

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Στερεοεκλεκτική σύνθεση 3-υδροξυ-2,3-διωδρο-1H-
πυρρολιν-5(7αH)-ονών βασισμένη στο μοριακό οξυγόνο
απλής κατάστασης και στην οργανοκατάλυση**

Δασκαλάκης Κωνσταντίνος

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2017

Αντί προλόγου...

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης κατά το χειμερινό εξάμηνο 2016 – 2017. Για την ευκαιρία αυτή που μου δόθηκε θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την εμπιστοσύνη του. Στον Δρ. Δημήτριο Καλαϊτζάκη οφείλω τις ευχαριστίες μου για την καθοδήγηση του στο σχεδιασμό των πειραμάτων, ενώ στον υποψήφιο διδάκτορα Μανώλη Σοφιαδή, που μου αφιέρωσε ατέλειωτο εργαστηριακό χρόνο και συχνά λειτουργούσε “πέραν του καθήκοντος”, οφείλω την εκμάθηση εργαστηριακών τεχνικών και όχι μόνο. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του εργαστηρίου για τις συμβουλές τους, τη βοήθεια τους, την υπομονή τους και την ανοχή στη φασαρία μου! Τέλος, με την ευκαιρία αυτή, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους ανθρώπους που μετέτρεψαν την περίοδο των προπτυχιακών μου σπουδών σε μια αξέχαστη εμπειρία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

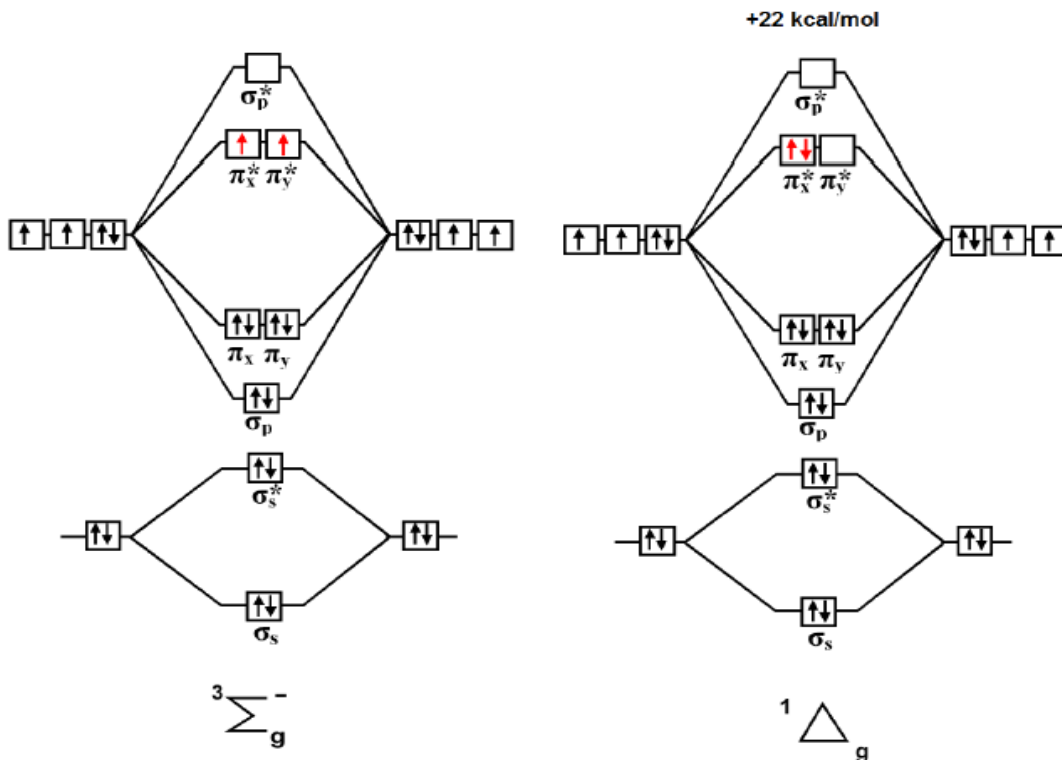
| | |
|---|----|
| 1. Εισαγωγή στη “συνθετική εργαλειοθήκη” | |
| 1.1 Μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης..... | 1 |
| 1.2 Οργανοκατάλυση – κατάλυση με ιόν ιμινίου..... | 2 |
| 2. Προϋπάρχοντα αποτελέσματα – σκοπός εργασίας..... | 4 |
| 3. Αποτελέσματα και συζήτηση | |
| 3.1 Αποτελέσματα..... | 5 |
| 3.2 Ερμηνεία διαστερεοεκλεκτικότητας..... | 6 |
| 3.3 Ερμηνεία εναντιοεκλεκτικότητας..... | 7 |
| 4. Πειραματικό μέρος | |
| 4.1 Γενικές διαδικασίες..... | 8 |
| 4.2 Σύνθεση ενώσεων..... | 8 |
| 5. Βιβλιογραφία..... | 11 |
| Παράρτημα Α - Φάσματα NMR..... | 12 |
| Παράρτημα Β – Χρωματογραφήματα HPLC..... | 14 |

1. Εισαγωγή στη “συνθετική εργαλειοθήκη”

1.1 Μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης (singlet oxygen, $^1\text{O}_2$)

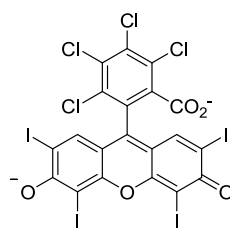
Το οξυγόνο, το σημαντικότερο ίσως στοιχείο για τη διατήρηση της ζωής, βρίσκεται στον ατμοσφαιρικό αέρα στην διατομική του μορφή η οποία με φυσικοχημικούς όρους ονομάζεται και μοριακό οξυγόνο τριπλής κατάστασης ($^3\text{O}_2$). Το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$) αποτελεί την πρώτη διεγερμένη του κατάσταση και περιγράφηκε με όρους μοριακών τροχιακών για πρώτη φορά το 1928 από τον Mulliken¹, ενώ η πρώτη πειραματική απόδειξη της ύπαρξής του ήρθε αρκετές δεκαετίες αργότερα από τους Foote και Wexler.^{2,3}

Από άποψη ηλεκτρονιακής διαμόρφωσης, το $^3\text{O}_2$ έχει τοποθετημένα τα 2 ηλεκτρόνια σθένους του εκφυλισμένα στα π_x^* και π_y^* αντιδεσμικά μοριακά τροχιακά (HOMO μοριακά τροχιακά), έχοντας ολικό σπιν $S = 1$ και πολλαπλότητα spin $2S + 1 = 3$, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από τον φασματοσκοπικό όρο $^3\Sigma_g^-$. Το $^1\text{O}_2$ έχει τα 2 ηλεκτρόνια σθένους τοποθετημένα σε ζεύγος στο π_x^* μοριακό τροχιακό, έχοντας ολικό σπιν $S=0$ και πολλαπλότητα 1, κατάσταση που συμβολίζεται με τον όρο $^1\Delta_g$ (Σχήμα 1). Η κατάσταση αυτή είναι ενεργειακά υψηλότερη κατά 22 kcal/mol.



