



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Μελέτη της αντίδρασης του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) με
αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες**

Φώτιος Κουτσιανόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Μελέτη της αντίδρασης του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-δiónη (PhTAD) με
αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες**

Φώτιος Κουτσιανόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών,
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα
N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»

Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 788^A/ 23-04-2010

Τροποποίηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 891^A/ 15-07-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Χατζηαράπογλου Λάζαρος

Μέλη:

Βαρβούνης Γεώργιος

Σκομπρίδης Κωνσταντίνος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-04-2010

Θέμα: «Μελέτη της αντίδρασης του ηλεκτονιόφιλου 4-φαιnyλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 901^A/13-02-2015

1. Βαρβούνης Γεώργιος
2. Τσίκαρης Βασίλειος
3. Χατζηαράπογλου Λάζαρος
4. Χατζηκακού Σωτήριος
5. Θεοδώρου – Κασιούμη Βασιλική
6. Σίσκος Μιχαήλ
7. Σκομπρίδης Κωνσταντίνος

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «Άριστα (10)» στις 04-03-2015.

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας
Λέκκα Μαρία - Ελένη, Καθηγήτρια

Η Γραμματέας του Τμήματος
Ελένη Αδαμαντίου

*Στη μνήμη του αγαπημένου
μου καθηγητή...*

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Φώτιος Κ. Κουτσιανόπουλος', written in a cursive style.

Φώτιος Κ. Κουτσιανόπουλος

Περιεχόμενα

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	12
1.1. Γενικά.....	12
1.2. Θεωρητικές μελέτες για τη μεταβατική κατάσταση της ‘ene’ αντίδρασης με RTAD.	28
1.3. Εντροπικός έλεγχος της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε διαλύτη μεθανόλη. Υπολογισμός των παραμέτρων ενεργοποίησης $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$	30
1.4. Μελέτες παγίδευσης ενδιάμεσου από τον διαλύτη.....	33
1.5. Πρόταση σχηματισμού δίριζου ενδιάμεσου στην ‘ene’ αντίδραση.....	37
1.6. Στερεοχημεία της ‘ene’ αντίδρασης αλκενίων με PhTAD: Στερεο-ειδικός suprafacial μετασχηματισμός.....	38
1.7. Θεωρητική μελέτη για την επίδραση του διαλύτη, στο μηχανισμό της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD.....	41
1.8. Πειραματική απόδειξη της εξάρτησης του μηχανισμού της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD από την πολικότητα του διαλύτη.....	43
ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	49
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	50
2.1. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες με μέτρηση των παραμέτρων ενεργοποίησης $\Delta\Delta S^\ddagger$ και $\Delta\Delta H^\ddagger$	50

2.2. Μελέτη της επίδρασης του μεγέθους του πυρηνόφιλου διαλύτη στην παγίδευση του ενδιάμεσου AI.	51
2.3. Έλεγχος της επίδρασης του σχηματισμού του δεσμού N-H στη μεταβατική κατάσταση προσθήκης του διαλύτη στο AI, μέσω του υπολογισμού των παραμέτρων $\Delta\Delta H^\ddagger$, $\Delta\Delta S^\ddagger$ σε διαλύτες ισοτοπομερείς αλκοόλες.	61
2.4. Μελέτη της προσθήκης του πυρηνόφιλου διαλύτη στο ενδιάμεσο AI, με τη μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων ισοτοπομερών αλκοολών που χρησιμοποιούνται ως διαλύτες.	64
2.5. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκυλο- υποκατεστημένα αλκένια σε υποκατεστημένες βενζυλικές αλκοόλες (εξίσωση Hammett).	67
2.6. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκυλο- και αλκοξυ- υποκατεστημένα αλκένια σε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών.	70
2.7. Αντίδραση του PhTAD με αλκένια σε διαλύτη 2,2,2-τριφθορο-αιθανόλη (TFE) και μέτρηση των παραμέτρων ενεργοποίησης. Μια διαφορετική προσέγγιση της μεταβατικής κατάστασης της αντίδρασης.	74
2.8. Επίδραση οξέος στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πυρηνόφιλους διαλύτες.	80
2.9. Επίδραση οξέος σε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών.	89
2.10. Επίδραση οξέος στα ισοτοπικά φαινόμενα διαλυτών.	94
2.11. Η αντίδραση του PhTAD με αλκένια σε υδατικά διαλύματα.	95
2.12. Επίδραση του οξέος στην αναλογία $[ene]/[tr_{H_2O}]$ κατά την αντίδραση σε υδατικά διαλύματα και στερεοειδικότητα της προσθήκης του H_2O	100

2.13. Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης της ακετόνης κατά την αντίδραση του PhTAD με το <i>trans</i> -3-εξέλιο, σε διαλύτη ακετόνη σε ισχυρά όξινες συνθήκες.....	103
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	114
3.1. Ενδομοριακές ‘ene’ αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες.....	114
3.2. Διαμοριακές ‘ene’ αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες.....	125
3.3. Μέτρηση ενδομοριακού (intramolecular) ισοτοπικού φαινομένου της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD σε διαλύτες διαφορετικής πολικότητας.....	129
3.4. Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης του τριφθοροξικού οξέος κατά την αντίδραση του PhTAD σε ισχυρά όξινο περιβάλλον.....	136
3.5 Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης χλωρίου κατά την ‘ene’ αντίδραση σε CHCl ₃ , παρουσία SiO ₂ (silica gel).....	147
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	153
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	153
4.1. Πειραματικές Τεχνικές	153
4.2. Καθαρισμός και ξήρανση διαλυτών	154
4.3. Γενικές συνθετικές μέθοδοι.....	155
4.3.1. Παρασκευή του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD), 1	155
4.3.2. Σύνθεση του 2-(τριδευτεριο)μεθυλο-3-μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-βουτενίου (<i>gem</i> -[D ₆]TME), 18	156

4.3.3. Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντενίου, 134	159
4.3.4. Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτέριο-2-πεντενίου, 139	161
4.3.5. Σύνθεση του 3,4-διαιθυλο-3-εξενίου (TetraEt), 144	164
4.3.6. Σύνθεση του 4,5-διπροπυλο-4-οκτενίου (TetraPr), 145	165
4.3.7. Σύνθεση του 5,6-διβουτυλο-4-δεκενίου (TetraBu), 146	166
4.6. Γενική μέθοδος αντίδρασης ολεφινών με το PhTAD.	167
4.7. Χαρακτηρισμός προϊόντων.	168
Συμπεράσματα.....	210
Περίληψη.....	213
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α - Φάσματα 2D.....	216
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β – Φάσματα X-RAY.....	232

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ...

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με τίτλο «Μελέτη της αντίδρασης του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες» πραγματοποιήθηκε στο Χημικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Ιωάννη Ελεμέ.

Η παρούσα διατριβή είναι αφιερωμένη στον αγαπημένο μου καθηγητή και φίλο Ιωάννη Ελεμέ που τόσο άδικα και ξαφνικά «έφυγε» από κοντά μας το περασμένο καλοκαίρι. Έναν άνθρωπο, γεμάτο όρεξη και αγάπη για αυτό που έκανε, έναν άνθρωπο ο οποίος δεν έπαυε ποτέ να βοηθά και να συμβουλεύει τον καθένα, για καθετί που τον απασχολούσε, για κάθε πρόβλημα που παρουσιαζόταν, τόσο στον διδακτικό τομέα όσο και στην καθημερινή ζωή. Στον άνθρωπο που μου έκανε να αγαπήσω την έρευνα και να μην τα παρατάω ποτέ, σε καμιά δυσκολία και κανένα πρόβλημα που προκύπτει, στον καθηγητή, στον εκπαιδευτικό, στον φίλο Γιάννη.

Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή κ. Χατζηαράπογλου Λάζαρο που ανέλαβε το έργο να με καθοδηγήσει σε όλη την διάρκεια της έρευνας όσο και στο τελικό στάδιο της συγγραφής ως επιβλέπων, μετά τον άδικο χαμό του κ. Ελεμέ, καθώς και ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Καθηγητή κ. Βαρβούνη Γεώργιο και Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σκομπρίδη Κωνσταντίνο για την στήριξή τους και τις συμβουλές τους. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Καθηγητή κ. Τσίκαρη Βασίλειο, Καθηγητή κ. Χατζηκακού Σωτήριο, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Θεοδώρου - Κασιούμη Βασιλική και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σίσκο Μιχαήλ.

Ευχαριστώ για την βοήθειά τους το κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Τσιαφούλη Κωνσταντίνο για τη λήψη φασμάτων ενός και δυο διαστάσεων NMR καθώς και το κέντρο Μάζας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Καρκαμπούνα Αθανάσιο για την λήψη φασμάτων υψηλής ευκρίνειας HRMS. Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στο φίλο μου Δρ. Συργιάννη Ζώη, ερευνητή του Τμήματος Χημικών και Φαρμακευτικών επιστημών του πανεπιστημίου της Τεργέστης για την άριστη συνεργασία και την αμέριστη βοήθειά του, καθώς και τη Δρ. Δόλκα Χρυσάνθη, ερευνήτρια του Πανεπιστημίου της Γενεύης για τη λήψη μέρους των φασμάτων υψηλής ευκρίνειας HRMS.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μεταπτυχιακούς σπουδαστές κ. Οικονόμου Κοσμά και κ. Μάνθο Γεώργιο για τη φιλία και τη συνεργασία καθόλη τη διάρκεια της παρούσας διατριβής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές, μεταπτυχιακούς φοιτητές και το προσωπικό του Τμήματος Χημείας, για τη δημιουργία φιλικής ατμόσφαιρας καθόλη αυτή τη διάρκεια.

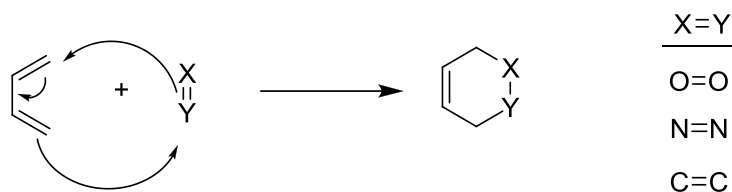
Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου, στους γονείς μου και στη σύντροφό μου Μαρία, για την αμέριστη συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

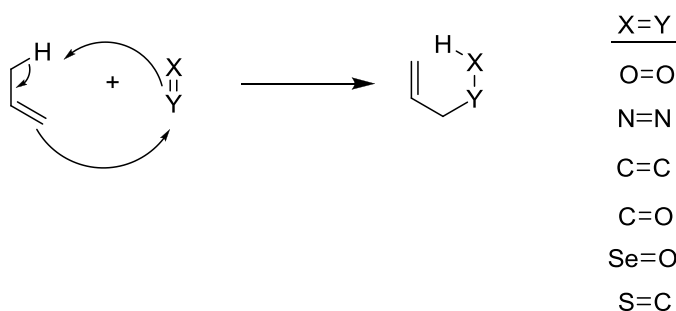
1.1. Γενικά

Μια από τις πιο μελετημένες αντιδράσεις στην Οργανική χημεία, τόσο από συνθετικής όσο και από μηχανιστικής πλευράς είναι η Diels-Alder αντίδραση¹. Αυτή μπορεί να περιγραφεί ως η «κυκλοπροσθήκη ενός ηλεκτρονιόφιλου (διενόφιλο) με ένα συζυγές διένιο» και έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός κυκλοεξενικού δακτυλίου, (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Γενική μορφή αντίδρασης Diels-Alder.

Στην ίδια κατηγορία αντιδράσεων συμπεριλαμβάνεται και η Alder Ene^{2,3} αντίδραση, που συμβαίνει μεταξύ ενός ηλεκτρονιόφιλου και μιας ολεφίνης που φέρει αλλυλικά υδρογόνα, (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Η αντίδραση Alder Ene.

¹ α) Sauer J.; Sustman R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779; β) Houk K. N.; Lin Y. T.; Brown F. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554; γ) Bernardi F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3050; δ) Nelsen S. F.; Blackstock S. C.; Frigo T. B., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1769; ε) Herndon W. C., *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 157; στ) Baldwin J. E.; Reddy V. P., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5264.

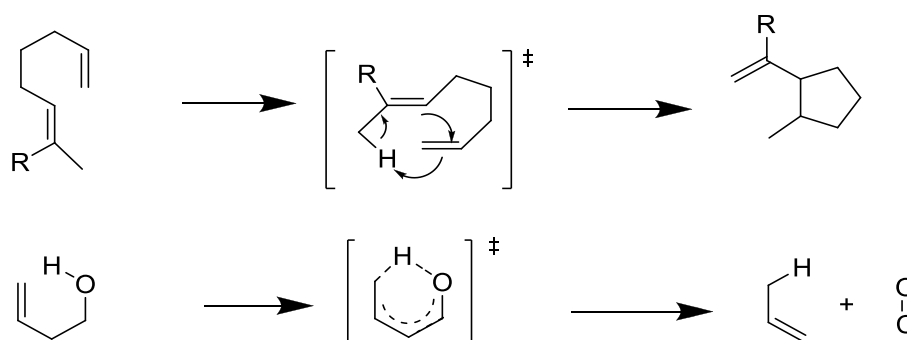
² Hoffman H. M. R., *Angew. Chem. Internat. Ed.* **1969**, *8*, 556.

³ Keung E. C.; Alper H., *J. of Chem. Education* **1972**, *49*, 97.

Η ene αντίδραση ορίζεται ως «η έμμεση προσθήκη μιας ένωσης με ενεργοποιημένο διπλό δεσμό (ηλεκτρονιόφιλο) σε μια ολεφίνη που φέρει αλλυλικό υδρογόνο (ene)» και περιλαμβάνει τα στάδια: α) σχηματισμό δεσμού μεταξύ των δύο ακόρεστων ενώσεων, β) μεταφορά του αλλυλικού υδρογόνου στο ηλεκτρονιόφιλο και γ) αλλυλική μετατόπιση του διπλού δεσμού.

Η πρώτη συστηματική μελέτη της αντίδρασης έγινε το 1943 από τον Alder⁴. Από τότε πληθώρα συνθετικών και μηχανιστικών αναφορών έχουν εμφανιστεί στην βιβλιογραφία. Το μεγάλο συνθετικό ενδιαφέρον έγκειται στο γεγονός της ομαδοποίησης ενός ακόρεστου υδρογονάνθρακα με την εισαγωγή μιας χαρακτηριστικής ομάδας.

Εκτός από την κλασική διαμοριακή αντίδραση έχουν αναφερθεί παραδείγματα ενδομοριακών⁵ καθώς και retro ene⁶ αντιδράσεων, (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Παραδείγματα ενδομοριακής και “retro ene” αντιδράσεων.

Επίσης έχουν αναφερθεί και μελετηθεί και καταλυτικές ene αντιδράσεις, με χρήση ενός οξέως Lewis ως καταλύτη, με χρήσιμες εφαρμογές.^{7,8}

⁴ Alder K.; Pascher F.; Schmitz A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, 76, 27.

⁵ Huntsman W. D.; Solomon V. C.; Eros D., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5455.

⁶ Blomquist A. T.; Taussig P. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3505.

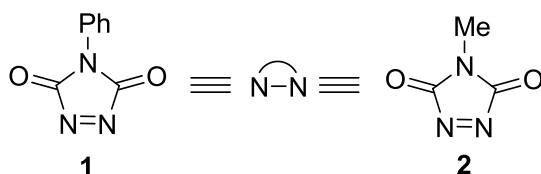
⁷ α) Snider B. B., *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 426; β) Snider B. B.; Ron E., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8160; γ) Stephenson L. M.; Orfanopoulos M., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2200; δ) Kwart H.; Brechbiel M. W., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3353; ε) Achmatowicz O. Jr.; Szymoniak J., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1228.

⁸ α) Whitesell J. K., *Tetrahedron* **1986**, 42, 2993; β) Achmatowicz O.; Bialecka-Florjańczyk E.; Goliński J.; Rozwadowski J., *Synthesis* **1987**, 414; γ) Whitesell J. K.; Allen D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3585; δ) Mikami K.; Kaneko M.; Loh T. P.; Terada M.; Nakai T., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3909.

Ως αλκένια μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε άκυκλες⁹ είτε κυκλικές¹⁰ ολεφίνες, 1,4 διένια¹¹, αλλένια¹², καθώς και αλκένια με κεκαμμένους διπλούς δεσμούς.¹³

Ηλεκτρονιόφιλα (X=Y) με χαρακτηριστική ακόρεστη ομάδα: C=O,¹⁴ C=C,¹⁵ -N=N-,¹⁶ O=O,¹⁷ O=Se=O,¹⁸ -N=S=,¹⁹ O=S=O,²⁰ -C≡C-,²¹ έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για την εισαγωγή διαφόρων ετεροατόμων σε ακόρεστους υδρογονάνθρακες. Συνήθως τα μόρια αυτά φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες οι οποίες αυξάνουν τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα των ακόρεστων υδρογονανθράκων.

Ένα από τα πιο δραστικά ηλεκτρονιόφιλα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι η 4-*N*-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) **1**, της οποίας η παρασκευή είναι γνωστή από το 1894.²² Στο υπόλοιπο της εργασίας ο δακτύλιος θα συμβολίζεται συντομογραφικά, (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Οι υποκατεστημένες τριαζολινοδιόνες (TAD's), PhTAD και MeTAD, με την συντομογραφία τους.

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετές χημικές ιδιότητες του PhTAD. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι το PhTAD διμερίζεται με τη χρήση ακτινοβολίας,

⁹ Thaler W. A.; Frazus B., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2226.

¹⁰ Schenk G.O.; Gollnick K.; Buchwald G.; Schroeter S.; Ohloff G., *Liebigs Ann.Chem.* **1964**, 674, 93.

¹¹ Hill R. K.; Barjer H. J. Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2558.

¹² England D. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2205.

¹³ Nickon A., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1190.

¹⁴ Arnold R. T.; Veerevagu P., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 82, 5411.

¹⁵ Stumpf W.; Derichs F.; Rombusch K.; Franke W., *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 687, 124.

¹⁶ Stephenson L. M.; Mattern D. L., *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3614.

¹⁷ Foote C. S., *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 104.

¹⁸ Stephenson L. M.; Speth D. R., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4683.

¹⁹ Muensterer H.; Kresze G.; Brechbiel M.; Kwart H., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2677.

²⁰ Arnold R. T.; Amidon R. W.; Dodson R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2871.

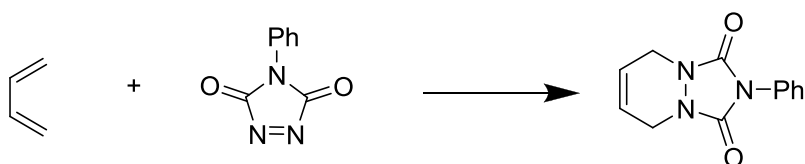
²¹ Wittig G.; Hoffmann R. W., *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2718.

²² α) Thiele J.; Stange O., *Annalen* **1894**, 1, 283; β) Stolle J., *Ber.* **1912**, 45, 273; γ) Cookson R. C.; Gilani S. S. H.; Stevens I. D. R., *Tetrahedron Lett.* **1962**, 14, 615; δ) Cookson R. C.; Gupte S. S.; Stevens I. D. R.; Watts C. T., *Org. Synth.* **1972**, 51, 121.

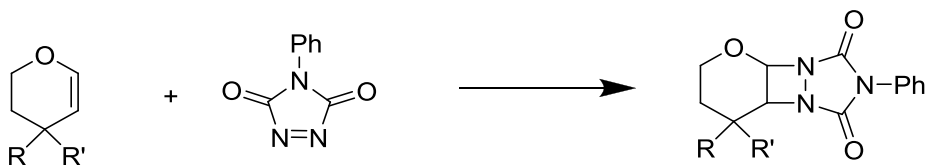
δεσμεύει αλκοόλες,²³ σχηματίζει μέσω φωτοχημικών αντιδράσεων πολυμερή,²⁴ αποσυντίθεται με θέρμανση²⁵ και χρησιμοποιείται στην παγίδευση ριζών.²⁶ Έχει χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή διαζωενώσεων με σκοπό τη σύνθεση πολύπλοκων μορίων.²⁷ Η προσθήκη του σε πολυμερή²⁸ και σε στεροειδή²⁹ που έχουν διπλούς δεσμούς, έχει αναφερθεί ως χρήσιμη αλλαγή των ιδιοτήτων τους.

Οι αντιδράσεις του PhTAD μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις γενικές κατηγορίες:

α) στις αντιδράσεις Diels-Alder, [4+2] κυκλοπροσθήκες, με συζυγή διένια,³⁰



β) στις αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθηκών, με αλκένια που δε φέρουν αλλυλικά υδρογόνα και οδηγούν στο σχηματισμό διαζετιδινών³¹



και

²³ α) Borhani D. W.; Greene F. D., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1563; β) Mackay D.; Taylor N. J.; Wingle I. D., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1288.

²⁴ Pirkle W. H.; Stickler J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7497.

²⁵ Wamhoff H.; Wald K., *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1699.

²⁶ Alberti A.; Pedulli G. F., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2544.

²⁷ α) Adam W.; De Lucchi O., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 762; β) Katz T. J.; Acton N., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *95*, 2738.

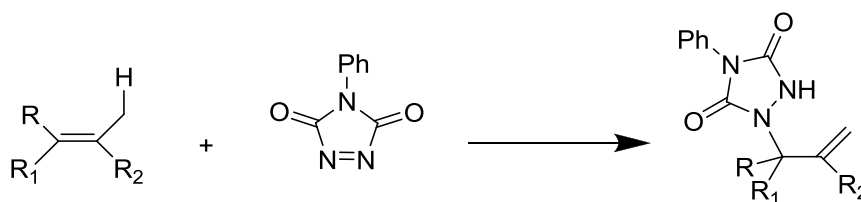
²⁸ Butler G. B.; Williams A. G., *J. Polymer Science, Polymer Chemistry Edition* **1979**, *17*, 1117.

²⁹ α) Kaneko C.; Sugimoto A.; Eguchi Y.; Yamada S.; Ishikawa M., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2701; β) Brynjolffssen J.; Emke A.; Hands D.; Midgley M.; Whalley W. B., *J.C.S.Chem. Comm.* **1975**, 633; γ) Aberhart D. J.; Hsu A. C. T., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2098; δ) Breslow R.; Corcoran R.J.; Snider B.B.; Doll R. J.; Khana P.L.; Kaley R., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 905.

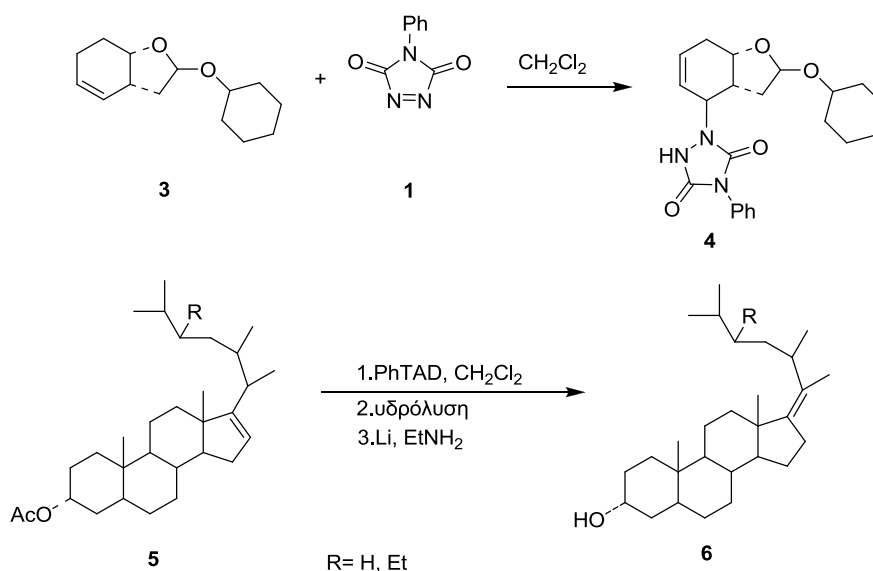
³⁰ α) Cookson R. C.; Gilani S. S. H.; Stevens I. D. R., *J. Chem. Soc.(C)* **1967**, 1905; β) Gillis B. T.; Hagarty J. D., *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 330; γ) Rienacker R.; Ashkenazi P.; Kapon M.; Benn R.; Ginsburg D., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1161.

³¹ α) Von Gustorf E. K.; White D. V.; Kim B.; Hess D.; Leitich J., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1155; β) Wagener K. B.; Turner S. R.; Butler G. B., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1454.

γ) στις αντιδράσεις ‘ene’, με αλκένια που φέρουν αλλυλικό υδρογόνο και οδηγούν στο σχηματισμό υποκατεστημένων ουραζολών (*N*-αλλυλικές ουραζόλες).³²



Τοποεκλεκτικές (regioselective) ‘ene’ αντιδράσεις του PhTAD χρησιμοποιούνται στη χημεία πολυμερών³³ όπως και σε πολλές συνθετικές αντιδράσεις όπου είναι το κρίσιμο στάδιο της συνθετικής πορείας. Για παράδειγμα, η ‘ene’ αντίδραση του PhTAD με την ακετάλη **3**, (Σχήμα 5), οδηγεί τοποεκλεκτικά στο αντίστοιχο αλλυλικό παράγωγο **4**, το οποίο είναι πρόδρομη ένωση για τις προσταγλαδίνες PGF_{2a} και PGE₂.³⁴ Επίσης, το Δ¹⁶ στεροειδές **5** με τοποεκλεκτική ‘ene’ αντίδραση με το PhTAD³⁵ μετατρέπεται στο Δ¹⁷ ισομερές του **6**.



Σχήμα 5: Τοποεκλεκτικές (regioselective) ‘ene’ αντιδράσεις του PhTAD.

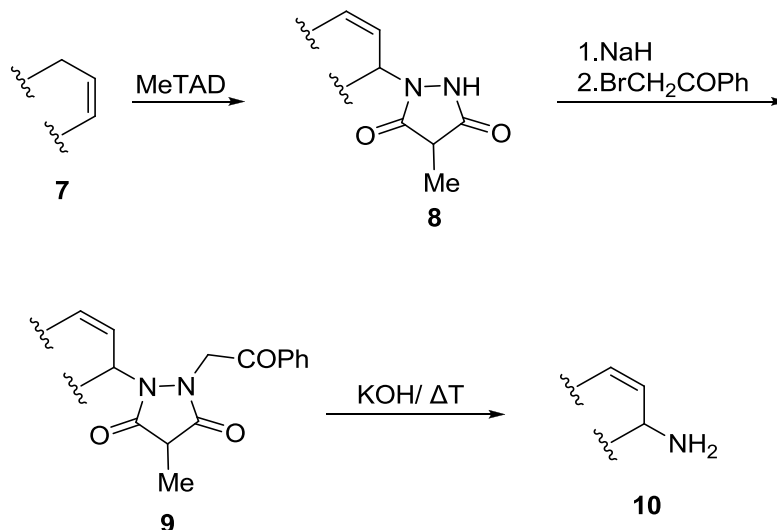
³² α) Pirkle W. H.; Stickler J. C., *Chem. Comm.* **1967**, 760; β) Osahi S.; Leong K. W.; Matyjaszewski K.; Butler G. B., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3472.

³³ α) Wagener K. B.; Turner S. R.; Butler G. B., *J. Polym. Sci., Part B* **1972**, *10*, 805; β) Butler G. B.; Williams A. G.; Leong K., *Polym. Prepr., Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.* **1977**, *18*, 843.

³⁴ Corey E. J.; Snider B. B., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3632.

³⁵ α) Snider B. B.; Corcoran R. J.; Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6580; β) Breslow R.; Corcoran R. J.; Snider B. B.; Doll R. J.; Khanna P. L.; Kaleya R., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 905.

Ο Adam και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν την άμεση αλλυλική αμίνωση ολεφινών με απόδοση 30-55 %, με υδρόλυση των *N*-αλλυλικών ουραζολών, σε συνθήκες βασικής κατάλυσης, οι οποίες είναι προϊόντα της ‘ene’ αντίδρασης τριαζολινοδινών TAD’s, (Σχήμα 6).³⁶



Σχήμα 6: Αλλυλική αμίνωση ολεφινών.

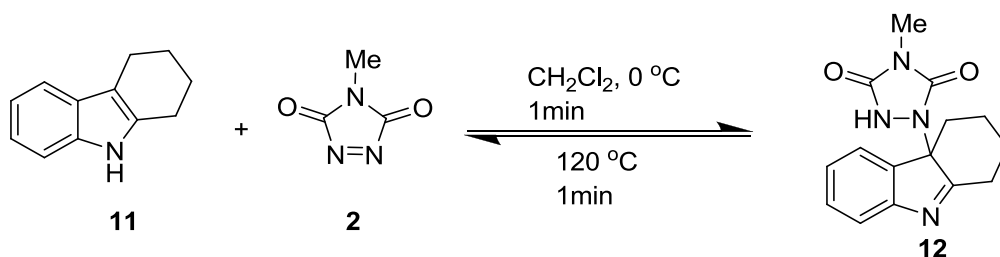
Επίσης με τη χρήση χειρόμορφων ομάδων και τοποεκλεκτικών και στερεοεκλεκτικών ‘ene’ αντιδράσεων του PhTAD με οπτικά καθαρά αμιδικά παράγωγα του *E*-2-μεθυλοβουτ-2-εν-οϊκού οξέως (tiglic acid), απομονώνονται εναντιομερικά καθαρά παράγωγα του ακρυλικού οξέως.³⁷ Τέλος, ο Corey και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια νέα αντίδραση των ινδολών με MeTAD και τη χρησιμοποίησαν στην πρώτη εναντιοεκλεκτική σύνθεση της οκαραμίνης-*N*.³⁸ Αργότερα αναπτύσσοντας περαιτέρω αυτή τη μεθοδολογία ανακάλυψαν την πρώτη μέθοδο προσωρινής προστασίας του διπλού δεσμού 4α,9α του 1,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο **11**, αφού παρατήρησαν ότι το προϊόν της ‘ene’

³⁶ Adam W.; Pastor A.; Wirth T., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1295.

³⁷ α) Adam W.; Degen H. G.; Krebs O.; Saha-Möller C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12938; β) Elemes Y.; Muir K. W., *Acta Cryst.* **2006**, 62, 458.

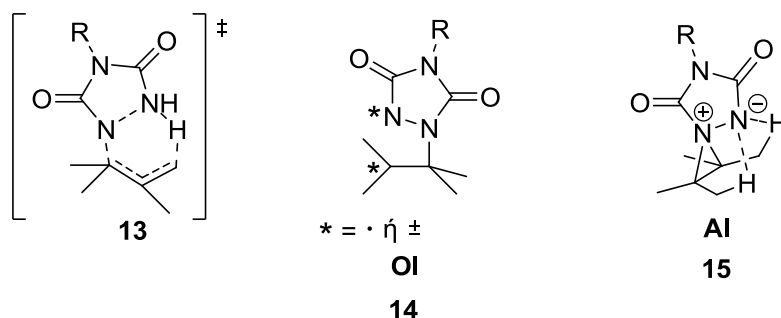
³⁸ Baran P. S.; Guerrero C. A.; Corey E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5628.

αντίδρασης **12** μπορεί να μετατραπεί στην αρχικό καρβαζόλιο απλά μόνο με θέρμανση, (Σχήμα 7).³⁹



Σχήμα 7: Retro-ene αντίδραση τετραϋδροκαρβαζολίου.

Οι λεπτομέρειες του μηχανισμού της ‘ene’ αντίδρασης του R-TAD μελετώνται για αρκετά χρόνια και είναι ένα θέμα με αρκετές αντιπαραθέσεις.



Σχήμα 8: Πορεία μηχανισμού της ‘ene’ αντίδρασης του R-TAD.

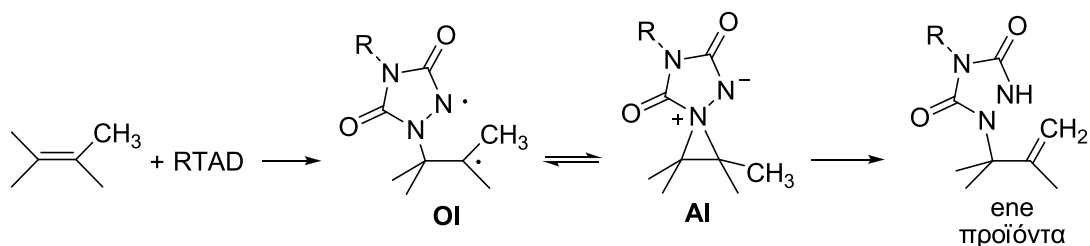
Τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί έχουν προταθεί για την αντίδραση, (Σχήμα 8): α) σύγχρονη διαδικασία κατά την οποία ο σχηματισμός του δεσμού μεταξύ των αντιδρώντων και η απόσπαση του αλλυλικού υδρογόνου συμβαίνουν ταυτόχρονα σε μια κυκλική μεταβατική κατάσταση **13**, β) σταδιακός μηχανισμός όπου στο πρώτο στάδιο συμβαίνει ο σχηματισμός ενός δίπολου ή δίριζου ενδιάμεσου **14**. Σ’ αυτήν την περίπτωση ο δεσμός C-N σχηματίζεται πρώτα και ακολουθεί η απόσπαση του πρώην αλλυλικού υδρογόνου σε επόμενο στάδιο και γ) σταδιακός μηχανισμός που προχωρεί μέσω σχηματισμού ενός

³⁹ Baran P. S.; Guerrero C. A.; Corey E. J., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1999.

ενδιαμέσου, του διαζιριδινικού ιμιδίου (AI) **15**. Τα περισσότερα πειραματικά δεδομένα⁴⁰ καθώς και θεωρητικές μελέτες,⁴¹ συνηγορούν υπέρ του σχηματισμού του AI ενδιαμέσου κατά τη διαδικασία της αντίδρασης.

Η πρόταση περί της διαμεσολάβησης ενός ενδιαμέσου με τα δομικά χαρακτηριστικά του AI, στην ‘ene’ αντίδραση, καθιερώθηκε από τη μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων από την ομάδα του Greene^{40α} και βασίστηκε στο ισοτοπικό κριτήριο του Stephenson.⁴²

Ο Singleton και οι συνεργάτες του βασιζόμενοι σε πειραματικά δεδομένα και θεωρητικές μελέτες ισοτοπικών φαινομένων και θεωρητικούς υπολογισμούς του ενεργειακού περιεχομένου της μεταβατικής κατάστασης της ‘ene’ αντίδρασης,⁴³ αμφισβήτησαν τη διαμεσολάβηση του ενδιαμέσου AI και το ότι σχηματίζεται στο πρώτο (καθοριστικό για την ταχύτητα) στάδιο της αντίδρασης. Στη μελέτη τους προτάθηκε ο σχηματισμός αρχικά ενός ανοιχτού δίριζου ενδιαμέσου, το οποίο μετατρέπεται ακαριαία στο «κλειστό» AI και στη συνέχεια οδηγείται σε ‘ene’ προϊόντα, (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Μετατροπή του ανοικτού δίριζου ενδιαμέσου σε «κλειστό» AI.

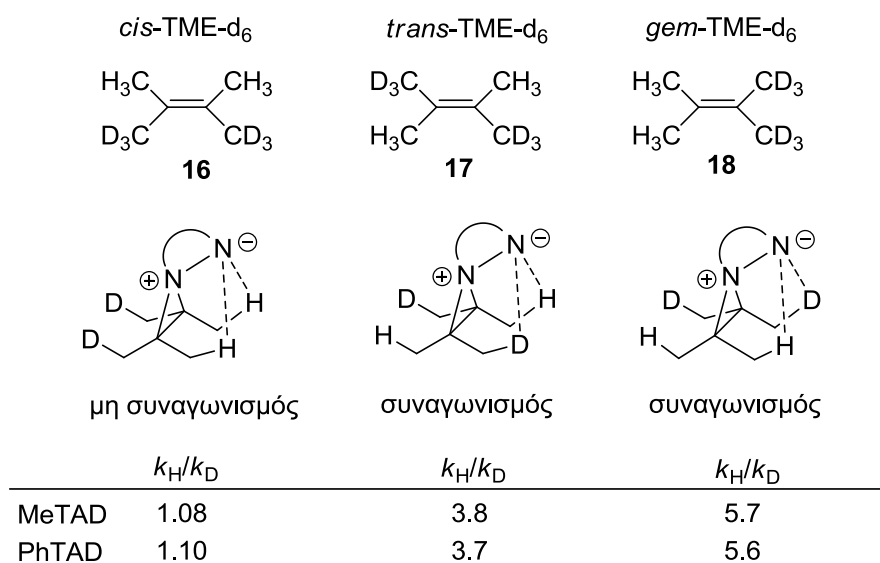
⁴⁰ α) Seymour A.; Greene F.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6384; β) Orfanopoulos M.; Smonou I.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3607; γ) Orfanopoulos M.; Stratakis M.; Elemen Y.; Jensen F., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3180; δ) Elemen Y.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6044; ε) Clennan E. L.; Koola J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3802; στ) Smonou I.; Khan S.; Foote C. S.; Elemen Y.; Mavridis I. M.; Pantidou A.; Orfanopoulos M., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7081; ζ) Stratakis M.; Orfanopoulos M.; Foote C. S., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1315; η) Vassilikogiannakis G.; Stratakis M.; Orfanopoulos M.; Foote C.S., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4130.

⁴¹ Chen J. S.; Houk K. N.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9852.

⁴² Grdina M. B.; Orfanopoulos M.; Stephenson L. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3111.

⁴³ Singleton D. A.; Hang C., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11885.

Η πρώτη στερεοϊσοτοπική μελέτη ‘ene’ αντιδράσεων με PhTAD σε ειδικά δευτεριωμένες τετραϋποκατεστημένες ολεφίνες έγινε από τον F. D. Greene.⁴⁴ Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο ισοτοπικός συναγωνισμός υπάρχει μόνο στην περίπτωση που οι –CH₃ και οι –CD₃ ομάδες βρίσκονται σε *cis* και όχι σε *trans* ή *geminal* θέση μεταξύ τους, (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Στερεοϊσοτοπική μελέτη κατά την ‘ene’ αντίδραση ειδικά δευτεριωμένων τετραϋποκατεστημένων ολεφινών με PhTAD.

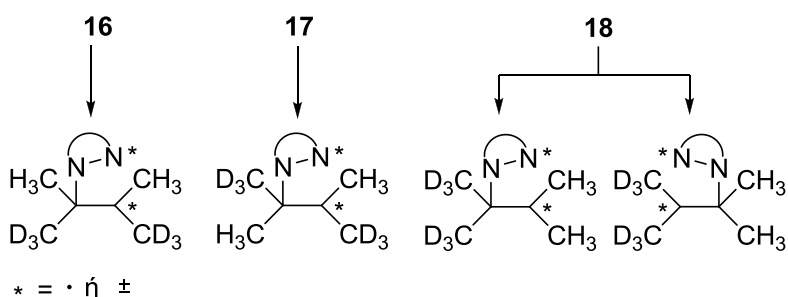
Οι διαφορετικές τιμές στα k_H/k_D απορρίπτουν καταρχήν ένα σύγχρονο μηχανισμό σύμφωνα με τον οποίο ο σχηματισμός του δεσμού C-N και η αφαίρεση του αλλυλικού υδρογόνου (είτε δευτερίου) γίνονται σε ένα στάδιο. Αυτό γιατί και στα τρία αλκένια (Σχήμα 10), όλες οι μεθυλομάδες είναι ισοδύναμες λόγω συμμετρίας του μορίου και άρα εξίσου συναγωνίσιμες. Η στερεοηλεκτρονιακή ισοδυναμία των ισοτόπων είναι βασική αρχή για τη μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων (k_H/k_D).

⁴⁴ α) Seymour C. A.; Greene F. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6384; β) Cheng C.C.; Seymour C.A.; Petti M.A.; Greene F.D.; Blount J.F., *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 2910.

Έτσι, αφού η απόσπαση H(D) θα γίνεται στο μοναδικό και επομένως καθοριστικό στάδιο για την ταχύτητα της αντίδρασης, θα αναμενόταν παρόμοια πρωτοταγή ισοτοπικά φαινόμενα και για τις τρεις ολεφίνες. Το πείραμα όμως έδειξε το αντίθετο.

Όμοια σε ένα σταδιακό μηχανισμό που περιλαμβάνει δίπολο ή δίριζο ενδιάμεσο, αναμένεται στις αντιδράσεις με τις ολεφίνες **16**, **17**, να υπάρχει σημαντικό πρωτοταγές ισοτοπικό φαινόμενο k_H/k_D και περίπου όμοιο, εάν η απόσπαση του υδρογόνου γίνεται στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, (Σχήμα 11). Αντίστοιχα σε μία τέτοια περίπτωση, αναμένεται μικρό (δευτεροταγές) k_H/k_D κατά την αντίδραση της ολεφίνης **18**, κάτι που δεν συμβαίνει μια και το ισοτοπικό φαινόμενο που μετρήθηκε είναι μεγάλο ($k_H/k_D = 5.6$ με το PhTAD και 5.7 με το MeTAD).

Αυτό προϋποθέτει ότι ο σχηματισμός του ενδιάμεσου συμβαίνει στο πρώτο και καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο και η απόσπαση του H(D) στο δεύτερο στάδιο, το οποίο και καθορίζει την κατανομή των προϊόντων.



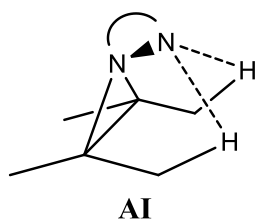
Σχήμα 11: Τα αναμενόμενα δίπολα ή δίριζα των αντίστοιχων ολεφινών.

Στην περίπτωση που το ενδιάμεσο σχηματίζονταν εύκολα και η απόσπαση του H(D) γίνεται στο δεύτερο στάδιο, που καθορίζει την ταχύτητα της αντίδρασης, τότε το ενδιάμεσο θα ισορροπούσε με τα αντιδρώντα και τα μετρούμενα k_H/k_D θα αναμενόταν όμοια με το σύγχρονο μηχανισμό.

Επομένως με βάση την ισοτοπική μελέτη των υποστρωμάτων στις αντιδράσεις των ολεφινών **16**, **17**, **18** αποκλείστηκε ο σύγχρονος μηχανισμός και ο σταδιακός μηχανισμός

μέσω δίπολου ή δίριζου ενδιάμεσου και προτάθηκε ο σχηματισμός ενός ενδιάμεσου όπου υπάρχει συναγωνισμός όταν τα ισότοπα βρίσκονται σε *cis* γεωμετρία και όχι όταν βρίσκονται σε *trans* ή *geminal* θέση.

Το ενδιάμεσο που ανταποκρίνεται σε αυτές τις απαιτήσεις είναι το διαζιριδινικό μίδιο (AI) με τη στερεοχημεία του AI, (Σχήμα 12) το οποίο είναι και το μόνο που μπορεί να δικαιολογήσει τα ισοτοπικά φαινόμενα που μετρήθηκαν.

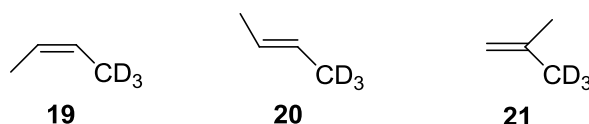


Σχήμα 12 : Προτεινόμενο ενδιάμεσο, διαζιριδινικό μίδιο AI.

Προτάθηκε ότι ο σχηματισμός του ενδιάμεσου είναι αντιστρεπτός προς τα αντιδρώντα, ώστε να δικαιολογηθεί το μικρό αλλά μη μηδενικό k_H/k_D στην περίπτωση της ολεφίνης **16** με ταχύτητα μεγαλύτερη προς τα προϊόντα από ότι στα αντιδρώντα.



Αυτό διότι σε αντίθετη περίπτωση, το ισοτοπικό φαινόμενο στην αντίδραση της ολεφίνης **16** θα μετριόταν μεγαλύτερο. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν στην ισοτοπική μελέτη της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD με ισομερή βουτένια-d₃ (**19**, **20**, **21**), (Σχήμα 13).⁴⁵

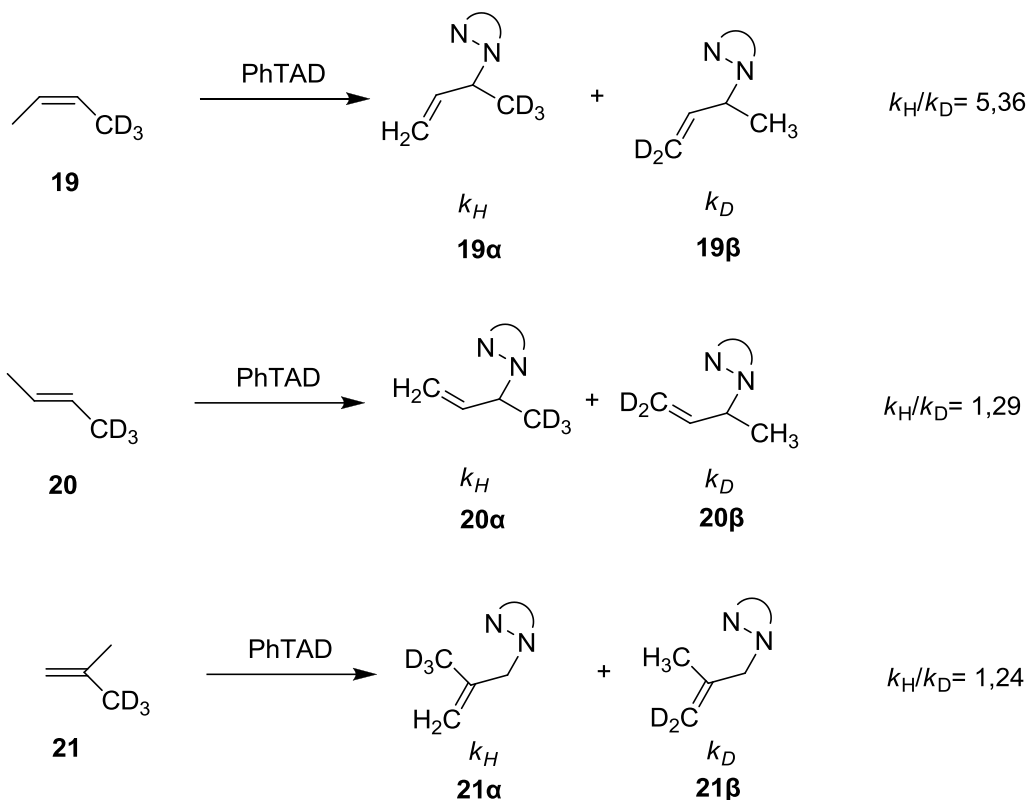


Σχήμα 13: Ισομερή βουτένια-d₃.

⁴⁵ Orfanopoulos M.; Foote C.S.; Smonou I., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 15.

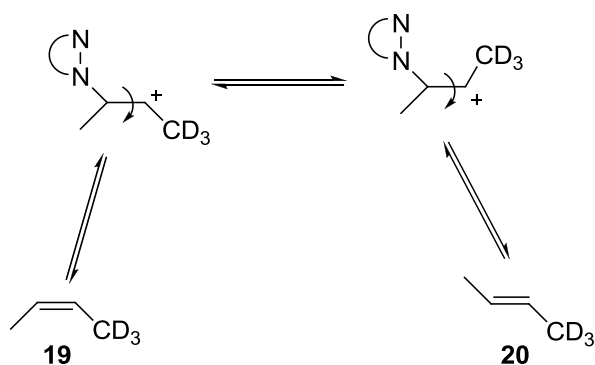
Με την ίδια λογική ο σύγχρονος μηχανισμός απορρίφθηκε ενώ ένας σταδιακός μηχανισμός, μέσω δίπολου ή δίριζου ενδιάμεσου που έχει αρκετό χρόνο ζωής, ώστε να μπορεί να ισομεριστεί, αποκλείστηκε για δυο βασικούς λόγους:

α) Τα k_H/k_D θα ήταν εντελώς διαφορετικά απ' αυτά που μετρήθηκαν, (Σχήμα 14).



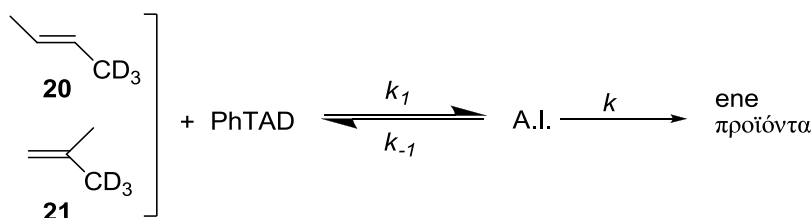
Σχήμα 14: Ισοτοπικά φαινόμενα σε ισομερή βουτένια-d₃.

β) Κατά την διάρκεια της αντίδρασης δεν παρατηρήθηκε ένας πιθανός ισομερισμός $cis \rightleftharpoons trans$, (Σχήμα 15).



Σχήμα 15: Πιθανός ισομερισμός $cis \rightleftharpoons trans$ σε ισομερή βουτένια-d₃.

Η παρόμοια, με τα αποτελέσματα που ήδη αναφέρθηκαν για τις ολεφίνες **16**, **17**, **18**, στερεοχημική εξάρτηση των ισοτοπικών φαινομένων στις ολεφίνες **19**, **20**, **21**, απαιτεί το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου με τα στερεοχημικά χαρακτηριστικά του ΑΙ. Η γεωμετρία ενός τέτοιου ενδιάμεσου επιτρέπει το συναγωνισμό Η και D μόνο όταν βρίσκονται σε *cis* συσχετισμό μεταξύ τους (και όχι σε *trans* ή *geminal* γεωμετρία). Η ύπαρξη μικρού αλλά μη μηδενικού k_H/k_D στις ολεφίνες **20**, **21**, προϋποθέτει την αντιστρεπτότητα του ενδιάμεσου αυτού, (Σχήμα 16).



Σχήμα 16: Πορεία αντίδρασης σε ισομερή βουτένια-d₃ με το PhTAD.

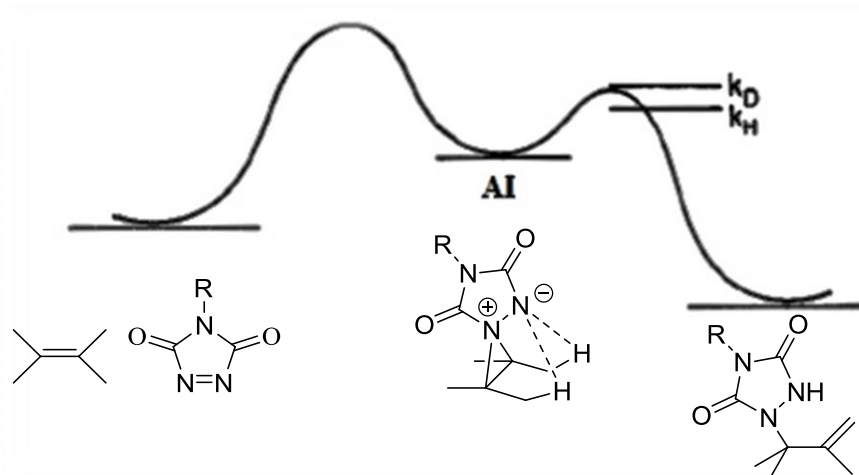
Ίδιας τάξης ισοτοπικά φαινόμενα με αυτά των διυποκατεστημένων *trans* και *geminal* υποστρωμάτων, έχουν αναφερθεί και κατά την ‘ene’ αντίδραση μεθυλενο-κυκλοεξάνιου με καρβονυλικά ηλεκτρονιόφιλα.⁴⁶ Η αιτιολόγησή τους βασίζεται στην παραδοχή ισορροπίας του ενδιάμεσου με τα αντιδρώντα.

Όπως παρατηρούμε, το ισοτοπικό φαινόμενο στις περιπτώσεις αυτές των διυποκατεστημένων ολεφινών **20** και **21** όπου δεν συναγωνίζονται οι -CD₃ και -CH₃ ομάδες, ενώ είναι μικρό ωστόσο είναι αρκετά μεγαλύτερο από το k_H/k_D στην αντίστοιχη τετραυποκατεστημένη ολεφίνη **16**. Το γεγονός αυτό εξηγείται με τη σχετική σταθερότητα του ενδιάμεσου ΑΙ. Στην περίπτωση της τετραυποκατεστημένης ολεφίνης το ενδιάμεσο που σχηματίζεται είναι περισσότερο σταθερό (χαμηλότερο ενεργειακά) από ό,τι στην περίπτωση των διυποκατεστημένων βουτενίων λόγω της ισχυρότερης αλληλεπίδρασης του ηλεκτρονιόφιλου με πιο πλούσιο ηλεκτρονιακό σύστημα. Έτσι, στην περίπτωση των

⁴⁶ Song Z.; Chrisope D. R.; Beak P., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3938.

ολεφινών **20** και **21** ισχύει ότι το k_{-1} διυποκατεστημένης ολεφίνης είναι μεγαλύτερο από το k_{-1} της τετραϋποκατεστημένης ολεφίνης. Ωστόσο, το ενδιάμεσο διασπάται πιο γρήγορα προς σχηματισμό προϊόντων απ' ό,τι προς σχηματισμό αντιδρώντων.

Συμπεραίνοντας, η 'ene' αντίδραση του PhTAD με ολεφίνες γίνεται σταδιακά με το πρώτο στάδιο (σχηματισμός του ενδιάμεσου AI) καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης, ενώ το δεύτερο στάδιο (συναγωνισμός H/D) είναι το γρήγορο και αυτό που καθορίζει τα προϊόντα της αντίδρασης, όπως φαίνεται στο παρακάτω ενεργειακό διάγραμμα, (Σχήμα 17).



Σχήμα 17: Ενεργειακό διάγραμμα της 'ene' αντίδρασης.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι τα k_H/k_D για τα *cis*, *trans* και *geminal* ισομερή βουτένια- d_3 είναι ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία. Η ερμηνεία του φαινόμενου αυτού, είναι ότι η ενθαλπία ενεργοποίησης κατά την ισοτοπική διάκριση (δεύτερο στάδιο-καθοριστικό της αναλογίας των προϊόντων) είναι αμελητέα. Σύμφωνα με τον Kwart^{47,48} η μέτρηση μεγάλου k_H/k_D που δεν εξαρτάται από τη θερμοκρασία συνηγορεί υπέρ μιας μη γραμμικής μεταβατικής κατάστασης (μη γραμμική μεταφορά των H, D, στη γραμμική μεταβατική κατάσταση η γωνία N--H--C πλησιάζει τις 180°) γεγονός που

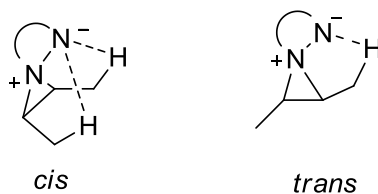
⁴⁷ α) Kwart H.; Brechbiel M. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4671; β) Kwart H., *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 401.

⁴⁸ Orfanopoulos M.; Smonou I.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3607.

συμφωνεί με το προτεινόμενο μοντέλο. Ωστόσο, η πρόταση αυτή του Kwart έχει αμφισβητηθεί με βάση θεωρητικούς υπολογισμούς από τους McLennan και Gill.^{49,50}

Η ύπαρξη ενός τέτοιου μηχανισμού ενισχύεται και από το γεγονός, ότι αύξηση της αλκυλίωσης στο διπλό δεσμό συνοδεύεται με αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης (σταθερότερο AI \implies k_{-1} μειώνεται \implies k_1 μεγαλώνει), καθώς και το γεγονός ότι όλα τα *cis* αλκένια που έχουν εξεταστεί μέχρι τώρα αντιδρούν πιο γρήγορα από τα *trans* ισομερή τους.^{44β}

Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε, σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο, να εξηγηθεί με το σχηματισμό σταθερότερου ενδιάμεσου στις *cis* ολεφίνες (αλληλεπίδραση του αρνητικά φορτισμένου ατόμου N με δύο αλκυλομάδες που έχουν αλληλικά υδρογόνα) κι επομένως μικρότερη ταχύτητα επιστροφής προς τα αντιδρώντα. Αντίθετα, στα *trans* ισομερή, η λιγότερο ισχυρή αλληλεπίδραση του αρνητικά φορτισμένου ατόμου του αζώτου με μία μόνο αλκυλομάδα, έχει ως αποτέλεσμα ότι $k_{-1cis} < k_{-1trans}$, (Σχήμα 18).



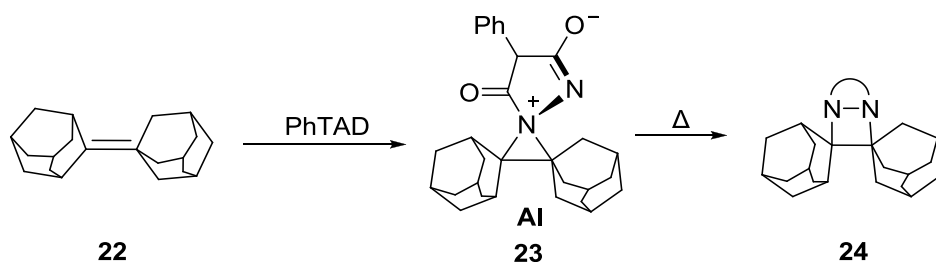
Σχήμα 18: Πιθανά ενδιάμεσα στους *cis* και *trans* βουτενίου με το PhTAD.

Έχουν αναφερθεί φασματοσκοπικές ενδείξεις για το σχηματισμό του ενδιαμέσου AI. Συγκεκριμένα, το ενδιάμεσο **23** κατά την [2+2] αντίδραση του αδαμαντιλυδεν-αδαμαντένιου **22** με PhTAD,⁵¹ είναι σταθερό στους -40 °C και χαρακτηρίστηκε με ¹H NMR φασματοσκοπία. Όταν θερμανθεί το ενδιάμεσο αυτό μετατρέπεται σε διαζετιδίνη **24**, (Σχήμα 19).

⁴⁹ McLennan D. J.; Gill P. M. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2971.

⁵⁰ Carpenter B. K., *Determination of Organic Reaction Mechanisms*, Wiley-Interscience **1984**.

⁵¹ Nelsen S. F.; Kapp D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5548.



Σχήμα 19: Αντίδραση του αδαμαντιλυδεν-αδαμαντένιου με PhTAD.

Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός βασίστηκε στην αλλαγή των επιπέδων συμμετρίας από το ενδιάμεσο **AI**₂₃ στο τελικό προϊόν, τη διαζετιδίνη **24**. Από τα τρία επίπεδα συμμετρίας της αρχικής ολεφίνης, απέμεινε μόνο το ένα (γεγονός που συμφωνεί με την προσέγγιση του PhTAD και της ολεφίνης σε κάθετα επίπεδα) ενώ ταυτόχρονα εμφανίζονται στο φάσμα ¹H NMR καινούριες απορροφήσεις που συμφωνούν με στερεοδομή παρόμοια με αυτή του προτεινόμενου ενδιάμεσου **23**. Σε υψηλότερη θερμοκρασία το ενδιάμεσο μετατρέπεται στο τελικό προϊόν, τη διαζετιδίνη **24**, που έχει δύο επίπεδα συμμετρίας και παρουσιάζει διαφορετικές απορροφήσεις στο φάσμα NMR.

Ο Greene, βρήκε ότι οι ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger ^{44β} των αντιδράσεων του PhTAD με *trans*-3-εξένιο και αδαμαντιλυδεν-αδαμαντένιο ήταν όμοιες. Από αυτό συμπέρανε την απουσία επιπλέον στερεοχημικών παρεμποδίσεων κατά την προσέγγιση του PhTAD στις δύο ολεφίνες και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια προσέγγιση σε κάθετα επίπεδα είναι πιθανότερη απ' ό,τι σε παράλληλα. Ωστόσο η τόποεκλεκτικότητα της αντίδρασης του PhTAD με αλλυλοσιλάνια⁵² εξηγήθηκε με την παράλληλη προσέγγιση των επιπέδων του διπλού δεσμού του αλκένιου και του τριαζολιδινικού δακτυλίου.

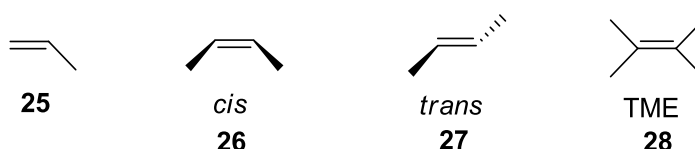
Τέλος, ο Greene^{44β} παρατήρησε ότι σε κυκλικές και άκυκλες αλκυλοτριποκατεστημένες ολεφίνες ο διπλός δεσμός των 'ene' προϊόντων σχηματίζεται αποκλειστικά στα *geminal* αλκύλια του αρχικού διπλού δεσμού. Το γεγονός αυτό

⁵² α) Ohasi S.; Rush W. E.; Butler G. B., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 614; β) Dubac J.; Laporterie A., *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 319; γ) Adam W.; Schwarm M., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3129.

δικαιολογήθηκε με την ύπαρξη ενός μη συμμετρικού ενδιάμεσου, με διαχωρισμό φορτίου, το οποίο διασπάται στη συνέχεια σε προϊόντα.

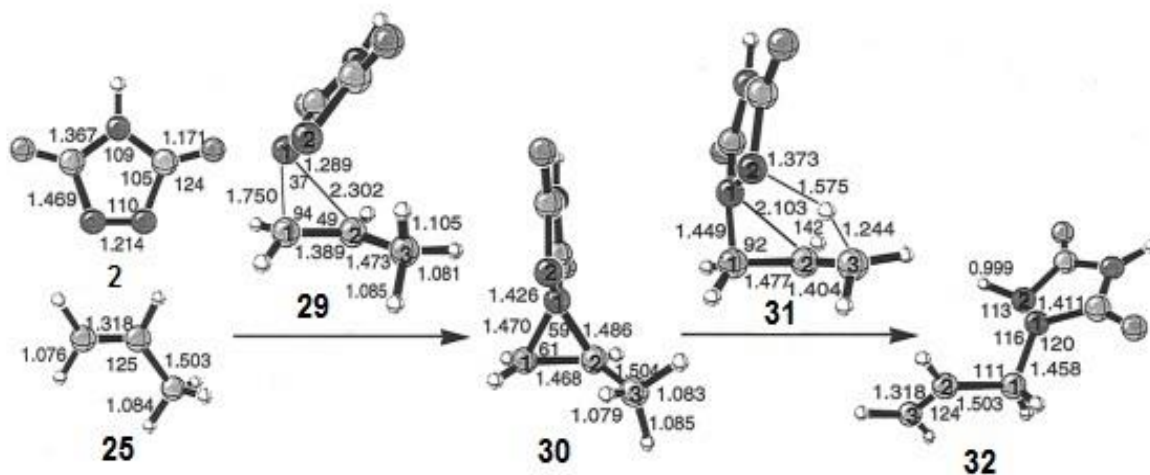
1.2. Θεωρητικές μελέτες για τη μεταβατική κατάσταση της ‘ene’ αντίδρασης με RTAD.

Οι Houk και Foote,⁵³ μελέτησαν θεωρητικά την ‘ene’ αντίδραση με τριαζολινοδιόνη (HTAD) με το προπένιο **25**, *cis*- και *trans*- 2-βουτένιο **26**, **27**, καθώς και με το 2,3-διμεθυλο-2-βουτένιο (TetraME) **28**, (Σχήμα 20).



Σχήμα 20: Πρότυπα αλκένια για θεωρητική μελέτη της ‘ene’ αντίδρασης με HTAD.

Οι βελτιστοποιημένες δομές για την ‘ene’ αντίδραση του HTAD με το προπένιο φαίνονται παρακάτω, (Σχήμα 21).

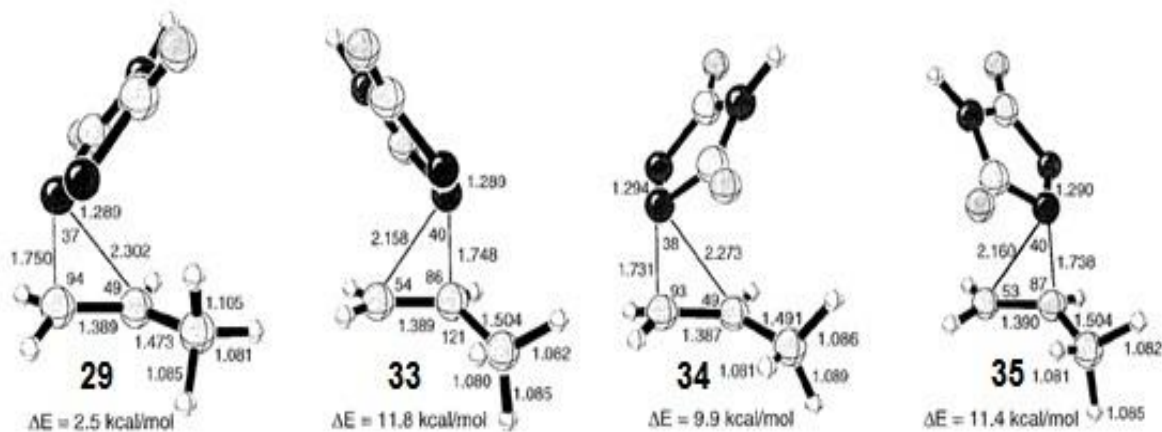


Σχήμα 21: Βελτιστοποιημένες δομές για την ‘ene’ αντίδραση του HTAD με το προπένιο.

⁵³ Chen J. S.; Houk K. N.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9852.

Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι η μεταβατική κατάσταση για το σχηματισμό του ΑΙ είναι μη σύγχρονη και θυμίζει τις αντιδράσεις των καρβενίων με αλκένια.^{54,40ε} Όπως και με τα καρβένια, το HTAD παρουσιάζει και ηλεκτρονιόφιλο και πυρηνόφιλο χαρακτήρα.

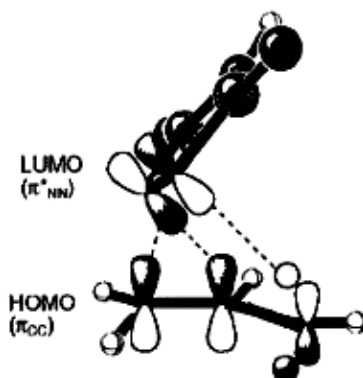
Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικές προσεγγίσεις του HTAD στο αλκένιο, (Σχήμα 22). Οι δύο από αυτές οδηγούν στο ΑΙ ενδιάμεσο έτσι ώστε να μπορεί να σχηματίσει προϊόντα χωρίς να χρειαστεί να ισομεριστεί ή να στραφεί. Οι μεταβατικές καταστάσεις είναι όλες μη συμμετρικές και παρόμοιες ως προς την ένωση και την ενέργεια, με μόνη εξαίρεση την **TS₂₉** που έχει τη χαμηλότερη ενέργεια.



Σχήμα 22: Μεταβατικές δομές προσέγγισης του TAD στο προπένιο.

Στην **TS₂₉** η μεθυλο ομάδα περιστρέφεται έτσι ώστε το ένα υδρογόνο να έχει απόσταση από το N 2.208 Å, επιτρέποντας την ύπαρξη και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων των δευτεροταγών τροχιακών. Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις εμπεριέχουν το σχετικά αρνητικό N και το θετικά φορτισμένο αλλυλικό υδρογόνο. Η σταθεροποίηση από τις αλληλεπιδράσεις των τροχιακών (του N και του H) φαίνονται στο σχήμα που ακολουθεί, (Σχήμα 23).

⁵⁴ α) Hoffmann R., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475; β) Rondan N. G.; Houk K. N.; Moss R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1770.



Σχήμα 23: Αλληλεπίδραση μεταξύ των τροχιακών του HTAD και το προπένιο.

Η αλληλεπίδραση N--H παίζει ρόλο στη σταθεροποίηση της **TS₂₉** και έχει σημαντικό ρόλο στα ισοτοπικά φαινόμενα που έχουν μετρηθεί. Στην παραπάνω εργασία έχουν εντοπιστεί δύο ισομερή ΑΙ. Οι γεωμετρίες των δύο ενδιάμεσων είναι συνεπείς με τις προηγούμενες μελέτες και δείχνουν τον ιμιδικό δακτύλιο κάθετο με τον αζιριδινικό δακτύλιο (ενδιάμεσο **30**, Σχήμα 21).

Στο **AI₃₀**, (Σχήμα 21), η ενέργεια είναι 2.1 Kcal/mol χαμηλότερα από το δεύτερο ισομερές, στο οποίο το N είναι απέναντι από την μεθυλομάδα. Όμως μόνο το **AI₃₀** έχει την κατάλληλη διαμόρφωση για να οδηγήσει στη δεύτερη μεταβατική κατάσταση **31** της αντίδρασης. Στην **TS₃₁** ο τριατομικός δακτύλιος είναι μερικώς διασπασμένος και ο δεσμός υδρογόνου με το N είναι λιγότερο από το μισό σχηματισμένος.

1.3. Εντροπικός έλεγχος της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε διαλύτη μεθανόλη.

Υπολογισμός των παραμέτρων ενεργοποίησης $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$.^{50, 55, 56}

Συχνά ένα από τα κριτήρια που εφαρμόζονται για την απόκτηση πληροφοριών σχετικών με τη δομή της μεταβατικής κατάστασης (TS^\ddagger) μιας διαδικασίας, είναι η ενθαλπία ενεργοποίησης ($\Delta H^\ddagger = H^\ddagger - H^0$) και η εντροπία ενεργοποίησης ($\Delta S^\ddagger = S^\ddagger - S^0$).

⁵⁵ Mellander L.; Sanuders W. H. Jr., *Reactions Rates of Isotropic Molecules*, Wiley-Interscience **1984**.

⁵⁶ α) Leffler J. E., *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1202; β) Sheehan W. F., *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 254.

Η ΔH^\ddagger είναι ο θερμοδυναμικός παράγοντας κι έχει σχέση με τη σταθερότητα της μεταβατικής κατάστασης (ενεργειακό περιεχόμενο). Μεγάλες τιμές της ΔH^\ddagger φανερώνουν μεγάλη ενέργεια ενεργοποίησης. Η τιμή της ΔH^\ddagger δίνει μια εικόνα για την αλληλεπίδραση των αντιδρώντων στη μεταβατική κατάσταση για τους δεσμούς που σχηματίζονται ή λύνονται και για τους παράγοντες που τη σταθεροποιούν, όπως π.χ. σταθεροποίηση αναπτυσσόμενων φορτίων.

Η ΔS^\ddagger σχετίζεται με τη μεταβολή των βαθμών ελευθερίας ανάμεσα στα αντιδρώντα και στη μεταβατική κατάσταση. Όταν η μεταβατική κατάσταση παρουσιάζει μεγάλο βαθμό οργάνωσης, η απαίτηση συμμετρίας είναι μεγάλη και αντίστοιχα συμβαίνει μεγάλη απώλεια βαθμών ελευθερίας. Τότε, η ΔS^\ddagger έχει μεγάλες αρνητικές τιμές.

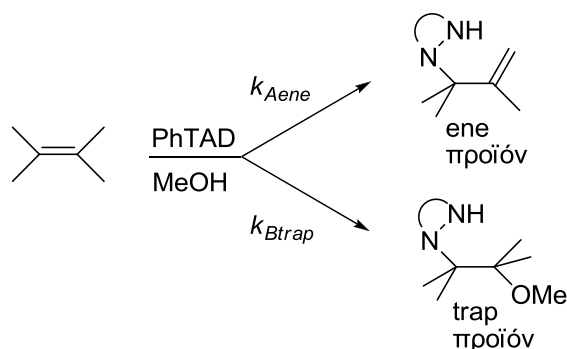
Σε διμοριακές αντιδράσεις: $A + B \rightarrow AB$, η ΔS^\ddagger είναι συνήθως περισσότερο αρνητική, από ότι στις μονομοριακές: $A \rightarrow B + \Gamma$, εξαιτίας της μεγαλύτερης απαίτησης συμμετρίας κατά το συνδυασμό, στη μεταβατική κατάσταση, δύο αντιδρώντων με συγκεκριμένο προσανατολισμό (μεγάλος βαθμός οργάνωσης).

Για την 'ene' αντίδραση έχουν μετρηθεί (με PhTAD^{44β},⁵⁷ και με ¹O₂⁵⁸) αρκετά μεγάλες αρνητικές τιμές ΔS^\ddagger , που συνηγορούν στην ύπαρξη μιας αρκετά οργανωμένης μεταβατικής κατάστασης. Αυτό συμφωνεί με το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου με τα στερεοχημικά χαρακτηριστικά του AI και του υπερεποξειδίου αντίστοιχα.

Κατά την 'ene' αντίδραση του PhTAD με αλκένια, διαπιστώθηκε ότι τα προϊόντα της προσθήκης εξαρτώνται από τη φύση του διαλύτη και από τη θερμοκρασία της αντίδρασης. Έτσι σε μη πολικούς και σε μη πρωτικούς διαλύτες έχουμε το σχηματισμό μόνο του 'ene' προϊόντος ενώ σε πρωτικούς πυρηνόφιλους διαλύτες (MeOH) σχηματίζεται και το αντίστοιχο προϊόν παγίδευσης του διαλύτη, (Σχήμα 24).

⁵⁷ Adam W.; Carballeira N., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2874.

⁵⁸ α) Hurst J. R.; Schuster G. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6854; β) Hurst J. R.; Wilson S. L.; Schuster G. B., *Tetrahedron* **1982**, *41*, 2191.



Σχήμα 24: Σχηματιζόμενα προϊόντα της αντίδρασης σε διαλύτη μεθανόλη.

Έχει εξεταστεί επίσης και η εξάρτηση της αναλογίας των δυο προϊόντων σε διάφορες θερμοκρασίες. Βρέθηκε ότι υπάρχει μια δραματική εξάρτηση της αναλογίας από τη θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιείται η αντίδραση. Από την πραγματοποίηση της αντίδρασης σε διάφορες θερμοκρασίες υπολογίστηκε η $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{A,B}$ από την εξίσωση:

$$k = \exp [-\Delta G^{\ddagger}/RT]$$

$$\text{για } k_A = k_{ene}$$

$$\text{και } k_B = k_{trap} \text{ η εξίσωση γίνεται: } \Delta\Delta G^{\ddagger}_{A,B} = -RT \ln k_A/k_B.$$

Αυτό που είχε παρατηρηθεί είναι ότι ενώ σε θερμοκρασία δωματίου οι δυο πορείες είναι περίπου συναγωνίσιμες, $[ene]/[trap] \sim 1$ στην περίπτωση του TetraME **29**, σε χαμηλές θερμοκρασίες ευνοείται ο σχηματισμός του προϊόντος παγίδευσης, γεγονός που φανερώνει ότι μεταβάλλεται η $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{A,B}$ ανάμεσα στις δυο πορείες, ακόμη και μέχρι την αλλαγή του προσήμου της.

Αν αντικαταστήσουμε τη σχέση του λόγου των ταχυτήτων για τις δυο πορείες:

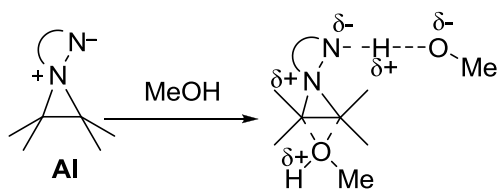
$$\Delta\Delta G^{\ddagger}_{A,B} = -RT \ln [A]/[B] = -RT \ln k_A/k_B$$

$$\Delta\Delta G^{\ddagger}_{A,B} = \Delta\Delta H^{\ddagger}_{A,B} - T\Delta\Delta S^{\ddagger}_{A,B}$$

$$\text{θα έχουμε: } \ln [A]/[B] = \Delta\Delta S^{\ddagger}_{A,B}/R - 1/T(\Delta\Delta H^{\ddagger}_{A,B}/R).$$

Σε κάθε θερμοκρασία υπολογίστηκε ο λόγος $[A]/[B] = [ene]/[trap]$ και βάση αυτής της εξίσωσης (Arrhenius), από την καλύτερη ευθεία του διαγράμματος, υπολογίστηκαν τα $\Delta\Delta H^{\ddagger}_{A,B}$ και $\Delta\Delta S^{\ddagger}_{A,B}$.

Από τις τιμές αυτές που υπολογίστηκαν⁵⁹ έγινε φανερό ότι η ενθαλπία ευνοεί την πορεία της παγίδευσης σε σχέση με αυτή του ‘ene’. Αυτό σημαίνει ότι στην πορεία της παγίδευσης υπάρχει μια σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης, σε σχέση με αυτήν της ‘ene’ πορείας. Η σταθεροποίηση αυτή πιθανά οφείλεται στην αλληλεπίδραση του ενδιάμεσου AI και της μεθανόλης, οπότε υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό σχηματισμού δεσμών και άρα περισσότερη απελευθέρωση ενέργειας καθώς και από το απεντοπισμό του δ+ φορτιού στο δακτύλιο του AI, λόγω της αλληλεπίδρασης της μεθανόλης. Πιθανή επιπλέον σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης της πορείας παγίδευσης μπορεί να προέλθει από την αλληλεπίδραση του διαλύτη (MeOH) με το αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου στο ενδιάμεσο, (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Επίδραση του διαλύτη στο ενδιάμεσο.

Αν θεωρηθεί ότι, η $\Delta\Delta H^\ddagger_{A,B}$, στην περιοχή θερμοκρασιών των πειραμάτων (η οποία ήταν από $-80\text{ }^\circ\text{C}$ έως $60\text{ }^\circ\text{C}$), παραμένει σταθερή, τότε ο παράγοντας $T\Delta\Delta S^\ddagger_{A,B}$ είναι αυτός που ρυθμίζει την $\Delta\Delta G^\ddagger_{A,B}$.

1.4. Μελέτες παγίδευσης ενδιάμεσου από τον διαλύτη.

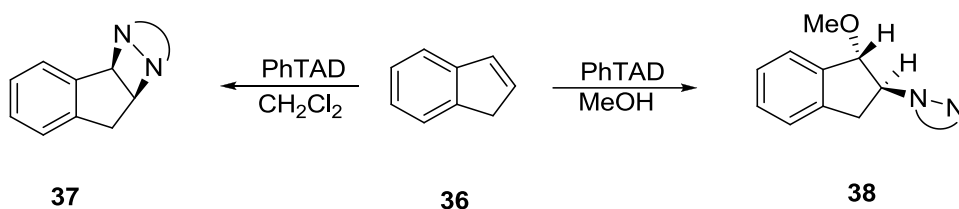
Το 1987, ο Jensen και ο Foote δημοσίευσαν μια μελέτη για την [4+2] κυκλοπροσθήκη του PhTAD με το 1,4-διμεθυλο-1,3-βουταδιένιο και πρότειναν μία μη σύγχρονη διαδικασία για την αντίδραση.⁶⁰ Προτάθηκε έτσι ένα κοινό AI και για τα τρία ισομερή, τα οποία παγιδεύονται από πυρηνόφιλα αντιδραστήρια-διαλύτες στις περιπτώσεις

⁵⁹ Elmes Y.; Orfanopoulos M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2667.

⁶⁰ Jensen F.; Foote C. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6376.

των *ZZ*, *ZE* ισομερών αλλά όχι στην περίπτωση *EE* ισομερών. Επίσης εξέτασαν την αντίδραση με *cis*- και *trans*-2-βουτένιο καθώς επίσης και με το ισοβουτυλένιο με το PhTAD σε MeOH. Κατέληξαν στο ότι ο σχηματισμός των προϊόντων με την MeOH και για τα τρία βουτένια περνάει από ένα AI ενδιάμεσο.

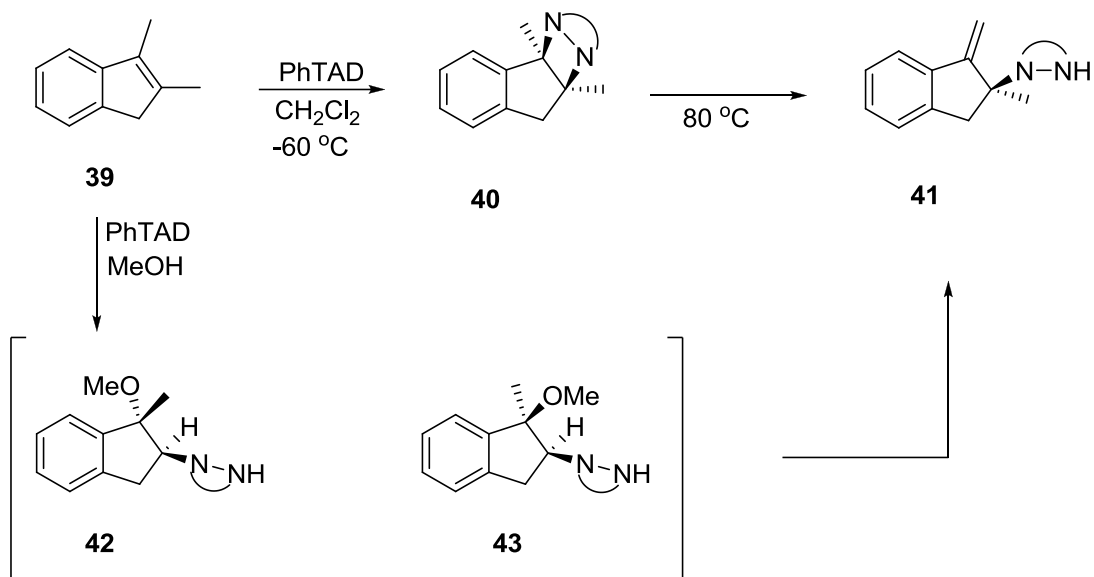
Η στρατηγική της παγίδευσης με MeOH επεκτάθηκε και στην αντίδραση του PhTAD με αλκυλο-υποκατεστημένα ινδένια.⁶¹ Ήταν γνωστό ότι η αντίδραση του PhTAD με ινδένια μέσω [2+2] κυκλοπροσθήκης οδηγεί σε διαζετιδίνες.⁵² Έτσι η αντίδραση του PhTAD με το ινδένιο **36** σε CH₂Cl₂ δίνει τη διαζετιδίνη **37** ενώ σε μεθανόλη το *trans* προϊόν παγίδευσης **38**, (Σχήμα 26). Η τοποεκλεκτική Markovnikov προσθήκη για το σχηματισμό του προϊόντος **38** είναι απόδειξη για τη μη ύπαρξη ενός ανοιχτού δίπολου ενδιάμεσου. Αν δεν ίσχυε η τοποεκλεκτικότητα στην αντίδραση, τότε θα παρατηρούνταν τέσσερα διαφορετικά προϊόντα, ενώ αν ίσχυε μόνο η Markovnikov εκλεκτικότητα θα αναμενόταν δυο προϊόντα προσθήκης από ένα ανοιχτό ενδιάμεσο.



Σχήμα 26: Αντίδραση του Ινδενίου με PhTAD σε διαλύτες CH₂Cl₂ και MeOH αντίστοιχα.

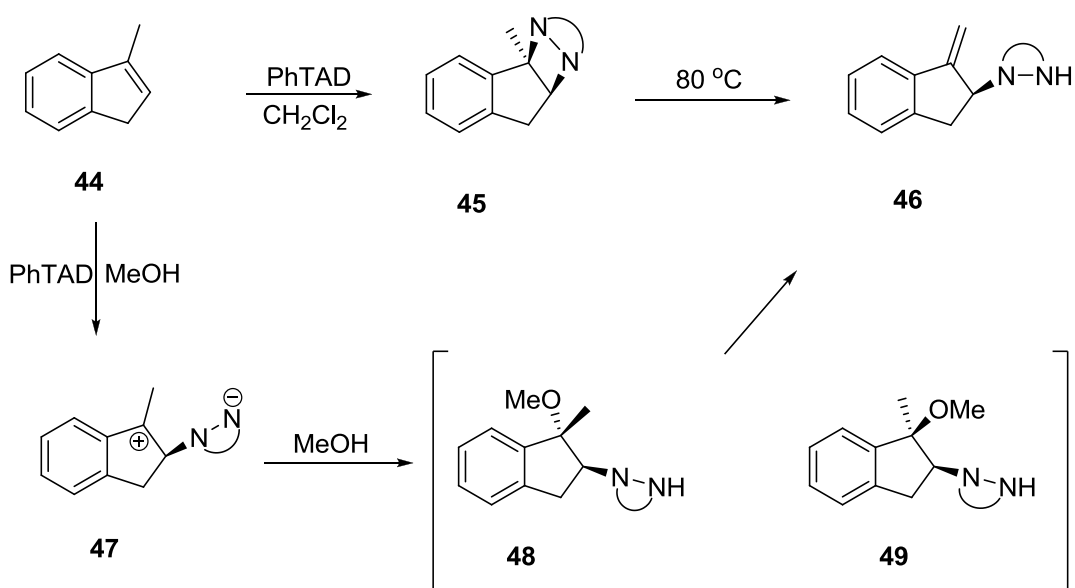
Η αντίδραση του PhTAD με το 2,3-διμεθυλοϊνδένιο **39** στους -60 °C, αντί του αναμενόμενου 'ene' προϊόντος **41**, απέδωσε μόνο το προϊόν της αντίδρασης [2+2] **40**, (Σχήμα 27).

⁶¹ Smonou I.; Orfanopoulos M.; Foote C. S., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2769.



Σχήμα 27: Μη στερεοειδική προσθήκη της μεθανόλης στο ενδιάμεσο που προκύπτει κατά την αντίδραση του 2,3-διμεθυλο-ινδενίου με PhTAD.

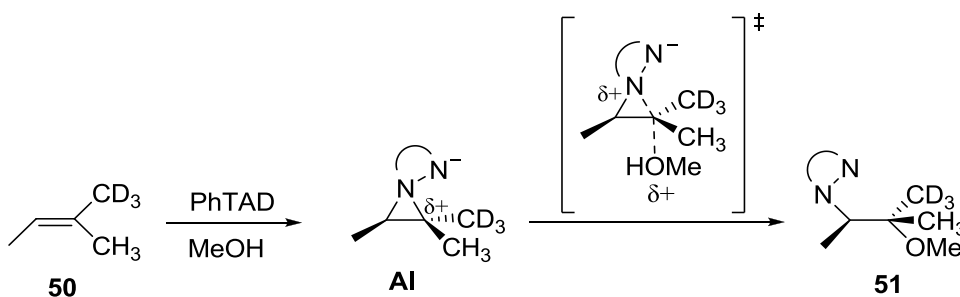
Η διαζετιδίνη είναι σταθερή και στους 80 °C, σε 5 ώρες, δίνει το ‘ene’ προϊόν **41**. Όταν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σε MeOH, σχηματίστηκαν δύο διαστεροϊσομερή προϊόντα Markovνίκων προσθήκης **42**, **43** καθώς και σε μικρό ποσοστό το ‘ene’ προϊόν **41**. Τα προϊόντα **42**, **43** δεν επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε διαλύτη. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν και με το 2-μεθυλοϊνδένιο **44**, (Σχήμα 28).



Σχήμα 28: Αντίδραση του 2-μεθυλοϊνδενίου με PhTAD σε CH₂Cl₂ και MeOH.

Στην περίπτωση αυτή τα αποτελέσματα της τοποεκλεκτικότητας και διαστεροεκλεκτικότητας των προϊόντων προσθήκης διαλύτη, συμφωνούν με το σχηματισμό ενός διπολικού ενδιάμεσου όπως είναι το **47**. Η θέση στην οποία βρίσκεται το καρβοκατιόν είναι σε τριτοταγές και βενζυλικό άτομο άνθρακα, παραμένει η τοποεκλεκτική προσθήκη της μεθανόλης, με αποτέλεσμα τη απώλεια της στεροεκλεκτικότητας για το σχηματισμό των προϊόντων **48**, **49**, τα οποία σιγά σιγά ισομερίζονται στο 'ene' προϊόν **46**. Αυτό είναι το μόνο παράδειγμα στο οποίο ο σχηματισμός των προϊόντων της 'ene' αντίδρασης του PhTAD περνά από ένα ανοιχτό δίπολο, εξαιτίας της καλής σταθεροποίησης του καρβοκατιόντος, που είναι βενζυλικό και τριτοταγές.

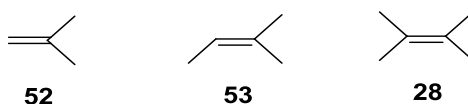
Στη συνέχεια εξετάστηκαν παραδείγματα με πιο απλά αλκένια. Αυτό που βρέθηκε στις αντιδράσεις με MeOH και PhTAD με *cis*- και *trans*-2-βουτένιο, 1-μεθυλοκυκλοπεντένιο, 2-μεθυλο-2-βουτένιο, (*E*)-2-μεθυλο-2-βουτενιο-1,1,1-d₃ **50**, (Σχήμα 29), είναι ότι η αντίδραση προσθήκης του διαλύτη είναι στεροειδική. Ένα AI ενδιάμεσο προτάθηκε για όλα τα συστήματα. Έτσι έχει προταθεί για την αντίδραση των απλών αλκενίων ένα κλειστό AI ενδιάμεσο που δέχεται την πυρηνόφιλη στεροεκλεκτική προσθήκη της μεθανόλης.



Σχήμα 29: Προσθήκη διαλύτη (MeOH) στο ενδιάμεσο AI.

