



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Οργανοκαταλυτικοί Οξειδωτικοί Μετασχηματισμοί
Φιλικόι προς το Περιβάλλον**

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ ΙΕΡΑΣΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

Εδώ που έφτασα,
μόνο να προχωρήσω μπροστά μπορώ.

Walter Benjamin



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Οργανοκαταλυτικοί Οξειδωτικοί Μετασχηματισμοί
Φιλικοί προς το Περιβάλλον**

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ ΙΕΡΑΣΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Οργανοκαταλυτικοί Οξειδωτικοί Μετασχηματισμοί Φιλικοί προς το Περιβάλλον

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ ΙΕΡΑΣΙΑ

A.M.: 001503

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Καθηγητής

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΟΥΤΕΒΕΛΗ-ΜΗΝΑΚΑΚΗ, Καθηγήτρια

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, Καθηγητής

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΟΥΤΕΒΕΛΗ-ΜΗΝΑΚΑΚΗ, Καθηγήτρια

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΧΑΤΖΗΣ, Ερευνητής Α (Ε.Ι.Ε)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 10/07/2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί έναν σύγχρονο και φιλικό προς το περιβάλλον τομέα κατάλυσης. Βάσει του οξειδωτικού πρωτοκόλλου που θεσπίστηκε από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, χρησιμοποιώντας το υπεροξειδίο του υδρογόνου ως οξειδωτικό και την 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη για την ενεργοποίηση του οξειδωτικού, στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου για την ανάπτυξη *one-pot* αντιδράσεων με σκοπό:

- Τη σύνθεση ισοξαζολινών μέσω οξείδωσης αλλυλο-οξιμών.
- Τη βελτιστοποίηση συνθηκών της εκλεκτικής οξείδωσης σουλφιδίων σε σουλφοξειδία ή σουλφόνες.
- Τη σύνθεση διϋδροξυ-βενζοφουρανίων μέσω οξείδωσης αλλυλοφαινολών.
- Τη σύνθεση λακτονών μέσω οξείδωσης αλκενυλο-οξέων.

Επίσης, μελετήθηκαν φωτοχημικές αντιδράσεις, στις οποίες με τη χρήση μεταλλικών συμπλόκων ως καταλύτες και οικιακών λαμπτήρων ως πηγή ενέργειας επετεύχθη:

- Η σύνθεση λακτονών από αλκένια και ιωδο-οξικό οξύ και η μελέτη του μηχανισμού της αντίδρασης με τη χρήση Φασματομετρίας Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας (HRMS).
- Η σύνθεση ενώσεων που φέρουν κυανο-ομάδα από αλκένια και βρωμο-ακετονιτρίλιο.

Τέλος, μελετήθηκε η σύνθεση λακτονών από κετο-οξέα με χρήση της εποξειδωσης Corey-Chaykovsky.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανοκατάλυση, Φωτοκατάλυση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οργανοκατάλυση, οξείδωση, ισοξαζολίνες, σουλφοξειδία-σουλφόνες, λακτόνες, διϋδροξυ-βενζοφουράνια.

ABSTRACT

Organocatalysis constitutes a new and environmentally friendly field in Organic Chemistry. Based on oxidant protocol that established from Laboratory of Organic Chemistry of the National and Kapodistrian University of Athens, utilizing hydrogen peroxide as the oxidant and 2,2,2-trifluoromethylacetophenone as the catalyst for oxidant's activation, in the present thesis studied the application of this method for the achievement of one-pot reactions, in order to:

- Synthesize isoxazolines by oxidation of allyl-oximes.
- Optimize of the reaction conditions for the selective oxidation of sulfides to sulfoxides or sulfones.
- Synthesize dihydrobenzofurans by oxidation of allylphenols.
- Synthesize lactones by oxidation of alkenoic acids.

Furthermore, a variety of photochemical reactions have been studied, utilizing metal-complexes as the catalysts and house lamps as the energy source.

Analytically, we achieved:

- The synthesis of lactones from alkenes and iodo-acetic acid. The reaction mechanisms have been studied extensively with High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS).
- The synthesis of compounds with cyano-moiety from alkenes and bromoacetonitrile.

Finally, we studied the synthesis of lactones from keto-acids via the Corey-Chaykovsky epoxidation.

SUBJECT AREA: Organocatalysis, Photocatalysis

KEYWORDS: Organocatalysis, oxidation, isoxazolines, sulfoxides-sulfones, lactones, dihydrobenzofurans

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Χριστόφορο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση και τις υποδείξεις του και την άψογη συνεργασία που είχαμε καθόλη τη διάρκεια της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο και την Καθηγήτρια κ. Παναγιώτα Μουτεβελή-Μηνακάκη, για τις συμβουλές, τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, για τις υποδείξεις και τις διορθώσεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Christof Sparr (Πανεπιστήμιο της Βασιλείας) και την ομάδα του για την πολύ καλή συνεργασία και βοήθεια που μου προσέφεραν καθ' όλο το διάστημα παραμονής μου στο Πανεπιστήμιο της Βασιλείας, καθώς και τη διοργάνωση COST-CHAOS.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω σε όλα τα μέλη της ομάδας μου, παλαιότερα και νέα, για το άψογο κλίμα, το ευχάριστο περιβάλλον και τη στήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια. Ένα ακόμα μεγάλο ευχαριστώ για όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για τη βοήθειά τους, καθώς και για το φιλικό περιβάλλον που δημιούργησαν. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη και την αγάπη της όλα αυτά τα χρόνια.

Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδακτόρων» (Κωδικός Έρευνας 14476).



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ	1
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Εποξειδωση αλκενίων.....	1
1.3 Το H ₂ O ₂ ως οξειδωτικό μέσο.....	5
1.4 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξειδωσης.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΟΛΕΦΙΝΩΝ	13
2.1 Ισοξαζολίνες.....	13
2.2 Σουλφοξειδία και σουλφόνες.....	15
2.3 Διϋδροβενζοφουράνια.....	17
2.4 Λακτόνες.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΤΡΑ (ATOM TRANSFER RADICAL ADDITION)	23
3.1 Εισαγωγή στη Φωτοχημεία.....	23
3.2 Μηχανισμοί στη Φωτοχημεία.....	24
3.3 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία.....	25
3.4 Αντιδράσεις ΑΤΡΑ.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ	35
5.1 Οργανοκαταλυτική οξειδωση αλλυλο-οξιμών προς σχηματισμό ισοξαζολινών.....	35
5.1.1 Σύνθεση αλλυλο-οξιμών.....	35
5.1.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-οξιμών προς σχηματισμό ισοξαζολινών.....	39
5.1.3 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-οξιμών.....	45
5.2 Οξειδωση σουλφιδίων σε σουλφοξειδία και σουλφόνες.....	47
5.2.1 Σύνθεση σουλφιδίων.....	47
5.2.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την εκλεκτική οξειδωση σουλφιδίου προς σουλφοξειδίο και σουλφόνη.....	48

5.2.3 Μελέτη της εκλεκτικής οργανοκαταλυτικής οξειδωσης σουλφιδίων....	50
5.2.4 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων εκλεκτικής οργανοκαταλυτικής οξειδωσης σουλφιδίων.....	52
5.3 Οργανοκαταλυτική οξειδωση αλλυλο-φαινολών προς σχηματισμό διϋδροβενζοφουρανίων.....	54
5.3.1 Σύνθεση αλλυλο-φαινολών.....	54
5.3.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-φαινολών προς σχηματισμό διϋδροβενζοφουρανίων.....	55
5.3.3 Εφαρμογή διϋδροβενζοφουρανίων στη σύνθεση βιοδραστικών δομών και αναλόγων αυτών και φασματοσκοπική ανάλυση τους.....	57
5.4 Οργανοκαταλυτική οξειδωση αλκενοϊκών οξέων προς σχηματισμό λακτονών.....	61
5.4.1 Σύνθεση αλκενοϊκών οξέων.....	62
5.4.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων προς σχηματισμό λακτονών.....	64
5.4.3 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων.....	68
5.5 Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική οξειδωση.....	69
5.5.1 Σύνθεση ασύμμετρων οργανοκαταλυτών.....	70
5.5.2 Εφαρμογή ασύμμετρων οργανοκαταλυτών για οξειδωση.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ.....	77
6.1 Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ιωδο-οξικό οξύ προς σχηματισμό λακτονών.....	77
6.1.1 Σύνθεση ολεφινών.....	77
6.1.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την φωτοχημική αντίδραση σύνθεσης λακτονών.....	79
6.1.3 Μελέτη φωτοχημικής αντίδρασης σύνθεσης λακτονών.....	81
6.1.4 Μελέτη του μηχανισμού της φωτοχημικής αντίδρασης σύνθεσης λακτονών.....	84
6.1.5 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων φωτοχημικής σύνθεσης λακτονών.....	93
6.2 Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.....	94

6.2.1 Μελέτη φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο...	94
6.2.2 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.....	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΥΝΘΕΣΗΣ γ-ΛΑΚΤΟΝΩΝ ΜΕΣΩ ΕΠΟΞΕΙΔΩΣΗΣ COREY-CHAYKONSKY.....	99
7.1 Εποξειδωση Corey-Chaykovsky.....	99
7.2 Σύνθεση γ-λακτονών μέσω εποξειδωσης Corey-Chaykovsky.....	98
7.2.1 Σύνθεση κετο-οξέων.....	98
7.2.2 Μελέτη σύνθεση γ-λακτονών με χρήση υλιδίων θείου.....	101
7.2.3 Φασματοσκοπική ανάλυση λακτονών από κετο-οξέα.....	103
7.3 Σύνθεση και σχολιασμός αναλόγου (+)-ασπερολιδίνης C.....	104
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	113
9.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....	113
9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των ενώσεων.....	114
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	199

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.2.1. Πρώτες συνθέσεις εποξειδίου.....	2
Σχήμα 1.2.2. Πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης εποξείδωσης.....	2
Σχήμα 1.2.3. Οξειδωση αλκενίων με χρήση υπεροξέος.....	3
Σχήμα 1.2.4. Ασύμμετρη οξειδωση αλκενίων με καταλύτη πολυπεπτιδίο.....	3
Σχήμα 1.2.5. Οξειδωση αλκενίων με οξαζιριδίνες.....	3
Σχήμα 1.2.6. Ασύμμετρη εποξείδωση μέσω διοξιρανίου του Shi.....	4
Σχήμα 1.2.7. Ασύμμετρη εποξείδωση με χρήση ενεργοποιημένων κετονών....	4
Σχήμα 1.2.8. Ασύμμετρη εποξείδωση με χρήση υπεροξέος βάσει Miller.....	5
Σχήμα 1.3.1. Πρώτοι οργανοκαταλύτες για την ενεργοποίηση του H ₂ O ₂	6
Σχήμα 1.3.2. Ενεργοποίηση του H ₂ O ₂ με δεσμούς υδρογόνου.....	6
Σχήμα 1.3.3. Χρήση ανόργανου πρόσθετου για την ενεργοποίηση του H ₂ O ₂ ...	7
Σχήμα 1.3.4. Οργανοκαταλύτες με BINOL ομάδα.....	7
Σχήμα 1.3.5. Μηχανισμός ενεργοποίησης υποστρώματος με καταλύτη μεταφοράς φάσης.....	8
Σχήμα 1.3.6. Μηχανισμός ενεργοποίησης υποστρώματος μέσω ιόντος ιμινίου.....	6
Σχήμα 1.3.7. Καταλύτες εποξείδωσης με βάση την προλίνη.....	9
Σχήμα 1.4.1. Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξειδωσης.....	10
Σχήμα 1.4.2. Πιθανός μηχανισμός οξειδωσης με χρήση 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως καταλύτη.....	11
Σχήμα 1.4.3. Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως προσδέτης για οξειδωτικές συζεύξεις.....	12
Σχήμα 2.1.1. Σκελετοί που περιλαμβάνουν τον δακτύλιο ισοξαζολίνης.....	13
Σχήμα 2.1.2. Συνθετικά μονοπάτια για τον σχηματισμό δακτυλίου ισοξαζολίνης.....	14
Σχήμα 2.2.1. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν ομάδα σουλφοξειδίου.....	15
Σχήμα 2.2.2. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν ομάδα σουλφόνης.....	16
Σχήμα 2.2.3. Σύνθεση σουλφοξειδίων και σουλφονών με χρήση γνωστών οξειδωτικών μέσων.....	16

Σχήμα 2.2.4. Σύνθεση σουλφοξειδίων και σουλφονών με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου.....	17
Σχήμα 2.3.1. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν διϋδροβενζοφουράνια.....	18
Σχήμα 2.3.2. Συνθετικά μονοπάτια για τη σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων..	19
Σχήμα 2.4.1. Χρήσιμες χημικές ενώσεις που περιλαμβάνουν λακτονικό δακτύλιο.....	20
Σχήμα 2.4.2. Γενικές ρετροσυνθετικές πορείες για τη σύνθεση λακτονών.....	20
Σχήμα 2.4.3. Σύνθεση λακτονών με χρήση μεταλλικών καταλυτών.....	21
Σχήμα 2.4.4. Σύνθεση λακτονών με χρήση οργανοκαταλυτών.....	21
Σχήμα 3.2.1. Πιθανοί φωτοκαταλυτικοί κύκλοι.....	25
Σχήμα 3.3.1. Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου.....	26
Σχήμα 3.3.2. Φωτοκαταλυτικός κύκλος οξειδωσης του R-X.....	26
Σχήμα 3.3.3. Φωτοκαταλυτικός κύκλος αναγωγής του R-Y.....	27
Σχήμα 3.3.4. Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.....	27
Σχήμα 3.3.5. Φωτοκαταλυτικός κύκλος με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.....	28
Σχήμα 3.3.6. Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας.....	29
Σχήμα 3.3.7. Δομές συνηθέστερων φωτοκαταλυτών.....	29
Σχήμα 3.4.1. Πρώτη αντίδραση ATRA σε αλκένια.....	30
Σχήμα 3.4.2. Αντίδραση ATRA σε ενώσεις με π-σύστημα.....	31
Σχήμα 3.4.3. Αντίδραση ATRA με χρήση φωτοοργανοκαταλύτη.....	31
Σχήμα 3.4.4. Αντίδραση ATRA με χρήση φωτοοργανοκαταλύτη βορίου.....	32
Σχήμα 4.1. Μετασχηματισμοί που μπορούν να πραγματοποιηθούν με χρήση της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης.....	33
Σχήμα 4.2. Φωτοχημικοί μετασχηματισμοί.....	34
Σχήμα 4.3. Σύνθεση λακτονών από κετο-οξέα.....	34
Σχήμα 5.1.1. Γενικό σχήμα σύνθεσης ισοξαζολινών.....	35
Σχήμα 5.1.1.1. Σύνθεση αλλυλο-οξιμών από τις αντίστοιχες αλδεΐδες.....	35
Σχήμα 5.1.1.2. Αλλυλο-οξίμες που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.....	37
Σχήμα 5.1.1.3. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξίμης 20	37
Σχήμα 5.1.1.4. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξιμών 21 και 22	38
Σχήμα 5.1.1.5. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξίμης 23	39
Σχήμα 5.1.2.1. Ισοξαζολίνες με υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο.....	41

Σχήμα 5.1.2.2. Ισοξαζολίνες με αλειφατική αλυσίδα.....	42
Σχήμα 5.1.2.3. Ισοξαζολίνες με υποκατεστημένο αλλυλικό τμήμα.....	43
Σχήμα 5.1.2.4. Σύνθεση προϊόντος 46	44
Σχήμα 5.1.2.5. Προτεινόμενος μηχανισμός οργανοκαταλυτικής σύνθεσης ισοξαζολινών.....	44
Σχήμα 5.1.3.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 24	46
Σχήμα 5.1.3.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 24	46
Σχήμα 5.2.1. Γενικό σχήμα μελέτης οξειδωσης σουλφιδίων.....	47
Σχήμα 5.2.1.1. Σύνθεση σουλφιδίων από θειόλες.....	47
Σχήμα 5.2.1.2. Σουλφίδια 47-53	48
Σχήμα 5.2.2.1. Πιθανός καταλυτικός κύκλος σύνθεσης σουλφοξειδίων.....	49
Σχήμα 5.2.3.1. Οργανοκαταλυτική οξείδωση σουλφιδίων προς σουλφοξειδία.....	51
Σχήμα 5.2.3.2. Οργανοκαταλυτική οξείδωση σουλφιδίων προς σουλφόνες.....	52
Σχήμα 5.2.4.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του σουλφοξειδίου 54	53
Σχήμα 5.2.4.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 54	53
Σχήμα 5.3.1. Γενική πορεία σύνθεσης διϋδροβενζοφουρανίων.....	54
Σχήμα 5.3.1.1. Σύνθεση αλλυλο-φαινόλων από τις αντίστοιχες φαινόλες.....	54
Σχήμα 5.3.1.2. Αλλυλο-φαινόλες που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.....	55
Σχήμα 5.3.2.1. Προϊόντα οργανοκαταλυτικής οξείδωσης αλλυλο-φαινόλων.....	56
Σχήμα 5.3.2.2. Αντιδράσεις και ενδιάμεσα για τη σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων.....	57
Σχήμα 5.3.3.1. Βιοδραστικά μόρια ξεκινώντας από το διϋδροβενζοφουράνιο 77	58
Σχήμα 5.3.3.2. Σύνθεση του NF-κΒ αναστολέα 78	58
Σχήμα 5.3.3.3. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 78	59
Σχήμα 5.3.3.4. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 78	59
Σχήμα 5.3.3.5. Σύνθεση αναλόγου αρθρογραφόλης 79	60
Σχήμα 5.3.3.6. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 79	61
Σχήμα 5.3.3.7. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 79	61
Σχήμα 5.4.1. Γενική αντίδραση σύνθεσης λακτονών.....	62
Σχήμα 5.4.1.1. Σύνθεση αλκενοϊκών οξέων από ανυδρίτη.....	62
Σχήμα 5.4.1.2. Σύνθεση αλκενοϊκού οξέος από βενζαλδεΐδη.....	63

Σχήμα 5.4.1.3. Συνθετική πορεία για <i>cis</i> -αλκενοϊκά οξέα.....	63
Σχήμα 5.4.1.4. Συνθετική πορεία αλκενοϊκών οξέων από <i>ορθο</i> -ιωδο-βενζοϊκό οξύ.....	64
Σχήμα 5.4.2.1. Οξειδωση αλκενοϊκών οξέων με ακραίο διπλό δεσμό.....	65
Σχήμα 5.4.2.2. Οξειδωση αλκενοϊκών οξέων με εσωτερικό διπλό δεσμό.....	66
Σχήμα 5.4.2.3. Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος σύνθεσης λακτονών.....	67
Σχήμα 5.4.3.1. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 91	68
Σχήμα 5.4.3.2. Φάσμα ¹³ C-NMR της ένωσης 91	69
Σχήμα 5.5.1. Οργανοκαταλύτες με ασυμμετρία στο χώρο.....	69
Σχήμα 5.5.1.1. Συνθετική πορεία για τον καταλύτη 102	71
Σχήμα 5.5.1.2. Συνθετική πορεία για τον καταλύτη 103	72
Σχήμα 6.1.1. Γενική αντίδραση ATRA για σύνθεση λακτονών.....	75
Σχήμα 6.1.1.1. Σύνθεση ολεφινών από καρβονυλικές ενώσεις.....	75
Σχήμα 6.1.1.2. Σύνθεση ολεφινών από φαινόλες.....	76
Σχήμα 6.1.1.3. Σύνθεση ολεφίνης 116 από ανιλίνη.....	76
Σχήμα 6.1.1.4. Σύνθεση ολεφινών με χρήση βενζοϋλο-χλωριδίου.....	76
Σχήμα 6.1.1.5. Σύνθεση ολεφίνης 119	77
Σχήμα 6.1.3.1. Λακτόνες από φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ιωδο-οξικό οξύ.....	80
Σχήμα 6.1.3.2. Λακτόνες από φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ανάλογα οξικού οξέος.....	81
Σχήμα 6.1.4.1. Διαγράμματα Stern-Volmer.....	83
Σχήμα 6.1.4.2. Φωτοχημική αντίδραση προς μελέτη με χρήση HRMS.....	83
Σχήμα 6.1.4.3. Φάσματα HRMS για τη μελέτη της φωτοχημικής αντίδρασης.....	86
Σχήμα 6.1.4.4. Φάσματα ¹⁹ F-NMR για τη μελέτη της φωτοχημικής αντίδρασης.....	89
Σχήμα 6.1.4.5. Προτεινόμενος μηχανισμός της φωτοχημικής αντίδρασης.....	90
Σχήμα 6.1.5.1. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 120	91
Σχήμα 6.1.5.2. Φάσμα ¹³ C-NMR της ένωσης 120	92
Σχήμα 6.2.1. Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.....	92
Σχήμα 6.2.1.1. Υποστρώματα φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.....	93
Σχήμα 6.2.2.1. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 145	94
Σχήμα 6.2.2.2. Φάσμα ¹³ C-NMR της ένωσης 145	95

Σχήμα 7.1.1. Πρώτη αναφορά σύνθεσης εποξειδίου με υλίδια θείου.....	97
Σχήμα 7.1.2. Σύνθεση ασύμμετρων εποξειδίων με υλίδια θείου.....	98
Σχήμα 7.1.2. Σύνθεση γ-λακτονών από κετο-οξέα.....	98
Σχήμα 7.2.1.1. Γενική πορεία σύνθεσης κετο-οξέων.....	98
Σχήμα 7.2.1.2. Κετο-οξέα που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.....	99
Σχήμα 7.2.2.1. Λακτόνες από κετο-οξέα με χρήση υλιδίων θείου.....	100
Σχήμα 7.2.2.2. Μηχανισμός σύνθεσης λακτονών με χρήση υλιδίων θείου...	100
Σχήμα 7.2.3.1. Φάσμα ¹ H-NMR της λακτόνης 155	101
Σχήμα 7.2.3.2. Φάσμα ¹³ C-NMR της λακτόνης 155	102
Σχήμα 7.3.1. Προτεινόμενη σύνθεση ασπερολιδίνης C από ποδοκαρπικό οξύ.....	102
Σχήμα 7.3.2. Συνθετικά μονοπάτια για την ασπερολιδίνη C.....	103
Σχήμα 7.3.3. Σύνθεση επιμερούς ασπερολιδίνης C από (+)-ποδοκαρπικό οξύ.....	104
Σχήμα 7.3.4. Σύνθεση κετο-οξέος 157	104
Σχήμα 7.3.5. Σύνθεση επιμερούς 158	104
Σχήμα 7.3.6. Συνθετικά μονοπάτια φυσικού προϊόντος.....	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 5.1.2.1. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξειδωσης αλλυλο-οξιμών...40	
Πίνακας 5.2.2.1. Εύρεση κατάλληλων συνθηκών για την οξειδωση του σουλφιδίου 47 στο αντίστοιχο σουλφοξείδιο 5448	
Πίνακας 5.2.2.2. Εύρεση κατάλληλων συνθηκών για την οξειδωση του σουλφιδίου 47 στην αντίστοιχη σουλφόνη 5549	
Πίνακας 5.1.2.1. Εφαρμογή οργανοκαταλυτών για ασύμμετρη εποξείδωση σε μια ποικιλία ολεφινών.....73	
Πίνακας 5.1.2.2. Εφαρμογή αλδεϋδών ως καταλύτες για εποξείδωση ολεφινών.....74	
Πίνακας 6.1.2.1. Εύρεση φωτοκαταλύτη για τη σύνθεση λακτονών.....77	
Πίνακας 6.1.2.2. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση λακτονών....78	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΩΣΗ

1.1 Εισαγωγή

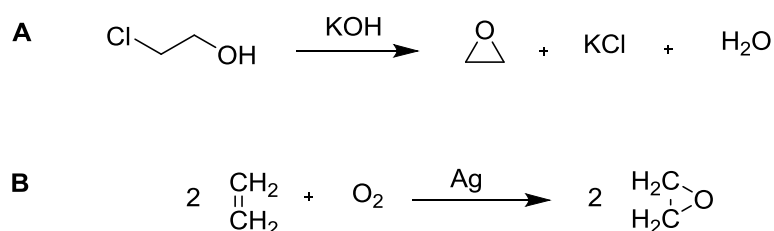
Στην Οργανική Χημεία με τον όρο οξείδωση αναφέρεται ως ο σχηματισμός ενός νέου δεσμού μεταξύ ενός άνθρακα με κάποιο ηλεκτραρνητικότερο στοιχείο, συνήθως οξυγόνο.¹ Πέρα από τις κλασσικές μεθόδους οξείδωσης, όπως για παράδειγμα η οξείδωση αλκοολών προς καρβονυλικές ενώσεις που μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με το αντιδραστήριο TEMPO είτε το αντιδραστήριο Dess-Martin,² έχουν αναπτυχθεί πάρα πολλές οξειδωτικές μεθοδολογίες, στις οποίες κυρίως χρησιμοποιούνται οργανομεταλλικά αντιδραστήρια. Τα τελευταία χρόνια, έχει εκδηλωθεί έντονο ενδιαφέρον για τη χρήση φιλικών προς το περιβάλλον αντιδραστηρίων και διεργασιών. Στα πλαίσια αυτής της αναζήτησης, στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ έχει αναπτυχθεί μία πολύ αποτελεσματική μέθοδος οξείδωσης, χρησιμοποιώντας ένα ασφαλές και πράσινο οξειδωτικό πρωτόκολλο. Όπως θα αναλυθεί στην παρούσα διατριβή, η φύση των αντιδραστηρίων, καθώς και η εκλεκτικότητα της μεθόδου, μας έδωσε την ευχέρεια για αντιδράσεις μίας φιάλης (one-pot), με σκοπό τον σχηματισμό χρήσιμων ενώσεων στην Οργανική Σύνθεση.

1.2 Εποξείδωση αλκενίων

Στη σύγχρονη Οργανική Χημεία, τα εποξείδια αποτελούν εξαιρετικής σημασίας συνθετικά ενδιάμεσα για την παρασκευή μιας μεγάλης ποικιλίας ενώσεων τόσο με βιομηχανικό και φαρμακευτικό, όσο και με ερευνητικό ενδιαφέρον.³

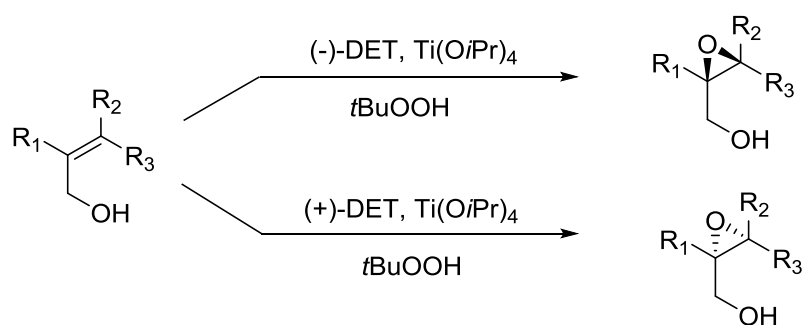
Η σύνθεση εποξειδίου παρουσιάζεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1859 από το Γάλλο χημικό Wurtz,⁴ ο οποίος παρασκεύασε το αιθυλενοξειδίο (οξιράνιο) από την 2-χλωροαιθανόλη (Σχήμα 1.2.1, **A**), ενώ 72 χρόνια μετά, το 1931, ο Γάλλος χημικός Lefort ανέπτυξε μία καταλυτική μέθοδο οξείδωσης του

αιθυλενίου παρουσία αργύρου (Σχήμα 1.2.1, **B**),⁵ μια μέθοδο που ακολουθείται ακόμα και σήμερα.



Σχήμα 1.2.1. Πρώτες συνθέσεις εποξειδίου.

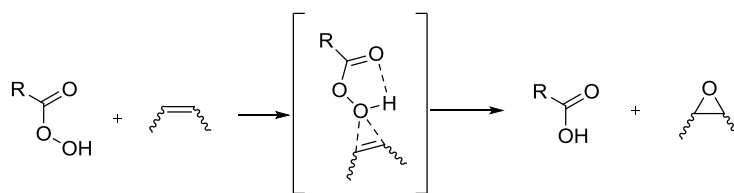
Το 1980, ο Sharpless και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν το πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης εποξειδωσης με καταλυτική χρήση ενός συμπλόκου τιτανίου και τρυγικού διαιθυλεστερά (DET) για την εισαγωγή ασυμμετρίας,⁶ και για αυτή του τη συνεισφορά βραβεύτηκε με το βραβείο Νόμπελ.



Σχήμα 1.2.2. Πρώτο παράδειγμα ασύμμετρης εποξειδωσης.

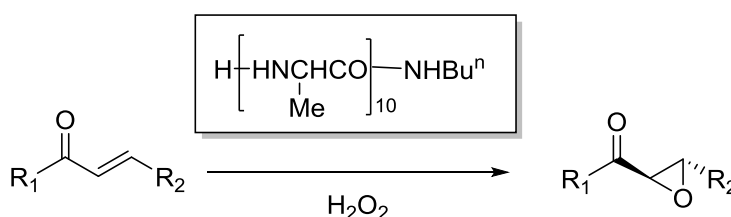
Το 1990, ακολούθησαν σχεδόν ταυτόχρονα δύο πολύ σημαντικές δημοσιεύσεις από τους Jacobsen⁷ και Katsuki,⁸ οι οποίοι ανέφεραν την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων με καταλυτική χρήση ενός συμπλόκου του μαγγανίου (Σχήμα 1.2.3), ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας μεταλλικών καταλυτών για την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων.⁹

Η πρώτη αναφορά, όπου για την εποξειδωση χρησιμοποιείται αμιγώς οργανικό μόριο, έρχεται το 1909 από τον Prileschajew. Χρησιμοποιώντας το *μετα-χλώρο* βενζοϊκό υπεροξύ σε στοιχειομετρική ποσότητα, πραγματοποίησε την οργανοκαταλυτική εποξειδωση αλκενίου (Σχήμα 1.2.3).¹⁰



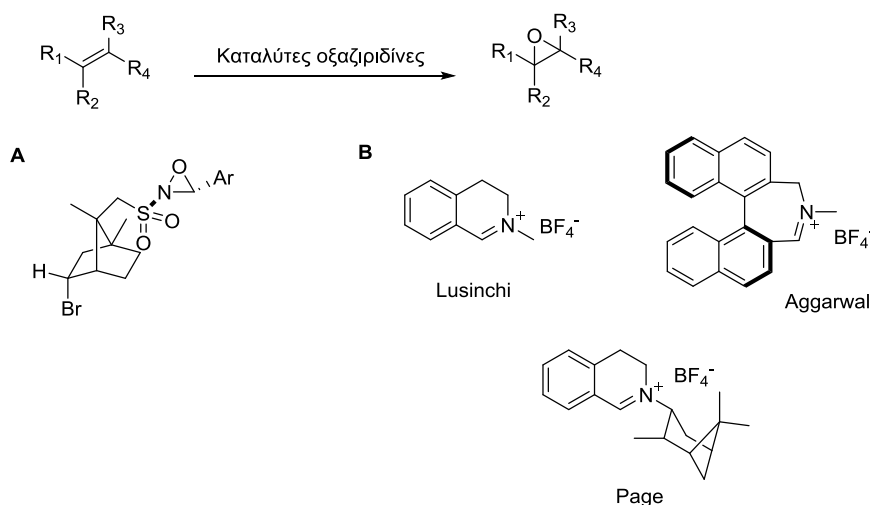
Σχήμα 1.2.3. Οξειδωση αλκενίων με χρήση υπεροξείδου.

Λίγα χρόνια αργότερα, οι Julia, Colonna και οι συνεργάτες τους χρησιμοποίησαν ένα πολυτεπτιδίο ως καταλύτη για ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικού (Σχήμα 1.2.4).¹¹



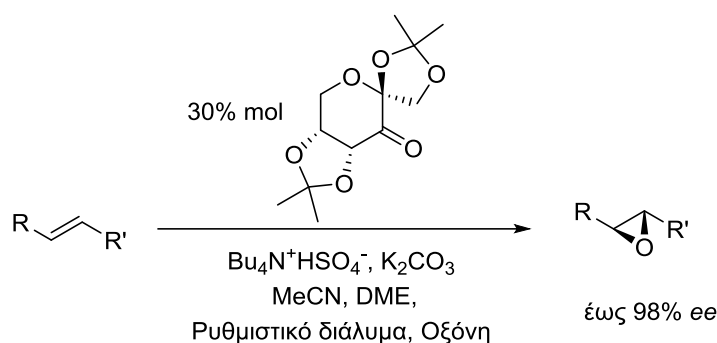
Σχήμα 1.2.4. Ασύμμετρη οξειδωση αλκενίων με καταλύτη πολυτεπτιδίο.

Το 1983, η ερευνητική ομάδα του Davis εισήγαγε στη βιβλιογραφία μια πολύ σημαντική κατηγορία οργανοκαταλυτών, τις οξαζιριδίνες (Σχήμα 1.2.5, **A**).¹² Ακολούθησε μια πληθώρα καταλυτών στηριζόμενοι στην ομάδα αυτή με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τις εργασίες από τις ερευνητικές ομάδες του Lusinchi,¹³ του Aggarwal¹⁴ και του Page,¹⁵ χρησιμοποιώντας άλατα ιμινίου για σχηματισμό *in situ* οξαζιριδίνης (Σχήμα 1.2.5, **B**)



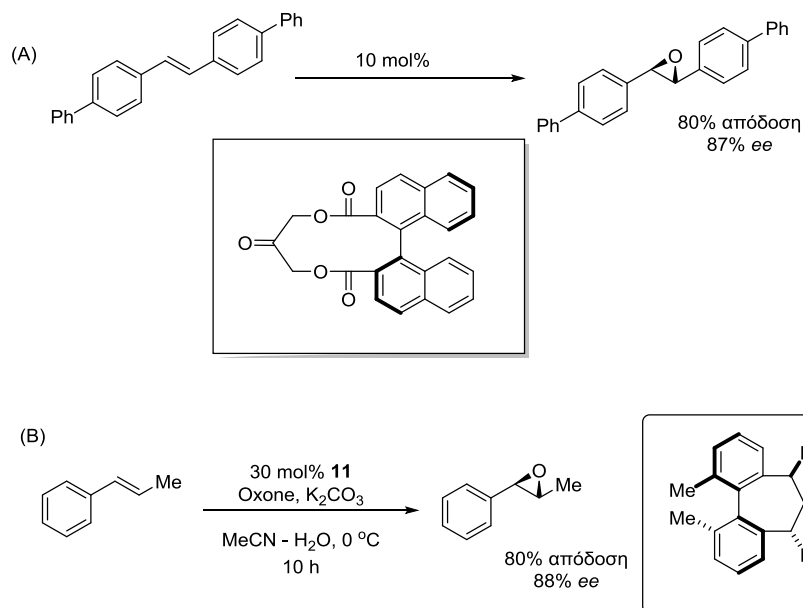
Σχήμα 1.2.5. Οξειδωση αλκενίων με οξαζιριδίνες.

Μία από τις πιο σημαντικές κατηγορίες οργανοκαταλυτών για την εποξειδωση διπλών δεσμών, είναι οι ενεργοποιημένες κετόνες. Οι κετόνες μπορούν να αντιδράσουν με οξειδωτικά, είτε οξόνη είτε υπεροξειδίο του υδρογόνου, σχηματίζοντας το επιθυμητό διοξιράνιο, που αποτελεί και το δραστικό ενδιάμεσο. Πρωτοπόροι στο πεδίο αυτό υπήρξαν οι Curci,¹⁶ Mello¹⁷ και Adam.¹⁸ Το 1996, ο Shi και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν το πιο αποτελεσματικό στην εισαγωγή ασυμμετρίας μέσω διοξιρανίου πρωτόκολλο εποξειδωσης.¹⁹ Χρησιμοποιώντας τον ασύμμετρο καταλύτη του Σχήματος 1.2.6 και οξόνη ως οξειδωτικό, παρέλαβε το επιθυμητό χειρόμορφο εποξειδίο σε ιδιαίτερα υψηλή εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 1.2.6).



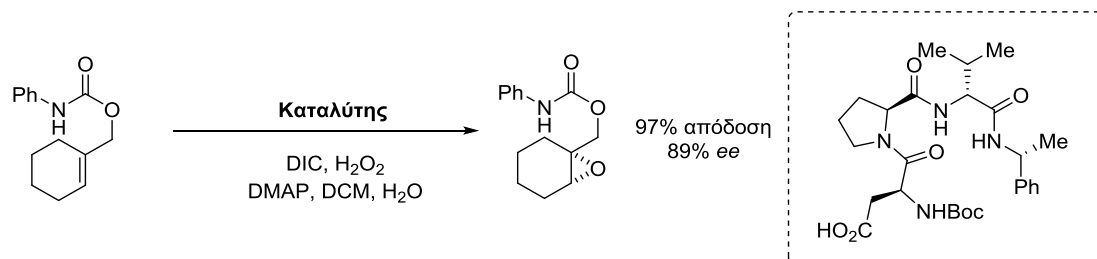
Σχήμα 1.2.6. Ασύμμετρη εποξειδωση μέσω διοξιρανίου του Shi.

Άλλες εξίσου σημαντικές δουλειές στον τομέα των διοξιρανίων, έρχονται από την Yang²⁰ και τον Denmark,²¹ οι οποίοι χρησιμοποίησαν ως καταλύτες εποξειδωσης ενεργοποιημένες κετόνες (Σχήμα 1.2.7).



Σχήμα 1.2.7. Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση ενεργοποιημένων κετονών.

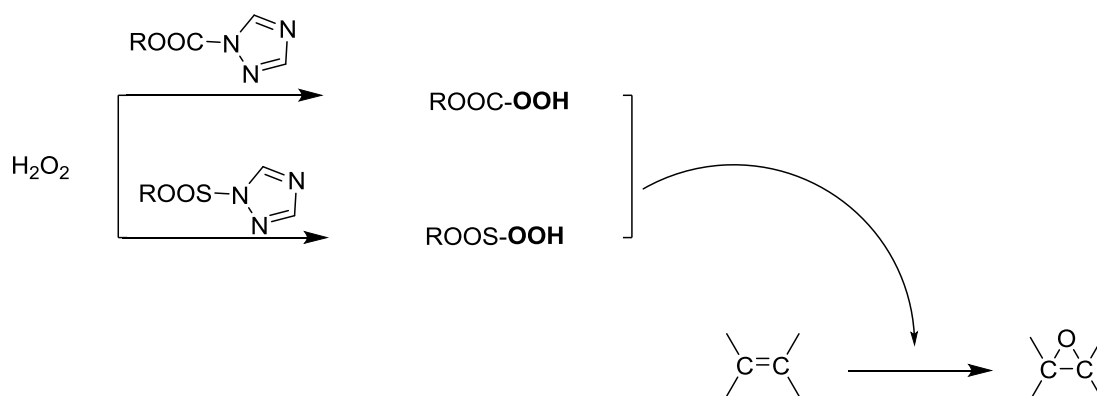
Το 2007, ο Miller χρησιμοποιώντας τις αρχές των υπεροξείων ως οξειδωτικών, συνέθεσε μια σειρά από πεπτιδία που έφεραν μια ομάδα οξέος στο ένα άκρο τους, προκειμένου να σχηματισθεί *in situ* το επιθυμητό υπεροξύ (Σχήμα 1.2.8).^{22α} Η δομή του καταλύτη και τα σημεία-κλειδιά αυτής μελετήθηκαν από την ίδια ερευνητική ομάδα, συνθέτοντας μια σειρά από πεπτιδία με μικρές δομικές αλλαγές.^{22β} Το 2012, συνέθεσαν ένα πεπτιδικό καταλύτη για την εκλεκτική εποξειδωση ενός πολυενίου.^{22γ}



Σχήμα 1.2.8. Ασύμμετρη εποξειδωση με χρήση υπεροξέος βάσει Miller.

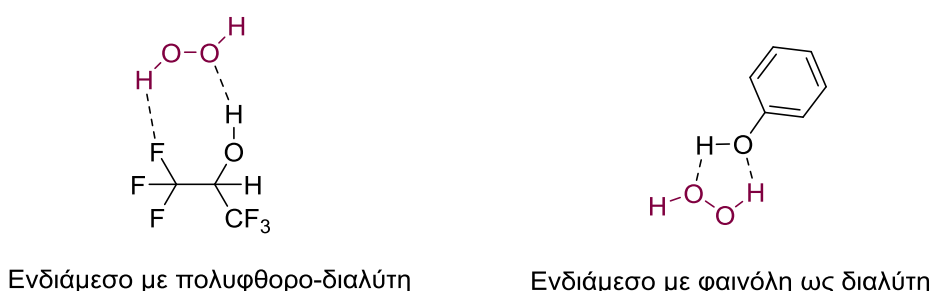
1.3 Το H₂O₂ ως οξειδωτικό μέσο

Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι ένα από τα πιο χρήσιμα και φιλικά προς το περιβάλλον οξειδωτικά μέσα. Ακίνδυνο κι άκρως οικολογικό, δίνει ως μοναδικό παραπροϊόν το νερό. Εκτός αυτού, στα προτερήματά του συμπεριλαμβάνονται η σταθερότητά του σε υδατικά διαλύματα, η ευκολία στη χρήση του, καθώς και το γεγονός ότι είναι φθινό οξειδωτικό μέσο. Η χρήση του ξεκινά από το 1970 ως οξειδωτικό για την οξείδωση μιας ποικιλίας υποστρωμάτων, μεταξύ άλλων και ολεφινών. Δυστυχώς, λόγω του ήπιου χαρακτήρα του είναι απαραίτητη τις περισσότερες φορές η παρουσία ενός καταλύτη-ενεργοποιητή, ο οποίος θα ενεργοποιήσει το οξειδωτικό και θα πραγματοποιηθεί η αντίδραση. Έχει αναφερθεί μια μεγάλη κατηγορία τέτοιων καταλυτών. Το 1983, η ομάδα του Iwasaki και το 1996, η ομάδα του Schulz, πραγματοποίησαν την επιθυμητή εποξειδωση με χρήση *N*-αλκοξυ-καρβονυλο-ιμιδαζολίου²³ ή οργανοσουλφονικών καταλυτών²⁴ αντίστοιχα (Σχήμα 1.3.1), παραλαμβάνοντας τον επιθυμητό εποξειδικό δακτύλιο σε ικανοποιητικές αποδόσεις.



Σχήμα 1.3.1. Πρώτοι οργανοκαταλύτες για την ενεργοποίηση του H_2O_2 .

Αξιοπρόσεκτα είναι τα παραδείγματα όπου η ενεργοποίηση του οξειδωτικού πραγματοποιείται από τον διαλύτη, δημιουργώντας με αυτόν δεσμούς υδρογόνου. Το 2000, ο Neumann²⁵ χρησιμοποίησε πολυφθορο-διαλύτες, ενώ το 2003, ο Jacobs χρησιμοποίησε φαινόλη, προκειμένου να ενεργοποιηθεί το οξειδωτικό μέσω δεσμών υδρογόνου²⁶ (Σχήμα 1.3.2).



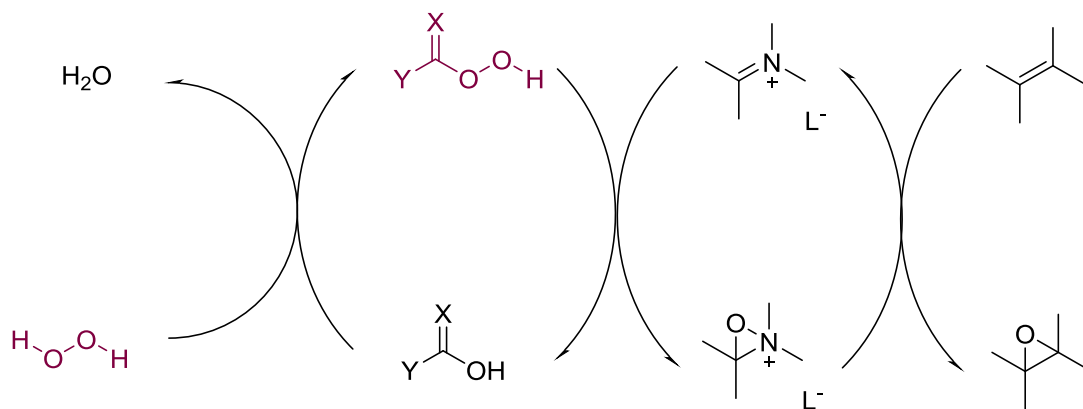
Ενδιάμεσο με πολυφθορο-διαλύτη

Ενδιάμεσο με φαινόλη ως διαλύτη

Σχήμα 1.3.2. Ενεργοποίηση του H_2O_2 με δεσμούς υδρογόνου.

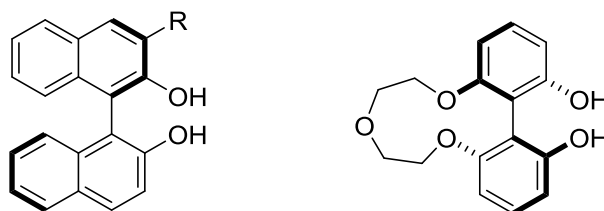
Λίγα χρόνια αργότερα, ο Berkessel συνέθεσε ένα δενδριμερές πολυμερές το οποίο έφερε φθορο-αλκοόλες και οι οποίες ενεργοποιούσαν το υπεροξειδίο του υδρογόνου.²⁷

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, μια ευρέως διαδεδομένη κατηγορία οργανοκαταλυτών είναι τα ιμινιακά άλατα. Σε αυτή την κατηγορία, είναι ευρέως γνωστή η χρήση ανόργανου πρόσθετου, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ενεργοποίηση του οξειδωτικού και η εποξειδωση του υποστρώματος (Σχήμα 1.3.3). Δύο πρόσφατα παραδείγματα έρχονται από τον Page, που χρησιμοποιεί το $NaHCO_3$ ως ανόργανο πρόσθετο²⁸ ή το Ph_2Se_2 για τον ίδιο σκοπό.²⁹



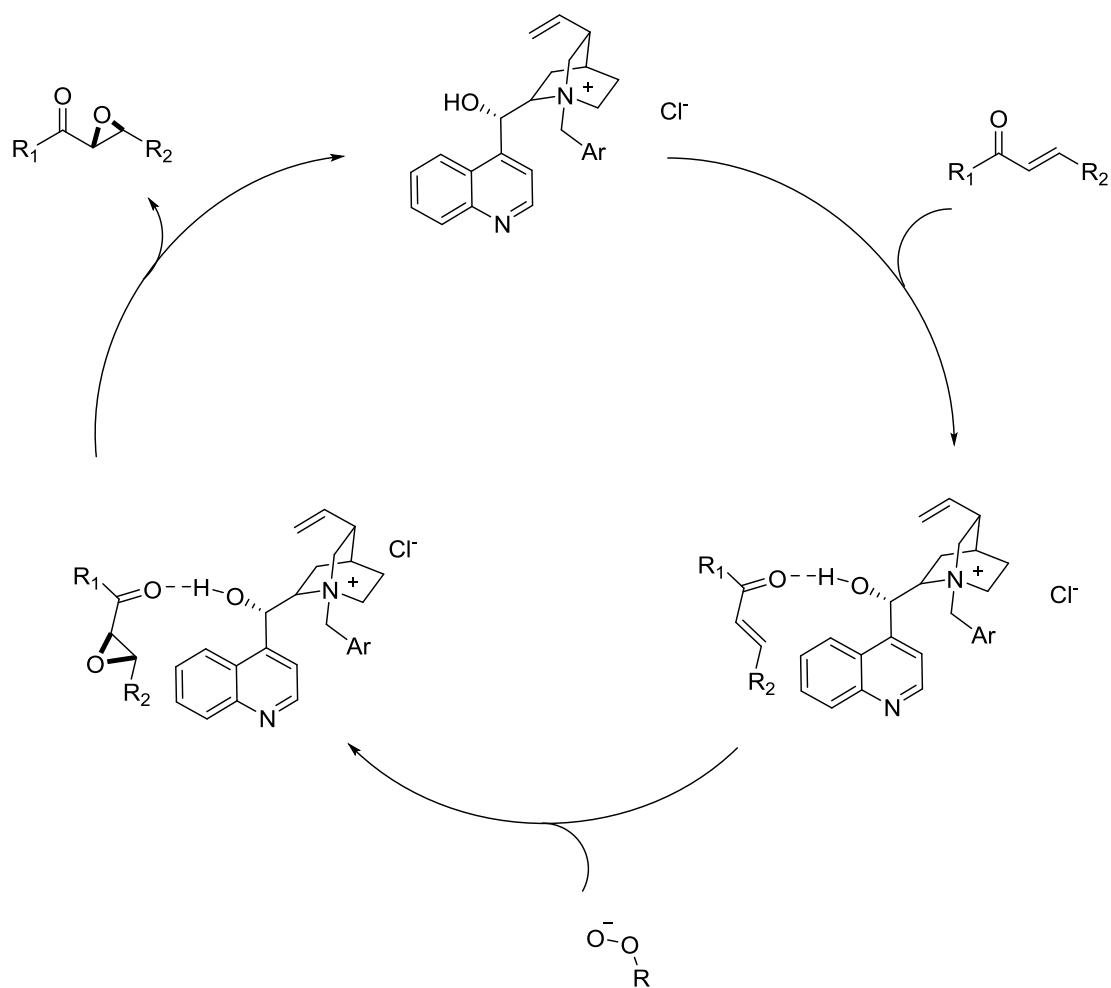
Σχήμα 1.3.3. Χρήση ανόργανου πρόσθετου για την ενεργοποίηση του H_2O_2 .

Μια άλλη κατηγορία οργανοκαταλυτών είναι αυτοί που ενεργοποιούν το υπόστρωμα, κάνοντας το πιο ευπρόσβλητο από το ήπιο οξειδωτικό H_2O_2 . Το 1997, ο Shibasaki και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν την ασύμμετρη εποξειδωση α,β -ακόρεστων κετονών με καταλύτες που έφεραν τη ογκώδη ομάδα BINOL (Σχήμα 1.3.4).³⁰



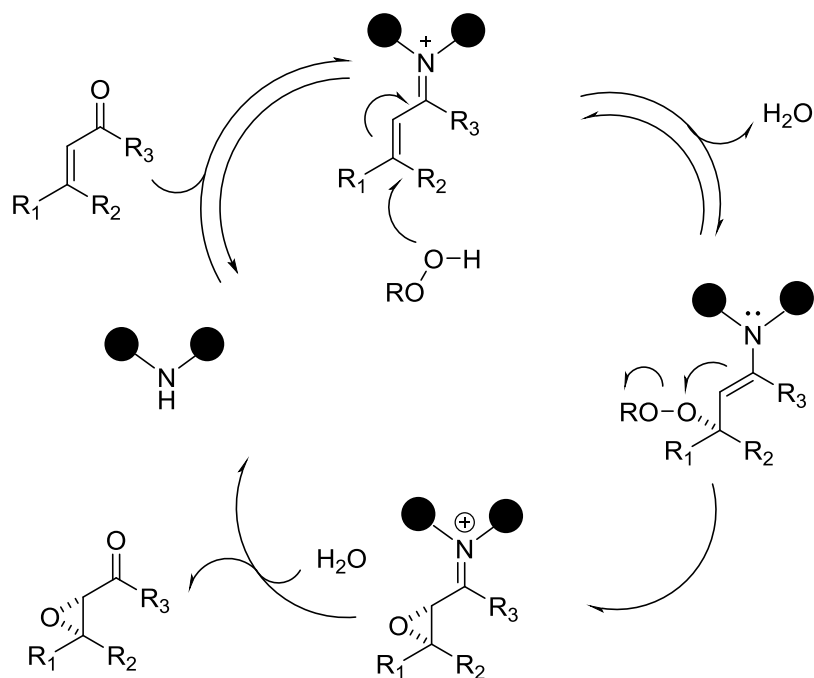
Σχήμα 1.3.3. Οργανοκαταλύτες με BINOL ομάδα.

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αναπτυχθεί μια ποικιλία από καταλύτες μεταφοράς φάσης, οι οποίοι είναι ανάλογα της κινchonίνης και ενεργοποιώντας το υπόστρωμα μέσω δεσμών υδρογόνου, χαμηλώνουν το LUMO τροχιακό του, κάνοντάς το πιο ευπρόσβλητο από το οξειδωτικό, πραγματοποιώντας έτσι την εποξειδωση σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 1.3.4).³¹



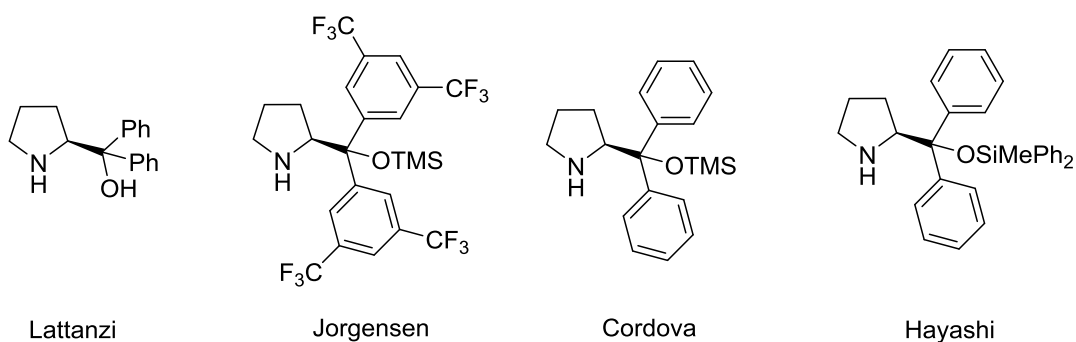
Σχήμα 1.3.4. Μηχανισμός ενεργοποίησης υποστρώματος με καταλύτη μεταφοράς φάσης.

Ο καταλυτικός κύκλος αλλάζει άρδην αν ως καταλύτης χρησιμοποιηθεί αμίνη. Ο List, το 2008, χρησιμοποίησε ως καταλύτη μια πρωτοταγή αμίνη, η οποία σχημάτισε με το υπόστρωμα το ενδιάμεσο ιόν ιμινίου, το οποίο προσβλήθηκε από το οξειδωτικό, δίνοντας τον επιθυμητό εποξειδικό δακτύλιο (Σχήμα 1.3.5).³²



Σχήμα 1.3.4. Μηχανισμός ενεργοποίησης υποστρώματος μέσω ιόντος ιμινίου.

Ακολούθησαν πολλές επιστημονικές εργασίες όπως της Lattanzi,³³ του Jorgensen,³⁴ του Cordova³⁵ και του Hayashi,³⁶ οι οποίοι βασιζόμενοι σε αυτόν τον καταλυτικό κύκλο συνέθεσαν μια μεγάλη ποικιλία καταλυτών που έφεραν δευτεροταγή αμινομάδα, προερχόμενη κατά βάση από την προλίνη (Σχήμα 1.3.5).

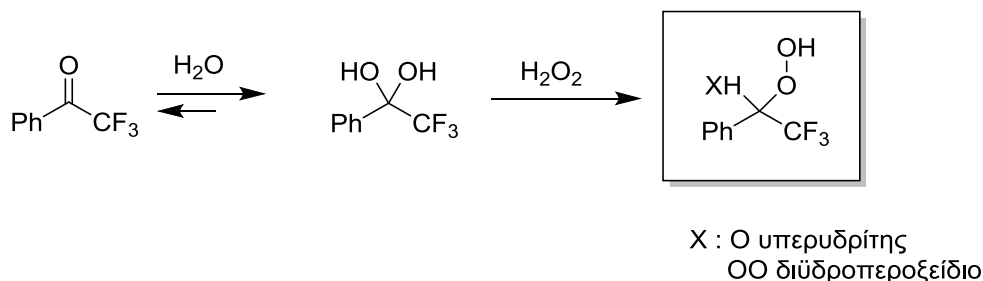


Σχήμα 1.3.5. Καταλύτες εποξειδωσης με βάση την προλίνη.

1.4 Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτης οξειδωσης

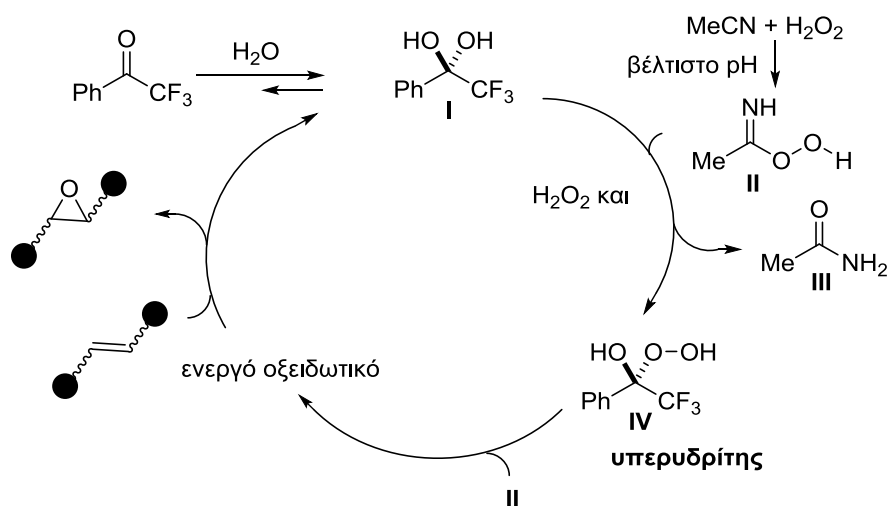
Το 2014, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, ύστερα από μια σειρά μελετών, ανέπτυξε ένα άκρως φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό πρωτόκολλο. Χρησιμοποιώντας την 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως καταλύτη για την ενεργοποίηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου, έχουν πραγματοποιηθεί μια σειρά από επιτυχημένες οξειδώσεις, τόσο ολεφινών³⁷ όσο και άλλων υποστρωμάτων,³⁸ οδηγώντας στα εκάστοτε επιθυμητά προϊόντα σε μεγάλες αποδόσεις. Για την προσφορά του αυτή στην Οργανική Χημεία, η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου βραβεύτηκε από την Ακαδημία Αθηνών το 2016 με το Βραβείο Χίλδεγαρντ χήρας Λεωνίδα Ζέρβα.

Η εμπορικώς διαθέσιμη αυτή φθοροκετόνη όταν βρίσκεται σε υδατικό διάλυμα, λόγω του ιδιαίτερα ηλεκτρονιόφιλου καρβονυλίου που φέρει, απαντάται ως διόλη. Αυτή η διόλη αντιδρά με το υπεροξείδιο του υδρογόνου προς σχηματισμό ενός δραστικότερου ενδιάμεσου (υπερυδρίτης ή διυδροϋπεροξειδίου) το οποίο και οξειδώνει το εκάστοτε υπόστρωμα (Σχήμα 1.4.1).



Σχήμα 1.4.1. Σχηματισμός δραστικού ενδιάμεσου οξειδωσης.

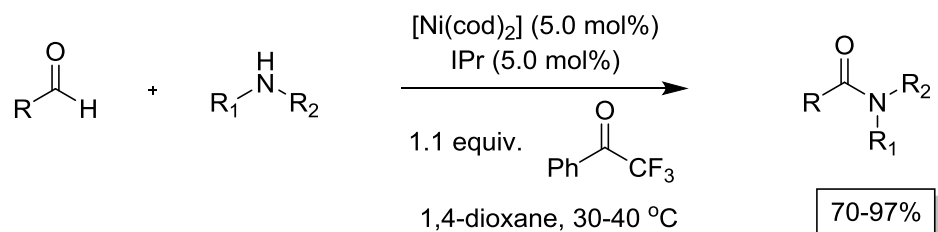
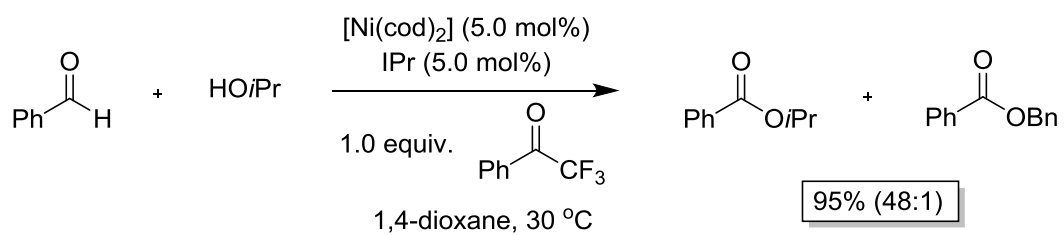
Έχοντας, λοιπόν, αυτό το χαρακτηριστικό της ενεργοποιημένης κετόνης ως αφετηρία και μελετώντας τις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης, η ερευνητική ομάδα μας κατέληξε στον παρακάτω πιθανό μηχανισμό αντίδρασης, με το ακετονιτρίλιο και το υπεροξείδιο του υδρογόνου να παίζουν τον βασικότερο ρόλο στην κατάλληλη περιοχή pH (Σχήμα 1.4.2).



Σχήμα 1.4.2. Πιθανός μηχανισμός οξείδωσης με χρήση 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης ως καταλύτη.

Όπως αναφέρθηκε, η πολυφθορο-κετόνη σε υδατικό περιβάλλον βρίσκεται σε ισορροπία με την αντίστοιχη διόλη **I**. Στο κατάλληλο pH (pH=11) το ακετονιτρίλιο αντιδρά με το H_2O_2 οδηγώντας στο ενδιάμεσο **II**, το οποίο είναι γνωστό ως το ενδιάμεσο του Payne. Στη συνέχεια, η διόλη **I** αντιδρά είτε με το ενδιάμεσο **II** είτε με ένα μόριο H_2O_2 προς σχηματισμό του υπερουδρίτη **IV**. Έπειτα, ακόμα ένα μόριο του ενδιαμέσου **II** αντιδρά με τον σχηματιζόμενο υπερουδρίτη, οδηγώντας στο ενεργό οξειδωτικό, το οποίο με τη σειρά του οξειδώνει το υπόστρωμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μηχανισμός οξείδωσης έχει μελετηθεί εκτενώς από την ερευνητική ομάδα του Χριστόφορου Κόκοτου με την χρήση Φασματομετρίας Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας και τη βοήθεια της μεταδιδάκτορα Μαρούλας Κόκοτου, καταλήγοντας σε μια σειρά από ενδιαφέροντα αποτελέσματα.³⁹ Για τη διευκρίνιση του μηχανισμού οξείδωσης του οξειδωτικού πρωτοκόλλου, η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου βραβεύτηκε από την Ακαδημία Αθηνών το 2018 με το Βραβείο Χίλδεγαρντ χήρας Λεωνίδα Ζέρβα.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα η Dong και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως προσδέτη για οξειδωτικές συζεύξεις -μια ανεξερεύνητη, ακόμα, τεχνική- αλδευδών προς σχηματισμό εστέρων ή αμιδίων.⁴⁰ Ο βασικός καταλύτης είναι ένα σύμπλοκο του νικελίου. Η δράση του φθοροκαταλύτη, πάντως, έδωσε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 1.4.3).



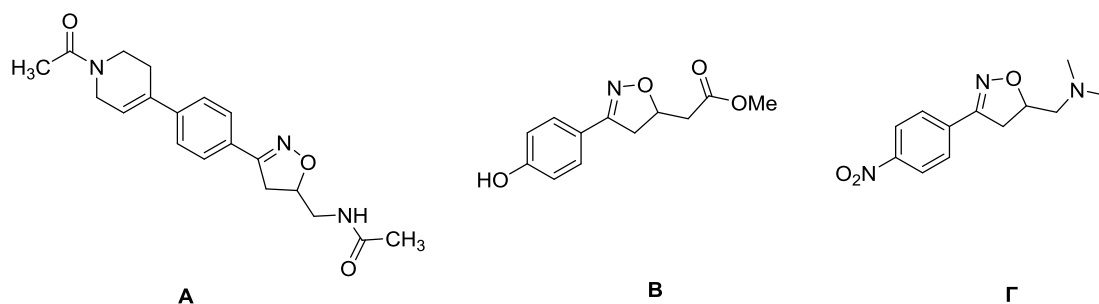
Σχήμα 1.4.3. Η 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη ως προσδέτης για οξειδωτικές συζεύξεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΟΛΕΦΙΝΩΝ

2.1 Ισοξαζολίνες

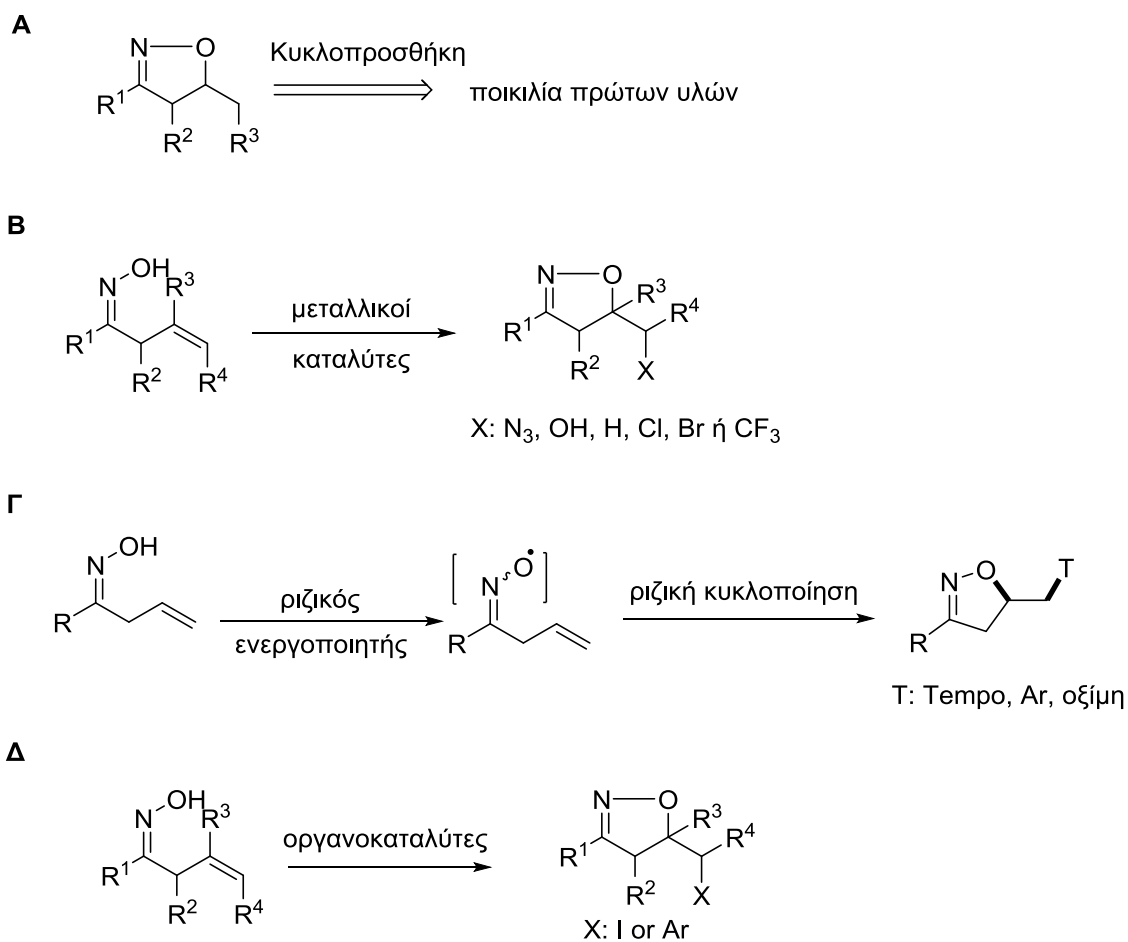
Οι ισοξαζολίνες αποτελούν πολύ χρήσιμα και ευρέως γνωστά συνθετικά μόρια στη Σύγχρονη Οργανική Χημεία, καθώς απαντώνται σε μια πληθώρα από σκελετούς φυσικών προϊόντων, αλλά και σε μόρια που επιδεικνύουν βιολογική δράση. Ενώσεις που περιέχουν τον δακτύλιο ισοξαζολίνης είναι γνωστές για την αντιφλεγμονώδη,⁴¹ αντιμυκητιασική,⁴² αντιμικροβιακή⁴³ και αντιβακτηριακή τους δράση.⁴⁴ Για παράδειγμα, η ένωση **A** του σχήματος 2.1.1 παρουσιάζει ένα φαρμακευτικό προφίλ αντίστοιχο του εμπορικά διαθέσιμου φαρμάκου Zynox.⁴⁴ Ακόμα ένα παράδειγμα αποτελεί η ένωση **B** του ίδιου σχήματος, η οποία περιλαμβάνει τον δακτύλιο ισοξαζολίνης στον σκελετό της και παρουσιάζει εξαιρετική αντιδιαβητική δράση.⁴⁵ Τέλος, ακόμα μια δομή με τον επιθυμητό δακτύλιο (Σχήμα 2.1.1, ένωση **Γ**) παρουσιάζει ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 1.



Σχήμα 2.1.1. Σκελετοί που περιλαμβάνουν τον δακτύλιο ισοξαζολίνης.

Οι ισοξαζολίνες είναι επίσης χρήσιμες στην Οργανική Σύνθεση, ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση ενώσεων, όπως β-υδροξυ-κετόνες⁴⁶ και 1,3-διόλες.⁴⁷ Λόγω, λοιπόν, της ευρείας χρήσης τους, έχουν αναπτυχθεί αρκετά συνθετικά μονοπάτια που οδηγούν στον συγκεκριμένο σκελετό. Η πιο κοινή συνθετική πορεία περιλαμβάνει αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης ξεκινώντας από μια ποικιλία πρώτων υλών (Σχήμα 2.1.2, **A**).⁴⁸ Ακόμα μία πολύ γνωστή συνθετική

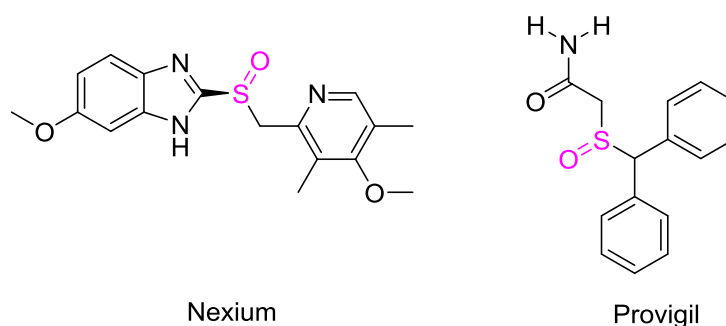
μέθοδος περιλαμβάνει την κυκλοποίηση αλλυλο-οξιμών με χρήση μεταλλικών καταλυτών όπως παλλάδιο,⁴⁹ χαλκό⁵⁰ ή κοβάλτιο⁵¹ (Σχήμα 2.1.3, **B**). Παρόλη την απήχηση όμως της μεθόδου, η χρήση μεταλλικών καταλυτών δεν παύει να παράγει μεγάλο όγκο παραπροϊόντων, κάνοντας έτσι την εφαρμογή τους επικίνδυνη για το περιβάλλον. Στις συνθετικές μεθόδους για τις ισοξαζολίνες δεν πρέπει να παραλείψουμε τις ριζικές πορείες (Σχήμα 2.1.3, **Γ**),⁵² αλλά και τα οργανοκαταλυτικά μονοπάτια από αλλυλο-οξίμες (Σχήμα 2.1.3, **Δ**).⁵³



Σχήμα 2.1.2. Συνθετικά μονοπάτια για τον σχηματισμό δακτυλίου ισοξαζολίνης.

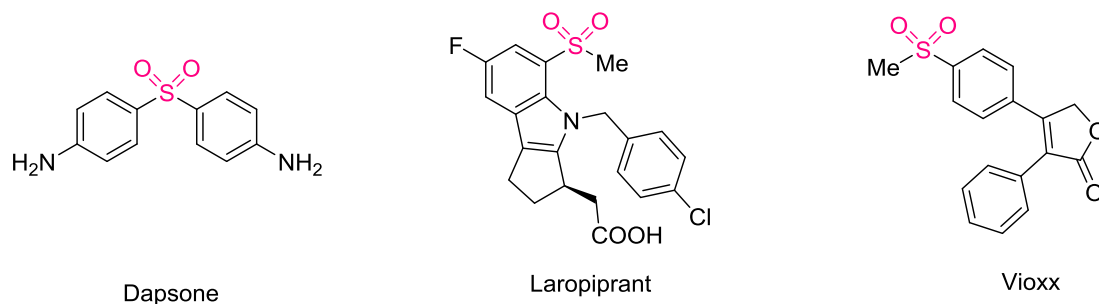
2.2 Σουλφοξειδία και σουλφόνες

Τα σουλφοξειδία και οι σουλφόνες είναι σκελετοί ευρέως διαδεδομένοι και άκρως χρήσιμοι στην Οργανική και Φαρμακευτική Χημεία. Ενώσεις που περιλαμβάνουν σουλφοξειδική ομάδα συναντώνται σε εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα όπως είναι το Nexium, που χορηγείται για επαναφορά του φυσικού pH των οξέων του στομάχου,⁵⁴ και το Provigil, μια ρακεμική ένωση η οποία χορηγείται για ρύθμιση των διαταραχών του ύπνου⁵⁵ (Σχήμα 2.2.1).



Σχήμα 2.2.1. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν ομάδα σουλφοξειδίου.

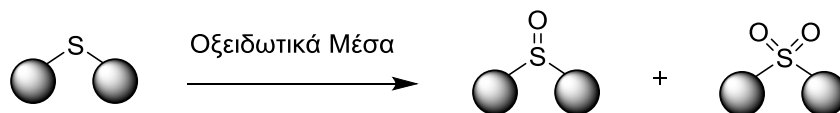
Πέρα όμως από τα σουλφοξειδία, και οι σουλφόνες αποτελούν μια χημική ομάδα που συναντάται σε δραστικές ενώσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η φαρμακευτική ουσία Darsoxone είναι μία συμμετρική σουλφόνη, η οποία παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση, καθώς αναστέλλει τη σύνθεση του διυδροφολικού οξέος μέσω του ανταγωνισμού για την ενεργή θέση της συνθετάσης της διυδροπτεροάτης.⁵⁶ Το φάρμακο Laropirant περιλαμβάνει μια σουλφονική ομάδα και σε συνδυασμό με τη νιασίνη μειώνει την χοληστερόλη του αίματος (LDL και VLDL).⁵⁷ Ακόμα ένα παράδειγμα αποτελεί το φάρμακο Vioxx, έναν COX-2 αναστολέα, το οποίο χορηγείτο κατά της αρθρίτιδας,⁵⁸ αλλά πλέον έχει περιοριστεί η χρήση του στην αιμοφιλική αρθροπάθεια (Σχήμα 2.2.2).



Σχήμα 2.2.2. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν ομάδα σουλφόνης.

Εκτός από τη φαρμακευτική χρήση τους όμως, βρίσκουν ακόμα εφαρμογή σε αγροχημικά,⁵⁹ ως υποκαταστάτες σε μια ποικιλία από μεταλλικούς ασύμμετρους καταλύτες⁶⁰ αλλά και ως ομάδες σε φυσικά προϊόντα με βιολογικό ενδιαφέρον.⁶¹

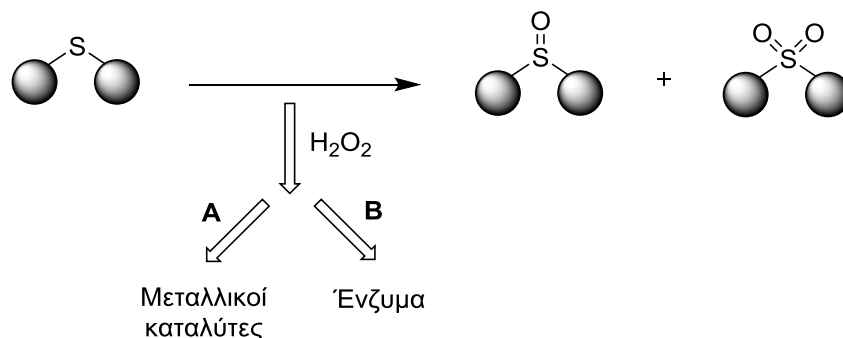
Εξαιτίας λοιπόν της ευρείας χρήσης του σκελετού τόσο του σουλφοξειδίου, όσο και της σουλφόνης, τίθεται μια μεγάλη πρόκληση στους κόλπους της Οργανικής Σύνθεσης για την εκλεκτική σύνθεσή τους από τα αντίστοιχα σουλφίδια. Ένα πολύ βασικό και ευρέως γνωστό συνθετικό μονοπάτι περιλαμβάνει την οξείδωση του σουλφιδίου με μια ποικιλία οξειδωτικών, όπως το *μετα-χλώρο* βενζοϊκό υπεροξύ,⁶² το καρβαμιδικό υπεροξύ (UHP),⁶³ το υποχλωριώδες νάτριο,⁶⁴ το υπεριοδικό νάτριο,⁶⁵ την οξόνη⁶⁶ ή το διμεθυλοδιοξιράνιο⁶⁷ (Σχήμα 2.2.3). Όλες αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν τη στοιχειομετρική χρήση οξειδωτικών, καθώς και μεγάλους χρόνους αντίδρασης.