Σχήμα 1: Διάγραμμα μοριακών τροχιακών $^3\text{O}_2$ (αριστερά) και $^1\text{O}_2$ (δεξιά).

Για να διεγερθεί, ωστόσο, το $^3\text{O}_2$ σε $^1\text{O}_2$ απαιτείται η ύπαρξη ενός φωτοευαισθητοποιητή, ο οποίος απορροφώντας ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος θα διεγερθεί ο ίδιος και θα οδηγηθούμε στη πρώτη ηλεκτρονικά διεγερμένη του κατάσταση με απλή πολλαπλότητα (S_1) και μέσω διασυστηματικής διασταύρωσης (Intersystem Crossing, ISC) θα μετατραπεί στη ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση τριπλής πολλαπλότητας (T_1) μέσω της οποίας θα λάβει χώρα μεταφορά ενέργειας προς το $^3\text{O}_2$ το οποίο θα μετατραπεί σε οξυγόνο απλής κατάστασης, $^1\text{O}_2$. Ο φωτοευαισθητοποιητής μπορεί να είναι ένα μόριο με εκτενές συζυγιακό σύστημα διπλών – απλών δεσμών, όπως ταννίνες, χλωροφύλλες και πορφυρίνες. Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιηθεί η ένωση Rose Bengal (**RB**).



Rose Bengal, **RB**

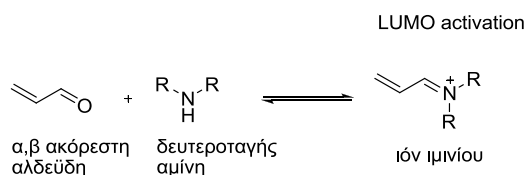
Απο πλευράς δραστηριότητας το $^1\text{O}_2$ δρα σαν ένα πολύ καλό ηλεκτρονιόφιλο, διότι φέρει ένα κενό HOMO τροχιακό. Συνήθως συμμετέχει σε αντιδράσεις [2 + 2] κυκλοπροσθήκης με πλούσιους ηλεκτρονικά διπλούς δεσμούς και σε αντιδράσεις [4 + 2] κυκλοπροσθήκης με 1,3-διένια, όπως τα φουράνια, αντίδραση η οποία θα εξεταστεί παρακάτω. Ένας άλλος παράγοντας που πολλαπλασιάζει την αξία του $^1\text{O}_2$ ως συνθετικό εργαλείο είναι η φιλικότητα του προς το περιβάλλον και η οικονομία ατόμων, καθώς, σε αντίθεση με τα περισσότερα ευρέως χρησιμοποιούμενα οξειδωτικά μέσα, δεν αφήνει κατάλοιπα.⁴

1.2 Οργανοκατάλυση – Κατάλυση με ιόν ιμινίου

Για την οργανική χημεία του 21^{ου} αιώνα κύριο μέλημα είναι η ανάπτυξη καινοτόμων συνθετικών μεθοδολογιών οι οποίες θα συνδιάζουν αποδοτικότητα, εκλεκτικότητα, ταχύτητα, οικονομία και φιλικότητα προς το περιβάλλον. Κινούμενοι προς αυτή την κατεύθυνση, υπάρχει την τελευταία δεκαετία έντονο ενδιαφέρον στη χρήση μικρών οργανικών μορίων, των λεγόμενων οργανοκαταλυτών, ως καταλύτες μιας πληθώρας οργανικών αντιδράσεων, προς αντικατάσταση των ήδη υπάρχουσων μεθοδολογιών που χρησιμοποιούν μέταλλα.⁵ Το ρόλο του οργανοκαταλύτη

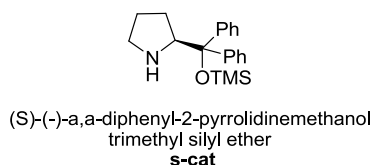
μπορούν να παίζουν πολλές οργανικές ενώσεις. Έτσι, ανάλογα με τη φύση των ενώσεων αυτών στις μέρες μας μιλάμε για οργανοκατάλυση με εναμίνας⁶ (enamine catalysis), με ιόντα ιμινίου⁷ (iminium ion catalysis), με καρβένια⁸ (carbene catalysis), με βάσεις Bronsted⁹ (Bronsted Base catalysis) και με οξέα Lewis¹⁰ (Lewis acid catalysis).

Μια από τις πιο επιτυχημένες μεθόδους της οργανοκατάλυσης είναι η χρήση δευτεροταγών αμινών στις 1,4 πυρηνόφιλες προσθήκες για την επιτάχυνση των μετασχηματισμών μέσω ιόντων ιμινίου. Η χρήση ιόντος ιμινίου ως καταλύτη ανακαλύφθηκε πρώτη φορά ίσως από τον Knoevenagel το 1894, όπου στην αντίδραση συμπύκνωσης που φέρει σήμερα το όνομά του χρησιμοποίησε μια δευτεροταγή αμίνη ως καταλύτη.¹¹ Ωστόσο η βασική αρχή αυτού του είδους της κατάλυσης περιγράφηκε με σύγχρονους όρους από τον MacMillan το 2000.¹² Περιλαμβάνει την αντιστρεπτή συμπύκνωση μιας δευτεροταγούς αμίνης με μια α,β-ακόρεστη αλδεΐδη προς σχηματισμό του αντίστοιχου ιόντος ιμινίου (Σχήμα 2). Σχηματισμός αυτού του ιόντος χαμηλώνει την ενέργεια των LUMO μοριακών τροχιακών του π-συστήματος με αποτέλεσμα αύξηση της δραστηριότητας που διευκολύνει τους μετέπειτα μετασχηματισμούς.



