

**ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΛΥΕΝΙΚΩΝ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ
ΚΑΙ ΕΠΟΞΕΙΔΙΩΝ ΕΤΕΡΟΓΕΝΩΣ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΟΙ
ΑΠΟ ΤΟ ΖΕΟΛΙΘΟ Μ-Υ ΚΑΙ ΑΠΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ
Au/TiO₂**

ΧΡΗΣΤΟΣ Ν. ΡΑΠΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ. ΣΤΡΑΤΑΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009**

**HETEROGENEOUS TRANSFORMATIONS OF
POLYENE TERPENES AND EPOXIDES CATALYZED
BY ZEOLITE M-Y AND GOLD NANOPARTICLES
SUPPORTED ON TiO₂**

CHRISTOS N. RAPTIS

SUPERVISOR: PROFESSOR M. STRATAKIS

Ph.D. THESIS

**DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF CRETE
DECEMBER 2009**

Στην οικογένεια και τους φίλους μου...

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

- 1) Μ. Στρατάκης (Επιβλέπων, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 2) Μ. Ορφανόπουλος (Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 3) Γ. Βασιλικογιαννάκης (Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 4) Χ. Κατερινόπουλος (Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 5) Ι. Σμόνου (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 6) Π. Τρικαλίτης (Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

- 7) Κ. Δημάδης (Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ημ. Γέννησης: 15/12/1982. Μαρούσι Αττικής

Πτυχίο Χημείας: **2004** με βαθμό 7.28, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης : **2006**. Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Stratakis, M.; Sofikiti, N.; Baskakis, C. Raptis, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5433. “Dye-sensitized intrazeolite photooxygenation of 4-sustituted cyclohexenes. Remote substituent effects in regioselectivity and diastereoselectivity”
- Stratakis, M.; Raptis, C.; Sofikiti, N.; Tsangarakis, C.; Kosmas, G.; Zaravinos, I.-P.; Kalaitzakis, D.; Stavroulakis, D.; Baskakis, C.; Stathouloupoulou, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10623. “Intrazeolite photooxygenation of chiral alkenes: Control of facial selectivity by confinement and cation – π interactions”
- Tsangarakis, C.; Arkoudis, I.; Raptis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 583. “Selective monocyclization of epoxy terpenoids promoted by zeolite NaY. A short biomimetic synthesis of elegansidiol and farnesiferols B-D”
- Efe, C.; Tsangarakis, C.; Lykakis, I.; Raptis, C.; Stratakis M. *Synlett* **2008**, 11, 1635. “Zeolite NaY-promoted tandem 1,5-diene-carbonyl-ene dicyclization of α -geranyl-substituted carbonyl compounds”
- Tsangarakis, C.; Raptis, C.; Arkoudis, E.; Stratakis, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1587 “Zeolite NaY-promoted monocyclization of epoxy polyene terpenes: A unique route for the direct synthesis of incompletely cyclized naturally occurring terpenols”
- Lykakis, I.; Zaravinos, I.-P.; Raptis, C.; Stratakis M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6339. “Divergent synthesis of the co-isolated mycotoxins longianone, isopatulin, and (Z)-ascladiol via furan oxidation”

- Raptis, C.; Garcia, H.; Stratakis M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3133. “Selective isomerization of epoxides to allylic alcohols catalyzed by TiO₂-supported gold nanoparticles”
- Raptis, C.; Lykakis, I.; Tsangarakis, C.; Stratakis M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11918. “Acid-catalyzed cyclization of terpenes under homogeneous and heterogeneous conditions as probed through stereoisotopic studies: a concerted process with competing preorganized chair and boat transition states”

CURRICULUM VITAE

Date of Birth: 15/12/1982. Marousi Attikis

B.S. in Chemistry: **2004**. University of Crete

Master in Chemistry: **2006**. University of Crete

PUBLICATIONS

- Stratakis, M.; Sofikiti, N.; Baskakis, C. Raptis, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5433. “Dye-sensitized intrazeolite photooxygenation of 4-sustituted cyclohexenes. Remote substituent effects in regioselectivity and diastereoselectivity”
- Stratakis, M.; Raptis, C.; Sofikiti, N.; Tsangarakis, C.; Kosmas, G.; Zaravinos, I.-P.; Kalaitzakis, D.; Stavroulakis, D.; Baskakis, C.; Stathoulopoulou, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10623. “Intrazeolite photooxygenation of chiral alkenes: Control of facial selectivity by confinement and cation – π interactions”
- Tsangarakis, C.; Arkoudis, I.; Raptis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 583. “Selective monocyclization of epoxy terpenoids promoted by zeolite NaY. A short biomimetic synthesis of elegansidiol and farnesiferols B-D”
- Efe, C.; Tsangarakis, C.; Lykakis, I.; Raptis, C.; Stratakis M. *Synlett* **2008**, 11, 1635. “Zeolite NaY-promoted tandem 1,5-diene-carbonyl-ene dicyclization of α -geranyl-substituted carbonyl compounds”
- Tsangarakis, C.; Raptis, C.; Arkoudis, E.; Stratakis, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1587 “Zeolite NaY-promoted monocyclization of epoxy polyene terpenes: A unique route for the direct synthesis of incompletely cyclized naturally occurring terpenols”
- Lykakis, I.; Zaravinos, I.-P.; Raptis, C.; Stratakis M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6339. “Divergent synthesis of the co-isolated mycotoxins longianone, isopatulin, and (Z)-ascladiol via furan oxidation”

- Raptis, C.; Garcia, H.; Stratakis M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3133. “Selective isomerization of epoxides to allylic alcohols catalyzed by TiO₂-supported gold nanoparticles”
- Raptis, C.; Lykakis, I.; Tsangarakis, C.; Stratakis M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11918. “Acid-catalyzed cyclization of terpenes under homogeneous and heterogeneous conditions as probed through stereoisotopic studies: a concerted process with competing preorganized chair and boat transition states”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επιβλέποντα Καθηγητή κ. Μ. Στρατάκη, για τη συνεχή παρακολούθηση, ενθάρρυνση καθώς και για τη σημαντική βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της διατριβής μου.

Επίσης, ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη, τον Καθηγητή κ. Μ. Ορφανόπουλο, τον Καθηγητή κ. Χ. Κατερινόπουλο, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ι. Σμόνου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Π. Τρικαλίτη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κ. Δημάδη που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην επταμελή επιτροπή της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποστήριξη μέσω του γενικού μεταπτυχιακού προγράμματος αλλά και όλα τα μέλη τα οποία το αποτελούν.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους μεταπτυχιακούς φοιτητές και φίλους μου Κ. Τσαγκαράκη, Γ. Λυκάκη, Μ. Τζιράκη, Μ. Σμαραγδάκη, Σ. Βουτσαδάκη, Μ. Αλμπέρτη για την πολύ καλή συνεργασία, καθώς και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Ε. Λάζο, Β. Μπίνα, Π. Ζαραβίνο, Γ. Μαργαρό, Δ. Ξημεράκη, Δ. Καλαϊτζάκη, Μ. Ρουμπελάκη, Μ. Ρουσάκη, Ν. Σοφικίτη, Μ. Τοφή, Η. Παυλάκο, Θ. Γεωργίου, Κ. Τσαμουρτζή, Χ. Εφέ, Α. Ορφανάκη, Ε. Κωστομοίρη, Α. Ψαρούλη, Γ. Παναγάκου και τον Δ. Ζαούρη για το ευχάριστο κλίμα και τις ωραίες στιγμές που περάσαμε μαζί.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένειά μου, τους συγγενείς και φυσικά όλους τους φίλους μου αλλά περισσότερο τους Μ. Κουφάκη και Κ. Διακοηλία, για την αμέριστη ηθική υποστήριξη, αγάπη και εμπιστοσύνη που έδειξαν στο πρόσωπό μου όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήθηκε η κυκλοποίηση/ισομερείωση τερπενίων και εποξυ τερπενίων κάτω από ετερογενείς συνθήκες καταλυόμενη από όξινα υλικά όπως είναι ο ζεόλιθος HY (Al/Si=1/30) και νανοσωματίδια Au υπεράνω τιτάνιας (Au/TiO₂). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται ως εξής :

- Ο ζεόλιθος HY (Al/Si=1/30) είναι αποτελεσματικός καταλύτης για την κυκλοποίηση τερπενοειδών και 1,6-διενίων καθώς οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα με ικανοποιητικές αποδόσεις και επιπλέον μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί εξίσου αποτελεσματικά.
- Πραγματοποιήθηκε μηχανιστική μελέτη της όξινα-καταλυόμενης κυκλοποίησης τερπενίων στη βάση της στερεοϊσοτοπικής επισήμανσης γεράνυλο ή φαρνέσυλο τερπενοειδών τόσο κάτω από ομογενείς όσο και κάτω από ετερογενείς συνθήκες. Τα αποτελέσματα συνηγορούν σε ένα σύγχρονο μηχανισμό, μέσω δυο συναγωνιστικών μεταβατικών καταστάσεων τύπου ανάκλιτρου και τύπου λουτήρα.
- Το όξινο πορώδες υλικό MOF Cu₃(btc)₂ (btc = benzenetricarboxylate), καταλύει την κυκλοποίηση/ισομερείωση εποξυ τερπενίων σε ικανοποιητικές αποδόσεις αλλά με χαμηλή εκλεκτικότητα σχηματισμού προϊόντων.
- Χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά νανοσωματίδια Au προσροφημένα σε επιφάνεια TiO₂ (Au/TiO₂) στην ενεργοποίηση εποξειδίων. Ο Au/TiO₂ καταλύει τον αποκλειστικό ισομερισμό εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες με εκπληκτική τοποεκλεκτικότητα. Ο προτεινόμενος σύγχρονος μηχανισμός του ισομερισμού, που επιβεβαιώθηκε μέσω στερεοϊσοτοπικών μελετών, περιλαμβάνει ενεργοποίηση του εποξειδίου από Au(I) ή Au(III) με ταυτόχρονη απόσπαση κατάλληλου αλλυλικού πρωτονίου από τα παρακείμενα άτομα οξυγόνου του TiO₂ που δρουν ως βάση. Ο ίδιος καταλύτης φαίνεται να είναι κατάλληλος και για την κυκλοϊσομερείωση ενυνίων.

Λέξεις κλειδιά: ζεόλιθος, τερπένια, ετερογενής κατάλυση, σύγχρονος μηχανισμός, νανοσωματίδια χρυσού, εποξείδια, αλλυλικές αλκοόλες.

SUMMARY

In the present Thesis, the cycloisomerization of terpenes and epoxy terpenes under heterogeneous conditions was studied, catalyzed by acidic porous materials such as zeolite HY (Al/Si=1/30) and gold nanoparticles supported on TiO₂. The results can be summarized as follows:

- Zeolite HY (Al/Si=1/30) is an effective and recyclable catalyst for the cyclization of terpenoids and a promising catalyst for the cyclization of 1,6-dienes .
- The mechanism for the acid-catalyzed cyclization of geranyl acetate and farnesyl acetate was examined through stereoisotopic studies and β-secondary isotope effects under homogeneous and heterogeneous conditions. The results are consonant with a concerted mechanism through two competing, boat-like and chair-like, transition states.
- The acidic porous material, MOF Cu₃(btc)₂ (btc = benzenetricarboxylate), catalyzes effectively the isomerization of epoxy terpenes in good yield but in low product selectivity.
- Gold nanoparticles supported on TiO₂ catalyze the selective isomerization of epoxides to allylic alcohols. The reaction proceeds in high yields and the product selectivity is often remarkable. It is proposed that the reaction occurs through a concerted mechanism, which includes coordination with the epoxide functionality to the ionic gold species and the simultaneous abstraction of an allylic proton by an oxygen of the TiO₂.

Key words: zeolite, terpenes, heterogeneous catalysis, concerted mechanism, gold nanoparticles, epoxides, allylic alcohols.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ 1
1.1 Ζεόλιθοι-Ιστορική αναδρομή.....	σελ 1
1.2 Δομικά χαρακτηριστικά και τύποι ζεόλιθων	σελ 1
1.3 Δομικά χαρακτηριστικά ζεόλιθων τύπου Y.....	σελ 3
1.4 Βιοσύνθεση τερπενίων.....	σελ 5
1.5 Βιομημικτές κυκλοποιήσεις τερπενοειδών καταλυόμενες από τα ένζυμα κυκλάσες	σελ 8
1.6 Κυκλοποιήσεις εποξυ τερπενίων με επίδραση οξέων Lewis.....	σελ 9
1.7 Κυκλοποιήσεις τερπενίων και εποξυ τερπενίων καταλυόμενη από πορώδη όξινα υλικά	σελ 11
1.8. Κυκλοποίηση τερπενίων με προσρόφηση στο ζεόλιθο τύπου Y.....	σελ 12
1.9 Κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων με προσρόφηση στο ζεόλιθο NaY.....	σελ 16
1.10 Σκοπός της παρούσας διατριβής.....	σελ 24
ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ 25
2.ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΟΞΥ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΖΕΟΛΙΘΟ HY (Al/Si=1/30).....	σελ 25
2.1 Γενικά	σελ 25
2.2 Κυκλοποίηση γεράνυλο παραγώγων καταλυόμενη από τον ζεόλιθο HY (Al/Si-1/30)	σελ 26
2.3 Κυκλοποίηση φαρνέσυλο και ανώτερων παραγώγων.....	σελ 31
2.4 Κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων.....	σελ 33
2.5 Κυκλοποίηση 1,6-διενίων.....	σελ 33
3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΕΡΑΝΥΛΟ ΚΑΙ ΦΑΡΝΕΣΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.....	σελ 40
3.1 Γενικά.....	σελ 40
3.2. Μηχανισμός κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της γερανιόλης	σελ 43
3.3. Μηχανισμός κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης	σελ 61

4. ΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ/ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΟΞΕΙΔΙΩΝ.....	σελ 83
4.1. Κυκλοποίηση τερπενικών εποξειδίων παρουσία όξινων μεταλλοοργανικών σκελετών (MOF's).....	σελ 83
4.2. Ισομερείωση τερπενικών εποξειδίων από επαμφοτερίζοντα οξείδια μετάλλων	σελ 89
4.3. Au/TiO ₂	σελ 91
4.4. Καταλυτικές ιδιότητες νανοσωματιδίων Au προσροφημένων σε αδρανείς επιφάνειες	σελ 93
4.5. Καταλυτικές εφαρμογές Au(I)/(III) στην οργανική χημεία κάτω από ομογενείς συνθήκες.....	σελ 97
4.6. Ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια TiO ₂	σελ 103
4.7. Ενεργοποίηση αλκυνίων καταλυόμενη από τον Au/TiO ₂	σελ 120
 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 σελ 125
5.1. Όργανα, διατάξεις και γενικές πειραματικές τεχνικές.....	σελ 125
5.2. Γενικές συνθετικές μέθοδοι.....	σελ 126
5.3. Παρασκευή υποστρωμάτων/αντιδράσεις.....	σελ 129
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 σελ 154
 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	 σελ 162

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ζεόλιθοι-Ιστορική αναδρομή

Το 1756 ο Σουηδός ορυκτολόγος Baron Axel F. Cronstedt ανακάλυψε, κοντά σε ηφαιστιογενείς περιοχές, ορυκτά τα οποία κατά την θέρμανση τους απέδιδαν ατμούς. Με αφορμή αυτό το περίεργο φαινόμενο τα ονόμασε ζεόλιθους (zeolites), από τις ελληνικές λέξεις “ζέω” και “λίθος”. Το φαινόμενο του βρασμού, κατά την θέρμανση, είναι αποτέλεσμα της αποβολής του νερού που υπάρχει στους εσωτερικούς πόρους, αλλά και στον δομικό σκελετό του κρυστάλλου του ορυκτού, χωρίς αυτό να επηρεάζει την σταθερότητα της δομής του.¹