- Στοιχειομετρικές ποσότητες
- Μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης

Σχήμα 2.2.3. Σύνθεση σουλφοξειδίων και σουλφονών με χρήση γνωστών οξειδωτικών μέσων.

Ακόμα μία συνθετική οδός για τις συγκεκριμένες ενώσεις, περιλαμβάνει τη χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικό σε συνδυασμό με καταλύτες με μεταλλικό κέντρο, όπως σίδηρος,⁶⁸ μαγγάνιο,⁶⁹ ψευδάργυρος⁷⁰ και μια ποικιλία από άλλα μέταλλα (Σχήμα 2.2.4, **A**), καθιστώντας τη μέθοδο αυτή επιβαρυντική για το περιβάλλον. Εκτός όμως από μεταλλικούς καταλύτες, έχουν χρησιμοποιηθεί και μη μεταλλικοί καταλύτες, όπως ένζυμα (Σχήμα 2.2.4, **B**).⁷¹



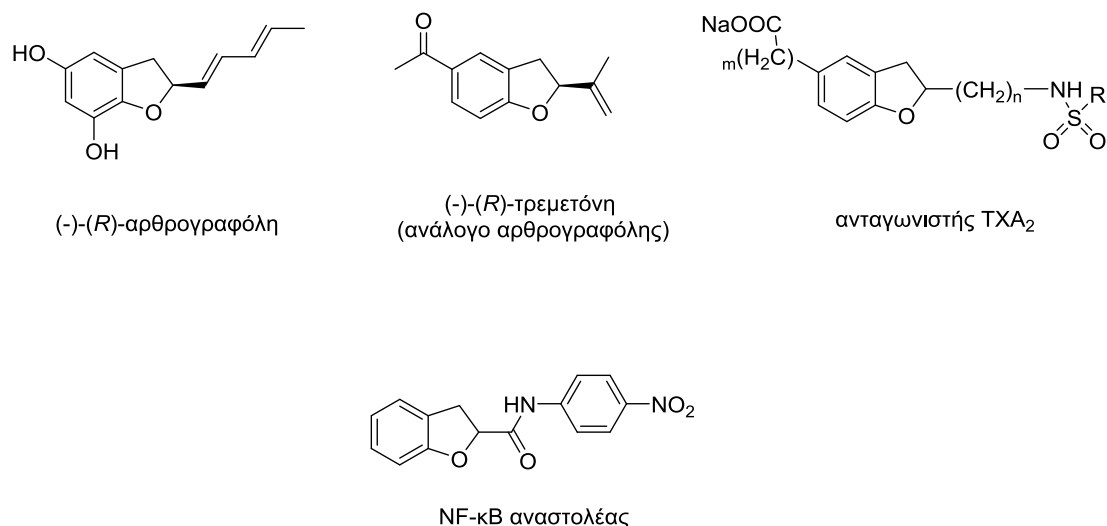
Σχήμα 2.2.4. Σύνθεση σουλφοξειδίων και σουλφονών με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Αναζητώντας στη βιβλιογραφία, μπορεί κανείς να συναντήσει και άλλες μεθόδους εκλεκτικής οξείδωσης σουλφιδίων με χρήση πολυμερών ως καταλύτες.⁷² Τα επιθυμητά προϊόντα λαμβάνονται σε πολύ καλές αποδόσεις, αλλά οι συνθήκες αντίδρασης είναι ιδιαίτερα βίαιες και σε συνδυασμό με τον μεγάλο χρόνο αντίδρασης καθιστούν τη μέθοδο απαιτητική. Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε ότι υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, όπου κατά την οξείδωση των σουλφιδίων δεν χρησιμοποιείται καταλύτης, οδηγώντας όμως μόνο στον σουλφονικό σκελετό.⁷³

2.3 Διυδροβενζοφουράνια

Τα διυδροβενζοφουράνια περιέχουν έναν πενταμελή δακτύλιο που περιλαμβάνει ένα άτομο οξυγόνου και είναι ευρέως γνωστά στη Συνθετική Χημεία. Υποκατεστημένα διυδροβενζοφουράνια απαντώνται σε ενώσεις με βιολογικό ενδιαφέρον που δρουν κυρίως ως αναστολείς ενζύμων. Όπως

παρουσιάζεται και στο Σχήμα 2.3.1, η (-)-(R)-αρθρογραφόλη περιλαμβάνει τον επιθυμητό διυδροβενζοφουρανικό σκελετό και παρουσιάζει αντιμυκητιασική και ανασταλτική δράση κατά της συνθετάσης της χιτίνης,⁷⁴ όπως και κάποια ανάλογα της δομής αυτής.⁷⁵ Αναφορές στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν συνθέσεις ενώσεων που περιλαμβάνουν τον επιθυμητό σκελετό και αναφέρονται ως αναστολείς. Ο TXA₂-ανταγωνιστής⁷⁶ (Σχήμα 2.3.1) περιλαμβάνει μια πολύπλοκη δομή η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο σε πολλές ασθένειες όπως το άσθμα⁷⁷ και τη χρόνια αποφρακτική αρτηριακή νόσο.⁷⁸ Επιπρόσθετα, ανάλογα διυδροβενζοφουρανίων έχουν αναφερθεί ως αντικαρκινικοί παράγοντες για τον καρκίνο του προστάτη και NF-κB-αναστολείς.⁷⁹ Το NF-κB είναι ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA. Η εσφαλμένη ρύθμιση του NF-κB έχει συνδεθεί με τη φλεγμονή και τον καρκίνο.



Σχήμα 2.3.1. Φαρμακευτικές ενώσεις που περιλαμβάνουν διυδροβενζοφουράνια.

Ως συνέπεια της ευρείας χρήσης των διυδροβενζοφουρανίων, έχει αναπτυχθεί μια σειρά από συνθετικές μεθόδους, ξεκινώντας στην πλειοψηφία τους, από τις αντίστοιχες αλλυλο-φαινόλες. Η βασική ιδέα όλων των συνθέσεων αυτών περιλαμβάνει αρχικά την εποξείδωση του διπλού δεσμού της αλλυλο-ομάδας και στη συνέχεια μια ενδομοριακή κυκλοποίηση με το υδροξύλιο του φαινυλίου. Για το πρώτο βήμα, την εποξείδωση του διπλού δεσμού, έχει χρησιμοποιηθεί μια πληθώρα από οξειδωτικά πρωτόκολλα. Η μεταλλο-καταλυόμενη εποξείδωση των ολεφινών είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα

συνθετικά μονοπάτια, λόγω της υψηλής στερεοεκλεκτικότητας που παρουσιάζει.⁸⁰ Καταλύτες με μεταλλικά κέντρα, όπως το τιτάνιο^{80α} ή το βανάδιο⁸¹ σε συνδυασμό με το *tert*-βουτυλο-υδροϋπεροξύ (TBHP) ως οξειδωτικό, επιτυγχάνουν την παραλαβή του επιθυμητού δακτυλίου σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 2.3.2, **A**). Ένα άλλο μονοπάτι περιλαμβάνει τη χρήση γνωστών οξειδωτικών μέσων,^{79,82} όπως αναφέρθηκαν και προηγούμενα, και στη συνέχεια είτε θέρμανση, είτε βασικό πρόσθετο για να πραγματοποιηθεί η κυκλοποίηση (Σχήμα 2.3.2, **B**). Τέλος, διυδροβενζοφουράνια μπορούν να συντεθούν από τις αντίστοιχες αλλυλο-αλκοόλες σε στερεά φάση με χρήση πολυμερών καταλυτών και υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικό (Σχήμα 2.3.2, **Γ**).⁸³

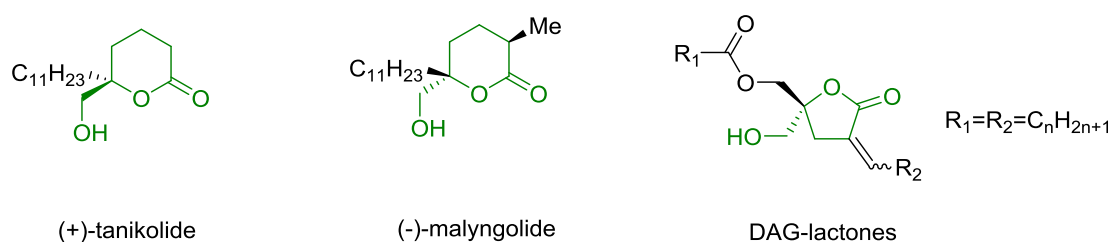


Σχήμα 2.3.2. Συνθετικά μονοπάτια για τη σύνθεση διυδροβενζοφουρανίων.

2.4 Λακτόνες

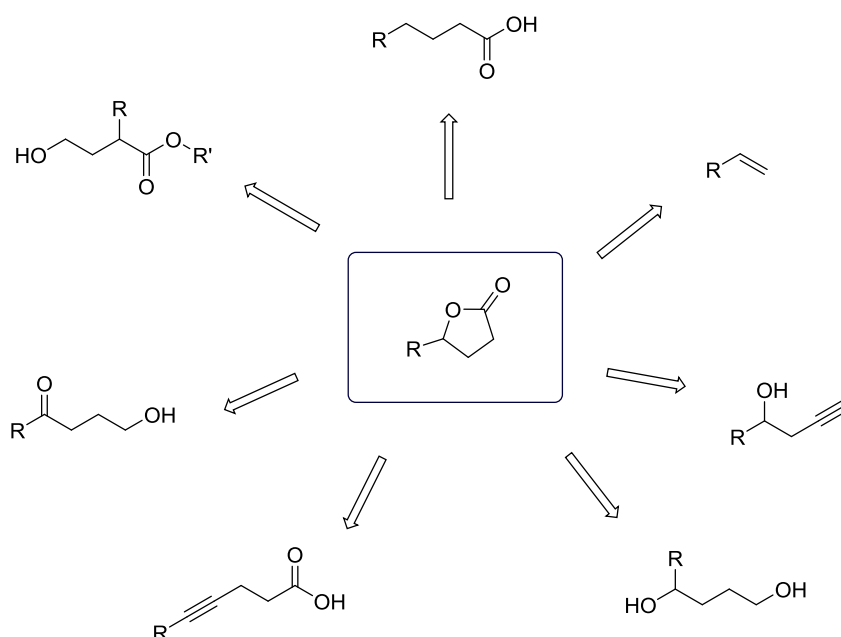
Λακτόνη ονομάζουμε τον κυκλικό εστέρα ενός υδροξυ-καρβοξυλικού οξέος. Οι λακτόνες είναι ενώσεις που συναντώνται πολύ συχνά σε φυσικά προϊόντα, αγροχημικά, φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και σε πρόσθετα γεύσης και αρώματος.⁸⁴ Επιπρόσθετα, οι λακτόνες αποτελούν συνθετικά ενδιάμεσα για ενώσεις με βιολογικό ενδιαφέρον. Για παράδειγμα, οι χημικές ενώσεις (+)-tanicolide και (-)-malngolide περιλαμβάνουν στον σκελετό τους λακτονικό δακτύλιο και παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση (Σχήμα 2.4.1).⁸⁵ Πολύ σημαντικό ρόλο, επίσης, παίζουν και ως αντικαρκινικοί παράγοντες. Οι DAG-

λακτόνες, όπως ονομάζονται, είναι πολύ σημαντικές ενώσεις, καθώς αποτελούν υποκαταστάτες της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) (Σχήμα 2.4.1).⁸⁶



Σχήμα 2.4.1. Χρήσιμες χημικές ενώσεις που περιλαμβάνουν λακτονικό δακτύλιο.

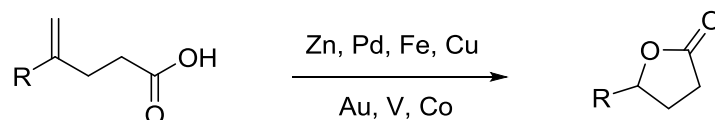
Εξαιτίας λοιπόν της χρησιμότητάς του, ο λακτονικός δακτύλιος αποτελεί αντικείμενο μελέτης και σύνθεσης ξεκινώντας από μια μεγάλη ποικιλία αρχικών υλών. Ξεκινώντας από καρβοξυλικά οξέα,⁸⁷ τελικά αλκένια⁸⁸ ή αλκίνια,⁸⁹ διόλες⁹⁰ και ένα ευρύ φάσμα από ενώσεις με δραστικές ομάδες,⁹¹ ο επιθυμητός δακτύλιος της λακτόνης λαμβάνεται σε εξαιρετικές αποδόσεις (Σχήμα 2.4.2).



Σχήμα 2.4.2. Γενικές ρετροσυνθετικές πορείες για τη σύνθεση λακτονών.

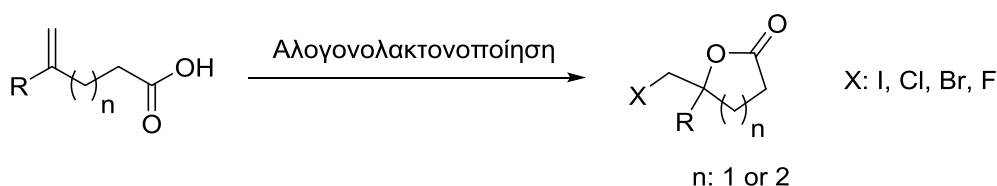
Παρ' όλη τη χρησιμότητα και την εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων, ιδιαίτερη θέση στη σύνθεση λακτονών κατέχει η ενδομοριακή λακτονοποίηση αλκενοϊκών οξέων. Εκμεταλλευόμενοι το πλεονέκτημα ότι τα αλκένια είναι μια

από τις σημαντικότερες λειτουργικές ομάδες στην Οργανική Συνθετική Χημεία, έχουν γίνει πολλές αναφορές στη βιβλιογραφία, όπου χρησιμοποιούνται μεταλλικοί καταλύτες που περιέχουν ψευδάργυρο,⁹² παλλάδιο,⁹³ σίδηρο,⁹⁴ χαλκό,⁹⁵ χρυσό,⁹⁶ βανάδιο⁹⁷ ή ακόμα και κοβάλτιο⁹⁸ για τη σύνθεση λακτονών από αλκενοϊκά οξέα (Σχήμα 2.4.3).



Σχήμα 2.4.3. Σύνθεση λακτονών με χρήση μεταλλικών καταλυτών.

Ένα άλλο συνθετικό μονοπάτι περιλαμβάνει τη χρήση οργανοκαταλυτών και ύστερα από μια αντίδραση αλογονολακτονοποίησης, παραλαμβάνεται ο λακτονικός δακτύλιος που φέρει στον σκελετό του ένα άτομο αλογόνου, ανάλογα με το εκάστοτε αντιδραστήριο (Σχήμα 2.4.4).



Σχήμα 2.4.4. Σύνθεση λακτονών με χρήση οργανοκαταλυτών.

Ακολουθώντας αυτή τη συνθετική πορεία, μια σειρά από οργανοκαταλύτες έχουν συντεθεί όπως: αλκυλο-θειοκαρβαμίδια,⁹⁹ καταλύτες με βάση το ιώδιο,^{87,100} φωσφίτες,¹⁰¹ υποκατεστημένα ιμιδαζόλια,¹⁰² σκουαραμίδια,¹⁰³ και πεπτιδία.¹⁰⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

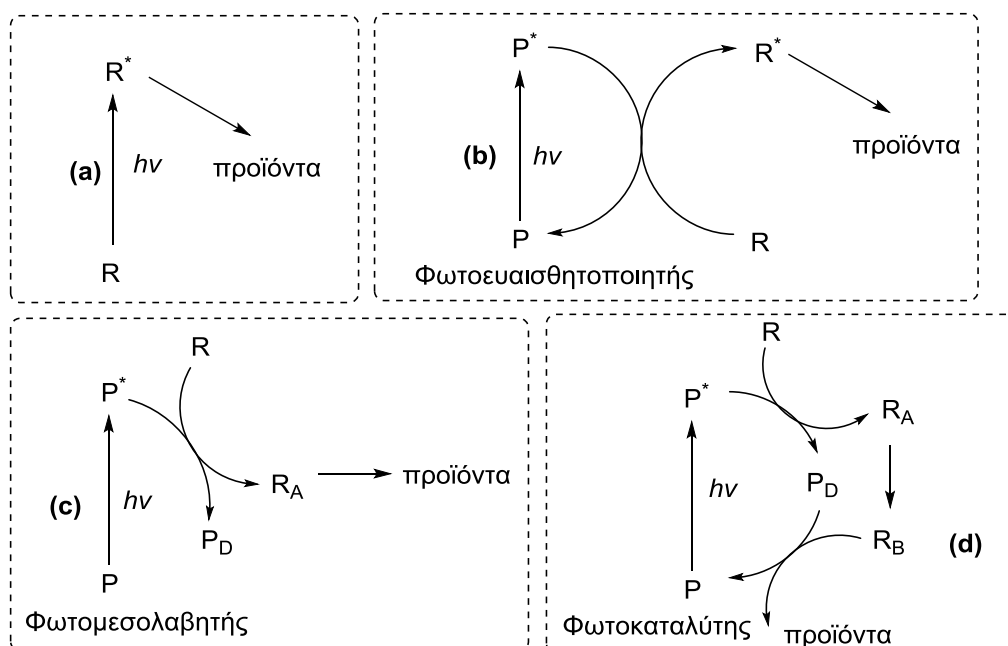
ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ATRA (ATOM TRANSFER RADICAL ADDITION)

3.1 Εισαγωγή στη Φωτοχημεία

Στη συνθετική Οργανική Φωτοχημεία, οι φωτοκαταλύτες παίζουν έναν ξεχωριστό ρόλο. Η αλληλεπίδραση των απλών οργανικών μορίων με το φως είναι γενικά ασθενής. Επιπλέον, οι ηλεκτρονικά διεγερμένες καταστάσεις των μορίων αυτών είναι συχνά παρατηρήσιμες μόνο κατά την ακτινοβολήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) σε σχετικά μικρά μήκη κύματος. Αυτά τα υψηλής ενέργειας φωτόνια μπορεί να προκαλέσουν ανεξέλεγκτες αντιδράσεις φωτοδιάσπασης, γεγονός που έχει περιορίσει την ευρεία χρήση της φωτοχημικής σύνθεσης για την παρασκευή οργανικών μορίων. Αντίθετα, οι φωτοκαταλύτες που βασίζονται σε μέταλλα, παρέχουν τη δυνατότητα ισχυρών συνθετικών εφαρμογών, επειδή απορροφούν το φως με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και σε μεγαλύτερα μήκη κύματος σε σχέση με απλά, μικρά οργανικά μόρια. Η λειτουργία των φωτοκαταλυτών βασίζεται στη μετατροπή της ενέργειας των απορροφούμενων φωτονίων σε χημικό δυναμικό, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μετατροπή οργανικών υποστρωμάτων ποικιλοτρόπως. Η Φωτοκατάλυση παρέχει έναν άμεσο τρόπο για πρόσβαση στη χημεία ριζικών δραστικών ενδιάμεσων, τα οποία συχνά δεν μπορούν εύκολα να παραχθούν με τη χρήση άλλων μη φωτοχημικών στρατηγικών. Έτσι, πολλές από τις πρακτικές συνθετικές στρατηγικές που περιλαμβάνουν ριζικά ιόντα, δίριζες, και ηλεκτρονικά διεγερμένες οργανικές ενώσεις στηρίζονται στη χρήση φωτοκαταλυτών. Οι ήπιες συνθήκες που απαιτούνται, οι οποίες δεν περιλαμβάνουν θέρμανση ή δραστικά αντιδραστήρια, επιτρέπουν τον ελεγχόμενο σχηματισμό των ενδιάμεσων, κατευθύνοντας την αντίδραση προς το επιθυμητό προϊόν. Ανάμεσα στα ενδιάμεσα που σχηματίζονται φωτοχημικά, αυτά που βασίζονται στον άνθρακα είναι τα πιο συνήθη που χρησιμοποιούνται στην Οργανική Σύνθεση.

3.2 Μηχανισμοί στη Φωτοχημεία

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός ηλεκτρονικά διεγερμένου φωτοκαταλύτη και ενός οργανικού μορίου μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή μιας σειράς δραστικών ενδιάμεσων. Με βάση αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό έχει αναπτυχθεί ένα ευρύ φάσμα πολύπλοκων δομικών συνθετικών μετασχηματισμών.¹⁰⁵ Ο μηχανισμός δράσης του φωτός μπορεί να χωρισθεί σε τέσσερις κατηγορίες (Σχήμα 3.2.1).¹⁰⁶ Η πρώτη κατηγορία τέτοιων αντιδράσεων είναι οι φωτοχημικές, στις οποίες η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία απορροφάται από ένα αντιδρών και το διεγερμένο αυτό αντιδρών συμμετέχει στον σχηματισμό προϊόντων (**a**). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι φωτοχημικές περικυκλικές αντιδράσεις. Στις άλλες τρεις κατηγορίες χρησιμοποιείται ένα μόριο το οποίο απορροφά ακτινοβολία, διεγείρεται και η διεγερμένη κατάσταση του μορίου αυτού είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του αντιδρώντος. Στη δεύτερη περίπτωση, μια ένωση φωτοευαίσθητοποιητής P (photosensitizer) απορροφά ενέργεια κατά την ακτινοβολήσή της και στη συνέχεια τη μεταφέρει στο αντιδρών R, η διεγερμένη κατάσταση του οποίου θα παράξει το κατάλληλο προϊόν. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται φωτοευαίσθητοποίηση (**b**). Άλλη μια έμμεση πορεία παραγωγής του προϊόντος φαίνεται στο τρίτο φωτοκαταλυτικό κύκλο (**c**), όπου ο φωτομεσολαβητής P (photomediator) απορροφά ενέργεια και τη μεταφέρει στο αντιδρών R, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί το ενδιάμεσο R_A. Τέλος, το ενδιάμεσο R_A δίνει το προϊόν μέσω κι άλλων πιθανών ενδιάμεσων. Στην τελευταία περίπτωση φαίνεται το ενδιάμεσο R_B να αντιδρά με τον φωτομεσολαβητή P_D, παράγοντας το τελικό προϊόν και τον φωτοκαταλύτη (photocatalyst) στην αρχική του κατάσταση (**d**).



Σχήμα 3.2.1. Πιθανοί φωτοκαταλυτικοί κύκλοι.

3.3 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία

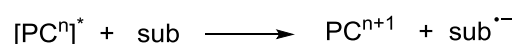
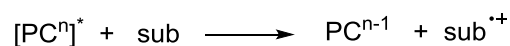
Οι τρόποι ενεργοποίησης περιγράφονται στις τρεις παρακάτω κατηγορίες:

1) Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου.

Μεγάλο μέρος του πρόσφατου ενδιαφέροντος για τη φωτοχημική σύνθεση βασίζεται στην τάση των φωτοδιεγερμένων μορίων να συμμετέχουν σε μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων (φωτοοξειδοαναγωγή ή "photoredox").¹⁰⁷ Τα ριζικά ιόντα είναι ενδιαφέροντα και χρήσιμα ενδιάμεσα, εύκολα προσβάσιμα κατά τις φωτοχημικές πορείες. Αυτό συμβαίνει γιατί, οι θερμικές οξειδοαναγωγικές διεργασίες δεν είναι συνηθισμένες μεταξύ των οργανικών ενώσεων, αφού συχνά απαιτούν (εκτός από τις ηλεκτροχημικές μεθόδους) έντονες συνθήκες που εξασφαλίζονται από ισχυρά ανόργανα οξειδωτικά ή αναγωγικά (π.χ. νάτριο). Ένα μόριο σε ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση είναι όχι μόνο ισχυρότερο οξειδωτικό, αλλά και ισχυρότερο αναγωγικό, σε σύγκριση με ένα μόριο στην αντίστοιχη θεμελιώδη κατάσταση. Έτσι, μία κοινή κατηγορία φωτοχημικών αντιδράσεων περιλαμβάνει ενεργοποίηση μέσω, είτε μίας οξείδωσης ή μίας αναγωγής του οργανικού υποστρώματος από τον φωτοκαταλύτη (Σχήμα 3.3.1). Οι προκύπτουσες οργανικές ιοντικές ρίζες

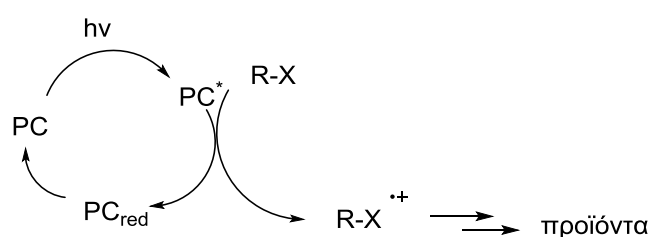
μπορούν άμεσα να αντιδράσουν μέσω πολλών διαφορετικών αντιδράσεων, σχηματίζοντας νέους δεσμούς.

Μεταφορά Ηλεκτρονίου



Σχήμα 3.3.1. Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου.

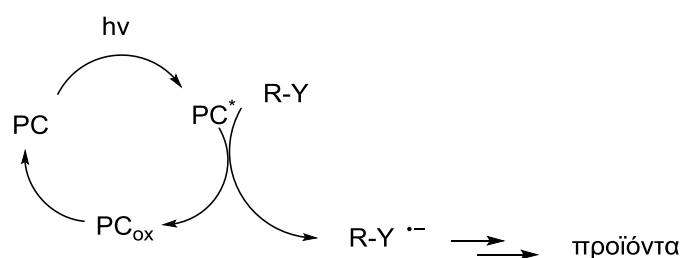
Συνήθως, η μεταφορά ενός μονήρους ηλεκτρονίου (SET) επιτυγχάνεται με ακτινοβόληση του ενός από τα δύο οργανικά μόρια για να σχηματισθεί ένα ζεύγος ριζικών ιόντων. Εναλλακτικά, ένα ριζικό ιόν μπορεί να σχηματισθεί μέσω μιας αντίδρασης SET μέσω ενός φωτοκαταλύτη σε διεγερμένη κατάσταση, ο οποίος βρίσκεται σε ανηγμένη ή οξειδωμένη μορφή. Στην πρώτη περίπτωση, ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης, οξειδώνει ένα οργανικό μόριο R-X στο αντίστοιχο ριζικό κατιόν (Σχήμα 3.3.2) το οποίο αντιδρά περαιτέρω ακολουθώντας διαφορετικά σε κάθε περίπτωση μονοπάτια, ενώ ταυτόχρονα σχηματίζεται η ανηγμένη μορφή του φωτοκαταλύτη. Η προσθήκη ενός δέκτη ηλεκτρονίων ή ένα από τα ενδιάμεσα που παράγονται κατά την αντίδραση είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του καταλύτη PC.



Σχήμα 3.3.2. Φωτοκαταλυτικός κύκλος οξειδωσης του R-X.

Στη δεύτερη περίπτωση, ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης PC* μπορεί να προκαλέσει αναγωγή του R-Y και η δραστηριότητα που παρατηρείται οφείλεται στην παραγόμενη ρίζα ή στο παραγόμενο ριζικό ανιόν, ενώ σχηματίζεται η οξειδωμένη μορφή του καταλύτη. Στην τελευταία περίπτωση, ένα άλλο ενδιάμεσο ή ένας δότης ηλεκτρονίων που θυσιάζεται, προκαλούν την

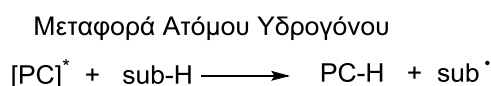
αναγέννηση του φωτοκαταλύτη PC μέσω μιας δευτερεύουσας διαδικασίας μεταφοράς ηλεκτρονίων (Σχήμα 3.3.3).



Σχήμα 3.3.3. Φωτοκαταλυτικός κύκλος αναγωγής του R-Y.

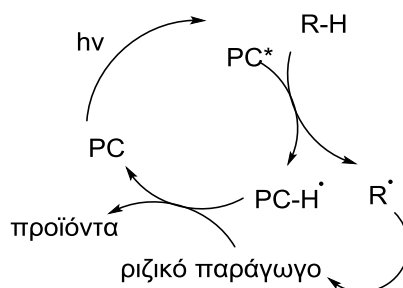
2) Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.

Ριζικά ενδιάμεσα μπορούν επίσης να προκύψουν από την αντίδραση διεγερμένων φωτοκαταλυτών μέσω απευθείας απομάκρυνσης ατόμου υδρογόνου (Σχήμα 3.3.4). Αυτή είναι μια χαρακτηριστική αντίδραση φωτοδιεγερμένων αρωματικών κετονών, όπως η βενζοφαινόνη και η ακετοφαινόνη.¹⁰⁸



Σχήμα 3.3.4. Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.

Στο Σχήμα 3.3.5, παρουσιάζεται ένας τυπικός καταλυτικός κύκλος ο οποίος πραγματοποιείται με μεταφορά ατόμου υδρογόνου. Η ενεργοποίηση αυτή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ενός κατάλληλα διεγερμένου μορίου για την μεταφορά ενός ατόμου υδρογόνου (HAT). Η ρίζα που δημιουργείται προστίθεται σε μια παγίδα ριζών (συνήθως έναν διπλό ή τριπλό δεσμό) προς σχηματισμό ενός ριζικού συμπλόκου, το οποίο μέσω μιας οπισθομεταφοράς του H αναγεννά τον φωτοκαταλύτη και δίνει το τελικό προϊόν.



Σχήμα 3.3.5. Φωτοκαταλυτικός κύκλος με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.

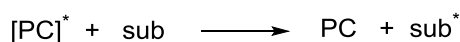
Η διάκριση μεταξύ μηχανισμών μεταφοράς ηλεκτρονίου και μεταφοράς ατόμου υδρογόνου είναι σημαντική για πολλούς λόγους. Μεταξύ αυτών, σημαντικότερος είναι η ταυτότητα των θερμοδυναμικών παραμέτρων, οι οποίες καθορίζουν τον καλύτερο τρόπο του σταδίου ενεργοποίησης. Ενώ, για την φωτο-οξειδοαναγωγική ενεργοποίηση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

3) Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας.

Ηλεκτρονικά διεγερμένοι φωτοευαισθητοποιητές μπορεί επίσης να ενεργοποιήσουν ένα οργανικό υπόστρωμα μέσω μεταφοράς ενέργειας (Σχήμα 3.3.6).¹⁰⁹ Η μεταφορά ενέργειας μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους μηχανισμούς, αλλά ο πιο κοινός τρόπος, σε συνθετικό επίπεδο, είναι η μεταφορά ενέργειας Dexter. Αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως η διμερής ανταλλαγή ηλεκτρονίων μεταξύ του διεγερμένου φωτοκαταλύτη και ανόργανων υποστρωμάτων, με αποτέλεσμα τη μη ακτινοβολούμενη χαλάρωση (relaxation) του φωτοευαισθητοποιητή, η οποία συνδέεται με ταυτόχρονη διέγερση του υποστρώματος. Η διαδικασία αυτή, δηλαδή, η μεταφορά ενέργειας από φωτοευαισθητοποιητές σε διεγερμένη κατάσταση στο υπόστρωμα, για να είναι αποτελεσματική, θα πρέπει να είναι θερμοδυναμικά εφικτή. Η φωτο-ευαισθητοποίηση των αντιδράσεων μέσω αυτού του τρόπου ενεργοποίησης είναι αρκετά συχνή στη σύνθεση. Ωστόσο, η διάρκεια ζωής των προκυπτόντων ηλεκτρονικά διεγερμένων

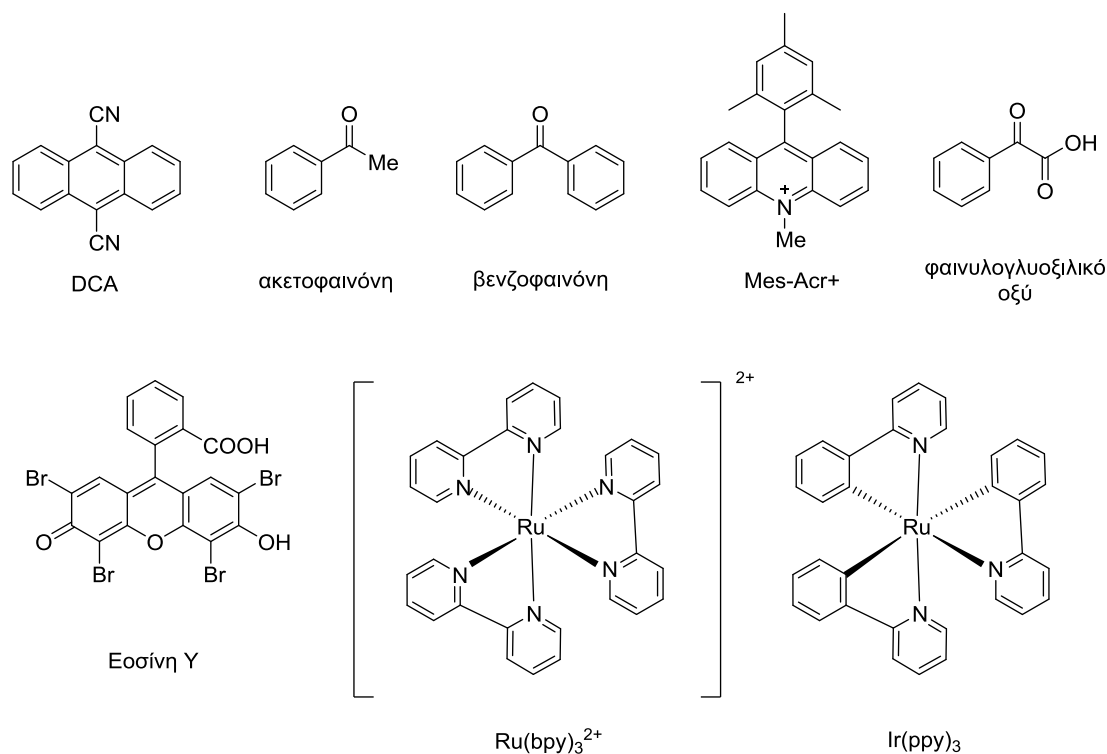
υποστρωμάτων είναι γενικά αρκετά μικρή. Έτσι αποτελεί πρόκληση η ανάπτυξη στρατηγικών για χρήση εξωγενών καταλυτών για τον έλεγχο της δραστηρότητάς τους.

Μεταφορά Ενέργειας



Σχήμα 3.3.6. Ενεργοποίηση με μεταφορά ενέργειας.

Αρκετοί από τους πιο κοινούς φωτοκαταλύτες που χρησιμοποιούνται σε συνθετικές εφαρμογές, παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.3.7. Αυτή η οικογένεια καταλυτών περιλαμβάνει ενώσεις υψηλής συζυγίας, έτσι ώστε να μπορούν να αλληλεπιδρούν με το φως.



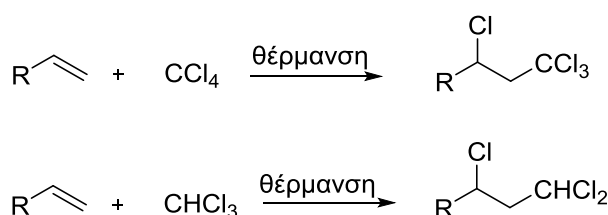
Σχήμα 3.3.7. Δομές συνηθέστερων φωτοκαταλυτών.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης φωτοκαταλυτών στη σύνθεση αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία-διαθεσιμότητα φωτοκαταλυτών οι οποίοι ενεργοποιούνται σε ένα ευρύ φάσμα μηκών κύματος. Η κατάλληλη επιλογή του φωτοκαταλύτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των μηχανιστικών αποτελεσμάτων πολλών αντιδράσεων όπου

η άμεση φωτοδιέγερση υποστρώματος θα οδηγούσε σε παράπλευρες αντιδράσεις. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα δυναμικά οξειδωσης-αναγωγής των οργανικών μορίων σε σύγκριση με τα δυναμικά οξειδωσης-αναγωγής των διεγερμένων καταστάσεων των φωτοκαταλυτών. Για παράδειγμα, οι αμίνες και τα καρβοξυλικά ανιόντα είναι καλοί δότες ηλεκτρονίων, ενώ οι ολεφίνες οξειδώνονται μόνο όταν είναι υποκατεστημένες με ομάδες που δίνουν ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Μη υποκατεστημένες αλκοόλες, αιθέρες, κετόνες, νιτρίλια και υδρογονάνθρακες είναι γενικά πολύ δύσκολο να οξειδωθούν. Αντιθέτως, ρίζες πάνω σε άτομα άνθρακα είναι πιο εύκολο να οξειδωθούν σε σχέση με ουδέτερα μόρια, αν το κατιόν που προκύπτει είναι επαρκώς σταθεροποιημένο (π.χ., ρίζα βενζολίου). Όσον αφορά τους φωτο-οργανοκαταλύτες, τα διεγερμένα κυανοαρένια είναι τα πιο ισχυρά οξειδωτικά. Τα άλατα ακριδινίου [Acridinium (Mes-Acr⁺)] και τα άλατα πυρρυλίου που απορροφούν στο ορατό φως έχουν χρησιμοποιηθεί όταν η αντίδραση απαιτεί ισχυρό οξειδωτικό, δεδομένου ότι τα σύμπλοκα Ru^{II} ή Ir^{III} είναι μέτρια οξειδωτικά στις διεγερμένες τους καταστάσεις. Ωστόσο, η αλλαγή των υποκαταστατών και ο σχηματισμός ενώσεων που περιέχουν μέταλλα σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις (π.χ., Ru^I ή Ru^{III} στην πρώτη περίπτωση) διευρύνουν την εφαρμογή της photoredox κατάλυσης.^{110,111}

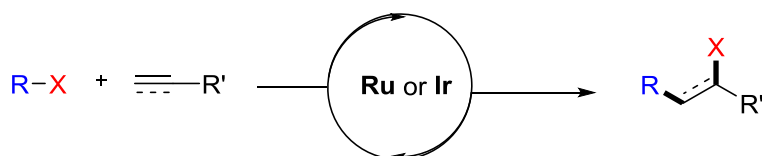
3.4 Αντιδράσεις ATRA

Οι ριζικές αντιδράσεις προσθήκης με μεταφορά ατόμου ή αλλιώς αντιδράσεις ATRA (Atom Transfer Radical Addition) αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία αντιδράσεων στον τομέα της Φωτοχημείας και είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους τρόπους σχηματισμού δεσμών C-C και C-αλογόνου. Τα θεμέλια της αντίδρασης ATRA σε αλκένια τα έθεσε το 1945 ο Kharasch, πραγματοποιώντας προσθήκη τετραχλωράνθρακα και χλωροφορμίου σε αλκένια με θερμικό εκκινητή (Σχήμα 3.4.1).¹¹²



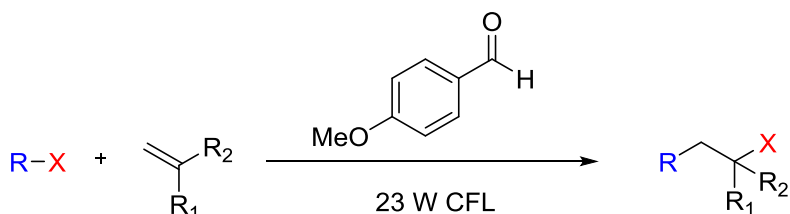
Σχήμα 3.4.1. Πρώτη αντίδραση ATRA σε αλκένια.

Με τη θέρμανση προσφέρεται η απαραίτητη ενέργεια στο σύστημα για να δημιουργήσει την πρώτη ρίζα διασπάζοντας τον δεσμό C-αλογόνου και στη συνέχεια προστίθεται στην ηλεκτρονικά πλούσια ολεφίνη. Στη συνέχεια, ακολούθησαν πολλές και αξιόλογες δουλειές από τους Curran,¹¹³ Oshima¹¹⁴ και Renaud¹¹⁵ διευρύνοντας τα όρια των αντιδράσεων ATRA. Έκτοτε πολλές ερευνητικές ομάδες ασχολήθηκαν διεξοδικά με την μελέτη αυτής της κατηγορίας των αντιδράσεων, χρησιμοποιώντας τις αρχές της Φωτοκατάλυσης.¹¹⁶ Αξίζει να αναφερθούμε λίγο πιο αναλυτικά σε ένα ερευνητικό αποτέλεσμα του Stephenson, το 2011, όπου χρησιμοποιώντας ένα σύμπλοκο του ιριδίου και ηλιακή ακτινοβολία, πραγματοποίησε μια αντίδραση ATRA σε ολεφίνες.¹¹⁷ Ένα χρόνο αργότερα, διεύρυνε την ποικιλία των υποστρωμάτων του χρησιμοποιώντας και αλκίνια (Σχήμα 3.4.2).¹¹⁸



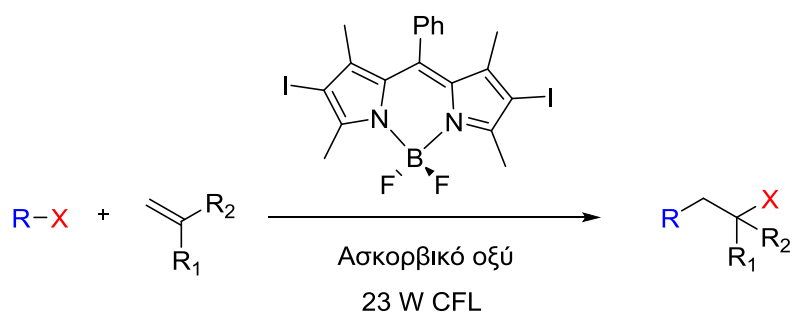
Σχήμα 3.4.2. Αντίδραση ATRA σε ενώσεις με π -σύστημα.

Το 2014, ο Melchiorre πραγματοποίησε μια αντίδραση ATRA σε ολεφίνες χρησιμοποιώντας ως φωτοκαταλύτη την *παρα*-μεθοξυ-βενζαλδεΐδη και απλές οικιακές λάμπες ως πηγή ενέργειας (Σχήμα 3.4.3).¹¹⁹



Σχήμα 3.4.3. Αντίδραση ATRA με χρήση φωτοοργανοκαταλύτη.

Ένα ακόμα χαρακτηριστικό παράδειγμα για αυτή την κατηγορία αντιδράσεων, έρχεται το 2017 από την ερευνητική ομάδα του Cozzi, όπου χρησιμοποίησαν φωτοοργανοκαταλύτες με βάση το βόριο (Σχήμα 3.4.5).¹²⁰ Στην εργασία αυτή αξίζει να σημειωθεί ότι έγινε χρήση ασκορβικού νατρίου, ως απαραίτητο πρόσθετο για τον μηχανισμό.

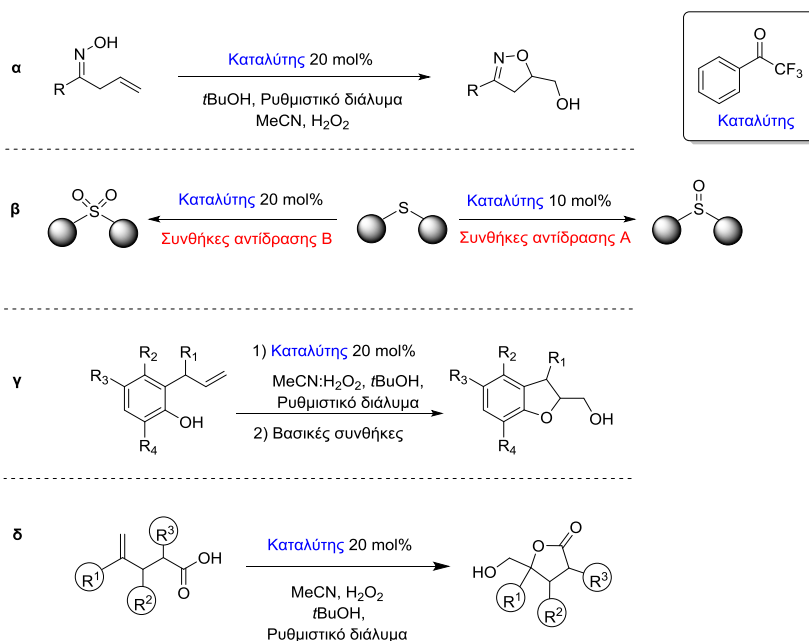


Σχήμα 3.4.4. Αντίδραση ATRA με χρήση φωτοοργανοκαταλύτη βορίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

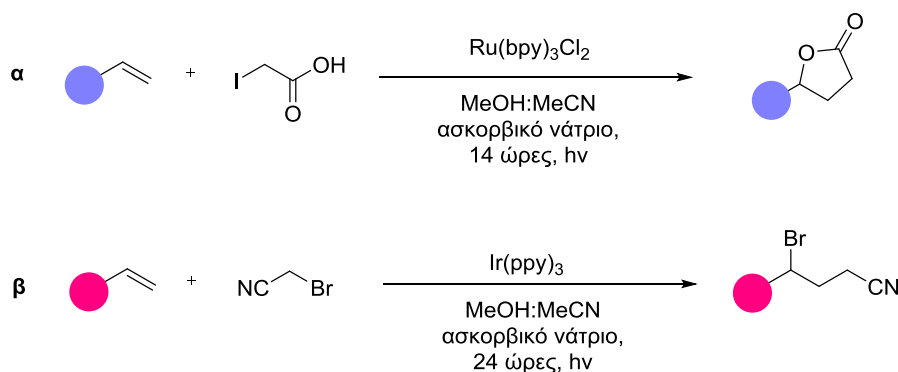
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι σαφές ότι η οργανοκαταλυτική οξειδωση μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη σύνθεση σημαντικών ενώσεων στην Οργανική Σύνθεση, μέσω μίας μεθόδου αρκετά φιλικής προς το περιβάλλον και χαμηλού κόστους. Επίσης, η εφαρμογή της Φωτοχημείας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη πρωτοκόλλων αντιδράσεων ATRA σε ήπιες συνθήκες. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη μετασχηματισμών που περιλαμβάνουν την οργανοκαταλυτική οξειδωση ως ενδιάμεση αντίδραση και οδηγούν στον εκλεκτικό σχηματισμό προϊόντων, ανάλογα με τις συνθήκες ή την φύση των υποστρωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, σκοπός ήταν: α) η σύνθεση ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες με εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου, όπου η πολυφθοροκετόνη δρα ως καταλύτης και το υπεροξείδιο του υδρογόνου ως οξειδωτικό,



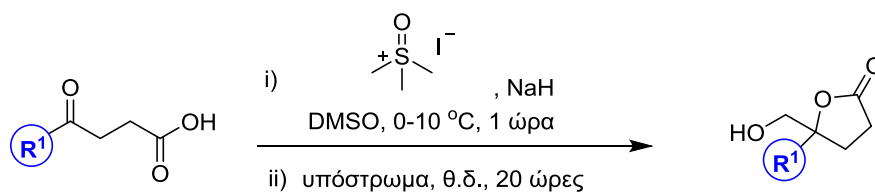
Σχήμα 4.1. Μετασχηματισμοί που μπορούν να πραγματοποιηθούν με χρήση της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης.

β) η εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την εκλεκτική οξειδωση των σουλφιδίων σε σουλφοξείδια ή σουλφόνες, γ) η σύνθεση διυδροβενζοφουρανίων από αλλυλο-φαινόλες, δ) η σύνθεση λακτονών από αλκενοϊκά οξέα (Σχήμα 4.1). Στο τμήμα που αφορά στη Φωτοχημεία, σκοπός ήταν: α) η εύρεση κατάλληλων συνθηκών αντίδρασης ATRA του ιωδο-οξικού οξέος με αλκένια, β) η μελέτη του μηχανισμού της αντίδρασης αυτής με Φασματομετρία Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας (HRMS), γ) η εύρεση κατάλληλων συνθηκών αντίδρασης ATRA του βρωμοακετονιτριλίου με αλκένια (Σχήμα 4.2).



Σχήμα 4.2. Φωτοχημικοί μετασχηματισμοί.

Ενας ακόμα στόχος υπήρξε η εύρεση μίας γενικής μεθόδου σύνθεσης λακτονών από κετο-οξέα, χρησιμοποιώντας την αντίδραση Corey-Chaykovsky ως πρώτο βήμα, ακολουθούμενη από μια ενδομοριακή κυκλοποίηση (Σχήμα 4.3).



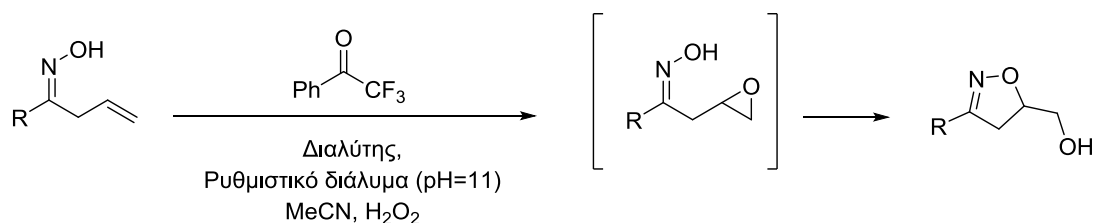
Σχήμα 4.3. Σύνθεση λακτονών από κετο-οξέα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ

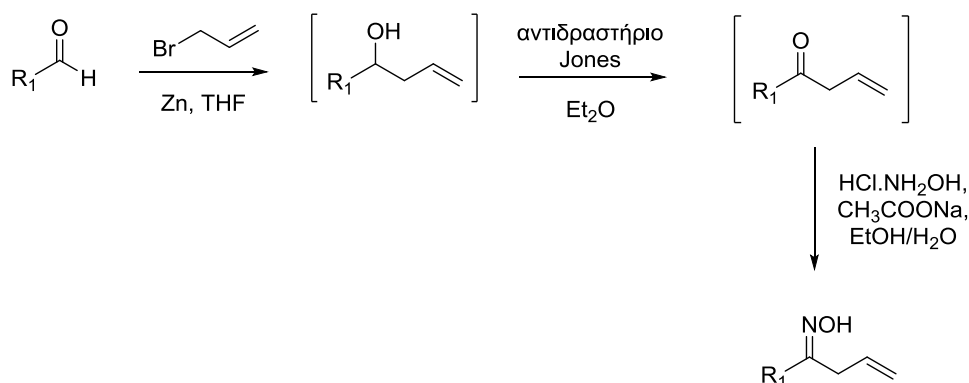
5.1 Οργανοκαταλυτική οξείδωση αλλυλο-οξιμών προς σχηματισμό ισοξαζολινών¹²¹

Στόχος της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η σύνθεση υποκατεστημένου ισοξαζολικού δακτυλίου από αλλυλο-οξίμες, εφαρμόζοντας το οξειδωτικό πρωτόκολλο, ακολουθούμενο από μια ενδομοριακή κυκλοποίηση (Σχήμα 5.1.1).



5.1.1 Σύνθεση αλλυλο-οξιμών

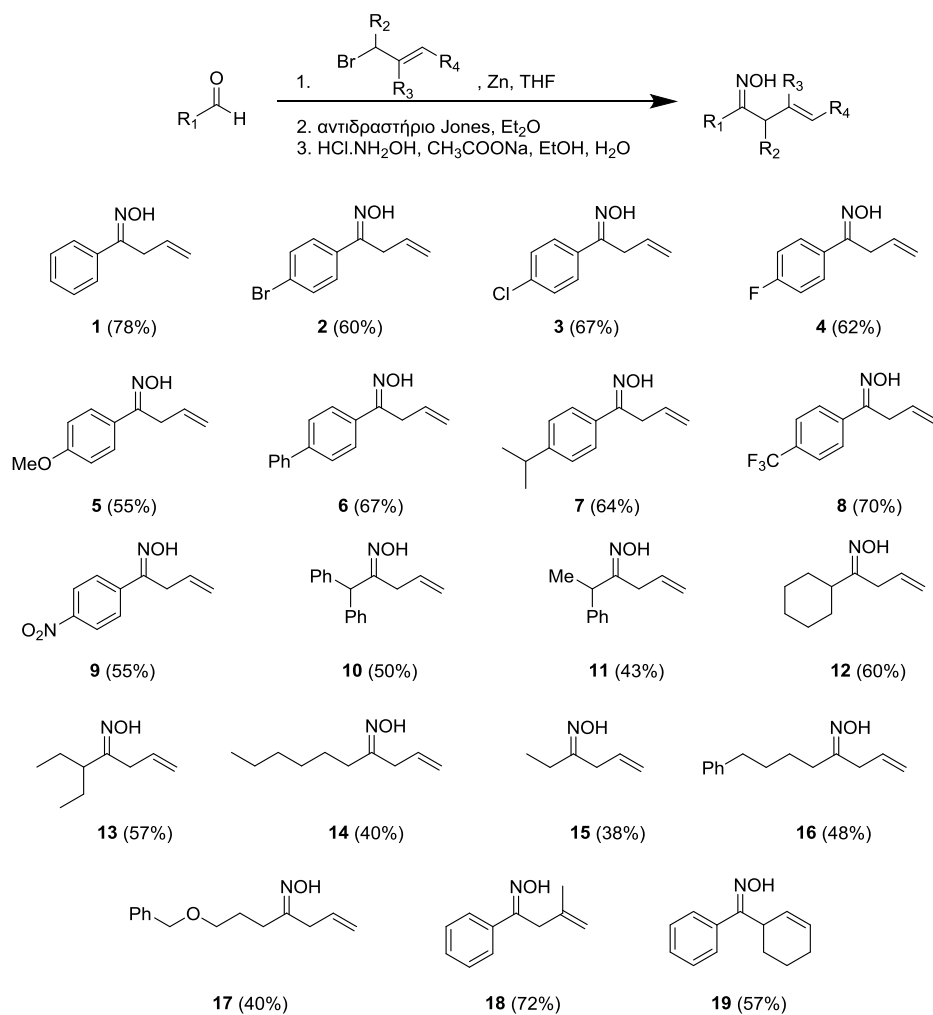
Για τη σύνθεση των αλλυλο-οξιμών ακολουθήθηκε μια γενική πορεία σύνθεσης για τα περισσότερα από τα υποστρώματα, αποτελούμενη από τρία βήματα (Σχήμα 5.1.1.1).



Σχήμα 5.1.1.1. Σύνθεση αλλυλο-οξιμών από τις αντίστοιχες αλδεΐδες.

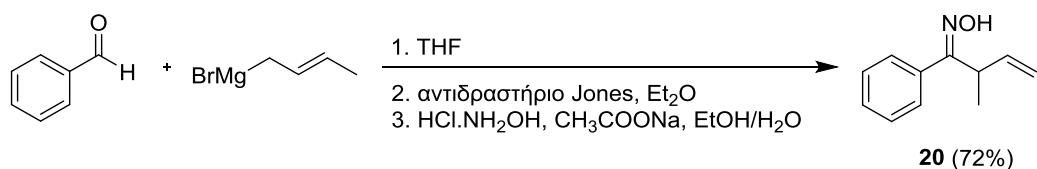
Πιο συγκεκριμένα, αρχικά σε απαερωμένη και υπό ατμόσφαιρα αργού φιάλη, τοποθετείται το αλλυλοβρωμίδιο –υποκατεστημένο ή μη- με τη σκόνη

ψευδαργύρου (Zn) διαλυμένη σε τετραϋδροφουράνιο (THF) και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα της εκάστοτε αλδεΐδης στον ίδιο διαλύτη. Παρατηρήσαμε ότι η χρήση ψευδαργύρου σε αυτή την αντίδραση έδινε καλύτερα αποτελέσματα από τη χρήση μαγνησίου (αντίδραση Grignard). Έπειτα, η αλλυλο-αλκοόλη που προκύπτει διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (Et_2O) και στη συνέχεια γίνεται αργή προσθήκη του οξειδωτικού αντιδραστήριου Jones. Η οξείδωση ολοκληρώνεται σε μία ώρα και παραλαμβάνεται η επιθυμητή αλλυλο-κετόνη, η οποία και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο συνθετικό βήμα, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Τέλος, αφού αναμιχθεί η υδροχλωρική υδροξυλαμίνη με το οξικό νάτριο σε μίγμα διαλυτών αιθανόλης/νερού ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), προστίθεται η συντεθείσα αλλυλο-κετόνη, και αφού αφεθεί υπό ανάδευση 18 ώρες, παραλαμβάνεται η τελική αλλυλο-οξίμη. Ακολουθώντας αυτή τη συνθετική πορεία, συντέθηκε μια σειρά από αλλυλο-οξίμες (Σχήμα 5.1.1.2, ενώσεις **1-19**) που περιλάμβαναν αρωματικούς δακτυλίου, υποκατεστημένους αρωματικούς δακτυλίου, αλειφατικές ομάδες ή υποκατάσταση στον αλλυλικό σκελετό.



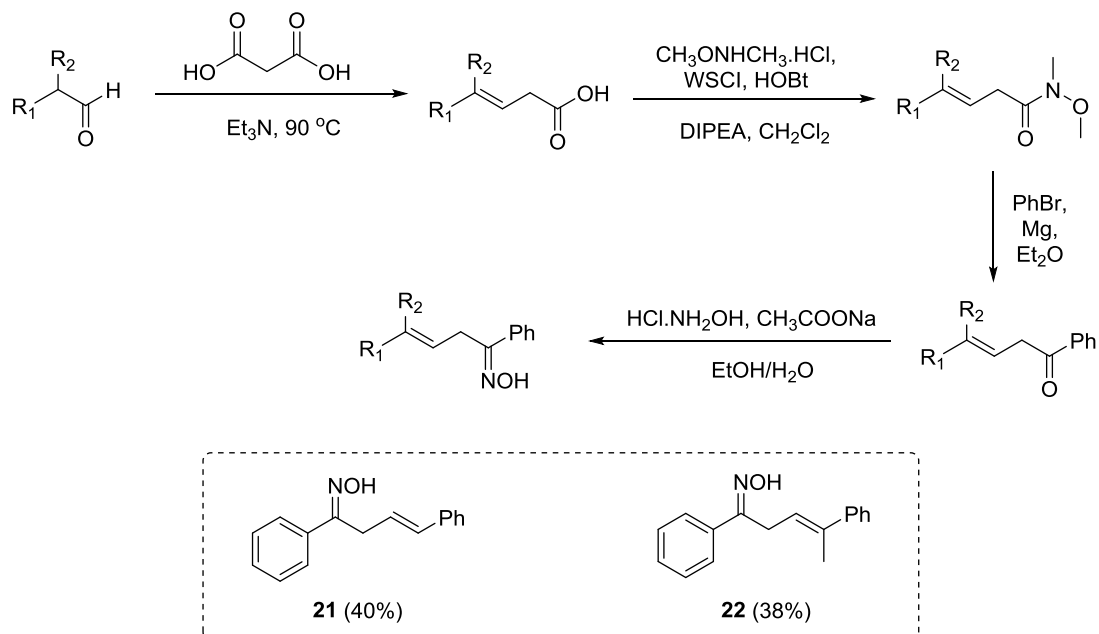
Σχήμα 5.1.1.2. Αλλυλο-οξίμες που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.

Για τη σύνθεση μιας αλλυλο-οξίμης που φέρει μεθυλο-υποκατάσταση στον α -άνθρακα της αλλυλικής ομάδας (Σχήμα 5.1.1.3, ένωση **20**), χρησιμοποιήθηκε το εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο Grignard *trans*-2-βουτενυλομαγνήσιο βρωμίδιο διαλυμένο σε τετραϋδροφουράνιο (THF). Η υπόλοιπη συνθετική πορεία ακολουθήθηκε όπως παραπάνω.



Σχήμα 5.1.1.3. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξίμης **20**.

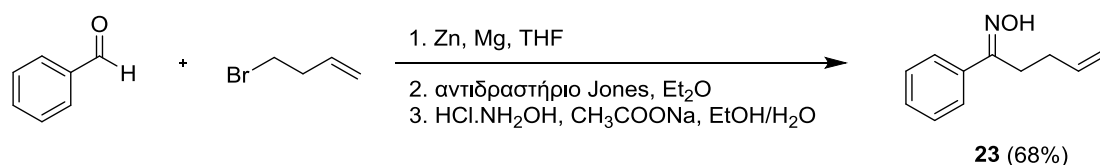
Για τη σύνθεση αλλυλο-οξιμών που φέρουν υποκατάσταση στον γ-άνθρακα της αλλυλικής ομάδας (Σχήμα 5.1.1.4, ενώσεις **21**, **22**), χρησιμοποιήθηκε μια διαφορετική συνθετική πορεία, αποτελούμενη από τέσσερα βήματα.



Σχήμα 5.1.1.4. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξιμών **21** και **22**.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση Knoevenagel του μηλονικού οξέος και της επιθυμητής αλδεΐδης ακολουθούμενη από μια αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης, οδηγώντας στο ενδιάμεσο υποκατεστημένο αλλυλικό οξύ. Έπειτα, ακολούθησε σύνθεση του αντίστοιχου αμιδίου Weinreb με κλασικές συνθήκες σύζευξης (WSCI, HOBt). Στη συνέχεια, το Weinreb αμίδιο αντέδρασε με το φαινυλοβρωμίδιο παρουσία μαγνησίου (αντίδραση Grignard *in situ*), σχηματίζοντας την αντίστοιχη αλλυλο-κετόνη. Τέλος, η αντίδρασή της με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη οδήγησε στις επιθυμητές αλλυλο-οξίμες **21** και **22**.

Ολοκληρώνοντας τη σύνθεση των αλλυλο-οξιμών, συντέθηκε το υπόστρωμα **23**, που φέρει ένα επιπλέον άνθρακα στο σκελετό του. Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύνθεσης, με μόνη διαφορά ότι στο πρώτο βήμα σύνθεσης χρησιμοποιήθηκε 4-βρωμο-1-βουτάνιο, αντί του αλλυλοβρωμιδίου (Σχήμα 5.1.1.5). Η επιθυμητή οξίμη απομονώθηκε σε πολύ καλή απόδοση.

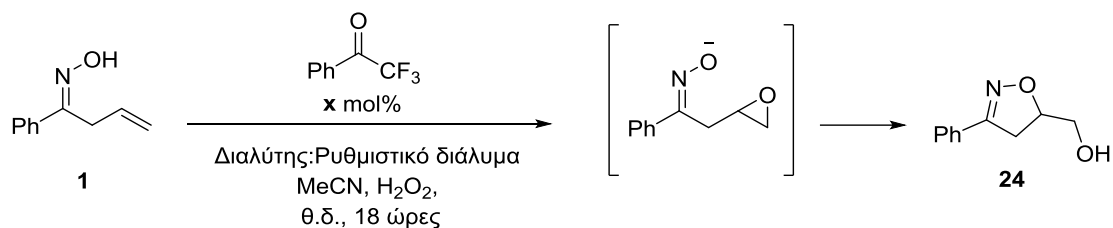


Σχήμα 5.1.1.5. Συνθετική πορεία αλλυλο-οξιμής **23**.

5.1.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-οξιμών προς σχηματισμό ισοξαζολινών

Αρχικός στόχος της μελέτης μας ήταν η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για το πρώτο βήμα της αντίδρασης δηλαδή της οξειδωσης της αλλυλικής ομάδας προς τον σχηματισμό του αντίστοιχου εποξειδικού δακτυλίου. Στις βέλτιστες συνθήκες οξειδωσης τελικών διπλών δεσμών, βάσει του οξειδωτικού πρωτοκόλου,^{37,122} η οξειδωση πραγματοποιείται παρουσία ρυθμιστικού διαλύματος K₂CO₃, 20 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνης ως καταλύτη και 2 ισοδυνάμων MeCN και ~30% υδατικού διαλύματος H₂O₂. Θέλοντας, λοιπόν, να βελτιστοποιήσουμε τις συνθήκες αντίδρασης για το παρόν υπόστρωμα, έγινε μία εκτενής μελέτη, όσον αφορά το καταλυτικό φορτίο, τα ισοδύναμα του οξειδωτικού, τον διαλύτη αλλά και τη συγκέντρωση του διαλύματος (Πίνακας 5.1.2.1).

Πίνακας 5.1.2.1. : Εύρεση βέλτιστων συνθηκών οξειδωσης αλλυλο-οξιμών.^[α]



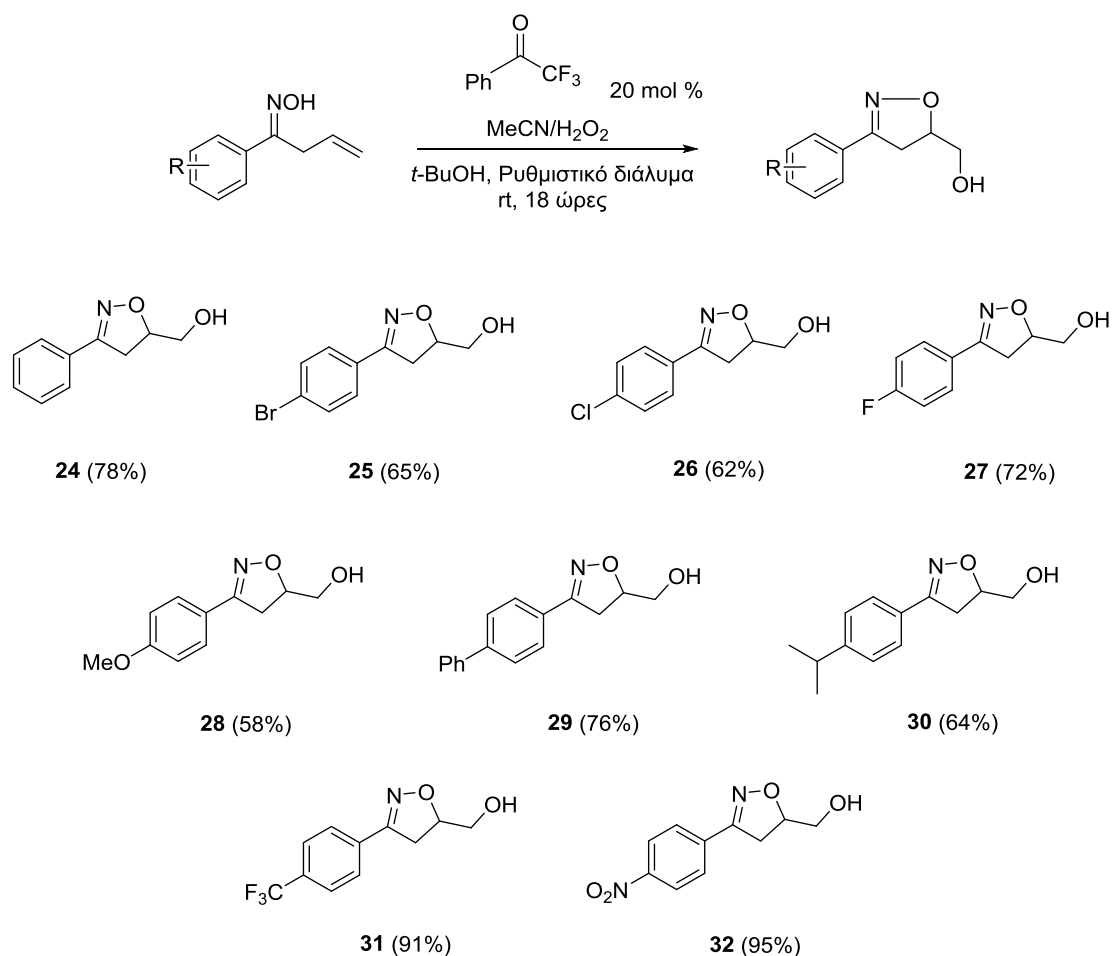
Καταχώρηση	Καταλυτικό φορτίο (<i>x</i> mol%)	MeCN (ισοδ.)	H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Διαλύτης	Συγκέντρωση (M)	Απόδοση ένωσης 24 (%) ^[β]
1	10	12	12	<i>t</i> -BuOH	0.5	28
2	0	12	12	<i>t</i> -BuOH	0.5	5
3	20	8	8	<i>t</i> -BuOH	0.5	56
4	20	12	12	<i>t</i> -BuOH	0.5	75
5	20	16	16	<i>t</i> -BuOH	0.5	76
6	20	16	16	MeCN	0.5	74
7	20	16	16	EtOAc	0.5	75
8	20	16	16	MeOH	0.5	12
9	20	16	16	Pet. Ether	0.5	24
10	20	16	16	THF	0.5	38
11	20	16	16	CHCl ₃	0.5	40
12	20	16	16	<i>t</i> -BuOH	0.25	73
13	20	16	16	<i>t</i> -BuOH	1.0	78
14	20	16	16	<i>t</i> -BuOH	1.5	76

[α] Συνθήκες αντίδρασης: 0.2 mmol υποστρώματος διαλύεται στον εκάστοτε διαλύτη, προσθήκη *x* mol% καταλύτη, ρυθμ. δ/ματος K₂CO₃ (1:1 με τον διαλύτη), *y* ισοδ. MeCN και *y* ισοδ. H₂O₂ [β] Απόδοση απομονωμένου προϊόντος, έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Αρχικά, μελετήθηκε το καταλυτικό φορτίο που είναι απαραίτητο για την πραγματοποίηση της αντίδρασης (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχωρήσεις 1, 2, 4). Έτσι, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η μέγιστη απόδοση λαμβάνεται παρουσία 20 mol% καταλυτικού φορτίου, ενώ απουσία καταλύτη η αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα. Έπειτα, θέλοντας να εξετάσουμε τον παράγοντα «οξειδωτικό», μελετήσαμε την αντίδραση παρουσία 8 ισοδυνάμων MeCN:H₂O₂ (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 3), όπου η επιθυμητή ισοξαζολίνη **24** σχηματίστηκε σε χαμηλότερη απόδοση, ενώ όταν τα ισοδύναμα του οξειδωτικού αυξήθηκαν σε 16, η απόδοση εκτοξεύτηκε στο 76% (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 5). Στη συνέχεια, μελετήθηκε μια ποικιλία από

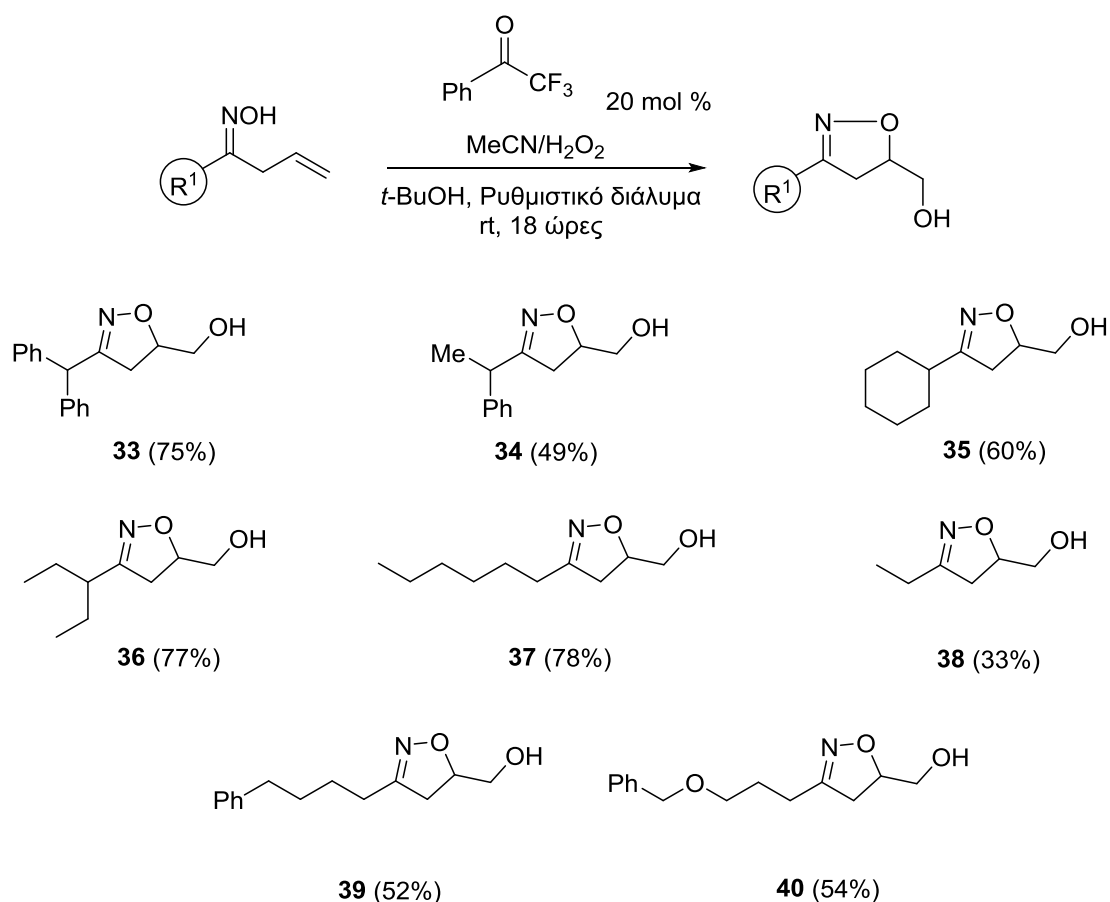
οργανικούς διαλύτες, είτε πολικούς είτε άπολους, χλωριωμένους ή μη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο πιο αποτελεσματικός διαλύτης είναι η *tert*-BuOH (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 6-11). Τέλος, μελετήθηκε η συγκέντρωση του διαλύματος της αντίδρασης (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 12-14). Αυξάνοντας τη συγκέντρωση στο 1.0 M, η επιθυμητή ισοξαζολίνη **24** σχηματίσθηκε σε 78% απόδοση, ενώ περαιτέρω αύξηση ή μείωση αυτής οδήγησε σε χαμηλότερες αποδόσεις. Καταλήξαμε λοιπόν, ότι οι βέλτιστες συνθήκες για την οξειδωση της αλλυλο-οξίμης **1** είναι 16 ισοδύναμα MeCN και H₂O₂ σε διαλύτη *tert*-BuOH (1.0 M) με 20 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη και χρόνο αντίδρασης 18 ώρες.

Αφού βρέθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες για την αντίδραση οξειδωσης, επόμενο βήμα της μελέτης μας αποτέλεσε η εφαρμογή σε μια σειρά από υποστρώματα.¹²¹



Σχήμα 5.1.2.1. Ισοξαζολίνες με υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο.

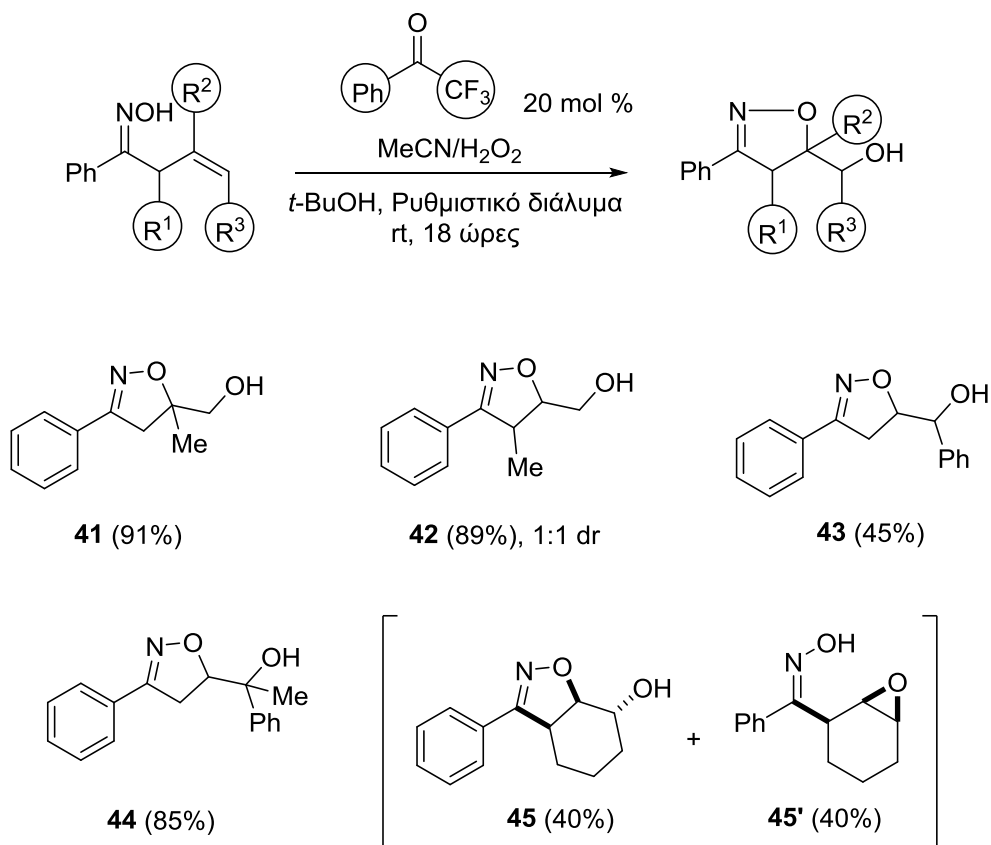
Ξεκινώντας από αλλυλο-οξίμες που περιλαμβάνουν υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο (Σχήμα 5.1.2.1), παραλάβαμε τα προϊόντα σε πολύ καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Έτσι, όταν ο αρωματικός δακτύλιος φέρει υποκαταστάτη, είτε που έλκει είτε που δίνει ηλεκτρονιακή πυκνότητα, ο αντίστοιχος ισοξαζολικός δακτύλιος σχηματίζεται σε απόδοση άνω του 60% (έπειτα από απομόνωση με χρωματογραφία στήλης). Στη συνέχεια, θέλοντας να διευρύνουμε το φάσμα των υποστρωμάτων, δοκιμάστηκαν υποστρώματα που έφεραν αλειφατικό άκρο, με ή χωρίς υποκατάσταση (Σχήμα 5.1.2.2).