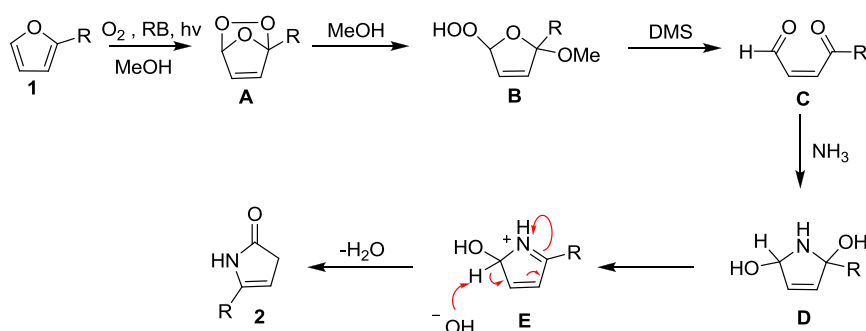
Σχήμα 2: Αντιστρεπτός σχηματισμός ιόντος ιμινίου.

Στην παρούσα εργασία ως οργανοκαταλύτης θα χρησιμοποιηθεί η ένωση (S)-(-)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilyl ether (**s-cat**), η οποία ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των σιλυλικών αιθέρων των διαρυλοπρολινολών, που βρίσκουν ευρύτατη εφαρμογή στην οργανοκατάλυση.¹³



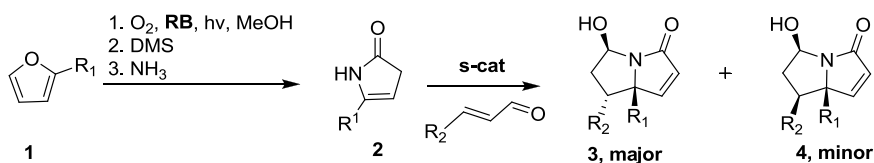
2. Προϋπάρχοντα αποτελέσματα – σκοπός εργασίας

Στο εργαστήριο έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια μια one-pot μεθοδολογία με την οποία ξεκινώντας από την φωτοξείδωση απλών φουράνιων με $^1\text{O}_2$ και διαδοχική προσθήκη αναγωγικού παράγοντα (εδώ, το διμεθυλοσουλφίδιο, DMS) και μιας αμίνης (εδώ, της αμμωνίας) παραλαμβάνονται 2-πυρρολιδινόνες¹⁴ τύπου **2**. Για το μετασχηματισμό αυτό έχει προταθεί ο παρακάτω μηχανισμός (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού 2-πυρρολιδινονών τύπου **2**.

Έχοντας ως σημείο εκκίνησης τις 2-πυρρολιδινόνες έχει βρεθεί[‡] ότι ασύμμετρες 1,4 συζυγείς βινυλικές προσθήκες Michael με α,β -ακόρεστες αλδεύδες σε οργανικούς χλωριωμένους διαλύτες (DCM, DCE) μπορούν να οδηγήσουν σε 1H-πυρρολιζιν-5(7aH)-όνες και συγκεκριμένα σε δύο διαστερεομερή με τις δομές **3** και **4**, με το πρώτο να αποτελεί το κύριο προϊόν ($de > 95\%$, Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Μεθοδολογία σύνθεσης 1,7 - διυποκατεστημένων 3-υδρόξυ-2,3-διύδρο-1H-πυρρολιζιν-5(7aH)-ονών.

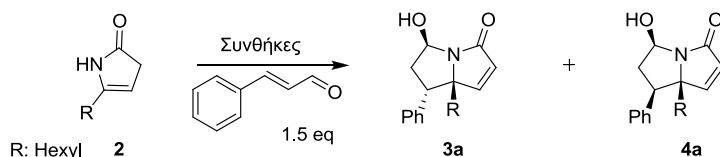
Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η ανάπτυξη μεθοδολογίας για την αντιστροφή της διαστερεοεκλεκτικότητας, δηλαδή το σχηματισμό ενώσεων τύπου **4** ως κύριων προϊόντων, με αλλαγή των πειραματικών συνθηκών. Συγκεκριμένα δοκιμάστηκαν διάφορα συστήματα οργανικών διαλυτών, σε διάφορες θερμοκρασίες και με χρήση πρόσθετων ενώσεων (additives). Ως αρχικό φουράνιο χρησιμοποιήθηκε το 2-εξυλοφουράνιο, **1a**.

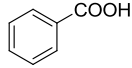
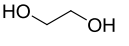
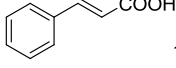
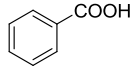
[‡] Αδημοσίευτα αποτελέσματα.

3. Αποτελέσματα και συζήτηση

3.1 Αποτελέσματα

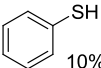
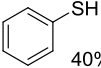
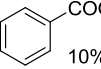
Οι αρχικές προσπάθειες για την αντιστροφή της διαστεροεκλεκτικότητας επικεντρώθηκαν στη διερεύνηση του ρόλου του διαλύτη και της θερμοκρασίας. Δοκιμές με χρήση απλών αλκοολών (1 – 6, Πίνακας 1) δεν έδειξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με εξαίρεση ίσως τη μεθανόλη (1) σε θερμοκρασία δωματίου (RT), ενώ η μη παραγωγή προϊόντος σε 0 και 40 °C δεν είναι εύκολα κατανοητή. Παράλληλα, με άλλες δοκιμές αποκλείστηκε η χρήση χλωριωμένων διαλυτών, οι οποίοι ακόμα και με την χρήση διαφόρων additives (οξέα και διόλες για εκμετάλλευση πιθανών δεσμών υδρογόνου) εξακολουθούσαν να δίνουν το κύριο διαστερομερές (7 – 10). Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ήρθαν με τη χρήση του συστήματος ακετονιτριλίου: νερού 2:1 (όρια διαλυτότητας του **s-cat** στο σύστημα αυτό) σε θερμοκρασία δωματίου (11), όπου παρατηρήθηκε για πρώτη φορά μεγαλύτερη παραγωγή του επιθυμητού διαστερομερούς. Άλλα συστήματα οργανικών διαλυτών με νερό δεν είχαν ανάλογα αποτελέσματα (12 – 14).