Αν και γνωστοί από το 18ο αιώνα, οι ζεόλιθοι παρέμειναν ενδιαφέροντες μόνο για την γεωλογική τους υπόσταση για περισσότερα από 150 χρόνια. Οι πρώτες παρατηρήσεις για τις προσροφητικές τους ικανότητες έγιναν στις αρχές του 1800 από εργάτες ορυχείων, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι κρύσταλλοι του ορυκτού καμπαζίτη (chabazite) που είναι ένας φυσικός ζεόλιθος, απομάκρυναν τις οσμές από τον χώρο εργασίας τους. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται αποτελεσματικά ακόμα και σήμερα σε χώρες όπως η Ιαπωνία. Μέσα στην δεκαετία του 1930 ο R. M. Barrer ξεκίνησε τον χαρακτηρισμό της δομής αλλά και της χημείας των ζεολίθων. Η αρχική του έρευνα η οποία δημοσιεύτηκε με τίτλο “The absorption of polar gases by zeolites”² προκάλεσε τεράστιο ενδιαφέρον σε εταιρίες όπως η Union Carbide και η Mobil. Στην δεκαετία του 1950 οι Barrer και Milton πέτυχαν στα εργαστήρια της Union Carbide τη σύνθεση και το χαρακτηρισμό τριών νέων τύπων ζεόλιθου, των A, X και Y οι οποίοι είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενοι έως σήμερα. Στις μέρες μας, εκτός από τα περίπου 40 είδη φυσικών ζεολίθων, υπάρχουν δεκάδες άλλα είδη συνθετικών,³ οι οποίοι έχουν χαρακτηριστεί κρυσταλλογραφικά.⁴

1.2 Δομικά χαρακτηριστικά και τύποι ζεόλιθων

Οι ζεόλιθοι είναι κρυσταλλικές ενώσεις με χαρακτηριστικό σκελετό που αποτελείται κυρίως από άτομα πυριτίου, αργιλίου και οξυγόνου. Η πρωτοταγής τους δομή δημιουργείται από τετράεδρα $[\text{SiO}_4]^{4-}$ και $[\text{AlO}_4]^{5-}$ τα οποία συνδέονται με κοινές γέφυρες οξυγόνου.⁵ Η τριτοταγής τους δομή σχηματίζει ομοιόμορφα κανάλια, κελιά και κοιλότητες οι οποίες επαναλαμβάνονται κατά μήκος του πλέγματος. Λόγω του χαμηλότερου σθένους του αργιλίου ως προς το πυρίτιο, υπάρχει περίσσειμα

αρνητικού φορτίου (ένα ανά κάθε άτομο Al) το οποίο αντισταθμίζεται από αλκαλιμέταλλα, κυρίως κατιόντα νατρίου (Na^+).

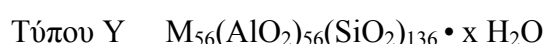
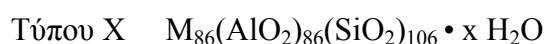
ΖΕΟΛΙΘΟΣ	A (LTA)	X/Y (Faujasite)	ZSM-5 (MFI)	Mordenite (MOR)	Beta (BEA)
Τύπος πόρου	Συνδεόμενες σφαίρες	Συνδεόμενες σφαίρες	Συνδεόμενα κανάλια	Συνδεόμενα κανάλια	Συνδεόμενα κανάλια
Διαστάσεις πόρου κοιλότητας	4.1Å 11.4 Å	7.4Å 11.8 Å	- 5.3x5.6 Å	- 6.5x7 Å	- 7.6x6.4 Å
Καναλιού-καναλιού	-	-	5.1x5.5 Å	2.6x5.7 Å	5.5x5.5 Å
Εμπορικό προϊόν	4A, 3A, 5A	13X, CB V- 100, CBV-400 HSZ- 390HUA	CBV-3020 CBV-30014	HSZ- 620HOA CBV-10A HSZ- 620HOA	CP-811BL- 25
Λόγος Si/Al, κατιόν	1, Na^+ Na^+/K^+ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$	5, Na^+ 5, H^+ 200, H^+	30, H^+ ή NH_4^+ 300, H^+ ή NH_4^+	15, H^+ 13, Na^+ 200, H^+	25, H^+
Απορροφούμενα μόρια	Νερό, μεθανόλη	Ναφθαλένιο Στεροειδή	Κυκλοεξάνιο		Cis-4- <i>tert</i> - Βουτυλο- κυκλο- εξανόλη

Πίνακας 1: Τύποι ζεολίθων.

Τα κατιόντα αυτά βρίσκονται στο εσωτερικό των κοιλοτήτων και μπορούν να ανταλλάξουν εύκολα με άλλα κατιόντα χωρίς να αλλοιωθεί δομικά ο σκελετός του ζεολίθου.⁶ Οι ζεόλιθοι ταξινομούνται, με βάση το μέγεθος των πόρων τους, σε μικρού, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους πόρων, ανάλογα με τα άτομα οξυγόνου που βρίσκονται στην “είσοδο” των πόρων (τα οποία μπορεί να είναι αντίστοιχα 8, 10 και 12). Οι τριτοταγείς δομές ποικίλουν τόσο στους φυσικούς όσο και στους συνθετικούς ζεόλιθους, δίνοντας ένα μεγάλο αριθμό “οικογενειών” με διαφορετικές ικανότητες ως προς την προσρόφηση μορίων⁷ όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Μολονότι οι ζεόλιθοι έχουν μεγάλη συνολική επιφάνεια (500-700 m²/g), το μεγαλύτερο ποσοστό αυτής είναι εσωτερική. Αυτή η ασυνήθιστη ιδιότητα για ένα στερεό επιτρέπει την πραγματοποίηση εκλεκτικής χημείας μέσα στις κοιλότητες του ζεολίθου, η οποία πολλές φορές διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από αυτήν στο ομογενές διάλυμα.

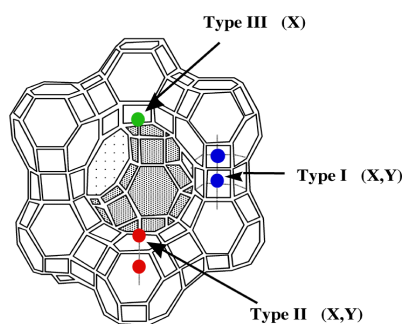
1.3 Δομικά χαρακτηριστικά ζεολίθων τύπου Y

Μια σημαντική κατηγορία ζεολίθων αποτελούν οι τύποι X και Y, γνωστοί ως φαγιασίτες (faujasites). Η δομή της μοναδιαίας κυψελίδας μπορεί να περιγραφεί με τους εμπειρικούς τύπους:



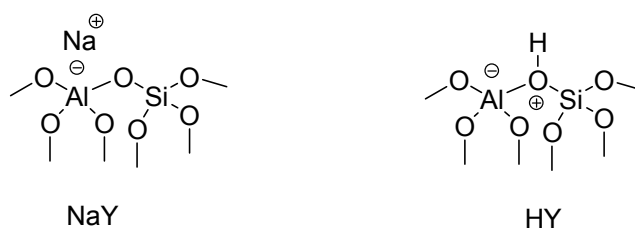
Όπου M = κατιόν με σθένος ένα

Ο δομικός σκελετός των φαγιασιτών έχει δύο είδη κελιών. Το βασικό δομικό κελί που ονομάζεται κοιλότητα σοδαλίτη (sodalite cage), καθώς και την κύρια εσωτερική σφαιρική κοιλότητα που ονομάζεται υπερκοιλότητα (supercage) και σχηματίζεται από τη συναρμογή οκτώ σοδαλιτών (Σχήμα 1). Οι σοδαλιτικές κοιλότητες είναι πολύ μικρές για να φιλοξενήσουν οργανικά μόρια, ενώ η εσωτερική σφαιρική κοιλότητα (supercage) με διάμετρο περίπου 13 Å μπορεί να προσροφήσει οργανικά μόρια με μέγεθος ακόμα και ενός στεροειδούς. Η είσοδος των πόρων σχηματίζεται από δωδεκαμελή δακτύλιο ο οποίος έχει διάμετρο 7-8 Å. Συνολικά, τέσσερα κανάλια οδηγούν στην εσωτερική κοιλότητα και είναι τετραεδρικά κατανεμημένα γύρω από αυτή, επομένως, κάθε υπερκοιλότητα συνδέεται με άλλες τέσσερις διαμέσου των πόρων.



Σχήμα 1: Δομή φαγιαστικής υπερκοιλότητας συναρμολογημένη από τις σοδαλιτικές κοιλότητες (τα βέλη υποδηλώνουν τη θέση των κατιόντων).

Ο ΗΥ είναι εμπορικά διαθέσιμος και προέρχεται από τον NaY με όξινη ιονανταλλαγή. Ο ζεόλιθος αυτού του τύπου, είναι προφανές, ότι θα εμφανίζει ισχυρά όξινες ιδιότητες. Από την άλλη μεριά, ο NaY είναι θεωρητικά ουδέτερος από οξεοβασική άποψη, όμως πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι εμφανίζει ασθενείς όξινες ιδιότητες, που οφείλονται τόσο σε περιορισμένο αριθμό όξινων θέσεων Brønsted (περίπου 1 ανά 8 υπερκοιλότητες)⁸ όσο και Lewis.⁹ Οι όξινες θέσεις κατά Brønsted είναι στην ουσία πρωτονιωμένα άτομα O (Σχήμα 2), στο εσωτερικό των κοιλότητων και προκύπτουν κατά την διαδικασία σύνθεσης των ζεολίθων τύπου X και Y, όπου στην ουσία ένα πρωτόνιο έχει υποκαταστήσει ένα κατιόν Na^+ .



Σχήμα 2: Δομή NaY, καθώς και μιας όξινης θέσης κατά Brønsted στις κοιλότητες του NaY.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που αιτιολογούν τη χρήση ζεολίθων αντί άλλων αντιδραστηρίων/καταλυτών. Κάποιοι από αυτούς είναι: α) η υψηλή θερμική σταθερότητα που τους χαρακτηρίζει, β) είναι αδιάλυτες ενώσεις που μπορούν να περιέχουν συναρμολογημένα οξέα Brønsted ή Lewis, δηλαδή μπορούν να δράσουν

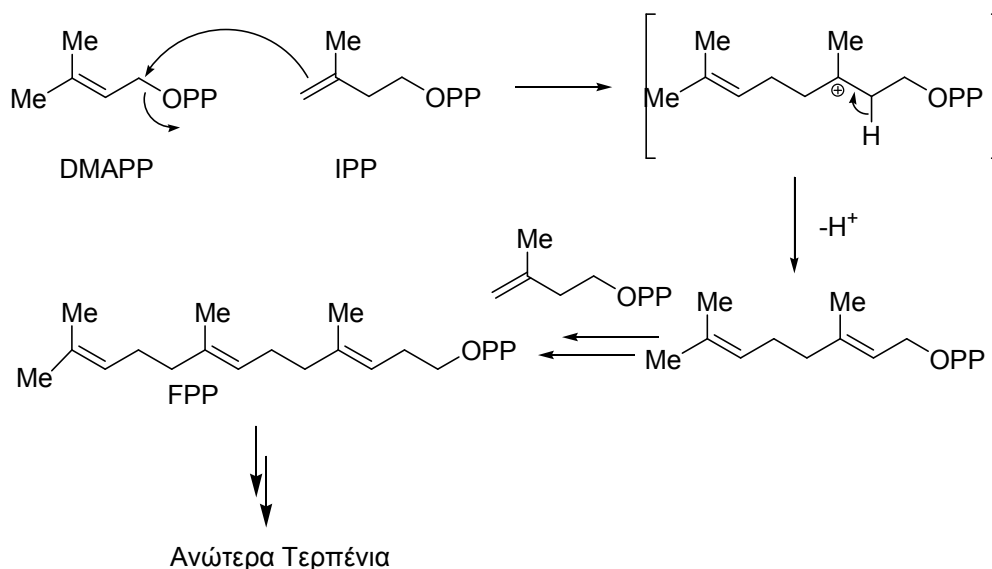
ετερογενώς, κάτι που ενδιαφέρει τη χημική βιομηχανία και γ) παρέχουν υψηλή εκλεκτικότητα προϊόντων λόγω σχήματος (shape selectivity), εξαιτίας του ότι απαρτίζονται από πανομοιότυπες και προκαθορισμένες κοιλότητες μέσα στις οποίες πραγματοποιούνται οι αντιδράσεις. Ορισμένες από τις εφαρμογές των ζεολίθων στην οργανική χημεία παραθέτονται παρακάτω:

- α. Παρουσιάζουν εκλεκτικότητα στην προσρόφηση μικρών μορίων, συνήθως πολικών ή ολεφινικών ενώσεων οι οποίες εγκλωβίζονται ισχυρά στις κοιλότητες του ζεολίθου.¹⁰
- β. Είναι γνωστοί για την όξινα καταλυτική τους δράση.¹¹
- γ. Χρησιμοποιούνται ως οξέα κατά Lewis σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής αντικατάστασης.¹²
- δ. Καταλύουν σκελετικές αναδιατάξεις οργανικών μορίων.¹³
- ε. Καταλύουν κυκλοπροσθήκες όπως η αντίδραση Diels-Alder, καθώς επίσης και σιγματοτροπικές αναδιατάξεις.¹⁴
- στ. Χρησιμεύουν σαν «μέσα» (microreactors) για την πραγματοποίηση φωτοχημικών αντιδράσεων.¹⁵
- ζ. Λόγω της ετερογενούς τους φύσης είναι ευρέως διαδεδομένη η χρήση τους στην ασύμμετρη σύνθεση.¹⁶

1.4 Βιοσύνθεση τερπενίων

Όλα τα τερπένια συσχετίζονται μεταξύ τους ανεξάρτητα από τις εμφανείς δομικές διαφορές τους. Σύμφωνα με τον κανόνα του ισοπρενίου τα τερπένια μπορεί να θεωρηθεί ότι προέρχονται από τη συνένωση κεφαλής-ουράς μονάδων ισοπρενίου. Οι πρόδρομες ενώσεις των τερπενίων είναι πυροφωσφορικοί εστέρες αλκοολών όπως ο γερανυλοπυροφωσφορικός εστέρας, ο φαρνεσυλοπυροφωσφορικός εστέρας και άλλοι, οι οποίοι προέρχονται από συνένωση δύο «ισοπρενικών μονάδων» των πέντε ατόμων άνθρακα, τον ισοπεντυλοπυροφωσφορικό εστέρα (IPP) και τον διμεθυλαλλυλοπυροφωσφορικό εστέρα (DMAPP) (Σχήμα 3). Οι ισοπρενικές μονάδες IPP και DMAPP είναι οι δομικοί λίθοι της βιοσύνθεσης των ισοπρενοειδών, η οποία περιλαμβάνει δύο βασικές διαδικασίες:

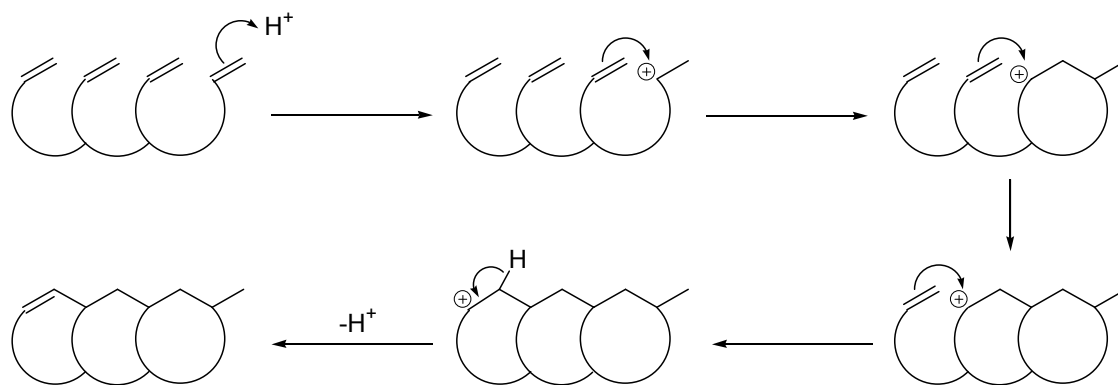
- α) Σχηματισμός πολυϊσοπρενικών αλυσίδων, μέσω συμπύκνωσης των πυροφωσφορικών παραγώγων των μονομερών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3: Έναρξη σχηματισμού άκυκλων πολυϊσοπρενικών αλυσίδων τερπενίων.