Σχήμα 5.1.2.2. Ισοξαζολίνες με αλειφατική αλυσίδα.

Όπως παρατηρούμε, ανεξάρτητα από το μέγεθος της αλειφατικής αλυσίδας οι αποδόσεις των επιθυμητών προϊόντων παραμένουν ικανοποιητικές έως υψηλές, ενώ διάφορες υποκαταστάσεις στο σκελετό δεν φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην απόδοση της αντίδρασης.

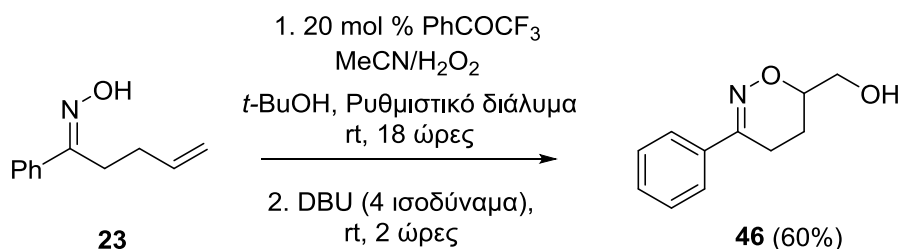
Σε επόμενο βήμα, δοκιμάστηκαν αλλυλο-οξίμες που φέρουν υποκατάσταση στο αλλυλικό τμήμα του σκελετού (Σχήμα 5.1.2.3).



Σχήμα 5.1.2.3. Ισοξαζολίνες με υποκατεστημένο αλλυλικό τμήμα.

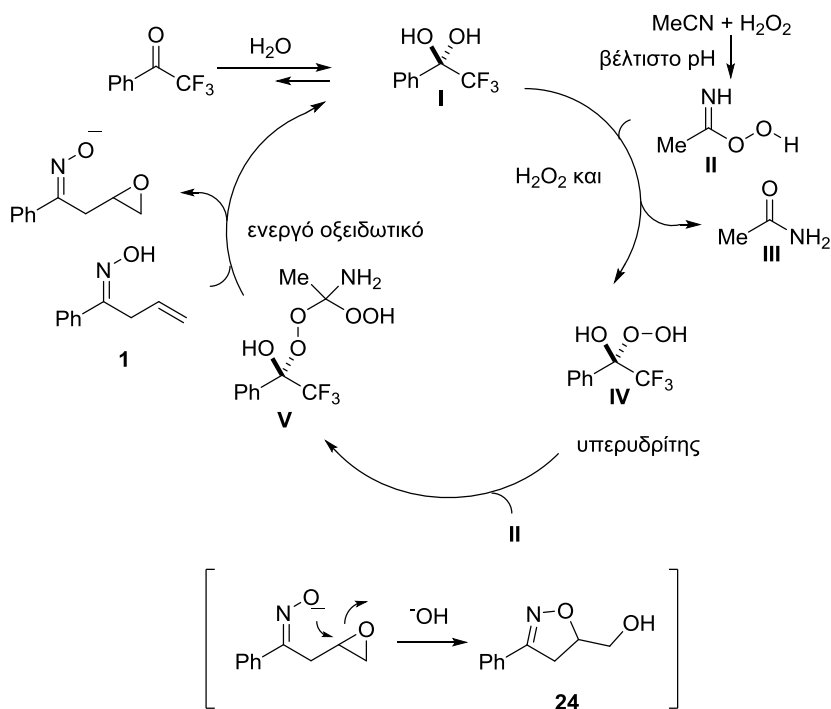
Όπως βλέπουμε και στο παραπάνω σχήμα, η υποκατάσταση στον αλλυλικό σκελετό δεν στέκεται εμπόδιο στην πραγματοποίηση της αντίδρασης. Έτσι λοιπόν, υποκατάσταση στον α -άνθρακα ως προς την οξίμη οδηγεί στην ισοξαζολίνη **42** με αποδοση 89%, ενώ υποκατάσταση στον β -άνθρακα οδηγεί στο προϊόν σε 91% απόδοση (Σχήμα 5.1.2.3, ένωση **41**). Όταν η υποκατάσταση βρίσκεται στον γ -άνθρακα, η απόδοση μειώνεται (Σχήμα 5.1.2.3, ενώσεις **43** και **44**). Τέλος, όταν ο διπλός δεσμός βρίσκεται ακινητοποιημένος σε έναν εξαμελή δακτύλιο, η αντίδραση εποξειδωσης πραγματοποιείται σχεδόν ποσοτικά, αλλά μόνο το μισό εκ του εποξειδίου καταφέρνει να κυκλοποιηθεί, σύμφωνα με τη θέση που λαμβάνει στο χώρο η ομάδα της οξίμης σε σχέση με το παραγόμενο εποξείδιο (Σχήμα 5.1.2.3, ενώσεις **45** και **45'**). Ολοκληρώνοντας τη μελέτη των υποστρωμάτων, δοκιμάστηκε το υπόστρωμα **23** που έφερε ένα επιπλέον ανθρακοάτομο στον σκελετό του. Η αντίδραση εποξειδωσης πραγματοποιήθηκε στις καθιερωμένες συνθήκες, μόνο που μετά το πέρας των 18 ωρών (η αντίδραση έδωσε το εποξείδιο χωρίς κυκλοποίηση), έγινε προσθήκη 4 ισοδυνάμων

βάσης (DBU) και η αντίδραση αφέθηκε για επιπλέον 2 ώρες (Σχήμα 5.1.2.4). Τελικά, ο επιθυμητός εξαμελής δακτύλιος **46** απομονώθηκε σε 60% απόδοση, τεκμηριώνοντας έτσι την ευρεία χρήση του οξειδωτικού αυτού πρωτοκόλλου για τη σύνθεση ισοξαζολινών. Αυτό αποτελεί και ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα που επιδεικνύεται η διαφορά της σταθερότητας μεταξύ ενός πενταμελούς και ενός εξαμελούς δακτυλίου, και πώς αυτός προτιμάται βάσει κανόνων Baldwin.



Σχήμα 5.1.2.4. Σύνθεση προϊόντος **46**.

Όλα τα παραπάνω προϊόντα συντέθηκαν σε ένα βήμα από τις αντίστοιχες αλλυλο-οξίμες. Βάσει της βιβλιογραφίας λοιπόν,^{37,39} προτείνεται ο μηχανισμός αντίδρασης που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.1.2.5.

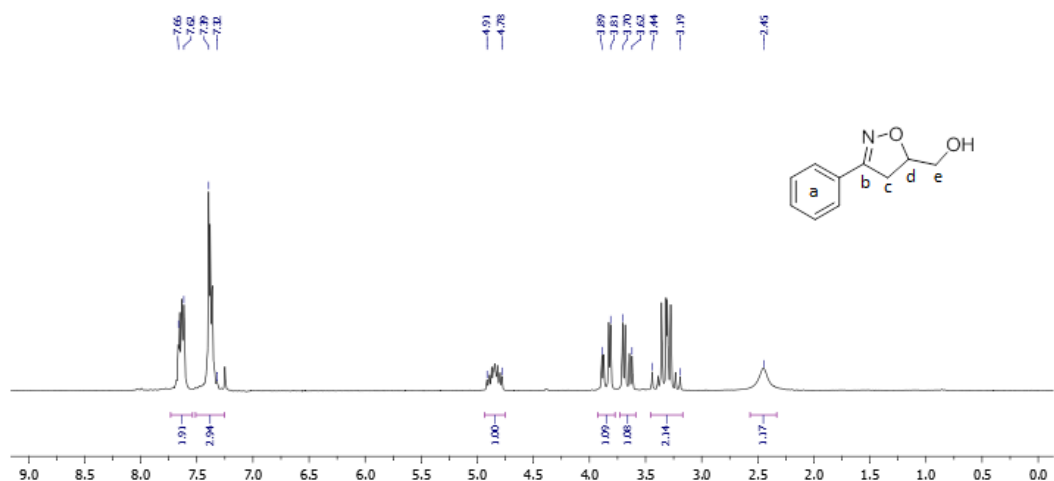


Σχήμα 5.1.2.5. Προτεινόμενος μηχανισμός οργανοκαταλυτικής σύνθεσης ισοξαζολινών.

Αρχικά, ο καταλύτης βρίσκεται σε ισορροπία με την αντίστοιχη διόλη **I**, λόγω του υδατικού περιβάλλοντος. Ένα μόριο H_2O_2 με ένα μόριο MeCN στο κατάλληλο pH (pH=11) σχηματίζουν το ενδιάμεσο **II**, που στη συνέχεια μετατρέπεται με τη βοήθεια ενός ακόμα μορίου οξειδωτικού, στον υπερευδρίτη **IV**. Αυτός με τη σειρά του αλληλεπιδρά με ένα ακόμα μόριο ενδιαμέσου **II**, σχηματίζοντας το ενεργό οξειδωτικό, το οποίο και πραγματοποιεί την εποξειδωση του διπλού δεσμού του υποστρώματος. Λόγω του βασικού περιβάλλοντος της αντίδρασης, η ομάδα της οξίμης αποπρωτονιώνεται και προσβάλλει τον εποξειδικό δακτύλιο. Ο δακτύλιος ανοίγει και έτσι σχηματίζεται ο επιθυμητός ισοξαζολικός δακτύλιος.

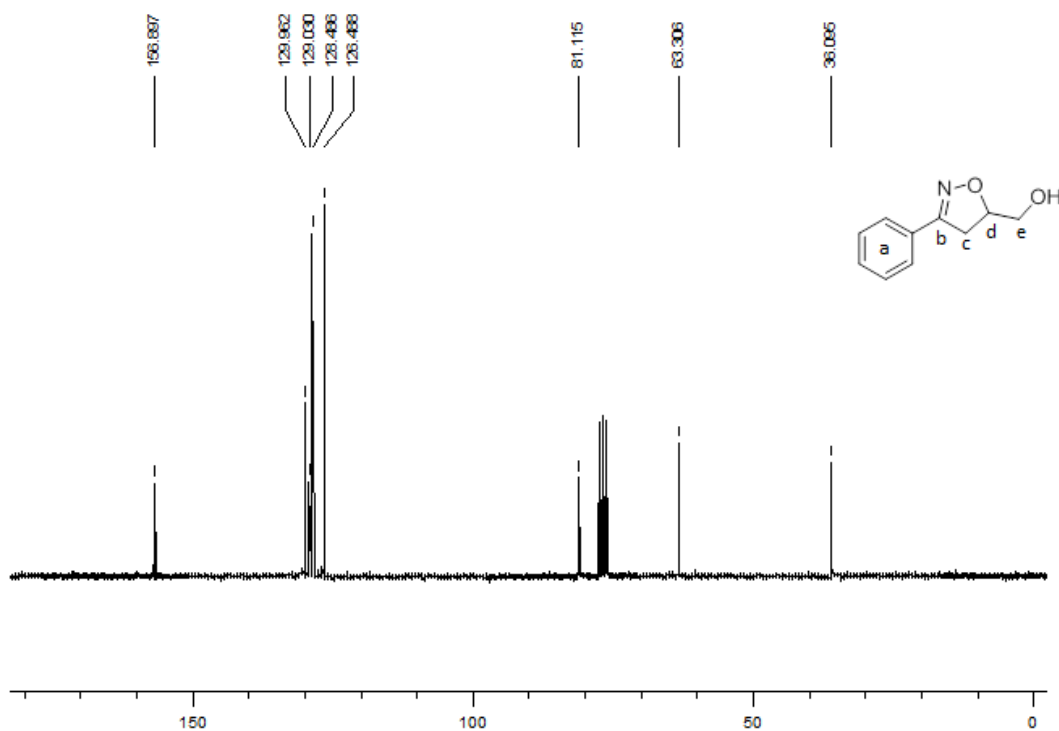
5.1.3 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-οξιμών

Στο Σχήμα 5.1.3.1 παρουσιάζεται το φάσμα 1H -NMR της ένωσης **24**. Στην περιοχή 7.20-7.70 ppm συντονίζονται τα 5 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **24**. Στην περιοχή 4.78-4.91 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του τριτοταγούς άνθρακα d του πενταμελούς δακτυλίου δίπλα στο οξυγόνο. Στα 3.85 ppm συντονίζεται το ένα εκ των δύο πρωτονίων του άνθρακα e δίπλα στο υδροξύλιο, και σχάζεται ως διπλή διπλών με $J=12.2$ και 3.2 Hz. Το διαστερεοτοπικό του πρωτόνιο συντονίζεται στα 3.66 ppm με μορφή διπλή διπλών και $J=12.2$ και 4.6 Hz. Τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια του άνθρακα c του δακτυλίου εμφανίζονται ως διπλή διπλών το καθένα στην περιοχή 3.44-3.19 ppm. Τέλος, το υδροξυλικό πρωτόνιο συντονίζεται στα 2.45 ppm ως μια ευρεία κορυφή.



Σχήμα 5.1.3.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **24**.

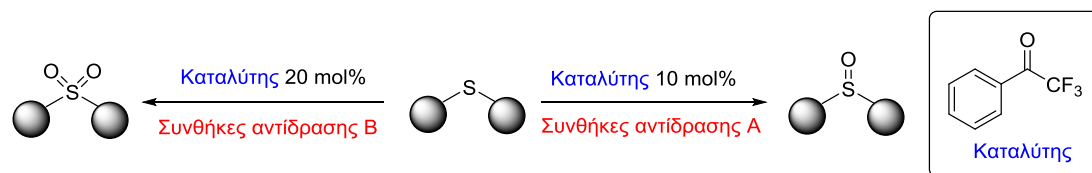
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.1.3.2), στα 156.8 ppm συντονίζεται ο άνθρακας b του δακτυλίου, ενώ από τα 130 ως τα 126 ppm συντονίζονται οι αρωματικοί άνθρακες. Η χαρακτηριστική κορυφή του τριτοταγούς άνθρακα d εμφανίζεται στα 81.1 ppm, ενώ του άνθρακα e που φέρει το υδροξύλιο στα 63.3 ppm. Τέλος, ο άνθρακας c του δακτυλίου συντονίζεται στα 36.0 ppm.



Σχήμα 5.1.3.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης **24**.

5.2 Οξείδωση σουλφιδίων σε σουλφοξειδία και σουλφόνες¹²³

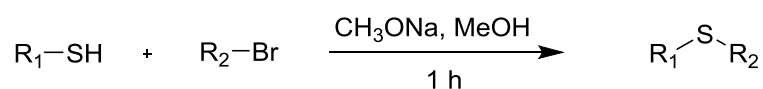
Στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η ανεύρεση κατάλληλων συνθηκών ώστε να επιτυγχάνεται εκλεκτική οξείδωση σουλφιδίων προς σουλφοξειδίο ή σουλφόνη, εφαρμόζοντας το οξειδωτικό πρωτόκολλο της ομάδας μας.



Σχήμα 5.2.1. Γενικό σχήμα μελέτης οξείδωσης σουλφιδίων.

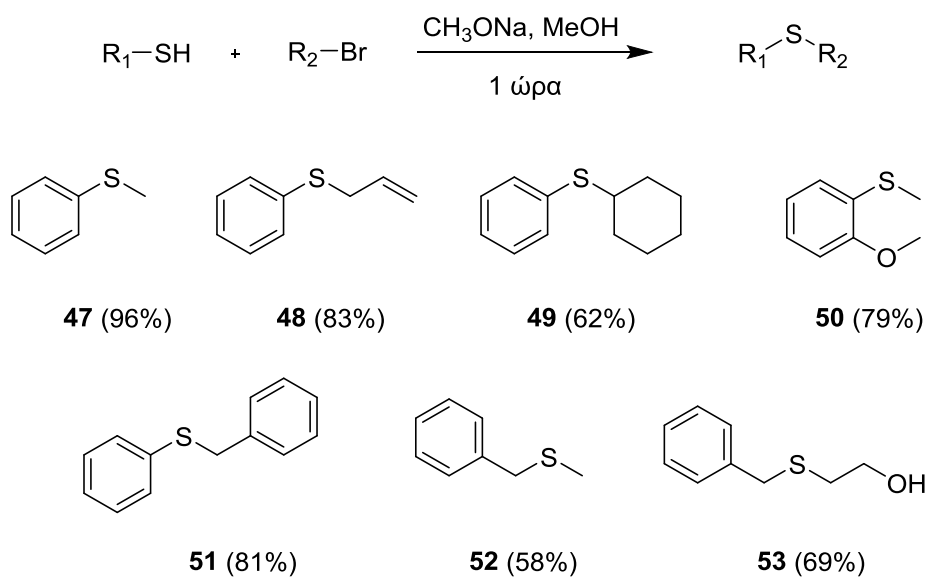
5.2.1 Σύνθεση σουλφιδίων

Για τη σύνθεση των σουλφιδίων από τις αντίστοιχες θειόλες ακολουθήθηκε μια γενική πορεία (Σχήμα 5.2.1.1).



Σχήμα 5.2.1.1. Σύνθεση σουλφιδίων από θειόλες.

Αρχικά, η θειόλη αναμιγνύεται με διάλυμα μεθόξυ νατρίου σε μεθανόλη, ενώ στη συνέχεια προστίθεται το εκάστοτε βρωμίδιο και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, έως ότου ολοκληρωθεί η αντίδραση (έλεγχος με TLC, 2-18 ώρες). Στη συνέχεια, ακολουθείται η κατάλληλη κατεργασία και έπειτα από χρωματογραφία στήλης παραλαμβάνονται τα επιθυμητά σουλφίδια **47-53** (Σχήμα 5.2.1.2).

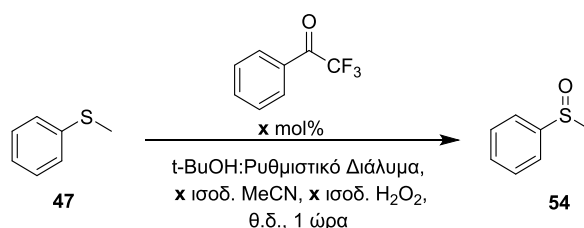


Σχήμα 5.2.1.2. Σουλφίδια 47-53.

5.2.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την εκλεκτική οξείδωση σουλφιδίου προς σουλφοξείδιο και σουλφόνη

Αρχικά, θελήσαμε να μελετήσουμε, σε συνεργασία με την υποψήφια διδάκτορα Έρρικα Βουτυρίτσα, την αντίδραση σχηματισμού σουλφοξειδίου από το αντίστοιχο σουλφίδιο, προκειμένου να μην παραλαμβάνουμε καθόλου την αντίστοιχη σουλφόνη (Πίνακας 5.2.2.1)

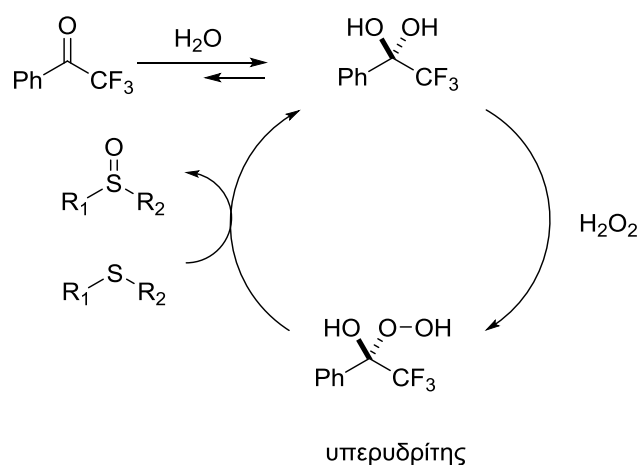
Πίνακας 5.2.2.1 : Εύρεση κατάλληλων συνθηκών για την οξείδωση του σουλφιδίου 47 στο αντίστοιχο σουλφοξείδιο 54.



Καταχώρηση	Καταλυτικό Φορτίο (mol%)	MeCN (ισοδ.)	H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Ρυθμιστικό διάλυμα (mL/mmol)	Απόδοση (%) ^[α]
1	10	-	1.1	0.5	59
2	10	-	3	0.5	83
3	0	3	3	-	38
4	0	-	1.5	0.5	0
5	10	-	1.5	-	90
6	10	-	1.5	0.5	96

[α] Η απόδοση υπολογίσθηκε από το φάσμα ¹H-NMR χρησιμοποιώντας εσωτερικό πρότυπο.

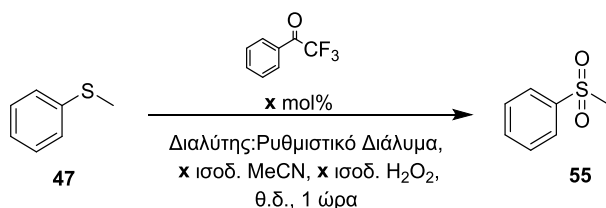
Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε απουσία MeCN χρησιμοποιώντας 1.1 ισοδύναμα H₂O₂, προκειμένου να γίνει όσο το δυνατόν πιο ήπια η αντίδραση προς αποφυγή σχηματισμού σουλφόνης (Πίνακας 5.2.2.1, Καταχώρηση 1). Το αντίστοιχο σουλφοξείδιο **54** σχηματίστηκε σε απόδοση 59%, ενώ αυξάνοντας τα ισοδύναμα του οξειδωτικού η απόδοση αυξήθηκε στο 83% (Πίνακας 5.2.2.1, Καταχώρηση 2). Απουσία του οργανοκαταλύτη, η αντίδραση δεν πραγματοποιείται (Πίνακας 5.2.2.1, Καταχωρήσεις 3 και 4), ενώ απουσία MeCN και συγκέντρωση ρυθμιστικού διαλύματος 0.5 M, το επιθυμητό σουλφοξείδιο **54** σχηματίζεται σε απόδοση 96% (Πίνακας 5.2.2.1, Καταχώρηση 6). Με την απουσία MeCN, ο οξειδωτικός κύκλος αλλάζει και πλέον πιθανό ενεργό οξειδωτικό καθίσταται ο υπερυδρίτης (Σχήμα 5.2.2.1).



Σχήμα 5.2.2.1. Πιθανός καταλυτικός κύκλος σύνθεσης σουλφοξειδίων.

Σε επόμενο βήμα, μελετήθηκε η εύρεση βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης του σουλφιδίου **47** προς σχηματισμό της αντίστοιχης σουλφόνης **55** (Πίνακας 5.2.2.2).

Πίνακας 5.2.2.2 : Εύρεση κατάλληλων συνθηκών για την οξείδωση του σουλφιδίου **47** στην αντίστοιχη σουλφόνη **55**.



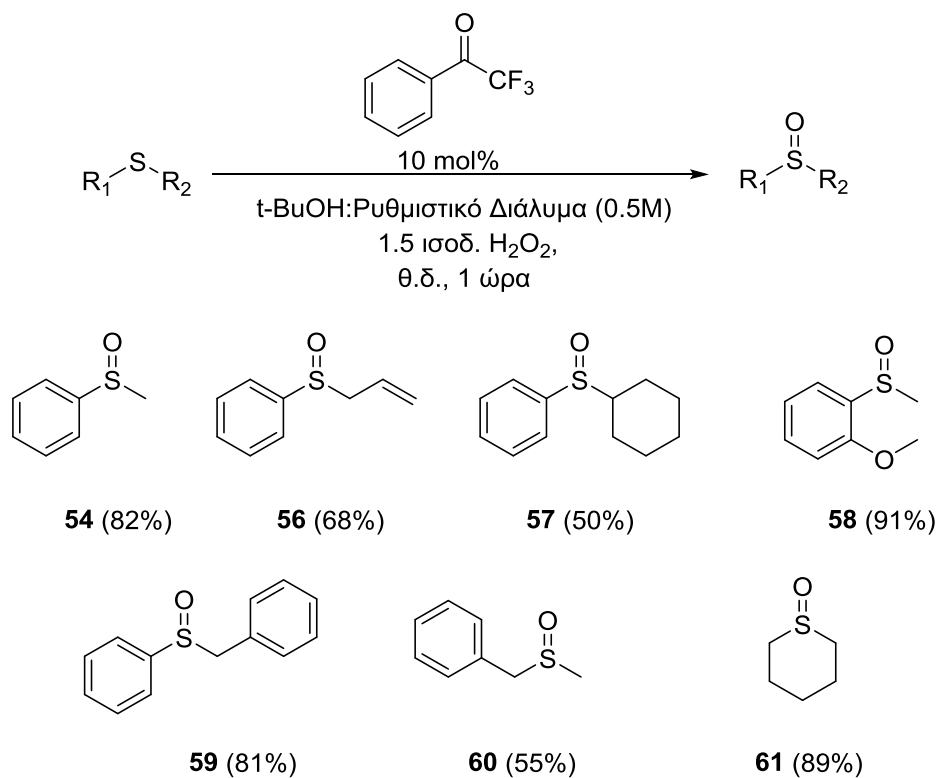
Καταχώρηση	Καταλυτικό Φορτίο	MeCN (ισοδ.)	H ₂ O ₂ (ισοδ.)	Διαλύτης	Απόδοση (%) ^[α]
------------	-------------------	--------------	---------------------------------------	----------	----------------------------

	(mol%)				
1	10	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	48
2	10	2	2	<i>t</i> -BuOH	49
3	10	3	3	<i>t</i> -BuOH	88
4	5	3	3	<i>t</i> -BuOH	54
5	20	3	3	<i>t</i> -BuOH	100
6	20	3	3	EtOAc	80
7	20	3	3	MeOH	85
8	20	3	3	MeCN	64
9	20	3	3	THF	76
10	20	3	3	CHCl ₃	45
11	20	3	3	Τολουόλιο	40
12	20	3	3	Βενζόλιο	39
13	20	3	3	DMSO	5

[α] Η απόδοση υπολογίσθηκε από το φάσμα ¹H-NMR χρησιμοποιώντας εσωτερικό πρότυπο. Ξεκινώντας την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών μετατροπής του σουλφιδίου σε σουλφόνη, αρχικά μελετήθηκαν τα ισοδύναμα MeCN/H₂O₂ που απαιτούνται (Πίνακας 5.2.2.2, Καταχωρήσεις 1-3). Παρατηρούμε ότι με την αύξηση των ισοδυνάμων σε 3, η απόδοση αυξήθηκε στο 88% (Πίνακας 5.2.2.2, Καταχώρηση 3). Επόμενο βήμα ήταν η εύρεση του καταλληλότερου καταλυτικού φορτίου. Ξεκινώντας λοιπόν από 10 mol% όπου η απόδοση άγγιζε το 88%, μειώσαμε στο 5 mol% και η απόδοση μειώθηκε στο 54% (Πίνακας 5.2.2.2, Καταχώρηση 4). Όταν αυξήσαμε το καταλυτικό φορτίο στο διπλάσιο (20 mol%), η αντίδραση πραγματοποιήθηκε ποσοτικά και ολοκληρώθηκε σε διάστημα 1 ώρας (Πίνακας 5.2.2.2, Καταχώρηση 5). Την μελέτη μας ακολούθησε μια σειρά από πειραματικές δοκιμές με μια ποικιλία από διαλύτες (Πίνακας 5.2.2.2, Καταχωρήσεις 6-13). Αφού δοκιμάστηκαν πολικοί, μη πολικοί, χλωριωμένοι και μη, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ο καταλληλότερος διαλύτης είναι για ακόμη μια φορά η *tert*-BuOH.

5.2.3 Μελέτη της εκλεκτικής οργανοκαταλυτικής οξειδωσης σουλφιδίων

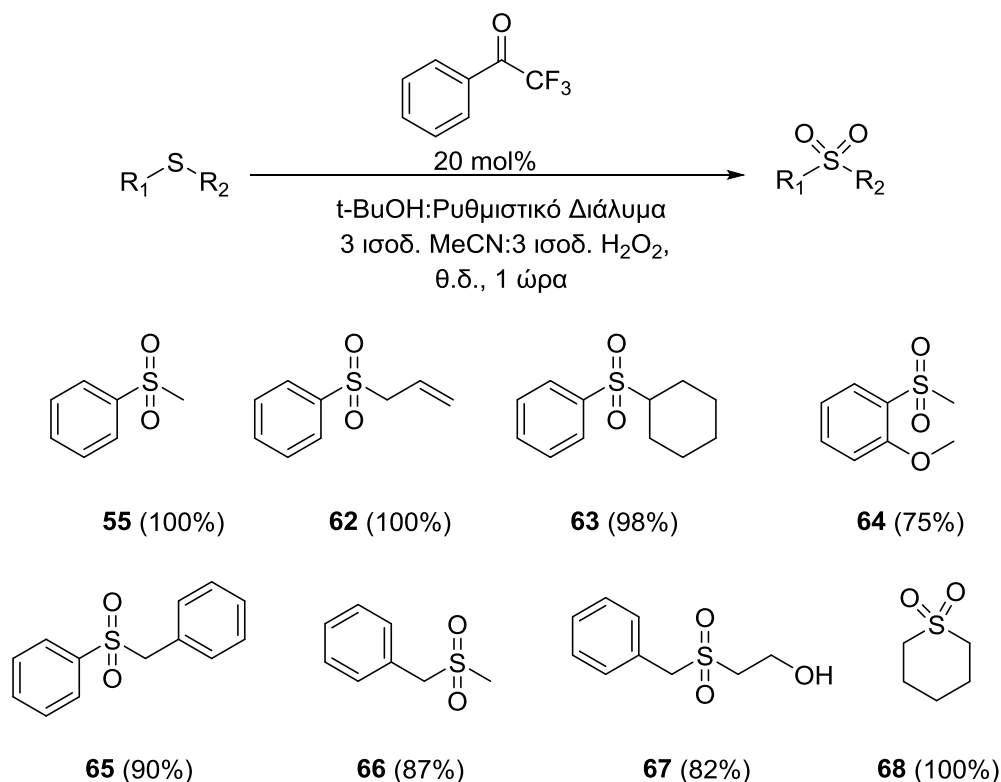
Έχοντας καταλήξει στις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης για την εκλεκτική μετατροπή του σουλφιδίου σε σουλφοξείδιο ή σουλφόνη, μελετήσαμε την εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυτού σε μια ποικιλία υποστρωμάτων, όπως αυτά παρουσιάζονται παρακάτω.¹²³



Σχήμα 5.2.3.1. Οργανοκαταλυτική οξειδωση σουλφιδίων προς σουλφοξειδία.

Όπως παρατηρείται και από το Σχήμα 5.2.3.1, τα σουλφοξειδία συντέθηκαν σε πολύ καλές αποδόσεις. Παρατηρούμε ότι ακόμα και όταν το σουλφίδιο φέρει δραστική ομάδα, αυτή δεν επηρεάζεται από τις συνθήκες της αντίδρασης. Έτσι, όταν ο σκελετός φέρει διπλό δεσμό, το αντίστοιχο σουλφοξειδίο σχηματίζεται σε απόδοση 68% (Σχήμα 5.2.3.1, ένωση **56**). Δηλαδή το οργανοκαταλυτικό πρωτόκολλο οξειδωσης δείχνει προτίμηση στην οξειδωση ετεροατόμων σε σχέση με διπλούς ή τριπλούς δεσμούς. Όταν ο μεθυλο-υποκαταστάτης αντικατασταθεί από κυκλοεξυλο- ή βενζυλο-υποκατάσταση, οι αποδόσεις παραμένουν εξίσου ικανοποιητικές (Σχήμα 5.2.3.1, ενώσεις **57**, **59**). Επιπλέον υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο σε *ορθο*-θέση δεν μειώνει την απόδοση και το αντίστοιχο σουλφοξειδίο **58** παραλαμβάνεται σε 91% απόδοση. Τέλος, εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου στο τετραϋδροθειοπυράνιο οδήγησε στο σχηματισμό του σουλφοξειδίου **61** σε απόδοση 89%.

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η εφαρμογή των κατάλληλων συνθηκών για τη σύνθεση σουλφονών από τα αντίστοιχα σουλφίδια (Σχήμα 5.2.3.2).

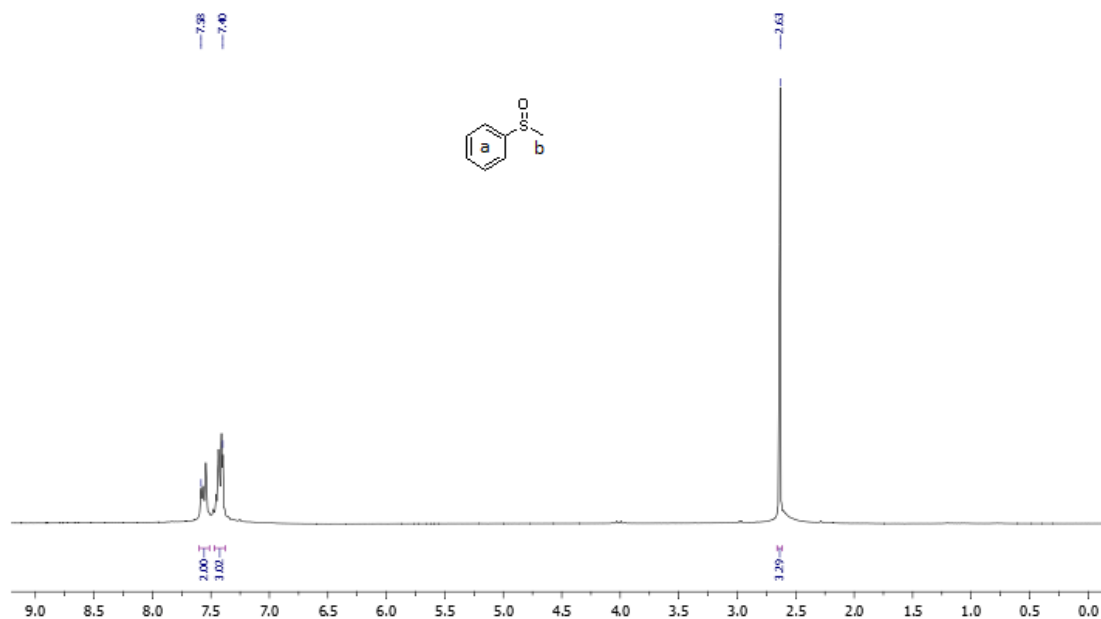


Σχήμα 5.2.3.2. Οργανοκαταλυτική οξείδωση σουλφιδίων προς σουλφόνες.

Παρατηρούμε ότι οι αποδόσεις σύνθεσης σουλφονών είναι ιδιαίτερα υψηλές, αγγίζοντας μέχρι και το 100%. Όλα τα υποστρώματα, ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες ομάδες που έφεραν, έδωσαν εξαιρετικά αποτελέσματα, αποδεικνύοντας την ευρεία εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου.

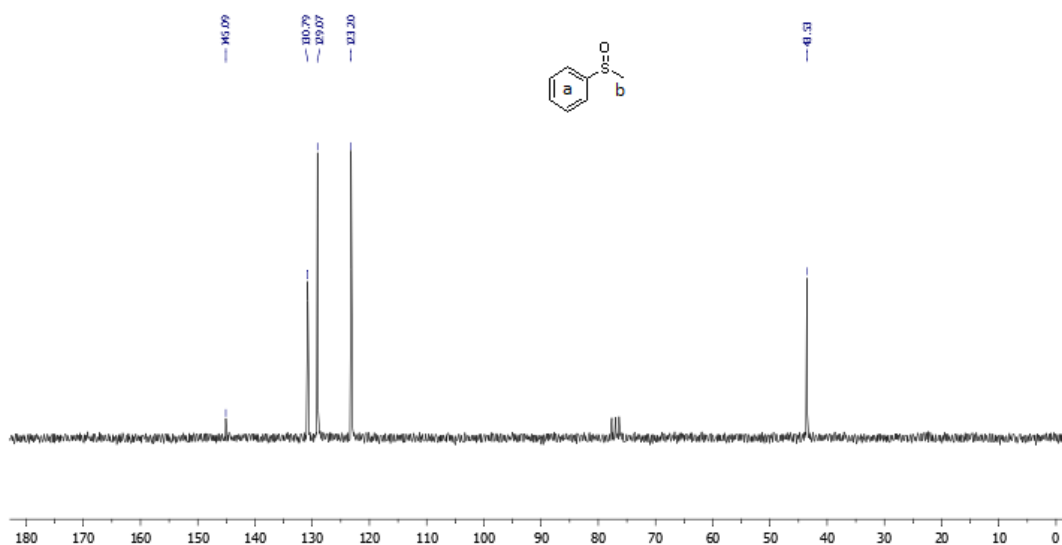
5.2.4 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων εκλεκτικής οργανοκαταλυτικής οξείδωσης σουλφιδίων

Στο Σχήμα 5.2.3.1 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του σουλφοξειδίου **54**. Στην περιοχή 7.30-7.60 ppm συντονίζονται τα 5 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **54**. Στα 2.63 ppm παρουσιάζεται μια απλή κορυφή όπου συντονίζονται τα πρωτόνια της μεθυλο-ομάδας του σκελετού.



Σχήμα 5.2.3.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του σουλφοξειδίου 54.

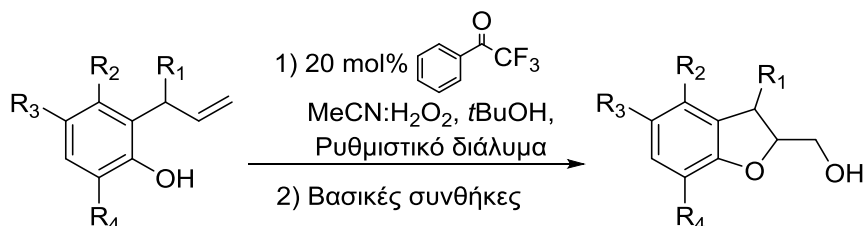
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.2.3.2), στα 145.1 ppm συντονίζεται ο τεταρτοταγής άνθρακας του αρωματικού δακτυλίου της ένωσης, ενώ από τα 130 ως τα 123 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες. Η χαρακτηριστική κορυφή του μεθυλίου της ένωσης εμφανίζεται στα 43.5 ppm.



Σχήμα 5.2.3.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 54.

5.3 Οργανοκαταλυτική οξείδωση αλλυλο-φαινολών προς σχηματισμό διυδροβενζοφουρανίων¹²⁴

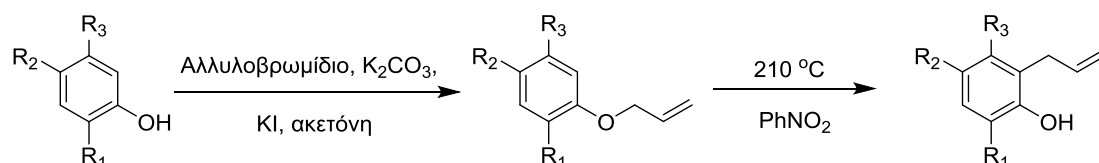
Σκοπό του παρόντος υποκεφαλαίου αποτέλεσε η σύνθεση αλλυλο-φαινολών, μέσα από μια σειρά αντιδράσεων, και η χρήση αυτών ως αρχική ύλη για την εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου προς σχηματισμό διυδροβενζοφουρανίων.



Σχήμα 5.3.1. Γενική πορεία σύνθεσης διυδροβενζοφουρανίων.

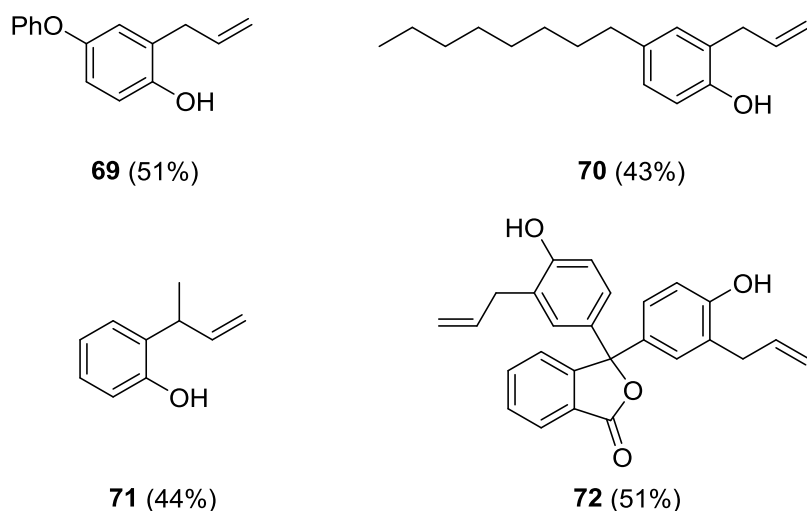
5.3.1 Σύνθεση αλλυλο-φαινολών

Για τη σύνθεση των αλλυλο-φαινολών ακολουθήθηκε μια γενική πορεία σύνθεσης από τις αντίστοιχες φαινόλες, αποτελούμενη από δύο βήματα (Σχήμα 5.3.1.1).



Σχήμα 5.3.1.1. Σύνθεση αλλυλο-φαινολών από τις αντίστοιχες φαινόλες.

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά η εκάστοτε υποκατεστημένη φαινόλη διαλύεται σε ακετόνη και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του ανθρακικού καλίου, του ιωδιούχου καλίου και του αλλυλοβρωμιδίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 60 °C για 18 ώρες. Έπειτα, η προστατευμένη φαινόλη που προκύπτει διαλύεται σε νιτροβενζόλιο και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 210 °C, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επιθυμητή μετάθεση Claisen της αλλυλο-ομάδας σε *ορθο*-θέση ως προς το υδροξύλιο της φαινόλης. Η αντίδραση αφήνεται για 2-18 ώρες, ανάλογα το υπόστρωμα. Έπειτα, από οξεοβασική κατεργασία και χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, απομονώθηκαν οι επιθυμητές αλλυλο-φαινόλες (Σχήμα 5.3.1.2) σε ικανοποιητικές αποδόσεις.

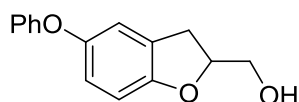
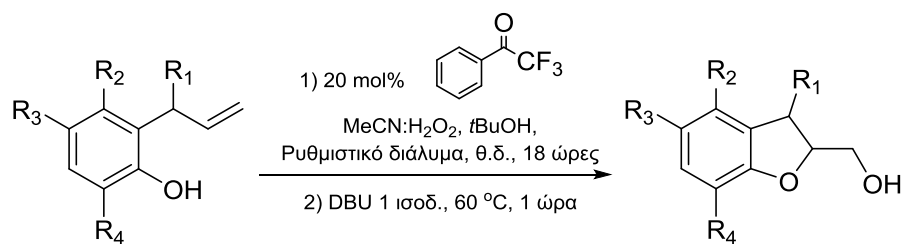


Σχήμα 5.3.1.2. Αλλυλο-φαινόλες που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.

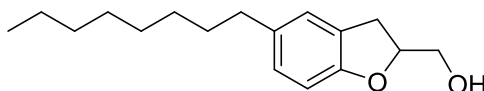
5.3.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-φαινολών προς σχηματισμό διυδροβενζοφουρανίων

Αρχικά μελετήθηκε η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για την οξειδωση της αλλυλικής ομάδας προς τον σχηματισμό του αντίστοιχου εποξειδικού δακτυλίου. Καταλήξαμε λοιπόν, ότι οι βέλτιστες συνθήκες για την οξειδωση αλλυλο-φαινόλης είναι 16 ισοδύναμα MeCN και H₂O₂ σε διαλύτη *tert*-BuOH (1.0 M) με 20 mol% 2,2,2-τριφθορομεθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη και χρόνο αντίδρασης 18 ώρες, ενώ για την περαιτέρω ενδομοριακή κυκλοποίηση απαιτείται 1 ισοδύναμο βάσης DBU και θέρμανση της αντίδρασης στους 60 °C για 1 ώρα.

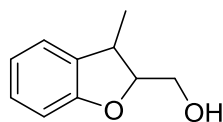
Στη συνέχεια της μελέτης μας, ασχοληθήκαμε με την εφαρμογή του πρωτοκόλλου στις αλλυλο-φαινόλες που συνθέσαμε (Σχήμα 5.3.2.1).¹²⁴



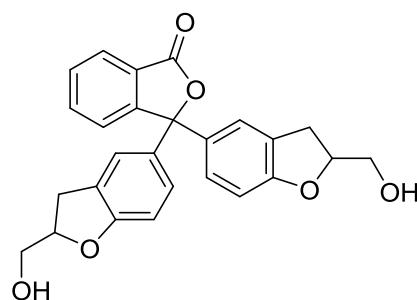
73 (47%)



74 (59%)



75 (53%)



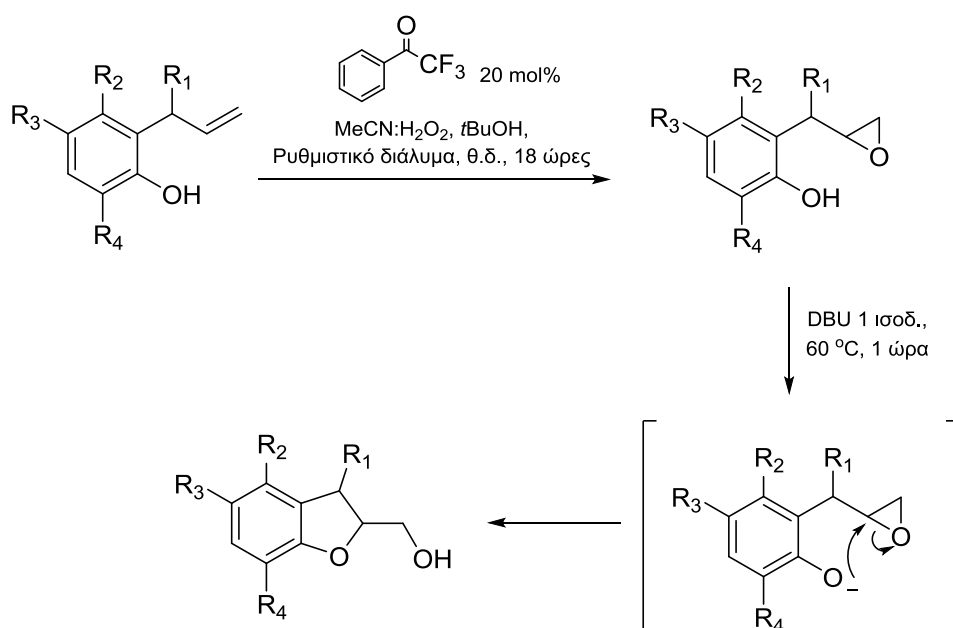
76 (57%)

Σχήμα 5.3.2.1. Προϊόντα οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλλυλο-φαινολών.

Ξεκινώντας από αλλυλο-φαινόλες που περιλαμβάνουν υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο (Σχήμα 5.3.1.2, ενώσεις **69**, **70**), παραλάβαμε τα αντίστοιχα διυδροβενζοφουράνια σε ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 5.3.2.1, ενώσεις **73**, **74**). Θέλοντας να διευρύνουμε το φάσμα των υποστρωμάτων, δοκιμάστηκε το υπόστρωμα **71** που έφερε μεθυλο-υποκατάσταση στο αλλυλικό τμήμα της ένωσης, οδηγώντας στον επιθυμητό πενταμελή δακτύλιο σε απόδοση 53% (Σχήμα 5.3.2.1, ένωση **75**). Στην περίπτωση του υποστρώματος **72** που φέρει δύο αλλυλο-ομάδες, χρησιμοποιήθηκαν τα διπλάσια ισοδύναμα MeCN:H₂O₂ και η επιθυμητή ένωση **76** απομονώθηκε σε ποσοστό 57% (Σχήμα 5.3.2.1).

Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει τον καταλυτικό κύκλο που αναφέραμε και σε προηγούμενο υποκεφάλαιο. Στη συνέχεια, και αφού έχει σχηματισθεί το επιθυμητό εποξειδίο, γίνεται η προσθήκη οργανικής βάσης (DBU), με σκοπό να αποπρωτονιώσει το υδροξύλιο της φαινόλης και στη

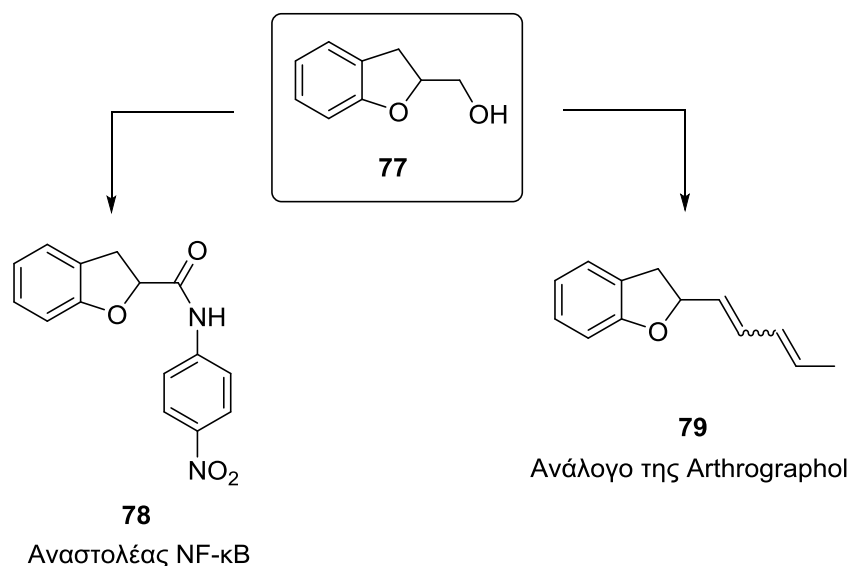
συνέχεια να προσβάλλει τον εποξειδικό δακτύλιο, οδηγώντας στο επιθυμητό διυδροβενζοφουράνιο (Σχήμα 5.3.2.2).



Σχήμα 5.3.2.2. Αντιδράσεις και ενδιάμεσα για τη σύνθεση διυδροβενζοφουρανίων.

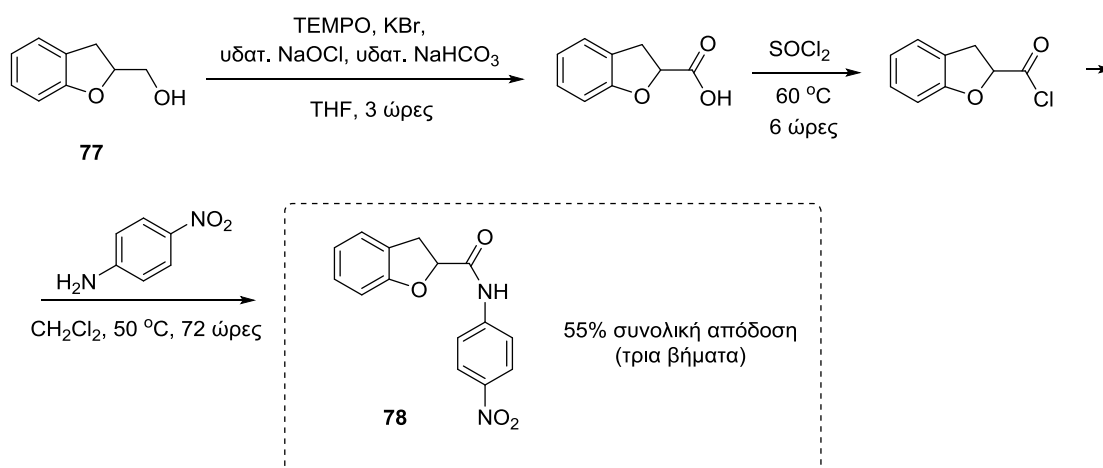
5.3.3 Εφαρμογή διυδροβενζοφουρανίων στη σύνθεση βιοδραστικών δομών και αναλόγων αυτών και φασματοσκοπική ανάλυση τους

Όπως αναφέρθηκε στο θεωρητικό τμήμα της διατριβής σχετικά με τα διυδροβενζοφουράνια, ο σκελετός αυτός συναντάται σε μια σειρά από βιοδραστικές ενώσεις. Θέλοντας λοιπόν να επεκτείνουμε την εφαρμογή του οξειδωτικού πρωτοκόλλου, χρησιμοποιήσαμε το διυδροβενζοφουράνιο **77** που συνθέσαμε και έπειτα από μια σειρά αντιδράσεων, απομονώθηκαν οι ενώσεις **78** και **79** (Σχήμα 5.3.3.1).



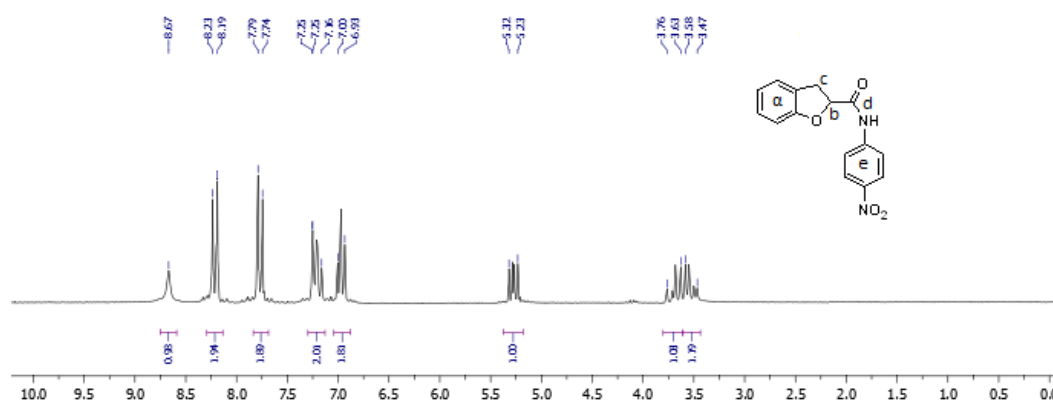
Σχήμα 5.3.3.1. Βιοδραστικά μόρια ξεκινώντας από το διυδροβενζοφουράνιο **77**.

Ξεκινώντας τη σύνθεση του αναστολέα NF-κB, μιας πρωτεΐνης που σκοπό έχει τη μεταγραφή του DNA και είναι υπεύθυνη για τη φλεγμονή και τον καρκίνο. Έχοντας, λοιπόν συνθέσει την ένωση **77**, βάσει των βέλτιστων συνθηκών που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο υποκεφάλαιο, την χρησιμοποιήσαμε αρχικά σε μια αντίδραση οξειδωσης με TEMPO, προκειμένου να παραλάβουμε το αντίστοιχο οξύ (Σχήμα 5.3.3.2). Στη συνέχεια, κατεργασθήκαμε με θειονυλοχλωρίδιο (SOCl₂) και θέρμανση, προκειμένου να σχηματισθεί το αντίστοιχο χλωρίδιο. Τέλος, ακολούθησε σύζευξη με την *para*-νιτροανιλίνη και απομονώθηκε ο αναστολέας **78** σε απόδοση 55% (Σχήμα 5.3.3.2). Αξίζει στο σημείο αυτό να τονίσουμε ότι η σύνθεση του αναστολέα έγινε χωρίς ενδιάμεσους καθαρισμούς, επομένως η απόδοση αφορά και τα 3 βήματα.



Σχήμα 5.3.3.2. Σύνθεση του NF-κΒ αναστολέα **78**.

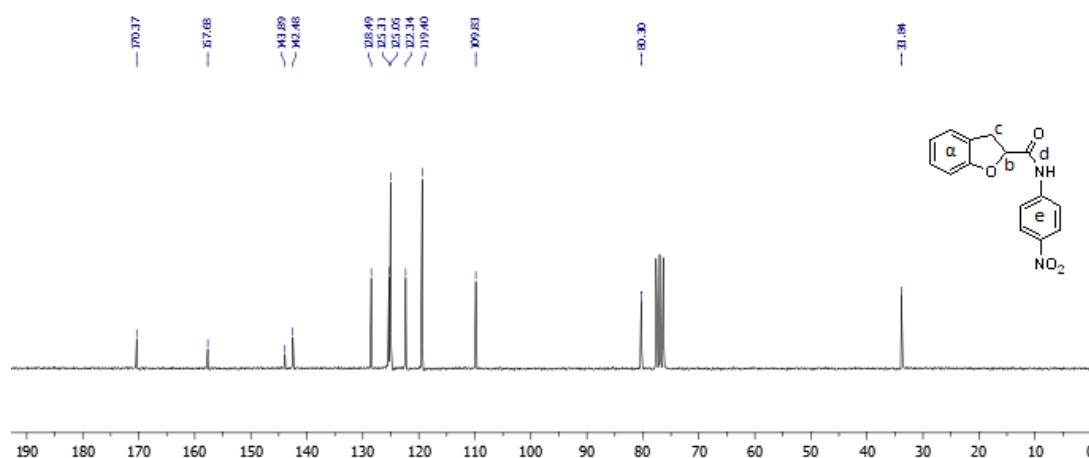
Στο Σχήμα 5.3.3.3 παρουσιάζεται το φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **78**. Στα 8.67 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του αμιδίου δίνοντας μια ευρεία κορυφή. Στην περιοχή 8.20-6.90 ppm συντονίζονται τα 8 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **78**. Στα 5.28 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του τριτοταγούς άνθρακα b δίπλα στο καρβονύλιο, και σχάζεται ως διπλή διπλών με $J=10.6$ και 6.8 Hz. Στα 3.70 ppm συντονίζεται το ένα εκ των δύο πρωτονίων του άνθρακα c, και σχάζεται ως διπλή διπλών με $J=16.5$ και 10.6 Hz. Το διαστερεοτοπικό του πρωτόνιο συντονίζεται στα 3.52 ppm με μορφή διπλή διπλών και $J=16.5$ και 6.8 Hz.



Σχήμα 5.3.3.3. Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **78**.

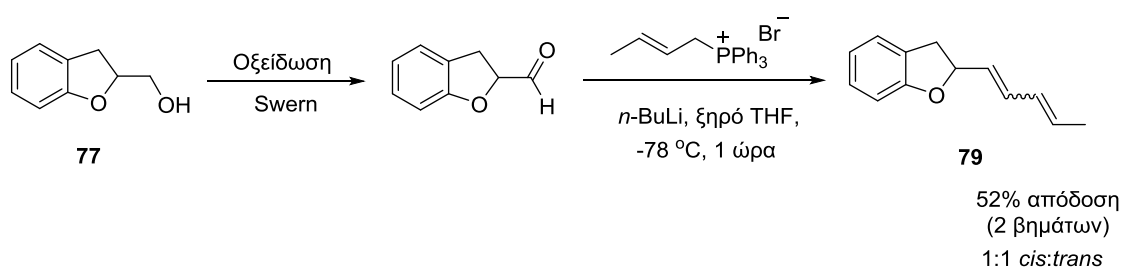
Στο φάσμα ¹³C-NMR της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.3.3.4), στα 170.4 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας του αμιδίου, ενώ από τα 158 ως τα 110 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των δύο αρωματικών δακτυλίων. Η

χαρακτηριστική κορυφή του τριτοταγούς άνθρακα b εμφανίζεται στα 80.3 ppm, ενώ του άνθρακα c στα 33.8 ppm.



Σχήμα 5.3.3.4. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **78**.

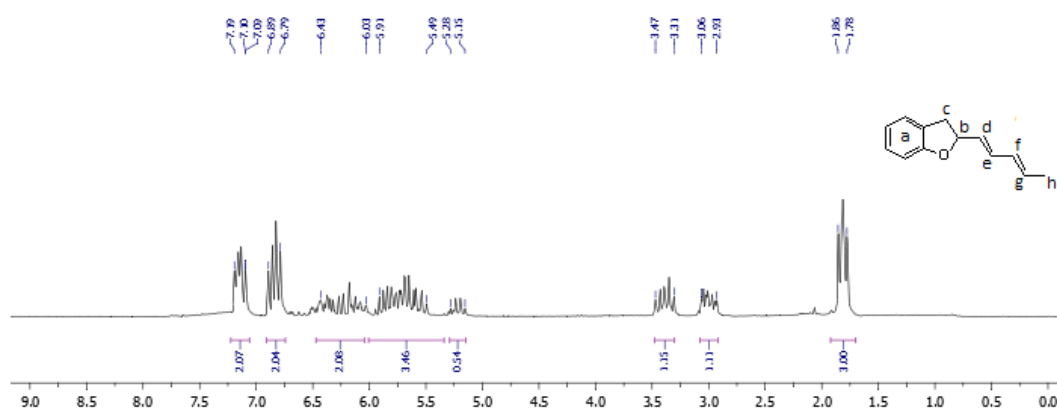
Ξεκινώντας την σύνθεση για το ανάλογο **79** από την ένωση **77**, πραγματοποιούμε μια αντίδραση οξειδωσης Swern, προκειμένου να παραλάβουμε την αντίστοιχη αλδεΐδη (Σχήμα 5.3.3.5). Στη συνέχεια, πραγματοποιούμε μια αντίδραση Wittig με το κατάλληλο άλας χρησιμοποιώντας ως βάση *n*-βουτυλολίθιο (Σχήμα 5.3.3.5). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ και σε 1 ώρα σχηματίστηκε το επιθυμητό ανάλογο. Απομονώθηκε σε απόδοση 52%. Αξίζει στο σημείο αυτό να τονίσουμε ότι η σύνθεση έγινε χωρίς ενδιάμεσους καθαρισμούς, επομένως η απόδοση αφορά και τα 2 βήματα.



Σχήμα 5.3.3.5. Σύνθεση αναλόγου αρθρογραφόλης **79**.

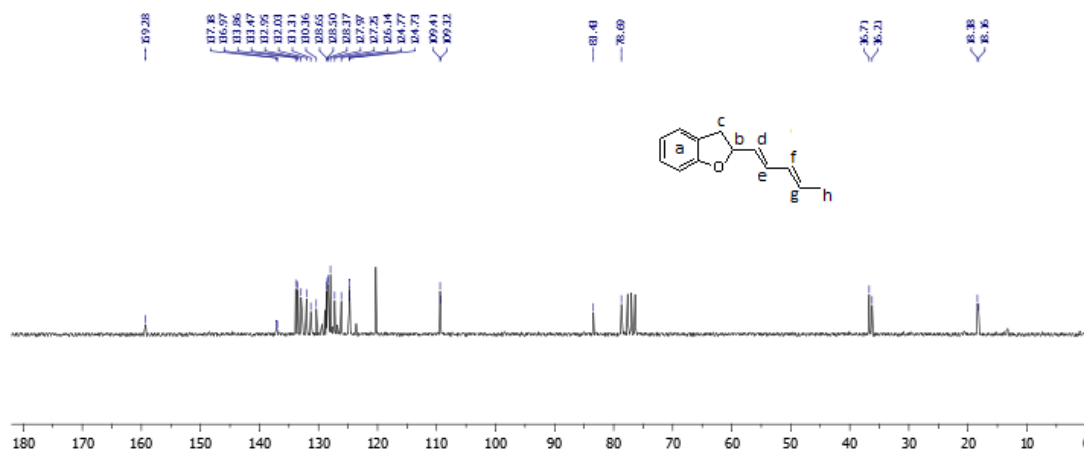
Η ένωση **79** αποτελεί μίγμα ισομερών *cis:trans* σε αναλογία 1:1. Στο Σχήμα 5.3.3.6 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **79**. Στην περιοχή 7.20-6.80 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **79**. Στην περιοχή 6.52-6.03 ppm συντονίζονται δύο πρωτόνια των διπλών δεσμών ως πολλαπλή. Στα 5.94-5.49 συντονίζονται τα άλλα δύο πρωτόνια των διπλών

δεσμών καθώς και το 0.5 πρωτόνιο από τον άνθρακα b δίπλα στο οξυγόνο του πενταμελούς δακτυλίου. Το υπόλοιπο 0.5 του ίδιου πρωτονίου συντονίζεται στην περιοχή 5.28-5.15 ppm. Τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια c συντονίζονται στην περιοχή 5.28-5.15 ppm. Τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια c συντονίζονται στα 3.35 και 3.00 ppm. Τέλος, τα 3 πρωτόνια του πρωτοταγούς άνθρακα h συντονίζονται στην περιοχή 1.86-1.78 ppm ως πολλαπλή, λόγω του μίγματος ισομερών ενώσεων.



Σχήμα 5.3.3.6. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 79.

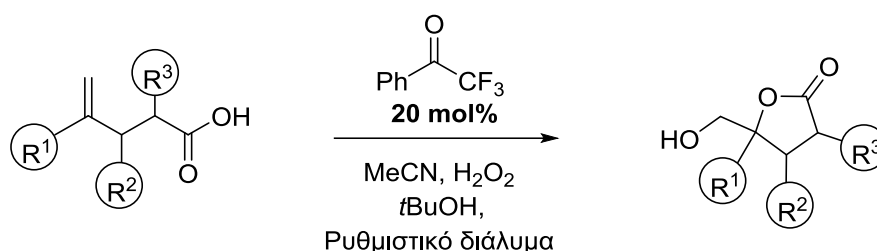
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.3.3.7) παρατηρούνται διπλά σήματα λόγω της ύπαρξης ισομερών όπως προαναφέραμε. Έτσι, από τα 159 ως τα 109 ppm συντονίζονται οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου καθώς και οι 4 άνθρακες των διπλών δεσμών. Η χαρακτηριστική κορυφή του τριτοταγούς άνθρακα b εμφανίζεται στα 83.4 και 78.7 ppm. Ο άνθρακας c εμφανίζεται στα 36.7 και 36.2 ppm, ενώ ο πρωτοταγής άνθρακας h εμφανίζεται στα 18.4 και 18.2 ppm.



Σχήμα 5.3.3.7. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 79.

5.4 Οργανοκαταλυτική οξειδωση αλκενοϊκών οξέων προς σχηματισμό λακτονών¹²⁵

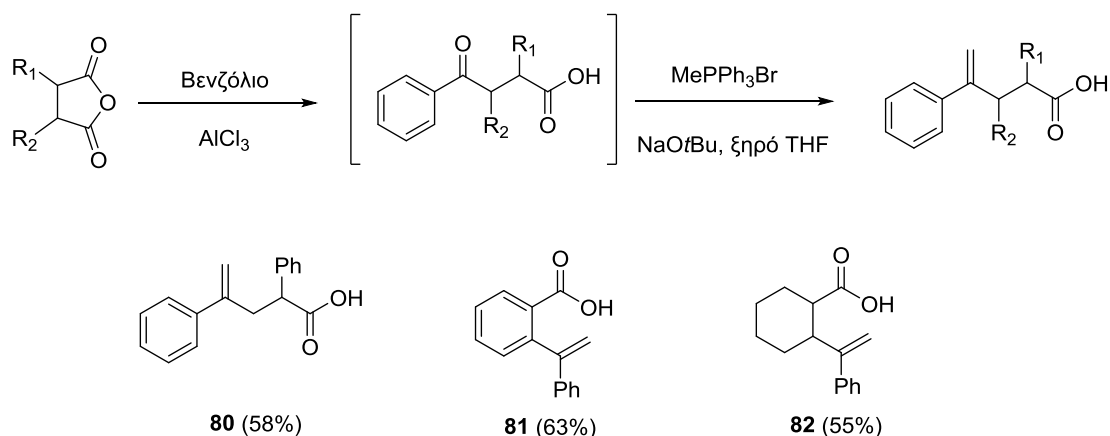
Στο υποκεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε με την μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων, ακολουθούμενη από ενδομοριακή κυκλοποίηση, προς σχηματισμό λακτονών.



Σχήμα 5.4.1. Γενική αντίδραση σύνθεσης λακτονών.

5.4.1 Σύνθεση αλκενοϊκών οξέων

Για τη σύνθεση των αλκενοϊκών οξέων ακολουθήθηκαν ποικίλες πορείες σύνθεσης ανάλογα με το υπόστρωμα. Η πρώτη γενική πορεία σύνθεσης περιλαμβάνει δύο βήματα (Σχήμα 5.4.1.1).

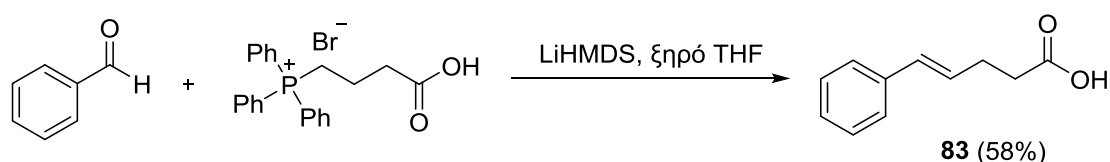


Σχήμα 5.4.1.1. Σύνθεση αλκενοϊκών οξέων από ανυδρίτη.

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά πραγματοποιείται μια αντίδραση Friedel-Crafts, όπου ο ανυδρίτης αντιδρά με το βενζόλιο παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου

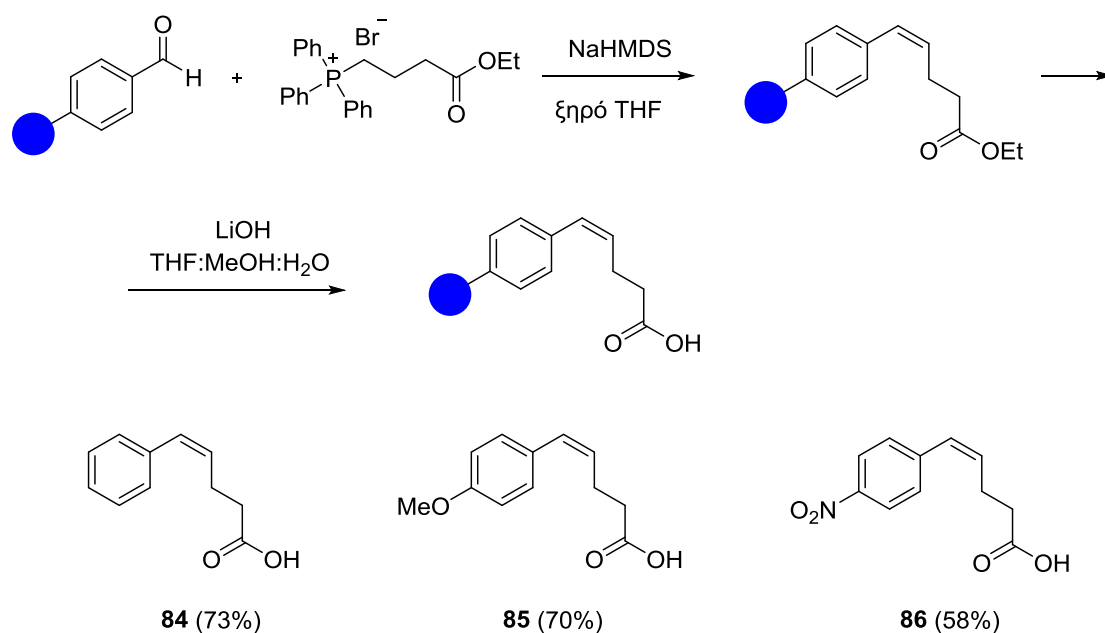
(AlCl₃). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 85 °C για 4 ώρες και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Έπειτα, και αφού πραγματοποιηθούν οι κατάλληλες κατεργασίες, το κετο-οξύ που προκύπτει διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (THF) και στη συνέχεια το προσθέτουμε αργά σε διάλυμα μεθυλο-τριφαινυλοφωσφονιακού άλατος για αντίδραση Wittig παρουσία βάσης σε τετραϋδροφουράνιο (THF). Έπειτα από 18 ώρες αντίδρασης, και αφού πραγματοποιηθεί η απαραίτητη κατεργασία και καθαρισμός παραλαμβάνονται τα αλκενοϊκά οξέα **80-82** (Σχήμα 5.4.1.1).

Εφαρμόζοντας την αντίδραση Wittig στη βενζαλδεΐδη με διαφορετικό άλας, και ειδικότερα την παραλλαγή Schlosser για σύνθεση *trans*-διπλού δεσμού από μη σταθεροποιημένα υλίδια, παραλάβαμε το *trans*-αλκενοϊκό οξύ **83** σε πολύ καλή απόδοση (Σχήμα 5.4.1.2).



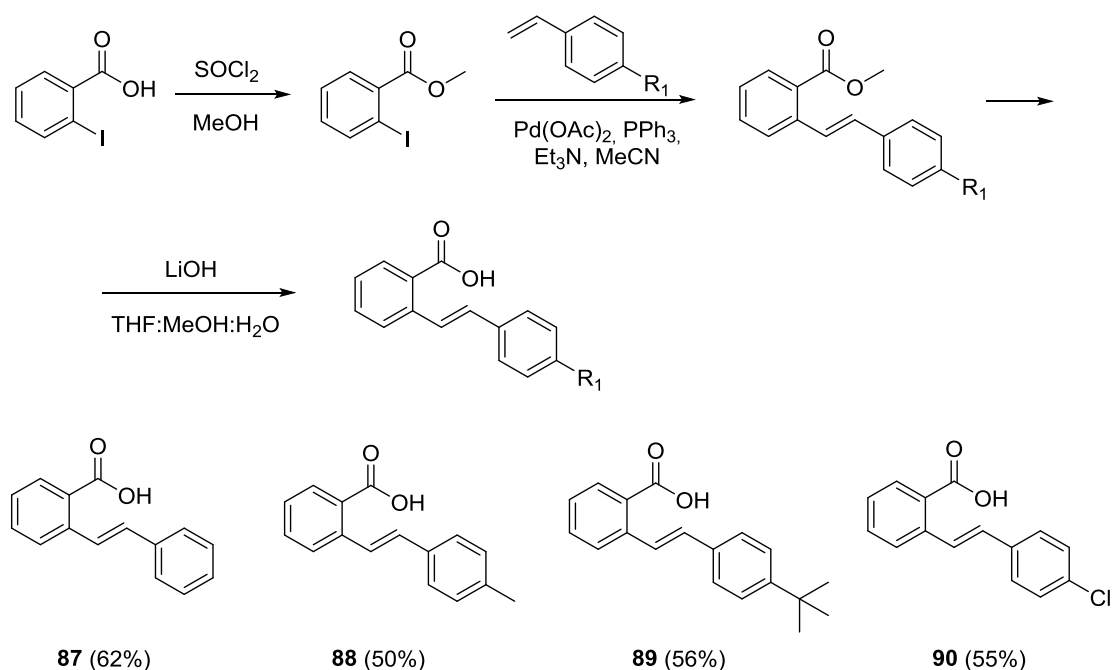
Σχήμα 5.4.1.2. Σύνθεση αλκενοϊκού οξέος από βενζαλδεΐδη.

Όταν στον ίδιο σκελετό του άλατος η καρβοξυλική ομάδα προστατεύθηκε με μια αιθυλο-ομάδα, η αντίδραση Wittig έδωσε τον *cis*-διπλό δεσμό (Σχήμα 5.4.1.3), και έπειτα από μια αποπροστασία σε βασικό περιβάλλον, παρελήφθησαν τα *cis*-αλκενοϊκά οξέα **84-86** (Σχήμα 5.4.1.3).



Σχήμα 5.4.1.3. Συνθετική πορεία για *cis*-αλκενοϊκά οξέα.

Η τελευταία συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση αλκενοϊκών οξέων περιλαμβάνει τρία στάδια, ξεκινώντας από το εμπορικά διαθέσιμο *ορθο*-ιωδοβενζοϊκό οξύ (Σχήμα 5.4.1.4).

