.3) 24.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 46.6 (OCH₂CH), 46.7 (NCH₂), (59.0) 59.3 (NCH), 60.0 (60.5) (NCH), 67.5 (OCH₂CH), (76.5) 77.0 (OCH), 119.7 (Ar), 124.8 (Ar), 125.6 (Ar), 125.9 (Ar), 126.6 (Ar), 126.8 (Ar), 127.1 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 139.0 (Ar), 140.6 (Ar), 140.9 (Ar), 143.4 (Ar), 143.6 (Ar), 155.8 (OCON), 171.4 (CO).

IR (film): 700, 1119, 1354, 1418, 1451, 1520, 1681, 2917, 2955, 3341 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 533 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₃₄H₃₃O₄N₂): m/z (%) = 533.2440, βρέθηκε m/z (%) = 533.2445.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1S,2S)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμύλο) πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (190)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 96% (0.37 g), **R_f (7):** 0.73, **σ.τ.:** 169-171 °C, **[α]_D** = -75.6 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 [m, 9H, C(CH₃)₃], 1.57-2.19 (m, 4H, 4 x CHH), 3.07-3.45 (m, 2H, NCH₂), 3.97-4.39 (m, 2H, NCH και OH), 4.76-4.94 (m, 1H, NCH), 5.01-5.17 (m, 1H, OCH), 6.95-7.43 (m, 10H, 10 x ArH), 7.92 (d, 1H, J = 7.2 Hz, NH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = (23.2) 24.3 (CH₂), (27.7) 28.0 [C(CH₃)₃], 30.5 (CH₂), 46.7 (NCH₂), (59.3) 59.5 (NCH), 60.4 (NCH), (76.8) 77.2 (OCH), 80.1 [C(CH₃)₃], 126.1 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.2 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 139.4 (Ar), 141.0 (Ar), (154.3) 155.4 (OCON), (171.8) 172.5 (CO).

IR (film): 697, 1169, 1366, 1427, 1521, 1675, 2917, 2953, 3345 cm⁻¹.

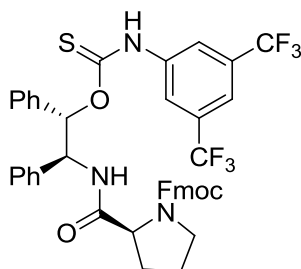
MS (ESI) m/z (%) = 411 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για [M+H]⁺ (C₂₄H₃₁O₄N₂), m/z (%) = 411.2278, βρέθηκε m/z (%) = 411.2272.

Σύζευξη των αλκοολών **188** και **190** με το ισοθειοκυανικό παράγωγο της 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)ανιλίνης

Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **188** (0.09 g, 0.18 mmol) ή **190** (0.18 g, 0.45 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), θερμοκρασία δωματίου και ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε αρχικά 1-ισοθειοκυανατο-3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)βενζόλιο (0.03 mL, 0.18 mmol) (για **188**)/(0.09 mL, 0.50 mmol) (για **190**) και εν συνεχεία αιώρημα NaH (0.004 g, 0.2 mmol) (για **188**)/(0.01 g, 0.50 mmol) (για **190**), σε άνυδρο THF (5 mL). Το μείγμα αναδεύθηκε για 24 h και αφού απομακρύνθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=60:40.

(S)-(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο 2-((1S,2S)-2-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλοκαρβαμοθειοϋλοξυ)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοϋλο)πυρρολιδινό-1-καρβοξυλικός εστέρας (**189**)



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 62% (0.09 g), R_f (**3**): 0.77, $\sigma.τ.$: 95-98 °C, $[\alpha]_D = -48.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.70-2.54$ (m, 4H, 4 x CHH), 3.17-3.87 (m, 3H, NCH₂, CHCH₂O), 3.92-4.77 (m, 4H, CHCH₂O, 2 x NCH), 5.67 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, OCH), 6.21-9.19 (m, 21H, 21 x ArH), 9.67 (br. m., 1H, NH), 10.35 (br. m., 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = (23.4) 24.3$ (CH₂), 28.8 (29.6) (CH₂), 46.5 (OCH₂CH), 46.8 (47.0) (NCH₂), 58.1 (58.2) (NCH), 60.7 (60.8) (NCH), 67.8 (OCH₂CH), 77.2 (OCH), 118.5 (Ar), 119.3 (Ar), 122.6 (q, $J = 272.8$ Hz, CF₃), 124.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.3 (Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 131.7 (q, $J = 33.4$ Hz, Ar), 137.3 (Ar), 137.4 (Ar), 137.5 (Ar), 141.1 (Ar), 143.4 (Ar), 143.5 (Ar), 143.6 (Ar), (155.8) 156.0 (OCON), 171.7 (172.5) (CO), 187.7 (187.8) (C=S).

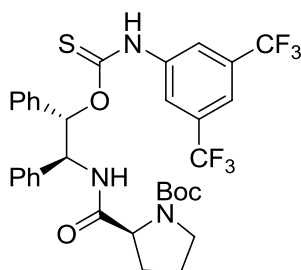
^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -63.236$.

IR (film): 698, 759, 1136, 1177, 1277, 1378, 1467, 1679, 1737, 2849, 2918, 2955, 3291 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 804 (30) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$): m/z (%) = 804.2331, βρέθηκε m/z (%) = 804.2335.

(S)-tert-βούτυλο 2-((1S,2S)-2-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλοκαρβαμοθειούλοξυ)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμοΰλο)πυρρολιдино-1-καρβοξυλικός εστέρας (191)¹⁵⁰



Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 77% (0.24 g), **R_f (3):** 0.74, **σ.τ.:** 99-101 °C, **[α]_D** = -54.5 (*c* = 1.0, CHCl_3).

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.63-2.30 (m, 4H, 4 x *CHH*), 3.02-3.51 (m, 2H, NCH_2), 4.58 (s, 1H, NCH), 5.67 (s, 1H, OCH), 6.62-7.49 (m, 12H, 10 x *ArH*, *NH* και *NCH*), 7.64 (s, 1H, *ArH*), 7.95-8.49 (m, 2H, 2 x *ArH*), 9.92-10.55 (m, 1H, *NH*).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = (23.9) 24.3 (CH_2), 28.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.6 (CH_2), 47.0 (NCH_2), 57.3 (57.5) (NCH), 59.6 (59.9) (NCH), 77.2 (OCH), 80.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 114.8 (*Ar*), 118.2 (*Ar*), 120.2 (*Ar*), 122.2 (q, *J* = 272.8 Hz, CF_3), 125.7 (*Ar*), 127.3 (*Ar*), 127.5 (*Ar*), 128.3 (*Ar*), 131.8 (q, *J* = 33.4 Hz, *Ar*), 136.1 (*Ar*), 137.4 (*Ar*), 139.2 (*Ar*), (154.8) 156.0 (OCON), 171.8 (CO), 187.1 ($\text{C}=\text{S}$).

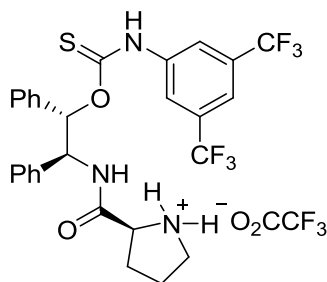
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl_3): δ = -63.341.

IR (film): 699, 757, 1138, 1176, 1278, 1379, 1472, 1540, 1668, 1735, 2850, 2918, 2956, 3316 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z (%) = 682 (30) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$): m/z (%) = 682.2169, βρέθηκε m/z (%) = 682.2161.

τριφθοροξικό (S)-2-((1S,2S)-2-(3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλοκαρβαμοθειούλοξυ)-1,2-διφαινυλοαιθυλοκαρβαμούλο)πυρρολιδίνιο (192)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **191** (0.12 g, 0.17 mmol) σε CH₂Cl₂ (6 mL) προστέθηκε διάλυμα 1:1 TFA/CH₂Cl₂ (1.33 mL, 8.65 mmol) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h. Το μείγμα συμπυκνώθηκε και ακολούθησαν επανειλημμένες προσθήκες CH₂Cl₂ (5 x 6 mL) και συμπύκνωση ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του οξέος. Ακολούθησε διαδικασία επαναδιάλυσης σε CHCl₃ και συμπύκνωση (2 x 6 mL), οπότε και προέκυψε ένα ελαφρώς κίτρινο στερεό, από το οποίο παρελήφθη το τριφθοροξικό άλας **192** με καταβύθιση από σύστημα πετρελαϊκού αιθέρα:CHCl₃=16:1, διήθηση υπό κενό και έκπλυση με παγωμένο πετρελαϊκό αιθέρα (3 x 6 mL).

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 91% (0.11 g), **R_f (9)**: 0.36, **σ.τ.**: 97-99 °C, **[α]_D** = -9.3 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 1.63-2.57 (m, 6H, 4 x CHH, 2 x NH), 3.06-3.31 (m, 2H, NCH₂), 3.98-4.21 (m, 1H, NCH), 4.26-4.44 (m, 0.5H, NCH), 4.46-4.58 (m, 0.5H, NCH), 6.14 (dd, J = 7.2 Hz και 4.0 Hz, 0.4H, OCH), 6.32 (d, J = 12 Hz, 0.6H, OCH), 6.96-7.74 (m, 13H, 11 x ArH, 2 x NH), 8.01-8.18 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD): δ = 24.5 (m, CH₂), 30.6 (m, CH₂), 47.2 (m, NCH₂), 57.9 (58.6) (m, NCH), 60.7 (m, NCH), 76.9 (80.7) (OCH), 114.9 (q, J = 243.9 Hz, CF₃), 117.4 (Ar), 119.8 (Ar), 124.5 (q, J = 272.1 Hz, CF₃), 127.4 (Ar), 128.1 (Ar), 129.1 (Ar), 129.2 (Ar), 129.6 (Ar), 130.2 (Ar), 133.2 (q, J = 33.2 Hz, Ar), 141.7 (141.8) (Ar), 142.2 (142.5) (Ar), 142.8 (143.5) (Ar), (168.2) 168.7 (CO), 168.4 (q, J = 15.9 Hz, CF₃CO₂⁻), 188.5 (C=S).

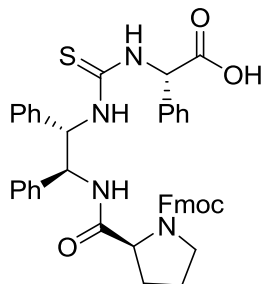
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -75.863, -63.455, -63.382.

IR (film): 700, 1136, 1180, 1278, 1379, 1468, 1563, 1672, 1735, 2850, 2918, 2955, 3239 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z (%) = 582 (100) [M+H]⁺.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{26}F_6O_2N_3S$): m/z (%) = 582.1644, βρέθηκε m/z (%) = 582.1626.

(S)-2-(3-(((1S,2S)-2-((S)-1-(((9H-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ)καρβονυλο)πυρρολιδινό-2-καρβοξαμιδο)-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοξικό οξύ (194)¹⁵⁰



Σε αναδευόμενο διάλυμα του *tert*-βουτυλεστέρα **156** (0.23 g, 0.30 mmol) σε CH_2Cl_2 (2 mL) προστέθηκε διάλυμα 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 (0.64 mL, 4.20 mmol) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παρελήφθη καθαρό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης αρχικά πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=30:70 και εν συνεχεία CH_2Cl_2 :MeOH=90:10.

Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 86% (0.19 g), R_f (**4**): 0.15, $\sigma.t.$: 185-187 °C, $[\alpha]_D = -21.7$ ($c = 1.0$, MeOH).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.50$ -2.29 (m, 4H, 4 x CHH), 3.34-3.58 (m, 2H, NCH₂), 3.73-4.41 (m, 4H, NCH, OCH₂CH, OCH₂CH), 4.90-5.29 (m, 3H, 3 x NCH), 6.52-7.85 (m, 23H, 23 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD): $\delta = 25.3$ (CH₂), 32.3 (CH₂), 46.8 (OCH₂CH), 47.1 (NCH₂), 60.1 (NCH), 60.9 (NCH), 61.9 (NCH), 68.9 (OCH₂CH), 69.2 (NCH), 121.0 (Ar), 126.3 (Ar), 126.4 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.9 (Ar), 129.0 (Ar), 129.2 (Ar), 129.3 (Ar), 129.4 (Ar), 129.7 (Ar), 129.8 (Ar), 129.9 (Ar), 131.1 (Ar), 142.4 (Ar), 142.6 (Ar), 142.8 (Ar), 144.8 (Ar), 145.1 (Ar), 145.5 (Ar), 145.6 (Ar), 156.7 (OCON), 174.9 (CO), 175.0 (CO), 182.6 (C=S).

MS (ESI) m/z (%) = 723 (100) $[M-H]^-$.

HRMS ακριβής μάζα υπολογισθείσα για $[M+H]^+$ ($C_{43}H_{41}O_5N_4S$): m/z (%) = 725.2792, βρέθηκε m/z (%) = 725.2783.

(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (1R,2R)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (210)

Σε αναδεύόμενο διάλυμα της (1R,2R)-διφαινυλοαιθυλενοδιαμίνης (**II**) (0.20 g, 0.94 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL) στους 0 °C προστέθηκε αρχικά *N,N*-διίσοπροπυλοαιθυλαμίνη (DIPEA) (0.016 mL, 0.94 mmol), ενώ ακολούθησε στάγδην προσθήκη διαλύματος χλωρομυρμηκικού 9-φλουορενυλομεθυλεστέρα (FmocCl) (0.24 g, 0.94 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL) σε διάστημα 10 min. Το μείγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για 10 min. και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης EtOAc.

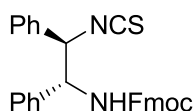
Λευκό στερεό προϊόν. Απόδοση 92% (0.38 g), **R_f (7)**: 0.52, **σ.τ.**: 125-127 °C, **[α]_D** = -2.7 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.22-1.40 (m, 2H, NH₂), 4.00-4.47 (m, 4H, CHCH₂O, CHCH₂O, NCH), 4.79-5.08 (m, 1H, NCH), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 6.87-7.61 (m, 16H, 16 x ArH), 7.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 47.1 (OCH₂CH), 59.4 (NCH), 60.1 (NCH), 66.0 (OCH₂CH), 119.7 (Ar), 124.8 (Ar), 126.1 (Ar), 126.5 (Ar), 126.8 (Ar), 126.9 (Ar), 127.2 (Ar), 127.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 140.6 (Ar), 141.0 (Ar), 141.8 (Ar), 143.7 (Ar), 143.8 (Ar), 155.9 (OCONH).

IR (film): 700, 740, 1078, 1234, 1320, 1450, 1495, 1720, 2852, 2923, 2951, 3308 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* (%) = 435 (100) [M+H]⁺.

(9H-φλουορεν-9-υλο)μέθυλο (1R,2R)-2-ισοθειοκυανατο-1,2-διφαινυλοαίθυλο καρβαμιδικός εστέρας (211)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αμίνης **210** (0.38 g, 0.86 mmol) σε CH₂Cl₂ (7 mL) στους 0 °C προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10%) (7 mL) και το μείγμα αναδεύθηκε έντονα για 10 min. Η ανάδευση διεκόπη και αφού οι δύο στοιβάδες διαχωρίστηκαν, προστέθηκε θειοφωσγένιο (CSCl₂) (0.072 mL, 0.95 mmol) στην οργανική στοιβάδα μέσω σύριγγας. Το μείγμα αναδεύθηκε έντονα σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h και κατόπιν μεταφέρθηκε σε διαχωριστική χοάνη, απ'όπου έγινε παραλαβή της οργανικής στοιβάδας. Αφού προηγήθηκαν εκχυλίσεις της υδατικής στοιβάδας με CH₂Cl₂ (2 x 7 mL), τα συνδυασμένα οργανικά ξηράθηκαν πάνω από Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση για να προκύψει το ισοθειοκυανικό παράγωγο **211** ποσοτικά.