| Καταχώρηση | Διαλύτης | Θερμοκρασία | s-cat mol% | Πρόσθετα mol% | 3a/4a |
|------------|---|-------------|-------------------|---|--------------|
| 1 | MeOH | RT | 10 | - | 1.2 : 1 |
| 2 | MeOH | 0 °C | 10 | - | Όχι προϊόντα |
| 3 | MeOH | 40 °C | 10 | - | Όχι προϊόντα |
| 4 | EtOH | RT | 10 | - | 4 : 1 |
| 5 | <i>i</i> -PrOH | RT | 10 | - | 3.8 : 1 |
| 6 | <i>i</i> -PrOH | 0 °C | 15 | - | 9.7 : 1 |
| 7 | DCM | RT | 10 |  10% | 1.4 : 1 |
| 8 | DCM | RT | 10 |  10 eq. | 17 : 1 |
| 9 | DCE | RT | 10 |  10% | 2 : 1 |
| 10 | DCE | 50 °C | 10 |  10% | 1.5 : 1 |
| 11 | CH ₃ CN : H ₂ O = 2:1 | RT | 10 | - | 1 : 1.2 |
| 12 | DMF : H ₂ O = 2:1 | RT | 10 | - | 2.1 : 1 |
| 13 | DMSO : H ₂ O = 2:1 | RT | 10 | - | 4.5 : 1 |
| 14 | THF : H ₂ O = 2:1 | RT | 10 | - | 2.5 : 1 |

Πίνακας 1: Αποτελέσματα των δοκιμών για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών.

Στη συνέχεια κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί η αντίδραση με το σύστημα MeCN:H₂O. Αρχικά παρατηρήθηκε ότι μικρότερη αναλογία MeCN:H₂O στο σύστημα είναι θετικός παραγοντας για τον σχηματισμό της **4a** (Καταχωρήσεις 1, 2 Πίνακας 2). Ωστόσο, όπως διαπιστώθηκε, σε συστήματα αναλογίας 1:1 MeCN:H₂O (Καταχωρήσεις 7-11) ο σχηματισμός του **4a** δεν αυξήθηκε, με τη χρήση διάφορων πρόσθετων ενώσεων. Εκτιμάται ότι επειδή τόσο τα αντιδρώντα, όσο και τα προϊόντα είναι κατά κύριο λόγο λιπόφιλα μόρια απαιτείται ικανοποιητική ποσότητα οργανικού διαλύτη (MeCN) για την διάλυση τους. Αναφορικά με την θερμοκρασία παρατηρήθηκε ότι μικρότερη αναλογία **3a/4a** βρέθηκε στους 70 °C, στο βέλτιστο σύστημα διαλυτών (MeCN:H₂O = 2:1). Αξιοσημείωτο αποτέλεσμα είναι οι καταχωρήσεις 3 και 4 όπου έγινε χρήση της θειοφαινόλης, ως πρόσθετου, σε θερμοκρασία δωματίου και παρατηρήθηκε εξίσου ικανοποιητική αναλογία **3a/4a**.

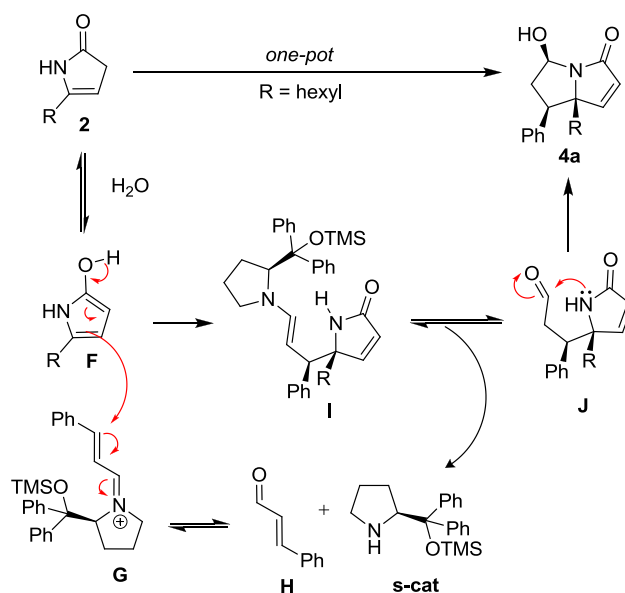
| Καταχώρηση | MeCN:H ₂ O | Θερμοκρασία | s-cat mol% | Πρόσθετα mol% | 3a/4a |
|------------|-----------------------|-------------|------------|--|--------|
| 1 | 10:1 | RT | 10% | - | 1.3:1 |
| 2 | 2:1 | RT | 10% | - | 1:1.2 |
| 3 | 2:1 | RT | 10% |  10% | 1:1.45 |
| 4 | 2:1 | RT | 10% |  40% | 1:1.5 |
| 5 | 2:1 | 70 °C | 10% | - | 1:1.5 |
| 6 | 2:1 | 90 °C | 10% | - | 1:1.3 |
| 7 | 1:1 | 40 °C | 10% | LiCl 1eq. | 1:1.3 |
| 8 | 1:1 | 40 °C | 10% | SiO ₂ 3eq. | 1:1.2 |
| 9 | 1:1 | 40 °C | 15% |  10% | 1:1:1 |
| 10 | 1:1 | 50 °C | 10% | - | 1:1.3 |
| 11 | 1:1 | 70 °C | 20% | - | 1:1.2 |

Πίνακας 2: Αποτελέσματα στο σύστημα διαλυτών MeCN:H₂O

3.2 Ερμηνεία διαστερεοεκλεκτικότητας – αντιστροφής διαστερεοεκλεκτικότητας

Η αντιστροφή της διαστερεοεκλεκτικότητας μπορεί να ερμηνευτεί με βάση τον προτεινόμενο μηχανισμό της αντίδρασης (Σχήμα 5). Παρουσία νερού, όπου παρατηρείται ο σχηματισμός του **4a** σαν κύριο προϊόν, η 2-πυρρολιδινόνη **2**, θα βρίσκεται σε ισορροπία με την ενολική της μορφή, **F**. Όμως, απουσία νερού, όπου με βάση τα πειραματικά δεδομένα δεν ευνοείται ο σχηματισμός της **4a**, η –OH ομάδα της **F** θα βρίσκεται κατά κύριο λόγο αποπρωτονιωμένη, οπότε εκτιμάται ότι θα προσεγγίσει το ιόν ιμινίου με τέτοιο τρόπο ώστε να υπάρχει ιοντική