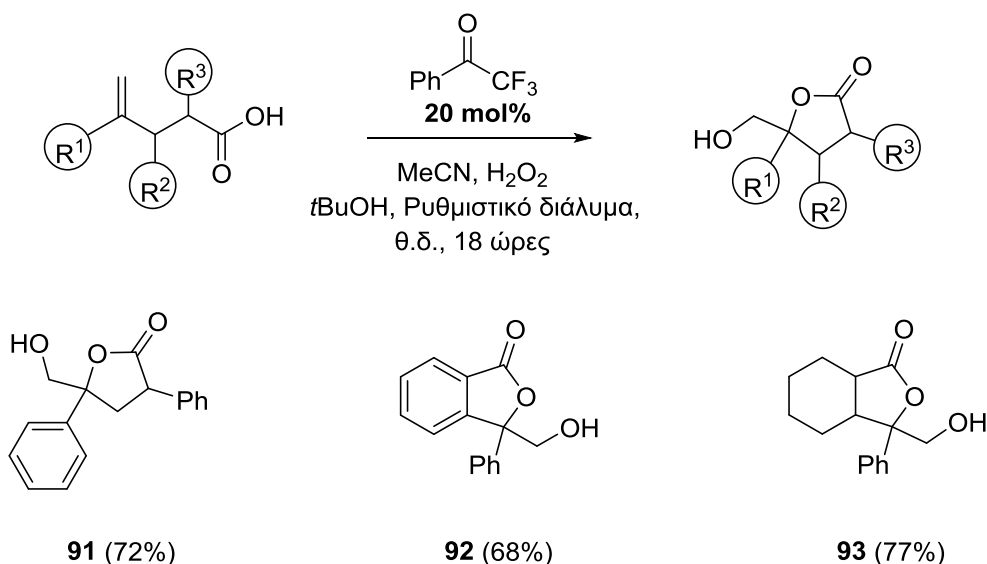


Σχήμα 5.4.1.4. Συνθετική πορεία αλκενοϊκών οξέων από *ορθο*-ιωδο-βενζοϊκό οξύ.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση εστεροποίησης σε μεθυλεστέρα. Έπειτα, ακολούθησε μια αντίδραση Heck μεταξύ του προστατευμένου παραγώγου και εμπορικά διαθέσιμων υποκατεστημένων στυρενίων, παρουσία οξικού παλλαδίου και τριφαινυλοφωσφίνης. Τέλος, ακολούθησε αποπροστασία της καρβοξυλικής ομάδας με βασικές συνθήκες και απομόνωση των επιθυμητών αλκενοϊκών οξέων **87-90** σε πολύ καλές αποδόσεις.

5.4.2 Μελέτη της οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων προς σχηματισμό λακτονών

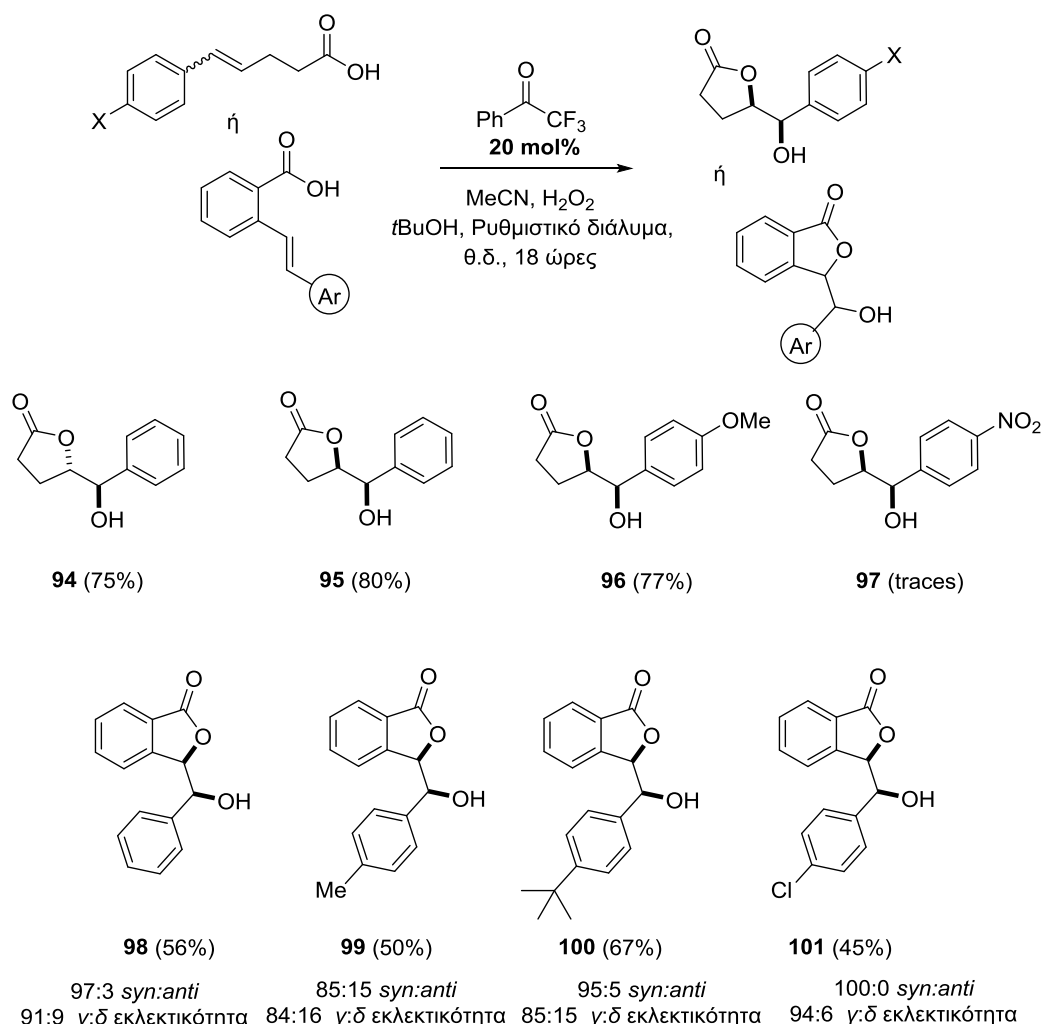
Ολοκληρώνοντας τη σύνθεση των αλκενοϊκών οξέων, ακολούθησε η εφαρμογή σε αυτά των βέλτιστων συνθηκών, που είχαν ήδη μελετηθεί από άλλο μέλος της εργαστηριακής ομάδας, προς σχηματισμό του επιθυμητού λακτονικού δακτυλίου. Οι βέλτιστες συνθήκες, λοιπόν, για την οξειδωση του αλκενοϊκού οξέος είναι 16 ισοδύναμα MeCN και H₂O₂ σε διαλύτη *tert*-BuOH (1.0 M), με 20 mol% 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως καταλύτη και χρόνο αντίδρασης 18 ώρες.¹²⁵



Σχήμα 5.4.2.1. Οξειδωση αλκενοϊκών οξέων με ακραίο διπλό δεσμό.

Ξεκινώντας από αλκενοϊκά οξέα με τελικούς διπλούς δεσμούς, πραγματοποιήθηκε η επιθυμητή οργανοκαταλυτική οξειδωση, οδηγώντας σε

πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 5.4.2.1), χωρίς να επηρεάζει η υποκατάσταση στον σκελετό του υποστρώματος. Επεκτείνοντας την εφαρμογή της οξειδωτικής αυτής μεθόδου σύνθεσης λακτονών, δοκιμάστηκαν ως υποστρώματα εσωτερικοί διπλοί δεσμοί, είτε *trans* είτε *cis* (Σχήμα 5.4.2.2).

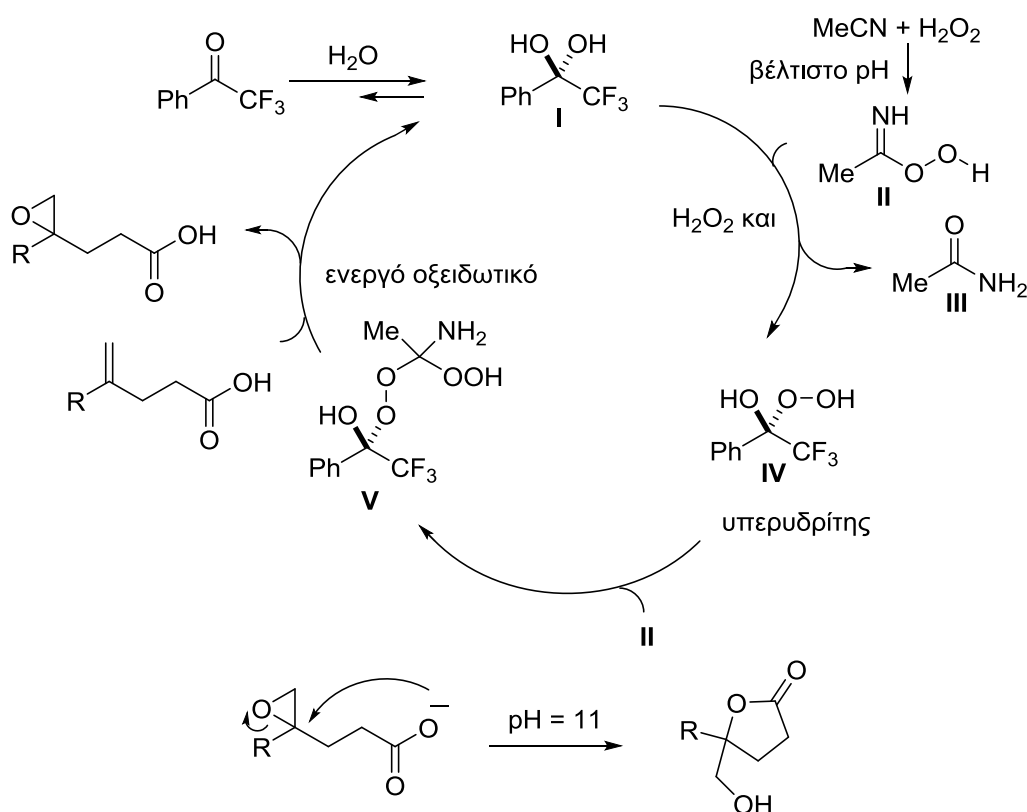


Σχήμα 5.4.2.2. Οξείδωση αλκενοϊκών οξέων με εσωτερικό διπλό δεσμό.

Ξεκινώντας από το αλκενοϊκό οξύ **83**, με τον *trans*-διπλό δεσμό, η αντίδραση οξείδωσης πραγματοποιείται επιτυχώς και η επιθυμητή λακτόνη **94** απομονώνεται σε απόδοση 75% (Σχήμα 5.4.2.2). Όταν η ίδια μέθοδος εφαρμόζεται στον *cis*-διπλό δεσμό του ίδιου υποστρώματος, η απόδοση διατηρείται εξίσου υψηλή (Σχήμα 5.4.2.2, ένωση **95**). Η εισαγωγή υποκατάστασης στον αρωματικό δακτύλιο δεν επηρεάζει την απόδοση της οξείδωσης και η λακτόνη **96** σχηματίζεται σε 77% απόδοση. Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό, ότι το νιτρο-υποκατεστημένο υπόστρωμα **86** δεν

έδωσε την επιθυμητή αντίδραση οξειδωσης, λόγω της κακής διαλυτότητάς του στον διαλύτη της αντίδρασης (Σχήμα 5.4.2.2, ένωση **97**). Τέλος, δοκιμάστηκαν τα υποστρώματα **87-90**, οδηγώντας στις επιθυμητές λακτόνες σε πολύ καλές αποδόσεις αλλά και πολύ υψηλές στερεοεκλεκτικότητες (Σχήμα 5.4.2.2, ενώσεις **98-101**).

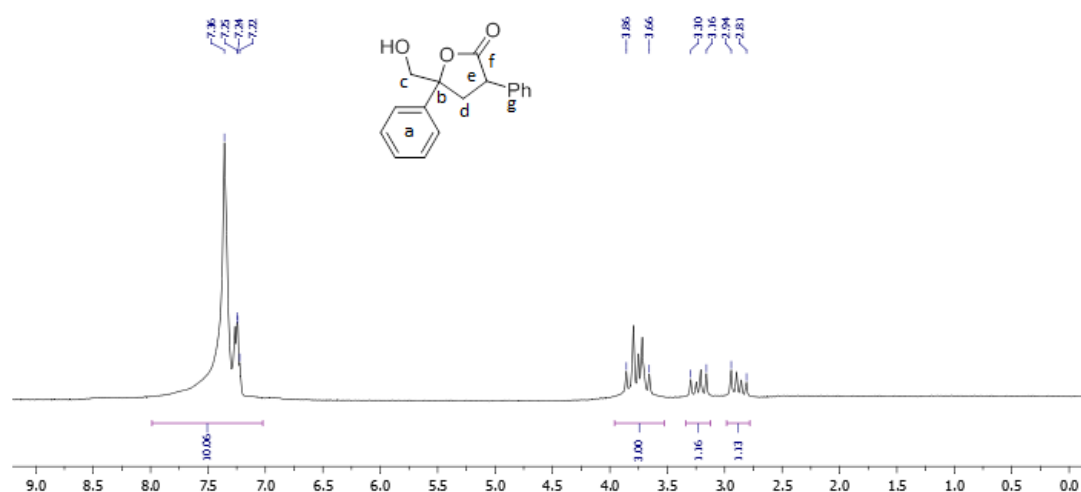
Έχοντας μελετήσει λοιπόν τις εφαρμογές του πρωτοκόλλου για τη σύνθεση λακτονών, μας απασχόλησε ο μηχανισμός της αντίδρασης. Ο καταλυτικός οξειδωτικός κύκλος του πρωτοκόλλου είναι ίδιος με αυτόν που αναλύσαμε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο. Η πρωτοτυπία της μεθόδου έγκειται στο χαρακτηριστικό της καρβοξυλικής ομάδας να αποπρωτονιώνεται στις βασικές συνθήκες της αντίδρασης και να προσβάλλει τον εποξειδικό δακτύλιο, σχηματίζοντας το τελικό προϊόν (Σχήμα 5.4.2.3).



Σχήμα 5.4.2.3. Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος σύνθεσης λακτονών.

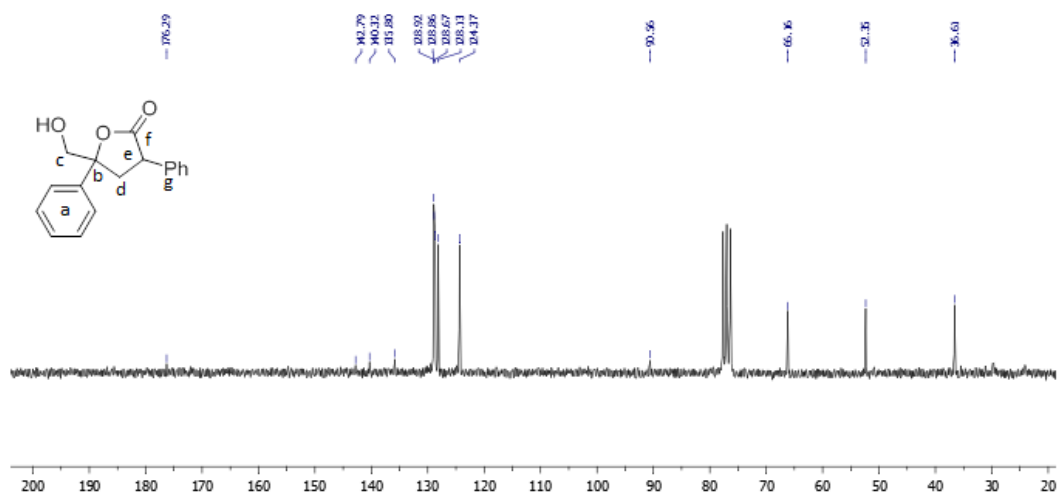
5.4.3 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων οργανοκαταλυτικής οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων

Στο Σχήμα 5.4.3.1 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της λακτόνης **91**. Στην περιοχή 7.30-7.20 ppm συντονίζονται τα 10 πρωτόνια των δύο αρωματικών δακτυλίων της ένωσης. Στην περιοχή 3.86-3.66 ppm συντονίζονται τα 2 πρωτόνια του δευτεροταγούς άνθρακα c και το πρωτόνιο του τριτοταγούς άνθρακα e δίπλα στον αρωματικό δακτύλιο. Στα 3.22 ppm συντονίζεται το ένα εκ των δύο πρωτονίων του άνθρακα d του πενταμελούς δακτυλίου, και σχάζεται ως διπλή διπλών με $J=17.4$ και 9.7 Hz. Το διαστερεοτοπικό του πρωτόνιο συντονίζεται στα 2.87 ppm με μορφή διπλή διπλών και $J=17.4$ και 9.7 Hz.



Σχήμα 5.4.3.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **91**.

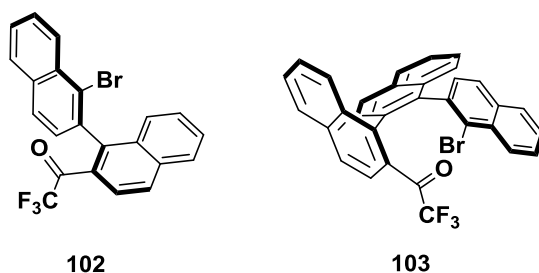
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ίδιας ένωσης (Σχήμα 5.4.3.2), στα 176.2 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας του δακτυλίου, ενώ από τα 140 ως τα 124 ppm συντονίζονται οι αρωματικοί άνθρακες. Η χαρακτηριστική κορυφή του τεταρτοταγούς άνθρακα b εμφανίζεται στα 90.5 ppm, ενώ οι αλειφατικοί άνθρακες c, e, d στα 66.1, 52.3, 36.6 ppm, αντίστοιχα.



Σχήμα 5.4.3.2. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **91**.

5.5 Ασύμμετρη οργανοκαταλυτική οξειδωση

Έχοντας μελετήσει αναλυτικά το οξειδωτικό πρωτόκολλο με χρήση τριφθορομεθυλο-κετονών, θελήσαμε να διερευνήσουμε τη σύνθεση και χρήση χειρόμορφων οργανοκαταλυτών για ασύμμετρη εποξειδωση. Σε συνεργασία με τον Καθηγητή Christof Sparr (University of Basel, Ελβετία), συντέθηκαν μια σειρά από οργανοκαταλύτες που φέρουν χειρομορφία στο χώρο (Σχήμα 5.5.1, ενώσεις **102** και **103**).

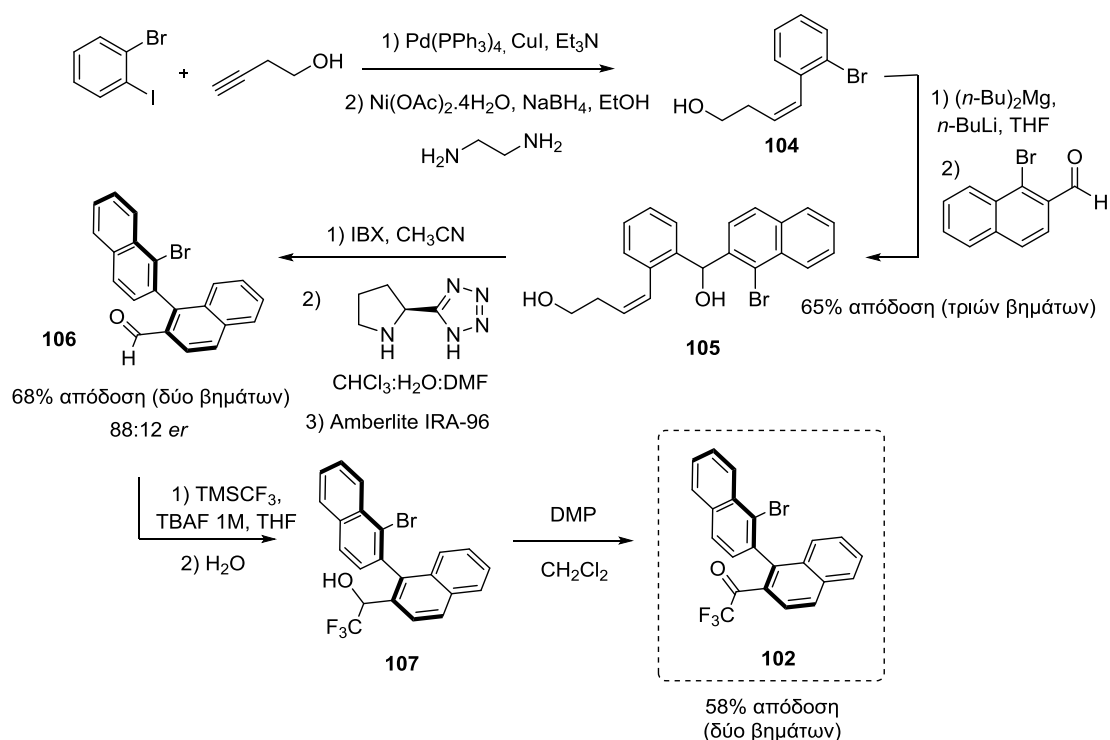


Σχήμα 5.5.1. Οργανοκαταλύτες με ασυμμετρία στο χώρο.

Στηριζόμενοι στη γνώση του Καθηγητή C. Sparr και της ερευνητικής του ομάδας,¹²⁶ σε συνδυασμό με τη γνώση της δικής μας ομάδας πάνω στον τομέα της εποξειδωσης, πραγματοποιήθηκαν τα πρώτα βήματα για την ασύμμετρη εποξειδωση στο Πανεπιστήμιο της Βασιλείας.

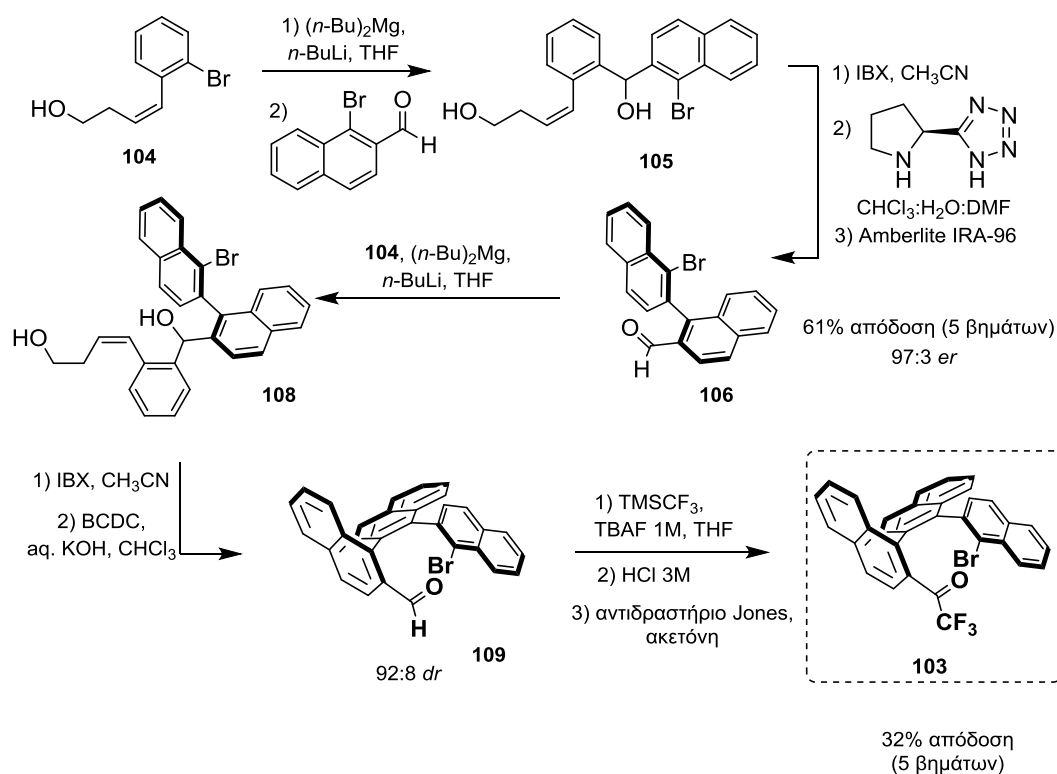
5.5.1 Σύνθεση ασύμμετρων οργανοκαταλυτών

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.5.1.1, η σύνθεση του οργανοκαταλύτη ξεκίνησε με μια αντίδραση Sonogashira μεταξύ του 1-βρωμο-2-ιωδοβενζολίου και της 3-βουτυν-1-όλης, ακολουθούμενη από μια αντίδραση εκλεκτικής υδρογόνωσης με καταλύτη νικελίου, προς παραλαβή της επιθυμητής *cis*-αλκοόλης **104**. Επόμενο βήμα της σύνθεσης αποτέλεσε μια αντίδραση Grignard με χρήση *n*-διβουτυλομαγνησίου και *n*-βουτυλολιθίου. Αφού προστέθηκε η 1-βρωμο-2-ναφθαλδεΐδη, παρελήφθη η επιθυμητή διόλη **105** σε συνολική απόδοση 65%. Στη συνέχεια, ακολούθησε διπλή οξειδωση με 2-ιοδοξυ-βενζοϊκό οξύ (IBX) και ενδομοριακή αλδολική αντίδραση, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη (*S*)-(-)-5-(2-πυρρολιδινυλο)-1*H*-τετραζόλιο σε μίγμα διαλυτών. Έπειτα από την ενδομοριακή αρωματοποίηση με χρήση Amberlite IRA-96, παρελήφθη η ασύμμετρη αλδεΐδη **106** σε 68% απόδοση και 88:12 *er*. Η χαμηλή εναντιοεκλεκτικότητα της αλδεΐδης οφείλεται, πιθανόν, στο γεγονός ότι δεν είχε ολοκληρωθεί πλήρως η αλδολική αντίδραση (2% αρχικής ύλης, έλεγχος με ¹H-NMR). Επόμενο βήμα της συνθετικής πορείας αποτέλεσε η εισαγωγή της τριφθορομεθυλο-ομάδας με χρήση του αντιδραστήριου Ruppert και φθοριούχου τετραβουτυλαμμωνιακού διαλύματος, προς σχηματισμό της αλκοόλης **107**. Τελευταίο βήμα, αποτέλεσε η οξειδωση με χρήση αντιδραστήριου Dess-Martin που οδήγησε στην παραλαβή του οργανοκαταλύτη **102** σε 58% απόδοση.



Σχήμα 5.5.1.1. Συνθετική πορεία για τον καταλύτη **102**.

Για τη σύνθεση του οργανοκαταλύτη **103**, ακολουθήθηκε παρόμοια πορεία σύνθεσης, όπως αυτή αναλύθηκε προηγουμένως. Χρησιμοποιώντας, λοιπόν, τα ίδια αντιδραστήρια και προσέχοντας αυτή τη φορά την πλήρη ολοκλήρωση της ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης, παρελήφθη η αλδεΐδη **102** σε 61% απόδοση και 97:3 *er* (Σχήμα 5.5.1.2). Πραγματοποιώντας ακόμα μια σύζευξη με τη δομή **104**, παρελήφθη η διόλη **108**. Έπειτα από διπλή οξείδωση και ενδομοριακή κυκλοποίηση με καταλύτη *N*-βενζυλο χλωρίδιο της κινchonιδίνης (BCDC) σε βασικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου, παρελήφθη η αλδεΐδη **109** με 92:8 *dr*. Έπειτα από εισαγωγή της τριφθορομεθυλο-ομάδας και οξείδωση, παρελήφθη ο επιθυμητός καταλύτης **103** με τριπλό σύστημα ασυμμετρίας στο χώρο.



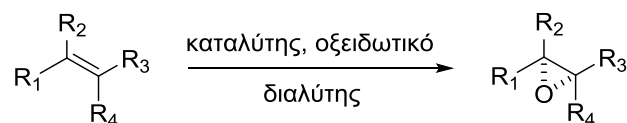
Σχήμα 5.5.1.2. Συνθετική πορεία για τον καταλύτη **103**.

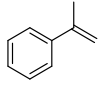
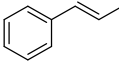
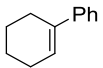
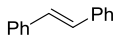
Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφέρουμε ότι οι ενδιάμεσες ενώσεις των συγκεκριμένων συνθετικών μονοπατιών (ενώσεις **104-109**) πιστοποιήθηκαν βάσει της βιβλιογραφίας και δεν ακολούθησε περαιτέρω ανάλυση.

5.5.2 Εφαρμογή ασύμμετρων οργανοκαταλυτών για οξείδωση

Αφού λοιπόν, πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η σύνθεση των ασύμμετρων οργανοκαταλυτών, ακολούθησε η εφαρμογή τους σε μια σειρά από εμπορικά διαθέσιμες ολεφίνες. Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 5.1.2.1, δυστυχώς, δεν επιτεύχθη η εισαγωγή ασυμμετρίας στο εποξείδιο.

Πίνακας 5.1.2.1. : Εφαρμογή οργανοκαταλυτών για ασύμμετρη εποξειδωση σε μια ποικιλία ολεφινών.



Καταχώρηση	Διπλός δεσμός	Καταλύτης	Οξειδωτικό (ισοδύναμο)	pH	Ειδικές Συνθήκες	Μετατροπή (%)	er (%)
1		-	H ₂ O ₂ (6ισοδ.)	11	tBuOH	14	-
2		102	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	53	45:55
3		103	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	79	47:53
4		102	Oxone (1 ισοδ.)	8.0	0°C	53	45:55
5		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	10	-
6		102	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	31	51:49
7		103	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	98	49:51
8		102	Oxone (1 ισοδ.)	8.0	0 °C	19	53:47
9		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	3	-
10		102	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	39	44:56
11		103	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	43	49:51
12		102	Oxone (1 ισοδ.)	8.0	0 °C	17	52:48
13		103	Oxone (1 ισοδ.)	8.0	0 °C	10	58:42
14		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	0	-
15		102	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	tBuOH	0	-
16		102	Oxone (1.5 ισοδ.)	8.0	0 °C	4	-
17		103	Oxone (1.5 ισοδ.)	8.0	0 °C	traces	-

Πιο συγκεκριμένα, στο α-μεθυλοστυρένιο, ο καταλύτης **103** έδωσε καλύτερη απόδοση από τον **102** (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχωρήσεις 2 και 3), αλλά σε καμία περίπτωση η εναντιοεκλεκτικότητα δεν ξεπέρασε το 10%. Ακόμα και με χρήση οξόνης ως οξειδωτικό η εναντιοεκλεκτικότητα δεν αυξήθηκε (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 4).

Στο β-μεθυλοστυρένιο, ο καταλύτης **103** (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχώρηση 7) έδωσε την καλύτερη απόδοση, σχηματίζοντας το επιθυμητό εποξειδίο σε 98% απόδοση. Δυστυχώς, η εναντιοεκλεκτικότητα κυμάνθηκε σε χαμηλά επίπεδα.

Χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το 1-φαινυλο-κυκλοεξένιο, οι αποδόσεις μειώθηκαν (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχωρήσεις 9-13), γεγονός που μας οδηγεί

στο συμπέρασμα ότι ο καταλύτης δρα λιγότερο καλά σε τριυποκατεστημένα υποστρώματα.

Τα αποτελέσματα για το *trans*-στιλβένιο είναι σχεδόν μηδενικά, πιθανόν λόγω δυσδιαλυτότητας του υποστρώματος (Πίνακας 5.1.2.1, Καταχωρήσεις 14-17).

Στην προσπάθειά μας να εισάγουμε ασυμμετρία, δοκιμάσαμε τις αλδεΐδες **106** και **109** ως μέσο μεταφοράς χειρομορφίας. Προς έκπληξη μας, οι αλδεΐδες έδρασαν ως οργανοκαταλύτες, σχηματίζοντας σε ικανοποιητικές αποδόσεις τα επιθυμητά εποξειδία (Πίνακας 5.1.2.2), χωρίς όμως να εισάγουν ασυμμετρία. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι αλδεΐδες, όσο γνωρίζουμε από τη βιβλιογραφία, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ως καταλύτες για εποξείδωση διπλών δεσμών. Αναφορές θέλουν τις αλδεΐδες να χρησιμοποιούνται σε περίσσεια και πάντα σε συνδυασμό με το ατμοσφαιρικό οξυγόνο ως οξειδωτικό,¹²⁷ ενώ είναι ευρέως γνωστός ο χαρακτήρας τους ως πηγή καρβονυλο-ριζών.¹²⁸

Πίνακας 5.1.2.2. : Εφαρμογή αλδεϊδών ως καταλύτες για εποξείδωση ολεφινών.

Κατα- χώρηση	Διπλός δεσμός	Καταλύτης	Οξειδωτικό (ισοδύναμα)	pH	Ειδικές Συνθήκες	Μετα- τροπή (%)	er (%)
1		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	14	-
2		106	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	74	50:50
3		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	98	47:53
4		109	H ₂ O ₂ (2 ισοδ.)	11	MeOH	100	47:53
5		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	10	-
6		106	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	75	51:49
7		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	89	49:51
8		109	H ₂ O ₂ (2 ισοδ.)	11	^t BuOH	79	54:46
9		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	3	-
10		106	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	13	47:53
11		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	11	37:63
12		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	EtOAc	22	47:53
13		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	10	^t BuOH	10	46:54
14		-	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	0	-
15		106	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	5	-
16		109	H ₂ O ₂ (6 ισοδ.)	11	^t BuOH	5	-

Όπως παρατηρείται, λοιπόν, και στον Πίνακα 5.1.2.2, οι αλδεΐδες λειτουργούν εξαιρετικά σε διυποκατεστημένα υποστρώματα, σχηματίζοντας τα επιθυμητά εποξειδία σχεδόν ποσοτικά, ενώ μειώνεται η δράση τους όταν η ολεφίνη είναι τριυποκατεστημένη. Εξαίρεση αποτελεί το *trans*-στιλβένιο που δεν αντέδρασε σχεδόν καθόλου. Δυστυχώς, παρόλη την ανέλπιστη δράση

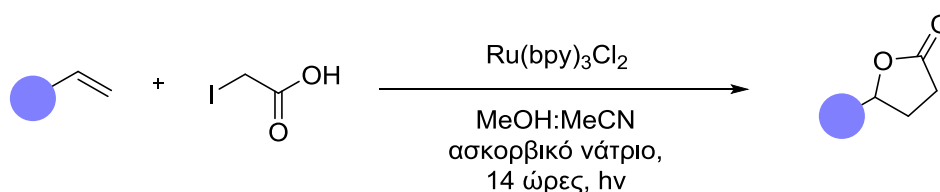
των αλδεϋδών ως καταλυτών, δεν κατάφεραν να εισάγουν χειρομορφία στο σχηματιζόμενο εποξειδίο. Η ερευνητική μας ομάδα συνεχίζει την μελέτη δράσης των συγκεκριμένων αλδεϋδών στην αντίδραση εποξειδωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

6.1 Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ιωδο-οξικό οξύ προς σχηματισμό λακτονών

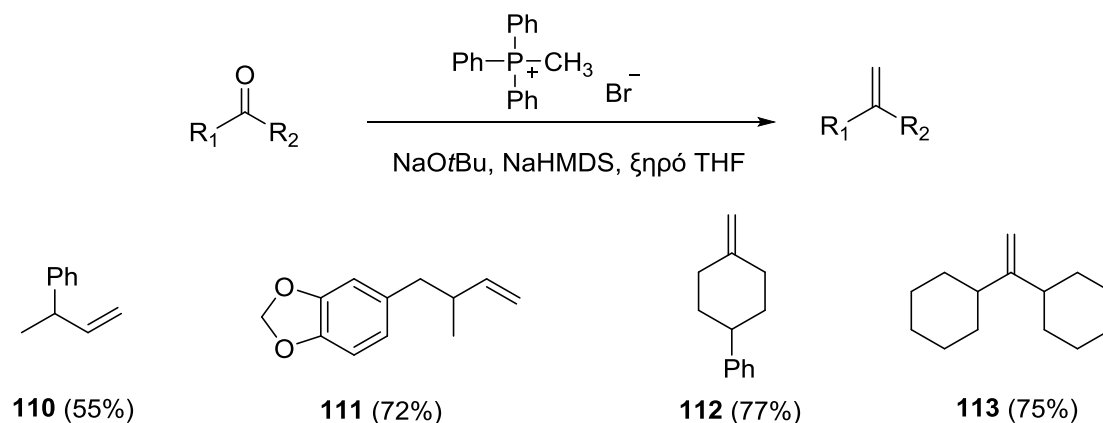
Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε τη σύνθεση λακτονικών δακτυλίων μέσω μιας φωτοχημικής αντίδρασης ATRA μεταξύ ολεφινικών υποστρωμάτων και του ιωδο-οξικού οξέος (Σχήμα 6.1.1).¹²⁹



Σχήμα 6.1.1. Γενική αντίδραση ATRA για σύνθεση λακτονών.

6.1.1 Σύνθεση ολεφινών

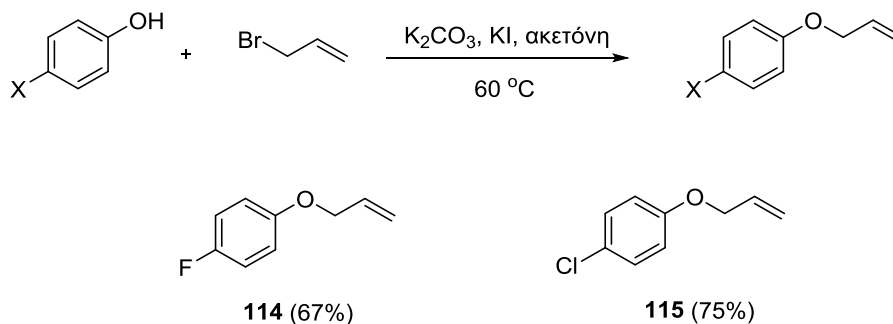
Πρώτο βήμα στη μελέτη μας αποτέλεσε η σύνθεση ορισμένων μονο- και διυποκατεστημένων διπλών δεσμών. Η πρώτη πορεία σύνθεσης περιλαμβάνει μια Wittig αντίδραση, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο φωσφονιακό άλας (Σχήμα 6.1.1.1).



Σχήμα 6.1.1.1. Σύνθεση ολεφινών από καρβονυλικές ενώσεις.

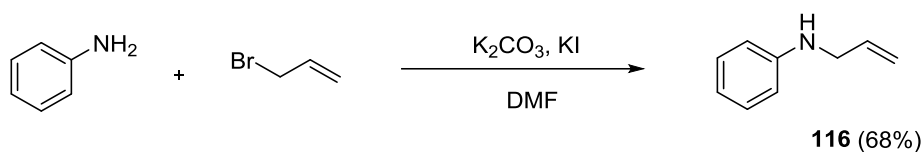
Με τη συγκεκριμένη συνθετική πορεία συντέθηκαν οι μονο- και διυποκατεστημένες ολεφίνες του Σχήματος 6.1.1.1 σε πολύ καλές αποδόσεις.

Επόμενη πορεία σύνθεσης αποτέλεσε η σύζευξη υποκατεστημένων φαινόλων με αλλυλοβρωμίδιο προς σχηματισμό των ολεφινών **114** και **115** (Σχήμα 6.1.1.2).



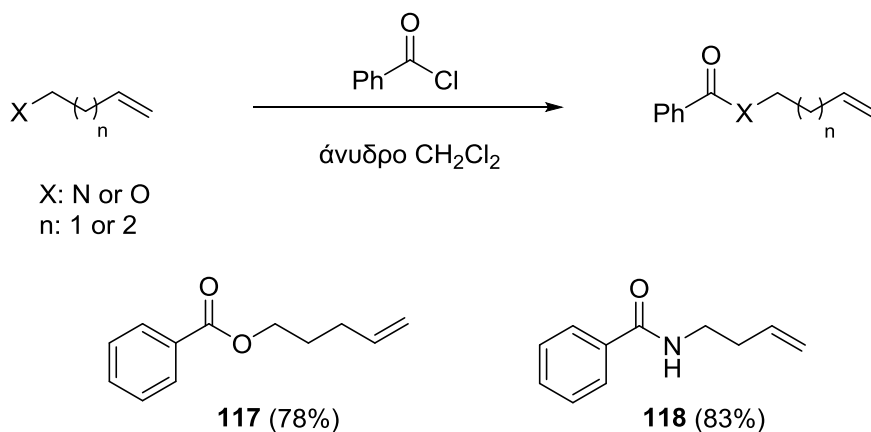
Σχήμα 6.1.1.2. Σύνθεση ολεφινών από φαινόλες.

Για τη σύνθεση της ολεφίνης **116**, ξεκινήσαμε από ανιλίνη και αλλυλοβρωμίδιο παρουσία ανθρακικού καλίου και ιωδιούχου καλίου (Σχήμα 6.1.1.3).



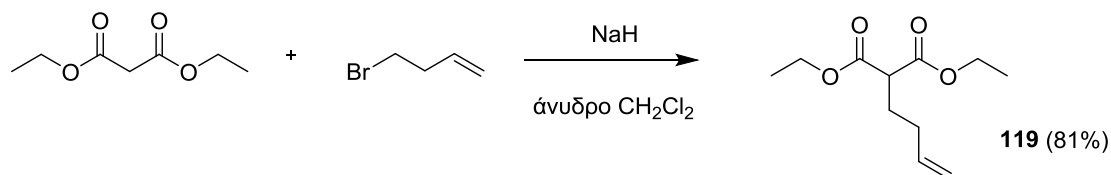
Σχήμα 6.1.1.3. Σύνθεση ολεφίνης **116** από ανιλίνη.

Θέλοντας να συνθέσουμε ολεφίνες που να φέρουν εστέρα ή αμίδιο, χρησιμοποιήθηκε βενζοϋλο-χλωρίδιο και αλκοόλη ή αμίνη αντίστοιχα, με ακραίο διπλό δεσμό (Σχήμα 6.1.1.4).



Σχήμα 6.1.1.4. Σύνθεση ολεφινών με χρήση βενζοϋλο-χλωριδίου.

Τέλος, για τη σύνθεση του αλκενίου **119**, ξεκινήσαμε από μηλονικό διαιθυλεστέρα, ο οποίος και συζεύχθηκε με το 4-φαινυλο-1-βουτένιο (Σχήμα 6.1.1.5). Η επιθυμητή ολεφίνη απομονώθηκε σε εξαιρετική απόδοση.

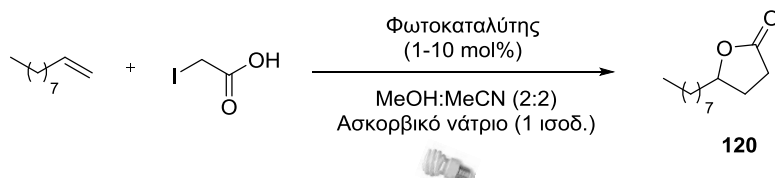


Σχήμα 6.1.1.5. Σύνθεση ολεφίνης **119**.

6.1.2 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για την φωτοχημική αντίδραση σύνθεσης λακτονών

Έχοντας στη διάθεσή μας μια μεγάλη ποικιλία από ολεφίνες –είτε παρασκευασμένες στο εργαστήριό μας είτε εμπορικά διαθέσιμες-, ξεκινήσαμε τη μελέτη της φωτοχημικής αντίδρασης για τη σύνθεση γ-λακτονών. Αρχικά, μελετήθηκε η εύρεση του καλύτερου φωτοκαταλύτη, προκειμένου να παραληφθεί η επιθυμητή λακτόνη **120** σε υψηλή απόδοση (Πίνακας 6.1.2.1).

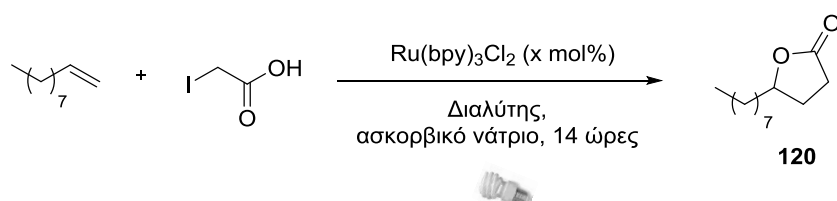
Πίνακας 6.1.2.1. : Εύρεση φωτοκαταλύτη για τη σύνθεση λακτονών.

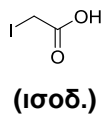



Καταχώρηση	Φωτοκαταλύτης (mol%)	Απόδοση (%)
1	Ir(ppy) ₃ (1)	97
2	Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (1)	98
3	Ru(phen) ₃ Cl ₂ (1)	85
4	Εοσίνη Υ (10)	0
5	Θειοξανθενόνη (10)	78
6	Μεθυλαιθέρας της βενζοΐνης (10)	41

Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα, χρησιμοποιήθηκαν τόσο οργανοκαταλύτες όσο και μεταλλικοί καταλύτες, με το σύμπλοκο του ρουθηνίου να δίνει τη βέλτιστη απόδοση (Πίνακας 6.1.2.1, Καταχώρηση 2). Επόμενο βήμα της μελέτης μας αποτέλεσε η εύρεση βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης, καθώς και πραγματοποίηση τυφλών-μηχανιστικών αντιδράσεων (Πίνακας 6.1.2.2).

Πίνακας 6.1.2.2. : Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση λακτονών.



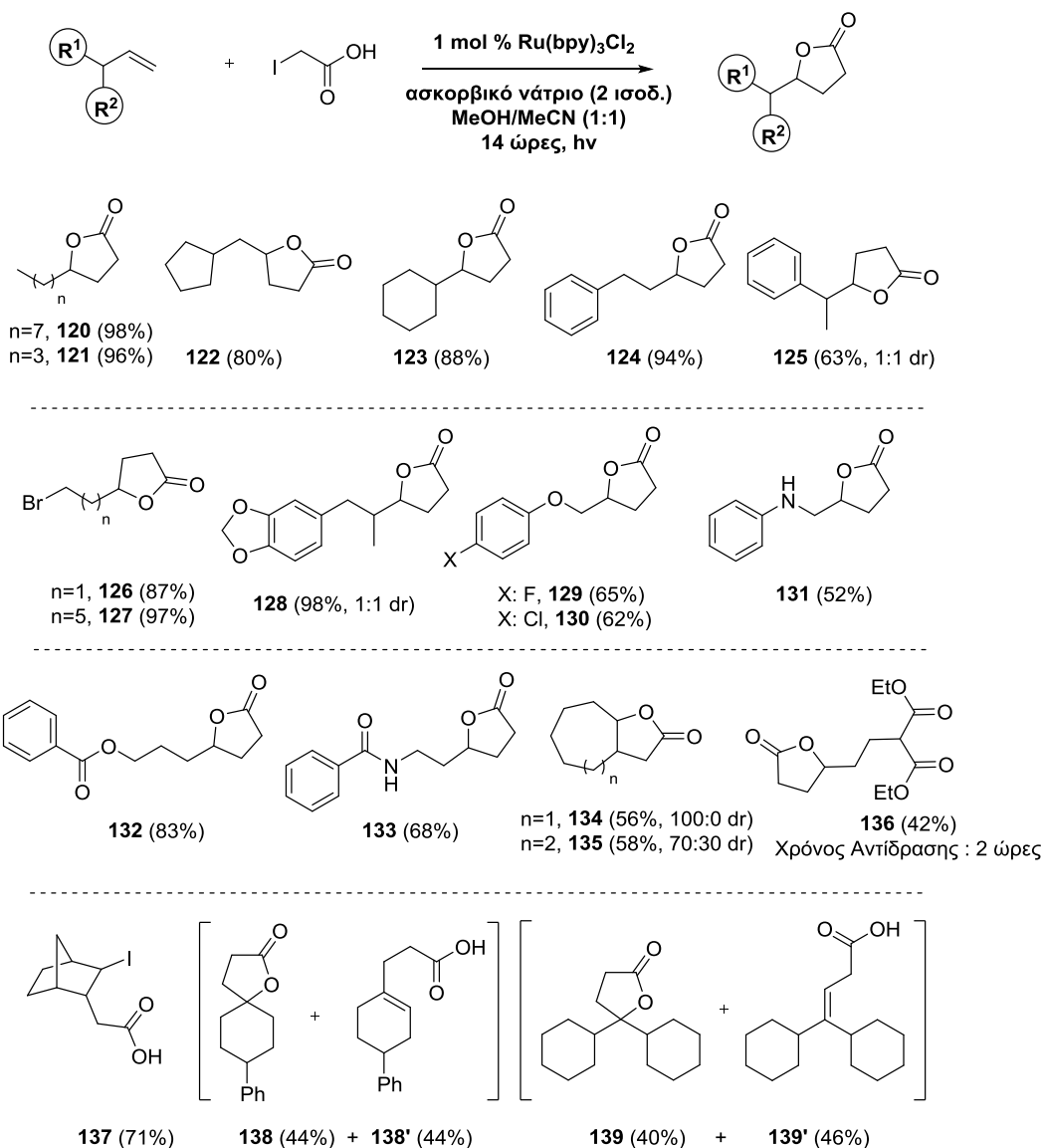
Κατα- χώρη- ση	Καταλυτικό Φορτίο (%)	 (ισοδ.)	Ασκορβικό νάτριο (ισοδ.)	Διαλύτης	 80 W	Απόδοση (%)
1	1.0	1	1	MeOH/MeCN	Ναι	83
2	0.5	1	1	MeOH/MeCN	Ναι	80
3	0	1	1	MeOH/MeCN	Ναι	0
4	1.0	1	1	MeOH/MeCN	Όχι	0
5	1.0	1.5	1	MeOH/MeCN	Ναι	85
6	1.0	2	1	MeOH/MeCN	Ναι	90
7	1.0	2	0	MeOH/MeCN	Ναι	0
8	1.0	2	2	MeOH/MeCN	Ναι	98
9	1.0	2	2	MeOH/MeCN	Blue Led	80
10	1.0	2	2	MeOH/MeCN	Green Led	62
11	1.0	2	2	DMSO	Ναι	72
12	1.0	2	2	DMF	Ναι	60
13	1.0	2	2	Pet. Ether	Ναι	7
14	1.0	2	2	H ₂ O	Ναι	0
15	1.0	2	2	MeOH	Ναι	94
16	1.0	2	2	MeCN	Ναι	12
17	1.0	2	2	CHCl ₃	Ναι	18

Αρχικά, εξετάστηκε το καταλυτικό φορτίο που απαιτείται για την αντίδραση (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 1 και 2), ενώ πραγματοποιήθηκαν και οι

τυφλές αντιδράσεις χωρίς καταλύτη και χωρίς φως, προκειμένου να επαληθευτεί η ανάγκη και των δύο (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 3 και 4). Στη συνέχεια, αφού μελετήθηκαν τα ισοδύναμα του ιωδο-οξικού οξέος που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της αντίδρασης, καταλήξαμε ότι η μέγιστη απόδοση λαμβάνεται παρουσία δύο ισοδυνάμων αντιδραστήριου (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 6). Απουσία ασκορβικού οξέος, η αντίδραση δεν πραγματοποιείται (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 7), ενώ με δύο ισοδύναμα αυτού, η απόδοση εκτοξεύεται στο 98% (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 8). Επιπλέον, μελετήθηκε η αντίδραση κάτω από συγκεκριμένα μήκη κύματος (green και blue led), δίνοντας την επιθυμητή λακτόνη σε μικρότερες αποδόσεις (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 9 και 10). Έπειτα από μια ευρεία εφαρμογή ποικιλίας διαλυτών (Πίνακας 6.1.2.2, Καταχώρηση 11-17), καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι το μίγμα μεθανόλης-ακετονιτριλίου οδηγεί στη μέγιστη απόδοση.

6.1.3 Μελέτη φωτοχημικής αντίδρασης σύνθεσης λακτονών

Έχοντας καταλήξει στις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης για την φωτοχημική αντίδραση του ιωδο-οξικού οξέος με την ολεφίνη, μελετήσαμε την εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυτού σε μια ποικιλία υποστρωμάτων, όπως αυτά παρουσιάζονται παρακάτω.¹²⁹

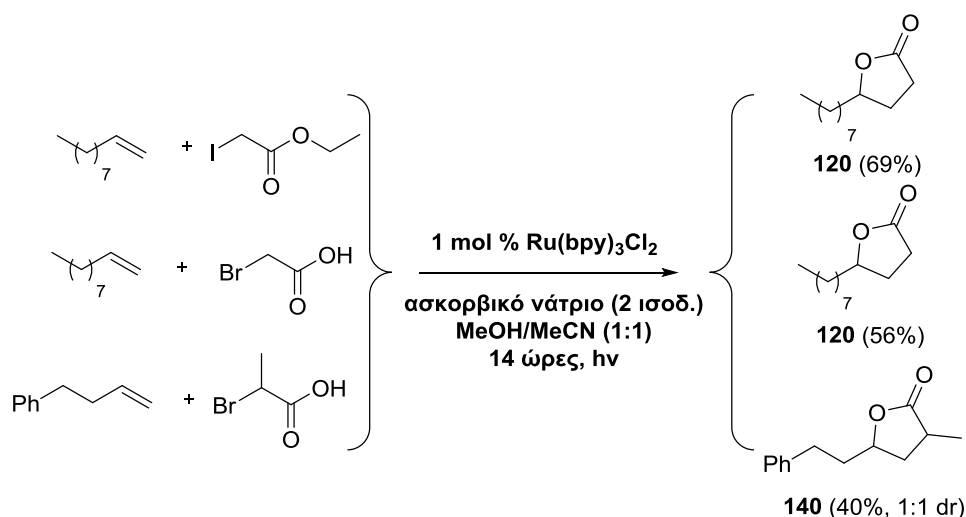


Σχήμα 6.1.3.1. Λακτόνες από φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ιωδο-οξικό οξύ.

Όπως παρατηρούμε και στο Σχήμα 6.1.3.1, η φωτοχημική αντίδραση εφαρμόστηκε σε μια μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων με πολύ καλά έως εξαιρετικά αποτελέσματα. Αρχικά, μελετήθηκαν αλειφατικές ολεφίνες -κυκλικές ή μη- ή που έφεραν αρωματικό υποκαταστάτη, δίνοντας τις αντίστοιχες λακτόνες με απόδοση έως 98% (Σχήμα 6.1.3.1, **120-128**). Οι λακτόνες που έφεραν αιθερική, αμινική, εστερική ή αμιδική ομάδα απομονώθηκαν σε πολύ καλές αποδόσεις, επιβεβαιώνοντας έτσι την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου (Σχήμα 6.1.3.1, **129-133**). Τα κυκλικά αλκένια έδωσαν πολύ καλά αποτελέσματα σχηματίζοντας τις δικυκλικές λακτόνες **134** και **135**. Η ολεφίνη **119** που έφερε τον μηλονικό σκελετό χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα, ενώ ο χρόνος αντίδρασης για τον σχηματισμό της λακτόνης ήταν μόνο δύο ώρες

(Σχήμα 6.1.3.1, **136**). Το προϊόν **137** προέρχεται από την αντίδραση του νορβορνεπίου με το ιωδο-οξικό οξύ και, παρόλο που δεν πραγματοποιήθηκε η επιθυμητή κυκλοποίηση λόγω μεγάλης τάσης του δακτυλίου, αποτελεί μια πρώτη ένδειξη για τον μηχανισμό της αντίδρασης, ο οποίος θα αναλυθεί παρακάτω. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ως υποστρώματα οι 1,1-διυποκατεστημένες ολεφίνες **112** και **113**, απομονώθηκαν τόσο οι επιθυμητές λακτόνες **138** και **139**, αλλά και τα προϊόντα απόσπασης πρωτονίου **138'** και **139'**. Τα προϊόντα αυτά αποτελούν ακόμα μία ένδειξη για τον μηχανισμό της αντίδρασης.

Στη συνέχεια, αντικαταστάθηκε το ιωδο-οξικό οξύ με τον αντίστοιχο του εστέρα ή βρωμίδιο προκειμένου να μελετηθούν τα όρια εφαρμογής του φωτοχημικού αυτού πρωτοκόλλου (Σχήμα 6.1.3.2).



Σχήμα 6.1.3.2. Λακτόνες από φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με ανάλογα οξικού οξέος.

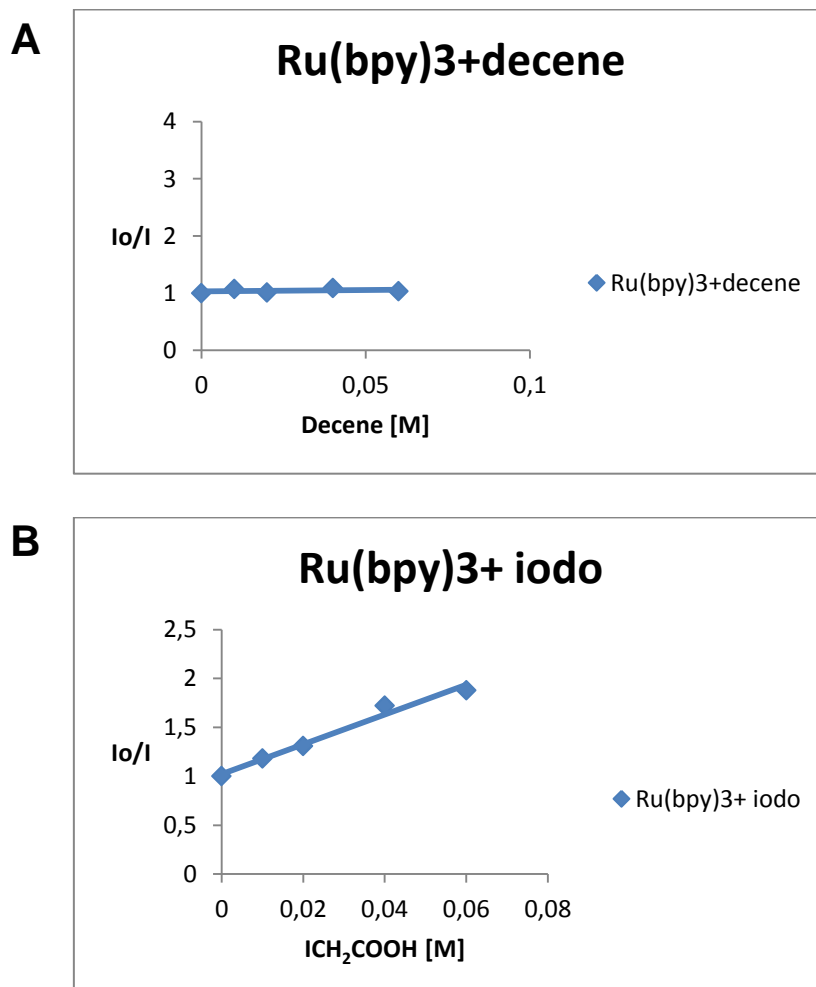
Χρησιμοποιώντας τον ιωδο-οξικό αιθυλεστέρα ως αντιδραστήριο, λαμβάνεται η λακτόνη **120** σε απόδοση 69%, πιθανόν λόγω υδρόλυσης του εστέρα στις βασικές συνθήκες της αντίδρασης (Σχήμα 6.1.3.2). Όταν το 1-δεκένιο αντέδρασε με το βρωμο-οξικό οξύ, η λακτόνη **120** απομονώθηκε σε απόδοση 56%, έναντι του 98% με χρήση ιωδο-οξικού οξέος, επιβεβαιώνοντας ότι ο δεσμός C-Br διασπάται δυσκολότερα από τον δεσμό C-I. Όταν μάλιστα χρησιμοποιήθηκε υποκατεστημένο βρωμο-οξικό οξύ, η απόδοση έπεσε στο 40% (Σχήμα 6.1.3.2, **140**).

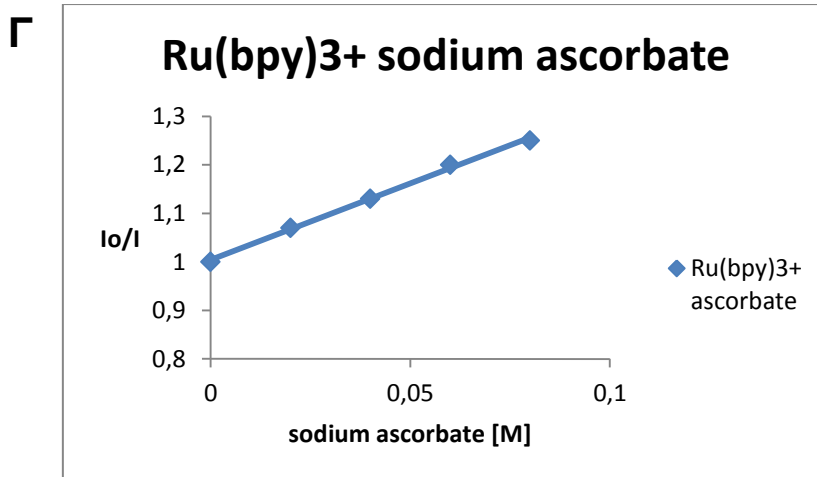
6.1.4 Μελέτη του μηχανισμού της φωτοχημικής αντίδρασης σύνθεσης λακτονών

Αφού μελετήθηκε το εύρος της φωτοχημικής αντίδρασης σύνθεσης λακτονών, επόμενο βήμα αποτέλεσε ο μηχανισμός της αντίδρασης. Ο μηχανισμός μελετήθηκε με χρήση φασματοσκοπίας ^{19}F -NMR, φασματομετρίας μάζας HRMS, φθορισμομετρίας, ενώ πραγματοποιήθηκε και υπολογισμός της κβαντικής απόδοσης της αντίδρασης (Φ).

Ξεκινώντας με τον υπολογισμό της κβαντικής απόδοσης (Φ), καταλήξαμε στο αποτέλεσμα ότι $\Phi=0.49$, επομένως η αντίδραση πιθανόν να πραγματοποιείται με κλειστό καταλυτικό κύκλο (κάθε κύκλος του καταλύτη «γεννά» μια ρίζα, η οποία και συμμετέχει στην αντίδραση).

Έπειτα από ακτινοβολήση μιγμάτων καταλύτη με, ένα κάθε φορά, αντιδραστήριο στο φθορισμόμετρο, προέκυψαν τα παρακάτω διαγράμματα Stern-Volmer (Σχήμα 6.1.4.1).

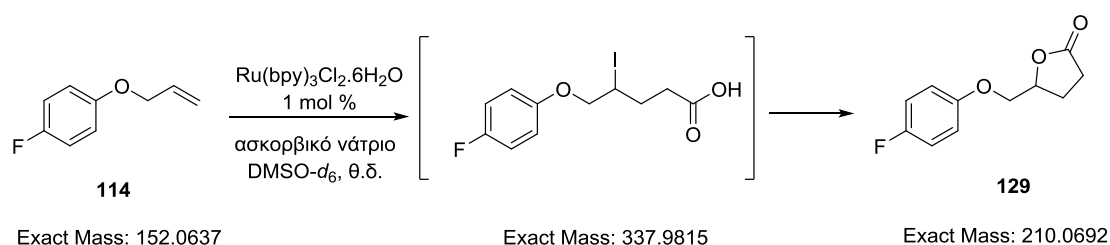




Σχήμα 6.1.4.1. Διαγράμματα Stern-Volmer.

Όπως παρατηρούμε, ο φωτοκαταλύτης αντιδρά και μεταβάλλεται ο φθορισμός του παρουσία του ιωδο-οξικού οξέος και του ασκορβικού νατρίου (Σχήμα 6.1.4.1, **B** και **Γ**), ενώ παρουσία της ολεφίνης δεν παρατηρείται κάποια μεταβολή (Σχήμα 6.1.4.1, **A**). Για την ακρίβεια, το ασκορβικό νάτριο αλληλεπιδρά καλύτερα από το ιωδο-οξικό οξύ.

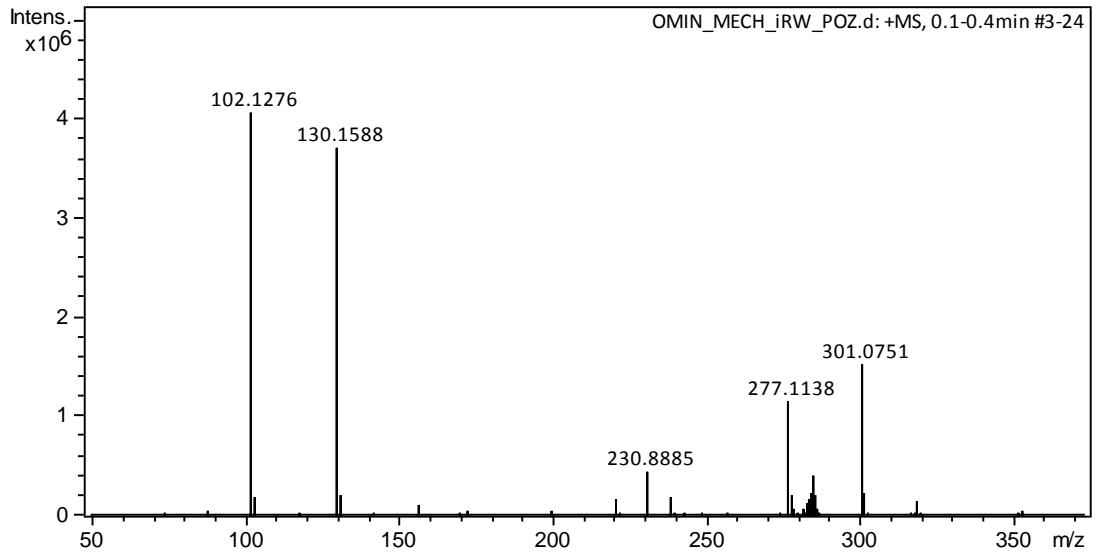
Με τη βοήθεια της Δρ. Μαρούλας Κόκοτου, μελετήθηκε αναλυτικά ο μηχανισμός δράσης της φωτοχημικής αντίδρασης με χρήση Φασματομετρίας Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας (HRMS), προκειμένου να προσδιοριστούν πλήρως οι δομές των ενδιάμεσων ενώσεων προς σχηματισμό της επιθυμητής λακτόνης. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η αντίδραση της ολεφίνης **114** προς σχηματισμό της λακτόνης **129** (Σχήμα 6.1.4.2).



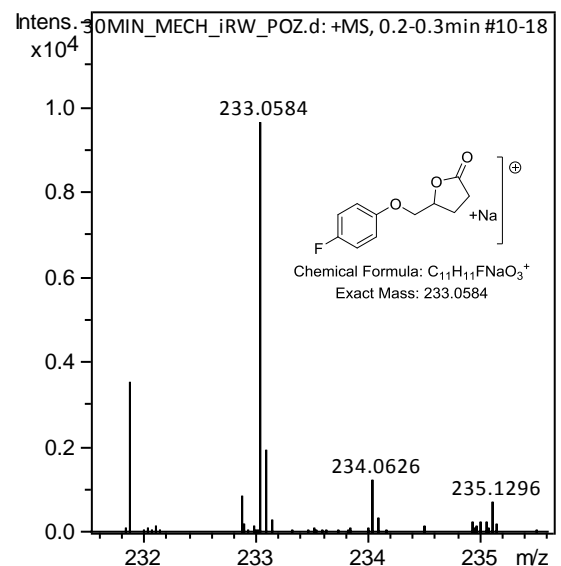
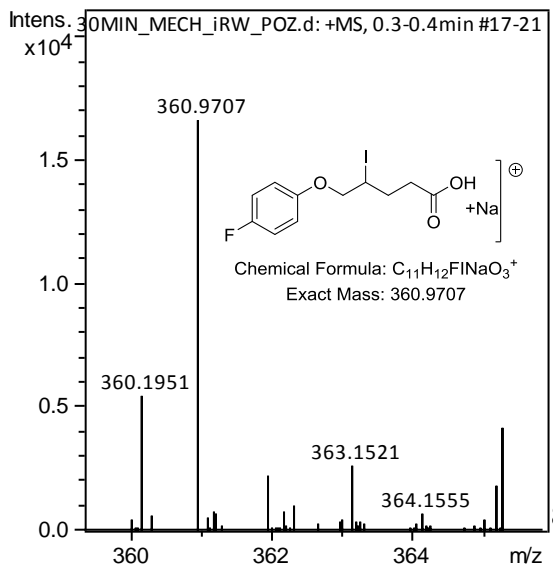
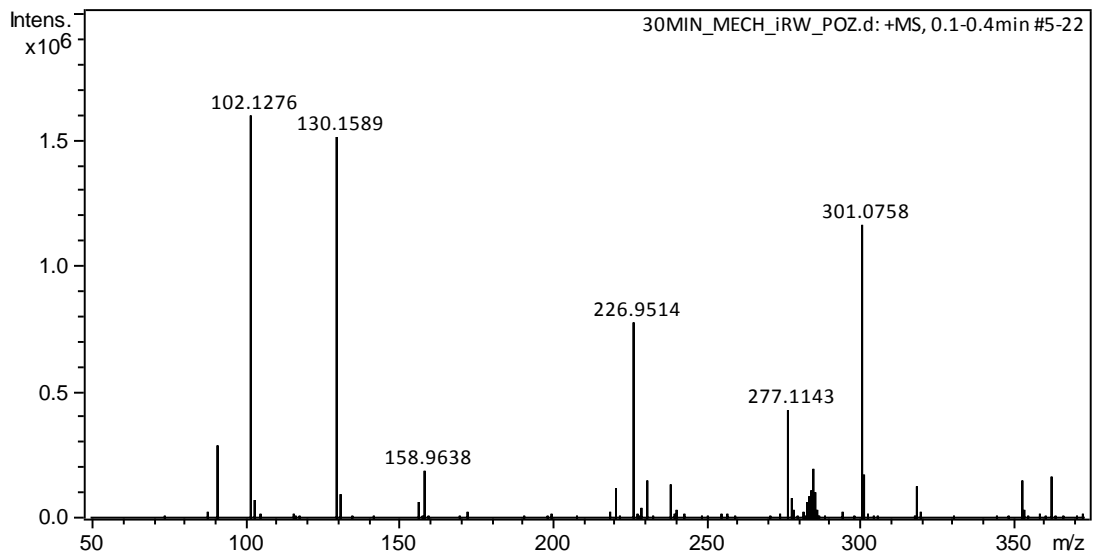
Σχήμα 6.1.4.2. Φωτοχημική αντίδραση προς μελέτη με χρήση HRMS.

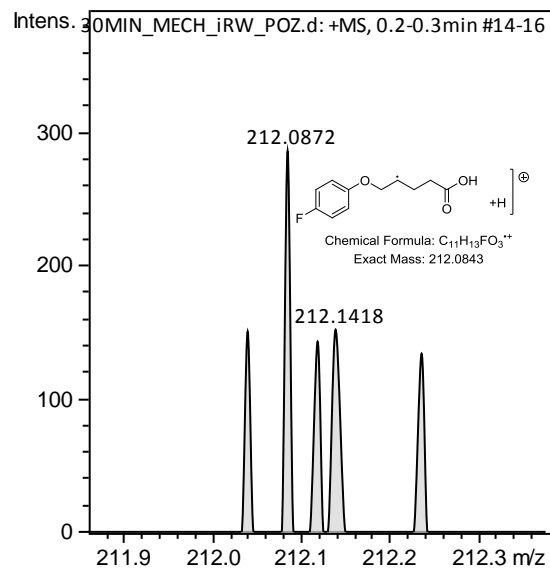
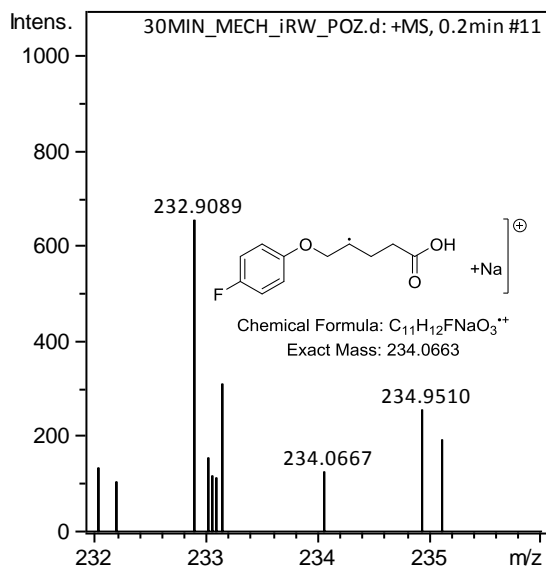
Η αντίδραση ελέγχθηκε στα 0, 30, 60 και 120 λεπτά και στο Σχήμα 6.1.4.3 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα φάσματα μάζας.

A) 0 λεπτά

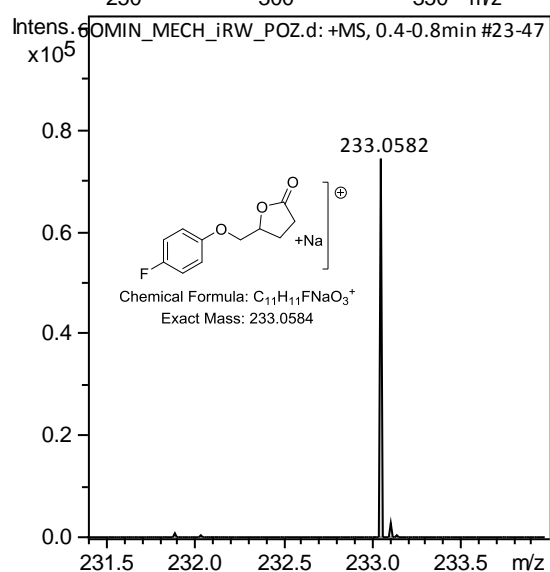
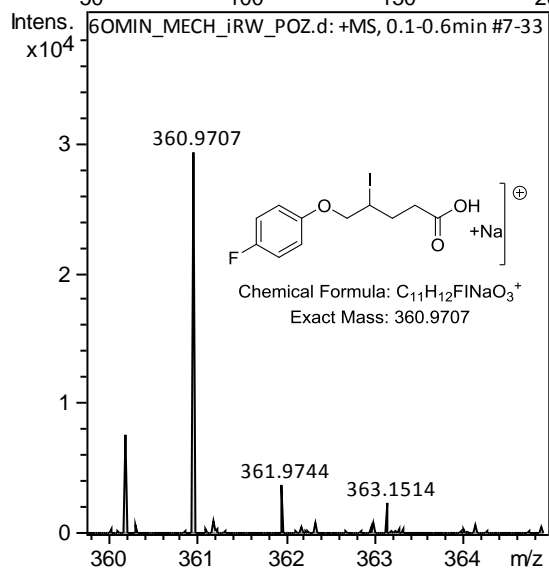
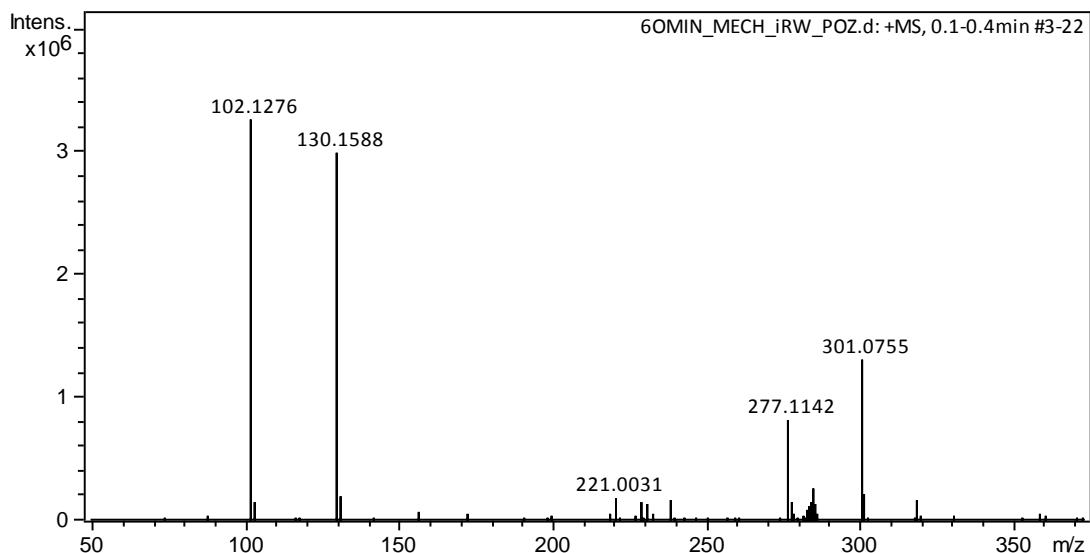


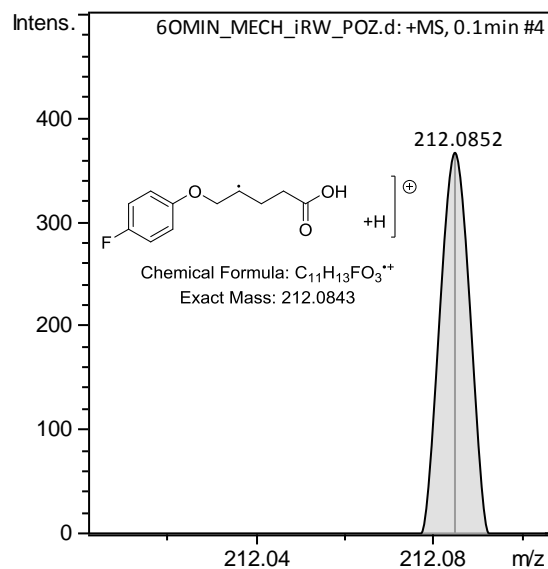
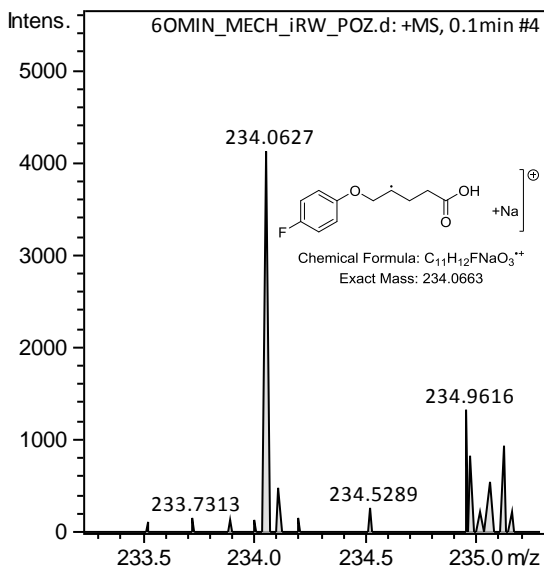
B) 30 λεπτά



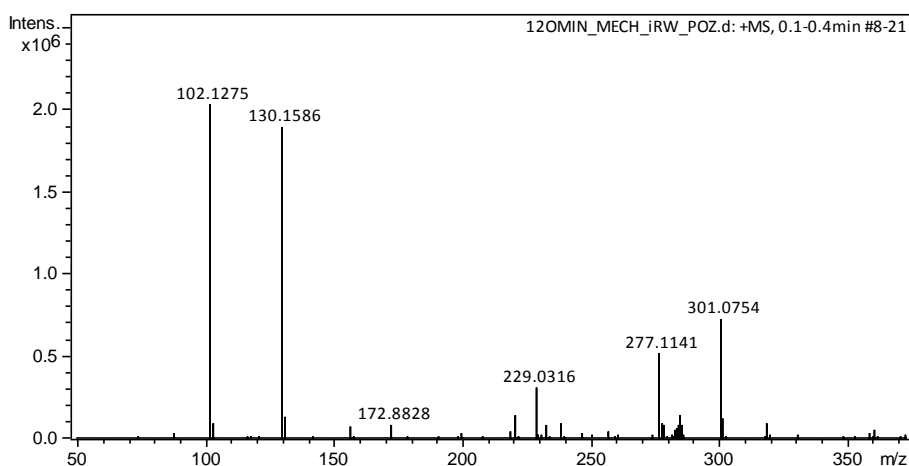


Γ) 60 ΛΕΠΤΑ





Δ) 120 λεπτά

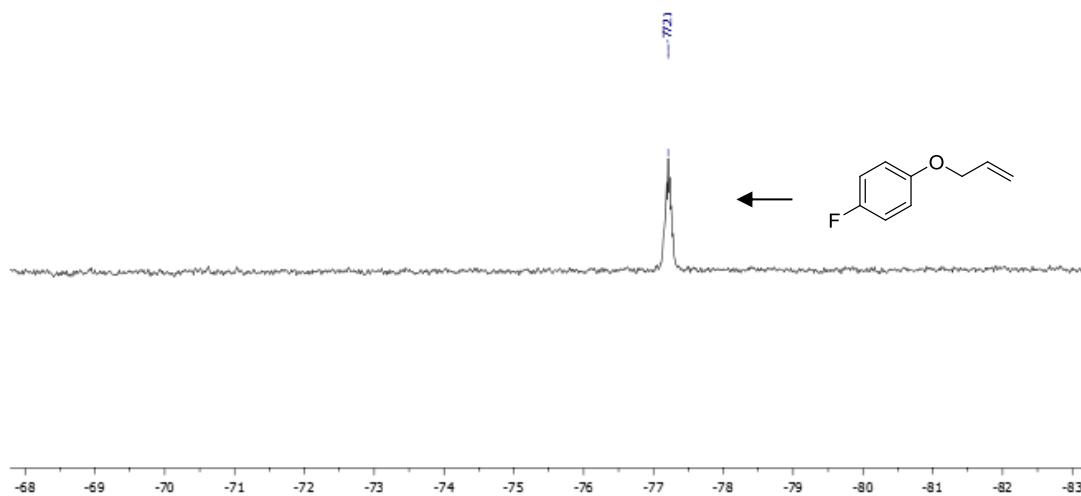


Σχήμα 6.1.4.3. Φάσματα HRMS για τη μελέτη της φωτοχημικής αντίδρασης.