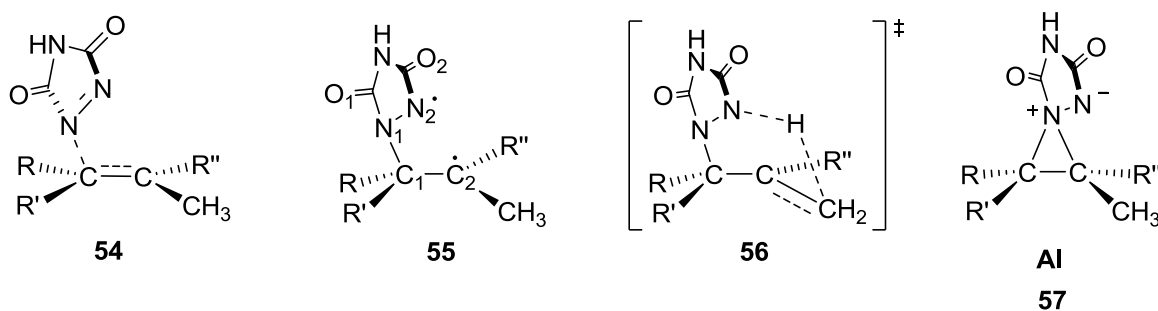
1.5. Πρόταση σχηματισμού δίριζου ενδιάμεσου στην ‘ene’ αντίδραση.⁴³

Ο Singleton μελέτησε με τη χρήση ισοτοπικών φαινομένων και θεωρητικών υπολογισμών την ύπαρξη του AI ως ενδιάμεσου στην ‘ene’ αντίδραση ολεφινών με RTAD. Η μέτρηση των ισοτοπικών φαινομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της φυσικής περιεκτικότητας ισοτόπων. Οι αντιδράσεις οι οποίες μελετήθηκαν ήταν αυτές ανάμεσα στο PhTAD με τα αλκένια: ισοβουτυλένιο **52**, 2-μεθυλο-2-βουτένιο (TriME) **53** και 2,3-διμεθυλο-2-βουτένιο (TetraME) **28**. Τα πειράματα αυτά συμπληρώθηκαν από θεωρητικούς υπολογισμούς (με HTAD, λόγω απλότητας), (Σχήμα 30).



Σχήμα 30: Τα αλκένια :ισοβουτυλένιο **52**, 2-μεθυλο-2-βουτένιο **53** και 2,3-διμεθυλο-2-βουτένιο **28**.

Σύμφωνα με τους θεωρητικούς υπολογισμούς, τα πιθανά ενδιάμεσα και οι μεταβατικές καταστάσεις της ‘ene’ αντίδρασης απεικονίζονται στο Σχήμα 31.

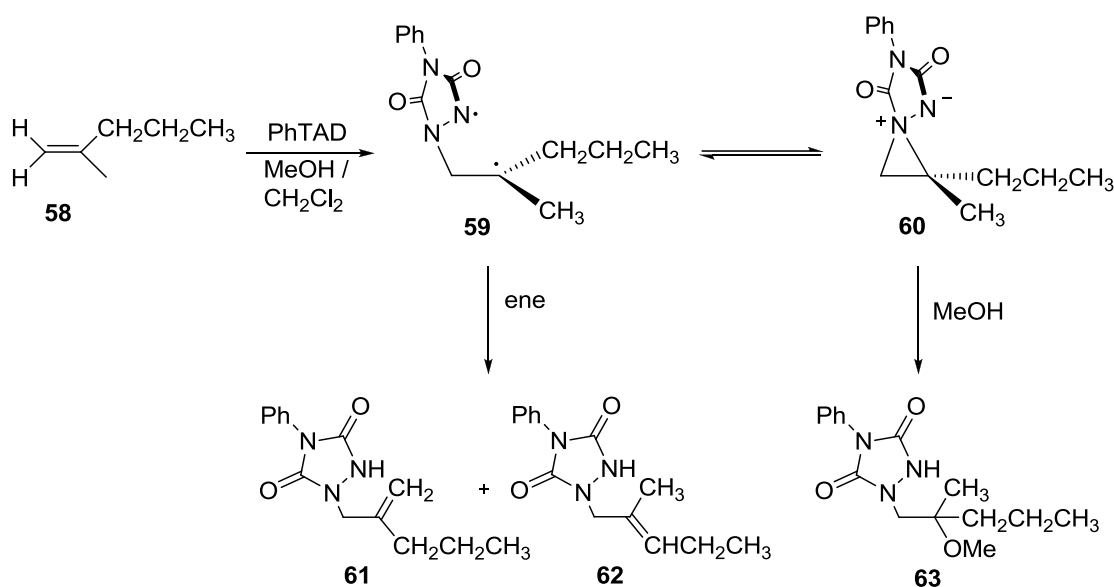


Σχήμα 31: Πιθανά ενδιάμεσα και μεταβατικές καταστάσεις της ‘ene’ αντίδρασης.

Τα παρατηρούμενα ‘ene’ προϊόντα προτάθηκε να σχηματίζονται από τις μεταβατικές καταστάσεις **56**. Σε αντίθεση με τον επικρατούντα μηχανισμό⁴⁰ η μελέτη αυτή πρότεινε ότι αυτές οι μεταβατικές καταστάσεις οδηγούν στο δίριζο ενδιάμεσο **55** και όχι στο αζιριδινικό ιμίδιο AI₅₇. Το ενδιάμεσο **55** μπορεί να μετατραπεί σε AI₅₇.

Η μελέτη της αντίδρασης της παγίδευσης από τον διαλύτη (αντίδραση του PhTAD με το 2-μεθυλο-1-πεντένιο, **58** σε ισομοριακό διάλυμα διαλύτη μεθανόλης/διχλωρομεθανίου) πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του διαγράμματος In[ene]/[trap] με 1/T.

Με βάση όλα τα παραπάνω αποτελέσματα, ο Singleton πρότεινε ένα νέο μηχανισμό για την 'ene' αντίδραση των αλκενίων με RTAD, (Σχήμα 32). Σε αυτό το μηχανισμό τα 'ene' προϊόντα σχηματίζονται μέσω ενός ανοιχτού δίριζου ενδιάμεσου **59** και όχι μέσω **AI60**.



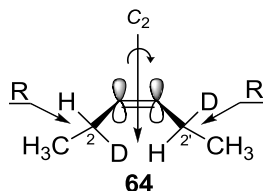
Σχήμα 32: Προτεινόμενος πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης από τον Singleton.

1.6. Στεreoχημεία της 'ene' αντίδρασης αλκενίων με PhTAD: Στερεο-ειδικός suprafacial μετασχηματισμός.⁶²

Το οπτικά ενεργό, με τη χρήση δευτερίου ως υποκαταστάτη, (*R,R*)-*cis*-3-εξένιο-2,5-d₂ **64**, (Σχήμα 33) θεωρήθηκε η κατάλληλη ολεφίνη για τη μελέτη της στεreoχημείας της 'ene' αντίδρασης. Και αυτό γιατί αυτή η ολεφίνη έχει τρία διακριτά χαρακτηριστικά: (α) ασυμμετρία στους δυο ενεργούς αλληλικούς άνθρακες λόγω της στερεοειδικής δευτερίωσης, (β) διακριτές ομάδες και στις δύο άκρες του διπλού δεσμού έτσι ώστε τα

⁶² Vassilikogiannakis G.; Elemes Y.; Orfanopoulos M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9540.

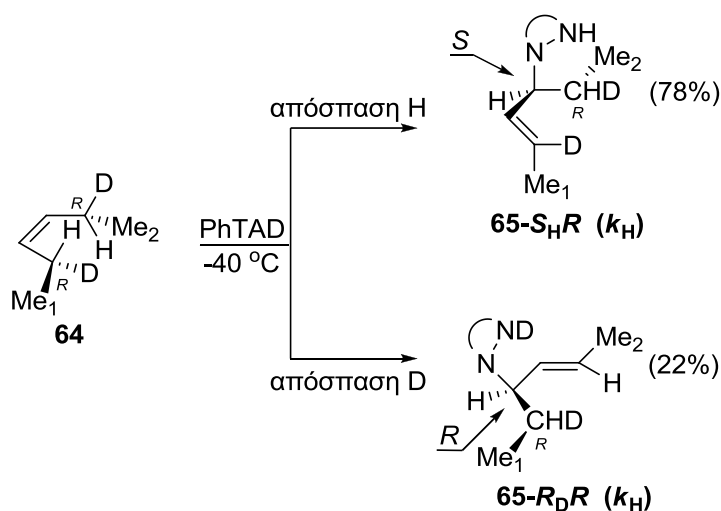
‘ene’ προϊόντα να περιέχουν ένα νέο στερεογενικό κέντρο και (γ) ένα C_2 άξονα συμμετρίας έτσι ώστε οι δύο πλευρές του διπλού δεσμού να είναι εξίσου προσιτές.



Σχήμα 33: (R,R) -cis-3-εξένιο-2,5-d₂.

Η αντίδραση αυτής της ολεφίνης **64** με το PhTAD στους $-40\text{ }^\circ\text{C}$ σε διχλωρομεθάνιο απέδωσε ποσοτικά το προϊόν **65** με αποκλιστική *trans* γεωμετρία στο διπλό δεσμό που σχηματίζεται.

Για ευκολία παρουσιάζονται οι μηχανιστικές πιθανότητες λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη μία από τις δύο ισοδύναμες πλευρές του διπλού δεσμού. Η προσέγγιση του PhTAD από την πάνω πλευρά του διπλού δεσμού θα αποσπούσε το H για να σχηματίσει ένα *S* στερεογενικό κέντρο, ενώ η απόσπαση του D σχηματίζει το *R* κέντρο, (Σχήμα 34).

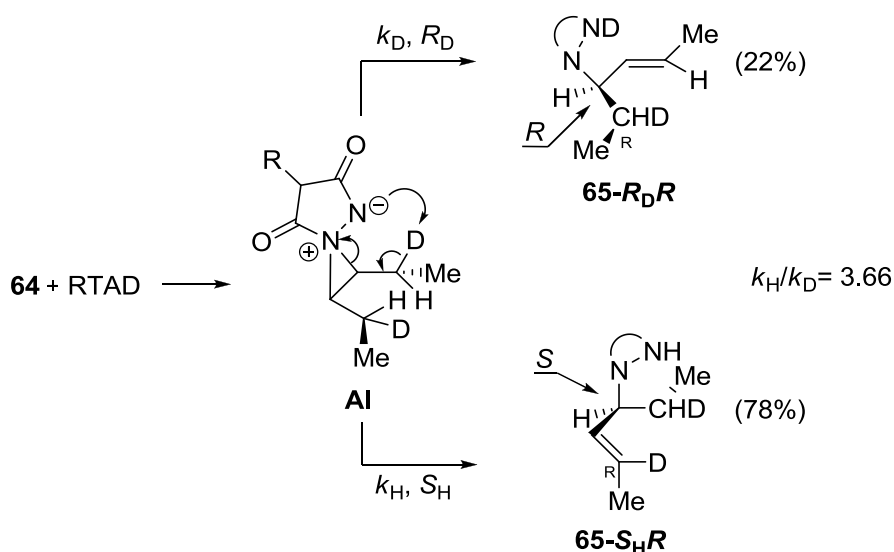


Σχήμα 34: Η ‘ene’ αντίδραση του PhTAD με την ολεφίνη **64**.

Για αυτό το λόγο καθορίζονται τα στερεογονικά κέντρα ως S_H ή R_D για ναδειχθεί η απόσπαση H ή D από την αλληλική θέση του αλκενίου και αυτά τα προϊόντα ονομάζονται $65S_H,R$ και $65R_D,R$. Με αυτή τη μηχανιστική πιθανότητα, μπορεί κανείς να πάρει

προϊόντα διασταύρωσης (R_H,R και S_D,R) μόνο στον βαθμό που το *trans* ισομερές της ολεφίνης ή το εναντιομερές της (S,S)-*cis*-3-εξένιο-2,5-d₂ είναι παρόν στην αρχική ένωση, είτε έχουμε ισομερισμό μέσω ανοικτού δίριζου ή διπολικού ενδιαμέσου. Η αναλογία αυτών των προϊόντων $65-S_H,R : 65-R_D,R$, το οποίο είναι αποτέλεσμα του ενδομοριακού ισοτοπικού ανταγωνισμού ανάμεσα στα *cis*-χειρόμορφα αλληλικά κέντρα της ολεφίνης είναι σχεδόν ίδιος με το μέγεθος του ισοτοπικού φαινομένου k_H/k_D , $k_H/k_D = 3.66$ και $[65-S_H,R]/[65-R_D,R] = 3.62$.

Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να οργανωθούν καλύτερα μέσω του σχηματισμού του αζιριδινικού ενδιαμέσου. Στο AI η απόσπαση του D, που γίνεται μετά το σχηματισμό του δεσμού C-N, οδηγεί στο στερεογονικό κέντρο R_D με το H να παραμένει στον διπλό δεσμό του προϊόντος, ενώ η απόσπαση του H οδηγεί στο S_H στερεογονικό κέντρο, (Σχήμα 35).



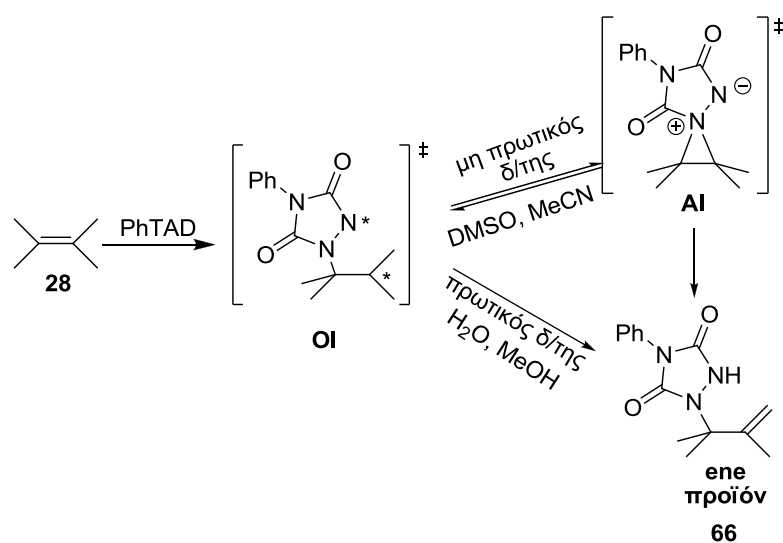
Σχήμα 35: Μηχανιστική πιθανότητα του σχηματισμού του ‘ene’ προϊόντος.

Έτσι το γεγονός ότι ο λόγος k_H/k_D είναι ακριβώς ίδιος με $[65-S_H,R]/[65-R_D,R]$ δείχνει ότι η ‘ene’ αντίδραση με RTAD είναι στερεοειδική *suprafacial* αντίδραση. Η παρουσία της ισοτοπικής αναλογίας $k_H/k_D = 3.66$, καθιστά δύσκολη την υποστήριξη ενός δίριζου ή

δίπολου ενδιάμεσου. Αν ίσχυε η ύπαρξη ενός ενδιάμεσου δίριζου ή δίπολου, τότε τα δύο προϊόντα θα δημιουργούνταν σε περίπου ίδιες ποσότητες.

1.7. Θεωρητική μελέτη για την επίδραση του διαλύτη, στο μηχανισμό της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD.⁶³

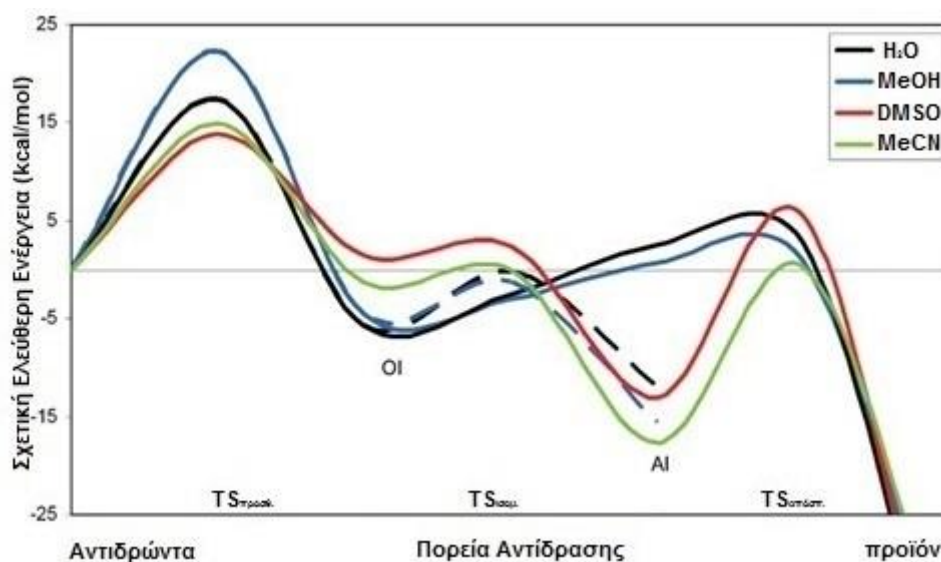
Στα τέλη 2008 ο Acevedo με τον Squillacote διατύπωσαν μια νέα άποψη για την επίδραση του διαλύτη στο μηχανισμό της ‘ene’ αντίδρασης. Η άποψή τους βασίστηκε σε θεωρητικές μελέτες, μελετώντας ενεργειακά την αντίδραση του ηλεκτρονιόφιλου PhTAD με το τετραμεθυλο-αιθυλένιο, **28** σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε H₂O, MeOH, DMSO και CH₃CN. Τα αποτελέσματα της επίδρασης του διαλύτη στο μηχανισμό της αντίδρασης, επεξεργάστηκαν-μελετήθηκαν με δυο θεωρητικές μεθόδους. Σύμφωνα με τις μελέτες, σε πρωτικούς διαλύτες, η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω ανοικτού δίπολικού ενδιάμεσου προς σχηματισμό του ‘ene’ προϊόντος, χωρίς το σχηματισμό του αζιριδινικού αμιδίου (AI). Στην αντίθετη περίπτωση όμως, σε μη πρωτικούς διαλύτες, το ανοικτό ενδιάμεσο, έχει μικρό ‘χρόνο ζωής’ (<10⁻¹¹ sec), μετατρέπεται σε AI και στη συνέχεια σχηματίζεται το ‘ene’ προϊόν, (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Πιθανός μηχανισμός της ‘ene’ αντίδρασης σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες.

⁶³ Acevedo O.; Squillacote M. E., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 912.

Στη μελέτη υπολογίστηκαν οι ενέργειες των ενδιάμεσων και των μεταβατικών καταστάσεων με τη βοήθεια των οποίων έγινε το παρακάτω ενεργειακό διάγραμμα της ‘ene’ αντίδρασης στους διαφορετικές πολικότητας διαλύτες, (Σχήμα 37).



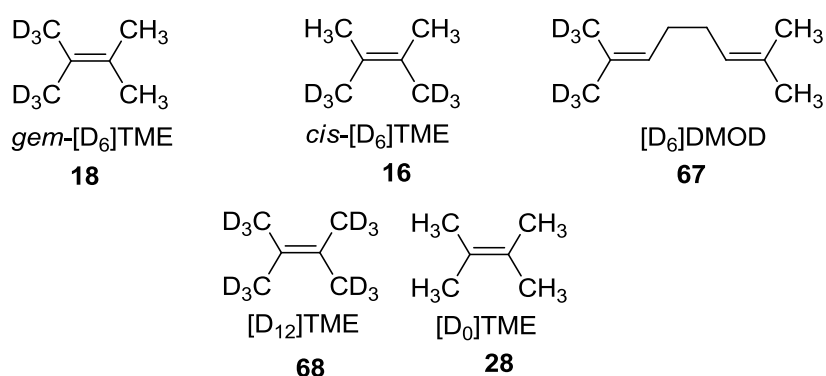
Σχήμα 37: Ενεργειακό διάγραμμα της ‘ene’ αντίδρασης.

Συνοψίζοντας, οι Acevedo και Squillacote πρότειναν για την ‘ene’ αντίδραση ένα μηχανισμό όπου η προσθήκη του PhTAD στο αλκένιο γίνεται στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς πρόβλεψαν ότι η αντίδραση προχωρά απ’ ευθείας μέσω ενός ανοικτού διπολικού ενδιάμεσου. Ο προτεινόμενος αυτός μηχανισμός, μοιάζει αρκετά με αυτόν του Singleton,⁴³ με τη διαφορά ότι εδώ υπάρχει αποκλειστικά ανοικτό διπολικό και όχι ένα ανοικτό δίριζο ενδιάμεσο. Το πιο σημαντικό της έρευνας είναι ο διαφορετικός τρόπος σχηματισμού του ‘ene’ προϊόντος ανάμεσα σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες. Στους πρωτικούς διαλύτες ο σχηματισμός του ‘ene’ προϊόντος προχωρεί μέσω ανοικτού διπολικού ενδιάμεσου, ενώ στην περίπτωση μη πρωτικών διαλυτών, το ανοικτό διπολικό ενδιάμεσο μετατρέπεται στο κλειστό αζιριδινικό ιμίδιο και έπειτα σχηματίζεται το ‘ene’ προϊόν, (Σχήμα 36).

1.8. Πειραματική απόδειξη της εξάρτησης του μηχανισμού της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD από την πολικότητα του διαλύτη.

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι κατά την ‘ene’ αντίδραση του ηλεκτρονιόφιλου PhTAD με αλκένια, ο διαλύτης παίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της αντίδρασης.⁶⁴ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη μέτρηση κινητικών ισοτοπικών φαινομένων σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες και προτάθηκε αλλαγή στο ενεργειακό προφίλ της ‘ene’ αντίδρασης ανάμεσα σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι η πρώτη φορά που αναφέρθηκε αυτή η αλλαγή, στη μελέτη της αντίδρασης.

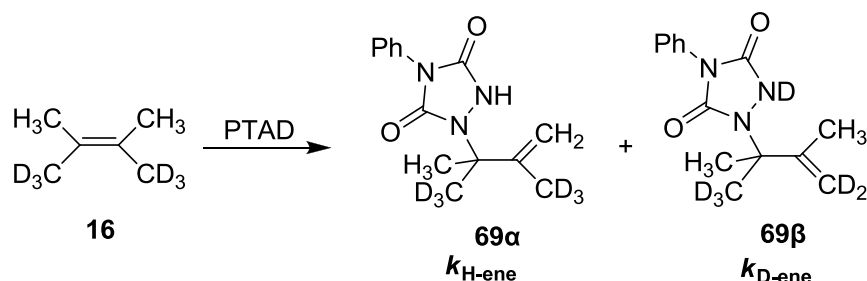
Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν⁶⁴ τα ισοτοπικά φαινόμενα της ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD, σε ενδομοριακό συναγωνισμό, με τα αλκένια: *gem*-[D₆]TME **18**, *cis*-[D₆]TME **16**, 2,2,2-(τριδευτεριο)μεθυλο-7-μεθυλο-2,6-οκταδιένιο-1,1,1[D₃] **67** καθώς και σε διαμοριακό συναγωνισμό με τα αλκένια [D₁₂]TME **68** με [D₀]TME **28**, σε διαλύτες διαφορετικής πολικότητας, (Σχήμα 38).



Σχήμα 38: *gem*-[D₆]TME, *cis*-[D₆]TME, 2,2,2-(τριδευτεριο)μεθυλο-7-μεθυλο-2,6-οκταδιένιο-1,1,1[D₃], [D₁₂]TME,[D₀]TME.

⁶⁴ Vougiouklakis G. C.; Roubelakis M. M.; Alberti M. N.; Orfanopoulos M., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9697.

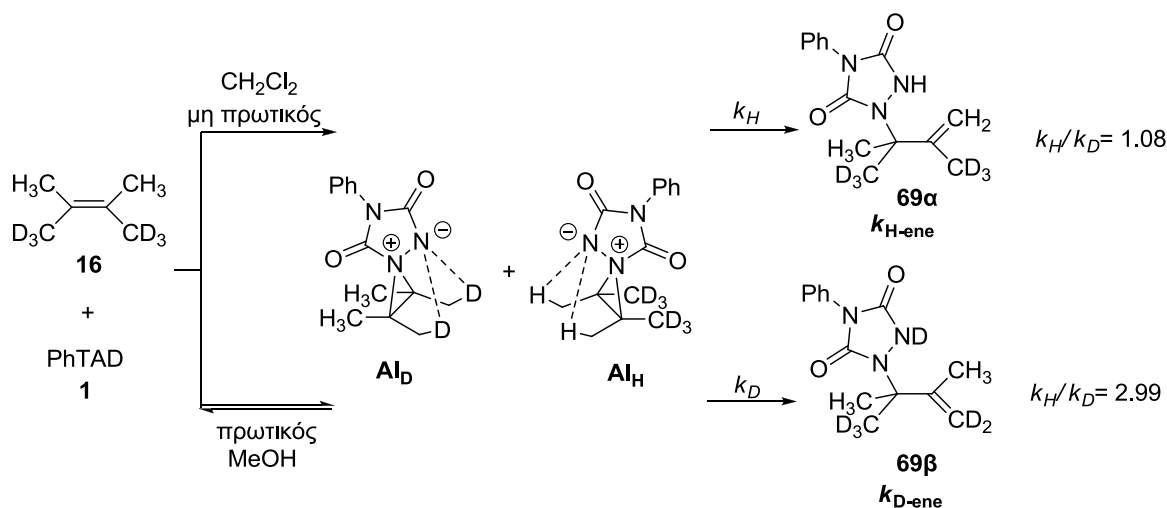
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αντίδρασης του *cis*-[D₆]TME **16** με το PhTAD, (Πίνακας 1), παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στις τιμές των ισοτοπικών φαινομένων ανάμεσα σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες.



Πίνακας 1: Ενδομοριακός συναγωνισμός ισοτοπικού φαινομένου του *cis*-[D₆]TME με το PhTAD.

<i>a/a</i>	Διαλύτης	<i>k_{H-ene}</i> / <i>k_{D-ene}</i>	ϵ
1	CH ₂ Cl ₂	1.08±0.10	9.1
2	CDCl ₃	1.14±0.03	4.8
3	Acetone	1.13±0.03	21
4	CH ₃ CN	1.13±0.03	37
5	DMSO	1.78±0.05	47
6	EtOH	2.10±0.06	24
7	MeOH	2.99±0.09	33
8	MeOH/H ₂ O	3.96±0.12	N/A

Οι διαφορές αυτές, κάνουν σαφές ότι η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της αντίδρασης. Οι μεγαλύτερες τιμές, *k_H*/*k_D*, που παρατηρήθηκαν στους πρωτικούς διαλύτες, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι απαιτείται ισορροπία των ενδιάμεσων προς τα αντιδρώντα καθώς και ότι η απόσπαση του H/D λαμβάνει χώρα στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο. Ο μηχανισμός της αντίδρασης του **16** με το PhTAD παρατίθεται παρακάτω, (Σχήμα 39).

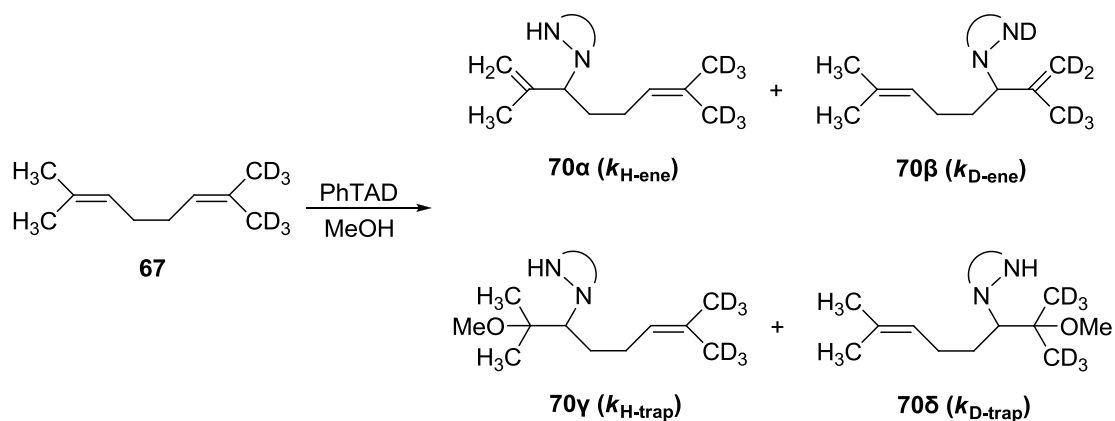


Σχήμα 39: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης του *cis*-[D₆]TME με PhTAD.

Κάτι ανάλογο είχε προταθεί κατά την αντίδραση του αδαμαντιλυδεν-αδαμαντένιου **22** με το MeTAD.⁶⁵ Θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε MeOH, εκτός από τα ‘ene’ προϊόντα, λαμβάνονται και τα προϊόντα προσθήκης του διαλύτη.⁶⁶ Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα της αντίδρασης τόσο με το [D₆]DMOD, **67** όσο και με το διαμοριακό συναγωνισμό των **68** και **28**. Επιλέχθηκε το αλκένιο **67** επειδή φέρει δύο υδρογονωμένες και δύο δευτεριωμένες μεθυλομάδες, αποκομμένες μεταξύ τους όπου σε περίπτωση μη αναστροφής των ενδιάμεσων στα αντιδρώντα δεν θα υπήρχε ανταγωνισμός κατά την απόσπαση H ή D και δεν θα υπολογιζόταν ενδομοριακό ισοτοπικό φαινόμενο, που στην ουσία είναι ισοτοπικό φαινόμενο «διαμοριακού συναγωνισμού» μέσα στο ίδιο μόριο. Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων των **67** και **68**, **28** με το PhTAD παρατίθενται στους Πίνακες 2 και 3.

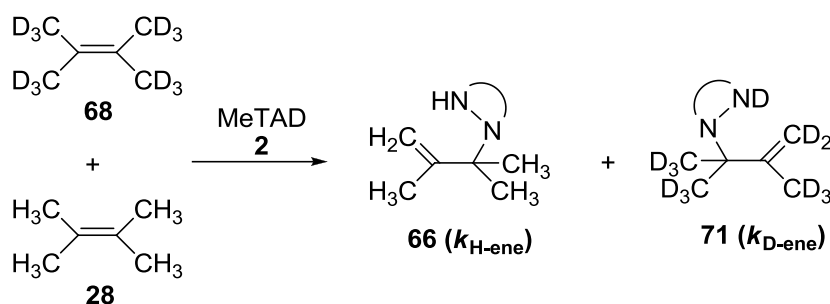
⁶⁵ Nelsen S. F.; Klein S. J., *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 456.

⁶⁶ Elemes Y.; Orfanopoulos M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2667.



Πίνακας 2: Ενδομοριακός ισοτοπικός συναγωνισμός του $[\text{D}_6]\text{DMOD}$, **67** κατά την αντίδρασή του με PhTAD.

<i>a/a</i>	Διαλύτης	T [°C]	$k_{\text{H-ene}}/k_{\text{D-ene}}$	$k_{\text{H-trap}}/k_{\text{D-trap}}$
1	CH_2Cl_2	25	1.09 ± 0.03	-
2	MeOH	25	3.96 ± 0.20	1.70 ± 0.05

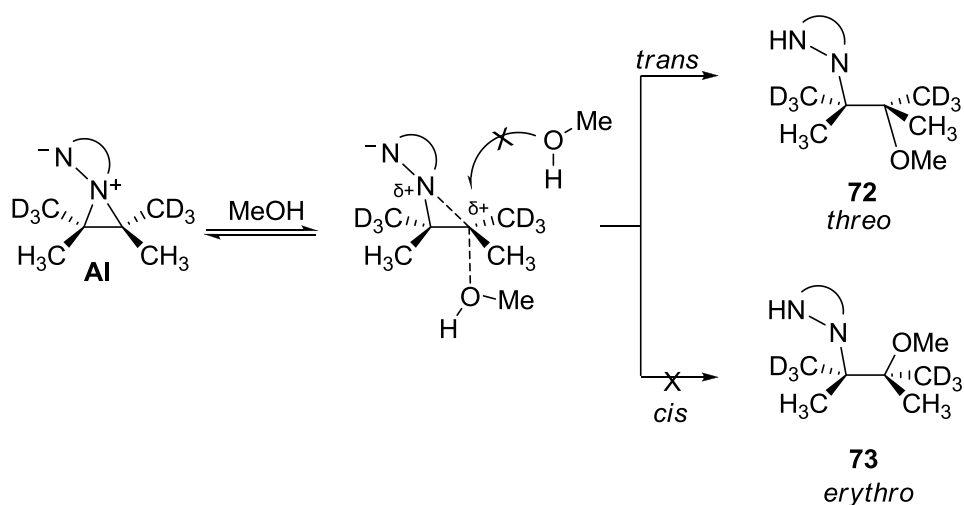


Πίνακας 3: Διαμοριακός ισοτοπικός συναγωνισμός του $[\text{D}_{12}]\text{TME}$, **68** με $[\text{D}_0]\text{TME}$, **28** κατά την αντίδρασή τους με MeTAD.

<i>a/a</i>	Διαλύτης	T [°C]	$k_{\text{H-ene}}/k_{\text{D-ene}}$
1	CH_2Cl_2	25	1.06 ± 0.03
2	MeOH	25	2.25 ± 0.07

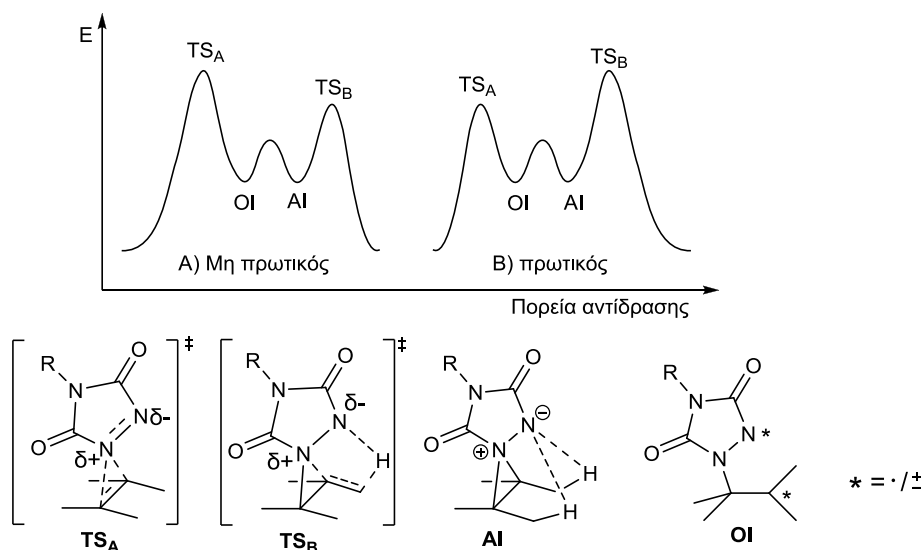
Και στις δυο περιπτώσεις είχαμε μικρό ισοτοπικό φαινόμενο σε CH_2Cl_2 και μεγάλο σε MeOH. Τέλος, εξετάστηκε στερεοχημικά η αντίδραση του PhTAD με το *cis*- $[\text{D}_6]\text{TME}$, **16** σε διαλύτη MeOH και παρατήρησαν ότι η προσθήκη του διαλύτη στο ενδιάμεσο είναι

στερεοειδική, (Σχήμα 40) και δεν παρατηρήθηκε μίγμα *threo/erythro* προϊόντων προσθήκης **72**, **73** αλλά μόνο το *threo* προϊόν **72**.



Σχήμα 40: Στερεοειδική προσθήκη MeOH στο Al ενδιάμεσο.

Σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα, προτάθηκε ένας μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές στα ισοτοπικά φαινόμενα ανάμεσα σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες, (Σχήμα 41).



Σχήμα 41: Ενεργειακό διάγραμμα της ‘ene’ αντίδρασης σε A) μη πρωτικούς και B) πρωτικούς διαλύτες.

Στους μη πρωτικούς διαλύτες, όπου δεν υπάρχει επιστροφή του ενδιάμεσου στα αντιδρώντα, έχουμε τη δημιουργία των ‘ene’ προϊόντων χωρίς ισοτοπικό συναγωνισμό (ή

με πολύ μικρό k_H/k_D). Η αντίδραση οδηγείται από το ανοικτό ενδιάμεσο OI στο κλειστό AI και στη συνέχεια στα προϊόντα. Ο χρόνος ζωής του OI εξαρτάται από την πολικότητα του διαλύτη. Η πρώτη μεταβατική κατάσταση **TS_A** είναι πιο πολική από την **TS_B**, με αποτέλεσμα να είναι ενεργειακά πιο χαμηλά σε πρωτικούς διαλύτες σε σύγκριση με αυτήν στους μη πρωτικούς, (Σχήμα 41β). Τα παραπάνω προσφέρουν μια λογική εξήγηση για το μετρηθέν ισοτοπικό φαινόμενο του *cis*-[D₆]TME **16** σε διαλύτη DMSO (Πίνακας **1**, σελ. 44). Στην συγκεκριμένη περίπτωση, υπάρχει μείωση της ενεργειακής διαφοράς των πολικών μεταβατικών καταστάσεων του πρώτου σταδίου (λόγω της ικανότητας του DMSO να τις σταθεροποιεί). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζεται μεγαλύτερο ισοτοπικό φαινόμενο στο DMSO απ' ό τι στο CH₂Cl₂ αλλά ωστόσο, μικρότερο απ' ό τι στη MeOH. Δηλαδή, στην περίπτωση του DMSO έχουμε μια ενδιάμεση μεταβατική κατάσταση, μεταβαίνοντας από μη πρωτικούς σε πρωτικούς διαλύτες.

Προτάθηκε δηλαδή, ένας μηχανισμός που διαφοροποιείται σε μη πρωτικούς και πρωτικούς διαλύτες. Σε μη πρωτικούς διαλύτες, το καθοριστικό της αντίδρασης στάδιο είναι ο σχηματισμός του ενδιαμέσου OI, όπου στη συνέχεια οδηγείται σε κλειστό AI και δίνει τα προϊόντα, ενώ σε μη πρωτικούς διαλύτες έχουμε τη δημιουργία των ενδιαμέσων OI-AI, τα οποία αλληλομετατρέπονται, αλλά το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο είναι η απόσπαση του πρωτονίου από το AI ενδιάμεσο, προς το σχηματισμό 'ene' προϊόντων.

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ήταν η μελέτη του μηχανισμού της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες και η επίδραση του διαλύτη στις μεταβατικές καταστάσεις.

Στη βιβλιογραφία, οι απόψεις για τα ενδιάμεσα της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες δίστανται, περί σχηματισμού ανοικτού δίριζου ή δίπολου ενδιαμέσου και σχηματισμό κλειστού ενδιαμέσου (διαζιριδινικού ιμιδίου).

Τόσο θεωρητικές όσο και πειραματικές μελέτες, έδειξαν για το μηχανισμό της αντίδρασης ότι ο σχηματισμός των ενδιαμέσων επηρεάζεται άμεσα από τη φύση του διαλύτη.

Οι παραπάνω λόγοι μας οδήγησαν στη μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες, προσπαθώντας να κατανοήσουμε καλύτερα τον μηχανισμό της αντίδρασης και τα ενδιάμεσα αυτής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες με μέτρηση των παραμέτρων ενεργοποίησης $\Delta\Delta S^\ddagger$ και $\Delta\Delta H^\ddagger$.

Όπως έχουμε προαναφέρει στο πρώτο κεφάλαιο (1.3, σελ. 30) ένας τρόπος για να μελετηθεί η μεταβατική κατάσταση μιας αντίδρασης, είναι η μέτρηση της ενθαλπίας (ΔH^\ddagger) και της εντροπίας ενεργοποίησης (ΔS^\ddagger). Η πρώτη σχετίζεται με τη σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης (δημιουργία-σχάση δεσμών-σταθεροποίηση φορτίου), ενώ η δεύτερη σχετίζεται με τους βαθμούς ελευθερίας των αντιδρώντων στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης (μεγάλη οργάνωση συνεπάγεται μεγάλη απώλεια βαθμών ελευθερίας). Κατά την αντίδραση σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες-αλκοόλες, εκτός από το 'ene' προϊόν σχηματίζεται και το αντίστοιχο προϊόν προσθήκης του διαλύτη (Σχήμα 24, σελ. 32).^{40στ,66,67} Οι απόψεις για το ενδιάμεσο της 'ene' αντίδρασης σε πρωτικούς διαλύτες δίστανται. Υπήρχε η πρόταση για την ύπαρξη ενός ανοικτού (δίπολο ή δίριζου) ενδιαμέσου⁴³, το οποίο όμως αμφισβητήθηκε πειραματικά με το ενδιάμεσο του αζιριδινικού ιμιδίου, AI.^{62,68} Οι πρόσφατες μελέτες περί δημιουργίας ανοικτού διπόλου⁶³ και η αντίθετη άποψη περί ισορροπίας του AI με το ανοικτό ενδιάμεσο OI⁶⁴ σε πρωτικούς διαλύτες, έδωσαν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη της 'ene' αντίδρασης.

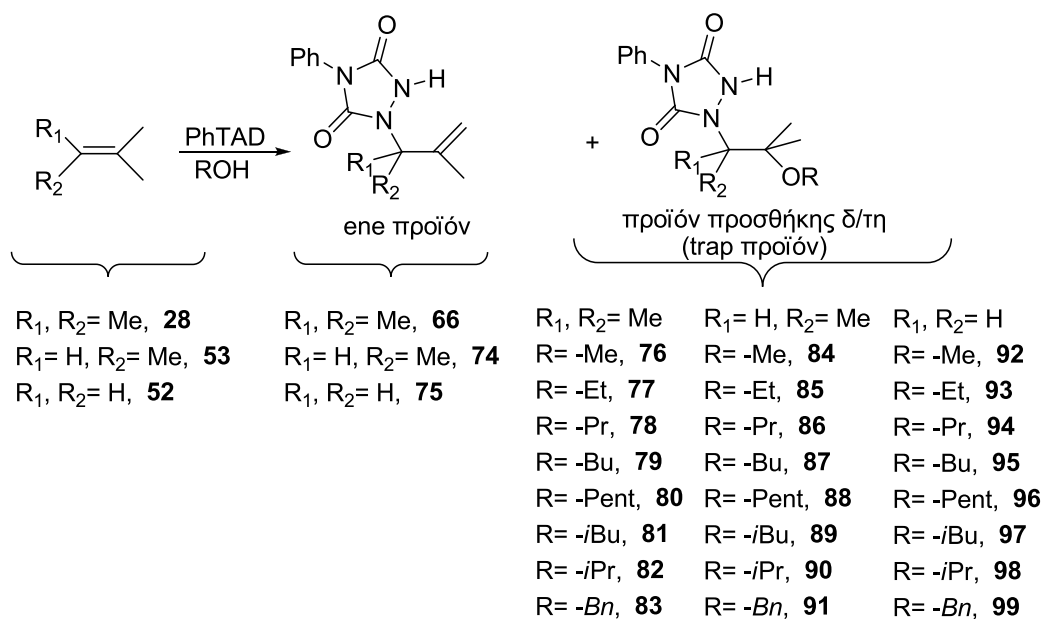
⁶⁷ Syrgiannis Z.; Elemen Y., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2961.

⁶⁸ Stratakis M.; Hatzimarinaki M.; Froudakis G. E.; Orfanopoulos M., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3682.

2.2. Μελέτη της επίδρασης του μεγέθους του πυρηνόφιλου διαλύτη στην παγίδευση του ενδιάμεσου AI.

Αποφασίσαμε να μελετήσουμε την πιθανή επίδραση του μεγέθους του πυρηνόφιλου διαλύτη στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης ([ene]/[trap]) σε μια ποικιλία αλκοολών ευθύγραμμης αλυσίδας. Η βασική ιδέα της μελέτης αυτής, ήταν ότι σε μια «S_N2» πυρηνόφιλη προσβολή του διαλύτη (αλκοόλη) στο ενδιάμεσο AI, θα είχαμε κάποια μεταβολή στις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης κατά την προσθήκη του διαλύτη στο AI, ενώ στην περίπτωση που το ενδιάμεσο ήταν της μορφής OI, θα είχαμε μικρή ή καθόλου μεταβολή στις αντίστοιχες τιμές, ανεξάρτητα από την πυρηνοφιλία ή το μέγεθος του διαλύτη. Τα αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν για αυτή τη μελέτη ήταν τα: Τετραμεθυλο-αιθυλένιο (TetraME) **28**, Τριμεθυλο-αιθυλένιο (TriME) **53** και ισοβουτυλένιο **52** και ως πυρηνόφιλοι διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικού μεγέθους γραμμικές αλλά και διακλαδισμένες αλκοόλες.

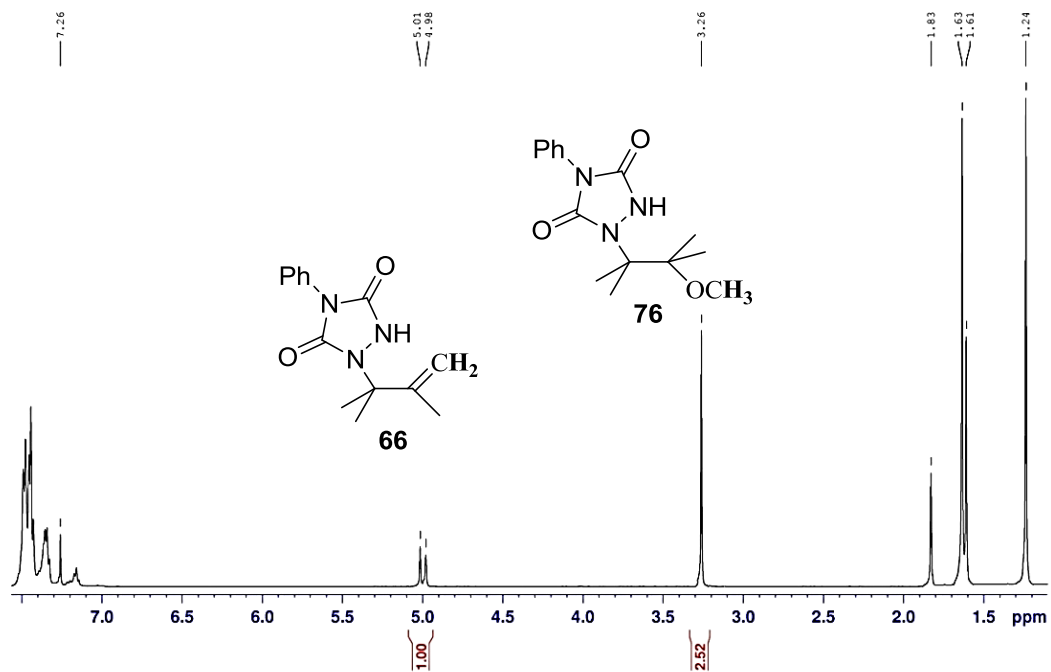
Η αντίδραση του PhTAD με τα παραπάνω αλκένια πραγματοποιήθηκε σε τουλάχιστον 3 διαφορετικές θερμοκρασίες για κάθε αλκοόλη, (Σχήμα 42).



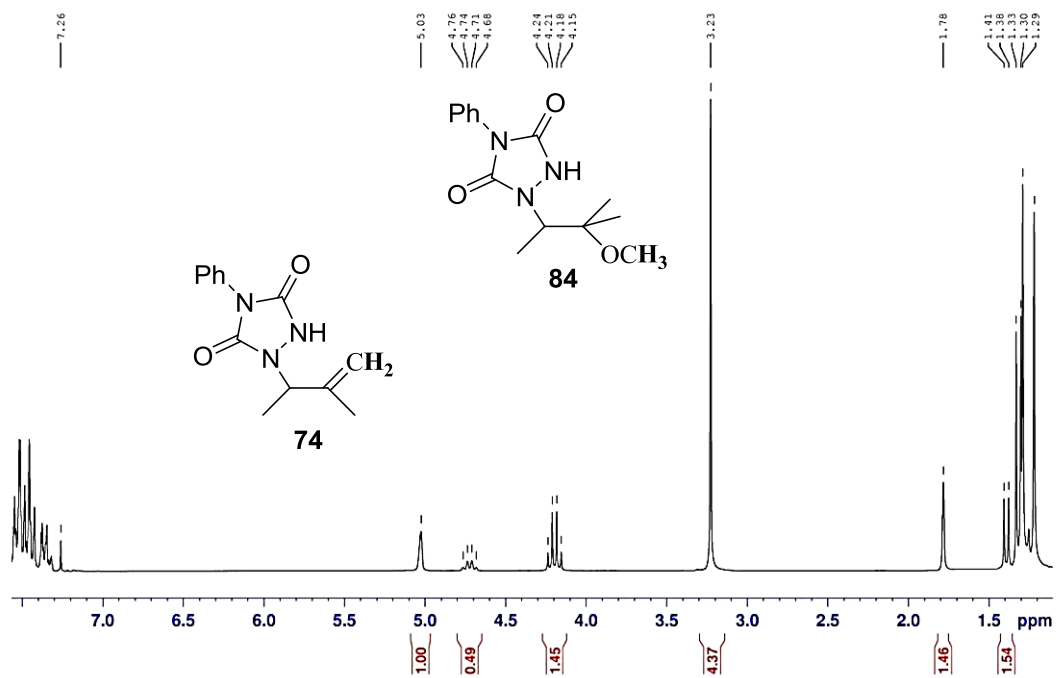
Σχήμα 42: Γενική μορφή της αντίδρασης του PhTAD με απλά αλκένια σε αλκοόλες.

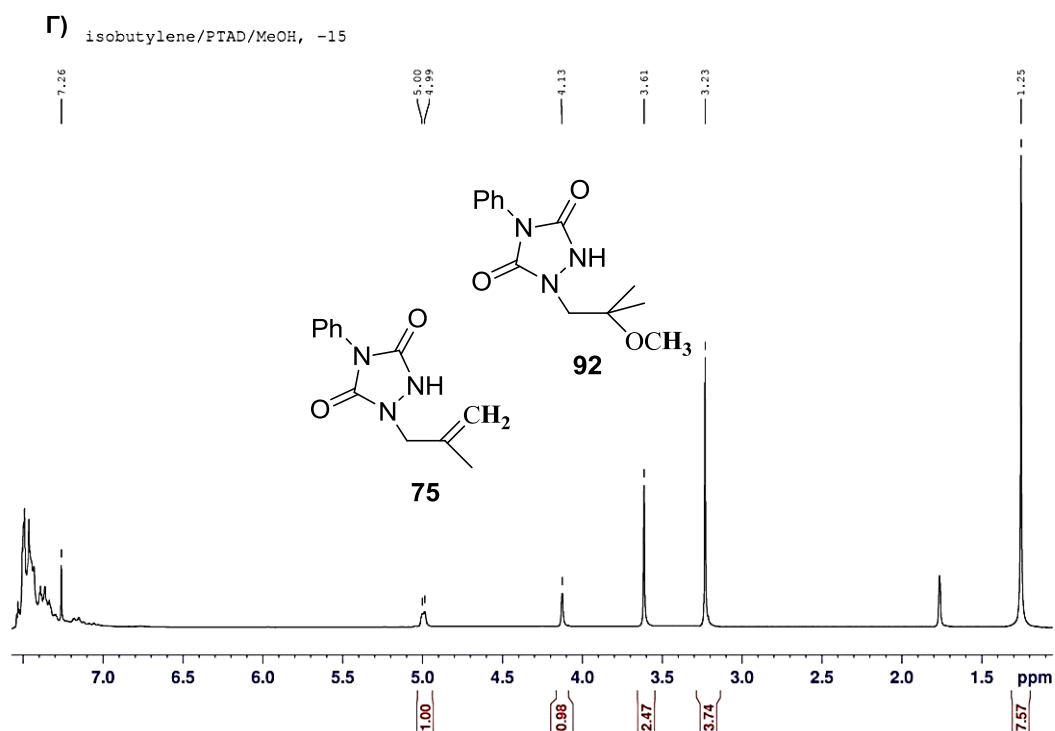
Από το φάσμα ^1H NMR του κάθε μίγματος της αντίδρασης, (Σχήμα 43),

A) Tetramethyl-ethylene/PTAD/MeOH, 0



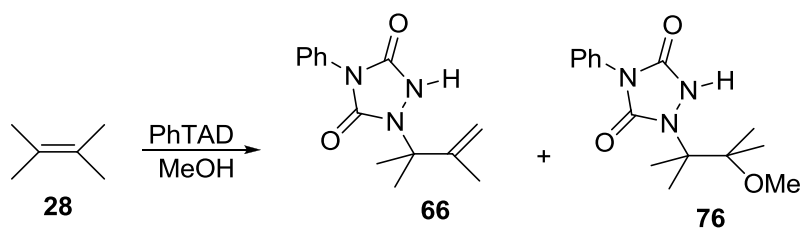
B) Trimethyl-ethylene/PTAD/MeOH, 0





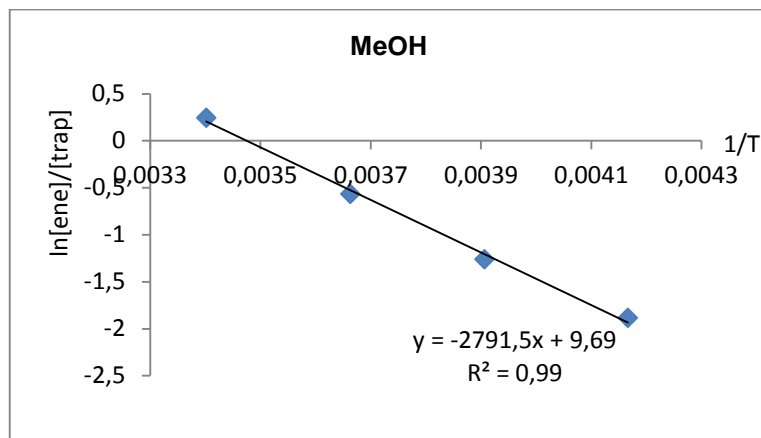
Σχήμα 43: Φάσματα ^1H NMR της αντίδρασης του PhTAD με τα αλκένια **28** (Α), **53** (Β), και **52** (Γ) σε μεθανόλη.

υπολογίστηκαν οι γραμμομοριακές αναλογίες του ‘ene’ προϊόντος ως προς το προϊόν προσθήκης (παγίδευσης) του διαλύτη στο ενδιάμεσο AI, [ene]/[trap], (Σχήμα 44).



°C	T(K)	[ene]/[trap]	$\Delta\Delta\text{G}(\text{cal})$
21	294	1.281	-118
0	273	0.570	287
-17	256	0.284	614
-33	240	0.152	923

Σχήμα 44: Γραμμομοριακές αναλογίες του ‘ene’ προϊόντος ως προς το προϊόν προσθήκης της MeOH στην αντίδραση του **28** με το PhTAD.






Σχήμα 45: Διάγραμμα του $\ln[k_{ene}]/[k_{trap}]$ ως προς το αντίστροφο της θερμοκρασίας ($1/T$) για την αντίδραση του **28** με το PhTAD.

Από την κλίση της καλύτερης ευθείας του διαγράμματος του $\ln[k_{ene}]/[k_{trap}]$ ως προς το αντίστροφο της θερμοκρασίας ($1/T$), (Σχήμα 45) και με τη βοήθεια της εξίσωσης Eyring (Arrhenius):

$$\ln\left(\frac{k_{ene}}{k_{trap}}\right) = -\frac{\Delta\Delta G_{ene,trap}^\ddagger}{RT} = \left(-\frac{\Delta\Delta H_{ene,trap}^\ddagger}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) + \frac{\Delta\Delta S_{ene,trap}^\ddagger}{R}$$

υπολογίστηκαν οι παράμετροι ενεργοποίησης $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, **Πίνακας 4**. Όλα τα προϊόντα της προσθήκης των διαλυτών απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης σε αρκετά καλές αποδόσεις και χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά.

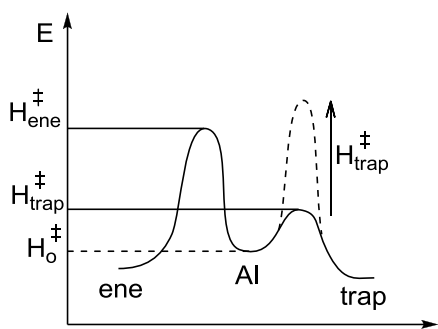
Πίνακας 4: Παράμετροι ενεργοποίησης $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ της αντίδρασης του PhTAD με απλά αλκένια σε αλκοόλες ως διαλύτες.

α/α	Αλκοόλη / Διαλύτης ^α						
		$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)
1	MeOH	5.5±0.1	19±1	6.8±0.1	22±1	6.0±0.1	21±1
2	EtOH	4.7±0.1	19±1	5.2±0.1	19±1	3.9±0.1	14±1
3	PrOH	4.0±0.1	17±1	4.6±0.1	17±1	3.3±0.1	12±1
4	BuOH	3.5±0.1	16±1	3.7±0.1	14±1	3.0±0.1	12±1
5	Pentanol	3.3±0.1	15±1	3.2±0.1	12±1	2.4±0.1	9±1
6	<i>i</i> BuOH	- ^β	- ^β	4.2±0.1	16±1	2.8±0.1	11±1
7	<i>i</i> PrOH	- ^β	- ^β	4.4±0.1	18±1	3.2±0.1	14±1
8	BnOH	- ^β	- ^β	4.5±0.1	17±1	4.0±0.1	15±1

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD = 1.1 : 1, ^β Η αναλογία των προϊόντων ήταν <0.05 και απορριφθήκαν λόγω δυσκολίας ολοκλήρωσης και μεγάλου σφάλματος.

Με μια πρώτη ματιά στον **Πίνακα 4**, φαίνεται να υπάρχει μια συσχέτιση των παραμέτρων ενεργοποίησης με το μέγεθος του μορίου (μήκος αλκυλ-ομάδας) της πυρηνόφιλης αλκοόλης. Με μια πρώτη εκτίμηση οι διαφορές αυτές στις τιμές συνηγορούν υπέρ του σχηματιζόμενου ΑΙ ενδιάμεσου σε σχέση με την διαμεσολάβηση ενός ΟΙ ενδιάμεσου.

Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι η $\Delta\Delta H^\ddagger = \Delta H^\ddagger_{ene} - \Delta H^\ddagger_{trap}$ (θερμοδυναμικός παράγοντας σταθεροποίησης) είναι υπέρ του σχηματισμού του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη έναντι του σχηματισμού του 'ene' προϊόντος εφόσον συμβαίνει κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ του διαλύτη και του ενδιάμεσου ΑΙ, (Σχήμα 46).



Σχήμα 46: Ενεργειακό διάγραμμα σχηματισμού προϊόντων.

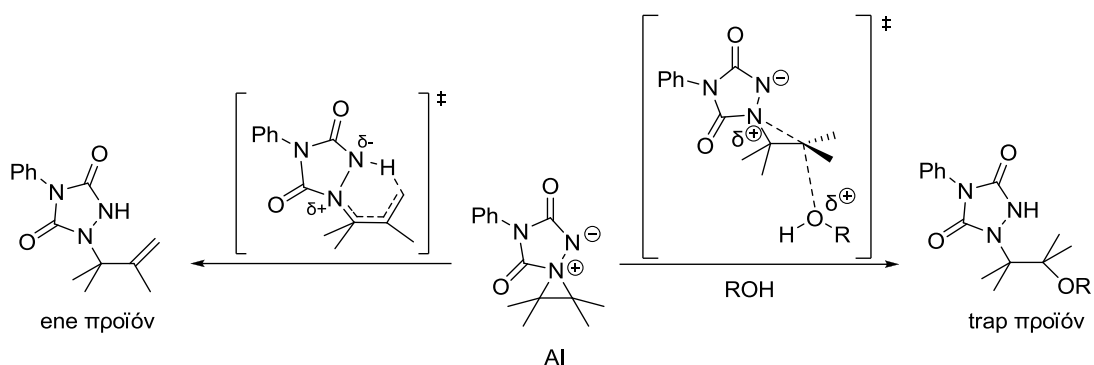
$\Delta\Delta H^\ddagger = \Delta H^\ddagger_{ene} - \Delta H^\ddagger_{trap} = H^\ddagger_{ene} - H^0 - (H^\ddagger_{trap} - H^0) = H^\ddagger_{ene} - H^\ddagger_{trap}$. Η H^\ddagger_{ene} έχει σταθερή τιμή ενώ η H^\ddagger_{trap} μεταβάλλεται ανάλογα με την αλκοόλη. Για να έχουμε μεγάλη τιμή $\Delta\Delta H^\ddagger$ θα πρέπει η H^\ddagger_{trap} να έχει μικρή τιμή (όπως συμβαίνει στην MeOH, EtOH, PrOH). Όταν η $\Delta\Delta H^\ddagger$ έχει μικρή τιμή σημαίνει ότι η H^\ddagger_{trap} έχει

έχει μεγάλη τιμή όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις της BuOH και PentOH.

Απεναντίας η $\Delta\Delta S^\ddagger = \Delta S^\ddagger_{ene} - \Delta S^\ddagger_{trap}$ (εντροπικός παράγοντας) είναι υπέρ του σχηματισμού του 'ene' προϊόντος έναντι του σχηματισμού του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη (μονομοριακός μηχανισμός για το σχηματισμό του 'ene' προϊόντος από το Al, έναντι διμοριακού για το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη στο Al). Ισχύει ότι $\Delta\Delta S^\ddagger = \Delta S^\ddagger_{ene} - \Delta S^\ddagger_{trap} = S^\ddagger_{ene} - S^0 - (S^\ddagger_{trap} - S^0) = S^\ddagger_{ene} - S^\ddagger_{trap}$. Η S^\ddagger_{trap} , για διμοριακές διαδικασίες έχει αρνητική τιμή και όσο μεγαλύτερη οργάνωση απαιτείται (MeOH, EtOH) τόσο περισσότερο αρνητική έχει με αποτέλεσμα να έχει μεγαλύτερη θετική τιμή η $\Delta\Delta S^\ddagger$.

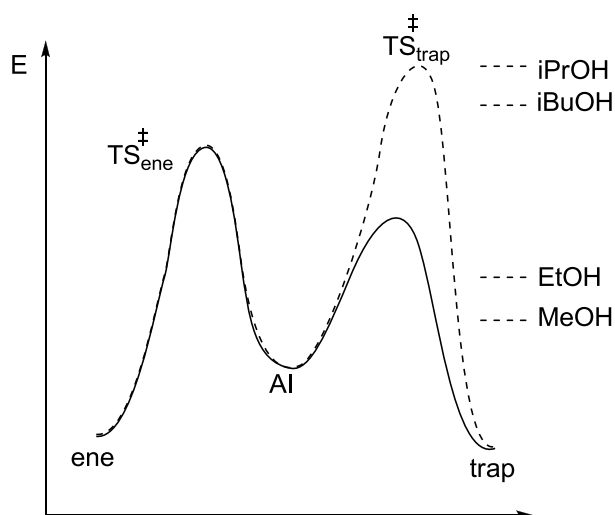
Από τα δεδομένα του **Πίνακα 4** παρατηρούμε ότι όσο μικρότερη είναι η αλκοξυομάδα στην αλκοόλη, τόσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές των παραμέτρων που μετρήθηκαν και για τα τρία αλκένια (σειρές 1-5). Η μείωση των τιμών του παράγοντα $\Delta\Delta H^\ddagger$ οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα του διαλύτη να σταθεροποιήσει τη μεταβατική κατάσταση της προσθήκης του στο Al. Η σταθεροποίηση είναι μεγαλύτερη όσο «μικρότερο» είναι το μόριο του πυρηνόφιλου διαλύτη, που σχηματίζει μια λιγότερο συνωστισμένη μεταβατική κατάσταση. Απεναντίας, η αλληλεπίδραση μεταξύ του πυρηνόφιλου διαλύτη και του Al ενδιάμεσου είναι πιο δύσκολο να συμβεί όσο μεγαλώνει η ανθρακική αλυσίδα ή υπάρχει διακλάδωση κοντά στο πυρηνόφιλο κέντρο (οξυγόνο) του πυρηνόφιλου-διαλύτη. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχουν απωστικές στερικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο εισερχόμενο

μόριο του διαλύτη και τους υποκαταστάτες του τεταρτοταγούς ατόμου άνθρακα του ενδιαμέσου, (Σχήμα 47).



Σχήμα 47: Αλληλεπίδραση μεταξύ του πυρηνόφιλου διαλύτη και του AI ενδιαμέσου.

Έτσι, στις περιπτώσεις των αλκοολών με μεγάλη ανθρακική ή ογκώδη αλυσίδα, αυτή η αλληλεπίδραση εξωθείται να γίνει από μεγαλύτερη απόσταση και οδηγεί σε μια λιγότερο σταθεροποιημένη μεταβατική κατάσταση προσθήκης του διαλύτη στο AI, που τελικά οδηγεί την αντίδραση να προτιμά σχετικά περισσότερο τη μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στη δημιουργία του ‘ene’ προϊόντος, (Σχήμα 48).



Σχήμα 48: Ενεργειακό διάγραμμα σχηματισμού προϊόντων.

Οι τιμές της $\Delta\Delta S^\ddagger = \Delta S^\ddagger_{\text{ene}} - \Delta S^\ddagger_{\text{trap}}$ επίσης μικραίνουν σταδιακά καθώς αυξάνεται το μέγεθος του πυρηνόφιλου διαλύτη. Έτσι, στην περίπτωση του μικρότερου πυρηνόφιλου διαλύτη (MeOH), παρατηρείται η μεγαλύτερη τιμή $\Delta\Delta S^\ddagger$, γεγονός που υποδηλώνει ότι

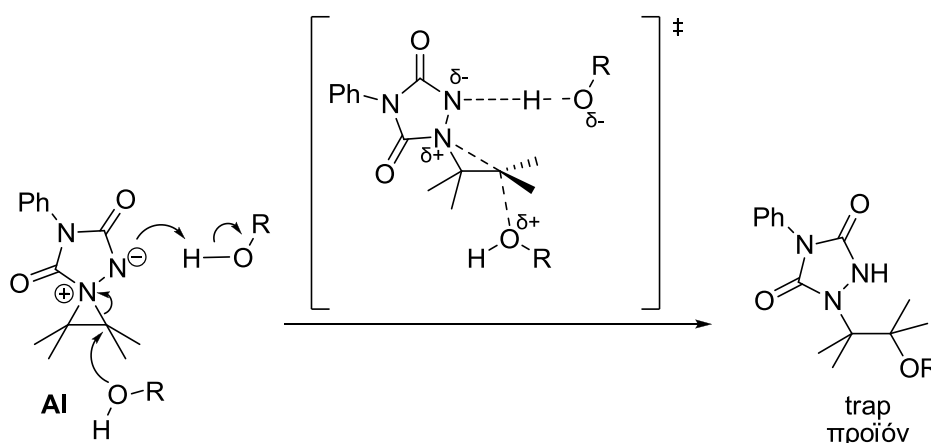
υπάρχει μεγαλύτερη απαίτηση για συμμετρία (ή μεγαλύτερη οργάνωση) της μεταβατικής κατάστασης προσβολής του διαλύτη στο ενδιάμεσο. Η μεγάλη τιμή της $\Delta\Delta S^\ddagger$ (19 eu, 22 eu και 21 eu αντίστοιχα) στα αλκένια, οφείλει το μέγεθός της στη μονομοριακότητα της μεταβατικής κατάστασης για τη δημιουργία του 'ene' προϊόντος (ενδομοριακή αναδιοργάνωση μετά το σχηματισμό του ενδιαμέσου AI και σχετικά πιο θετική ΔS^\ddagger) έναντι της διαμοριακότητας της μεταβατικής κατάστασης για τη δημιουργία του προϊόντος της προσθήκης του διαλύτη στο ενδιάμεσο (περισσότερο αρνητική). Οι παραπάνω διαφορές της $\Delta\Delta S^\ddagger$ μειώνονται σταδιακά όσο μεγαλώνει το μέγεθος της ανθρακικής αλυσίδας.

Σ' αυτό το σημείο, θα πρέπει να τονίσουμε ότι η διακλάδωση της ανθρακικής αλυσίδας κοντά στο οξυγόνο, οδήγησε στη μεγάλη μεταβολή της γραμμομοριακής αναλογίας [ene]/[trap] υπέρ του 'ene' προϊόντος, με μικρά ποσοστά σχηματισμού του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη (<10 %) με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλο σφάλμα κατά την ολοκλήρωση στο φάσμα ^1H NMR, κατά κύριο λόγο στην περίπτωση του τετραμεθυλο-αιθυλενίου σε *i*BuOH, *i*PrOH και BnOH. Η διαφορά στη μοριακή αναλογία οφείλεται προφανώς στις στερεοχημικές παρεμπόδισεις κατά την προσθήκη του διαλύτη μεταξύ των υποκαταστατών του AI και της ανθρακικής αλυσίδας του διαλύτη. Σε γενικές γραμμές όμως μπορούμε να πούμε ότι, συγκρίνοντας τις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης, τόσο στο τριμεθυλο-αιθυλένιο, όσο και στο ισοβουτυλένιο (όπου ο βαθμός στερεοπαρεμπόδισης είναι μικρότερος απ' ότι στο τετραμεθυλο-αιθυλένιο) στις αλκοόλες PrOH/*i*BuOH και EtOH/*i*PrOH, οι οποίες έχουν δομικές ομοιότητες, έχουμε μείωση των τιμών με την αύξηση της υποκατάστασης στην αλκοόλη, που συμφωνεί με το σκεπτικό της μεγαλύτερης στερεοχημικής παρεμπόδισης που έχουμε αναπτύξει παραπάνω.

Οι τιμές που βρέθηκαν για τις παραμέτρους $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ υποστηρίζουν μια S_N2 -τύπου μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης

του διαλύτη (Σχήμα 47, σελ. 57). Το μέγεθος των παραμέτρων πρέπει επίσης να εξαρτάται και από την παρουσία του μερικά σχηματιζόμενου δ⁺ φορτίου στο τεταρτοταγές άτομο άνθρακα του ενδιάμεσου AI διότι είναι λογικό να «επιβάλλει» εντονότερη αλληλεπίδραση του με τον πυρηνόφιλο διαλύτη, καθώς επίσης και περισσότερο «συγκεκριμένο» προσανατολισμό του μορίου του πυρηνόφιλου διαλύτη (προσβολή μόνο στον τεταρτοταγές άτομο άνθρακα του AI).

Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι το ενδιάμεσο AI και η μεταβατική κατάσταση προσθήκης του διαλύτη για το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης, είναι «περικυκλωμένα» από τα μόρια του διαλύτη-αλκοόλη. Η μεταφορά ενός πρωτονίου από το διαλύτη στο αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου του ενδιάμεσου AI, μπορεί να συμβαίνει επίσης σε αυτό το στάδιο. Η σκέψη αυτή μας οδήγησε στην πρόταση ότι για τη δημιουργία του προϊόντος προσθήκης στη μεταβατική κατάσταση είναι δυνατόν να λαμβάνουν μέρος τουλάχιστον δύο μόρια διαλύτη (τριμοριακή αντίδραση) τα οποία αλληλεπιδρούν στενά με το ενδιάμεσο AI, (Σχήμα 49).

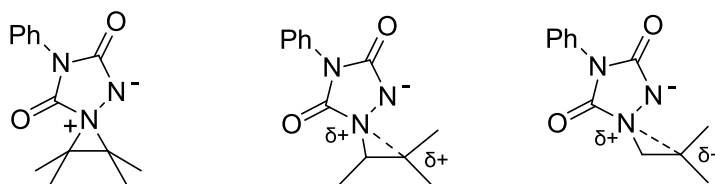


Σχήμα 49: Μεταβατική κατάσταση για την πυρηνόφιλη προσβολή του AI από δυο τουλάχιστον μόρια διαλύτη, που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη.

Η συμμετοχή του δεύτερου μορίου διαλύτη αναμένεται να επηρεάζει και τις δύο παραμέτρους ενεργοποίησης. Πρώτα τη $\Delta\Delta H^\ddagger$ λόγω: (α) του σχηματισμού του δεσμού N-H που σταθεροποιεί τη μεταβατική κατάσταση υπέρ του σχηματισμού του προϊόντος

προσθήκης του διαλύτη και ταυτόχρονα (β) της συμβολής στην αποσταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης λόγω της μερικώς αρνητικά φορτισμένης αλκοξυ- ομάδας του μορίου του διαλύτη. Τα μόρια των περισσότερο υποκατεστημένων αλκοολών, αναμένεται να επιφέρουν μεγαλύτερη αποσταθεροποίηση λόγω του +I επαγωγικού φαινομένου των αλκυλο- υποκαταστατών. Η άποψή μας είναι ότι οι τιμές της $\Delta\Delta H^\ddagger$ που μετρήθηκαν είναι συνδυασμός των παραπάνω λόγων. Η συμμετοχή του δεύτερου μορίου διαλύτη επηρεάζει και την τιμή της $\Delta\Delta S^\ddagger$ γιατί τα μόρια των περισσότερο ογκωδών αλκοολών «δυσκολεύονται» να ευθυγραμμισθούν-αλληλεπιδράσουν με το αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου στη μεταβατική κατάσταση, λόγω πιθανών απωστικών-στερικών αλληλεπιδράσεων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αναμένεται να χαμηλώνουν την τιμή της $\Delta\Delta S^\ddagger$ γιατί μικραίνει ο «βαθμός οργάνωσης» στη μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στην προσθήκη του διαλύτη.

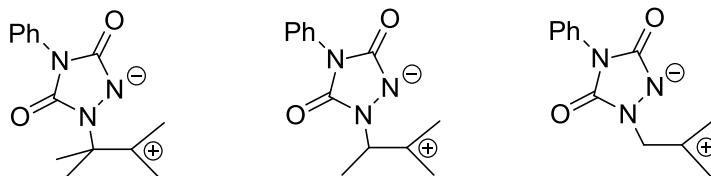
Παρατηρώντας τα κλειστά AI ενδιάμεσα των τριών αλκενίων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη (Σχήμα 50), βλέπουμε μια σημαντική διαφορά στη δομή τους, εκτός από τις στερεοπαρεμποδίσεις λόγω μεθυλομάδων, διαφορά και ως προς το φορτίο, γεγονός που δικαιολογεί την διαφορά στις τιμές $\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ και $\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$.



Σχήμα 50: Κλειστά ενδιάμεσα AI

Σύμφωνα με τις προτάσεις που αναφέρθηκαν στην πρόσφατη βιβλιογραφία,⁶² σε περίπτωση που τα ενδιάμεσα ήταν ανοικτά δίπολα, (Σχήμα 51) οι διαφορές στις τιμές $\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ και $\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ θα ήταν μικρές και ανεξάρτητες από την πυρηνοφιλία του

διαλύτη-αλκοόλης, λόγω της προσβολής του πυρηνόφιλου σε sp^2 -επίπεδο άτομο C, $\Delta\Delta H^\ddagger$ και της όμοιας σχετικά απαίτησης οργάνωσης-συμμετρίας για την προσβολή, $\Delta\Delta S^\ddagger$.

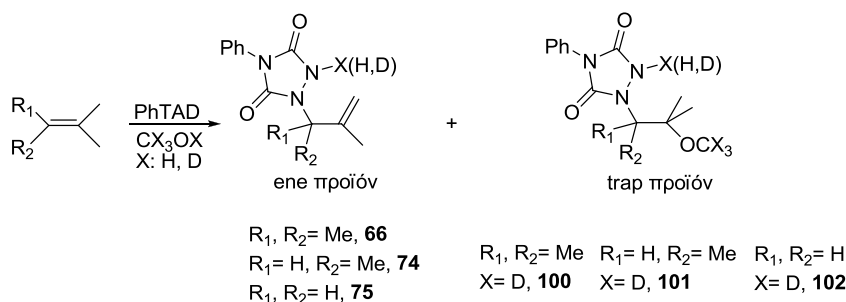


Σχήμα 51: Ανοικτά ενδιάμεσα.

Αντίθετα, στην περίπτωση των AI, (Σχήμα 50), βλέπουμε ότι στην περίπτωση του τριμεθυλο-αιθυλενίου και ισοβουτυλενίου έχουμε σχηματισμό ασύμμετρων AI ενδιάμεσων και στο τετραμεθυλο-αιθυλένιο ενός συμμετρικού ενδιάμεσου (χωρίς να παρουσιάζει δ^+ φορτίο στο ενδιάμεσο υπόστρωμα), το οποίο είναι αντιπροσωπευτικό παράδειγμα « S_N2 -τύπου» πυρηνόφιλης προσβολής.

2.3. Έλεγχος της επίδρασης του σχηματισμού του δεσμού N-H στη μεταβατική κατάσταση προσθήκης του διαλύτη στο AI, μέσω του υπολογισμού των παραμέτρων $\Delta\Delta H^\ddagger$, $\Delta\Delta S^\ddagger$ σε διαλύτες ισοτοπομερείς αλκοόλες.




Αποφασίσαμε να ελέγξουμε κατά πόσο ο σχηματιζόμενος δεσμός N-H παίζει ρόλο στις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης και έτσι πραγματοποιήσαμε τις αντιδράσεις των τριών πρότυπων αλκενίων με διαλύτες δευτεριωμένα ισοτοπομερή της μεθανόλης και αιθανόλης, (Σχήμα 52).



Σχήμα 52: Αντίδραση του PhTAD με πρότυπα αλκένια σε δευτεριωμένες αλκοόλες.

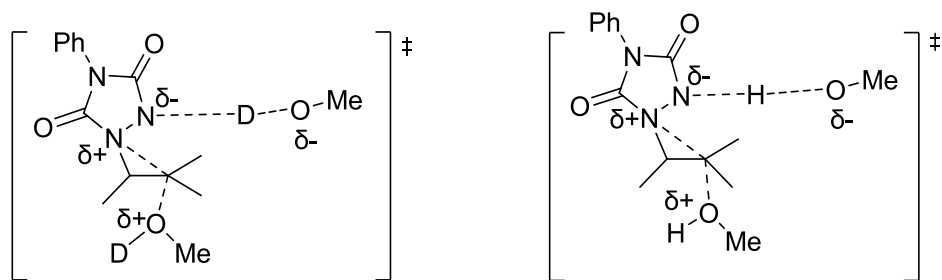
Η διαδικασία της αντίδρασης ήταν παρόμοια και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον ακόλουθο **Πίνακα 5**, συμπεριλαμβανομένων και αυτών της MeOH και EtOH για σύγκριση.

Πίνακας 5: Παράμετροι ενεργοποίησης $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ της αντίδρασης του PhTAD με απλά αλκένια σε δευτεριωμένες αλκοόλες.

α/α	Αλκοόλη / Διαλύτης ^α						
		$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)
1	MeOH	5.5±0.1	19±1	6.8±0.1	22±1	6.2±0.1	21±1
2	MeOD	5.0±0.1	17±1	5.6±0.1	18±1	3.9±0.1	12±1
3	CD ₃ OD	4.3±0.1	15±1	4.1±0.1	13±1	2.2±0.1	7±1
4	CD ₃ OH	3.1±0.1	10±1	3.7±0.1	11±1	-	-
5	EtOH	4.7±0.1	19±1	5.2±0.1	19±1	3.9±0.1	14±1
6	EtOD	4.2±0.1	17±1	3.5±0.1	13±1	2.9±0.1	11±1

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη, ^β Συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD =1.1 : 1.

Αυτό που προκύπτει από τον **Πίνακα 5**, είναι ότι οι τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης είναι μικρότερες σε όλες τις δευτεριωμένες αλκοόλες σε σχέση με τις απλές. Γενικά, ο δεσμός δευτερίου-οξυγόνου, O-D είναι πιο βραχύς σε σχέση με το δεσμό υδρογόνου-οξυγόνου, O-H. Ταυτόχρονα, λόγω μεγέθους, το άτομο του υδρογόνου είναι περισσότερο ηλεκτροθετικό σε σχέση με το άτομο του δευτερίου. Έτσι το πρωτόνιο μπορεί να μεταφέρεται πιο εύκολα από ότι το δευτέριο. Αυτό σημαίνει ότι στη μεταβατική κατάσταση, (Σχήμα 53), ο δεσμός N-H είναι περισσότερο σχηματισμένος από ότι ο δεσμός N-D. Αυτό επιφέρει μια επιπλέον σταθεροποίηση στη μεταβατική κατάσταση για τη MeOH έναντι της MeOD. Για τη $\Delta\Delta S^\ddagger$, η $\Delta S^\ddagger_{\text{ene}}$ είναι σταθερή για όλες τις αντιδράσεις και θετική, ενώ η $\Delta S^\ddagger_{\text{trap}}$, επειδή είναι τριμοριακή η διαδικασία, όπως έχουμε αναφέρει πιο πάνω, είναι περισσότερο αρνητική.



Σχήμα 53: Μεταφορά H(D) για το σχηματισμό του δεσμού N-(H, D) στη μεταβατική κατάσταση για το σχηματισμό των προϊόντων προσθήκης του διαλύτη.

Ο περισσότερο σχηματισμένος δεσμός N-H έναντι του δεσμού N-D θα έκανε την $\Delta S_{\text{trap}}^\ddagger$ περισσότερο αρνητική (λόγω μεγαλύτερης οργάνωσης της μεταβατικής κατάστασης-μεγαλύτερος προσανατολισμός-μεγαλύτερη απαίτηση συμμετρίας) που σημαίνει ότι η $\Delta\Delta S^\ddagger$ για την αντίδραση με MeOH θα αναμενόταν μεγαλύτερη από ότι για την αντίδραση μέσα σε διαλύτη MeOD, γεγονός που συμφωνεί με τα αποτελέσματα.

Ένας επιπλέον παράγοντας, που μπορεί να συμβάλει στη μείωση των τιμών των θερμοδυναμικών παραμέτρων στους δευτεριωμένους διαλύτες, μπορεί να είναι η μικρότερη σταθεροποίηση μέσω υπερσυζυγίας στο θετικά φορτισμένο άτομο του οξυγόνου της δευτεριωμένης αλκοόλης (μεγαλύτερη σταθεροποίηση σε MeOH, EtOH). Έτσι, η παρουσία ενός δεύτερου μορίου αλκοόλης στη μεταβατική κατάσταση της παγίδευσης του διαλύτη στην περίπτωση των δευτεριωμένων αλκοολών δικαιολογεί τη μείωση των τιμών. Στην περίπτωση που είχαμε σχηματισμό ανοικτού ενδιαμέσου στο καθοριστικό για την αντίδραση στάδιο, δεν θα έπρεπε να παρατηρούσαμε διαφορές στις τιμές $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ μεταξύ των ισοτοπομερών αλκοολών.

2.4. Μελέτη της προσθήκης του πυρηνόφιλου διαλύτη στο ενδιάμεσο AI, με τη μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων ισοτοπομερών αλκοολών που χρησιμοποιούνται ως διαλύτες.

Τα ισοτοπικά φαινόμενα, είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διευκρίνιση των μηχανισμών των οργανικών αντιδράσεων και χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια στη βιβλιογραφία.^{50,69} Τα ισοτοπικά φαινόμενα χρησιμοποιούνται τόσο στις αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης,⁷⁰ όσο και στη μελέτη των μεταβατικών καταστάσεων μεταφοράς υδρογόνου.⁷¹ Επίσης, η εφαρμογή τους έχει αναφερθεί και σε βιολογικά συστήματα.⁷²

Η πιθανή ύπαρξη ενός κλειστού ενδιάμεσου με τα χαρακτηριστικά του AI, μας ώθησε στο να πραγματοποιήσουμε συναγωνιστικά πειράματα διαλυτών στην αντίδραση του PhTAD με τα παραπάνω απλά αλκένια (**28**, **53**, **52**). Τα πειράματα αυτά πραγματοποιήθηκαν σε ισομοριακά μίγματα μεθανολών (CH₃OH/CD₃OH και CH₃OD/CD₃OD). Η βασική ιδέα ήταν ότι, σε περίπτωση ύπαρξης ενός ανοικτού διπολικού ενδιάμεσου, η δραστηριότητα των παραπάνω ζευγών αλκοολών θα αναμενόταν περίπου ίση. Οι παραπάνω αλκοόλες δεν διαφέρουν τόσο ως προς την πυρηνοφιλία, αλλά

⁶⁹ Melander L.; Saunders W. H., *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; Wiley-Interscience: New York **1980**.





⁷⁰ α) Brown H. C.; McDonald G. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2514; β) Brown H. C.; Azzaro M. E.; Koelling J. G.; McDonald G. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2520.; γ) Smith P. J.; Westaway K. C., *Uses of Isotopically Labelled Amino, Quaternary Ammonium and Nitro Compounds*; Patai, S., Ed.; *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives*; John Wiley and Sons **1982**, 1271, Supplement F; δ) Westaway K. C., *Secondary Hydrogen-Deuterium Isotope Effects and Transition State Structure in S_N2 Processes*; *Isotopes in Organic Chemistry*; Buncl, E., Lee, C. C., Eds.; Secondary and Solvent Isotope Effects; Elsevier **1987**, 7, 275; ε) Lee I., *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 223; στ) Mihel I.; Knippe J. O.; Coward J. K.; Schowen R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4349.

⁷¹ α) Schowen R. L.; Alvarez F. J., *Mechanistic Deductions from Solvent Isotope Effects*; *Isotopes in Organic Chemistry*; Buncl E., Lee C. C., Eds.; *Secondary and Solvent Isotope Effects*; Elsevier **1987**, 7, 1; β) Kresge A. J.; More O'Ferrall R. A.; Powell M. F., *Solvent Isotope Effects, Fractionation Factors and Mechanisms of Proton Transfer Reactions*; *Isotopes in Organic Chemistry*; Buncl E., Lee C. C., Eds.; *Secondary and Solvent Isotope Effects*; Elsevier **1987**, 7, 177.

⁷² α) Welsh K. M.; Greighton D. J.; Klinman J. P., *Biochemistry* **1980**, 19, 2005; β) Kovach I. M.; Huber J. H. A.; Schowen R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 590; γ) Alvarez F. J.; Ermer J.; Hübner G.; Schellenberger A.; Schowen R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1678; δ) Karsten W. E.; Lai C.J.; Cook P. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5914; ε) Sun S.; Duggleby R. G.; Schowen R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7317; στ) Rekharsky M. V.; Inoue Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12361; ζ) Davydov R.; Matsui T.; Fujii H.; Ikeda-Saito M.; Hoffman B. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16208; η) Northrop D. B., *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 790; θ) Voth G. A., *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 143.

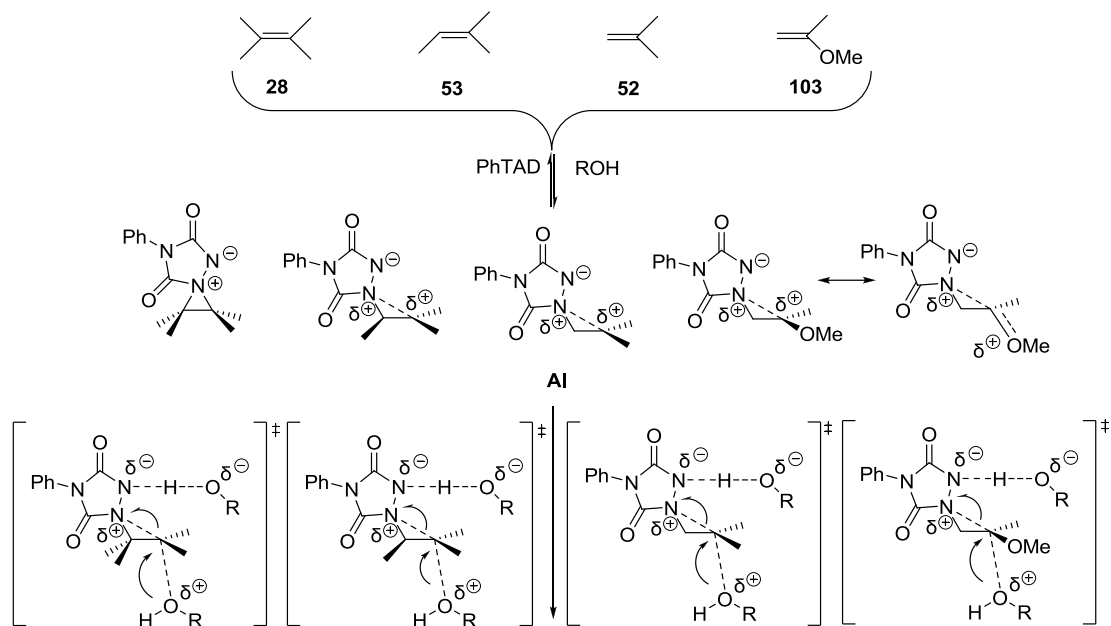
κυρίως ως προς το μέγεθος. Ο δεσμός C-D είναι βραχύτερος απ' το δεσμό C-H κατά 10^{-3} Å με αποτέλεσμα οι ομάδες $-CD_3$ και $-OD$ είναι μικρότερες σε μέγεθος από αυτές των $-CH_3$ και $-OH$. Σε περίπτωση που θα είχαμε διαμεσολάβηση ανοικτού ενδιάμεσου, δεν θα υπήρχε διαφορά στο λόγο των προϊόντων προσθήκης του διαλύτη ($k_{CH_3OH}/k_{CD_3OH} \sim 1$ και $k_{CH_3OD}/k_{CD_3OD} \sim 1$). Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή στην ύπαρξη κλειστού ενδιάμεσου AI, όπου το «μικρότερο» σε μέγεθος πυρηνόφιλο μπορεί να αλληλεπιδρά από πιο μικρή απόσταση με τον τεταρτοταγές άτομο άνθρακα στο ενδιάμεσο AI, θα περιμέναμε να ευνοείται ο σχηματισμός του προϊόντος προσθήκης του. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις προηγούμενες συνθήκες και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Κινητικά ισοτοπικά φαινόμενα διαλυτών της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε ισομοριακά μίγματα αλκοολών.