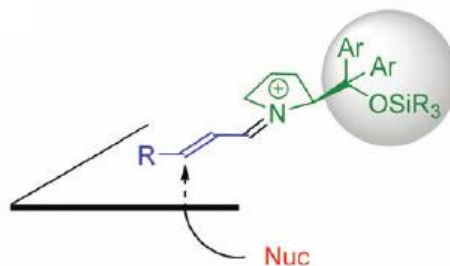
αλληλεπίδραση μεταξύ του $-N^+$ του ιόντος μινίου και του $-O^-$ του ενολικού ιόντος. Τέτοιου είδους αλληλεπίδραση δεν μπορεί να υπάρξει όταν η ενόλη είναι στη μορφή **F**, οπότε και η προσέγγιση στο ιόν μινίου θα είναι διαφορετική. Η ακριβής ερμηνεία είναι υπό διερεύνηση.



Σχήμα 5: Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού της **4a**

3.3 Ερμηνεία εναντιοεκλεκτικότητας

Η εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης αυτής (88 – 92% ee για το **4a** στις καταχωρήσεις του πίνακα 2, ενδεικτικά βλ. Παράρτημα Β) οφείλεται κατά κύριο λόγο στη δομή του καταλύτη. Οι ασύμμετροι σιλυλικοί αιθέρες των διαρυλοπρολινολών προστατεύουν τη μία πλευρά του καταλυτικού ενδιαμέσου, όπως το **G** (Σχήμα 5), με στερική παρεμπόδιση, οπότε ευνοούν την προσέγγιση του από την αντίθετη πλευρά. Στο Σχήμα 6 απεικονίζεται η προσέγγιση ενός πυρηνόφιλου στο ιόν μινίου, η οποία και θα καθορίσει την απόλυτη στερεοχημεία του προϊόντος.¹⁵



Σχήμα 6: Μοντέλο για την ερμηνεία της εναντιοεκλεκτικότητας (από αναφορά 15)

4. Πειραματικό μέρος

4.1 Γενικές διαδικασίες

Η απόσταξη του THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Η ξήρανση του CH₂Cl₂ έγινε με κολώνα SiO₂ και αποθηκεύτηκε σε δοχείο με molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία ορατού φωτός xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Για την χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, TLC, χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια silica gel (60F – 254), τα οποία εμφανίζονταν κάτω από UV ακτινοβολία και επεξεργάζονταν υπό θέρμανση με διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος/θειικού δημητρίου (Phosphomolybdic acid/ Cerium(IV) sulfate), το οποίο περιέχει H₂O (94mL), π H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄).H₂O (1.0 gr) και H₃PMo₁₂O₄₀ (1.5 gr). Για την χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιήθηκε ως υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0,040 – 0,0063 mm), ενώ στην κορυφή της στήλης εφαρμοζόταν πίεση με χρήση πεπιεσμένου αέρα. Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 (¹H, ¹³C,) τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p=pentet, m = multiplet, br = broad.

4.2 Σύνθεση ενώσεων

2-Εξυλοφουράνιο (1a)

Σε ξηρό THF (40 mL) σε θερμοκρασία 0 °C, προστίθεται φουράνιο (1,36 mL, 18 mmol) και στάγδην *n*-BuLi (9 mL, 14,4 mmol από διάλυμα *n*-BuLi 1,6 M σε εξάνιο). Αφήνεται για 30' στη θερμοκρασία αυτή. Έπειτα προετοιμάζεται διάλυμα εξυλο-ιωδιδίου (1,1 mL, 7,2 mmol) σε 10 mL ξηρού THF, το οποίο και προστίθεται στο διάλυμα της αντίδρασης. Το σύστημα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 45'. Μετά το τέλος της αντίδρασης (έλεγχος με TLC) ακολουθεί εκχύλιση με κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl (2 εκχυλίσεις από 25 mL η καθεμία) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (1 εκχύλιση, 20 mL). Κάθε φορά παραλαμβάνεται η οργανική φάση, η οποία στο τέλος ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (κινητή φάση πετρελαϊκός αιθέρας), όπου παραλαμβάνεται το άχρωμο προϊόν **1a**, με απόδοση 90% (0,98 gr).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.29 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (dd,

$J = 3.1, 0.7 \text{ Hz, 1H}$), $2.61 \text{ (t, } J = 7.6 \text{ Hz, 2H)}$, 1.63 (m, 2H) , 1.33 (m, 6H) , $0.89 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, 3H)}$ ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $156.5, 140.5, 109.9, 104.5, 31.6, 28.9, 28.0$ (2C), $22.6, 14.0$ ppm.

5-Εξυλο-1H- πυρρολ-2(3H)-όνη (2)

Vial, στο οποίο βρίσκεται διαλυμένο σε 5,5 mL μεθανόλης το 2-εξυλοφουράνιο, **1a**, (45,5 mgr, 0,3 mmol) και Rose Bengal, **RB**, (1 mol%) τοποθετείται σε παγόλουτρο (0°C). Στο κοκκινόχρουν διάλυμα διαβιβάζεται ροή αερίου οξυγόνου και ταυτόχρονα ακτινοβολείται με λάμπα ορατού φωτός για 2' (έλεγχος με TLC). Έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται διμεθυλοσουλφίδιο (90 μL , 1,2 mmol, 4 eq.) και μετά από 45' προστίθενται υδατική αμμωνία (24 μL , 0,36 mmol, 1,2 eq). Το διάλυμα αναδεύεται για 45'. Μετά το σχηματισμό της **2** το διάλυμα συμπυκνώνεται υπο κενό και καθαρίζεται πολύ γρήγορα με κολώνα χρωματογραφίας (silica gel, κινητή φάση πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 και μερικές σταγόνες Et_3N). Παραλαμβάνεται μαζί με μικρές προσμίξεις και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περεταίρω καθαρισμό. Η απόδοση μετά από τον χρωματογραφικό καθαρισμό είναι 40 – 50% (0,12 – 0,15 mmol).