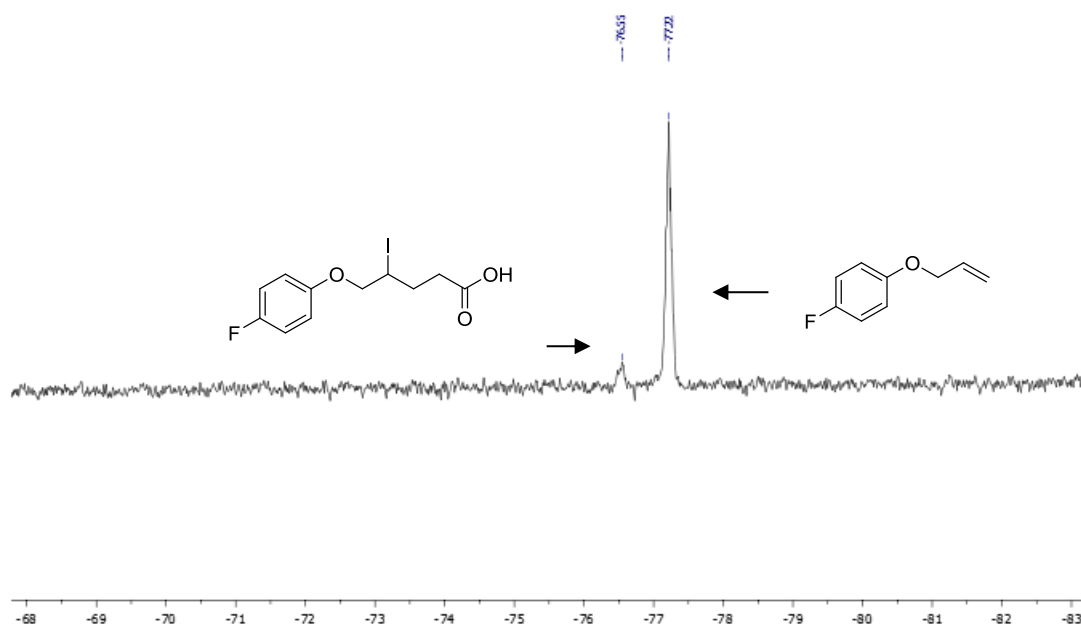
Αναλύοντας τα παραπάνω φάσματα μάζας, παρατηρούμε από τα 30 πρώτα λεπτά της αντίδρασης, τον σχηματισμό του ενδιάμεσου όπου έχει εισαχθεί η ακετοξυ-ρίζα, καθώς και η ιωδο-ομάδα. Από τα πρώτα κίολας λεπτά παρατηρούμε τον σχηματισμό τελικής λακτόνης.

Ως επιβεβαίωση για τον σχηματισμό του ιωδο-ενδιάμεσου, πραγματοποιήσαμε μελέτη με χρήση ^{19}F -NMR (Σχήμα 6.1.4.4).

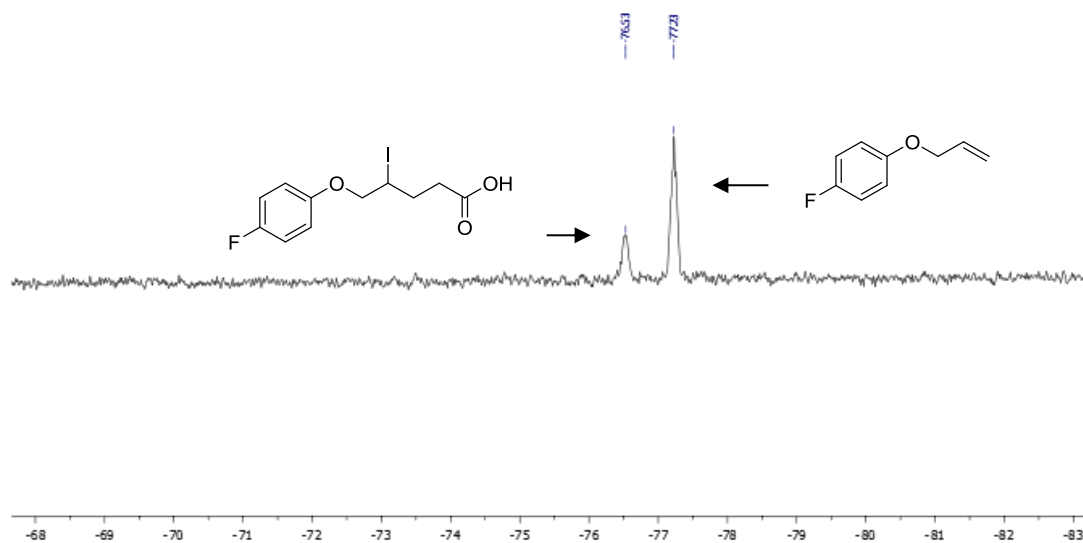
Πριν την ακτινοβόληση



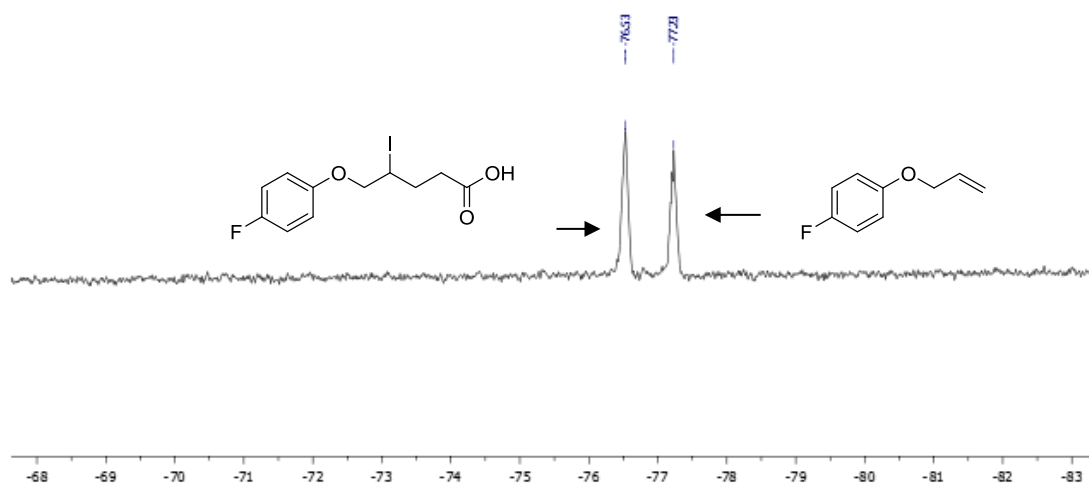
5 λεπτά



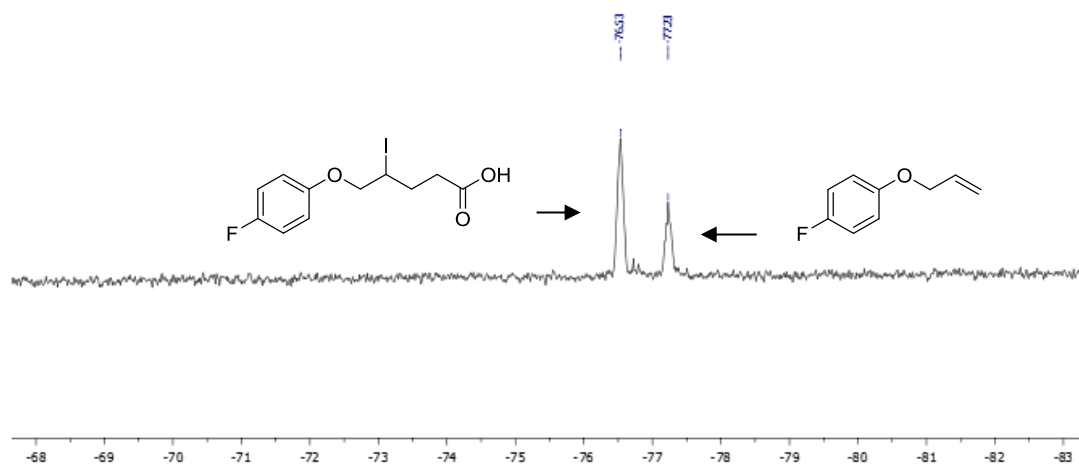
10 ΛΕΠΤΑ



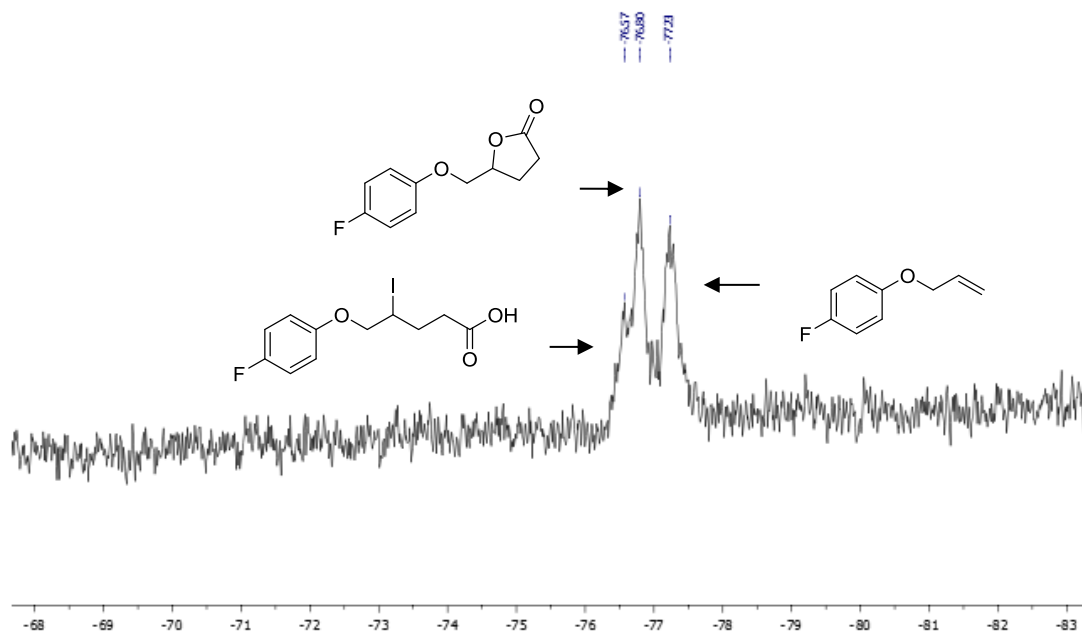
20 ΛΕΠΤΑ



40 ΛΕΠΤΑ



8 ώρες

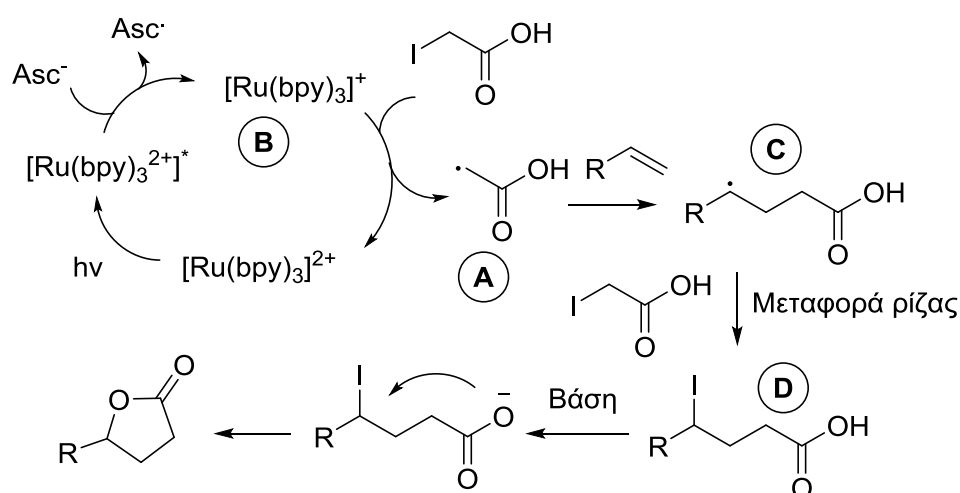


Σχήμα 6.1.4.4. Φάσματα ^{19}F -NMR για τη μελέτη της φωτοχημικής αντίδρασης.

Όπως, λοιπόν, παρουσιάζεται στα παραπάνω φάσματα, η φωτοχημική αντίδραση λαμβάνει μέρος σε δύο βασικά στάδια: 1. εισαγωγή ακετοξυ-ρίζας

και ιωδο-ομάδας στην ολεφίνη, 2. ενδομοριακή κυκλοποίηση προς σχηματισμό της επιθυμητής λακτόνης.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψιν όλα τα παραπάνω στοιχεία καταλήξαμε στον προτεινόμενο μηχανισμό της φωτοχημικής αντίδρασης, όπως αυτός παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.1.4.5.

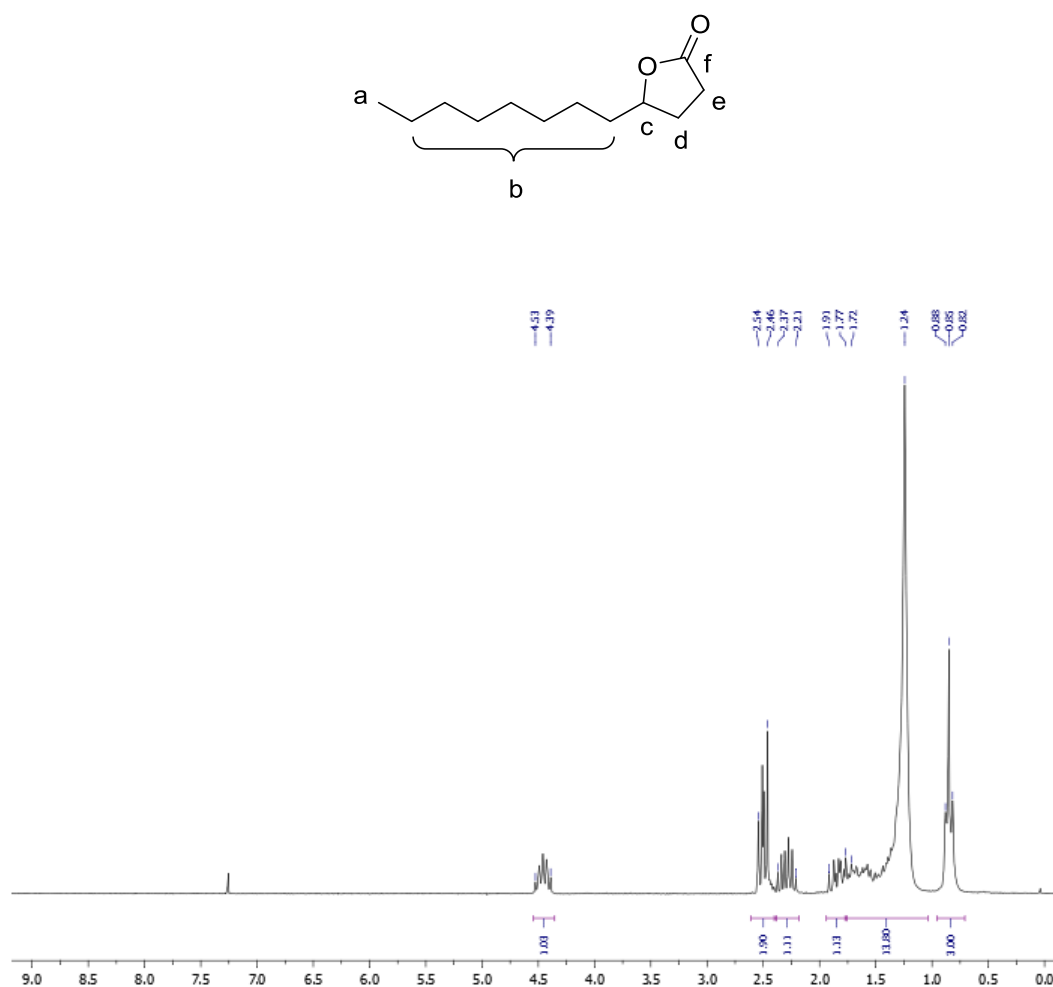


Σχήμα 6.1.4.5. Προτεινόμενος μηχανισμός της φωτοχημικής αντίδρασης.

Μετά την ακτινοβόληση, το σύμπλοκο του ρουθηνίου διεγείρεται, και ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης αλληλεπιδρά με το ασκορβικό νάτριο, οδηγώντας στον σχηματισμό του ενδιάμεσου **B** (Σχήμα 6.1.4.5).^{120,130} Το ενδιάμεσο **B** αντιδρά με το ιωδο-οξικό οξύ σχηματίζοντας την ηλεκτρονιόφιλη ρίζα **A**, αναγεννώντας τον φωτοκαταλύτη. Η ρίζα **A** αντιδρά με την ολεφίνη και σχηματίζει το ενδιάμεσο **C**, όπως επιβεβαιώθηκε και από το φάσμα HRMS. Έπειτα, η μεταφορά της ρίζας σε ένα δεύτερο μόριο ιωδο-οξικού οξέος οδηγεί στον σχηματισμό του ιωδο-ενδιάμεσου **D**. Τέλος, λόγω των βασικών συνθηκών της αντίδρασης, η καρβοξυλική ομάδα αποπρωτονιώνεται και προσβάλλει την καλώς αποχωρούσα ιωδο-ομάδα, πραγματοποιώντας έτσι την ενδομοριακή κυκλοποίηση και οδηγώντας στην επιθυμητή, τελική λακτόνη.

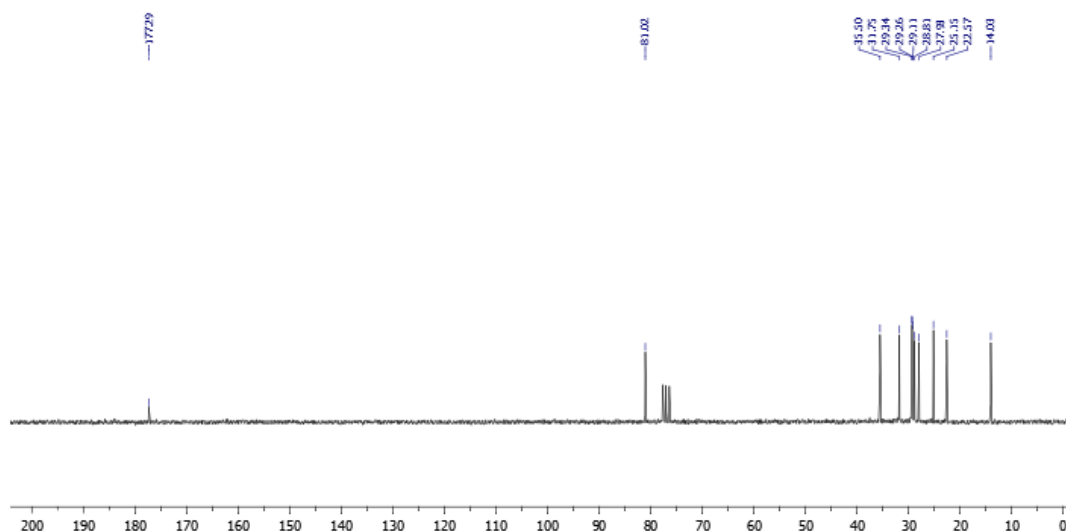
6.1.5 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων φωτοχημικής σύνθεσης λακτονών

Στο Σχήμα 6.1.5.1 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **120**. Στην περιοχή 4.53-4.39 ppm συντονίζεται το χαρακτηριστικό πρωτόνιο του άνθρακα c δίπλα στο οξυγόνο. Στα 2.54-2.45 ppm συντονίζονται τα δύο πρωτόνια του άνθρακα e δίπλα στο καρβονύλιο. Στην περιοχή 2.40-2.20 ppm συντονίζεται το ένα πρωτόνιο από τον άνθρακα d, ενώ το άλλο συντονίζεται στην περιοχή 1.91 έως 1.77 ppm. Στην περιοχή 1.72-1.24 ppm συντονίζονται τα 14 πρωτόνια των b ανθράκων, ενώ τα 3 πρωτόνια του άνθρακα a εμφανίζονται ως τριπλή στα 0.85 ppm.



Σχήμα 6.1.5.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **120**.

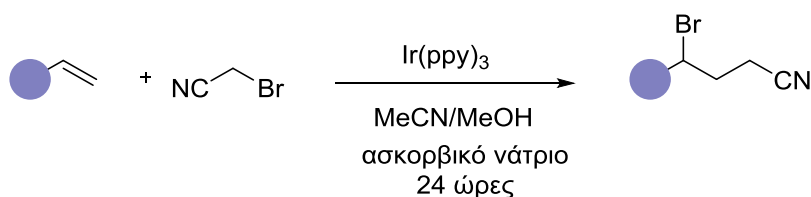
Στο Σχήμα 6.1.5.2 παρουσιάζεται το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της λακτόνης **120**. Στα 177.3 ppm συντονίζεται ο άνθρακας f του καρβονυλίου, ενώ στα 81.0 ppm εμφανίζεται ο άνθρακας c της λακτόνης. Στην περιοχή 35.5 έως 14.0 ppm συντονίζονται οι 10 αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης.



Σχήμα 6.1.5.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης **120**.

6.2 Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο¹³¹

Στο υποκεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε την αντίδραση ATRA μεταξύ ολεφινικών υποστρωμάτων και του βρωμο-ακετονιτρίλιου παρουσία φωτοκαταλύτη και φωτός (Σχήμα 6.2.1).

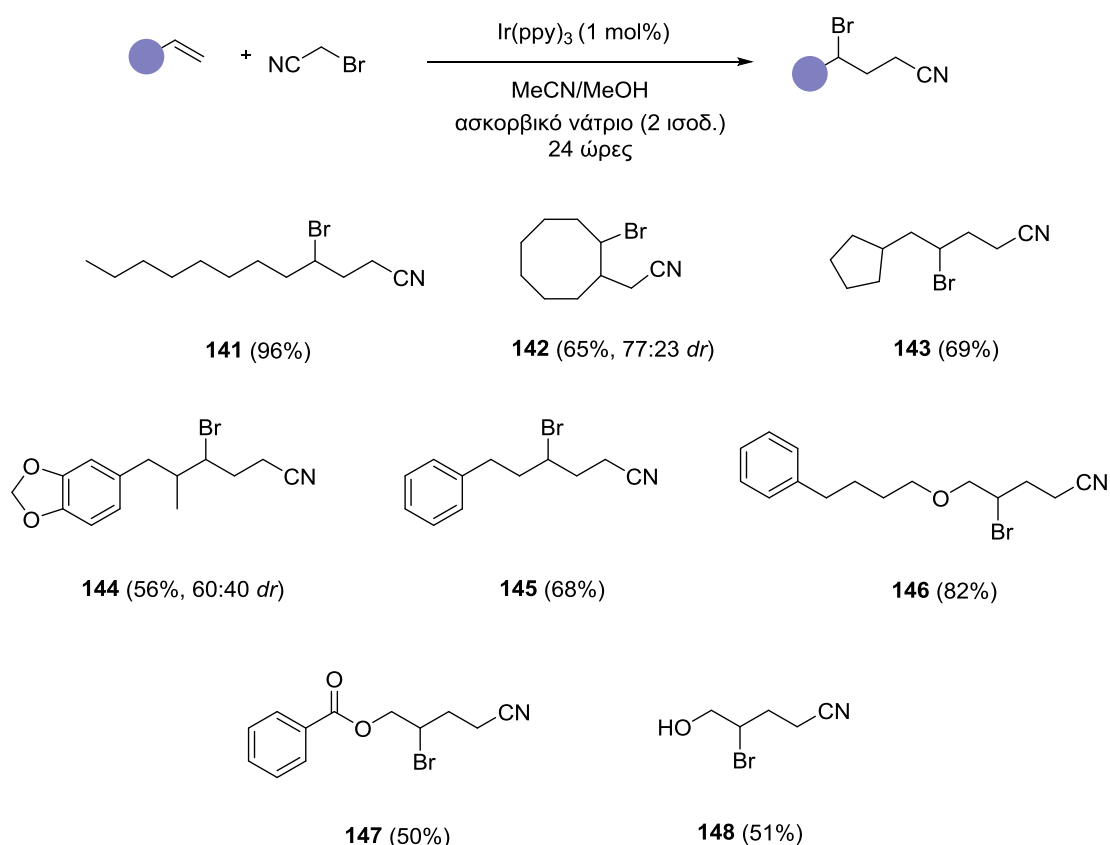


Σχήμα 6.2.1. Φωτοχημική αντίδραση ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.

6.2.1 Μελέτη φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο

Σε συνεργασία με την υποψήφια διδάκτορα Έρρικα Βουτουρίτσα, βρέθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης για την φωτοχημική αντίδραση του βρωμο-

ακετονιτριλίου με ολεφίνη. Έτσι, παρουσία 1 mol% Ir(ppy)₃ ως φωτοκαταλύτη, 1.5 ισοδυνάμων βρωμο-ακετονιτριλίου και 2 ισοδυνάμων ασκορβικού νατρίου σε μίγμα διαλυτών ακετονιτρίλιο-μεθανόλη (1:1), η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 24 ώρες υπό ακτινοβολή οικιακών λαμπτήρων. Επόμενο βήμα στη μελέτη αποτέλεσε η εφαρμογή της φωτοχημικής αντίδρασης σε μια ευρεία γκάμα ολεφινών (Σχήμα 6.2.1.1).

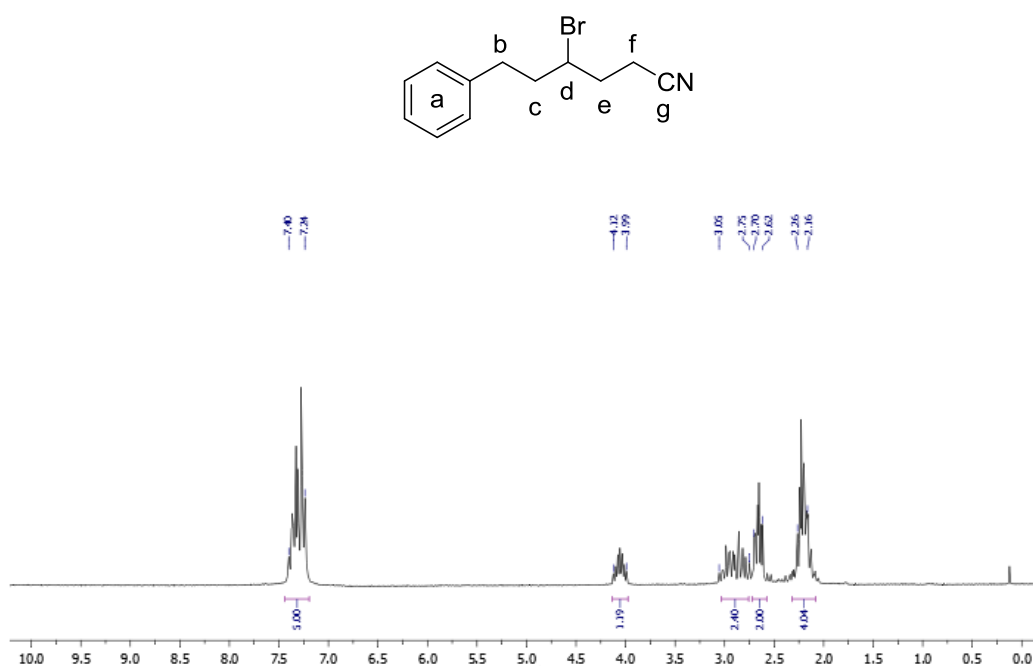


Σχήμα 6.2.1.1. Υποστρώματα φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο.

Όπως φαίνεται και στο παραπάνω σχήμα, η προσθήκη βρωμο-ακετονιτριλίου σε αλκένια με τη χρήση φωτός πραγματοποιείται εξαιρετικά σε αλειφατικά υποστρώματα, κυκλικά ή μη, δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 6.2.1.1, **141-143**). Αλκένια που φέρουν αρωματικές ομάδες λειτούργησαν εξίσου καλά (Σχήμα 6.2.1.1, **144** και **145**). Τέλος, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε ικανοποιητικά παρουσία ομάδων, όπως αιθέρα, εστέρα και αλκοόλης (Σχήμα 6.2.1.1, **146-148**).

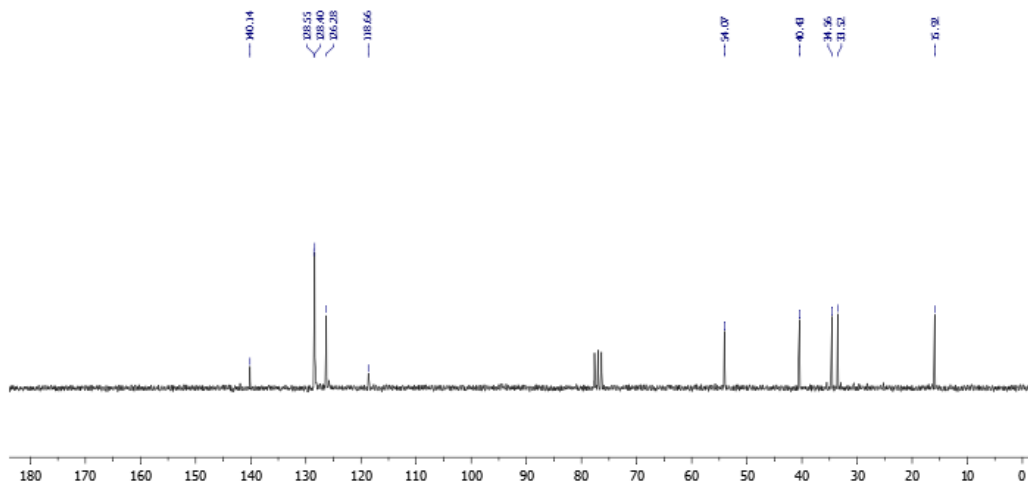
6.2.2 Φασματοσκοπική ανάλυση προϊόντων φωτοχημικής αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο

Στο Σχήμα 6.2.2.1 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **145**. Στην περιοχή 7.40-7.24 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια a της ένωσης, ενώ στην περιοχή 4.12-3.99 ppm συντονίζεται το χαρακτηριστικό πρωτόνιο του άνθρακα d που φέρει το βρώμιο. Στις περιοχές 3.05-2.75 ppm και 2.70-2.62 ppm συντονίζονται τα 4 αλειφατικά πρωτόνια των ανθράκων b και f της ένωσης **145**. Τέλος, στα 2.26-2.16 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα 4 αλειφατικά πρωτόνια των ανθράκων c και e.



Σχήμα 6.2.2.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **145**.

Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης **145** (Σχήμα 6.2.2.2), συντονίζονται στα 140.1-118.7 ppm οι 4 αρωματικοί άνθρακες της ένωσης και ο άνθρακας g του νιτριλίου. Από τα 54.1 έως τα 15.9 ppm συντονίζονται οι 5 αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης.



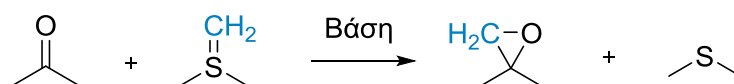
Σχήμα 6.2.2.2. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 145.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΥΝΘΕΣΗΣ γ -ΛΑΚΤΟΝΩΝ ΜΕΣΩ ΕΠΟΞΕΙΔΩΣΗΣ COREY-CHAYKOVSKY

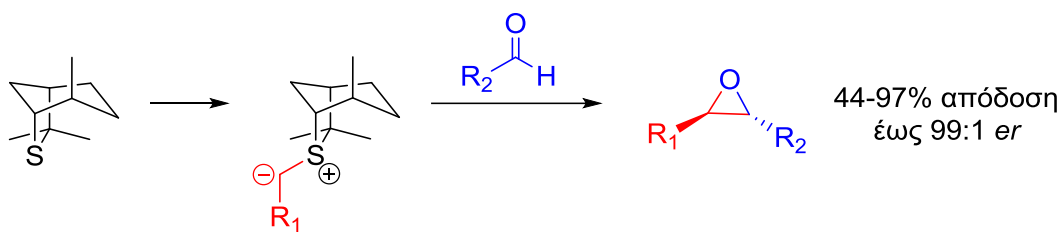
7.1 Εποξειδωση Corey-Chaykovsky

Τα τελευταία 60 χρόνια, οι οργανικές ενώσεις που περιέχουν θείο έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις αποτελούν το ενδιάμεσο-‘κλειδί’ για μια σειρά χημικών αντιδράσεων.¹³² Ιδιαίτερα, τα υλίδια θείου έχουν αναγνωρισθεί και χρησιμοποιηθεί ως πηγή καρβανιόντων για τη σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας κυκλικών προϊόντων.¹³³ Μια πολύ βασική και ευρέως χρησιμοποιούμενη αντίδραση υλιδίων θείου είναι η εποξειδωση Corey-Chaykovsky. Κατά την αντίδραση αυτή, πραγματοποιείται σύνθεση τελικών εποξειδίων απευθείας από καρβονυλικές ενώσεις. Η πρώτη αναφορά έγινε το 1962, όταν οι Corey-Chaykovsky χρησιμοποίησαν το διμεθυλοσουλφονικό μεθυλοϋλίδιο ως αντιδραστήριο και πραγματοποίησαν την εκλεκτική σύνθεση διοξιρανίου από αλδεΐδες ή κετόνες (Σχήμα 7.1.1).¹³⁴



Σχήμα 7.1.1. Πρώτη αναφορά σύνθεσης εποξειδίου με χρήση υλιδίων θείου.

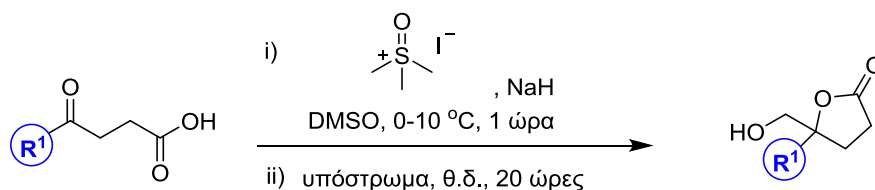
Έκτοτε, και μέχρι σήμερα, έχουν γίνει πολλές αναφορές στην επώνυμη αυτή αντίδραση για τη σύνθεση διοξιρανίων, με χρήση διαφορετικής βάσης, μέσου αντίδρασης ή ομάδας εισαγωγής.¹³⁵ Πρόσφατα, την προσοχή τράβηξαν προσπάθειες ανάπτυξης πρωτοκόλλου ασύμμετρης αντίδρασης χρησιμοποιώντας χειρόμορφα υλίδια θείου.¹³⁶ Χαρακτηριστικό παράδειγμα, από την ομάδα του Aggarwal, αποτελεί η σύνθεση χειρόμορφων εποξειδίων χρησιμοποιώντας χειρόμορφο υλίδιο θείου, προερχόμενο από στοιχειακό θείο, γ -τερπινένιο και λεμονένιο (Σχήμα 7.1.2).¹³⁷



Σχήμα 7.1.2. Σύνθεση ασύμμετρων εποξειδίων με χρήση υλιδίων θείου.

7.2 Σύνθεση γ -λακτονών μέσω εποξειδωσης Corey-Chaykovsky

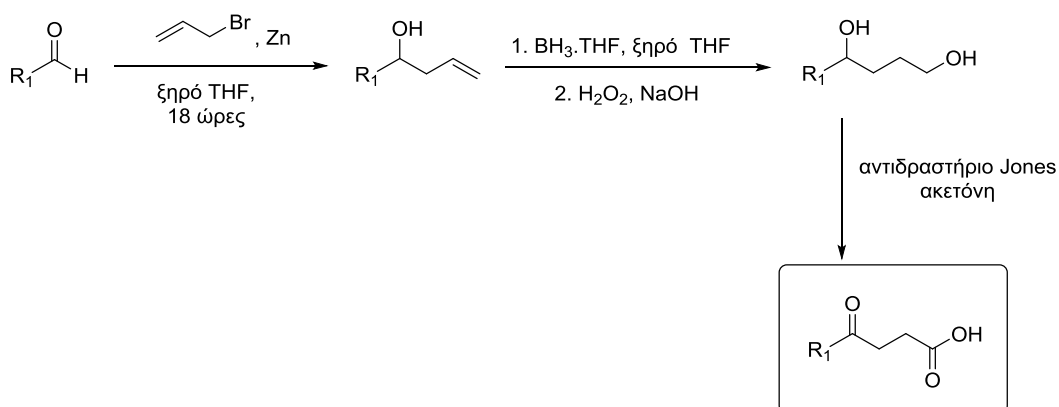
Στην παρούσα μελέτη επεκτείνουμε τα όρια της εποξειδωσης Corey-Chaykovsky, συνθέτοντας γ -λακτόνες από καρβονυλικές ενώσεις και πιο συγκεκριμένα κετόνες (Σχήμα 7.2.1). Το εκάστοτε κετο-οξύ, που χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα, υπόκειται σε μια αντίδραση εποξειδωσης Corey-Chaykovsky ακολουθούμενη από μια ενδομοριακή κυκλοποίηση προς σχηματισμό της επιθυμητής λακτόνης.



Σχήμα 7.1.2. Σύνθεση γ -λακτονών από κετο-οξέα.

7.2.1 Σύνθεση κετο-οξέων

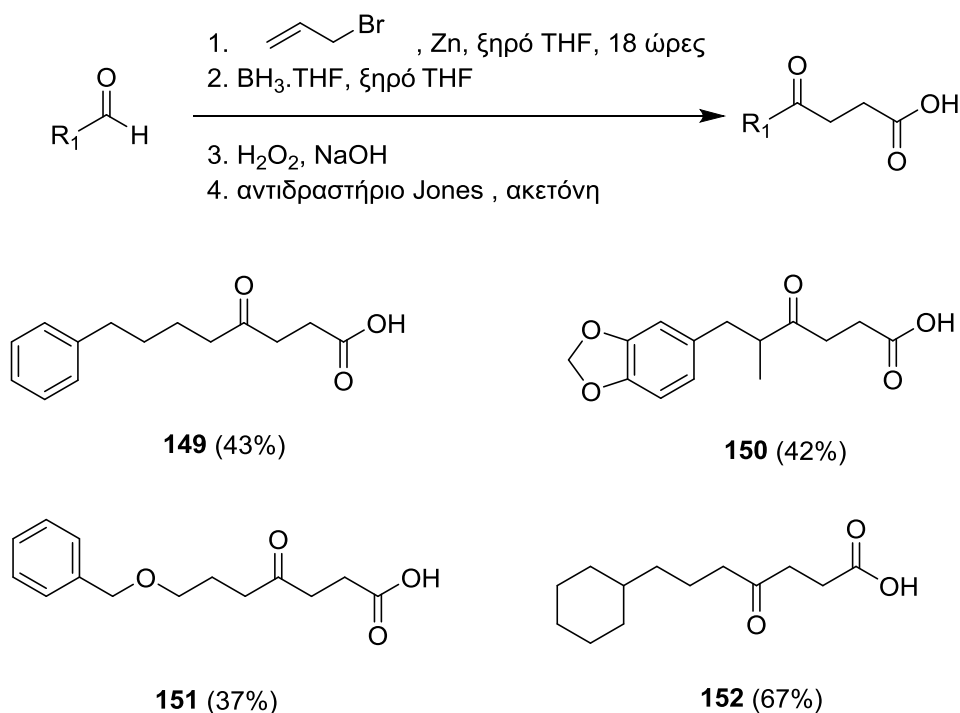
Για τη σύνθεση των κετο-οξέων, που χρησιμοποιήθηκαν ως υποστρώματα, ακολουθήθηκε η παρακάτω γενική πορεία σύνθεσης (Σχήμα 7.1.2.1).



Σχήμα 7.2.1.1. Γενική πορεία σύνθεσης κετο-οξέων.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση σύζευξης μεταξύ της εκάστοτε αλδεΐδης και αλλυλοβρωμιδίου με χρήση στοιχειακού ψευδαργύρου. Στο

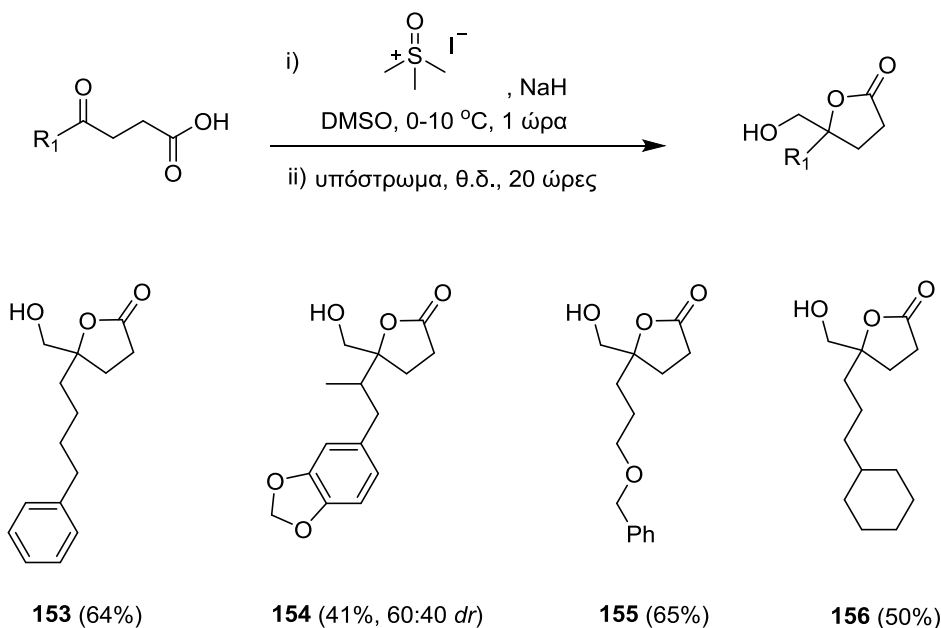
δεύτερο βήμα, η σχηματιζόμενη αλλυλο-αλκοόλη κατεργάστηκε με το κατάλληλο σύμπλοκο βορανίου και έπειτα με υπεροξείδιο του υδρογόνου σε βασικό περιβάλλον, προκειμένου να πραγματοποιηθεί μια αντι-Markovnikov προσθήκη ενός μορίου νερού προς σχηματισμό της αντίστοιχης διόλης (αντίδραση Brown). Τέλος, η διπλή οξείδωση με αντιδραστήριο Jones οδήγησε στο επιθυμητό κετο-οξύ. Τα κετο-οξέα του Σχήματος 7.2.1.2 απομονώθηκαν σε ικανοποιητικές έως καλές αποδόσεις.



Σχήμα 7.2.1.2. Κετο-οξέα που συντέθηκαν βάσει της γενικής συνθετικής πορείας.

7.2.2 Μελέτη σύνθεση γ -λακτονών με χρήση υλιδίων θείου

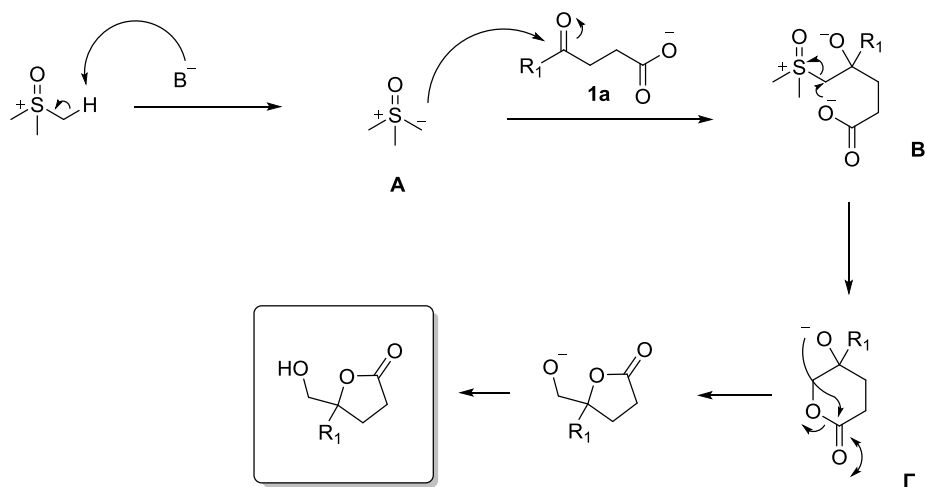
Αφού μελετήθηκαν οι συνθήκες της αντίδρασης σύνθεσης λακτονών με χρήση υλιδίων του θείου από άλλα μέλη του εργαστηρίου (Χριστόφορος Κόκοτος, Ανατολή Σαββίδου), βρέθηκε ότι με 3 ισοδύναμα εμπορικά διαθέσιμου ιωδιούχου τριμεθυλο-σουλφοξειδίου και 3 ισοδύναμα υδριδίου του νατρίου σε διαλύτη διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), η επιθυμητή λακτόνη απομονώνεται στη μέγιστη δυνατή απόδοση. Επόμενο βήμα της μελέτης αποτέλεσε η εφαρμογή του πρωτοκόλλου στα παραπάνω κετο-οξέα.



Σχήμα 7.2.2.1. Λακτόνες από κετο-οξέα με χρήση υλιδίων θείου.

Όπως παρατηρείται στο Σχήμα 7.2.2.1, οι επιθυμητές λακτόνες **153-156** απομονώθηκαν σε καλές αποδόσεις, χωρίς να επηρεάζεται η μέθοδος από την υποκατάσταση που φέρει κάθε φορά ο σκελετός του κετο-οξέος.

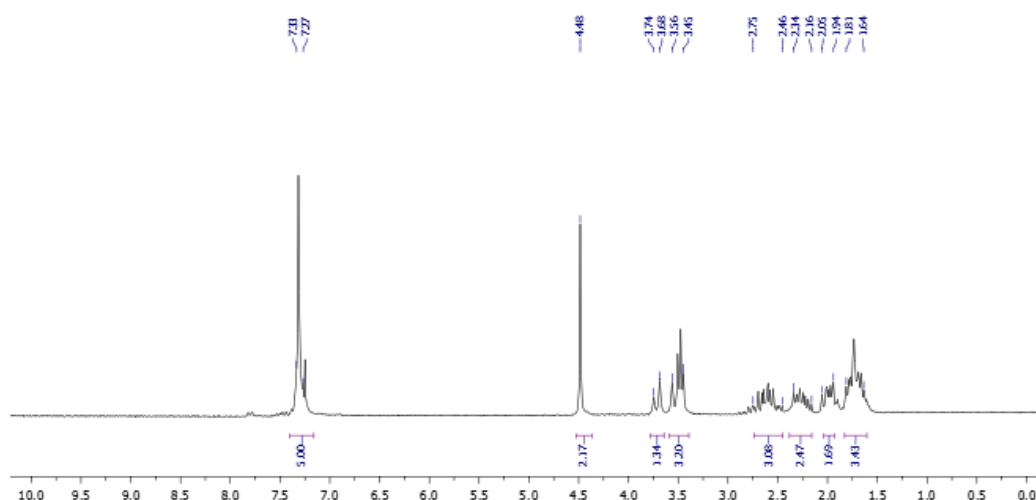
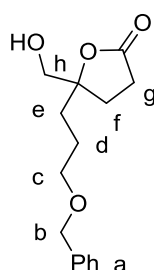
Ο μηχανισμός της αντίδρασης πραγματοποιείται στα εξής στάδια: 1. αντίδραση του υλιδίου **A** με τον καρβονυλικό άνθρακα της ένωσης, 2. προσβολή από την αποπρωτονιωμένη καρβοξυλική ομάδα και απομάκρυνση της καλώς αποχωρούσας ομάδας του θείου, 3. σχηματισμός του εξαμελούς ενδιαμέσου **Γ** και μετατροπή του στην επιθυμητή γ -λακτόνη (Σχήμα 7.2.2.2).



Σχήμα 7.2.2.2. Μηχανισμός σύνθεσης λακτονών με χρήση υλιδίων θείου.

7.2.3 Φασματοσκοπική ανάλυση λακτονών από κετο-οξέα

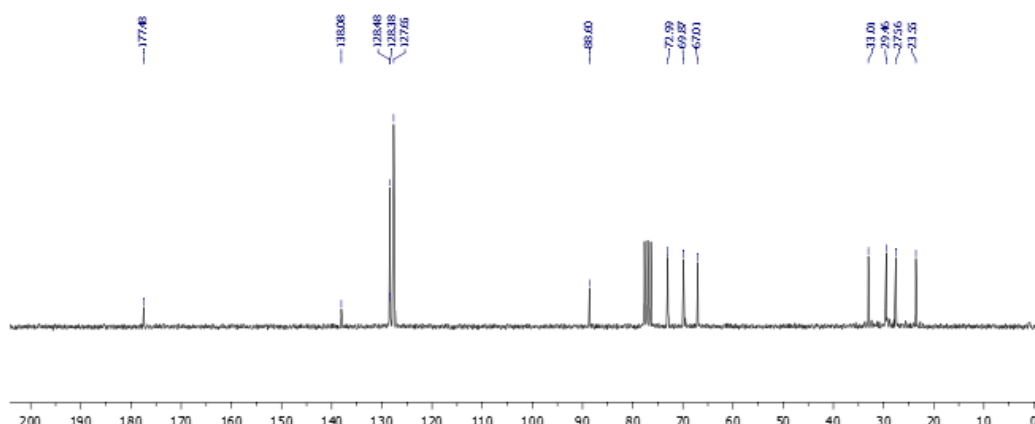
Στο Σχήμα 7.2.3.1 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της λακτόνης **155**. Στα 7.33-7.27 ppm συντονίζονται τα 5 πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου. Στα 4.48 ppm, με μορφή απλής κορυφής, εμφανίζονται τα βενζυλικά πρωτόνια του άνθρακα b, ενώ στα 3.71 ppm συντονίζεται το ένα εκ των δύο πρωτονίων του άνθρακα h δίπλα στο οξυγόνο. Στη συνέχεια, το δεύτερο πρωτόνιο αυτού του άνθρακα και τα δύο πρωτόνια από τον άνθρακα c εμφανίζονται ως πολλαπλή στην περιοχή 3.56-3.45 ppm. Τέλος, από τα 2.75 έως και τα 1.64 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα 8 αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης μαζί με το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας.



Σχήμα 7.2.3.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της λακτόνης **155**.

Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ίδιας ένωσης (Σχήμα 7.2.3.2), στα 177.5 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας της ένωσης **155**. Στην περιοχή 138.1-127.6 ppm συντονίζονται οι 4 άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου. Στα 88.8 ppm εμφανίζεται ο τεταρτοταγής άνθρακας του λακτονικού δακτυλίου. Τα σήματα των 3 ανθράκων δίπλα σε ετεροάτομο (b, c, h) συντονίζονται στα

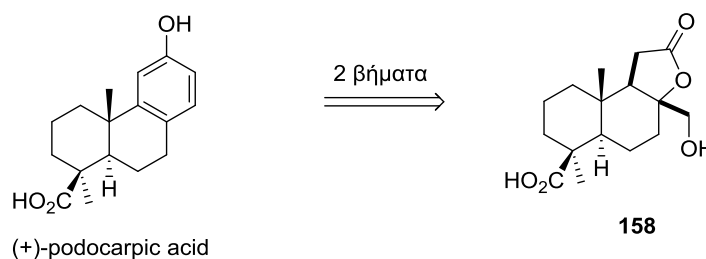
73.0-67.0 ppm. Τέλος, οι 4 αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης (d,e, f, g) συντονίζονται στην περιοχή 33.0-23.5 ppm.



Σχήμα 7.2.3.2. Φάσμα ^{13}C -NMR της λακτόνης 155.

7.3 Σύνθεση και σχολιασμός αναλόγου (+)-ασπερολιδίνης C

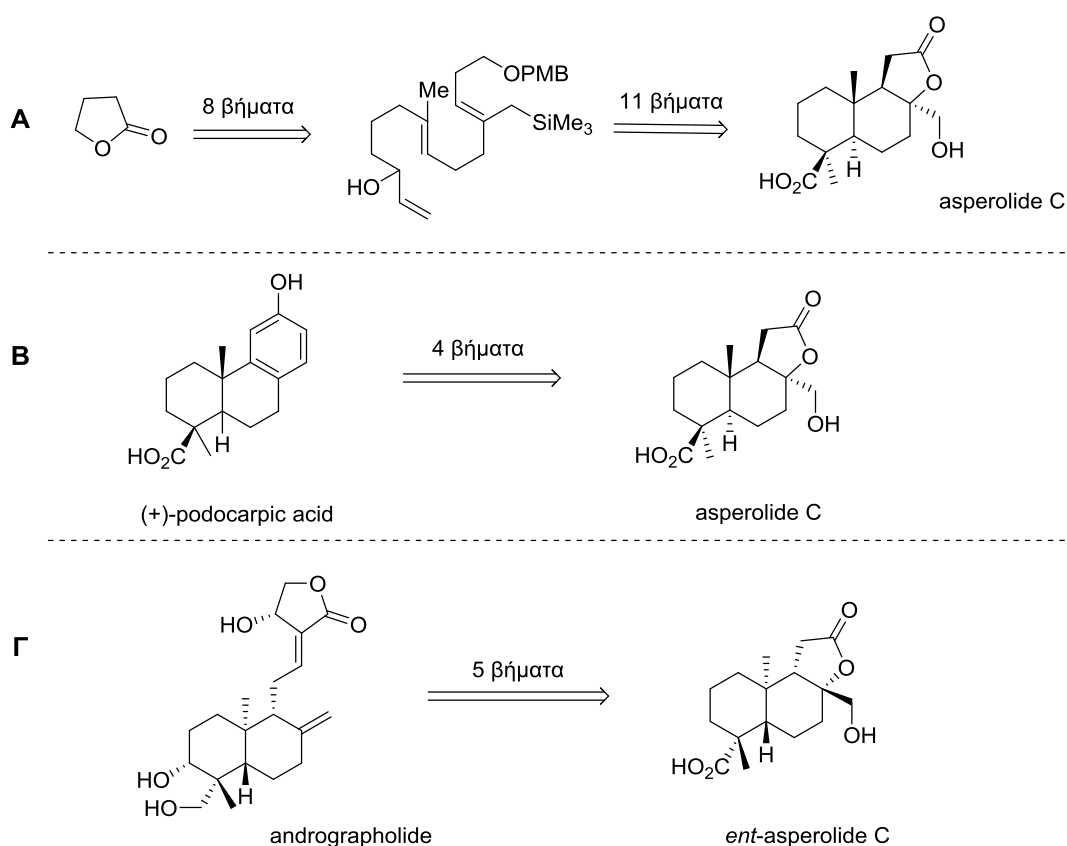
Προκειμένου να διευρύνουμε περαιτέρω τα όρια της μεθόδου σύνθεσης λακτονών από κετο-οξέα, επιχειρήσαμε τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-ασπερολιδίνη C,¹³⁸ σε μόλις 2 βήματα από το εμπορικά διαθέσιμο (+)-ποδοκαρπικό οξύ (Σχήμα 7.3.1).



Σχήμα 7.3.1. Προτεινόμενη σύνθεση ασπερολιδίνης C από ποδοκαρπικό οξύ.

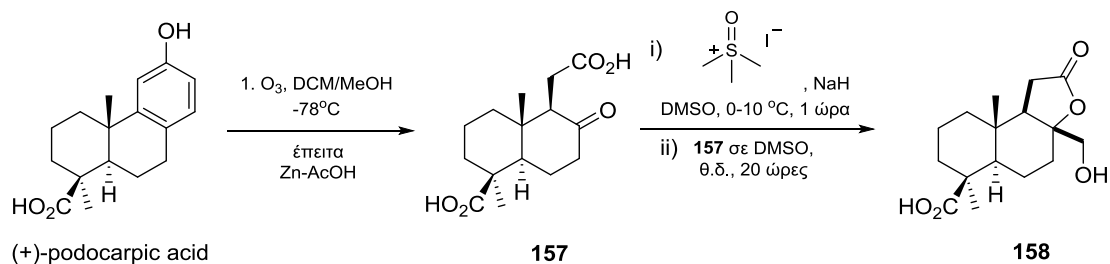
Οι ποδολακτόνες, και οι αντίστοιχες κυκλικές ενώσεις αυτού του τύπου, εμφανίζουν ισχυρές βιολογικές δράσεις και απαντώνται σε μια ποικιλία βιοδραστικών ενώσεων.¹³⁹ Εξαιτίας λοιπόν της χρησιμότητας του σκελετού, έχουν αναπτυχθεί από αρκετές επιστημονικές ομάδες διάφορες συνθετικές οδοί για την σύνθεση της (+)-ασπερολιδίνης C, χρησιμοποιώντας διαφορετικά αντιδραστήρια και συνθήκες.¹⁴⁰ Το 2013, η ερευνητική ομάδα του Carreira

πραγματοποίησε τη σύνθεση του επιθυμητού φυσικού προϊόντος σε 19 βήματα ξεκινώντας από την εμπορικά διαθέσιμη γ -βουτυρολακτόνη (Σχήμα 7.3.2, **A**).^{140a} Η ενδομοριακή εναντιοεκλεκτική κυκλοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση συμπλόκου ιριδίου. Τρία χρόνια αργότερα, ο Yang ακολούθησε ένα διαφορετικό συνθετικό μονοπάτι, πραγματοποιώντας τη σύνθεση του επιθυμητού φυσικού προϊόντος σε 4 βήματα, ξεκινώντας από (+)-ποδοκαρπικό οξύ (Σχήμα 7.3.2, **B**).^{140b} Το 2018, συντέθηκε η *ent*-ασπερολιδίνη C σε 5 βήματα από το εμπορικά διαθέσιμο ανδρογραφολίδιο (Σχήμα 7.3.2, **Γ**).^{140c}



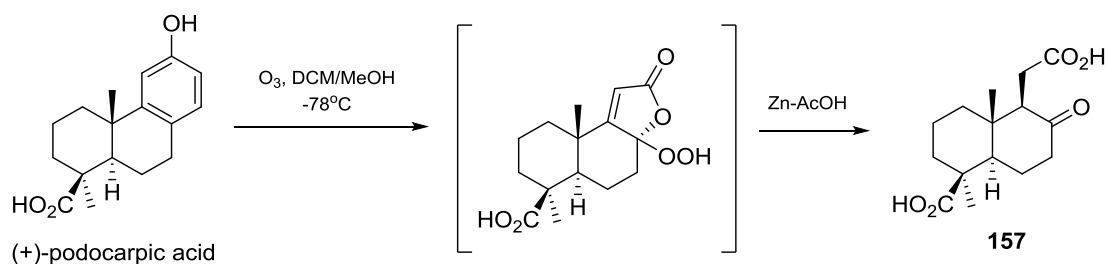
Σχήμα 7.3.2. Συνθετικά μονοπάτια για την ασπερολιδίνη C.

Χρησιμοποιώντας λοιπόν την γνώση της βιβλιογραφίας και σε συνδυασμό με το πρωτόκολλο που αναπτύξαμε για την σύνθεση λακτονών από κετο-οξέα, συνθέσαμε το επιμερές της ασπερολιδίνης C, σε μόλις 2 συνθετικά βήματα (Σχήμα 7.3.3).



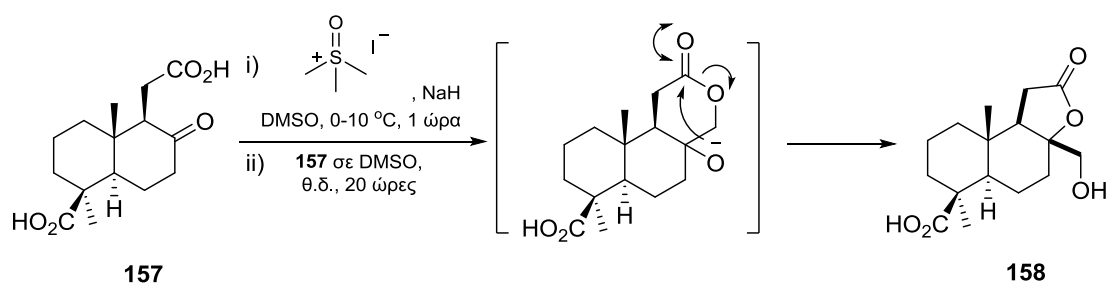
Σχήμα 7.3.3. Σύνθεση επιμερούς ασπερολιδίνης C από (+)-ποδοκαρπικό οξύ.

Ξεκινώντας από το εμπορικά διαθέσιμο (+)-ποδοκαρπικό οξύ, πραγματοποιείται μια αντίδραση οζονόλυσης, ακολουθούμενη από κατεργασία με ψευδάργυρο προκειμένου να σχηματισθεί το επιθυμητό κετο-οξύ **157** (Σχήμα 7.3.4). Τα δεδομένα της ένωσης **157** ήταν σε πλήρη συμφωνία με τη βιβλιογραφία.^{140b}



Σχήμα 7.3.4. Σύνθεση κετο-οξέος **157**.

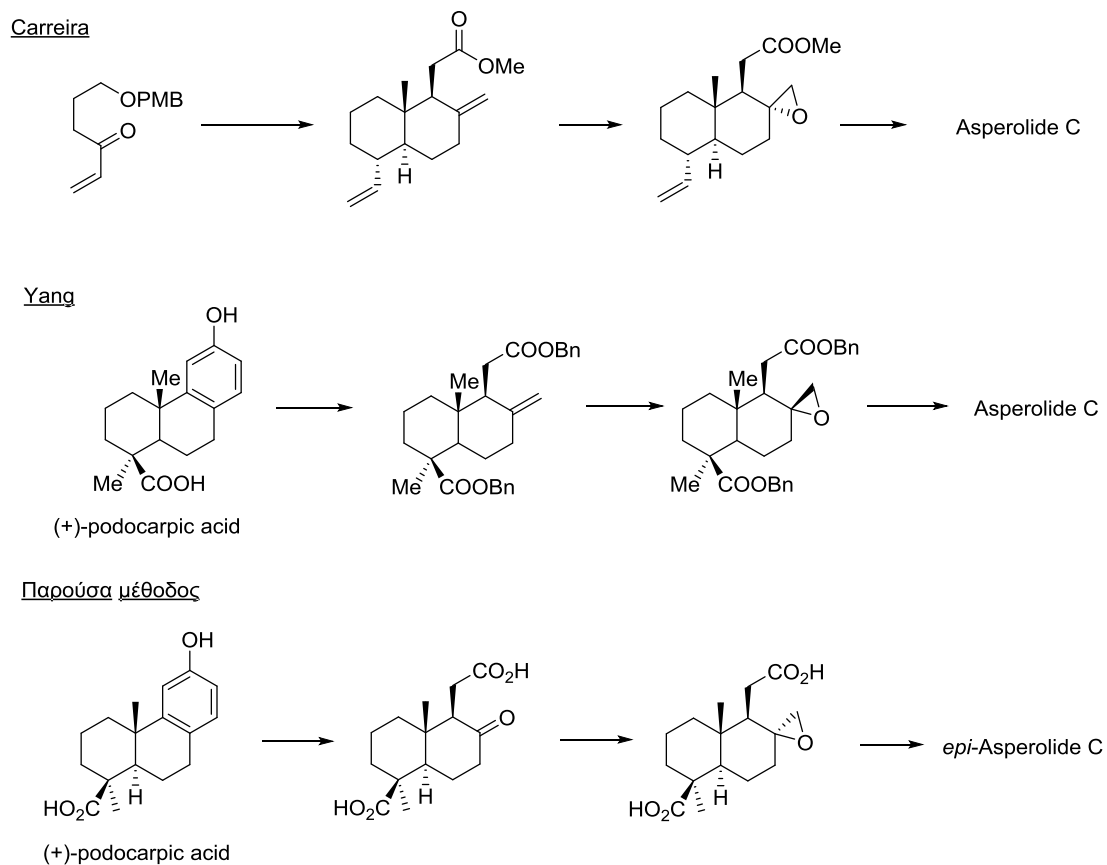
Στη συνέχεια, το προϊόν **157** χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα για την εποξειδωση Corey-Chaykovsky, ακολουθούμενη από ενδομοριακή κυκλοποίηση, καταλήγοντας όμως στο επιμερές **158** (Σχήμα 7.3.5).



Σχήμα 7.3.5. Σύνθεση επιμερούς **158**.

Δυστυχώς, βάσει της βιβλιογραφίας, η ένωση **158** αποτελεί το επιμερές της ασπερολιδίνης C. Οι προηγούμενες μεθοδολογίες σύνθεσης που αναφέρθηκαν χρησιμοποιούν εκλεκτική εποξειδωση, έχοντας ως υπόστρωμα τον σκελετό με εστεροποιημένη την καρβοξυλική ομάδα. Επομένως, αφού

όλα τα ασύμμετρα κέντρα της ένωσης **157** είναι προσδιορισμένα, πιθανόν το ελεύθερο οξύ να αλληλεπιδρά με το υλίδιο θείου οδηγώντας σε μια δραστική ενδιάμεση δομή, η οποία δεν του επιτρέπει να λάβει τη σωστή στεreoχημεία ώστε να οδηγήσει στον σχηματισμό της ασπερολιδίνης C. Έτσι, αυτή η γειτονική υποβοήθηση οδηγεί στο εποξειδίο, όπου η διάνοιξή του οδηγεί στο επιμερές **158**.



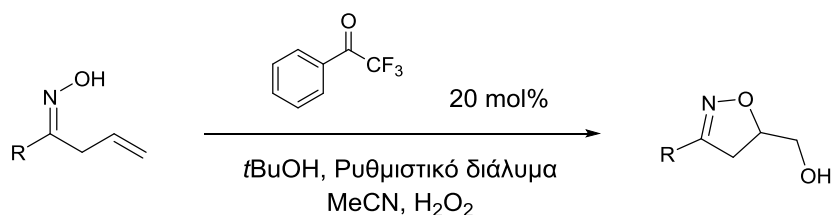
Σχήμα 7.3.6. Συνθετικά μονοπάτια φυσικού προϊόντος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

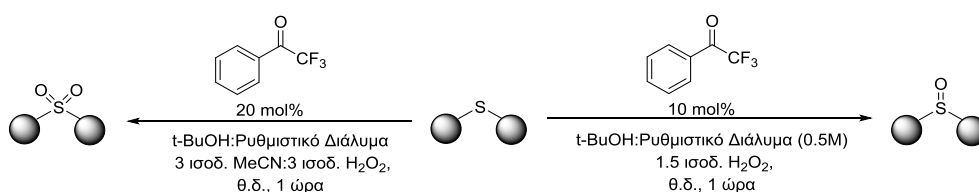
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το οξειδωτικό σύστημα που έχει αναπτυχθεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ, στο οποίο χρησιμοποιείται η 2,2,2-τριφθορομέθυλο ακετοφαινόνη ως οργανοκαταλύτης και το H₂O₂ ως οξειδωτικό μέσο, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, βρίσκει ευρεία εφαρμογή στην εκλεκτική οξείδωση οργανικών ενώσεων. Τα προϊόντα της οξείδωσης σε αρκετές περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδιάμεσα περαιτέρω μετασχηματισμών. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα διατριβή:

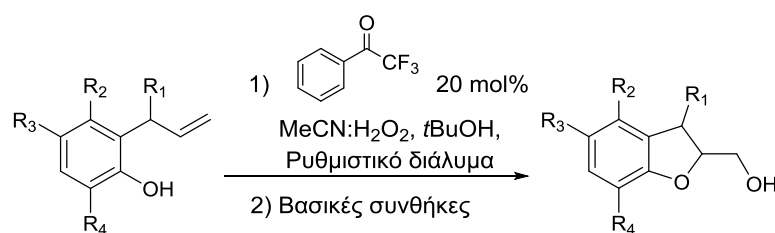
- Συντιθέμενες αλλυλο-οξίμες οξειδώθηκαν παρουσία οργανοκαταλύτη και στη συνέχεια πραγματοποιείται ενδομοριακή κυκλοποίηση προς σχηματισμό ισοξαζολινικού σκελετού.



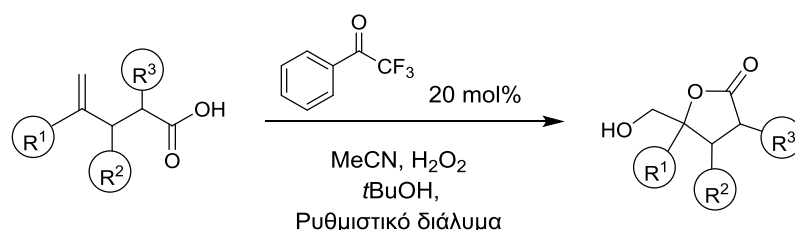
- Σουλφοξείδια ή σουλφόνες προέκυψαν από την εκλεκτική οξείδωση σουλφιδίων, εφαρμόζοντας διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης για κάθε προϊόν.



- ορθο-Αλλυλικές φαινόλες χρησιμοποιήθηκαν ως υποστρώματα οξείδωσης και στη συνέχεια οδήγησαν στο σχηματισμό δικυκλικών προϊόντων.

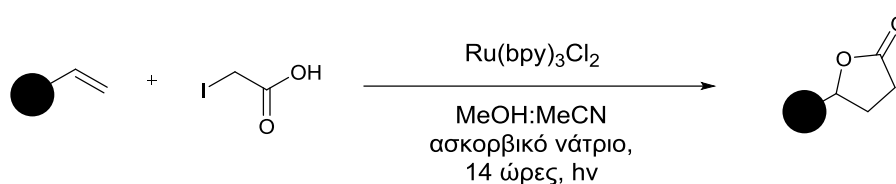


- Ολεφίνες που φέρουν στο σκελετό τους, σε κατάλληλη θέση, καρβοξυλική ομάδα, εποξειδώθηκαν και στις ίδιες συνθήκες της αντίδρασης κυκλοποιήθηκαν προς σχηματισμό γ-λακτονών.

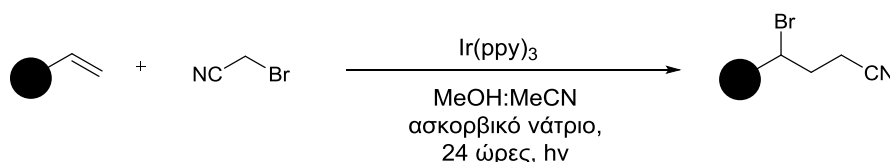


Στον τομέα της Φωτοχημείας, αναπτύχθηκαν δύο μεθοδολογίες για τη σύνθεση χρήσιμων σκελετών από ολεφίνες με τη χρήση μεταλλικού συμπλόκου και ακτινοβολίας. Πιο συγκεκριμένα:

- Ξεκινώντας από εμπορικά διαθέσιμα αλκένια και με χρήση ιωδο-οξικού οξέος, συντέθηκαν γ-λακτόνες. Ο μηχανισμός της αντίδρασης μελετήθηκε εκτενώς με τη χρήση Φασματομετρίας Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας (HRMS).

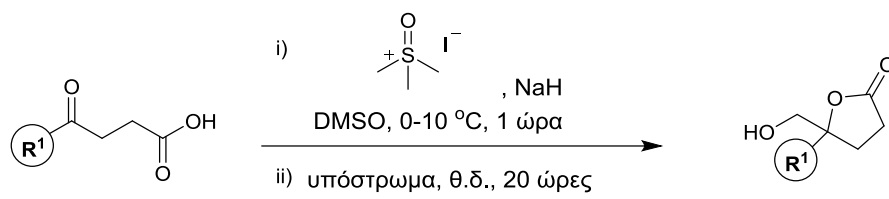


- Πραγματοποιήθηκε η εισαγωγή βρωμο-ακετονιτριλίου σε ολεφίνες με τη χρήση φωτοχημικής μεθόδου.



Τέλος, αναπτύχθηκε μια μέθοδος σύνθεσης γ-λακτονών, έχοντας ως σημείο κλειδί της σύνθεσης την εποξειδωση Corey-Chaykovsky ακολουθούμενη από

για ενδομοριακή κυκλοποίηση. Επιπλέον, η μεθοδολογία αυτή χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του επιμερούς της ασπερολιδίνης C.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

9.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck και Alfa Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 99% και δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός αυτών (εκτός εάν δηλώνεται διαφορετικά). Η ξήρανση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε είτε με απόσταξη παρουσία NaH ή CaH₂, είτε με προσθήκη μοριακών κοσκίνων διαμέτρου 4 Å. Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν, έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και με φασματομετρία μάζας (MS και HRMS).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (¹H, ¹³C και ¹⁹F) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200 MHz στους δευτεριωμένους διαλύτες που θα αναγράφεται στην παρένθεση. Η συχνότητα συντονισμού για το ¹H NMR ήταν 200 MHz, ενώ για τον ¹³C και ¹⁹F είναι 50 και 188 MHz αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις δίνονται σε δ ppm και οι σταθερές σύζευξης *J* σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ¹H NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα (*s* = απλή, *d* = διπλή, *t* = τριπλή, *q* = τετραπλή, *sept* = επταπλή, *m* = πολλαπλή, *br s* = ευρεία απλή), σταθερές σύζευξης *J* και τέλος ταυτοποίηση κορυφών.