Υποκίτρινο στερεό προϊόν. Απόδοση 100% (0.41 g), **R_f (4)**: 0.84, **σ.τ.**: 156-159 °C, **[α]_D** = -2.3 (*c* = 1.0, CHCl₃).

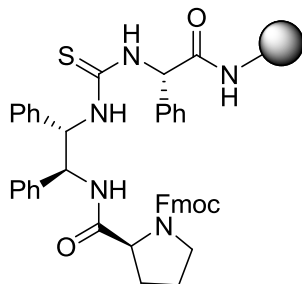
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.13-4.61 (m, 3H, CHCH₂O, CHCH₂O), 5.02-5.33 (m, 2H, NCH), 5.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.87-7.19 (m, 4H, 4 x ArH), 7.20-7.50 (m, 10H, 10 x ArH), 7.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 47.0 (OCH₂CH), 60.3 (NCH), 65.6 (NCH), 66.8 (OCH₂CH), 119.9 (Ar), 124.8 (Ar), 125.0 (Ar), 126.8 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 135.0 (136.8) (NCS) 141.2 (Ar), 143.5 (Ar), 155.4 (OCONH).

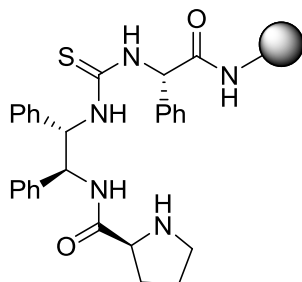
IR (film): 749, 1259, 1275, 1453, 1537, 1680, 1731, 2042, 2849, 2917, 2956, 3317 cm⁻¹.

8.3 Πειραματικές πορείες σύνθεσης ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών σε ρητίνες και χαρακτηρισμός ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων


((S)-2-(3-((1S, 2S)-2-((S)-1-(((9H-φλουορεν-9-υλο)μεθοξυ)καρβονυλο)πυρρολιдино-2-καρβοξαμιδο)-1,2-δифαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (195α-γ)¹⁵⁰



Σε σύριγγα με πορώδες διάφραγμα ζυγίζεται η κατάλληλη αμινομεθυλιωμένη ρητίνη [JandaJel (JJ, **92**) (0.015 g, 0.015 mmol, 1 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο (PSDVB, **193**) ομοιόμορφης και χαμηλής υποκατάστασης (0.05 g, 0.015 mmol, 0.3 mmol/g) ή ChemMatrix (CM, **101**) (0.019 g, 0.015 mmol, 0.78 mmol/g)], η οποία και αφήνεται να διογκωθεί σε DMF (1 mL). Μέσα σε *erpendorf* ζυγίζονται διαδοχικά ποσότητες του οξέος **194** (0.016 g, 0.023 mmol, 1.5 equiv.) μαζί με HOBt (0.004 g, 0.023 mmol, 1.5 equiv.) και το μείγμα αφού διαλυθεί σε DMF (0.5 mL), αφήνεται για 10 min. στους 4 °C. Στη συνέχεια προστίθεται στο διάλυμα *N,N'*-δισοπροπυλοκαρβοδιιμίδιο (DIC) (0.004 mL, 0.023 mmol, 1.5 equiv.) και το μείγμα αφήνεται για 10 min. σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού προηγηθεί απομάκρυνση του διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε για τη διόγκωση της ρητίνης, το διάλυμα που φέρει τον ενεργό εστέρα του οξέος **194** εισάγεται με αναρρόφηση στη ρητίνη και το ετερογενές μείγμα αφήνεται υπό έντονη ανάδευση για 24 h. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύματος από τη ρητίνη, εκπλύσεις αυτής διαδοχικά με DMF (4 x 1 mL), CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), ξήρανση υπό κενό και πραγματοποίηση του τεστ χλωρανίλης, με το οποίο διαπιστώνεται η ολοκλήρωση της σύζευξης.

((S)-2-(3-((1S,2S)-1,2-διφαινυλο-2-((S)-πυρρολιδινο-2-καρβοξαμιδο)αιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (196α-γ)¹⁵⁰

Οι ρητίνες **195α-γ** διογκώνονται αρχικά σε DMF (1 mL) για 10 min. και αφού απομακρυνθεί ο διαλύτης, προστίθεται σε αυτές διάλυμα 20% πιπεριδίνης σε DMF (2 x 1 mL) και τα μείγματα αναδεύονται για 10 min. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύματος από τις ρητίνες και αφού προηγηθούν διαδοχικές εκπλύσεις με DMF (4 x 1 mL) και CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), οι ρητίνες ξηραίνονται υπό κενό ώστε να ληφθούν τα ακινητοποιημένα παράγωγα **196α-γ**.

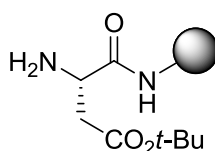
	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
JandaJel (1.0 mmol/g)	0.67
PSDVB (0.3 mmol/g)	0.26
ChemMatrix (0.78 mmol/g)	0.57

Ακινητοποίηση Fmoc-προστατευμένων L-αμινοξέων σε αμινομεθυλιωμένες ρητίνες και απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας

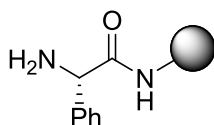
Σε σύριγγα με πορώδες διάφραγμα ζυγίζεται η κατάλληλη αμινομεθυλιωμένη ρητίνη [JandaJel (JJ, **92**) (0.018 g, 0.018 mmol, 1 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο (PSDVB, **193**) τύπου BAMΠ (0.018 g, 0.018 mmol, 1 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο ομοιόμορφης και χαμηλής υποκατάστασης (0.06 g, 0.018 mmol, 0.3 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο ομοιόμορφης και υψηλής υποκατάστασης (0.022 g, 0.018 mmol, 0.81 mmol/g) ή TentaGel (TG, **93**) (0.06 g, 0.018 mmol, 0.3 mmol/g) ή ChemMatrix (CM, **101**) (0.023 g, 0.018 mmol, 0.78 mmol/g)], η οποία και αφήνεται να διογκωθεί σε DMF (1 mL). Η σύζευξη της ρητίνης με το

κατάλληλο Fmoc-προστατευμένο L-αμινοξύ (0.072 mmol, 4 equiv.) παρουσία HOBt (0.012 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), DIC (0.012 mL, 0.072 mmol, 4 equiv.) και η κατεργασία για την παραλαβή των ακινητοποιημένων αμινοξέων, έγινε με τη διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση των παραγώγων **195α-γ**. Η ολοκλήρωση της σύζευξης διαπιστώθηκε με τα τεστ Kaiser και χλωρανίλης, ενώ η Fmoc-ομάδα απομακρύνθηκε όπως στα παράγωγα **195α-γ**, για τη σύνθεση των **196α-γ**. Ακολούθησαν εκπλύσεις της ρητίνης διαδοχικά με DMF (6 x 1 mL) και CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), ξήρανση υπό κενό, οπότε και παρελήφθησαν τα ελεύθερα ακινητοποιημένα αμινοξέα.

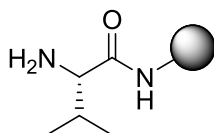
(S)-(2-αμινο-4-tert-βουτοξυ-4-οξοβουταναμιδο) ρητίνη (199α-ε)



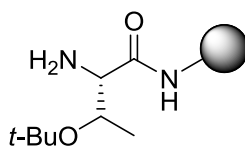
(S)-(2-αμινο-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (215α)



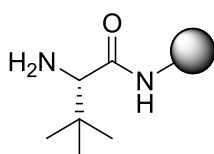
(S)-(2-αμινο-3-μεθυλοβουταναμιδο) ρητίνη (215β)

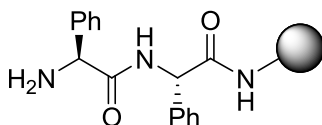


((2S,3R)-2-αμινο-3-tert-βουτοξυβουταναμιδο) ρητίνη (215γ)



(S)-(2-αμινο-3,3-διμεθυλοβουταναμιδο) ρητίνη (215δ)

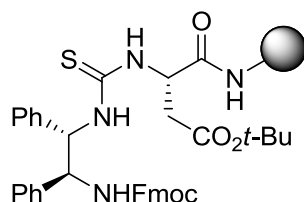


((S)-2-((S)-2-αμινο-2-φαινυλοακεταμιδο)-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (222)

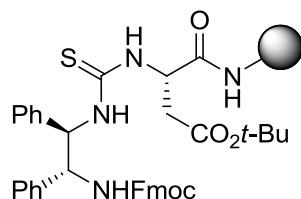
Η σύζευξη της ρητίνης **215α** (0.018 mmol) με Fmoc-L-Phe-OH (0.027 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), παρουσία HOBt (0.012 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), DIC (0.012 mL, 0.072 mmol, 4 equiv.) και η επακόλουθη αποπροστασία, έγιναν με τη διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση και παραλαβή των παραγώγων **195α-γ** και **196α-γ**.

Σύζευξη των ακινητοποιημένων αμινοξέων με το ισοθειοκυανικό παράγωγο 198 και 211

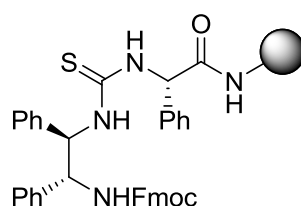
Ποσότητα των ρητινών **199α-ε**, **215α-δ**, **222** (0.018 mmol) διογκώνεται σε CH₂Cl₂ (1 mL) και αφού απομακρυνθεί ο διαλύτης, προστίθεται διάλυμα του ισοθειοκυανικού παραγώγου **198** ή **211** (0.034 g, 0.072 mmol, 4 equiv.) σε CH₂Cl₂ (0.5 mL). Το ετερογενές μείγμα αφήνεται υπό έντονη ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί διήθηση του διαλύματος από τη ρητίνη, εκπλύσεις με CH₂Cl₂ (6 x 1 mL), ξήρανση υπό κενό και πραγματοποίηση του τεστ χλωρανίλης, με το οποίο διαπιστώνεται η ολοκλήρωση της αντίδρασης.

((5S,6S,10S)-10-(2-tert-βουτοξυ-2-οξοαιθυλο)-1-(9H-φλουορεν-9-υλο)-3-οξο-5,6-διφαινυλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (201α-ε)

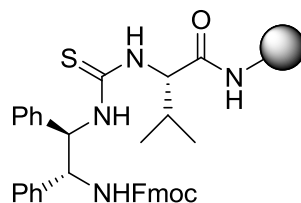
((5*R*,6*R*,10*S*)-10-(2-*tert*-βουτοξυ-2-οξοαιθυλο)-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-3-οξο-5,6-διφαινυλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (212)



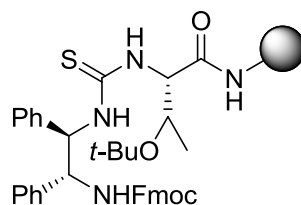
((5*R*,6*R*,10*S*)-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-3-οξο-5,6,10-τριφαινυλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (216α)



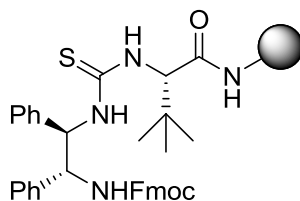
((5*R*,6*R*,10*S*)-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-10-ισοπροπυλο-3-οξο-5,6-διφαινυλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (216β)



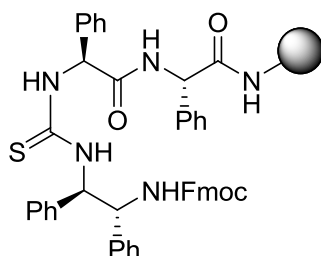
((5*R*,6*R*,10*S*)-10-((*R*)-1-*tert*-βουτοξυ)-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-3-οξο-5,6-διφαινυλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (216γ)



((5*R*,6*R*,10*S*)-10-*tert*-βουτυλο-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-3-οξο-5,6-διφαινουλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9-τριαζοεντεκαναμιδο) ρητίνη (216δ)



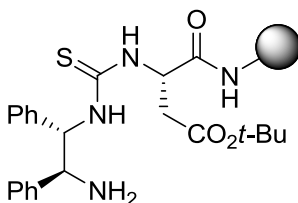
((5*R*,6*R*,10*S*,13*S*)-1-(9*H*-φλουορεν-9-υλο)-3,11-διοξο-5,6,10,13-τετραφαινουλο-8-θειοξο-2-οξο-4,7,9,12-τετραζοτετραδεκαναμιδο) ρητίνη (223)




Απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας από τα ακινητοποιημένα παράγωγα θειουρίας 201α-ε, 212, 216α-δ, 223

Όπως στα παράγωγα 195α-γ, για τη σύνθεση των 196α-γ.

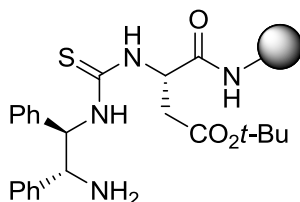
((*S*)-2-(3-((1*S*,2*S*)-2-αμινο-1,2-διφαινουλοαιθυλο)θειουρείδο)-4-*tert*-βουτοξυ-4-οξοβουταναμιδο) ρητίνη (202α-ε)




	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27
PSDVB (0.81 mmol/g)	0.60
PSDVB (BAMΠ) (1.00 mmol/g)	0.71
JandaJel (1 mmol/g)	0.70

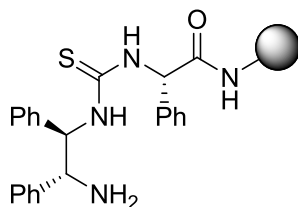
TentaGel (0.30 mmol/g)	0.26
ChemMatrix (0.78 mmol/g)	0.59


((S)-2-(3-((1R,2R)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-4-tert-βουτοξυ-4-οξοβουταναμιδο) ρητίνη (213)



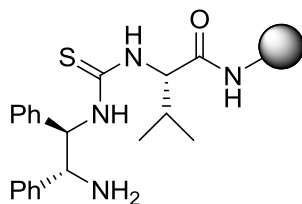
	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27


((S)-2-(3-((1R,2R)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (217α)



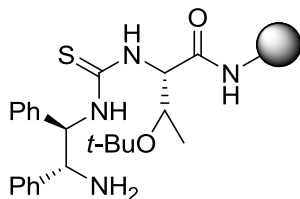
	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27


((S)-2-(3-((1R,2R)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-3-μεθυλοβουταναμιδο) ρητίνη (217β)



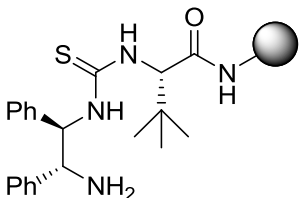
	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27


((2*S*,3*R*)-2-(3-((1*R*,2*R*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-3-*tert*-βουτοξυβουταναμιδο) ρητίνη (217γ)

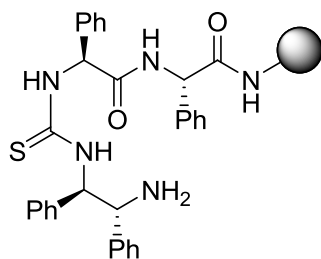



	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27

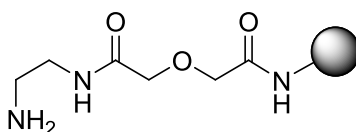
((*S*)-2-(3-((1*R*,2*R*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-3,3-διμεθυλοβουταναμιδο) ρητίνη (217δ)