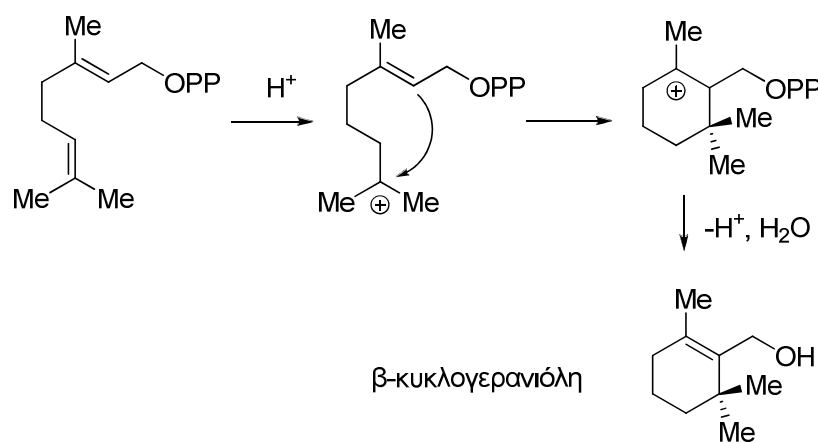
β) Κυκλοποίηση των αλυσίδων προς μονο-, δι- και πολυκυκλικά τερπενοειδή, μια διαδικασία, η οποία συνήθως καταλύεται από οξέα.

Η βιοσύνθεση της πλειοψηφίας των τερπενίων είναι, κατά κύριο λόγο, μια όξινα καταλύομενη διαδικασία η οποία πραγματοποιείται με σχηματισμό ενδιάμεσων καρβοκατιόντων. Το καρβοκατιόν, το οποίο αρχικά δημιουργείται, μετακινείται σε άλλη θέση του μορίου μετά από πυρηνόφιλη προσβολή που λαμβάνει χώρα ενδομοριακά από γειτονικό διπλό δεσμό οπότε και σχηματίζεται ένα προϊόν κυκλοποίησης. Το νέο καρβοκατιόν μπορεί να μετατεθεί παραπέρα, παρουσία ενός δεύτερου γειτονικού διπλού δεσμού, δημιουργώντας έτσι ένα δεύτερο δακτύλιο και ένα νέο καρβοκατιόν. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί και μάλιστα, στην περίπτωση πολυενίου με κατάλληλα τοποθετημένους διπλούς δεσμούς, να φθάσει μέχρι την εξάντλησή τους, με μεταφορά του αρχικού καρβοκατιόντος στο άλλο άκρο της αλυσίδας και τη δημιουργία ενός πολυκυκλικού συστήματος (4 έως και 5 συμπυκνωμένοι δακτύλιοι). Η διαδικασία αυτή μπορεί να παρασταθεί σχηματικά ως εξής (Σχήμα 4):



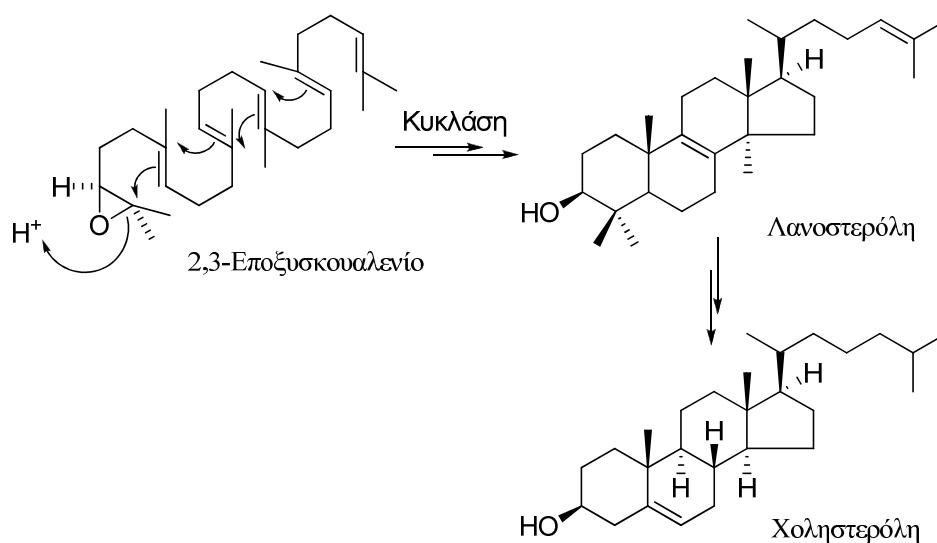
Σχήμα 4: Έναρξη και τερματισμός ‘οικοδόμησης’ πολυκυκλικών συστημάτων.

Εφαρμογή της πορείας αυτής στις βασικές πρόδρομες ενώσεις των διαφόρων τάξεων τερπενίων, οδηγεί σε κυκλικά παράγωγα, όπως φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 5, όπου παρουσιάζεται η κυκλοποίηση του γερανυλοπυροφωσφορικού εστέρα προς το σχηματισμό του φυσικού προϊόντος β-κυκλογερανιόλη (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Βιοσύνθεση του μονοτερπενίου β-κυκλογερανιόλη.

Η ίδια όξινα καταλύμενη πορεία έχει προταθεί και για την κυκλοποίηση εποξυ πολυενικών τερπενίων, ως μια βασική βιοσυνθετική διαδικασία προέλευση ενός εξαιρετικά μεγάλου αριθμού τερπενικών αλκοολών. Πιο γνωστή από όλες αποτελεί η κυκλοποίηση του 2,3-εποξυσκουαλενίου από την οποία προκύπτει η λανοστερόλη και εν συνεχεία η χοληστερόλη (Σχήμα 6).



Σχήμα 6: Ενζυμικά-καταλυόμενη κυκλοποίηση του 2,3-εποξυσκουαλενίου προς λανοστερόλη.

Η φύση εκμεταλλεύεται σε μεγάλη έκταση τη διαδικασία της όξινα καταλυόμενης κυκλοποίησης πολυενίων, και εκεί στηρίζεται η τεράστια βιοποικιλότητα που εμφανίζουν τα τερπένια. Έτσι, η πλειάδα των φυσικών προϊόντων που προκύπτουν από τέτοιου είδους κυκλοποιήσεις οφείλεται:

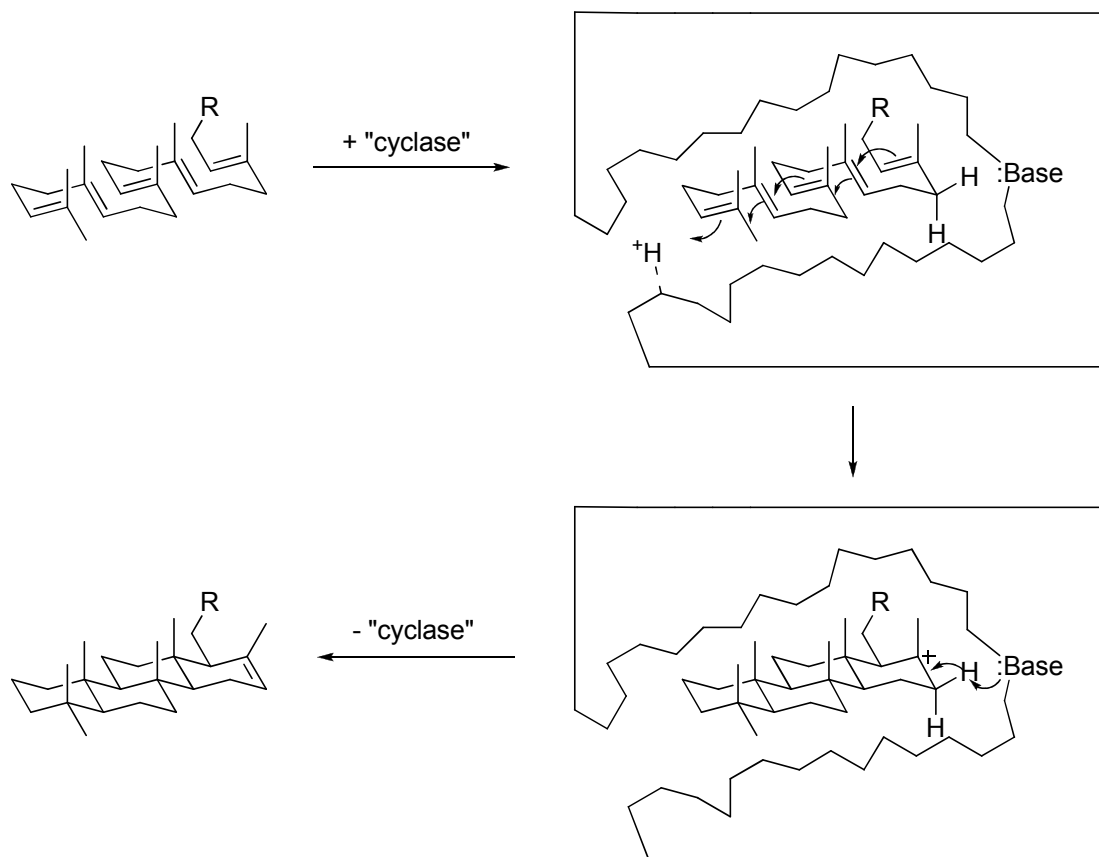
α) Στο διπλό δεσμό που θα πραγματοποιηθεί η πρωτονίωση σχηματίζοντας το αρχικό ενδιάμεσο καρβοκατιόν, καθώς και

β) στην ποικιλομορφία των μεταθέσεων των καρβοκατιόντων που θα επακολουθήσουν πριν το κλείσιμο της ανθρακικής αλυσίδας και το σχηματισμό κυκλικών παραγώγων.

1.5 Βιομημητικές κυκλοποιήσεις τερπενοειδών καταλυόμενες από τα ένζυμα κυκλάσες

Ο βασικός σκελετός των πολυκυκλικών ισοπρενοειδών κυρίως δημιουργείται στη φύση από την καταλυτική δράση ενζύμων που ονομάζονται κυκλάσες, με μια απλή αντίδραση κυκλοποίησης,¹⁷ όπως φαίνεται στο Σχήμα 7. Το υπόστρωμα (πολυενικό τερπένιο) εισάγεται στην ενζυμική κοιλότητα στην οποία υιοθετεί, λόγω εγκλωβισμού, την κατάλληλη διαμόρφωση ώστε με πρωτονίωση του ακραίου διπλού δεσμού να πραγματοποιηθεί άμεσα η πολυκυκλοποίηση. Ο τερματισμός της κυκλοποίησης πραγματοποιείται μέσω αποπρωτονίωσης του τελικού ή ενός

ενδιάμεσου καρβοκατιόντος από κάποιο βασικό αμινοξύ που βρίσκεται στην κατάλληλη θέση της ενζυμικής κοιλότητας.

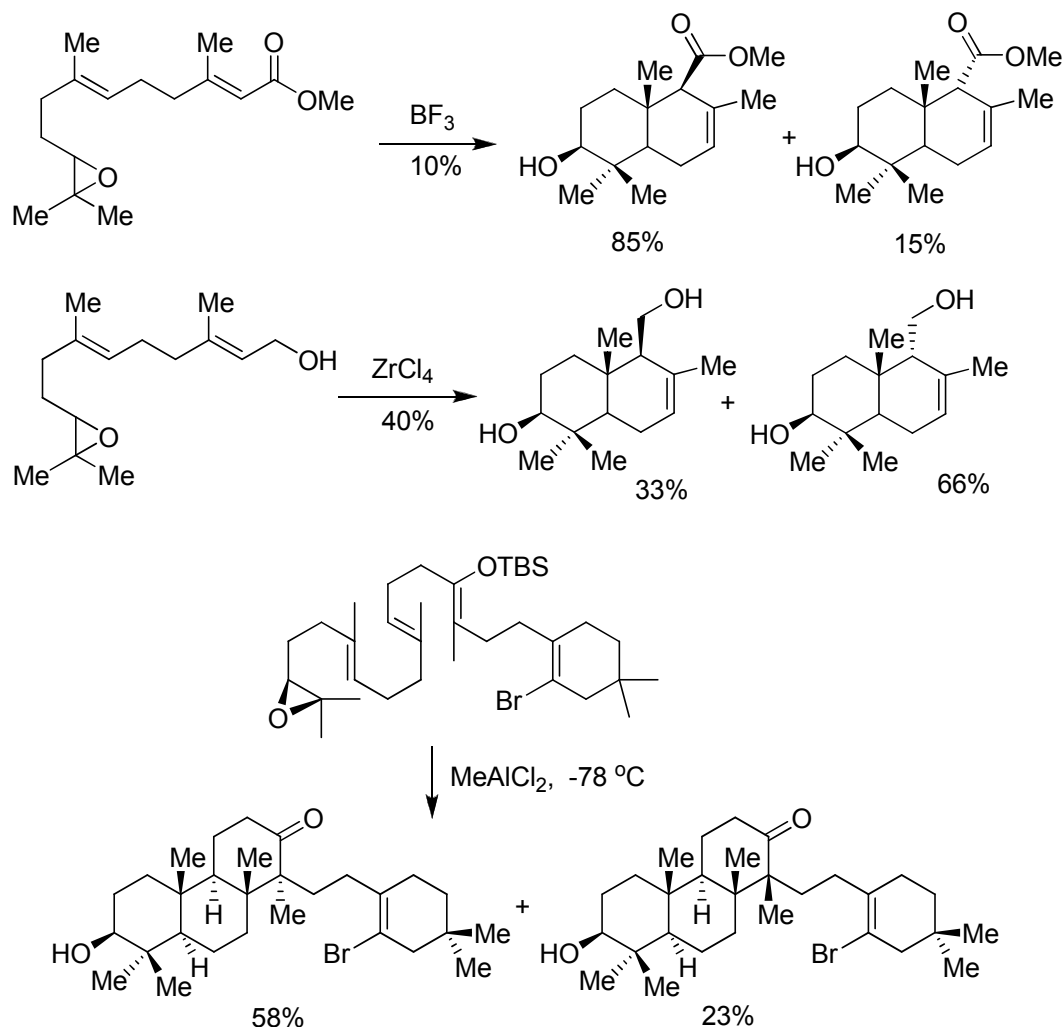


Σχήμα 7: Κυκλοποίηση ενός τερπενοειδούς καταλυόμενη από το ένζυμο κυκλάση.