α/α	αλκένιο^α	CH₃OH-CD₃OH^β <i>k_{CH₃OH}/k_{CD₃OH}</i>	CH₃OD-CD₃OD^β <i>k_{CH₃OD}/k_{CD₃OD}</i>
1		0.74±0.03	0.84±0.03
2		0.81±0.02	0.72±0.02
3		0.79±0.03	0.83±0.03
4		-	0.97±0.02 (22°C) 0.95±0.02 (0°C) 0.90±0.02 (-24°C)

^αΣυγκέντρωση αλκενίου 10^{-1} M με μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD = 1.1 : 1, ^βΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους -35 °C (εκτός του μεθοξυ-προπενίου) σε ισομοριακό μίγμα ισοτοπομερών ξηρών (άνυδρων) μεθανολών συνολικού όγκου 1 mL.

Στα παραπάνω πειράματα συμπεριλάβαμε και ένα επιπλέον υπόστρωμα, ένα αλκοξυ- υποκατεστημένο αλκένιο (μεθοξυ-προπένιο **103**), του οποίου το ενδιάμεσο διαφέρει από τα πιθανά ενδιάμεσα AI των τριών αλκενίων **28**, **53**, **52**, (Σχήμα 54). Θα πρέπει να τονίσουμε ότι στην περίπτωση του μεθοξυ-προπενίου κατά την αντίδρασή του με PhTAD σε πυρηνόφιλους διαλύτες, λαμβάνουμε μόνο το προϊόν προσθήκης του διαλύτη.



Σχήμα 54: Πιθανά κλειστά ενδιάμεσα AI της αντίδρασης του PhTAD με αλκυλ- και αλκόξυ-υποκατεστημένα αλκένια και πιθανές μεταβατικές καταστάσεις πυρηνόφιλης προσθήκης του διαλύτη.

Στο ενδιάμεσο του μεθοξυ-προπενίου έχουμε τη μερική ανάπτυξη ενός δ^+ φορτίου (μη συμμετρικό ενδιάμεσο) το οποίο σταθεροποιείται μέσω του +R συζυγιακού φαινομένου του ατόμου του οξυγόνου της μεθοξυ ομάδας (-OMe). Ίσως και αυτός ο παράγοντας να ευθύνεται για το μη σχηματισμό του ‘ene’ προϊόντος.

Τα ισοτοπικά φαινόμενα που μετρήθηκαν και που φαίνονται στον παραπάνω **Πίνακα 6**, αποκαλύπτουν μια προτίμηση για τη «βαρύτερη» δευτεριωμένη έναντι της ελαφρύτερης, η οποία φέρει άτομα υδρογόνου, μεθανόλης κατά την προσβολή του ενδιαμέσου AI που σχηματίζεται στις αντιδράσεις και των τριών αλκενίων με το PhTAD. Η γενική, ~20 %, προτίμηση για προσβολή των αλκοολών που φέρουν -CD₃ ομάδα, έναντι των αλκοολών με -CH₃ ομάδα, πιστοποιεί την ύπαρξη ενός κλειστού ενδιαμέσου AI, ακόμα και στην περίπτωση του 3-μεθοξυ-προπενίου, 10 % προτίμηση για προσθήκη της CD₃OD, έναντι ενός ανοιχτού ενδιαμέσου και αυτό γιατί στη δεύτερη περίπτωση η μοριακή αναλογία θα ήταν κοντά στην μονάδα (σχεδόν επίπεδη διαμόρφωση του ενδιαμέσου λόγω +R σταθεροποίησης του θετικού φορτίου από την -OMe ομάδα).

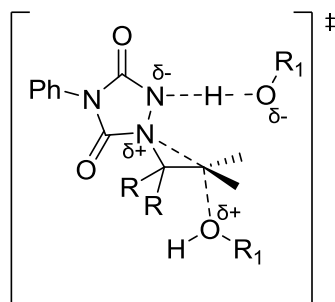
2.5. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκυλο- υποκατεστημένα αλκένια σε υποκατεστημένες βενζυλικές αλκοόλες (εξίσωση Hammett).

Βασιζόμενοι στην άποψη, ότι κατά τη δημιουργία του προϊόντος προσθήκης στη μεταβατική κατάσταση λαμβάνουν μέρος τουλάχιστον δύο μόρια διαλύτη (τριμοριακή αντίδραση) τα οποία αλληλεπιδρούν στενά με το ενδιάμεσο AI, πραγματοποιήσαμε την αντίδραση σε βενζυλική αλκοόλη και υποκατεστημένα παράγωγα αυτής, ώστε να σχηματίσουμε μια γνώμη για το τι συμβαίνει στο κέντρο της αντίδρασης.

Ως κέντρο της αντίδρασης μπορεί να θεωρηθεί α) το τεταρτοταγές άτομο άνθρακα του ενδιάμεσου AI που φέρει φορτίο δ^+ , που δέχεται την πυρηνόφιλη προσβολή από την βενζυλική αλκοόλη και β) το αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου, N^\ominus , του AI που προσλαμβάνει ένα πρωτόνιο το οποίο αποχωρεί από τη βενζυλική αλκοόλη.

Η εξίσωση Hammett ορίζεται ως ο δεκαδικός λογάριθμος του λόγου της σταθεράς ταχύτητας της αντίδρασης της υποκατεστημένης (για την συγκεκριμένη εργασία) βενζυλικής αλκοόλης προς τη σταθερά ταχύτητας της βενζυλικής αλκοόλης και ισούται με το γινόμενο της σταθεράς αντίδρασης ρ , επί τη σταθερά του υποκαταστάτη σ , χαρακτηριστική για κάθε υποκαταστάτη [$\log(k/k_o) = \rho \cdot \sigma$]. Το ρ παίρνει τιμές $\rho > 0$ όταν το κέντρο της αντίδρασης γίνεται πλούσιο ηλεκτρονιακά και $\rho < 0$ όταν γίνεται φτωχότερο στη μεταβατική κατάσταση.

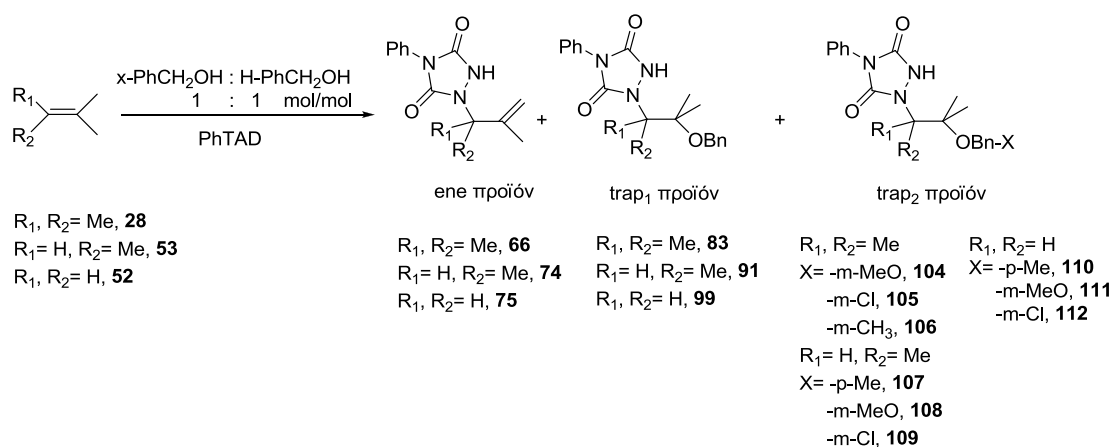
Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το κέντρο της αντίδρασης είναι ο άνθρακας όπου το οξυγόνο της αλκοόλης κάνει την προσθήκη στο AI και έτσι φορτίζεται θετικά και αναμένονται τιμές $\rho < 0$. Ταυτόχρονα, λόγω του δεύτερου μορίου της αλκοόλης, που πρωτονιώνει το αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου N^\ominus του AI, το οξυγόνο φορτίζεται αρνητικά και έτσι αναμένονται από αυτό το μόριο τιμές $\rho > 0$, (Σχήμα 55).



Σχήμα 55: Μεταβατική κατάσταση για την προσβολή του ΑΙ από δυο τουλάχιστον μόρια διαλύτη, που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη.

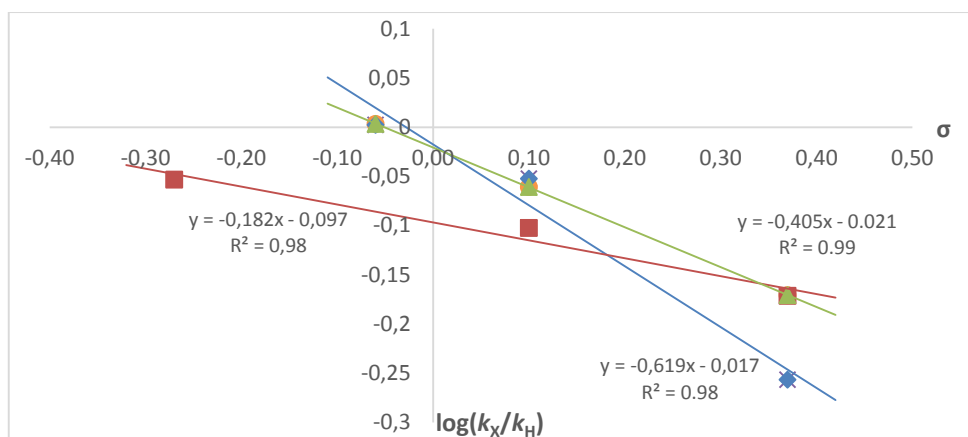
Επομένως, με μέτρηση της ρ της διαδικασίας, αναμένεται να επιλέξουμε για το ρ από τις δύο διαδικασίες (πυρηνόφιλη προσβολή είτε μεταφορά H στο αρνητικά φορτισμένο άτομο N) είναι η πλέον σημαντική.

Πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις σε ισομοριακό μίγμα βενζυλικής αλκοόλης με παράγωγα αυτής ως διαλύτη και από το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR υπολογίστηκε ο λόγος των προϊόντων παγίδευσης, (Σχήμα 56).



Σχήμα 56: Αντίδραση πρότυπων αλκενίων με PhTAD σε ισομοριακό μίγμα βενζυλικής αλκοόλης με παράγωγα αυτής.

Από την γραφική παράσταση του δεκαδικού λογαρίθμου του λόγου των προϊόντων παγίδευσης προς τη σταθερά σ των υποκαταστατών (Σχήμα 57) και με τη βοήθεια της καλύτερης ευθείας $\log(k_x/k_o) = \log[\text{trap}_x]/[\text{trap}_H] = \rho \cdot \sigma$ υπολογίσαμε την κλίση της ευθείας που ισούται με τη σταθερά ρ , (Πίνακας 7).



Σχήμα 57: Γραφική παράσταση του δεκαδικού λογαρίθμου του λόγου των προϊόντων παγίδευσης προς τη σταθερά σ των υποκαταστατών.

Πίνακας 7: Μοριακή αναλογία των προϊόντων παγίδευσης του ενδιάμεσου AI με βενζυλικές αλκοόλες.

R-	k_x/k_H	σ
<i>p</i> -MeO-	-	0.885
<i>m</i> -MeO-	0.887	0.790
<i>m</i> -Cl-	0.554	0.674
<i>m</i> -CH ₃ -	1.006	-
ρ	-0.619	-0.182

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ισομοριακό μίγμα αλκοολών όγκου 1 mL και συγκέντρωση αλκενίου $10^{-1}M$ με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD = 1.1 : 1 σε θερμοκρασία 20 ± 1 °C. Ο λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (500MHz) με σφάλμα ± 0.020 . Από την καλύτερη ευθεία: $R^2 \geq 0.98$

Από τα αποτελέσματα του **Πίνακα 7**, γίνεται φανερό ότι στη μεταβατική κατάσταση της προσθήκης του πυρηνόφιλου διαλύτη στο AI, υπάρχει μία μείωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του κέντρου της αντίδρασης, $\rho < 0$. Ελάττωση ηλεκτρονιακής πυκνότητας έχουμε μόνο κατά την προσθήκη του ατόμου του οξυγόνου της αλκοόλης στο θετικά φορτισμένο άτομο C.





Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι η πυρηνόφιλη προσβολή της αλκοόλης στο ενδιάμεσο είναι ο κύριος παράγοντας, καθοριστικός της αντίδρασης, αποδίδοντας

αρνητικές τιμές ρ . Επίσης, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι όσο πιο υποκατεστημένο είναι το ενδιάμεσο, τόσο πιο έντονη γίνεται η προσβολή, με αποτέλεσμα πιο αρνητική τιμή ρ (TetraMe). Οι τιμές ρ που μετρήθηκαν όμως, μπορεί να οφείλονται, εκτός από την πυρηνόφιλη προσβολή και στην πρωτονίωση του N^{\ominus} , αποδίδοντας μικρές αρνητικές τιμές συνολικής ρ , λόγω αλληλεξουδετέρωσης των επιμέρους επιδράσεών τους.

2.6. Μελέτη της αντίδρασης του PhTAD με αλκυλο- και αλκοξυ- υποκατεστημένα αλκένια σε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών.

Στο σημείο αυτό σκεφτήκαμε να επεκτείνουμε τα πειράματά μας και να μελετήσουμε την αντίδραση με συναγωνιστικά πειράματα διαλυτών-αλκοολών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ισομοριακά μίγματα αλκοολών MeOH, EtOH, PrOH, BuOH, PentOH, *i*BuOH, *i*PrOH και BnOH. Το σκεπτικό των πειραμάτων ήταν το ίδιο. Σε περίπτωση ύπαρξης ανοικτού ενδιάμεσου θα αναμέναμε μικρό ή καθόλου συναγωνισμό της ικανότητας προσβολής των αλκοολών στο ενδιάμεσο, λόγω μικρής διαφοράς στην πυρηνοφιλία των αλκοολών. Στην αντίθετη περίπτωση, μιας S_N2 πυρηνόφιλης προσθήκης στο AI, το μέγεθος της πυρηνόφιλης αλκοόλης θα έπαιζε σημαντικό ρόλο στην αναλογία των προϊόντων προσθήκης.

Πίνακας 8: Συναγωνιστικά πειράματα του PhTAD με αλκυλο- και αλκόξυ- υποκατεστημένα αλκένια σε διαλύτη ισομοριακό μίγμα αλκοολών.

a/a	Αλκένιο ^a / R ₁ OH/R ₂ OH ^b	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^γ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^γ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^γ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^γ
1	MeOH/EtOH	2.03 (19 °C)	1.86 (24 °C)	1.44 (0 °C)	1.32 (23 °C)
		2.08 (0 °C)	1,96 (0 °C)	1.46 (-17 °C)	1.36 (0 °C)
		2.12 (-18 °C)	2.02 (-18 °C)	1.47 (-30 °C)	1.41 (-30 °C)
		2.18 (-25.5 °C)	2.15 (-30 °C)		
2	MeOH/PrOH	2.12 (21 °C)	1.67 (19 °C)	1.32 (-27 °C)	1.43 (22 °C)
3	MeOH/BuOH	2.09 (21 °C)	1.50 (21 °C)	1.62 (-27 °C)	1.78 (24 °C)
4	MeOH/PentOH	2.20 (24 °C)	1.67 (24 °C)	1.73 (-27 °C)	1.72 (24 °C)
5	EtOH/PrOH	0.98 (22 °C)	0.98 (21 °C)	1.00 (0 °C)	0.99 (24 °C)
		1.00 (0 °C)	0.97 (0 °C)	1.00 (-17 °C)	
		0.97 (-27 °C)	0.98 (-31 °C)	1.01 (-31 °C)	
6	EtOH/BuOH	1.00 (23 °C)	0.97 (23 °C)	0.99 (-27 °C)	1.03 (22 °C)
					1.06 (0 °C)
					1.04 (-27 °C)
7	EtOH/PentOH	1.00 (23 °C)	1.00 (24 °C)	1.00 (-27 °C)	1.01 (24 °C)
8	PrOH/PentOH	1.00 (23 °C)	1.00 (24 °C)	1.00 (-32 °C)	0.99 (24 °C)
9	EtOH/ <i>i</i> BuOH	1.22 (22 °C)	1.01 (23 °C)	1.07 (-32 °C)	1.01 (22 °C)
		1.18 (0 °C)	0.98 (0 °C)		0.96 (0 °C)
		1.15 (-27 °C)	1.03 (-27 °C)		0.95 (-27 °C)
10	EtOH/ <i>i</i> PrOH	4.37 (-26 °C)	2.79 (-27 °C)	1.58 (-32 °C)	-
11	PrOH/ <i>i</i> BuOH	1.20 (-26 °C)	1.09 (21 °C)	0.97 (-28 °C)	-
12	MeOH/BnOH	2.85 (21 °C)	1.76 (21 °C)	1.35 (20 °C)	-
13	EtOH/BnOH	1.27 (21 °C)	1.01 (21 °C)	0.96 (20 °C)	-
14	PrOH/BnOH	-	0.99 (21 °C)	-	-
15	<i>BuOH/BnOH</i>	-	0.97 (21 °C)	-	-
16	PentOH/BnOH	-	1.10 (21 °C)	-	-
17	<i>i</i> BuOH/BnOH	1.03 (21 °C)	-	1.03 (20 °C)	-

^aΣυγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD =1.1 : 1, ^bΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ισομοριακό μίγμα αλκοολών συνολικού όγκου 1mL, ^γΟ λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (250MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.03.

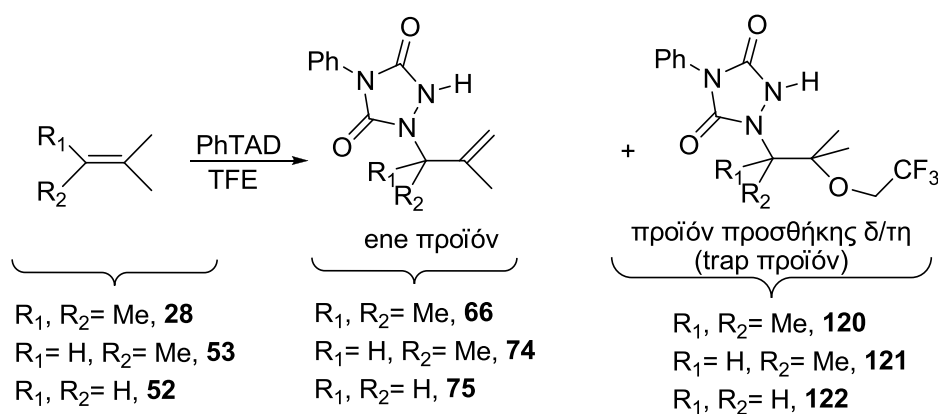
Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα γίνεται σαφές ότι παύει να υπάρχει συναγωνισμός στα ζευγάρια EtOH/PrOH, EtOH/BuOH, EtOH/PentOH και PrOH/PentOH (σειρές **5-7**) και για τα τέσσερα αλκένια, γεγονός που υποδηλώνει ύπαρξη στερεοχημικής παρεμπόδισης κατά την προσβολή του μορίου του διαλύτη στο ενδιάμεσο Al. Από την

άλλη μεριά, παρατηρώντας τα ζευγάρια με τη μεθανόλη (σειρές **1-4**) βλέπουμε ότι έχουμε ταχύτερη και αποτελεσματικότερη προσβολή του AI από την μικρότερη αλκοόλη. Η στερεοχημική παρεμπόδιση που εμφανίζεται κατά την προσβολή του AI από τον πυρηνόφιλο διαλύτη, επιβεβαιώνεται και με τα συναγωνιστικά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με διαλύτες με διακλαδισμένες ανθρακικές αλυσίδες (σειρές **9-11**). Παρατηρούμε ότι όσο πιο κοντά είναι η διακλάδωση στο άτομο του οξυγόνου, τόσο πιο δύσκολη γίνεται η προσβολή. Επίσης η δυσκολία αυτή αυξάνεται όσο πιο υποκατεστημένος είναι ο διπλός δεσμός (σειρές **9-10-11**). Υπάρχει μια σταδιακή μείωση του συναγωνισμού όσο πηγαίνουμε από το τετραμεθυλο-αιθυλένιο στο τριμεθυλο-αιθυλένιο και ισοβουτυλένιο. Στις σειρές **12-17** βλέπουμε συναγωνισμό αλκυλ-αλκοολών με την βενζυλική αλκοόλη. Παρατηρούμε ότι ισχύουν όλα όσα έχουμε αναφέρει πρωτότερα. Η μεθανόλη προτιμάται έναντι της βενζυλικής αλκοόλης λόγω μικρού μεγέθους σε όλα τα αλκένια, ενώ στον συναγωνισμό της EtOH/BnOH γίνεται φανερό ότι η στερεοπαρεμπόδιση στο πιο υποκατεστημένο αλκένιο (TetraME) παίζει ρόλο με αποτέλεσμα να ευνοείται η προσθήκη της μικρότερης αιθανόλης στο ενδιάμεσο AI. Τέλος βλέπουμε ότι αλυσίδες μεγαλύτερου μήκους από αυτό της αιθανόλης αντιμετωπίζουν παρεμποδίσεις στον ίδιο βαθμό με την BuOH, με αποτέλεσμα ο συναγωνισμός τους να είναι περίπου ίσος με την μονάδα.

Συνοψίζοντας, βλέπουμε ότι επιβεβαιώνεται ότι η 'ene' αντίδραση του PhTAD σε πυρηνόφιλους διαλύτες είναι μια «τύπου» S_N2 πυρηνόφιλης προσβολής στο AI από τον διαλύτη, με περισσότερο δραστικό το μικρότερο σε μέγεθος μόριο του διαλύτη.

2.7. Αντίδραση του PhTAD με αλκένια σε διαλύτη 2,2,2-τριφθορο-αιθανόλη (TFE) και μέτρηση των παραμέτρων ενεργοποίησης. Μια διαφορετική προσέγγιση της μεταβατικής κατάστασης της αντίδρασης.

Σύμφωνα με την προηγούμενη μελέτη της αντίδρασης σε πυρηνόφιλους διαλύτες-αλκοόλες, αποφασίσαμε να μελετήσουμε την αντίδραση σε διαφορετικό πυρηνόφιλο περιβάλλον. Για αυτό το λόγο πραγματοποιήσαμε την αντίδραση σε διαλύτη 2,2,2-τριφθορο-αιθανόλη (TFE). Η TFE είναι πολύ λιγότερο καλό πυρηνόφιλο ($pK_{aTFE}= 12.0$) σε σχέση με τις προηγούμενες αλκοόλες ($pK_{aMeOH}\sim 15.5$, $pK_{aEtOH}\sim 15.9$, $pK_{aPrOH}\sim 16.0$), συμπεριφέρεται και ως οξύ και το μέγεθός της είναι αρκετά κοντά σε αυτά της EtOH και PrOH. Κατά την αντίδραση σε διαλύτη TFE θα αναμέναμε τις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης, πολύ μικρότερες από αυτές σε EtOH και PrOH λόγω της μικρότερης ικανότητας αλληλεπίδρασης και προσβολής της TFE στο ενδιάμεσο AI.






Σχήμα 60: Αντίδραση του PhTAD σε διαλύτη 2,2,2-τριφθορο-αιθανόλη.

Η αντίδραση, (Σχήμα 60), πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις προηγούμενες συνθήκες και υπολογίστηκαν οι παράμετροι ενεργοποίησης, $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ της αντίδρασης. Τα προϊόντα προσθήκης της TFE, απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης και χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά.

Οι παράμετροι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ της αντίδρασης σε διαλύτη TFE παρατίθενται στον

Πίνακα 9. Συμπεριλαμβάνονται και οι αντίστοιχες τιμές σε EtOH και PrOH για σύγκριση.

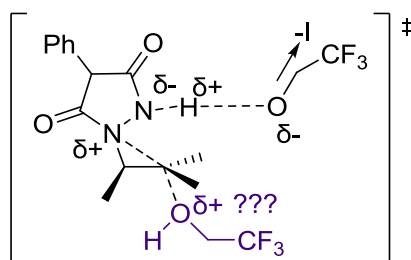
Πίνακας 9: Οι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ παράμετροι για την αντίδραση του PhTAD σε διαλύτη TFE με αλκυλο-υποκατεστημένα αλκένια.

Αλκένιο ^a							
a/a	Αλκοόλη / Διαλύτης ^b	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)
1	TFE	5.5±0.1	23±1	5.4±0.1	22±1	4.3±0.1	17±1
2	EtOH	4.7±0.1	19±1	5.2±0.1	19±1	3.9±0.1	14±1
3	PrOH	4.0±0.1	17±1	4.6±0.1	17±1	3.3±0.1	12±1

^a Συγκέντρωση αλκενίου 10^{-1} M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD = 1.1 : 1, ^b Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη.

Αυτό που παρατηρούμε στον **Πίνακα 9** είναι κάτι το οποίο δεν αναμενόταν επί της αρχής. Οι τιμές και των δύο παραμέτρων ενεργοποίησης υπολογίσθηκαν αρκετά μεγάλες. Έτσι έπρεπε να ερευνήσουμε τι συμβαίνει με την TFE στη μεταβατική κατάσταση και πως η φύση του διαλύτη επηρεάζει την αντίδραση προσθήκης και τα αντίστοιχα θερμοδυναμικά μεγέθη.

Αυτό που μπορούμε να πούμε για την TFE είναι ότι συμπεριφέρεται σχεδόν ως οξύ, λόγω του έντονου -I επαγωγικού φαινομένου της τριφθορομεθυλομάδας.



Σχήμα 61: Πιθανή μεταβατική κατάσταση για την προσβολή του διαλύτη TFE στο ενδιάμεσο AI που σχηματίζεται από το PhTAD και το τριμεθυλο-αιθυλένιο.

Δηλαδή το υδρογόνο της TFE είναι αρκετά όξινο και επομένως στη μεταβατική κατάσταση σχεδόν έχει σχηματίσει ήδη το δεσμό με το άζωτο (δηλαδή το πρωτόνιο έχει

σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με άλλα μόρια της αλκοόλης έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα πλέγμα συνδεδεμένων (μέσω δεσμών υδρογόνου) μορίων της αλκοόλης-διαλύτη. Αυτό το πλέγμα καταλήγει σε ένα μόριο αλκοόλης το οποίο φέρει δ⁻ φορτίο στο άτομο του οξυγόνου. Αυτό το τελευταίο μόριο αλκοόλης δρα ως πυρηνόφιλο και μάλιστα ισχυρότερο πυρηνόφιλο σε σχέση με ένα απομονωμένο μόριο της αλκοόλης. Τέτοιου είδους κυκλικές μεταβατικές καταστάσεις (οξέος-βάσης), είναι γνωστές ως μεταβατικές καταστάσεις Grotthuss, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και απαντούν ευρέως σε βιολογικά συστήματα⁷³ και σχετίζονται γενικά με μεταφορά πρωτονίου.

Στην περίπτωση της TFE η κυκλική μεταβατική κατάσταση δικαιολογεί τα πειραματικά αποτελέσματα που προαναφέρθηκαν (**Πίνακα 9**, σελ. 75). Συγκεκριμένα, η μεγαλύτερη απόσταση του πρωτονίου της TFE, που προσφέρεται στο αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου, από το οξυγόνο της 2,2,2-τριφθορομεθυλοαιθοξυ-ομάδας, ενισχύει το δ⁻ φορτίο της. Αυτό το αρνητικό φορτίο ωστόσο σταθεροποιείται (απεντοπίζεται) λόγω του ισχυρού -I επαγωγικού φαινομένου της CF₃- ομάδας με αποτέλεσμα να υπάρχει μόνο ένα «υπολειμματικό» δ⁻ φορτίο στο άτομο οξυγόνου της CF₃CH₂O- ομάδας. Αυτό το «υπολειμματικό» αρνητικό φορτίο είναι ικανό να δημιουργήσει το απαραίτητο πλέγμα μέσω δεσμών υδρογόνου των μορίων της αλκοόλης ώστε να επιτευχθεί η κυκλική μεταβατική κατάσταση. Αυτή περιλαμβάνει το «τελευταίο» «μόριο» της TFE με ένα ισχυρότερο δ⁻ φορτίο στο άτομο του οξυγόνου το οποίο είναι υπεύθυνο για την καλύτερη πυρηνόφιλη προσβολή στο μερικώς θετικά φορτισμένο τεταρτοταγές άτομο άνθρακα του ενδιάμεσου AI. Έτσι κατά την γνώμη μας ερμηνεύεται η «μη αναμενόμενη» συμπεριφορά της TFE ως πυρηνόφιλου.

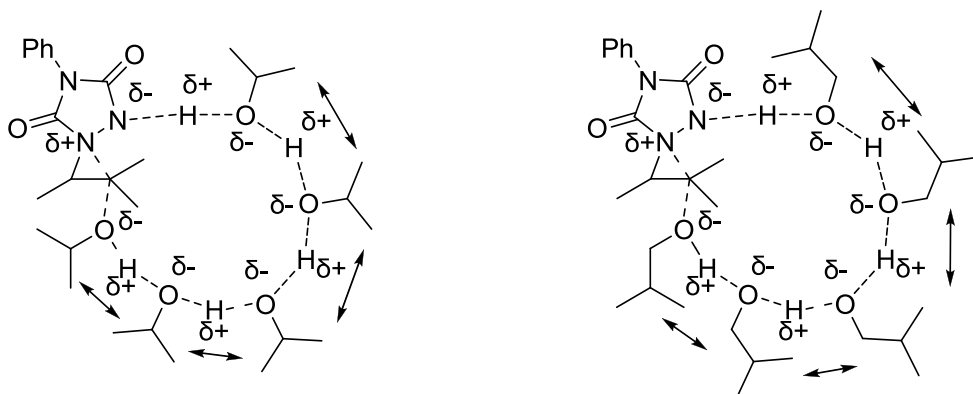
⁷³ α) Von Grotthuss C. J. D., *Ann. Chim.* LVII **1806**, 54; β) Bunton C. A.; Shiner Jr. V. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3214; γ) Jencks W.P., *Chem. Rev.* **1972**, 72, 705; δ) Agmon N., *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 244, 456.

Η παραπάνω μεταβατική κατάσταση, δικαιολογεί την αυξημένη τιμή της $\Delta\Delta S^\ddagger$ και αυτό γιατί εκτός από το σχηματισμό των δεσμών N-H, O-C, έχουμε και τη δημιουργία του πλέγματος των μορίων της αλκοόλης μέσω δεσμών υδρογόνου. Η οργάνωση-διευθέτηση πολλών μορίων σε μια, τέτοιας δομής, κυκλική μεταβατική κατάσταση μπορεί να αιτιολογήσει τη μεγάλη τιμή και για την παραμέτρο $\Delta\Delta H^\ddagger$ που υπολογίσθηκε στην περίπτωση της TFE για τα τρία αλκένια (Πίνακα 9, σελ. 75) και αυτό διότι υπάρχουν πολλαπλοί σταθεροποιητικοί δεσμοί υδρογόνου λόγω του πλέγματος των μορίων του διαλύτη. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι για να επιτευχθεί μία τέτοια κυκλική μεταβατική κατάσταση, η μεταφορά του πρωτονίου από ένα μόριο της αλκοόλης στο αρνητικά φορτισμένο άτομο N του ενδιάμεσου AI και η προσβολή του τεταρτοταγούς ατόμου άνθρακα του ενδιάμεσου AI από το πυρηνόφιλο κέντρο της αλκοόλης πρέπει να συμβαίνουν σχεδόν στην ίδια χρονική στιγμή.

Αυτή η μεταβατική κατάσταση επιβεβαιώνει και τα αποτελέσματα για τις παραμέτρους ενεργοποίησης που μετρήθηκαν με τις αλκοόλες με μεταβολή του όγκου-μεγέθους του μορίου του διαλύτη. Οι αλκοόλες με τη μικρότερη ανθρακική αλυσίδα χρειάζονται περισσότερα μόρια για να σχηματίσουν το πλέγμα και αυτό μας δείχνει ότι υπάρχει απαίτηση για μεγαλύτερη τάξη-οργάνωση. Κατά συνέπεια, η $\Delta S^\ddagger_{\text{trap}}$ της πορείας για το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη είναι περισσότερο αρνητική οπότε, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η $\Delta\Delta S^\ddagger$ της συνολικής διαδικασίας υπολογίζεται (είναι πολύ αρνητική η S^\ddagger_{trap}) μεγαλύτερη. Όταν μεγαλώνει η ανθρακική αλυσίδα η τάξη-οργάνωση είναι μικρότερη (το πλέγμα των μορίων του διαλύτη αντιμετωπίζει μεγαλύτερη δυσκολία να σχηματισθεί λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων των «ογκοδέστερων» υποκαταστατών των μορίων του διαλύτη) και κατά συνέπεια η ΔS^\ddagger είναι λιγότερο αρνητική οπότε η $\Delta\Delta S^\ddagger$ μικρότερη. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης που υπολογίσθηκαν στις προηγούμενες ενότητες. Καθώς

μεγαλώνει η ανθρακική αλυσίδα του πυρηνόφιλου διαλύτη πηγαίνοντας από τη MeOH στην EtOH μετά στην *n*PrOH στην *n*BuOH και στην PentOH, παρατηρούμε μείωση των τιμών των παραμέτρων ενεργοποίησης που μπορεί εύκολα να ερμηνευθεί (σύμφωνα με την παραπάνω συζήτηση) με την παραδοχή λιγότερο αποτελεσματικού σχηματισμού του πλέγματος μεταξύ των μορίων του διαλύτη, λόγω αύξησης των στερεοχημικών παρεμποδίσεων με την αύξηση του μεγέθους του αλκοξυ- υποκαταστάτη. Επίσης, όσο μικρότερο είναι το μόριο του διαλύτη έχουμε περισσότερα εμπλεκόμενα μόρια διαλύτη και έτσι περισσότερους δεσμούς υδρογόνου στη δημιουργία του πλέγματος, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η $\Delta\Delta H^\ddagger$.




Το προτεινόμενο μοντέλο της κυκλικής μεταβατικής κατάστασης ερμηνεύει ικανοποιητικά και τη μείωση των τιμών των θερμοδυναμικών παραμέτρων που υπολογίστηκαν για την *i*PrOH και *i*BuOH σε σχέση με την EtOH και PrOH αντίστοιχα (δομικά ανάλογα) για το τριμεθυλο-αιθυλένιο και ισοβουτυλένιο (Ενότητα 2.2, Πίνακας 4, σειρές 2, 3, 6, 7, σελ.55). Αυτό γίνεται με την παραδοχή της μειωμένης ικανότητας-αποτελεσματικότητας σχηματισμού του πλέγματος στην περίπτωση των μορίων της *i*PrOH και της *i*BuOH, λόγω μεγαλύτερης δυσκολίας σχηματισμού δεσμών υδρογόνου, εξαιτίας έντονων στερεοχημικών παρεμποδίσεων από τις ισοπροπυλο- και ισοβουτυλο- ομάδες (Σχήμα 53).



Σχήμα 53: Στερεοχημικές απώσεις μεταξύ των αλκοξυ- υποκαταστατών κατά το σχηματισμό του πλέγματος μορίων του διαλύτη στις αντιδράσεις με πυρηνόφιλες αλκοόλες με διακλαδισμένες ανθρακικές αλυσίδες.

Τέλος, πραγματοποιήσαμε την αντίδραση και σε διαλύτη TFE-OD για να επιβεβαιώσουμε τους ισχυρισμούς μας, περί μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης. Όπως και στην περίπτωση των δευτεριωμένων αλκοολών (Πίνακας 5, σελ. 62), θα αναμέναμε και στην περίπτωση της TFE-OD μικρότερες τιμές $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ από αυτές σε TFE. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 10, βλέπουμε ότι έχουμε μείωση των $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, επιβεβαιώνοντας τους ισχυρισμούς μας.

Πίνακας 10: Οι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ παράμετροι ενεργοποίησης για την αντίδραση του PhTAD σε διαλύτη TFE-OD με αλκυλο- υποκατεστημένα αλκένια.

Αλκένιο ^a							
<i>a/a</i>	Αλκοόλη / Διαλύτης ^b	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)
1	TFE	5.5±0.1	23±1	5.4±0.1	22±1	4.3±0.1	17±1
2	TFE-OD	3.9±0.1	21±1	3.9±0.1	17±1	4.0±0.1	16±1

^a Συγκέντρωση αλκενίου 10^{-1} M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD = 1.1 : 1, ^b Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη.

Όταν το υδρογόνο της υδροξυλομάδας αντικαθίσταται από δευτέριο οι τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης μειώνονται. Αυτή η μείωση οφείλεται στη λιγότερο αποτελεσματική δημιουργία δεσμών υδρογόνου μεταξύ των μορίων του διαλύτη (το πρωτόνιο μεταφέρεται πιο εύκολα σε σχέση με το κατιόν του δευτερίου) και κατά συνέπεια στη μη σταθεροποίηση του πλέγματος που έχει ως συνέπεια να επιτευχθεί λιγότερο αποτελεσματικά η κυκλική μεταβατική κατάσταση.

2.8. Επίδραση οξέος στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης του PhTAD με αλκένια σε πυρηνόφιλους διαλύτες.

Για να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη ή όχι του πλέγματος των μορίων των αλκοολών-διαλυτών σκεφθήκαμε να πραγματοποιήσουμε ένα πείραμα στο οποίο το πλέγμα θα είναι πολύ δύσκολο (ή αδύνατο) να σχηματισθεί. Η βασική ιδέα ήταν ότι η




παρουσία κατιόντων υδρογόνου (H^+) στο διάλυμα της αντίδρασης, θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την άμεση (γρήγορη) πρωτονίωση του αρνητικά φορτισμένου ατόμου αζώτου του ενδιάμεσου AI, έτσι ώστε να γίνει δύσκολος, έως αδύνατος, ο σχηματισμός του πλέγματος μεταξύ των μορίων του διαλύτη, αφού πλέον ο λόγος που το προκαλεί δεν θα υπάρχει (μεταφορά πρωτονίου από την αλκοόλη και σχηματισμός δ- φορτίου στο άτομο οξυγόνου). Ο διαλύτης που επιλέχθηκε ήταν η μεθανόλη, λόγω του μικρού μεγέθους της ώστε να ελαχιστοποιήσουμε στερεοπαρεμποδίσεις μεταξύ των μορίων της.

Η αντίδραση έγινε όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, μόνο που στο διάλυμα διαλύτη-αλκενίου προσετέθηκε ποσότητα οξέος. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για τυχόν αντίδραση οξέος-αλκενίου και παρατηρήθηκε ότι το φάσμα 1H NMR παρέμεινε ίδιο πριν και μετά την προσθήκη. Η ποσότητα του οξέος ήταν στοιχειομετρική ως προς το PhTAD το οποίο προσετέθηκε στη συνέχεια σε μία δόση. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με οξέα διαφορετικής ισχύος, όπως οξικό οξύ (CH_3COOH ή $AcOH$, $pK_a \sim 4.75$), 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (HFIP, $pK_a \sim 9.8$), 2,2,2-τριφθορο-αιθανόλη (TFE, $pK_a \sim 12.0$) και τριφθορομεθυλο-οξικό οξύ (TFA, $pK_a \sim 0.23$). Από τις ολοκληρώσεις των φασμάτων 1H NMR των μειγμάτων της αντίδρασης σε διάφορες θερμοκρασίες υπολογίστηκαν οι παράμετροι, $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, για τα τρία πρότυπα αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν. Το πρώτο που παρατηρήσαμε ήταν ότι το προϊόν προσθήκης του διαλύτη σχηματιζόταν σε μεγαλύτερη αναλογία σε σχέση με το 'ene' προϊόν σε σύγκριση με την αντίστοιχη αντίδραση σε ουδέτερες συνθήκες. Λόγου χάριν, η μοριακή αναλογία [ene]/[trap] στο TriME σε διαλύτη MeOH, σε θερμοκρασία δωματίου σε ουδέτερες συνθήκες από 0.74 έγινε 0.69 παρουσία οξικού οξέος και 0.29 παρουσία τριφθορομεθυλο-οξικού οξέος. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα στο TetraME (σε ουδέτερες συνθήκες από 1.28 έγινε 1.14 παρουσία AcOH και 0.29 παρουσία TFA) καθώς και στο Ισοβουτυλένιο (στους $0^\circ C$ σε ουδέτερες συνθήκες από 0.45 έγινε 0.43 παρουσία TFA).

Οι παράμετροι, $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, για τα τρία αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν, υπολογίσθηκαν με τη βοήθεια της εξίσωσης Arrhenius και οι τιμές τους παρατίθενται στον

Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Οι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ παράμετροι για την αντίδραση του PhTAD σε διαλύτη MeOH με οξέα.

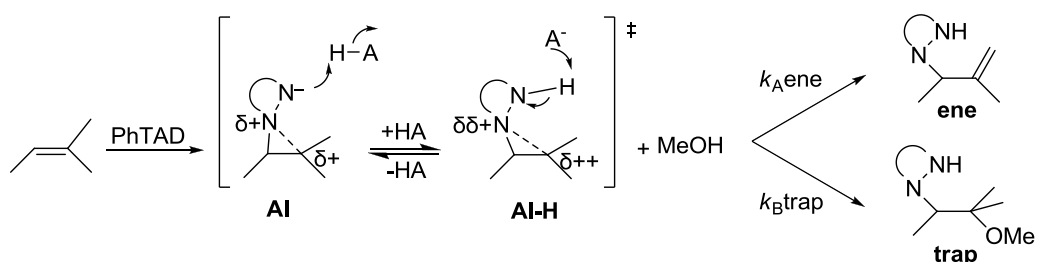
Αλκένιο ^α	Οξύ ^β	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)
	-	5.5±0.1	19±1
	AcOH	4.5±0.1	15±1
	HFIP	5.3±0.1	18±1
	TFE	4.7±0.1	16±1
	TFA	1.8±0.1	3±1
	-	6.8±0.1	22±1
	AcOH	4.3±0.1	14±1
	HFIP	4.5±0.1	14±1
	TFE	4.4±0.1	14±1
	TFA	2.0±0.1	4±1
	-	6.2±0.1	21±1
	TFA	1.8±0.1	5±1

^α Συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD = 1.1 : 1 σε 1mL MeOH, ^β Η ποσότητα του οξέος είναι σε μοριακή αναλογία 1:1 με το PhTAD.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να επισημανθεί ότι παρουσία οξέος δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην απόδοση της αντίδρασης ($\approx 74\%$). Από τις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης που παρατίθενται στον παραπάνω πίνακα, γίνεται αμέσως φανερό ότι η παρουσία του οξέος στο διάλυμα της αντίδρασης έχει δραματικά αποτελέσματα στο μέγεθος των παραμέτρων ενεργοποίησης. Σε όξινες συνθήκες οι τιμές που υπολογίσθηκαν είναι μειωμένες περισσότερο ακόμη και από το μισό των αντίστοιχων τιμών σε ουδέτερες συνθήκες.

Λογικό είναι ότι παρουσία του οξέος στο διάλυμα, το αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου του AI να πρωτονιώνεται με αποτέλεσμα να δυσκολεύεται να οδηγηθεί στο σχηματισμό 'ene' προϊόντος και να προχωρεί περισσότερο στο σχηματισμό του προϊόντος

προσθήκης της αλκοόλης, στο πρωτονιωμένο ενδιάμεσο AI-H, (Σχήμα 64). Ταυτόχρονα όμως με την πρωτονίωση, σχηματίζεται και η συζυγής βάση του οξέος, που ανάλογα με την ισχύ της (ισχυρό οξύ → ασθενής συζυγής βάση και αντίστροφα) ευθύνεται για την απόσπαση του πρωτονίου από το πρωτονιωμένο πλέον AI ενδιάμεσο.



Σχήμα 64: Πιθανή επίδραση οξέος-συζυγούς βάσης οξέος στο ενδιάμεσο AI κατά την αντίδραση του TriME με το PhTAD σε μεθανόλη.

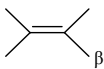
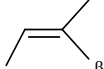

Οι τιμές βρέθηκαν περισσότερο μειωμένες στην περίπτωση του TFA, που είναι και το ισχυρότερο από τα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει, όπως προαναφέραμε την επίδραση της συζυγούς βάσης. Κατά την αντίδραση παρουσία TFA, που είναι πολύ ισχυρό οξύ έχουμε αποτελεσματικότερη πρωτονίωση του ενδιαμέσου και ασθενέστερη επίδραση της συζυγούς βάσης με αποτέλεσμα να σχηματίζονται μεγαλύτερα ποσοστά προϊόντος προσθήκης του διαλύτη σε σχέση με το 'ene' προϊόν της αντίδρασης. Κάτι τέτοιο δε συμβαίνει παρουσία οξικού οξέος που σχηματίζεται ισχυρή συζυγής βάση, AcO⁻. Έτσι στην περίπτωση του TFA έχουμε τις μεγαλύτερες διαφορές στην τιμή των παραμέτρων ενεργοποίησης σε σχέση με την αντίδραση σε ουδέτερες συνθήκες.

Έχοντας κατά νου την κυκλική μεταβατική κατάσταση της προσθήκης του πυρηνόφιλου διαλύτη στο ενδιάμεσο, πιστεύουμε ότι σε όξινες συνθήκες αυτή η κυκλική μεταβατική κατάσταση δεν μπορεί να σχηματισθεί ή εάν σχηματίζεται αυτό συμβαίνει σε πολύ μικρότερο βαθμό. Το κρίσιμο σημείο της διαδικασίας μετά το σχηματισμό του ενδιαμέσου, είναι η πρωτονίωσή του (στο αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου), που αφήνει μόνο μία δυνατότητα αντίδρασης, αυτήν της πυρηνόφιλης προσθήκης από τον

πυρηνόφιλο διαλύτη. Πρέπει να τονίσουμε ότι οι παράμετροι ενεργοποίησης που υπολογίζονται περιλαμβάνουν δύο διαδικασίες οι οποίες συμβαίνουν στο ενδιάμεσο AI (οι οποίες μπορεί να συμβαίνουν στην ίδια χρονική στιγμή): α) το σχηματισμό του δεσμού N-H και β) την πυρηνόφιλη προσβολή του διαλύτη στο τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα. Και οι δύο αυτές διαδικασίες συμβαίνουν σχεδόν ταυτόχρονα στην περίπτωση της κυκλικής μεταβατικής κατάστασης (κυκλική κατάσταση οξέος-βάσης). Σύμφωνα με τα δεδομένα του **Πίνακα 11** (σελ. 82), η δραματική πτώση των τιμών των θερμοδυναμικών παραμέτρων, μας παραπέμπει στη βάσιμη πιθανότητα του μη σχηματισμού του πλέγματος δεσμών υδρογόνου παρουσία οξέος ή αυτό να σχηματίζεται σε πολύ μικρότερο βαθμό. Με βάση την προηγούμενη ανάλυση, η πρωτονίωση του ενδιαμέσου AI αναμένεται να γίνεται πολύ γρήγορα και η μόνη οντότητα που υπάρχει στο διάλυμα είναι αυτή του πρωτονιωμένου ενδιαμέσου AI-H. Σε αυτό το στάδιο της πρωτονίωσης, η ισχύς του οξέος θα πρέπει να διαδραματίζει κάποιον ρόλο (μεγαλύτερη συγκέντρωση H^+ και επομένως περισσότερο αποτελεσματική πρωτονίωση του ενδιαμέσου), όπως γίνεται φανερό στην περίπτωση του TFA. Συγκεκριμένα μπορούμε να πούμε, ότι παρουσία οξέος χαλαρώνει ο δεσμός του αζώτου με το τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα στο AI-H και όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ, τόσο πιο χαλαρός γίνεται ο δεσμός αυτός, με αποτέλεσμα να μειώνονται και οι στερεοπαρεμποδίσεις κατά την πυρηνόφιλη προσβολή του διαλύτη-αλκοόλη στο ενδιάμεσο. Αν λάβουμε υπόψη την πιθανά πολύ γρήγορη διαδικασία πρωτονίωσης του ενδιαμέσου τότε είναι πολύ λογικό να υποθέσουμε ότι οι παράμετροι ενεργοποίησης που υπολογίσθηκαν στην περίπτωση αυτή αποτελούν μεγέθη μόνο (ή κυρίως) της διαδικασίας της πυρηνόφιλης προσθήκης του διαλύτη στο AI-H, όπου ο δεσμός του ατόμου του αζώτου της γέφυρας με τον τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα έχει «χαλαρώσει».

Στο πλαίσιο αυτής της λογικής πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις και σε άλλες αλκοόλες. Πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις σε ισχυρά όξινο περιβάλλον (TFA), όπου είχαν παρατηρηθεί οι σημαντικότερες μεταβολές στις $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, σε σχέση με τη διαδικασία σε ουδέτερες συνθήκες. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον **Πίνακα 12**. Για καλύτερη σύγκριση, συμπεριλαμβάνονται και οι τιμές σε ουδέτερες συνθήκες.

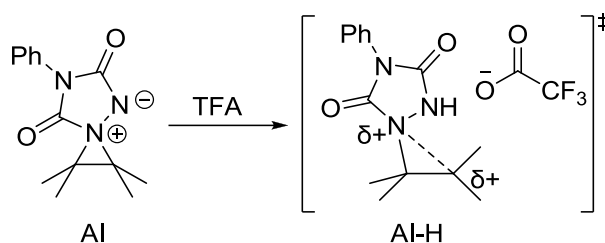
Πίνακας 12: Οι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ παράμετροι ενεργοποίησης για την αντίδραση του PhTAD σε πρωτικούς διαλύτες παρουσία οξέος TFA.

α/α	Αλκοόλη / Διαλύτης ^α						
		$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)
1	MeOH	5.5±0.1	19±1	6.8±0.1	22±1	6.0±0.1	21±1
	MeOH/TFA	1.8±0.1	3±1	2.0±0.1	4±1	1.8±0.1	5±1
2	EtOH	4.7±0.1	19±1	5.2±0.1	19±1	3.9±0.1	14±1
	EtOH/TFA	6.1±0.1	21±1	3.9±0.1	13±1	1.4±0.1	5±1
3	PrOH	4.0±0.1	17±1	4.6±0.1	17±1	3.3±0.1	12±1
	PrOH/TFA	6.1±0.1	23±1	3.0±0.1	11±1	2.3±0.1	8±1
4	BuOH	3.5±0.1	16±1	3.7±0.1	14±1	3.0±0.1	12±1
	BuOH/TFA	5.6±0.1	22±1	3.4±0.1	12±1	2.3±0.1	9±1
5	PentOH	3.3±0.1	15±1	3.2±0.1	12±1	2.4±0.1	9±1
	PentOH/TFA	6.0±0.1	24±1	3.1±0.1	11±1	2.2±0.1	8±1
6	<i>i</i> BuOH	5.4±0.1	22±1	4.2±0.1	16±1	2.8±0.1	11±1
	<i>i</i> BuOH/TFA	5.8±0.1	23±1	3.0±0.1	11±1	2.4±0.1	9±1
7	<i>i</i> PrOH	4.2±0.1	21±1	4.4±0.1	18±1	3.2±0.1	14±1
	<i>i</i> PrOH/TFA	4.3±0.1	19±1	4.2±0.1	18±1	3.0±0.1	13±1
8	TFE	5.5±0.1	27±1	5.4±0.1	22±1	4.3±0.1	17±1
	TFE/TFA	3.0±0.1	12±1	3.2±0.1	10±1	2.7±0.1	9±1

^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD : οξέος(άνυδρου) = 1.1 : 1 : 1, ^βΣυγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται όσα αναπτύχθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους. Παρατηρείται ότι παρουσία ισχυρού οξέος κατά την

αντίδραση τόσο του τριμεθυλο-αιθυλενίου όσο και του ισοβουτυλενίου με όλες τις αλκοόλες οι τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης μειώνονται. Ισχύουν δηλαδή τα όσα συζητήθηκαν περί αποτελεσματικής πρωτονίωσης του ενδιάμεσου και περί του λιγότερο αποτελεσματικού-εκτεταμένου σχηματισμού του πλέγματος της κυκλικής μεταβατικής κατάστασης οξέος-βάσης (Grothuss Transition State). Στην περίπτωση του τετραμεθυλο-αιθυλενίου όμως, δεν παρατηρούμε μείωση των τιμών (εκτός MeOH, TFE, σειρές **1** και **8**) παρουσία του TFA. Πιστεύουμε ότι η αύξηση αυτή οφείλεται στη φύση του ενδιάμεσου AI που σχηματίζεται στην περίπτωση του TetraME. Όπως έχουμε αναφέρει, το ενδιάμεσο του τετραμεθυλο-αιθυλενίου, είναι συμμετρικό και δεν εμφανίζει φορτίο στο τετραυποκατεστημένο άτομο άνθρακα που έχει αποτέλεσμα το μη αποτελεσματικό-εκτεταμένο σχηματισμό της κυκλικής μεταβατικής κατάστασης. Παρουσία οξέος όμως, με το γρήγορο σχηματισμό του δεσμού N-H, έχουμε τη δημιουργία φορτίου δ+ στον τετραυποκατεστημένο άνθρακα (Σχήμα 65).



Σχήμα 65: Επίδραση οξέος στο ενδιάμεσο AI του τετραμεθυλο-αιθυλενίου.

Η δημιουργία του φορτίου αυτού έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορά στις τιμές των θερμοδυναμικών παραμέτρων. Παρουσία οξέος έχουμε «αποτελεσματική» πρωτονίωση και λιγότερο σχηματισμό κυκλικής μεταβατικής κατάστασης, αλλά ταυτόχρονα έχουμε και δημιουργία φορτίου που έχει ως αποτέλεσμα τον μεγαλύτερο «προσανατολισμό» του πυρηνόφιλου και «εντονότερη» αλληλεπίδρασή του κατά τη διαδικασία προσθήκης-

προσβολής, στο τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα, με αποτέλεσμα τις μεγαλύτερες τιμές που υπολογίσθηκαν, (Πίνακας 12, σειρές 2-7, σελ. 85).

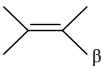
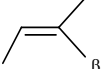
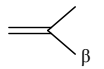
Στην περίπτωση, της μεθανόλης, λόγω του μικρού μεγέθους της, αναμένεται να μη εμφανίζεται μεγάλη παρεμπόδιση της από τις μεθυλομάδες του ενδιάμεσου στην κυκλική μεταβατική κατάσταση σε ουδέτερες συνθήκες σε τέτοιο βαθμό όπως με τις αλκοόλες που φέρουν μεγαλύτερη ανθρακική αλυσίδα. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι σε όξινες συνθήκες έχουμε κανονικά μείωση των παραμέτρων ενεργοποίησης. Ισχύει δηλαδή ότι στο TriME και στο Ισοβουτυλένιο, όπου παρουσία οξέος παρατηρείται μείωση του $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$. Συγκεκριμένα η MeOH αλληλεπιδρά «εντονότερα» από περισσότερο μικρή απόσταση με το τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα του ενδιάμεσου. Επομένως δρα κυρίως ως «μικρό» σε μέγεθος μόριο σε μία διαδικασία πυρηνόφιλης υποκατάστασης S_N2 και όχι ως πυρηνόφιλο. Όταν έχει να «προσβάλλει» «ουδέτερο» ενδιάμεσο AI, «εισχωρεί» περισσότερο και αλληλεπιδρά από μικρή απόσταση με το τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα, κάτι που μοιάζει με «αργή-όμοια με τα προϊόντα-μεταβατική κατάσταση» πυρηνόφιλης προσβολής. Έτσι η παράμετρος $\Delta\Delta H^\ddagger$ είναι αρκετά μεγάλη, 5.5 Kcal/mol. Όταν έχει να προσβάλλει πρωτονιωμένο ενδιάμεσο AI-H, τότε ο δεσμός του ατόμου του αζώτου της γέφυρας με το τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα έχει «χαλαρώσει» αρκετά ώστε το δ^+ φορτίο στο άτομο άνθρακα να είναι περισσότερο εκτεθειμένο προς προσβολή και η προσβολή του από το μόριο της μεθανόλης να γίνεται από μεγαλύτερη (από ότι πριν) απόσταση, κάτι που μοιάζει με «γρήγορη-όμοια με τα αντιδρώντα-μεταβατική κατάσταση» πυρηνόφιλης προσβολής. Έτσι η παράμετρος $\Delta\Delta H^\ddagger$ είναι αρκετά μικρή, 1,8 Kcal/mol σε σχέση με 5.5 Kcal/mol σε ουδέτερες συνθήκες.

Κάτι παρόμοιο ισχύει και στην περίπτωση της TFE. Έχουμε δηλαδή μείωση τιμών παρουσία του ισχυρού οξέος TFA. Η TFE είναι κακό πυρηνόφιλο, με αρκετά όξινο πρωτόνιο, με αποτέλεσμα να δρα ως οξύ από μόνη της. Όπως έχουμε αναπτύξει

παραπάνω, το αρνητικά φορτισμένο άτομο αζώτου πρωτονιώνεται με αποτέλεσμα την εμφάνιση φορτίου στο τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα του AI-H. Το περισσότερο εκτεθειμένο μερικά σχηματιζόμενο θετικό φορτίο αλληλεπιδρά σχετικά έντονα με το ασθενές πυρηνόφιλο μόριο της TFE. Παρουσία ισχυρού οξέος, έχουμε αποτελεσματικότερη πρωτονίωση, άρα και μεγαλύτερο δ⁺⁺ φορτίο που ως επακόλουθο έχει την μείωση των παραμέτρων ενεργοποίησης.

Παρόμοια αποτελέσματα είχαμε και με τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε δευτεριωμένους διαλύτες, παρουσία δευτεριωμένων οξέων, (Πίνακας 13).

Πίνακας 13: Οι $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ παράμετροι ενεργοποίησης για την αντίδραση του PhTAD σε πρωτικούς δευτεριωμένους διαλύτες παρουσία οξέων.

a/a	Αλκοόλη / Διαλύτης ^a						
		$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{ene,trap}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{ene,trap}$ (e.u.)
1	MeOD	5.0±0.1	17±1	5.6±0.1	18±1	3.9±0.1	12±1
	MeOD/AcOD	4.7±0.1	16±1	3.1±0.1	10±1	-	-
	MeOD/TFE-OD	4.7±0.1	17±1	3.4±0.1	11±1	-	-
	MeOD/TFA-OD	4.3±0.1	11±1	2.6±0.1	6±1	1.6±0.1	4±1
2	EtOD	4.2±0.1	17±1	3.5±0.1	13±1	2.9±0.1	11±1
	EtOD/TFA-OD	5.2±0.1	18±1	3.4±0.1	12±1	2.6±0.1	10±1

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη και η ποσότητα του ξηρού (άνυδρου) οξέος με μοριακή αναλογία αλκενίου : PhTAD : οξέος=1.1 : 1 : 1, ^β Συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M.

Η μείωση των τιμών των παραμέτρων ενεργοποίησης είναι μικρότερη στις δευτεριωμένες, σε σχέση με τη μείωση των τιμών της αντίδρασης στις αντίστοιχες πρωτονιωμένες αλκοόλες. Η διαφορά αυτή οφείλεται στην αποτελεσματικότητα του σχηματισμού του δεσμού N-H ή N-D αντίστοιχα, πράγμα που ισχύει διότι έχει βρεθεί ότι η οξύτητα του AcOH σε σχέση με αυτή του AcOD είναι 10 % μεγαλύτερη.⁷⁴ Αυτός ο παράγοντας έχει ως αποτέλεσμα την αποτελεσματικότερη πρωτονίωση του AI προς AI-H

⁷⁴ Isaacs N. S., *Tetrahedron Lett.* **1965**, 50, 4553.

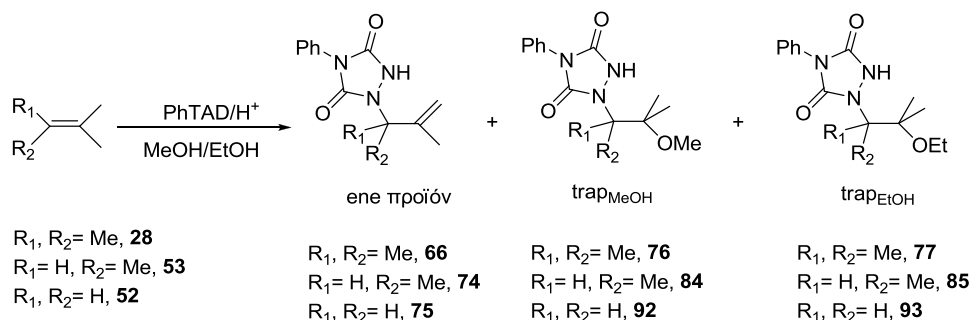
σε σχέση με AI-D και επομένως τον μικρότερης έκτασης σχηματισμό της κυκλικής μεταβατικής κατάστασης γεγονός που αντικατοπτρίζεται στη μεγάλη πτώση των τιμών και των δύο παραμέτρων για το AI-H σε σχέση με το AI-D. Δηλαδή, λιγότερο έντονη πρωτονίωση (λόγω ασθενέστερου οξέος TFAOD), περισσότερο «εναπομένουσα» κυκλική μεταβατική κατάσταση και επομένως μικρότερη πτώση των παραμέτρων ενεργοποίησης.

2.9. Επίδραση οξέος σε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών.

Παρατηρώντας σε προηγούμενα πειράματα, ότι η παρουσία οξέος στην αντίδραση παίζει μεγάλο ρόλο στο σχηματισμό του πλέγματος των μορίων των αλκοολών και κατ' επέκταση στο ενδιάμεσο της αντίδρασης, πραγματοποιήσαμε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών σε όξινες συνθήκες. Σε προηγούμενη ενότητα (2.6, σελ. 70) με τα συναγωνιστικά πειράματα διαλυτών σε ουδέτερες συνθήκες διαπιστώσαμε ότι το μέγεθος του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο κατά την πυρηνόφιλη προσβολή του στο κλειστό ενδιάμεσο AI. Επίσης, η πρότασή μας (ενότητα 2.8, σελ. 80) ότι παρουσία οξέος χαλαρώνει ο δεσμός του αζώτου με το τετραϋποκατεστημένο άτομο άνθρακα και όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ, τόσο πιο χαλαρός γίνεται ο δεσμός αυτός, με αποτέλεσμα να μειώνονται και οι στερεοπαρεμποδίσεις κατά την πυρηνόφιλη προσβολή του ενδιαμέσου από τον διαλύτη-αλκοόλη, μας οδήγησε στο να πραγματοποιήσουμε πειράματα σε διάφορες αναλογίες οξέος (σε σχέση με την ποσότητα του PhTAD που χρησιμοποιήθηκε). Η ιδέα ήταν για να διαπιστωθεί αν σε περίσσεια οξέος έχουμε αποτελεσματικότερη πρωτονίωση του αζώτου, που θα οδηγήσει στη δημιουργία ενός ανοιχτού ενδιαμέσου. Σε μια τέτοια περίπτωση θα αναμέναμε η μοριακή αναλογία των δύο προϊόντων προσθήκης των διαλυτών να πλησιάζει κατά πολύ την μονάδα. Τα πειράματα αυτά πραγματοποιήθηκαν σε ισομοριακό μίγμα αλκοολών MeOH/EtOH, διότι σε αυτό το

ζεύγος αλκοολών, **Πίνακας 8** (σελ. 72), παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη διαφοροποίηση ως προς την αναλογία των προϊόντων παγίδευσης.




Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και προηγούμενα (Σχήμα 66).



Σχήμα 66: Συναγωνιστικά πειράματα αλκενίων με PhTAD σε διαλύτη ισομοριακό μίγμα MeOH/EtOH παρουσία οξέος

Από το ^1H NMR φάσμα του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης υπολογίστηκε ο λόγος των προϊόντων παγίδευσης, **Πίνακας 14**. Τα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το AcOH και TFA, δύο οξέα αρκετά μεγάλης διαφοράς ισχύος ($pK_a \sim 4.75$ και $pK_a \sim 0.23$ αντίστοιχα).

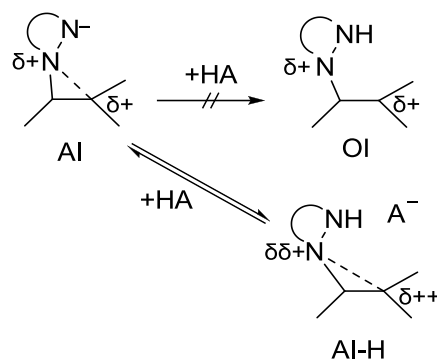
Πίνακας 14: Συναγωνιστικά πειράματα του PhTAD σε διαλύτη ισομοριακό μίγμα MeOH/EtOH παρουσία οξέος.

<i>a/a</i>	Αλκένιο ^{a/} οξύ ^b	 [trap _{MeOH}]/[trap _{EtOH}] ^γ	 [trap _{MeOH}]/[trap _{EtOH}] ^γ	 [trap _{MeOH}]/[trap _{EtOH}] ^γ
1	-	2.03	1.86	1.47
2	AcOH 1:1	2.04	1.65	1.56
3	AcOH 1:25	1.92	1.80	-
4	AcOH 1:50	1.86	1.46	-
5	AcOH 1:75	1.76	1.47	-
6	AcOH 1:100	1.96	1.89	-
7	TFA 1:1	1.77	1.59	1.64
8	TFA 1:2	1.77	1.43	1.52
9	TFA 1:3	-	1.34	-
10	TFA 1:5	-	-	1.50
11	TFA 1:10	1.99	1.52	-

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL δ/τη με συγκέντρωση αλκενίου 10^{-1} M., ^b Η Μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD:οξύ= 1.1:1:*, ^γΟ λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ^1H NMR της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ± 0.03 . Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου 20 ± 2 °C, εκτός από αυτές του ισοβουτυλενίου που πραγματοποιήθηκαν στους -30 °C.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ποσότητα του οξέος παίζει κάποιο ρόλο στην αναλογία των προϊόντων προσθήκης των αλκοολών στο ενδιάμεσο, όπως και η συζυγής βάση του οξέος. Έτσι στην περίπτωση του οξικού οξέος όπου έχουμε ισχυρή συζυγή βάση έχουμε μικρή διαφοροποίηση από την αναλογία των προϊόντων στις ουδέτερες συνθήκες, ενώ στην περίπτωση του ισχυρού οξέος (TFA) οι αποκλίσεις είναι μεγαλύτερες. Η σημαντικότερη πληροφορία που έχουμε από αυτό το πείραμα είναι ότι ο συναγωνισμός ευνοεί σταθερά το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης της μεθανόλης ανεξαρτήτως ποσότητας οξέος, παρά δηλαδή την αποτελεσματικότερη πρωτονίωση του ενδιάμεσου. Έτσι κατά τη γνώμη μας, η περίπτωση ανοικτού ενδιάμεσου (OI), πριν την προσθήκη του διαλύτη απορρίπτεται. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να επισημάνουμε ότι, αυξάνοντας την μοριακή αναλογία του οξέως λογικό είναι να αλλάζουν και οι ιδιότητες του διαλύτη, που ίσως είναι και ο λόγος για την μεταβολή (αύξηση) του λόγου των δύο προϊόντων σε περίσσειες οξέος. Επίσης, θα πρέπει να τονίσουμε ότι παρατηρήθηκε μείωση της απόδοσης της αντίδρασης (από ~75 % απόδοση, σε μοριακή αναλογία PhTAD:H⁺ 1:1 σε ~45 % απόδοση, σε μεγάλη περίσσεια οξέος) που κατά τη γνώμη μας οφείλεται στην πιθανόν καταστροφή μέρους του PhTAD από το οξύ.

Λαμβάνοντας υπ' όψη, τη μη ύπαρξη ανοικτού ενδιάμεσου και την αύξηση του προϊόντος παγίδευσης της μεθανόλης σε περίσσεια οξέος, οδηγηθήκαμε στη σκέψη ότι παρουσία οξέος χαλαρώνει ο δεσμός του αζώτου με τον τεταρτοταγή άνθρακα, (ωστόσο εξακολουθεί να υπάρχει) με αποτέλεσμα να μειώνονται οι στερεοπαρεμποδίσεις και η μεθανόλη να αντιδρά πιο γρήγορα ως πιο μικρό μόριο που είναι. Έτσι δεν μιλάμε για ανοιχτό ενδιάμεσο, αλλά για πρωτονιωμένο διαζιριδινικό ιμίδιο AI-H, (Σχήμα 67).


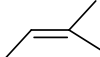



Σχήμα 67: Πορεία αντίδρασης του ενδιάμεσου του TriME παρουσία οξέως.

Κατά τη γνώμη μας σε μια αντίδραση που πραγματοποιείται σε όξινες συνθήκες, ένα μικρό μέρος της αντίδρασης οδηγείται στα προϊόντα προσθήκης του διαλύτη μέσω AI, λόγω της δράσης της συζυγούς βάσης του οξέως, αλλά το μεγαλύτερο μέρος οδηγείται μέσω AI-H. Όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ της αντίδρασης, τόσο πιο γρήγορα και αποδοτικά γίνεται η πρωτονίωση του AI που έχει ως επακόλουθο η προσθήκη του διαλύτη να πραγματοποιείται στο μεγαλύτερο βαθμό μέσω του AI-H.

Τα πειράματα τα επεκτείναμε και στα υπόλοιπα ζεύγη των αλκοολών που χρησιμοποιήσαμε σε ουδέτερες συνθήκες. Η μη δραματική μεταβολή του λόγου των συγκεντρώσεων των δύο προϊόντων προσθήκης του διαλύτη (π.χ. 1.86 σε μοριακή αναλογία PhTAD:AcOH 1:1, σε 1.47 σε μοριακή αναλογία PhTAD:AcOH 1:75 και 1.59 σε μοριακή αναλογία PhTAD:TFA 1:1, σε 1.34 σε μοριακή αναλογία PhTAD:TFA 1:3) μας οδήγησε στο να πραγματοποιήσουμε τις αντιδράσεις σε μοριακή αναλογία οξέος:PhTAD 1:1 και τα αποτελέσματα ακολουθούν στον **Πίνακα 15**.

Πίνακας 15: Συναγωνιστικά πειράματα αντίδρασης του PhTAD με πρότυπα αλκένια σε ισομοριακό μίγμα αλκοολών παρουσία οξέος.

a/a	Αλκένιο ^{a/} R ₁ OH/R ₂ OH ^β	Συνθήκες ^γ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^δ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^δ	 [trap _{R1OH}]/[trap _{R2OH}] ^{δ, ε}
1	MeOH/EtOH	-	2.03	1.86	1.47
		AcOH	2.04	1.65	1.56
		TFA	1.77	1.59	1.64
2	MeOH/PrOH	-	2.12	1.67	1.32
		AcOH	2.00	1.46	1.53
		TFA	2.00	1.44	1.50
3	MeOH/BuOH	-	2.09	1.50	1.62
		AcOH	1.95	1.44	1.60
		TFA	2.00	1.42	1.60
4	MeOH/PentOH	-	2.20	1.67	1.73
		AcOH	2.14	1.57	1.72
		TFA	2.07	1.43	1.73
5	EtOH/PrOH	-	0.98	0.98	1.01
		AcOH	1.00	1.00	1.07
		TFA	1.08	1.00	1.05
6	EtOH/BuOH	-	1.00	0.97	0.99
		AcOH	1.02	1.00	0.99
		TFA	1.02	1.00	1.04
7	EtOH/PentOH	-	1.00	1.00	1.00
		AcOH	1.00	1.01	1.00
		TFA	1.06	1.00	1.00
8	EtOH/ <i>i</i> PrOH	-	4.37 ^ε	2.79 ^ε	1.58
		AcOH	3.77 ^ε	2.67 ^ε	1.62
		TFA	3.70 ^ε	2.32 ^ε	1.65
9	PrOH/ <i>i</i> BuOH	-	1.20 ^ε	1.09	0.97
		AcOH	1.14 ^ε	1.03	1.08
		TFA	0.99 ^ε	1.01	1.04

^aΣυγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε συνολικό όγκο 1mL ξηρού δ/τη σε θερμοκρασία δωματίου (21±2 °C). ^γH μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD:οξέος= 1.1:1:1. ^δΟ λόγος της συγκέντρωσης των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR με σφάλμα μέτρησης ±0.03, ^εΟι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους -30±2 °C.

Όπως και στα προηγούμενα αποτελέσματα, υπάρχει μια σαφής προτίμηση υπέρ της προσθήκης της μεθανόλης έναντι των άλλων αλκοολών. Αυτό που πρέπει να τονισθεί επίσης είναι ότι όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, λόγω της χαλάρωσης του δεσμού C-N στο AI-H μειώνονται οι στερεοπαρεμποδίσεις ανάμεσα στο ενδιάμεσο AI και στο εισερχόμενο μόριο διαλύτη με αποτέλεσμα να μειώνεται και ο συναγωνισμός της προσθήκης των αλκοολών. Έτσι βλέπουμε ότι ο συναγωνισμός στο TetraME και στο




TriME στις περιπτώσεις συναγωνισμού EtOH/*i*PrOH και PrOH/*i*BuOH μειώνεται, (σειρά 8).

Τα συναγωνιστικά πειράματα αλκοολών σε όξινες συνθήκες δοκιμάστηκαν και στο υπόστρωμα του μεθοξυ-προπενίου **103**, αλλά δεν κατέσται δυνατόν να απομονωθεί κάποιο προϊόν.

2.10. Επίδραση οξέος στα ισοτοπικά φαινόμενα διαλυτών.

Η συμμετοχή ή όχι πρωτονιωμένου ενδιάμεσου AI-H κατά την αντίδραση παρουσία οξέων, μας οδήγησε στη μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων των διαλυτών σε ανάλογες συνθήκες. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με την ίδια ακριβώς διαδικασία και τα δευτεριωμένα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα: TFAOD, TFE-OD και AcOD. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα 16** σε σύγκριση με αυτά στις ουδέτερες συνθήκες.

Πίνακας 16: Ισοτοπικά φαινόμενα διαλυτών σε όξινες συνθήκες.

<i>a/a</i>	Αλκένιο ^α / CH ₃ OD/CD ₃ OD ^β	 <i>k</i> _{CH₃OD} / <i>k</i> _{CD₃OD} ^δ	 <i>k</i> _{CH₃OD} / <i>k</i> _{CD₃OD} ^δ	 <i>k</i> _{CH₃OD} / <i>k</i> _{CD₃OD} ^δ
1	-	0.84±0.3	0.72±0.2	0.83±0.3
2	AcOD ^γ	0.92±0.3	0.91±0.2	1.00±0.3
3	TFE-OD ^γ	0.95±0.3	0.89±0.2	-
4	TFA-OD ^γ	0.95±0.3	0.94±0.2	1.00±0.3

^αΣυγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βΙσομοριακή αναλογία σε συνολικό όγκο 1mL ξηρού (άνυδρου) δ/τη, ^γH μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD:οξέος= 1.1:1:1, Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους -30±2 °C, ^δO λόγος της συγκέντρωσης των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (400MHz) της αντίδρασης.

Τα αποτελέσματα του **Πίνακα 16** συμφωνούν υπερ του σχηματισμού AI-H. Τα ισοτοπικά φαινόμενα διαλυτών, ενώ είναι αντίστροφα σε ουδέτερες συνθήκες, παρουσία οξέος οδηγούνται προς τη μονάδα. Στις περιπτώσεις του TriME και TetraME όπου υπάρχουν στερεοπαρεμποδίσεις λόγω μεθυλομάδων στο αλκένιο, παρατηρούμε ότι ο μειώνεται ο συναγωνισμός των ισοτοπομερών αλκοολών ως προς την προσβολή του AI-H,

γεγονός που συμφωνεί με την επιπλέον χαλάρωση του δεσμού C-N. Και στις δυο περιπτώσεις ωστόσο είναι ελάχιστα υπέρ της προσβολής από το μικρότερο σε μέγεθος μόριο διαλύτη (CD₃OD), πλησιάζοντας προς τη μονάδα. Στην περίπτωση του ισοβουτυλενίου όμως, όπου οι στερεοπαρεμποδίσεις είναι κατά πολύ μικρότερες, η χαλάρωση του δεσμού C-N επιτρέπει την πραγματοποίηση της προσθήκης-προσβολής των δύο διαλυτών στον ίδιο βαθμό και το μέγεθος του μορίου του διαλύτη δεν παίζει ρόλο.

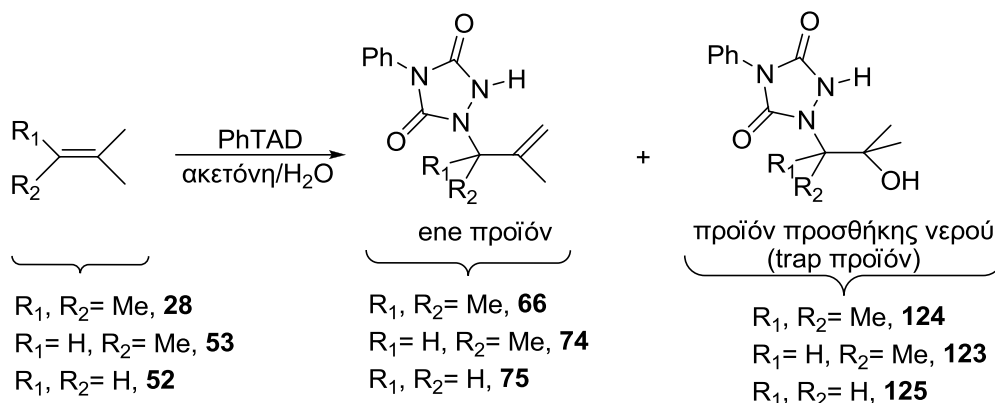
2.11. Η αντίδραση του PhTAD με αλκένια σε υδατικά διαλύματα.

Μελετώντας την αντίδραση του ηλεκτρονιόφιλου PhTAD σε αλκοόλες ως διαλύτες σκεφτήκαμε να χρησιμοποιήσουμε το νερό ως πυρηνόφιλο διαλύτη. Το νερό μπορεί να σχηματίσει πολύ εύκολα πλέγματα λόγω των ισχυρών δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται ανάμεσα στα μόριά του. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε μίγματα αλκοολών-νερού σε διάφορες αναλογίες.⁷⁵ Η πρώτη αντίδραση πραγματοποιήθηκε με το τριμεθυλο-αιθυλένιο, **53** σε διαλύτη μεθανόλης-νερού και διαπιστώθηκε, από το φάσμα ¹H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης, ότι εκτός από τα δύο γνωστά προϊόντα ('ene', προσθήκης αλκοόλης) σχηματίστηκε και ένα τρίτο προϊόν το οποίο απομονώθηκε, χαρακτηρίστηκε και βρέθηκε να είναι το προϊόν προσθήκης του νερού, **123** στο ενδιάμεσο AI. Το νέο αυτό προϊόν μας οδήγησε να βρούμε ένα μίγμα διαλυτών όπου να λαμβάνεται μόνο το 'ene' προϊόν και το προϊόν προσθήκης του H₂O ώστε να μπορέσουμε να μελετήσουμε την διαδικασία της προσθήκης του H₂O στο ενδιάμεσο AI, με ευκολότερο υπολογισμό των ολοκληρωμάτων των φασμάτων ¹H NMR. Το μίγμα που βρήκαμε να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις μας, ήταν ακετόνη/H₂O σε αναλογία όγκων 70/30, v/v. Δοκιμάστηκαν επίσης και μίγματα TFE/H₂O, *t*BuOH/H₂O αλλά το μίγμα της

⁷⁵ Syrgiannis Z.; Koutsianopoulos F.; Elemes Y., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 277.

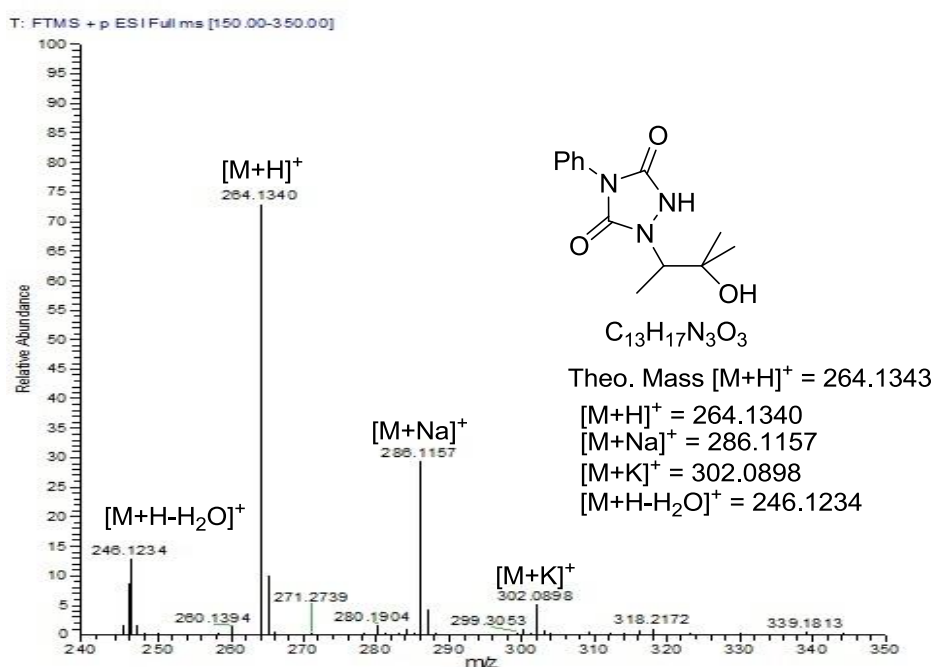
ακετόνης/H₂O ήταν καλύτερο από την άποψη σχηματισμού περισσότερου προϊόντος προσθήκης H₂O.

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για τα τρία πρότυπα αλκένια και τα προϊόντα της προσθήκης του νερού απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης σε αρκετά καλές αποδόσεις και χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά, (Σχήμα 68).

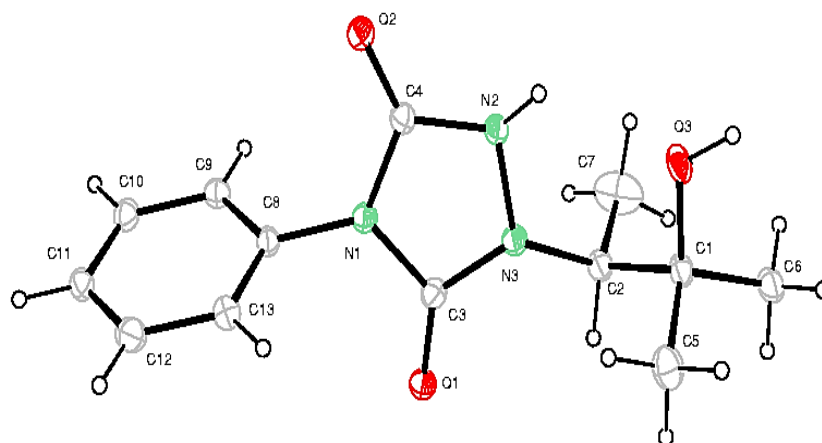


Σχήμα 68: Αντίδραση του PhTAD με αλκένια σε διαλύτη ακετόνη-νερό.

Στα παρακάτω σχήματα απεικονίζονται το φάσμα μάζης, HRMS, του προϊόντος προσθήκης του νερού στο TriME, **123** (Σχήμα 69) καθώς και η δομή του με ανάλυση ακτίνων X, (Σχήμα 70).






Σχήμα 69: Φάσμα μάζης, HRMS, του προϊόντος **123**.



Σχήμα 70: Ανάλυση ακτίνων X της δομής του προϊόντος προσθήκης του H₂O στο TriME (**123**).

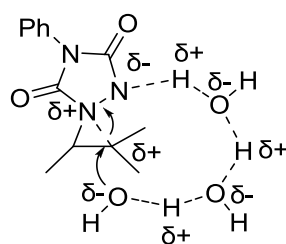
Η ικανότητα προσθήκης του νερού στο ενδιάμεσο, καθώς και η ευκολία του στο να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου μας ώθησε στο να μελετήσουμε την αντίδραση τόσο σε ουδέτερες όσο και όξινες συνθήκες, ώστε να διαπιστώσουμε αν ισχύουν όσα αναπτύχθηκαν προηγούμενα για τις περιπτώσεις των αλκοολών-διαλυτών. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν και οι αντιδράσεις σε δευτεριωμένο νερό σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η ίδια που έχει ήδη αναπτυχθεί και οι παράμετροι ενεργοποίησης που υπολογίσθηκαν παρατίθενται στον **Πίνακα 17**.

Πίνακας 17: Παράμετροι ενεργοποίησης, $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$, της αντίδρασης του PhTAD με πρότυπα αλκένια σε υδατικά διαλύματα σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες.

	Διαλύτης ^a Acetone/H ₂ O	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)	Διαλύτης ^a Acetone/H ₂ O	$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (Kcal/mol)	$\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{ene,trap}}$ (e.u.)
	-	4.5±0.1	18±1	D₂O	2.3±0.1	10±1
	AcOH	3.7±0.1	15±1	AcOD	1.7±0.1	7±1
	TFA	2.8±0.1	7±1	-	-	-
	-	4.3±0.1	16±1	D₂O	4.1±0.1	15±1
	AcOH	2.4±0.1	8±1	AcOD	1.7±0.1	6±1
	TFA	2.2±0.1	6±1	-	-	-
	-	1.7±0.1	6±1	-	-	-
	TFA	1.3±0.1	3±1	-	-	-

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL δ/τη Acetone/H₂O, 70/30 v/v με η μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD:οξέος= 1.1:1:1. ^β Συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M.

Τα αποτελέσματα, είναι συνεπή με όσα αναπτύχθηκαν για τις περιπτώσεις των αλκοολών-διαλυτών σε προηγούμενα τμήματα της συζήτησης. Η αντίδραση προχωράει μέσω πλέγματος μορίων H_2O , της αντίστοιχης κυκλικής μεταβατικής κατάστασης (Σχήμα 71) με αποτέλεσμα τη δημιουργία του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη, που στην προκειμένη περίπτωση είναι μία αλκοόλη.

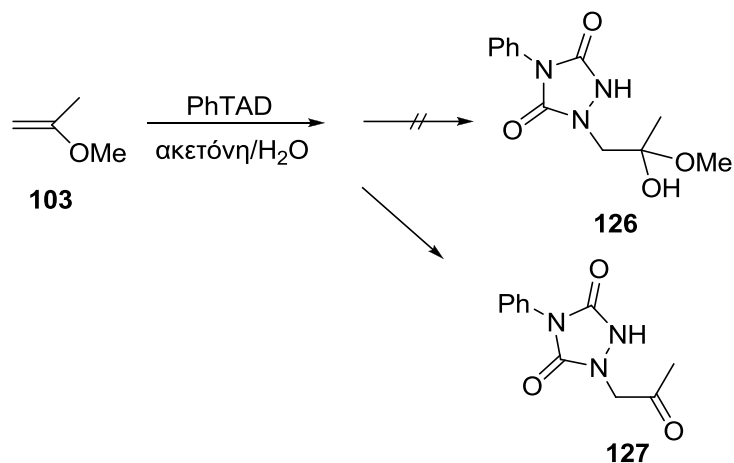


Σχήμα 71: Κυκλική μεταβατική κατάσταση πυρηνόφιλης προσθήκης του H_2O κατά την αντίδραση του TriME με PhTAD.