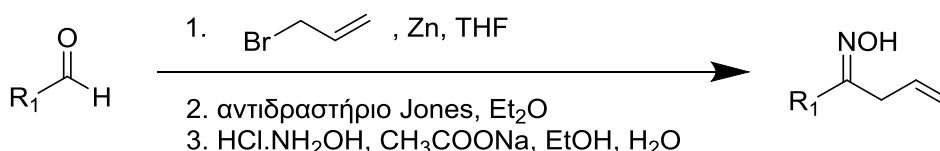
Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματογράφο μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS). Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MeCN, MeOH και H₂O καθαρότητας HPLC. Τα φάσματα HRMS ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF Maxis Impact (Bruker), όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu® GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA® (MEGA-5, F.T: 0.25 μm, I.D. : 0.25 mm, L : 30 m, Tmax : 350 °C, Column ID# 11475). Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων και της

καθαρότητας των προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC), με τη χρήση φύλλων αλουμινίου πάχους 0.2 mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck (silica gel 60 F₂₅₄). Η εμφάνιση των χρωματογραφημάτων έγινε τόσο σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη, όσο και σε διάλυμα νινυδρίνης 0.5% σε αιθανόλη, θέρμανση και λυχνίας UV ($\lambda=254$ nm).

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

9.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των ενώσεων

Γενική μέθοδος σύνθεσης αλλυλο-οξιμών (1-19)

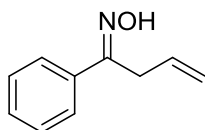


Σε μία στεγνή σφαιρική φιάλη τοποθετείται αλλυλο-βρωμίδιο (423 mg, 3.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL) κάτω από ατμόσφαιρα αργού. Σκόνη ψευδαργύρου (229 mg, 3.50 mmol) προστίθεται αργά στους 0 °C. Η εκάστοτε αλδεΐδη (1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL) και προστίθεται αργά στο υπό ανάδευση διάλυμα. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες στους 0 °C και έπειτα για 14 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην αντίδραση προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου στους 0 °C και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Συλλέγονται οι οργανικές στιβάδες, ξηραίνονται με Na_2SO_4 , φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Το μίγμα αλλυλικής αλκοόλης διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (5 mL) και το διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C. Το αντιδραστήριο Jones (2M) (1.75 mL, 3.50 mmol) προστίθεται αργά. Το διάλυμα αναδεύεται για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα διαλύεται σε νερό (5 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα αλλυλο-κετόνης χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

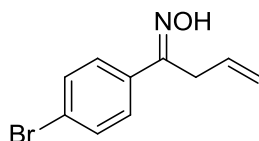
Σε μια σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης (347 mg, 5.00 mmol) σε αιθανόλη (3 mL). Έπειτα, οξικό νάτριο (595 mg, 7.00 mmol) διαλύεται σε νερό (3 mL) και το διάλυμα προστίθεται κι αυτό στη σφαιρική φιάλη. Η συντιθέμενη αλλυλο-κετόνη διαλύεται σε αιθανόλη (3 mL) και προστίθεται κι αυτή στο υπό ανάδευση διάλυμα. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, συμπυκνώνεται και στη συνέχεια εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα αλλυλο-οξίμης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20-95:5).

(E)-1-Φαινυλοβουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (1)⁴⁶



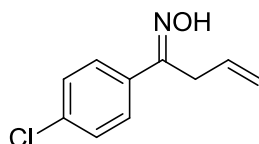
Λευκό στερεό (απόδοση 78%). Σημείο τήξεως 43-46 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.90 (1H, br s, OH), 7.70-7.63 (2H, m, ArH), 7.42-7.39 (3H, m, ArH), 6.09-5.89 (1H, m, =CH), 5.26-5.11 (2H, m, =CH₂), 3.66-3.62 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.6, 135.4, 131.9, 129.2, 128.4, 126.2, 117.0, 31.1. MS 162 [M+H]⁺.

(E)-1-(4-Βρωμοφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (2)⁴⁵



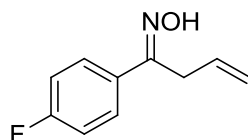
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.06 (1H, br s, OH), 7.57-7.48 (4H, m, ArH), 5.94-5.85 (1H, m, =CH), 5.21-5.10 (2H, m, =CH₂), 3.59-3.56 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.0, 134.2, 131.6, 131.5, 127.8, 123.6, 117.3, 30.9. MS 240 [M+H]⁺.

(E)-1-(4-Χλωροφαινυλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (3)⁴⁶



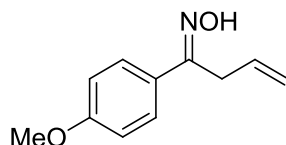
Άχρωμο λάδι (απόδοση 67%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.30 (1H, br s, OH), 7.57 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 6.02-5.83 (1H, m, =CH), 5.21-5.09 (2H, m, =CH₂), 3.60-3.56 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.8, 135.2, 133.7, 131.5, 128.6, 127.5, 117.3, 31.0. MS 196 [M+H]⁺.

(E)-1-(4-Φθοροφαινυλο)-βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (4)⁴⁶



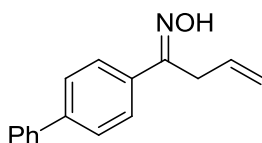
Κίτρινο λάδι (απόδοση 62%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.41 (1H, br s, OH), 7.65-7.58 (2H, m, ArH), 7.11-7.02 (2H, m, ArH), 6.03-5.83 (1H, m, =CH), 5.21-5.09 (2H, m, =CH₂), 3.60-3.57 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 163.2 (d, *J* = 246.4 Hz), 155.8, 131.6, 131.4 (d, *J* = 3.3 Hz), 128.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 117.1, 115.3 (d, *J* = 21.7 Hz), 31.0. ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -56.6 (s). MS 180 [M+H]⁺.

(E)-1-(4-Μεθοξυ-φαινυλο)-βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (5)⁵¹



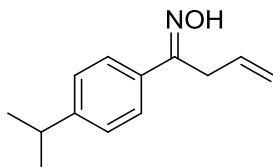
Ελαφρώς κίτρινο παχύρευστο λάδι (απόδοση 55%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 10.18 (1H, br s, OH), 7.60 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.91 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.06-5.87 (1H, m, =CH), 5.23-5.09 (2H, m, =CH₂), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.62-3.58 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 160.3, 156.0, 132.1, 127.7, 127.5, 116.9, 113.7, 55.1, 30.9. **MS** 192 [M+H]⁺.

(E)-1-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (6)¹⁴¹



Λευκό στερεό (απόδοση 67%). Σημείο τήξεως 109-111 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 9.96 (1H, br s, OH), 7.78 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.66 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.53-7.40 (5H, m, ArH), 6.14-5.94 (1H, m, =CH), 5.31-5.16 (2H, m, =CH₂), 3.70 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 156.4, 142.0, 140.2, 134.2, 131.9, 128.7, 127.5, 127.1, 126.9, 126.7, 117.2, 31.0. **MS** 238 [M+H]⁺.

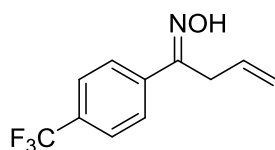
(E)-1-(4-Ισοπροπυλοφαινυλο)-βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (7)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 64%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 10.20 (1H, br s, OH), 7.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.29 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 6.12-5.92

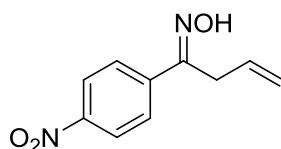
(1H, m, =CH), 5.29-5.13 (2H, m, =CH₂), 3.66 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.03-2.90 [1H, m, (CH₃)₂CH], 1.30 [6H, d, *J* = 6.9 Hz, (CH₃)₂CH]. ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.8, 150.5, 133.3, 132.5, 126.9, 126.6, 117.3, 34.2, 31.5, 24.1. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₃H₁₇NO) απαιτεί *m/z* 204.1388, μετρήθηκε *m/z* 204.1385.

(E)-1-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (8)¹⁴²



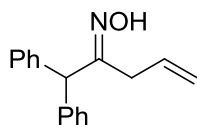
Άχρωμο λάδι (απόδοση 70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.99 (1H, br s, OH), 7.75 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 6.03-5.84 (1H, m, =CH), 5.22-5.11 (2H, m, =CH₂), 3.62 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.1, 138.9, 131.4, 131.1 (q, *J* = 29.9 Hz), 126.7, 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 275.5 Hz), 117.6, 31.1. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -7.79 (s). MS 230 [M+H]⁺.

(E)-1-(4-Νιτροφαινυλο)-βουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (9)⁴⁶



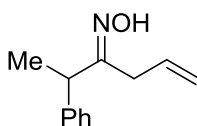
Κίτρινο λάδι (απόδοση 55%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.22 (1H, br s, OH), 8.21 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.78 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 5.99-5.80 (1H, m, =CH), 5.18-5.10 (2H, m, =CH₂), 3.60 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.6, 148.3, 141.8, 131.4, 127.4, 124.0, 118.0, 30.9. MS 207 [M+H]⁺.

(E)-1,1-Διφαινυλοπεντ-4-εν-2-ονική οξίμη (10)



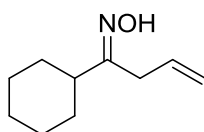
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 50%). Σημείο τήξεως 115-117 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 9.12 (1H, br s, OH), 7.40-7.26 (10H, m, ArH), 5.97-5.76 (1H, m, =CH), 5.17-5.05 (3H, m, =CH₂ και CHAr), 3.19 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 159.4, 139.6, 131.9, 129.1, 128.3, 126.7, 117.5, 55.3, 33.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₇H₁₇NO) απαιτεί *m/z* 252.1388, μετρήθηκε *m/z* 252.1388.

(E)-2-Φαινυλο-εξ-5-εν-3-ονική οξίμη (11)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 43%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 9.51 (1H, br s, OH), 7.37-7.18 (5H, m, ArH), 5.88-5.66 (1H, m, =CH), 5.02-4.89 (2H, m, =CH₂), 3.76-3.67 (1H, m, CH₃CH) 3.33-3.22 (1H, m, CHH), 2.78-2.65 (1H, m, CHH), 1.45 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 160.6, 142.2, 132.0, 128.5, 127.7, 126.7, 117.1, 44.4, 32.1, 18.8. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₂H₁₅NO) απαιτεί *m/z* 190.1232, μετρήθηκε *m/z* 190.1229.

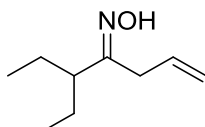
(E)-1-Κυκλοεξυλοβουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (12)⁴⁶



Κίτρινο λάδι (απόδοση 60%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 9.75 (1H, br s, OH), 5.91-5.74 (1H, m, =CH), 5.11-4.99 (2H, m, =CH₂), 3.12-3.05 (2H, m, CH₂), 2.13-

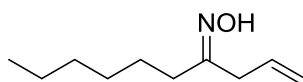
2.07 (1H, m, CH), 1.75-1.61 (5H, m, 5 x CHH), 1.26-1.17 (5H, m, 5 x CHH).
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 162.7, 132.2, 117.3, 43.5, 36.7, 35.3, 31.7, 30.1, 28.7,
26.1. MS 168 [M+H]⁺.

(E)-5-Αιθυλοεπτ-1-εν-4-ονική οξίμη (13)



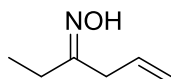
Άχρωμο λάδι (απόδοση 57%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.85 (1H, br s, OH), 6.03-5.83 (1H, m, =CH), 5.15-5.00 (2H, m, =CH₂), 3.06-3.00 (2H, m, CH₂), 1.66-1.13 (5H, m, CH και 2 x CH₂), 0.96-0.79 (6H, m, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 160.7, 132.5, 116.7, 48.0, 41.2, 24.9, 11.7. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₉H₁₇NO) απαιτεί *m/z* 156.1388, μετρήθηκε *m/z* 156.1383.

Δεκ-1-εν-4-ονική οξίμη (14)



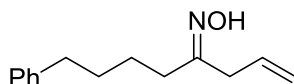
Άχρωμο λάδι (απόδοση 40%). 1:1 μίγμα (E,Z) ισομερών. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.45 (1H, br s, OH), 5.92-5.68 (1H, m, =CH), 5.13-5.03 (2H, m, =CH₂), 3.11 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, CHH), 2.91 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, CHH), 2.36-2.28 (1H, m, CHH), 2.20-2.13 (1H, m, CHH), 1.35-1.20 (8H, m, 4 x CH₂), 0.87-0.82 (3H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 160.1, 159.0, 133.3, 132.0, 117.4, 117.2, 38.6, 33.7, 32.5, 31.5, 29.4, 28.8, 27.4, 26.1, 25.3, 22.5, 14.0. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₀H₁₉NO) απαιτεί *m/z* 170.1545, μετρήθηκε *m/z* 170.1541.

(E)-Εξ-5-εν-3-ονική οξίμη (15)



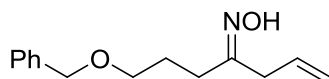
Άχρωμο λάδι (απόδοση 38%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.48 (1H, br s, OH), 5.93-5.70 (1H, m, =CH), 5.16-5.04 (2H, m, =CH₂), 3.14-3.10 (1H, m, CHH), 2.95-2.91 (1H, m, CHH), 2.42-2.17 (2H, m, CH₂), 1.06 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.0, 159.9, 133.1, 131.9, 117.8, 117.2, 38.1, 32.4, 27.1, 20.6, 10.5, 9.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$) απαιτεί m/z 114.0914, μετρήθηκε m/z 114.0910.

8-Φαινυλο-οκτ-1-εν-4-ονική οξίμη (16)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 48%). 1:1 μίγμα (E,Z) ισομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.83 (1H, br s, OH), 7.37-7.23 (5H, m, ArH), 6.02-5.77 (1H, m, =CH), 5.24-5.12 (2H, m, =CH₂), 3.23-3.18 (1H, m, CHH) 3.02-2.97 (1H, m, CHH), 2.71-2.65 (2H, m, CH₂), 2.51-2.44 (1H, m, CHH), 2.34-2.27 (1H, m, CHH), 1.74-1.67 (4H, m, 2 x CH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 159.9, 158.7, 142.1, 133.1, 131.9, 128.3, 128.1, 125.5, 117.8, 117.2, 38.4, 35.4, 33.4, 32.4, 31.4, 30.8, 25.5, 24.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$) απαιτεί m/z 218.1545, μετρήθηκε m/z 218.1542.

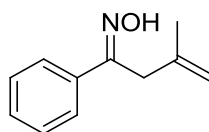
7-(Βενζυλοξυ)επτ-1-εν-4-ονική οξίμη (17)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 40%). 1:1 μίγμα (E,Z) ισομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.81 (1H, br s, OH), 7.38-7.29 (5H, m, ArH), 6.00-5.76 (1H, m,

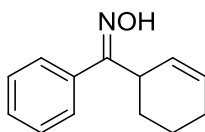
=CH), 5.21-5.10 (2H, m, =CH₂), 4.54 (1H, s, CH₂O), 4.52 (1H, s, CH₂O), 3.56-3.49 (2H, m, OCH₂), 3.19 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CHH), 2.99 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CHH), 2.54-2.32 (2H, m, CH₂), 1.97-1.83 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 159.4, 158.2, 138.1, 133.0, 131.7, 128.1, 127.4, 127.3, 117.7, 117.2, 72.6, 72.5, 69.6, 69.2, 38.5, 32.5, 30.4, 26.0, 25.3, 24.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₄H₁₉NO₂) απαιτεί *m/z* 234.1494, μετρήθηκε *m/z* 234.1490.

(E)-3-Μεθυλο-1-φαινυλοβουτ-3-εν-1-ονική οξίμη (18)⁴⁶



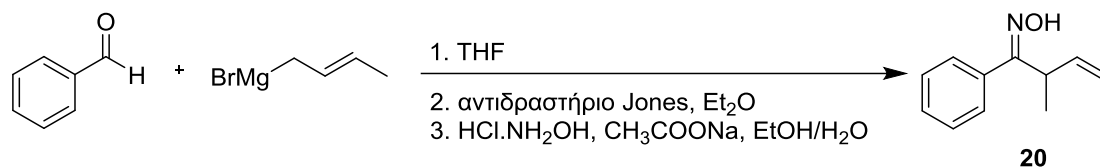
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 80%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.90 (1H, br s, OH), 7.71-7.66 (2H, m, ArH), 7.41-7.38 (3H, m, ArH), 4.88-4.80 (2H, m, =CH₂), 3.61 (2H, s, CH₂), 1.85 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.6, 140.0, 135.5, 129.0, 128.3, 126.1, 112.0, 34.2, 22.8. **MS** 176 [M+H]⁺.

Κυκλοεξ-2-εν-1-υλο(φαινυλο)μεθανονική οξίμη (19)⁴⁶



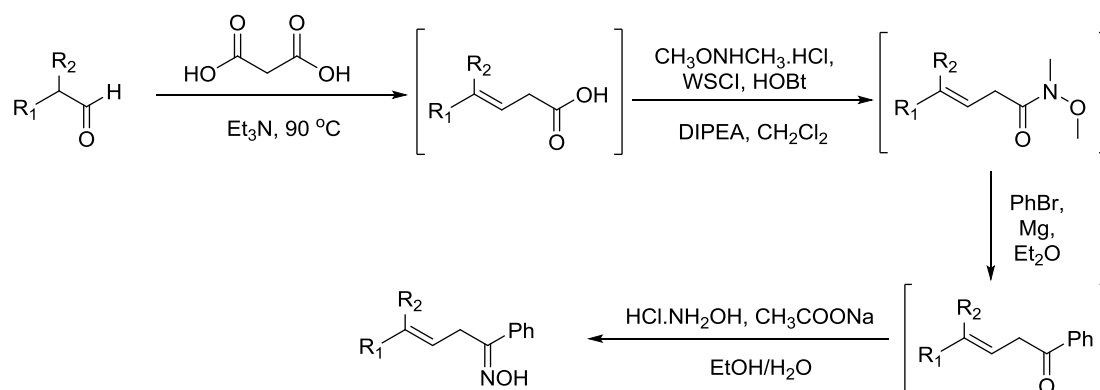
Άχρωμο λάδι (απόδοση 57%). 60:40 μίγμα (*E,Z*) ισομερών. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.07 (0.6H, br s, OH), 9.72 (0.4H, br s, OH), 7.54-7.32 (5H, m, ArH), 5.86-5.82 (1H, m, =CH), 5.60 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, =CH), 4.39-4.30 (0.6H, m, CH), 3.42-3.41 (0.4H, m, CH), 2.09-1.55 (6H, m, 3 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 161.9, 160.7, 135.3, 133.2, 129.1, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 126.1, 41.8, 35.4, 27.0, 26.2, 25.1, 24.9, 22.3, 20.7. **MS** 202 [M+H]⁺.

Σύνθεση της 2-μεθυλο-1-φαινυλοβουτ-3-εν-1-ονικής οξίμης **20**⁵¹



Σε στεγνή σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα *trans*-2-βουτενυλομαγνήσιο βρωμιδίου (0.5M σε THF) (4.0 mL, 2.00 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Η βενζαλδεΐδη (106 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (1 mL) και προστίθεται στο διάλυμα στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία και έπειτα για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση σταματά με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου στους 0 °C, φιλτράρεται και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα της αλλυλικής αλκοόλης χρησιμοποιείται για περαιτέρω σύνθεση, ακολουθώντας τα συνθετικά βήματα που αναλύθηκαν στη γενική πορεία σύνθεσης, οδηγώντας στην αλλυλο-οξίμη **20**. Λευκό στερεό (απόδοση 72%). Σημείο τήξεως 67-69 °C. 60:40 μίγμα (*E,Z*) ισομερών. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.66 (1H, br s, OH), 7.48-7.32 (5H, m, ArH), 6.17-5.84 (1H, m, =CH), 5.26-5.07 (2H, m, =CH₂), 4.35-4.27 (0.6H, m, CHCH₃), 3.52-3.38 (0.4H, m, CHCH₃), 1.33-1.24 (3H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 161.5, 160.9, 139.0, 138.5, 135.2, 133.1, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.6, 115.5, 114.7, 43.6, 36.1, 17.4, 16.1. MS 176 [M+H]⁺.

Πορεία σύνθεσης αλλυλο-οξιμών 21 και 22



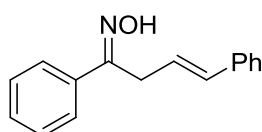
Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα αλδεϋδης (5.00 mmol), μηλονικού οξέος (520 mg, 5.00 mmol) και τριαιθυλαμίνης (1 mL, 7.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 16 ώρες στους 89 °C. Έπειτα, οξινίζεται με HCl 8N (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και κατεργάζονται με υδατικό διάλυμα NaOH 1N (μέχρι pH=14). Συλλέγεται η υδατική στιβάδα και οξινίζεται με HCl 8N (μέχρι pH=1). Έπειτα, εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 20 mL), ξηραίνονται οι οργανικές στιβάδες με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα χρησιμοποιείται ως έχει χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε μια σφαιρική φιάλη διαλύεται το μίγμα του συντιθέμενος οξέος (5.00 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (15 mL). 1-(3-Διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλοκαρβοδιϊμίδιο (775 mg, 5.00 mmol) και ένυδρο 1-υδροξυβενζοτριάζολιο (675 mg, 5.00 mmol) προστίθενται στο διάλυμα ακολουθούμενο από υδροχλωρική N,O-διμεθυλοϋδροξυλαμίνη (407 mg, 4.20 mmol) και N,N-διϊσοπροπυλαμίνη (2.2 mL, 12.6 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, το διάλυμα εκπλένεται με HCl 1N (1 x 15 mL), ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το μίγμα του Weinreb αμιδίου χρησιμοποιείται ως έχει χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε μια σφαιρική φιάλη προστίθεται μαγνήσιο (197 mg, 8.20 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμοβενζολίου (989 mg, 6.30 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (12 mL) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα. Το μίγμα του Weinreb αμιδίου

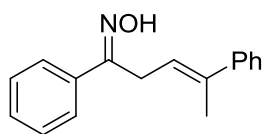
διαλύεται σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (5 mL) και προστίθεται στο διάλυμα στάγδην. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, η αντίδραση κόβεται με προσθήκη κορεσμένου χλωριούχου αμμωνίου και εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 15 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα της αλλυλικής κετόνης ακολουθεί τα βήματα της γενικής πορείας σύνθεσης αλλυλο-οξιμών.

(1Z,3E)-1,4-Διφαινυλο-3-εν-1-ονική οξίμη (21)¹⁴³



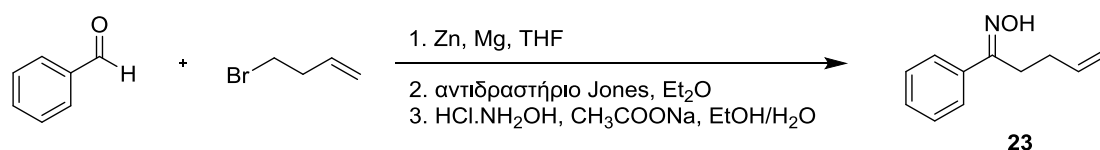
Λευκό στερεό (απόδοση 40%). Σημείο τήξεως 108-110 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.4 (1H, br s, OH), 7.84-7.79 (2H, m, ArH), 7.50-7.20 (8H, m, ArH), 6.66 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, CHPh), 6.53-6.39 (1H, m, =CH), 3.88 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.7, 136.9, 135.8, 132.0, 129.3, 128.5, 128.3, 127.1, 126.3, 126.0, 123.5, 30.4. MS 238 [M+H]⁺.

(1Z,3E)-1,4-Διφαινυλοπεντ-3-εν-1-ονική οξίμη (22)



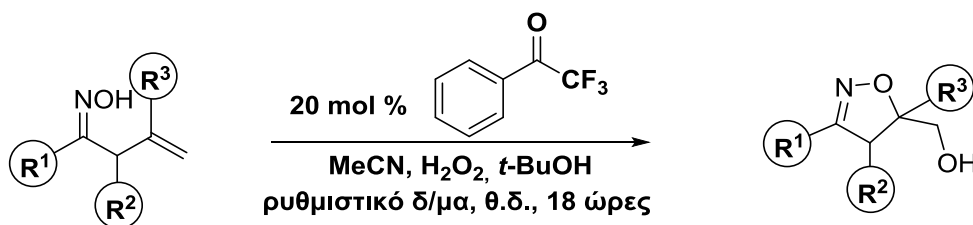
Λευκό στερεό (απόδοση 38%). Σημείο τήξεως 89-91 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.4 (1H, br s, OH), 7.83-7.78 (2H, m, ArH), 7.52-7.32 (8H, m, ArH), 5.98 (1H, dd, *J* = 8.2 και 5.7 Hz, CH), 3.90 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₂), 2.29 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 157.9, 143.1, 137.0, 135.6, 129.3, 128.6, 128.1, 126.8, 126.4, 125.7, 121.7, 26.8, 16.1. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₇H₁₇NO) απαιτεί *m/z* 252.1388, μετρήθηκε *m/z* 252.1390.

Σύνθεση της 1-φαινυλοπεντ-4-εν-1-ονικής οξίμης 23



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα 4-βρωμο-1-βουτενίου (469 mg, 3.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Σκόνη ψευδαργύρου (131 mg, 2.00 mmol) και ρινίσματα μαγνησίου (49 mg, 2.00 mmol) προστίθενται αργά στους 0 °C. Η βενζαλδεΐδη (106 mg, 1.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (1 mL) και προστίθεται στο διάλυμα. Το μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 ώρα και έπειτα για 18 ώρες στους 55 °C. Έπειτα, στην αντίδραση προστίθεται κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα της ομο-αλλυλικής αλκοόλης ακολουθεί τα βήματα της γενικής πορείας σύνθεσης αλλυλο-οξιμών. Λευκό στερεό (απόδοση 68%). Σημείο τήξεως 53-55 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.81 (1H, br s, OH), 7.65-7.40 (5H, m, ArH), 5.97-5.80 (1H, m, =CH), 5.14-5.00 (2H, m, =CH₂), 3.00-2.92 (2H, m, CH₂), 2.40-2.33 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (D₂O) δ: 158.9, 137.2, 135.4, 129.1, 128.4, 126.2, 115.0, 30.0, 25.6. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₁H₁₃NO) απαιτεί m/z 176.1075, μετρήθηκε m/z 176.1074.

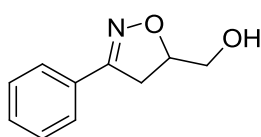
Γενική μέθοδος σύνθεσης ισοξαζολινών από αλλυλο-οξίμες (24-46)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται η αλλυλο-οξίμη (0.30 mmol) διαλυμένη σε *tert*-βουτανόλη (0.3 mL) και στη συνέχεια προστίθεται 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη (10.4 mg, 0.06 mmol), υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.3 mL,

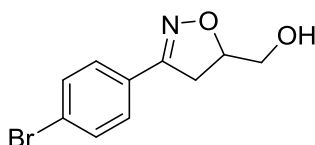
0.6M K_2CO_3 - 4×10^{-4} M EDTA disodium salt), ακετονιτρίλιο (0.24 mL, 4.80 mmol) και υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (0.48 mL, 4.80 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Έπειτα, το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10-60:40), προκειμένου να απομονωθεί το επιθυμητό προϊόν.

(3-Φαινυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (24)⁵¹



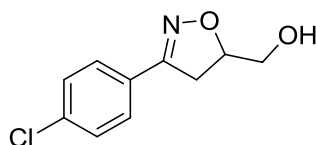
Λευκό στερεό (απόδοση 78%). Σημείο τήξεως 83-84 °C. **¹H NMR** ($CDCl_3$) δ: 7.68-7.59 (2H, m, ArH), 7.41-7.36 (3H, m, ArH), 4.91-4.78 (1H, m, OCH), 3.85 (1H, dd, $J = 12.2$ και 3.2 Hz, CHHOH), 3.66 (1H, dd, $J = 12.2$ και 4.6 Hz, CHHOH), 3.44-3.19 (2H, m, CH_2), 2.45 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** ($CDCl_3$) δ: 156.8, 129.9, 129.0, 128.4, 126.4, 81.1, 63.3, 36.0. **MS** 178 [$M+H$]⁺.

(3-(4-Βρωμοφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (25)⁴⁴



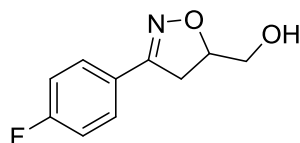
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 65%). Σημείο τήξεως 104-106 °C. **¹H NMR** ($CDCl_3$) δ: 7.48-7.40 (4H, m, ArH), 4.89-4.76 (1H, m, OCH), 3.83 (1H, dd, $J = 12.2$ και 2.9 Hz, CHHOH), 3.64 (1H, dd, $J = 12.2$ και 4.4 Hz, CHHOH), 3.32-3.17 (2H, m, CH_2). **¹³C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 131.6, 128.0, 127.8, 124.4, 81.5, 63.3, 35.9. **MS** 156 [$M+H$]⁺.

(3-(4-Χλωροφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (26)¹⁴⁴



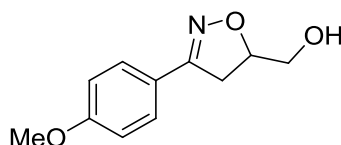
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 62%). Σημείο τήξεως 110-112 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.56 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 4.93-4.80 (1H, m, OCH), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.2 και 2.7 Hz, CHHOH), 3.66 (1H, dd, *J* = 12.2 και 4.3 Hz, CHHOH), 3.37-3.18 (2H, m, CH₂), 2.65 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 156.2, 136.1, 128.9, 127.8, 127.6, 81.4, 63.4, 36.0. **MS** 212 [M+H]⁺.

(3-(4-Φθοροφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (27)¹⁴⁵



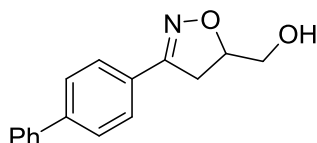
Λευκό στερεό (απόδοση 72%). Σημείο τήξεως 110-112 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.66-7.59 (2H, m, ArH), 7.11-7.02 (2H, m, ArH), 4.93-4.80 (1H, m, OCH), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.2 και 2.7 Hz, CHHOH), 3.67 (1H, dd, *J* = 12.2 και 4.3 Hz, CHHOH), 3.49-3.19 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 163.8 (d, *J* = 252.8 Hz), 156.4, 128.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 125.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz), 81.3, 63.5, 36.3. **MS** 196 [M+H]⁺.

(3-(4-Μεθοξυφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (28)⁵¹



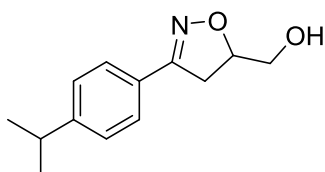
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 58%). Σημείο τήξεως 156-158 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.58 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.89 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 4.89-4.76 (1H, m, OCH), 3.89-3.80 (4H, m, OCH₃ και 1 x CHHOH), 3.65 (1H, dd, *J* = 12.2 και 4.7 Hz, CHHOH), 3.43-3.17 (2H, m, CH₂), 2.43 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 161.0, 156.6, 128.2, 121.6, 114.0, 80.8, 63.6, 55.3, 36.5. **MS** 208 [M+H]⁺.

(3-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (29)⁴³



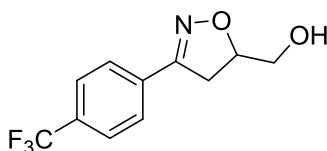
Λευκό στερεό (απόδοση 76%). Σημείο τήξεως 109-110 °C. **¹H NMR** (DMSO) δ: 7.75-7.33 (9H, m, ArH), 4.94-4.83 (1H, m, OCH), 3.94-3.84 (1H, m, CHHOH), 3.74-3.63 (1H, m, CHHOH), 3.51-3.30 (3H, m, CH₂ και OH). **¹³C NMR** (DMSO) δ: 156.6, 141.9, 139.8, 129.6, 129.2, 128.5, 127.7, 127.6, 127.2, 82.3, 62.9, 36.6. **MS** 254 [M+H]⁺.

(3-(4-Ισοπροπυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (30)



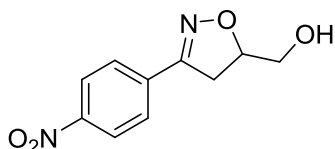
Άχρωμο λάδι (απόδοση 64%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.23 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 4.88-4.77 (1H, m, OCH), 3.86-3.80 (1H, m, CHHOH), 3.70-3.62 (1H, m, CHHOH), 3.35-3.26 (2H, m, CH_2), 2.97-2.84 [1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.25-1.21 [6H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 157.1, 151.3, 130.2, 126.7, 126.6, 81.0, 63.5, 36.4, 33.9, 23.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$) απαιτεί m/z 220.1337, μετρήθηκε m/z 220.1336.

(3-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (31)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 91%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 4.99-4.86 (1H, m, OCH), 3.92 (1H, dd, $J = 12.3$ και 2.6 Hz, CHHOH), 3.70 (1H, dd, $J = 12.3$ και 4.3 Hz, CHHOH), 3.39-3.32 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 156.4, 132.3, 131.9 (q, $J = 32.7$ Hz), 127.0, 125.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.6 (q, $J = 272.3$ Hz), 81.8, 63.4, 35.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$) απαιτεί m/z 246.0742, μετρήθηκε m/z 246.0745.

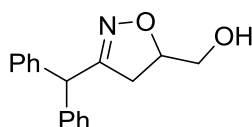
(3-(4-Νιτροφαινυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (32)¹⁴⁶



Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 95%). Σημείο τήξεως 141-143 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 5.02-4.89 (1H, m, OCH), 3.98-3.90 (1H, m, CHHOH), 3.75-3.66 (1H, m, CHHOH),

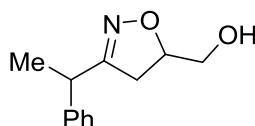
3.41-3.34 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.4, 148.0, 131.3, 127.1, 123.7, 82.2, 63.3, 35.5. MS 223 [M+H]⁺.

(3-Βενζυδρυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (33)



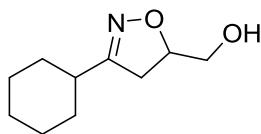
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε οξικό αιθυλεστέρα αντί για *tert*-βουτανόλη. Λευκό στερεό (απόδοση 75%). Σημείο τήξεως 80-82 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.32-7.21 (10H, m, ArH), 4.75-4.62 (1H, m, OCH), 3.77-3.66 (2H, m, 1 x CHHOH και 1 x CHAr), 3.53 (1H, dd, *J* = 12.3 και 4.6 Hz, CHHOH), 3.03-2.78 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 160.8, 139.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 127.1, 80.5, 63.6, 50.2, 37.7. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₇H₁₇NO₂) απαιτεί *m/z* 268.1337, μετρήθηκε *m/z* 268.1338.

(3-(1-Φαινυλαιθυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (34)



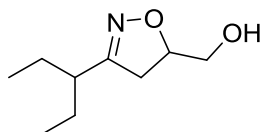
Άχρωμο λάδι (απόδοση 49%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.20 (5H, m, ArH), 4.65-4.55 (1H, m, OCH), 3.82-3.63 (2H, m, 1 x CHHOH και 1 x CHAr), 3.52-3.42 (1H, m, CHHOH), 2.87-2.55 (2H, m, CH₂), 1.52 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 162.4, 141.2, 128.8, 127.2, 127.1, 80.2, 63.6, 39.2, 37.0, 18.5. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₂H₁₅NO₂) απαιτεί *m/z* 206.1181, μετρήθηκε *m/z* 206.1180.

(3-Κυκλοεξυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (35)



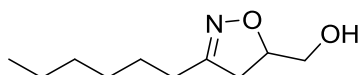
Άχρωμο λάδι (απόδοση 60%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.67-4.54 (1H, m, OCH), 3.72 (1H, dd, $J = 12.1$ και 3.0 Hz, CHHOH), 3.52 (1H, dd, $J = 12.1$ και 4.7 Hz, CHHOH), 3.02-2.73 (2H, m, CH_2), 2.36 (1H, br s, OH), 1.81-1.64 (6H, m, 6 x CHH), 1.34-1.20 (5H, m, 5 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 163.7, 79.5, 63.6, 37.2, 36.7, 30.3, 30.2, 25.7, 25.6. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$) απαιτεί m/z 184.1337, μετρήθηκε m/z 184.1336.

(4-Μεθυλο-3-(πενταν-3-υλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (36)



Άχρωμο λάδι (απόδοση 77%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.71-4.59 (1H, m, OCH), 3.76 (1H, dd, $J = 12.1$ και 3.0 Hz, CHHOH), 3.54 (1H, dd, $J = 12.1$ και 4.6 Hz, CHHOH), 2.96-2.63 (2H, m, CH_2), 2.41-2.30 (1H, m, CH), 1.63-1.35 (4H, m, 2 x CH_2), 1.24 (1H, br s, OH), 0.86 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, 2 x CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.5, 79.5, 63.7, 41.7, 35.4, 25.3, 11.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$) απαιτεί m/z 172.1337, μετρήθηκε m/z 172.1334.

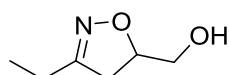
(3-Εξυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (37)



Κίτρινο λάδι (απόδοση 78%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.72-4.62 (1H, m, OCH), 3.81-3.73 (1H, m, CHHOH), 3.59-3.51 (1H, m, CHHOH), 3.05-2.75 (2H, m,

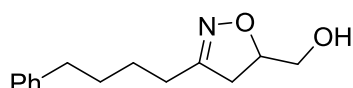
CH₂), 2.33 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂C), 2.21-2.40 (2H, m, CH₂), 1.27-1.23 (8H, m, 4 x CH₂), 0.86 (3H, t, *J* = 4.9 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 156.8, 79.7, 63.7, 38.3, 31.3, 28.8, 27.5, 26.2, 22.4, 13.9. **HRMS** ακριβή μάζα για [M+H]⁺ (C₁₀H₁₉NO₂) απαιτεί *m/z* 186.1494, μετρήθηκε *m/z* 186.1493.

(3-Αιθυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (38)¹⁴⁷



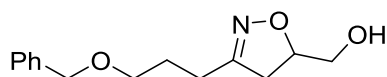
Άχρωμο λάδι (απόδοση 48%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.73-4.60 (1H, m, OCH), 3.77 (1H, dd, *J* = 12.1 και 3.0 Hz, CHHOH), 3.55 (1H, dd, *J* = 12.1 και 4.6 Hz, CHHOH), 3.05-2.76 (2H, m, CH₂), 2.41-2.30 (2H, m, CH₂), 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 160.6, 80.0, 63.1, 38.2, 21.1, 10.7. **MS** 130 [M+H]⁺.

(3-(4-Φαινυλοβουτυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (39)



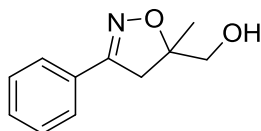
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31-7.14 (5H, m, ArH), 4.71-4.57 (1H, m, OCH), 3.76 (1H, dd, *J* = 12.2 και 3.0 Hz, CHHOH), 3.53 (1H, dd, *J* = 12.2 και 4.6 Hz, CHHOH), 3.00-2.72 (2H, m, CH₂), 2.63 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₂Ph), 2.35 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 1.71-1.54 (4H, m, 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 159.5, 141.9, 128.3, 128.2, 125.7, 79.7, 63.6, 38.3, 35.4, 30.7, 27.4, 25.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₄H₁₉NO₂) απαιτεί *m/z* 234.1494, μετρήθηκε *m/z* 234.1494.

(3-(3-(Βενζυλοξυ)προπυλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (40)



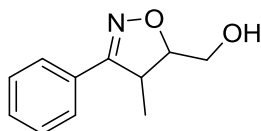
Άχρωμο λάδι (απόδοση 54%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.31-7.26 (5H, m, ArH), 4.67-4.56 (1H, m, OCH), 4.48 (2H, s, CH_2Ph), 3.76-3.67 (1H, m, CHHOH), 3.55-3.46 (3H, m, 1 x CHHOH και 2 x CH_2O), 3.03-2.73 (2H, m, CH_2), 2.47-2.39 (2H m, CH_2), 1.91-1.84 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 159.6, 138.0, 128.3, 127.7, 127.6, 79.9, 72.9, 69.2, 63.6, 38.5, 26.3, 24.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) απαιτεί m/z 250.1443, μετρήθηκε m/z 250.1444.

(5-Μεθυλο-3-φαινυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (41)⁵¹



Άχρωμο λάδι (απόδοση 91%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64-7.59 (2H, m, ArH), 7.38-7.35 (3H, m, ArH), 3.72 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CHHOH), 3.56 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CHHOH), 3.49 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, CHH), 2.99 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, CHH), 1.40 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 157.1, 130.0, 129.5, 128.6, 126.5, 87.4, 67.1, 41.9, 22.5. **MS** 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

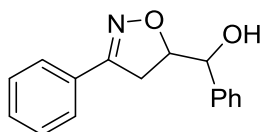
(4-Μεθυλο-3-φαινυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (42)⁵¹



Άχρωμο λάδι (απόδοση 89%). Εμφανίζεται ως 1:1 μίγμα ισομερών. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66-7.61 (2H, m, ArH), 7.41-7.37 (3H, m, ArH), 4.76-4.66 (0.5H, m, OCH), 4.47-4.40 (0.5H, m, OCH), 3.97-3.92 (1H, m, OCHH), 3.80-3.59

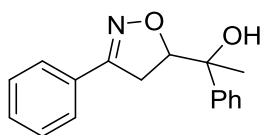
(2H, m, OCHH και CHCH₃), 2.78 (1H, br s, OH), 1.32 (1.5H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.18 (1.5H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 162.4, 161.5, 130.2, 130.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.1, 127.0, 88.5, 84.0, 63.2, 60.6, 43.5, 43.0, 17.5, 11.4. MS 192 [M+H]⁺.

Φαινυλο(3-φαινυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)μεθανόλη (43)¹⁴³



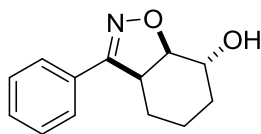
Λευκό στερεό (απόδοση 45%). Σημείο τήξεως 153-155 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.64-7.59 (2H, m, ArH), 7.41-7.30 (8H, m, ArH), 5.15 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, CHOH), 4.99-4.88 (1H, m, OCH), 3.44 (1H, dd, $J = 16.9$ και 8.5 Hz, CHH), 3.02 (1H, dd, $J = 16.9$ και 10.9 Hz, CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 157.3, 138.8, 130.1, 129.0, 128.6, 128.5, 127.7, 126.6, 125.7, 85.2, 72.4, 34.0. MS 254 [M+H]⁺.

1-Φαινυλο-1-(3-φαινυλο-4,5-διυδρο-ισοξαζο-5-υλο)αιθαν-1-όλη (44)¹⁴⁸



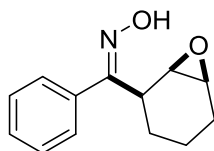
Λευκό στερεό (απόδοση 85%). Σημείο τήξεως 109-111 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.59-7.29 (10H, m, ArH), 4.98 (1H, dd, $J = 10.9$ και 8.7 Hz, OCH), 3.18 (1H, dd, $J = 17.0$ και 8.7 Hz, OCHH), 2.95 (1H, dd, $J = 17.0$ και 10.9 Hz, OCHH), 1.79 (1H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 157.7, 143.4, 129.9, 129.0, 128.4, 128.3, 127.0, 126.6, 124.8, 87.2, 74.5, 36.0, 27.9. MS 268 [M+H]⁺.

3-Φαινυλο-3a,4,5,6,7,7a-εξαϋδροβενζο[δ]ισοξαζολ-7-όλη (45)¹⁴⁹



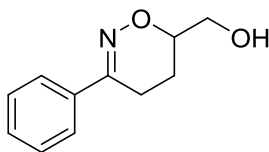
Λευκό στερεό (απόδοση 40%). Σημείο τήξεως 86-88 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65-7.60 (2H, m, ArH), 7.42-7.38 (3H, m, ArH), 4.45-4.39 (1H, m, OCH), 4.13-4.05 (1H, m, OCH), 3.72-3.61 (1H, m, CH), 1.98-1.25 (6H, m, 3 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 162.9, 130.1, 128.7, 128.4, 127.0, 84.7, 67.0, 44.4, 28.4, 24.6, 17.7. MS 218 [M+H]⁺. Επιπλέον απομονώθηκε 40% *all-cis* εποξειδίου της 2,3-διυδροξυκυκλοεξυλο)(φαινυλο)μεθανονικής οξίμης (45'). Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αδυναμία τούτου του εποξειδίου να κυκλοποιηθεί.

(E)-((1R,2R,6S)-7-Οξαδικυκλο[4.1.0]επταν-2-υλο)(φαινυλο)μεθανονική οξίμη (45')



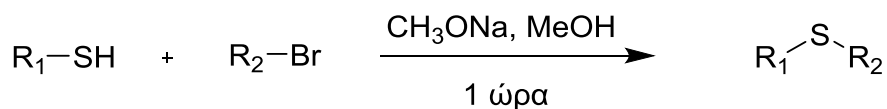
Άχρωμο λάδι (απόδοση 40%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.20 (1H, br s, OH), 7.40-7.38 (5H, m, ArH), 3.42 (1H, d, J = 3.7 Hz, CH), 3.23-3.13 (2H, m, 2 x CH), 2.06-1.96 (1H, m, 1 x CHH), 1.84-1.62 (2H, m, CH₂), 1.44-1.17 (3H, m, 3 x CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 159.8, 132.8, 129.0, 128.3, 127.7, 53.5, 52.7, 40.9, 24.6, 24.0, 16.4. HRMS ακριβή μάζα για [M+H]⁺ (C₁₃H₁₅NO₂) απαιτεί m/z 218.1181, μετρήθηκε m/z 218.1185.

(3-Φαινυλο-5,6-διυδρο-4H-1,2-οξαζιν-6-υλο)μεθανόλη (46)¹⁵⁰



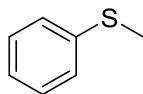
Έπειτα από την αντίδραση εποξειδωσης, 4 ισοδύναμα βάσης DBU προστίθενται και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Λευκό στερεό (απόδοση 60%). Σημείο τήξεως 86-88 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.67-7.62 (2H, m, ArH), 7.38-7.34 (3H, m, ArH), 3.94-3.69 (3H, m, CH₂OH και OCH), 2.71-2.51 (2H, m, CH₂), 2.06-1.84 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 155.5, 135.3, 129.6, 128.4, 125.3, 75.5, 64.2, 21.5, 20.4. MS 192 [M+H]⁺.

Γενική μέθοδος σύνθεσης σουλφιδίων (47-53)



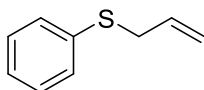
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται η θειόλη (12.00 mmol) διαλυμένη σε απόλυτη μεθανόλη (40 mL) στους -10 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται μεθοξειδίο του νατρίου (864.3 g, 16.00 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 10 λεπτά. Έπειτα, προστίθεται το εκάστοτε βρωμίδιο (14.00 mmol) αργά. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα συμπυκνώνεται. Το μίγμα διαλύεται σε νερό (100 mL) και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (4 x 70 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (100:0-95:5).

Μεθυλο(φαινυλο)σουλφίδιο (47)¹⁵¹



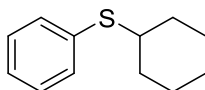
Άχρωμο λάδι (απόδοση 96%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.41-7.24 (3H, m, ArH), 7.22-7.08 (2H, m, ArH), 2.49 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 138.3, 128.7, 126.4, 124.8, 15.6. **MS** 125 [M+H]⁺.

Αλλυλο(φαινυλο)σουλφίδιο (48)¹⁵²



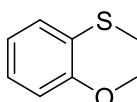
Άχρωμο λάδι (απόδοση 83%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.55-7.21 (5H, m, ArH), 6.16-5.88 (1H, m, CH), 5.32-5.17 (2H, m, CH₂), 3.65 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 135.7, 133.2, 129.1, 128.4, 125.6, 117.2, 36.5. **MS** 151 [M+H]⁺.

Κυκλοεξυλο(φαινυλο)σουλφίδιο (49)¹⁵³



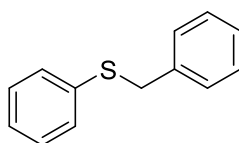
Άχρωμο λάδι (απόδοση 62%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.61-7.13 (5H, m, ArH), 3.24-3.01 (1H, m, CH), 2.11-1.92 (2H, m, 2 x CHH), 1.88-1.72 (2H, m, 2 x CHH), 1.65-1.53 (1H, m, CHH), 1.49-1.14, (5H, m, 5 x CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 135.1, 131.7, 128.7, 126.5, 46.4, 33.2, 26.0, 25.7. **MS** 193 [M+H]⁺.

(2-Μεθοξυφαινυλο)(μεθυλο)σουλφίδιο (50)¹⁵⁴



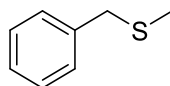
Κίτρινο λάδι (απόδοση 79%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21-7.07 (2H, m, ArH), 7.02-6.89 (1H, m, ArH), 6.85-6.78 (1H, m, ArH), 3.87 (3H, s, OCH_3), 2.42 (3H, s, SCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 155.9, 126.5, 125.7, 125.6, 120.9, 109.8, 55.5, 14.4. **MS** 155 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Βενζυλο(φαινυλο)σουλφίδιο (51)¹⁵²



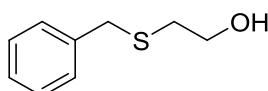
Λευλό στερεό (απόδοση 81%). Σημείο τήξεως 41-43 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37-7.11 (10H, m, ArH), 4.13 (2H, s, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 137.4, 136.3, 129.7, 128.8, 128.5, 127.1, 126.3, 39.0. **MS** 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Βενζυλο(μεθυλο)σουλφίδιο (52)¹⁵⁵



Άχρωμο λάδι (απόδοση 58%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43-7.25 (5H, m, ArH), 3.74 (2H, s, CH_2), 2.05 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 137.9, 128.5, 128.1, 126.6, 37.9, 14.5. **MS** 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

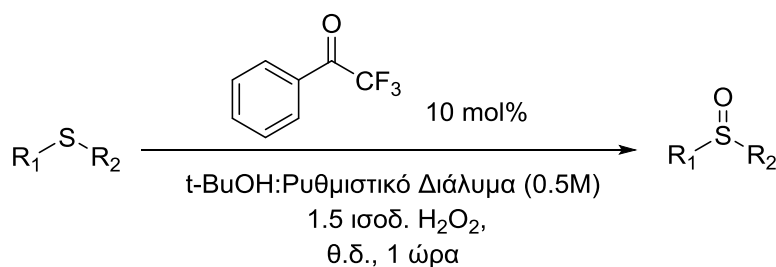
2-(Βενζοϋλοθειο)αιθαν-1-όλη (53)¹⁵⁶



Άχρωμο λάδι (απόδοση 69%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.12 (5H, m, ArH), 3.70 (2H, s, CH_2), 3.64 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.77 (1H, br s, OH), 2.59 (2H,

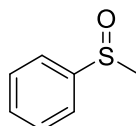
t, $J = 6.2$ Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 137.9, 128.6, 128.3, 126.9, 60.1, 35.5, 33.9. MS 169 [M+H]⁺.

Γενική μέθοδος οξείδωσης σουλφιδίων προς σουλφοξείδια (54, 56-61)



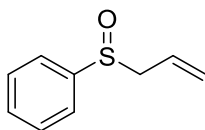
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται σουλφίδιο (1.00 mmol) διαλυμένο σε *tert*-βουτανόλη (0.5 mL). Ακολουθεί προσθήκη 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης (17.4 mg, 0.10 mmol), υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος (0.5 mL, 0.6M K₂CO₃ - 4x10⁻⁵M EDTA tetrasodium salt) και υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (0.18 mL, 1.50 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (60:40-40:60).

(Μεθυλοσουλφινυλο)βενζόλιο (54)¹⁵¹



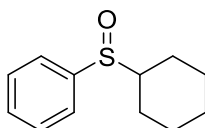
Άχρωμο λάδι (απόδοση 82%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.61-7.51 (2H, m, ArH), 7.45-7.35 (3H, m, ArH), 2.63 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 145.1, 130.8, 129.1, 123.2, 43.5. MS 141 [M+H]⁺.

(Αλλυλοσουλφινυλο)βενζόλιο (56)¹⁵²



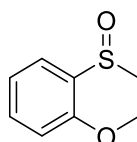
Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.58-7.50 (2H, m, ArH), 7.47-7.37 (3H, m, ArH), 5.70-5.44 (1H, m, CH), 5.26 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, =CHH), 5.12 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, =CHH), 3.52 (1H, dd, *J* = 12.5 και 6.1 Hz, CHH), 3.43 (1H, dd, *J* = 12.5 και 7.1 Hz, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 142.5, 130.9, 128.8, 125.0, 124.1, 123.8, 60.5. **MS** 167 [M+H]⁺.

(Κυκλοεξυλοσουλφινυλο)βενζόλιο (57)¹⁵⁷



Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 50%). Σημείο τήξεως 64-65 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.64-7.40 (5H, m, ArH), 2.66-2.45 (1H, m, CH), 1.94-1.70 (4H, m, 4 x CHH), 1.66-1.56 (1H, m, CHH), 1.51-1.08, (5H, m, 5 x CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 141.8, 130.9, 128.9, 125.0, 63.1, 26.2, 25.6, 25.4, 25.3, 24.0. **MS** 209 [M+H]⁺.

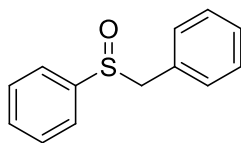
1-Μεθοξυ-2-(μεθυλοσουλφινυλο)βενζόλιο (58)¹⁵⁸



Η αντίδραση αφέθηκε για 18 ώρες. Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 91%). Σημείο τήξεως 75-79 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.69 (1H, dd, *J* = 7.5 και 1.7 Hz, ArH), 7.37-7.25 (1H, m, ArH), 7.05 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.81 (1H, d, *J* =

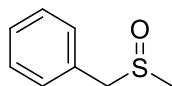
8.2 Hz, ArH), 3.76 (3H, s, OCH₃), 2.65 (3H, s, SCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 154.4, 132.5, 131.7, 124.1, 121.2, 110.3, 55.4, 40.8. MS 171 [M+H]⁺.

(Βενζυλοσουλφινυλο)βενζόλιο (59)¹⁵²



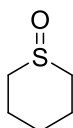
Η αντίδραση αφέθηκε για 18 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 81%). Σημείο τήξεως 124-126 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.43-7.24 (5H, m, ArH), 7.23-7.05 (3H, m, ArH), 6.98-6.81 (2H, m, ArH), 4.02 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, CHH), 3.93 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.4, 130.9, 130.1, 128.8, 128.6, 128.1, 127.9, 124.1, 63.1. MS 217 [M+H]⁺.

((Μεθυλοσουλφινυλο)μεθυλο)βενζόλιο (60)¹⁵⁵



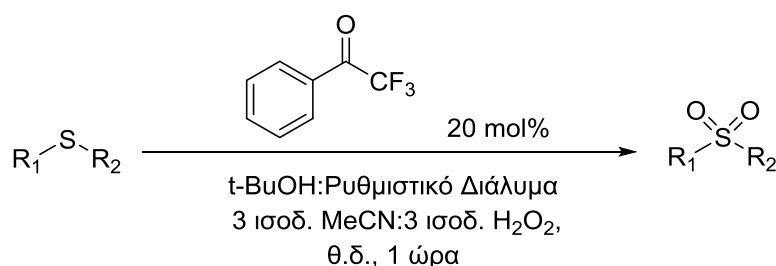
Η αντίδραση αφέθηκε για 18 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 55%). Σημείο τήξεως 55-57 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (5H, s, ArH), 4.23 (2H, s, CH₂), 2.73 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 133.4, 130.4, 129.0, 128.1, 61.0, 38.9. MS 155 [M+H]⁺.

Τετραϋδρο-2H-θειοπυρανο-1-οξειδίο (61)¹⁵⁹



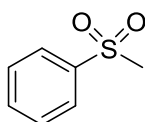
Λευκό στερεό (απόδοση 89%). Σημείο τήξεως 60-62 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-2.43 (4H, m, 2 x CH_2), 2.20-1.87 (2H, m, CH_2), 1.62-1.22 (4H, m, 2 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 48.3, 24.1, 18.6. **MS** 119 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Γενική μέθοδος οξείδωσης σουλφιδίων προς σουλφόνες (55, 62-68)



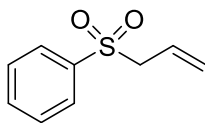
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται σουλφίδιο (1.00 mmol) διαλυμένο σε *tert*-βουτανόλη (0.5 mL). Ακολουθεί προσθήκη 2,2,2-τριφθορομεθυλοακετοφαινόνης (34.8 mg, 0.20 mmol), υδατικού ρυθμιστικού διαλύματος (0.5 mL, 0.6M K_2CO_3 - $4 \times 10^{-5}\text{M}$ EDTA tetrasodium salt), ακετονιτρίλιο (0.15 mL, 3.00 mmol) και υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (0.36 mL, 3.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1M (1 mL) και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 5 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Η επιθυμητή σουλφόνη δεν απαιτεί περαιτέρω καθαρισμό.

(Μεθυλοσουλφονυλο)βενζόλιο (55)¹⁶⁰



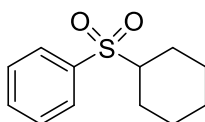
Λευκό στερεό (απόδοση 100%). Σημείο τήξεως 88-90 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02-7.76 (2H, m, ArH), 7.71-7.44 (3H, m, ArH), 3.02 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 140.3, 133.6, 129.3, 127.2, 44.3. **MS** 157 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(Αλλυλοσουλφονυλο)βενζόλιο (62)¹⁵²



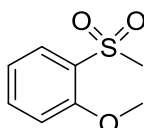
Άχρωμο λάδι (απόδοση 100%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.86-7.71 (2H, m, ArH), 7.64-7.37 (3H, m, ArH), 5.86-5.50 (1H, m, CH), 5.23 (1H, d, *J* = 10.1 C*HH*), 5.06 (1H, d, *J* = 18.3 C*HH*), 3.76-3.70 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.9, 133.6, 128.8, 128.1, 124.5, 124.3, 60.5. **MS** 183 [M+H]⁺.

(Κυκλοεξυλοσουλφονυλο)βενζόλιο (63)¹⁶¹



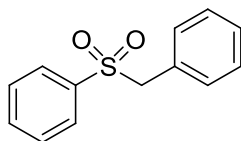
Κίτρινο στερεό (απόδοση 98%). Σημείο τήξεως 71-73 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.95-7.74 (2H, m, ArH), 7.71-7.39 (3H, m, ArH), 2.99-2.76 (1H, m, CH), 2.11-1.95 (2H, m, 2 x C*HH*), 2.93-1.73 (2H, m, 2 x C*HH*), 1.71-1.54 (1H, m, CH), 1.51-0.99, (5H, m, 5 x C*HH*). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.0, 133.5, 128.9, 128.9, 63.3, 25.4, 25.0, 24.9. **MS** 225 [M+H]⁺.

1-Μεθοξυ-2-(μεθυλοσουλφονυλο)βενζόλιο (64)⁷³



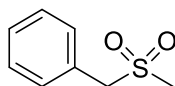
Η αντίδραση αφέθηκε για 3 ώρες. Λευκό στερεό (απόδοση 75%). Σημείο τήξεως 88-90 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.85 (1H, dd, *J* = 8.0 και 1.5 Hz, ArH), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.0 και 1.7 Hz, ArH), 7.56 (1H, m, ArH), 7.36 (1H, td, *J* = 7.8 και 1.7 Hz, ArH), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.11 (3H, s, SCH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 157.0, 135.5, 129.4, 128.0, 120.5, 112.5, 56.1, 42.7. **MS** 187 [M+H]⁺.

(Βενζυλοσουλφονυλο)βενζόλιο (65)¹⁵²



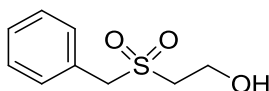
Λευκό στερεό (απόδοση 90%). Σημείο τήξεως 146-148 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.65-7.44 (3H, m, ArH), 7.41-7.33 (2H, m, ArH), 7.26-7.10 (3H, m, ArH), 7.09-6.98 (2H, m, ArH), 4.27 (2H, s, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 137.5, 133.6, 130.6, 130.1, 128.6, 128.3, 124.1, 62.5. **MS** 233 [M+H]⁺.

((Μεθυλοσουλφονυλο)μεθυλο)βενζόλιο (66)¹⁵⁵



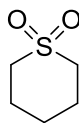
Λευκό στερεό (απόδοση 87%). Σημείο τήξεως 124-126 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.35-7.40 (5H, m, ArH), 4.22 (2H, s, CH₂), 2.72 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 130.4, 128.9, 128.8, 128.1, 60.9, 38.8. **MS** 171 [M+H]⁺.

2-(Βενζυλοσουλφονυλο)αιθαν-1-όλη (67)¹⁶²



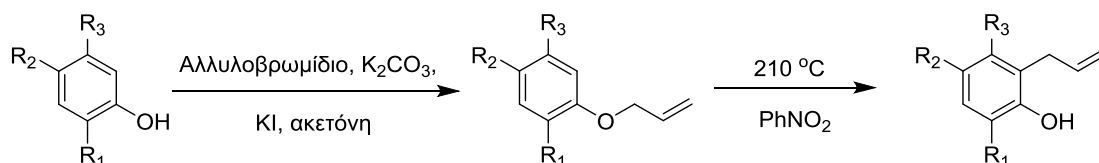
Άχρωμο λάδι (απόδοση 82%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.51-7.32 (5H, m, ArH), 5.56 (1H, br s, OH), 4.33 (2H, s, CH₂), 4.00 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₂), 3.07 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 130.9, 128.9, 128.8, 127.5, 60.8, 55.9, 53.1. **MS** 201 [M+H]⁺.

Τετραϋδρο-2*H*-θειοπυρανο-1,1-διοξειδιο (68)¹⁵⁹



Λευκό στερεό (απόδοση 100%). Σημείο τήξεως 101-103 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 2.99-2.77 (4H, m, 2 x CH₂), 2.06-1.85 (4H, m, 2 x CH₂), 1.63-1.42 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 51.8, 24.0, 23.4. **MS** 135 [M+H]⁺.

Γενική μέθοδος σύνθεσης ο-αλλυλο-φαινολών (69-72)

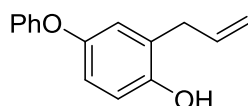


Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται η υποκατεστημένη φαινόλη (20.00 mmol) διαλυμένη σε ακετόνη (40 mL) και στη συνέχεια προστίθεται ανθρακικό κάλιο (3.45 g, 25.00 mmol), ιωδιούχο κάλιο (322 mg, 2.00 mmol) και αλλυλοβρωμίδιο (3.03 g, 25.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 60 °C για 18 ώρες. Έπειτα, ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση και το μίγμα διαλύεται σε υδατικό διάλυμα NaOH 1N (30 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 40 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα της προστατευμένης φαινόλης χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η προστατευμένη φαινόλη διαλύεται σε νιτροβενζόλιο (0.5 mL/mmol) και το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση στους 210 °C και αφήνεται για 2-18 ώρες (έλεγχος ολοκλήρωσης αντίδρασης με TLC). Στη συνέχεια, το μίγμα διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (10 mL) και εκχυλίζεται με υδατικό διάλυμα KOH 20% w/v (4 x 20 mL). Οι υδατικές στιβάδες συλλέγονται και οξινίζονται με υδατικό διάλυμα HCl 50% w/v (μέχρι pH=1). Στη συνέχεια, εκχυλίζονται με χλωροφόρμιο (3 x 20 mL) και οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και

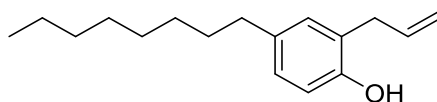
συμπυκνώνονται. Οι ο-αλλυλο-φαινόλες παραλαμβάνονται και χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

2-Αλλυλο-4-φαινοξυφαινόλη (69)¹⁶³



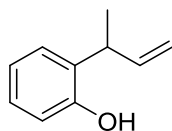
Άχρωμο λάδι (απόδοση 51%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.39-7.32 (2H, m, ArH), 7.14-6.85 (6H, m, ArH), 6.16-5.95 (1H, m, =CH), 5.20 (2H, d, *J* = 13.5 Hz, =CH₂), 3.45 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 2.26 (1H, s, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 158.2, 150.0, 149.6, 135.8, 129.4, 127.3, 127.2, 122.2, 121.6, 118.7, 117.3, 116.3, 34.5. MS 225 [M-H]⁻.

2-Αλλυλο-4-οκτυλοφαινόλη (70)



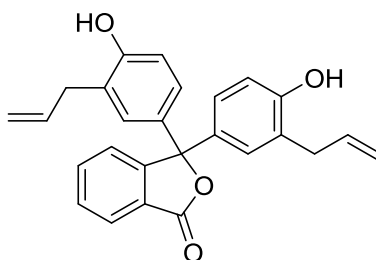
Κίτρινο λάδι (απόδοση 43%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.97-6.93 (2H, m, ArH), 6.76-6.71 (1H, m, ArH), 6.14-5.94 (1H, m, =CH), 5.22-5.13 (2H, m, =CH₂), 4.94 (1H, s, OH), 3.40 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.54-2.50 (2H, m, CH₂), 1.61-1.52 (2H, m, CH₂), 1.35-1.20 (10H, m, 5 x CH₂), 0.89 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 151.9, 136.5, 135.3, 130.2, 127.5, 124.8, 116.3, 115.5, 35.2, 35.0, 31.9, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 22.6, 14.1. HRMS ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₇H₂₆O) απαιτεί *m/z* 246.1984, μετρήθηκε *m/z* 246.1990.

2-(Βουτ-3-εν-2-υλο)φαινόλη (71)¹⁶⁴



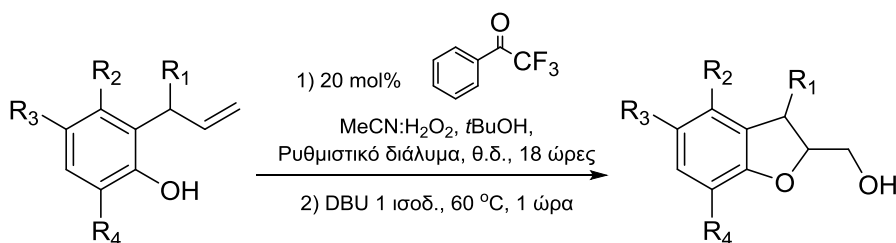
Λευκό στερεό (απόδοση 44%). Σημείο τήξεως 228-230 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.21-7.12 (2H, m, ArH), 7.00-6.82 (2H, m, ArH), 6.22-6.05 (1H, m, =CH), 5.42 (1H, s, OH), 5.28-5.18 (2H, m, =CH₂), 3.84-3.70 (1H, m, CH), 1.44 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 153.4, 142.3, 130.3, 127.9, 127.5, 120.9, 116.0, 114.2, 37.4, 18.7. **MS** 147 [M-H]⁻.

3,3-Δι(3-αλλυλο-4-υδροξυφαινυλο)ισοβενζοφουραν-1(3H)-όνη (72)



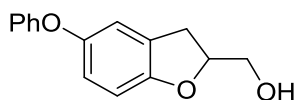
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 51%). Σημείο τήξεως 145-147 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.93-7.89 (1H, m, ArH), 7.72-7.64 (1H, m, ArH), 7.54-7.47 (2H, m, ArH), 7.04-6.93 (4H, m, ArH), 6.80-6.75 (2H, m, ArH), 6.53 (2H, s, 2 x OH), 6.00-5.80 (2H, m, 2 x =CH), 5.07-4.97 (4H, m, 2 x =CH₂), 3.32 (4H, d, *J* = 6.2 Hz, 2 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 171.6, 154.3, 152.8, 135.9, 134.5, 132.2, 129.1, 126.5, 125.8, 124.8, 123.9, 116.2, 115.4, 92.9, 34.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₂₆H₂₂O₄) απαιτεί *m/z* 397.1440, μετρήθηκε *m/z* 397.1435.

**Γενική μέθοδος οξείδωσης ο-αλλυλο-φαινολών σε
διυδροβενζοφουράνια (73-76)**



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η ο-αλλυλο-φαινόλη (0.40 mmol) σε *tert*-βουτανόλη (0.4 mL) και στη συνέχεια προστίθεται 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνη (7 mg, 0.08 mmol), υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.4 mL, 0.6M K₂CO₃ - 4x10⁻⁵M EDTA disodium salt), ακετονιτρίλιο (0.64 mL, 6.40 mmol) και υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (1.38 mL, 6.40 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, το μίγμα ξηραίνεται με Na₂SO₄ (εκπλύσεις με χλωροφόρμιο) και συμπυκνώνεται. Στη συνέχεια, διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (1 mL) και προστίθεται DBU (54 mg, 0.40 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στους 60 °C και στη συνέχεια καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (60:40-40:60), παραλαμβάνοντας το επιθυμητό διυδροβενζοφουράνιο.

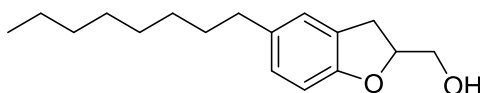
(5-Φαινοξυ-2,3-διυδροβενζοφουραν-2-υλο)μεθανόλη (73)



Άχρωμο λάδι (απόδοση 47%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.33-7.18 (3H, m, ArH), 7.07-6.70 (5H, m, ArH), 5.01-4.88 (1H, m, CH), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.1 και 3.4 Hz, CHHOH), 3.76 (1H, dd, *J* = 12.1 και 6.1 Hz, CHHOH), 3.22 (1H, dd, *J* = 15.8 και 9.4 Hz, CHH), 3.00 (1H, dd, *J* = 15.8 και 7.6 Hz, CHH), 1.68 (1H, br s, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 158.6, 155.3, 150.3, 133.5, 129.5, 122.3, 119.5,

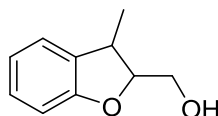
117.4, 117.0, 115.3, 83.5, 64.7, 31.5. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M-H]^-$ ($C_{15}H_{14}O_3$) απαιτεί m/z 241.0865, μετρήθηκε m/z 241.0865.

(5-Οκτυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-2-υλο)μεθανόλη (74)



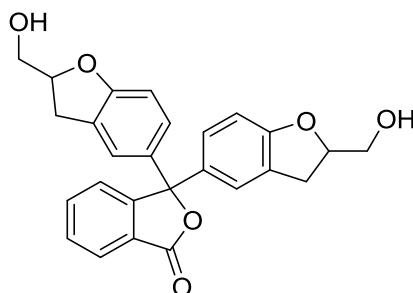
Κίτρινο λάδι (απόδοση 59%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.98-6.80 (2H, m, ArH), 6.70-6.66 (1H, m, ArH), 4.95-4.82 (1H, m, CH), 3.91-3.64 (2H, m, CH_2OH), 3.21 (1H, dd, $J = 15.5$ και 9.3 Hz, CHH), 2.97 (1H, dd, $J = 15.5$ και 7.5 Hz, CHH), 2.55-2.45 (2H, m, CH_2), 2.00 (1H, s, OH), 1.64-1.45 (2H, m, CH_2), 1.35-1.10 (10H, m, $5 \times CH_2$), 0.86 (3H, t, $J = 6.3$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 157.0, 135.3, 130.5, 127.8, 124.9, 108.9, 83.0, 64.9, 35.4, 32.1, 31.9, 31.3, 29.5, 29.3, 22.7, 14.1. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M-H]^-$ ($C_{17}H_{26}O_2$) απαιτεί m/z 261.1860, μετρήθηκε m/z 261.1858.

(3-Μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουραν-2-υλο)μεθανόλη (75)¹⁶⁵



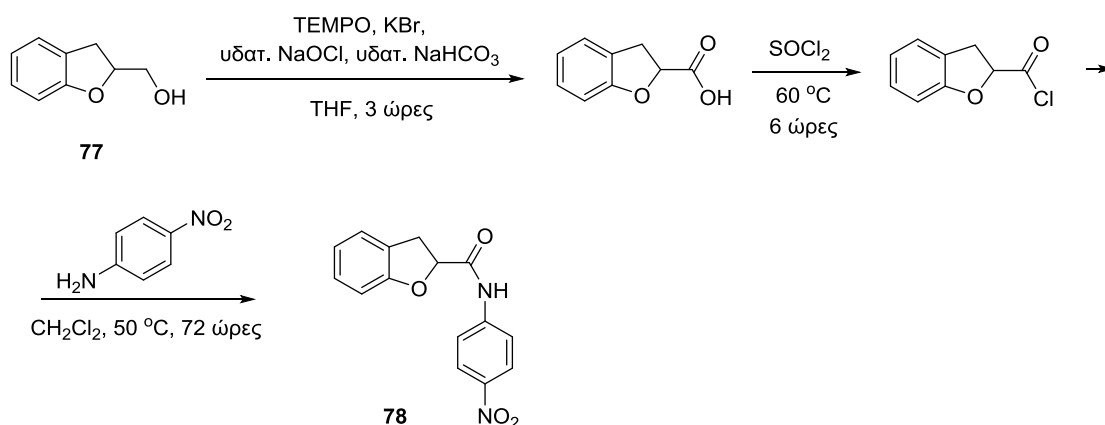
Άχρωμο λάδι (απόδοση 53%). Το προϊόν απομονώθηκε ως μίγμα 1:1 διαστερεομερών. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.20-7.05 (2H, m, ArH), 6.91-6.77 (2H, m, ArH), 4.88-4.78 (0.5H, m, $0.5 \times CH$), 4.43-4.34 (0.5H, m, $0.5 \times CH$), 3.95-3.70 (2H, m, CH_2OH), 3.69-3.56 (0.5H, m, $0.5 \times CH$), 3.38-3.28 (0.5H, m, $0.5 \times CH$), 1.36 (1.5H, d, $J = 7.2$ Hz, $1.5 \times CH_3$), 1.25 (1.5H, d, $J = 7.2$ Hz, $1.5 \times CH_3$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 158.7, 158.2, 132.4, 132.0, 128.2, 128.1, 123.9, 123.8, 120.8, 120.7, 109.6, 109.5, 90.9, 85.8, 63.9, 62.0, 37.7, 37.6, 18.9, 14.1. **MS** 163 $[M-H]^-$.

3,3-Δι(2-(υδροξυμεθυλο)-2,3-διυδροβενζοφουραν-5-υλο)ισοβενζοφουρα-1(3*H*)-όνη (76)



Στο υπόστρωμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν 12.80 mmol ακετονιτριλίου και υδατικού διαλύματος H_2O_2 . Άχρωμο λάδι (απόδοση 57%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.90-7.86 (1H, m, ArH), 7.70-7.41 (4H, m, ArH), 7.10-6.98 (3H, m, ArH), 6.65-6.61 (2H, m, ArH), 4.92-4.78 (2H, m, 2 x OCH), 3.83-3.64 (4H, m, 2 x CH_2OH), 3.14 (2H, dd, $J = 15.6$ και 9.2 Hz, 2 x CHH), 2.91 (2H, dd, $J = 15.6$ και 7.5 Hz, 2 x CHH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 170.0, 159.3, 152.5, 134.1, 133.2, 129.9, 129.1, 128.3, 127.3, 127.1, 125.8, 125.2, 123.9, 108.8, 83.6, 64.5, 30.9. HRMS ακριβής μάζα για $[M-H]^-$ ($C_{26}H_{22}O_6$) απαιτεί m/z 428.1271, μετρήθηκε m/z 428.1270.