	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.27

((S)-2-((S)-2-(3-((1R,2R)-2-αμινο-1,2-διφαινυλοαιθυλο)θειουρεΐδο)-2-φαινυλοακεταμιδο) ρητίνη (224)

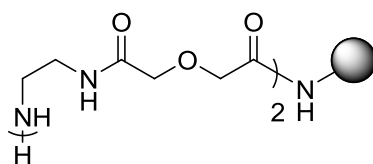
	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.26

(2-(2-(2-αμινοαιθυλαμινο)-2-οξοαιθοξυ)ακεταμιδο) ρητίνη (204α-ε)

Σε σύριγγα με πορώδες διάφραγμα, ζυγίζεται η κατάλληλη αμινομεθυλιωμένη ρητίνη [JandaJel (JJ, **92**) (0.018 g, 0.018 mmol, 1 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο (PSDVB, **193**) τύπου ΒΑΜΠ (0.018 g, 0.018 mmol, 1 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο ομοιόμορφης και χαμηλής υποκατάστασης (0.06 g, 0.018 mmol, 0.3 mmol/g) ή πολυστυρένιο-1%-διβινυλοβενζόλιο ομοιόμορφης και υψηλής υποκατάστασης (0.022 g, 0.018 mmol, 0.81 mmol/g) ή TentaGel (TG, **93**) (0.06 g, 0.018 mmol, 0.3 mmol/g), ή ChemMatrix (CM, **101**) (0.023 g, 0.018 mmol, 0.78 mmol/g)], η οποία και αφήνεται να διογκωθεί σε DMF (1 mL). Μέσα σε *ependorf* ζυγίζονται διαδοχικά ποσότητες του 2,2-διμεθυλο-4,9-διοξο-3,11-διοξο-5,8-διαζοτριδεκαν-13-οϊκό οξύ (**203**) (0.02 g, 0.072 mmol, 4 equiv.) μαζί με HOBt (0.012 g, 0.072 mmol, 4 equiv.) και το μείγμα αφού διαλυθεί σε DMF (0.5 mL), αφήνεται για 10 min. στους 4 °C. Στη συνέχεια προστίθεται στο διάλυμα DIC (0.012 mL, 0.072 mmol, 4 equiv.) και το μείγμα αφήνεται για 10 min. σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού προηγηθεί απομάκρυνση του διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε για τη

διόγκωση της ρητίνης, το διάλυμα που φέρει τον ενεργό εστέρα του αμινοξέος εισάγεται με αναρρόφηση στη ρητίνη και το ετερογενές μείγμα αφήνεται υπό έντονη ανάδευση για 24 h. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύματος από τη ρητίνη, εκπλύσεις αυτής διαδοχικά με DMF (4 x 1 mL) και CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), ξήρανση υπό κενό και πραγματοποίηση των τεστ Kaiser και χλωρανίλης, με τα οποία διαπιστώνεται η ολοκλήρωση της σύζευξης. Αφού προηγηθεί διόγκωση της ρητίνης με CH₂Cl₂ (1 mL), η Boc-ομάδα απομακρύνεται με προσθήκη διαλύματος 1:1 TFA/CH₂Cl₂ (2 x 1 mL) για 10 min. Το διάλυμα διηθείται, η ρητίνη εκπλένεται διαδοχικά με CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), DMF (6 x 1 mL), διάλυμα 20% *N,N*-δισοπροπυλοαιθυλαμίνης σε DMF (6 x 1 mL) και CH₂Cl₂ (4 x 1 mL), ξηραίνεται υπό κενό, οπότε και λαμβάνονται τα ελεύθερα ακινητοποιημένα παράγωγα **204α-ε**.

(1-αμινο-4,8,13-τριοξο-6,15-διοξο-3,9,12-τριαζοεπταδεκαναμιδο) ρητίνη (207)

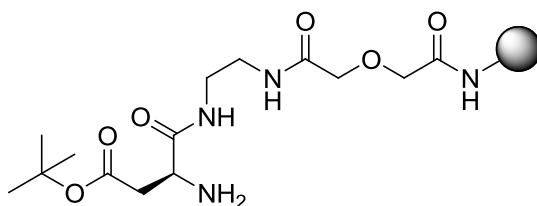


Η σύζευξη του παραγώγου **204γ** (0.018 mmol) με 2,2-διμεθυλο-4,9-διοξο-3,11-διοξο-5,8-διαζοτριδεκαν-13-οϊκό οξύ (**203**) (0.02 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), παρουσία HOBt (0.012 g, 0.072 mmol, 4 equiv.) DIC (0.012 mL, 0.072 mmol) και η επακόλουθη αποπροστασία και εξουδετέρωση, έγιναν με τη διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση και παραλαβή των **204α-ε**.

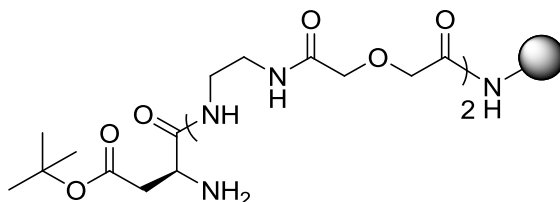
Σύζευξη Fmoc-L-Asp(*t*-Bu)-OH με τις τροποποιημένες ρητίνες 204α-ε, 207 και απομάκρυνση της Fmoc-ομάδας

Η σύζευξη της τροποποιημένης ρητίνης **204α-ε** ή **207** (0.018 mmol) με Fmoc-L-Asp(*t*-Bu)-OH (0.029 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), παρουσία HOBt (0.012 g, 0.072 mmol, 4 equiv.), DIC (0.012 mL, 0.072 mmol, 4 equiv.) και η επακόλουθη αποπροστασία, έγιναν με τη διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση και παραλαβή των παραγώγων **195α-γ** και **196α-γ**.

(S)-(11-αμινο-15,15-διμεθυλο-5,10,13-τριοξο-3,14-διοξο-6,9-διαζοεξαδεκαναμιδο) ρητίνη (205α-ε)



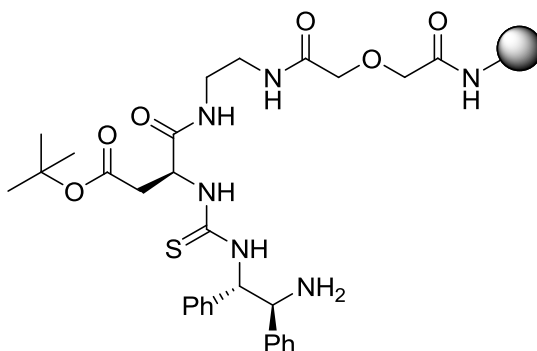
(S)-(20-αμινο-24,24-διμεθυλο-5,10,14,19,22-πενταοξο-3,12,23-τριοξο-6,9,15,18-τετρααζοπενταεικοσαναμιδο) ρητίνη (208)




Σύζευξη των παραγώγων 205α-ε, 208 με το ισοθειοκυανικό παράγωγο 198 και τελική αποπροστασία

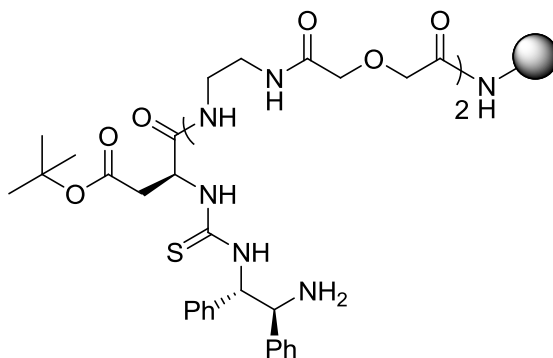
Ποσότητα των ρητινών 205α-ε, 208 (0.018 mmol) συζεύγνυται με το ισοθειοκυανικό παράγωγο 198 (0.034 g, 0.072 mmol, 4 equiv.) με τη διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση και παραλαβή των ρητινών 201α-ε, 212, 216α-δ και 223. Η αποπροστασία έγινε όπως στα παράγωγα 195α-γ, για τη σύνθεση των 196α-γ.


((1S,2S,6S)-1-αμινο-6-(2-tert-βουτοξυ-2-οξοαιθυλο)-7,12-διοξο-1,2-διφαινυλο-4-θειοξο-14-οξο-3,5,8,11-τετρααζοεξαδεκαναμιδο) ρητίνη (206α-ε)



	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
PSDVB (0.30 mmol/g)	0.26
PSDVB (0.81 mmol/g)	0.55
PSDVB (BAMΠ) (1.00 mmol/g)	0.64
JandaJel (1 mmol/g)	0.63
TentaGel (0.30 mmol/g)	0.25
ChemMatrix (0.78 mmol/g)	0.54

((1*S*,2*S*,6*S*)-1-αμινο-6-(2-*tert*-βουτοξυ-2-οξοαιθυλο)-7,12,16,21-τετραοξο-1,2-διφαινυλο-4-θειοξο-14,23-διοξο-3,5,8,11,17,20-εξαζοπενταεικοσαναμιδο) ρητίνη (209)



	Καταλυτική υποκατάσταση (mmol/g)
JandaJel (1 mmol/g)	0.57

8.4 Γενικές μέθοδοι εκτέλεσης στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας οργανοκαταλύτες σε διάλυμα και χαρακτηρισμός των προϊόντων

8.4.1 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης

Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.014 mmol, 0.014 M) σε κατάλληλα ρυθμισμένη θερμοκρασία προστίθενται διαδοχικά η κετόνη (1.40 mmol) και η αλδεΐδη (0.14 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής

στοιβάδας (TLC). Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για την έκλουση διάφορες αναλογίες συστήματος πετρελαϊκού αιθέρα:EtOAc.

8.4.2 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης στις βέλτιστες συνθήκες

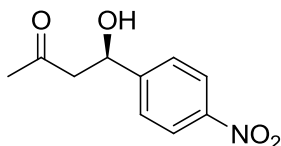
Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.014 mmol) σε τολουόλιο (1.0 mL) στους $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ προστίθεται αρχικά η κετόνη (1.40 mmol). Ακολουθεί η προσθήκη διαλύματος που περιέχει 4-νιτροβενζοϊκό οξύ (2.5 mg, 0.014 mmol) και την αλδεΐδη (0.14 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση στους $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για την έκλουση διάφορες αναλογίες συστήματος πετρελαϊκού αιθέρα:EtOAc.

8.4.3 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης παρουσία του καταλύτη **192**

Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη **192** (0.008 g, 0.014 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL) στους $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ προστίθεται *N,N*-δισοπροπυλοαιθυλαμίνη (0.0025 mL, 0.014 mmol). Το μείγμα αναδεύεται έντονα για 10 min. Ακολουθεί προσθήκη ακετόνης (1.40 mmol) και εν συνεχεία διαλύματος του 4-νιτροβενζοϊκού οξέος (2.5 mg, 0.014 mmol) και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης (0.021 g, 0.14 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για την έκλουση πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=1:1.

8.4.4 Χαρακτηρισμός αλδολικών προϊόντων

(*R*)-4-υδροξυ-4-(4-νιτροφαινυλο)βουταν-2-όνη^{150,151,208}



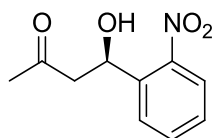
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H, CH₃CO), 2.71-3.01 (m, 2H, CH₂CO), 3.56 (br. s., 1H, OH), 5.25 (m, 1H, OCH), 7.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 30.7 (CH₃), 51.5 (CH₂), 68.9 (OCH), 123.8 (Ar), 126.4 (Ar), 147.4 (Ar), 149.9 (Ar), 208.6 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=1:1.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-RH, CH₃CN:H₂O=30:70, ταχύτητα ροής: 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 22.14 (κύριο) και 27.98 (έλασσον).

(*R*)-4-υδροξυ-4-(2-νιτροφαινυλο)βουταν-2-όνη^{150,151,209}



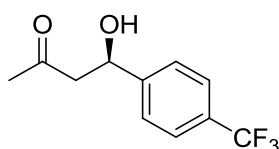
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (s, 3H, CH₃CO), 2.73 (dd, *J* = 17.8 και 9.3 Hz, 1H, CHHCO), 3.15 (dd, *J* = 17.8 Hz, 1H, CHHCO), 3.76 (br. s., 1H, OH), 5.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, OCH), 7.38-7.49 (m, 1H, ArH), 7.61-7.72 (m, 1H, ArH), 7.85-8.05 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 30.7 (CH₃), 51.4 (CH₂), 68.6 (OCH), 120.6 (Ar), 122.5 (Ar), 129.4 (Ar), 131.8 (Ar), 144.6 (Ar), 148.1 (Ar), 208.7 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=1:1.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο:*i*-PrOH=80:20, ταχύτητα ροής: 0.8 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 18.23 (κύριο) και 30.34 (έλασσον).

(*R*)-4-υδροξυ-4-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)βουταν-2-όνη^{150,151,209}



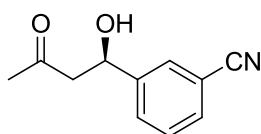
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, CH₃CO), 2.77-2.85 (m, 2H, CH₂CO), 3.62 (br. s., 1H, OH), 5.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCH), 7.38-7.48 (m, 2H, 2 x ArH), 7.52-7.62 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (CH₃), 51.6 (CH₂), 69.0 (OCH), 123.9 (q, *J* = 271.0 Hz, CF₃), 125.3 (Ar), 125.8 (Ar), 129.6 (q, *J* = 31.0 Hz, Ar), 146.6 (Ar), 208.8 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=60:40.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο:*i*-PrOH=80:20, ταχύτητα ροής: 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 11.18 (κύριο) και 12.85 (έλασσον).

(*R*)-3-(1-υδροξυ-3-οξοβουτυλο) βενζονιτρίλιο^{150,151}



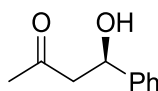
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.22 (s, 3H, CH₃CO), 2.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CO), 3.61 (br. s., 1H, OH), 5.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH), 7.40-7.52 (m, 1H, ArH), 7.54-7.65 (m, 2H, 2 x ArH), 7.68-7.74 (m, 1H, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (CH₃), 51.5 (CH₂), 68.6 (OCH), 112.3 (Ar), 118.6 (CN), 129.1 (Ar), 129.2 (Ar), 130.1 (Ar), 131.1 (Ar), 144.3 (Ar), 208.5 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=1:1.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-RH, CH₃CN:H₂O=40:60, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 7.58 (κύριο) και 9.04 (έλασσον).

(*R*)-4-υδροξυ-4-φαινυλοβουταν-2-όνη^{150,151,209}



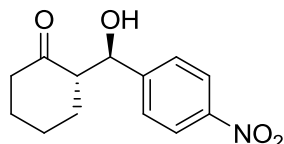
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.77-2.88 (m, 2H, CH₂CO), 3.27 (br. s., 1H, OH), 5.07-5.21 (m, 1H, OCH), 7.21-7.37 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (CH₃), 51.9 (CH₂), 69.6 (OCH), 125.5 (Ar), 127.6 (Ar), 128.3 (Ar), 142.5 (Ar), 209.0 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 0.8 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 15.33 (κύριο) και 17.77 (έλασσον).

(S)-2-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη^{49α,150,151,210}



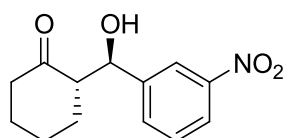
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.29-2.17 (m, 6H, 6 x CHH), 2.26-2.64 (m, 3H, COCH και CH₂), 4.09 (br. s., 1H, OH), 4.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCH), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 24.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 42.5 (CH₂), 57.0 (COCH), 73.8 (OCH), 123.4 (Ar), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 148.4 (Ar), 214.6 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο:*i*-PrOH=80:20, ταχύτητα ροής: 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 24.72 (έλασσον) και 31.71 (κύριο).