Για τον προσδιορισμό της ποσότητας της παραγόμενης 2-πυρρολιδινόνης χρησιμοποιήθηκε ως εσωτερικό πρότυπο 11,5 μL (0,15 mmol) *i*-PrOH στα σωληνάκια του NMR. Η αναλογία μεταξύ του μεθινικού πρωτονίου της *i*-PrOH και του βινυλικού πρωτονίου της 2-πυρρολιδινόνης υπέδειξε την εκάστοτε ποσότητα της **2**.

7α-εξυλο-3-υδροξυ-1-φαινυλο-2,3-διυδρο-1H-πυρρολιζιν-5(7αH)-όνη (3a και 4a)

Όταν απαιτούνται ξηρές συνθήκες:

Σε vial διαλύεται η απαιτούμενη ποσότητα **s-cat** (τα ισοδύναμα ποικίλουν ανάλογα με τις πειραματικές συνθήκες, βλ. Πίνακα 1 και 2) σε 1 mL διαλύτη. Στο διάλυμα αυτό διαλύεται η 2-πυρρολιδινόνη (20 - 25 mg, 0.12 - 0.15 mmol) και τοποθετούνται σε μια σφαιρική φιάλη των 10 mL στην οποία έχει τοποθετηθεί μπαλονάκι με αέριο αργό. Στο σημείο αυτό εισάγεται στο σύστημα τυχόν πρόσθετο (βλ. Πίνακας 1 και 2). Τέλος, εισάγεται με τη βοήθεια σύριγγας η απαιτούμενη ποσότητα κινναμαλεϋδης (1,5 eq ως προς την 2-πυρρολιδινόνη), το δοχείο της οποίας απαερώνεται σε γραμμή κενού πριν χρησιμοποιηθεί. Εάν απαιτείται θέρμανση στο σύστημα προσαρμόζεται κάθετος ψυκτήρας ενώ σε περίπτωση ψύξης χρησιμοποιείται το κατάλληλο ψυκτικό μέσο (παγόλουτρο για 0°C).

Όταν δεν απαιτούνται ξηρές συνθήκες:

Ακολουθείται η ίδια διαδικασία με παραπάνω, χωρίς να απαιτείται ατμόσφαιρα αργού στη φιάλη της αντίδρασης.

Οι ενώσεις **3a** και **4a** μπορούν να διαχωριστούν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, κινητή φάση πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1 → 3:1).

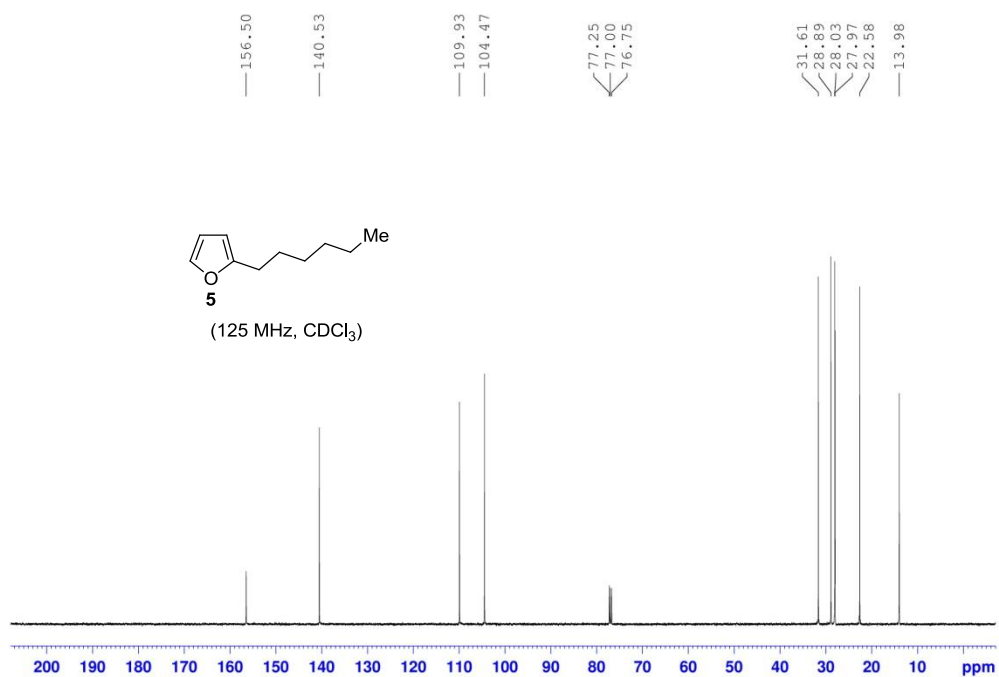
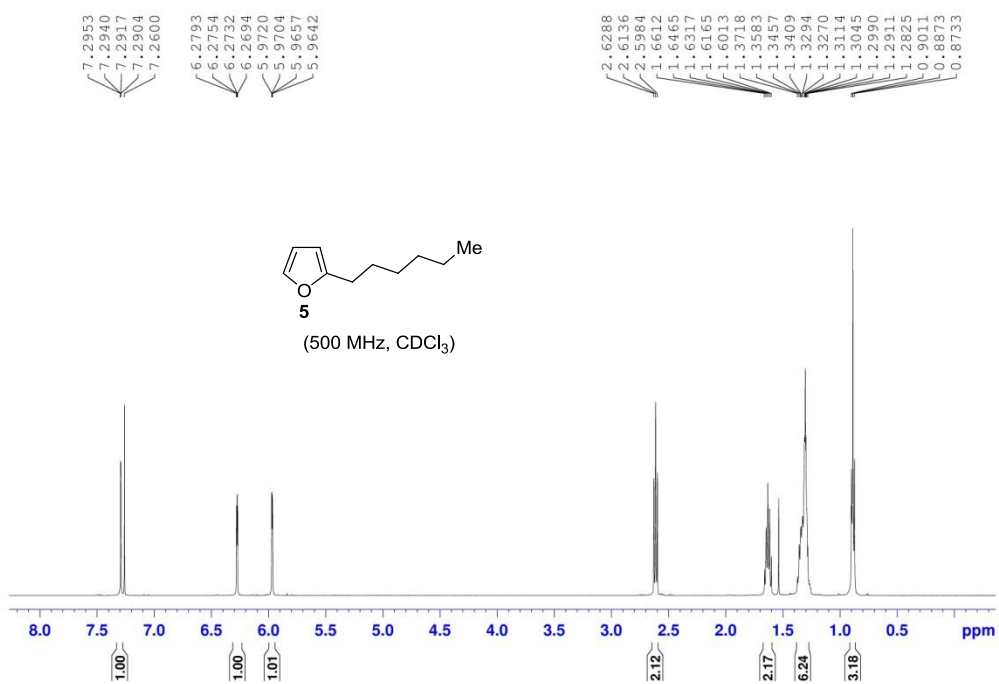
Για την **4a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (m, 5H), 7.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.17 (brm, 8H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.7, 154.9, 136.1, 128.6, 128.1, 127.5, 126.1, 77.7, 51.4, 40.9, 31.6, 30.6, 29.7, 29.5, 23.2, 22.5, 13.9 ppm.