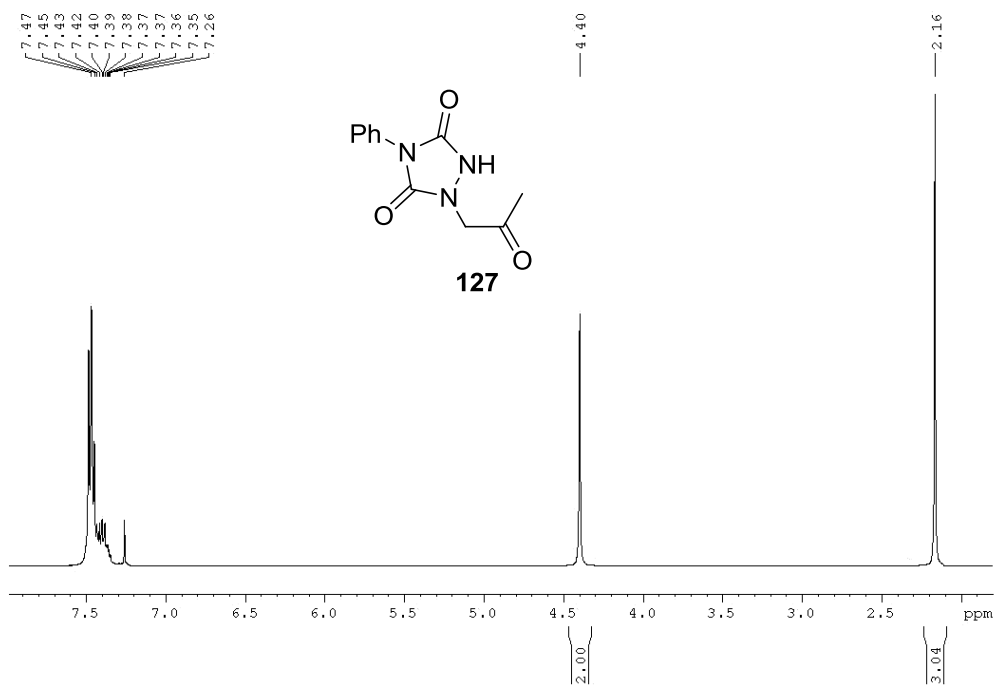
Συγκρίνοντας τις τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης σε H_2O και D_2O , παρατηρούμε ανάλογη συμπεριφορά με αυτές των δευτεριωμένων αλκοολών (Πίνακας 5, σελ. 62). Όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε δευτεριωμένο νερό, οι τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης μειώνονται. Αυτή η μείωση οφείλεται στη λιγότερο αποτελεσματική δημιουργία δεσμών υδρογόνου μεταξύ των μορίων του διαλύτη (το πρωτόνιο μεταφέρεται πιο εύκολα σε σχέση με το κατιόν του δευτερίου) και κατά συνέπεια στη μη σταθεροποίηση του πλέγματος ώστε να επιτευχθεί η απαραίτητη κυκλική μεταβατική κατάσταση στον ίδιο βαθμό στην περίπτωση του D_2O σε σχέση με αυτή του H_2O . Τέλος, η δημιουργία-συμμετοχή πρωτονιωμένου διαζιριδινικού ιμιδίου AI-H στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης σε όξινες συνθήκες επιβεβαιώνεται με τη μείωση των τιμών $\Delta\Delta H^\ddagger$ και $\Delta\Delta S^\ddagger$ σε όξινες συνθήκες τόσο στο H_2O όσο και στο D_2O .

Κατά την μελέτη της ‘ene’ αντίδρασης σε υδατικά διαλύματα, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε για υπόστρωμα και το μεθοξυ-προπένιο **103**. Κατά την αντίδραση, αντί να λάβουμε το προϊόν προσθήκης του νερού **126** είχαμε την δημιουργία ενός νέου

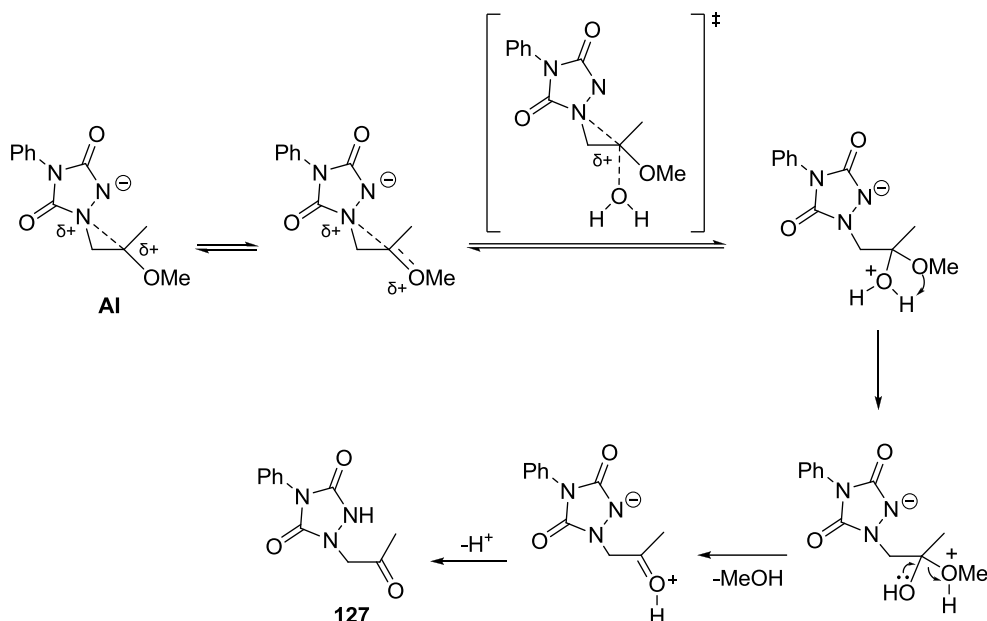
προϊόντος. Το νέο αυτό προϊόν, (Σχήμα 72) απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά, (Σχήμα 73) και βρέθηκε ότι ήταν η κετόνη **127**.



Σχήμα 72: Αντίδραση του μεθοξυ-προπενίου με PhTAD σε υδατικά διαλύματα.



Σχήμα 73: Φάσμα ¹H-NMR της κετόνης **127**.



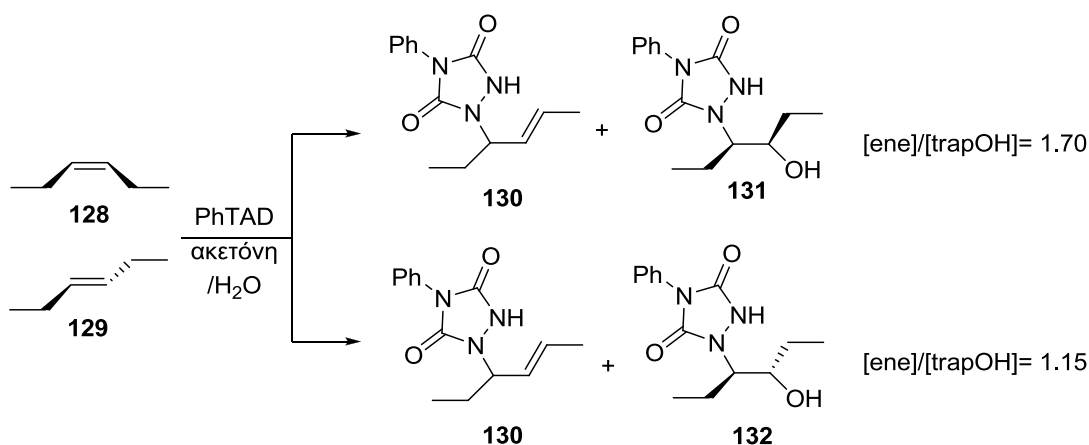
Σχήμα 74: Πιθανή πορεία σχηματισμού της κετόνης **127**, στην αντίδραση του μεθοξυ-προπενίου **103** σε υδατικά διαλύματα.

Ο σχηματισμός της κετόνης **127** προέρχεται πιθανά, (Σχήμα 74), από μία διαδικασία που περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσθήκη του H₂O στο τετραυποκατεστημένο άτομο άνθρακα, τη μεταφορά ενός πρωτονίου προς την MeO-ομάδα και την απόσπαση ενός μορίου MeOH προς σχηματισμό του προϊόντος.

2.12. Επίδραση του οξέος στην αναλογία [ene]/[trap_{H2O}] κατά την αντίδραση σε υδατικά διαλύματα και στερεοειδικότητα της προσθήκης του H₂O.

Στη συνέχεια αποφασίσαμε να μελετήσουμε την επίδραση των οξέων στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης σε υδατικά διαλύματα ως προς το λόγο [ene]/[trap_{H2O}], καθώς και να ελέγξουμε την στερεοειδικότητα της προσθήκης του H₂O στο AI που σχηματίζεται από *cis* και *trans* αλκένια. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με τα απλά άλκυλο υποκατεστημένα αλκένια **28**, **52**, **53** καθώς και με τα δι-υποκατεστημένα αλκένια *cis*-3-εξένιο, **128** και *trans*-3-εξένιο, **129**, (Σχήμα 75). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε υδατικό διάλυμα ακετόνης-νερού (70/30, v/v) και τα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν




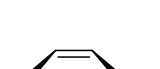
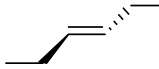
το οξικό οξύ και το τριφθοροξικό οξύ, σε δυο γραμμομοριακές αναλογίες, PhTAD/RCOOH, 1/1 και 1/25.



Σχήμα 75: Αντίδραση του *cis* και *trans* 3-εξενίου με το PhTAD σε υδατικό διάλυμα.

Ο χρόνος αντίδρασης του *cis* αλκενίου ήταν κατά πολύ μικρότερος από του *trans* (~5 λεπτά και ~2 ώρες αντίστοιχα). Τόσο το ‘ene’ προϊόν **130** όσο και τα προϊόντα προσθήκης του νερού **131**, **132** απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης και χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 0 °C, όπου έχουμε μεγαλύτερα ποσοστά παγίδευσης του διαλύτη σε σχέση με αυτά του ‘ene’ προϊόντος, για να μειωθούν κατά το δυνατόν τα σφάλματα κατά την ολοκλήρωση των φασμάτων ¹H NMR. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον **Πίνακα 18**.

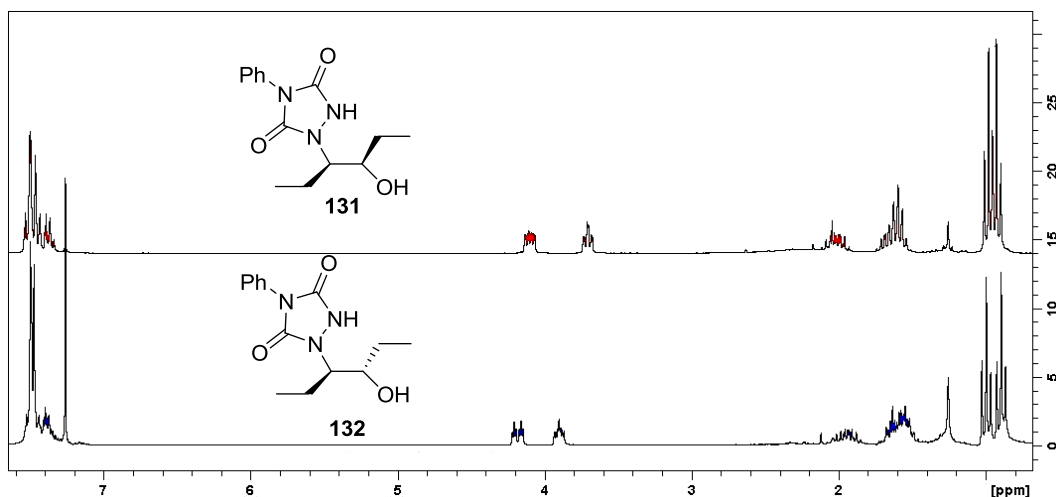
Πίνακας 18: Επίδραση του οξέος στην αναλογία των συγκεντρώσεων των προϊόντων $[ene]/[trap_{H_2O}]$ της αντίδρασης του PhTAD με άκυκλο υποκατεστημένα αλκένια σε υδατικό διάλυμα.

<i>a/a</i>	Αλκένιο ^a / οξύ ^β	 $K_{[ene]}/k_{[trap]}^{\gamma}$	 $K_{[ene]}/k_{[trap]}^{\gamma}$	 $K_{[ene]}/k_{[trap]}^{\gamma}$	 $k_{[ene]}/k_{[trap]}^{\gamma}$	 $k_{[ene]}/k_{[trap]}^{\gamma}$
1	-	1.09	0.54	2.76	1.70	1.15
2	AcOH 1:1	1.04	0.54	1.12	-	-
3	AcOH 1:25	0.89	0.47	0.65	-	-
4	TFA 1:1	0.19	0.21	1.05	0.72	0.75
5	TFA 1:25	0.06	0.11	0.31	0.41	0.50 ^δ

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL δ/τη ακετόνης-νερού (70/30, v/v) και η μοριακή αναλογία αλκενίου:PhTAD= 1.1:1 με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βH ποσότητα του οξέος είναι σε στοιχειομετρική αναλογία με το PhTAD, ^γΟ λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (250MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.03. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 0 °C, ^δ Παρατηρήθηκε ένα νέο προϊόν που θα αναφερθεί στην επόμενη ενότητα.

Από τον **Πίνακα 18** γίνεται σαφές ότι παρουσία οξέος ευνοείται ο σχηματισμός της προσθήκης του διαλύτη και συγκεκριμένα του νερού, γεγονός που παρατηρήθηκε επίσης και στην προσθήκη αλκοολών σε όξινες συνθήκες. Εδώ θα πρέπει να τονίσουμε ότι με την προσθήκη του οξέος δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της απόδοσης της αντίδρασης. Συγκεκριμένα, η απόδοση της αντίδρασης στα απλά άκυκλο υποκατεστημένα αλκένια **28**, **52**, **53** παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με αυτή στις ουδέτερες συνθήκες, ενώ στην περίπτωση του *cis* και *trans* εξενίου η απόδοση από 70 % και 55 % αντίστοιχα, που ήταν στις ουδέτερες συνθήκες μειώθηκε σε 60% και 45 % αντίστοιχα στην αναλογία PhTAD:TFA= 1:25.

Θα πρέπει να τονίσουμε ότι τα προϊόντα προσθήκης του H₂O στο *cis*- και *trans*-3-εξένιο είναι διαφορετικά, γεγονός που φανερώνει ότι η προσθήκη του διαλύτη-H₂O στο ενδιαμέσο είναι στερεοειδική. Όμοια, στερεοειδική προσθήκη είχε παρατηρηθεί κατά την προσθήκη MeOH στο *cis*- και *trans*-βουτένιο.⁶¹ Ακόμη και σε πολύ όξινες συνθήκες (1:25 TFA) τα προϊόντα προσθήκης του H₂O διαφέρουν, (Σχήμα 76).



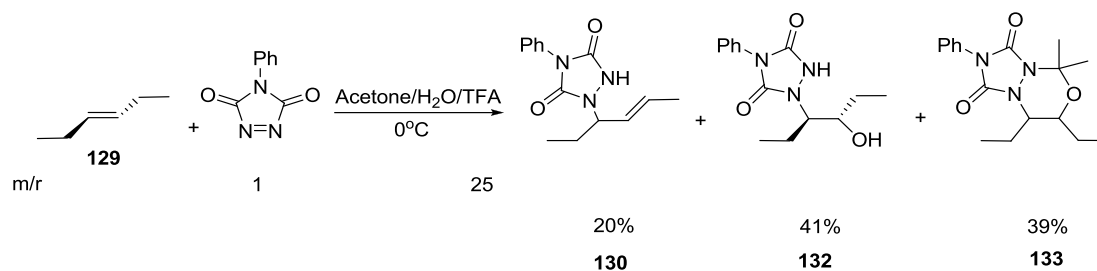
Σχήμα 76: Προϊόντα προσθήκης του νερού στο *cis* και *trans* 3-εξενίου κατά την αντίδρασή τους με το PhTAD σε υδατικό διάλυμα σε ισχυρά όξινες συνθήκες (PhTAD:TFA= 1:25).

Δηλαδή, η άποψη περί ανοικτών διπολικών ενδιάμεσων απορρίπτεται, διότι σε αυτή την περίπτωση η προσθήκη του H₂O δεν θα ήταν στερεοειδική.

Το συμπέρασμα που βγάζουμε από την επίδραση του οξέος στην αναλογία προϊόντων της αντίδρασης του PhTAD με άλκυλο υποκατεστημένα αλκένια σε υδατικό διάλυμα, είναι ότι όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ, τόσο ευνοείται ο σχηματισμός της προσθήκης του διαλύτη-νερού. Παράλληλα και η ποσότητα του οξέος παίζει σημαντικό ρόλο. Όσο αυξάνεται η ποσότητα του οξέος, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η πρωτονίωση του ενδιάμεσου που έχει ως αποτέλεσμα να δυσκολεύει το μονοπάτι που οδηγεί στο 'ene' προϊόν και να αυξάνεται το προϊόν προσθήκης του νερού. Δεν πραγματοποιήσαμε την αντίδραση σε μεγαλύτερες αναλογίες οξέος, διότι οι αλλαγές στην αναλογία των προϊόντων ήταν μικρές και παράλληλα άρχιζε η μείωση της απόδοσης της αντίδρασης, πιθανά από την καταστροφή του PhTAD από το οξύ.

2.13. Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης της ακετόνης κατά την αντίδραση του PhTAD με το *trans*-3-εξένιο, σε διαλύτη ακετόνη σε ισχυρά όξινες συνθήκες.

Όπως έχει αναφερθεί στην προηγούμενη ενότητα (2.12, σελ. 100), στη μελέτη επίδρασης των οξέων στο σχηματισμό των προϊόντων, κατά την αντίδραση του *trans*-3-εξενίου σε διάλυμα ακετόνης/νερού παρουσία περίσσειας TFA (σε μοριακή αναλογία PhTAD:TFA= 1:25) στους 0 °C δημιουργήθηκε, εκτός από το 'ene' προϊόν, **130** και του προϊόντος προσθήκης του H₂O, **132** και ένα επιπλέον προϊόν σε αναλογία περίπου 1:1 με την αλκοόλη **132**. Το προϊόν αυτό απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα, 3:1, v/v), με $R_f = 0.65$ (εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα, 1:1, v/v) με ποσοστό απόδοσης $\alpha = 6\%$ και χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά ως το προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **133**, (Σχήμα 77).

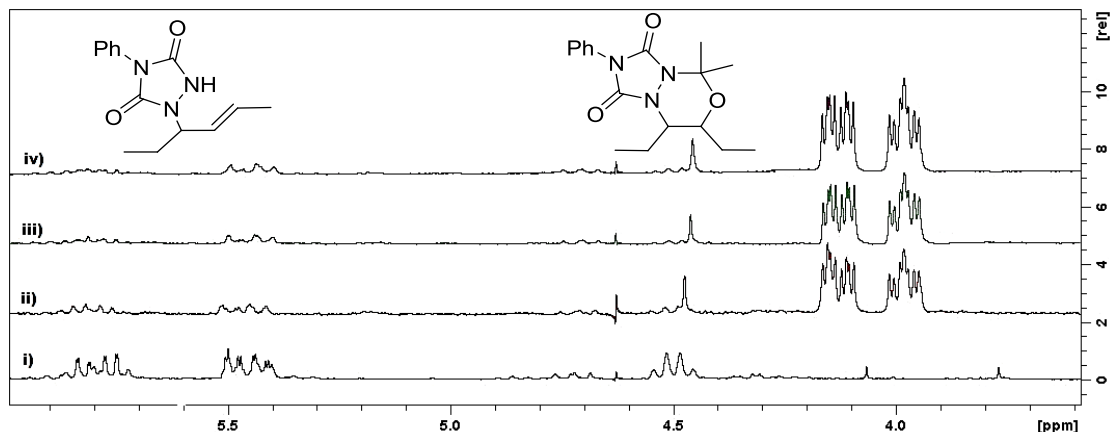


Σχήμα 77: Προϊόν προσθήκης ακετόνης στο *trans*-3-εξένιο.

Στην βιβλιογραφία, παρόμοιες αντιδράσεις του PhTAD με βινυλο-αιθέρες παρουσία αλκυλο-υποκατεστημένων κετονών έχουν αναφερθεί ότι οδηγούν σε προϊόντα 1,4 διπολικής κυκλοπροσθήκης.⁷⁶

Πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος της αντίδρασης σε ακετόνη, (προς αποφυγή σχηματισμού της αλκοόλης, **132**), στους -30 °C (μειώνεται η δημιουργία του ‘ene’ προϊόντος, **139**) σε διάφορες αναλογίες PhTAD:TFA (ουδέτερο, 1:1, 1:5, 1:10, 1:25 και 1:50). Θα πρέπει να τονιστεί, ότι απουσία TFA το προϊόν προσθήκης της ακετόνης δεν δημιουργήθηκε. Κατά την γνώμη μας αυτό συμβαίνει διότι παρουσία οξέος καθυστερεί-δυσκολεύεται το μονοπάτι που οδηγεί στο σχηματισμό του ‘ene’ προϊόντος με αποτέλεσμα να γίνεται πιο εφικτή η προσθήκη της ακετόνης στο ενδιάμεσο. Βρέθηκε ότι καλύτερες συνθήκες για τον σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης ήταν η αναλογία PhTAD:TFA 1:50 (μοριακή αναλογία [ene]/[trap_{ακετόνης}]= 0.19, με απόδοση απομονωμένου προϊόντος **133**, 21.4 % απόδοση), (Σχήμα 78).

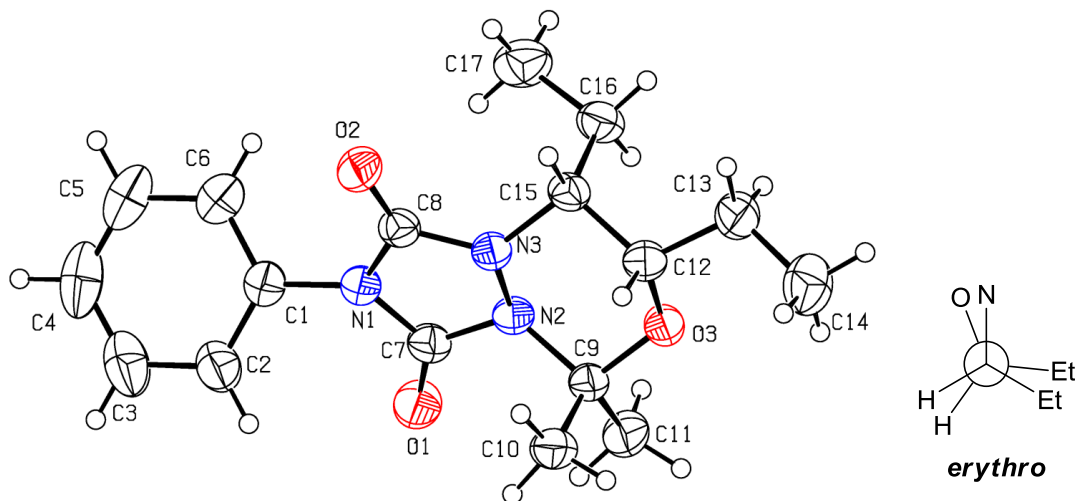
⁷⁶ Turner S. R.; Guilbault L. J.; Butler G. B., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2838.



Σχήμα 78: Σύγκριση των ^1H NMR της αντίδρασης σχηματισμού του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης σε αναλογίες PhTAD:TFA:

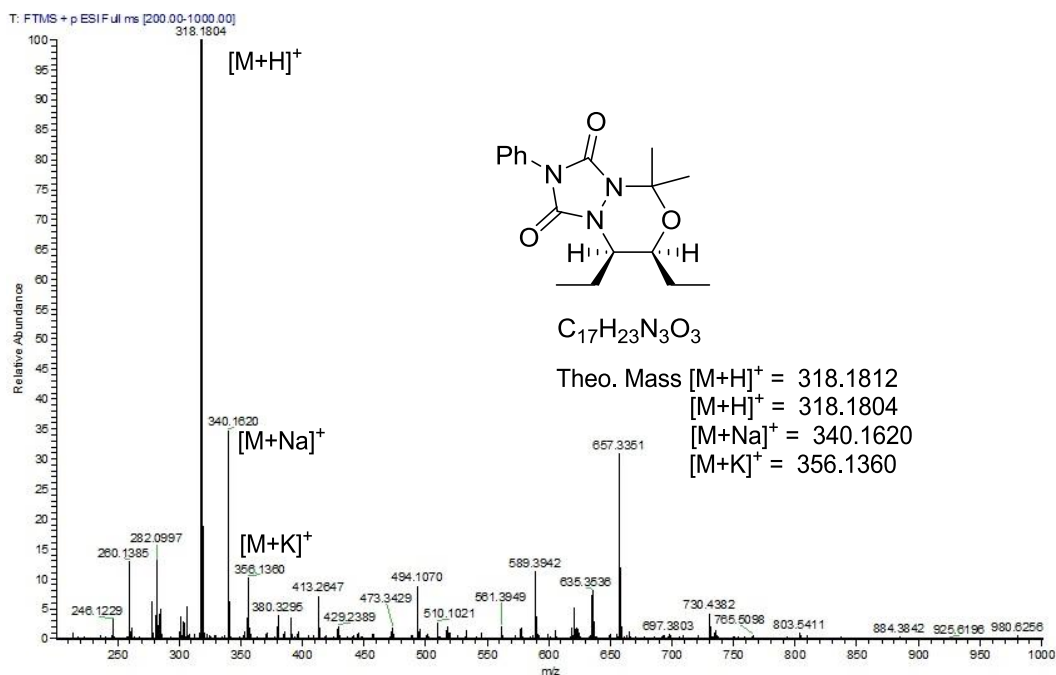
- i. 1:0 : 'ene' προϊόν **130**,
- ii. 1:10 : μίγμα 'ene' προϊόντος+κυκλικού προϊόντος 133, μοριακή αναλογία $[\text{ene}]/[\text{trap}_{\text{ακετόνης}}]= 0.27$,
- iii. 1:25 : μίγμα 'ene' προϊόντος+κυκλικού προϊόντος 133, μοριακή αναλογία $[\text{ene}]/[\text{trap}_{\text{ακετόνης}}]= 0.23$,
- iv. 1:50 : μίγμα 'ene' προϊόντος+κυκλικού προϊόντος 133, μοριακή αναλογία $[\text{ene}]/[\text{trap}_{\text{ακετόνης}}]= 0.19$.

Από την αντίδραση στις καλύτερες συνθήκες, απομονώθηκε το προϊόν **133** με χρωματογραφία στήλης, με ποσοστό απόδοσης 21,4 %, ανακρυσταλλώθηκε από οξικό αιθυλεστέρα-πετρελαϊκό αιθέρα και ταυτοποιήθηκε και με περίθλαση ακτίνων X, (Σχήμα 79).



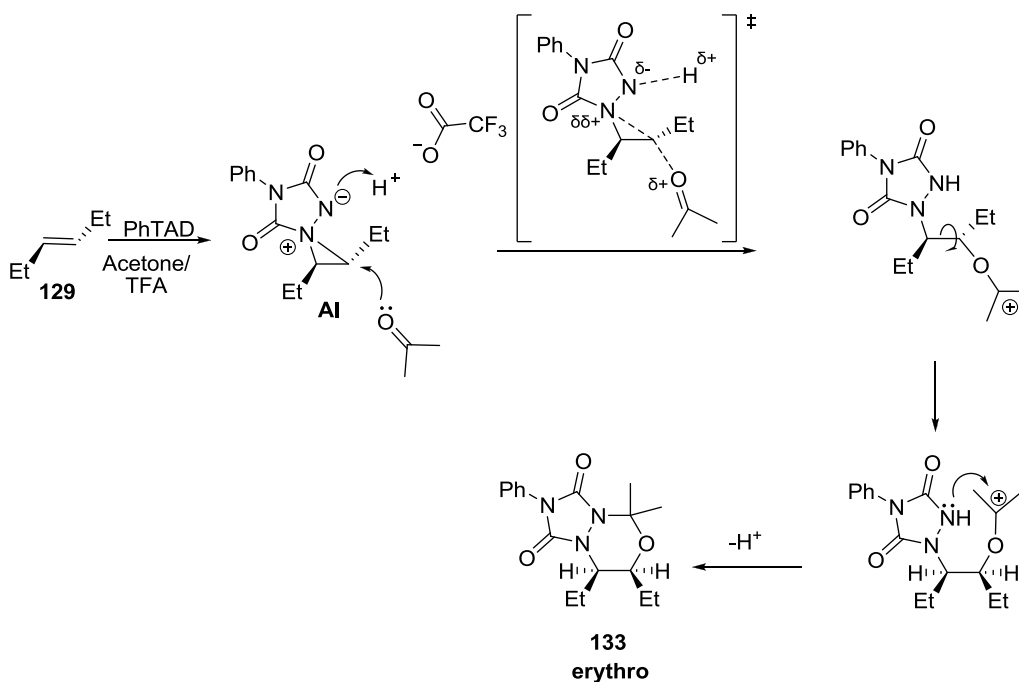
Σχήμα 79: Κρυσταλλική δομή του προϊόντος προσθήκης της ακετόνης, **133**, με περίθλαση ακτίνων X.

Επίσης, το προϊόν προσθήκης της ακετόνης χαρακτηρίστηκε με φασματομετρία μάζας, (Σχήμα 80).



Σχήμα 80: Φασματοφωτομετρία μάζας για το κυκλικό προϊόν της προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-3-εξένιο, **133**.

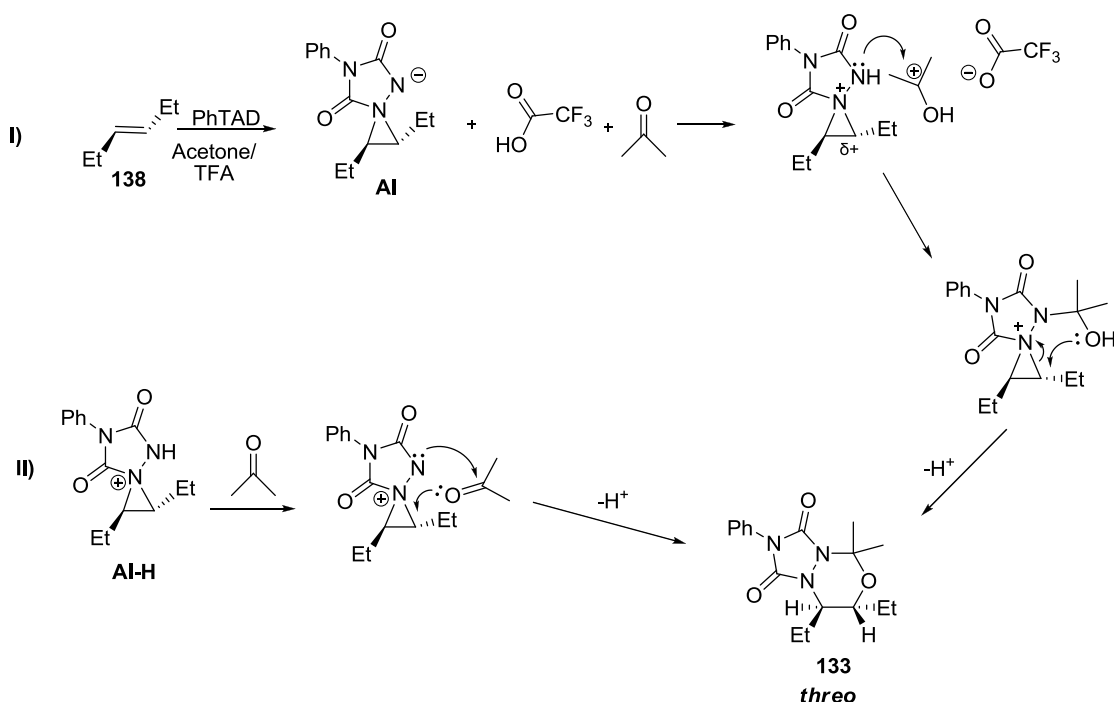
Η αντίδραση προσθήκης του διαλύτη είναι στερεο-ειδική και η προσβολή γίνεται από την κάτω πλευρά του διπλού δεσμού του αλκενίου. Ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης είναι ο παρακάτω, (Σχήμα 81).



Σχήμα 81: Μηχανισμός αντίδρασης της αντι προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-3-εξένιο παρουσία οξέος.

Σύμφωνα με τον παραπάνω μηχανισμό, η πρωτονίωση του ατόμου του αζώτου από το ισχυρό οξύ, οδηγεί στο κυκλικό προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **133**. Το θετικά φορτισμένο άτομο του άνθρακα και η επίδραση της συζυγούς βάσης στο πρωτονιωμένο άτομο του αζώτου, επιτρέπει την περιστροφή του πρώην διπλού δεσμού με αποτέλεσμα να δημιουργείται το προϊόν κυκλοπροσθήκης **133**. Ο μη σχηματισμός του **133**, απουσία οξέος, πιθανολογεί και την καταλυτική δράση του οξέος. Η παρουσία του οξέος, συμβάλει τόσο στην πρωτονίωση, που οδηγεί στην προσθήκη της κετόνης, όσο και στην απόσπαση του πρωτονίου που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος **133**.

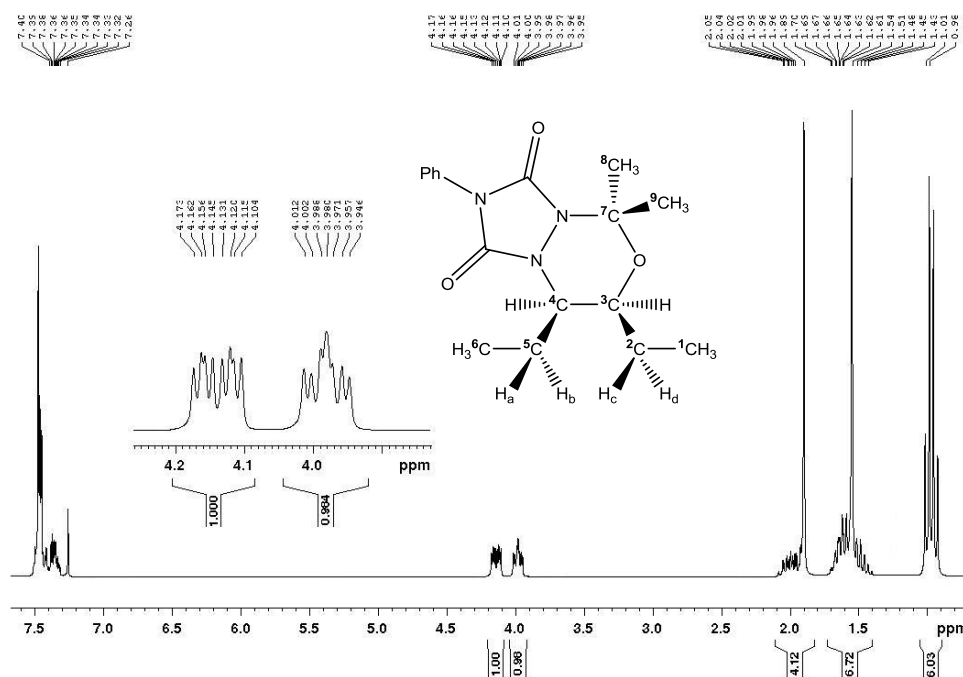
Σύμφωνα με τον μηχανισμό της αντίδρασης, η αντι προσθήκη της ακετόνης οδηγεί σε *erythro* προϊόν, που συμφωνεί με τη δομή ακτινών X του προϊόντος **133**. Σε περίπτωση που είχαμε *syn* προσθήκη η αντίδραση θα οδηγούσε στο *threo* προϊόν, (Σχήμα 82).



Σχήμα 82: Μηχανισμός της αντίδρασης προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-3-εξένιο παρουσία οξέος από την πάνω μεριά του δεσμού, *syn* προσθήκη.

είναι πολύ αργή σε σχέση με αυτή των *cis* ισομερών τους, ώστε να μεσολαβεί αρκετός χρόνος για να πραγματοποιηθεί η κυκλοπροσθήκη.

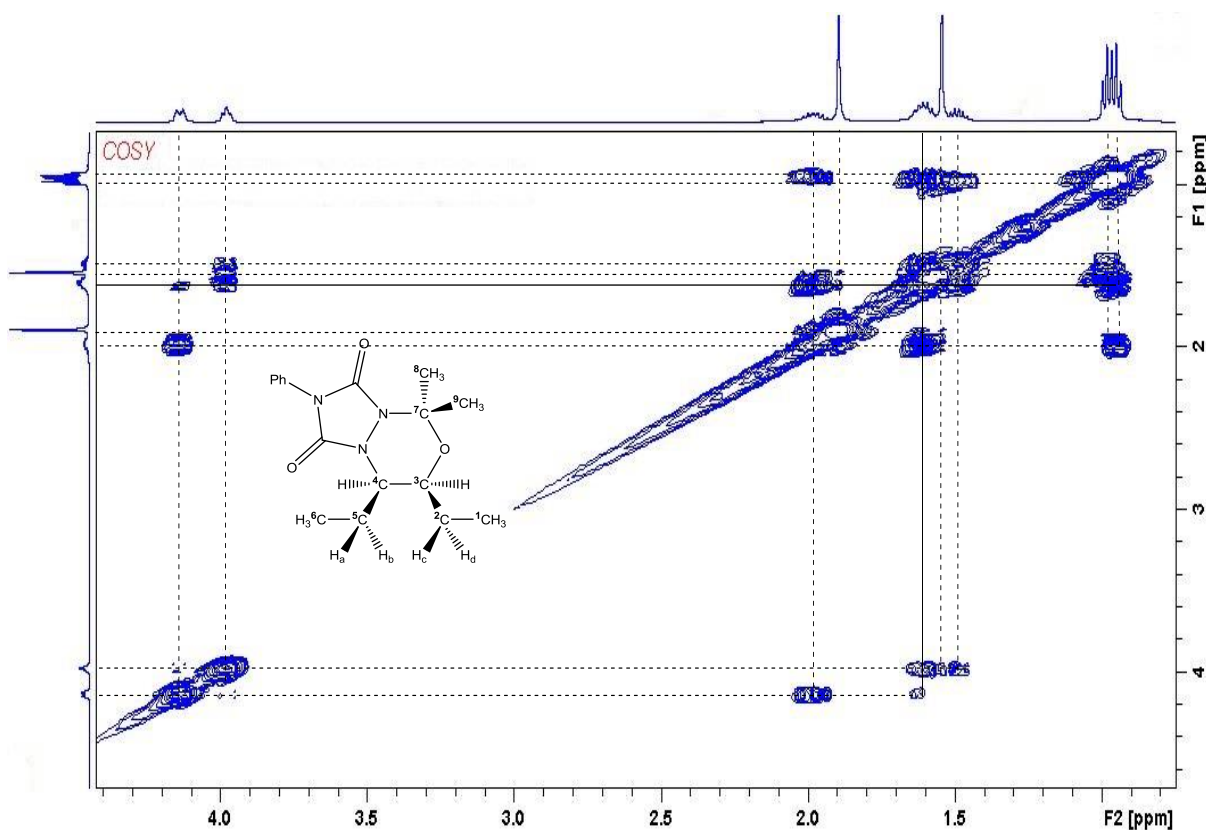
Στη συνέχεια παρατείνεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **133**, (Σχήμα 85).



Σχήμα 85: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **133**, (CDCl_3 , 250 MHz).

Από την εικόνα του παραπάνω φάσματος δεν μπορούμε να έχουμε μια σαφή εικόνα για την ένωση. Οι χαρακτηριστικές κορυφές που ξεχωρίζουν είναι αυτές των: 1) μεθυλομάδων **1** και **6** [0.95 ppm (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $^1\text{CH}_3$), 0.98 ppm (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $^6\text{CH}_3$)], οι δύο μεθυλομάδες **8** και **9** στα 1.54 ppm και 1.89 ppm, χωρίς ωστόσο να είμαστε σίγουρα για το σε πια απορρόφηση αντιστοιχεί η καθεμιά. Επίσης παρατηρούμε τις σχάσεις που δέχεται το πρωτόνιο του άνθρακα **3** [3.98 ppm (d,d,d, $J_1= 8.00$ Hz, $J_2= 5.88$ Hz, $J_3= 2.38$ Hz, 1H, ^3CH) καθώς και αυτές του πρωτονίου του άνθρακα **4** [4.14 ppm (d,d,d, $J_1= 10.38$ Hz, $J_2= 4.13$ Hz, $J_3= 2.75$ Hz, 1H, ^4CH). Τέλος, παρατηρούμε τα αρωματικά υδρογόνα με απορρόφηση στα 7.3-7.5 ppm. Η δυσκολία στο να ερμηνεύσουμε το μονοδιάστατο φάσμα της ένωσης, μας οδήγησε στην λήψη φάσματος δυο διαστάσεων,

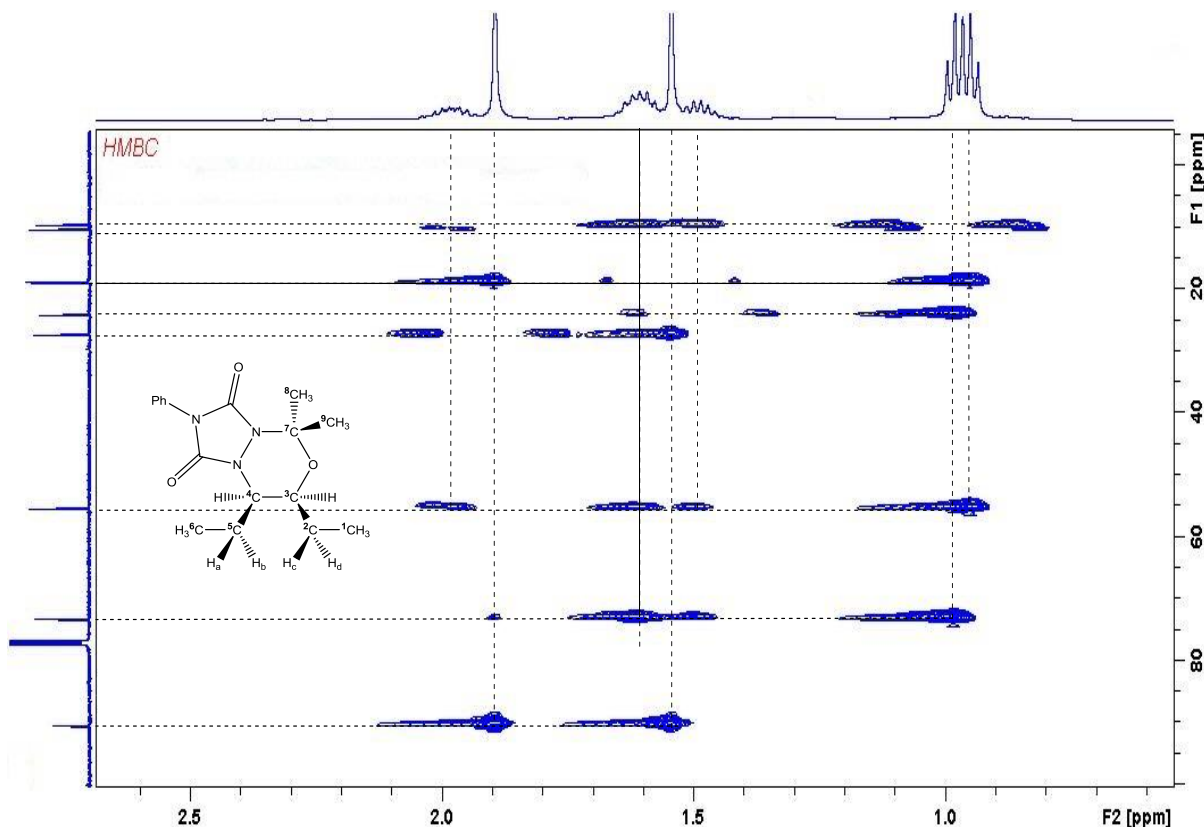
2D NMR (COSY, HSQC, HMBC). Με το φάσμα COSY λαμβάνουμε πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων μια ένωσης μεταξύ τους. Το φάσμα HSQC μας δίνει την πληροφορία με πια πρωτόνια είναι συνδεδεμένος το κάθε άτομο άνθρακα και τέλος το φάσμα HMBC μας δίνει πληροφορίες αλληλεπίδρασης πρωτονίου-άνθρακα (συνήθως μέχρι τρεις δεσμούς). Το κάθε πρωτόνιο δίνει απορρόφηση στον άνθρακα με τον οποίο είναι συνδεδεμένο, εκατέρωθεν της κορυφής του και κανονικό σήμα με τους μακρινότερους πυρήνες με τους οποίους αλληλεπιδρά.



Σχήμα 86: Φάσμα COSY για το προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **133**.

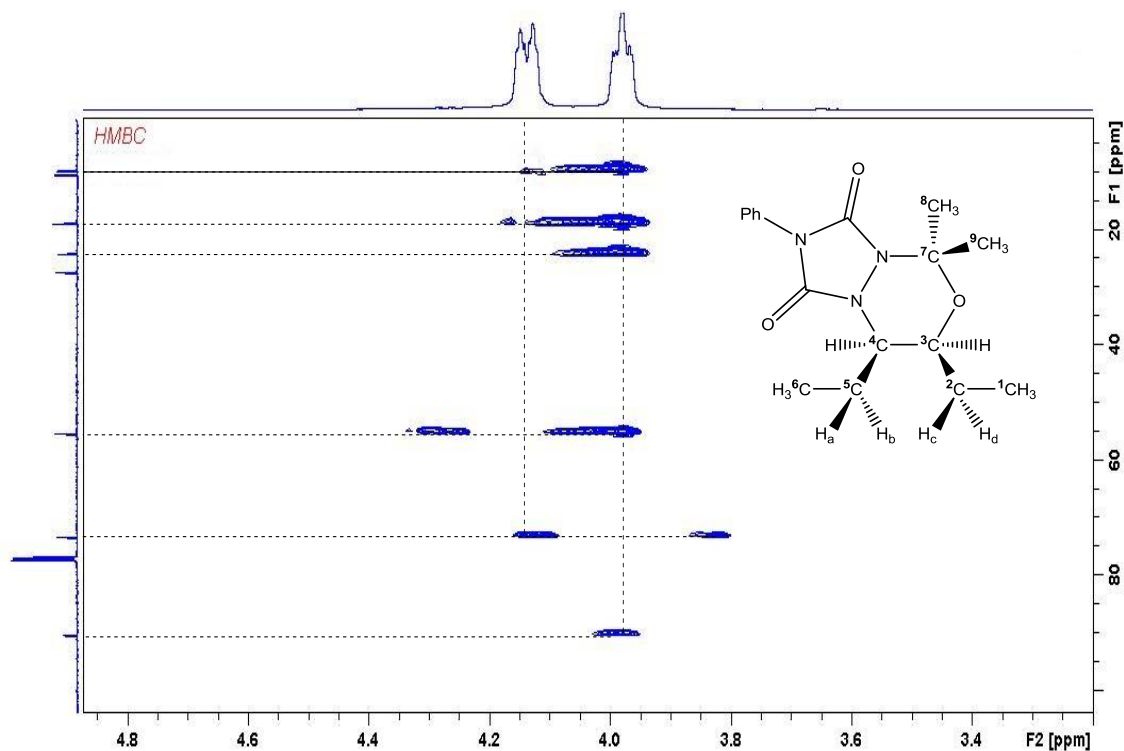
Αναλύοντας το φάσμα COSY, (Σχήμα 86) παρατηρούμε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτονίων των $-\text{CH}_2-$ ομάδων με τα γειτονικά πρωτόνια των $-\text{CH}$ και $-\text{CH}_3$. Αναλυτικότερα (από αριστερά προς τα δεξιά), παρατηρούμε την αλληλεπίδραση του H με αυτά της ομάδας $-\text{CH}_2-$. Παρατηρείται ότι τα διαστερεοτοπικά υδρογόνα της $-\text{CH}_2-$ ομάδας έχουν απορρόφηση στα 1.60 ppm και 2.00 ppm. Συνεχίζοντας υπάρχει την

ppm ($^5\text{CH}_*$), 1.60 ppm- 24.2 ppm ($^2\text{CH}_*$), 1.70 ppm- 27.4 ppm ($^9\text{CH}_3$), 2.00 ppm- 18.9 ppm ($^5\text{CH}_*$), 3.95 ppm- 73.3 ppm (^3CH) και 4.15 ppm- 55.4 ppm (^4CH).



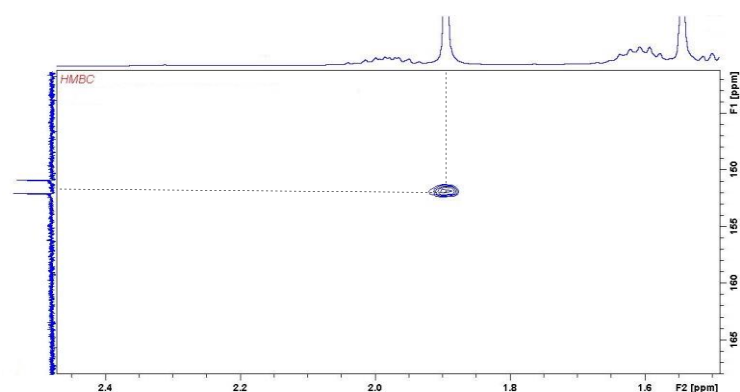
Σχήμα 88: Φάσμα HMBC για το προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **133**.

Από το φάσμα HMBC, (Σχήμα 88) παρατηρούμε αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο πρωτονίων του $-\text{CH}_2-$ με τους άνθρακες: ^6C και ^4C . Συνεχίζοντας προς τα δεξιά υπάρχει αλληλεπίδραση των πρωτονίων της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ με τους άνθρακες: ^7C και ^8C . Επίσης, υπάρχει και μια μικρή αλληλεπίδραση και με τον άνθρακα ^3C . Τα πρωτόνια του $-\text{CH}_2$ αλληλεπιδρούν με τους άνθρακες: ^1C και ^3C . Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τον τετραϋποκατεστημένο ^7C και με τον άνθρακα ^9C . Τέλος, όπως ήταν αναμενόμενο, τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τους άνθρακες ^2C και ^3C , ενώ τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τους άνθρακες ^5C και ^4C .



Σχήμα 89: Φάσμα HMBC για το προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **133**.

Συνεχίζοντας την ανάλυση για το φάσμα HMBC, (Σχήμα 89) παρατηρούμε ότι υπάρχει αλληλεπίδραση του πρωτονίου $-^4\text{CH}$ με τους άνθρακες: ^6C και με ^3C . Επίσης το πρωτόνιο του $-^3\text{CH}$ αλληλεπιδρά με τους άνθρακες: ^1C , ^5C , ^2C , ^4C καθώς και με τον τετραϋποκατεστημένο ^7C .



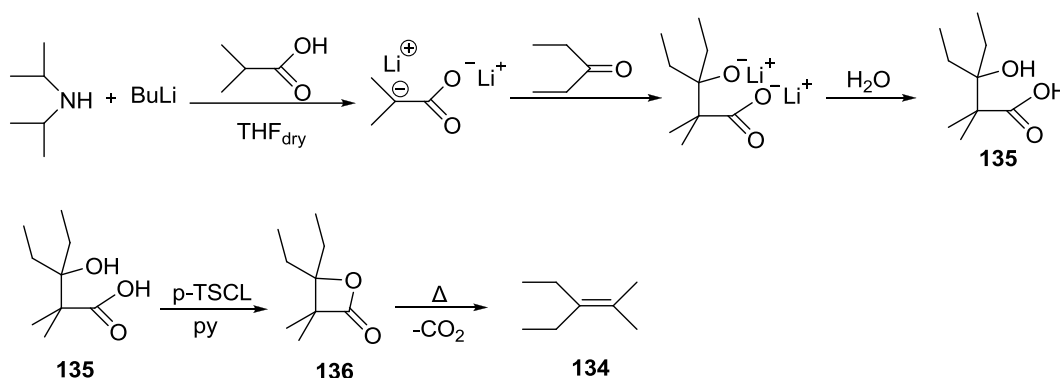
Σχήμα 90: Φάσμα HMBC για το προϊόν προσθήκης της ακετόνης, **151**.

Τέλος, συναντάμε μια αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτονίων $-^9\text{CH}_3$ με τον άνθρακα μιας καρβονυλικής ομάδας του δακτυλίου (Σχήμα 90), χωρίς ωστόσο να γίνεται σαφές με ποιον.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1. Ενδομοριακές ‘ene’ αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες.

Όπως αναφέρθηκε^{63, 64} η ‘ene’ αντίδραση του PhTAD με αλκένια ακολουθεί διαφορετικό μηχανισμό σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες. Λαμβάνοντας υπ’ όψιν μας ότι η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό και καθοριστικό ρόλο στον μηχανισμό της ‘ene’ αντίδρασης, μελετήθηκε η επίδραση του διαλύτη σε ενδομοριακό συναγωνισμό. Αποφασίσαμε να εξετάσουμε την τυχόν επίδραση της πολικότητας του διαλύτη κατά την αντίδραση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντένιο, **134**. Η σύνθεση⁷⁷ του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντένιο, **134** έγινε μέσω β-υδροξυ οξέος **135**, το οποίο απέδωσε την β-λακτόνη **136**, η θερμική διάσπαση της οποίας οδήγησε στο αλκένιο **134**, (Σχήμα 91).



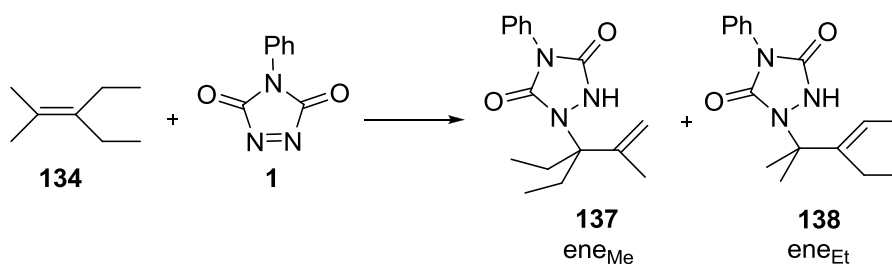
Σχήμα 91: Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντένιο, **134**.

- β-υδροξυ οξύ, **135**: 99 % απόδοση, ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.94 [t, J= 7.5 Hz, 6H, -CH₂-(CH₃)₂], 1.24 [s, 6H, -C-(CH₃)₂], 1.63 [m, J= 7.5 Hz, 4H, -C-(CH₂)₂].

⁷⁷ α) Adam W.; Baeza J.; Liu J.-C., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000; β) Adam W.; Rojas C. I., *Synthesis* **1972**, *11*, 616.

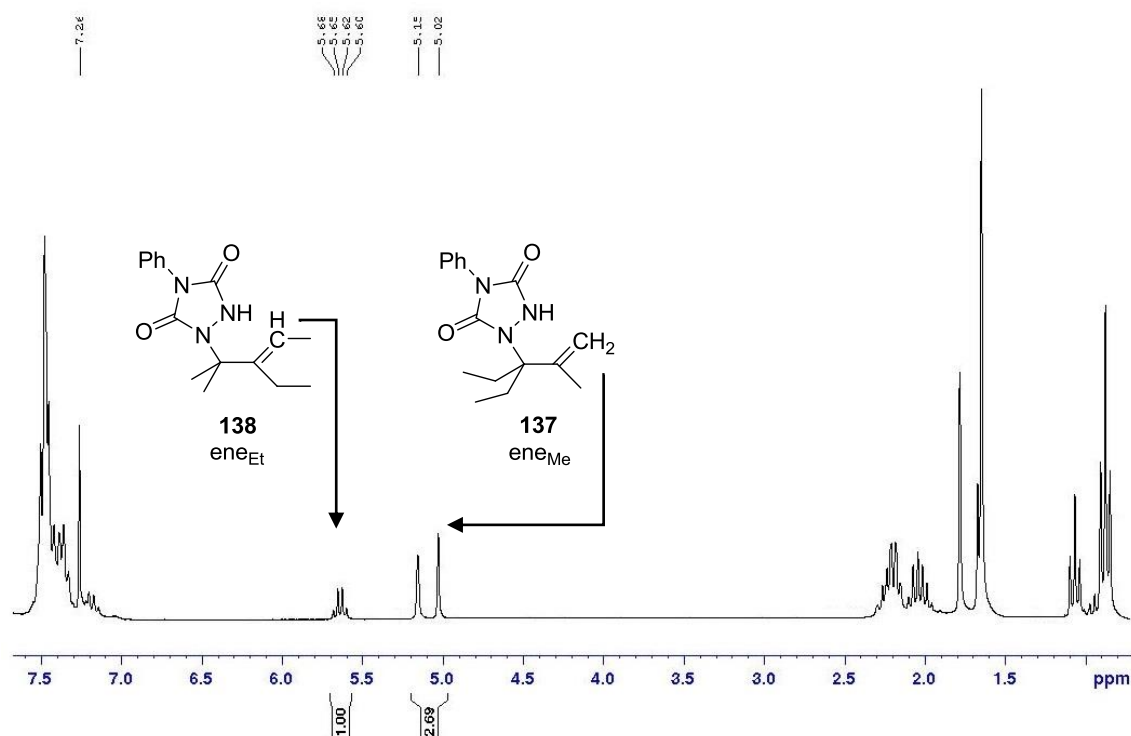
- β-λακτόνη, **136**: 85 % απόδοση, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.93 [t, $J= 7.5$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_3)_2$], 1.35 [s, 6H, $-\text{C}-(\text{CH}_3)_2$], 1.89 [m, $J= 7.5$ Hz, 4H, $-\text{C}-(\text{CH}_2)_2$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 8.1 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂, 24.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 54.6 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 88.3 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2$], 176.1 (C=O).
- 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντένιο, **134**: 38 % απόδοση, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 [t, $J= 7.5$ Hz, 6H, $-\text{CH}_2-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 1.65 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 2.04 [q, $J= 7.5$ Hz, 4H, $(\text{CH}_2)_2$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 13.2 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.9 [$-\text{C}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 25.0 [$(\text{CH}_2)_2$], 123.1 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 135.8 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CH})_2$].

Το αλκένιο αυτό είναι κατάλληλο για ενδομοριακό συναγωνισμό διότι διαθέτει δύο διαφορετικά άλκυλο υποκατεστημένα άκρα διπλού δεσμού, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε δύο διαφορετικά ‘ene’ προϊόντα, (Σχήμα 92). Ακόμη οι δυο «άκρες» του διπλού δεσμού δεν είναι ισοδύναμες για ‘ene’ αντίδραση, οπότε επί της αρχής θα ήταν δυνατό να ακολουθηθεί η εκλεκτικότητα ως προς τα προϊόντα ‘ene’ αντίδρασης ως συνάρτηση της πολικότητας του διαλύτη.



Σχήμα 92: ‘Ene’ αντίδραση ενδομοριακού συναγωνισμού.

Η ‘ene’ αντίδραση του **134** πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες, πρωτικούς ή μη, σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες σε θερμοκρασία δωματίου. Από τα ολοκληρώματα του φάσματος $^1\text{H NMR}$ του μίγματος της αντίδρασης, (Σχήμα 93) υπολογίστηκε η γραμμομοριακή αναλογία των ‘ene’ προϊόντων **137**, **138**.



Σχήμα 93: Φάσμα ^1H NMR του μίγματος της 'ene' αντίδρασης του **134**.

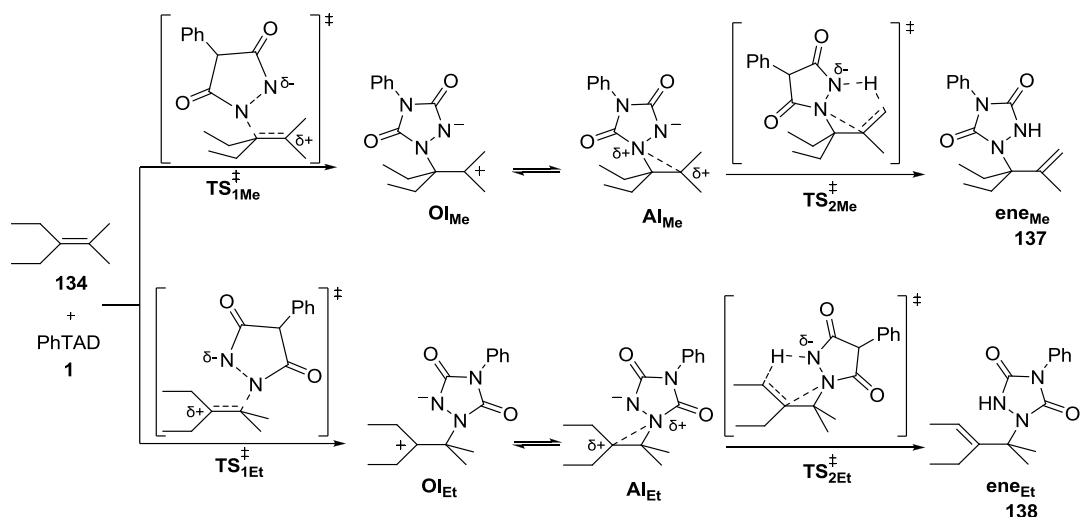
Τα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το οξικό οξύ (AcOH) και το τριφθοροξικό οξύ (TFA). Η επιλογή των οξέων αυτών έγινε λόγω της διαφορετικής οξύτητάς τους (παίζει σημαντικό ρόλο όπως διαπιστώσαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο 2, στην αποτελεσματική πρωτονίωση του ενδιάμεσου της αντίδρασης). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι μόνο στην περίπτωση του TFA είχαμε μια μικρή μείωση στην απόδοση της αντίδρασης της τάξης του 5 %. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον **Πίνακα 19**.

Πίνακας 19: Ενδομοριακός συναγωνισμός στην ‘ene’ αντίδραση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντενίου με το PhTAD σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες.

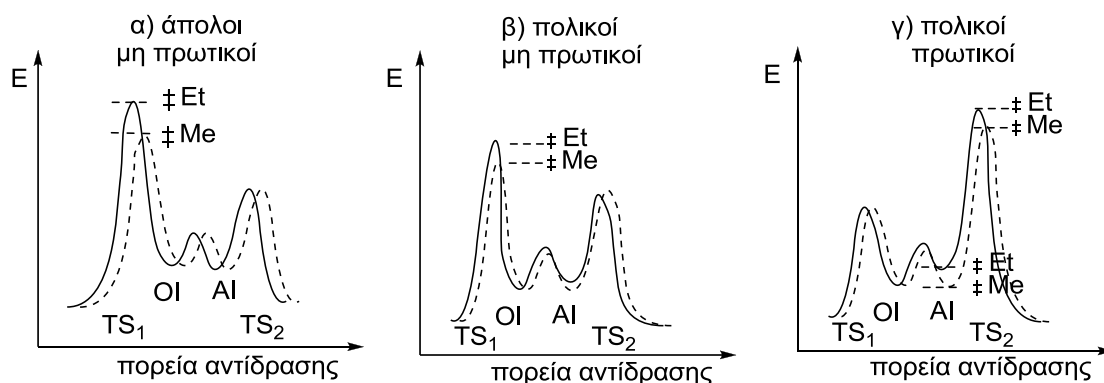
α/α	Διαλύτης ^α	[ene _{Me}]/[ene _{Et}] ^β			E _T (30)	ε
		-	AcOH ^γ	TFA ^γ		
1	Hexane	2.03	1.85	0.81	31.0	2.0
2	CCl ₄	1.91	1.90	0.98	32.7	2.2
3	Toluene	1.98	1.83	0.97	33.9	2.4
4	EtOEt	1.93	1.93	1.85	34.5	4.3
5	THF	2.03	1.87	1.82	37.4	7.5
6	CHCl ₃	1.30	1.24	0.93	39.1	4.8
7	CH ₂ Cl ₂	1.45	1.39	0.86	40.7	9.1
8	Acetone ^δ	1.52	1.53	1.53	42.2	20.7
9	DMSO	1.63	1.64	1.64	45.1	47.2
10	CH ₃ CN	1.40	1.38	1.18	45.6	36.6
11	<i>t</i> -BuOH	1.50	1.42	1.49	43.3	12.0
12	EtOH ^δ	1.34	1.34	1.20	51.9	24.3
13	MeOH ^δ	1.20	1.16	1.17	55.4	33.0
14	MeOD ^δ	1.20	1.16	1.08	N/A	33.1
15	Acetone/H ₂ O ^{δ,ε}	1.16	1.13	1.15	~50*	N/A
16	TFE ^δ	0.58	0.57	0.60	59.8	26.0

^α Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL άνυδρου δ/τη στους 22±2 °C, με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βΟ λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (250MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.03, ^γΗ ποσότητα του οξέος είναι σε στοιχειομετρική αναλογία 1:1 με το PhTAD, ^δ Δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντων παγίδευσης των πυρηνόφιλων διαλυτών, ^ε η αναλογία Acetone/H₂O ήταν 70/30, v/v. *Υπολογίστηκε από τα (moles ακετόνης στο δ/τη xE_T(30)_{acetone} + moles H₂O xE_T(30)_{H₂O})/100.

Από μια πρώτη ματιά στα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα, γίνεται φανερό ότι ο διαλύτης παίζει σημαντικό ρόλο στην εκλεκτικότητα της ‘ene’ αντίδρασης. Επίσης παρατηρούμε ότι στις ουδέτερες συνθήκες ευνοείται σταθερά ο σχηματισμός του ‘ene’ προϊόντος **137**, με απόσπαση αλλυλικού υδρογόνου από το μεθύλιο σε όλους τους διαλύτες που εξετάστηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά ερμηνεύονται παρατηρώντας τις μεταβατικές καταστάσεις σχηματισμού των προϊόντων, (Σχήμα 94), καθώς και τα ενεργειακά διαγράμματα της αντίδρασης, (Σχήμα 95), που βασίζονται στα πολύ πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ‘ene’ αντίδραση του PhTAD.^{63,64}

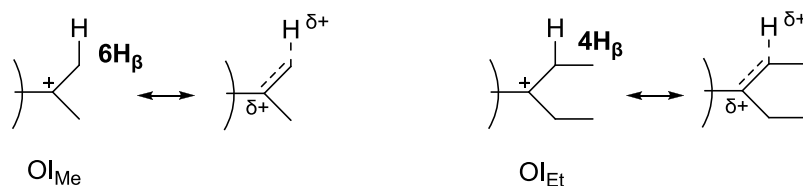


Σχήμα 94: Μεταβατικές καταστάσεις και ενδιάμεσα προς σχηματισμό των 'ene' προϊόντων μέσω ενδομοριακού συναγωνισμού.



Σχήμα 95: Ενεργειακό διάγραμμα σε μη πρωτικούς και πρωτικούς διαλύτες.

Σε μη πρωτικούς διαλύτες, ευνοείται ο σχηματισμός του **ene_{Me}** ως προς το **ene_{Et}** διότι έχουμε σχηματισμό σταθερότερου καρβοκατιόντος, **OI_{Me}** ως προς **OI_{Et}** λόγω περισσότερων δομών υπερσυζυγίας. Υπάρχουν συναγωνισμός 6H_β για σταθεροποίηση των δομών υπερσυζυγίας του **OI_{Me}**, έναντι 4H_β για σταθεροποίηση του **OI_{Et}**, (Σχήμα 96).



Σχήμα 96: Δομές υπερσυζυγίας στα **OI_{Me}** και **OI_{Et}**.

Σε ουδέτερες συνθήκες, (Πίνακα 19, σελ. 117) γίνεται φανερό ότι όσο αυξάνεται η πολικότητα στους μη πρωτικούς διαλύτες, ο συναγωνισμός των προϊόντων μειώνεται. Γίνεται εμφανές ότι υπάρχει μια ομάδα (μη ισχυρά πολικών, μη πρωτικών) διαλυτών (Hexane, CCl₄, Toluene, EtOEt, THF) όπου παρουσιάζεται η μεγαλύτερη εκλεκτικότητα της 'ene' αντίδρασης (~διπλάσια υπέρ του **enem_e**). Σε μη πολικούς διαλύτες ο σχηματισμός των αντίστοιχων καρβοκατιόντων, στο πρώτο και καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, δεν υποβοηθείται από κάποια σταθεροποίηση (από το διαλύτη), (Σχήμα 95α). Ο μικρότερος συναγωνισμός που παρατηρήθηκε σε πολικούς-μη πρωτικούς διαλύτες (CHCl₃, CH₂Cl₂, Acetone, DMSO, CH₃CN) σε σχέση με τους άπολους (Hexane, CCl₄, Toluene, EtOEt, THF) κατά τη γνώμη μας οφείλεται στη σταθεροποίηση του θετικού φορτίου που αρχίζει να αναπτύσσεται στις μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν στο σχηματισμό των **OI_{Me}** και **OI_{Et}** από το διαλύτη με αποτέλεσμα η ενεργειακή διαφορά των μεταβατικών καταστάσεων που οδηγούν στο σχηματισμό των δύο ανοικτών διπολικών ενδιάμεσων να μειώνεται, γεγονός που επιφέρει μικρότερο συναγωνισμό, (Σχήμα 95β). Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι οι διαλύτες, (Πίνακα 19, σελ. 117), κατατάσσονται καλύτερα ως προς την πολικότητά τους με την κλίμακα πολικότητας E_T(30) του Reichardt⁷⁸ παρά με την κλίμακα διηλεκτρικής σταθεράς ε, π.χ. EtOH: E_T(30)= 51.9, ε= 24.3 ως προς CH₃CN: E_T(30)= 45.6, ε= 36.6. Επιπλέον, ο χρόνος ζωής του OI εξαρτάται από την πολικότητα του διαλύτη και επειδή η πρώτη μεταβατική κατάσταση **TS₁** είναι πιο πολική από την **TS₂**, έχει ως αποτέλεσμα να είναι ενεργειακά πιο χαμηλά σε πρωτικούς διαλύτες απ' ό τι σε μη πρωτικούς.

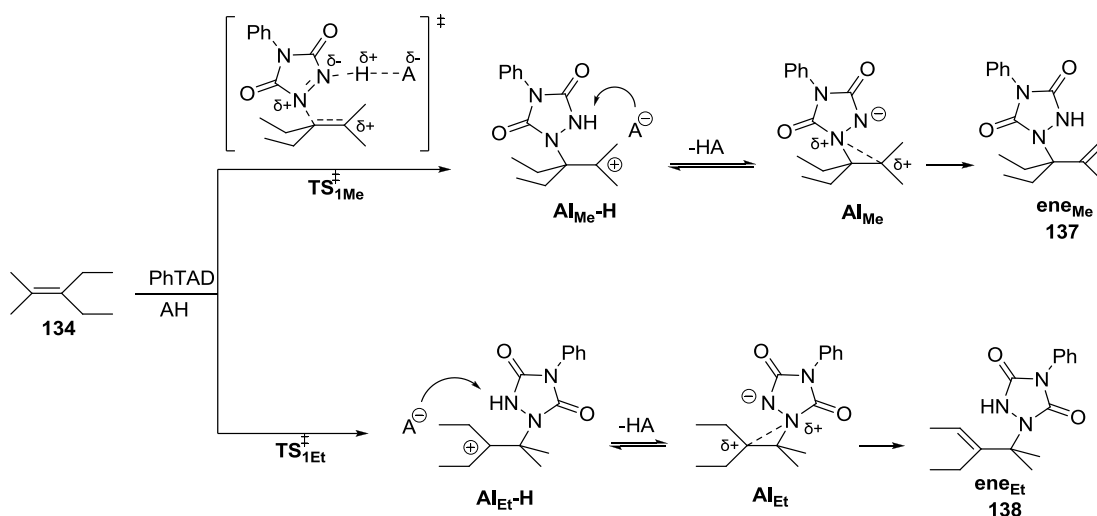
Σε πρωτικούς διαλύτες παρατηρούμε ότι ο συναγωνισμός των προϊόντων έχει μειωθεί αισθητά, αλλά εξακολουθεί να είναι σταθερά υπέρ του σχηματισμού του **enem_e**. Ο

⁷⁸ α) Reichardt C., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319; β) Reichardt C.; Schäfer G., *Liebigs Ann.* **1995**, 1579; γ) Eberhardt R.; Löbbecke S.; Neidhardt B.; Reichardt C., *Liebigs Ann. /Recueil* **1997**, 1195; δ) Reichardt C., *Green Chem.* **2005**, 7, 339.

σχηματισμός των ενδιάμεσων γίνεται στο γρήγορο για την αντίδραση στάδιο, λόγω της σταθεροποίησης των ΟΙ και ακολουθεί η απόσπαση του υδρογόνου στο αργό στάδιο της αντίδρασης, (Σχήμα 95γ). Η TS_{2Me} είναι σταθερότερη από την TS_{2Et} , διότι: α) στατιστικά υπάρχουν 6 υδρογόνα προς απόσπαση στην TS_{2Me} σε σχέση με 4 στην TS_{2Et} και β) στην TS_{2Me} σχηματίζεται geminal διϋποκατεστημένος διπλός δεσμός, ενώ στην TS_{2Et} , τριϋποκατεστημένος διπλός δεσμός με αναμφισβήτητες στερικές απωστικές αλληλεπιδράσεις που αυξάνουν το ενεργειακό ύψος της. Αποτέλεσμα αυτού είναι η πιο εύκολη επιστροφή του Al_{Et} προς τα αντιδρώντα (ελεύθερο αλκένιο) σε σχέση με αυτή του Al_{Me} , με αποτέλεσμα ο συναγωνισμός να είναι υπέρ του en_{Me} .

Σ' αυτό το σημείο θα θέλαμε να τονίσουμε ότι οι πρωτικοί-πολικό διαλύτες (ROH, H₂O), εκτός από τη σταθεροποίηση του θετικού φορτίου, σταθεροποιούν και το αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου με δεσμό υδρογόνου (κάτι που δεν συμβαίνει στους πολικούς-μη πρωτικούς διαλύτες) με αποτέλεσμα, να μειώνεται η ενεργειακή διαφορά των ΟΙ έτσι ώστε το στάδιο σχηματισμού των διπολικών ενδιάμεσων να καθίσταται γρήγορο, για έναν παραπάνω λόγο.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα του **Πίνακα 19** (σελ. 117), σε όξινο περιβάλλον, γίνεται φανερό ότι η ισχύς του οξέος παίζει σημαντικό ρόλο. Ανεξάρτητα από τη φύση του διαλύτη, η παρουσία του ασθενούς οξέος AcOH, βλέπουμε ότι δεν αλλάζει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Αυτό οφείλεται στην επίδραση της ισχυρής συζυγούς βάσης που σχηματίζεται, (Σχήμα 97) κατά την πρωτονίωση του αρνητικά φορτισμένου ατόμου του αζώτου. Έτσι αναγεννάται το Al με αποτέλεσμα να μην έχουμε μεγάλες διαφορές σε σχέση με τον συναγωνισμό σε ουδέτερες συνθήκες.

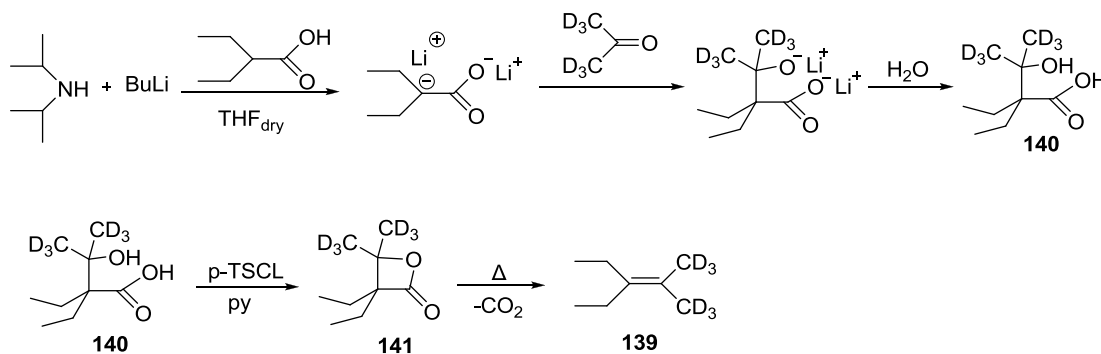


Σχήμα 97: Επίδραση οξέος-συζυγούς βάσης στο ενδιάμεσο Al κατά την ‘ene’ αντίδραση του 134 με το PhTAD.

Εκεί που εμφανίζονται σημαντικές αλλαγές είναι στην περίπτωση της αντίδρασης, παρουσία του τριφθοροξικού οξέος. Παρουσία TFA, παρουσιάζεται μια δραματική μείωση στο συναγωνισμό των δύο ‘ene’ προϊόντων έως και αναστροφής της εκλεκτικότητας. Στους πιο άπολους και σχετικά άπολους διαλύτες παρατηρούμε τις μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις (αναστροφή εκλεκτικότητας) (Hexane: 2.03→0.81, CCl_4 : 1.91→0.98, PhMe: 1.98→0.97, $CHCl_3$: 1.30→0.93, CH_2Cl_2 : 1.45→0.86). Στην περίπτωση του TFA έχουμε αποτελεσματική πρωτονίωση του αζώτου (έλλειψη ισχυρής συζυγούς βάσης), άρα και μεγάλη σταθεροποίηση TS_1 και ενδιάμεσου, που οδηγεί στη μείωση-εξισορρόπηση της ενεργειακής διαφοράς σχηματισμού των ενδιάμεσων με αποτέλεσμα να έχουμε μείωση του συναγωνισμού. Επίσης παρατηρούμε ότι οι μεγάλες μειώσεις εμφανίζονται σε διαλύτες που δεν μπορούν να σταθεροποιήσουν τις μεταβατικές καταστάσεις του πρώτου σταδίου, δηλαδή ούτε το θετικό φορτίο, ούτε και το αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου. Στους πολικούς διαλύτες υπάρχει μικρή έως μηδενική διαφορά σε σχέση με τις τιμές σε ουδέτερες συνθήκες, που πιθανώς να οφείλεται στο ότι η σταθεροποίηση του καρβοκατιόντος μπορεί να πραγματοποιηθεί και από τον ίδιο το διαλύτη. Πρέπει να τονισθεί σε αυτό το σημείο ότι οι διαλύτες, όπου δεν παρουσιάζεται

αλλαγή στην εκλεκτικότητα, μπορούν να ‘φιλοξενήσουν’ το πρωτόνιο του ισχυρού οξέος (EtOEt, THF, ROH, acetone, H₂O, DMSO, CH₃CN). Οπότε στην ουσία σε αυτούς τους διαλύτες συμβαίνει πρωτονίωση διαλύτη και όχι μεταβατικών καταστάσεων ή ενδιάμεσων.

Στη συνέχεια μετρήθηκε και η εκλεκτικότητα ενδομοριακού συναγωνισμού για το 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-πεντένιο **139**. Το αλκένιο **139**, είναι χημικά ίδιο με το **134**. Η εισαγωγή του δευτερίου στις δύο μεθυλομάδες πιθανό να επάγει διαφοροποίηση στην εκλεκτικότητα της ‘ene’ αντίδρασης στην περίπτωση σχετικής σταθερότητας ενδιάμεσων και στην απόσπαση δευτερίου κατά το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο. Η σύνθεσή του **139** έγινε με τον ίδιο τρόπο με αυτή του **134**. Συνθέθηκε⁷⁷ μέσω του διλιθιο-άλατος του 2-αιθυλο-πεντανοϊκού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη και μετέπειτα λακτονοποίηση του προκύπτοντος β-υδροξυ-οξέος. Τέλος η θερμική διάσπαση της β-λακτόνης απέδωσε το αλκένιο 139 σε απόδοση 31 %, (Σχήμα 98).



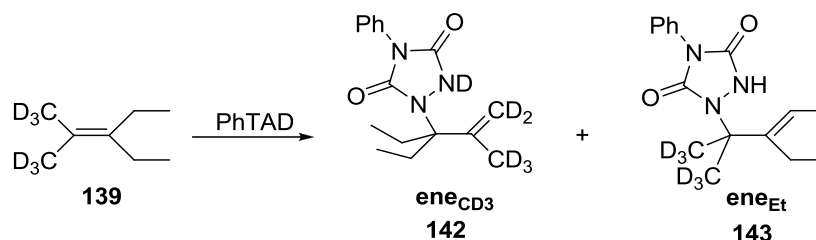
Σχήμα 98: Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-πεντενίου, **139**.

- β-υδροξυ οξύ, **140**: 99 % απόδοση, ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.92 [t, *J*= 7.5 Hz, 6H, -(CH₃)₂], 1.60 [m, *J*= 7.5 Hz, 4H, -C-(CH₂)₂].
- β-λακτόνη, **141**: 82 % απόδοση, ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.95 [t, *J*= 7.5 Hz, 6H, -(CH₃)₂], 1.83 [m, *J*= 7.5 Hz, 4H, -(CH₂)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C

(ppm): 8.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 22.8 (sept, $J= 18.9\text{Hz}$ $\underline{\text{C}}\text{D}_3$), 60.1 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2$], 83.2 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CD}_3)_2$], 174.7 [$\text{C}=\text{O}$].

- 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-πεντένιο, **139**: 31 % απόδοση, ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.94 [t, $J= 7.5$ Hz, 6H, $-(\text{CH}_3)_2$], 2.03 [q, $J= 7.5$ Hz, 4H, $(\text{CH}_2)_2$]; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 13.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.1 [sept, $J= 18.3$ Hz, $-(\underline{\text{C}}\text{D}_3)_2$], 24.9 [$(\text{CH}_2)_2$], 122.9 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CD}_3)_2$], 135.8 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CH}_2)$].

Η ‘ene’ αντίδραση του **139** με το PhTAD, (Σχήμα 99), πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες, (Πίνακας 20).



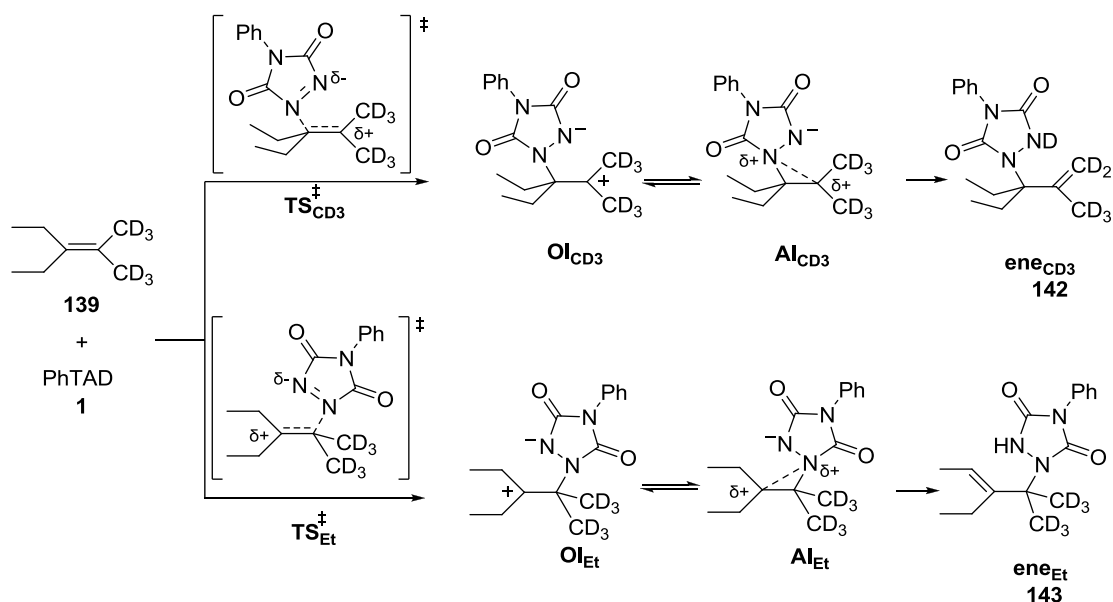
Σχήμα 99: Αντίδραση του διαιθυλο-διμεθυλ- d_6 -αιθυλενίου, **139** με το PhTAD.

Πίνακας 20: Εκλεκτικότητα ενδομοριακού συναγωνισμού για το διαιθυλο-διμεθυλ- d_6 -αιθυλένιο **139** σε σύγκριση με το διαιθυλο-διμεθυλο-αιθυλένιο **134** (σε παρένθεση).

α/α	Διαλύτης ^a	[ene _{CD3}]/[ene _{Et}] ^β ([ene _{Me}]/[ene _{Et}])			E _T (30)	ε
		-	AcOH ^γ	TFA ^γ		
1	Hexane	0.74 (2.03)	0.61 (1.85)	0.41 (0.81)	31.0	2.0
2	CCl ₄	0.49 (1.91)	0.55 (1.90)	0.30 (0.98)	32.7	2.2
3	PhMe	0.47 (1.98)	0.48 (1.83)	0.28 (0.97)	33.9	2.4
4	THF	0.54 (2.03)	0.54 (1.87)	0.50 (1.82)	37.4	7.5
5	CHCl ₃	0.35 (1.30)	0.29 (1.24)	0.26 (0.93)	39.1	4.8
6	CH ₂ Cl ₂	0.39 (1.45)	0.32 (1.39)	0.32 (0.86)	40.7	9.1
7	Acetone	0.40 (1.52)	0.36 (1.53)	0.32 (1.53)	42.2	20.7
8	CH ₃ CN	0.37 (1.40)	0.36 (1.38)	0.38 (1.18)	45.6	36.6
9	<i>t</i> BuOH	0.39 (1.50)	0.36 (1.42)	0.38 (1.49)	43.3	12.0
10	Acetone/H ₂ O ^δ	0.38 (1.16)	0.36 (1.13)	0.32 (1.15)	~50	N/A
11	AcOH	0.40 -	- -	- -	51.7	6.2
12	MeOH	0.33 (1.20)	0.40 (1.16)	0.29 (1.17)	55.4	33.0
13	TFE	0.27 -	0.21 -	0.20 -	59.8	26.0

^aΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL άνυδρου δ/τη στους 21±2 °C, με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βH αναλογία των προϊόντων υπολογίστηκε από ^1H NMR (250MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.03, ^γH ποσότητα του οξέος είναι σε στοιχειομετρική αναλογία 1:1 με το PhTAD, ^δΑναλογία ακετόνης- H_2O (70/30, v/v).

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 20 βλέπουμε αντιστροφή της εκλεκτικότητας που παρατηρήθηκε προηγουμένως, (Πίνακας 19, σελ. 117). Παρατηρούμε μια σαφή προτίμηση προς το σχηματισμό του προϊόντος απόσπασης του πρωτονίου από τις Et-ομάδες για δημιουργία του **ene_{Et}** 130. Επομένως η εισαγωγή του δευτερίου στο ένα άκρο του διπλού δεσμού κατέστησε δυσκολότερο να συμβεί η ‘ene’ αντίδραση σ’ αυτό το άκρο. Λόγου χάρι στην περίπτωση της MeOH το ποσοστό του **ene_{CH₃}**: 55 %, ενώ του **ene_{CD₃}**: 25 %. Για καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων, θα πρέπει να μελετήσουμε τις μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης, (Σχήμα 100).



Σχήμα 100: Μεταβατικές καταστάσεις και ενδιάμεσα σχηματισμού προϊόντων κατά την αντίδραση του διαιθυλο-διμεθυλο-d₆-αιθυλενίου **139** με PhTAD σε απλούς διαλύτες.

Σε γενικές γραμμές παρατηρούμε ότι ανεξάρτητα από την πολικότητα του διαλύτη ο συναγωνισμός είναι υπέρ του σχηματισμού **ene_{Et}** τόσο σε μη πρωτικούς όσο και πρωτικούς διαλύτες. Ο πιο πλούσιος ηλεκτρονικά δεσμός C-D, κάνει τον σχηματιζόμενο δεσμό C-N πιο ισχυρό με αποτέλεσμα να ευνοείται η δημιουργία των ενδιάμεσων OI_{Et}.

Σε άπολους διαλύτες, όπου το πρώτο στάδιο σχηματισμού των ενδιάμεσων είναι το καθοριστικό, οι μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν στα ενδιάμεσα OI

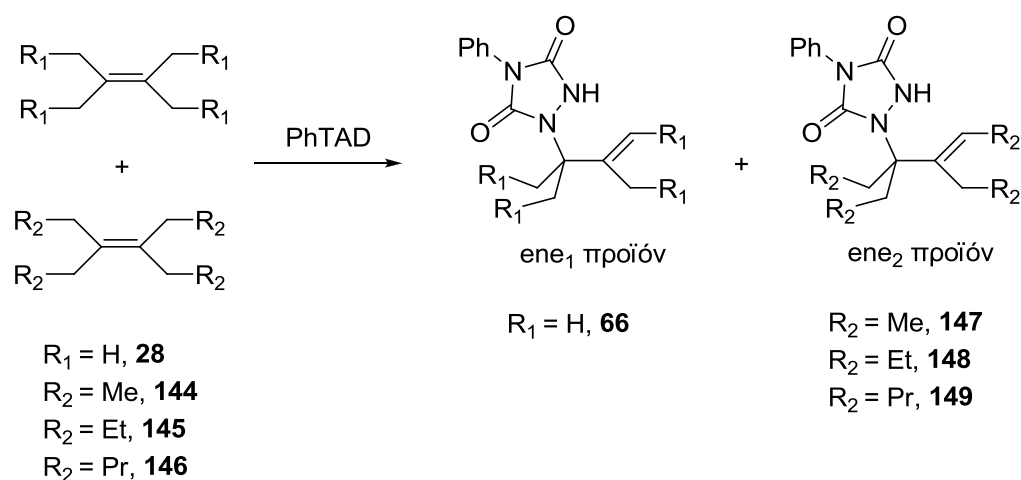
διαφοροποιούνται ενεργειακά λόγω του σχηματισμού του δεσμού N-C, περισσότερο στην TS_{Et} σε σχέση με την TS_{CD_3} λόγω του αντίστροφου β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου, λόγω αλλαγής υβριδισμού του τεταρτοταγούς ατόμου C από sp^2 (αλκένιο) σε sp^3 (OEt). Επιπλέον, λόγω υπερσυζυγίας, το θετικό φορτίο ευνοείται να είναι δίπλα στις Et-ομάδες σε σχέση με τις CD_3 -ομάδες, συνεισφορά β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου. Έτσι, με βάση τους δύο παραπάνω παράγοντες, το OEt θα σχηματίζεται γρηγορότερα και σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με το OCD_3 και επομένως $[\text{ene}_{\text{Et}}] > [\text{ene}_{\text{CD}_3}]$, όπως και πειραματικά παρατηρήθηκε.

Σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες, όπου η απόσπαση του H (D) γίνεται στο δεύτερο στάδιο που είναι το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, ευνοείται ο σχηματισμός του ene_{Et} έναντι του ene_{CD_3} , με αποτέλεσμα παρ' όλο που τα δευτέρια υπερτερούν έναντι των πρωτονίων (6 έναντι 4) η απόσπαση του H να γίνεται πιο γρήγορα.