(S)-2-((R)-υδροξυ(3-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη^{150,211}



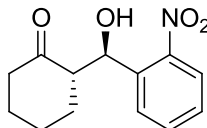
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.32-2.17 (m, 6H, 6 x CHH), 2.31-2.68 (m, 3H, COCH και CH₂), 4.11 (br. s., 1H, OH), 4.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCH), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 8.14-8.23 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 24.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 42.6 (CH₂), 57.0 (COCH), 74.0 (OCH), 121.9 (Ar), 122.7 (Ar), 129.2 (Ar), 133.1 (Ar), 143.1 (Ar), 148.2 (Ar), 214.6 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=92:8, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 25.15 (κύριο) και 31.99 (έλασσον)

(S)-2-((R)-υδροξυ(2-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη^{150,211}



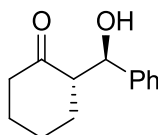
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.52-1.90 (m, 6H, 6 x CHH), 2.01-2.85 (m, 3H, COCH και CH₂), 4.16 (br. s., 1H, OH), 5.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH), 7.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, ArH), 7.72-7.91 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 24.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 57.2 (COCH), 69.7 (OCH), 124.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.9 (Ar), 133.0 (Ar), 136.5 (Ar), 214.9 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=95:5, ταχύτητα ροής: 0.8 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 40.77 (κύριο) και 42.92 (έλασσον).

(S)-2-((R)-υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)κυκλοεξανόνη^{150,212}

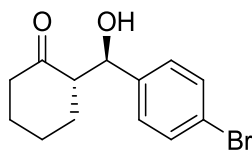


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.24-2.15 (m, 6H, 6 x CHH), 2.31-2.70 (m, 3H, COCH και CH₂), 3.84 (br. s., 1H, OH), 4.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, OCH), 7.21-7.51 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 24.7 (CH₂), 27.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 57.4 (COCH), 74.7 (OCH), 125.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.3 (Ar), 140.8 (Ar), 215.5 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak OD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 17.73 (κύριο) και 24.49 (έλασσον).

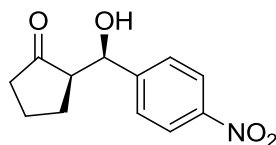
(S)-2-((R)-(4-βρωμοφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)κυκλοεξανόνη^{49α,150,151}

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.43-1.81 (m, 5H, 5 x CHH), 2.07-2.13 (m, 1H, CHH), 2.11-2.61 (m, 3H, COCH και CH₂), 3.98 (br. s., 1H, OH), 4.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, OCH), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2 x ArH), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 24.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 42.7 (CH₂), 57.3 (COCH), 74.2 (OCH), 121.7 (Ar), 128.7 (Ar), 131.5 (Ar), 140.0 (Ar), 215.2 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=80:20.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 0.5 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 30.19 (έλασσον) και 35.08 (κύριο).

(R)-2-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)κυκλοπεντανόνη^{49α,184β,210,213}

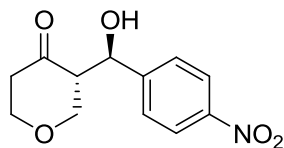
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55-1.78 (m, 2H, 2 x CHH), 1.83-2.15 (m, 2H, 2 x CHH), 2.18-2.52 (m, 3H, COCH και CH₂), 2.69 (br. s., 1H, OH *syn*), 4.76 (br. s., 1H, OH *anti*), 4.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OCH *anti*), 5.41 (s, 1H, OCH *syn*), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (CH₂), 24.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 42.5 (CH₂), 56.3 (COCH), 57.0 (COCH), 69.8 (OCH), 73.5 (OCH), 122.9 (Ar), 123.0 (Ar), 126.5 (Ar), 127.2 (Ar), 147.3 (Ar), 147.4 (Ar), 147.9 (Ar), 149.2 (Ar), 213.4 (CO), 214.6 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=95:5, ταχύτητα ροής: 1 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 26.80 (*syn* κύριο) και 36.35 (*syn* έλασσον), 45.29 (*anti* έλασσον) και 46.83 (*anti* κύριο).

**(S)-3-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)διυδρο-2H-πυραν-4(3H)-
όνη**^{150,151,210}



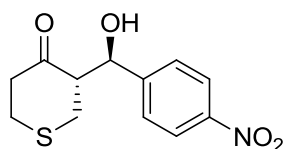
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 2.41-3.02 (m, 3H, COCH, 2 x CHH), 3.44 (dd, *J* = 11.4 και 9.8 Hz, 1H, OCHH), 3.64-3.90 (m, 3H, 2 x OCHH και OH), 4.09-4.28 (m, 1H, OCHH), 4.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, OCH), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2 x ArH), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 42.7 (CH₂), 57.5 (COCH), 68.2 (OCH₂), 69.7 (OCH₂), 71.2 (OCH), 123.8 (Ar), 127.4 (Ar), 147.4 (Ar), 147.7 (Ar), 209.2 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=80:20, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 19.91 (έλασσον) και 23.04 (κύριο).

**(S)-3-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)διυδρο-2H-θειοπυραν-4(3H)-
όνη**^{150,151,210}



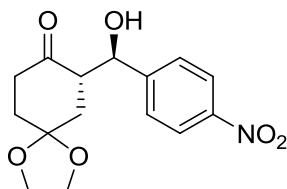
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 2.42-2.68 (m, 2H, 2 x CHH), 2.70-2.87 (m, 2H, 2 x CHH), 2.91-3.13 (m, 3H, COCH και CH₂), 3.65 (br. s., 1H, OH), 5.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OCH), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 30.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 44.7 (CH₂), 59.4 (CH), 73.1 (OCH), 71.2 (OCH), 123.8 (Ar), 127.7 (Ar), 147.6 (Ar), 147.7 (Ar), 211.2 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 57.28 (έλασσον) και 65.65 (κύριο).

(S)-7-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)-1,4-διοξασπειρο[4.5]δεκαν-8-όνη^{150,151,214}



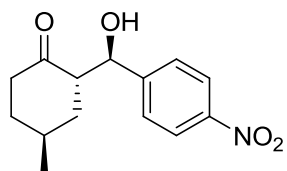
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.44-1.54 (m, 1H, CHH), 1.55-2.07 (m, 3H, 3 x CHH), 2.42-2.51 (m, 1H, CHH), 2.54-2.66 (m, 1H, CHH), 2.74-2.91 (m, 1H, COCH), 3.68-3.98 (m, 4H, 4 x OCHH), 4.04 (br. s., 1H, OH), 4.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H, OCH), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 34.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.8 (CH₂), 52.9 (COCH), 64.5 (OCH₂), 64.6 (OCH₂), 73.8 (OCH), 106.7 [C(OCH₂)₂], 123.6 (Ar), 126.5 (Ar), 127.8 (Ar), 147.9 (Ar), 213.1 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=60:40.

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AS-H, εξάνιο:*i*-PrOH=70:30, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 11.96 (έλασσον) και 18.97 (κύριο).

(2S,4S)-2-((R)-υδροξυ(4-νιτροφαινυλο)μεθυλο)-4-μεθυλοκυκλοεξανόνη^{150,151,212,215}



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): *anti*: δ = 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.29-2.15 (m, 5H, 4 x CHH, CH), 2.29-2.81 (m, 3H, CH και CH₂), 3.87-3.99 (br. s., 1H, OH), 4.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H, OCH), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2 x ArH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): *anti*: $\delta = 18.2$ (CH_3), 26.5 (CH_2), 33.0 (CH), 36.1 (CH_2), 38.3 (CH_2), 52.9 (CH), 73.9 (OCH), 123.7 (Ar), 127.8 (Ar), 147.5 (Ar), 148.4 (Ar), 214.8 (CO).

Σύστημα απομόνωσης με χρωματογραφία στήλης: πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc=70:30.

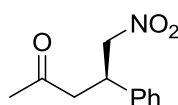
HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 28.87 (κύριο) και 31.23 (έλασσον).

8.4.5 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael

Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.03 mmol) σε τολουόλιο (1 mL) προστέθηκαν διαδοχικά AcOH (0.002 mL, 0.03 mmol) και H_2O (0.008 mL, 0.40 mmol). Ακολούθησε προσθήκη του *trans*- β -νιτροστυρενίου (0.03 g, 0.2 mmol) και έπειτα της ακετόνης (0.15 mL, 2.0 mmol) ή της κυκλοεξανόνης (0.21 mL, 2.0 mmol). Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=70:30.

8.4.6 Χαρακτηρισμός προϊόντων αντίδρασης Michael

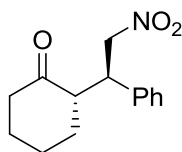
(*R*)-5-νιτρο-4-φαινυλοπενταν-2-όνη^{96,97}



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ (s, 3H, COCH_3), 2.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, COCH_2), 3.92-4.07 (m, 1H, CHC_6H_5), 4.59 (dd, $J = 12.3$ και 7.6 Hz, 1H, CHHNO_2), 4.69 (dd, $J = 12.3$ και 7.0 Hz, 1H, CHHNO_2), 7.38-7.14 (m, 5H, 5 x ArH),

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.3$ (CH_3), 39.0 (CHC_6H_5), 46.1 (COCH_2), 79.4 (CH_2NO_2), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 129.0 (Ar), 138.8 (Ar), 205.4 (CO).

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=96:4, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 15.46 min (έλασσον) και 16.91 min (κύριο).

(S)-2-((R)-2-νιτρο-1-φαινυλοαιθυλο)κυκλοεξανόνη⁹¹

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.16–1.32 (m, 1H, CH₂), 1.52–1.81 (m, 4H, 4 x CHH), 2.05–2.16 (m, 1H, CHH), 2.35–2.50 (m, 2H, 2 x CHH), 2.64–2.75 (m, 1H, COCH), 3.68–3.86 (m, 1H, CHC₆H₅), 4.59 (dd, J = 12.5 και 9.9 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.93 (dd, J = 12.5 και 4.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.05–7.38 (m, 5H, 5 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 42.9 (CHC₆H₅), 44.2 (COCH₂), 52.7 (COCH), 79.1 (CH₂NO₂), 127.9 (Ar), 128.4 (Ar), 129.1 (Ar), 138.0 (Ar), 212.2 (CO).

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=95:5, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 13.21 min (έλασσον) και 16.78 min (κύριο).

8.5 Γενικές μέθοδοι εκτέλεσης στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας ακινητοποιημένους οργανοκαταλύτες και χαρακτηρισμός των προϊόντων

8.5.1 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αλδολικής αντίδρασης στις βέλτιστες συνθήκες

Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.015 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL) στους –20 °C προστίθεται αρχικά ακετόνη (0.30 mL, 4.05 mmol) και στη συνέχεια διάλυμα του 4-νιτροβενζοϊκού οξέος (2.7 mg, 0.015 mmol) και της 4-νιτροβενζαλδεΐδης (0.023 g, 0.15 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση στους –20 °C μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας για την έκλυση σύστημα πετρελαϊκού αιθέρα:EtOAc=1:1.

8.5.2 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael (Συνθήκες: PhMe, AcOH, H₂O)

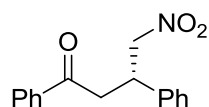
Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.018 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL) προστίθεται αρχικά η ακετόνη (0.088 mL, 1.2 mmol) και στη συνέχεια διάλυμα του *trans*-β-νιτροστυρενίου (0.018 g, 0.12 mmol), AcOH (0.0012 mL, 0.018 mmol) και H₂O (0.005 mL, 0.24 mmol) σε τολουόλιο (0.5 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης. Το μείγμα διηθείται από τη ρητίνη, ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=70:30.

8.5.3 Γενική μέθοδος εκτέλεσης ασύμμετρης αντίδρασης Michael (Συνθήκες: CHCl₃, AcOH)

Σε αναδευόμενο διάλυμα του καταλύτη (0.018 mmol) σε CHCl₃ (0.5 mL) προστίθεται αρχικά ακετόνη (0.088 mL, 1.2 mmol) ή ακετοφαινόνη (0.14 mL, 1.2 mmol) και στη συνέχεια διάλυμα του *trans*-β-νιτροστυρενίου (0.018 g, 0.12 mmol) ή του (*E*)-2-(2-φουρανυλο)νιτρο αιθενίου (0.017 g, 0.12 mmol) και AcOH (0.0012 mL, 0.018 mmol) σε CHCl₃ (0.5 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να διαπιστωθεί η ολοκλήρωση της αντίδρασης. Το μείγμα διηθείται από τη ρητίνη, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα:EtOAc=70:30. Η ρητίνη εκπλένεται με CHCl₃ (4 x 1 mL) και επαναχρησιμοποιείται.

8.5.4 Χαρακτηρισμός προϊόντων αντίδρασης Michael

(*S*)-4-νιτρο-1,3-διφαινυλοβουταν-1-όνη^{96,97}



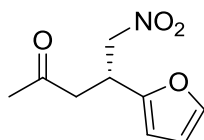
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.40 (dd, *J* = 17.7 και 7.5 Hz, 1H, COCHH), 3.50 (dd, *J* = 17.7 και 6.4 Hz, 1H, COCHH), 4.04-4.31 (m, 1H, CHC₆H₅), 4.68

(dd, $J = 12.5$ και 7.8 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.84 (dd, $J = 12.5$ και 6.7 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.21-7.62 (m, 8H, 8 x ArH), 7.85-7.98 (m, 2H, 2 x ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 39.3$ (CHC₆H₅), 41.5 (COCH₂), 79.5 (CH₂NO₂), 127.4 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.7 (Ar), 129.1 (Ar), 133.5 (Ar), 136.4 (Ar), 139.1 (Ar), 196.8 (CO).

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=90:10, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 14.40 min (κύριο), 19.71 min (έλασσον).

((R)-4-(φουραν-2-υλο)-5-νιτροπενταν-2-όνη^{96,97}



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18$ (s, 3H, CH₃CO), 2.88 (dd, $J = 16.7$ και 6.0 Hz, 1H, COCHH), 3.00 (dd, $J = 16.7$ και 5.2 Hz, 1H, COCHH), 4.04-4.22 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.65 (dd, $J = 12.6$ και 6.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.71 (dd, $J = 12.6$ και 6.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 6.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 6.30 (dd, $J = 3.2$ και 1.8 Hz, Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd, $J = 1.8$ και 0.7 Hz, 1H, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 30.2$ (CH₃), 32.8 (CHCH₂NO₂), 43.4 (COCH₂), 77.0 (CH₂NO₂), 107.0 (Ar), 110.4 (Ar), 142.3 (Ar), 151.6 (Ar), 205.1 (CO).