Σύνθεση αναστολέα 78⁷⁹



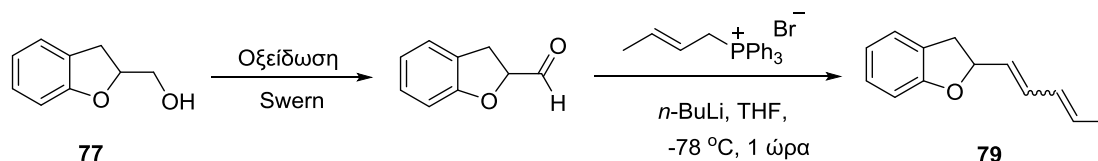
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το διυδροβενζοφουρανίου **77** (0.30 g, 2.00 mmol), συντιθέμενο από άλλο μέλος του εργαστηρίου, προστίθεται μίγμα

τετραϋδροφουρανίου με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (1:1, 12 mL), TEMPO (59.1 mg, 0.38 mmol) και βρωμιούχο καλίου (60.7 mg, 0.51 mmol). Έπειτα, προστίθεται υδατικό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 2.5% w/v (2 mL) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, το μίγμα οξινίζεται με πυκνό διάλυμα HCl (37% w/w) (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα του οξέος χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Το σχηματιζόμενο οξύ κατεργάζεται με θειονυλοχλωρίδιο (2.90 mL, 40.00 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση στους 60 °C για 6 ώρες. Έπειτα, απομακρύνεται με συμπύκνωση και ακολουθούν εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και πάλι συμπύκνωση. Το μίγμα του χλωριδίου που σχηματίζεται χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε σφαιρική τοποθετείται το μίγμα χλωριδίου διαλυμένο σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (5 mL) και προστίθεται *p*-νιτροανιλίνη (1.10 g, 8.00 mmol) διαλυμένη σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (10 mL) και η αντίδραση αφήνεται για 72 ώρες στους 50 °C. Ακολουθεί συμπύκνωση και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20). Λευκό στερεό (απόδοση 55%). Σημείο τήξεως 109-112 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 8.67 (1H, br s, NH), 8.23-8.19 (2H, m, ArH), 7.79-7.74 (2H, m, ArH), 7.25-7.16 (2H, m, ArH), 7.00-6.93 (2H, m, ArH), 5.28 (1H, dd, *J* = 10.6 και 6.8 Hz, OCH), 3.70 (1H, dd, *J* = 16.5 και 10.6 Hz, CHH), 3.52 (1H, dd, *J* = 16.5 και 6.8 Hz, CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 170.4, 157.7, 143.9, 142.5, 128.5, 125.3, 125.0, 124.9, 122.3, 119.4, 109.8, 80.3, 33.8. **MS** 283 [M-H].

Σύνθεση 79

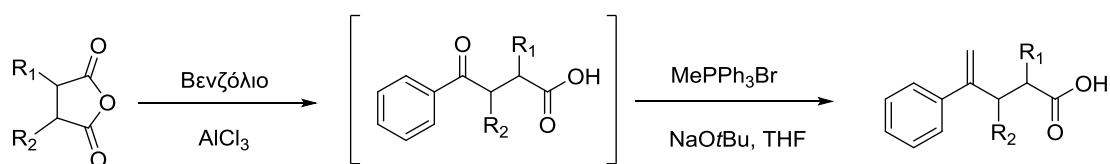


Διάλυμα οξαλυλοχλωριδίου (0.26 g, 2.00 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (10 mL) τοποθετείται στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ υπό ατμόσφαιρα αργού και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην άνυδρο DMSO (0.16 g, 2.00 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 20 λεπτά και έπειτα προστίθεται διάλυμα διυδροβενζοφουρανίου **77** (0.30 g, 2.00 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (3 mL). Η αντίδραση αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.29 mL, 2.00 mmol). Το μίγμα έρχεται σε θερμοκρασία δωματίου, κατεργάζεται με πάγο και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 15 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα της αλδεΐδης χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε σφαιρική φιάλη και υπό ατμόσφαιρα αργού τοποθετείται διάλυμα κροτυλοτριφαινυλοφωσφονικού βρωμιδίου (2.32 g, 4.00 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και προστίθεται *n*-βουτυλολίθιο (1.6 M διάλυμα σε εξάνιο, 2.50 mL, 4.00 mmol) στους $0\text{ }^\circ\text{C}$. Το πορτοκαλί μίγμα που προκύπτει αφήνεται υπό ανάδευση στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ για 15 λεπτά και έπειτα προστίθεται στάγδην διάλυμα της αλδεΐδης σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 2 ώρες και στη συνέχεια αφηίνεται να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Κατεργάζεται με νερό και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10). Το προϊόν απομονώθηκε ως μίγμα *cis:trans* ισομερών 1:1. Άχρωμο λάδι (απόδοση 52%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19-7.09 (2H, m, ArH), 6.89-6.79 (2H, m, ArH), 6.52-6.03 (2H, m, 2 x =CH), 5.94-5.49 (2.5H, m, 2 x =CH και 0.5 x OCH), 5.22 (0.5H, dd, $J = 16.5$ και 8.3 Hz, 0.5 x OCH), 3.47-3.31 (1H, m, CHH), 3.06-2.93 (1H, m, CHH), 1.86-1.78

(3H, m, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 159.3, 137.2, 137.0, 133.9, 133.5, 132.9, 132.0, 131.3, 130.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.2, 126.1, 124.8, 109.4, 109.3, 83.4, 78.7, 36.7, 36.2, 18.4, 18.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₃H₁₄O) απαιτεί *m/z* 187.1117, μετρήθηκε *m/z* 187.1115.

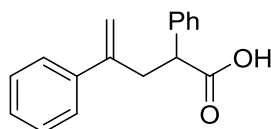
Γενική πορεία σύνθεσης αλκενοϊκών οξέων 80-82



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα ανυδρίτη (20.00 mmol) σε βενζόλιο (25 mL) και τριχλωριούχο αργίλιο (8.00 g, 60.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 ώρες στους 85 °C και έπειτα για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στο μίγμα προστίθεται αργά υδατικό διάλυμα HCl 1N (15 mL) στους 0 °C και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα του κετο-οξέος χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

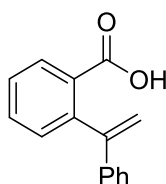
Μεθυλοτριφαινυλοφωσφονικό βρωμίδιο (7.14 g, 20.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (25 mL) και το διάλυμα τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. *tert*-Βουτοξυ-νάτριο (3.84 g, 40.00 mmol) προστίθεται αργά και το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Το μίγμα του κετο-οξέος (10.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (8 mL) και προστίθεται στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (15 mL) στους 0 °C και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5-80:20).

3,4-Διφαινυλοπεντ-4-ενοϊκό οξύ (80)



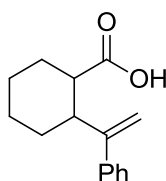
Λευκό στερεό (απόδοση 58%). Σημείο τήξεως 160-162 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.84 (1H, br s, COOH), 7.29-7.21 (10H, m, ArH), 5.41 (1H, s, =CHH), 5.17 (1H, s, =CHH), 4.44 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, CH), 3.05-2.77 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 178.5, 150.4, 141.7, 134.1, 130.4, 128.9, 128.4, 128.1, 127.7, 127.0, 113.7, 46.1, 40.4. HRMS ακριβής μάζα για $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$) απαιτεί m/z 275.1042, μετρήθηκε m/z 275.1039.

2-(1-Φαινυλοβινυλο)βενζοϊκό οξύ (81)¹⁶⁶



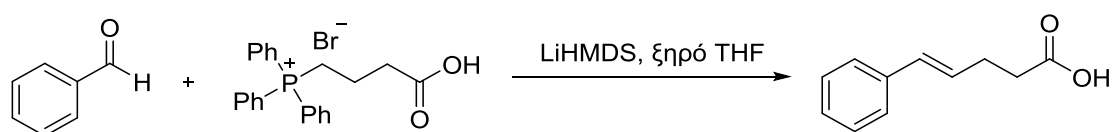
Λευκό στερεό (απόδοση 63%). Σημείο τήξεως 129-131 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.33 (1H, br s, COOH), 7.95-7.91 (2H, m, ArH), 7.60-7.36 (7H, m, ArH), 5.67 (1H, s, =CHH), 5.22 (1H, s, =CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 172.7, 149.7, 143.8, 141.6, 132.6, 131.7, 130.8, 129.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.0, 114.5. MS 223 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

2-(1-Φαινυλοβινυλο)κυκλοεξανο-1-καρβοξυλικό οξύ (82)



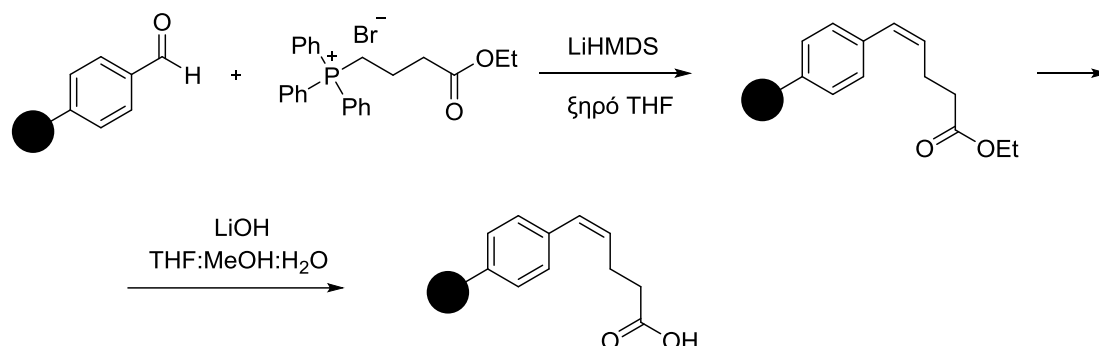
Κίτρινο λάδι (απόδοση 55%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.27 (5H, m, ArH), 5.15 (1H, s, =CHH), 5.08 (1H, s, =CHH), 2.80-2.52 (2H, m, 2 x CH), 1.89-1.50 (5H, m, 5 x CHH), 1.41-1.05 (3H, m, 3 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 182.2, 153.0, 142.6, 128.0, 127.2, 126.8, 111.5, 48.1, 44.6, 32.8, 30.4, 26.0, 25.4. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$) απαιτεί m/z 229.1223, μετρήθηκε m/z 229.1223.

Σύνθεση αλκενοϊκού οξέος 83¹⁶⁷



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται διάλυμα (3-καρβοξυπροπυλο)τριφαινυλοφωσφονικού βρωμιδίου (0.94 g, 2.20 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (2 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Έπειτα, προστίθεται αργά δι(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδικό λίθιο (διάλυμα 1M σε THF) (4.2 mL, 4.20 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Προστίθεται διάλυμα βενζαλδεΐδης (0.18 g, 1.76 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (1 mL) και το μίγμα αφήνεται για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20). Λευκό στερεό (απόδοση 58%). Σημείο τήξεως 87-89 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.1 (1H, br s, COOH), 7.37-7.17 (5H, m, ArH), 6.45 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, =CH), 6.28-6.12 (1H, m, =CH), 2.55-2.51 (4H, m, 2 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 179.1, 137.1, 131.0, 128.4, 127.9, 127.1, 126.0, 33.7, 27.8. **MS** 175 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

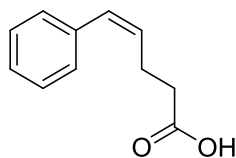
Γενική πορεία σύνθεσης αλκενοϊκών οξέων 84-86



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται διάλυμα [3-(αιθοξυκαρβονυλο)προπυλο]τριφαινυλοφωσφονικού βρωμιδίου (2.00 g, 4.40 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (15 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Προστίθεται διάλυμα δι(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδικού λιθίου 1M σε THF (7.2 mL, 7.20 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Η εκάστοτε αλδεΰδη (3.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (1 mL) και προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης στους -78 °C. Η αντίδραση αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα συμπυκνώνεται και έπειτα διαλύεται σε χλωροφόρμιο (15 mL) και κατεργάζεται με υδατικό διάλυμα NaOH 1N (15 mL). Η υδατική στιβάδα συλλέγεται και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα του αλκενοϊκού εστέρα χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

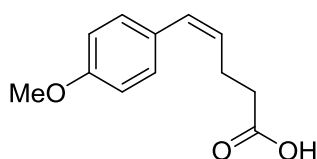
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται το παραπάνω μίγμα (3.00 mmol) διαλυμένο σε τετραϋδροφουράνιο (60 mL), νερό (15 mL), μεθανόλη (15 mL) και έπειτα προστίθεται υδροξείδιο του λιθίου (1.00 g, 42.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες στους 70 °C. Το μίγμα συμπυκνώνεται, διαλύεται σε χλωροφόρμιο, οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 50% v/v (μέχρι $\text{pH}=1$) και στη συνέχεια εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20-70:30).

(Z)-5-Φαινυλοπεντ-4-ενοϊκό οξύ (84)¹⁶⁷



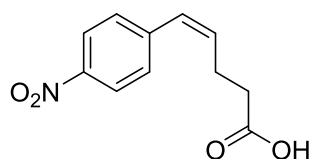
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 73%). Σημείο τήξεως 88-90 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 11.40 (1H, br s, COOH), 7.42-7.24 (5H, m, ArH), 6.53 (1H, dd, *J* = 11.6 και 1.2 Hz, CH), 5.74-5.60 (1H, m, CH), 2.77-2.66 (2H, m, CH₂), 2.55-2.45 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 179.3, 136.9, 130.1, 129.7, 128.5, 128.1, 126.6, 34.0, 23.6. MS 175 [M-H]⁻.

(Z)-5-(4-Μεθοξυφαινυλο)πεντ-4-ενοϊκό οξύ (85)¹⁶⁷



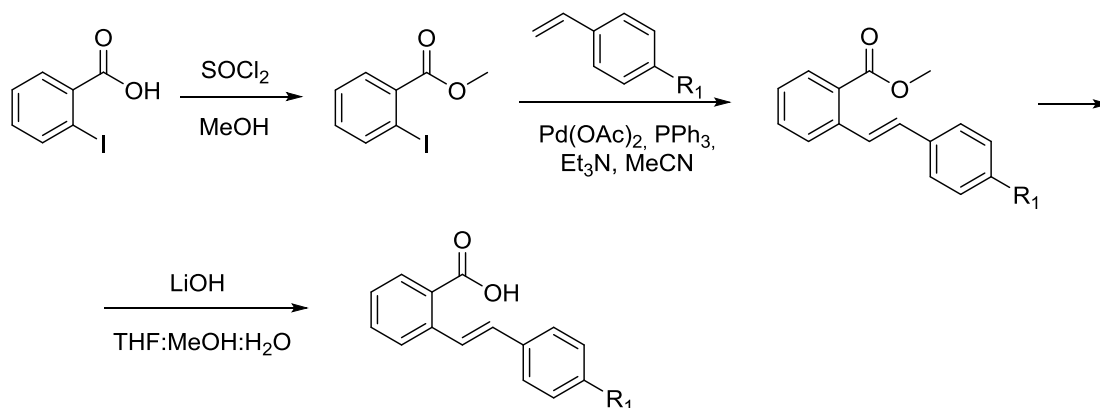
Ελαφρώς κίτρινο στερεό (απόδοση 70%). Σημείο τήξεως 144-146 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.00 (1H, br s, COOH), 7.26-7.23 (2H, m, ArH), 7.02-6.89 (2H, m, ArH), 6.43 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, CH), 5.55 (1H, td, *J* = 11.5, 6.9 και 6.9 Hz, CH), 3.81 (3H, s, CH₃), 2.74-2.63 (2H, m, CH₂), 2.54-2.46 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 179.5, 158.2, 129.9, 129.6, 128.2, 127.1, 113.5, 55.1, 34.1, 23.7. MS 205 [M-H]⁻.

(Z)-5-(4-Νιτροφαινυλο)πεντ-4-ενοϊκό οξύ (86)¹⁶⁷



Κίτρινο στερεό (απόδοση 58%). Σημείο τήξεως 103-105 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.80 (1H, br s, COOH), 8.33-8.12 (2H, m, ArH), 7.47-7.34 (2H, m, ArH), 6.51 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, CH), 5.88-5.75 (1H, m, CH), 2.68-2.43 (4H, m, 2 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 179.3, 148.3, 130.0, 129.7, 128.3, 128.2, 126.8, 34.0, 23.6. **MS** 220 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Γενική πορεία σύνθεσης αλκενοϊκών οξέων 87-90

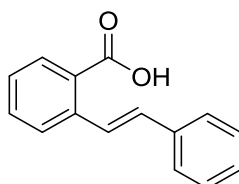


Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται μεθανόλη (15 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Προστίθεται θειονυλοχλωρίδιο (1.24 mL, 17.00 mmol) στάγδην και μετά από 15 λεπτά, 2-ιωδοβενζοϊκό οξύ (2.47 g, 10.00 mmol) διαλυμένο σε μεθανόλη (6 mL). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται και χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο συνθετικό βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε μια φιάλη Schlenk τοποθετείται οξικό παλλάδιο (157 mg, 0.70 mmol), τριφαινυλοφωσφίνη (341 mg, 1.30 mmol), το μίγμα του εστέρα (10.00 mmol) διαλυμένα σε ακετονιτρίλιο (12 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, τοποθετείται το εκάστοτε στυρένιο (12.00 mmol) και τριαιθυλαμίνη (1.21 mL, 12.00 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 μέρες στους 80 °C. Ακολουθεί προσθήκη νερού (5 mL) και διήθηση μέσω Celite. Το διήθημα συμπυκνώνεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα.

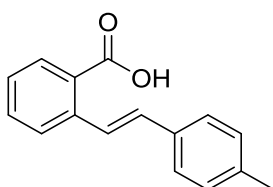
Το μίγμα τοποθετείται σε σφαιρική φιάλη διαλυμένο σε μίγμα τετραϋδροφουρανίου:μεθανόλης:νερού (20:5:5 mL) και στη συνέχεια τοποθετείται υδροξείδιο του λιθίου (1.20 g, 50.00 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες στους 70 °C. Προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (2 x 20 mL) και διχλωρομεθάνιο (2 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20-60:40).

(E)-2-Στυρυλοβενζοϊκό οξύ (87)¹⁶⁸



Λευκό στερεό (απόδοση 62%). Σημείο τήξεως 175-177 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.11-8.03 (2H, m, ArH και =CH), 7.73 (1H, d, J = 7.8 Hz, ArH), 7.58-7.49 (3H, m, ArH), 7.40-7.22 (4H, m, ArH), 7.02 (1H, d, J = 16.3 Hz, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171.5, 139.9, 137.6, 132.8, 131.6, 131.5, 128.9, 128.1, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9. MS 223 [M-H].

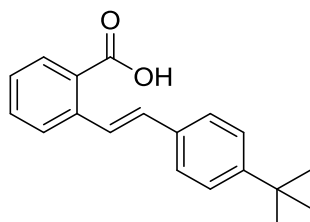
(E)-2-(4-Μεθυλοστυρυλο)βενζοϊκό οξύ (88)¹⁶⁸



Λευκό στερεό (απόδοση 50%). Σημείο τήξεως 153-155 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (1H, d, J = 16.3 Hz, =CH), 7.91 (1H, dd, J = 7.8 και 1.3 Hz, ArH), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz, ArH), 7.52-7.24 (4H, m, ArH), 7.14-6.96 (4H, m, ArH και

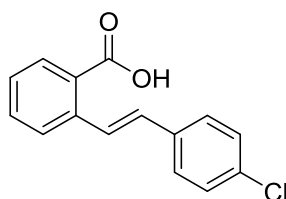
=CH), 2.29 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 169.9, 139.2, 137.6, 134.9, 131.9, 130.9, 130.6, 129.1, 128.5, 126.8, 126.5, 126.4, 126.1, 20.1. **MS** 237 [M-H].

(E)-2-(4-(tert-Βουτυλο)στυρυλο)βενζοϊκό οξύ (89)



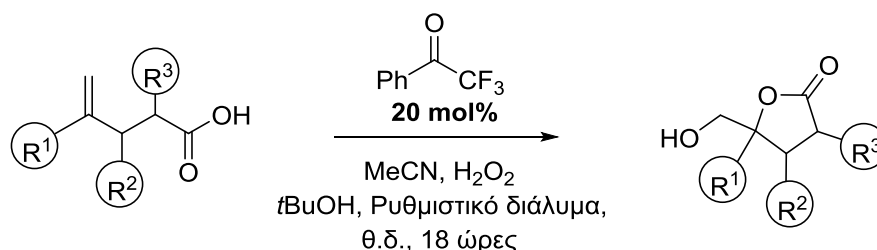
Λευκό στερεό (απόδοση 56%). Σημείο τήξεως 160-162 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 11.95 (1H, br s, COOH), 8.14 (1H, dd, *J* = 7.7 και 1.3 Hz, ArH), 8.10 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, =CH), 7.78 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.62-7.34 (6H, m, ArH), 7.04 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, =CH), 1.37 (9H, s, 3 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 173.7, 151.3, 140.6, 134.8, 133.3, 131.9, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0, 125.9, 125.2, 34.9, 31.5. **HRMS** ακριβής μάζα για [M-H]⁻ (C₁₉H₂₀O₂) απαιτεί *m/z* 279.1379, μετρήθηκε *m/z* 279.1377.

(E)-2-(4-Χλωροστυρυλο)βενζοϊκό οξύ (90)¹⁶⁸



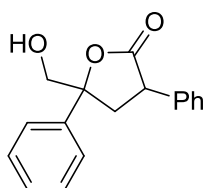
Λευκό στερεό (απόδοση 55%). Σημείο τήξεως 156-158 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 12.26 (1H, br s, COOH), 8.13-8.01 (2H, m, ArH και =CH), 7.72 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.60-7.30 (6H, m, ArH), 6.96 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 173.3, 139.8, 135.7, 133.4, 133.1, 131.6, 130.3, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.4, 127.2. **MS** 257 [M-H].

Γενική πορεία οξειδωσης αλκενοϊκών οξέων προς γ-λακτόνες



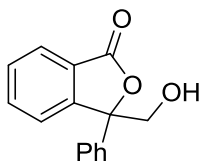
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται αλκενοϊκό οξύ (0.30 mmol) διαλυμένο σε *tert*-βουτανόλη (0.3 mL). Ακολουθεί προσθήκη 2,2,2-τριφθορομεθυλο-ακετοφαινόνης (10.4 mg, 0.06 mmol), υδατικό ρυθμιστικό διάλυμα (0.3 mL, 0.6M K_2CO_3 – 4×10^{-4} M EDTA disodium salt), ακετονιτρίλιο (0.24 mL, 4.80 mmol) και υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (0.48 mL, 4.80 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, τοποθετείται υδατικό διάλυμα HCl 1N (5 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10-60:40).

5-(Υδροξυμεθυλο)-4,5-διφαινυλοδιυδροφουραν-2(3H)-όνη (91)



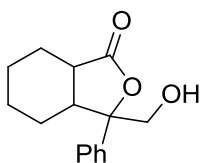
Άχρωμο λάδι (απόδοση 72%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.35-7.22 (10H, m, ArH), 3.85-3.65 (3H, m, CH_2OH και CH), 3.22 (1H, dd, $J = 17.4$ και 9.7 Hz, CHH), 2.87 (1H, dd, $J = 17.4$ και 9.7 Hz, CHH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 176.2, 142.7, 140.3, 135.8, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 124.3, 90.5, 66.1, 52.3, 36.6. HRMS ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{16}O_3$) απαιτεί m/z 269.1172, μετρήθηκε m/z 269.1171.

3-(Υδροξυμεθυλο)-3-φαινυλοϊσοβενζοφουραν-1(3H)-όνη (92)¹⁰¹



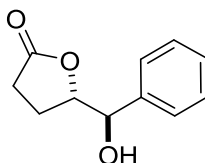
Λευκό στερεό (απόδοση 68%). Σημείο τήξεως 123-125 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.89-7.85 (1H, m, ArH), 7.72-7.59 (2H, m, ArH), 7.54-7.47 (3H, m, ArH), 7.41-7.31 (3H, m, ArH), 4.32-4.12 (2H, m, CH₂OH), 2.51 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 170.0, 149.9, 137.1, 134.3, 129.4, 128.8, 128.6, 126.1, 125.8, 125.4, 122.6, 90.2, 67.4. **MS** 241 [M+H]⁺.

3-(Υδροξυμεθυλο)-3-φαινυλοεξαϋδρο-ισοβενζοφουραν-1(3H)-όνη (93)



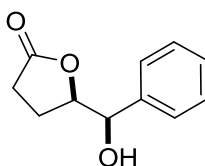
83:17 μίγμα διαστερεοϊσοερών. Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 77%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.43-7.29 (5H, m, ArH), 4.15-3.92 (2H, m, CH₂OH), 2.91-2.72 (1H, m, CH), 2.15-1.73 (6H, m, CH και 2 x CH₂ και OH), 1.33-1.15 (4H, m, 2 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.5, 141.1, 128.5, 127.9, 124.2, 89.5, 65.9, 52.1, 45.0, 27.0, 26.2, 25.7, 25.4. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₁₈O₃) απαιτεί *m/z* 247.1329, μετρήθηκε *m/z* 247.1325.

5-(Υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (94)¹⁶⁹



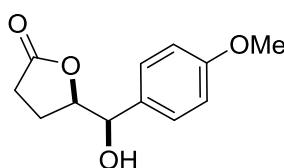
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 75%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.24 (5H, m, ArH), 5.08 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, CHOH), 4.71-4.61 (1H, m, CHO), 3.07 (1H, br s, OH), 2.59-2.16 (3H, m, 3 x CHH), 1.90-1.81 (1H, m, 1 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.8, 138.6, 128.5, 127.9, 126.0, 83.3, 73.2, 28.6, 20.6. **MS** 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(Υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (95)¹⁷⁰



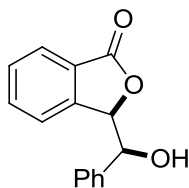
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 80%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.25 (5H, m, ArH), 4.66-4.54 (2H, m, 2 x CH), 2.42-2.33 (2H, m, CH_2), 2.01-1.89 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.4, 138.4, 128.5, 128.3, 126.8, 83.4, 75.9, 28.3, 23.7. **MS** 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(Υδροξυ(4-μεθοξυφαινυλο)μεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (96)¹⁷⁰



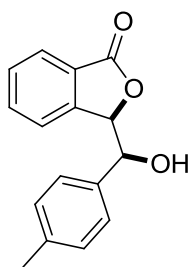
Άχρωμο λάδι (απόδοση 77%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25-7.21 (2H, m, ArH), 6.84-6.80 (2H, m, ArH), 4.57-4.49 (2H, m, 2 x CH), 3.73 (3H, s, CH_3), 2.39-2.30 (2H, m, CH_2), 1.95-1.83 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.5, 159.3, 130.5, 128.0, 113.7, 83.5, 75.4, 55.0, 28.3, 23.7. **MS** 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(Υδροξυ(φαινυλο)μεθυλο)ισοβενζοφουραν-1(3H)-όνη (98)¹⁷¹



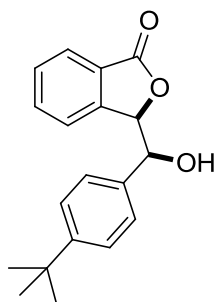
Μίγμα 91:9 γ : δ -λακτόνη και 97:3 *syn:anti* γ -λακτόνης. Πορτοκαλί στερεό (απόδοση 56%). Σημείο τήξεως 138-140 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 7.82-7.78 (1H, m, ArH), 7.50-7.33 (8H, m, ArH), 5.64 (1H, d, J = 4.4 Hz, CH), 5.23 (1H, d, J = 4.4 Hz, CH), 3.03 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 170.5, 145.8, 137.8, 133.3, 129.1, 128.3, 128.1, 127.2, 126.2, 125.2, 123.4, 83.6, 73.3. **MS** 241 [M+H]⁺.

3-(Υδροξυ(*p*-τολοϋλο)μεθυλο)ισοβενζοφουραν-1(3H)-όνη (99)¹⁷²



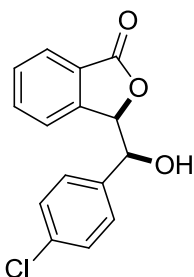
Μίγμα 84:16 γ : δ -λακτόνη και 85:15 *syn:anti* γ -λακτόνης. Λευκό στερεό (απόδοση 50%). Σημείο τήξεως 156-158 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ : 7.75-7.71 (1H, m, ArH), 7.44-7.38 (2H, m, ArH), 7.26-7.06 (5H, m, ArH), 5.56 (1H, d, J = 4.0 Hz, CH), 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz, CH), 3.57 (1H, br s, OH), 2.26 (3H, s, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ : 171.4, 146.1, 137.5, 135.2, 133.4, 129.2, 128.8, 127.0, 126.1, 125.0, 123.4, 84.3, 72.7, 20.9. **MS** 255 [M+H]⁺.

**3-((4-(*tert*-Βουτυλο)φαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)ισοβενζοφουραν-1(3*H*)-όνη
(100)**



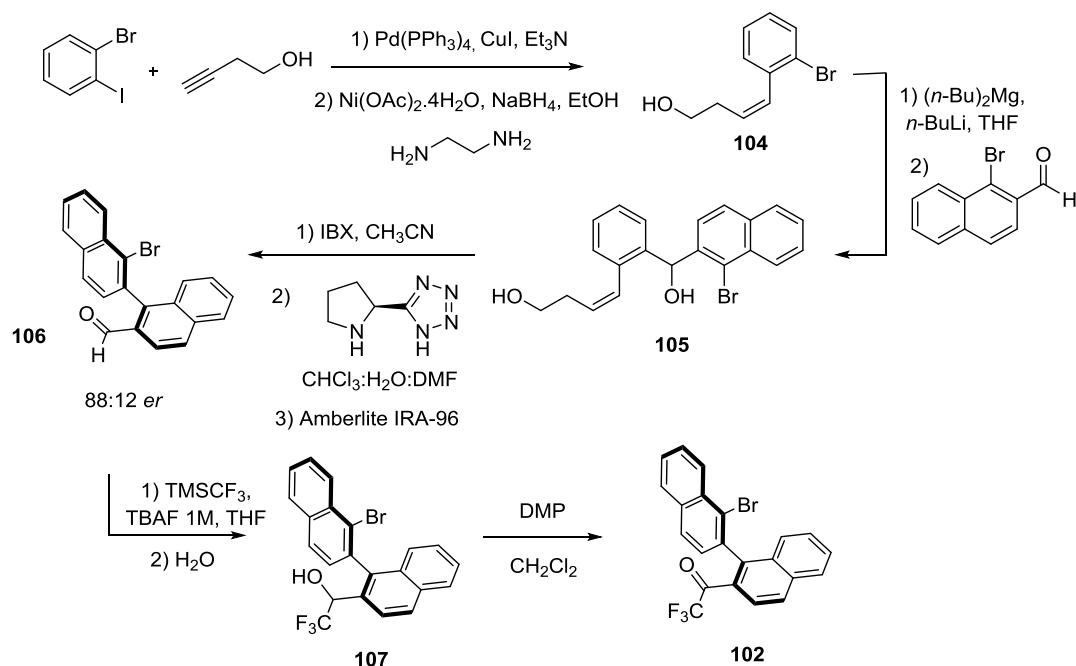
Μίγμα 85:15 γ:δ-λακτόνης και 95:5 *syn:anti* γ-λακτόνης. Λευκό στερεό (απόδοση 67%). Σημείο τήξεως 128-130 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.83-7.79 (1H, m, ArH), 7.56-7.25 (6H, m, ArH), 7.02-6.98 (1H, m, ArH), 5.61 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, CH), 5.12 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, CH), 1.32 (9H, s, 3 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 170.6, 151.2, 146.3, 135.3, 133.4, 129.2, 127.1, 126.0, 125.6, 125.3, 123.6, 83.7, 73.4, 34.5, 31.2. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₉H₂₀O₃) απαιτεί *m/z* 297.1485, μετρήθηκε *m/z* 297.1486.

3-((4-Χλωροφαινυλο)(υδροξυ)μεθυλο)ισοβενζοφουραν-1(3*H*)-όνη (101)¹⁷³



Μίγμα 94:6 γ:δ-λακτόνη και 100 *syn* γ-λακτόνης. Λευκό στερεό (απόδοση 45%). Σημείο τήξεως 164-166 °C. **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.68-7.65 (1H, m, ArH), 7.47-7.31 (4H, m, ArH), 7.19-7.12 (2H, m, ArH), 6.93-6.89 (1H, m, ArH), 5.49 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, CH), 4.98 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, CH), 4.06 (1H, br s, OH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 171.1, 146.1, 137.1, 133.5, 133.4, 129.1, 128.1, 127.7, 126.2, 125.0, 123.1, 83.8, 72.5. **MS** 275 [M+H]⁺.

Σύνθεση χειρόμορφου καταλύτη 102



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται διάλυμα 2-βρωμο-ιωδοβενζολίου (16.9 mL, 132.00 mmol) σε τριαιθυλαμίνη (25 mL) και προστίθεται ιωδιούχος χαλκός (1.00 g, 5.30 mmol). Η σφαιρική απαερώνεται και τίθεται υπό ατμόσφαιρα αργού. Προστίθεται 3-βουτιν-1-όλη (9.24 g, 132.00 mmol) και εν συνεχεία παλλάδιο τετρακίς-τριφαινυλοφωσφίνη (6.12 g, 5.30 mmol). Η σφαιρική τίθεται υπό ανάδευση για 20 ώρες στους 90 °C. Το μίγμα αφήνεται να κρυώσει και συμπυκνώνεται η τριαιθυλαμίνη. Έπειτα, διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (50 mL) και διηθείται από ηθμό silica. Το διήθυμα συμπυκνώνεται και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε διάλυμα $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.96 g, 7.89 mmol) σε αιθανόλη (520 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα NaBH_4 (90 wt%, 331 mg, 7.89 mmol) σε αιθανόλη (260 mL). Το μαύρο μίγμα που προκύπτει αναδεύεται για 1 ώρα υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα αιθυλενοδιαμίνης (15.7 mL, 236.00 mmol) και του συντιθέμενου μίγματος από το προηγούμενο βήμα (7.89 mmol) σε αιθανόλη (410 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 60 ώρες υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου. Έπειτα, συμπυκνώνεται και διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (250 mL) και έπειτα διηθείται από ηθμό silica. Το διήθυμα συμπυκνώνεται και το

μίγμα της ένωσης **104** χρησιμοποιείται στο επόμενο συνθετικό βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η ένωση **104** (6.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (120 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται *n*-διβουτυλομαγνήσιο (0.5 M in heptane, 6.0 mL, 3.00 mmol) σε διάστημα 10 λεπτών και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 45 λεπτά. Έπειτα, προστίθεται στάγδην *n*-βουτυλολίθιο (1.6 M in hexanes, 3.8 mL, 6.10 mmol) και αφήνεται στους 0 °C για άλλα 45 λεπτά. Το μίγμα που προκύπτει προστίθεται με κάνουλα σε διάλυμα 1-βρωμο-2-ναφθαλδεΐδης (705 mg, 3.00 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (15 mL) και το μίγμα αφήνεται για 1.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (15 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Η ένωση **105** παραλαμβάνεται ιδιαίτερα καθαρή και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα.

Σε διάλυμα της ένωσης **105** (3.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (100 mL) προστίθεται 2-ιωδοξυ-βενζοϊκό οξύ (IBX) (2.50 g, 9.00 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό έντονη ανάδευση για 4 ώρες στους 60 °C. Το μίγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, φιλτράρεται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Η κετο-αλδεΐδη που προκύπτει διαλύεται σε χλωροφόρμιο (100 mL) και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα ως διάλυμα.

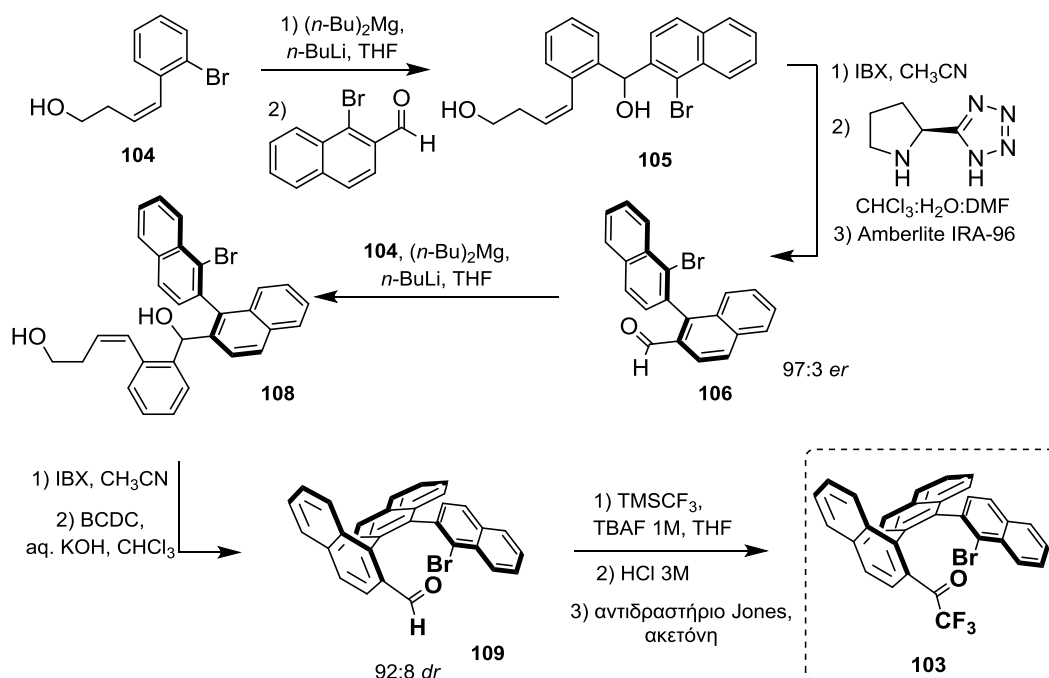
Στο διάλυμα της κετο-αλδεΐδης προστίθεται (S)-(-)-5-(2-πυρρολιδινυλο)-1*H*-τετραζόλιο (104 mg, 0.75 mmol), διμεθυλοφορμαμίδιο (50 mL) και νερό (50 mL). Το μίγμα αφήνεται σε έντονη ανάδευση για 17 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, οι στιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Για την απομάκρυνση του διμεθυλοφορμαμιδίου προστίθεται τολουόλιο και συμπυκνώνεται εκ νέου. Το μίγμα διαλύεται σε χλωροφόρμιο (100 mL) και έπειτα προστίθεται Amberlite[®] IRA-96 (5.0 g). Το μίγμα αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, φιλτράρεται και συμπυκνώνεται. Η αλδεΐδη **106** που προκύπτει είναι ιδιαίτερα καθαρή (βάσει ¹H-NMR) και

χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο συνθετικό βήμα. Το *er* της ένωσης **106** (*er* = 88:12) υπολογίζεται αφού μετατραπεί μια μικρή ποσότητα της αλδεΐδης **106** σε αλκοόλη (αναγωγή με NaBH₄ (2 ισοδ.) σε μεθανόλη για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου), με χρήση HPLC (OD-H, 1.0 mL/min, *i*-PrOH:*n*-heptane 10:90): $t_S = 10.7$ min και $t_R = 18.5$ min).

Στη συνέχεια, η αλδεΐδη **106** διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (15 mL) και τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C. Έπειτα, προστίθεται τριμεθυλο(τριφθορομεθυλο)σιλάνιο (TMSCF₃) (0.88 mL, 6.00 mmol) και μετά από 10 λεπτά προστίθεται φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAF 1.0 M in THF) (0.3 mL, 0.30 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό (10 mL) και η αντίδραση αφήνεται για 3 ώρες. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Η αλκοόλη **107** χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο συνθετικό βήμα.

Η αλκοόλη **107** διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (20 mL) και έπειτα προστίθεται Dess-Martin periodinane (2.50 g, 6.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10). Λευκό τσιχλώδες στερεό (απόδοση 27%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.29 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 8.02-7.85 (5H, m, ArH), 7.62-7.50 (3H, m, ArH), 7.35-7.33 (2H, m, ArH), 7.27 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 181.8 (q, *J* = 33.1 Hz), 143.8, 136.5, 135.6, 133.9, 132.3, 132.0, 129.1, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 123.5 (q, *J* = 3.7 Hz), 114.0 (q, *J* = 272.2 Hz). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -71.6 (s). MS 429 [M+H]⁺.

Σύνθεση χειρόμορφου καταλύτη 103



Ακολουθήθηκε η παραπάνω πορεία σύνθεσης για την αλδεΐδη **106** (*er* = 97:3).

Σε επόμενο βήμα, η ένωση **104** (6.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (120 mL) και τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται *n*-διβουτυλομαγνήσιο (0.5 M in heptane, 6.0 mL, 3.00 mmol) σε διάστημα 10 λεπτών και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 45 λεπτά. Έπειτα, προστίθεται στάγδην *n*-βουτυλλίθιο (1.6 M in hexanes, 3.8 mL, 6.10 mmol) και αφήνεται στους 0 °C για άλλα 45 λεπτά. Το μίγμα που προκύπτει προστίθεται με κάνουλα σε διάλυμα αλδεΐδης **106** (1.1 g, 3.00 mmol) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (15 mL) και το μίγμα αφήνεται για 1.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (15 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Η ένωση **108** παραλαμβάνεται ιδιαίτερα καθαρή και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα.

Σε διάλυμα της ένωσης **108** (3.00 mmol) σε ακετονιτρίλιο (100 mL) προστίθεται 2-ιωδοξυ-βενζοϊκό οξύ (IBX) (2.50 g, 9.00 mmol) και η αντίδραση

αφήνεται υπό έντονη ανάδευση για 4 ώρες στους 60 °C. Το μίγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, φιλτράρεται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Η κετο-αλδεΐδη που προκύπτει διαλύεται σε χλωροφόρμιο (100 mL) και χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα ως διάλυμα.

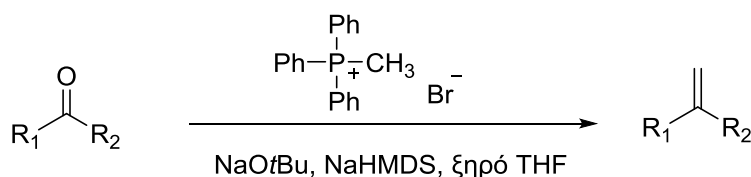
Στο διάλυμα της κετο-αλδεΐδης προστίθεται χλωριούχος *N*-βενζυλοκινχονιδίνη (104 mg, 0.03 mmol) και υδατικό διάλυμα KOH 1N (6 mL). Το μίγμα αφήνεται σε έντονη ανάδευση για 17 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (15 mL), οι στιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 50 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Η αλδεΐδη **109** που προκύπτει είναι ιδιαίτερα καθαρή (βάσει ¹H-NMR) και χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο συνθετικό βήμα (*dr* = 92:8).

Στη συνέχεια, η αλδεΐδη **109** διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (15 mL) και τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C. Έπειτα, προστίθεται τριμεθυλο(τριφθορομεθυλο)σιλάνιο (TMSCF₃) (0.88 mL, 6.00 mmol) και μετά από 10 λεπτά προστίθεται φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAF 1.0 M in THF) (0.3 mL, 0.30 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 3M (10 mL) και η αντίδραση αφήνεται για 18 ώρες. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Η αλκοόλη χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο συνθετικό βήμα.

Η αλκοόλη διαλύεται σε ακετόνη (20 mL) και έπειτα προστίθεται αντιδραστήριο Jones 2M (4.5 mL, 9.00 mmol) στους 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5). Ελαφρώς κίτρινο τσιχλώδες στερεό (απόδοση 10%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 8.31-7.42 (16H, m, ArH), 7.17 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 182.2 (q, *J* = 33.4 Hz), 143.8, 136.5, 135.6, 134.5, 133.9, 133.6, 133.3, 132.5, 132.3, 132.0, 131.5, 129.1, 128.9, 128.6,

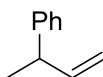
128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 123.4 (q, $J = 3.9$ Hz), 122.1, 114.2 (q, $J = 271.8$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -70.7 (s). **MS** 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Γενική πορεία σύνθεσης ολεφινών 110-113



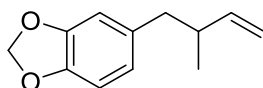
Μεθυλοτριφαινυλοφωσφονικό βρωμίδιο (0.72 g, 2.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (5.0 mL) και το διάλυμα τίθεται υπό ανάδευση στους 0 °C. *tert*-Βουτοξυ-νάτριο (0.20 g, 2.00 mmol) και NaHMDS (1M in THF, 2.0 mL, 2.00 mmol) προστίθενται αργά και το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Η εκάστοτε κετόνη (1.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (1 mL) και προστίθεται στην αντίδραση. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (5 mL) στους 0 °C και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5-80:20).

Βουτ-3-εν-2-υλοβενζόλιο (110)¹⁷⁴



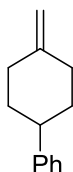
Άχρωμο λάδι (απόδοση 55%). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.39-7.20 (5H, m, ArH), 6.14-5.97 (1H, m, =CH), 5.15-5.05 (2H, m, =CH₂), 3.58-3.44 (1H, m, CH), 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 145.5, 143.1, 128.3, 127.2, 126.0, 113.0, 43.1, 20.7. **MS** 133 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(2-Μεθυλοβουτ-3-εν-1-υλο)βενζο[α][1,3]διοξολάνη (111)



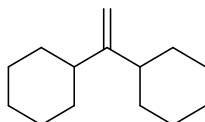
Άχρωμο λάδι (απόδοση 72%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.65-6.79-6.62 (3H, m, ArH), 5.92-5.75 (3H, m, =CH και OCH_2), 5.06-4.96 (2H, m, = CH_2), 2.72-2.37 (3H, m, CH και CH_2), 1.04 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 147.2, 145.4, 143.6, 134.2, 121.8, 112.6, 109.3, 107.7, 100.5, 42.7, 39.3, 19.0. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_2^+$) απαιτεί m/z 213.0886, μετρήθηκε m/z 213.0885.

(4-Μεθυλενοκυκλοεξυλο)βενζόλιο (112)¹⁷⁵



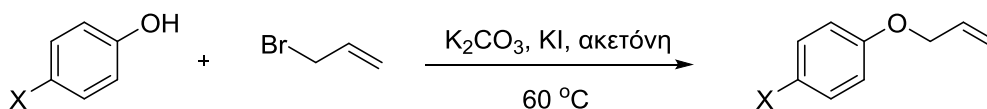
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 77%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47-7.28 (5H, m, ArH), 4.85 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, = CHH), 4.84 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, = CHH), 2.87-2.75 (1H, m, CH), 2.61-2.54 (2H, m, 2 x CHH), 2.39-2.26 (2H, m, 2 x CHH), 2.16-2.10 (2H, m, 2 x CHH), 1.80-1.60 (2H, m, 2 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 148.6, 146.7, 128.3, 126.7, 125.9, 107.4, 44.0, 35.4, 35.0. **MS** 173 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,1-Δικυκλοεξυλο-αιθένιο (113)¹⁷⁶



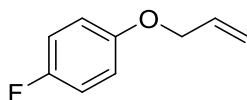
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 75%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.69 (2H, s, = CH_2), 1.83-1.71 (12H, m, 2 x CH και 5 x CH_2), 1.37-1.03 (10H, m, 5 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.4, 104.8, 43.9, 33.3, 26.9, 26.4. **MS** 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Γενική πορεία σύνθεσης ολεφινών 114 και 115



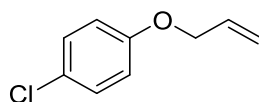
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται η υποκατεστημένη φαινόλη (2.00 mmol) διαλυμένη σε ακετόνη (4 mL) και στη συνέχεια προστίθεται ανθρακικό κάλιο (0.34 g, 2.5 mmol), ιωδιούχο κάλιο (32.2 mg, 0.20 mmol) και αλλυλο-βρωμίδιο (0.30 g, 2.50 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους $60\text{ }^\circ\text{C}$ για 18 ώρες. Έπειτα, ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση και το μίγμα διαλύεται σε υδατικό διάλυμα NaOH 1N (10 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10-80:20).

1-(Αλλυλοξυ)-4-φθοροβενζόλιο (114)



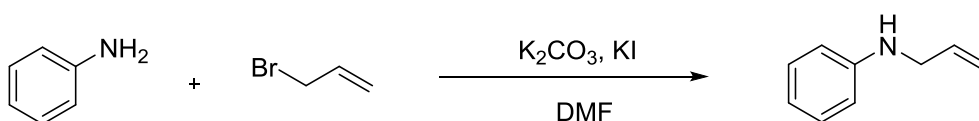
Κίτρινο λάδι (απόδοση 67%). $^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$) δ : 7.01-6.82 (4H, m, ArH), 6.14-5.95 (1H, m, =CH), 5.45-5.26 (2H, m, =CH₂), 4.51-4.47 (2H, m, OCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$) δ : 157.2 (d, $J = 238.2$ Hz), 154.6 (d, $J = 2.1$ Hz), 133.1, 117.6, 115.7 (d, $J = 23.1$ Hz), 115.6 (d, $J = 8.0$ Hz), 69.4. $^{19}\text{F NMR}$ ($CDCl_3$) δ : -81.9 (s). **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+Na]^+$ ($C_9H_9FNaO^+$) απαιτεί m/z 175.0530, μετρήθηκε m/z 175.0531.

1-(Αλλυλοξυ)-4-χλωροβενζόλιο (115)¹⁷⁷



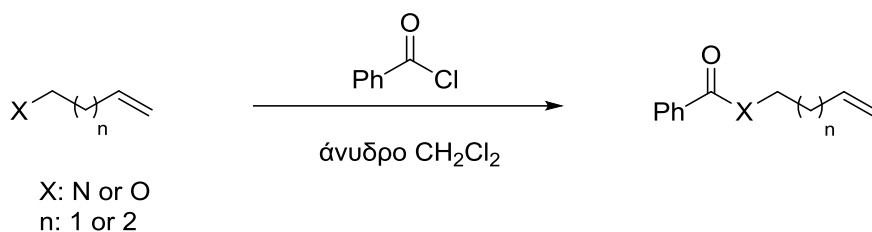
Κίτρινο λάδι (απόδοση 75%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 6.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 6.04 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.4$ και 5.2 Hz, =CH), 5.53-5.19 (2H, m, =CH₂), 4.49 (2H, d, $J = 5.2$ Hz, OCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 157.4, 133.1, 129.4, 126.0, 118.1, 116.3, 69.2. **MS** 169 [M+H]⁺.

Πορεία σύνθεσης ολεφίνης 116¹⁷⁸



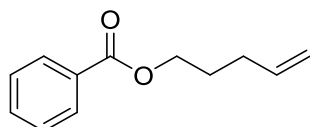
Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται ανιλίνη (372 mg, 4.00 mmol) διαλυμένη σε διμεθυλοφορμαμίδιο (4 mL) και στη συνέχεια προστίθεται ανθρακικό κάλιο (0.55 g, 4.00 mmol), ιωδιούχο κάλιο (0.66 g, 4.00 mmol) και αλλυλο-βρωμίδιο (0.24 g, 2.00 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 80 °C για 18 ώρες. Έπειτα, προστίθεται νερό (5 mL) και πραγματοποιείται εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL) προκειμένου να απομακρυνθεί το διμεθυλοφορμαμίδιο. Οι οργανικές στιβάδες συμπυκνώνονται και έπειτα το μίγμα διαλύεται σε υδατικό διάλυμα HCl 1N (10 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5). Κίτρινο λάδι (απόδοση 68%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.15 (2H, m, ArH), 6.87-6.62 (3H, m, ArH), 6.03 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.6$ και 5.3 Hz, =CH), 5.45-5.16 (2H, m, =CH₂), 3.83 (2H, d, $J = 5.3$ Hz, OCH₂), 3.75 (1H, br s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 148.0, 135.3, 129.1, 117.5, 116.1, 112.8, 46.5. **MS** 134 [M+H]⁺.

Γενική πορεία σύνθεσης ολεφινών 117 και 118



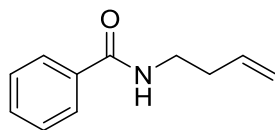
Αλκένιο (1.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (5 mL) και το διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην βενζοϋλοχλωρίδιο (0.25 mL, 2.00 mmol). Το μίγμα αφήνεται για 10 λεπτά στους 0 °C και μετά για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (5 mL) στους 0 °C και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5-80:20).

Πεντ-4-εν-1-υλο-βενζοϊκός εστέρας (117)¹⁷⁹



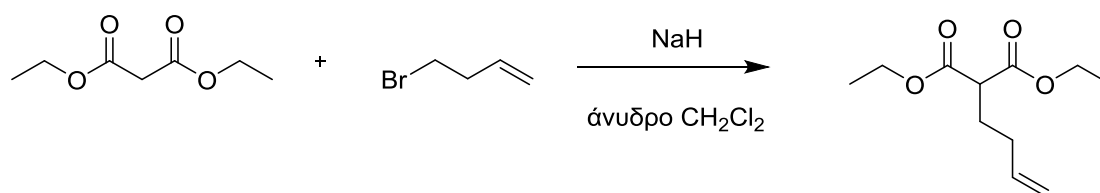
Άχρωμο λάδι (απόδοση 78%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.06-8.02 (2H, m, ArH), 7.57-7.37 (3H, m, ArH), 5.94-5.74 (1H, m, =CH), 5.10-4.98 (2H, m, =CH₂), 4.32 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, OCH₂), 2.26-2.15 (2H, m, CH₂), 1.92-1.79 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 166.4, 137.3, 132.7, 130.3, 129.4, 128.2, 115.2, 64.2, 30.0, 27.8. MS 191 [M+H]⁺.

***N*-(Βουτ-3-εν-1-υλο)βενζαμίδιο (118)¹⁸⁰**



Κίτρινο λάδι (απόδοση 83%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.0 (1H, br s, NH), 7.77-7.73 (2H, m, ArH), 7.49-7.19 (3H, m, ArH), 5.83-5.63 (1H, m, =CH), 5.07-4.97 (2H, m, =CH₂), 3.47-3.37 (2H, m, CH₂), 2.34-2.24 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 167.7, 135.0, 134.2, 131.0, 128.1, 126.8, 116.7, 38.8, 33.4. MS 176 [M+H]⁺.

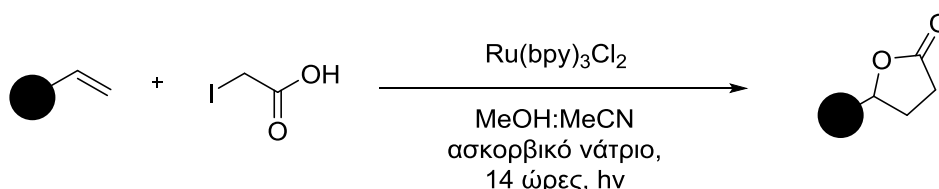
Πορεία σύνθεσης ολεφίνης 119¹⁸¹



Υδρίδιο του νατρίου (60% σε λάδι) (240 mg, 6.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (10 mL) και τοποθετείται στους 0 °C. Προστίθεται μηλονικός διαιθυλεστέρας (960 mg, 2.00 mmol) αργά και το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, διαλύεται 4-βρωμο-1-βουτένιο (405 mg, 1.00 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (3 mL) και προστίθεται αργά στο αρχικό μίγμα. Η αντίδραση αφήνεται για 10 λεπτά στους 0 °C και 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθεται νερό (10 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (95:5). Άχρωμο λάδι (απόδοση 81%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.84-5.58 (1H, m, =CH), 5.04-4.90 (2H, m, =CH₂), 4.13 (4H, q, *J* = 7.1 Hz, 2 x OCH₂), 3.29 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, CH), 2.11-1.87 (4H, m, 2 x CH₂), 1.21 (6H, t, *J*

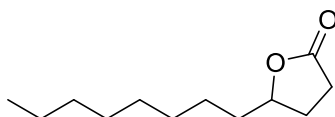
= 7.1 Hz, 2 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 169.6, 137.1, 116.2, 61.5, 51.3, 31.5, 28.0, 14.3. MS 215 [M+H]⁺.

Γενική πορεία φωτοχημικής σύνθεσης λακτονών (120-140)



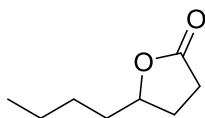
Σε ειδικό γυάλινο φιαλίδιο τοποθετείται με τη σειρά το αλκένιο (0.50 mmol), Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O (3.0 mg, 5.00 μmol), ιωδο-οξικό οξύ (185 mg, 1.00 mmol), ασκορβικό νάτριο (200 mg, 1.00 mmol), ακετονιτρίλιο (3 mL) και μεθανόλη (3 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό έντονη ανάδευση σε οικιακές λάμπες (2 x 80W) για 14 ώρες. Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20-60:40).

5-Οκτυλοδιυδροφουραν-2(3H)-όνη (120)¹⁸²



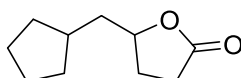
Άχρωμο λάδι (απόδοση 98%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.53-4.39 (1H, m, OCH), 2.54-2.45 (2H, m, CH₂), 2.37-2.21 (1H, m, CHH), 1.91-1.77 (1H, m, CHH), 1.72-1.24 (14H, m, 7 x CH₂), 0.85 (3H, t, J = 6.4 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 177.3, 81.0, 35.5, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 27.9, 25.1, 22.6, 14.0. MS 221 [M+Na]⁺.

5-Βουτυλοδιυδροφουραν-2(3H)-όνη (121)¹⁸³



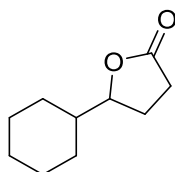
Άχρωμο λάδι (απόδοση 96%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.54-4.34 (1H, m, OCH), 2.61-2.40 (2H, m, CH₂), 2.39-2.19 (1H, m, CHH), 1.96-1.13 (7H, m, CHH και 3 x CH₂), 0.86 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.2, 80.9, 35.1, 28.7, 27.8, 27.2, 22.2, 13.8. **MS** 163 [M+Na]⁺.

5-(Κυκλοπεντυλομεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (122)¹⁸⁴



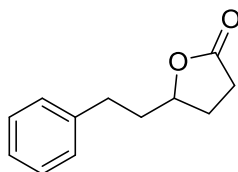
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 80%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.54-4.40 (1H, m, OCH), 2.54-2.45 (2H, m, CH₂), 2.36-2.20 (1H, m, CHH), 1.93-1.43 (10H, m, 1 x CHH, CH και 4 x CH₂), 1.15-1.02 (2H, m, CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.3, 80.5, 41.6, 36.4, 32.6, 32.3, 28.7, 28.3, 24.8, 24.7. **MS** 191 [M+Na]⁺.

5-Κυκλοεξυλοδιυδροφουραν-2(3H)-όνη (123)⁸⁹



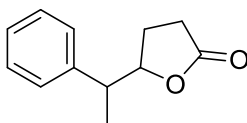
Άχρωμο λάδι (απόδοση 88%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.24-4.03 (1H, m, OCH), 2.53-2.43 (2H, m, CH₂), 2.29-2.13 (1H, m, CHH), 1.94-1.83 (1H, m, 1 x CHH), 1.75-1.40 (6H, m, CH και 5 x CHH), 1.24-0.93 (5H, m, 5 x CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.5, 85.1, 42.5, 28.9, 27.5, 26.1, 25.9, 25.5, 25.4. **MS** 191 [M+Na]⁺.

5-Φαιναιθυλοδιυδροφουραν-2(3H)-όνη (124)¹⁸²



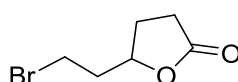
Άχρωμο λάδι (απόδοση 94%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.32-7.17 (5H, m, ArH), 4.51-4.36 (1H, m, OCH), 2.89-2.63 (2H, m, CH₂), 2.51 (2H, m, CH₂), 2.36-2.20 (1H, m, CHH), 2.08-1.74 (3H, m, 1 x CHH και CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.0, 140.5, 128.3, 128.2, 125.9, 79.7, 37.1, 31.4, 28.6, 27.7. **MS** 213 [M+Na]⁺.

5-(1-Φαινυλαιθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (125)¹⁸⁵



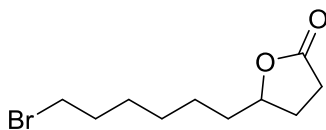
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (1:1). Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 63%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.33-7.18 (5H, m, ArH), 4.61-4.49 (1H, m, OCH), 2.98-2.84 (1H, m, CH), 2.48-2.31 (2H, m, CH₂), 2.06-1.76 (2H, m, CH₂), 1.42 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.2, 141.3, 140.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.7, 127.1, 127.0, 84.6, 84.1, 45.0, 44.1, 28.7, 28.6, 26.1, 25.4, 18.1, 16.7. **MS** 213 [M+Na]⁺.

5-(2-Βρωμοαιθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (126)¹⁸⁶



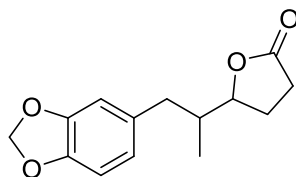
Άχρωμο λάδι (απόδοση 87%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.68-4.54 (1H, m, OCH), 3.31-3.22 (2H, m, BrCH₂), 2.59-1.82 (6H, m, 3 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 176.5, 80.1, 39.2, 38.5, 28.5, 27.3. **MS** 215 [M+Na]⁺.

5-(6-Βρωμοεξυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (127)



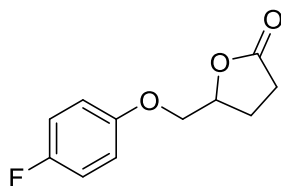
Άχρωμο λάδι (απόδοση 97%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.48-4.35 (1H, m, OCH), 3.11 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_2Br), 2.50-2.42 (2H, m, CH_2), 2.33-2.17 (1H, m, CHH), 1.83-1.31 (11H, m, 1 x CHH και 5 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.1, 80.7, 35.2, 33.0, 32.3, 30.0, 28.7, 27.9, 27.8, 24.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_2^+$) απαιτεί m/z 271.0304, μετρήθηκε m/z 271.0300.

5-(1-(Βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)προπαν-2-υλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (128)



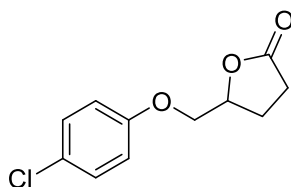
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (1:1). Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 98%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.72-6.56 (3H, m, ArH), 5.89 (2H, s, OCH_2), 4.40-4.15 (1H, m, OCH), 2.85 (0.5H, dd, $J = 13.5$ και 4.4 Hz, 0.5 x CHH), 2.67 (0.5H, dd, $J = 13.5$ και 6.3 Hz, 0.5 x CHH), 2.56-2.47 (2H, m, 2 x CHH), 2.41-2.14 (2H, m, 2 x CHH), 2.04-1.84 (2H, m, CH και CHH), 0.91 (1.5H, d, $J = 6.7$ Hz, 1.5 x CH_3), 0.80 (1.5H, d, $J = 6.7$ Hz, 1.5 x CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.3, 177.1, 147.4, 147.3, 145.7, 145.6, 133.1, 132.7, 122.0, 121.9, 109.4, 109.2, 108.0, 107.9, 100.7, 100.6, 83.7, 83.0, 39.8, 39.7, 38.5, 29.0, 28.9, 25.5, 25.2, 13.8, 13.5. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$) απαιτεί m/z 271.0941, μετρήθηκε m/z 271.0940.

5-((4-Φθοροφαινοξυ)μεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (129)¹⁸⁷



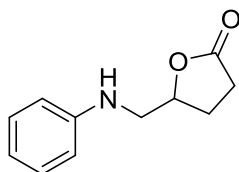
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 65%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.99-6.78 (4H, m, ArH), 4.87-4.76 (1H, m, OCH), 4.12 (1H, dd, *J* = 10.4 και 3.4 Hz, CHH), 4.01 (1H, dd, *J* = 10.4 και 4.1 Hz, CHH), 2.77-2.12 (4H, m, 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 176.8, 157.5 (d, *J* = 239.1 Hz), 154.2 (d, *J* = 2.1 Hz), 115.8 (d, *J* = 23.2 Hz), 115.5 (d, *J* = 8.1 Hz), 77.7, 69.9, 28.2, 23.9. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -80.9 (s). HRMS ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₁FNao₃⁺) απαιτεί *m/z* 233.0584, μετρήθηκε *m/z* 233.0580.

5-((4-Χλωροφαινοξυ)μεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (130)



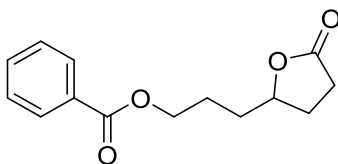
Κίτρινο λάδι (απόδοση 62%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.21 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 6.79 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 4.91-4.68 (1H, m, OCH), 4.13 (1H, dd, *J* = 10.4 και 3.4 Hz, CHH), 4.01 (1H, dd, *J* = 10.4 και 4.2 Hz, CHH), 2.74-2.12 (4H, m, 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 176.9, 156.6, 129.2, 126.1, 115.7, 77.6, 69.4, 28.1, 23.7. HRMS ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₁ClNaO₃⁺) απαιτεί *m/z* 249.0289, μετρήθηκε *m/z* 249.0285.

5-((Φαινυλαμινο)μεθυλο)διδροφουραν-2(3H)-όνη (131)



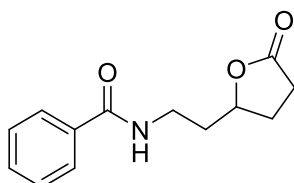
Πορτοκαλί λάδι (απόδοση 73%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25-7.15 (2H, m, ArH), 6.79-6.62 (2H, m, ArH), 4.81-4.68 (1H, m, OCH), 3.49 (1H, dd, $J = 13.8$ και 3.6 Hz, CHH), 3.29 (1H, dd, $J = 13.8$ και 6.9 Hz, CHH), 2.62-2.54 (2H, m, CH_2), 2.43-2.26 (1H, m, CHH), 2.14-1.94 (1H, m, CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.8, 147.2, 129.3, 118.3, 113.1, 79.1, 47.8, 28.5, 25.0. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$) απαιτεί m/z 192.1019, μετρήθηκε m/z 192.1018.

3-(5-Οξοτετραϋδροφουραν-2-υλο)προπυλο-βενζοϊκός εστέρας (132)



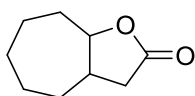
Άχρωμο λάδι (απόδοση 83%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02-7.97 (2H, m, ArH), 7.57-7.37 (3H, m, ArH), 4.59-4.46 (1H, m, OCH), 4.37-4.28 (2H, m, OCH_2), 2.52 (2H, m, CH_2), 2.40-2.24 (1H, m, CHH), 2.00-1.72 (5H, m, 1 x CHH και 2 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.9, 166.3, 132.9, 129.9, 129.4, 128.2, 80.2, 64.1, 32.1, 28.6, 27.9, 24.7. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$) απαιτεί m/z 271.0941, μετρήθηκε m/z 271.0940.

N-(2-(5-Οξοτετραϋδροφουραν-2-υλο)αιθυλο)βενζαμίδιο (133)



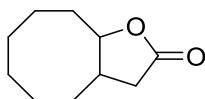
Άχρωμο λάδι (απόδοση 68%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78-7.75 (2H, m, ArH), 7.49-7.33 (3H, m, ArH), 6.98 (1H, br s, NH), 4.63-4.50 (1H, m, OCH), 3.85 (1H, br s, NH), 3.61-3.51 (2H, m, NCH_2), 2.50 (2H, m, CH_2), 2.38-2.26 (1H, m, CHH), 2.12-1.77 (3H, m, 1 x CHH και CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.9, 167.6, 134.1, 131.4, 128.4, 126.8, 79.3, 36.9, 35.2, 28.5, 27.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3^+$) απαιτεί m/z 256.0944, μετρήθηκε m/z 256.0944.

Οκταϋδρο-2H-κυκλοεπτα[b]φουραν-2-όνη (134)¹⁸⁸



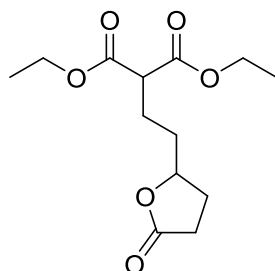
Άχρωμο λάδι (απόδοση 56%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.70-4.55 (1 H, m, OCH), 2.85-2.55 (2H, m, 2 x CHH), 2.30-1.95 (2H, m, CH και CHH), 1.90-1.10 (9H, m, CHH και 4 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.8, 84.2, 38.8, 36.3, 30.8, 30.7, 30.6, 27.8, 23.9. **MS** 177 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Οκταϋδροκυκλοοκτα[b]φουραν-2(3H)-όνη (135)¹⁸⁹



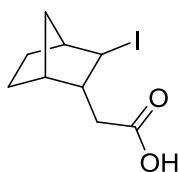
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (70:30). Άχρωμο λάδι (απόδοση 58%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.71-4.61 (0.7H, m, 0.7 x OCH), 4.47-4.36 (0.3H, m, 0.3 x OCH), 2.76-2.48 (2H, m, CH_2), 2.30-2.13 (1H, m, CH), 1.86-1.20 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.2, 176.0, 86.4, 85.2, 40.4, 39.0, 38.0, 36.4, 34.8, 34.5, 28.5, 28.4, 27.3, 27.1, 27.0, 26.6, 25.2, 24.9, 24.3, 21.8. **MS** 191 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

**2-(2-(5-οξοτετραϋδροφουραν-2-υλο)αιθυλο)μηλονικός διαιθυλεστέρας
(136)**



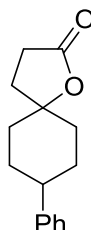
Χρόνος αντίδρασης: 2 ώρες. Άχρωμο λάδι (απόδοση 42%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 4.58-4.39 (1H, m, OCH), 4.17 (4H, q, *J* = 7.2 Hz, 2 x OCH₂), 3.34 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, CH), 2.60-2.43 (2H, m, CH₂), 2.42-2.22 (1H, m, CHH), 2.09-1.63 (5H, m, CHH και 2 x CH₂), 1.24 (6H, t, *J* = 7.2 Hz, 2 x CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 176.9, 167.0, 80.1, 61.5, 51.3, 33.0, 28.6, 27.7, 24.5, 14.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₃H₂₀NaO₆⁺) απαιτεί *m/z* 295.1152, μετρήθηκε *m/z* 295.1150.

(4-Μεθυλο-3-(πενταν-3-υλο)-4,5-διυδρο-ισοξαζολ-5-υλο)μεθανόλη (137)



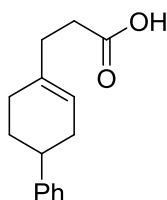
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (1:1). Λευκό παχύρευστο λάδι (απόδοση 71%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 10.2 (1H, br s, OH), 4.35 (0.5H, d, *J* = 2.0 Hz, ICH), 4.32 (0.5H, d, *J* = 2.0 Hz, ICH), 3.78-3.73 (1H, m, CH), 2.69-1.20 (10H, m, 2 x CH και 4 x CH₂). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 179.2, 178.2, 51.2, 50.1, 46.8, 45.2, 42.6, 42.5, 41.9, 40.9, 38.2, 37.1, 33.9, 33.3, 29.9, 29.4, 28.5, 27.1. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₉H₁₃INaO₂⁺) απαιτεί *m/z* 302.9852, μετρήθηκε *m/z* 302.9850.

8-Φαινυλο-1-οξασπιρο[4.5]δεκαν-2-όνη (138)¹⁹⁰



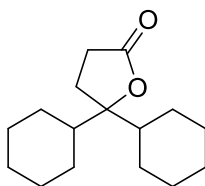
Λευκό στερεό (απόδοση 44%). Σημείο τήξεως 115-117 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.19 (5H, m, ArH), 2.68-2.54 (3H, m, 1 x CH και CH₂), 2.18 (2H, t, *J* = 8.3 Hz, CH₂), 2.01-1.89 (5H, m, 5 x CHH), 1.72-1.49 (3H, m, 3 x CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 176.5, 145.4, 128.4, 126.6, 126.3, 86.5, 42.6, 36.6, 30.6, 30.4, 28.6. MS 253 [M+Na]⁺.

3-(1,2,3,6-Τετραϋδρο-[1,1'-διφαινυλο]-4-υλο)προπανοϊκό οξύ (138')



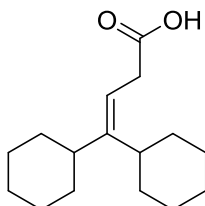
Λευκό στερεό (απόδοση 44%). Σημείο τήξεως 118-120 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.19 (5H, m, ArH), 5.54 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, =CH), 2.80-2.68 (1H, m, CH), 2.55-2.48 (2H, m, CH₂), 2.37-1.71 (8H, m, 4 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 179.3, 146.9, 135.6, 128.3, 126.8, 125.9, 121.3, 39.9, 33.3, 32.4, 32.1, 29.8, 28.8. HRMS ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₈NaO₂) απαιτεί *m/z* 253.1199, μετρήθηκε *m/z* 253.1197.

5,5-Δικυκλοεξυλοδιυδροφουραν-2(3*H*)-όνη (139)¹⁹¹



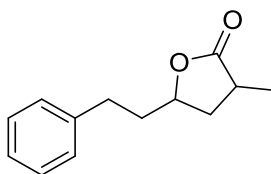
Λευκό στερεό (απόδοση 40%). Σημείο τήξεως 63-65 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.53-2.43 (2H, m, CH₂), 2.04-1.94 (2H, m, CH₂), 1.81-1.58 (12H, m, 2 x CH και 5 x CH₂), 1.24-0.97 (10H, m, 5 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 177.8, 92.8, 43.1, 29.7, 26.3, 26.2, 25.9, 24.3. MS 273 [M+Na]⁺.

4,4-Δικυκλοεξυλοβουτ-3-ενοϊκό οξύ (139')



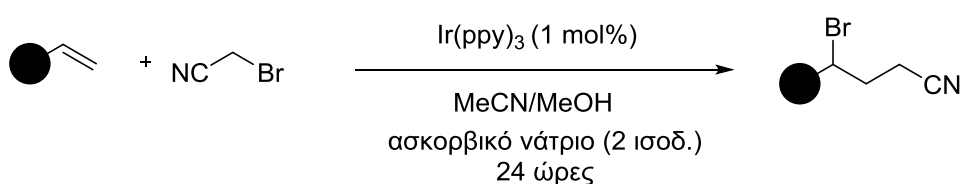
Λευκό στερεό (απόδοση 46%). Σημείο τήξεως 58-60 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.26 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, =CH), 3.14 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.37-2.25 (1H, m, CH), 1.96-1.84 (1H, m, CH), 1.74-0.84 (20H, m, 10 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 179.0, 154.0, 112.7, 41.1, 40.4, 34.7, 32.8, 30.6, 27.0, 26.5, 26.2, 26.0. HRMS ακριβής μάζα για [M+Na]⁺ (C₁₆H₂₆NaO₂⁺) απαιτεί *m/z* 273.1825, μετρήθηκε *m/z* 273.1821.

3-Μεθυλο-5-φαιλαιθυλοδιυδροφουραν-2(3*H*)-όνη (140)¹⁸⁵



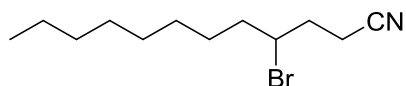
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (1:1). Άχρωμο λάδι (απόδοση 40%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33-7.17 (5H, m, ArH), 4.56-4.43 (0.5H, m, 0.5 x OCH), 4.38-4.24 (0.5H, m, 0.5 x OCH), 2.92-2.39 (4H, m, 1 x CH, 1 x CHH και PhCH_2), 2.19-1.83 (3H, m, 1 x CHH και CH_2), 1.27 (3H, d, $J = 7.4$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 180.0, 179.5, 140.7, 140.6, 128.5, 128.4, 126.1, 77.5, 77.3, 37.2, 35.8, 35.3, 33.9, 31.6, 15.8, 15.0. **MS** 227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Γενική πορεία αντίδρασης ολεφινών με βρωμο-ακετονιτρίλιο (141-148)



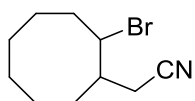
Σε ειδικό γυάλινο φιαλίδιο τοποθετούνται με τη σειρά Ir(ppy)_3 (1.5 mg, 0.0025 mmol), αλκένιο (0.25 mmol), βρωμο-ακετονιτρίλιο (45 mg, 0.375 mmol), ασκορβικό νάτριο (100 mg, 0.50 mmol), ακετονιτρίλιο (2 mL) και μεθανόλη (1.5 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε οικιακές λάμπες (2 x 80W) για 24 ώρες. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10-80:20).

4-Βρωμοδοδεκανονιτρίλιο (141)



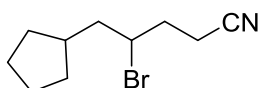
Κίτρινο λάδι (απόδοση 98%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.13-3.95 (1H, m, CHBr), 2.60 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, NCCH_2), 2.22-1.98 (2H, m, CH_2), 1.90-1.73 (2H, m, CH_2), 1.61-1.39 (2H, m, CH_2), 1.37-1.12 (10H, m, 5 x CH_2), 0.87 (3H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 118.8, 55.0, 38.8, 34.5, 31.7, 29.3, 29.1, 28.8, 27.4, 22.6, 16.0, 14.0. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BrN}^+$) απαιτεί m/z 260.1008, μετρήθηκε m/z 260.1013.

2-(2-Βρωμοκυκλοοκτυλο)ακετονιτρίλιο (142)



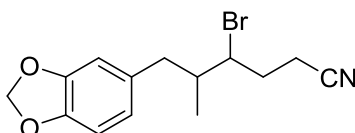
Μίγμα διαστερεοϊσομερών (77:23). Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 65%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.51-4.26 (0.77H, m, CHBr), 4.22-4.08 (0.23H, m, CHBr), 2.40-2.17 (3H, m, CNCH_2 και CH), 2.15-1.19 (12H, m, 6 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 118.9, 118.9, 56.2, 55.8, 35.6, 35.5, 35.1, 34.3, 33.7, 32.8, 30.3, 30.2, 30.1, 29.4, 25.8, 25.5, 25.4, 24.9, 24.6, 24.2. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrN}^+$) απαιτεί m/z 230.0539, μετρήθηκε m/z 230.0544.