1.6 Κυκλοποιήσεις εποξυ τερπενίων με επίδραση οξέων Lewis

Η κυκλοποίηση εποξυ πολυενικών τερπενίων με την χρήση οξίνων καταλυτών ήταν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας από τότε που ανακαλύφθηκε ότι αυτές οι αντιδράσεις λαμβάνουν μέρος κατά την βιοσύνθεση πολλών τερπενοειδών και στεροειδών. Εκτός από τις ενζυμικές κυκλοποιήσεις είναι γνωστές από την βιβλιογραφία πολυάριθμες μεθοδολογίες κυκλοποίησης με την χρήση οξέων Lewis. Σ' αυτές τις αντιδράσεις οι αποδόσεις, συνήθως, είναι ικανοποιητικές όμως καταλήγουν ενίοτε σε πληθώρα προϊόντων. Από τα πρώτα οξέα που χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό την κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων ήταν το BF_3 (Σχήμα 8).¹⁸ Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά καθώς για πρώτη φορά είχε αναφερθεί

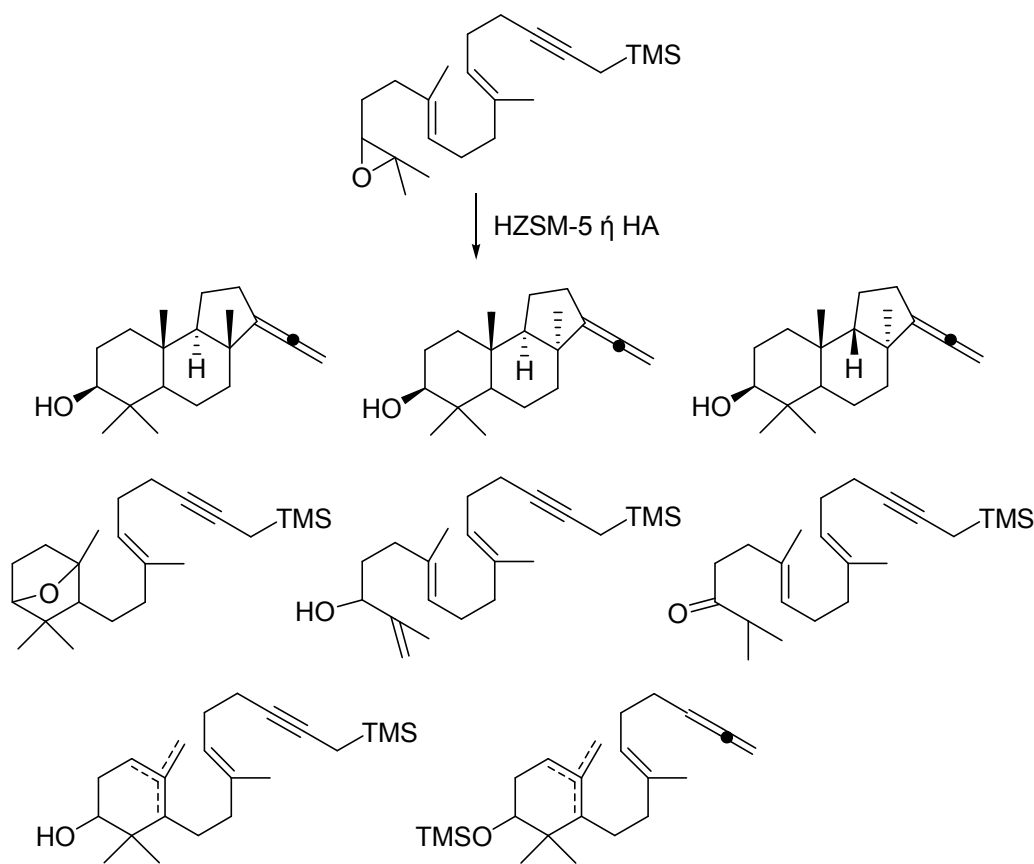
τέτοιου είδους αντίδραση, όμως οι αποδόσεις των αντιδράσεων ήταν πολύ χαμηλές (~10%). Ένα άλλο οξύ Lewis που χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα,¹⁹ είναι το τετραχλωριούχο ζirkόνιο ($ZrCl_4$). Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων (Σχήμα 8), ήταν παρόμοια με αυτά του BF_3 με την διαφορά ότι οι αποδόσεις των αντιδράσεων ήταν πολύ υψηλότερες (>40%). Τέλος, το $MeAlCl_2$ χρησιμοποιήθηκε από τον Corey και τους συνεργάτες του,²⁰ σαν ένα από τα πλέον κατάλληλα οξέα Lewis για την πολυκυκλοποίηση εποξυ πολυενίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν σχηματίστηκαν μονοκυκλοποιημένα προϊόντα.



Σχήμα 8: Παραδείγματα κυκλοποίησης εποξυ τερπενίων καταλυόμενα από οξέα Lewis.

1.7 Κυκλοποίηση τερπενίων και εποξυ τερπενίων καταλυόμενη από πορώδη όξινα υλικά

Όπως προαναφέρθηκε, οι ενζυμικά καταλυόμενες κυκλοποιήσεις των τερπενοειδών ενώσεων πραγματοποιούνται σε κοιλότητες ενζύμων. Σημαντικό ρόλο στην επίτευξη μεγάλης στερεοεκλεκτικότητας των κυκλοποιήσεων αυτών παίζει το γεγονός ότι λόγω του εγκλωβισμού του υποστρώματος στην κοιλότητα δεν υπάρχει μεγάλη ευκινησία των ανθρακικών αλυσίδων, με αποτέλεσμα την κατάλληλη διάταξη των πολυενικών δεσμών προς αλληλεπίδραση με το σχηματιζόμενο καρβοκατιόν (εντροπικός έλεγχος). Η χρήση όξινων πορωδών υλικών στην κυκλοποίηση τερπενίων δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα στη βιβλιογραφία πέρα από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο εργαστήριό μας και τις οποίες θα συζητήσουμε παρακάτω.



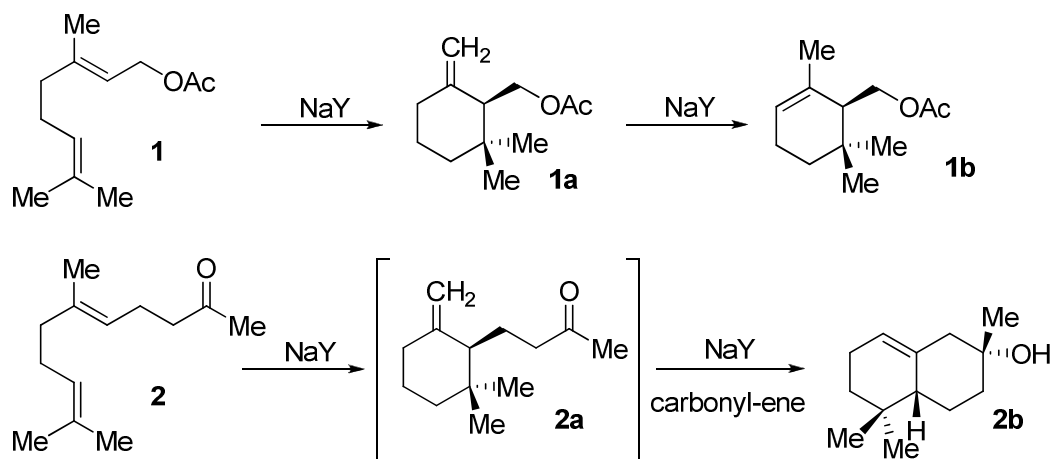
Σχήμα 9: Προϊόντα κυκλοποίησης ενός σιλυλο-υποκατεστημένου εποξυ τερπενίου παρουσία των ζεολίθων HA και HZSM-5.

Όσον αφορά όμως την κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων, η ερευνητική ομάδα της Sen²¹ μελέτησε την ικανότητα όξινων πορωδών υλικών όπως οι μικρών πόρων

ζεόλιθοι HA και H-ZSM5 σαν καταλύτες στην κυκλοποίηση σιλυλο-υποκατεστημένων εποξυ τερπενίων. Τα αποτελέσματα ήταν σχετικά ικανοποιητικά, η εκλεκτικότητα όμως των σχηματιζόμενων προϊόντων σχετικά μέτρια, αφού εκτός των προϊόντων τρικυκλοποίησης τα οποία σχηματίζονται με χαμηλή διαστερεοεκλεκτικότητα, απομονώθηκαν και πολλά άλλα παραπροϊόντα (Σχήμα 9). Χαρακτηριστικό των αντιδράσεων αυτών είναι το γεγονός ότι το μέγεθος των πόρων (της τάξης των 5 Å) είναι αποτρεπτικό. Προτάθηκε ότι κυκλοποίηση πραγματοποιείται με πρωτονίωση των υποστρωμάτων στην είσοδο των πόρων των κοιλοτήτων.

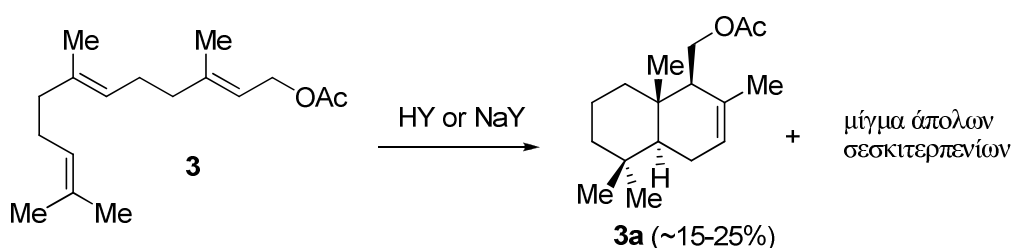
1.8 Κυκλοποίηση τερπενίων με προσρόφιση στο ζεόλιθο τύπου Y

Σε προηγούμενη εργασία που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριό μας από τον Κ. Τσαγκαράκη, μελετήθηκε η κυκλοποίηση μικρών άκυκλων τερπενίων με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY και HY (Si/Al=2.7/1). Ένα από τα πρώτα υποστρώματα που δοκιμάστηκε ήταν ο οξικός εστέρας της γερανιόλης (**1**), η κυκλοποίηση του οποίου σχημάτισε αρχικά τον οξικό εστέρα της γ-κυκλογερανιόλης (**1a**), ενώ σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης η ένωση **1a** ισομερίζεται στον θερμοδυναμικά σταθερότερο οξικό εστέρα της α-κυκλογερανιόλης (**1b**),²² ο οποίος τελικά είναι και το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης (Σχήμα 10). Το πιο ενδιαφέρον αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν η κυκλοποίηση της γερανυλοακετόνης (**2**) και του γεωμετρικού ισομερούς της (νερυλοακετόνη), η οποία οδήγησε στον διαστερεοεκλεκτικό σχηματισμό της α-αμπρινόλης (**2b**) σε ένα μόλις στάδιο και ως μοναδικό προϊόν (Σχήμα 2). Αρχικά, σχηματίζεται το γ-κυκλογεράνυλο παράγωγο **2a**, το οποίο μετατρέπεται στην α-αμπρινόλη μέσω μιας διαστερεοεκλεκτικής ενδομοριακής αντίδρασης καρβονυλίου-ενίου.



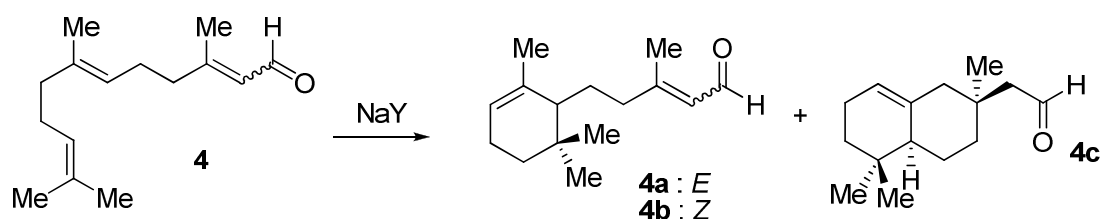
Σχήμα 10: Κυκλοποίηση γεράνυλο παραγώγων καταλυόμενη από τον ζεόλιθο NaY.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η αντίδραση κυκλοποίησης τερπενίων ανώτερων μελών όπως, ο οξικός εστέρας της φαρνεσόλης (**3**), η φαρνεσάλη (**4**) και η φαρνεσόλη. Στην περίπτωση της φαρνεσόλης παρατηρήθηκε ο σχηματισμός πληθώρας άπολων σεσκιτερπενικών προϊόντων λόγω αφυδάτωσης στο όξινο περιβάλλον των ζεόλιθων NaY και HY. Αντίθετα, την περίπτωση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3**) τόσο στο ζεόλιθο NaY όσο και στον HY σχηματίστηκε ο οξικός εστέρας της δριμενόλης (**3a**) (Σχήμα 11) σε χαμηλή σχετική απόδοση που κυμαινόταν από 15-25%.²³



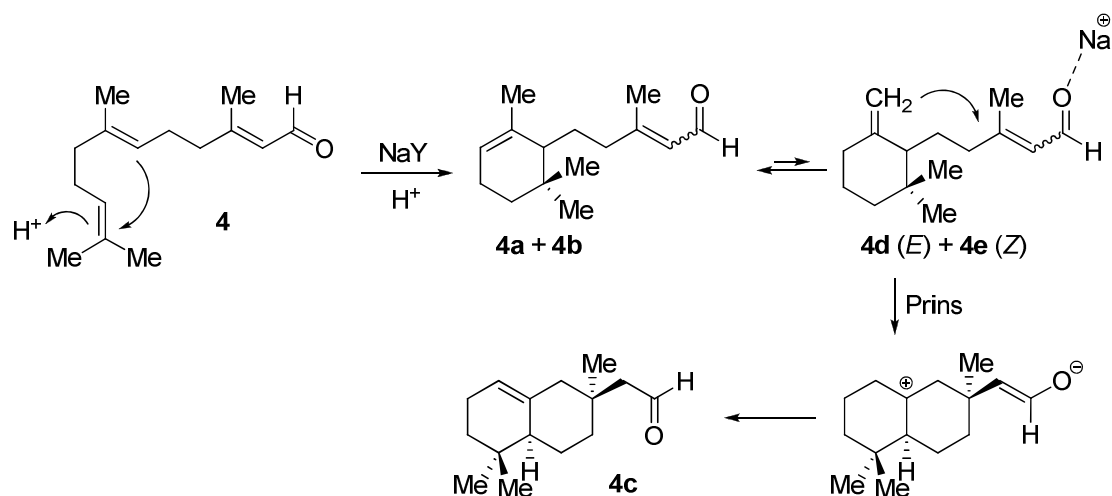
Σχήμα 11: Κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3**) καταλυόμενη από ζεόλιθους τύπου Y.

Ενδιαφέροντα ήταν και τα αποτελέσματα της κυκλοποίησης της φαρνεσάλης (**4**) τόσο με προσρόφιση στον NaY όσο και στον HY.²³ Κατά την προσρόφιση της αλδεΐδης **4** στον NaY, σαν κύριο προϊόν σχηματίστηκε το δικυκλικό **4c** ενώ σε μικρό ποσοστό προέκυψαν τα προϊόντα μονοκυκλοποίησης **4a** και **4b** (Σχήμα 12).



Σχήμα 12: Κυκλοποίηση της φαρνεσάλης (**4**) καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY.