HPLC ανάλυση: Diacel Chiralpak AD-H, εξάνιο:*i*-PrOH=94:6, ταχύτητα ροής: 1.0 mL/min, χρόνος κατακράτησης: 18.85 min (κύριο), 21.97 min (έλασσον).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
allylic strain	αλλυλική τάση
asymmetric catalysis	ασύμμετρη κατάλυση
asymmetric synthesis	ασύμμετρη σύνθεση
bifunctional organocatalyst	διλειτουργικός οργανοκαταλύτης
biocatalysis	βιοκατάλυση
chirality	χειρομορφία
chloranil test	τεστ χλωρανίλης
combinatorial chemistry	συνδυασμική χημεία
conformers	διαμορφωμερή
conjugation	συζυγία
Correlation Spectroscopy	Φασματοσκοπία Συσχετισμού
counterion catalysis	κατάλυση μέσω αντισταθμιστικού ιόντος
delocalization	απεντοπισμός
Density Functional Theory	Λειτουργική Θεωρία Πυκνότητας
<i>diastereomeric ratio</i>	<i>διαστερεομερική αναλογία</i>
diastereoselectivity	διαστερεοεκλεκτικότητα
dienamine catalysis	κατάλυση μέσω διεναμίνης
enamine activation mode	τρόπος ενεργοποίησης μέσω εναμίνης
enamine catalysis	κατάλυση μέσω εναμίνης
<i>enantiomeric excess</i>	<i>εναντιομερική περίσσεια</i>
enantioselective/enantioselectivity	εναντιοεκλεκτικός/εναντιοεκλεκτικότητα
enzymatic catalysis	ενζυματική κατάλυση
flash column chromatography	γρήγορη χρωματογραφία στήλης
Fourier Transform-Infrared Spectroscopy	Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier
generic activation modes	γενικοί τρόποι ενεργοποίησης
green chemistry	πράσινη χημεία
Highest Occupied Molecular Orbital	Υψηλότερο Κατειλημμένο Μοριακό Τροχιακό
High-Performance Liquid Chromatography	Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής-Απόδοσης

High-Throughput Screening Optimization	Βελτιστοποίηση Διαλογής Υψηλής Απόδοσης
hydrogen-bonding catalysis	κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου
hydrophilic effect	φαινόμενο υδροφιλικότητας
hydrophobic effect	φαινόμενο υδροφοβικότητας
iminium Catalysis	κατάλυση μέσω ιμινικού ιόντος
immobilization	ακινητοποίηση
intermolecular	διαμοριακός
intramolecular	ενδομοριακός
ionic liquid	ιοντικό υγρό
Kaiser test	τεστ Kaiser (νινυδρίνης)
Lowest Unoccupied Molecular Orbital	Χαμηλότερο Μη κατειλημμένο Μοριακό Τροχιακό
Macroporous Polystyrene	Μακροπορώδες Πολυστυρένιο
matched effect	επίδραση ταιριαστού χειρόμορφου συνδυασμού
mis-matched effect	επίδραση μη ταιριαστού χειρόμορφου συνδυασμού
monofunctional organocatalyst	μονολειτουργικός οργανοκαταλύτης
multifunctional	πολυλειτουργικός
Nuclear Magnetic Resonance	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
organocatalysis/ organocatalyst	οργανοκατάλυση/ οργανοκαταλύτης
organometallic catalysis	οργανομεταλλική κατάλυση
Polyethyleneglycol-Acrylamide	Πολυαιθυλενογλυκόλη-Ακρυλαμίδιο
Polyethyleneglycol	Πολυαιθυλενογλυκόλη
polymeric substrate	πολυμερικό υπόστρωμα
polymer-supported organocatalyst	ακινητοποιημένος οργανοκαταλύτης σε πολυμερές
Polystyrene	Πολυστυρένιο
Polystyrene-1%-Divinylbenzene	Πολυστυρένιο-1%-Διβινυλοβενζόλιο
protective groups	προστατευτικές ομάδες
resin	ρητίνη
retrosynthetic analysis	ρετροσυνθετική ανάλυση
salting-out effect	επίδραση άλατος
Singly Occupied Molecular Orbital	Μονά Κατειλημμένο Μοριακό Τροχιακό
solid-phase synthesis	σύνθεση σε στερεά φάση
solvent	διαλύτης
SOMOPhiles	SOMOφιλα
spacer	σύνδεσμος

stereoselective synthesis/transformations	στερεοεκλεκτική σύνθεση/μετασχηματισμοί
stereoselectivity	στερεοεκλεκτικότητα
structure-activity relationship study	μελέτη της σχέσης δομής-δράσης
supported organocatalysis	οργανοκατάλυση με ακινητοποιημένα παράγωγα
Thin Layer Chromatography	Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας
Ultraviolet	Υπεριώδες

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξη τους

AA	αμινοξύ
BAMΠ	Βαθμιαία Αμινομεθυλιωμένο Πολυστυρένιο
Boc	<i>tert</i> (τριτοταγής)-βουτυλοξυκαρβονυλο
Boc ₂ O	δικαρβονικός δι- <i>tert</i> -βουτυλεστέρας
bpy	2,2'-διπυριδίνη
Cbz	βενζυλοξυκαρβονυλο ή καρβοβενζοξυ
CbzCl	χλωρομυρμηκικός βενζυλεστέρας
CM	ChemMatrix
COSY	Correlation Spectroscopy
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ
CSA	καμφοροσουλφονικό οξύ
DBSA	δωδεκυλοβενζολοσουλφονικό οξύ
DCC	<i>N,N'</i> -δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCU	<i>N,N'</i> -δικυκλοεξυλοουρία
DEAD	αζοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας
DFT	Density Functional Theory
DIC	<i>N,N'</i> -διισοπρωπυλοκαρβοδιιμίδιο
DIPEA	<i>N,N</i> -διισοπρωπυλοαιθυλαμίνη
DMAP	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
DME	διμεθυλαιθέρας
DMF	<i>N,N</i> -διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
DNBA	2,4-δινιτροβενζοϊκό οξύ
DNP	2,4-δινιτροφαινόλη
ECF	χλωρομυρμηκικός αιθυλεστέρας
Fmoc	9-φλουορενυλομεθυλοξυκαρβονυλο
FmocCl	χλωρομυρμηκικός 9-φλουορενυλομεθυλεστέρας
FT-IR	Fourier Transform-Infrared Spectroscopy

GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
HOBt	1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High-Performance Liquid Performance
HTS	High-Throughput Screening
JJ	JandaJel
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MPS	Macroporous Polystyrene
MsCl	μεθανοσουλφονυλο χλωρίδιο (μεζυλοχλωρίδιο)
NBA	νιτροβενζοϊκό οξύ
NMM	N-μεθυλομορφολίνη
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PEGA	Polyethyleneglycol-Acrylamide
PEG	Polyethyleneglycol
PG	προστατευτική ομάδα
PS	Polystyrene
PSDVB	Polystyrene-Divinylbenzene
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
TBDME	<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλαιθέρας
TBDPS	<i>tert</i> -βουτυλοδιφαινυλοσιλυλο
TBME	<i>tert</i> -βουτυλομεθυλαιθέρας
TBS	<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο
TBSCI	<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο χλωρίδιο
TBSCN	<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο κυανίδιο
TFAA	τριφθοροξικός ανυδρίτης
TFA	τριφθοροξικό οξύ
TG	TentaGel
THF	τετραϋδροφουράνιο
TLC	Thin Layer Chromatography
Tle	<i>tert</i> -λευκίνη
TMS	τριμεθυλοσιλυλο
TMSCI	τριμεθυλοσιλυλο χλωρίδιο
TSA	<i>p</i> -τολουολοσουλφονικό οξύ

UV	Ultraviolet
WSCI	1-[3-(διμεθυλαμινο)προπυλο]-3-αιθυλοκαρβοδιιμίδιο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Μέρος των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής αποτέλεσε αντικείμενο των παρακάτω δημοσιεύσεων και ανακοινώσεων:

➤ **Δημοσιεύσεις**

- ❑ S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, Prolinamides Bearing Thiourea Groups as Catalysts for Asymmetric Aldol Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1310-1317.
- ❑ S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, A Tripeptide-Like Prolinamide-Thiourea as an Aldol Reaction Catalyst, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 5613-5619.
- ❑ S. Fotaras, N. Ferderigos, G. Kokotos, Polymer-Supported Thiourea Catalysts for Enantioselective Michael Reaction, Proceedings of the 32nd European Peptide Symposium, Peptides, 2012, 336-337.
- ❑ M. Zervou, K. Paschalidou, S. Fotaras, V. Konstantinou-Kokotou, G. Kokotos, Studies on a Reverse Scaffold Containing a Thiourea Functionality, Proceedings of the 32nd European Peptide Symposium, Peptides, 2012, 380-381.

➤ **Ανακοινώσεις**

- ❑ S. Fotaras, C.G. Kokotos, G. Kokotos, Prolinamides Carrying a Thiourea Groups as New Catalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, 17th *European Symposium on Organic Chemistry*, 10-15 Ιουλίου 2011, Χερσόνησος, Κρήτη.
- ❑ S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, Tripeptide-Like Prolinamide Catalysts for the Aldol Reaction, 15th *Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry*, Athens, 25-27 May, 2012.

- ❑ S. Fotaras, N. Ferderigos, G. Kokotos, Polymer-Supported Thiourea Catalysts for Enantioselective Michael Reaction, 32nd European Peptide Symposium, Megaron, Athens, 2-7 September 2012.
- ❑ S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, The Importance of Hydrogen Bonding for the Catalysis of the Enantioselective Aldol Reaction by Tripeptide-Like Prolinamide-Thioureas, 32nd European Peptide Symposium, Megaron, Athens, 2-7 September 2012.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Για βιβλία βλέπε: α) A. Berkessel and H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis—From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis*, ed. A. Berkessel and H. Groger, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, β) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedure*, ed. P. I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
2. D. W. C. MacMillan, The Advent and Development of Organocatalysis, *Nature*, **455**, 304-308.
3. W. Ostwald, Über die Vermeintliche Isomerie des Roten und Gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung, *Z. Phys. Chem.*, 1900, **32**, 509-513.
4. G. Bredig, P. S. Fiske, Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese, *Biochem. Z.*, 1912, **46**, 7-23.
5. α) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds, *German Patent DE 2102623*, 1971, β) U. Eder, G. R. Sauer, R. Wiechert, Optically Active 1,5-Indanone and 1,6-Naphthalenedione Derivatives, *German Patent DE 2014757*, 1971, γ) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1615–1621.
6. M. Sigman, E. N. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 4901–4902.
7. E. J. Corey, M. J. Grogan, Enantioselective Synthesis of (α)-Amino Nitriles from *N*-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 157–160.

8. S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, Kinetic Resolution of Alcohols Catalyzed by Tripeptides Containing the *N*-Alkylimidazole Substructure, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 1629–1630.
9. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395–2396.
10. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243–4244.
11. Για άρθρα ανασκόπησης βλέπε: α) B. List, The Ying and Yang of Asymmetric Aminocatalysis, *Chem. Commun.*, 2006, 819–824, β) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, Asymmetric Enamine Catalysis, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471–5569, γ) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, Radicals in Asymmetric Organocatalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 7356–7359, δ) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, Asymmetric Aminocatalysis-Gold Rush in Organic Chemistry, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138–617, ε) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, Organocatalysis-After the Gold Rush, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178–2189, ζ) C. Zhong, X. Shi, When Organocatalysis, Meets Transition Metal Catalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2999–3025, η) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkila, Enamine Catalysis, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 29–75, θ) J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, Secondary and Primary Amine Catalysts for Iminium Catalysis, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 281–347, ι) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, Mechanisms in Aminocatalysis, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 632–649, κ) M. A. Ischay, T. P. Yoon, Accessing the Synthetic Chemistry of Radical Ions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 3359–3372, λ) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 102–113.
12. Για άρθρα ανασκόπησης σχετικά με κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου βλέπε: α) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, Asymmetric Catalysis by Chiral

- Hydrogen-Bond Donors, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 1520–1543, β) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5713–5743, γ) X. Yu, W. Wang, Hydrogen-Bond-Mediated Asymmetric Catalysis, *Chem. Asian. J.*, 2008, **3**, 516–532, δ) S. J. Connon, The Design of Novel, Synthetically Useful (Thio)urea-Based Organocatalysts, *Synlett.*, 2009, 354-376, ε) Z. Zhang, P. R. Schreiner, (Thio)urea Organocatalysis—What Can Be Learnt from Anion Recognition?, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1187–1198, ζ) Y. Takemoto, Development of Chiral Thiourea Catalysts and its Application to Asymmetric Catalytic Reactions, *Chem. Pharm. Bull.*, 2010, **58**, 593-601, η) W.-Y. Siau, J. Wang, Asymmetric Organocatalytic Reactions by Bifunctional Amine-Thioureas, *Catal. Sci. Technol.*, 2011, **1**, 1298-1310.
13. Για άρθρα ανασκόπησης σχετικά με την ασύμμετρη αλδολική αντίδραση βλέπε: α) S. G. Zlotin, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, Organocatalysis of Asymmetric Aldol Reaction. Catalysts and Reagents, *Russ. Chem. Rev.*, 2009, **78**, 737-784, β) B. M. Trost, C. S. Brindle, The Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1600–1632, γ) V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, Enantioselective Organocatalytic Aldol Reaction Using Small Organic Molecules, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4541-4580.
14. α) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 207-222, β) G. Stork, N. A. Saccomano, Enantioselective Synthesis of an Intermediate for the Intramolecular Diels-Alder Construction of 11-Ketosteroids, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2087-2090.
15. C. Marquez, J. O. Metzger, ESI-MS Study on the Aldol Reaction Catalyzed by L-Proline, *Chem. Commun.*, 2006, 1539-1541.
16. Για άρθρα ανασκόπησης βλέπε: α) N. Mase, C. F. Barbas III, In Water, on Water and by Water: Mimicking Nature's Aldolases with Organocatalysis and Water, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4043-4050, β)

- L. J. Whalen, C.-H. Wong, Enzymes in Organic Synthesis: Aldolase-Mediated Synthesis of Iminocyclitols and Novel Heterocycles, *Aldrichim. Acta.*, 2006, **39**, 63-71.
17. α) H. C. Brown, J. H. Brewster, H. Shechter, An Interpretation of the Chemical Behavior of Five- and Six-Membered Ring Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 467-474, β) P. W. Hickmott, Enamines: Recent Advances in Synthetic, Spectroscopic, Mechanistic, and Stereochemical Aspects—I, *Tetrahedron*, 1982, **38**, 1975-2050.
18. α) S. Bahmanyar, K. N. Houk, Transition States of Amine-Catalyzed Aldol Reactions Involving Enamine Intermediates: Theoretical Studies of Mechanism, Reactivity and Stereoselectivity, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 11273-11283, β) S. Bahmanyar, K. N. Houk, The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12911-12912, γ) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125** 16-17.
19. M. Arno, L. R. Domingo, Density Functional Theory Study of The Mechanism of the Proline-Catalyzed Intermolecular Aldol Reaction, *Theor. Chem. Acc.*, 2002, **108**, 232-239.
20. B. List, L. Hoang, H. J. Martin, Asymmetric Catalysis Special Feature Part II: New Mechanistic Studies on the Proline-Catalyzed Aldol Reaction, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, **101**, 5839-5842.
21. α) F. R. Clemente, K. N. Houk, Computational Evidence for the Enamine Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 5766-5768, β) F. R. Clemente, K. N. Houk, Theoretical Studies of Stereoselectivities of Intramolecular Aldol Cyclizations Catalyzed by Amino Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11294-11302.

-
22. α) M. Klussmann, A. J. P. Write, A. Armstrong, D. G. Blackmond, Rationalization and Prediction of Solution Enantiomeric Excess in Ternary Phase Systems, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7985-7989, β) M. Klussmann, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells Jr, A. Armstrong, D. G. Blackmond, Kinetic Rationalization of Nonlinear Effects in Asymmetric Catalysis Based on Phase Behavior, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45** 7989-7992.
23. Για άρθρα ανασκόπησης βλέπε: α) B. List, Enamine Catalysis is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Equivalents, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 548-557, β) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 558-569.
24. K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, Structural Studies of Crystalline Enamines, *Helv. Chim. Acta.*, 1978, **61**, 3108–3135.
25. W. J. Rutter, Evolution of Aldolase, *Fed. Proc.*, 1964, 1248–1257.
26. α) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, Aldolase Antibodies of Remarkable Scope, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 2768–2779, β) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, Antibody-Catalyzed Enantioselective Robinson Annulation, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 8131–8132.
27. Για άρθρα ανασκόπησης σχετικά με κατάλυση από την προλίνη και παράγωγα αυτής βλέπε: α) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, Organocatalytic Asymmetric Synthesis Using Proline and Related Molecules. Part 1, *Heterocycles*, 2008, **75**, 493-529, β) S. K. Panday, Advances in the Chemistry of Proline and its Derivatives: an Excellent Amino Acid with Versatile Applications in Asymmetric Synthesis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1817-1847.