3.2. Διαμοριακές 'ene' αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες.

Στα πλαίσια της μελέτης του μηχανισμού της 'ene' αντίδρασης και της επίδρασης του διαλύτη στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης, πραγματοποιήσαμε πειράματα διαμοριακού συναγωνισμού. Πραγματοποιήθηκε η 'ene' αντίδραση σε ισομοριακά μίγματα, συμμετρικά τετραϋποκατεστημένων αλκενίων, σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες. Τα αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα : 2,3-διμεθυλο-2-βουτένιο (Τετραμεθυλο-αιθυλένιο, TetraMe) **28**, 3,4-διαιθυλο-3-εξένιο (Τετρααιθυλο-αιθυλένιο, TetraEt) **144**, 4,5-διπροπυλο-4-οκτένιο (Τετραπροπυλο-αιθυλένιο, TetraPr) **145**, 5,6-διβουτυλο-5-δεκένιο (Τετραβουτυλο-αιθυλένιο, TetraBu) **146**. Τα αλκένια **144**, **145**,

146 συντέθηκαν με την αντίδραση McMurry (σύζευξη αντίστοιχων κετονών).⁷⁹ Τα συναγωνιζόμενα ζεύγη των αλκενίων ήταν: TetraME/TetraEt, TetraEt/TetraPr, TetraEt/TetraBu και TetraPr/TetraBu. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε διαλύτη CH₂Cl₂, PhMe και *t*BuOH για να έχουμε μεγάλες διαφορές πολικότητας διαλύτη. Κάθε αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε τρεις διαφορετικές μοριακές αναλογίες, αλκένιο₁:αλκένιο₂:PhTAD= 1:1:0.2, 1:1:0.4 και 1:1:0.6.



Σχήμα 101: Διαμοριακός συναγωνισμός ‘ene’ αντίδρασης του PhTAD με τετραϋποκατεστημένα αλκένια.

Ο διαμοριακός συναγωνισμός πραγματοποιήθηκε τόσο σε ουδέτερες όσο και σε όξινες συνθήκες, (Σχήμα 101) και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον **Πίνακα 21**. Όλα τα ‘ene’ προϊόντα, απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης σε καλές αποδόσεις και χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά.

Πίνακας 21: Αποτελέσματα διαμοριακού συναγωνισμού αλκενίων σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες.

α/α	Διαλύτης ^α	<i>k</i> _{eneMe} / <i>k</i> _{eneEt} ^β			<i>k</i> _{eneEt} / <i>k</i> _{enePr} ^β		<i>k</i> _{eneEt} / <i>k</i> _{eneBu} ^β		<i>k</i> _{enePr} / <i>k</i> _{eneBu} ^β		E _T (30)
		-	AcOH ^γ	TFA ^γ	-	TFA ^γ	-	TFA ^γ	-	TFA ^γ	
1	PhMe	6.7	6.8	7.0	3.9	3,5	3,9	3,2	1,1	1.1	33.9
2	CH ₂ Cl ₂	2.1	2.8	2.9	3.0	2,6	1,9	2,0	0,8	1,0	40.2
3	<i>t</i> BuOH	7.8	8.4	9.9	3.3	2,9	2,5	2,2	0,9	0,8	43.3

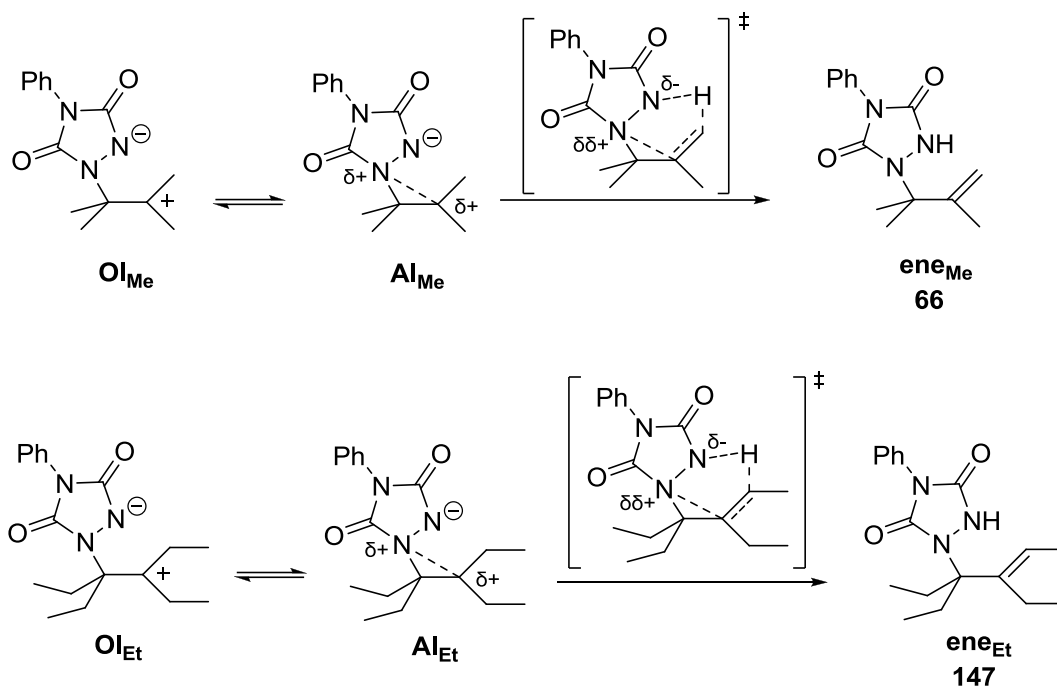
^αΌλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL άνυδρου δ/τη στους 22±2 °C, με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M, ^βΟ λόγος των προϊόντων υπολογίστηκε από το φάσμα ¹H NMR (250MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.1, ^γH ποσότητα του οξέος είναι σε στοιχειομετρική αναλογία 1:1 με το PhTAD.

⁷⁹ McMurry J. E., *Chem.Rev.* **1989**, 89, 1513.

Από τα αποτελέσματα του **Πίνακα 21**, είναι φανερό ότι η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο και στο διαμοριακό συναγωνισμό. Γενικά, στα τρία πρώτα ζεύγη ευνοείται ο σχηματισμός εκείνου του προϊόντος με τη μικρότερη ανθρακική αλυσίδα κάθε φορά, ενώ στην τέταρτη περίπτωση βλέπουμε την έλλειψη συναγωνισμού.

Όσον αφορά το πρώτο ζεύγος TetraME/TetraEt, υπάρχει μεγάλη διαφορά συναγωνισμού στους άπολους και στους πολικούς πρωτικούς διαλύτες. Στον άπολο διαλύτη (PhMe) ο παράγοντας που καθορίζει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης TetraME/TetraEt, είναι η σταθερότητα των ανοικτών διπολικών ενδιάμεσων **OI** και επομένως των μεταβατικών καταστάσεων από τις οποίες αυτά προέρχονται. Έτσι τα δύο διπολικά ενδιάμεσα **OIMe** και **OIEt** έχουν τη μεγαλύτερη διαφορά τους ως προς την σταθεροποίησή τους μέσω υπερσυζυγίας, η οποία είναι μεγαλύτερη για το **OIMe** (6^{β} H) σε σχέση με το **OIEt** (4^{β} H). Όπως έχουμε αναφέρει στην προηγούμενη ενότητα, με την αύξηση της πολικότητας έχουμε σταθεροποίηση των μεταβατικών καταστάσεων, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενεργειακή διαφορά σχηματισμού των ενδιάμεσων OI, (Σχήμα 95, σελ. 118) και να μειώνεται ο συναγωνισμός. Στον πρωτικό διαλύτη (*t*BuOH) παρατηρούμε μεγάλη διαφορά υπέρ του σχηματισμού του **eneme**. Όπως στον ενδομοριακό συναγωνισμό, έτσι και στο διαμοριακό συναγωνισμό, οι πρωτικοί διαλύτες σταθεροποιούν τόσο το θετικό φορτίο όσο και το αρνητικά φορτισμένο άτομο του αζώτου. Η ερμηνεία που δίδεται είναι ότι λόγω των 6^{β} H του **eneme** προς απόσπαση (σε σύγκριση με τα 4^{β} H του **AIEt**) το προϊόν **eneme** σχηματίζεται γρηγορότερα (μικρότερο ενεργειακό φράγμα). Ταυτόχρονα λόγω της ύπαρξης ισορροπίας των ενδιάμεσων AI προς τα αντιδρώντα το ποσοστό σχηματισμού του προϊόντος **eneme** αυξάνεται, διότι το αντίστοιχο **AIMe** αντιδρά γρηγορότερα. Επιπρόσθετα, η απόσπαση υδρογόνου από το **AIEt** οδηγεί σε σχηματισμό τρι-υποκατεστημένου διπλού δεσμού (προϊόν **eneEt**) γεγονός που αυξάνει το ενεργειακό

ύψος της μεταβατικής του κατάστασης σε σχέση με αυτό του σχηματισμού του προϊόντος **ene_{Me}**, (Σχήμα 102).



Σχήμα102: Μεταβατική κατάσταση σχηματισμού του ‘ene’ προϊόντος κατά την αντίδραση των TetraME, **28** και TetraEt, **144** με το PhTAD.

Όσο αφορά τώρα την αντίδραση σε όξινες συνθήκες, παρατηρούμε ότι παραμένει ο συναγωνισμός υπέρ του σχηματισμού του προϊόντος **ene_{Me}**. Στην περίπτωση του οξικού οξέος παρατηρούμε μικρότερη αύξηση από αυτή του TFA, γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση της συζυγούς βάσης. Πιστεύεται ότι η αύξηση υπέρ του **ene_{Me}** οφείλεται καθαρά στο μικρότερο ενεργειακό φράγμα που αντιμετωπίζει το **ene_{Me}** προς σχηματισμό του προϊόντος (δημιουργία geminal δι- έναντι tri- υποκατεστημένου διπλού δέσμου).

Στους δύο επόμενους συναγωνισμούς, TetraEt/TetraPr και TetraEt/TetraBu, παρατηρούμε την προτίμηση υπέρ του σχηματισμού του **ene_{Et}**. Και στις δυο περιπτώσεις συναγωνισμού ο διπλός δεσμός που σχηματίζεται είναι tri-υποκατεστημένος, οπότε η διαφορά υπέρ του σχηματισμού του **ene_{Et}** οφείλεται είτε στις στερεοπαρεμποδίσεις-απώσεις των μεγάλων ανθρακικών αλυσίδων του TetraPr και TetraBu αντίστοιχα στο

νεοσχηματιζόμενο διπλό δεσμό, είτε στη δυσκολία να προσεγγίσει το PhTAD αλκένια με μεγάλες ανθρακικές αλυσίδες (TetraPr, TetraBu). Παρόμοιες στεरिकές παρεμποδίσεις έχουν αναφερθεί στην 'ene' αντίδραση του PhTAD.^{40γ,80,81} Αυτός πιστεύεται ότι είναι και ο κύριος λόγος που δεν έχουμε μεγάλες μεταβολές στις όξινες συνθήκες.

Στον τελευταίο συναγωνισμό, παρατηρούμε ότι σε γενικές γραμμές παύει ο συναγωνισμός και τα προϊόντα σχηματίζονται στον ίδιο βαθμό, ανεξάρτητα από τον διαλύτη ή από την παρουσία του οξέος. Βλέπουμε ότι στερεοπαρεμποδίσεις-απώσεις των μεγάλων ανθρακικών αλυσίδων του TetraPr και TetraBu κατά την προσέγγιση των αντιδρώντων είναι σχεδόν στον ίδιο βαθμό, με αποτέλεσμα να μη εμφανίζεται συναγωνισμός.

Επίσης πραγματοποιήθηκε και ο διαμοριακός συναγωνισμός μεταξύ των τετρααιθυλο-αιθυλενίου (TetraEt) και τετραϊσοβουτυλο-αιθυλενίου (Tetra*i*Bu) σε διαλύτη CH₂Cl₂ και *t*BuOH όπου παρατηρήθηκε μόνο το προϊόν **ene_E** σε κάθε περίπτωση. Στην περίπτωση αυτή, η στερεοχημική παρεμπόδιση, προσέγγιση του PhTAD στο Tetra*i*Bu, είναι πολύ μεγάλη και δεν συμβαίνει καθόλου αντίδραση.

3.3. Μέτρηση ενδομοριακού (intramolecular) ισοτοπικού φαινομένου της 'ene' αντίδρασης του PhTAD σε διαλύτες διαφορετικής πολικότητας.

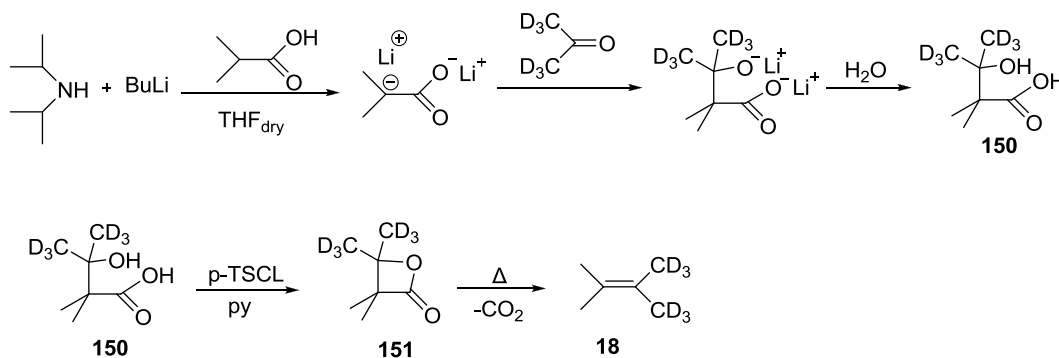
Η χρήση των ισοτοπικών φαινομένων όπως έχουμε αναφέρει είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διευκρίνιση των μηχανισμών των οργανικών αντιδράσεων όσο και στη μελέτη των μεταβατικών καταστάσεων μεταφοράς υδρογόνου. Όπως έχουμε προαναφέρει στο προηγούμενο κεφάλαιο, η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της αντίδρασης. Σε μη πρωτικούς διαλύτες στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο έχουμε τη δημιουργία των ενδιαμέσων, ενώ στους πρωτικούς

⁸⁰ Orfanopoulos M.; Elemes Y.; Stratakis M., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5775.

⁸¹ Elemes Y.; Stratakis M.; M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6437.

διαλύτες καθοριστικό για την αντίδραση στάδιο είναι η απόσπαση του πρώην αλλυλικού υδρογόνου. Τα μεγάλα ισοτοπικά φαινόμενα συνηγορούν στην ύπαρξη ενός μηχανισμού όπου η μεταφορά H/D συμβαίνει στο καθοριστικό για την αντίδραση στάδιο. Όταν στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο σπάει ο δεσμός C-H(D) τότε αναφερόμαστε σε πρωτοταγές ισοτοπικό φαινόμενο, ενώ στην περίπτωση που ο δεσμός που σπάει στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο δεν φέρει ισότοπα, αλλά υπάρχουν σε γειτονικές θέσεις, αναφερόμαστε σε δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα.

Στο εργαστήριο μετρήθηκαν τα ισοτοπικά φαινόμενα για το 2-(τριδευτεριο)μεθυλο-3-μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-βουτένιο (*gem*-[D₆]TME), **18** σε πρωτικούς και μη διαλύτες. Η σύνθεσή του⁷⁷ (**18**) έγινε μέσω του διλιθίου-άλατος του ισοβουτυρικού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη και μετέπειτα λακτονοποίηση του προκύπτοντος β-υδροξυ-οξέος. Τέλος η θερμική διάσπαση της β-λακτόνης απέδωσε το αλκένιο **18** σε απόδοση 31%, (Σχήμα 103).



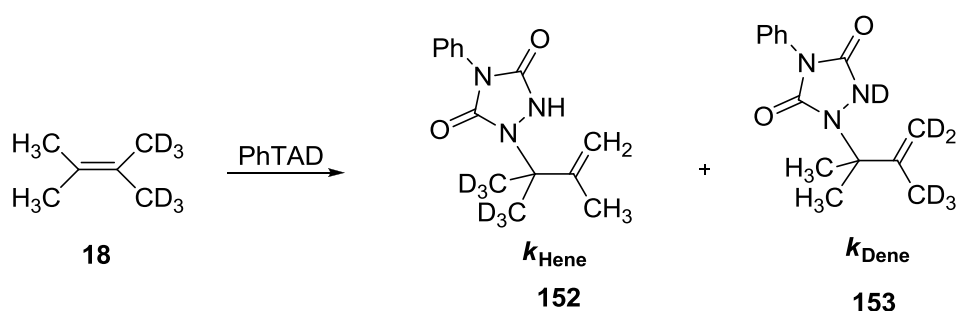
Σχήμα 103: Σύνθεση του 2-(τριδευτεριο)μεθυλο-3-μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-βουτενίου, **18**.

- β-υδροξυ οξύ, **150**: 98 % απόδοση, ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.22 [s, 6H, -(CH₃)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 21.2 (-CH₃), 24.1 (sept, J= 19.1Hz, -CD₃), 49.3 [-C-(CH₃)₂], 73.9 [-C-(CD₃)₂], 182.5 (C=O); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₇H₈D₆O₃+Na: 175.1212; βρέθηκε: 175.1208.

- β-λακτόνη, **151**: 64 % απόδοση, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.29 [s, 6H, $-(\text{CH}_3)_2$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 18.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.2 (sept, $J= 19.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{D}_3$), 53.7 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 82.8 [$-\underline{\text{C}}-(\text{CD}_3)_2$], 175.3 ($\text{C}=\text{O}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_7\text{H}_6\text{D}_6\text{O}_2+\text{H}$: 135.1287; βρέθηκε: 135.1278.
- 2-(τριδευτεριο)μεθυλο-3-μεθυλο-1,1,1-τριδευτεριο-2-βουτένιο, **18**: 31 % απόδοση, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.64 [s, 6H, $-(\text{CH}_3)_2$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 19.4 [sept, $J= 19.1$ Hz, $-(\underline{\text{C}}\text{D}_3)_2$], 20.3 [$-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 123.2 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CD}_3)_2$], 123.4 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$].

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου και το μίγμα των προϊόντων της ‘ene’ αντίδρασης καθώς και σε κάποιες περιπτώσεις των προϊόντων παγιδεύσεως του διαλύτη, απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης σε κάθε περίπτωση, (Σχήμα 104). Από το φάσμα πρωτονίου $^1\text{H NMR}$ του μίγματος υπολογίστηκαν οι λόγοι $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$, για τα ‘ene’ προϊόντα και τα προϊόντα παγιδεύσεως του διαλύτη, που αντιστοιχούν στις γραμμομοριακές αναλογίες τους. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω

Πίνακα 22.



Σχήμα 104: ‘Ene’ αντίδραση του PhTAD με *gem*-[D₆]TME.

Πίνακας 22: Ισοτοπικά φαινόμενα ενδομοριακού συναγωνισμού για το *gem*-[D₆]TME.

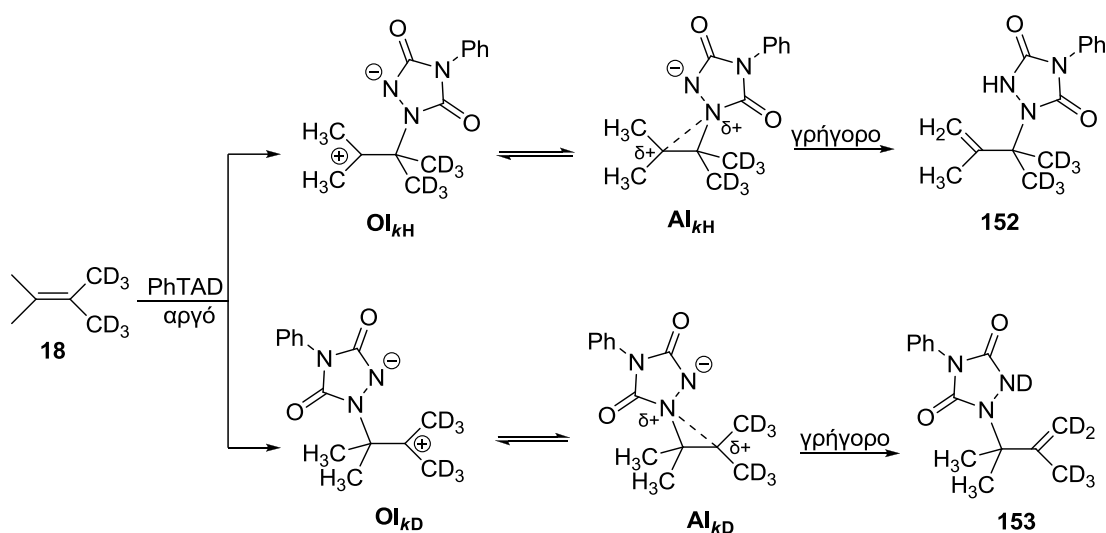
<i>a/a</i>	Διαλύτης ^a	<i>ene</i> ^b <i>k_H/k_D</i>	<i>trap</i> ^b <i>k_H/k_D</i>	<i>E_T</i> (30)	<i>ε</i>
1	Hexane	4.29	-	31	2.0
2	CCl ₄	4.81	-	32.7	2.2
3	PhMe	5.15	-	33.9	2.4
4	EtOEt	4.71	-	34.5	4.3
5	THF	5.36	-	37.4	7.5
6	CHCl ₃	5.59	-	39.1	4.8
7	CH ₂ Cl ₂	5.50	-	40.7	9.1
8	Acetone	5.35	-	42.2	20.7
9	DMSO	5.20	-	45.1	47.2
10	CH ₃ CN	5.38	-	45.6	36.6
11	<i>t</i> BuOH	5.16	-	43.3	12.0
12	<i>t</i> BuOD	5.07	-	-	12.1
13	Pent-OH	4.96	-	49.1	13.9
14	Acetone/H ₂ O ^γ	5.91	1.59	~50	
15	MeOH	5.58	1.55	55.4	33.0
16	MeOD	5.85	1.56	-	
17	MeOH/H ₂ O ^δ	5.43	1.56(OMe) 1.57(OH)		
18	TFE	6.18	-	59.8	26.0
19	TFE-OD	6.10	-	-	
20	<i>t</i> BuOH/AcOH ^ε	5.16	-		
21	<i>t</i> BuOH/TFA ^ε	4.97	-		
22	MeOH/TFA ^ε	3.86	1.59		
23	Hex/TFA ^ε	4.09	-		
24	CCl ₄ /TFA ^ε	4.51	-		
25	PhMe/TFA ^ε	5.16	-		

^a Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε 1mL ξηρού δ/τη, με συγκέντρωση αλκενίου 10⁻¹ M σε θερμοκρασία δωματίου 22±1 °C, ^bH αναλογία των προϊόντων υπολογίστηκε από ¹H NMR (400MHz) της αντίδρασης με σφάλμα μέτρησης ±0.03, ^γΑναλογία Ακετόνης/H₂O (70/30, v/v), ^δΑναλογία MeOH/H₂O (80/20, v/v), ^εH ποσότητα του οξέος είναι σε στοιχειομετρική αναλογία με το PhTAD 1:1.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα γίνεται σαφές ότι, τα ισοτοπικά φαινόμενα δεν επηρεάζονται αρκετά από την πολικότητα του διαλύτη. Σε πρωτικούς διαλύτες έχουμε την μέτρηση σχετικά μεγαλύτερου ισοτοπικού φαινομένου (MeOH, Acetone/H₂O, TFE) γεγονός που δηλώνει ότι η απόσπαση του H/D γίνεται στο καθοριστικό για την αντίδραση στάδιο και είναι υπέρ της απόσπασης του H. Τα

ενδιάμεσα και οι μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης θα μας βοηθήσουν να γίνουν πιο κατανοητά τα αποτελέσματα.

Γενικώς σε άπολους διαλύτες (Εξάνιο, CCl₄) τα ισοτοπικά φαινόμενα μετρήθηκαν χαμηλότερα από ότι στους πολικούς πρωτικούς. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι όπως έχει προαναφερθεί,⁶⁴ στην πρώτη κατηγορία διαλυτών το αργό στάδιο είναι το πρώτο, τότε προτείνουμε ότι το ισοτοπικό φαινόμενο που μετρήθηκε για εξάνιο, CCl₄ οφείλεται σε δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα κατά το σχηματισμό ανοικτών διπολικών μη συμμετρικών ενδιάμεσων **OI_{kH}** και **OI_{kD}**, (Σχήμα 105).



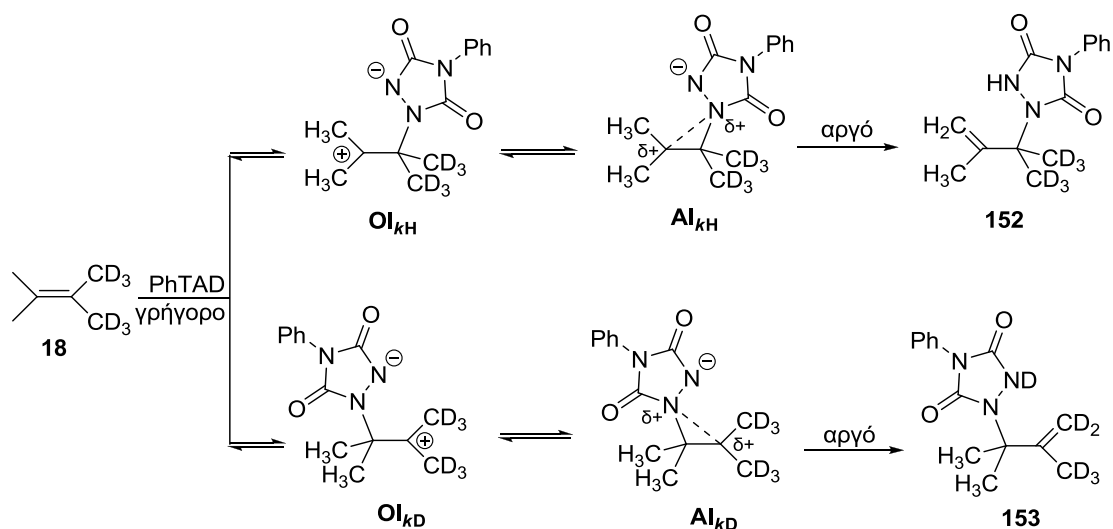
Σχήμα 105: Αντίδραση του PhTAD με *gem*-[D₆]TME, με σχηματισμό μη συμμετρικών ενδιάμεσων, σε άπολους διαλύτες.

Ταυτόχρονα πρέπει να τονίσουμε ότι και τα επακόλουθα ΑΙ ενδιάμεσα πρέπει να είναι μη συμμετρικά διότι, στην περίπτωση σχηματισμού συμμετρικού ΑΙ ενδιάμεσου, επειδή η απόσπαση του H/D γίνεται στο γρήγορο στάδιο, δεν αναμένεται να μετρηθεί ισοτοπικό φαινόμενο.

Ο σχηματισμός των δύο ΟΙ στο πρώτο στάδιο θα συνοδεύεται από δύο ειδών δευτεροταγή β ισοτοπικά φαινόμενα: α) $(k_H/k_D)^\beta$ λόγω σχηματισμού N-C δεσμού. Το άτομο άνθρακα (πρώην βινυλικό) που συνδέεται με το άτομο του αζώτου του PhTAD

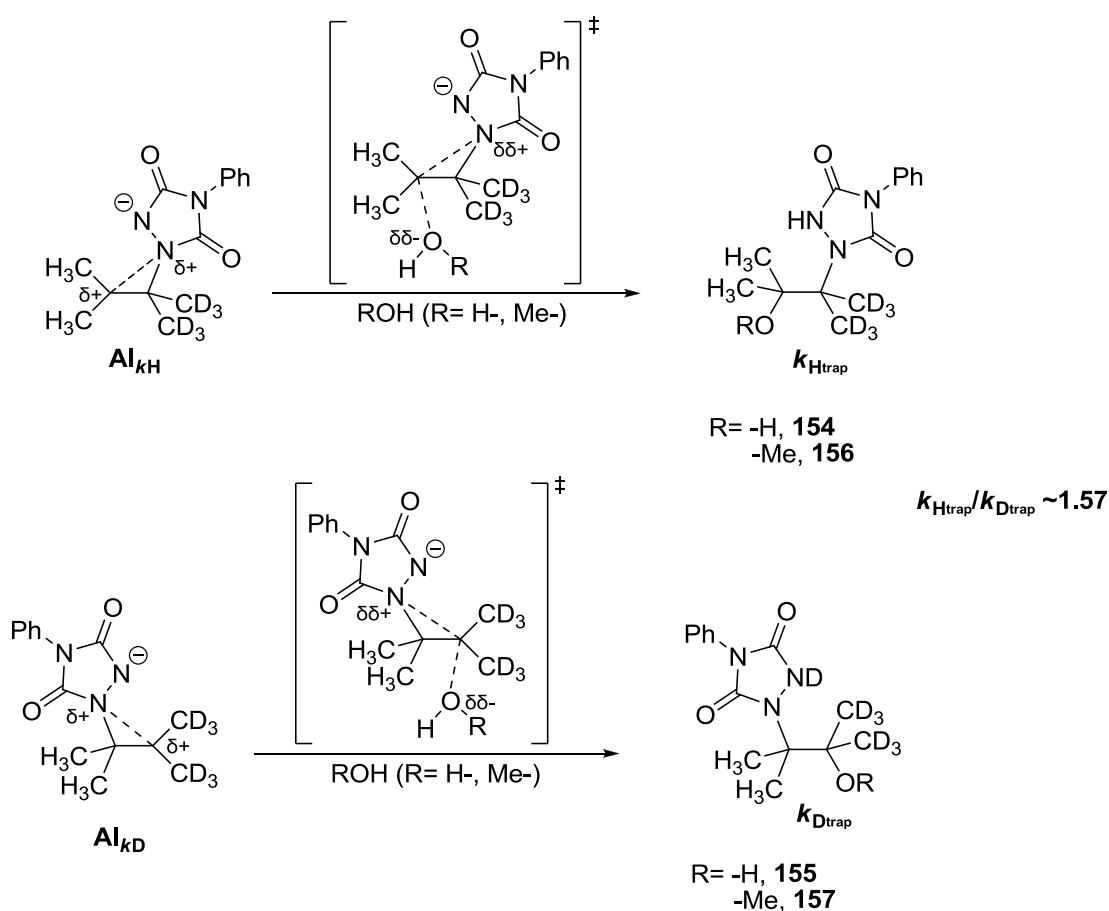
υφίσταται αλλαγή υβριδισμού $sp^2 \rightarrow sp^3$. Αυτό συνεισφέρει αντίστροφο δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο στην έκτη δύναμη, λόγω των 6 ατόμων D στις δύο $-CD_3$ ομάδες. Εάν λάβουμε υπ' όψη ότι για ένα άτομο H/D το δευτέριο προτιμάται κατά ~ 0.9 , επομένως $0.9^6 \cong 0.5$, τότε ο σχηματισμός του OI_{kH} θα προτιμάται δύο φορές σε σχέση με το OI_{kD} και $\beta) (k_H/k_D)^{1/6}$ λόγω σχηματισμού καρβοκατιόντος. Εξαιτίας των δομών υπερσυζυγίας, το OI_{kH} θα είναι σταθερότερο και θα προτιμάται ως προς το OI_{kD} κατά $(k_H/k_D)^6 \cong 1.15^6 \cong 2.0-2.5$. Αφού τα δύο αυτά δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα συμβαίνουν στο ίδιο αργό στάδιο, τότε το συνολικό τους αποτέλεσμα θα είναι το γινόμενό τους $[(k_H/k_D)_\beta = 2 \times 2 \cong 4]$, το οποίο βρίσκεται στην περιοχή των ισοτοπικών φαινομένων που μετρήθηκαν πειραματικά για Εξάνιο και CCl_4 .

Τα μετρούμενα ισοτοπικά φαινόμενα σε πρωτικούς διαλύτες βρέθηκαν σχετικά μεγαλύτερα από αυτά σε μη πρωτικούς. Σε πρωτικούς διαλύτες στο καθοριστικό για την αντίδραση στάδιο, όπως έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο, συμβαίνει απόσπαση του υδρογόνου προς σχηματισμό του 'ene' προϊόντος. Καθ' όλη την διάρκεια αυτή, τα ενδιάμεσα βρίσκονται σε μια σχετική ισορροπία με τα αντιδρώντα, (Σχήμα 106).



Σχήμα 106: Αντίδραση του PhTAD με *gem*-[D₆]TME, με σχηματισμό μη συμμετρικών ενδιάμεσων, σε πολικούς διαλύτες.

Η ύπαρξη δύο πιθανών ενδιάμεσων AI_{kH} και AI_{kD} κατά την αντίδραση του **18** με PhTAD, μας οδήγησε να μετρήσουμε το ισοτοπικό φαινόμενο κατά την παγίδευσή τους από πυρηνόφιλο διαλύτη (MeOH, Acetone/H₂O), (**Πίνακας 22**, σειρές **14-17**, σελ. 132). Σύμφωνα με τον **Πίνακα 22**, παρατηρούμε ότι το ισοτοπικό φαινόμενο k_{Htrap}/k_{Dtrap} είναι σχεδόν σταθερό ανεξάρτητα από τον πυρηνόφιλο διαλύτη (MeOH, Acetone/H₂O). Στην συγκεκριμένη περίπτωση το k_{Htrap}/k_{Dtrap} που μετρήθηκε οφείλεται σε ένα δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο, ~1.1 H/D, (Σχήμα 107).



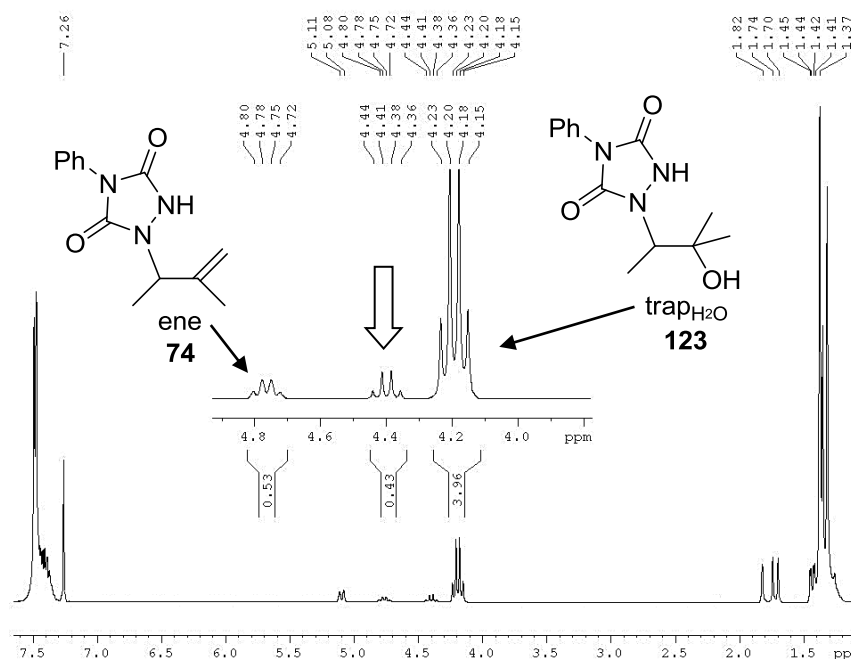
Σχήμα 107: Προσθήκη του διαλύτη (MeOH, Acetone/H₂O) στα ενδιάμεσα AI της αντίδρασης του PhTAD με *gem*-[D₆]TME.

Κατά την προσθήκη του διαλύτη στο ενδιάμεσο, έχουμε μια «χαλαρή» S_N2 μεταβατική κατάσταση, όπου ο δεσμός δ⁺C–N έχει «χαλαρώσει» πολύ και έτσι εισέρχεται το μόριο του πυρηνόφιλου διαλύτη. Η προσέγγιση του πυρηνόφιλου είναι πιο εύκολη στο

άτομο άνθρακα που φέρει τις δύο $-CH_3$ ομάδες σε σχέση με τον αντίστοιχο που φέρει τις δύο $-CD_3$ ομάδες.

3.4. Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης του τριφθοροξικού οξέος κατά την αντίδραση του PhTAD σε ισχυρά όξινο περιβάλλον.

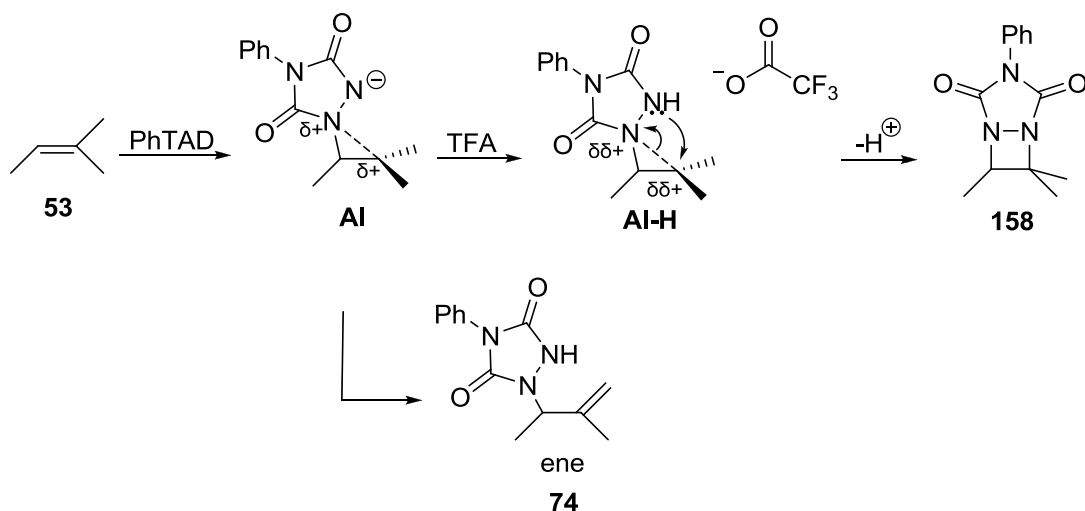
Κατά την μελέτη της αντίδρασης του TriME, **53** σε διαλύτη Acetone/H₂O σε περίσσεια ισχυρού οξέος TFA (1:25) με το ηλεκτρονιόφιλο PhTAD, στα πλαίσια μελέτης της επίδρασης του οξέος στο ενδιάμεσο σε υδατικά διαλύματα (**2.12**, σελ. 100), παρατηρήθηκε στο φάσμα ¹H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης εκτός από το 'ene' προϊόν **74**, το προϊόν προσθήκης του νερού **123** και ένα νέο άγνωστο προϊόν, (Σχήμα 108), το οποίο και απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 108: Φάσμα ¹H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης του TriMe, **74** με το PhTAD σε διάλυμα Acetone/H₂O με περίσσεια TFA(1:25) στους 0 °C.

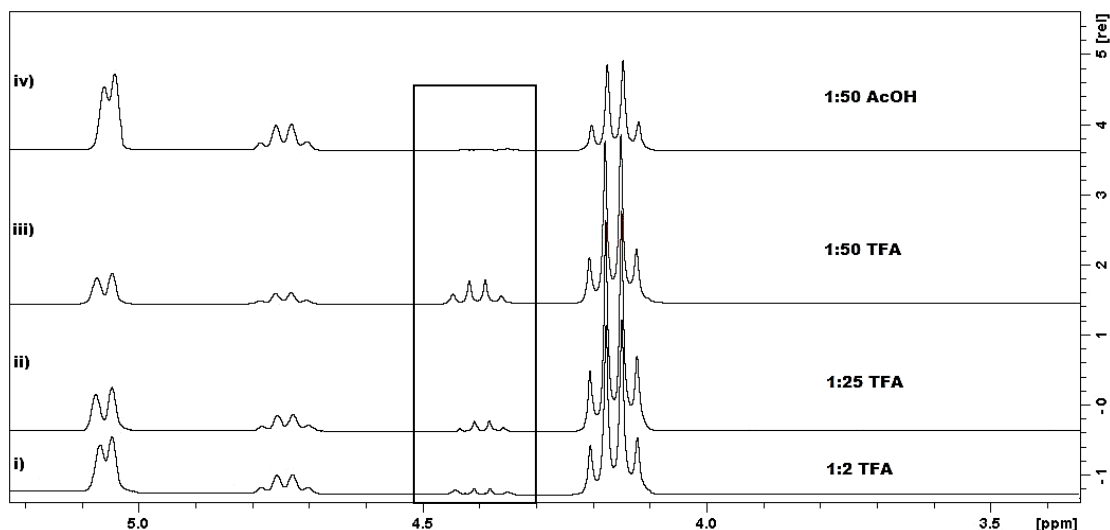
Η αρχική μας σκέψη ήταν ότι, η παρουσία μεγάλης ποσότητας οξέος, πιθανότατα, δυσχεραίνει το «μονοπάτι» για την απόσπαση του πρωτονίου προς σχηματισμό του 'ene'

προϊόντος, με αποτέλεσμα να δίνεται η δυνατότητα στον τετραϋποκατεστημένο θετικά φορτισμένο άνθρακα να σχηματίσει δεσμό με το αρνητικά φορτισμένο άζωτο και να οδηγήσει στην διαζετιδίνη **158**, (Σχήμα 109).



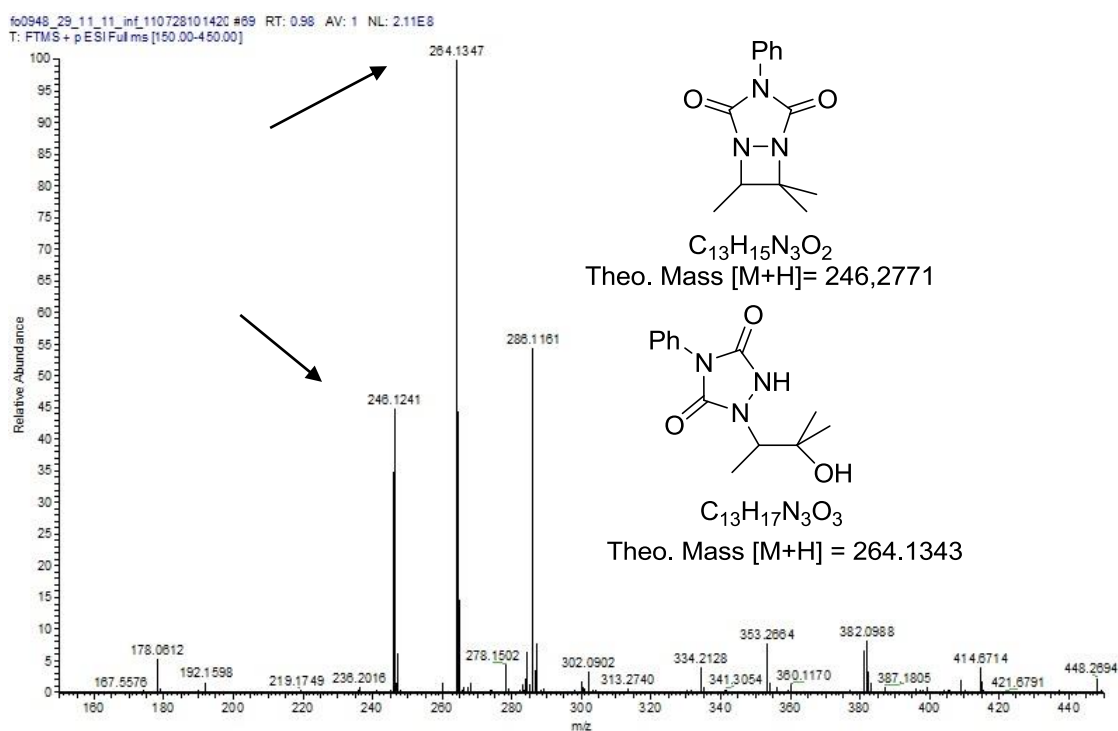
Σχήμα 109: Πιθανή πορεία σχηματισμού της διαζετιδίνης **158** κατά την αντίδραση του τριμεθυλοαιθυλενίου, **53** με το PhTAD σε ισχυρά όξινο περιβάλλον.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η νέα αυτή τετραπλή κορυφή είχε αρχίσει να εμφανίζεται στο 1H NMR φάσμα του μίγματος της αντίδρασης από την αναλογία Αλκένιο:PhTAD:TFA= 1.1:1:2. Το γεγονός ότι με την αύξηση της ποσότητας του τριφθοροξικού οξέος (έως και 50 φορές πάνω) οδηγούσε σε μεγαλύτερο σχηματισμό του νέου προϊόντος, (Σχήμα 110), μας ώθησε στο να πραγματοποιήσουμε την αντίδραση σε διαλύτη χλωροφόρμιο προς αποφυγή του σχηματισμού του προϊόντος παγίδευσης του διαλύτη (H_2O). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρουσία περίσσειας ασθενούς οξέος (οξικού οξέος) η τετραπλή κορυφή δεν παρουσιάστηκε.



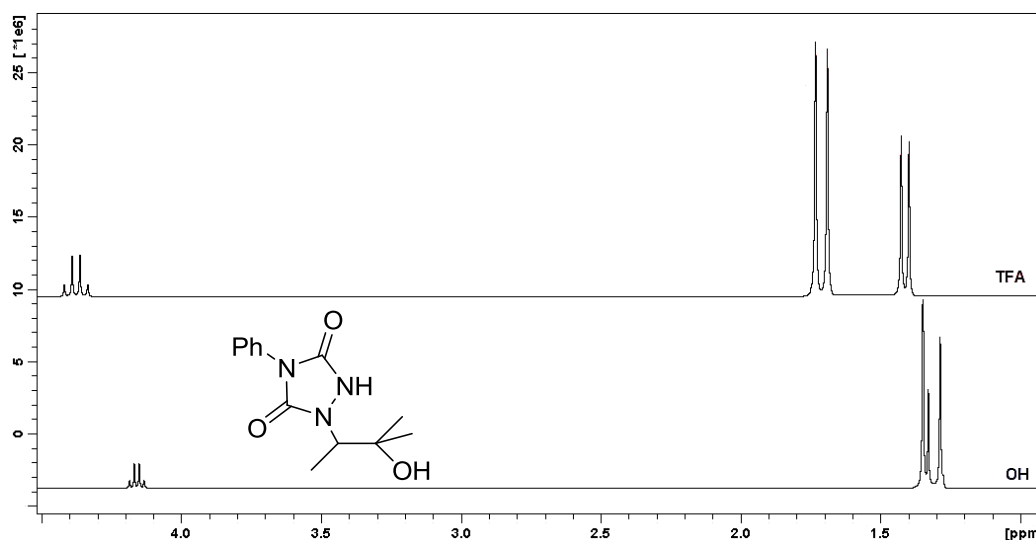
Σχήμα 110: Φάσματα ^1H NMR του μίγματος της αντίδρασης του **53** με το PhTAD σε διαλύτη Ακετόνη/ H_2O σε διάφορες αναλογίες Οξέος (Αλκένιο:PhTAD: H^+).

Με την βοήθεια της φασματοσκοπίας μαζών η σκέψη για το κλειστό προϊόν, διαζετιδίνη, **158** απορρίφτηκε διότι η μάζα του προϊόντος δεν ήταν η κύρια κορυφή στο φάσμα μαζών, (Σχήμα 111).



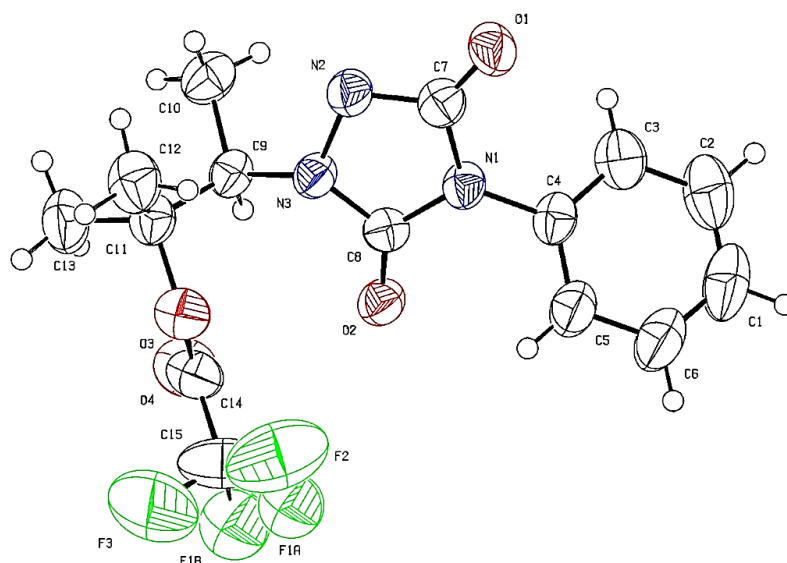
Σχήμα 111: Φάσμα HRMS για την υποτιθέμενη ένωση **158**.

Το φάσμα μαζών του νέου προϊόντος, συμφωνούσε σε όλες τις κύριες κορυφές του με το προϊόν προσθήκης του νερού **123**, ωστόσο χωρίς να συμφωνούν το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR της με το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR της ένωσης **123**,⁷⁵ (Σχήμα 112).



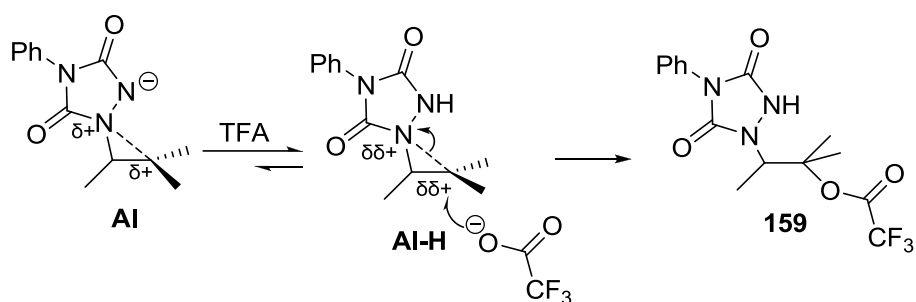
Σχήμα 112: Σύγκριση φασμάτων ^1H NMR του άγνωστης ένωσης και πρότυπης ένωσης **123**.

Είναι φανερό, ότι τα δύο φάσματα περιέχουν τις ίδιες κορυφές αλλά με διαφορετική χημική μετατόπιση. Το προϊόν ανακρυσταλλώθηκε (χλωροφόρμιο-πετρελαϊκό αιθέρα) και χαρακτηρίστηκε με περίθλαση ακτίνων X, (Σχήμα 113), και τελικά ήταν το προϊόν προσθήκης του τριφθοροξικού οξέος **159**.



Σχήμα 113: Δομή του προϊόντος προσθήκης του TFA στο TriMe (**159**) με περίθλαση ακτίνων X.

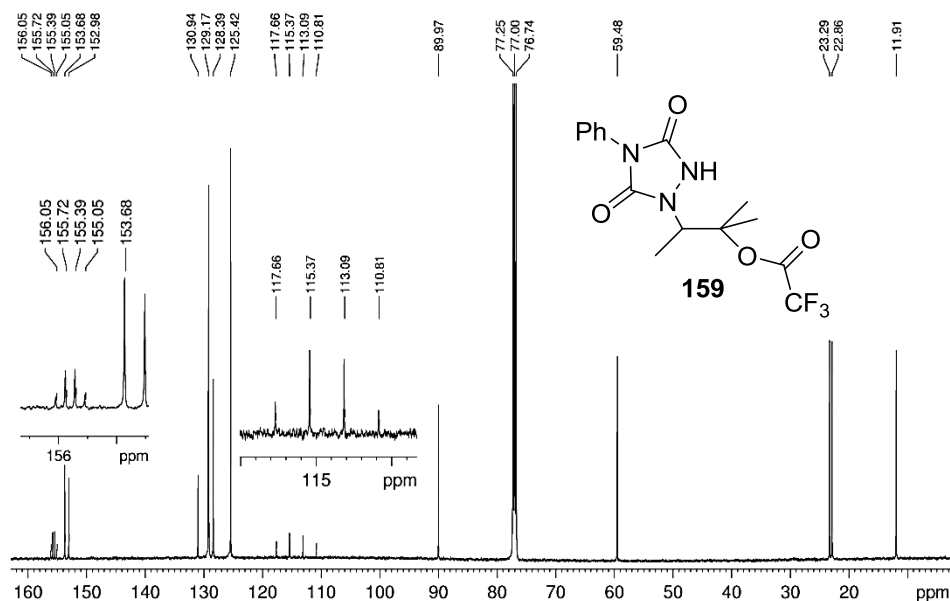
Το προϊόν προσθήκης του τριφθορο οξικού οξέος, ήταν κάτι που δεν το περιμέναμε διότι, το ανιόν του TFA δεν είναι καλό πυρηνόφιλο. Ωστόσο στις συνθήκες του πειράματος το **AI-H** δέχεται την προσβολή του ανιόντος του τριφθορο-οξικού οξέος, μια και η ισορροπία του προς **AI** μάλλον είναι πολύ μικρή λόγω του ισχυρού οξέος TFA, (Σχήμα 114).



Σχήμα 114: Πιθανή πορεία σχηματισμού του εστέρα του τριφθοροοξικού οξέος **159** κατά την αντίδραση του τριμεθυλο-αιθυλενίου, **53** με το PhTAD σε ισχυρά όξινο περιβάλλον.

Η αποτελεσματική πρωτονίωση του αζώτου που έχει ως αποτέλεσμα την μη ισορροπία του **AI-H** προς **AI**, πιστεύουμε ότι είναι ο λόγος που δεν σχηματίζεται το προϊόν προσθήκης του οξικού οξέος (AcOH), του οποίου η συζυγής βάση είναι καλό πυρηνόφιλο.

Στο φάσμα ^{13}C NMR (Σχήμα 115) διακρίνονται οι χαρακτηριστικές σχάσεις, λόγω φθορίου, του άνθρακα της τριφθορομεθυλομάδας ($J = 286.8$ Hz) και του άνθρακα του καρβονυλίου του οξέος ($J = 41.5$ Hz).



Σχήμα 115: Φάσματος ^{13}C NMR της ένωσης **159**.

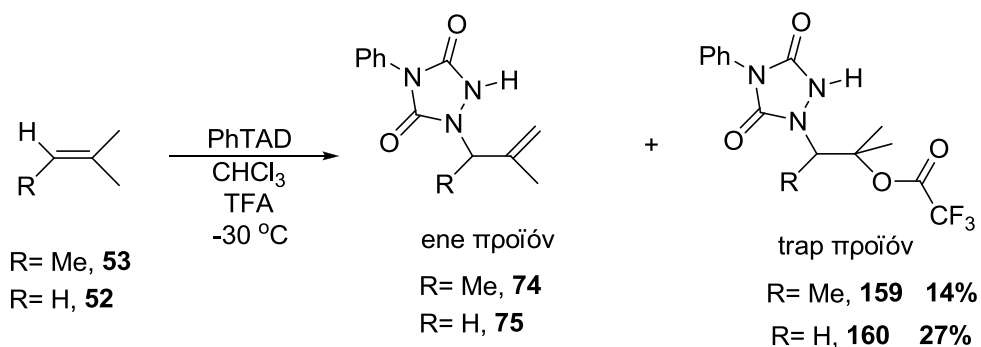
Πιο συγκεκριμένα για το φάσμα ^{13}C NMR έχουμε: ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.8 MHz) δ_{C} (ppm): 11.9 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.9, 23.3 [2C , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 59.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 90.0 [$-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$], 114.2 (q, $J=286.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$), 125.4, 128.4, 129.2, 130.9 (αρωματικά-φαινυλικά), 153.0, 153.7 ($\text{C}=\text{O}$), 155.6 (q, $J=41.5$ Hz, $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$).

Στη βιβλιογραφία,⁸² είναι γνωστό ότι η ομάδα του τριφθοροξικού ανιόντος είναι πολύ καλή αποχωρούσα ομάδα σε υδατικά διαλύματα. Επειδή το δείγμα για την λήψη φάσματος μάζας του εστέρα περιείχε MeOH, τοποθετήσαμε για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου τον εστέρα **159** σε διαλύτη μεθανόλη για μικρό χρονικό διάστημα (~2ώρες) και παρατηρήσαμε, με το φάσμα ^1H NMR, ότι ο εστέρας μετατράπηκε στην αντίστοιχη αλκοόλη **123**, λόγω της υγρασίας που υπήρχε στην MeOH.

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και στις ολεφίνες τετραμεθυλο-αιθυλένιο (**28**), ισοβουτυλένιο (**52**), *cis*- (**128**) και *trans*- (**129**) 3-εξένιο. Εκτός την περίπτωση της

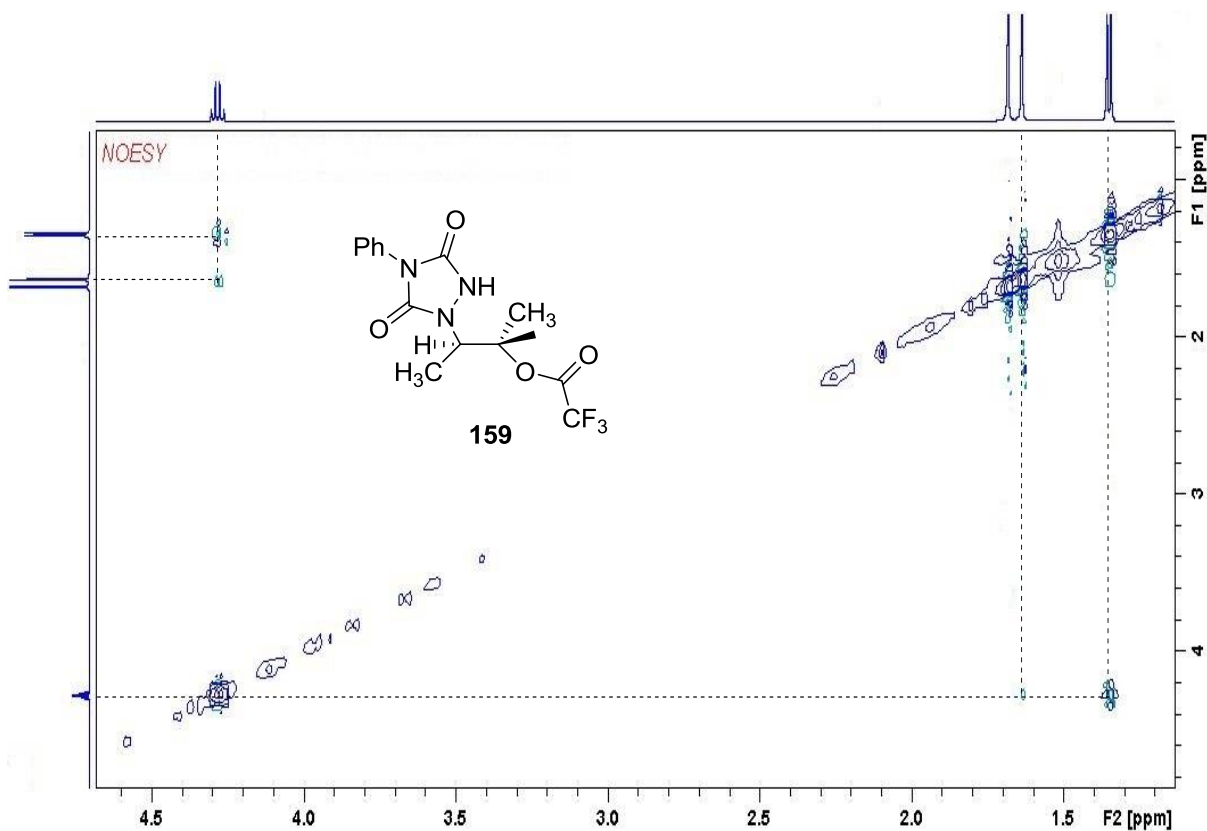
⁸² Ham C.; Kim E. H.; Colby D. A., *Synlett* **2012**, 23, 1559.

ολεφίνης **28**, είχαμε ενδείξεις σχηματισμού του εστέρα στις **52**, **128** και **129** (από το ^1H NMR του μίγματος της αντίδρασης), ωστόσο, καταφέραμε και απομονώσαμε μόνο τον τριφθοροξικό εστέρα του ισοβουτυλενίου, (Σχήμα 116).



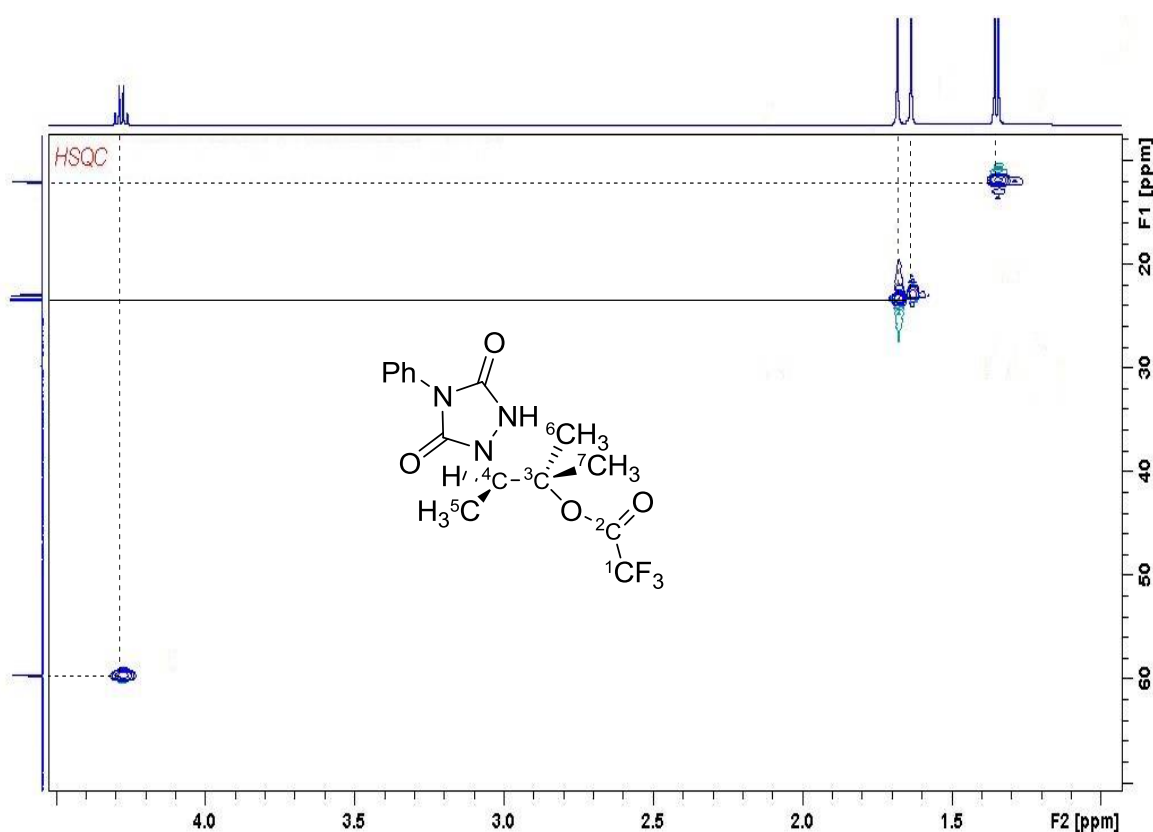
Σχήμα 116: Αντίδραση σχηματισμού προϊόντων προσθήκης του TFA.

Τα προϊόντα **159**, **160** χαρακτηρίστηκαν και με φασματοσκοπία NMR δυο διαστάσεων (2D NMR). Ακολουθεί η ανάλυση των φασμάτων για το προϊόν **159**.



Σχήμα 117: Φάσμα NOESY για τον εστέρα **159**.

Το φάσμα NOESY μας δίνει πληροφορίες για την αλληλεπίδραση των πυρήνων στο χώρο. Στο παραπάνω φάσμα, (Σχήμα 117), παρατηρούμε την αλληλεπίδραση μεταξύ του πρωτονίου του τριυποκατεστημένου άνθρακα -CH (~4.3 ppm): α) με πρωτόνια της γειτονικής μεθυλομάδας (~1.3 ppm) καθώς και με β) με τα πρωτόνια της μίας μεθυλομάδας του τετραυποκατεστημένου άνθρακα, -CH₃ (~1.7 ppm) η οποία θα πρέπει να είναι σε *cis* διαμόρφωση ως προς το πρωτόνιο του CH.

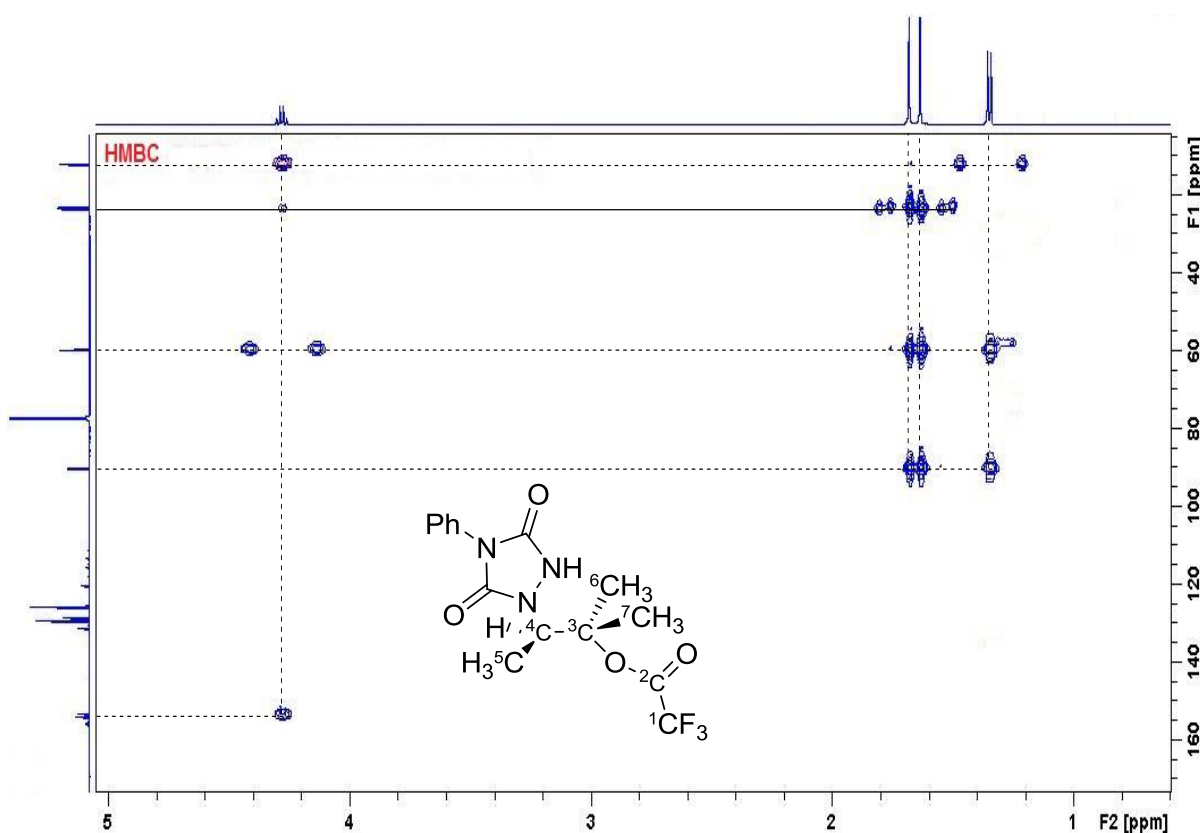


Σχήμα 118: Φάσμα HSQC για τον εστέρα 159.

Στο Σχήμα 118 βλέπουμε το φάσμα HSQC της ένωσης. Το φάσμα HSQC μας δίνει πληροφορίες με πιο πρωτόνιο είναι συνδεδεμένο το κάθε άτομο άνθρακα. Στην απορρόφηση 11.9 ppm αντιστοιχεί ο ⁵C, ενώ στο μεθύλιο, ⁶CH₃, που βρήκατε σε *cis* διαμόρφωση ως προς το πρωτόνιο του CH αντιστοιχεί η απορρόφηση στα 22.9 ppm.

Επίσης ο άνθρακας του μεθυλίου $^7\text{CH}_3$ απορροφά στα 23.3 ppm ενώ ο τριυποκατεστημένος άνθρακας ^4C απορροφά στα 59.5 ppm.

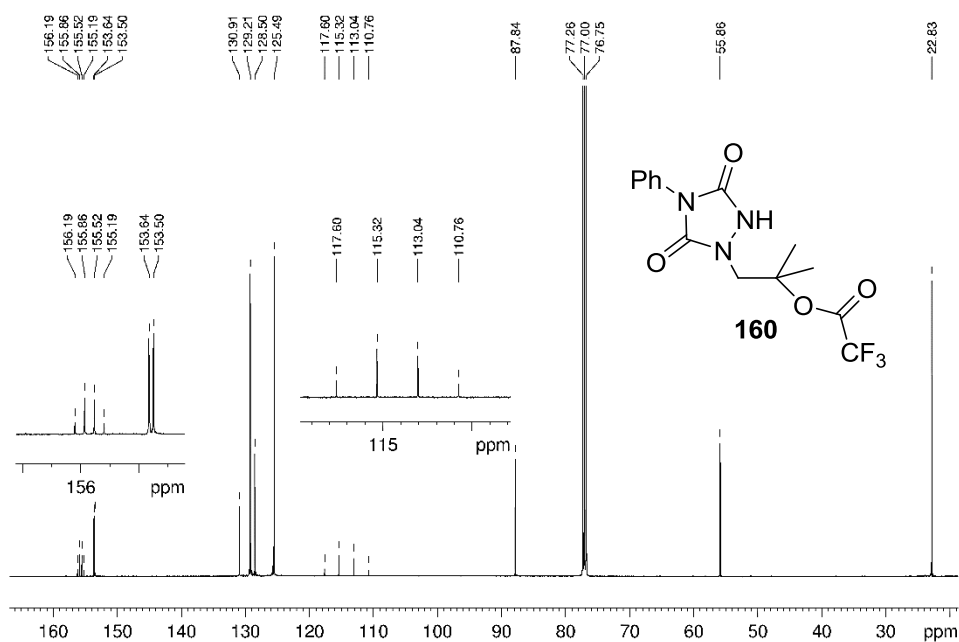
Το φάσμα HMBC μιας ένωσης μας δίνει πληροφορίες αλληλεπίδρασης πρωτονίου-άνθρακα (συνήθως μέχρι τρεις δεσμούς). Το κάθε πρωτόνιο δίνει σήμα στον άνθρακα με τον οποίο είναι συνδεδεμένο, εκατέρωθεν της κορυφής του και κανονικό σήμα με τους μακρυνότερους πυρήνες με τους οποίους αλληλεπιδρά.



Σχήμα 119: Φάσμα HMBC για τον εστέρα 159.

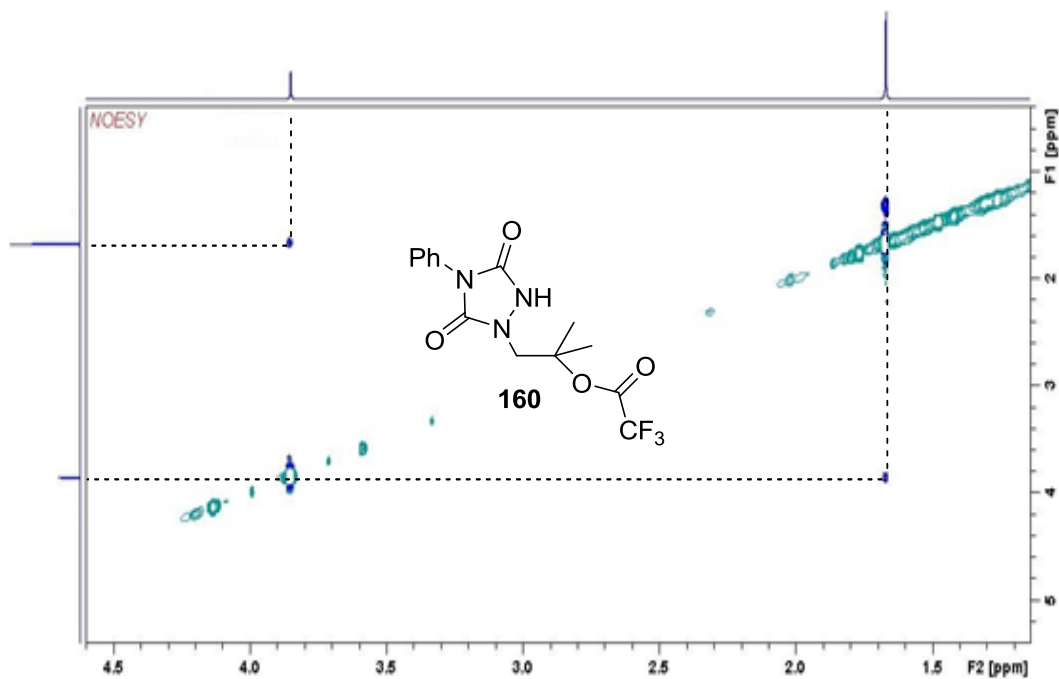
Παρατηρώντας το φάσμα HMBC του εστέρα, (Σχήμα 119), από δεξιά προς αριστερά, βλέπουμε ότι υπάρχει αλληλεπίδραση του πρωτονίου της μεθυλομάδας $^5\text{CH}_3$ με το τρι- και τετρα- υποκατεστημένο άτομο άνθρακα ^4C και ^3C . Τα πρωτόνια των δυο μεθυλομάδων, $^6\text{CH}_3$ και $^7\text{CH}_3$, βλέπουν το αντίστοιχο άτομο άνθρακα του γειτονικού μεθυλίου ^7C και ^6C αντίστοιχα καθώς και τους δύο άνθρακες ^3C και ^4C . Τέλος, το

πρωτόνιο του τριυποκατεστημένου άνθρακα ^4CH δίνει αλληλεπίδραση, τόσο με τον άνθρακα της γειτονική μεθυλομάδας, ^5C όσο και με τον άνθρακα μιας καρβονυλομάδας του δακτυλίου, χωρίς ωστόσο να ξεχωρίζει με πια. Επίσης βλέπουμε και μια πιο σθεναρή αλληλεπίδραση του πρωτονίου του άνθρακα ^4CH με τους άνθρακες ^6C , ^7C των δυο μεθυλομάδων.



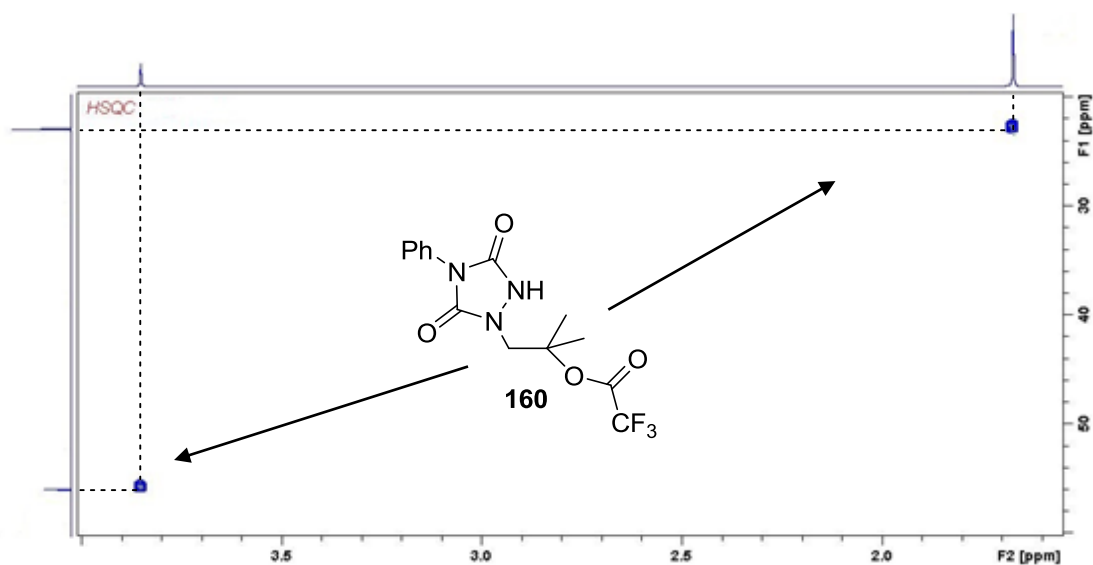
Σχήμα 120: Φάσματος ^{13}C NMR της ένωσης **160**.

Για τον εστέρα **160**, παρατηρώντας το φάσμα ^{13}C NMR, (Σχήμα 120), έχουμε:
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.8 MHz) δ_{C} (ppm): 22.8, [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$], 55.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 87.9 ($>\underline{\text{C}}<$), 114.2 (q, $J= 286.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{F}_3$), 125.5, 128.5, 129.2, 130.9 (αρωματικά-φαινυλικά), 153.5, 153.6 ($\text{C}=\text{O}$), 155.7 (q, $J= 41.5$ Hz, $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$).



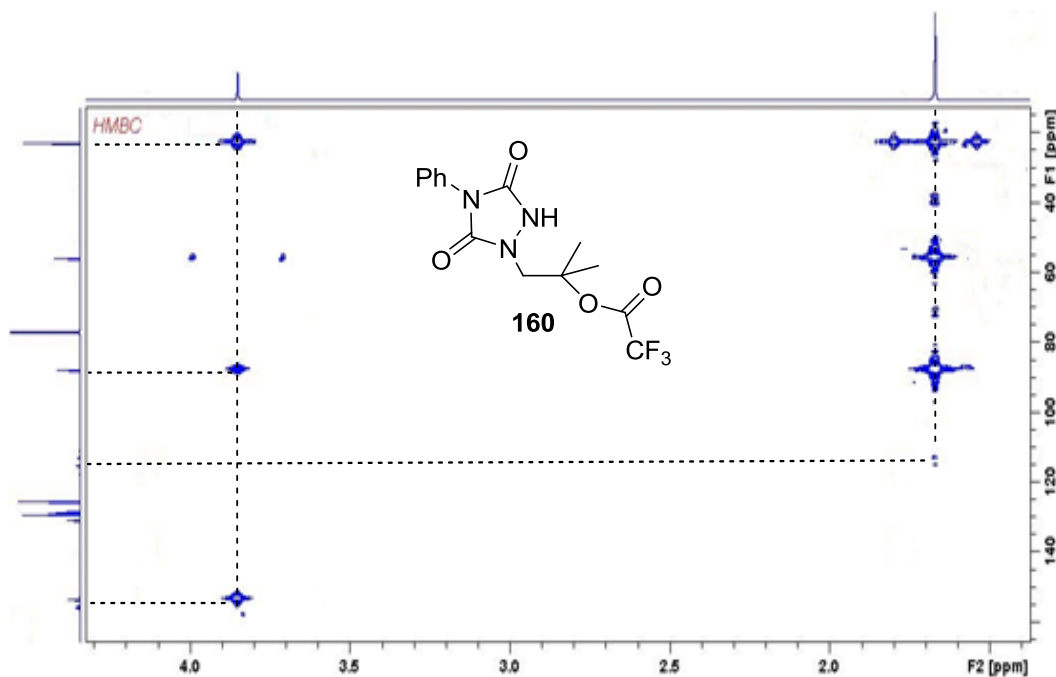
Σχήμα 121: Φάσμα NOESY για τον εστέρα **160**.

Η πληροφορία που μας δίνει το φάσμα NOESY (Σχήμα 121) είναι η εκατέρωθεν αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτονίων των δύο μεθυλομάδων με αυτή του -CH₂-.



Σχήμα 122: Φάσμα HSQC για τον εστέρα **160**.

Από το φάσμα HSQC, (Σχήμα 122), παρατηρούμε την αντιστοιχία των πρωτονίων με τους αντίστοιχους άνθρακες που αναλύσαμε παραπάνω.



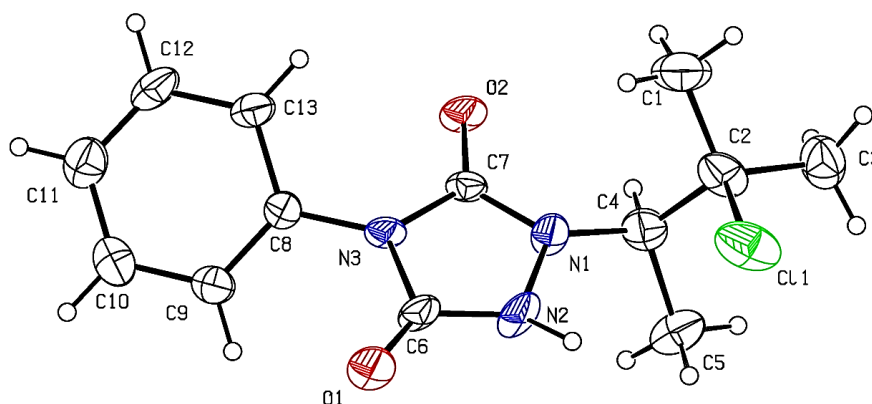
Σχήμα 123: Φάσμα HMBC για τον εστέρα **160**.

Παρατηρώντας το φάσμα HMBC του εστέρα, (Σχήμα 123), από δεξιά προς αριστερά, βλέπουμε τις αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων των μεθυλομάδων: α) με τους αντίστοιχους άνθρακες των μεθυλομάδων, β) με τον διυποκατεστημένο άνθρακα και γ) με τον τετραυποκατεστημένο άνθρακα. Τέλος, τα πρωτόνια του διυποκατεστημένου άνθρακα αλληλεπιδρούν με: α) τους άνθρακες των μεθυλομάδων, β) με τον τετραυποκατεστημένο άνθρακα καθώς και γ) με κάποια καρβονυλομάδα από τον φαινυλικό δακτύλιο.

3.5. Σχηματισμός προϊόντος προσθήκης χλωρίου κατά την ‘ene’ αντίδραση σε CHCl_3 , παρουσία SiO_2 (silica gel).

Στην προσπάθεια να απομονωθεί το προϊόν της ‘ene’ αντίδρασης του τριμεθυλοαιθυλενίου **53**, σε διαλύτη CHCl_3 , με χρωματογραφία στήλης, απομονώθηκε και ένα νέο προϊόν. Η μη ύπαρξη των κορυφών της άγνωστης αυτής ένωσης στο αρχικό φάσμα πρωτονίου ^1H NMR της αντίδρασης και η εμφάνισή τους μετά τη χρωματογραφία στήλης μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η δημιουργία του οφείλεται προφανώς στο SiO_2 . Το νέο

αυτό προϊόν **161** ανακρυσταλλώθηκε (χλωροφόρμιο-πετρελαϊκός αιθέρας) και ταυτοποιήθηκε με περίθλαση ακτίνων X, (Σχήμα 124).

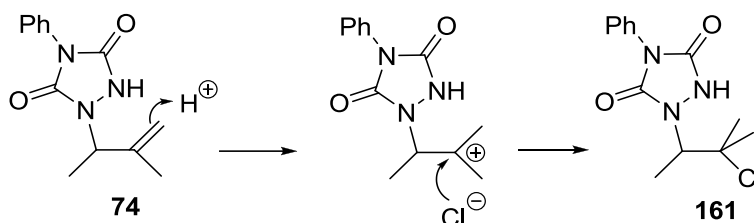


Σχήμα 124: Δομή του προϊόντος προσθήκης χλωρίου στο TriMe (**161**) με περίθλαση ακτίνων X.

Για να επαληθευτεί η επίδραση του silica gel προς σχηματισμό του προϊόντος **161**, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σε διαλύτη CHCl_3 με περίσσεια silica gel μέχρις αποχρωματισμού του PhTAD (~30 λεπτά), που σήμαινε το τέλος της αντίδρασης, χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί (^1H NMR) η δημιουργία του προϊόντος **161**. Σε επόμενη αντίδραση αυξήσαμε το χρόνο της αντίδρασης (~6 ώρες) και παρατηρήσαμε ότι άρχισε να δημιουργείται το προϊόν. Ο έλεγχος-παρακολούθηση της αντίδρασης προς σχηματισμό του χλωριομένου προϊόντος πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Επομένως, έγινε αντιληπτό ότι η προσθήκη του χλωρίου γίνεται στο 'ene' προϊόν της αντίδρασης (μετά τον αποχρωματισμό και σχηματισμό του 'ene' προϊόντος. Επειτα από μελέτη της αντίδρασης, βρέθηκε ότι καταλληλότερες συνθήκες για την αντίδραση ήταν αναλογία $\text{ene}_{\text{προϊόν}}:\text{SiO}_2 = 1:150$ και ο χρόνος αντίδρασης για την μέγιστη δυνατή δημιουργία του χλωριομένου προϊόντος ήταν αυτός των 72 ωρών (48 % απόδοση).

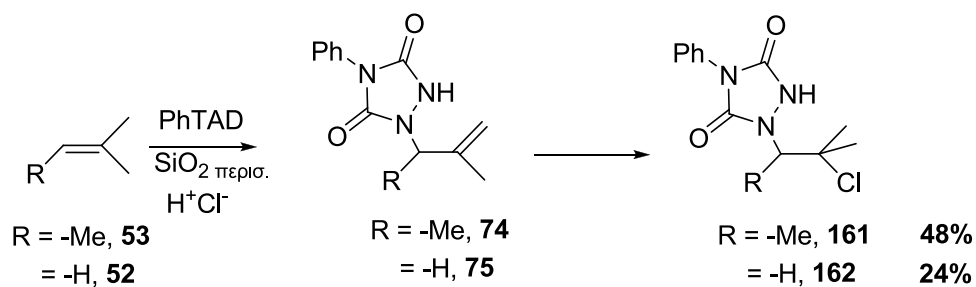
Μια πρώτη σκέψη για το σχηματισμό των προϊόντων προσθήκης HCl στο 'ene' προϊόν **74**, είναι ότι το CHCl_3 σε SiO_2 αποκτά ισχυρά όξινες ιδιότητες και απελευθερώνει

HCl (σε βασικές συνθήκες, OH^- , είναι γνωστό⁸³ ότι μετατρέπεται σε $:\text{CCl}_2$, H^+ , Cl^-) το οποίο στη συνέχεια προστίθεται στο διπλό δεσμό του 'ene' προϊόντος, κατά Markovnikov, (Σχήμα 125).



Σχήμα 125: Μηχανισμός προσθήκης του χλωρίου στο 'ene' προϊόν **74**.

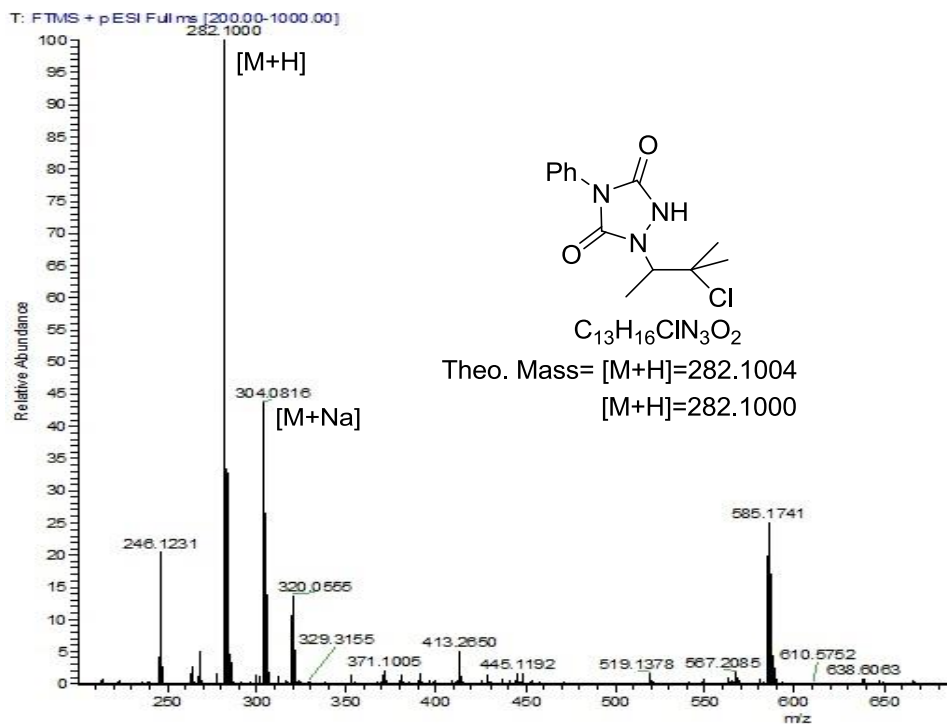
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και σε CH_2Cl_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow :\text{CCl} + \text{HCl}$) χωρίς όμως να παρατηρηθεί αντίδραση. Προσπαθήσαμε να επεκτείνουμε τα πειράματα και σε άλλα υποστρώματα ('ene' προϊόντα) τόσο σε δι-υποκατεστημένα αλκένια (*cis*- και *trans*-3-εξένιο), όσο και σε τετραυποκατεστημένα αλκένια (TetraME, TetraEt, TetraPr, TetraBu, Tetra*i*Bu) χωρίς όμως επιτυχία. Για κάποιο λόγο υπήρχε καταστροφή του αρχικού 'ene' προϊόντος. Στο μόνο επιπλέον υπόστρωμα που λήφθηκε το επιθυμητό προϊόν προσθήκης χλωρίου, πέραν του τριμεθυλο-αιθυλενίου, ήταν αυτό του ισοβουτυλενίου, **52** (προϊόν χλωρίωσης **162**), (Σχήμα 126).