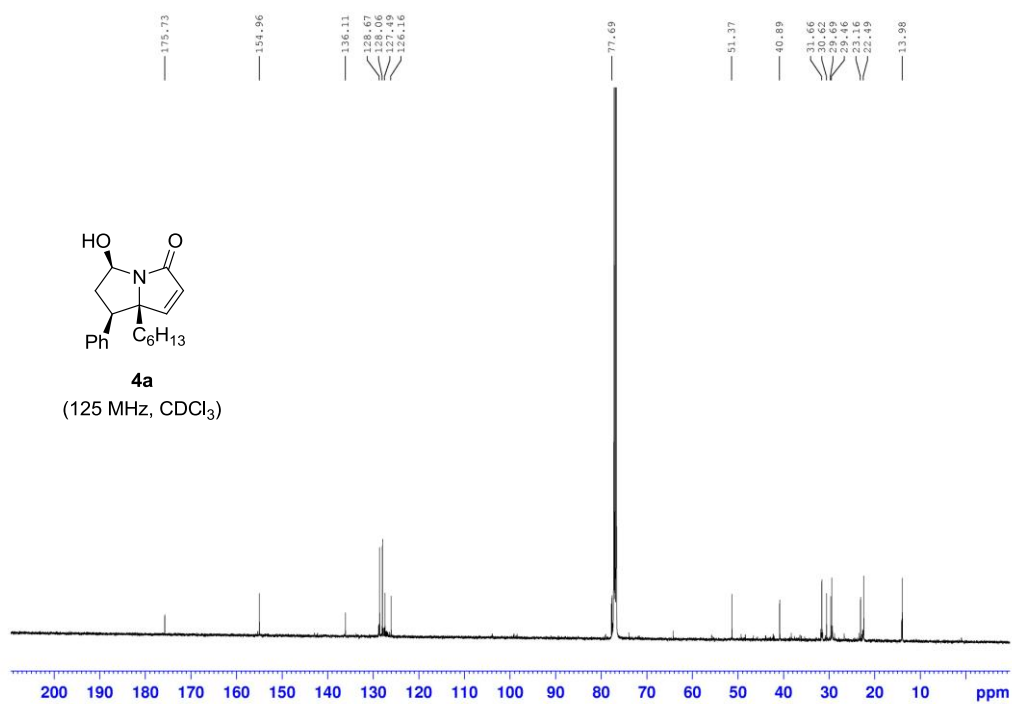
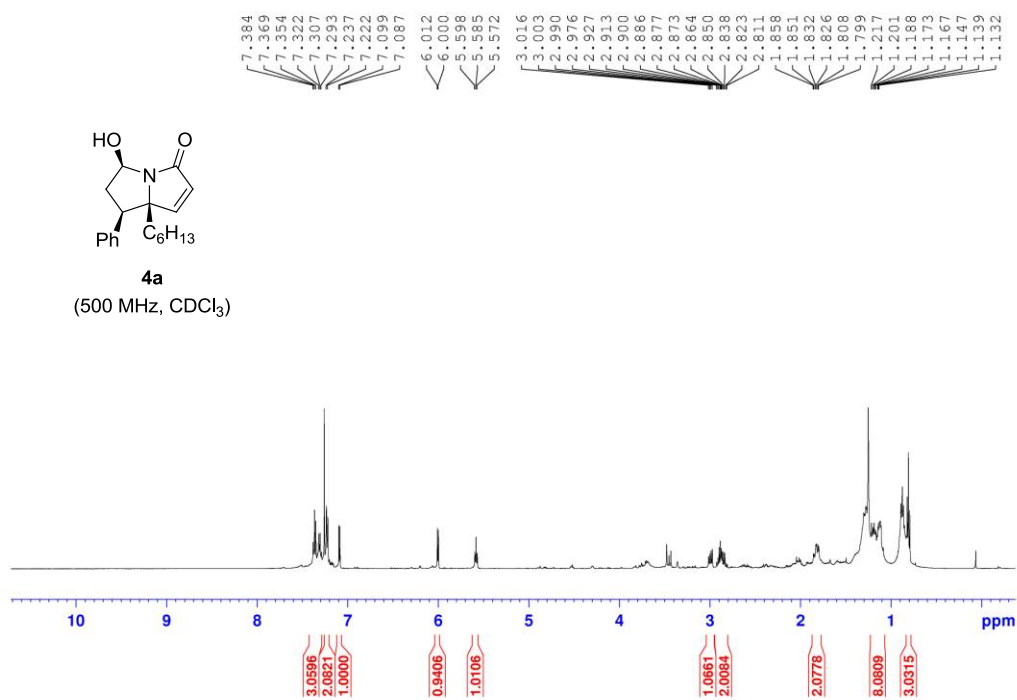
Τα εναντιομερή της **4a** χωρίζονται σε χρωματογράφο HPLC με χειρόμορφη στήλη (σταθερή φάση: amylose tris[(S) - α -methylbenzylcarbamate] σε 5 μm silica gel, κινητή φάση: εξάνιο/ισοπροπανόλη 90 / 10, ταχύτητα ροής 0.5 mL /min , χρόνοι κατακράτησης: 16.5, 20.6 min).