28. α) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, Privileged Chiral Catalysts, *Science*, 2003, **299**, 1691-1693, β) Άρθρο ανασκόπησης: M. Limbach, 5-(Pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazole and 5-[(pyrrolidin-2-yl)methyl]-1H-tetrazole: Proline Surrogates with Increased Potential in Asymmetric Catalysis, *Chem. Biodiversity*, 2006, **3**, 119-133.
29. α) T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, Design of an Axially Chiral Amino Acid with a Binaphthyl Backbone as an Organocatalyst for a Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3055-3057, β) T. Kano, O. Tokuda, J. Takai, K. Maruoka, Design of a Binaphthyl-Based Axially Chiral Amino Acid as an Organocatalyst for Direct Asymmetric Aldol Reactions, *Chem. Asian. J.*, 2006, **1**, 210-215, γ) F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, R. Destro, P. Gariboldi, 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides with Aromatic Aldehydes. Syntheses of 1-Oxapyrrolizidines and 1,3-Oxazolidines, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 519-541.
30. L. He, Z. Tang, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, L-proline Amide-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Aldehydes with Chloroacetone, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 346-351.
31. S. S. Chimni, D. Mahajan, V. V. S. Babu, Protonated Chiral Prolinamide Catalyzed Enantioselective Direct Aldol Reaction in Water, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 5617-5619.
32. Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, Design of Highly Enantioselective Organocatalysts Based on Molecular Recognition, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1263-1266.
33. G. Luppi, P. G. Cozzi, M. Monari, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Tomasini, Dipeptide-Catalyzed Asymmetric Aldol Condensation of Acetone with (*N*-Alkylated) Isatins, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7418-7421.
34. α) J. Agarwal, R. K. Peddinti, Highly Efficient and Solvent-Free Direct Aldol Reaction Catalyzed by Glucosamine-Derived Prolinamide, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 1906-1909, β) R. Rani, R. K. Peddinti, Camphor-10-Sulfonamide-Based Prolinamide Organocatalyst

- for the Direct Intermolecular Aldol Reaction Between Ketones and Aromatic Aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 775-779.
35. A. Berkessel, B. Koch, J. Lex, Proline-Derived *N*-Sulfonylcarboxamides: Readily Available, Highly Enantioselective and Versatile Catalysts for Direct Aldol Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1141-1146.
36. A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, Organocatalysis with Proline Derivatives: Improved Catalysts for the Asymmetric Mannich, Nitro-Michael and Aldol Reactions, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 84-96.
37. M. Meciárová, S. Toma, A. Berkessel, B. Koch, Enantioselective Aldol Reactions Catalysed by *N*-Toluenesulfonyl-L-proline Amide in Ionic Liquids, *Lett. Org. Chem.*, 2006, **3**, 437-441.
38. H. Yang, S. Mahapetra, P. H.-Y. Cheong, R. G. Carter, Highly Stereoselective and Scalable *anti*-Aldol Reactions Using *N*-(*p*-Dodecylphenylsulfonyl)-2-pyrrolidinecarboxamide: Scope and Origins of Stereoselectivities, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7279-7290.
39. S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi, A Multifunctional Proline-Based Organic Catalyst for Enantioselective Aldol Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 2754–2760.
40. J. G. Hernandez, E. Juaristi, Asymmetric Aldol Reaction Organocatalyzed by (S)-Proline-Containing Dipeptides: Improved Stereinduction under Solvent-Free Conditions, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1464-1467.
41. C. Cheng, J. Sun, C. Wang, Y. Zhang, S. Wei, F. Jiang, Y. Wu, Protonated *N*-Benzyl-*N*-Propyl Proline Hydrazide as Highly Enantioselective Catalyst for Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Chem. Commun.*, 2006, 215-217.
42. Για άρθρο ανασκόπησης ειδικά για κατάλυση από προλιναμίδια βλέπε: D. Gryko, M. Chromiński, D. J. Pielacińska, Prolinethioamides vs

- Prolinamides in Organocatalyzed Aldol Reactions-A Comparative Study, *Symmetry*, 2011, **3**, 265-282.
43. Για άρθρο ανασκόπησης ειδικό για το ρόλο των διπλών δεσμών υδρογόνου από αμιδικά παράγωγα αμινοξέων βλέπε: X.-H. Chen, J. Yu, L.-Z. Gong, The Role of Double Hydrogen Bonds in Asymmetric Direct Aldol Reactions Catalyzed by Amino Amide Derivatives, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6437-6448.
44. α) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 5262-5263, β) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, Asymmetric Catalysis Special Feature Part II: Enantioselective Direct Aldol Reactions Catalyzed by L-Prolinamide Derivatives, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, **101**, 5755-5760, γ) Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, A Highly Efficient Organocatalyst for Direct Aldol Reactions of Ketones with Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 9285-9289.
45. α) M. Raj, V. Vishnumaya, S. K. Ginoira, V. K. Singh, Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction Catalyzed by Organic Molecules, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4097-4099, β) M. Raj, V. Vishnumaya, V. K. Singh, Highly Efficient Small Organic Molecules for Enantioselective Direct Aldol Reaction in Organic and Aqueous Media, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4289-4297.
46. Για άρθρο ανασκόπησης πάνω στην "πράσινη χημεία" βλέπε: R. A. Sheldon, Fundamentals of Green Chemistry: Efficiency in Reaction Design, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 1437-1451.
47. V. Maya, V. K. Singh, Highly Enantioselective Water-Compatible Organocatalyst for Michael Reaction of Ketones to Nitroolefins, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1117-1119.
48. Σχετικά με το ρόλο του H₂O σε διάφορες αναλογίες (από υποστοιχειομετρικές έως μέσο της αντίδρασης) βλέπε: M. Gruttadauria, F.

- Giacalone, R. Noto, Water in Stereoselective Organocatalytic Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 33-56.
49. α) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 734-735, β) N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with β -Nitrostyrene in Brine, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4966-4967.
50. S. Gandhi, V. Singh, Synthesis of Chiral Organocatalysts Derived from Aziridines: Application in Asymmetric Aldol Reaction, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 9411-9416.
51. F. G. Bordwell, G. Z. Ji, Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Hydrogen-Nitrogen Bonds in Amidines, Carboxamides and Thiocarboxamides, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8398-8402.
52. α) D. Gryko, R. Lipinski, L-Prolinethioamides—Efficient Organocatalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1948-1952, β) D. Gryko, M. Zimnicka, R. Lipinski, Brønsted Acids as Additives for the Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by L-Prolinethioamides. Direct Evidence for Enamine–Iminium Catalysis, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 964-970.
53. M. Raj, G. Parashari, V. K. Singh, Highly Enantioselective Organocatalytic *syn*- and *anti*-Aldol Reactions in Aqueous Medium, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1284-1288.
54. B. Wang, X.-W. Liu, W.-X. Chang, J. Li, Highly Efficient Direct Asymmetric Aldol Reactions Catalyzed by a Prolinethioamide Derivative in Aqueous Media, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 5951-5954.
55. B. Wang, G.-H. Chen, L.-Y. Liu, W.-X. Chang, J. Li, A Novel Proline-Valinol Thioamide Small Organic Molecule for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 2441-2448.

-
56. α) J.-R. Chen, H.-H. Lu, X.-Y. Li, L. Cheng, J. Wan, W.-J. Xiao, Readily Tunable and Bifunctional L-Prolinamide Derivatives: Design and Application in the Direct Enantioselective Aldol Reactions, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4543-4545, β) J.-R. Chen, X.-Y. Li, X.-N. Xing, W.-J. Xiao, Sterically and Electronically Tunable and Bifunctional Organocatalysts: Design and Application in Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones with Aldehydes, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 8198-8202.
57. S. Samantha, J. Liu, R. Dodda, C.-G. Zhao, C₂-Symmetric Bisprolinamide as a Highly Efficient Catalyst for Direct Aldol Reaction, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5321-5323.
58. A. J. Pearson, S. Panda, N-Prolinylanthranilic Acid Derivatives as Bifunctional Organocatalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3969-3975.
59. Y.-Q. Fu, Z.-C. Li, L.-N. Ding, J.-C. Tao, S.-H. Zhang, M.-S. Tang, Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Simple Prolinamide Phenols, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 3351-3357.
60. A. Córdova, W. Zou, P. Dziejczak, I. Ibrahem, E. Reyes, Y. Xu, Direct Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions Catalyzed by Amino Acids and Small Peptides, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5383-5397.
61. M. Amedjkouh, Primary Amine Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction Assisted by Water, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1411-1414.
62. C.-S. Da, L.-P. Cheng, Q.-P. Guo, F.-C. Wu, X. Ma, Y.-N. Jia, 2,4-Dinitrophenol as an Effective Cocatalyst: Greatly Improving the Activities and Enantioselectivities of Primary Amine Organocatalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 2541-2546.
63. X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, Highly Efficient Threonine-Derived Organocatalysts for Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 812-816.

-
64. T. Kanemitsu, A. Umehara, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, L-*t*-Leucine-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 993-997.
65. G. Lelais, D. W. C. MacMillan, Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation, *Aldrichim. Acta.*, 2006, **39**, 79-87.
66. H. Hiemstra, H. Wynberg, Addition of Aromatic Thiols to Conjugated Cycloalkenones, Catalyzed by Chiral β -Hydroxy Amines. A Mechanistic Study on Homogeneous Catalytic Asymmetric Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 417-430.
67. J. I. Oku, S. Inoue, Asymmetric Cyanohydrin Synthesis Catalyzed by a Synthetic Cyclic Dipeptide, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1981, 229-230.
68. U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indakrinone *via* Chiral Phase-Transfer Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 446-447.
69. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12964-12965.
70. P. Vachal, E. N. Jacobsen, Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10012-10014.
71. Για επιπλέον υποστήριξη του μηχανιστικού μοντέλου βλέπε: P. R. Schreiner, A. Wittkopp, H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 217-220.
72. α) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12672-12673, β) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 119-125.

73. α) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, Thiourea-Catalyzed Enantioselective Cyanosilylation of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8964–8965, β) S. J. Zuend, E. N. Jacobsen, Cooperative Catalysis by Tertiary Amino-Thioureas: Mechanism and Basis for Enantioselectivity of Ketone Cyanosilylation, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15872–15883.
74. X.-J. Li, K. Liu, H. Ma, J. Nie, J.-A. Ma, Highly Enantioselective Michael Addition of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Chiral Bifunctional Tertiary Amine-Thioureas Based on Saccharides, *Synlett.*, 2008, 3242–3246.
75. C. Wang, Z. Zhou, C. Tang, Novel Bifunctional Chiral Thiourea Catalyzed Highly Enantioselective aza-Henry Reaction, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1707–1710.
76. α) C.-J. Wang, Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, X.-J. Wu, Chiral Amine-Thioureas Bearing Multiple Hydrogen Bonding Donors: Highly Efficient Organocatalysts for Asymmetric Michael Addition of Acetylacetone to Nitroolefins, *Chem. Commun.*, 2008, 1431–1433, β) C.-J. Wang, X.-Q. Dong, Z.-H. Zhang, Z. Y. Xue, X.-L. Teng, Highly *anti*-Selective Asymmetric Nitro-Mannich Reactions Catalyzed by Bifunctional Amine-Thiourea-Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 8606–8607.
77. R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, Catalytic Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 6576–6579.
78. M. P. Sibi, K. Itoh, Organocatalysis in Conjugate Amine Additions. Synthesis of β -Amino Acid Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8064–8065.
79. α) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y. C. Chen, L. S. Ding, Y. Wu, Asymmetric Michael Addition of Arylthiols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts, *Synlett.*, 2005, 603–606, β) T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C.

- Chen, Organocatalytic Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation/Cascade Reactions of Naphthols and Nitroolefins, *Chem. Commun.*, 2007, 2228–2230.
80. T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, Asymmetric Organocatalytic Henry Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 929–931.
81. J. Wang, H. Li, X. H. Yu, L. S. Zu, W. Wang, Chiral Binaphthyl-Derived Amine-Thiourea Organocatalyst-Promoted Asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4293–4296, β) J. Wang, H. Li, W. H. Duan, L. S. Zu, W. Wang, Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 2,4-Pentanedione to Nitroolefins, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4713–4716.
82. α) Y.-L. Shi, M. Shi, Chiral Thiourea-Phosphine Organocatalysts in the Asymmetric aza-Morita–Baylis–Hillman Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 2129–2135, β) M. Shi, L. H. Chen, Chiral Phosphine Lewis Base Catalyzed Asymmetric aza-Baylis–Hillman Reaction of *N*-Sulfonated Imines with Methyl Vinyl Ketone and Phenyl Acrylate, *Chem. Commun.*, 2003, 1310–1311, γ) M.-J. Qi, T. Ai, M. Shi, G. Li, Asymmetric Catalytic aza-Morita–Baylis–Hillman Reaction Using Chiral Bifunctional Phosphine Amides as Catalysts, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1181–1186.
83. α) M. C. Etter, T. W. Panunto, 1,3-Bis(*m*-nitrophenyl)urea: An Exceptionally Good Complexing Agent for Proton Acceptors, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 5896–5897, β) M. C. Etter, Z. Urbaczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, Hydrogen Bond-Directed Cocrystallization and Molecular Recognition Properties of Diarylureas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8415–8426, γ) M. C. Etter, Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 120–126, δ) P. R. Schreiner, Metal-Free Organocatalysis Through Explicit Hydrogen Bonding Interactions, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, **32**, 289–296.