4-Βρωμο-5-κυκλοπεντυλοπεντανονιτρίλιο (143)



Καφέ λάδι (απόδοση 69%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15-3.96 (1H, m, CHBr), 2.62 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, NCCH_2), 2.22-1.95 (3H, m, CH_2 και CH), 1.92-1.70 (3H, m, 3 x CHH), 1.68-1.41 (5H, m, 5 x CHH), 1.19-0.95 (2H, m, 2 x CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 118.8, 54.4, 45.2, 38.1, 34.7, 32.5, 31.8, 24.9, 24.8, 15.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrN}^+$) απαιτεί m/z 230.0539, μετρήθηκε m/z 230.0542.

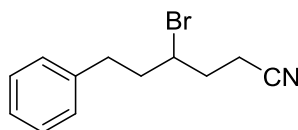
6-(Βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)-4-βρωμο-5-μεθυλο-εξανονιτρίλιο (144)



Μίγμα διαστερεοϊσομερών (60:40). Κίτρινο λάδι (απόδοση 56%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.81-6.51 (3H, m, ArH), 5.93 (2H, s, OCH_2), 4.13-4.03 (0.40H, m, CHBr), 4.02-3.89 (0.60H, m, CHBr), 2.80-2.38 (4H, m, NCCH_2 και CH_2), 2.26-

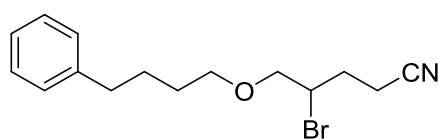
1.57 (3H, m, CH₂ και CH), 1.00 (1.2H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 0.98 (1.8H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 147.7, 147.6, 146.0, 133.0, 122.0, 118.8, 118.7, 109.3, 108.3, 108.2, 100.8, 60.8, 60.7, 42.2, 41.6, 41.3, 39.4, 33.0, 31.3, 16.9, 16.5, 14.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₄H₁₇BrNO₂⁺) απαιτεί *m/z* 310.0437, μετρήθηκε *m/z* 310.0442.

4-Βρωμο-6-φαινυλο-εξανονιτρίλιο (145)



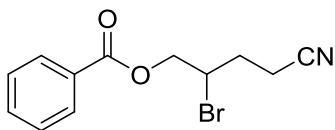
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 68%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.12 (5H, m, ArH), 4.09-3.90 (1H, m, CHBr), 3.00-2.71 (2H, m, NCCH₂), 2.67-2.54 (2H, m, CH₂), 2.22-2.07 (4H, m, 2 x CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 140.1, 128.6, 128.4, 126.3, 118.7, 54.1, 40.4, 34.6, 33.5, 15.9. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₂H₁₅BrN⁺) απαιτεί *m/z* 252.0382, μετρήθηκε *m/z* 252.0388.

4-Βρωμο-5-(4-φαινυλοβουτοξυ)πεντανονιτρίλιο (146)



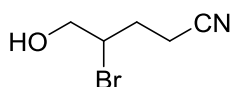
Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 82%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.34-7.12 (5H, m, ArH), 4.19-4.04 (1H, m, CHBr), 3.72 (1H, dd, *J* = 11.5 και 6.1 Hz, OCHH), 3.59 (1H, dd, *J* = 11.5 και 6.6 Hz, OCHH), 3.49 (2H, t, *J* = 5.8 Hz OCH₂), 2.69-2.52 (3H, m, 3 x CHH), 2.45-2.25 (2H, m, CH₂), 2.13-1.92 (2H, m, CH₂), 1.73-1.54 (3H, m, 3 x CHH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 142.2, 128.4, 128.3, 125.7, 118.7, 74.1, 71.3, 49.9, 35.6, 31.2, 29.1, 27.9, 15.7. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₁BrNO⁺) απαιτεί *m/z* 310.0801, μετρήθηκε *m/z* 310.0808.

2-Βρωμο-4-κυανοβουτυλο-βενζοϊκός εστέρας (147)



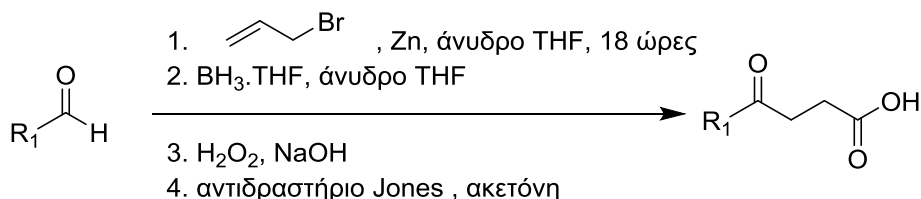
Κίτρινο λάδι (απόδοση 50%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11-7.98 (2H, m, ArH), 7.68-7.40 (3H, m, ArH), 4.65 (1H, dd, $J = 11.8$ και 5.8 Hz, OCHH), 4.53 (1H, dd, $J = 11.8$ και 6.3 Hz, OCHH), 4.40-4.25 (1H, m, CHBr), 2.74-2.59 (2H, m, NCCH_2), 2.45-2.28 (1H, m, CHH), 2.24-2.07 (1H, m, CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 165.7, 133.5, 129.7, 129.1, 128.6, 118.3, 67.1, 48.3, 31.1, 15.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2^+$) απαιτεί m/z 282.0124, μετρήθηκε m/z 282.0126.

4-Βρωμο-5-υδροξυπεντανονιτρίλιο (148)



Κίτρινο λάδι (απόδοση 51%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.31 (1H, br s, OH), 4.21-4.09 (1H, m, CHBr), 3.88-3.77 (2H, m, OCH_2), 2.68-2.55 (2H, m, NCCH_2), 2.37-2.20 (1H, m, CHH), 2.16-2.03 (1H, m, CHH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 118.6, 66.4, 54.8, 30.5, 15.8. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_5\text{H}_9\text{BrNO}^+$) απαιτεί m/z 177.9862, μετρήθηκε m/z 177.9863.

Γενική πορεία σύνθεσης κετο-οξέων (149-152)



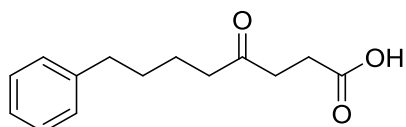
Σε μία στεγνή σφαιρική φιάλη τοποθετείται διάλυμα αλλυλο-βρωμιδίου (4.20 g, 35.00 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Σκόνη ψευδαργύρου (2.30 g, 35.00 mmol) προστίθεται αργά στους 0 °C. Η εκάστοτε αλδεΐδη (10.00 mmol) διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) και προστίθεται αργά στο υπό ανάδευση διάλυμα. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες στους 0 °C και έπειτα για 14 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην αντίδραση προστίθεται υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (15 mL) στους 0 °C, και έπειτα φιλτράρεται και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Συλλέγονται οι οργανικές στιβάδες, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Το μίγμα αλλυλικής αλκοόλης διαλύεται σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) και τίθεται σε ανάδευση στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Έτοιμο διάλυμα συμπλόκου βορονικού τετραϋδροφουρανίου (1.0 M σε THF) (12 mL, 12.00 mmol) προστίθεται αργά. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία και μετά για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, υδατικό διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου (30% v/v) (3 mL, 30.00 mmol) προστίθεται στο μίγμα στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται για 1 ώρα. Προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N (10 mL) και αναδεύεται για ακόμα 30 λεπτά. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Συλλέγονται οι οργανικές στιβάδες, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα της διόλης χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η διόλη διαλύεται σε ακετόνη (20 mL) και το διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C. Το αντιδραστήριο Jones (2M) (20.0 mL, 40.00 mmol) προστίθεται αργά. Το διάλυμα αναδεύεται για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα συμπυκνώνεται, διαλύεται σε νερό (5 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και κατεργάζονται με υδατικό διάλυμα NaOH 1N (μέχρι pH=14). Η υδατική στιβάδα συλλέγεται, οξινίζεται με πυκνό διάλυμα HCl (37% v/v) (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος

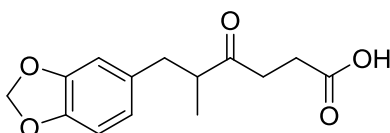
συμπυκνώνονται. Το μίγμα κετο-οξέος καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (80:20-60:40).

4-Οξο-8-φαινυλοκτανοϊκό οξύ (149)



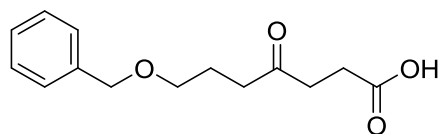
Άχρωμο λάδι (απόδοση 43%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (1H, br s, OH), 7.31-7.15 (5H, m, ArH), 2.69-2.43 (8H, m, 4 x CH_2), 1.66-1.61 (4H, m, 2 x CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 208.7, 178.7, 142.0, 128.3, 128.2, 125.7, 42.4, 36.7, 35.6, 30.8, 27.7, 23.3. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_3^+$) απαιτεί m/z 257.1148, μετρήθηκε m/z 257.1145.

6-(Βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)-5-μεθυλο-4-οξοεξανοϊκό οξύ (150)



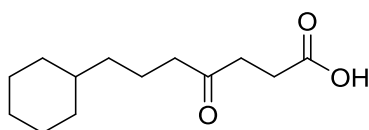
Στερεό χαμηλού σημείου τήξεως (απόδοση 42%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, br s, OH), 6.68-6.52 (3H, m, ArH), 5.87 (2H, s, OCH_2), 2.92-2.40 (7H, m, 3 x CH_2 και CH), 1.04 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 212.1, 178.5, 147.4, 145.7, 133.0, 121.6, 109.0, 108.0, 100.6, 48.0, 38.5, 36.0, 27.5, 16.1. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$) απαιτεί m/z 287.0890, μετρήθηκε m/z 287.0888.

7-(Βενζυλοξυ)-4-οξοεπτανοϊκό οξύ (151)



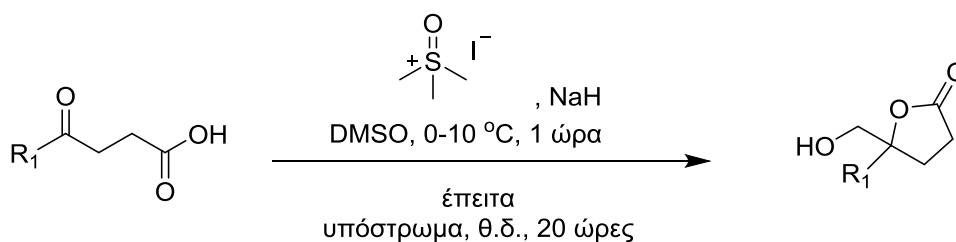
Στερεό με χαμηλό σημείο τήξεως (απόδοση 37%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.59 (1H, br s, OH), 7.29-7.25 (5H, m, ArH), 4.45 (2H, s, OCH_2), 3.45 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, OCH_2), 2.65-2.48 (6H, m, 3 x CH_2), 1.90-1.83 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 208.5, 177.9, 137.9, 128.1, 127.4, 127.3, 72.5, 68.9, 38.9, 36.6, 27.5, 23.5. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$) απαιτεί m/z 273.1097, μετρήθηκε m/z 273.1095.

7-Κυκλοεξυλο-4-οξοεπτανοϊκό οξύ (152)



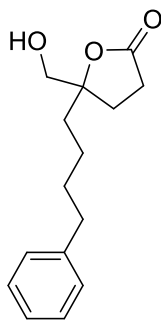
Κίτρινο λάδι (απόδοση 67%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.39 (1H, br s, OH), 2.66-2.50 (4H, m, 2 x CH_2), 2.37-2.30 (2H, m, CH_2), 1.63-1.48 (7H, m, 3 x CH_2 και CH), 1.16-1.07 (6H, m, 3 x CH_2), 0.84-0.74 (2H, m, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 209.1, 178.7, 42.8, 37.3, 36.7, 36.5, 33.0, 27.6, 26.5, 26.1, 20.9. **HRMS** ακριβής μάζα για $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_3^+$) απαιτεί m/z 249.1461, μετρήθηκε m/z 249.1460.

Γενική πορεία σύνθεσης λακτονών από κετο-οξέα (153-156)



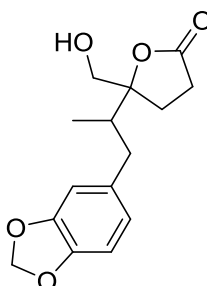
Διάλυμα ιωδιούχου τριμεθυλοσουλφοξόνης (660 mg, 3.00 mmol) σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (3 mL) τίθεται υπό ανάδευση σε παγόνερο. Έπειτα, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (60% σε λάδι) (144 mg, 3.60 mmol) και αφήνεται για 1 ώρα. Διάλυμα του κετο-οξέος (1.00 mmol) διαλύεται σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (3 mL) και προστίθεται στο μίγμα, το οποίο αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (5 mL) και πραγματοποιείται εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας (90:10-80:20).

5-(Υδροξυμεθυλο)-5-(4-φαινυλοβουτυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη (153)



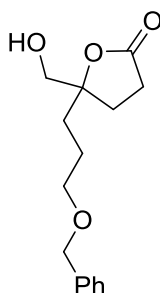
Στερεό χαμηλού σημείου τήξεως (απόδοση 64%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.31-7.13 (5H, m, ArH), 3.73 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, CHHOH), 3.51 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, CHHOH), 2.79-2.45 (4H, m, 2 x CH₂), 2.33-2.11 (2H, m, CHH και OH), 2.04-1.88 (1H, m, CHH), 1.73-1.57 (4H, m, 2 x CH₂), 1.46-1.25 (2H, m, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 177.5, 142.0, 128.4, 128.3, 125.8, 88.8, 67.3, 36.2, 35.6, 31.6, 29.5, 27.4, 22.7. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀O₃) απαιτεί *m/z* 249.1485, μετρήθηκε *m/z* 249.1484.

5-(1-(Βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)προπαν-2-υλο)-5-(υδροξυμεθυλο)διυδροφουραν-2(3*H*)-όνη (154)



Μίγμα διαστερεοϊσομερών (60:40). Κίτρινο λάδι (απόδοση 41%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 6.72-6.54 (3H, m, ArH), 5.91 (1.2H, s, 0.6 x OCH₂), 5.90 (0.8H, s, 0.4 x OCH₂), 3.91-3.80 (1H, m, CHHOH), 3.70-3.63 (2H, m, CHHOH και OH), 2.94-1.89 (7H, m, 3 x CH₂ και CH), 0.82 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.9, 177.8, 147.6, 145.8, 133.7, 133.4, 121.9, 121.8, 109.3, 109.2, 108.1, 100.8, 91.3, 66.5, 65.6, 42.1, 40.9, 37.1, 36.3, 32.9, 29.9, 29.8, 26.4, 25.2, 13.4, 13.0. **HRMS** ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₅H₁₈O₅) απαιτεί *m/z* 279.1227, μετρήθηκε *m/z* 279.1225.

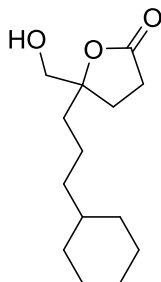
5-(3-(Βενζυλοξυ)προπυλο)-5-(υδροξυμεθυλο)διυδροφουραν-2(3*H*)-όνη (155)



Ελαφρώς κίτρινο λάδι (απόδοση 65%). **¹H NMR** (CDCl₃) δ: 7.33-7.27 (5H, m, ArH), 4.48 (2H, s, OCH₂), 3.71 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHHOH), 3.56-3.45 (3H, m, CHHOH και OCH₂), 2.75-2.46 (3H, m, CH₂ και CHH), 2.34-2.16 (2H, m, CHH και OH), 2.05-1.94 (1H, m, CHH), 1.81-1.64 (3H, m, CH₂ και CHH). **¹³C NMR** (CDCl₃) δ: 177.5, 138.1, 128.5, 128.4, 127.6, 88.8, 73.0, 69.9, 67.0,

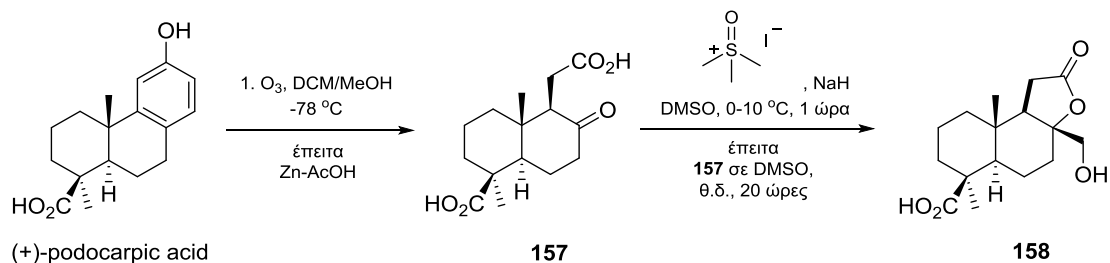
33.0, 29.5, 27.6, 23.5. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{20}O_4$) απαιτεί m/z 265.1434, μετρήθηκε m/z 265.1430.

**5-(3-Κυκλοεξυλοπροπυλο)-5-(υδροξυμεθυλο)διυδροφουραν-2(3H)-όνη
(156)**



Στερεό χαμηλού σημείου τήξεως (απόδοση 50%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.73 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, $CHHOH$), 3.50 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, $CHHOH$), 2.78-2.44 (2H, m, CH_2), 2.33-2.17 (1H, m, CHH), 2.04-1.88 (1H, m, CHH), 1.67-1.56 (6H, m, 5 x CHH και CH), 1.31-1.15 (8H, m, 8 x CHH), 0.89-0.81 (3H, m, 3 x CHH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 177.8, 89.2, 67.3, 37.6, 37.4, 36.7, 33.2, 29.7, 27.4, 26.6, 26.3, 20.3. **HRMS** ακριβής μάζα για $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{24}O_3$) απαιτεί m/z 241.1798, μετρήθηκε m/z 241.1795.

Πορεία σύνθεσης *επι*-ασπερολιδίνης C (158)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει διάλυμα (+)-ποδοκαρπικού οξέος (700 mg, 2.50 mmol) σε μίγμα διχλωρομεθανίου:μεθανόλης (40 mL, 3:1) στους -78 °C, διαβιβάζεται όζον για 40 λεπτά. Έπειτα, το μίγμα κατεργάζεται με σκόνη

ψευδαργύρου (3.30 g, 50.80 mmol) και οξικό οξύ (6.6 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2.5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, φιλτράρεται από ηθμό με silica και εκπλένεται με μεθανόλη (3 x 10 mL). Το διήθημα συμπυκνώνεται και στη συνέχεια διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (50 mL) και εκπλένεται με υδατικό διάλυμα KOH 10% (2 x 50 mL). Μετά τον διαχωρισμό των στιβάδων, η υδατική στιβάδα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 2M (μέχρι pH=1) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 50 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το κετο-οξύ **157** χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Όλα τα στοιχεία του προϊόντος είναι σύμφωνα με την βιβλιογραφία.^{140b}

Διάλυμα ιωδιούχου τριμεθυλοσουλφοξόνης (1.60 g, 7.50 mmol) σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (7.5 mL) τίθεται υπό ανάδευση σε παγόνερο. Έπειτα, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (60% σε λάδι) (360 mg, 9.00 mmol) και αφήνεται για 1 ώρα. Διάλυμα του κετο-οξέος **157** (2.50 mmol) διαλύεται σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (7.5 mL) και προστίθεται στο μίγμα, το οποίο αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (5 mL) και πραγματοποιείται εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄, φιλτράρονται και τέλος συμπυκνώνονται. Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης χλωροφόρμιο:μεθανόλη (95:5). Λευκό στερεό (απόδοση 24%). Σημείο τήξεως 208-210 °C. ¹H NMR (CD₃OD και CDCl₃)¹⁹² δ: 3.68 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCHH), 3.66 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCHH), 2.45 (1H, tt, *J* = 12.6 και 8.9 Hz, CHH), 2.24 (1H, dd, *J* = 12.6 και 7.2 Hz, CH), 2.19 (1H, dt, *J* = 13.2 και 2.8 Hz, CHH), 2.12-2.08 (2H, m, 2 x CHH), 1.93-1.83 (2H, m, 2 x CHH), 1.54-1.50 (1H, m, CHH), 1.42-1.27 (6H, m, 5 x CHH and OH), 1.22 (3H, s, CH₃), 0.99 (3H, s, CH₃), 0.96-0.89 (1H, m, CH). ¹³C NMR (CD₃OD και CDCl₃) δ 179.4, 179.0, 94.2, 69.3, 55.5, 50.9, 46.4, 42.8, 36.1, 31.5, 29.4, 28.7, 27.0, 21.2, 19.0, 13.7. [α]_D²² (c = 0.10, MeOH): -20. HRMS ακριβής μάζα για [M+H]⁺ (C₁₆H₂₄O₄) απαιτεί *m/z* 295.1697, μετρήθηκε *m/z* 295.1694 και για [M-H]⁻ (C₁₆H₂₄O₄) απαιτεί *m/z* 295.1540, μετρήθηκε *m/z* 295.1541.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, Oxford University Press, 2001.
2. M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, 1990.
3. O. A. Wong, Y. Shi, Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones και Iminium Salts, *Chem. Rev.*, vol. 108, 2008, pp. 3958-3987.
4. A. Wurtz, Sur l' Oxyde d' Ethylène. *Compt. Rend.*, vol. 48, 1859, pp. 101-105.
5. T. E. Lefort, Process for the Production of Ethylene Oxide, United States Patent 1998878, 1935.
6. T. Katsuki, K. B. Sharpless, The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102, 1980, pp. 5974-5976.
7. W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, Enantioselective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (Salen)Manganese Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 112, no. 7, 1990, pp. 2801-2803.
8. R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *Tetrahedron Lett.*, vol. 31, no. 50, 1990, pp. 7345-7348.
9. (a) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, Advances in Homogeneous και Heterogeneous Catalytic Asymmetric Epoxidation, *Chem. Rev.*, vol. 105, 2005, pp. 1603-1662. (b) H. Srour, P. Le Maux, S. Chevance, G. Simonneaux, Metal-catalyzed Asymmetric Sulfoxidation, Epoxidation και Hydroxylation by Hydrogen Peroxide, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 257, 2013, pp. 3030-3050.
10. N. Prileschajew, Oxydation Ungesättigter Verbindungen mittels Organischer Superoxyde, *Berichte*, vol. 42, no. 4, 1909, pp. 4811-4815.

11. S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, Synthetic Enzymes. Part 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation by Means of Polyamino-acids in a Triphase System, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, pp. 1317-1324.
12. F. A. Davis, M. E. Harakal, S. B. Awad, Chemistry of Oxaziridines. 4. Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes Using Chiral 2-Sulfonyloxaziridines: Evidence for a Planar Transition State Geometry, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 105, 1983, pp. 3123-3126.
13. (a) G. Hanquet, X. Lusinchi, P. Milliet, Transfert d' Oxygene sur la Double Liaison Ethylenique a Partir d'un Sel d' Oxaziridinium, *Tetrahedron Lett.*, vol. 29, 1988, pp. 3941-3944. (b) G. Hanquet, X. Lusinchi, P. Milliet, Action de l' Acide *para*-Nitroperbenzoique sur le Tetrafluoroborate de *n*-Methyl-3,4-dihydroisoquinolinium. Formation d'un Sel d' Oxaziridinium, *Tetrahedron*, vol. 49, 1993, pp. 423-438.
14. V. K. Aggarwal, M. F. Wang, Catalytic Asymmetric Synthesis of Epoxides Mediated by Chiral Iminium Salts, *Chem. Commun.*, 1996, pp. 191-192.
15. (a) P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Bethell, M. B. Schilling, A New System for Catalytic Asymmetric Epoxidation Using Iminium Salt Catalysts, *J. Org. Chem.*, vol. 63, 1998, pp. 2774-2777. (b) P. C. B. Page, F. Marken, C. Williamson, Y. Chan, B. R. Buckley, D. Bethell, Enantioselective Organocatalytic Epoxidation Driven by Electrochemically Generated Percarbonate και Persulfate, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 350, 2008, pp. 1149-1154. (c) P. C. B. Page, C. J. Bartlett, Y. Chan, D. Day, P. Parker, B. R. Buckley, G. A. Rassias, A. M. Z. Slawin, S. M. Allin, J. Lacour, A. Pinto, Asymmetric Epoxidation Using Iminium Salt Organocatalysts Featuring Dynamically Controlled Atropisomerism, *J. Org. Chem.*, vol. 77, 2012, pp. 6128-6138.
16. R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dioxirane Intermediates Generated from Potassium Peroxomonosulphate και Chiral Ketones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, pp. 155-156.

17. R. Mello, M. Fiorentino, O. Sciacovelli, R. Curci, On the Isolation and Characterization of Methyl (Trifluoromethyl) Dioxirane, *J. Org. Chem.*, vol. 53, 1988, pp. 3890-3891.
18. W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, Dioxiranes: a New Class of Powerful Oxidants, *Acc. Chem. Res.*, vol. 22, 1989, pp. 205-211.
19. (a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, 1996, pp. 9806-9807. (b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, 1997, pp. 11224-11235. (c) B. Wang, O. A. Wong, M.-X. Zhao, Y. Shi, Asymmetric Epoxidation of 1,1-Disubstituted Terminal Olefins by Chiral Dioxirane via a Planar-like Transition State, *J. Org. Chem.*, vol. 73, 2008, pp. 9539-9543.
20. (a) D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, Epoxidation of Olefins Using Methyl(trifluoromethyl)dioxirane Generated in Situ, *J. Org. Chem.*, vol. 60, 1995, pp. 3887-3889. (b) D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, X.-C. Wang, M.-W. Tang, J.-H. Zheng, K.-K. Cheng, Design and Synthesis of Chiral Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, 1998, pp. 5943-5952.
21. (a) S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays, J. S. DePue, R. G. Wilde, Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, vol. 60, 1995, pp. 1391-1407. (b) S. E. Denmark, H. Matsushashi, Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone, *J. Org. Chem.*, vol. 67, 2002, pp. 3479-3486.
22. (a) G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, Aspartate-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, 2007, pp. 8710-8711. (b) C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, Functional Analysis of an Aspartate-Based Epoxidation Catalyst with Amide-to-Alkene Peptidomimetic Catalyst Analogues, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47, 2008, pp. 6707-6711. (c) P. A. Lichtor, S. J. Miller, Combinatorial Evolution of Site- and Enantioselective Catalysts for Polyene Epoxidation, *Nature Chem.*, vol. 4, 2012, pp. 990-995.

23. Y. Tsunokawa, S. Iwasaki, S. Okuda, A New Oxygenating Method Using 1-Alkoxy carbonyl-1,2,4-Triazoles and Hydrogen Peroxide Relative Reactivity of *o*-Alkylperoxycarboxic Acids, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 31, 1983, pp. 4578-4581.
24. R. Kluge, M. Schulz, S. Liebsch, Diastereoselective Epoxidation of Olefins by Organo Sulfonic Peracids, II, *Tetrahedron*, vol. 52, 1996, pp. 2957-2976.
25. K. Neimann, R. Neumann, Electrophilic Activation of Hydrogen Peroxide: Selective Oxidation Reactions in Perfluorinated Alcohol Solvents, *Org. Lett.*, vol. 2, 2000, pp. 2861-2863.
26. J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, Activation of Hydrogen Peroxide through Hydrogen-Bonding Interaction with Acidic Alcohols: Epoxidation of Alkenes in Phenol, *Org. Lett.*, vol. 5, 2003, pp. 1777-1780.
27. A. Berkessel, J. Kramer, F. Mummy, J.-M. Neudorfl, R. Haag, Dendritic Fluoroalcohols as Catalysts for Alkene Epoxidation with Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 739-743.
28. P. C. B. Page, P. Parker, G. A. Rassias, B. R. Buckley, D. Bethell, Iminium Salt-Catalysed Asymmetric Epoxidation using Hydrogen Peroxide as Stoichiometric Oxidant, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 350, 2008, pp. 1867-1874.
29. B. R. Buckley, C. E. Elliott, Y. Chan, N. Dreyfus, P. C. B. Page, Activation of Hydrogen Peroxide by Diphenyl Diselenide for Highly Enantioselective Oxaziridinium Salt Mediated Catalytic Asymmetric Epoxidation, *Synlett*, vol. 24, 2013, pp. 2266-2270.
30. M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones Promoted by Lanthanoid Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, 1997, pp. 2329-2330.
31. (a) S. Arai, M. Oku, M. Miura, T. Shioiri, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Naphthoquinone Derivatives Under Phase-Transfer Catalyzed Conditions, *Synlett*, vol. 11, 1998, pp. 1201-1202. (b) S. Jew, J.- H. Lee, B.- S. Jeong, M.- S. Yoo, M.- J. Kim, Y.- J. Lee, J.

- Lee, S. Choi, K. Lee, M. S. Lah, H. Park, Highly Enantioselective Epoxidation of 2,4-Diarylenones by Using Dimeric Cinchona Phase-Transfer Catalysts: Enhancement of Enantioselectivity by Surfactants, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, 2005, pp. 1383-1385.
32. (a) X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Cyclic Enones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, 2008, pp. 6070-6071. (b) O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, The Cinchona Primary Amine-Catalyzed Asymmetric Epoxidation και Hydroperoxidation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, 2013, pp. 6677-6693.
33. A. Lattanzi, Enantioselective Epoxidation of α,β -Enones Promoted by α,α -Diphenyl-*L*-prolinol as Bifunctional Organocatalyst, *Org. Lett.*, vol. 7, 2005, pp. 2579-2582.
34. (a) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, 2005, pp. 6964-6965. (b) Ł. Albrecht, H. Jiang, G. Dickmeiss, B. Gschwend, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, Asymmetric Formal *trans*-Dihydroxylation και *trans*-Aminohydroxylation of α,β -Unsaturated Aldehydes via an Organocatalytic Reaction Cascade, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, 2010, pp. 9188-9196. (c) Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, V. Lauridsen, M. Overgaard, T. Zweifel, K. A. Jørgensen, Taming the Friedel-Crafts reaction: Organocatalytic Approach to Optically Active 2,3-Dihydrobenzofurans, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, 2011, pp. 12496-12500.
35. (a) H. Sunden, I. Ibrahim, A. Cordova, Direct Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, vol. 47, 2006, 99-103. (b) G.-L. Zhao, I. Ibrahim, H. Sunden, A. Cordova, Amine-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 349, 2007, pp. 1210-1224.

36. T. Mukaiyama, K. Ogata, T. Ono, Y. Hayashi, Asymmetric Organocatalyzed Epoxidation of 2-Oxoindoline-3-ylidene Acetaldehydes, *ChemCatChem*, vol. 7, 2015, pp. 155-159.
37. D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone: An Organocatalyst for an Environmentally Friendly Epoxidation of Alkenes, *J. Org. Chem.*, vol. 79, 2014, pp. 4270-4276.
38. (a) D. Limnios, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Organosilanes to Silanols, *ACS Catal.*, vol. 3, 2013, pp. 2239-2243. (b) D. Limnios, C. G. Kokotos, 2,2,2-Trifluoroacetophenone as an Organocatalyst for the Oxidation of Tertiary Amines και Azines to *N*-Oxides, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, 2014, pp. 559-563. (c) A. Theodorou, D. Limnios, C. G. Kokotos, One-Pot Synthesis of Allylhydroxylamines through the Organocatalytic Oxidation of Tertiary Allylic Amines Followed by a [2,3]-Meisenheimer Rearrangement, *Chem. Eur. J.*, vol. 21, 2015, pp. 5238-5241.
39. E. Voutyritsa, A. Theodorou, M. G. Kokotou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Oxidation of Substituted Anilines to Azoxybenzenes και Nitro Compounds: Mechanistic Studies Excluding the Involvement of a Dioxirane Intermediate, *Green Chem.*, vol. 19, 2017, pp. 1291-1298.
40. A. M. Whittaker, V. M. Dong, Nickel-catalyzed Dehydrogenative Cross-Coupling: Direct Transformation of Aldehydes into Esters και Amides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, 2015, pp. 1312-1315.
41. Basappa, M. S. Kumar, S. N. Swamy, M. Mahendra, J. Shashidhara Prasad, B. S. Viswanath, K. S. Rangappa, Novel δ 2-Isoxazolines as Goup II Phospholipase A2 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 14, 2004, pp. 3679-3681.
42. Basappa, M. P. Sadashiva, K. Mantelingu, S. Swamy, K. S. Rangappa, Solution-phase Synthesis of Novel Δ 2-Isoxazoline Libraries via 1,3-Dipolar Cycloaddition και their Antifungal Properties, *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 11, 2003, pp. 4539-4544.
43. B. S. Priya, Basappa, K. S. Rangappa, Δ 2-Isoxazoline Derivatives as Antimicrobials, *Heterocycl. Commun.*, vol. 12, 2006, pp. 35-43.

44. M. R. Barbachyn, G. J. Cleek, L. A. Dolak, S. A. Garmon, J. Morris, E. P. Seest, R. C. Thomas, D. S. Toops, W. Watt, D. G. Wishka, C. W. Ford, G.E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi, W. J. Adams, J. M. Friis, J. G. Slatter, J. P. Sams, N. L. Oien, M. J. Zayall, L. C. Wienkers, M. A. Wynalda, Identification of Phenylisoxazolines as Novel και Viable Antibacterial Agents Active against Gam-Positive Pathogens, *J. Med. Chem.*, vol. 46, 2003, pp. 284-302.
45. M. D. Mosher, L. G. Emmerich, K. S. Frost, B. Kaierson, Δ^2 -Isoxazolines from β,γ -Unsaturated Oximes, *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 43, 2006, pp. 535-539.
46. W. Kong, Q. Guo, Z. Xu, G. Wang, X. Jiang, R. Wang, Iodine(III)-Mediated Oxy-fluorination of Alkenyl Oximes: An Easy Path to Monofluoromethyl-Substituted Isoxazolines, *Org. Lett.*, vol. 17, 2015, pp. 3686-3689.
47. C. Ticozzi, A. Zancarotti, Synthesis of a Bifunctional 2,4-Dihydroxy Five-Carbon Synthone. Enantiomerically Pure Δ^2 -Isoxazolines by Chromatographic Resolution, *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, 1994, pp. 7421-7424.
48. X. Han, L. Dong, C. Geng, P. Jiao, Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazolines from Silyl Nitronates, *Org. Lett.*, vol. 17, 2015, pp. 3194-3197.
49. K.-Y. Dong, H.-T. Qin, F. Liu, C. Zhu, Oxime-Mediated Facile Access to 5-Methylisoxazoles και Applications in the Synthesis of Valdecocixib και Oxacillin, *Org. Lett.*, vol. 16, 2014, pp. 5266-5268.
50. L. Zhu, H. Yu, Z. Xu, X. Jiang, L. Lin, R. Wang, Copper-Catalyzed Oxyazidation of Unactivated Alkenes: A Facile Synthesis of Isoxazolines Featuring an Azido Substituent, *Org. Lett.*, vol. 16, 2014, pp. 1562-1565.
51. W. Li, P. Jia, B. Han, D. Li, W. Yu, Cobalt-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of β,γ -Unsaturated Oximes, *Tetrahedron*, vol. 69, 2013, pp. 3274-3280.
52. X. Peng, Y. Deng, X. Yang, L. Zhang, W. Yu, B. Han, Iminoxyl Radical-Promoted Dichotomous Cyclizations: Efficient Oxyoximation

- και Aminooximation of Alkenes, *Org. Lett.*, vol. 16, 2014, pp. 4650-4653.
53. C. B. Tripathi, S. Mukherjee, Catalytic Enantioselective Iodoetherification of Oximes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 8450-8453.
54. Astra Aktiebolag, Method for the Treatment of Gastric Acid-Related Diseases και Production of Medication Using (-)-Enantiomer of Omeprazole, US5877192A, 1998.
55. Laboratoire L. Lafon, Levorotatory Isomer of Benzhydrylsulfinyl Derivatives, US4927855A, 1990.
56. S. Yazdanyar, J. Boer, G. Ingvarsson, J. G. Szepietowski, G. B. E. Jemec, Dapsone Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 24 Patients, *Dermatology*, vol. 222, 2011, pp. 342-346.
57. C. F. Sturino, G. O'Neill, N. Lachance, M. Boyd, C. Berthelette, M. Labelle, L. Li, B. Roy, J. Scheigetz, N. Tsou, Y. Aubin, K. P. Bateman, N. Chauret, S. H. Day, J.-F. Lévesque, C. Seto, J. H. Silva, L. A. Trimble, M.-C. Carriere, D. Denis, G. Geig, S. Kargman, S. Lamontagne, M.-C. Mathieu, N. Sawyer, D. Slipetz, W. M. Abraham, T. Jones, M. McAuliffe, H. Piechuta, D. A. Nicoll-Giffith, Z. Wang, R. Zamboni, R. N. Young, K. M. Metters, Discovery of a Potent και Selective Prostaglandin D2 Receptor Antagonist, [(3*R*)-4-(4-Chlorobenzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]-acetic Acid (MK-0524), *J. Med. Chem.*, vol. 50, 2007, pp. 794-806.
58. P. Prasit, Z. Wang, C. Brideau, C.-C. Chan, S. Charleson, W. Cromlish, D. Ethier, J. F. Evans, A. W. FordHutchinson, J. Y. Gauthier, R. Gordon, J. Guay, M. Gesser, S. Kargman, B. Kennedy, Y. Leblanc, S. Leger, J. Mancini, G. P. O'Neill, M. Ouellet, M. D. Percival, H. Perrier, D. Riendeau, I. Rodger, P. Tagari, M. Therien, P. Vickers, E. Wong, L.-J. Xu, R. N. Young, R. Zamboni, The Discovery of Rofecoxib, [MK 966, VIOXX®, 4-(4'-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone], an Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 9, 1999, pp. 1773-1778.

59. I. Fernández, N. Khiar, Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides, *Chem. Rev.*, vol. 103, 2003, pp. 3651-3706.
60. L. Du, P. Cao, J. Xing, Y. Lou, L. Jiang, L. Li, J. Liao, Hydrogen-Bond-Promoted Palladium Catalysis: Allylic Alkylation of Indoles with Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allyl Acetates Using Chiral Bis(sulfoxide) Phosphine Ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 4207-4211.
61. M. El-Aasr, Y. Fujiwara, M. Takeya, T. Ikeda, S. Tsukamoto, M. Ono, D. Nakano, M. Okawa, J. Kinjo, H. Yoshimitsu, T. Nohara, Onionin A from *Allium cepa* Inhibits Macrophage Activation, *J. Nat. Prod.*, vol. 73, 2010, pp. 1306-1308.
62. R. J. Giffin, A. Henderson, N. J. Curtin, A. Echalié, J. A. Endicott, I. R. Hardcastle, D. R. Newell, M. E. M. Noble, L.-Z. Wang, B. T. Golding, Searching for Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors Using a New Variant of the Cope Elimination, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, 2006, pp. 6012-6013.
63. R. S. Varma, K. P. Naicker, The Urea-Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles, *Org. Lett.*, vol. 1, 1999, pp. 189-192.
64. N. Fukuda, T. Ikemoto, Imide-Catalyzed Oxidation System: Sulfides to Sulfoxides and Sulfones, *J. Org. Lett.*, vol. 75, 2010, pp. 4629-4631.
65. R. S. Varma, R. K. Saini, H. M. Meshram, Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides and Sulfones by Microwave Thermolysis on Wet Silica-Supported Sodium Periodate, *Tetrahedron Lett.*, vol. 38, 1997, pp. 6525-6528.
66. B. Yu, A. H. Liu, L. N. He, B. Li, Z. F. Diao, Y. N. Li, Catalyst-free Approach for Solvent-Dependent Selective Oxidation of Organic Sulfides with Oxone, *Green Chem.*, vol. 34, 2012, pp. 957-962.
67. P. Hanson, R. A. A. J. Hendrickx, J. R. L. Smith, A Kinetic Investigation, Supported by Theoretical Calculations, of Steric and

- Ring Strain Effects on the Oxidation of Sulfides και Sulfoxides by Dimethyldioxirane in Acetone, *New J. Chem.*, vol. 34, 2010, pp. 65-84.
68. J. Legos, C. Bolm, Iron-Catalyzed Asymmetric Sulfide Oxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 42, 2003, pp. 5487-5489.
69. M. Bagherzadeh, L. Tahsini, R. Latifi, Efficient Oxidation of Olefins και Sulfides Catalyzed by Manganese(III)-tridentate Schiff Base Complex Using UHP as Oxidant, *Catal. Commun.*, vol. 9, 2008, pp. 1600-1609.
70. X.-F. Wu, A General και Selective Zinc-Catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfoxides, *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, 2012, pp. 4328-4331.
71. F. Van de Velde, I. W. C. E. Arends και R. A. Sheldon, Biocatalytic και Biomimetic Oxidations with Vanadium, *J. Inorg. Biochem.*, vol. 80, 2000, pp. 81-89.
72. S. Doherty, J. G. Knight, M. A. Carroll, J. R. Ellison, S. J. Hobson, S. Stevens, C. Hardacre, P. Goodrich, Efficient και Selective Hydrogen Peroxide-Mediated Oxidation of Sulfides in Batch και Segmented και Continuous Flow Using a Peroxometalate-Based Polymer Immobilised Ionic Liquid Phase Catalyst, *Green Chem.*, vol. 17, 2015, pp. 1559-1571.
73. M. Jereb, Highly Atom-Economic, Catalyst- και Solvent-free Oxidation of Sulfides into Sulfones Using 30% Aqueous H₂O₂, *Green Chem.*, vol. 14, 2012, pp. 3047-3052.
74. W. A. Ayer, K. Nozawa, Taxonomy και Chemistry of a New Fungus from Bark Beetle Infested Pinus Contorta var. Latifolia. Part 2. Arthrogaphol, the Metabolite Inhibitory to Ophiostoma Clavigerum, *Can. J. Micro. Biol.*, vol. 36, 1990, pp. 83-85. (b) M. Miyake, Y. Fujimoto, Synthesis of (±)-Arthrogaphol (Asperfuran), *Chem. Lett.*, vol. 22, 1993, pp. 1683-1686.
75. S. Ramadas, G. L. David Krupadanam, Enantioselective Acylation of 2-Hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzofurans Catalysed by Lipase from Pseudomonas Cepacia (Amano PS) και Total Stereoselective

- Synthesis of (-)-(R)-MEM-Protected Arthrogaphol, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 11, 2000, pp. 3375-3393.
76. K. Shinozaki, H. Sato, T. Iwakuma, R. Sato, T. Kurimoto, K. Yoshida, Synthesis και Thromboxane A₂ Antagonistic Activity of Indane Derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 9, 1999, pp. 401-406.
77. E. F. Juniper, P. A. Frith, F. E. Hargrave, Airway Responsiveness to Histamine και Methacholine: Relationship to Minimum Treatment to Control Symptoms of Asthma, *Thorax*, vol. 36, 1981, pp. 575-579.
78. J. Zahavi, M. Zahavi, Enhanced Platelet Release Reaction, Shortened Platelet Survival Time και Increased Platelet Aggregation και Plasma Thromboxane B₂ in Chronic Obstructive Arterial Disease, *Thromb. Haemost.*, vol. 53, 1985, pp. 105-109.
79. M. Choi, H. Jo, H.-J. Park, A. S. Kumar, J. Lee, J. Yunb, Y. Kim, S. Han, J.-K. Jung, J. Cho, K. Lee, J.-H. Kwak, H. Lee, Design, Synthesis, και Biological Evaluation of Benzofuran- και 2,3-Dihydrobenzofuran-2-carboxylic acid *N*-(substituted)Phenylamide Derivatives as Anticancer Agents και Inhibitors of NF-κB, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 25, 2015, pp. 2545-2549.
80. K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, High Stereo- και Regioselectivities in the Transition Metal Catalyzed Epoxidations of Olefinic Alcohols by *tert*-Butyl Hydroperoxide, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, 1973, pp. 6136-6137.
81. A. Lattanzi, A. Scettri, VO(acac)₂/TBHP Catalyzed Epoxidation of 2-(2-Alkenyl)phenols. Highly Regio- και Diastereoselective Oxidative Cyclization to 2,3-Dihydro-benzofuranols και 3-Chromanols, *Synlett*, vol. 6, 2002, pp. 942-946.
82. S. W. Tinsley, Reaction of *o*-Alkenylphenols with Peracetic Acid, *J. Org. Chem.*, vol. 24, 1959, pp. 1197-1199.
83. H. Hamamoto, Y. Suzuki, H. Takahashi, S. Ikegami, A New Solid-Phase Reaction System Utilizing a Temperature-Responsive Catalyst: Oxidative Cyclization with Hydrogen Peroxide, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 349, 2007, pp. 2685-2689.

84. (a) R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, The Renaissance of α -Methylene- γ -butyrolactones: New Synthetic Approaches, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 48, 2009, pp. 9426-9451. (b) C. K. Williams, Synthesis of Functionalized Biodegradable Polyesters, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 36, 2007, pp. 1573-1580. (c) I. J. Collins, Saturated and Unsaturated Lactones, *Chem. Soc., Perkin Trans.*, vol. 1, 1998, pp. 1869-1888.
85. I. P. Singh, K. E. Milligan, W. H. Gerwick, Tanikolide, a Toxic and Antifungal Lactone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula*, *J. Nat. Prod.*, vol. 62, 1999, pp. 1333-1335.
86. V. E. Marquez, P. M. Blumberg, Synthetic Diacylglycerols (DAG) and DAG-Lactones as Activators of Protein Kinase C (PK-C), *Acc. Chem. Res.*, vol. 36, 2003, pp. 434-443.
87. S. Eissler, M. Nahrwold, B. Neumann, H.-G. Stammler, N. Sewald, Short and Efficient Synthesis of Cryptophycin Unit A, *Org Lett.*, vol. 9, 2007, pp. 817-819.
88. G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, Homogeneous Gold-Catalyzed Oxidative Carboheterofunctionalization of Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, 2010, pp. 1474-1475.
89. C. Shu, M.-Q. Liu, Y.-Z. Sun, L.-W. Ye, Efficient Synthesis of γ -Lactones via Gold-Catalyzed Tandem Cycloisomerization/Oxidation, *Org Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 4958-4961.
90. X. Xie, S. S. Stahl, Efficient and Selective Cu/Nitroxyl-Catalyzed Methods for Aerobic Oxidative Lactonization of Diols, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, 2015, pp. 3767-3770.
91. (a) S. K. Murphy, V. M. Dong, Enantioselective Ketone Hydroacylation Using Noyori's Transfer Hydrogenation Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, 2013, pp. 5553-5556. (b) J. Wilent, Kimberly, S. Petersen, Enantioselective Desymmetrization of Diesters, *J. Org. Chem.*, vol. 79, 2014, pp. 2303-2307.
92. L. Filippova, Y. Stenstrom, T. V. Hansen, An Asymmetric Iodolactonization Reaction Catalyzed by a Zinc Bis-Proline-Phenol Complex, *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, 2014, pp. 419-422.

93. R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, Palladium-Catalyzed Oxidative Wacker Cyclizations in Nonpolar Organic Solvents with Molecular Oxygen: a Stepping Stone to Asymmetric Aerobic Cyclizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 42, 2003, pp. 2892-2895.
94. C.-G. Yang, N. W. Reich, Z. Shi, C. He, Intramolecular Additions of Alcohols and Carboxylic Acids to Inert Olefins Catalyzed by Silver(I) Triflate, *Org. Lett.*, vol. 7, 2005, pp. 4553-4556.
95. C. Sun, Y. Fang, S. Li, Y. Zhang, Q. Zhao, S. Zhu, C. Li, Synthesis of Enol Lactones via Cu(I)-Catalyzed Intramolecular O-Vinylation of Carboxylic Acids, *Org. Lett.*, vol. 11, 2009, pp. 4084-4087.
96. E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genet, V. Michelet, Room Temperature Au(I)-Catalyzed exo-Selective Cycloisomerization of Acetylenic Acids: An Entry to Functionalized γ -Lactones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, 2006, pp. 3112-3113.
97. H. Shigehisa, M. Hayashi, H. Ohkawa, T. Suzuki, H. Okayasu, M. Mukai, A. Yamazaki, R. Kawai, H. Kikuchi, Y. Satoh, A. Fukuyama, K. Hiroya, Catalytic Synthesis of Saturated Oxygen Heterocycles by Hydrofunctionalization of Unactivated Olefins: Unprotected and Protected Strategies, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 138, 2016, pp. 10597-10604.
98. McK. L. Campbell, S. A. Rackley, L. N. Giambalvo, D. C. Whitehead, Vanadium (V) Oxide Mediated Bromolactonization of Alkenoic Acids, *Tetrahedron*, vol. 71, 2015, pp. 3895-3902.
99. X. Jiang, C. K. Tan, L. Zhou, Y.-Y. Yeung, Enantioselective Bromolactonization Using an S-Alkyl Thiocarbamate Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, 2012, pp. 7771-7775.
100. T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, Direct Lactone Formation by Using Hypervalent Iodine(III) Reagents with KBr via Selective C-H Abstraction Protocol, *Org. Lett.*, vol. 9, 2007, pp. 3129-3132.
101. H. Egami, J. Asada, K. Sato, D. Hashizume, Y. Kawato, Y. Hamashima, Asymmetric Fluorolactonization with a Bifunctional

- Hydroxyl Carboxylate Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, 2015, pp. 10132-10135.
102. D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, An Organocatalytic Asymmetric Chlorolactonization, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, 2010, pp. 3298-3300.
103. J. E. Tungen, J. M. J. Nolsoe, T. V. Hansen, Asymmetric Iodolactonization Utilizing Chiral Squaramides, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 5884-5887.
104. D. C. Whitehead, M. Fhaner, B. Borhan, A Peptide Bromiodinane Approach for Asymmetric Bromolactonization, *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, 2011, pp. 2288-2291.
105. A. Albini, M. Fagnoni, Photochemically Generated Intermediates in Synthesis; Wiley & Sons: Hoboken, 2013.
106. M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond, *Chem. Rev.*, vol. 107, 2007, pp. 2725-2756.
107. G. J. Kavarnos, N. J. Turro, Photosensitization by Reversible Electron Transfer: Theories, Experimental Evidence, και Examples, *Chem. Rev.*, vol. 86, 1986, pp. 401-449.
108. J. C. Scaiano, Intermolecular Photoreductions of Ketones, *J. Photochem.*, vol. 2, 1973, pp. 81-118.
109. N. J. Turro, Energy Transfer Processes, *Pure Appl. Chem.*, vol. 49, 1977, pp. 405-429.
110. J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, Visible light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, 2011, pp. 102-113.
111. C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, vol. 113, 2013, pp. 5322-5363.
112. M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, Addition of Carbon Tetrachloride και Chloroform to Olefins, *Science*, vol. 102, 1945, pp. 128.
113. (a) D. P. Curran, E. Bosch, J. Kaplan, M. Newcomb, Rate Constants for Halogen Atom Transfer from Representative alpha-

- halo Carbonyl Compounds to Primary Alkyl Radicals, *J. Org. Chem.*, vol. 54, 1989, pp. 1826-1831. (b) D. P. Curran, J. Tamine, Effects of Temperature on Atom Transfer Cyclization Reactions of Allylic .alpha.-iodo Esters και Amides, *J. Org. Chem.*, vol. 56, 1991, pp. 2746-2750.
114. (a) H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, Triethylborane-Mediated Atom Transfer Radical Cyclization Reaction in Water, *J. Org. Chem.*, vol. 63, 1998, pp. 8604-8605. (b) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, Triethylborane-Induced Bromine Atom-Transfer Radical Addition in Aqueous Media: Study of the Solvent Effect on Radical Addition Reactions, *J. Org. Chem.*, vol. 66, 2001, pp. 7776-7785.
115. (a) P. Renaud, C. Ollivier, P. Panchaud, Radical Carboazidation of Alkenes: An Efficient Tool for the Preparation of Pyrrolidinone Derivatives, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, 2002, pp. 3460-3462. (b) K. Weidner, A. Giroult, P. Panchaud, P. Renaud, Efficient Carboazidation of Alkenes Using a Radical Desulfonylative Azide Transfer Process, *J. Am. Chem Soc.*, vol. 132, 2010, pp. 17511-17515.
116. (a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, Visible Light Photocatalysis as a Geener Approach to Photochemical Synthesis, *Natural Chem.*, vol. 2, 2010, pp. 527-532. (b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, vol. 113, 2013, pp. 5322-5363. (c) M. D. Kärkäs, J. A. Porco, C. R. J. Stephenson, Photochemical Approaches to Complex Chemotypes: Applications in Natural Product Synthesis, *Chem. Rev.*, vol. 116, 2016, pp. 9683-9647.
117. J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, Intermolecular Atom Transfer Radical Addition to Olefins Mediated by Oxidative Quenching of Photoredox Catalysts, *J. Am. Chem Soc.*, vol. 133, 2011, pp. 4160-4163.
118. C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, Visible Light-Mediated Atom Transfer Radical Addition

- via Oxidative και Reductive Quenching of Photocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, 2012, pp. 8875-8884.
119. E. Arceo, E. Montroni, P. Melchiorre, Photo-Organocatalysis of Atom-Transfer Radical Additions to Alkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, 2014, pp. 12064-12068.
120. G. Magagnano, A. Gualkai, M. Marchini, L. Mengozzi, P. Ceroni, P. G. Cozzi, Photocatalytic ATRA Reaction Promoted by Iodo-Bodipy και Sodium Ascorbate, *Chem. Commun.*, vol. 53, 2017, pp. 1591-1594.
121. I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Geen Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-Pot Oxidation of Allyloximes, *Org. Lett.*, vol. 19, 2017, pp. 106-109.
122. I. Triandafillidi, D. I. Tzaras, C. G. Kokotos, Geen Organocatalytic Oxidative Methods using Activated Ketones, *ChemCatChem*, vol. 10, 2018, pp. 2521-2535.
123. E. Voutyritsa, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Geen Organocatalytic Oxidation of Sulfides to Sulfoxides και Sulfones, *Synthesis*, vol. 49, 2017, pp. 917-924.
124. I. Triandafillidi, I. K. Sideri, D. I. Tzaras, N. Spiliopoulou, C. G. Kokotos, Geen Organocatalytic Synthesis of Dihydrobenzofurans by Oxidation–Cyclization of Allylphenols, *Synthesis*, vol. 49, 2017, pp. 4254-4260.
125. I. Triandafillidi, M. Raftopoulou, A. Savvidou, C. G. Kokotos, Organocatalytic Synthesis of Lactones by the Oxidation of Alkenoic Acids, *ChemCatChem.*, vol. 9, 2017, pp. 4120-4124.
126. (a) A. Link, C. Sparr, Organocatalytic Atroposelective Aldol Condensation: Synthesis of Axially Chiral Biaryls by Arene Formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, 2014, pp. 5458-5461. (b) D. Lotter, M. Neuburger, M. Rickhaus, D. Haussinger, C. Sparr, Stereoselective Arene-Forming Aldol Condensation: Synthesis of Configurationally Stable Oligo-1,2-naphthylenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 55, 2016, pp. 2920-2923. (c) V. C. Faseke, C. Sparr, Stereoselective Arene-Forming Aldol Condensation: Synthesis of Axially Chiral Aromatic Amides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 55, 2016,

- pp. 7261-7264. (d) D. Lotter, A. Castrogiovanni, M. Neuburger, C. Sparr, Catalyst-Controlled Stereodivergent Synthesis of Atropisomeric Multiaxis Systems, *ACS Cent. Sci.*, vol. 4, 2018, pp. 656-660.
127. K. Miyamoto, J. Yamashita, S. Narita, Y. Sakai, K. Hirano, T. Saito, C. Wang, M. Ochiaiaia, M. Uchiyama, Iodoarene-Catalyzed Oxidative Transformations Using Molecular Oxygen, *Chem. Commun.*, vol. 53, 2017, pp. 9781-9784.
128. A. Maity, S.-M. Hyun, D. C. Powers, Oxidase Catalysis via Aerobically Generated Hypervalent Iodine Intermediates, *Nature Chem.*, vol. 10, 2018, pp. 200–204.
129. I. Triandafillidi, M. G. Kokotou, C. G. Kokotos, Photocatalytic Synthesis of γ -Lactones from Alkenes: High-Resolution Mass Spectrometry as a Tool To Study Photoredox Reactions, *Org. Lett.*, vol. 20, 2018, pp. 36-39.
130. R. Naumann, C. Kerziga, M. Goez, Laboratory-Scale Photoredox Catalysis Using Hydrated Electrons Sustainably Generated with a Single Green Laser, *Chem. Sci.*, vol. 8, 2017, pp. 7510-7520.
131. E. Voutyritsa, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Expanding the Scope of Photocatalysis: Atom Transfer Radical Addition of Bromoacetonitrile to Aliphatic Olefins, *ChemCatChem*, vol. 10, 2018, pp. 2466-2470.
132. E. J. Corey, K. Lin, M. Jautelat, Studies on the Action of 2,3-Epoxy-squalene-Sterol Cyclase on Unnatural Substrates Produced by Alkylidene Transfer from Sulfonium Alkylides to 4,8,13,17,21-Pentamethyldocosa-4,8,12,16,20-Pentaenal, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 90, 1968, pp. 2724-2726.
133. (a) A. G. Hortmann, D. A. Robertson, 1-Azabicyclobutanes. Synthesis and Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 94, 1972, pp. 2758-2765. (b) M. K. Lindvall, A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.*, vol. 64, 1999, pp. 4596-4606. (c) V. K. Aggarwal, I. Bae, H.-Y. Lee, Application of Sulfur Ylide Mediated Epoxidations in the Asymmetric Synthesis of *beta*-Hydroxy-*delta*-Lactones. Synthesis of a Mevinic

- Acid Analogue και (+)-Prelactone B, *Tetrahedron*, vol. 60, 2004, pp. 9725-9733.
134. (a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, Dimethylsulfonium Methylide, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 84, 1962, pp. 867-868. (b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, Dimethylsulfonium Methylide, a Reagent for Selective Oxirane Synthesis from Aldehydes και Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 84, 1962, pp. 3782-3783.
135. (a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, Methylsulfinyl Carbanion (CH₃-SO-CH₂-). Formation και Applications to Organic Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 87, 1965, pp. 1345-1353. (b) V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, Unraveling the Mechanism of Epoxide Formation from Sulfur Ylides και Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, 2002, pp. 5747-5756. (c) A. Piccinini, S. A. Kavanagh, P. B. Connon, S. J. Connon, Catalytic (Asymmetric) Methylene Transfer to Aldehydes, *Org. Lett.*, vol. 12, 2010, pp. 608-611.
136. (a) B. R. Bellenie, J. M. Goodman, Sulfonium Ylide Epoxidation Reactions: Methylene Transfer, *Chem. Commun.*, vol. 0, 2004, pp. 1076-1077. (b) S. A. Kavanagh, A. Piccinini, S. J. Connon, The Asymmetric Synthesis of Terminal Aziridines by Methylene Transfer from Sulfonium Ylides to Imines, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 11, 2013, pp. 3535-3540.
137. O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, Practical και Highly Selective Sulfur Ylide-Mediated Asymmetric Epoxidations και Aziridinations Using a Cheap και Readily Available Chiral Sulfide: Extensive Studies To Map Out Scope, Limitations, και Rationalization of Diastereo- και Enantioselectivities, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, 2013, pp. 11951-11966.
138. H.-F. Sun, X.-M. Li, L. Meng, C.-M. Cui, S.-S. Gao, C.-S. Li, C.-G. Huang, B.-G. Wang, Asperolides A–C, Tetranorlabdane Diterpenoids from the Marine Alga-Derived Endophytic Fungus *Aspergillus wentii* EN-48, *J. Nat. Prod.*, vol. 75, 2012, pp. 148-152.

139. (a) G. A. Ellestad, R. H. Evans, M. P. Kunstmann, J. E. Lancaster, G. O. Morton, Structure και Chemistry of Antibiotic LL-Z1271.alpha., an Antifungal Carbon-17 Terpene, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92, 1970, pp. 5483-5489. (b) Y. Hayashi, T. Matsumoto, T. Tashiro, Antitumor Activity of Norditerpenoid Dilactones in Podocarpus Plants: Structure-Activity Relationship on *in vitro* Cytotoxicity Against Yoshida Sarcoma, *Gann.*, vol. 70, 1979, pp. 365-369. (c) M. Zhang, B. P. Ying, I. Kubo, Nagilactones from Podocarpus nagi και Their Effects on the Feeding και Growth of Tobacco Budworm, *J. Nat. Prod.*, vol. 55, 1992, pp. 1057-1062. (d) A. F. Barrero, J. F. Sanchez, J. Elmerabet, D. Jimenez-Gonzalez, F. A. Macias, A. M. Simonet, Enantiospecific Syntheses of the Potent Bioactives Nagilactone F και the Mould Metabolite LL-Z1271 α an Evaluation of their Allelopathic Potential, *Tetrahedron*, vol. 55, 1999, pp. 7289-7304. (e) A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, M. M. Herrador, Podolactones: A Group of Biologically Active Norditerpenoids, *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 28, 2003, pp. 453-516.
140. (a) O. F. Jeker, A. G. Kravina, E. M. Carreira, Total Synthesis of (+)-Asperolide C by Iridium-Catalyzed Enantioselective Polyene Cyclization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 12166-12169. (b) F.-Z. Li, S. Li, P.-P. Zhang, Z.-H. Huang, W.-B. Zhang, J. Gong, Z. Yang, A Chiral Pool Approach for Asymmetric Syntheses of (-)-Antrocin, (+)-Asperolide C, και (-)-*trans*-Ozic Acid, *Chem. Commun.*, vol. 52, 2016, pp. 12426-12429. (c) Z. Xin, Y. Lu, Z. Song, Y. He, J. Li, K. Lin, X. Xue, Stereoselective Synthesis και Biological Evaluation of *ent*-Asperolide C και its Analogues, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, pp. 477-484.
141. K.-Y. Dong, H.-T. Qin, F. Liu, C. Zhu, Oxime-mediated Oxychlorination και Oxybromination of Unactivated Olefins, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, pp. 1419-1422.
142. Y. Nishiyama, S. Ikeda, H. Nishida, R. Umeda, Selenium-catalyzed Deoxygenative Reduction of Aliphatic Nitro Compounds

- with Carbon Monoxide, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 83, 2010, pp. 816-818.
143. X.-Q. Hu, J. Chen, J.-R. Chen, D.-M. Yan, W.-J. Xiao, Organophotocatalytic Generation of *N*- και *O*-Centred Radicals Enables Aerobic Oxyamination και Dioxygenation of Alkenes, *Chem. Eur. J.*, vol. 22, 2016, pp. 14141-14146.
144. M. Jazouli, S. Baba, B. Carboni, R. Carrie, M. Soufiaoui, 1,3-Dipolar Cycloadditions to Unsaturated Boronic Esters. Synthesis of Borylated 2-Isoxazolines. Conversion of Some Cycloadducts to 5-Hydroxy-2-Isoxazolines, 5-Hydroxymethyl-2-Isoxazolines και Isoxazoles, *J. Organomet. Chem.*, vol. 498, 1995, pp. 229-235.
145. Y.-J. Shang, Y.-G. Wang, Synthesis of Isoxazolines και Isoxazoles Using Poly(ethylene glycol) as Support, *Synthesis*, vol. 12, 2002, pp. 1663-1668.
146. S. Castellano, D. Kuck, M. Viviano, J. Yoo, F. Lopez-Vallejo, P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, J. L. Medina-Franco, G. Sbardella, Synthesis και Biochemical Evaluation of Δ^2 -Isoxazoline Derivatives as DNA Methyltransferase 1 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, vol. 54, 2011, pp. 7663-7677.
147. L. Dong, C. Geng, P. Jiao, Silyl Nitronate Cycloadditions Catalyzed by Cu(II)-Bisoxazoline, *J. Org. Chem.*, vol. 80, 2015, pp. 10992-11002.
148. Bththy, *Gazz. Chim. Ital.*, 1968, 98, 331.
149. G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gkaiolfi, 2-Isoxazoline Derivatives. Part V. Regio- και Stereo-selectivity in the Cycloaddition of Benzonitrile Oxide to Some Cycloalkene και 2-Isoxazoline Derivatives, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, pp. 1711-1714.
150. T. T. Dang, U. Albrecht, K. Gerwien, M. Siebert, P. Langer, One-pot Cyclizations of Dilithiated Oximes και Hydrazones with Epibromohydrin. Efficient Synthesis of 6-Hydroxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines και Oxazolo[3,4-b]pyridazin-7-ones, *J. Org. Chem.*, vol. 71, 2006, pp. 2293-2301.
151. G. Celebre, G. De Luca, M. Maiorino, F. Iemma, A. Ferrarini, S. Pieraccini, G. P. Spada, Solute-solvent Interactions και Chiral

- Induction in Liquid Crystals, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, 2005, pp. 11736-11744.
152. M. Kirihara, J. Yamamoto, T. Noguchi, A. Itou, S. Naito, Y. Hirai, Tantalum(V) or Niobium(V) Catalyzed Oxidation of Sulfides with 30% Hydrogen Peroxide, *Tetrahedron*, vol. 65, 2009, pp. 10477-10484.
153. M. Gholinejad, B. Karimi, F. Mansouri, Synthesis και Characterization of Magnetic Copper Ferrite Nanoparticles και their Catalytic Performance in One-Pot Odorless Carbon-Sulfur Bond Formation Reactions, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, vol. 386, 2014, pp. 20-27.
154. F. Luo, C. Pan, L. Li, F. Chen, J. Cheng, Copper-mediated Methylthiolation of Aryl Halides with DMSO, *Chem. Commun.*, vol. 47, 2011, pp. 5304-5306.
155. C. Yang, Q. Jin, H. Zhang, J. Liao, J. Zhu, B. Yub, J. Deng, Tetra-(tetraalkylammonium)octamolybdate Catalysts for Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Hydrogen Peroxide, *Geen Chem.*, vol. 11, 2009, pp. 1401-1405.
156. K. Bahrami, M. M. Khodaei, S. Sohrabnezhad, Cyanuric Chloride as Promoter for the Oxidation of Sulfides και Deoxygenation of Sulfoxides, *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, 2011, pp. 6420-6423.
157. T. Jia, A. Bellomo, S. Montel, M. Zhang, K. El Baina, B. Zheng, P. J. Walsh, Diaryl Sulfoxides from Aryl Benzyl Sulfoxides: A Single Palladium-catalyzed Triple Relay Process, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, 2014, pp. 260-264.
158. T. Yamaguchi, K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki, Asymmetric Oxidation Catalysis by a Chiral Al(salalen) Complex: Highly Enantioselective Oxidation of Sulfides with Aqueous Hydrogen Peroxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 46, 2007, pp. 4729-4731.
159. E. W. Della, S. D. Ganey, The Regiochemistry of Cyclization of α -Sulfinyl-, α -Sulfinyl-, και α -Sulfonyl-5-hexenyl Radicals: Procedures Leading to Regioselective Syntheses of Cyclic Sulfones και Sulfoxides, *J. Org. Chem.*, vol. 69, 2004, pp. 3824-3835.
160. E. Block, R. DeOrazio, M. Thiruvazhi, Simple Total Syntheses of Biologically Active Pentathiadecane Natural Products, 2,4,5,7,9-

- Pentathiadecane 2,2,9,9-Tetraoxide (Dysoxysulfone), from Dysoxylum Richii, και 2,3,5,7,9-Pentathiadecane 9,9-Dioxide, the Misidentified Lenthionine Precursor SE-3 from Shiitake Mushroom (Lentinus Edodes), *J. Org. Chem.*, vol. 59, 1994, pp. 2273-2275.
161. S. E. Denmark, A. J. Cresswell, Iron-Catalyzed Cross-Coupling of Unactivated Secondary Alkyl Thio Ethers και Sulfones with Aryl Gignard Reagents, *J. Org. Chem.*, vol. 78, 2013, pp. 12593-12628.
162. B. Karimi, M. Khorasani, Selectivity Adjustment of SBA-15 Based Tungstate Catalyst in Oxidation of Sulfides by Incorporating a Hydrophobic Organic Goup inside the Mesochannels, *ACS Catal.*, vol. 3, 2013, pp. 1657-1664.
163. J. Rudolph, L. Chen, D. Majumdar, W. H. Bullock, M. Burns, T. Claus, F. E. Dela Cruz, M. Daly, F. J. Ehgott, J. S. Johnson, J. N. Livingston, R. W. Schoenleber, J. Shapiro, L. Yang, M. Tsutsumi, X. Ma, Indanylacetic Acid Derivatives Carrying 4-Thiazolyl-phenoxy Tail Goups, a New Class of Potent PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ Pan Agonists: Synthesis, Structure–Activity Relationship, και *in vivo* Efficacy, *J. Med. Chem.*, vol. 50, 2007, pp. 984-1000.
164. B. Schmidt, M. Riemer, U. Schilde, Τκαεem Claisen Rearrangement/6-*endo* Cyclization Approach to Allylated και Pren-ylated Chromones, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, pp. 7602-7611.
165. C. B. Chapleo, P. L. Myers, R. C. M. Butler, J. A. Davis, J. C. Doxey, S. D. Higgins, M. Myers, A. G. Roach, C. F. C. Smith, M. R. Stillings, A. P. Welbourn, 1.alpha.-Adrenoceptor reagents. 2. Effects of modification of the 1,4-benzodioxan ring system on alpha.-adrenoreceptor activity, *J. Med. Chem.*, vol. 27, 1984, pp. 570-576.
166. S. Song, S.-F. Zhu, Y.-B. Yu, Q.-L. Zhou, Carboxy-Directed Asymmetric Hydrogenation of 1,1-Diarylethenes και 1,1-Dialkylethenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, 2013, pp. 1556-1559.
167. K. D. Ashtekar, M. Vetticatt, R. Yousefi, J. E. Jackson, B. Borhan, Nucleophile-Assisted Alkene Activation: Olefins Alone Are Often Incompetent, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 138, 2016, pp. 8114-8119.

168. S. A. Shahzad, C. Vivant, T. Wirth, Selenium-Mediated Synthesis of Biaryls through Rearrangement, *Org. Lett.*, vol. 12, 2010, pp. 1364-1367.
169. H. Ube, N. Shimada, M. Terada, Asymmetric Direct Vinylogous Aldol Reaction of Furanone Derivatives Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 49, 2010, pp. 1858-1861.
170. C. Curti, N. Brindani, L. Battistini, A. Sartori, G. Pelosi, P. Mena, F. Brighenti, F. Zanardi, D. Del Rio, Catalytic, Enantioselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction of Furan-Based Dienoxy Silanes: A Chemodivergent Approach to γ -Valerolactone Flavan-3-ol Metabolites και δ -Lactone Analogues, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 357, 2015, pp. 4082-4092.
171. P. R. Collins, W. K. Janowski, R. H. Prager, The Chemistry of Phthalide-3-carboxylic Acid. VI. The Stereochemistry of Some 3-Amino(aryl)methylphthalides και the Derived 3-Aryl-4-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones, *Aust. J. Chem.*, vol. 42, 1989, pp. 549-559.
172. R. H. Prager, C. H. Schiesser, The Chemistry of Phthalide-3-carboxylic acid - I Decarboxylation in the Presence of Aldehydes, *Tetrahedron*, vol. 40, 1984, pp. 1517-1522.
173. J. A. Dibbens, R. H. Prager, C. H. Schiesser, A. J. Wells, The Chemistry of Phthalide-3-carboxylic Acid. II. Decarboxylation of Salts in the Presence of Aldehydes, *Aust. J. Chem.*, vol. 38, 1985, pp. 913-920.
174. T. N. T. Nguyen, N. O. Thiel, F. Pape, J. F. Teichert, Copper(I)-Catalyzed Allylic Substitutions with a Hydride Nucleophile, *Org. Lett.*, vol. 18, 2016, pp. 2455-2458.
175. F. Romanov-Michailidis, K. F. Sedillo, J. M. Neely, T. Rovis, Expedient Access to 2,3-Dihydropyridines from Unsaturated Oximes by Rh(III)-Catalyzed C–H Activation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, 2015, pp. 8892-8895.

176. P. C. Young, M. S. Hadfield, L. Arrowsmith, K. M. Macleod, R. J. Mudd, J. A. Jordan-Hore, A.-L. Lee, Divergent Outcomes of Gold(I)-Catalyzed Indole Additions to 3,3-Disubstituted Cyclopropenes, *Org. Lett.*, vol. 14, 2012, pp. 898-901.
177. H. Noda, K. Motokura, A. Miyaji, T. Baba, Efficient Allylation of Nucleophiles Catalyzed by a Bifunctional Heterogeneous Palladium Complex-Tertiary Amine System, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 355, 2013, pp. 973-980.
178. M. Rauser, C. Ascheberg, M. Niggemann, Electrophilic Amination with Nitroarenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 56, 2017, pp. 11570-11574.
179. X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, Copper-Catalyzed C(sp³)-C(sp³) Bond Formation Using a Hypervalent Iodine Reagent: An Efficient Allylic Trifluoromethylation, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, 2011, pp. 16410-16413.
180. S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana, M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Médebielle, V. Gouverneur, Catalytic Hydrotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, 2013, pp. 2505-2508.
181. I. Duttagupta, K. Goswami, S. Sinha, Synthesis of Cyclic α -Hydrazino Acids, *Tetrahedron*, vol. 68, 2012, pp. 8347-8357.
182. L. Wu, Z. Zhang, J. Liao, J. Li, W. Wu, H. Jiang, MnO₂-Promoted Carboesterification of Alkenes with Anhydrides: a Facile Approach to γ -Lactones, *Chem. Comm.*, vol. 52, 2016, pp. 2628-2631.
183. J. Richers, M. Heilmann, M. Drees, K. Tiefenbacher, Synthesis of Lactones via C-H Functionalization of Nonactivated C(sp³)-H Bonds, *Org. Lett.*, vol. 18, 2016, pp. 6472-6475.
184. B. Maillard, A. Kilumt, C. Gardra, Déplacements Homolytiques Intramoléculaires-I : Etude de la Décomposition du Perpentene-4 oate de t-Butyle dans les Cyclanes. Synthèse de Cycloalkyl-5 pentanolides-4, *Tetrahedron*, vol. 40, 1984, pp. 3531-3537.
185. E. Nakamura, H. Oshino, I. Kuwajima, Trichlorotitanium και Alkoxytitanium Homoenoates. Preparation, Characterization, και

- Utilization for Organic Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108, 1986, pp. 3745-3755.
186. S. K. Ghosh, S. Chattopadhyay, V. R. Ramdapur, A Chemoenzymatic Approach to (*R*)-Tetrahydro-5-oxo-2-(2-hydroxyethyl)furan, a Useful Chiral Synthone: Application to the Synthesis of (*S*)-4-Hexanolide, Pheromone Antipode of *Trogoderma glabrum*, *Tetrahedron*, vol. 47, 1991, pp. 3089-3094.
187. X. Cai, M. S. Chorghade, A. Fura, G. S. Grewal, K. A. Jauregui, H. A. Lounsbury, R. T. Scannell, C. G. Yeh, M. A. Young, S. Yu, Synthesis of CMI-977, a Potent 5-Lipoxygenase Inhibitor, *Org. Proc. Res. Dev.*, vol. 3, 1999, pp. 73-76.
188. B. M. Trost, Y. H. Rhee, Ruthenium-Catalyzed Cycloisomerization–Oxidation of Homopropargyl Alcohols. A New Access to γ -Butyrolactones, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, 1999, pp. 11680-11683.
189. D. M. Smith, M. B. Tran, K. A. Woerpel, Nucleophilic Additions to Fused Bicyclic Five-Membered Ring Oxocarbenium Ions: Evidence for Preferential Attack on the Inside Face, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, 2003, pp. 14149-14152.
190. J. Maury, L. Feray, M. P. Bertrκαι, A. Kapat, P. Renaud, Unexpected Conversion of Alkyl Azides to Alkyl Iodides και of Aryl Azides to *N*-*tert*-butyl Anilines, *Tetrahedron*, vol. 68, 2012, pp. 9606-9611.
191. A. R. Katritzky, J. Jiang, A Novel Heterocycle-Stabilized Allylic Anion Route to Cyclopropanes, 1-Ethoxy-1-vinylethylene Oxides, 1-Hydroxyalkyl 2-Methoxyethyl Ketones, 1-Hydroxyalkyl Vinyl Ketones, β -Ethoxy- β -vinylalkyl Alcohols, γ -Lactones, και β,γ -Unsaturated Carboxylic Acids, *J. Org. Chem.*, vol. 60, 1995, pp. 7597-7604.
192. Τα φάσματα της ένωσης **158** πάρθηκαν στον φασματογράφο 500 MHz του Τμήματος Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με τη βοήθεια της κας Μπενάκη.