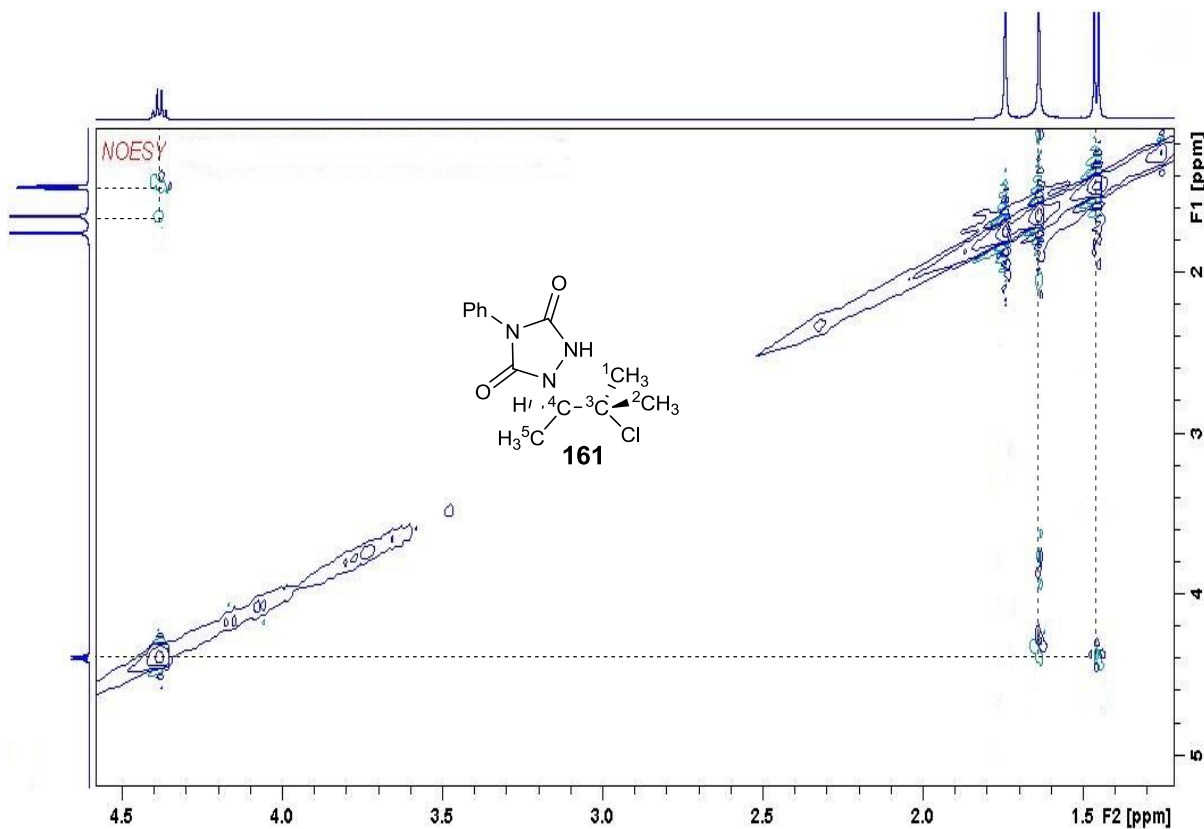
Σχήμα 126: Αντίδραση σχηματισμού του προϊόντος προσθήκης του χλωρίου.

Η ένωση **161** χαρακτηρίστηκε με φασματομετρία μαζών, (Σχήμα 127) και με φασματοσκοπία NMR δυο διαστάσεων (2D NMR).

⁸³ Hine J., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2438.

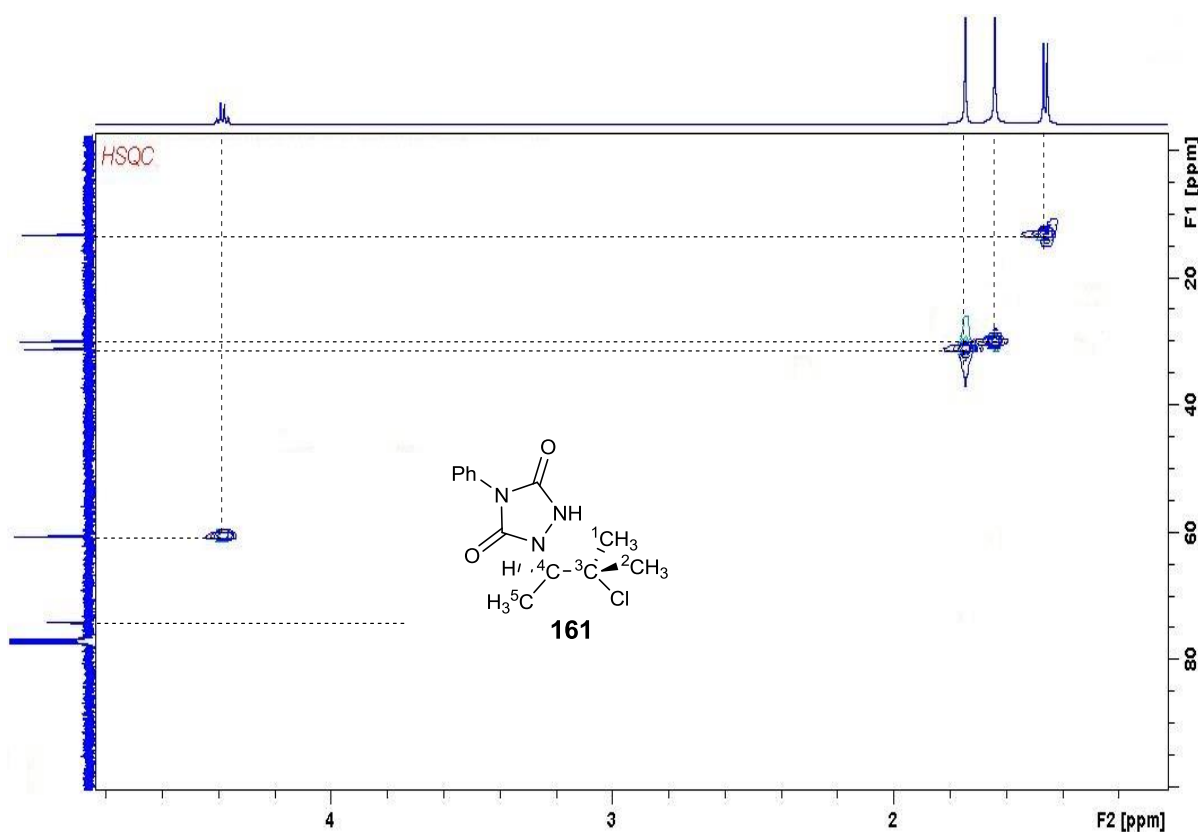


Σχήμα 127: Φασματοφωτομετρία μάζας για το προϊόν προσθήκης της ακετόνης στο *trans*-3- εξέλιο, **161**.



Σχήμα 128: Φάσμα NOESY για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.

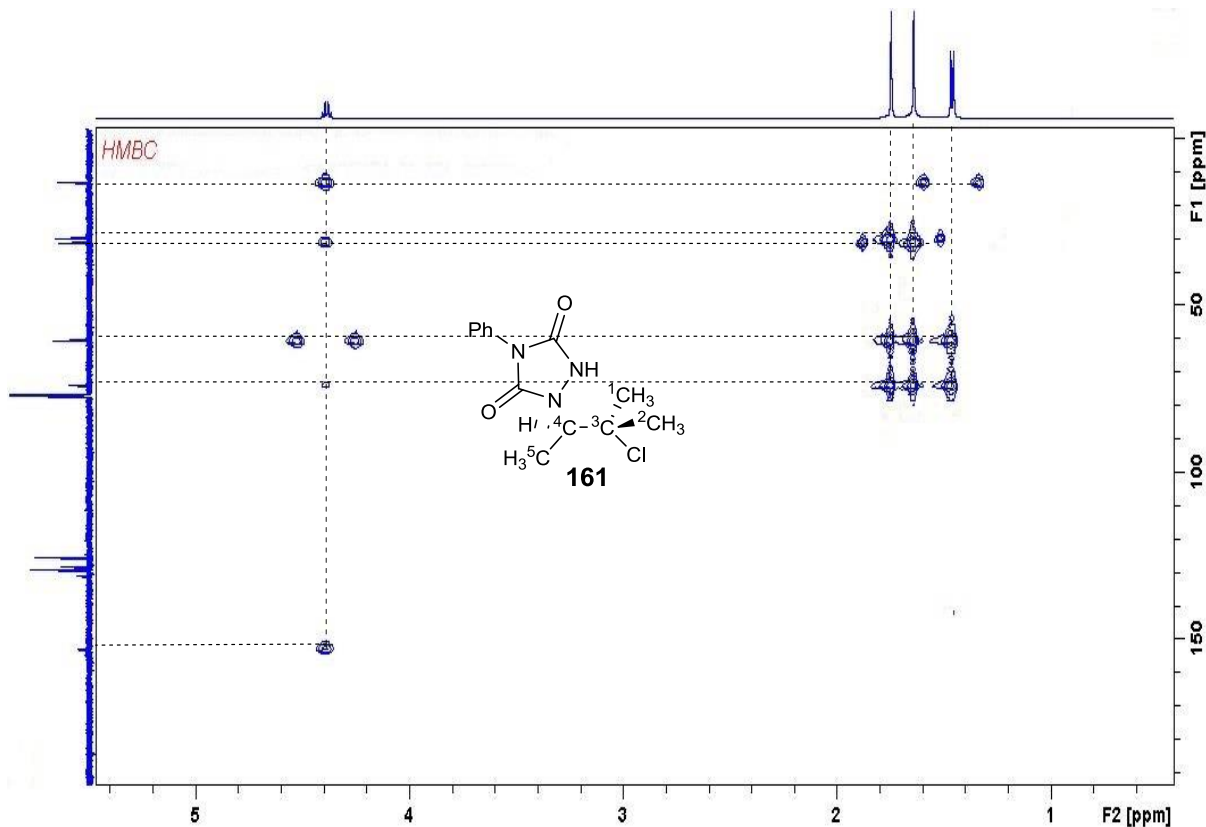
Από την ανάλυση του φάσματος NOESY του προϊόντος προσθήκης του χλωρίου, (Σχήμα 128), **161** παρατηρούμε ότι υπάρχει αλληλεπίδραση του πρωτονίου του τριυποκατεστημένου ατόμου άνθρακα με τα πρωτόνια του γειτονικού μεθυλίου $^5\text{CH}_3$ καθώς και με τα πρωτόνια ενός από των δύο γειτονικών μεθυλίων $^1\text{CH}_3$, γεγονός που σημαίνει ότι το συγκεκριμένο μεθύλιο (απορρόφηση στα 1.64 ppm) βρίσκεται σε *cis* θέση ως προς το συγκεκριμένο πρωτόνιο. Αυτή η αλληλεπίδραση επιβεβαιώνεται παρατηρώντας και τις αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων της αντίστοιχης μέθυλομάδας $^1\text{CH}_3$.



Σχήμα 129: Φάσμα HSQC για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.

Από την ανάλυση του φάσματος HSQC, (Σχήμα 129) ταυτοποιούμε τους άνθρακες που συνδέονται με τις απορροφήσεις των πρωτονίων. Έτσι έχουμε (^1H ppm- ^{13}C ppm) : 1.46 ppm-13.3 ppm ($^5\text{CH}_3$), 1.64 ppm- 30.1 ppm ($^1\text{CH}_3$), 1.74 ppm- 31.2 ppm ($^2\text{CH}_3$), 4.38

ppm- 60.7 ppm (^4CH) και ο τεταρτοταγής χλωροϋποκατεστημένος άνθρακας ^3C στα 74.0 ppm.



Σχήμα 130: Φάσμα HMBC για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.

Τέλος, από την ανάλυση του φάσματος HMBC, (Σχήμα 130) παρατηρούμε τις αλληλεπίδρασεις του πρωτονίου του τριυποκατεστημένου ατόμου άνθρακα ^4C με: τον ^5C , ^2C , τον τεταρτοταγή ^3C καθώς και με τον άνθρακα μιας καρβονυλικής ομάδας του δακτυλίου. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τον γειτονικό άνθρακα της μεθυλομάδας ^1C , τον τεταρτοταγή ^3C καθώς και με τον άνθρακα ^4C . Επίσης, τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τον γειτονικό άνθρακα της μεθυλομάδας ^2C , τον τεταρτοταγή ^3C καθώς και με τον άνθρακα ^4C . Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας $-\text{CH}_3$ αλληλεπιδρούν με τον γειτονικό άνθρακα ^4C και τον τεταρτοταγή ^3C .

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1. Πειραματικές Τεχνικές

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H NMR και ^{13}C NMR λήφθηκαν με AV 250 Bruker ή AV 400 Bruker ή AV 500 Bruker φασματόμετρα. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε CDCl_3 , της εταιρίας Fluka και Euriso-Top 99.8 % D. Σαν σημείο αναφοράς τέθηκε το σήμα του χλωροφορμίου στα 7.26 ppm για τα φάσματα ^1H NMR και στα 77.00 ppm για τα φάσματα ^{13}C NMR. Τα φάσματα IR λήφθηκαν σε όργανο Perkin Elmer Spectrum BX. Τα HRMS φάσματα μάζας (ESI-TOF) λήφθηκαν σε φασματογράφο μάζας της Micromass Platform, μοντέλο LC Quadrupole (Orbitrap LTQ/XL) και QSTAR Pulsar. Τα σημεία τήξης ελήφθησαν σε συσκευή Buchi 510 και δίνονται χωρίς διόρθωση.

Ο καθαρισμός των ενώσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία κολώνας χαμηλής πίεσης (flash column chromatography), χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης SiO_2 (Silica gel 60), 230-500 mesh, της εταιρίας Carlo Erba.

Οι χρωματογραφικές αναλύσεις λεπτής στιβάδος (TLC) πραγματοποιήθηκαν με αλουμινένια πλακίδια από SiO_2 , τα οποία φέρουν δείκτη F-540, της εταιρίας Merck.

Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με άνυδρο Na_2SO_4 . Η απομάκρυνση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε με περιστροφικό εξατμιστήρα με κενό υδραντλίας. Τα ίχνη των διαλυτών απομακρύνθηκαν με αντλία ελαίου υψηλού κενού ($\sim 10^{-2}$ - 10^{-3} mm Hg).

4.2. Καθαρισμός και ξήρανση διαλυτών

Ο καθαρισμός και η ξήρανση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις πειραματικές μεθόδους που αναγράφονται στη βλιογραφία.⁸⁴

Ο διαιθυλαιθέρας (Et₂O), το τετραϋδροφουράνιο (THF) και το τολουόλιο (PhMe) αποστάχθηκαν παρουσία μεταλλικού νατρίου με βενζοφαιρόνη σαν δείκτη (Το PhMe διατηρήθηκε μετά την απόσταξη με μοριακά κόσκινα 4 Å, ενώ ο Et₂O και το THF χρησιμοποιήθηκαν άμεσα σε αντίδραση).

Το διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂) και το χλωροφόρμιο (CH₃Cl) αποστάχθηκαν από P₂O₅ σε ατμόσφαιρα αζώτου και διατηρήθηκαν με μοριακά κόσκινα 4Å.

Η 2,2,2-τριφθοροαιθανόλη (TFE) αφού προξηράνθηκε με Ca₂SO₄ και έπειτα αποστάχθηκε από NaHCO₃ σε ατμόσφαιρα αζώτου.

Η 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (HFIP) προξηράνθηκε με μοριακά κόσκινα 4Å και αποστάχθηκε σε ατμόσφαιρα αζώτου.

Οι αλκοόλες μεθανόλη (MeOH) και αιθανόλη (EtOH), αποστάχθηκαν από (MeO)₂Mg και (EtO)₂Mg και διατηρήθηκαν με μοριακά κόσκινα 4Å.

Οι αλκοόλες 1-προπανόλη (*n*PrOH), 1-βουτανόλη (*n*BuOH), 2-μεθυλο-1-προπανόλη (*i*BuOH) και 2-προπανόλη (*i*PrOH) αποστάχθηκαν με οξείδιο του ασβεστίου (CaO) και διατηρήθηκαν με μοριακά κόσκινα 4Å.

Η πεντανόλη (*n*PentOH) και η 2-μεθυλο-2-προπανόλη (*t*BuOH) προξηράνθηκε με K₂CO₃ ή CaSO₄, αποστάχθηκε σε ατμόσφαιρα αζώτου και διατηρήθηκαν με μοριακά κόσκινα 4Å.

⁸⁴ Armarego W. L. F.; Perrin D. D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Edition **1997**.

Το οξικό οξύ (CH_3COOH) αποστάχθηκε από KMnO_4 (5 %, w/w) σε ατμόσφαιρα αζώτου, ενώ το τριφθοροξικό οξύ (CF_3COOH) αποστάχθηκε από P_2O_5 σε ατμόσφαιρα αζώτου.

4.3. Γενικές συνθετικές μέθοδοι

4.3.1. Παρασκευή του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD).

Η παρασκευή του ηλεκτρονιόφιλου έγινε σύμφωνα με την γνωστή μέθοδο.^{22δ} Οξειδωση της εμπορικά διαθέσιμης 4-φαινυλ-ουραζόλης (Fluka), με την χρήση για οξειδωτικό το *t*-βουτυλο-υποχλωρίδιο ($t\text{BuOCl}$), σε διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα, αποδίδει το PhTAD σε καλές αποδόσεις.

A) Παρασκευή του *t*βουτυλο-υποχλωριδίου ($t\text{BuOCl}$).

Σε σφαιρική φιάλη των 500 ml, προστίθενται 100 ml διαλύματος οικιακής χρήση χλωρίνης (5 % NaClO). Μετά από ψύξη της φιάλης στους 0 °C, προστίθεται υπό ανάδευση και σε μια δόση μείγμα CH_3COOH και $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$, ($t\text{BuOH}$), σε αναλογία όγκων 7.3:4.9 ml. Ο έντονος φωτισμός αποφεύγεται για το ενδεχόμενο έκρηξης. Μετά από ανάδευση 20 λεπτών το διάλυμα εκπλένεται με 50 ml NaCO_3 , 10 % και στη συνέχεια με 50 ml, H_2O . Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής στοιβάδας με CaCl_2 . Μετά από διήθηση σε κενό βρύσης το *t*βούτυλο υποχλωρίδιο φυλάσσεται σε σκουρόχρωμη φιάλη και τοποθετείται στον καταψύκτη (~ -6 °C) μέχρι την χρησιμοποίησή του.

B) Παρασκευή του PhTAD.

Σε δίλιαιμη σφαιρική φιάλη των 50 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, μαγνητικό αναδευτήρα και προσθετική χοάνη, τοποθετούνται 2.2g 4-φαινυλο-ουραζόλης

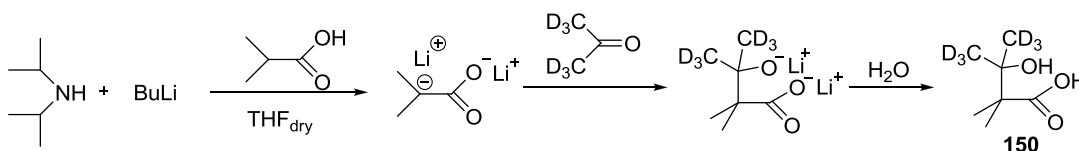
και 6 ml οξικού αιθυλεστέρα. Το μείγμα ψύχεται στους 0 °C και ενώ τα φώτα παραμένουν κλειστά στην «γειτονιά» του πειράματος, 1.3g του ιβουτυλο-υποχλωριδίου προστίθεται, υπό ανάδευση σε χρονικό διάστημα 10 λεπτών. Αμέσως το μίγμα της αντίδραση χρωματίζεται έντονα κόκκινο. Μετά από ανάδευση μιας ώρας ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και τα τελευταία ίχνη του απομακρύνονται σε αντλία κενού (0.1 mmHg). Το PhTAD απομονώνεται σαν έντονο κόκκινο στερεό και χρησιμοποιείται χωρίς παραπάνω καθαρισμό.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 7.52 (m, 5H, αρωματικά).

4.3.2. Σύνθεση του 2-(τριδευτεριο)μεθυλο-3-μεθυλο-1,1,1-τριδευτέριο-2-βουτενίου (*gem*-[D₆]TME), **18**.

Η σύνθεση του *gem*-[D₆]TME (**18**) έγινε σύμφωνα με την γνωστή μέθοδο.⁷⁷ Μέσω του διλιθιο-άλατος του ισοβουτυρικού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη και μετέπειτα λακτονοποίηση του προκύπτοντος β-υδροξυ-οξέος. Τέλος, η θερμική διάσπαση της β-λακτόνης απέδωσε την επιθυμητή ολεφίνη.

A) Παρασκευή του β-υδροξυ-οξέος του ισοβουτυρικού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη.

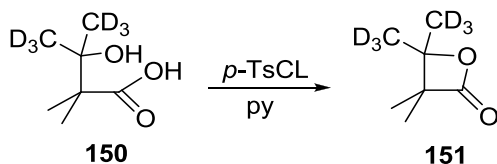


Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 500 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε 60 ml ξηρού THF με σύριγγα 80 mmol (11.2 ml) δι-ισοπροπυλαμίνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν στάγδιν με προσθετική χοάνη 92 mmol (46 ml) n-BuLi (2M σε n-εξάνιο). Το

διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και μετά την ψύξη του στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 40 mmol (3.7 ml, σε 40 ml THF, ~1M) ισοβουτυρικού οξέος. Μετά από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν 40 mmol (2.95 ml, σε 16 ml THF, ~2.5M) δευτεριωμένης ακετόνης. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες με παγίδα CaCl₂. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκαν 250 ml πάγου. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Συλλέχθηκε η υδατική φάση η οποία στη συνέχεια οξινίστηκε με 6N HCl (pH~ 2), με απελευθέρωση του β-υδροξυ-οξέος. Στο μίγμα προστέθηκαν 80 ml Et₂O και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με 3x80 ml Et₂O. Η αιθερική στοιβάδα πλήθηκε με κεκορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και μετά την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 5.97 gr (39.22 mmol, 98 % απόδοση) του β-υδροξυ-οξέος **150**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.22 [s, 6H, -(CH₃)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 21.2 (2C, -CH₃), 24.1 (sept, J= 19.1Hz, 2C, -CD₃), 49.3 [-C-(CH₃)₂], 73.9 [-C-(CD₃)₂], 182.5 (C=O); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₇H₈D₆O₃+Na: 175.1212; βρέθηκε: 175.1208.

B) Λακτονοποίηση του β-υδροξυ-οξέος, **150**.

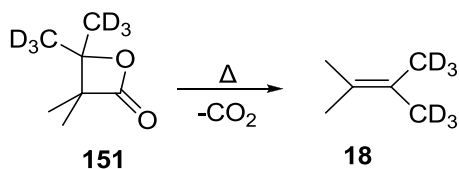


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 ml, προστέθηκαν 39.22 mmol (5.97 gr) του β-υδροξυ-οξέος σε 60 ml ξηρής πυριδίνης. Μετά την ανάδευση και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν σε μια δόση και με τη βοήθεια χωνιού, 78.44 mmol (14.95 gr) *p*-τολουολ-σουλφονυλχλωρίδιο (*p*-TsCl). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε

θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και η φιάλη κλείστηκε και διατηρήθηκε στον καταψύκτη για 12 ώρες. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκε 240 ml (~4 φορές ο όγκος του διαλύματος) πάγος. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Στη συνέχεια ακολούθησε έκπλυση: α) 2x80 ml με κεκορεσμένο διάλυμα ανθρακικού νατρίου (sat. Na₂CO₃) και β) 3x80 ml H₂O. Ξήρανση της αιθερικής στιβάδας και απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 3.37 gr (25.10 mmol, 64 % απόδοση) της β-λακτόνης **151**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.29 [s, 6H, -(CH₃)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 18.4 (2C, -CH₃), 22.2 (sept, *J*= 19.1 Hz, 2C, CD₃), 53.7 [C-(CH₃)₂], 82.8 [C-(CD₃)₂], 175.3 (C=O); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₇H₆D₆O₂+H: 135.1287; βρέθηκε: 135.1278.

Γ) Θερμική διάσπαση της β-λακτόνης, **151**.



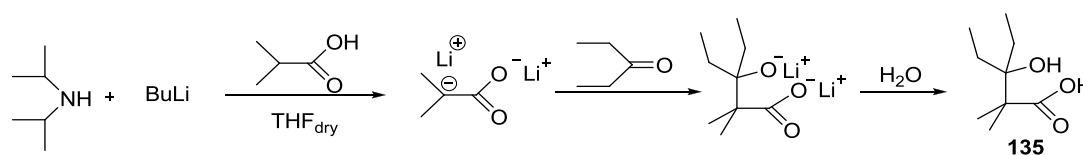
Η β-λακτόνη τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη των 50 ml, που θερμάνθηκε μέχρι τους 170 °C. Σ' αυτή τη θερμοκρασία η β-λακτόνη διασπάστηκε με απώλεια CO₂ και παράχθηκε η ολεφίνη **18**, η οποία συλλέχθηκε σε παγίδα που ψύχθηκε στους -78 °C. Απομονώθηκαν 0.70 gr (7.78 mmol, 31 % απόδοση) της ολεφίνης **18**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.64 [s, 6H, -(CH₃)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 19.4 [sept, *J*= 19.1 Hz, 2C, -(CD₃)₂], 20.3 [2C, -(CH₃)₂], 123.2 [=C-(CD₃)₂], 123.4 [=C-(CH₃)₂].

4.3.3. Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντενίου, 134.

Η σύνθεση του 3-αιθυλο-2-μεθυλο-2-πεντενίου (**134**) έγινε σύμφωνα με την γνωστή μέθοδο.⁷⁷ Μέσω του διλιθιο-άλατος του ισοβουτυρικού οξέος με διαιθυλο κετόνη και μετέπειτα λακτονοποίηση του προκύπτοντος β-υδροξυ-οξέος. Τέλος, η θερμική διάσπαση της β-λακτόνης απέδωσε την επιθυμητή ολεφίνη.

A) Παρασκευή του β-υδροξυ-οξέος του ισοβουτυρικού οξέος με διαιθυλο κετόνη.

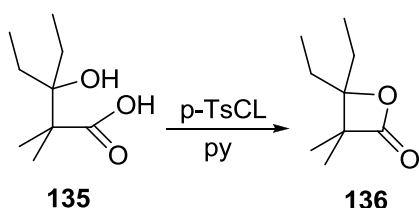


Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 500 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε 60 ml ξηρού THF με σύριγγα 80 mmol (11.2 ml) δι-ισοπροπυλαμίνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν στάγδιν με προσθετική χοάνη 92 mmol (46 ml) n-BuLi (2M σε n-εξάνιο). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και μετά την ψύξη του στους 0 °C προστέθηκαν στάγδιν 40 mmol (3.7 ml, σε 40 ml THF, ~1M) ισοβουτυρικού οξέος. Μετά από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν 40 mmol (4.3 ml, σε 16 ml THF, ~2.5M) διαιθυλο κετόνης. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες με παγίδα CaCl₂. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκαν 250 ml πάγου. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Συλλέχθηκε η υδατική φάση η οποία στη συνέχεια οξινίστηκε με 6N HCl (pH~ 2), με απελευθέρωση του β-υδροξυ-οξέος. Στο μίγμα προστέθηκαν 80 ml Et₂O και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με 3x80 ml Et₂O. Η αιθερική στοιβάδα πλήθηκε με κεκορεσμένο διάλυμα NaCl,

ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και μετά την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 6.9 gr (39.6 mmol, 99 % απόδοση) του β-υδροξυ-οξέος **135**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.94 [t, *J*= 7.5 Hz, 6H, -CH₂-(CH₃)₂], 1.24 [s, 6H, -C-(CH₃)₂], 1.63 [m, *J*= 7.5 Hz, 4H, -C-(CH₂)₂].

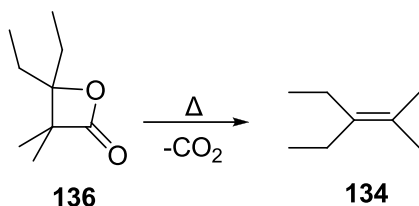
B) Λακτονοποίηση του β-υδροξυ-οξέος, **150**.



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 ml, προστέθηκαν 39.6 mmol (6.9 gr) του β-υδροξυ-οξέος σε 60 ml ξηρής πυριδίνης. Μετά την ανάδευση και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν σε μια δόση και με τη βοήθεια χωνιού, 79.2 mmol (15.1 gr) *p*-τολουολ-σουλφονυλχλωρίδιο (*p*-TsCl). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και η φιάλη κλείστηκε και διατηρήθηκε στον καταψύκτη για 12 ώρες. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκε 240 ml (~4 φορές ο όγκος του διαλύματος) πάγος. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Στη συνέχεια ακολούθησε έκπλυση: α) 2x80 ml με κεκορεσμένο διάλυμα ανθρακικού νατρίου (sat. Na₂CO₃) και β) 3x80 ml H₂O. Ξήρανση της αιθερικής στιβάδας και απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 5.26 gr (33.67 mmol, 85 % απόδοση) της β-λακτόνης **136**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.93 [t, *J*= 7.5 Hz, 6H, -CH₂-(CH₃)₂], 1.35 [s, 6H, -C-(CH₃)₂], 1.89 [m, *J*= 7.5 Hz, 4H, -C-(CH₂)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 8.1 (2C, -CH₂-CH₃), 18.6 [2C, (CH₃)₂], 24.9 (CH₂), 54.6 [-C-(CH₃)₂], 88.3 [-C-(CH₂)₂], 176.1 (C=O).

Γ) Θερμική διάσπαση της β-λακτόνης, **136**.



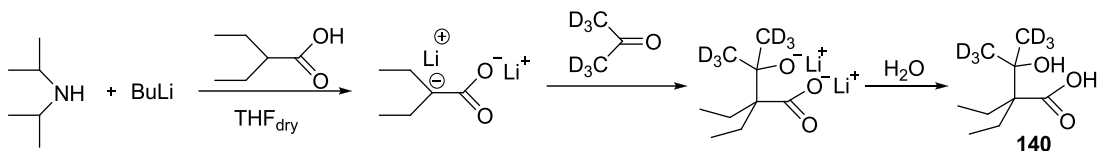
Η β-λακτόνη τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη των 50 ml, που θερμάνθηκε μέχρι τους 170 °C. Σ' αυτή τη θερμοκρασία η β-λακτόνη διασπάστηκε με απώλεια CO₂ και παράχθηκε η ολεφίνη **134**, η οποία συλλέχθηκε σε παγίδα που ψύχθηκε στους -78 °C. Απομονώθηκαν 1.43 gr (12.79 mmol, 38 % απόδοση) της ολεφίνης **134**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.95 [t, *J* = 7.5 Hz, 6H, -CH₂-(CH₃)₂], 1.65 [s, 6H, (CH₃)₂], 2.04 [q, *J* = 7.5 Hz, 4H, (CH₂)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 13.2 (2C, -CH₂-CH₃), 19.9 [2C, =C-(CH₃)₂], 25.0 [2C, (CH₂)₂], 123.1 [=C-(CH₃)₂], 135.8 [=C-(CH)₂].

4.3.4. Σύνθεση του 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτέριο-2-πεντενίου, **139**.

Η σύνθεση του 3-αιθυλο-2-(τριδευτεριο)μεθυλο-1,1,1-τριδευτέριο-2-πεντενίου, (**139**) έγινε σύμφωνα με την γνωστή μέθοδο.⁷⁷ Μέσω του διλιθιο-άλατος του 2-αιθυλοπεντανοϊκού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη και μετέπειτα λακτονοποίηση του προκύπτοντος β-υδροξυ-οξέος. Τέλος, η θερμική διάσπαση της β-λακτόνης απέδωσε την επιθυμητή ολεφίνη.

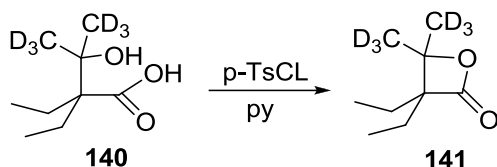
A) Παρασκευή του β-υδροξυ-οξέος του 2-αιθυλο-πεντανοϊκού οξέος με δευτεριωμένη ακετόνη.



Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 500 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε 60 ml ξηρού THF με σύριγγα 80 mmol (11.2 ml) δι-ισοπροπυλαμίνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν στάγδιν με προσθετική χοάνη 92 mmol (46 ml) n-BuLi (2M σε n-εξάνιο). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και μετά την ψύξη του στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 40 mmol (5.03 ml, σε 40 ml THF, ~1M) 2-αιθυλο-πεντανοϊκού οξέος. Μετά από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν 40 mmol (2.95 ml, σε 16 ml THF, ~2.5M) δευτεριωμένης ακετόνης. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες με παγίδα CaCl₂. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκαν 250 ml πάγου. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Συλλέχθηκε η υδατική φάση η οποία στη συνέχεια οξινίστηκε με 6N HCl (pH~ 2), με απελευθέρωση του β-υδροξυ-οξέος. Στο μίγμα προστέθηκαν 80 ml Et₂O και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με 3x80 ml Et₂O. Η αιθερική στοιβάδα πλήθηκε με κεκορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και μετά την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 7.14 gr (39.6 mmol, 98 % απόδοση) του β-υδροξυ-οξέος **140**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.92 [t, J= 7.5 Hz, 6H, -(CH₃)₂], 1.60 [m, J= 7.5 Hz, 4H, -C-(CH₂)₂].

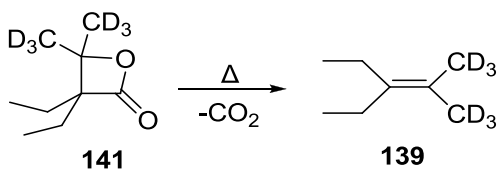
Β) Λακτονοποίηση του β-υδροξυ-οξέος, **140**.



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 ml, προστέθηκαν 39.6 mmol (7.14 gr) του β-υδροξυ-οξέος σε 60 ml ξηρής πυριδίνης. Μετά την ανάδευση και ψύξη του διαλύματος στους 0 °C, προστέθηκαν σε μια δόση και με τη βοήθεια χωνιού, 79.2 mmol (15.1 gr) *p*-τολουολ-σουλφονυλχλωρίδιο (*p*-TsCl). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και η φιάλη κλείστηκε και διατηρήθηκε στον καταψύκτη για 12 ώρες. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε κωνική φιάλη και προστέθηκε 240 ml (~4 φορές ο όγκος του διαλύματος) πάγος. Μετά την ανάδευση μιας ώρας, το διάλυμα εκχυλίστηκε με 4x80 ml αιθέρα (Et₂O). Στη συνέχεια ακολούθησε έκπλυση: α) 2x80 ml με κεκορεσμένο διάλυμα ανθρακικού νατρίου (sat. Na₂CO₃) και β) 3x80 ml H₂O. Ξήρανση της αιθερικής στιβάδας και απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 5.2 gr (32.47 mmol, 82 % απόδοση) της β-λακτόνης **141**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.95 [t, *J*= 7.5 Hz, 6H, -CH₃]₂, 1.83 [m, *J*= 7.5 Hz, 4H, -(CH₂)₂]; ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 8.1 (2C, -CH₃), 20.4 (2C, CH₂), 22.8 (sept, *J*= 18.9Hz, 2C, CD₃), 60.1 [C-(CH₂)₂], 83.2 [-C-(CD₃)₂], 174.7 [C=O].

Γ) Θερμική διάσπαση της β-λακτόνης, **141**.



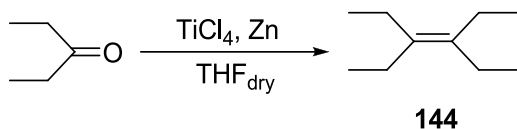
Η β-λακτόνη τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη των 50 ml, που θερμάνθηκε μέχρι τους 170 °C. Σ' αυτή τη θερμοκρασία η β-λακτόνη διασπάστηκε με απώλεια CO₂ και

παράχθηκε η ολεφίνη **139**, η οποία συλλέχθηκε σε παγίδα που ψύχθηκε στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Απομονώθηκαν 1.19 gr (10.06 mmol, 31 % απόδοση) της ολεφίνης **139**.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.94 [t, $J=7.5$ Hz, 6H, $-(\text{CH}_3)_2$], 2.03 [q, $J=7.5$ Hz, 4H, $(\text{CH}_2)_2$]; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 13.2 (2C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.1 [sept, $J=18.3$ Hz, 2C, $-(\underline{\text{C}}\text{D}_3)_2$], 24.9 [2C, $(\text{CH}_2)_2$], 122.9 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CD}_3)_2$], 135.8 [$=\underline{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2$].

4.3.5. Σύνθεση του 3,4-διαιθυλο-3-εξενίου (TetraEt), **144**.

Η σύνθεση του 3,4-διαιθυλο-3-εξενίου (TetraEt) (**144**) έγινε με σύζευξη κετονών με τη μέθοδο McMurry.⁷⁹



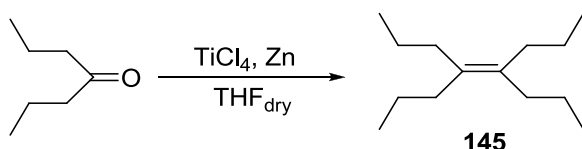
Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 250 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προσθετική χοάνη και μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε μια δόση με σύριγγα 0.1 mol (11 ml) TiCl_4 και στάγδιν 100 ml ξηρού THF. Στη συνέχεια προστέθηκαν με την βοήθεια χωνιού 0.21 mol (13.7 g) Zn. Το διάλυμα αναδεύτηκε και τέθηκε σε βρασμό ($T \sim 80\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$) για 90 λεπτά. Στη συνέχεια και αφού θερμοστατήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε στάγδιν με προσθετική χοάνη 0.09 mol (9.6 ml, σε 30 ml THF) της 3-πεντανόνης (διαιθυλο-κετόνης). Το διάλυμα αφέθηκε υπό βρασμό για 12 ώρες με παγίδα CaCl_2 . Στο διάλυμα προστέθηκαν 100 ml εξανίου και 100 ml K_2CO_3 15 % (w/v) και αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα με σχηματισμό ιζήματος. Έπειτα, το μίγμα διηθήθηκε, υπό κενό βρύσης, σε χωνί Buchner πληρωμένο με celite. Το διήθημα μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο διάλυμα προστέθηκαν 60 ml CH_2Cl_2 και εκχυλίστηκε με 4x50 ml H_2O . Ακολούθησε ξήρανση της αιθερικής στιβάδας με Na_2SO_4 και απομάκρυνση του μεγαλύτερου όγκου του διαλύτη στον περιστροφικό

εξατμιστήρα. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης, για καθαρισμό της ολεφίνης από παραπροϊόντα, με διαλύτη πλήρωσης Et₂O. Απομάκρυνση του Et₂O στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 4.73 gr (33.8 mmol, 75 % απόδοση) της ολεφίνης **144**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.95 (t, *J*= 7.5 Hz, 12H, -CH₃), 2.01 (q, *J*= 7.5 Hz, 8H, -CH₂-); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 13.9 (2C, -CH₃), 24.0 (2C, CH₂), 135.4 (2C, =C-).

4.3.6. Σύνθεση του 4,5-διπροπυλο-4-οκτενίου (TetraPr), **145**.

Η σύνθεση του 3,4-διπροπυλο-4-οκτενίου (TetraPr) (**145**) έγινε με σύζευξη κετονών με τη μέθοδο McMurry.⁷⁹



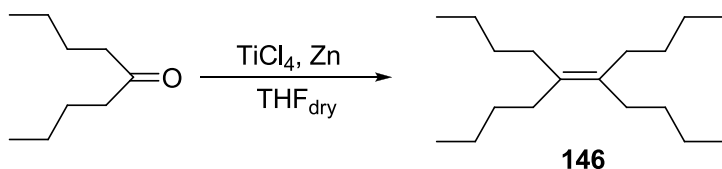
Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 250 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προσθετική χοάνη και μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε μια δόση με σύριγγα 0.1 mol (11 ml) TiCl₄ και στάγδην 100 ml ξηρού THF. Στη συνέχεια προστέθηκαν με την βοήθεια χωνιού 0.21 mol (13.7 g) Zn. Το διάλυμα αναδεύτηκε και τέθηκε σε βρασμό (T~ 80-90 °C) για 90 λεπτά. Στη συνέχεια και αφού θερμοστατήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε στάγδην με προσθετική χοάνη 0.09 mol (12.6 ml, σε 40 ml THF) της 4-επτανόνης (διπροπυλο-κετόνης). Το διάλυμα αφέθηκε υπό βρασμό για 12 ώρες με παγίδα CaCl₂. Στο διάλυμα προστέθηκαν 100 ml εξανίου και 100 ml K₂CO₃ 15 % (w/v) και αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα με σχηματισμό ιζήματος. Έπειτα, το μίγμα διηθήθηκε, υπό κενό βρύσης, σε χωνί Buchner πληρωμένο με celite. Το διήθημα μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο διάλυμα προστέθηκαν 60 ml

CH₂Cl₂ και εκχυλίστηκε με 4x50 ml H₂O. Ακολούθησε ξήρανση της αιθερικής στιβάδας με Na₂SO₄ και απομάκρυνση του μεγαλύτερου όγκου του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης, για καθαρισμό της ολεφίνης από παραπροϊόντα, με διαλύτη πλήρωσης Et₂O. Απομάκρυνση του Et₂O στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 5.75 gr (29.3 mmol, 65 % απόδοση) της ολεφίνης **145**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.89 (t, *J*= 7.5 Hz, 12H, -CH₃), 1.35 (sextet, *J*= 7.5 Hz, 8H, -CH₂-CH₃), 1.96 (t, *J*= 7.5 Hz, 8H, -CH₂-C=); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 14.3 (2C, -CH₃), 22.3 (2C, -CH₂-CH₃), 33.6 (2C, CH₂-C=), 133.5 (2C, =C-).

4.3.7. Σύνθεση του 5,6-διβουτυλο-4-δεκενίου (TetraBu), **146**.

Η σύνθεση του 5,6-διβουτυλο-4-δεκενίου (TetraBu) (**146**) έγινε με σύζευξη κετονών με τη μέθοδο McMurry.⁷⁹



Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 250 ml, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προσθετική χοάνη και μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ροή αζώτου, προστέθηκαν σε μια δόση με σύριγγα 0.07 mol (7.7 ml) TiCl₄ και στάγδην 100 ml ξηρού THF. Στη συνέχεια προστέθηκαν με την βοήθεια χωνιού 0.147 mol (9.61 g) Zn. Το διάλυμα αναδεύτηκε και τέθηκε σε βρασμό (T~ 80-90 °C) για 90 λεπτά. Στη συνέχεια και αφού θερμοστατήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε στάγδιν με προσθετική χοάνη 0.063 mol (10.8 ml, σε 40 ml THF) της 5-εννιανόνης (διβουτυλο-κετόνης). Το διάλυμα αφέθηκε υπό βρασμό για 12 ώρες με παγίδα CaCl₂. Στο διάλυμα προστέθηκαν 100 ml εξανίου και 100 ml K₂CO₃ 15 % (w/v) και αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα με

σχηματισμό ιζήματος. Έπειτα, το μίγμα διηθήθηκε, υπό κενό βρύσης, σε χωνί Buchner πληρωμένο με celite. Το διήθημα μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο διάλυμα προστέθηκαν 60 ml CH₂Cl₂ και εκχυλίστηκε με 4x50 ml H₂O. Ακολούθησε ξήρανση της αιθερικής στιβάδας με Na₂SO₄ και απομάκρυνση του μεγαλύτερου όγκου του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης, για καθαρισμό της ολεφίνης από παραπροϊόντα, με διαλύτη πλήρωσης Et₂O. Απομάκρυνση του Et₂O στον περιστροφικό εξατμιστήρα απέδωσε 4.14 gr (16.4 mmol, 52 % απόδοση) της ολεφίνης **146**.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.90 (t, J= 7.5 Hz, 12H, -CH₃), 1.23 – 1.36 (m, 16H, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.96 (t, J= 7.5 Hz, 8H, -CH₂-C=); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 14.1 (2C, -CH₃), 23.1 (2C, -CH₂-CH₃), 31.3 (2C, -CH₂-CH₂-CH₂), 31.5 (2C, CH₂-C=), 133.4 (2C, =C-).

4.6. Γενική μέθοδος αντίδρασης ολεφινών με το PhTAD.

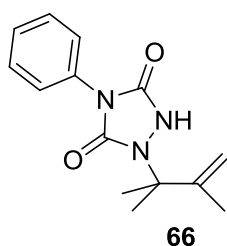
Σε κυλινδρικό σωλήνα Pyrex των 20 ml με βιδωτό καπάκι, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αφού προηγουμένως έχει ξηραθεί με θέρμανση και ψυχθεί σε ατμόσφαιρα Ar, τοποθετήθηκαν 1 ml διαλύτη (αλκοόλη). Στη συνέχεια προστέθηκαν 0.11 mmol της ολεφίνης και μετά την θερμοστάτηση του διαλύματος προστέθηκε η ποσότητα 0.10 mmol στερεού PhTAD, με γυάλινο χωνί. Μετά τον αποχρωματισμό του διαλύματος, ο διαλύτης απομακρύνθηκε στον περιστροφικό εξατμιστήρα και τα τελευταία ίχνη απομακρύνθηκαν σε αντλία υψηλού κενού (~10⁻²-10⁻³ mm Hg). Το ¹H-NMR φάσμα του υπολείμματος λήφθηκε κατευθείαν ή μετά από χρωματογραφία στήλης για απομάκρυνση τυχόν παραπροϊόντων.

Στις περιπτώσεις που η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία διαφορετική από αυτή του περιβάλλοντος, τότε το διάλυμα θερμοστατήθηκε για περίπου 30 min πριν την προσθήκη του PhTAD.

Για την επίτευξη της θερμοκρασίας των 0 °C χρησιμοποιήθηκε πάγος και νερό, για την θερμοκρασία -17 °C πάγος και NaCl. Τέλος για θερμοκρασία -34 °C χρησιμοποιήθηκε διάλυμα EtOH/i-PrOH (1/1, v/v) που ψύχθηκε με την βοήθεια κρυομηχανής.

Σε κάθε αντίδραση, υπολογίστηκαν και χαρακτηρίστηκαν και τα 'ene' προϊόντα και τα προϊόντα παγίδευσης του διαλύτη. Η απομόνωση των προϊόντων παγίδευσης του διαλύτη πραγματοποιήθηκε στις αντιδράσεις με την χαμηλότερη θερμοκρασία, όπου παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό σχηματισμού προϊόντος παγίδευσης.

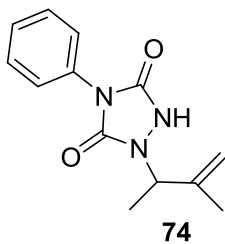
4.7. Χαρακτηρισμός προϊόντων.



1-(2,3-διμεθυλο-3-βουτεν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 66.

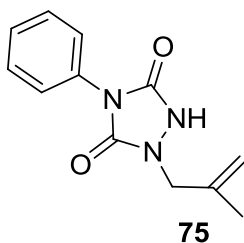
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **66** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 3:1, v/v), 75 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0,51$ (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 1:1, v/v); Σ.τ. = 126 – 127 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.64 [s, 6H, N-C-(CH₃)₂], 1.86 (s, 3H, CH₃), 5.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ολεφινικό), 7.33-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.81 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 19.0 (C-CH₃), 24.4 [2C, C-(CH₃)₂], 64.9 (N-C), 113.1 (=CH₂), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 146.6 (C=CH₂), 152.4 (C=O), 153.2 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3448 (N-H), 3173 (C-H), 3077 (C-H), 2992 (C-H), 2953 (C-H), 2863 (C-H), 1770 (C=O), 1709 (C=O), 1597, 1505, 1493,

1428, 1245, 1208, 1166, 1125, 1021, 895, 869, 772, 688, 643; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $C_{14}H_{17}N_3O_2+H^+$: 260.1399, $[M+H]^+$. Βρέθηκε: 260.1392, $[M+H]^+$, 100 %; 282.1207, $[M+Na]^+$, 90 %.



1-(3-μεθυλο-3-βουτεν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 74.

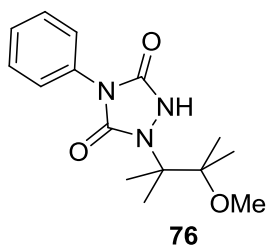
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH_2Cl_2 σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **74** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 3:1, v/v), 75 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.42$ (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 1:1, v/v); $\Sigma.τ.= 138 - 139\text{ }^\circ C$; 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.43 (d, $J= 7.5$ Hz, 3H, N-C- CH_3), 1.84 (s, 3H, αλλυλικό), 4.75 (q, $J= 7.5$ Hz, N-CH), 5.11 (d, $J= 5.0$ Hz, 2H, ολεφινικό), 7.34-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.68 (brs, 1H, N-H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 14.9 ($CH-\underline{C}H_3$), 21.1 ($=C-\underline{C}H_3$), 56.2 (N-CH), 114.5 ($=CH_3$), 125.4 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 142.2 ($\underline{C}=\underline{C}H_2$), 152.8 (C=O), 153.5 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3449 (N-H), 3154 (C-H), 3135 (C-H), 3058 (C-H), 2921 (C-H), 1773 (C=O), 1690 (C=O), 1453, 1142, 918, 775, 699; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $C_{13}H_{15}N_3O_2+H^+$: 246.1237, $[M+H]^+$. Βρέθηκε: 246.1235, $[M+H]^+$, 100 %, 268.1051, $[M+Na]^+$, 90 %.



1-(2-μεθυλοαλλυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 75.

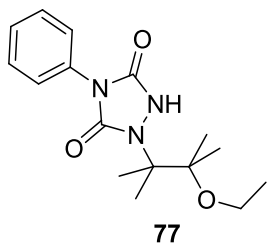
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH_2Cl_2 σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **75** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 3:1, v/v), 75 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.38$ (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 1:1, v/v); $\Sigma.τ.= 106 -107\text{ }^\circ C$; 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.77 (s, 3H, CH_3), 4.14 (s, 2H, N- CH_2), 5.00 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H,

ολεφινικό), 7.36-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 8.38 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 19.9 (CH_3), 52.6 (N- CH_2), 115.5 ($=\text{CH}_2$), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.3 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 138.5 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$), 152.6 (C=O), 153.5 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3444 (N-H), 3052 (C-H), 2971 (C-H), 2943 (C-H), 2823 (C-H), 1770 (C=O), 1690 (C=O), 1600, 1505, 1421, 1306, 1139, 1059, 902, 766, 698, 634; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}^+$: 232.1080, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 232.1086, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.



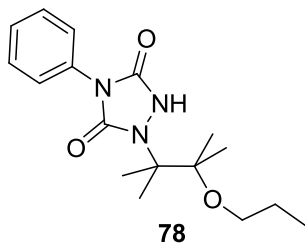
**1-(3-μεθοξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζο-
λιδινο-3,5-διόνη, 76.**

Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή MeOH στους -33 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.15$ (16.7 % 'ene' προϊόν, 83.3 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **76** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 61 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.47$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ. = 133 – 134 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.25 [s, 6H, C-(CH_3) $_2$], 1.64 [s, 6H, N-C-(CH_3) $_2$], 3.28 (s, 3H, O- CH_3), 7.29-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.39 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 19.2 [2C, C-C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 22.7 [N-C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 49.4 (O CH_3), 67.5 (N-C), 83.1 [C- $\underline{\text{C}}$ -(CH_3) $_2$], 126.0 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 152.1 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3428 (N-H), 3220 (C-H), 3097 (C-H), 3014 (C-H), 2987 (C-H), 2937 (C-H), 2828 (C-H), 1767 (C=O), 1690 (C=O), 1602, 1504, 1424, 1299, 1222, 1161, 1069, 1025, 920, 869, 810, 765, 685, 606; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$: 314.1475, $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 314.1466, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %.



1-(3-αιθοξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη, 77.

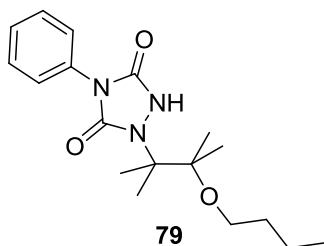
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή EtOH στους $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.70 (37.5 % 'ene' προϊόν, 62.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **77** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 43 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.57$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 109 – 110 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.24 [s, 6H, $\text{C-(CH}_3)_2$], 1.63 [s, 6H, $\text{N-C-(CH}_3)_2$], 3.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, O-CH_2), 7.29-7.51 (m, 5H, αρωματικά), 8.50 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 16.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.8 [2C, $\text{C-C(CH}_3)_2$], 22.5 [$\text{N-C(CH}_3)_2$], 57.0 (OCH_2), 67.4 (N-C), 82.8 [$\text{C-C(CH}_3)_2$], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.8 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 149.5 (C=O), 151.9 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3450 (N-H), 3271 (C-H), 3060 (C-H), 3007 (C-H), 2981 (C-H), 2932 (C-H), 2888 (C-H), 1771 (C=O), 1698 (C=O), 1600, 1505, 1420, 1371, 1248, 1165, 1147, 1060, 963, 912, 864, 812, 768, 706, 615; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 306.1812, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 306.1814, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %.



1-(2,3-διμεθυλο-3-προποξυβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 78.

Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PrOH στους $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.19 (54.5 % 'ene' προϊόν, 45.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **78** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 32 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.58$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 105 – 106

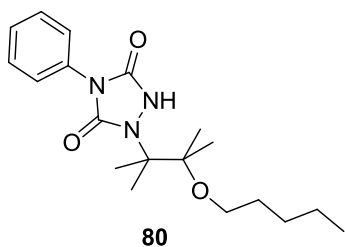
°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.97 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 1.26 [s, 6H, $\text{C-(CH}_3)_2$], 1.64 (sextet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 1.65 [s, 6H, $\text{N-C-(CH}_3)_2$], 3.41 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H, O-CH_2), 7.31-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.45 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 10.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.9 [2C, $\text{C-C-(CH}_3)_2$], 22.6 [$\text{N-C-(CH}_3)_2$], 23.8 (CH_2), 63.3 (OCH_2), 67.5 (N-C), 82.9 [$\text{C-C-(CH}_3)_2$], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.6 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 152.0 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3459 (N-H), 3281 (C-H), 3217 (C-H), 3078 (C-H), 2964 (C-H), 2928 (C-H), 2874 (C-H), 2854 (C-H), 1762 (C=O), 1698 (C=O), 1650, 1557, 1504, 1415, 1301, 1228, 1159, 1076, 1007, 765, 691; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$: 342.1788, $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 342.1767, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %.



1-(3-βουτοξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 79.

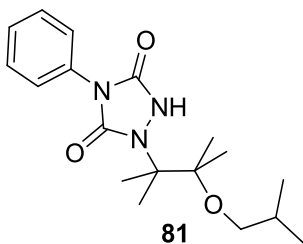
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*BuOH στους -35 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.70 (63.0 % ‘ene’ προϊόν, 37.0 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **79** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 26 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.61$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 101 – 102 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 1.25 [s, 6H, $\text{C-(CH}_3)_2$], 1.40 (sextet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 1.60 (quintet, $J= 6.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2$), 1.64 [s, 6H, $\text{N-C-(CH}_3)_2$], 3.44 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H, O-CH_2), 7.30-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.43 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 13.8 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 19.5 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 19.8 [2C, $\text{C-C-(CH}_3)_2$], 22.6 [$\text{N-C-(CH}_3)_2$], 32.5 ($\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2$), 61.3 (OCH_2), 67.4 (N-C), 82.8 [$\text{C-C-(CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 127.8 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.6 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 151.9 (C=O);

FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3424 (N-H), 3194 (C-H), 3079 (C-H), 2982 (C-H), 2957 (C-H), 2931 (C-H), 2866 (C-H), 1759 (C=O), 1687 (C=O), 1502, 1428, 1377, 1297, 1224, 1180, 1157, 1120, 1071, 871, 829, 763, 712, 985, 615; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₈H₂₇N₃O₃+H⁺: 334.2125, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 334.2098, [M+H]⁺, 100 %.



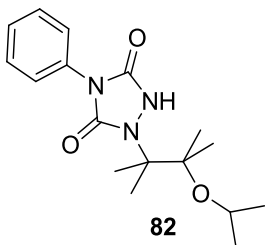
1-[2,3-διμεθυλο-3-(πεντυλοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 80.

Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PentOH στους -33 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.95 (66.7 % ‘ene’ προϊόν, 33.3 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **80** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 25 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.63 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 71 – 72 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.92 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.25 [s, 6H, C-(CH₃)₂], 1.34 (m, όχι καλός διαχωρισμός, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 2H, O-CH₂-CH₂), 1.64 [s, 6H, N-C-(CH₃)₂], 3.46 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, O-CH₂), 7.28-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.43 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 14.0 (CH₂-CH₃), 19.8 [2C, C-C-(CH₃)₂], 22.4 (CH₂-CH₃), 22.6 [N-C-(CH₃)₂], 28.5 (CH₂-CH₂-CH₃), 30.1 (OCH₂-CH₂), 61.7 (OCH₂), 67.4 (N-C), 82.9 [C-C-(CH₃)₂], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.8 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.6 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 151.9 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3426 (N-H), 3195 (C-H), 3094 (C-H), 2953 (C-H), 2932 (C-H), 2871 (C-H), 2859 (C-H), 1760 (C=O), 1693 (C=O), 1600, 1502, 1427, 1299, 1226, 1155, 1073, 827, 763, 685, 640; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για C₁₉H₂₉N₃O₃+H⁺: 348.2281, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 348.2268, [M+H]⁺, 100 %.



1-(3-ισοβουτοξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 81.

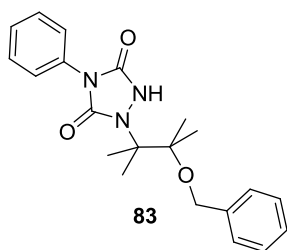
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*BuOH στους $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.42 (58.7 % ‘ene’ προϊόν, 41.3 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **81** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 28 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.61$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 85 – 86 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.96 [d, $J = 7.50$ Hz, 6H, CH-(CH₃)₂], 1.25 [s, 6H, C-(CH₃)₂], 1.66 [s, 6H, N-C-(CH₃)₂], 1.85 (ninetet, $J = 7.50$ Hz, 1H, CH₂-CH), 3.22 (d, $J = 7.50$ Hz, 2H, O-CH₂), 7.26-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.45 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 19.6 (CH-(CH₃)₂), 19.8 [C-C-(CH₃)₂], 22.6 [N-C-(CH₃)₂], 29.0 (CH), 67.5 (N-C), 68.4 (OCH₂), 82.8 [C-C-(CH₃)₂], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.6 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 151.9 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3422 (N-H), 3199 (C-H), 3075 (C-H), 3017 (C-H), 2985 (C-H), 2995 (C-H), 2870 (C-H), 1758 (C=O), 1686 (C=O), 1602, 1504, 1425, 1298, 1220, 1154, 1062, 842, 764, 710, 686; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 334.2125, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 334.2128, [M+H]⁺, 100 %.



1-(3-ισοπροποξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 82.

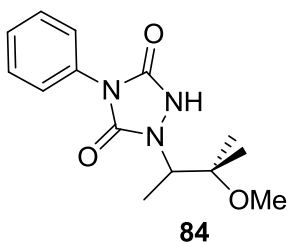
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*PrOH στους $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 7.94 (88.8 % ‘ene’ προϊόν, 11.2 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **82** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 10 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.61$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 97 – 98

°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.20 [d, $J= 7.50$ Hz, 6H, $\text{CH}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 1.26 [s, 6H, $\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 1.63 [s, 6H, $\text{N}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 3.93 (septet, $J= 6.25$ Hz, 1H, O-CH), 7.31-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.72 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 20.7 [$\text{C}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 22.6 [$\text{N}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 24.9 [$\text{CH}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 64.7 (OCH), 67.5 (N-C), 83.5 [$\text{C}-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 151.9 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3424 (N-H), 3154 (C-H), 3066 (C-H), 2986 (C-H), 2971 (C-H), 1762 (C=O), 1693 (C=O), 1502, 1420, 1299, 1228, 1189, 1117, 1009, 863, 766, 687; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 320.1968, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 320.1977, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.



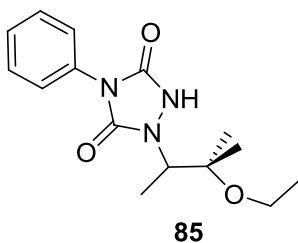
1-[3-(βενζυλοξυ)-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 83.

Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή BnOH στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 4.10 (80.4 % 'ene' προϊόν, 19.6 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **83** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 9 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.60$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.38 [s, 6H, $\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 1.69 [s, 6H, $\text{N}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 4.52 (s, 2H, O-CH₂), 7.29-7.52 (m, 10H, αρωματικά), 8.34 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 20.2 [2C, $-\text{C}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 22.7 [2C, $\text{N}-\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 64.3 (OCH₂), 67.6 (N-C), 83.5 [$\text{C}-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.5 (2C, αρωματικά), 127.3 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.0 (αρωματικό), 128.8 (2C, αρωματικά), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 138.2 (αρωματικό), 149.9 (C=O), 151.9 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 368.1969, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 368.1966, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %; 390.1782, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 20 %.



1-(3-μεθοξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 84.

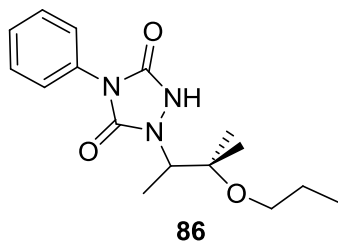
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή MeOH στους $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.06$ (9.1 % 'ene' προϊόν, 90.9 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **84** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 65 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.48$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ. = 153 – 154 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.20 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 1.27 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, N-C- CH_3), 3.20 (s, 3H, O- CH_3), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-CH), 7.31-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 8.23 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.1 ($\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.4 [$\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$]Me, *trans* με C-H], 22.5 [$\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$]Me, *cis* με C-H], 49.3 (O CH_3), 58.8 (N-CH), 77.6 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.5 (2C, αρωματικά), 127.8 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 151.4 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3436 (N-H), 3201 (C-H), 3100 (C-H), 2987 (C-H), 2933 (C-H), 2827 (C-H), 1767 (C=O), 1703 (C=O), 1502, 1432, 1235, 1129, 1085, 931, 839, 770, 644; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 278.1504, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 278.1498, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %.



1-(3-αιθυξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 85.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή EtOH στους $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.36$ (28.6 % 'ene' προϊόν, 71.4 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **85** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 66 %

απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.54$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $\Sigma.τ. = 131 - 132$ °C; $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.22 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.29 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH-CH_3), 3.42 (qd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 8.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1Ha, O-CH₂), 3.49 (qd, $J_{\text{Hb,Ha}} = 8.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1Hb, O-CH₂), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, N-CH), 7.31-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.83 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.1 (CH-CH_3), 16.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 22.0 [C-CH_3]Me, *trans* με C-H], 23.4 [C-CH_3]Me, *cis* με C-H], 57.0 (OCH₂), 58.9 (N-CH), 77.6 [C-CH_3]₂, 125.5 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 151.5 (C=O), 152.2 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3445 (N-H), 3240 (C-H), 2982 (C-H), 2944 (C-H), 2877 (C-H), 1771 (C=O), 1690 (C=O), 1505, 1428, 1332, 1209, 1136, 1073, 962, 838, 768, 638; HRMS (QSTAR Pulsar) Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 292.1655, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 292.1665, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %.

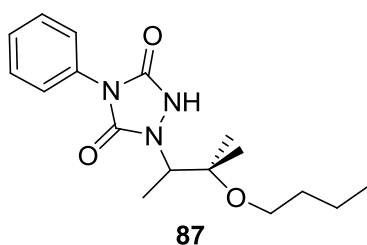


1-(3-μεθυλο-3-προποξυβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τρι-αζολιδινο-3,5-διόνη, 86.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PrOH στους -35 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.30$ (23.1 % 'ene' προϊόν, 76.9 % προϊόν

παγίδευσης). Το προϊόν **86** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 54 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.62$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $\Sigma.τ. = 110 - 111$ °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.24 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.31 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 1.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH-CH_3), 1.61 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.34 (td, $J_{\text{Ha,Hb}} = 8.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1Ha, O-CH₂), 3.40 (td, $J_{\text{Hb,Ha}} = 8.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1Hb, O-CH₂), 4.18 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, N-CH), 7.32-7.56 (m, 5H, αρωματικά), 7.70 (brs, 1H, N-H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 10.9 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 12.2 ($\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.1 [$\text{C-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Me}$, *trans* με C-H], 23.4 [$\text{C-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Me}$, *cis* με C-H], 23.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 59.0 (N-CH), 63.3 (OCH_2), 77.7 [$\underline{\text{C}}\text{-}(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 151.6 (C=O), 152.3 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3449 (N-H), 3231 (C-H), 3109 (C-H), 2981 (C-H), 2875 (C-H), 1768 (C=O), 1698 (C=O), 1505, 1431, 1234, 1133, 1079, 852, 774, 712, 633; HRMS (QSTAR Pulsar) Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 306.1812, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 306.1818, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.

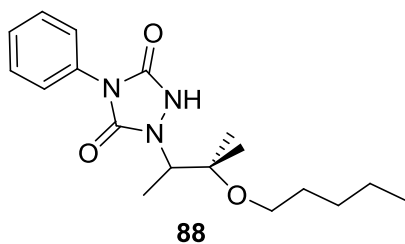


1-(3-βουτοξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 87.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*BuOH στους -35 °C και η αναλογία των προϊόντων

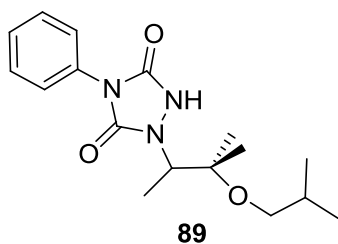
ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.46$ (33.4 % 'ene' προϊόν, 66.6 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **87** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 48 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.72$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ. = 72 – 73 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.24 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.31 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 1.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.40 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 1.58 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.39 (td, $J_{\text{Ha,Hb}} = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1Ha, O-CH_2), 3.45 (td, $J_{\text{Hb,Ha}} = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1Hb, O-CH_2), 4.18 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, N-CH), 7.33-7.56 (m, 5H, αρωματικά), 7.67 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.2 ($\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 22.1 [$\text{C-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Me}$, *trans* με C-H], 23.4 [$\text{C-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Me}$, *cis* με C-H], 32.6 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$), 59.0 (N-CH), 61.4 (OCH_2), 77.7 [$\underline{\text{C}}\text{-}(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.7 (αρωματικό), 151.5 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3498 (N-H), 3216 (C-H), 2977 (C-H), 2955 (C-H),

2870 (C-H), 1770 (C=O), 1687 (C=O), 1505, 1438, 1231, 1085, 770, 713, 690, 631; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $C_{17}H_{25}N_3O_3+H^+$: 320.1968, $[M+H]^+$. Βρέθηκε: 320.1966, $[M+H]^+$, 100 %; 342.1778, $[M+Na]^+$, 40 %.



**1-[3-μεθυλο-3-(πεντυλοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-
1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 88.**

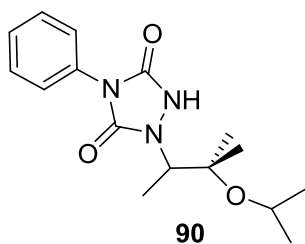
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PentOH στους $-27\text{ }^\circ\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.62$ (37.5 % 'ene' προϊόν, 62.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **88** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 43 % απόδοση, ελαιώδες, $R_f = 0.73$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.23 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 1.30 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH-CH_3), 1.35 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.58 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.37 (td, $J_{\text{Ha,Hb}} = 8.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1Ha, O-CH_2), 3.43 (td, $J_{\text{Hb,Hc}} = 8.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1Hb, O-CH_2), 4.18 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, N-CH), 7.32-7.56 (m, 5H, αρωματικά), 7.72 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.1 (CH-CH_3), 14.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 22.1 [C-CH_3]Me, *trans* με C-H], 22.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 23.4 [C-CH_3]Me, *cis* με C-H], 28.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30.1 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_2$), 59.0 (N-CH), 61.7 (OCH_2), 77.7 [C-CH_3]₂, 125.5 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 151.6 (C=O), 152.3 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3438 (N-H), 3231 (C-H), 2976 (C-H), 2937 (C-H), 2868 (C-H), 1771 (C=O), 1697 (C=O), 1599, 1496, 1457, 1445, 1409, 1216, 1130, 1081, 942, 851, 768, 708, 692, 648; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $C_{18}H_{27}N_3O_3+H^+$: 334.2125, $[M+H]^+$. Βρέθηκε: 334.2120, $[M+H]^+$, 100 %.



1-(3-ισοβουτοξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 89.

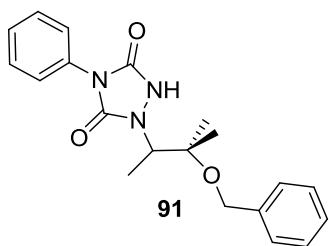
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*BuOH στους $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν

[ene]/[trap]= 0.70 (41.2 % 'ene' προϊόν, 58.8 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **89** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 42 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.72$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 101 – 102 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.94 (d, $J= 7.5$ Hz, 3H, O-CH₂-CH-CH₃), 0.97 (d, $J= 7.5$ Hz, 3H, O-CH₂-CH-CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃, *trans* με C-H), 1.31 (s, 3H, CH₃, *cis* με C-H), 1.35 (d, $J= 7.5$ Hz, 3H, N-CH-CH₃), 1.83 (ninetet, $J= 6.9$ Hz, 1H, O-CH₂-CH), 3.12 (dd, $J_{\text{Ha,Hb}}= 8.5$ Hz, $J= 6.6$ Hz, 1Ha, O-CH₂), 3.24 (dd, $J_{\text{Hb,Ha}}= 8.5$ Hz, $J= 6.6$ Hz, 1Hb, O-CH₂), 4.19 (q, $J= 7.5$ Hz, 1H, N-CH), 7.31-7.56 (m, 5H, αρωματικά), 7.65 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.2 (N-CH-CH₃), 19.6 [C-CH-CH₃], 19.8 [C-CH-CH₃], 22.1 [C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 23.4 [C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 29.1 (OCH₂-CH), 59.0 (N-CH), 68.4 (OCH₂), 77.7 [C-(CH₃)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 151.6 (C=O), 152.3 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3435 (N-H), 3190 (C-H), 2981 (C-H), 2954 (C-H), 2916 (C-H), 2873 (C-H), 1770 (C=O), 1691 (C=O), 1599, 1496, 1459, 1410, 1262, 1218, 1131, 1071, 1026, 943, 854, 766, 709, 691; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 320.1968, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 320.1963, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %; 342.1855, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 40 %.



1-(3-ισοπροποξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 90.

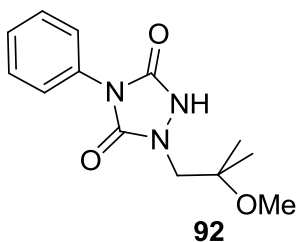
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*PrOH στους -25 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.50 (33.3 % 'ene' προϊόν, 66.7 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **90** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 28 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.62$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 148 – 149 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH-CH₃), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH-CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃, *trans* με C-H), 1.31 (s, 3H, CH₃, *cis* με C-H), 1.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, N-CH-CH₃), 3.87 (septet, $J = 7.1$ Hz, 1H, O-CH), 4.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, N-CH), 7.32-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 7.83 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.2 (N-CH-CH₃), 22.6 [C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 24.6 [C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 24.7 [C-CH-CH₃], 25.2 [C-C-CH₃], 59.1 (N-CH), 64.5 (OCH), 78.3 [C-(CH₃)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 151.7 (C=O), 152.2 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3449 (N-H), 3255 (C-H), 3072 (C-H), 2987 (C-H), 2977 (C-H), 2933 (C-H), 1770 (C=O), 1710 (C=O), 1600, 1505, 1431, 1328, 1287, 1224, 1136, 1068, 1008, 927, 871, 774, 704, 690, 639; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₃N₃O₃+H⁺: 306.1812, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 306.1821, [M+H]⁺, 100 %.



1-(3-(βενζυλοξυ)-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 91.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή BnOH στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.25 (55.6 % 'ene' προϊόν, 44.4 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **91**

απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 21 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.54$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.36 (s, 3H, CH_3 , *trans* με C-H), 1.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, N-CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 1.45 (s, 3H, CH_3 , *cis* με C-H), 4.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 4.48 (dd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 12.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1Ha, O- CH_2), 4.52 (dd, $J_{\text{Hb,Ha}} = 12.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1Hb, O- CH_2), 7.31-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.90 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 12.3 (N-CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 22.3 [$\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})\text{Me}$, *trans* με C-H], 23.7 [$\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})\text{Me}$, *cis* με C-H], 59.2 (CH), 64.3 (OCH_2), 78.5 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.5 (2C, αρωματικά), 127.3 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.0 (αρωματικό), 128.8 (2C, αρωματικά), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 138.4 (αρωματικό), 151.9 (C=O), 152.3 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 354.1812, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 354.1811, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %, 376.1622, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 20 %.

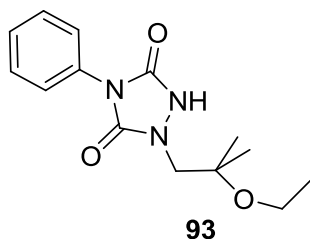


1-(2-μεθόξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 92.

Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή MeOH στους -27 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν

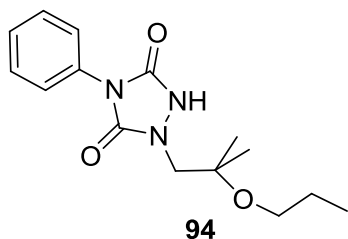
$[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.14$ (12.3 % 'ene' προϊόν, 87.7 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **92** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 62 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.36$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $\Sigma.τ. = 155-156$ °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.24 (s, 6H, CH_3), 3.22 (s, 3H, O- CH_3), 3.60 (s, 2H, N- CH_2), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 8.29 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 21.4 [2C, $\text{C}-(\underline{\text{CH}_3})_2$], 49.3 (OCH_3), 54.7 (CH_2), 76.0 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.5 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.0 (C=O), 152.7 (C=O); FT IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3443 (N-H), 3208 (C-H), 2989 (C-H),

2975 (C-H), 2963 (C-H), 2926 (C-H), 1769 (C=O), 1694 (C=O), 1602, 1505, 1440, 1416, 1360, 1240, 1221, 1125, 1077, 978, 858, 766, 695, 630; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογισμός για $C_{13}H_{17}N_3O_3+Na$: 286.1162, $[M+Na]^+$. Βρέθηκε: 286.1168, $[M+Na]^+$, 100 %; 264.1377, $[M+H]^+$, 95 %.



1-(2-αιθοξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 93.

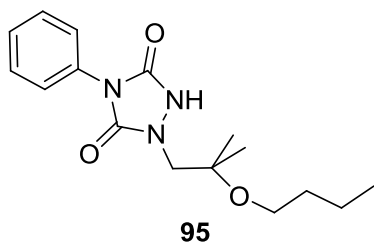
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή EtOH στους $-27\text{ }^\circ\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[ene]/[trap]= 0.38$ (27.5 % 'ene' προϊόν, 72.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **93** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 51 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.48$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $\Sigma.τ.= 145 - 146\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_H (ppm): 1.20 (t, $J= 7.1\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$), 1.26 (s, 6H, CH_3), 3.46 (q, $J= 7.1\text{ Hz}$, 2H, O- CH_2), 3.60 (s, 2H, N- CH_2), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.90(brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_C (ppm): 16.1 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.1 [2C, C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 55.1 (N- CH_2), 57.1 (O CH_2), 75.9 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.5 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3443 (N-H), 3276 (C-H), 3060 (C-H), 2978 (C-H), 2919 (C-H), 2880 (C-H), 1767 (C=O), 1694 (C=O), 1600, 1501, 1382, 1289, 1237, 1214, 1124, 1072, 982, 894, 848, 771, 702, 634; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $C_{14}H_{19}N_3O_3+H^+$: 278.1499, $[M+H]^+$. Βρέθηκε: 278.1489, $[M+H]^+$, 100 %.



1-(2-μεθυλο-2-προποξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 94.

Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PrOH στους -31 °C και η αναλογία των προϊόντων

ήταν [ene]/[trap]= 0.49 (32.9 % ‘ene’ προϊόν, 67.1 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **94** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 51 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.58 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 126 – 127 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.27 (s, 6H, CH_3), 1.59 (sextet, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H, O- CH_2), 3.61 (s, 2H, N- CH_2), 7.33-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.80 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 10.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 22.0 [2C, C-(CH_3) $_2$], 23.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 55.1 (N- CH_2), 63.4 (O CH_2), 76.0 [$\text{C}-(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.5 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3443 (N-H), 3280 (C-H), 3068 (C-H), 2973 (C-H), 2935 (C-H), 2898 (C-H), 2874 (C-H), 1774 (C=O), 1693 (C=O), 1602, 1505, 1445, 1363, 1289, 1233, 1127, 1074, 1006, 895, 767, 695, 637; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 292.1655, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 292.1658, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.

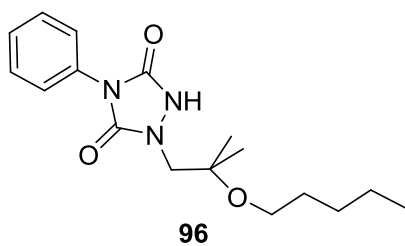


1-(2-βουτοξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 95.

Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*BuOH στους -25 °C και η αναλογία των προϊόντων

ήταν [ene]/[trap]= 0.76 (43.2 % ‘ene’ προϊόν, 56.8 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **95** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 40 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.63 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 92 – 93

°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 1.27 (s, 6H, CH_3), 1.39 (sextet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 1.56 (quintet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2$), 3.40 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.60 (s, 2H, N- CH_2), 7.33-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 7.78 (s, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 13.9 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 19.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 22.0 [2C, C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 32.5 (O $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.1 (N- CH_2), 61.5 (O CH_2), 75.9 [$\underline{\text{C}}\text{-}(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3454 (N-H), 3314 (C-H), 3172 (C-H), 3063 (C-H), 2958 (C-H), 2933 (C-H), 2868 (C-H), 1770 (C=O), 1694 (C=O), 1602, 1505, 1440, 1421, 1285, 1237, 1126, 1073, 982, 893, 766, 700, 636; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 306.1812, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 306.1815, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.

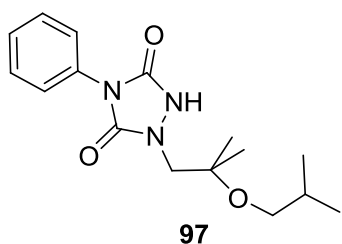


1-[2-μεθυλο-2-(πεντυλοξυ)προπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 96.

Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PentOH στους -25 °C και η αναλογία των

προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.82$ (45.1 % 'ene' προϊόν, 54.9 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **96** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 39 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.65$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ. = $80 - 81$ °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.92 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$), 1.25 (s, 6H, CH_3), 1.32 (sextet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$), 1.34 (quintet, $J= 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2$), 1.56 (quintet, $J= 7.5$ Hz, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$), 3.38 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H, O- CH_2), 3.60 (s, 2H, N- CH_2), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.85 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 14.0 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.0 [2C, C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 22.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 28.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30.1 (O $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.0 (N- CH_2), 61.8 (O CH_2), 75.9

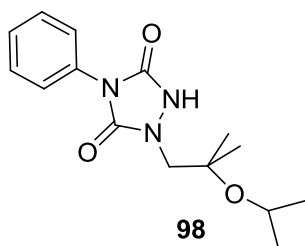
[C-(CH₃)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.0 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3448 (N-H), 3266 (C-H), 3084 (C-H), 2967 (C-H), 2952 (C-H), 2933 (C-H), 2868 (C-H), 2851 (C-H), 1771 (C=O), 1693 (C=O), 1602, 1505, 1457, 1420, 1291, 1238, 1126, 1078, 981, 896, 767, 693, 644; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για C₁₇H₂₅N₃O₃+H⁺: 320.1968, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 320.1973, [M+H]⁺, 100 %.



1-(2-ισοβουτοξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 97.

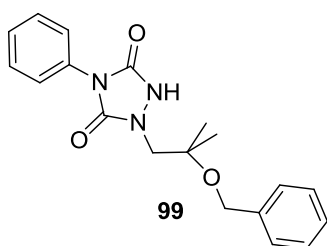
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*BuOH στους -25 °C και η αναλογία των προϊόντων

ήταν [ene]/[trap]= 0.80 (44.4 % 'ene' προϊόν, 55.6 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **97** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 38 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.65 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 107 – 108 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.94 [d, *J*= 7.2 Hz, 6H, CH-(CH₃)₂], 1.25 (s, 6H, CH₃), 1.80 (ninetet, *J*= 7.2 Hz, 1H, CH₂-CH), 3.17 (d, *J*= 5.0 Hz, 2H, O-CH₂), 3.61 (s, 2H, N-CH₂), 7.33-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 7.79 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 19.6 [2C, CH-(CH₃)₂], 22.0 [2C, C-(CH₃)₂], 29.0 [CH-(CH₃)₂], 55.2 (N-CH), 68.5 (OCH₂), 75.9 [C-(CH₃)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3437 (N-H), 3232 (C-H), 3199 (C-H), 3135 (C-H), 3082 (C-H), 2977 (C-H), 2952 (C-H), 2892 (C-H), 2869 (C-H), 1768 (C=O), 1687 (C=O), 1602, 1505, 1301, 1228, 1124, 1075, 987, 896, 766, 694, 649; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₃N₃O₃+H⁺: 306.1812, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 306.1804, [M+H]⁺, 100 %.



**1-(2-ισοπροποξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζο-
λιδινο-3,5-διόνη, 98.**

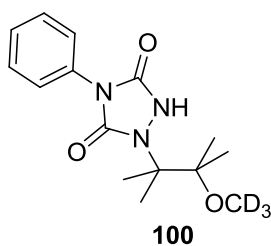
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*PrOH στους $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.6 (61.5 % ‘ene’ προϊόν, 38.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **98** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 27 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.58$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= $170 - 171\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.16 [d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 6H, CH-(CH_3)₂], 1.27 (s, 6H, CH_3), 3.56 (s, 2H, N- CH_2), 3.86 (septet, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H, O-CH), 7.33-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 7.99 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 22.8 [2C, C-(CH_3)₂], 25.1 [2C, CH-(CH_3)₂], 56.0 (N- CH_2), 64.6 [O-CH], 76.6 [C-(CH_3)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.3 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3440 (N-H), 3261 (C-H), 3077 (C-H), 3063 (C-H), 2978 (C-H), 2934 (C-H), 2911 (C-H), 1774 (C=O), 1693 (C=O), 1602, 1505, 1449, 1425, 1367, 1239, 1189, 1128, 1006, 890, 767, 695, 638; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 292.1655, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 292.1651, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %.



**1-[2-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλοπροπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζο-
λιδινο-3,5-διόνη, 99.**

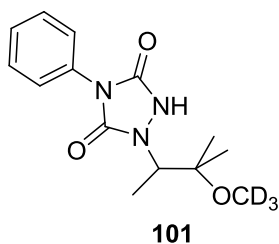
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή BnOH στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.8 (44.4 % ‘ene’ προϊόν, 56.6 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **99** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 26 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.52$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.39 (s, 6H, CH_3), 3.69 (s, 2H, N- CH_2), 4.49 (s, 1H, O- CH_2),

7.31-7.53 (m, 10H, αρωματικά), 7.71 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 22.2 [2C, C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 55.5 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 64.4 [O- $\underline{\text{C}}\text{H}$], 76.7 [$\underline{\text{C}}$ -(CH_3) $_2$], 125.5 (2C, αρωματικά), 127.4 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.1 (αρωματικό), 128.7 (2C, αρωματικά), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 138.2 (αρωματικό), 152.4 (C=O), 152.5 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 340.1656, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 340.1649, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %, 362.1458, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 40 %.



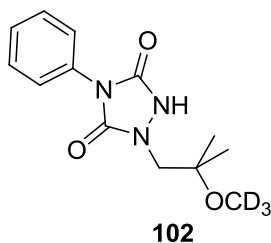
1-[3-(2',2',2'-τριδευτεριο-μεθοξυ)-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 100.

Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή CD_3OD στους $-30\text{ }^\circ\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.20$ (16.7 % 'ene' προϊόν, 83.3 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **100** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 60 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.48$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ. = 127 – 128 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm): 1.23 [s, 6H, C-C-(CH_3) $_2$], 1.63 [s, 6H, N-C-(CH_3) $_2$], 7.32-7.50 (m, 5H, aromatics), 8.47 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ_{C} (ppm): 19.1 [2C, O-C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 22.6 [2C, N-C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$], 48.5 (septet, $J_{\text{C,D}} = 21.6\text{ Hz}$, - OCD_3), 67.4 (N-C), 82.9 [O- $\underline{\text{C}}$ -(CH_3) $_2$], 126.0 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.9 (αρωματικά), 131.5 (2C, αρωματικό), 149.8 (C=O), 152.0 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3415 (N-H), 3220 (C-H), 3213 (C-H), 2987 (C-H), 2237 (C-D), 2204 (C-D), 1767 (C=O), 1686 (C=O), 1654, 1500, 1425, 1298, 1223, 1167, 1117, 1039, 865, 795, 766, 685, 602; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{D}_3\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$: 317.1663, $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 317.1651, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %.



1-[3-(2',2',2'-τριδευτεριο-μεθοξυ)-3-μεθυλοβουταν-2-υλο]-4-φαινυλ-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 101.

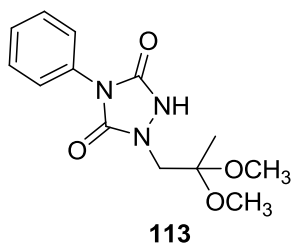
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή CD₃OD στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.20 (16.7 % 'ene' προϊόν, 83.3 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **101** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 61 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.48 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 141 – 142 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm): 1.22 (s, 3H, CH₃, *trans* με C-H), 1.29 (s, 3H, CH₃, *cis* με C-H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H, N-C-CH₃), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H, N-CH), 7.34-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 8.04 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.76 MHz) δ_C (ppm): 12.1 (CH-CH₃), 21.4 [C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 22.6 [C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 48.6 (septet, $J_{C,D}$ = 21.6 Hz, -OCD₃), 58.8 (N-C), 77.7 [C-(CH₃)₂], 125.5 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.5 (αρωματικό), 151.5 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3433 (N-H), 3203 (C-H), 3198 (C-H), 2986 (C-H), 2970 (C-H), 2925 (C-H), 2239 (C-D), 2203 (C-D), 1767 (C=O), 1709 (C=O), 1560, 1500, 1429, 1296, 1232, 1218, 1170, 1119, 1056, 914, 887, 770, 644, 570; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₄H₁₆D₃N₃O₃+Na: 303.1507, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: 303.1494, [M+Na]⁺, 100 %.



1-[2-(2',2',2'-τριδευτεριο-μεθοξυ)-2-μεθυλοπροπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 102.

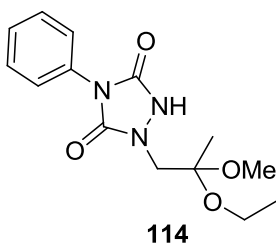
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή CD₃OD στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.30 (23.1 % 'ene' προϊόν, 76.9 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **102** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 61 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.61 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 133 – 134

°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm): 1.25 (s, 6H, CH_3), 3.61 (s, 2H, N- CH_2), 7.35-7.53 (m, 5H, aromatics), 8.23 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.76 MHz) δ_{C} (ppm): 21.4 [$\text{C}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 48.6 (septet, $J_{\text{C,D}}=21.6$ Hz, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{D}_3$), 54.7 (N- CH_2), 76.0 [$\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2$], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.1 (C=O), 152.7 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3447 (N-H), 3205 (C-H), 2976 (C-H), 2925 (C-H), 2231 (C-D), 2206 (C-D), 1769 (C=O), 1693 (C=O), 1600, 1502, 1439, 1419, 1365, 1238, 1225, 1126, 1117, 1043, 897, 771, 723, 696, 631; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{D}_3\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$: 289.1350, $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 289.1363, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %.



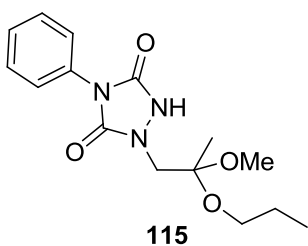
1-(2,2-διμεθοξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 113.

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή MeOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **113** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 60 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f=0.24$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.39 (s, 3H, CH_3), 3.27 (s, 6H, OCH_3), 3.75 (s, 2H, CH_2), 7.42-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 8.30 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 20.1 (C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.9 (2C, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 50.6 ($-\text{CH}_2$), 100.5 ($-\text{C}-$), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.4 (C=O), 153.3 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4+\text{Na}^+$: 302.1111, $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 302.1112, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %.



1-(2-αιθοξυ-2-μεθοξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 114.