5. Βιβλιογραφία

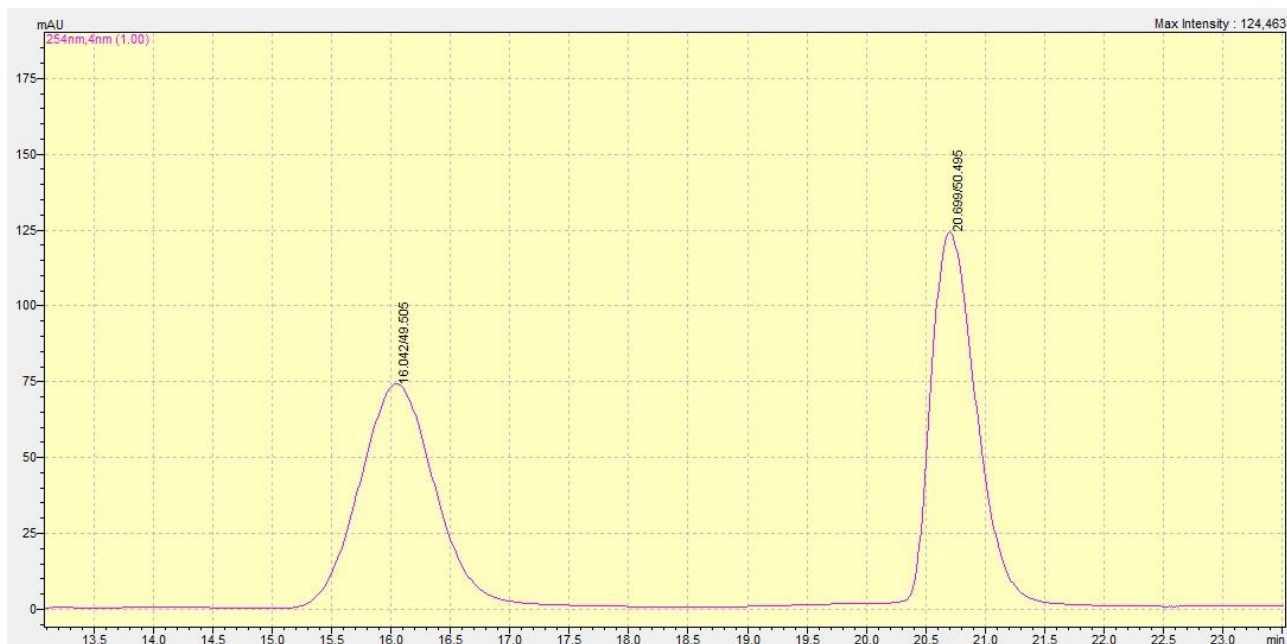
1. Mulliken, R. S. *Nature (London)* **1928**, 122, 505.
2. Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3879.
3. Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3880.
4. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15480.
5. Brazier J. B.; Tomkinson, N. C. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 281.
6. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
7. Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.
8. Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606.
9. Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632.
10. Sereda, O.; Tabassum, S.; Wilhelm, R.; *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 349.
11. Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1894**, 27, 2345.
12. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
13. Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248.
14. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8868.
15. Klier, L.; Tur, F.; Poulsen, P.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, Advance article , DOI: 10.1039/C6CS00713A.

Παράρτημα Α: Φάσματα NMR

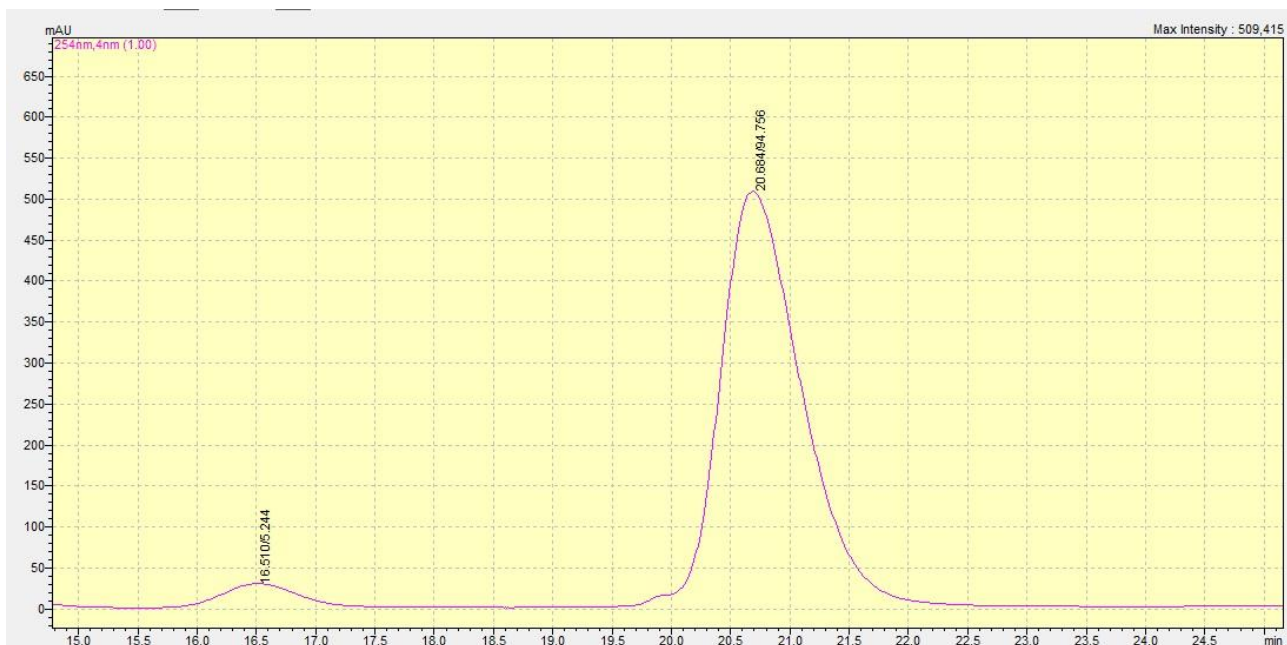




Παράρτημα Β: Χρωματογραφήματα HPLC



Χρωματογράφημα 1: Διαχωρισμός των δύο εναντιομερών του **4a** από ρακεμικό μίγμα



Χρωματογράφημα 2: Διαχωρισμός των δύο εναντιομερών του **4a** από την καταχώρηση 10, πίνακας 2 (90% ee)