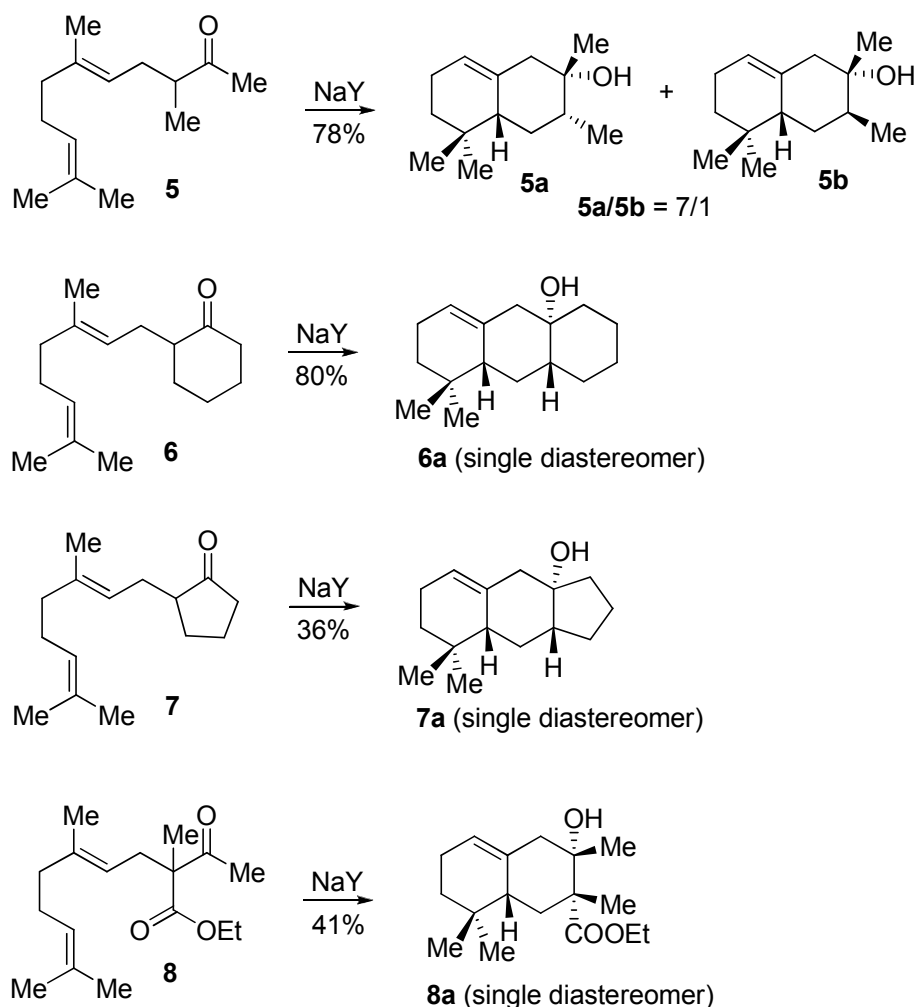
Ο μηχανισμός που προτάθηκε προκειμένου να εξηγηθεί ο σχηματισμός των ενώσεων αυτών φαίνεται στο Σχήμα 13 και περιλαμβάνει την όξινα καταλυόμενη κυκλοποίηση της φαρνεσάλης προς σχηματισμό των ενώσεων **4a**, **4b** και **4d**, **4e** ακολουθούμενη από αντίδραση τύπου Prins μεταξύ του εξωμεθυλενικού διπλού δεσμού των **4d** και **4e** και του α,β-ακόρεστου εναλικού τμήματος. Είναι λογικό, όπως και στην περίπτωση σχηματισμού της α-αμπρινόλης (Σχήμα 10) να θεωρήσουμε ότι τα κατιόντα Na^+ πολώνουν την αλδεϋδομάδα καθιστώντας το συζυγή διπλό δεσμό της καλύτερο αποδέκτη πυρηνόφιλης προσθήκης.



Σχήμα 13: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης της φαρνεσάλης καταλυόμενης από το ζεόλιθο NaY.

Προκειμένου να διαπιστωθεί η γενικότητα της αντίδρασης κυκλοποίησης της γερανυλοακετόνης σε άλλες α-γεράνυλο υποκατεστημένες καρβονυλικές ενώσεις, συντέθηκαν και μελετήθηκαν στο εργαστήριό μας η κυκλοποίηση α-γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY^{24}

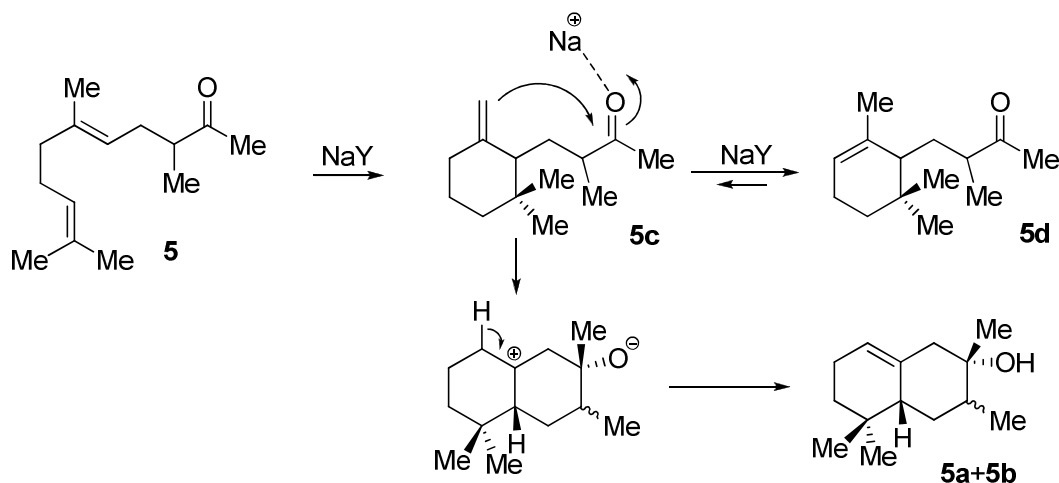
(Σχήμα 14). Όλα τα υποστρώματα που εξετάστηκε η κυκλοποίησή τους (π.χ. τα **5-8**) σχημάτισαν προϊόντα δομικά ανάλογα της α-αμπρινόλης, σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η διαστερεοεκλεκτικότητα των προϊόντων τις περισσότερες φορές ήταν αξιοσημείωτη, καθώς παρά την δημιουργία τριών στερεοκέντρων στα προϊόντα (π.χ., τα υποστρώματα **6** και **7**).



Σχήμα 14: Δικυκλοποίηση α-γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY.

Ο μηχανισμός που εξηγεί τον σχηματισμό του δομικού σκελετού της α-αμπρινόλης, στην ενδεικτική περίπτωση του υποστρώματος **5**, περιλαμβάνει την ενδομοριακή κυκλοποίηση της **5** προς σχηματισμό του **5c** το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με το θερμοδυναμικά σταθερότερο ισομερές του **5d**. Η **5c** υφίσταται στη συνέχεια μια ενδομοριακή αντίδραση ενίου-καρβονυλίου, ανάμεσα στον

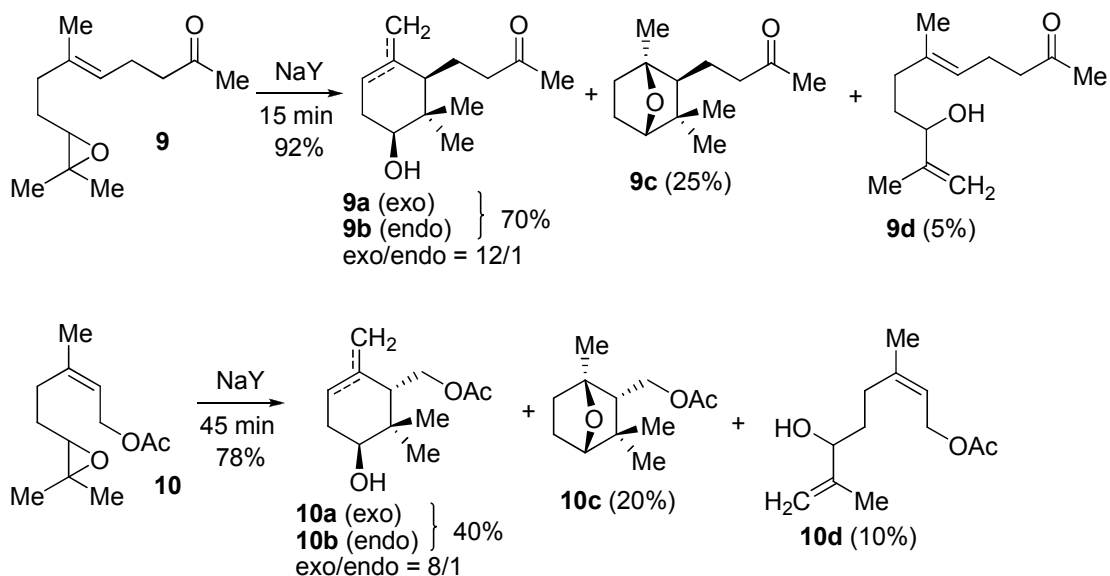
εξωμεθυλениκό διπλό δεσμό και την καρβονυλομάδα (αντίδραση carbonyl-ene), προς σχηματισμό των προϊόντων **5a** και **5b**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 15.



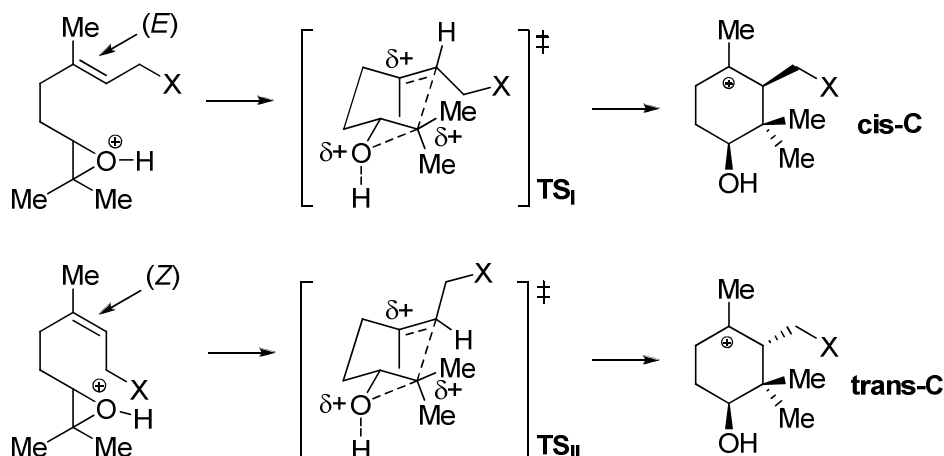
Σχήμα 15: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης α -γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY.

1.9 Κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων με προσρόφηση στον ζεόλιθο NaY

Εκτός από την μελέτη κυκλοποίησης τερπενίων, πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριό μας και μελέτη κυκλοποίησης εποξυ τερπενίων με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά μελετήθηκαν μια σειρά από εποξυ παράγωγα της γερανιόλης και της νερόλης. Η κυκλοποίησή τους πραγματοποιείται ταχύτατα (<10 min) σε θερμοκρασία δωματίου και σχηματίζονται προϊόντα κυκλοποίησης σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν η κυκλοποίηση των εποξυ γερανυλοακετόνη (**9**) και εποξυνερυλακετόνη (**10**) όπως φαίνεται στο Σχήμα 16.²⁵ Τα κύρια προϊόντα της αντίδρασης ήταν τα εξωκυκλικά μονοκυκλοποιημένα ισομερή **9a** και **10a** αντίστοιχα (exo/endo~8-12/1). Ως παραπροϊόντα σχηματίστηκαν οι δικυκλικοί αιθέρες **9c** και **7c** καθώς και οι αλλυλικές αλκοόλες **9d** και **10d**. Τα κύρια προϊόντα **9a** και **10a**, προέκυψαν μέσω των σύγχρονων μεταβατικών καταστάσεων που παρατίθενται στο Σχήμα 17, στις οποίες η στεreoχημεία του διπλού δεσμού στο αντιδρών εποξείδιο (*E* ή *Z*) καθορίζει τη στεreoχημεία των προϊόντων κυκλοποίησης (*cis* ή *trans*, αντίστοιχα).

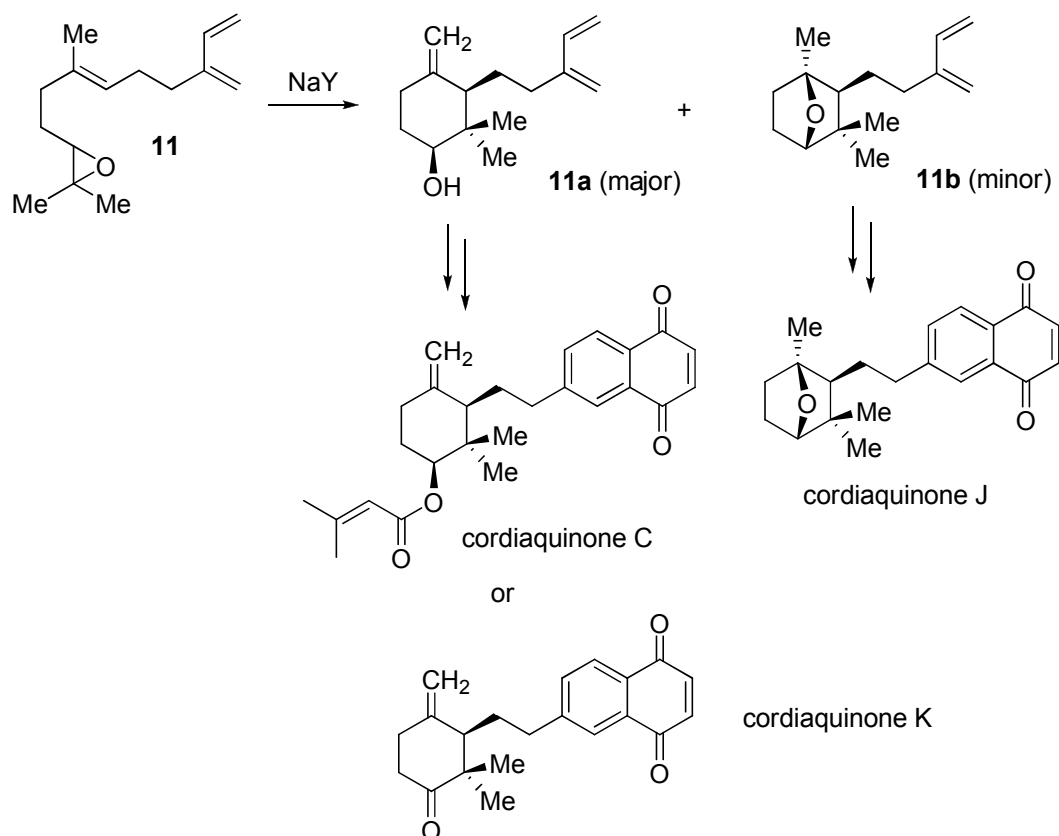


Σχήμα 16 : Κυκλοποίηση των εποξυ γερανυλοακετόνη (**9**) και εποξυ νερυλοακετόνη (**10**) με προσρόφιση στο ζεόλιθο NaY.