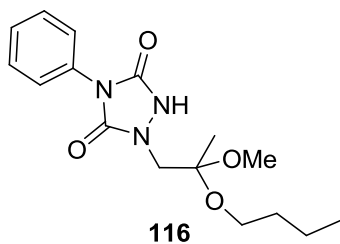
Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή EtOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **114** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 57 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.34$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.42 (s, 3H, C- CH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, OCH_2), 3.73 (dd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 17.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 1Ha, N- CH_2), 3.80 (dd, $J_{\text{Hb,Ha}} = 17.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 1Hb, N- CH_2), 7.34-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.97 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 15.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.6 (C- CH_3), 48.9 (-OCH_3), 51.0 (N- CH_2), 56.8 (-OCH_2), 100.5 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 153.1 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 316.1268, $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 316.1265, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100 %.



1-(2-μεθοξυ-2-προποξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 115.

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PrOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **115** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 58 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.44$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.41 (s, 3H, C- CH_3), 1.61 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, OCH_2), 3.72 (dd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 20.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1Ha, N- CH_2), 3.80 (dd, $J_{\text{Hb,Ha}} = 20.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1Hb, N- CH_2), 7.34-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.94 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 10.7

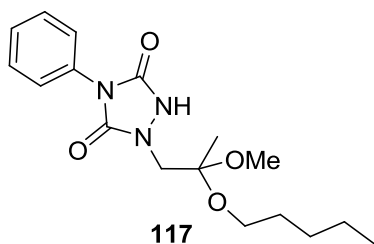
(CH₂-CH₃), 20.6 (C-CH₃), 23.1 (CH₂-CH₃), 48.9 (-OCH₃), 50.9 (N-CH₂), 63.0 (-OCH₂), 100.4 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 153.1 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₅H₂₁N₃O₄+Na⁺: 330.1424, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: 330.1422, [M+Na]⁺, 100 %.



**1-(2-βουτοξυ-2-μεθοξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολι-
δινο-3,5-διόνη, 116.**

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*BuOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **116**

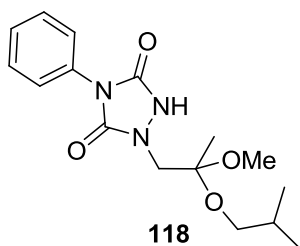
απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 55 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.46 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.94 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.39 (sextet, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.41 (s, 3H, C-CH₃), 1.59 (quintet, *J*= 7.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, OCH₂), 3.72 (dd, *J_{Ha,Hb}*= 20.0 Hz, *J*= 15.0 Hz, 1H_a, N-CH₂), 3.80 (dd, *J_{Hb,Ha}*= 20.0 Hz, *J*= 15.0 Hz, 1H_b, N-CH₂), 7.34-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.88 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 13.9 (CH₂-CH₃), 19.4 (CH₂-CH₃), 20.6 (C-CH₃), 32.0 (O-CH₂-CH₂), 48.9 (-OCH₃), 50.9 (N-CH₂), 61.2 (-OCH₂), 100.5 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 153.0 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₃N₃O₄+Na⁺: 344.1581, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: 344.1583, [M+Na]⁺, 100 %.



1-[2-μεθοξυ-2-(πεντυλοξυ)προπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 117.

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *n*PentOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **117**

απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 50 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.50$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.25-1.39 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 4H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.41 (s, 3H, C- CH_3), 1.59 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, OCH₂), 3.72 (dd, $J_{\text{Ha,Hb}} = 20.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H_a, N-CH₂), 3.80 (dd, $J_{\text{Hb,Ha}} = 20.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H_b, N-CH₂), 7.37-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.85 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 14.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.6 (C- CH_3), 22.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 28.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.6 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 48.9 (-OCH₃), 50.9 (N-CH₂), 61.5 (-OCH₂), 100.6 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 153.1 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 358.1737, $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Βρέθηκε: 358.1731, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100 %.

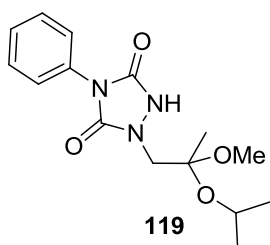


1-(2-ισοβουτοξυ-2-μεθοξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 118.

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*BuOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **118** απομονώθηκε

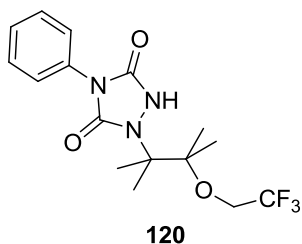
με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 46 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.46$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H, CH-(CH_3)₂), 1.42 (s, 3H, C- CH_3), 1.85 (ninetet, $J = 7.5$ Hz, 1H, -CH-), 3.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, -OCH₂), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H,

OCH₂), 3.73 (dd, $J_{Ha,Hb}$ = 20.0 Hz, J = 15.0 Hz, 1H_a, N-CH₂), 3.81 (dd, $J_{Hb,Ha}$ = 20.0 Hz, J = 15.0 Hz, 1H_b, N-CH₂), 7.34-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.82 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 19.5 [2C, CH-(CH₃)₂], 20.6 (C-CH₃), 28.7 (-CH-), 49.0 (-OCH₃), 50.9 (N-CH₂), 68.0(-OCH₂), 100.5 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 153.1 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₃N₃O₄+Na⁺: 344.1581, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: 344.1577, [M+Na]⁺, 100 %.



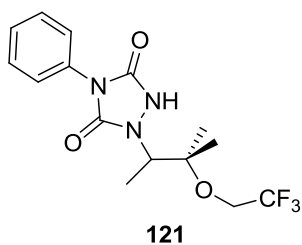
1-(2-ισοπροποξυ-2-μεθοξυπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 119.

Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή *i*PrOH σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **119** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 42 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.42 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.22 [d, J = 5.0 Hz, 6H, CH-(CH₃)₂], 1.44 (s, 3H, C-CH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H, OCH₂), 3.66 (dd, $J_{Ha,Hb}$ = 45.0 Hz, J = 15.0 Hz, 1H_a, N-CH₂), 3.84 (dd, $J_{Hb,Ha}$ = 45.0 Hz, J = 15.0 Hz, 1H_b, N-CH₂), 4.13 (septet, J = 7.5 Hz, 1H, -OCH-), 7.35-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 7.79 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 21.3 (C-CH₃), 24.2 [CH-(CH₃)Me], 24.3 [CH-(CH₃)Me], 49.5 (-OCH₃), 51.8 (N-CH₂), 64.5 (-OCH), 101.2 (-C-), 125.6 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 152.2 (C=O), 152.8 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₅H₂₁N₃O₄+Na⁺: 330.1424, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: , [M+]⁺, 100 %.



1-[2,3-διμεθυλο-3-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 120.

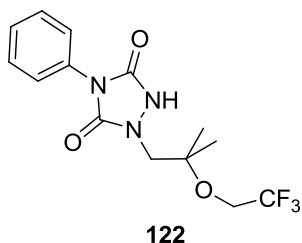
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή TFE στους $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 9.5 (90.4 % ‘ene’ προϊόν, 9.6 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **120** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 8 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.38$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.32 [s, 6H, C-(CH_3) $_2$], 1.68 [s, 6H, N-C-(CH_3) $_2$], 3.84 (q, $J = 8.34$ Hz, 2H, O- CH_2), 7.32-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 9.64 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 20.1 [2C, C-C-(CH_3) $_2$], 22.8 [2C, N-C-(CH_3) $_2$], 60.4 (q, $J_{\text{C,CF}_3} = 34.81$ Hz, O CH_2), 67.3 (N-C), 85.0 [C-C-(CH_3) $_2$], 123.9 (q, $J_{\text{C,F}_3} = 277.77$ Hz, CF_3), 125.9 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 150.1 (C=O), 152.2 (C=O); FT IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3441 (N-H), 2995 (C-H), 2954 (C-H), 2928 (C-H), 2854 (C-H), 1702 (C=O), 1692 (C=O), 1602, 1561, 1503, 1431, 1384, 1283, 1223, 1163, 1100, 973, 769, 708, 690; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$: 360.1530, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 360.1523, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100 %, 382.1336, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 40 %.



1-[3-μεθυλο-3-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 121.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή TFE στους $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.17 (53.9 % ‘ene’ προϊόν, 46.1 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **121** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 40 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.55$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $\Sigma.\tau. = 130 - 131$

°C; ¹H NMR, (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm): 1.26 (s, 3H, CH₃, *trans* με C-H), 1.32 (s, 3H, CH₃, *cis* με C-H), 1.33 (d, *J*= 6.95 Hz, 3H, CH-CH₃), 3.74 (qd, *J*_{H_a,H_b}= 11.34 Hz, *J*_{H_a,CF₃} = 8.50 Hz, 1H_a, O-CH₂), 3.81 (qd, *J*_{H_b,H_a}= 11.34 Hz, *J*_{H_b,CF₃} = 8.50 Hz, 1H_b, O-CH₂), 4.25 (q, *J*= 6.95 Hz, 1H, N-CH), 7.34-7.51 (m, 5H, αρωματικά), 7.86 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.8 MHz) δ_C (ppm): 11.8 (CH-CH₃), 21.8 [C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 23.1 [C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 59.0 (N-CH), 60.3 (q, *J*_{C,CF₃}= 34.64 Hz, -OCH₂), 79.6 [C-(CH₃)₂], 123.9 (q, *J*_{C,F₃}= 277.23 Hz, CF₃), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.3 (C=O), 152.8 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3504 (N-H), 3157 (C-H), 3110 (C-H), 2991 (C-H), 2949 (C-H), 1774 (C=O), 1685 (C=O), 1603, 1508, 1440, 1382, 1306, 1285, 1236, 1188, 1139, 1009, 972, 849, 837, 771, 749, 713, 635, 599; HRMS (QSTAR Pulsar) Υπολογίστηκε για C₁₅H₁₈F₃N₃O₃+H⁺: 346.1373, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 368.1218, [M+Na]⁺, 100 %, 346.1375, [M+H]⁺, 70 %.

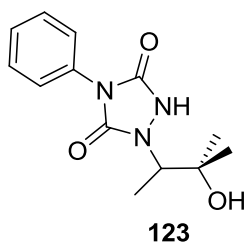


122

1-[2-μεθυλο-2-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)προπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 122.

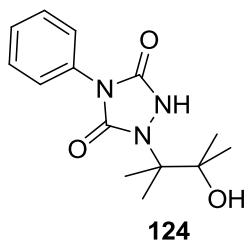
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρή TFE στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.53 (34.6 % 'ene' προϊόν, 65.4 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **122** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 52 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.40 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 109 – 110 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.33 (s, 6H, CH₃), 3.69 (s, 2H, N-CH₂), 3.82 (q, *J*= 8.34 Hz, 2H, O-CH₂), 7.33-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 9.59 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 21.8 [2C, C-(CH₃)₂], 55.7 (N-CH₂), 60.5 (q, *J*_{C,CF₃}= 35.01 Hz, -OCH₂), 78.24 (-C-), 123.8 (q, *J*_{C,F₃}= 277.39 Hz, -CF₃), 125.6 (2C, αρωματικά), 128.4

(αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 131.1 (αρωματικό), 152.8(C=O), 152.9 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3467 (N-H), 3298 (C-H), 3184 (C-H), 3068 (C-H), 2992 (C-H), 2939 (C-H), 1782 (C=O), 1710 (C=O), 1603, 1561, 1505, 1465, 1412, 1300, 1277, 1168, 1099, 994, 954, 902, 778, 756, 695, 594; HRMS (QSTAR Pulsar) υπολογίστηκε για C₁₄H₁₆F₃N₃O₃+H⁺: 332.1216, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 332.1206, [M+H]⁺, 100 %.



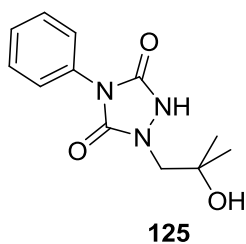
1-(3-υδροξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη, 123.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.92 (47.9 % 'ene' προϊόν, 52.1 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **123** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 50 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.13 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1.5, v/v); Σ.τ.= 144 – 145 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.29 (s, 3H, CH₃, *trans* με C-H), 1.34 (d, J = 4.8 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃, *cis* με C-H), 2.3 (brs, 1H, OH), 4.16 (q, J = 4.2 Hz, 1H, CH), 7.33-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 8.79 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 12.2 (CH-CH₃), 27.4 (C-CH₃, *trans* με C-H), 28.4 (C-CH₃, *cis* με C-H), 58.3 (CH), 73.9 (-C-), 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 151.9 (C=O), 152.8 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3411 (N-H), 3308 (O-H), 2978 (C-H), 1763 (C=O), 1710 (C=O), 1504, 1455, 1376, 1214, 1129, 865, 771, 755, 589; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₃H₁₇N₃O₃+H⁺: 264.1353, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 264.1340, [M+H]⁺, 100 %.



1-(3-υδροξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη, 124.

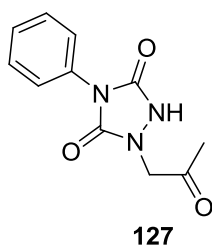
Η αντίδραση του **28** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.09 (52.2 % ‘ene’ προϊόν, 47.8 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **124** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 45 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.27 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1.5, v/v); Σ.τ.= 149 – 150 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.31 [s, 6H, C-(CH_3) $_2$], 1.59 [s, 6H, N-C-(CH_3) $_2$], 3.48 (brs, 1H, OH), 7.35-7.48 (m, 5H, αρωματικά), 8.82 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 22.2 [2C, C-(CH_3) $_2$], 26.0 [2C, N-C-(CH_3) $_2$], 68.2 (N-C-), 77.4 (-C-OH), 126.0 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 151.0 (C=O), 152.4 (C=O); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3357 (N-H), 3204 (O-H), 2995 (C-H), 2969 (C-H), 2925 (C-H), 1761 (C=O) 1690 (C=O), 1503, 1435, 1375, 1295, 1113, 952, 717, 544; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$: 278.1510, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 278.1491, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %.



1-(2-υδροξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη, 125.

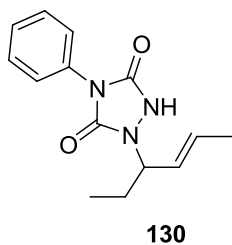
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.75 (42.8 % ‘ene’ προϊόν, 57.2 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **125** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 55 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.17 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1.5, v/v); Σ.τ.= 104 – 105 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.35 [s, 6H, (CH_3) $_2$], 3.61 (s, 2H, CH_2), 7.34-7.53 (m, 5H, αρωματικά); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 27.3

[2C, -(CH₃)₂], 55.5 (CH₂), 72.2 (-C-), 125.60 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 152.4 (C=O), 152.8 (C=O); FT IR (KBr, ν cm⁻¹): 3449 (N-H), 3200 (O-H), 2926 (C-H), 2853 (C-H), 1735 (C=O), 1701 (C=O), 1503, 1449, 1432, 1390, 1228, 1122, 796, 694, 635, 578; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₂H₁₅N₃O₃+H⁺: 250.1196, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 250.1185, [M+H]⁺, 100 %.



1-(2-οξοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 127.

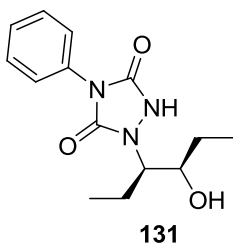
Η αντίδραση του **103** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **127** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 3:1, v/v), 69 % απόδοση, ελαιώδες, *R_f*= 0.69 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 2.16 (s, 3H, -CH₃), 4.4 (s, 2H, -CH₂-), 7.34-7.48 (m, 5H, αρωματικά), 8.8 (brs, 1H, N-H); ¹³CNMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 27.0 (-CH₃), 55.8 (-CH₂-), 125.8 (2C, αρωματικά), 128.5 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 130.9 (αρωματικό), 154.0 (C=O), 154.2 (C=O), 201.3 (CH₂-C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₁H₁₁N₃O₃+Na⁺: 256.0693, [M+Na]⁺. Βρέθηκε: 256.0680, [M+Na]⁺, 100%, 234.0865, [M+H]⁺, 60 %.



1-(4-εξεν-3-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 130.

Η αντίδραση του **128** με το PhTAD πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **130** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρας, 4:1, v/v), 58 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.43 (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.93 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 1.68 (d, 3H, CH-CH₃), 1.60-1.84 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 2H, -CH₂-), 4.51 (q, *J*= 7.5 Hz, N-CH),

5.48 (ddd, $J_1= 15.0$ Hz, $J_2= 7.5$ Hz, $J_3= 1.6$ Hz, 1H, N-CH-CH=), 5.79 (ddq, $J_1= 15.0$ Hz, $J_2= 7.5$ Hz, $J_3= 1.3$ Hz, 1H, -CH-CH₃), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 8.68 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 10.7 (CH₂-CH₃), 17.8 (CH-CH₃), 25.2 (CH₂-CH₃), 60.0 (N-CH), 125.5 (2C, αρωματικά), 126.9 (=CH-CH₃), 128.1 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 130.8 (N-CH-CH=) 131.3 (αρωματικό), 152.4 (C=O), 154.1 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₄H₁₇N₃O₂+H⁺: , [M+H]⁺. Βρέθηκε: , [M+H]⁺, 100 %; ESI MS υπολογίστηκε για C₁₄H₁₇N₃O₂: 259.3, [M]. Βρέθηκε: 257.9, [M-H]⁺.



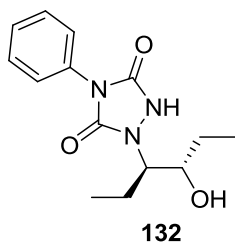
131

1-[(3R,4R)-4-υδροξεξαν-3-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 131.

Η αντίδραση του **128** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 1.70 (62.9 % 'ene' προϊόν, 37.1 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **131** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 4:1, v/v), 23 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f= 0.18$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.93 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 0.98 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H, N-CH-CH₂-CH₃), 1.48-1.74 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 3H, (2H, HO-CH-CH₂, 1H, CH₂-CH-N)], 1.85-2.07 (m, όχι καλός διαχωρισμός, 1H, -CH₂-CH-N), 3.71 (ddd, $J_1= 6.8$ Hz, $J_2= 6.8$ Hz, $J_3= 2.1$ Hz, 1H, N-CH-), 4.10 (ddd, $J_1= 10.0$ Hz, $J_2= 5.3$ Hz, $J_3= 2.1$ Hz, 1H, -CH-OH), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 8.10 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 9.8 (N-CH-CH₂-CH₃), 10.6 (CH₂-CH₃), 23.0 (N-CH-CH₂), 27.8 (CH₂-CH-OH), 59.7 (N-CH), 75.1 (C-OH), 125.6 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.1 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 152.6 (C=O), 153.0 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₄H₁₉N₃O₃+H⁺: , [M+H]⁺.

Βρέθηκε: , [M+H]⁺, 100 %; ESI MS υπολογίστηκε για C₁₄H₁₉N₃O₃: 277.3, [M].

Βρέθηκε: 275.9, [M-H]⁺.



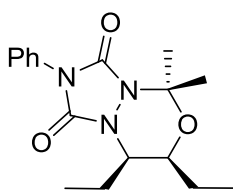
1-[(3R,4S)-4-υδροξυεξαν-3-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 131.

Η αντίδραση του **129** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα ακετόνης/νερού (70/30, v/v) στους 0 °C και η αναλογία των προϊόντων

ήταν [ene]/[trap]= 1.15 (53.5 % 'ene' προϊόν, 46.5 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **132** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 4:1, v/v), 12 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.15 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, N-CH-CH₂-CH₃), 1.46-1.72 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 3H, (2H, HO-CH-CH₂, 1H, CH₂-CH-N)], 1.85-2.07 (m, όχι καλός διαχωρισμός, 1H, -CH₂-CH-N), 3.90 (ddd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 5.5 Hz, J_3 = 2.8 Hz, 1H, N-CH), 4.10 (ddd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 5.3 Hz, J_3 = 2.1 Hz, 1H, -CH-OH), 7.32-7.54 (m, 5H, αρωματικά), 8.11 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 10.2 (N-CH-CH₂-CH₃), 10.3 (CH₂-CH₃), 17.6 (N-CH-CH₂), 27.4 (CH₂-CH-OH), 59.8 (N-CH), 77.2 (C-OH), 125.7 (2C, αρωματικά), 128.2 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 151.9 (C=O), 152.9 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₄H₁₉N₃O₃+H⁺: , [M+H]⁺.

Βρέθηκε: , [M+H]⁺, 100 %; ESI MS υπολογίστηκε για C₁₄H₁₉N₃O₃: 277.3, [M].

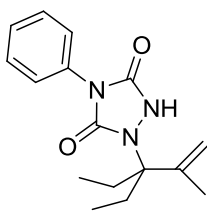
Βρέθηκε: 276.0, [M-H]⁺.



133

7,8-διαιθυλο-5,5-διμεθυλο-2-φαινυλοδιυδρο-(1,2,4)-τριαζολο-(1,2-c)-(1,3,4)-οξαδιαζίνη-1,3-(2H,5H)-διόνη, 133.

Η αντίδραση του **129** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ισχυρά όξινες συνθήκες (TFA), σε διαλύτη ακετόνη, με μοριακή αναλογία αντιδρώντων, αλκένιο:PhTAD:TFA, 1.1:1:50, στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.19 (16.0 % 'ene' προϊόν, 84.0 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **133** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 7:1, v/v), 21 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.65$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, O-CH-CH₂-CH₃), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, N-CH-CH₂-CH₃), 1.40-1.70 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 3H, (2H, O-CH-CH₂, 1H, CH₂-CH-N)], 1.54 (s, 3H, C(CH₃)Me, *cis* με C-H), 1.89 (s, 3H, C(CH₃)Me, *trans* με C-H), 1.91-2.01 (m, όχι καλός διαχωρισμός, 1H, -CH₂-CH-N), 3.98 (d,d,d, $J_1 = 8.00$ Hz, $J_2 = 5.88$ Hz, $J_3 = 2.38$ Hz, 1H, O-CH], 4.14 (d,d,d, $J_1 = 10.38$ Hz, $J_2 = 4.13$ Hz, $J_3 = 2.75$ Hz, 1H, N-CH), 7.32-7.51 (m, 5H, αρωματικά); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz) δ_{C} (ppm): 9.7 (N-CH-CH₂-CH₃), 10.4 (O-CH₂-CH₃), 18.9 (N-CH-CH₂), 19.0 [C(CH₃)Me, *cis* με C-H], 24.2 (CH₂-CH-O), 27.4 [C(CH₃)Me, *trans* με C-H], 55.4 (N-CH), 73.3 (-C-O), 90.4 [C(CH₃)₂], 125.6 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 150.8 (C=O), 152.0 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₇H₂₃N₃O₃+H⁺: 318.1812, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 318.1804, [M+H]⁺, 100%, 340.1620, [M+Na]⁺, 30 %.

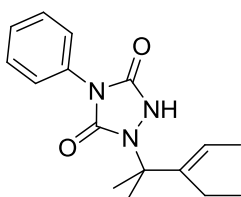


137

1-(3-αιθυλο-2-μεθυλο-1-πεντεν-3-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 137.

Η αντίδραση του **134** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και η αναλογία των προϊόντων ήταν

[ene_{Me}]/[ene_{Et}]= 1.45 (59.2 % 'ene_{Me}' προϊόν, 40.8 % 'ene_{Me}' προϊόν). Το προϊόν **137** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 7:1, v/v), 42 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.57 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.88 (t, *J*= 7.5 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 1.78 (s, 3H, C-CH₃), 2.01 (q, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 2.06 (q, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 2.20 (q, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 2.25 (q, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 5.10 (d, *J*= 17.5 Hz, 2H, =CH₂), 7.33-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 7.80 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.8 MHz) δ_C (ppm): 8.2 (2C, CH₂-CH₃), 19.3 (C-CH₃), 24.6 (2C, CH₂-CH₃), 71.7 (N-C), 115.6 (=CH₂), 125.7 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.3 (αρωματικό), 144.0 (=C), 151.5 (C=O), 152.6 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₁N₃O₂+H⁺, [M+H]⁺. Βρέθηκε: , [M+H]⁺, 100 %.



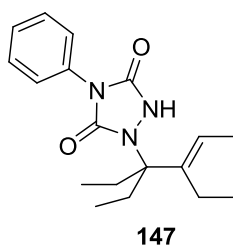
138

1-(3-αιθυλο-2-μεθυλο-3-πεντεν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 138.

Η αντίδραση του **134** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και η αναλογία των προϊόντων

ήταν [ene_{Me}]/[ene_{Et}]= 1.45 (59.2 % 'ene_{Me}' προϊόν, 40.8 % 'ene_{Me}' προϊόν). Το προϊόν **138** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 7:1, v/v), 30 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.60 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 1.07 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.65 (s, 6H, C-CH₃), 1.67 (δ, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH-CH₃), 2.21 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 5.65 (q, *J*= 7.5 Hz, 1H,

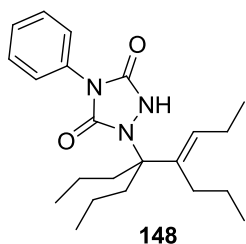
=CH), 7.32-7.51 (m, 5H, αρωματικά), 7.71 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.8 MHz) δ_C (ppm): 13.5 (CH-CH₃), 14.0 (CH₂-CH₃), 24.5 (2C, C-CH₃), 66.3 (N-C), 122.9 (=CH), 125.7 (2C, αρωματικά), 128.1 (αρωματικό), 129.0 (2C, αρωματικά), 131.2 (αρωματικό), 142.5 (=C), 152.1 (C=O), 152.6 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₆H₂₁N₃O₂+H⁺: , [M+H]⁺. Βρέθηκε: , [M+H]⁺, 100 %; ESI MS υπολογίστηκε για C₁₆H₂₁N₃O₂: 287.3, [M]. Βρέθηκε: 286.3, [M-H]⁺.



147

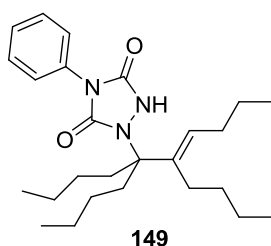
1-(3,4-διαιθυλο-4-εξεν-3-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 147.

Η αντίδραση του **144** με το PhTAD πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH₂Cl₂ σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **147** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 4:1, v/v), 76 % απόδοση, άσπρη σκόνη, R_f = 0.72 (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 1:1, v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ_H (ppm): 0.83 [t, J = 7.50 Hz, 6H, NC(CH₂-CH₃)₂], 1.01 (t, J = 7.50 Hz, 3H, =C-CH₂-CH₃), 1.67 (d, 3H, J = 7.50 Hz, CH-CH₃), 1.87-2.32 (m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη, 6H, -CH₂-CH₃), 5.56 (q, J = 7.50 Hz, 1H, CH), 7.31-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.43 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 8.3 [2C, NC-(CH₂-CH₃)₂], 13.5 (=C-CH₂-CH₃), 13.6 (CH-CH₃), 20.3 (=C-CH₂-CH₃), 24.5 [2C, NC-(CH₂-CH₃)₂], 73.1 (N-C), 124.9 (CH), 125.8 (2C, αρωματικά), 127.9 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 140.1 (=C-), 150.1 (C=O), 152.3 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₁₈H₂₅N₃O₂+H⁺: 316.2020, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 316.2000, [M+H]⁺, 100%.



1-(4,5-διπροπυλο-5-οκτεν-4-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 148.

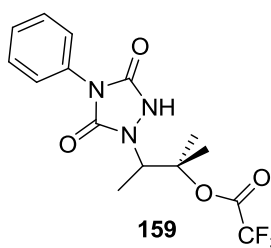
Η αντίδραση του **145** με το PhTAD πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH_2Cl_2 σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **148** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 4:1, v/v), 61 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.65$ (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 2:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.95 (q, $J=7.50$ Hz, 12H, $-\text{CH}_3$), 1.11-1.41 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη overlapped 6H, $\text{NC}(-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3)_2$, $=\text{C}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$], 1.86-2.25 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη 8H, $\text{NC}(-\underline{\text{CH}_2})_2$, $=\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$], 5.42 (t, $J=7.50$ Hz, 1H, CH), 7.32-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 8.14 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 14.2 ($=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 14.3 [2C, N-C($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$) $_2$], 15.0 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 17.3 [2C, N-C($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$) $_2$], 21.6 ($=\text{C}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 23.3 ($\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$), 30.3 ($=\text{C}-\underline{\text{CH}_2}$), 34.9 [2C, N-C($\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) $_2$], 72.2 (N-C), 125.8 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 131.4 (αρωματικό), 132.5 (CH), 137.9 ($=\text{C}-$), 151.0 (C=O), 152.3 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}^+$: 372.2646, $[\text{M}+\text{H}]^+$. Βρέθηκε: 372.2631, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%.



1-(5,6-διβουτυλο-6-δεκεν-5-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 149.

Η αντίδραση του **146** με το PhTAD πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CH_2Cl_2 σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν **149** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 4:1, v/v), 49 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.70$ (Εξάνιο/Οξικό αιθυλεστέρα, 2:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 0.90 [t, $J=7.50$ Hz, 6H, $\text{NC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3})_2$], 0.91 (t, $J=7.50$ Hz, 6H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.31-1.40 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλο-

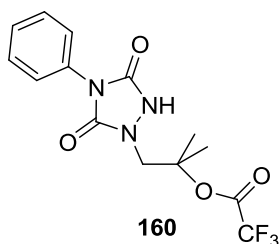
επικάλυψη 14H, NC(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂, CH-CH₂-CH₂, C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃], 1.90-2.26 [m, όχι καλός διαχωρισμός-αλληλοεπικάλυψη 6H, NC(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂, CH-CH₂, =C-CH₂], 5.43 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH), 7.33-7.51 (m, 5H, αρωματικά), 7.97 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ_C (ppm): 13.8 (=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 14.0 (-CH-CH₂-CH₂-CH₃), 14.1 [2C, N-C(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂], 22.8 (=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.9 [2C, N-C(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂], 23.5 (CH-CH₂-CH₂-CH₃), 26.1 [2C, N-C(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂], 27.7 (=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.4 (CH-CH₂), 32.0 (=C-CH₂), 32.4 [2C, N-C(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₂], 72.3 (N-C), 125.8 (2C, αρωματικά), 128.0 (αρωματικό), 128.9 (2C, αρωματικά), 130.6 (CH), 131.4 (αρωματικό), 138.7 (=C-), 151.0 (C=O), 152.3 (C=O); HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για C₂₆H₄₁N₃O₂+H⁺: 428.3272, [M+H]⁺. Βρέθηκε: 428.3254, [M+H]⁺, 100%.



**3-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδιν-1-υλο)-2-μεθυλοβου-
ταν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικός εστέρας, 159.**

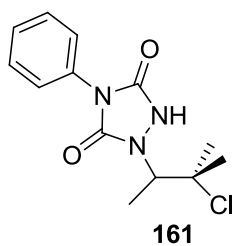
Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ισχυρά όξινες συνθήκες (TFA), σε ξηρό CHCl₃, με μοριακή αναλογία αντιδρώντων, αλκένιο:PhTAD:TFA, 1.1:1:50, στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν [ene]/[trap]= 0.14 (12.3 % 'ene' προϊόν, 87.7 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **159** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 7:1, v/v), 14 % απόδοση, άσπρη σκόνη, *R_f*= 0.20 (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); Σ.τ.= 144 – 155 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ_H (ppm): 1.42 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.70 [s, 3H, C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 1.75 [s, 3H, C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 4.35 (q, *J*= 6.95 Hz, 1H, CH), 7.38-7.52 (m, 5H, αρωματικά), 7.92 (brs, 1H, N-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125.8 MHz) δ_C (ppm): 11.9 (CH-CH₃), 22.9 [C-(CH₃)Me, *cis* με C-H], 23.3 [C-(CH₃)Me, *trans* με C-H], 59.5 (CH), 90.0 [-C(CH₃)₂], 114.2 (q, *J*= 286.8 Hz, CF₃), 125.4 (2C, αρωματικά),

128.4 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 130.9 (αρωματικό), 153.0 (C=O), 153.7 (C=O), 155.6 (q, $J=41.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); FT IR (KBr, ν cm^{-1}): 3055 (N-H), 3002 (C-H), 2995 (C-H), 2856 (C-H), 2731, 1782 (C=O), 1693 (C=O), 1601, 1560, 1504, 1458, 1433, 1365, 1217 (C-F), 1177 (C-F), 1121 (C-F), 894, 865, 769, 716, 648, 545.



1-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολοδιν-1-υλο)-2-μεθυλοπροπαν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικός εστέρας, 160.

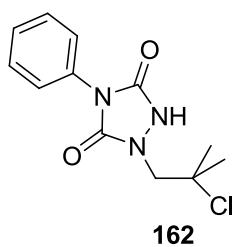
Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ισχυρά όξινες συνθήκες (TFA), σε ξηρό CHCl_3 , με μοριακή αναλογία αντιδρώντων, αλκένιο:PhTAD:TFA, 1.1:1:50, στους -30 °C και η αναλογία των προϊόντων ήταν $[\text{ene}]/[\text{trap}] = 0.35$ (25.9 % 'ene' προϊόν, 74.1 % προϊόν παγίδευσης). Το προϊόν **160** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 6:1, v/v), 27 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.19$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm): 1.67 (s, 6H, CH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.38-7.50 (m, 5H, αρωματικά), 8.01 (brs, 1H, N-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.8 MHz) δ_{C} (ppm): 22.8 [2C, (CH_3) $_2$], 55.9 (CH_2), 87.9 (-C-), 114.2 (q, $J=286.8$ Hz, CF_3), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.5 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 130.9 (αρωματικό), 153.5 (C=O), 153.6 (C=O), 155.7 (q, $J=41.5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$).



1-(3-χλωρο-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 161.

Η αντίδραση του **53** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CHCl_3 σε περίσσεια SiO_2 , με μοριακή αναλογία αντιδρώντων, αλκένιο:PhTAD: SiO_2 , 1.1:1:150 σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες προς πλήρη

σχηματισμό προϊόντος. Το προϊόν **161** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 4:1, v/v), 48 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.54$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} (ppm): 1.46 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$), 1.64 [s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{Me}$, *cis* με C-H], 1.74 [s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{Me}$, *trans* με C-H], 4.38 (q, $J = 6.75$ Hz, 1H, CH), 7.37-7.53 (m, 5H, αρωματικά), 7.57 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz) δ_{C} (ppm): 13.3 ($\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$), 30.1 [$\text{C}(\underline{\text{CH}_3})\text{Me}$, *cis* με C-H], 31.2 [$\text{C}(\underline{\text{CH}_3})\text{Me}$, *trans* με C-H], 60.7 (CH), 74.0 (-C-), 125.4 (2C, αρωματικά), 128.3 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 129.2 (αρωματικό), 153.0 (C=O), 153.3 (C=O); FT IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3198 (N-H), 2991 (C-H), 2990 (C-H), 1772 (C=O), 1695 (C=O), 1506, 1448, 1438, 1411, 1389, 1229, 1209, 1130, 806, 771, 710, 690, 563; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} + \text{H}^+$: 282.1004, $[\text{M} + \text{H}]^+$. Βρέθηκε: 282.1000, $[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%, 304.0816, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 45 %.



1-(2-χλωρο-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 162.

Η αντίδραση του **52** με το PhTAD, πραγματοποιήθηκε σε ξηρό CHCl_3 σε περίσσεια SiO_2 , με μοριακή αναλογία αντιδρώντων, αλκένιο:PhTAD: SiO_2 , 1.1:1:150 σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες προς πλήρη σχηματισμό προϊόντος. Το προϊόν **162** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 4:1, v/v), 24 % απόδοση, άσπρη σκόνη, $R_f = 0.40$ (Εξάνιο/Οξικός αιθυλεστέρας, 1:1, v/v); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ_{H} (ppm): 1.70 (s, 6H, CH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.36-7.55 (m, 5H, αρωματικά), 7.68 (brs, 1H, N-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ_{C} (ppm): 29.9 (2C, CH_3), 59.8 (CH_2), 70.3 (-C-), 125.5 (2C, αρωματικά), 128.4 (αρωματικό), 129.2 (2C, αρωματικά), 131.1 (αρωματικό), 153.4 (C=O), 153.6 (C=O); FT IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3277 (N-H), 2987 (C-H), 2933 (C-H), 2925 (C-H),

1770 (C=O), 1701 (C=O), 1500, 1458, 1439, 1390, 1365, 1256, 1203, 1169, 1111, 975,
891, 839, 762, 756, 700, 640, 567, 505; HRMS (Orbitrap) υπολογίστηκε για
 $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl+H^+$: , $[M+H]^+$. Βρέθηκε: , $[M+H]^+$, 100 %.

Συμπεράσματα

Στη διατριβή αυτή μελετήθηκε η αντίδραση του ηλεκτονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες. Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοψισθούν όπως παρακάτω:

- Ο εντροπικός έλεγχος της εκλεκτικότητας της αντίδρασης του PhTAD σε αλκοόλες ως διαλύτες, συνηγορεί στην ύπαρξη αλληλεπίδρασης του ενδιάμεσου AI και του διαλύτη σε μια S_N2 «τύπου» πυρηνόφιλη προσβολή, όπου το μέγεθος της αλκοόλης-διαλύτη, παίζει σημαντικό ρόλο στην εκλεκτικότητα αυτής.
- Ο εντροπικός έλεγχος της εκλεκτικότητας της αντίδρασης του PhTAD σε δευτεριωμένες αλκοόλες ως διαλύτες, έκανε σαφές ότι ο σχηματιζόμενος δεσμός N-H(D) παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβατική κατάσταση της προσθήκης του διαλύτη στο AI.
- Η μελέτη της αντίδρασης σε υποκατεστημένες βενζυλικές αλκοόλες (εξίσωσης Hammett), ενίσχυσε την άποψη περί εμπλοκής, στη μεταβατική κατάσταση, τουλάχιστον δύο μορίων διαλύτη (τριμοριακή αντίδραση).
- Προτάθηκε μια νέα μεταβατική κυκλική κατάσταση (Grothuss Transition State), η οποία συμφωνεί με τις τιμές των θερμοδυναμικών παραμέτρων, τόσο στην TFE, όσο και σε άλλες αλκοόλες. Σύμφωνα, με την νέα αυτή μεταβατική κυκλική κατάσταση, ο σχηματισμός των προϊόντων προσθήκης του διαλύτη στο ενδιάμεσο AI, είναι αποτέλεσμα της επίδρασης του πλέγματος που σχηματίζουν τα μόρια του πυρηνόφιλου διαλύτη.
- Η μέτρηση των ισοτοπικών φαινομένων διαλυτών, απέρριψε την διαμεσολάβηση ανοικτού διπολικού ενδιάμεσου, κατά το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και με συναγωνιστικά πειράματα των

αλκοολών. Επίσης, παρατηρήθηκαν στερεοπαρεμποδίσεις ανάμεσα στο ενδιάμεσο AI και στα μόρια του διαλύτη.

- Η αντίδραση σε όξινες συνθήκες οδήγησε στο συμπέρασμα ότι, η κυκλική μεταβατική κατάσταση δεν μπορεί να σχηματιστεί ή σχηματίζεται σε μικρότερο βαθμό, λόγω της άμεσης πρωτονίωσης του αρνητικά φορτισμένου ατόμου του αζώτου. Η πρωτονίωση αυτή βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική, όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ και έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του πρωτονιωμένου AI-H, με μια μόνο δυνατότητα αντίδρασης, αυτή της πυρηνόφιλης προσθήκης του διαλύτη.
- Η επίδραση των οξέων στα συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών, ακόμα και σε μεγάλη περίσσεια οξέος, απέκλεισε την ύπαρξη ανοικτού ενδιαμέσου κατά την προσθήκη του διαλύτη. Επίσης παρατηρήθηκε χαλάρωση του δεσμού C-N στο AI-H, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι στερεοπαρεμποδίσεις ανάμεσα στο ενδιάμεσο και στο εισερχόμενο μόριο του διαλύτη-αλκοόλης. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε και με την μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων διαλυτών σε όξινες συνθήκες.
- Η μελέτη της αντίδρασης του PhTAD σε υδατικά διαλύματα, σε ουδέτερες και όξινες συνθήκες είχε ανάλογα αποτελέσματα και η προσθήκη του διαλύτη-H₂O, στο ενδιάμεσο, είναι στερεοειδική σε κάθε περίπτωση.
- Οι ενδο- και οι δια- μοριακές 'ene' αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες, έδειξαν ότι η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Στους μη πρωτικούς διαλύτες το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, είναι ο σχηματισμός του ενδιαμέσου και ο παράγοντας που καθορίζει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης είναι η σταθερότητα των μεταβατικών καταστάσεων, ενώ σε πρωτικούς διαλύτες το καθοριστικό για την

ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, είναι η απόσπαση του υδρογόνου προς σχηματισμό του 'ene' προϊόντος.

- Απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν προϊόντα προσθήκης τριφθοροξικού οξέος και ακετόνης, κατά την αντίδραση του PhTAD σε όξινες συνθήκες, καθώς και προϊόντα προσθήκης χλωρίου κατά την παραπάνω αντίδραση σε CHCl_3 παρουσία SiO_2 .

Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή περιγράφει την μελέτη της αντίδρασης του ηλεκτρονιόφιλου 4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PhTAD) με αλκένια σε πρωτικούς και μη πρωτικούς διαλύτες.

Με την μέτρηση των παραμέτρων ενεργοποίησης $\Delta\Delta S^\ddagger$ και $\Delta\Delta H^\ddagger$, βρέθηκε ότι το μέγεθος του μορίου του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν μια S_N2 -τύπου μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη στο AI.

Με τη χρήση δευτεριωμένων αλκοολών-διαλυτών και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με αυτά των αντίστοιχων μη δευτεριωμένων αλκοολών, έγινε σαφές η επίδραση του σχηματισμού του δεσμού N-H(D) στη μεταβατική κατάσταση προσθήκης του διαλύτη στο AI.

Με την μέτρηση των ισοτοπικών φαινομένων ισοτοπομερών αλκοολών, αποκλείστηκε η άποψη περί διαμεσολάβησης ανοικτού διπολικού ενδιάμεσου, κατά το σχηματισμό του προϊόντος προσθήκης του διαλύτη.

Με την βοήθεια της εξίσωσης Hammett σε υποκατεστημένες βενζυλικές αλκοόλες, ενισχύθηκε η άποψη ότι στη μεταβατική κατάσταση λαμβάνουν μέρος τουλάχιστον δύο μόρια διαλύτη (τριμοριακή αντίδραση).

Κατά τη μελέτη σε συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών, έγινε σαφές η ύπαρξη στερεοχημικής παρεμπόδισης κατά την προσβολή του διαλύτη στο AI, με περισσότερο δραστικό το διαλύτη με το μικρότερο μέγεθος.

Οι μεγάλες τιμές των παραμέτρων ενεργοποίησης κατά την αντίδραση στον πολύ λιγότερο καλό πυρηνόφιλο διαλύτη TFE (σε σχέση με MeOH, EtOH, PrOH), όπου μελετήθηκε η αντίδραση, καθώς και η άποψη ότι τουλάχιστον δύο μόρια διαλύτη,

ταυτόχρονα λαμβάνουν μέρος στην μεταβατική κατάσταση, οδήγησε στην πρόταση περί κυκλικής μεταβατικής κατάστασης, όπου τουλάχιστον δύο μόρια αλκοόλης συνδέονται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου, όπου το ένα άκρο δρα ως οξύ (δότης πρωτονίου) ενώ το άλλο άκρο δρα ως πυρηνόφιλο και μάλιστα ισχυρότερο σε σχέση με ένα απομονωμένο μόριο αλκοόλης.

Η μελέτη της αντίδρασης σε όξινες συνθήκες, οδήγησε στο συμπέρασμα η κυκλική μεταβατική κατάσταση δεν μπορεί να σχηματιστεί ή σχηματίζεται σε μικρότερο βαθμό, λόγω της άμεσης πρωτονίωσης του αρνητικά φορτισμένου ατόμου του αζώτου. Η πρωτονίωση αυτή βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική, όσο πιο ισχυρό είναι το οξύ. Η άμεση πρωτονίωση του AI, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του πρωτονιωμένου AI-H, με μια μόνο δυνατότητα αντίδρασης, αυτή της πυρηνόφιλης προσθήκης του διαλύτη. Σε μη συμμετρικά ενδιάμεσα παρατηρήθηκε μείωση των παραμέτρων ενεργοποίησης, σε αντίθεση με συμμετρικά όπου παρατηρήθηκε αύξηση αυτών. Η αύξηση αυτή πιθανολογείται να οφείλεται στο ότι κατά το σχηματισμό του AI-H, δημιουργείται φορτίο που έχει ως αποτέλεσμα τον μεγαλύτερο «προσανατολισμό» του πυρηνόφιλου και «εντονότερη» αλληλεπίδρασή του κατά την διαδικασία προσβολής, καθώς επίσης και μείωση των στερεοπαρεμποδίσεων λόγω χαλάρωσης του δεσμού N-C.

Η επίδραση των οξέων στα συναγωνιστικά πειράματα πυρηνόφιλων διαλυτών, έκανε σαφές, ότι ακόμα και σε μεγάλη περίσσεια οξέος, η ύπαρξη ανοικτού ενδιάμεσου στην προσθήκη του διαλύτη απορρίπτεται. Επίσης παρατηρήθηκε ότι ο συναγωνισμός αλκοολών (πλην MeOH) σε ισχυρά όξινα συνθήκες, μειώνεται-παύει να υπάρχει, γεγονός που υποδηλώνει ότι με τη χαλάρωση του δεσμού C-N στο AI-H μειώνονται οι στερεοπαρεμποδίσεις ανάμεσα στο ενδιάμεσο και στο εισερχόμενο μόριο του διαλύτη-αλκοόλη. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε και με την μέτρηση ισοτοπικών φαινομένων διαλυτών σε όξινα συνθήκες.

Η μελέτη της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε και σε υδατικά διαλύματα, τόσο σε ουδέτερες όσο και σε όξινες συνθήκες με ανάλογα αποτελέσματα. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η προσθήκη του διαλύτη-H₂O, στο ενδιάμεσο, είναι στερεοειδική σε κάθε περίπτωση.

Τόσο οι ενδομοριακές, όσο και οι διαμοριακές 'ene' αντιδράσεις του PhTAD σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες, απέδειξαν ότι η φύση του διαλύτη παίζει σημαντικό ρόλο στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Σε μη πρωτικούς διαλύτες το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, είναι ο σχηματισμός του ενδιαμέσου και ο παράγοντας που καθορίζει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης είναι η σταθερότητα των μεταβατικών καταστάσεων, ενώ σε πρωτικούς διαλύτες το καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο, είναι η απόσπαση του υδρογόνου προς σχηματισμό του 'ene' προϊόντος.

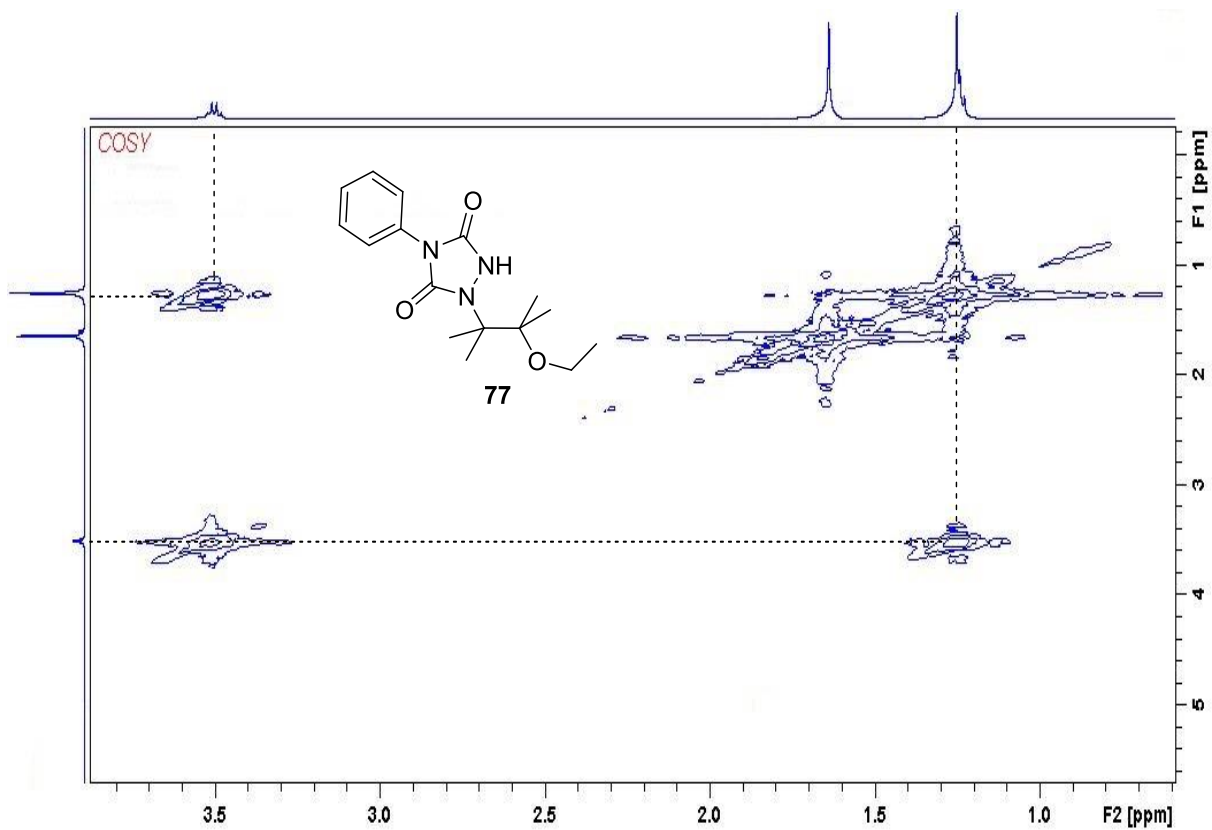
Επίσης, πραγματοποιήθηκε μελέτη της αντίδρασης με μέτρηση του ενδομοριακού ισοτοπικού φαινομένου σε διαφορετικής πολικότητας διαλύτες με παρόμοια αποτελέσματα. Τα μετρούμενα ισοτοπικά φαινόμενα, βρέθηκαν σχετικά μεγαλύτερα σε πρωτικούς διαλύτες από αυτά σε μη πρωτικούς. Το ισοτοπικό φαινόμενο σε μη πρωτικούς διαλύτες οφείλεται σε δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα, με τα ενδιάμεσα να πρέπει να είναι μη συμμετρικά διότι σε αντίθετη περίπτωση, επειδή η απόσπαση του H/D γίνεται στο γρήγορο στάδιο της αντίδρασης, δεν θα αναμενόταν να μετρηθεί ισοτοπικό φαινόμενο. Σε πρωτικούς διαλύτες, παρατηρήθηκε σταθερό περίπου ισοτοπικό φαινόμενο, ανεξάρτητα από τον πυρηνόφιλο διαλύτη, όπου η απόσπαση του H/D γίνεται στο καθοριστικό στάδιο της αντίδρασης, με μετρούμενο δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο ~1.1 H/D.

Τέλος, κατά την παρούσα διδακτορική διατριβή, σχηματίστηκαν νέα προϊόντα τα οποία απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν.

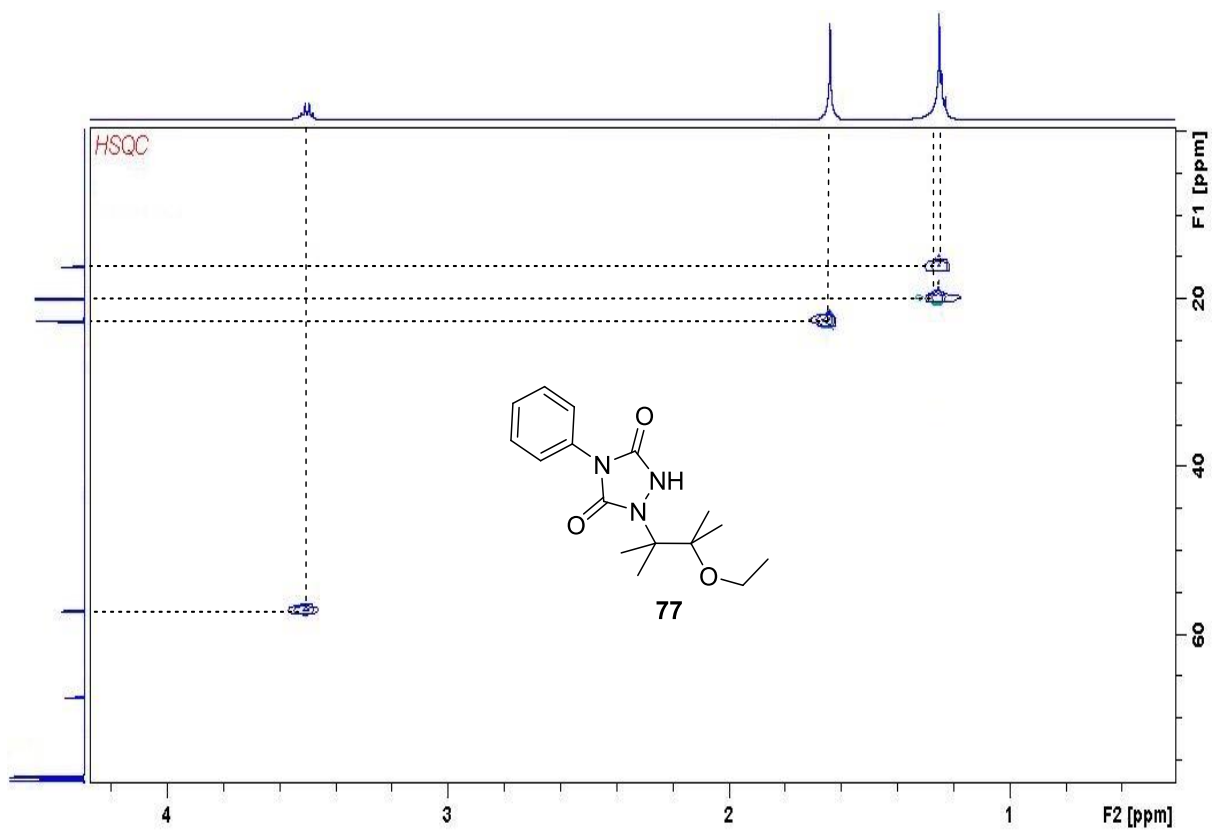
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α - Φάσματα 2D

Περιεχόμενα

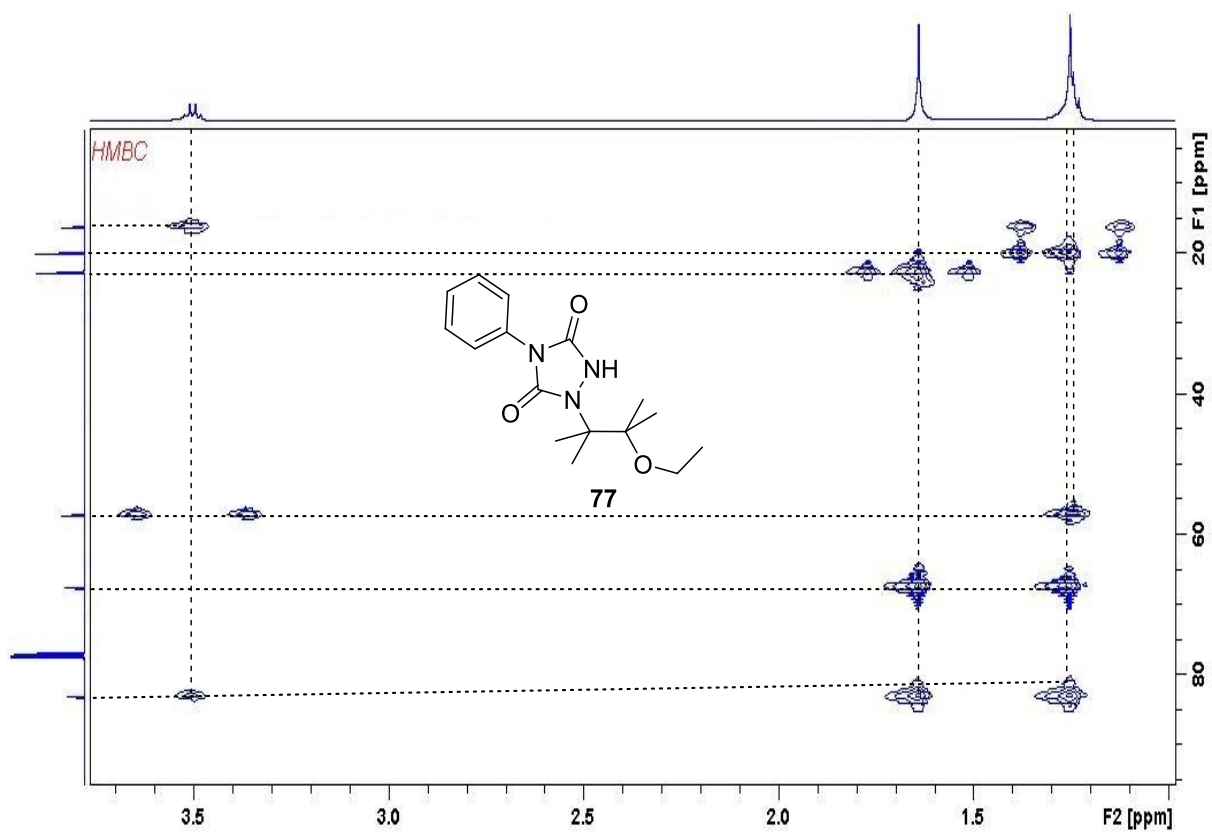
1. 1-(3-αιθοξυ-2,3-διμεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη, 77 (COSY, HSQC, HMBC)	217
2. 1-(3-αιθοξυ-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 85 (COSY, HSQC, HMBC)	218
3. 1-(2-αιθοξυ-2-μεθυλοπροπυλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 93 (COSY, HSQC, HMBC)	220
4. 1-[2,3-διμεθυλο-3-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 120 (HSQC, HMBC).....	222
5. 1-[3-μεθυλο-3-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)βουταν-2-υλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 121 (COSY, HSQC, HMBC)	223
6. 1-[2-μεθυλο-2-(2,2,2-τριφθοροαιθοξυ)προπυλο]-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 122 (HMBC)	224
7. 7,8-διαιθυλο-5,5-διμεθυλο-2-φαινυλοδιυδρο-(1,2,4)τριαζολο(1,2-c)(1,3,4)-οξαδιαζινη-1,3(2H, 5H)-διόνη, 133 (COSY, HSQC, HMBC).....	225
8. 3-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδιν-1-υλο)-2-μεθυλοβουταν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικός εστέρας, 159 (NOESY, HSQC, HMBC)	227
9. 1-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολοδιν-1-υλο)-2-μεθυλοπροπαν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικό εστέρας, 160 (NOESY, HSQC, HMBC)	228
10. 1-(3-χλωρο-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, 161 (NOESY, HSQC, HMBC)	230



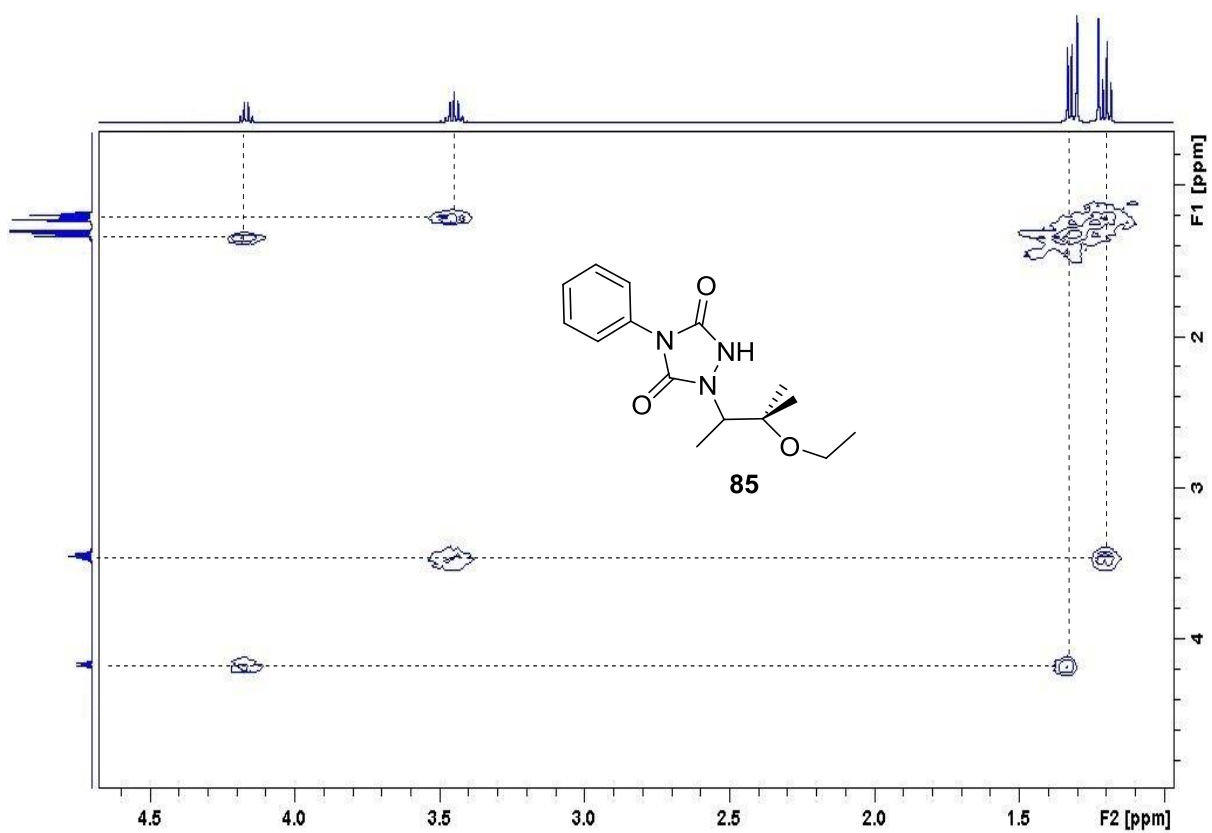
Σχήμα 131: Φάσμα COSY για το προϊόν 77.



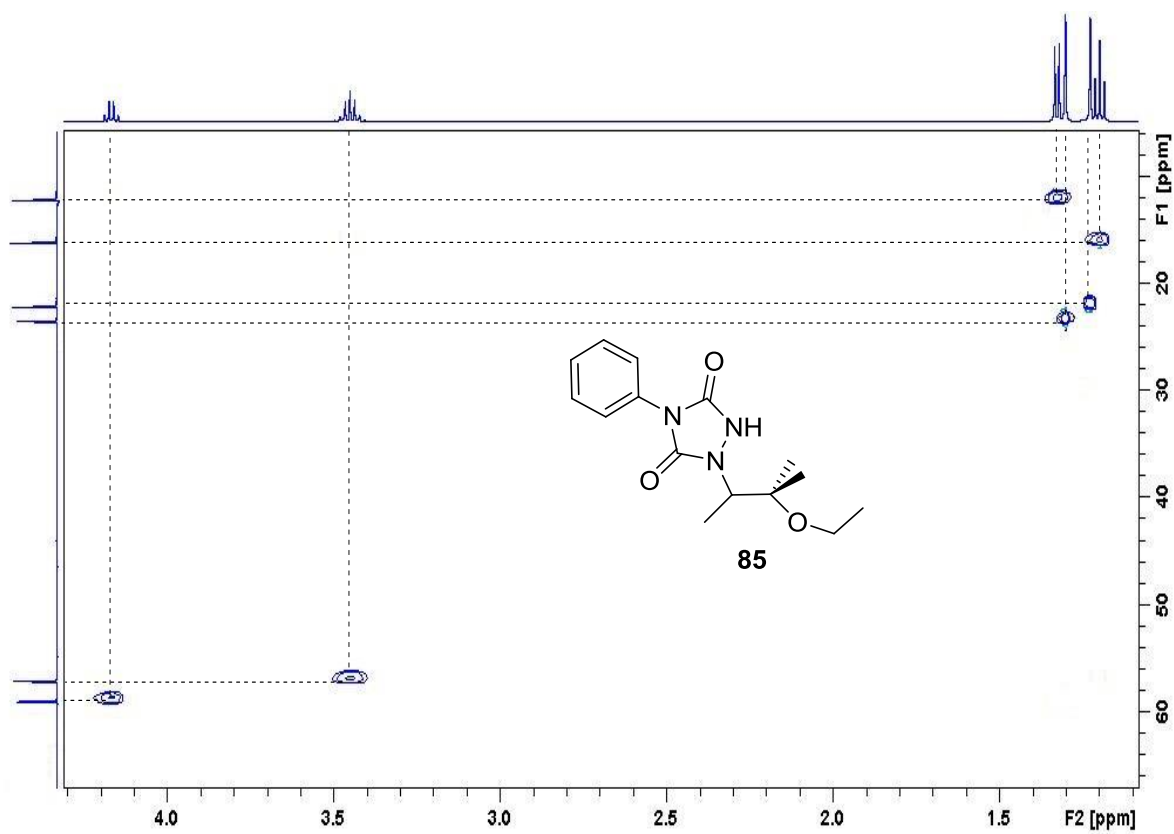
Σχήμα 132: Φάσμα HSQC για το προϊόν 77.



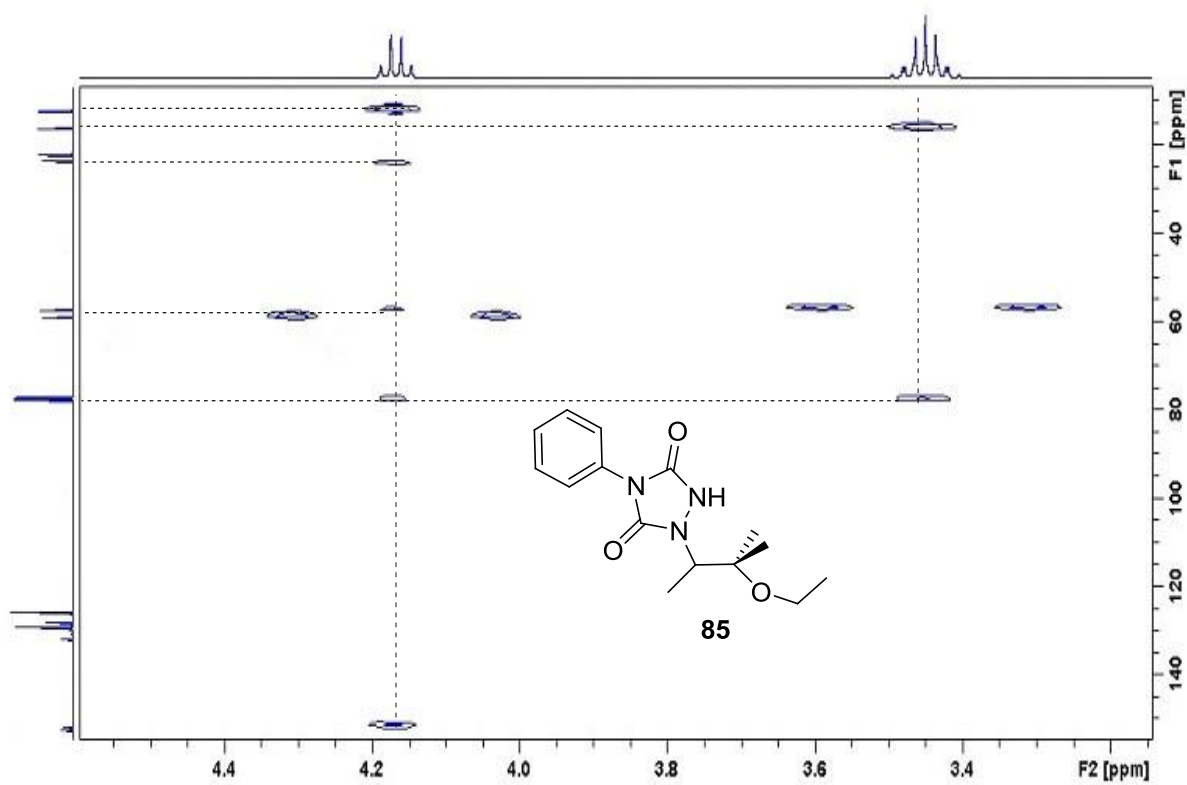
Σχήμα 133: Φάσμα HMBC για το προϊόν 77.



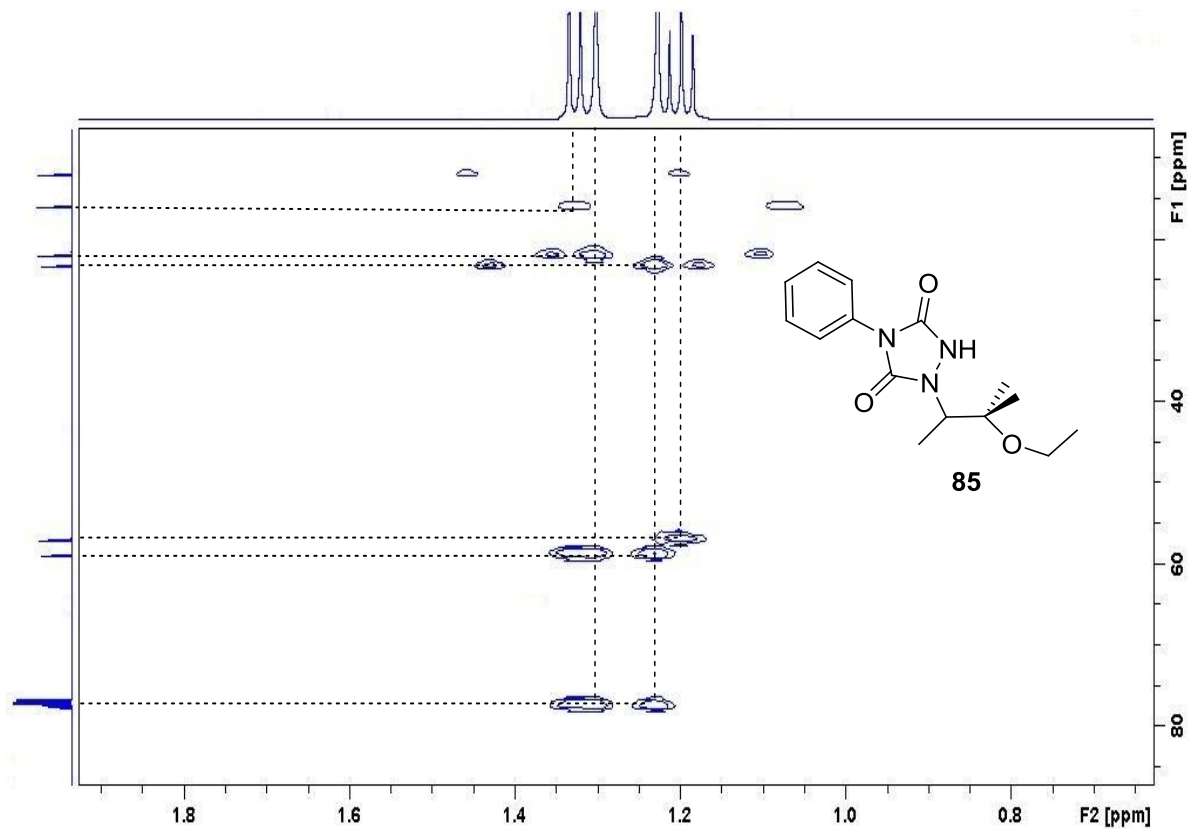
Σχήμα 134: Φάσμα COSY για το προϊόν 85.



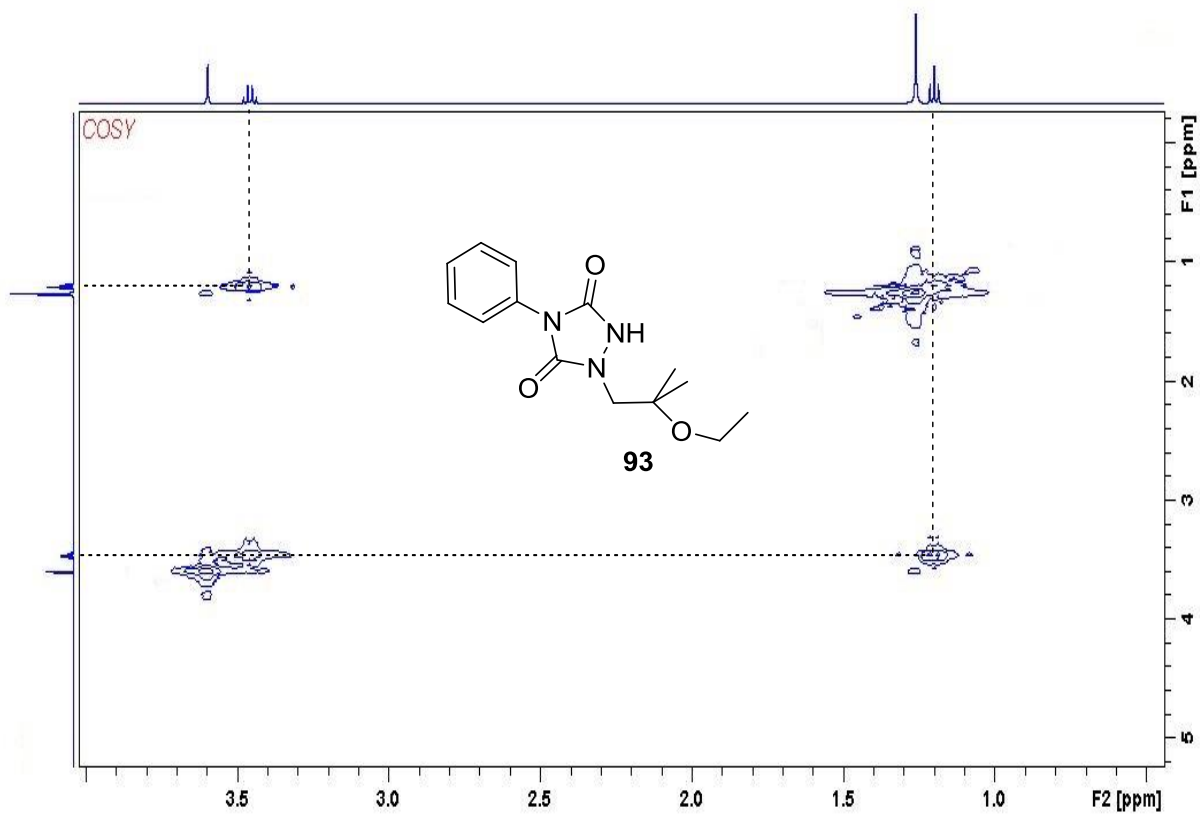
Σχήμα 135: Φάσμα HSQC για το προϊόν 85.



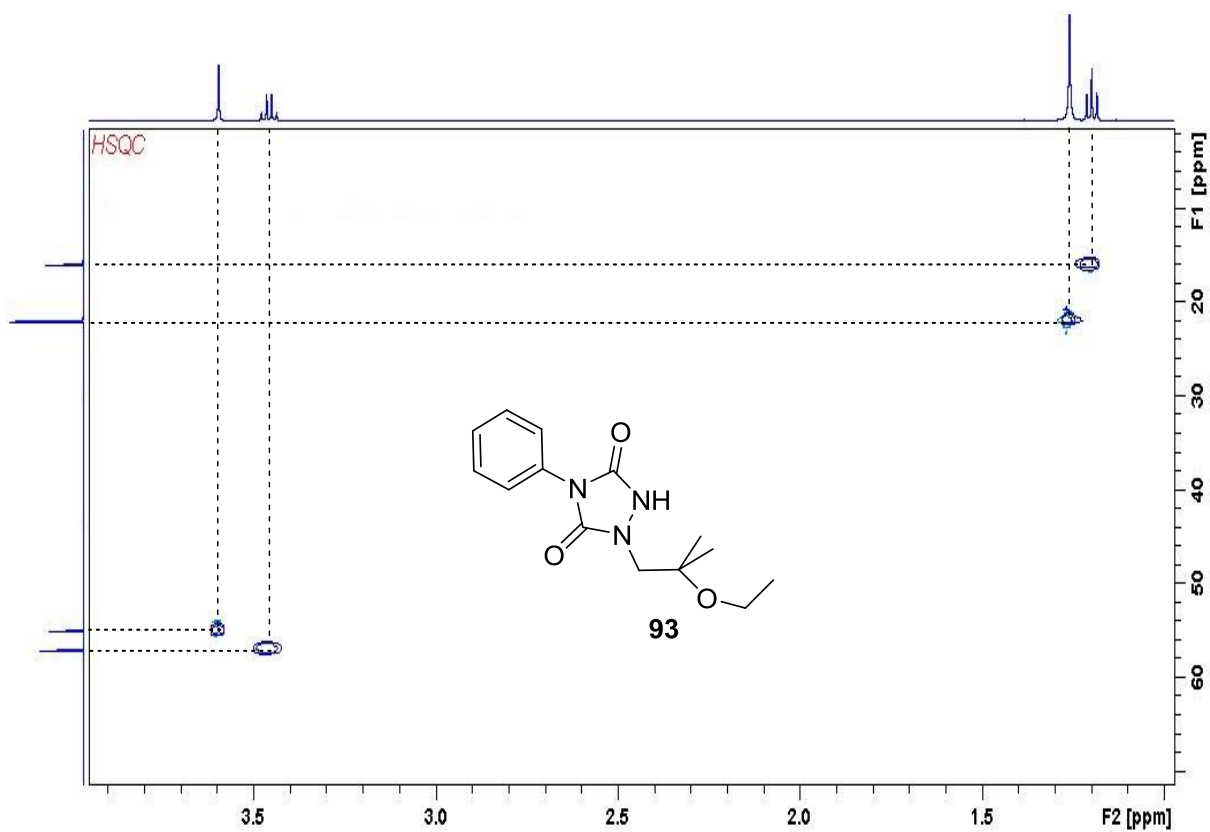
Σχήμα 136: Φάσμα HMBC για το προϊόν 85.



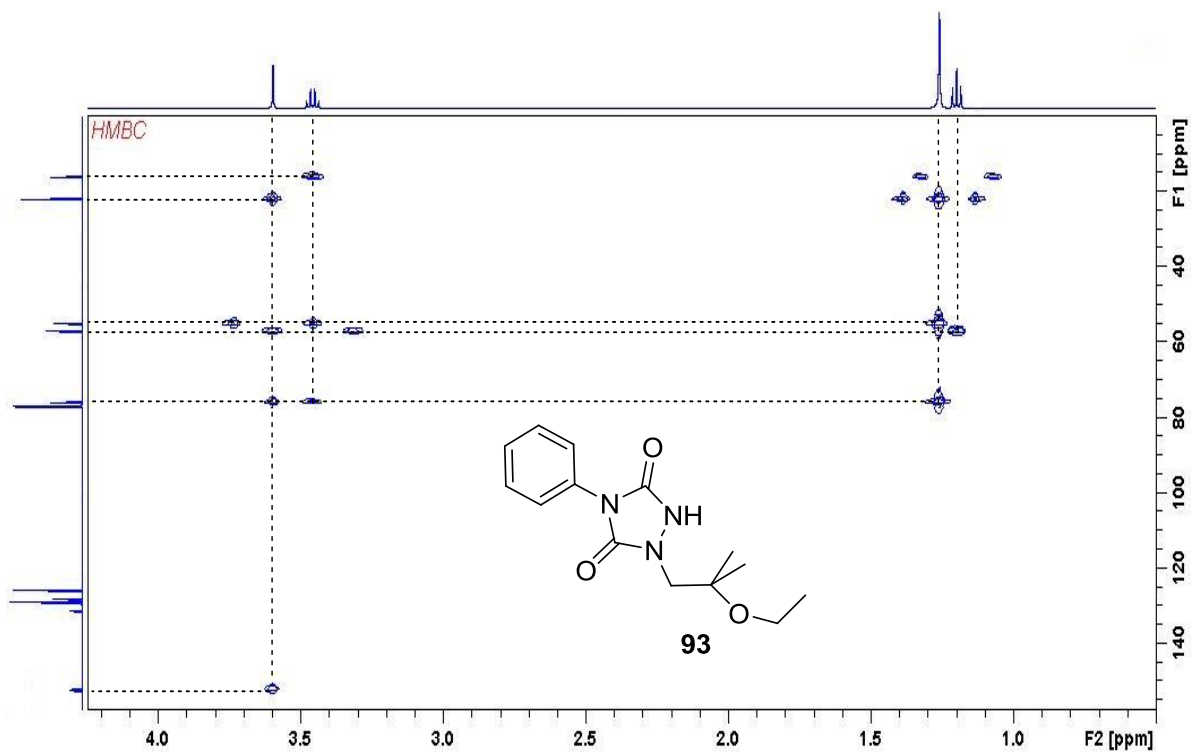
Σχήμα 137: Φάσμα HMBC για το προϊόν 85.



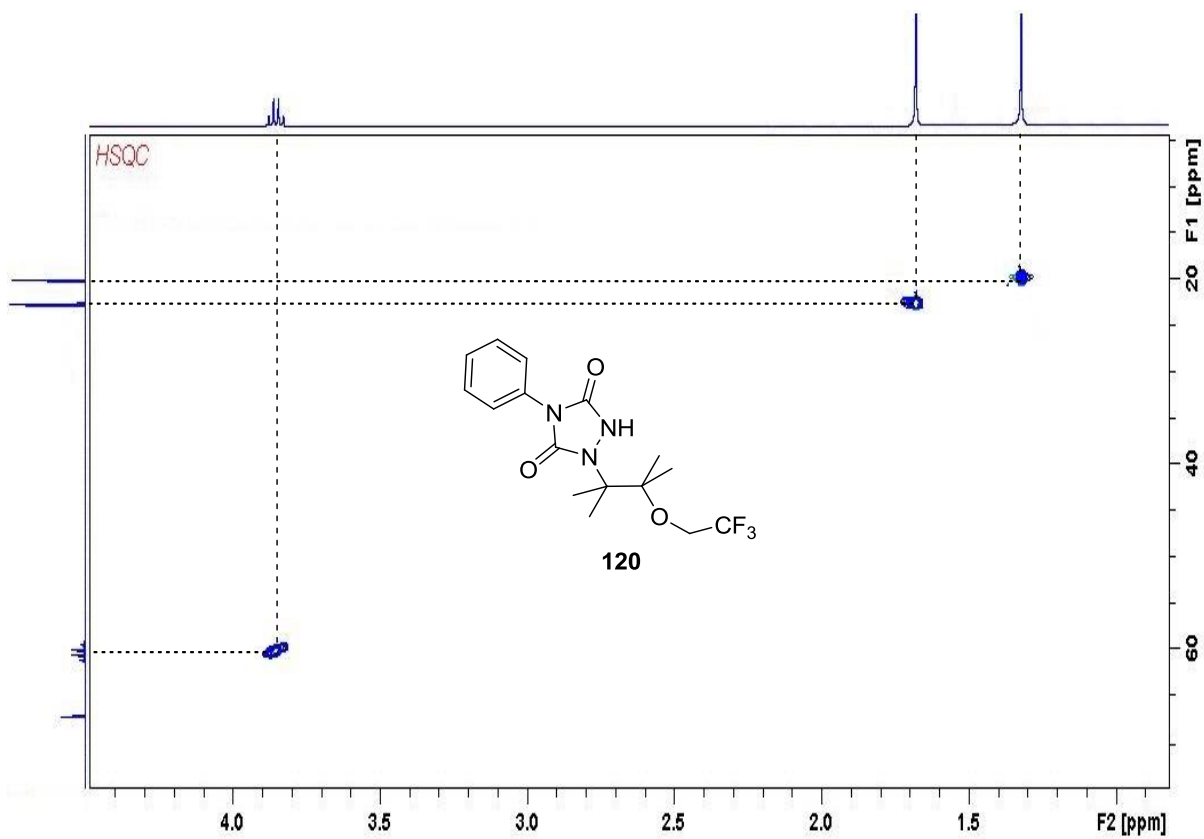
Σχήμα 138: Φάσμα COSY για το προϊόν 93.



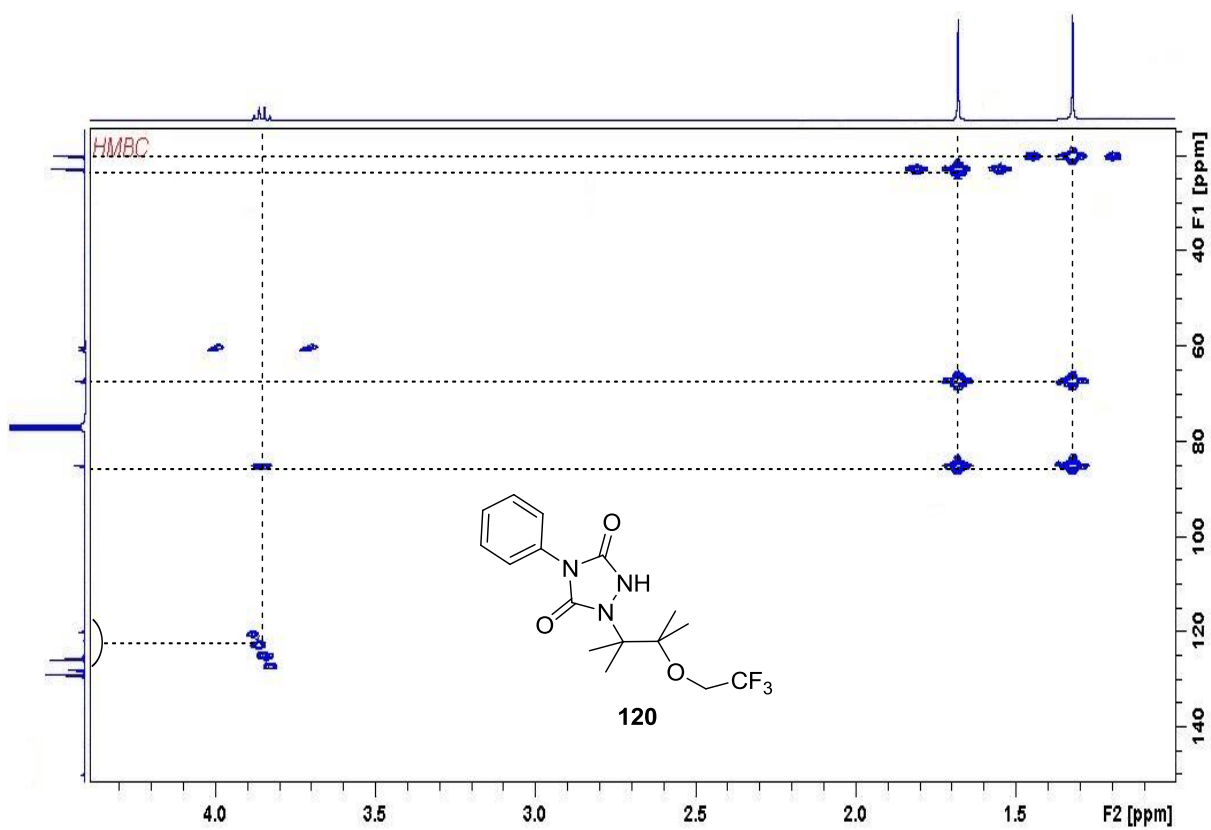
Σχήμα 139: Φάσμα HSQC για το προϊόν 93.



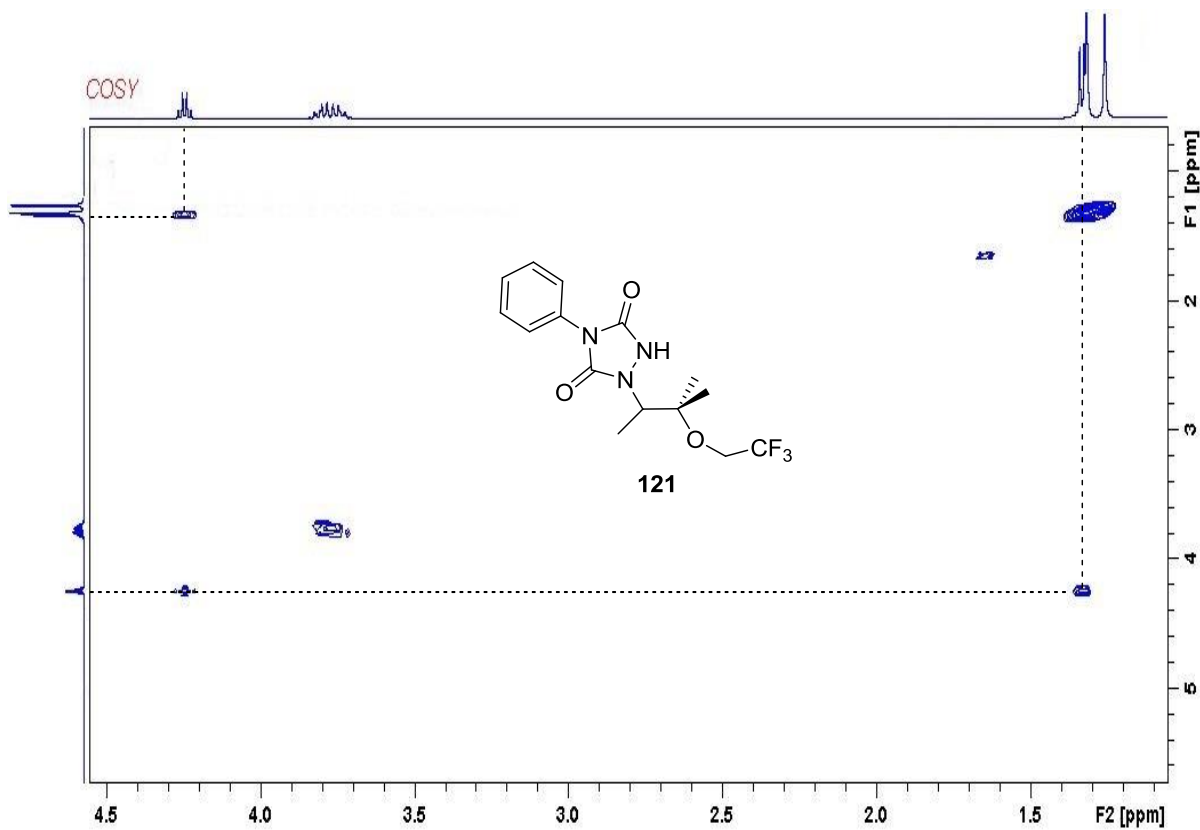
Σχήμα 140: Φάσμα HMBC για το προϊόν 93.