84. α) Z.-H. Tzeng, H.-Y. Chen, C.-T. Huang, K. Chen, Camphor Containing Organocatalysts in Asymmetric Aldol Reaction on Water, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4134-4137, β) Z.-H. Tzeng, H.-Y. Chen, R. J. Reddy, C.-T. Huang, K. Chen, Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions Promoted by Water-Compatible Organocatalysts Bearing a Pyrrolidiny-Camphor Structural Scaffold, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **65**, 2879-2888.
85. S. M. Sarkar, Y. Taira, A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Quinine and Quinidine, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 923-927.
86. Για άρθρα ανασκόπησης σχετικά με την ασύμμετρη αντίδραση Michael βλέπε: α) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, Organocatalytic Asymmetric Conjugate Additions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 299–365, β) S. B. Tsogoeva, Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1701–1716, γ) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, Organocatalytic Enantioselective Michael and Hetero-Michael Reactions, *Synthesis*, 2007, 2065–2092, δ) S. Sulzer-Mosse, A. Alexakis, Chiral Amines as Organocatalysts for Asymmetric Conjugate Addition to Nitroolefins and Vinyl Sulfones *via* Enamine Activation, *Chem. Commun.*, 2007, 3123–3135, ε) Y. Zhang, W. Wang, Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Michael Reactions, *Catal. Sci. Technol.*, 2012, **2**, 42-53.
87. C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, Pyrrolidine-Thiourea as a Bifunctional Organocatalyst: Highly Enantioselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2901-2904.
88. Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, Michael Additions in Water to Nitroolefins Catalyzed by Readily Tunable and Bifunctional Pyrrolidine-Thiourea Organocatalysts, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 21-24.
89. A. Lu, P. Gao, Y. Wu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang, Highly Enantio- and Diastereoselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins

- Catalyzed by a Chiral Glucose-Based Bifunctional Secondary Amine-Thiourea Catalyst, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 3141-3147.
90. J.-R. Chen, Y.-J. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, Novel Thiourea-Amine Bifunctional Catalysts for Asymmetric Conjugate Addition of Ketones/Aldehydes to Nitroalkenes: Rational Structural Combination for High Catalytic Efficiency, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 1275-1279.
91. C. G. Kokotos, D. Limnios, D. Triggidou, M. Trifonidou, G. Kokotos, Novel Pyrrolidine-Thiohydantoins/Thioxotetrahydropyrimidinones as Highly Effective Catalysts for the Asymmetric Michael Addition, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 3386-3395.
92. S. Wei, D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, New Highly Enantioselective Thiourea-Based Bifunctional Organocatalysts for Nitro-Michael Addition Reactions, *Catal. Today*, 2007, **121**, 151-157.
93. H. Huang, E. N. Jacobsen, Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of Ketones to Nitroalkenes Promoted by a Chiral Primary Amine-Thiourea Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7170-7171.
94. D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, Chiral Thiourea-Based Bifunctional Organocatalyst in the Asymmetric Nitro-Michael Addition: a Joint Experimental-Theoretical Study, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 826-832.
95. B.-L. Li, Y.-F. Wang, S.-P. Luo, A.-G. Zhong, Z.-B. Li, X.-H. Du, D.-Q. Xu, Enantioselective Michael Addition of Aromatic Ketones to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Thioureas and Mechanistic Insight, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 656-662.
96. C. G. Kokotos, G. Kokotos, Primary Amine-Thioureas Based on *tert*-Butyl Esters of Natural Amino Acids as Organocatalysts for the Michael Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1355-1362.
97. α) M. Tsakos, C. G. Kokotos, G. Kokotos, Primary Amine-Thioureas with Improved Catalytic Properties for “Difficult” Michael Reactions: Efficient

- Organocatalytic Syntheses of (S)-Baclofen, (R)-Baclofen and (S)-Phenibut, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 740-746, β) M. Tsakos, C. G. Kokotos, Organocatalytic “Difficult” Michael Reaction of Ketones with Nitrodienes Utilizing a Primary Amine–Thiourea Based on di-*tert*-Butyl Aspartate, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 576-580.
98. X. Jiang, Y. Zhang, A. S. C. Chan, R. Wang, Highly Enantioselective Synthesis of γ -Nitro Heteroaromatic Ketones in a Doubly Stereocontrolled Manner Catalyzed by Bifunctional Thiourea Catalyst Based on Dehydroabiatic Amine: a Doubly Stereocontrolled Approach to Pyrrolidine Carboxylic Acids, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 153-156.
99. K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-Y. Li, J.-A. Ma, Highly Enantioselective Michael Addition of Aromatic Ketones to Nitroolefins Promoted by Chiral Bifunctional Primary Amine-Thiourea Catalyst Based on Saccharides, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 923-925.
100. H. Ma, F.-G. Zhang, C.-L. Zhu, J. Nie, J.-A. Ma, Chiral Bifunctional Thiourea-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Ketones to Nitrodienes, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1402–1409.
101. α) T. He, J.-Y. Qian, H.-L. Song, X.-Y. Wu, Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Aromatic Ketones to Nitrodienes, *Synlett.*, 2009, 3195–3197, β) T. He, X.-Y. Wu, Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of Aliphatic Ketones to Nitrodienes, *Synth. Commun.*, 2012, **42**, 667-677.
102. T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation, *Science*, 2007, **316**, 582–585.
103. H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organocatalytic Singly Occupied Molecular Orbital Activation: The Enantioselective α -Enolation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7004–7005.

-
104. M. P. Sibi, M. Hasegawa, Organocatalysis in Radical Chemistry. Enantioselective (α)-Oxyamination of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4124-4125.
105. K. Narasaka, T. Okauchi, T. Tanaka, M. Murakami, Generation of Cation Radicals from Enamines and their Reactions with Olefins, *Chem. Lett.*, 1992, **92**, 2099–2102.
106. H. Kim, D. W. C. MacMillan, Enantioselective Organo–SOMO Catalysis: the α -Vinylolation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 398–399.
107. D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: the Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes, *Science*, 2008, **322**, 77-80.
108. I. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, Enantioselective Pictet–Spengler Type Cyclizations of Hydroxylactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion Binding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13404–13405,
109. S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7198–7199.
110. S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, Dienamine Catalysis: Organocatalytic Asymmetric γ -Amination of α,β -Unsaturated Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12973-12980.
111. B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, G.-F. Huang, C.-F. Su, J.-H. Liao, Organocatalytic Asymmetric Robinson Annulation of α,β -Unsaturated Aldehydes: Applications to the Total Synthesis of (+)-Palitantin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8459 – 8471.
112. N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, A Way to Highly Enantiomerically Enriched aza-Morita–Baylis–Hillman–Type Products, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 1878–1880.
113. J. Vesely, P. Dziedzic, A. Córdova, Aza-Morita–Baylis–Hillman-Type Reactions: Highly Enantioselective Organocatalytic Addition of

- Unmodified α,β -Unsaturated Aldehydes to *N*-Boc Protected Imines, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 6900 – 6904.
114. R. B. Merrifield, solid phase peptide synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2149-2154.
115. Για εισαγωγή βλέπε: α) D. A. Stetsenko, in: *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis* (eds.: J. Tulla-Puche, F. Albericio), Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 529-583. Γενικότετρα για σύνθεση ολιγονουκλεοτιδίων βλέπε: β) C. B. Reese, *Oligo- and Poly-Nucleotides: 50 Years of Chemical Synthesis*, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 3851-3868.
116. Για άρθρα ανασκόπησης σχετικά με τη χρήση ακινητοποιημένων οργανοκαταλυτών βλέπε: α) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, polymer-supported organic catalysts, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3401-3429, β) F. Cozzi, Immobilization of Organic Catalysts: When, Why, and How, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 1367-1390, γ) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, Supported Proline and Proline-Derivatives as Recyclable Organocatalysts, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 1666-1688, δ) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, Recyclable Stereoselective Catalysts, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 418-514, ε) J. Lu, P. H. Toy, Organic Polymer Supports for Synthesis and for Reagent and Catalyst Immobilization, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 815-838, ζ) T. E. Kristensen, T. Hansen, Polymer-Supported Chiral Organocatalysts: Synthetic Strategies for the Road Towards Affordable Polymeric Immobilization, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 3179-3204.
117. Για μία αξιοσημείωτη περίπτωση στην οποία προηγήθηκε η ανάπτυξη του ακινητοποιημένου καταλύτη και ήταν καθοριστική για την ανάπτυξη του μη ακινητοποιημένου παραγώγου βλέπε α) Αναφορές 6 και 57, β) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1279-1281.

-
118. Για ιστορική αναδρομή: α) D. Hudson, Matrix Assisted Synthetic Transformations: a Mosaic of Diverse Contributions. I. The Pattern Emerges, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 333-360.
119. P. H. Toy, K. D. Janda, New Supports for Solid-Phase Organic Synthesis: Development of Polystyrene Resins Containing Tetrahydrofuran Derived Cross-Linkers, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 6329-6332.
120. α) E. Bayer, B. Hemmasi, K. Albert, W. Rapp, M. Dengler, in: Peptides: Structure and Function, Proceedings of the Ninth American Peptide Symposium (eds.: V. J. Hruby, D. H. Rich), Pierce, Rockford, Illinois, 1983, 87-90, β) W. Rapp, in: Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries, a Handbook (ed.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, 1996, 425-464.
121. O. W. Gooding, S. Baudart, T. L. Deegan, K. Heisler, J. W. Labadie, W. S. Newcomb, J. A. Porco, P. van Eikeren, On the Development of New Poly(Styrene-Oxyethylene) Graft Copolymer Resin Supports for Solid-Phase Organic Synthesis, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 113-122.
122. S. S. Wang, p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 1328-1333.
123. α) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, Synthesis of Acrylic Polymer Beads for Solid-Supported Proline-Derived Organocatalysts, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2968-2971, β) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. Jacobsen, F. K. Hansen, T. Hansen, A General Approach for Preparation of Polymer-Supported Chiral Organocatalysts via Acrylic Copolymerization, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1620-1629.
124. α) M. Meldal, PEGA: A Flow Stable Polyethylene Glycol Dimethyl Acrylamide Copolymer for Solid Phase Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3077-3080, β) M. Renil, M. Meldal, Synthesis and Application of a PEGA Polymeric Support for High Capacity Continuous Flow Solid-Phase Peptide Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4647-4650, γ) F.–

- I. Auzanneau, M. Meldal, K. Bock, Synthesis, Characterization and Biocompatibility of PEGA Resins, *J. Pept. Sci.*, 1995, **1**, 31-44.
125. α) E. Atherton, D. L. J. Clive, R. C. Sheppard, Polyamide Supports for Polypeptide Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 6584-6585, β) R. Arshady, E. Atherton, D. L. J. Clive, R. C. Sheppard, Peptide Synthesis. Part 1. Preparation and Use of Polar Supports Based on Poly(dimethylacrylamide), *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1981, 529-537.
126. α) M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, New Method of Polypeptide Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1971, **10**, 811-812, β) E. Bayer, M. Mutter, Liquid Phase Synthesis of Peptides, *Nature*, 1972, **237**, 512-513.
127. α) F. García-Martín, M. Quintanar-Audelo, Y. García-Ramos, L. J. Cruz, C. Gravel, R. Furic, S. Côté, J. Tulla-Puche, F. Albericio, ChemMatrix, A Poly(ethylene glycol)-Based Support for the Solid-Phase Synthesis of Complex Peptides, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 213-220, β) S. Côté, WO2005/012277, 2005.
128. A. W. Czarnik, Solid-Phase Synthesis Supports Are Like Solvents, *Biotechnol. Bioeng. (Comb. Chem.)*, 1998, **61**, 77-79.
129. α) P. Hodge, Polymer-Supported Organic Reactions: What Takes Place in the Beads?, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, **26**, 417-424, β) A. R. Vaino, K. D. Janda, Solid-Phase Organic Synthesis: A Critical Understanding of the Resin, *J. Comb. Chem.*, 2000, **2**, 579-596.
130. α) M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, Enantioselective Aldol Condensations Catalyzed by Poly(ethylene glycol)-Supported Proline, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 171-173, β) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, Poly(ethylene glycol)-Supported Proline: A Versatile Catalyst for the Enantioselective Aldol and Iminoaldol Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 533-542, γ) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, Poly(ethylene glycol)-Supported Proline: A Recyclable Aminocatalyst for the Enantioselective Synthesis of γ -Nitroketones by Conjugate Addition, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2003, **204-205**, 157-163.

-
131. K. Kondo, T. Yamano, K. Takemoto, Asymmetric Robinson Cyclization Reaction Catalyzed by Polymer-Bound L-Proline, *Makromol. Chem.*, 1985, **186**, 1781-1785.
132. Y.-X. Liu, Y.-N. Sun, H.-H. Tan, W. Liu, J.-C. Tao, Linear Polystyrene Anchored L-Proline, New Recyclable Organocatalysts for the Aldol Reaction in the Presence of Water, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2649-2656.
133. α) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, Polystyrene-Supported Hydroxyproline: An Insoluble, Recyclable Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction in Water, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4653-4655, β) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, Toward an Artificial Aldolase, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 337-340.
134. α) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, P. L. Meo, S. Riela, R. Noto, Hydrophobically, Directed Aldol Reactions: Polystyrene-Supported L-Proline as Recyclable Catalyst for Direct Asymmetric Aldol Reactions in the Presence of Water, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4688-4698, β) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. M. Marculescu, R. Noto, Polystyrene-Supported Proline and Prolinamide. Versatile Heterogeneous Organocatalysts both for Asymmetric Aldol Reaction in Water and α -Selenylation of Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 255-259.
135. U. M. Lindström, F. Andersson, Hydrophobically Directed Organic Synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 548-551.
136. α) J. D. Revell, D. Gantenbein, P. Krattiger, H. Wennemers, Solid Supported and Pegylated H-Pro-Pro-Asp-NHR as Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions, *Biopolymers (Peptide Science)*, 2006, **84**, 105-113, β) Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, Efficient Recovery and Reuse of an Immobilized Peptidic Organocatalyst, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1201-1206.
137. α) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, R. Noto, Novel Prolinamide-Supported Polystyrene as Highly Stereoselective and

- Recyclable Organocatalyst for the Aldol Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 1397-1405, β) M. Gruttadauria, A. M. P. Salvo, F. Giacalone, P. Agrigento, R. Noto, Enhanced Activity and Stereoselectivity of Polystyrene-Supported Proline-Based Organic Catalysts for Direct Asymmetric Aldol Reaction in Water, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 5437-5444.
138. L. Gu, Y. Wu, Y. Zhang, G. Zhao, A New Class of Efficient Poly(ethylene glycol)-Supported Catalyst Based on Proline for the Asymmetric Michael Addition of Ketones to Nitrostyrenes, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2007, **263**, 186-184.
139. Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng, Highly Enantioselective Michael Addition Reactions in Water Catalyzed by an Insoluble MPS-Supported 4-Sulfonamidyl Prolinol *tert*-Butyldiphenylsilyl Ether, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 3054-3058.
140. T. Miao, L. Wang, Polystyrene-Immobilized Pyrrolidine as a Highly Stereoselective and Recyclable Organocatalyst for Asymmetric Michael Addition of Cyclohexanones to Nitroolefins, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 2173-2176.
141. E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. Pericàs, Highly Enantioselective Michael Additions in Water Catalyzed by a PS-Supported Pyrrolidine, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3717-3720.
142. P. Li, L. Wang, M. Wang, Y. Zhang, Polymer-Immobilized Pyrrolidine-Based Chiral Ionic Liquids as Recyclable Organocatalysts for Asymmetric Michael Additions to Nitrostyrenes under Solvent-Free Reaction Conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 1157-1160.
143. J. Liu, P. Li, Y. Zhang, K. Ren, L. Wang, G. Wang, Recyclable Merrifield Resin-Supported Organocatalysts Containing Pyrrolidine Unit through A³-Coupling Reaction Linkage for Asymmetric Michael Addition, *Chirality*, 2010, **22**, 432-441.

144. α) M. H. Fonseca, B. List, Combinatorial Chemistry and High-Throughput Screening for the Discovery of Organocatalysts, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2004, **8**, 319–326, β) J. D. Revell, H. Wennemers, Peptidic Catalysts Developed by Combinatorial Screening Methods, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2007, **11**, 269–278, γ) C. Gennari, U. Piarulli, Combinatorial Libraries of Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3071–3100.
145. H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, Reaction of Nitroorganic Compounds Using Thiourea Catalysts Anchored to Polymer Support, *Synthesis*, 2006, 3295–3300.
146. J. Li G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui, Recyclable Merrifield Resin-Supported Thiourea Organocatalysts Derived from L-Proline for Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 613-618.
147. α) H. Molinary, F. Monatanari, S. Quici, P. Tundo, Polymer-Supported Phase-Transfer Catalysts. High Catalytic Activity of Ammonium and Phosphonium Quaternary Salts Bonded to a Polystyrene Matrix, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3920-3927, β) P. L. Anelli, B. Czech, F. Monatanari, S. Quici, Reaction Mechanism and Factors Influencing Phase-Transfer Catalytic Activity of Crown Ethers Bonded to a Polystyrene Matrix, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 861-869.
148. T. Balakrishnan, E. Murugan, Preparation and Spectroscopic Characterization of Surface-Enriched (with Active Sites) Polymer-Supported Phase-Transfer Catalysts and their Efficiency in Organic Addition Reactions: a Kinetic Study, *J. Polym. Sc., Part A: Polym. Chem.*, 2003, **41**, 347-364.
149. T.-K. Lee, S.-J. Ryoo, J.-W. Byun, S.-M.-Lee, Y.-S. Lee, Preparation of Core-Shell-Type Aminomethyl Polystyrene Resin and Characterization of its Functional Group Distribution, *J. Comb. Chem.*, 2005, **7**, 170-173.