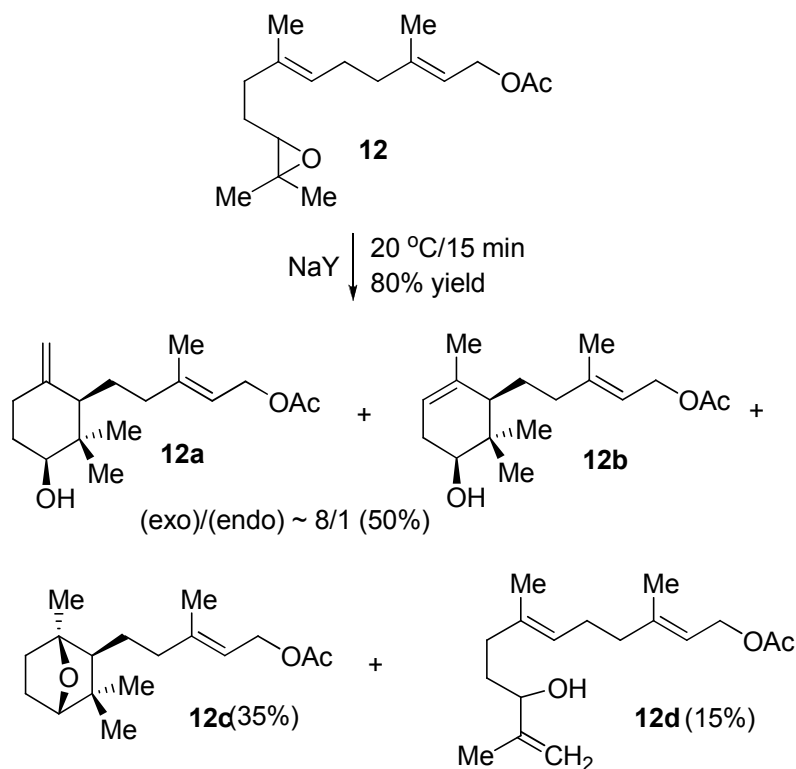
Σχήμα 17: Στεreoχημική συσχέτιση αντιδρώντων και προϊόντων κατά την κυκλοποίηση εποξυ τερπενοειδών μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού.

Η εκλεκτική αντίδραση μονοκυκλοποίησης του εποξυ (*Z*)-β-φαρνεσενίου (**11**), χρησιμοποιήθηκε από τον Η. Αρκούδη στο εργαστήριό μας, σαν αντίδραση “κλειδί” στη σύνθεση των φυσικών προϊόντων cordiaquinones C, J και K (Σχήμα 18).²⁶



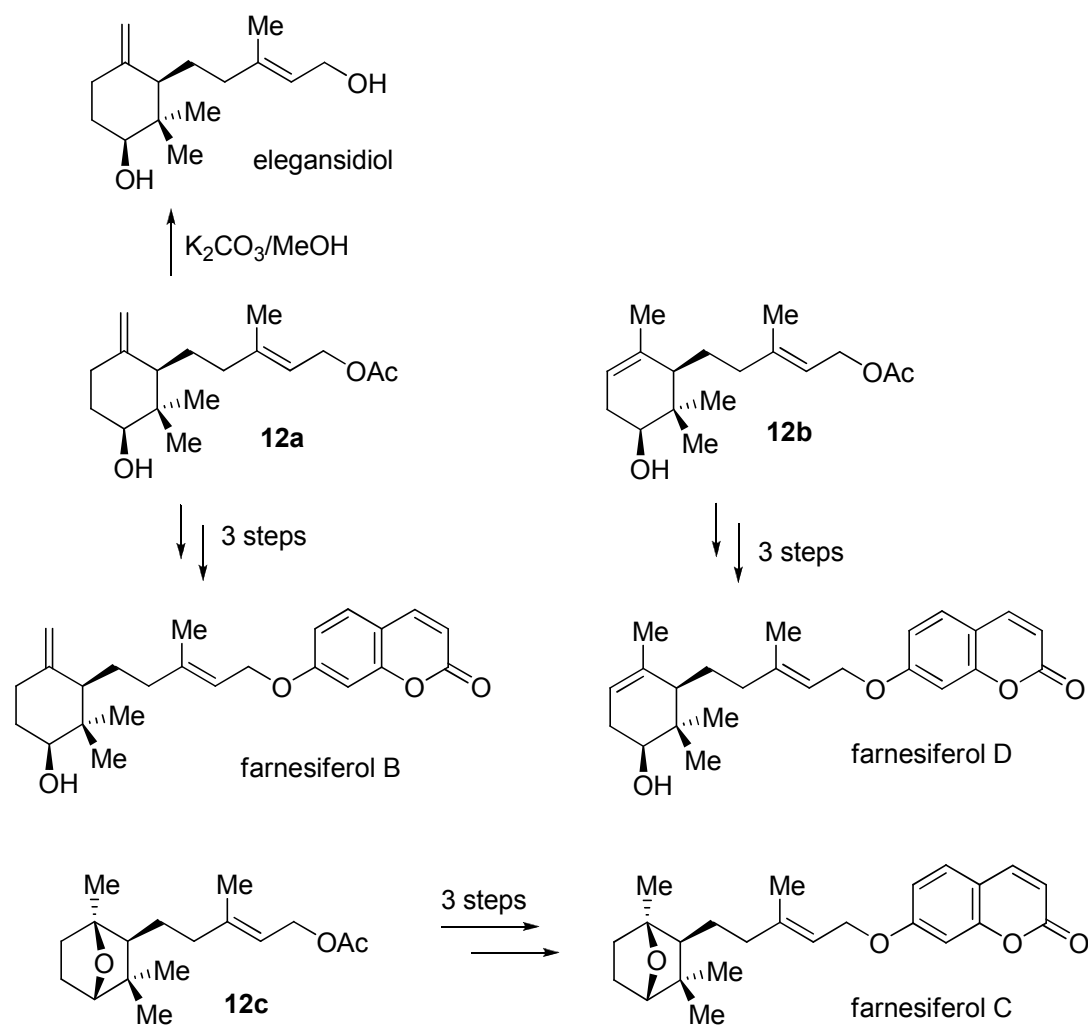
Σχήμα 18: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων cordiaquinone C, J και K.

Κατά την εκπόνηση του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης, εξετάστηκε η κυκλοποίηση μεγαλύτερων αναλόγων εποξυ πολυενικών τερπενοειδών με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν τα φαρνέσυλο παράγωγα, οξικός εστέρας της 10,11-εποξυ φαρνεσόλης (**12**) και 13,14-εποξυ φαρνεσυλοακετόνη (**13**), καθώς επίσης και το ανώτατο μέλος της σειράς των εποξυ τερπενίων, το 2,3-εποξυσκουαλένιο (**14**). Η κυκλοποίηση των παραπάνω ενώσεων, με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY, σχημάτισε σαν κύρια προϊόντα μονοκυκλοποιημένα παράγωγα, πολλά από τα οποία αποτελούν φυσικά προϊόντα. Πιο συγκεκριμένα, κατά την προσρόφηση του οξικού εστέρα της 10,11-εποξυφαρνεσόλης (**12**) στον NaY παρατηρήθηκε κυρίως (50% σχετική απόδοση), ο σχηματισμός των μονοκυκλοποιημένων προϊόντων **12a** και **12b** (**12a/12b**=8/1), το δικυκλικό αιθερικό **12c** προϊόν καθώς και η αλλυλική αλκοόλη **12d** σε ποσοστό 35% και 15%, αντίστοιχα (Σχήμα 19).²⁵



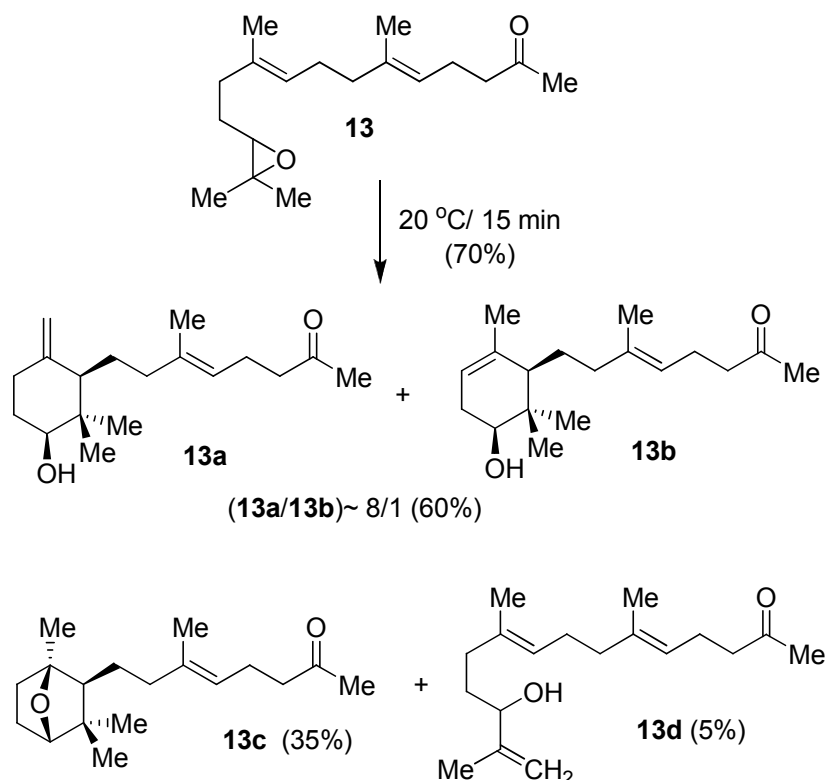
Σχήμα 19 : Προϊόντα κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της 10,11-εποξυφαρνεσόλης με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY.

Η υδρόλυση του προϊόντος κυκλοποίησης **12a** σχημάτισε το φυσικό προϊόν elegansidiol, ενώ η υποκατάσταση της ομάδας –OAc στα **12a-12c** με –Br (υδρόλυση ακολουθούμενη από αντίδραση των αλλυλικών αλκοολών με PBr_3), και αντίδραση των παραγόμενων βρωμιδίων με το ανιόν της 7-υδροξυκουμαρίνης σχημάτισε τα φυσικά προϊόντα farnesiferols B-D (Σχήμα 20).²⁵



Σχήμα 20: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων elegansidiol και farnesiferols B-D.

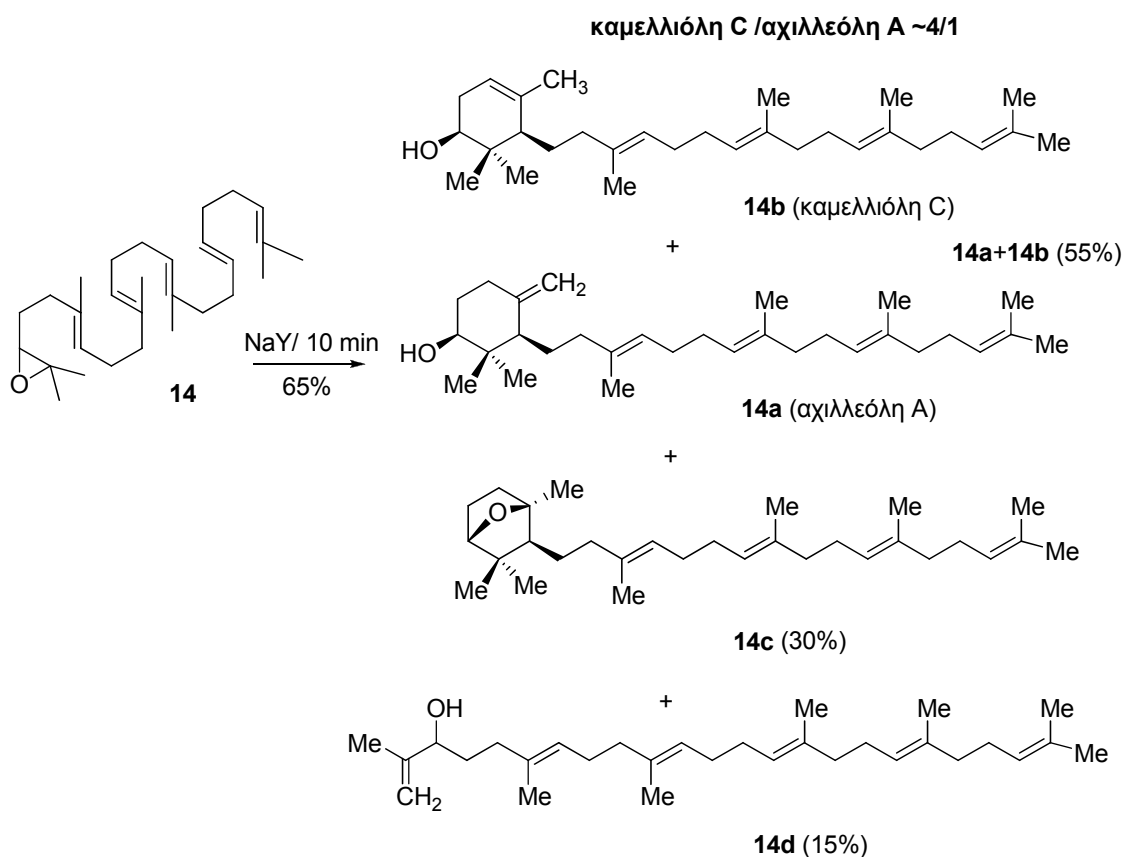
Κατά την προσρόφιση της 13,14-εποξυ φαρνεσυλοακετόνης (**13**) στις κοιλότητες του ζεολίθου παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κυρίως των μονοκυκλοποιημένων προϊόντων **13a** και **13b** σε σχετικό ποσοστό ~60% και σε αναλογία exo/endo~8/1. Επίσης, σχηματίστηκε το δικυκλικό αιθερικό προϊόν **13c** (35%) και η αλλυλική αλκοόλη **13d** (5%). Η συνολική απόδοση της αντίδρασης κυκλοποίησης ήταν 70% (Σχήμα 21).²⁷ Όλες οι παραπάνω ενώσεις (**13**, **13a**, **13b**, **13c** και **13d**) αποτελούν φυσικά προϊόντα που έχουν απομονωθεί από τα μαύρα άλγη *Cystophora moniliformis*.^{28,29} Η σύνθεση των **13a-13d** ήταν η πρώτη στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 21: Κυκλοποίηση της 13,14-εποξυ φαρνεσυλοακετόνης (**13**) με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY.