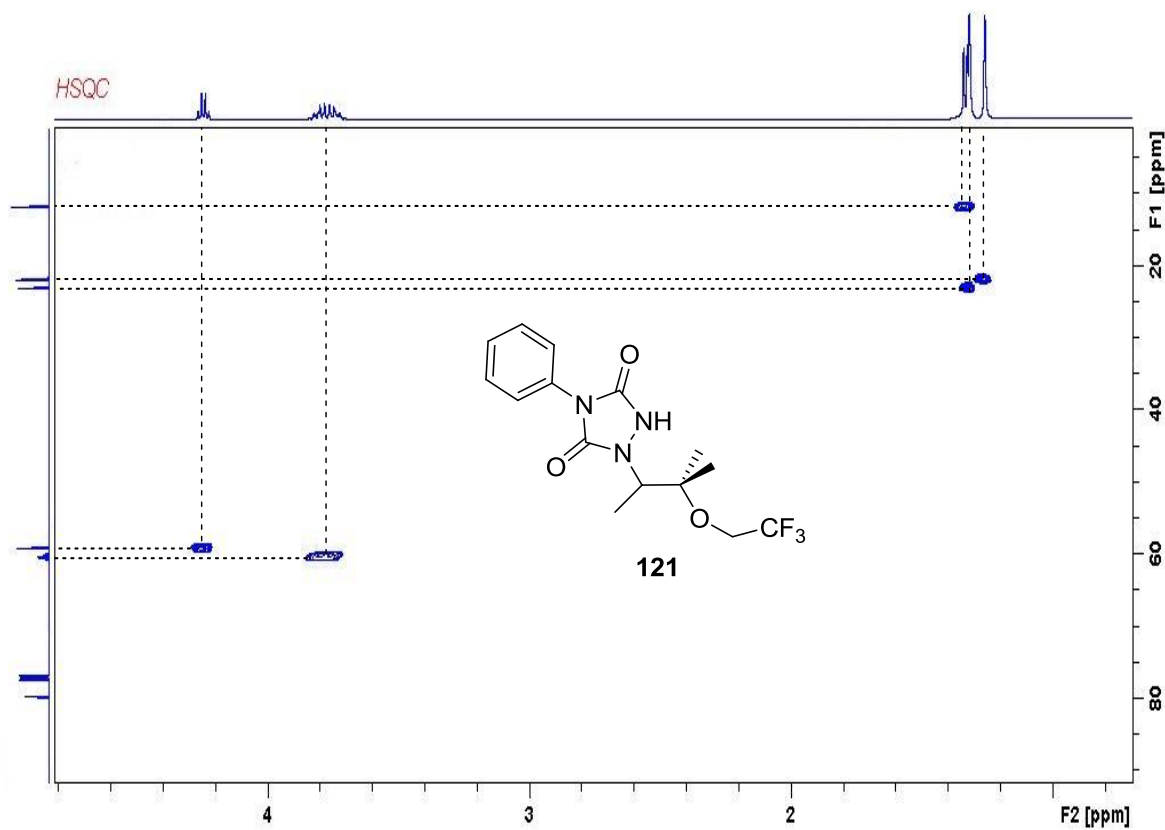
Σχήμα 141: Φάσμα HSQC για το προϊόν 120.



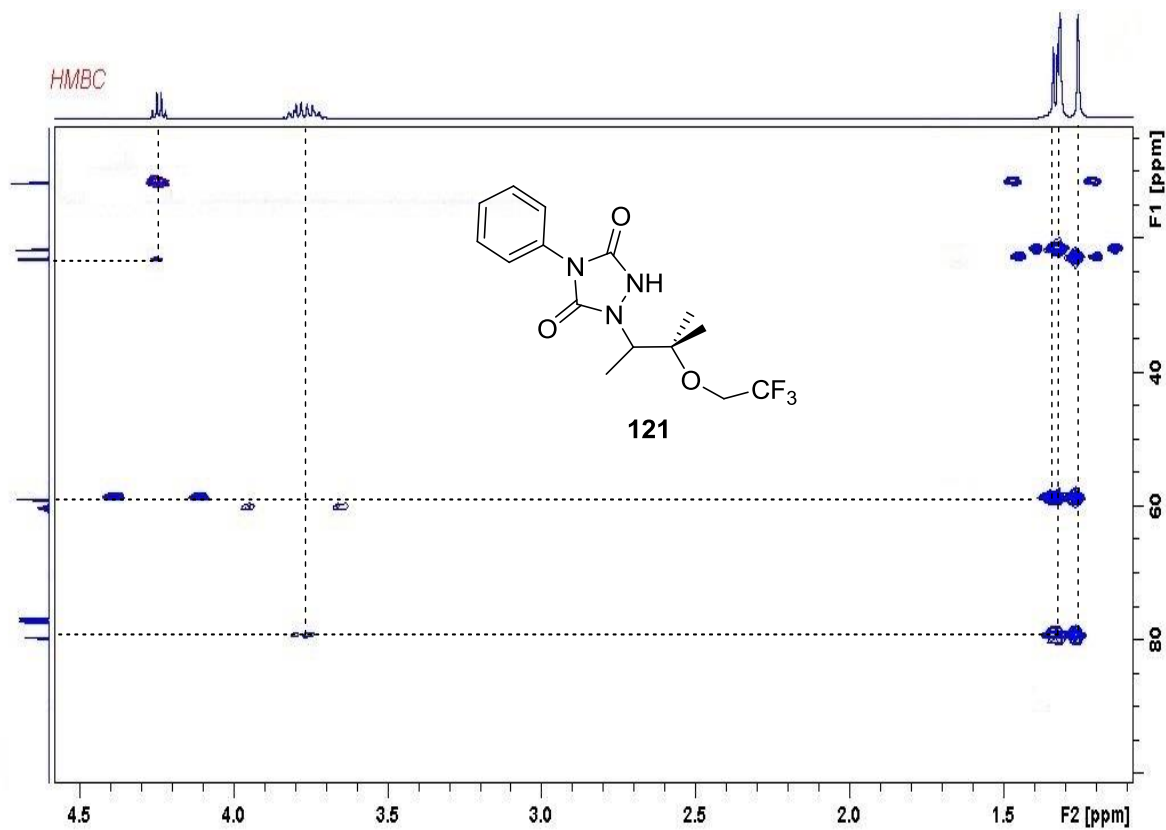
Σχήμα 142: Φάσμα HMBC για το προϊόν 120.



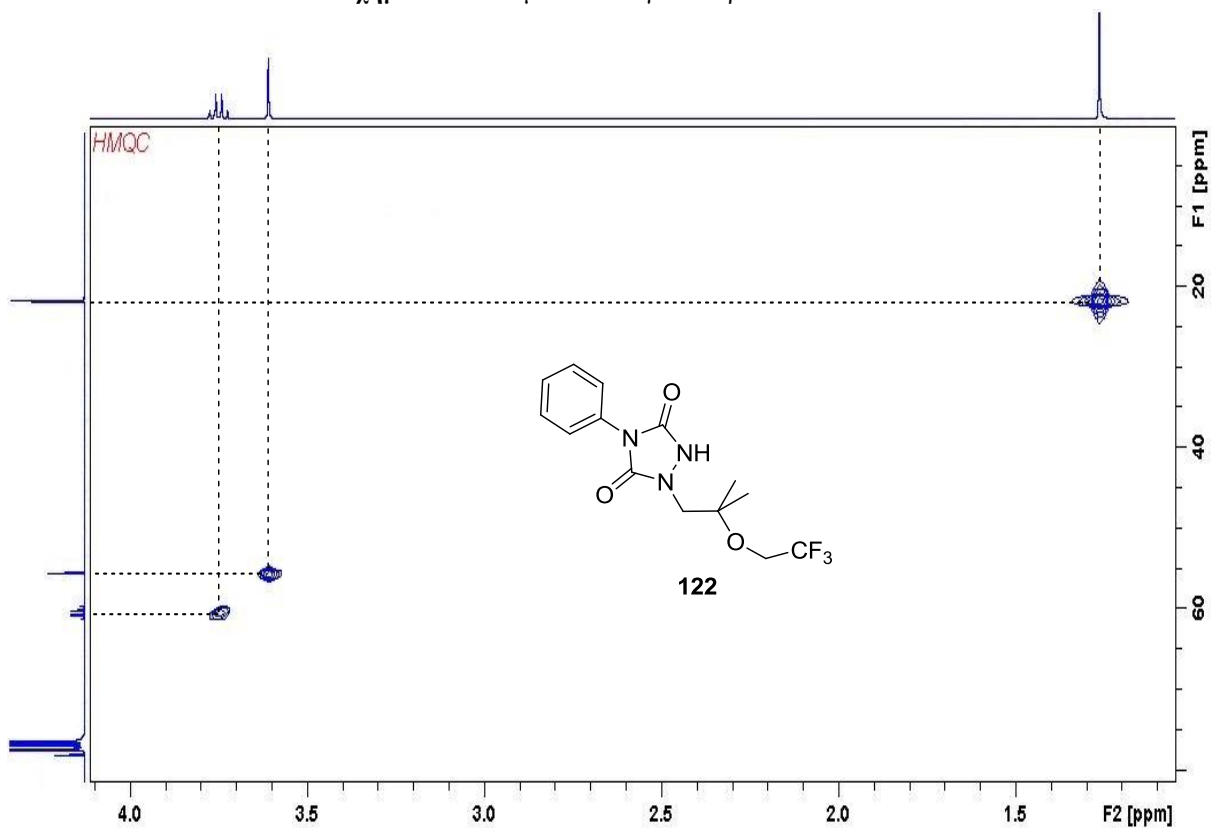
Σχήμα 143: Φάσμα COSY για το προϊόν 121.



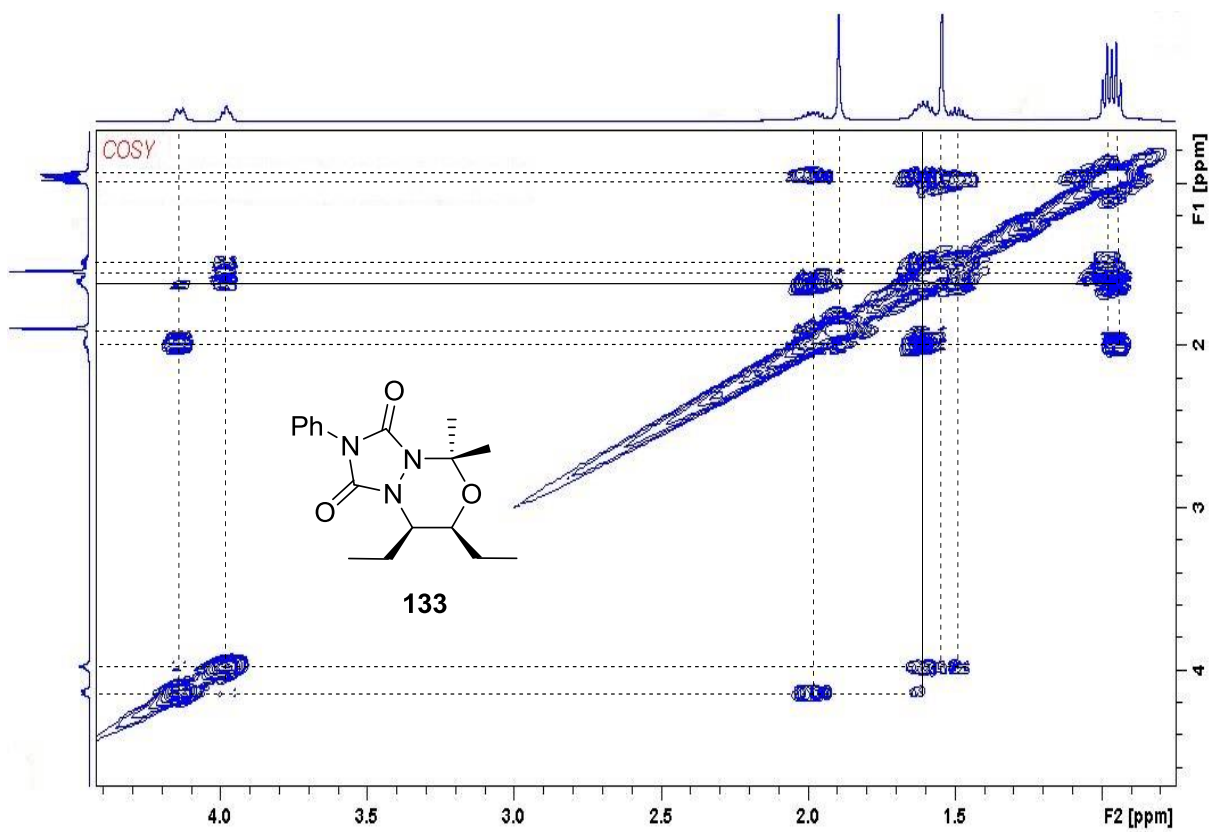
Σχήμα 144: Φάσμα HSQC για το προϊόν 121.



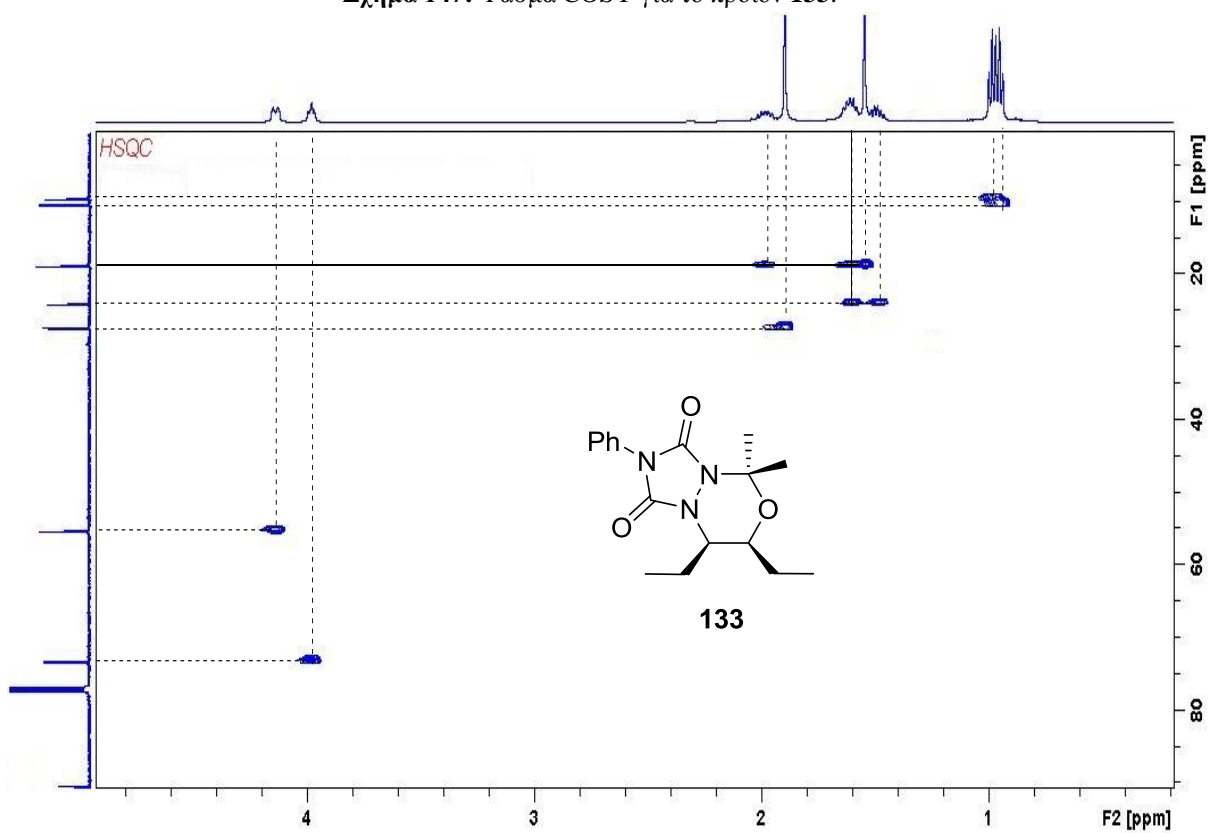
Σχήμα 145: Φάσμα HMBC για το προϊόν 121.



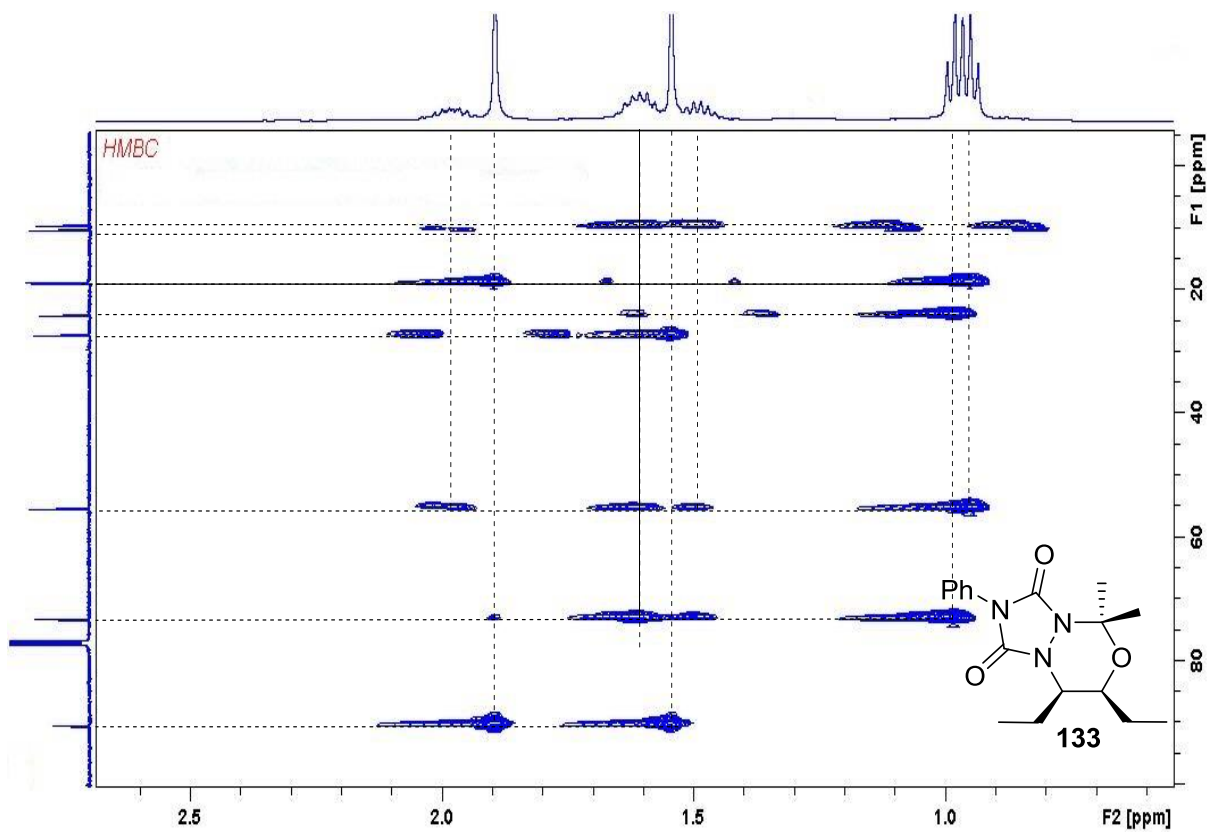
Σχήμα 146: Φάσμα HMBC για το προϊόν 122.



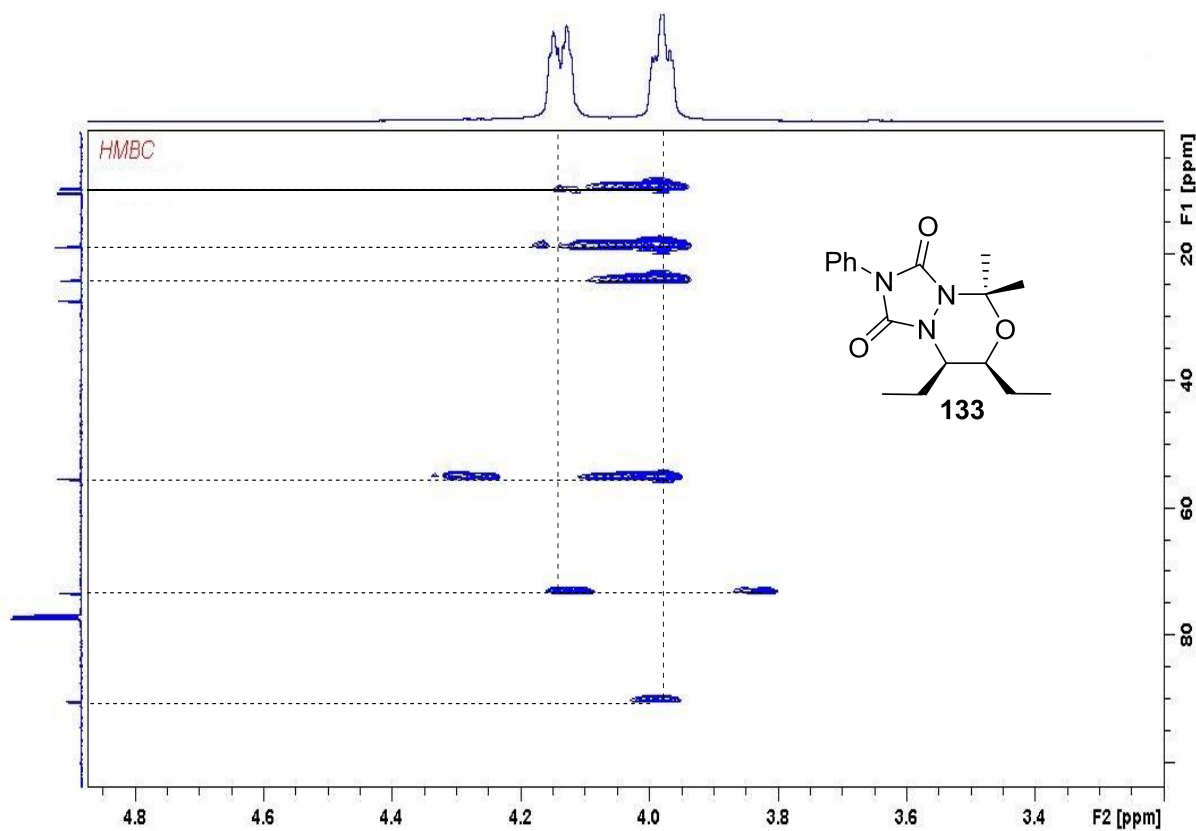
Σχήμα 147: Φάσμα COSY για το προϊόν 133.



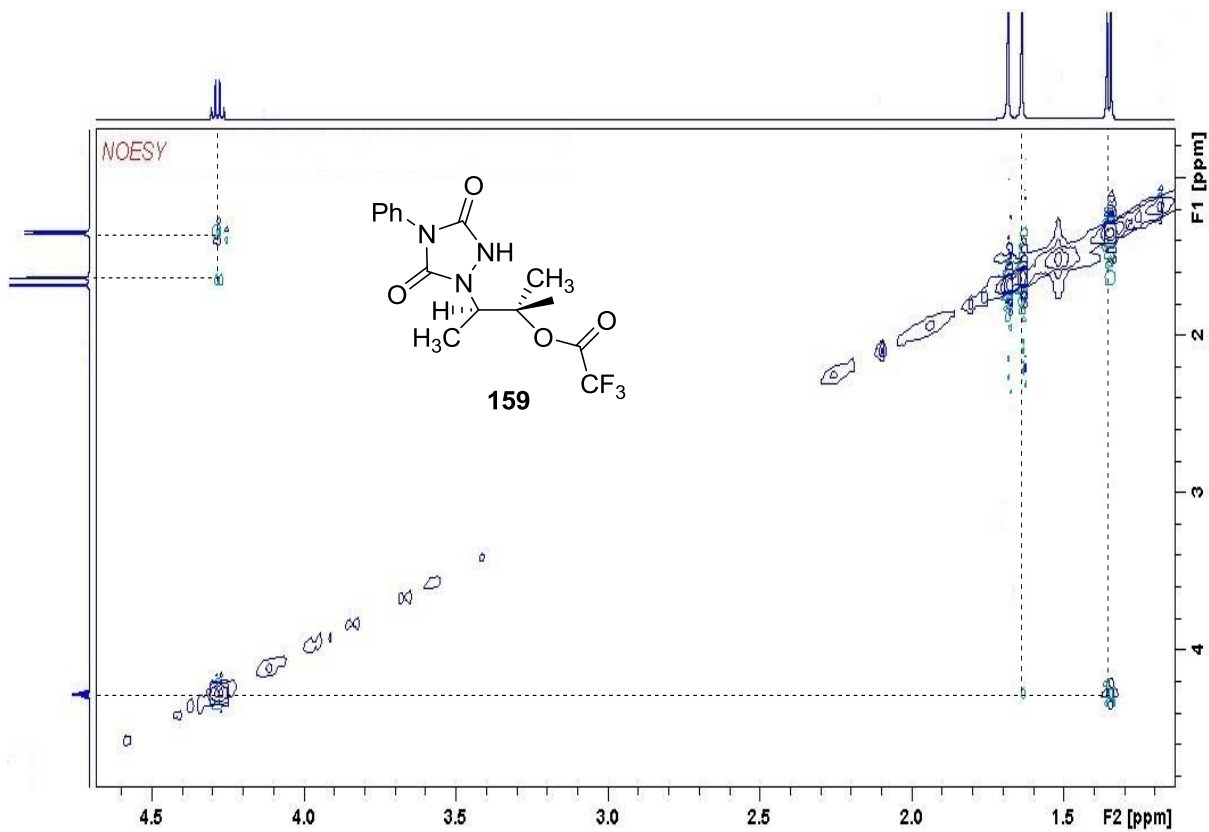
Σχήμα 148: Φάσμα HSQC για το προϊόν 133.



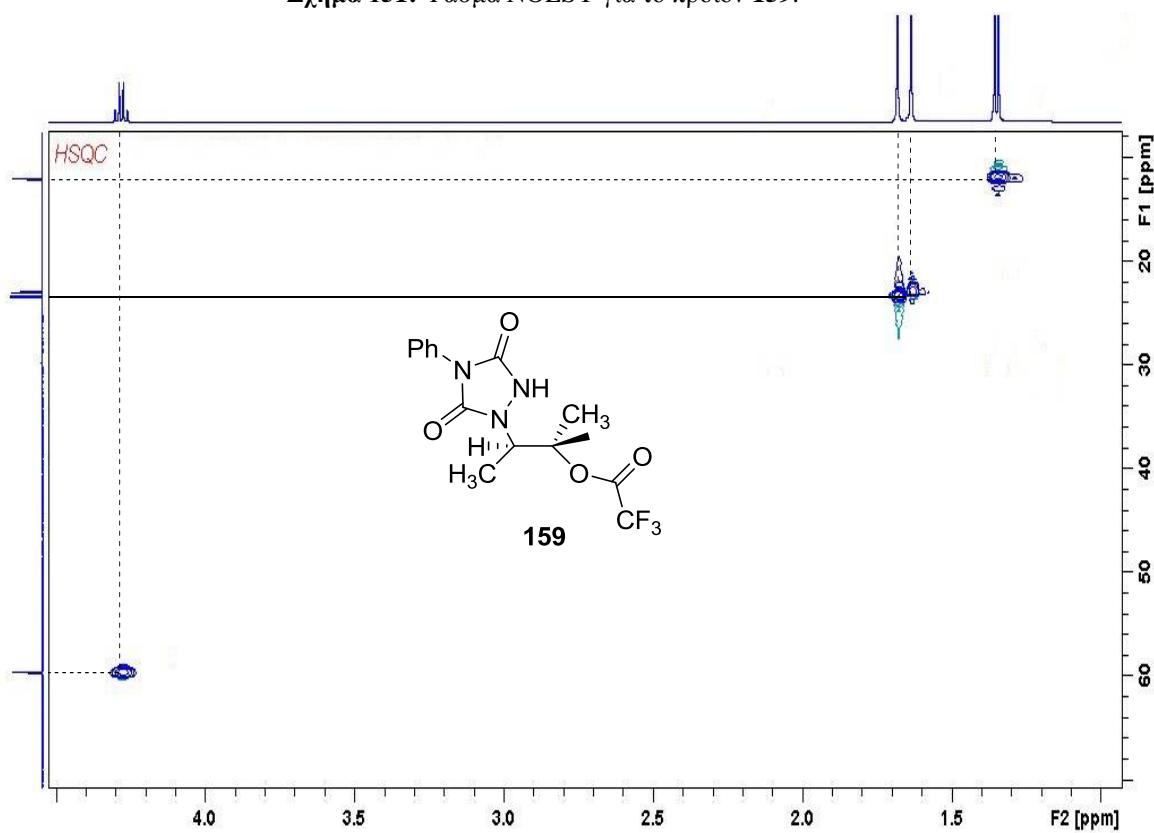
Σχήμα 149: Φάσμα HMBC για το προϊόν 133.



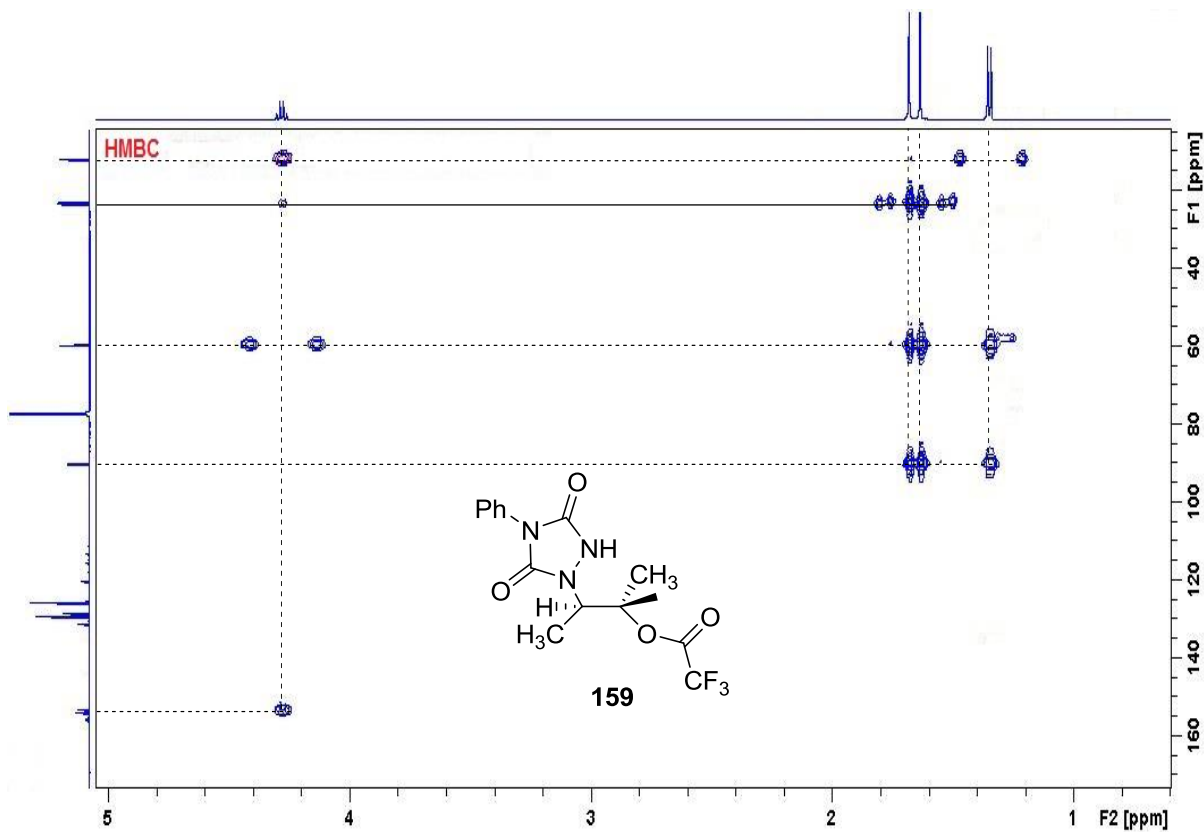
Σχήμα 150: Φάσμα HMBC για το προϊόν 133.



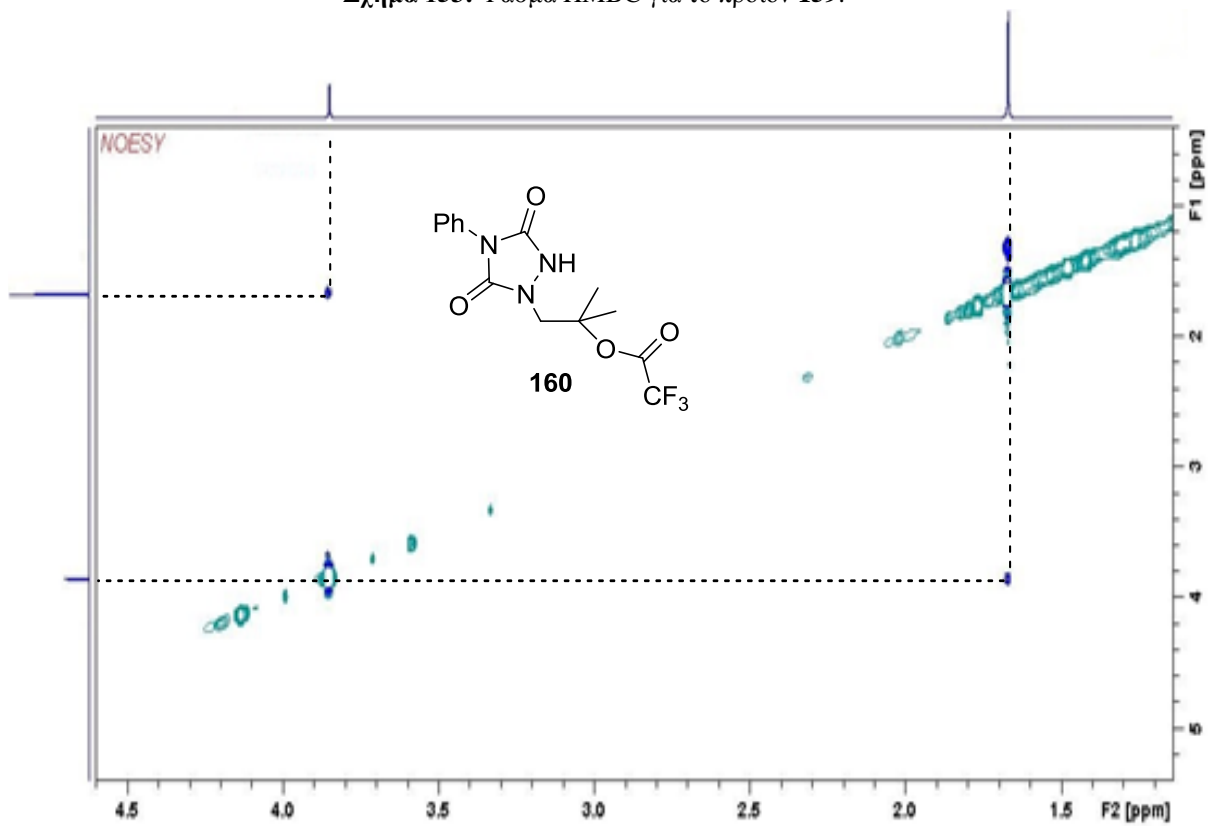
Σχήμα 151: Φάσμα NOESY για το προϊόν 159.



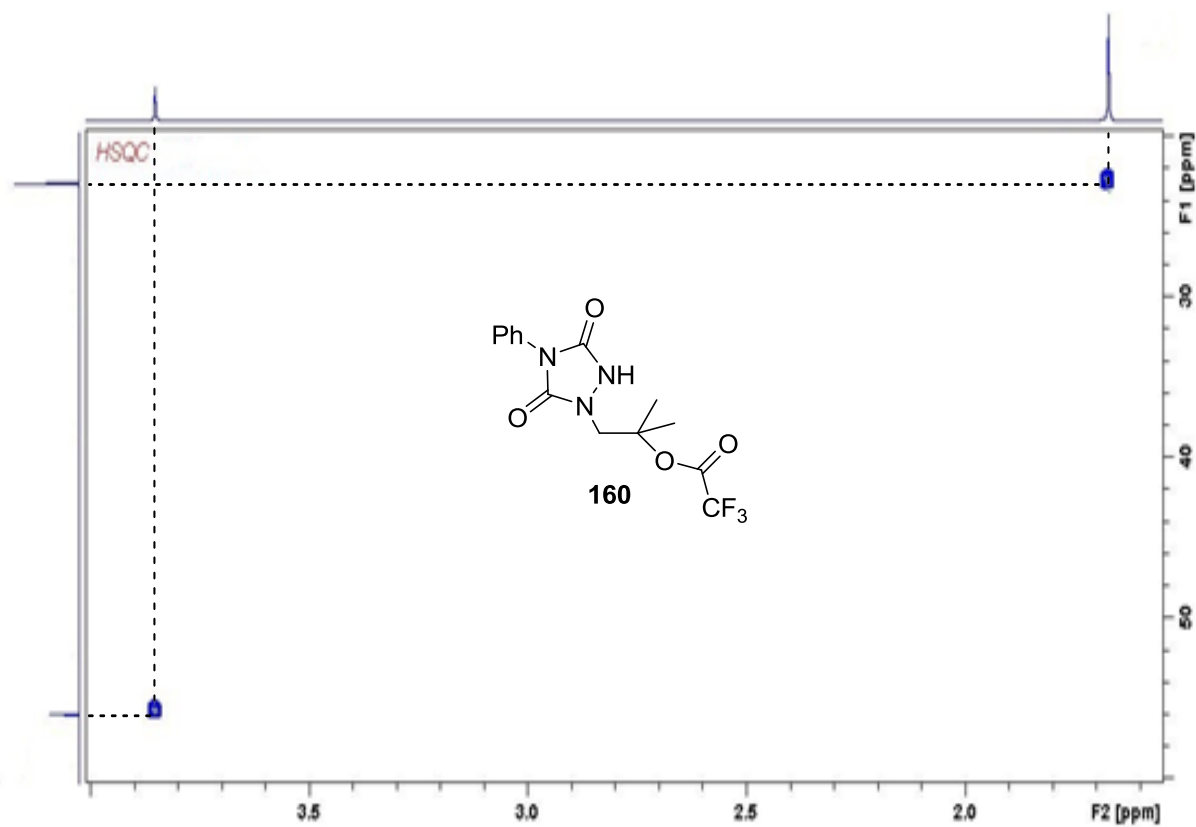
Σχήμα 152: Φάσμα HSQC για το προϊόν 159.



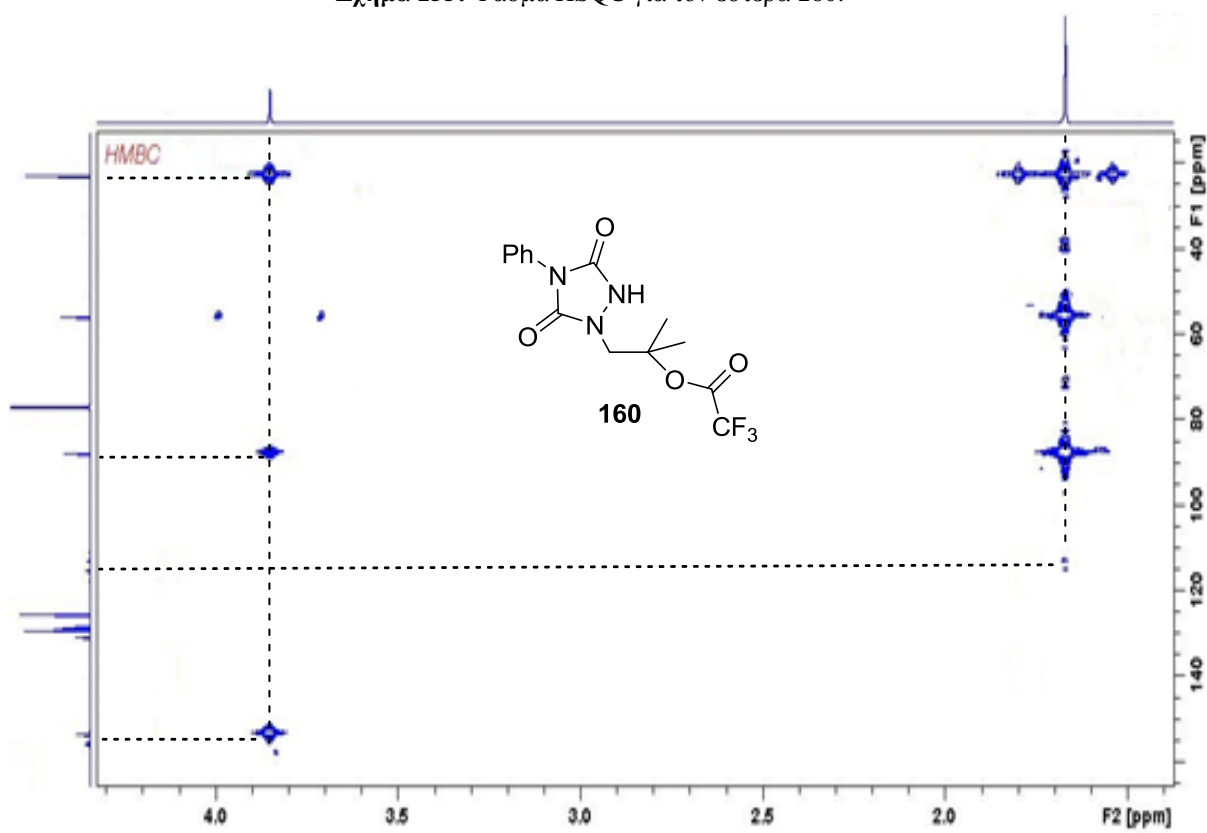
Σχήμα 153: Φάσμα HMBC για το προϊόν 159.



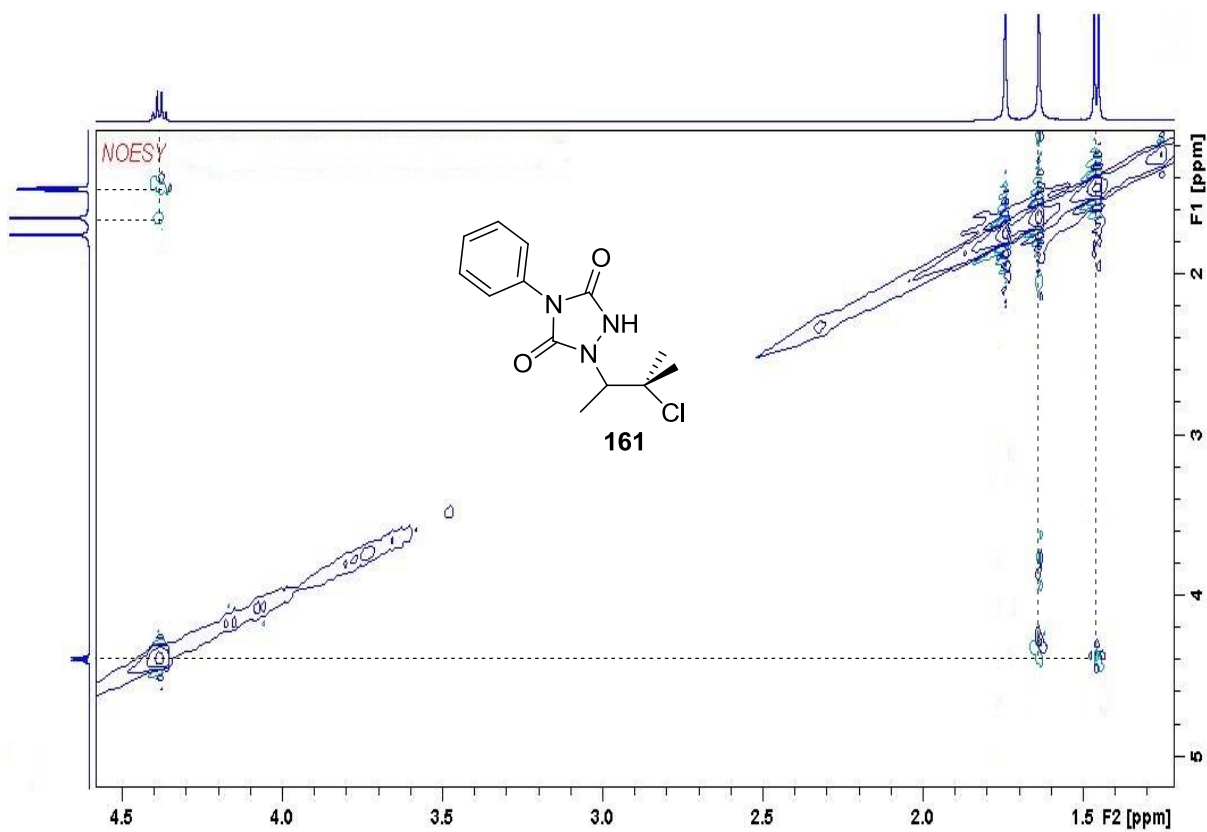
Σχήμα 154: Φάσμα NOESY για τον εστέρα 160.



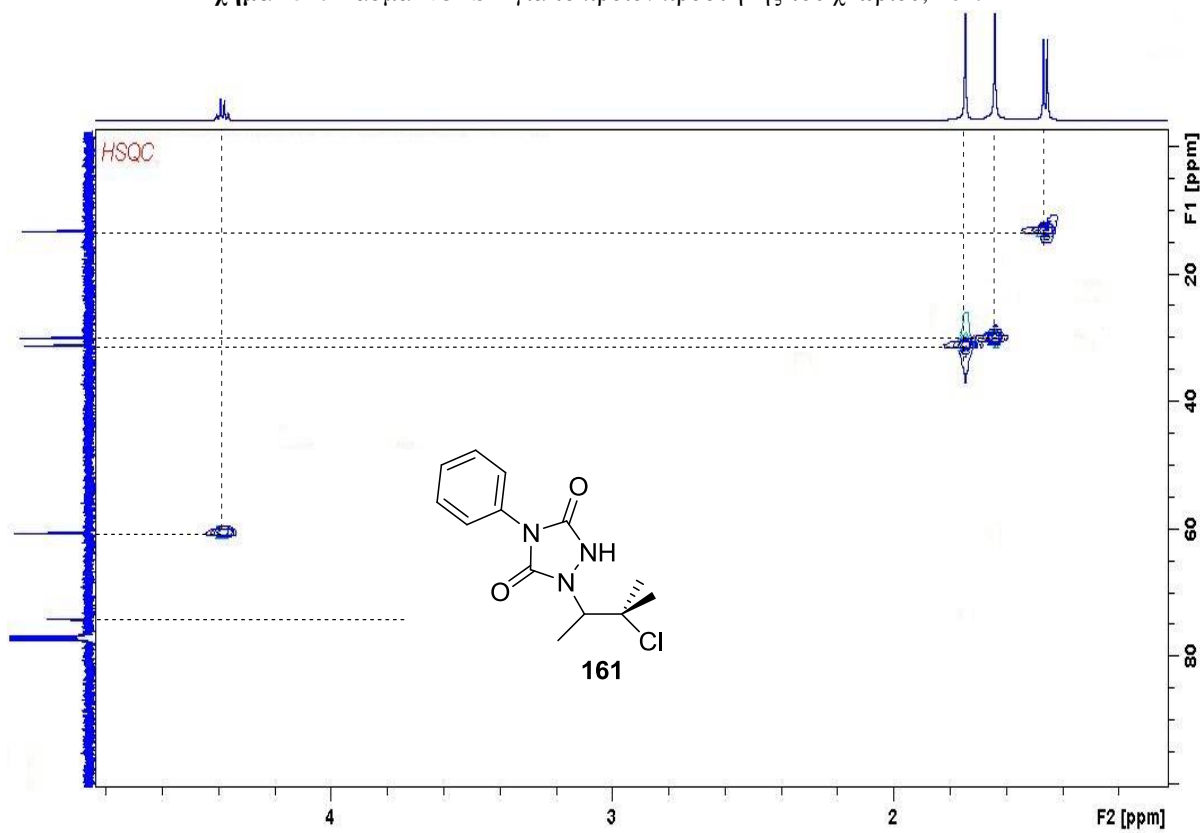
Σχήμα 155: Φάσμα HSQC για τον εστέρα 160.



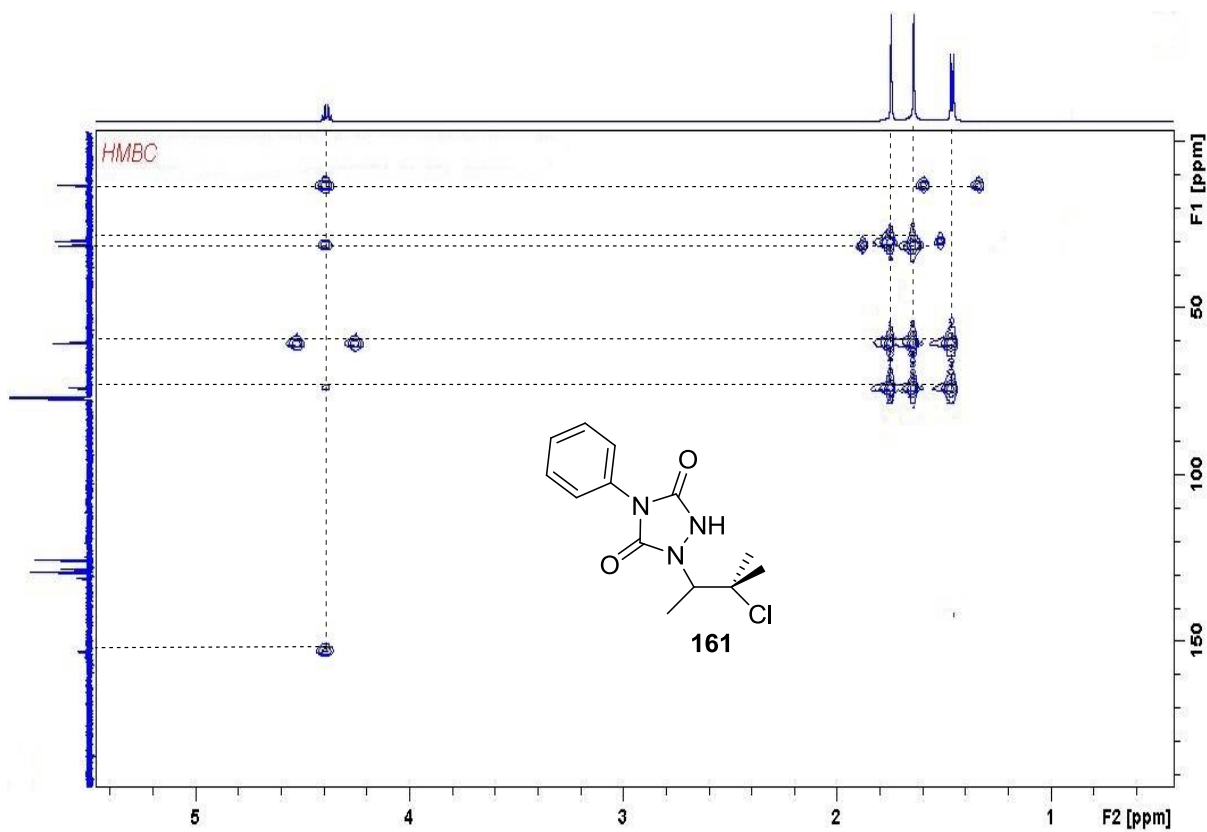
Σχήμα 156: Φάσμα HMBC για τον εστέρα 160.



Σχήμα 157: Φάσμα NOESY για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.



Σχήμα 158: Φάσμα HSQC για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.



Σχήμα 159: Φάσμα HMBC για το προϊόν προσθήκης του χλωρίου, **161**.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β – Φάσματα X-RAY

Περιεχόμενα

1. 7,8-δισαιθυλο-5,5-διμεθυλο-2-φαινυλοδιυδρο-(1,2,4)τριαζολο(1,2-c)(1,3,4)-οξαδιαζίνη-1,3-(2H, 5H)-διόνη, **133**233
2. 3-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδιν-1-υλο)-2-μεθυλοβουταν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικός εστέρας, **159**238
3. 1-(3-χλωρο-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, **161**.....243

1. 7,8-διαιθυλο-5,5-διμεθυλο-2-φαινυλοδιυδρο-(1,2,4)τριαζολο(1,2-c)(1,3,4)-οξαδιαζίνη-1,3(2H,5H)-διόνη, **133**

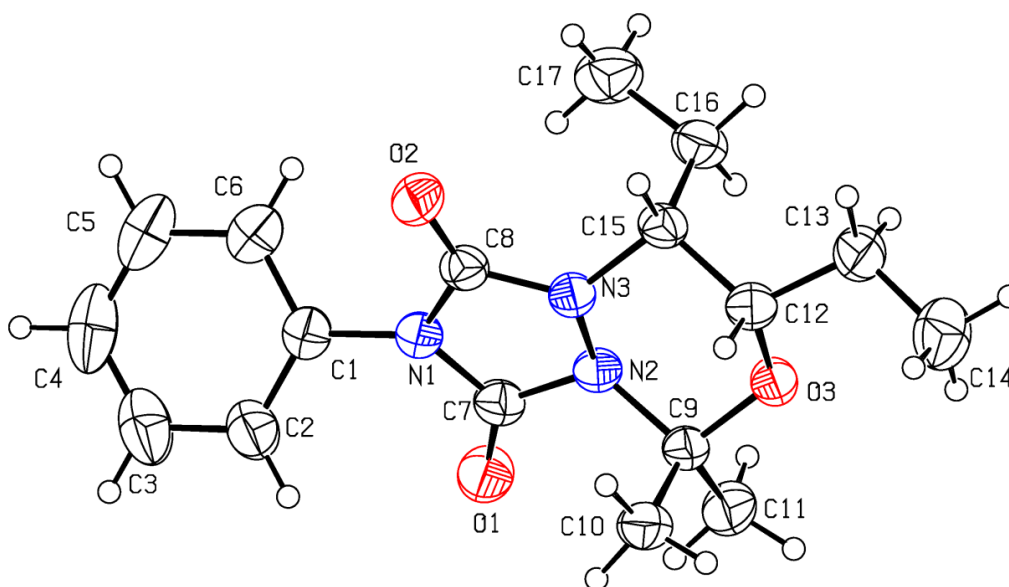


Table 1. Crystal data and structure refinement for compound *elem31a* ([fo1287](#)).

Identification code	shelxl
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃
Formula weight	317.38
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 8.730(2) Å alpha = 109.56(1) deg. b = 9.3950(10) Å beta = 93.42(1) deg. c = 12.021(2) Å gamma = 111.46(1) deg.
Volume	845.8(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.246 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	340
Crystal size	0.16 x 0.14 x 0.12 mm
Theta range for data collection	1.84 to 25.00 deg.
Limiting indices	-1 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	3494 / 2877 [R(int) = 0.0197]

Completeness to theta = 25.00 96.9 %
 Absorption correction None
 Refinement method Full-matrix-block least-squares on F²
 Data / restraints / parameters 2877 / 0 / 208
 Goodness-of-fit on F² 1.033
 Final R indices [I>2sigma(I)] R1 = 0.0472, wR2 = 0.1078
 R indices (all data) R1 = 0.0916, wR2 = 0.1262
 Largest diff. peak and hole 0.170 and -0.202 e.A⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)		x	y	z	U(eq)
O(1)	9552(2)	3102(2)	2501(2)	69(1)	C(7)	8119(3)	2805(3)	2079(2)	49(1)
O(2)	4765(2)	1649(2)	-212(1)	57(1)	C(8)	5731(3)	2038(3)	718(2)	45(1)
O(3)	5183(2)	2529(2)	4115(1)	48(1)	C(9)	6530(3)	2174(3)	3676(2)	45(1)
N(1)	7453(2)	2412(2)	881(2)	46(1)	C(10)	6136(3)	336(3)	3197(2)	61(1)
N(2)	6843(2)	2835(2)	2700(2)	45(1)	C(11)	8013(3)	3169(3)	4732(2)	63(1)
N(3)	5344(2)	2190(2)	1818(2)	44(1)	C(12)	3632(3)	1859(3)	3248(2)	48(1)
C(1)	8413(3)	2437(3)	-46(2)	49(1)	C(13)	2380(3)	2285(4)	3957(2)	64(1)
C(2)	9613(4)	1801(4)	-114(3)	68(1)	C(14)	1979(4)	1453(4)	4846(3)	83(1)
C(3)	10571(4)	1880(4)	-986(3)	87(1)	C(15)	3956(3)	2564(3)	2267(2)	45(1)
C(4)	10302(4)	2547(4)	-1793(3)	90(1)	C(16)	4336(3)	4404(3)	2690(2)	59(1)
C(5)	9096(4)	3170(4)	-1728(3)	80(1)	C(17)	4915(4)	5175(4)	1785(3)	78(1)
C(6)	8144(4)	3127(3)	-845(2)	63(1)					

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg].

O(1)-C(7)	1.214(3)	C(13)-H(13B)	0.9700	C(5)-C(4)-H(4)	120.0
O(2)-C(8)	1.218(3)	C(14)-H(14A)	0.9600	C(3)-C(4)-H(4)	120.0
O(3)-C(9)	1.420(3)	C(14)-H(14B)	0.9600	C(4)-C(5)-C(6)	120.2(3)
O(3)-C(12)	1.444(3)	C(14)-H(14C)	0.9600	C(4)-C(5)-H(5)	119.9
N(1)-C(7)	1.392(3)	C(15)-C(16)	1.526(3)	C(6)-C(5)-H(5)	119.9
N(1)-C(8)	1.398(3)	C(15)-H(15)	0.9800	C(1)-C(6)-C(5)	119.2(3)
N(1)-C(1)	1.434(3)	C(16)-C(17)	1.513(4)	C(1)-C(6)-H(6)	120.4
N(2)-C(7)	1.381(3)	C(16)-H(16A)	0.9700	C(5)-C(6)-H(6)	120.4
N(2)-N(3)	1.423(2)	C(16)-H(16B)	0.9700	O(1)-C(7)-N(2)	126.8(2)
N(2)-C(9)	1.497(3)	C(17)-H(17A)	0.9600	O(1)-C(7)-N(1)	126.7(2)
N(3)-C(8)	1.359(3)	C(17)-H(17B)	0.9600	N(2)-C(7)-N(1)	106.53(18)
N(3)-C(15)	1.465(3)	C(17)-H(17C)	0.9600	O(2)-C(8)-N(3)	126.7(2)
C(1)-C(6)	1.378(3)	C(9)-O(3)-C(12)	116.79(16)	O(2)-C(8)-N(1)	127.6(2)
C(1)-C(2)	1.377(3)	C(7)-N(1)-C(8)	110.37(19)	N(3)-C(8)-N(1)	105.70(18)
C(2)-C(3)	1.384(4)	C(7)-N(1)-C(1)	24.62(19)	O(3)-C(9)-N(2)	105.57(16)
C(2)-H(2)	0.9300	C(8)-N(1)-C(1)	124.98(19)	O(3)-C(9)-C(11)	105.01(18)
C(3)-C(4)	1.370(5)	C(7)-N(2)-N(3)	106.72(17)	N(2)-C(9)-C(11)	109.89(19)
C(3)-H(3)	0.9300	C(7)-N(2)-C(9)	123.69(17)	O(3)-C(9)-C(10)	112.8(2)
C(4)-C(5)	1.373(5)	N(3)-N(2)-C(9)	111.34(16)	N(2)-C(9)-C(10)	110.97(18)
C(4)-H(4)	0.9300	C(8)-N(3)-N(2)	109.69(18)	C(11)-C(9)-C(10)	112.25(19)
C(5)-C(6)	1.389(4)	C(8)-N(3)-C(15)	127.22(18)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(5)-H(5)	0.9300	N(2)-N(3)-C(15)	115.59(17)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(6)-H(6)	0.9300	C(6)-C(1)-C(2)	120.8(3)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(9)-C(11)	1.512(3)	C(6)-C(1)-N(1)	119.5(2)	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
C(9)-C(10)	1.519(3)	C(2)-C(1)-N(1)	119.8(2)	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
C(10)-H(10A)	0.9600	C(1)-C(2)-C(3)	119.3(3)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(10)-H(10B)	0.9600	C(1)-C(2)-H(2)	120.3	C(9)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-H(10C)	0.9600	C(3)-C(2)-H(2)	120.3	C(9)-C(11)-H(11B)	109.5
C(11)-H(11A)	0.9600	C(4)-C(3)-C(2)	120.4(3)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(11)-H(11B)	0.9600	C(4)-C(3)-H(3)	119.8	C(9)-C(11)-H(11C)	109.5
C(11)-H(11C)	0.9600	C(2)-C(3)-H(3)	119.8	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
C(13)-H(13A)	0.9700	C(5)-C(4)-C(3)	120.1(3)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5

O(3)-C(12)-C(13)	106.15(18)	N(3)-C(15)-C(16)	112.6(2)
O(3)-C(12)-C(15)	109.25(18)	N(3)-C(15)-C(12)	104.60(17)
C(13)-C(12)-C(15)	114.25(19)	C(16)-C(15)-C(12)	114.4(2)
O(3)-C(12)-H(12)	109.0	N(3)-C(15)-H(15)	108.4
C(13)-C(12)-H(12)	109.0	C(16)-C(15)-H(15)	108.4
C(15)-C(12)-H(12)	109.0	C(12)-C(15)-H(15)	108.4
C(14)-C(13)-C(12)	112.8(2)	C(17)-C(16)-C(15)	114.8(2)
C(14)-C(13)-H(13A)	109.0	C(17)-C(16)-H(16A)	108.6
C(12)-C(13)-H(13A)	109.0	C(15)-C(16)-H(16A)	108.6
C(14)-C(13)-H(13B)	109.0	C(17)-C(16)-H(16B)	108.6
C(12)-C(13)-H(13B)	109.0	C(15)-C(16)-H(16B)	108.6
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8	H(16A)-C(16)-H(16B)	107.5
C(13)-C(14)-H(14A)	109.5	C(16)-C(17)-H(17A)	109.5
C(13)-C(14)-H(14B)	109.5	C(16)-C(17)-H(17B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(13)-C(14)-H(14C)	109.5	C(16)-C(17)-H(17C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)		x	y	z	U(eq)
H(2)	9778	1323	421	81	H(13A)	2829	3476	4390	76
H(3)	11403	1478	-1025	105	H(13B)	1348	1955	3399	76
H(4)	10937	2579	-2386	109	H(14A)	1512	272	4421	125
H(5)	8917	3622	-2277	96	H(14B)	1179	1761	5269	125
H(6)	7334	3558	-793	75	H(14C)	2990	1795	5414	125
H(10A)	5680	-116	3772	91	H(15)	2958	1949	1610	54
H(10B)	7148	181	3071	91	H(16A)	3331	4554	2890	71
H(10C)	5330	-218	2447	91	H(16B)	5200	4997	3424	71
H(11A)	8289	4328	4953	94	H(17A)	5950	5098	1617	117
H(11B)	8963	2943	4509	94	H(17B)	5090	6318	2111	117
H(11C)	7730	2867	5405	94	H(17C)	4073	4598	1052	117
H(12)	3232	652	2877	57					

Table 5. Torsion angles [deg].

C(7)-N(2)-N(3)-C(8)	-10.1(2)	C(1)-N(1)-C(8)-N(3)	-178.80(19)
C(9)-N(2)-N(3)-C(8)	-147.76(18)	C(12)-O(3)-C(9)-N(2)	58.0(2)
C(7)-N(2)-N(3)-C(15)	-162.21(19)	C(12)-O(3)-C(9)-C(11)	174.07(18)
C(9)-N(2)-N(3)-C(15)	60.1(2)	C(12)-O(3)-C(9)-C(10)	-63.4(2)
C(7)-N(1)-C(1)-C(6)	-136.2(2)	C(7)-N(2)-C(9)-O(3)	176.80(19)
C(8)-N(1)-C(1)-C(6)	41.9(3)	N(3)-N(2)-C(9)-O(3)	-54.0(2)
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	42.6(3)	C(7)-N(2)-C(9)-C(11)	64.1(3)
C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	-139.3(2)	N(3)-N(2)-C(9)-C(11)	-166.77(18)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.9(4)	C(7)-N(2)-C(9)-C(10)	-60.7(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.9(2)	N(3)-N(2)-C(9)-C(10)	68.5(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.6(5)	C(9)-O(3)-C(12)-C(13)	175.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.2(5)	C(9)-O(3)-C(12)-C(15)	-61.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.0(5)	O(3)-C(12)-C(13)-C(14)	-64.4(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.2(4)	C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	175.2(2)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179.0(2)	C(8)-N(3)-C(15)-C(16)	-79.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.7(4)	N(2)-N(3)-C(15)-C(16)	67.1(2)
N(3)-N(2)-C(7)-O(1)	-172.3(2)	C(8)-N(3)-C(15)-C(12)	155.9(2)
C(9)-N(2)-C(7)-O(1)	-41.2(4)	N(2)-N(3)-C(15)-C(12)	-57.7(2)
N(3)-N(2)-C(7)-N(1)	9.4(2)	O(3)-C(12)-C(15)-N(3)	54.1(2)
C(9)-N(2)-C(7)-N(1)	140.4(2)	C(13)-C(12)-C(15)-N(3)	172.79(19)
C(8)-N(1)-C(7)-O(1)	175.9(2)	O(3)-C(12)-C(15)-C(16)	-69.5(2)
C(1)-N(1)-C(7)-O(1)	-5.8(4)	C(13)-C(12)-C(15)-C(16)	49.2(3)
C(8)-N(1)-C(7)-N(2)	-5.7(3)	N(3)-C(15)-C(16)-C(17)	52.0(3)
C(1)-N(1)-C(7)-N(2)	172.6(2)	C(12)-C(15)-C(16)-C(17)	171.2(2)
N(2)-N(3)-C(8)-O(2)	-173.9(2)		
C(15)-N(3)-C(8)-O(2)	-25.8(4)		
N(2)-N(3)-C(8)-N(1)	6.5(2)		
C(15)-N(3)-C(8)-N(1)	154.5(2)		
C(7)-N(1)-C(8)-O(2)	179.8(2)		
C(1)-N(1)-C(8)-O(2)	1.5(4)		
C(7)-N(1)-C(8)-N(3)	-0.5(2)		

2. 3-(3,5-διοξο-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδιν-1-υλο)-2-μεθυλοβουταν-2-υλος 2,2,2-τριφθοροξικός εστέρας, **159**

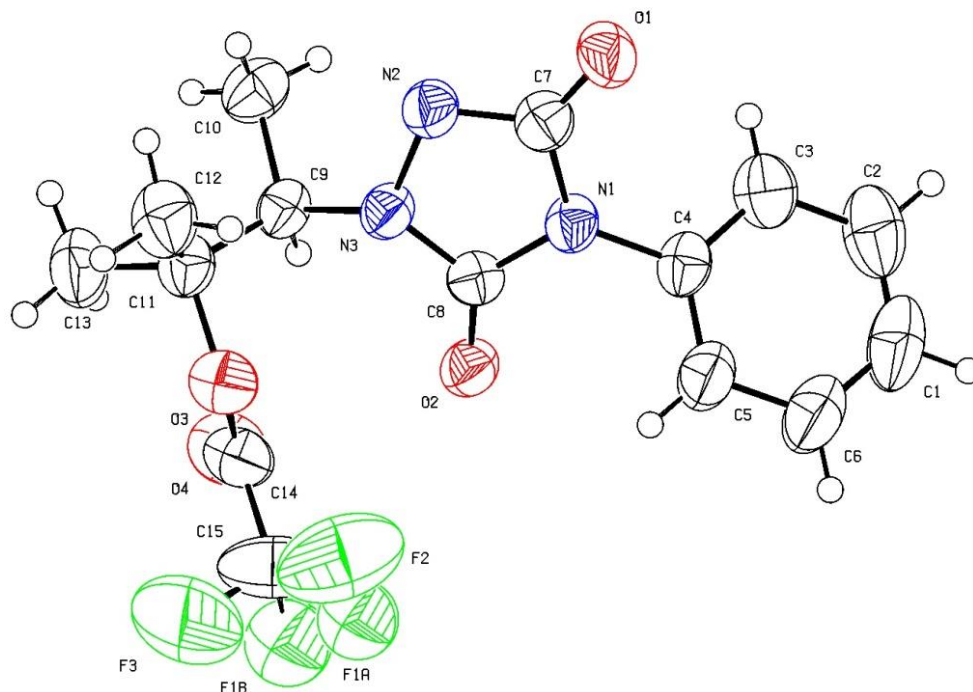


Table 1. Crystal data and structure refinement for eleme20 ([fo0948](#)).

Identification code	eleme20
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₃ O ₄
Formula weight	358.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 18.982(2) Å alpha = 90 deg. b = 11.2900(10) Å beta = 114.240(10) deg. c = 17.359(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	3392.2(6) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.403 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.124 mm ⁻¹
F (000)	1480
Crystal size	0.1 x 0.1 x 0.05 mm

Theta range for data collection 2.15 to 25.00 deg.
Limiting indices $-1 \leq h \leq 22, 0 \leq k \leq 13, -20 \leq l \leq 19$
Reflections collected / unique 3242 / 2955 [R(int) = 0.0314]
Completeness to theta = 25.00 98.7 %
Refinement method Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters 2955 / 0 / 225
Goodness-of-fit on F^2 1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0.0750, wR2 = 0.2010
R indices (all data) R1 = 0.1368, wR2 = 0.2313
Largest diff. peak and hole 0.512 and -0.317 e. \AA^{-3}

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
F(1A)	4190(4)	1911(7)	1531(5)	98(2)
F(1B)	3725(5)	2173(8)	1200(5)	114(2)
F(2)	4748(3)	3305(5)	1444(3)	157(2)
F(3)	3602(4)	3600(7)	703(4)	235(4)
O(2)	5636(2)	953(3)	1125(2)	54(1)
O(1)	7966(2)	1546(3)	954(2)	68(1)
N(1)	6920(2)	1090(3)	1285(2)	46(1)
N(3)	5987(2)	1760(3)	117(2)	46(1)
N(2)	6694(2)	1810(3)	21(2)	53(1)
O(3)	4589(2)	2912(3)	-107(2)	62(1)
O(4)	3856(2)	1297(3)	-133(2)	76(1)
C(4)	7305(2)	525(4)	2096(3)	49(1)
C(9)	5260(2)	1529(4)	-639(2)	47(1)
C(8)	6122(2)	1235(3)	874(2)	44(1)
C(7)	7274(2)	1478(4)	776(3)	52(1)
C(11)	4738(2)	2624(4)	-866(3)	53(1)
C(3)	7882(3)	-270(4)	2208(3)	67(1)
C(14)	4172(3)	2213(5)	153(3)	66(1)
C(10)	5423(3)	1080(4)	-1376(3)	64(1)
C(5)	7072(3)	781(5)	2728(3)	66(1)
C(12)	5122(3)	3742(4)	-978(4)	72(1)
C(2)	8247(3)	-824(5)	2993(4)	86(2)
C(13)	3973(3)	2410(5)	-1624(3)	77(2)
C(15)	4127(5)	2792(7)	927(5)	107(2)
C(1)	8015(3)	-564(6)	3626(4)	91(2)
C(6)	7437(3)	215(5)	3495(3)	83(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg].

F(1A)-C(15)	1.415(10)	C(3)-C(4)-N(1)	119.0(4)
F(1B)-C(15)	1.262(10)	C(5)-C(4)-N(1)	119.2(4)
F(2)-C(15)	1.289(8)	N(3)-C(9)-C(10)	111.4(3)
F(3)-C(15)	1.288(9)	N(3)-C(9)-C(11)	110.7(3)
O(2)-C(8)	1.212(4)	C(10)-C(9)-C(11)	112.7(3)
O(1)-C(7)	1.222(5)	O(2)-C(8)-N(3)	126.1(4)
N(1)-C(7)	1.383(5)	O(2)-C(8)-N(1)	127.8(4)
N(1)-C(8)	1.395(5)	N(3)-C(8)-N(1)	106.1(3)
N(1)-C(4)	1.441(5)	O(1)-C(7)-N(2)	125.6(4)
N(3)-C(8)	1.367(5)	O(1)-C(7)-N(1)	127.8(4)
N(3)-N(2)	1.419(4)	N(2)-C(7)-N(1)	106.6(3)
N(3)-C(9)	1.486(5)	O(3)-C(11)-C(12)	102.0(4)
N(2)-C(7)	1.373(5)	O(3)-C(11)-C(13)	109.7(4)
O(3)-C(14)	1.323(6)	C(12)-C(11)-C(13)	111.1(4)
O(3)-C(11)	1.493(5)	O(3)-C(11)-C(9)	106.6(3)
O(4)-C(14)	1.196(6)	C(12)-C(11)-C(9)	114.4(4)
C(4)-C(3)	1.366(6)	C(13)-C(11)-C(9)	112.4(4)
C(4)-C(5)	1.372(6)	C(4)-C(3)-C(2)	118.8(5)
C(9)-C(10)	1.520(6)	O(4)-C(14)-O(3)	129.9(5)
C(9)-C(11)	1.530(6)	O(4)-C(14)-C(15)	122.4(5)
C(11)-C(12)	1.510(6)	O(3)-C(14)-C(15)	107.6(5)
C(11)-C(13)	1.526(6)	C(4)-C(5)-C(6)	118.4(5)
C(3)-C(2)	1.397(7)	C(1)-C(2)-C(3)	119.3(5)
C(14)-C(15)	1.526(8)	F(1B)-C(15)-F(3)	89.7(7)
C(5)-C(6)	1.380(7)	F(1B)-C(15)-F(2)	120.5(8)
C(2)-C(1)	1.375(9)	F(3)-C(15)-F(2)	105.4(7)
C(1)-C(6)	1.350(8)	F(1B)-C(15)-F(1A)	38.0(5)
C(7)-N(1)-C(8)	110.3(3)	F(3)-C(15)-F(1A)	122.8(6)
C(7)-N(1)-C(4)	125.5(3)	F(2)-C(15)-F(1A)	91.4(7)
C(8)-N(1)-C(4)	124.0(3)	F(1B)-C(15)-C(14)	110.7(7)
C(8)-N(3)-N(2)	108.5(3)	F(3)-C(15)-C(14)	110.7(7)
C(8)-N(3)-C(9)	120.8(3)	F(2)-C(15)-C(14)	116.1(5)
N(2)-N(3)-C(9)	118.9(3)	F(1A)-C(15)-C(14)	109.5(6)
C(7)-N(2)-N(3)	107.7(3)	C(6)-C(1)-C(2)	120.7(5)
C(14)-O(3)-C(11)	121.9(4)	C(1)-C(6)-C(5)	121.0(6)
C(3)-C(4)-C(5)	121.7(4)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(2)	215(5)	152(4)	133(4)	-65(3)	101(4)	-63(4)
F(3)	251(7)	300(8)	178(5)	-24(5)	113(5)	161(7)
O(2)	50(2)	64(2)	46(2)	4(1)	20(1)	-5(1)
O(1)	44(2)	86(2)	73(2)	25(2)	24(2)	2(2)
N(1)	45(2)	45(2)	47(2)	10(2)	17(2)	-4(1)
N(3)	44(2)	54(2)	40(2)	3(2)	16(1)	-6(2)
N(2)	47(2)	63(2)	49(2)	7(2)	19(2)	-1(2)
O(3)	67(2)	52(2)	72(2)	-1(2)	34(2)	-2(1)
O(4)	75(2)	61(2)	97(3)	-5(2)	41(2)	-15(2)
C(4)	50(2)	43(2)	49(3)	9(2)	15(2)	-8(2)
C(9)	48(2)	47(2)	41(2)	2(2)	15(2)	-6(2)
C(8)	44(2)	44(2)	46(2)	-4(2)	19(2)	-6(2)
C(7)	55(3)	47(3)	56(3)	6(2)	24(2)	-1(2)
C(11)	53(2)	49(3)	53(3)	7(2)	19(2)	-3(2)
C(3)	70(3)	49(3)	74(3)	5(2)	23(2)	2(2)
C(14)	64(3)	61(3)	82(4)	4(3)	41(3)	5(2)
C(10)	70(3)	69(3)	52(3)	-6(2)	24(2)	-10(2)
C(5)	63(3)	77(3)	51(3)	14(3)	17(2)	-1(2)
C(12)	76(3)	55(3)	83(4)	19(3)	29(3)	2(2)
C(2)	80(4)	56(3)	104(5)	27(3)	18(3)	10(3)
C(13)	56(3)	89(4)	68(3)	12(3)	8(2)	3(3)
C(15)	132(6)	93(5)	147(7)	-26(5)	108(6)	-35(5)
C(1)	86(4)	85(4)	73(4)	34(3)	4(3)	-7(3)
C(6)	85(4)	99(4)	54(3)	19(3)	19(3)	-7(3)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(9)	4984	898	-489	56
H(3)	8028	-440	1770	80
H(10A)	5747	392	-1203	96
H(10B)	5679	1688	-1551	96
H(10C)	4945	879	-1838	96
H(5)	6678	1323	2642	79
H(12A)	4761	4386	-1119	109
H(12B)	5291	3631	-1424	109
H(12C)	5559	3921	-462	109
H(2)	8644	-1364	3086	104
H(13A)	3741	1695	-1537	115
H(13B)	4065	2335	-2126	115
H(13C)	3632	3065	-1685	115
H(1)	8257	-928	4150	109
H(6)	7283	373	3929	99

3. 1-(3-χλωρο-3-μεθυλοβουταν-2-υλο)-4-φαινυλο-1,2,4-τριαζολιδινο-3,5-διόνη, **161**

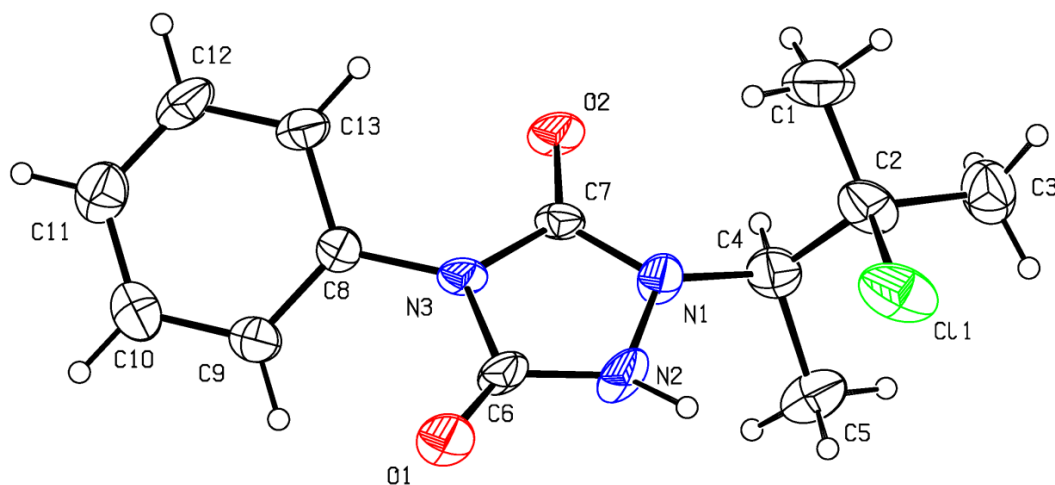


Table 1. Crystal data and structure refinement for eleme21 ([fo0936](#)).

Identification code	shelxl
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₆ Cl N ₃ O ₂
Formula weight	281.74
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 11.257(2) Å alpha = 90 deg. b = 10.951(3) Å beta = 104.80(1) deg. c = 11.632(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1386.4(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.350 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.277 mm ⁻¹
F (000)	592
Crystal size	0.15 x 0.13 x 0.12 mm
Theta range for data collection	1.87 to 24.99 deg.
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 13, -1 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected / unique	2828 / 2416 [R(int) = 0.0613]
Completeness to theta = 24.99	99.1 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix-block least-squares on F ²

Data / restraints / parameters 2416 / 1 / 172
 Goodness-of-fit on F^2 1.010
 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0854$, $wR2 = 0.1499$
 R indices (all data) $R1 = 0.2428$, $wR2 = 0.2050$
 Largest diff. peak and hole 0.267 and -0.334 e. \AA^{-3}

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(2)	2491(9)	2035(7)	945(5)	68(3)
O(2)	2430(6)	1686(6)	3852(4)	59(2)
N(3)	2154(7)	559(7)	2090(5)	45(2)
C(8)	1747(8)	-587(9)	2441(7)	42(2)
C(2)	3916(10)	4370(11)	2662(8)	65(3)
C(9)	836(9)	-1243(9)	1678(8)	54(3)
N(1)	2692(8)	2505(7)	2091(5)	55(2)
O(1)	2080(7)	161(6)	86(5)	73(2)
C(13)	2268(9)	-1034(9)	3594(7)	52(3)
C(3)	3930(11)	5717(10)	3029(9)	79(4)
C(4)	2645(10)	3793(9)	2371(8)	59(3)
C(1)	4833(10)	3599(11)	3625(8)	96(5)
C(11)	976(11)	-2782(11)	3176(10)	71(3)
C(5)	1675(10)	4474(10)	1418(8)	74(3)
C(7)	2424(8)	1601(9)	2784(7)	43(3)
C(6)	2221(10)	834(10)	925(7)	53(3)
C(12)	1856(11)	-2115(10)	3941(8)	66(3)
C(10)	450(10)	-2347(10)	2039(9)	68(3)
Cl(1)	4518(3)	4310(3)	1335(2)	94(1)

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [deg].

N(2)-C(6)	1.349(11)	C(5)-H(5C)	0.9600	N(1)-C(4)-C(2)	111.5(9)
N(2)-N(1)	1.392(8)	C(12)-H(12)	0.9300	N(1)-C(4)-C(5)	111.8(9)
N(2)-H(16)	0.871(7)	C(10)-H(10)	0.9300	C(2)-C(4)-C(5)	114.4(9)
O(2)-C(7)	1.243(8)	C(7)-N(3)-C(8)	126.4(6)	N(1)-C(4)-H(4)	106.2
N(3)-C(7)	1.386(10)	C(6)-N(3)-C(8)	124.2(8)	C(2)-C(4)-H(4)	106.2
N(3)-C(6)	1.409(9)	C(9)-C(8)-C(13)	119.6(9)	C(5)-C(4)-H(4)	106.2
N(3)-C(8)	1.431(10)	C(9)-C(8)-N(3)	120.9(8)	C(2)-C(1)-H(1A)	109.5
C(8)-C(9)	1.376(12)	C(13)-C(8)-N(3)	119.5(9)	C(2)-C(1)-H(1B)	109.5
C(8)-C(13)	1.407(11)	C(4)-C(2)-C(3)	113.8(10)	H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5
C(2)-C(4)	1.522(13)	C(4)-C(2)-C(1)	110.2(9)	C(2)-C(1)-H(1C)	109.5
C(2)-C(3)	1.534(13)	C(3)-C(2)-C(1)	111.2(9)	H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5
C(2)-C(1)	1.563(13)	C(4)-C(2)-Cl(1)	109.0(6)	H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5
C(2)-Cl(1)	1.838(8)	C(3)-C(2)-Cl(1)	106.8(7)	C(12)-C(11)-C(10)	120.0(10)
C(9)-C(10)	1.386(13)	C(1)-C(2)-Cl(1)	105.4(7)	C(12)-C(11)-H(11)	120.0
C(9)-H(9)	0.9300	C(8)-C(9)-C(10)	119.9(9)	C(10)-C(11)-H(11)	120.0
N(1)-C(7)	1.359(10)	C(8)-C(9)-H(9)	120.0	C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
N(1)-C(4)	1.451(11)	C(10)-C(9)-H(9)	120.0	C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
O(1)-C(6)	1.201(9)	C(6)-N(2)-N(1)	111.0(7)	H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(13)-C(12)	1.369(13)	C(6)-N(2)-H(16)	140.6(8)	C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
C(13)-H(13)	0.9300	N(1)-N(2)-H(16)	106.6(8)	H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
C(3)-H(3A)	0.9600	C(7)-N(3)-C(6)	109.2(8)	H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(3)-H(3B)	0.9600	C(7)-N(1)-C(4)	123.3(7)	O(2)-C(7)-N(1)	126.3(9)
C(3)-H(3C)	0.9600	C(7)-N(1)-N(2)	107.0(7)	O(2)-C(7)-N(3)	126.1(8)
C(4)-C(5)	1.536(13)	C(4)-N(1)-N(2)	124.6(7)	N(1)-C(7)-N(3)	107.6(6)
C(4)-H(4)	0.9800	C(12)-C(13)-C(8)	119.5(10)	O(1)-C(6)-N(2)	126.6(8)
C(1)-H(1A)	0.9600	C(12)-C(13)-H(13)	120.3	O(1)-C(6)-N(3)	128.5(9)
C(1)-H(1B)	0.9600	C(8)-C(13)-H(13)	120.3	N(2)-C(6)-N(3)	104.9(8)
C(1)-H(1C)	0.9600	C(2)-C(3)-H(3A)	109.5	C(11)-C(12)-C(13)	121.0(10)
C(11)-C(12)	1.363(13)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.5	C(11)-C(12)-H(12)	119.5
C(11)-C(10)	1.387(12)	H(3A)-C(3)-H(3B)	109.5	C(13)-C(12)-H(12)	119.5
C(11)-H(11)	0.9300	C(2)-C(3)-H(3C)	109.5	C(9)-C(10)-C(11)	119.9(11)
C(5)-H(5A)	0.9600	H(3A)-C(3)-H(3C)	109.5	C(9)-C(10)-H(10)	120.0
C(5)-H(5B)	0.9600	H(3B)-C(3)-H(3C)	109.5	C(11)-C(10)-H(10)	120.0

Table 3. Torsion angles [deg].

C(7)-N(3)-C(8)-C(9)	138.6(9)	Cl(1)-C(2)-C(4)-C(5)	-64.1(10)
C(6)-N(3)-C(8)-C(9)	-34.7(12)	C(4)-N(1)-C(7)-O(2)	-20.6(15)
C(7)-N(3)-C(8)-C(13)	-39.9(13)	N(2)-N(1)-C(7)-O(2)	-176.1(9)
C(6)-N(3)-C(8)-C(13)	146.8(9)	C(4)-N(1)-C(7)-N(3)	160.1(9)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.0(14)	N(2)-N(1)-C(7)-N(3)	4.6(10)
N(3)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.5(8)	C(6)-N(3)-C(7)-O(2)	178.9(9)
C(6)-N(2)-N(1)-C(7)	-6.0(12)	C(8)-N(3)-C(7)-O(2)	4.8(15)
C(6)-N(2)-N(1)-C(4)	-161.1(10)	C(6)-N(3)-C(7)-N(1)	-1.8(10)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-0.3(13)	C(8)-N(3)-C(7)-N(1)	-175.9(8)
N(3)-C(8)-C(13)-C(12)	178.3(8)	N(1)-N(2)-C(6)-O(1)	-174.9(10)
C(7)-N(1)-C(4)-C(2)	113.4(10)	N(1)-N(2)-C(6)-N(3)	4.8(11)
N(2)-N(1)-C(4)-C(2)	-95.4(11)	C(7)-N(3)-C(6)-O(1)	177.8(11)
C(7)-N(1)-C(4)-C(5)	-117.1(10)	C(8)-N(3)-C(6)-O(1)	-8.0(16)
N(2)-N(1)-C(4)-C(5)	34.1(13)	C(7)-N(3)-C(6)-N(2)	-1.9(11)
C(3)-C(2)-C(4)-N(1)	-176.9(7)	C(8)-N(3)-C(6)-N(2)	172.4(9)
C(1)-C(2)-C(4)-N(1)	-51.2(10)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-2.3(16)
Cl(1)-C(2)-C(4)-N(1)	64.0(9)	C(8)-C(13)-C(12)-C(11)	1.9(15)
C(3)-C(2)-C(4)-C(5)	55.0(10)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.6(15)
C(1)-C(2)-C(4)-C(5)	-179.3(8)	C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	1.0(16)

Table 4. Hydrogen bonds [Å and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	
N2-H16...O2	0.871	2.046	143.71	2.795	inter
N2-H16...Cl1	0.871	2.737	126.65	3.330	intra
C10-H10...O2	0.930	2.544	140.51	3.315	inter