-
150. S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, A Tripeptide-Like Prolinamide-Thiourea as an Aldol Reaction Catalyst, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 5613-5619.
151. S. Fotaras, C. G. Kokotos, E. Tsandi, G. Kokotos, Prolinamides Bearing Thiourea Groups as Catalysts for Asymmetric Aldol Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1310-1317.
152. α) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, A Convenient Synthesis of Water-Soluble Carbodiimides, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2525-2528, β) η προσθήκη του HOBt αποσκοπεί στην αποφυγή ρακεμείωσης του ενεργοποιημένου εστέρα του αμινοξέος με το καρβοδιϊμίδιο σύμφωνα με: W. König, R. Geiger, Eine Neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazolen, *Chem. Ber.*, 1970, **103**, 788-798.
153. F. C. McKay, N. F. Abertson, New Amine-Masking Groups for Peptide Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 4686-4690.
154. G. W. Anderson, A. C. McGregor, *t*-Butyloxycarbonylamino Acids and their Use in Peptide Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 6180-6183.
155. D. S. Bose, V. Lakshminarayana, Lewis Acid-Mediated Selective Removal of *N*-*tert*-Butoxycarbonyl Protective Group (*t*-Boc), *Synthesis*, 1999, 66-68.
156. P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, New York, 2007.
157. L. A. Carpino, G. Y. Han, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Function, A New Base-Sensitive Amino-Protecting Group, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5748-5749.
158. α) E. Atherton, H. Fox, D. Harktss, C. J. Logan, R. C. Sheppard, B.J. Wilhams, A Mild Procedure for Solid Phase Peptide Synthesis: Use of Fluorenylmethoxycarbonylamino-Acids *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*,

- 1978, 537-539, β) E. Atherton, H. Fox, D. Harkiss, R. C. Sheppard, Application of Polyamide Resins to Polypeptide Synthesis: An Improved Synthesis of P-Endorphin Using Fluorenylmethoxycarbonylamino-Acids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 539-540.
159. C.-D. Chang, A. M. Felix, M. H. Jimenez, J. Meienhofer, Solid-Phase Peptide Synthesis of Somatostatin Using Mild Base Cleavage of N^{β} -Fluorenylmethoxycarbonylamino-Acids, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1980, **15**, 485-494.
160. Y.-N. Jia, F.-C. Wu, X. Ma, G.-J. Zhu, C.-S. Da, Highly Efficient Prolinamide-Based Organocatalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction in Brine, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 3059–3062.
161. N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas III, Rapid Fluorescent Screening for Bifunctional Amine–Acid Catalysts: Efficient Syntheses of Quaternary Carbon-Containing Aldols under Organocatalysis, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4369–4372.
162. G. Kokotos, A Convenient One-Pot Conversion of *N*-Protected Amino Acids and Peptides into Alcohols, *Synthesis*, 1990, 299-301.
163. P. M. O' Brien, D. R. Sliskovic, C. J. Blankley, B. D. Roth, M. W. Wilson, K. L. Hamelehle, B. R. Krause, R. L. Stanfield, Inhibitors of Acyl-CoA, Cholesterol O-Acyl Transferase (ACAT) as Hypocholesterolemic agents. 8. Incorporation of Amide or Amine Functionalities into a Series of Disubstituted Ureas and Carbamates. Effects on ACAT Inhibition In Vitro and Efficacy In Vivo, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 1810–1822.
164. α) G. Kokotos, V. Constantinou-Kokotou, Modified Amino Acids and Peptides. Part 2. A Convenient Conversion of Amino and Peptide Alcohols Into Amines, *J. Chem. Research (S)*., 1992, 391 και *J. Chem. Research (M)*., 1992, 3117-3132, β) S. Chang, Z. Zhang, X. Zhuang, J. Luo, X. Cao, H. Li, Z. Tu, X. Lu, X. Ren, K. Ding, New Thiazole Carboxamides as Potent Inhibitors of Akt Kinase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 1208-1212.

-
165. H. Staudinger, J. Meyer, Über Neue Organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine, *Helv. Chim. Acta*, 1919, **2**, 635-646.
166. A. G. M. Barrett, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. B. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, **8**, 235-257.
167. α) M. Lange, A. L. Pettersen, K. Undheim, Synthesis of Secondary Amines by Reductive Dimerization of Azides, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 5745-5752, β) I.-H. An, H.-R. Seong, K. H. Ahn, Reductive Dimerization of Azides to Secondary Amines under Hydrogenation Conditions, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2004, **25**, 420-422.
168. A. Boeijen, J. van Ameijde, R. M. J. Liskamp, Solid-Phase Synthesis of Oligourea Peptidomimetics Employing the Fmoc Protection Strategy, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8454-8462.
169. V. V. Sureshbabu, S. A. Naik, H. P. Hemantha, N. Narendra, U. Das, T. N. G. Row, *N*-Urethane-Protected Amino Alkyl Isothiocyanates: Synthesis, Isolation, Characterization and Application to the Synthesis of Thioureidopeptides, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 5260-5266.
170. M. Bergmann, L. Zervas, Über ein Allgemeines Verfahren der Peptid-Synthese, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1932, **65**, 1192-1201.
171. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd ed., Georg. Thieme Verlag: New York, 2005.
172. J. He, J. Bawieck, W. Liu, G.-B. Liang, L. Yang, Substituted Bicyclic Amines for the Treatment of Diabetes, WO2010056717 (Merck), USA.
173. D. C. Horwell, J. Hughes, J. C. Hunter, M. C. Pritchard, R. S. Richardson, E. Roberts, G. N. Woodruff, Rationally Designed "Dipeptoid" Analogs of CCK. Alpha.-Methyltryptophan Derivatives as Highly Selective and Orally Active Gastrin and CCK-B Antagonists with Potent Anxiolytic Properties, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 404-414

-
174. L. Dakin, J. E. Dowling, M. Lamb, J. Read, Q. Su, X. Zheng, Chemical Compounds 251, WO2010001169 (Astrazenecka), GB.
175. H. Z. Lecher, R. A. Greenwood, K. C. Whitehouse, T. H. Chao, The Phosphonation of Aromatic Compounds with Phosphorus Pentasulfide, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5018–5022.
176. K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson, Studies on Amino Acids and Peptides—I: Synthesis of *N*-Benzyloxycarbonylendo-Thiodipeptide Esters, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3635-3639.
177. G. Y. Cho, S. Y. Ko, Expanding Synthetic Utilities of Asymmetric Dihydroxylation Reaction: Conversion of *syn*-Diols to *syn*-Amino Alcohols, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8745–8747.
178. B. Neises, W. Steglich, Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1978, **17**, 522–524.
179. A. Hassner, V. Alexanian, Direct Room Temperature Esterification of Carboxylic Acids, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 4475-4478.
180. M. Oba, K. Nishiyama, Radical-Based Deoxygenation of Aliphatic Alcohols *via* Thioxocarbamate Derivatives, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10193-10200.
181. Y. K. Kang, H. Y. Choi, *cis*–*trans* Isomerization and Puckering of Proline Residue, *Biophysical Chemistry*, 2004, **111**, 135-142.
182. M. Nakadai, S. Saito, H. Yamamoto, Diversity-Based Strategy for Discovery of Environmentally Benign Organocatalyst: Diamine–Protonic Acid Catalysts for Asymmetric Direct Aldol Reaction, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 8167-8177.
183. B. Sun, L. Peng, X. Chen, Y. Li, Y. Lia, K. Yamasaki, Synthesis of (–)-(5*R*,6*S*)-6-Acetoxyhexadecan-5-olide by L-Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1305-1307.

184. α) J. N. Moorthy, S. Saha, Highly Diastereo- and Enantioselective Aldol Reactions in Common Organic Solvents Using *N*-Arylprolinamides as Organocatalysts with Enhanced Acidity, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 739-748, β) S. Saha, J. N. Moorthy, Highly Enantioselective Aldol Reactions Using *N*-Arylprolinamides with Enhanced Acidity and Double H-Bonding Potential, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 912-916.
185. J.-F. Zheng, Y.-X. Li, S.-Q. Zhang, S.-T. Yang, X.-M. Wang, Y.-Z. Wang, J. Bai, F.-A. Liu, New *N*-Terminal Prolyl-Dipeptide Derivatives as Organocatalysts for Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 7793-7796.
186. A. Bassan, W. Zou, E. Reyes, F. Himo, A. Córdova, The Origin of Stereoselectivity in Primary Amino Acid Catalyzed Intermolecular Aldol Reactions, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 7028-7032.
187. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2475-2479.
188. K. N. Houk, P. H.-Y. Cheong, Computational Prediction of Small-Molecule Catalysts, *Nature*, 2008, **455**, 309-313.
189. T. Kano, R. Sakamoto, M. Akakura, K. Maruoka, Stereocontrolled Synthesis of Vicinal Diamines by Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction of *N*-Protected Aminoacetaldehydes: Formal Synthesis of (-)-Agelastatin A, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 7516-7520.
190. C. G. Kokotos, Construction of Tertiary Alcohols Bearing Perfluoroalkyl Chains Catalyzed by Prolinamide-Thioureas, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1131-1135.
191. J. Izdebski, D. Kunc, S. Drabarek, Formation of *N*-Acyl Derivatives of *N,N'*-Disubstituted Urea in the Reaction of Peptide Bond Formation by the Carbodiimide Method. Part V. Use of *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide in Peptide Synthesis, *Polish Journal of Chemistry*, 1980, **54**, 413-418.

-
192. A. Orlowska, E. Holodowicz, S. Drabarek, Comparison of Dicyclohexylcarbodiimide and Diisopropylcarbodiimide as Coupling Reagents in Solid Phase Peptide Synthesis, *Polish Journal of Chemistry*, 1982, **56**, 1067-1070.
193. J. Green, K. Bradley, Studies on the Acylation of Hydroxy-Functionalized Resins Using Fmoc Amino Acids Activated Using Diisopropylcarbodiimide/HOBt or as Acid Fluorides, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 4141–4146.
194. F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, Diisopropylethylamine Eliminates Dipeptide Formation During the Acylation of Amino Acids Using Benzoyl Chloride and Some Alkyl Chloroformates, *Canadian Journal of Chemistry*, 1987, **65**, 1224-1227.
195. C. Zikos, N. Ferderigos, Novel, Gradually Aminomethylated-Polystyrene Copolymer Resins, for Solid Phase Peptide and Organic Synthesis, GR1005716.
196. N. Zinieris, C. Zikos, N. Ferderigos, Improved Solid-Phase Peptide Synthesis of “Difficult Peptides” by Altering the Microenvironment of the Developing Sequence, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 6861-6864.
197. α) L. Tuchman-Shukron, S. J. Miller, M. Portnoy, Polymer-Supported Enantioselective Bifunctional Catalysts for Nitro-Michael Addition of Ketones and Aldehydes, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 2290-2296, β) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1841-1860, γ) J. Quick, C. Mondello, M. Humora, T. Brennan, Synthesis of 2,6-Diacetonylpiperidine. X-Ray Diffraction Analysis of its N-Benzoyl Derivative, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2705-2708.
198. E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, Color Test for Detection of Free Terminal Amino Groups in the Solid-Phase Synthesis of Peptides, *Anal. Biochem.*, 1970, **34**, 595-598.
199. T. Vojkovsky, Detection of Secondary Amine on Solid Phase, *Pept. Res.*, 1995, **8**, 236-237.

200. α) J. Meienhofer, M. Waki, E. P. Heimre, T. J. Lambros, R. C. Makofske and C.-D. Chang, Solid Phase Synthesis Without Repetitive Acidolysis. Preparation of Leucyl-Alanyl-Glycyl-Valine Using 9-Fluorenylmethyloxycarbonylamino-Acids, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1979, **13**, 35–42, β) W.C. Chan, P. D. White Eds in: Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis-A Practical Approach, Oxford University Press 2000.
201. α) Χ. Ζήκος, Συμβολή στη Μεθοδολογία Σύνθεσης Πεπτιδίων με τη Μέθοδο Στερεής Φάσης. Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1999, β) Ν. Ζηνιέρης, Συμβολή στη Μεθοδολογία Σύνθεσης Πεπτιδίων με τη Μέθοδο της Στερεάς Φάσης, Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2006.
202. Π. Πανούλας, Συμβολή στη Σύνθεση Πεπτιδίων Δύσκολης Αλληλουχίας, Διατριβή Διπλώματος Ειδίκευσης, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2008.
203. J.-Y. Fu, Q.-C. Huang, Q.-W. Wang, L.-X. Wang, X.-Y. Xu, Highly Effective and Enantioselective α -Amination of Aldehydes Promoted by Chiral Proline Amide-Thiourea Bifunctional Catalysts, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 4870-4873.
204. J.-F. Bai, X.-Y. Xu, Q.-C. Huang, L. Peng, L.-X.-Wang, Highly Asymmetric Michael Additions of α,α -Disubstituted Aldehydes to β -Nitroalkenes Promoted by Chiral Pyrrolidine-Thiourea Bifunctional Catalysts, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 2803-2805.
205. J.-Y. Fu, X.-Y. Xu, Y.-C. Li, Q.-C. Huang, L.-X. Wang, Effective Construction of Quarternary Stereocenters by Highly Enantioselective α -Amination of Branched Aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4524-4526.
206. A. Correa, J.-N. Denis, A. E. Greene, A Safe, Simple, One-Pot Preparation of N-Derivatized β -Amino Alcohols and Oxazolidinones from Amino Acids, *Synth. Commun.*, 1991, **21**, 1-9.

207. R. Caputo, E. Cassano, L. Longobarbo, G. Palumbo, Synthesis of Enantiopure *N*- and *C*-Protected *Homo*- β -Amino Acids by Direct Homologation of α -Amino Acids, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 12337-12350.
208. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5260-5267.
209. S. Luo, J. Li, H. Xu, L. Zhang, J.-P. Cheng, Chiral Amine–Polyoxometalate hybrids as Highly Efficient and Recoverable Asymmetric Enamine Catalysts, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3675–3678.
210. G. Guillena, M. del Carmen Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez, A Highly Efficient Solvent-Free Asymmetric Direct Aldol Reaction Organocatalyzed by Recoverable (*S*)-Binam-L-Prolinamides. ESI-MS Evidence of the Enamine–Iminium Formation, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5933–5943.
211. M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, Dipeptide-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions in the Presence of Water, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7892-7898.
212. R. Pedrosa, J. M. Andres, R. Manzano, D. Roman, S. Tellez, Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Barbas–List Aldol Reactions Promoted by Novel Benzamidoethyl and Benzamidopropyl Prolinamides in Water, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 935-940.
213. J. Zhou, J. Wan, X. Ma, W. Wang, Copolymer-Supported Heterogeneous Organocatalyst for Asymmetric Aldol Addition in Aqueous Medium, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4179-4185.
214. S. S. Chimni, S. Singh, D. Mahajan, Protonated (*S*)-Prolinamide Derivatives—Water Compatible Organocatalysts for Direct Asymmetric Aldol Reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2276-2284.

215. H. Yang, R. G. Carter, *N*-(*p*-Dodecylphenylsulfonyl)-2-pyrrolidinecarboxamide: A Practical Proline Mimetic for Facilitating Enantioselective Aldol Reactions, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4649–4652.