Μετά τις επιτυχημένες αντιδράσεις μονοκυκλοποίησης του οξικού εστέρα της 10,11-εποξυ φαρνεσόλης (**12**) και της 13,14-εποξυ φαρνεσυλοακετόνης (**13**), εξετάστηκε η κυκλοποίηση του ανώτατου μέλους της σειράς των τερπενίων του 2,3-εποξυσκουαλενίου (**14**). Το 2,3-εποξυσκουαλένιο, αποτελεί την πρόδρομη ένωση βιοσύνθεσης όλων των στεροειδών και παράγεται βιογενετικά με εποξείδωση του τριτερπενίου σκουαλένιο. Η όξινα-καταλυόμενη πολυκυκλοποίηση του 2,3-εποξυσκουαλενίου, μια αντίδραση που πραγματοποιείται ενζυμικά, οδηγεί στη βιοσύνθεση της λανοστερόλης, περαιτέρω δομική τροποποίηση της οποίας, σχηματίζει την χοληστερόλη και άλλες τριτερπενικές αλκοόλες οι οποίες εμφανίζουν σημαντικό βιολογικό ρόλο στη διάταξη και εύρυθμη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών. Κατά την προσρόφηση του εποξειδίου **14** στο ζεόλιθο NaY, παρατηρήθηκε αποκλειστικά ο σχηματισμός μονοκυκλοποιημένων προϊόντων.²⁷ Πιο αναλυτικά, σχηματίστηκε το μείγμα **14a** και **14b** σε αναλογία exo/endo ~4/1 και με απόδοση 55%. Τόσο το προϊόν **14a** όσο και το **14b** είναι φυσικά προϊόντα, η αχιλλεόλη A και η καμελλιόλη C, αντίστοιχα. Η αχιλλεόλη A έχει απομονωθεί από το

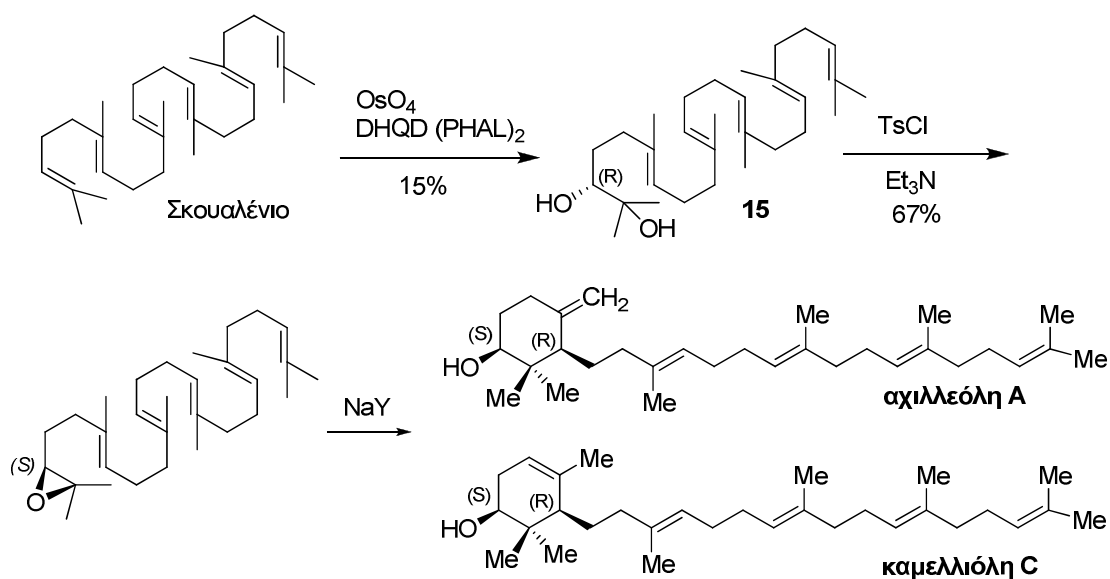
Achillea odorata L, από το *Santolina elegans* καθώς και από το *Garcinia speciosa*.^{30,31,32} Μόνο στο φυτό *Garcinia speciosa* η αχιλλεόλη A απομονώθηκε σαν μείγμα μαζί με την καμελλιόλη C η οποία δεν απαντάται στα υπόλοιπα, ενώ απαντάται σαν μοναδικό ισομερές στο φυτό *Euphorbia antiquorum* και στο *Camellia sasanqua*.^{33,34} Επίσης, με σχετική απόδοση 30% σχηματίστηκε το δικυκλικό αιθερικό προϊόν **14c** καθώς και η αλλυλική αλκοόλη **14d** σε ποσοστό 15% (Σχήμα 22).



Σχήμα 22: Μονοκυκλοποίηση του 2,3-εποξυσκουαλενίου με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY.

Παρόλο που η σχετική στερεοχημεία της αχιλλεόλης A και της καμελλιόλης C είναι γνωστή (cis διάταξη), όπως είναι γνωστές και οι ειδικές στροφές των ενώσεων αυτών ($[\alpha]_D = -10.9^\circ$, $c = 0.9$ M, σε CHCl_3 για την αχιλλεόλη A³² και $[\alpha]_D = -12.9^\circ$, $c = 0.2$ M, σε CHCl_3 για την καμελλιόλη C³²), η απόλυτη στερεοχημεία τους, ωστόσο, δεν ήταν γνωστή. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε η σύνθεση του ενός εκ των δύο εναντιομερών του 2,3-εποξυσκουαλενίου και μελετήθηκε, η κυκλοποίηση του παρουσία NaY. Η σύνθεση του (S)-2,3-εποξυσκουαλενίου (Σχήμα 23) πραγματοποιήθηκε μέσω ασύμμετρης διϋδροξυλίωσης του σκουαλενίου προς το 2,3-

διϋδροξυσκουαλένιο (**15**) σε 15% απόδοση και 96% εναντιομερική περίσσεια, ακολουθώντας γνωστή βιβλιογραφική μεθοδολογία.³⁵ Η διόλη **15** μετατράπηκε στο (*S*)-2,3-εποξυσκουαλένιο σε 67% απόδοση, αντιδρώντας με TsCl/Et₃N.³⁶ Η κυκλοποίηση του (*S*)-2,3-εποξυσκουαλενίου σχημάτισε τα αναμενόμενα προϊόντα όπως παρατίθενται στο Σχήμα 22, εκ των οποίων απομονώθηκε το μείγμα αχιλλεόλης A/καμελλιόλης C (αναλογία ~5/1). Μετρήθηκε $[\alpha]_D = -10.2^\circ$, $c = 0.12$ M, σε CHCl₃, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απόλυτη στεreoχημεία στα στερεογονικά κέντρα τόσο της αχιλλεόλης A, όσο και της καμελλιόλης C είναι 3*S*,7*R*. Να σημειωθεί ότι σχεδόν ταυτόχρονα, η ερευνητική ομάδα του Barrero, δημοσίευσε την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της (-)-αχιλλεόλης A,³⁷ σε πολύ περισσότερα στάδια, σε σχέση με την δικιά μας προσέγγιση, καταλήγοντας στα ίδια με μας συμπεράσματα, όσον αφορά την απόλυτη στεreoχημεία του φυσικού προϊόντος.



Σχήμα 23: Σύνθεση του (*S*)-2,3-εποξυσκουαλενίου και η κυκλοποίησή του προς (-)-αχιλλεόλη A και (-)-καμελλιόλη C, παρουσία του ζεόλιθου NaY.

1.10 Σκοπός της παρούσας διατριβής

Αξιοποιώντας τα όξινα πορώδη υλικά ως καταλύτες στην κυκλοποίηση τερπενίων, στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής ασχοληθήκαμε με τα παρακάτω θέματα:

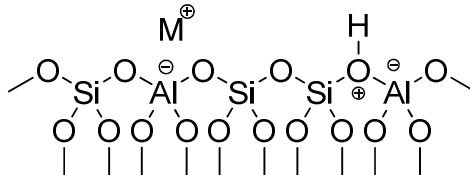
- Χρησιμοποίηση του ζεόλιθου HY με αναλογία Al/Si=1/30 (dealuminated zeolite HY) ως καταλύτη στην κυκλοποίηση τερπενοειδών ενώσεων.
- Μηχανιστική μελέτη κυκλοποίησης τερπενίων (γερανυλο και φαρνεσυλο παράγωγα) μέσω στερεοϊσοτοπικών πειραμάτων, τόσο με εγκλωβισμό τους στο ζεόλιθο NaY ή HY, όσο και κάτω από ομογενείς συνθήκες.
- Μελέτη της κυκλοποίησης, εποξυ τερπενοειδών με εγκλωβισμό τους σε μεταλλο-οργανικούς σκελετούς (MOF's) που περιείχαν Cu^{2+} .
- Η προσπάθεια εξεύρεσης νέων ανόργανων επαμφοτεριζόντων οξειδίων (π.χ. TiO_2 ή SnO_2) που λειτουργούν σαν καταλύτες κυκλοποίησης τερπενικών εποξειδίων μας οδήγησε σε ένα νέο εκλεκτικό καταλυτικό σύστημα ισομερισμού εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια Au προσροφημένα σε TiO_2 .

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2. ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΟΞΥ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΖΕΟΛΙΘΟ HY (Al/Si=1/30)

2.1 Γενικά

Λαμβάνοντας υπόψη τα προηγούμενα αποτελέσματα κυκλοποίησης τερπενίων και εποξυ τερπενίων, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής θελήσαμε να μελετήσουμε την κυκλοποίηση τερπενικών ενώσεων με εγκλωβισμό σε άλλα εναλλακτικά όξινα πορώδη υλικά, όπως για παράδειγμα ο ζεόλιθος HY (εμπορικά διαθέσιμος, Zeolyst) με λόγο Al/Si = 1/30. Πρακτικά, η αναλογία Al/Si υποδηλώνει ότι ο αριθμός των όξινων θέσεων (ένα H⁺ ανά άτομο Al) είναι περιορισμένος και αντιστοιχεί σε περίπου μια όξινη θέση για κάθε υπερκοιλότητα του ζεολίθου (Σχήμα 24). Σε σχέση με τον NaY, που έως τώρα έχουμε χρησιμοποιήσει εκτεταμένα στο εργαστήριό μας, η ομοιότητα είναι ότι και ο NaY έχει περιορισμένο αριθμό όξινων θέσεων (μάλιστα ακόμα λιγότερες που υπολογίζονται στο 1/8 αυτών του HY), όμως η σημαντική διαφοροποίηση έγκειται στο γεγονός ότι ο NaY περιέχει στις υπερκοιλότητες ένα εξαιρετικά μεγάλο αριθμό κατιόντων Na⁺ (8 ανά υπερκοιλότητα), ενώ ο HY δεν περιέχει καθόλου.

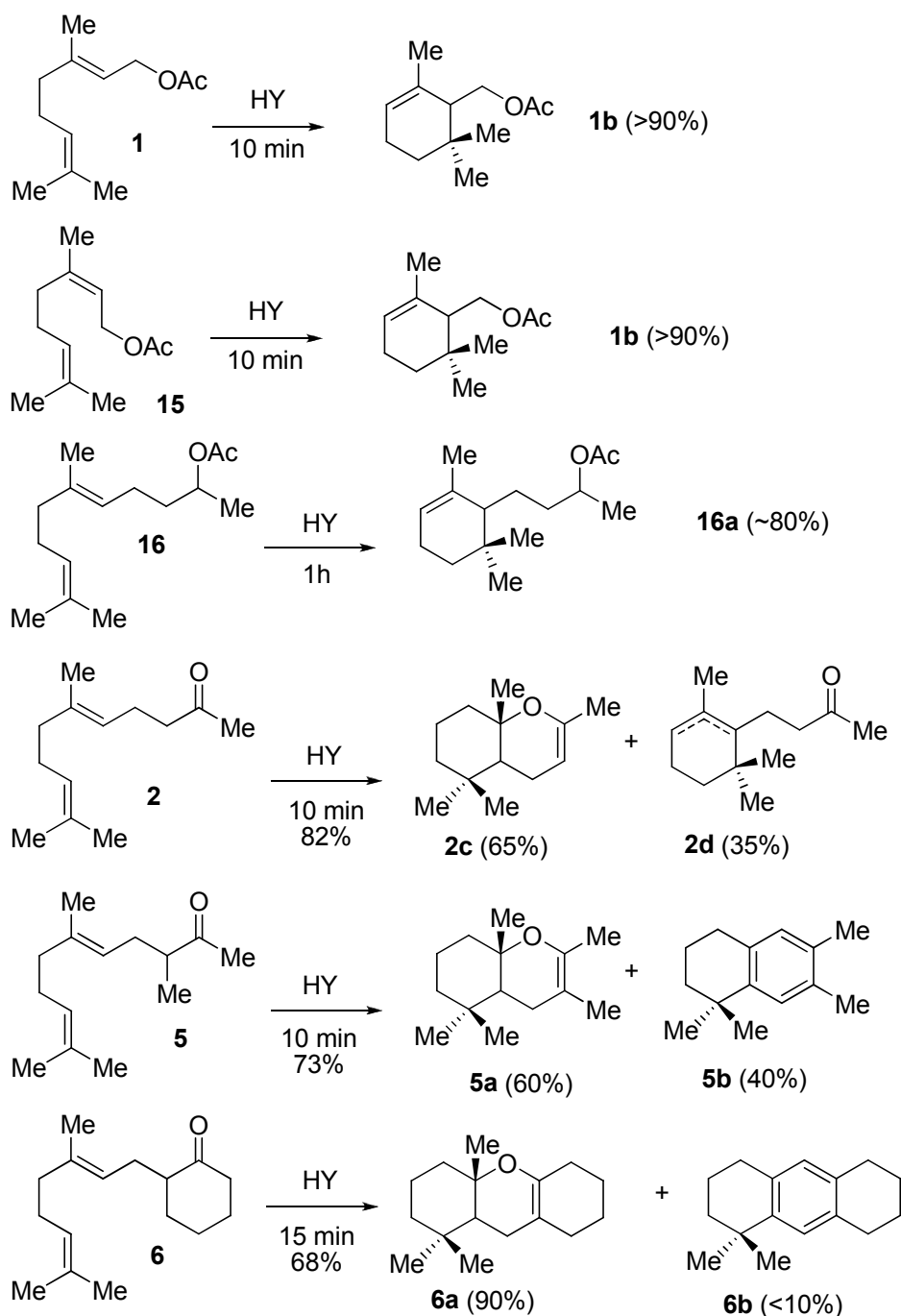


Σχήμα 24: Μια όξινη κατά Bronsted θέση σε ζεόλιθο τύπου MY.

Σε σχέση όμως με τον ζεόλιθο HY με λόγο Al/Si = 1/2.7, η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι οι όξινες θέσεις στον HY (Al/Si = 1/2.7) είναι πολύ περισσότερες καθώς τα άτομα Al είναι πολύ περισσότερα σε σχέση με το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30), με αποτέλεσμα όπως προαναφέρθηκε, πολύ περισσότερες όξινες θέσεις κάτι το οποίο καθιστά τον ζεόλιθο πολύ πιο όξινο. Σημειωτέον ότι, για κάθε άτομο Al, αντιστοιχεί και ένα πρωτόνιο (H⁺). Ουσιαστικά, ο ζεόλιθος HY (Al/Si = 1/30) έχει ενδιάμεση οξύτητα μεταξύ του σχεδόν ουδέτερου ενός ελαφρά όξινου NaY και του πολύ όξινου HY (Al/Si = 1/2.7).

2.2 Κυκλοποίηση γερανυλο παραγώγων καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)

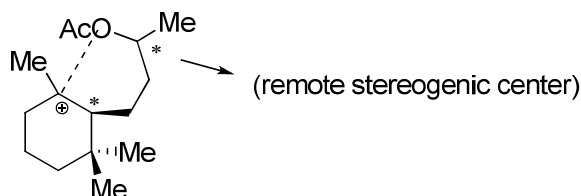
Το πρώτο τερπένιο του οποίου μελετήθηκε η κυκλοποίηση με προσρόφιση στον ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30), ήταν ο οξικός εστέρας της γερανιόλης, **1** (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Αποτελέσματα αντιδράσεων κυκλοποίησης γερανυλο παραγώγων καταλυόμενων από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

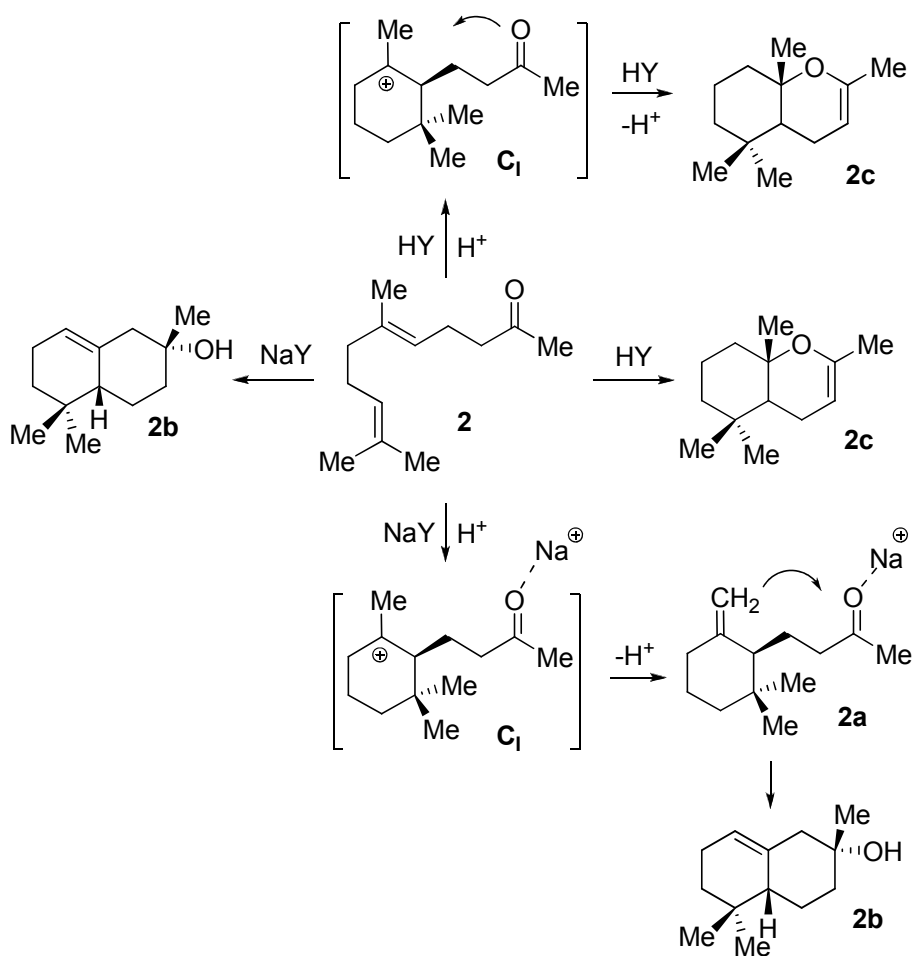
Κατά την προσρόφηση του **1** στις κοιλότητες του ζεόλιθου HY (30 mgr **1** /0.5 gr ζεόλιθου) μετά από 10 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου (διαλύτης εξάνιο), παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του θερμοδυναμικά σταθερότερου κυκλοποιημένου προϊόντος **1b** (οξικός εστέρας της α-κυκλογερανιόλης) σε ποσοστό >90%. Βελτιστοποιώντας περαιτέρω την αντίδραση, διαπιστώθηκε ότι, αυξάνοντας την ποσότητα του υποστρώματος η αντίδραση ήταν εξίσου αποτελεσματική για τον ίδιο μάλιστα χρόνο αντίδρασης. Έτσι, με προσρόφηση 400 mgr υποστρώματος (~2 mmol) σε 0.5 gr HY (Al/Si = 1/30) και μέσα σε δέκα λεπτά, σχηματίστηκε το προϊόν **1b** σε απόδοση >85%. Στο συγκεκριμένο πείραμα, ο HY ανακτήθηκε μέσα από διήθηση, εκπλύθηκε με MeOH και ξηράνθηκε υπό κενό αντλίας για τέσσερις ώρες στους 120 °C. Η επαναχρησιμοποίηση του ανακτημένου HY σε αντίστοιχων ποσοτήτων υποστρώματος αντιδράσεις κυκλοποίησης, ήταν εξίσου αποτελεσματικός μετά από 15 λεπτά. Επομένως, ο HY (Al/Si = 1/30) είναι ένας εξαιρετικός καταλύτης κυκλοποίησης τερπενίων, ανακυκλώσιμος και με δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης.

Το ίδιο αποτέλεσμα πήραμε και κατά την προσρόφηση του ισομερούς, οξικού εστέρα της νερόλης (**15**). Κατά την προσρόφηση της **15** στις κοιλότητες του ζεόλιθου, σχηματίστηκε θερμοδυναμικό προϊόν **1b** σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Στην περίπτωση της **16** σχηματίστηκε το μονοκυκλοποιημένο προϊόν **16a** σε ποσοστό ~80% και σε αναλογία διαστερεομερών ~70/30, γεγονός που υποδεικνύει ότι το απομακρυσμένο στερεογονικό κέντρο ως προς το τμήμα που λαμβάνει χώρα η κυκλοποίηση επιρεάζει σημαντικά την έκβαση της διαστερεοεπιλογής, πιθανότατα μέσω αλληλεπίδρασης της οξικής ομάδας (στερεογονικό κέντρο) με το κυκλοποιημένο τριτοταγές καρβοκατιόν στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης, όπως ενδεικτικά φαίνεται παρακάτω. Πιθανολογούμε ότι το περιορισμένο περιβάλλον των κοιλοτήτων του ζεόλιθου παίζει κάποιο ρόλο σε αυτή τη διαστερεοεπιλογή.



Στη συνέχεια, μελετήσαμε την κυκλοποίηση της γερανυλοακετόνης (**2**) καθώς και άλλων α-γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων όπως φαίνεται στο Σχήμα 25. Κατά την προσρόφηση της **2** στον ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30), σαν κύριο

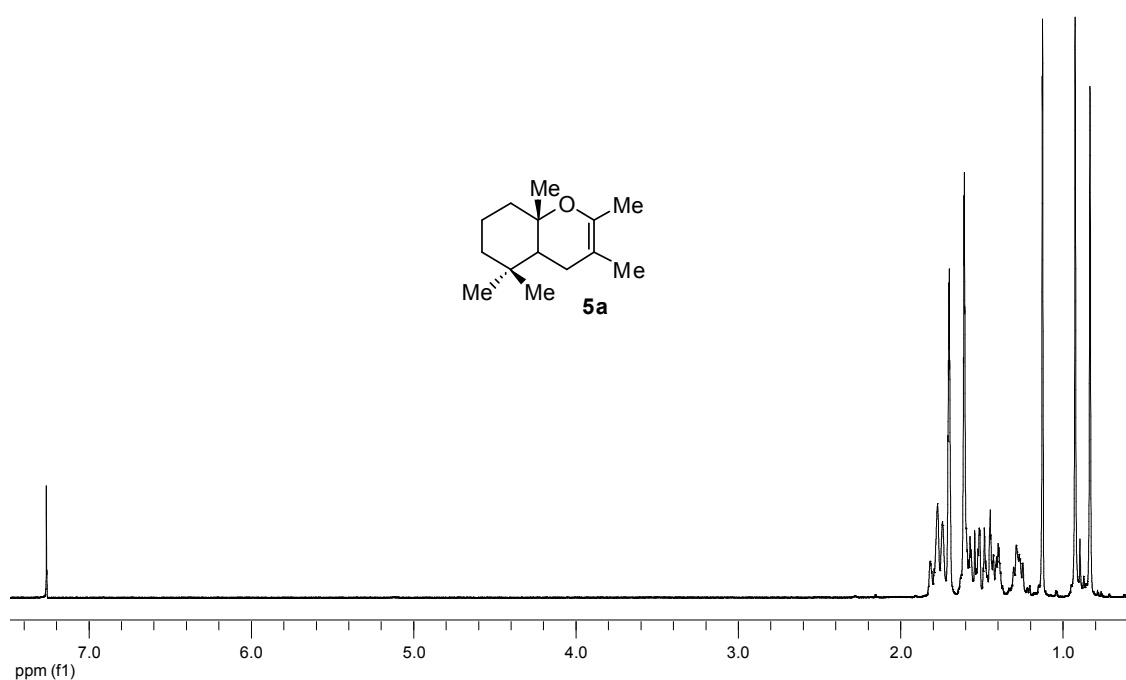
προϊόν σχηματίστηκε το αιθερικό δικυκλοποιημένο **2c** σε σχετικό ποσοστό 65%, καθώς και μείγμα των μονοκυκλοποιημένων προϊόντων **2d** σε σχετικό ποσοστό ~35%. Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά την κυκλοποίηση του ίδιου υποστρώματος με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY, όπως έχουμε ήδη αναφέρει στην εισαγωγή, μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν το φυσικό προϊόν α-αμπρινόλη (**2b**), ο σχηματισμός της οποίας δεν παρατηρήθηκε κατά την προσρόφησή της στον HY (Al/Si = 1/30). Η σημαντική διαφοροποίηση στα μονοπάτια της κυκλοποίησης των NaY και HY (Al/Si = 1/30) αποδίδεται στην ύπαρξη κατιόντων Na⁺ στον NaY (Σχήμα 26).



Σχήμα 26: Διαφοροποιημένα μηχανιστικά μονοπάτια για το σχηματισμό των **2c** και **2b** κατά τον εγκλωβισμό της γερανυλοακετόνης από τους ζεόλιθους NaY και HY (Al/Si = 1/30).

Παρουσία των κατιόντων Na⁺ η καρβονυλομάδα δεν μπορεί να καταστεί πυρηνόφιλη (λόγω αλληλεπίδρασής της με Na⁺) κι έτσι το μονοκυκλοποιημένο

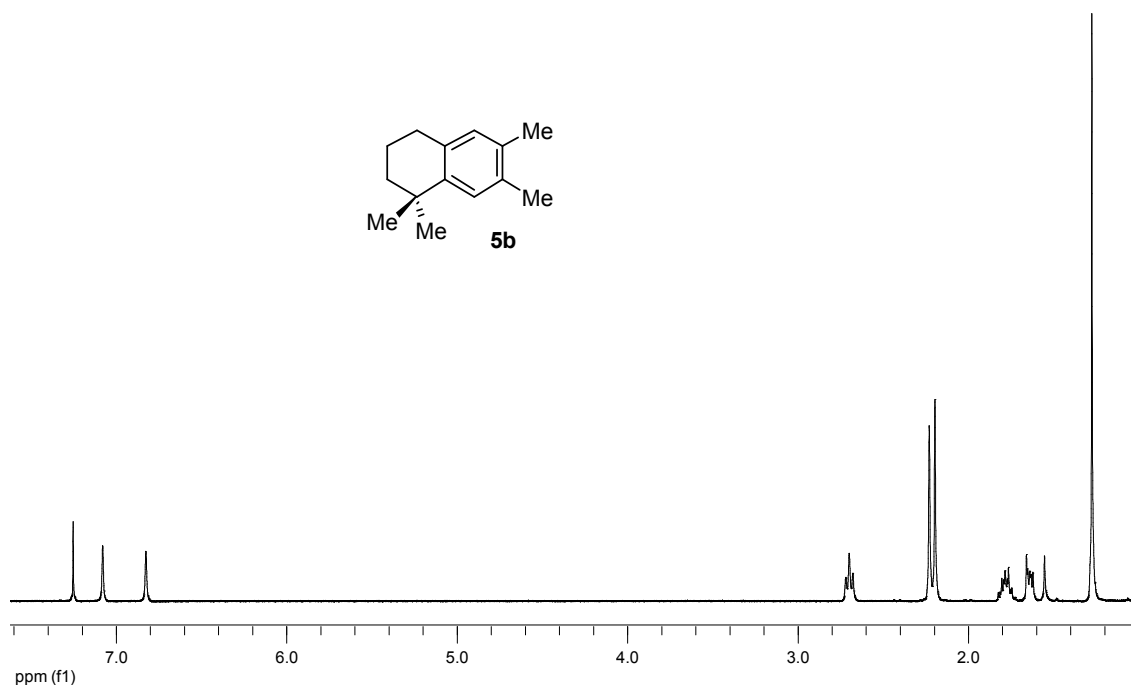
καρβοκατιόν **C₁** υφίσταται αποπρωτονίωση προς σχηματισμό του γ-κυκλογερανυλο παραγώγου **2a**, το οποίο μέσω αντίδρασης καρβονυλίου-ενίου καταλήγει στην α-αμπρινόλη. Απουσία κατιόντων Na⁺ (ζεόλιθος HY), η καρβονυλομάδα προσβάλλει πυρηνόφιλα το ενδιάμεσο καρβοκατιόν **C₁** οπότε σχηματίζεται κατά κύριο λόγο το προϊόν **2c**. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα κυκλοποίησης των α-γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων **5** και **6**. Σαν κύρια προϊόντα σχηματίστηκαν τα δικυκλοποιημένα αιθερικά προϊόντα **5a** (60%) και **6a** (90%), αντίστοιχα, ενώ προέκυψαν και άλλα δύο δευτερεύοντα προϊόντα, τα αρωματοποιημένα προϊόντα **5b** (40%) και **6b** (<10%), αντίστοιχα. Όπως αναφέραμε στην Εισαγωγή (Τμήμα 1.8), με προσρόφηση των υποστρωμάτων **5** και **6** στον ζεόλιθο NaY, σχηματίστηκαν προϊόντα δομικά όμοια με την α-αμπρινόλη, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε στην συγκεκριμένη περίπτωση. Τα παραπάνω αποτελέσματα, καθιστούν τον ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30) ιδανικό για την σύνθεση ενώσεων με σκελετό παρόμοιο με της **2c**, καθώς η απόδοση της αντίδρασης και η εκλεκτικότητά της ως προς το αιθερικό προϊόν είναι ικανοποιητικές.



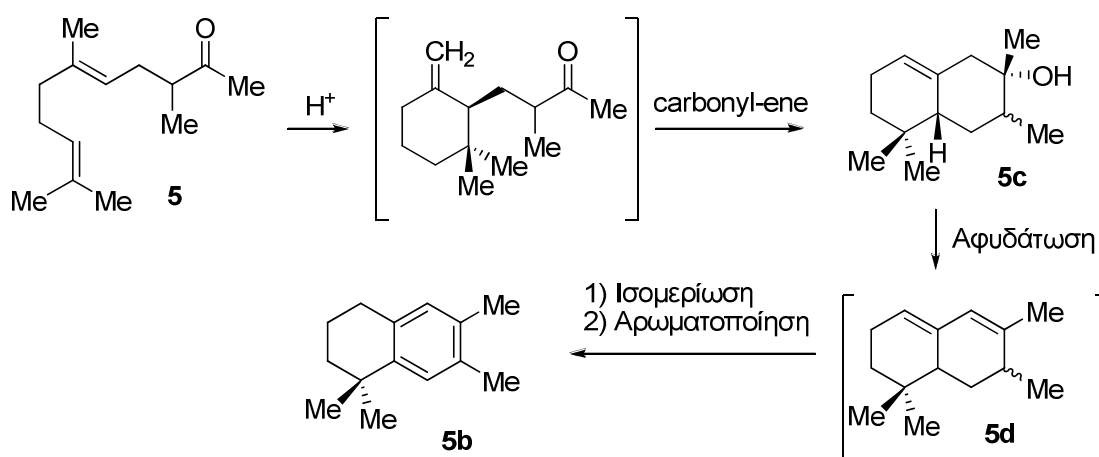
Φάσμα 1: Κύριο προϊόν (**5a**) κατά την κυκλοποίηση της **5** με προσρόφηση στο ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

Ο σχηματισμός του δευτερεύοντος αρωματικού προϊόντος **5b**, περιλαμβάνει αφυδάτωση του αρχικά σχηματισθέντος δομικά ανάλογου της α-αμπρινόλης

προϊόντος **5c**, οπότε προκύπτει το διένιο **5d** (Σχήμα 27). Το διένιο αρωματοποιείται στη συνέχεια προς το προϊόν **5b**, μια μετατροπή που πιθανότατα πραγματοποιείται μέσω μηχανισμού μεταφοράς ηλεκτρονίων και καταλύεται από το ζεόλιθο. Ανάλογη αρωματοποίηση μονοτερπενίων προς p-κυμένιο πραγματοποιείται κατά την προσρόφησή τους στο ζεόλιθο NaY.³⁸



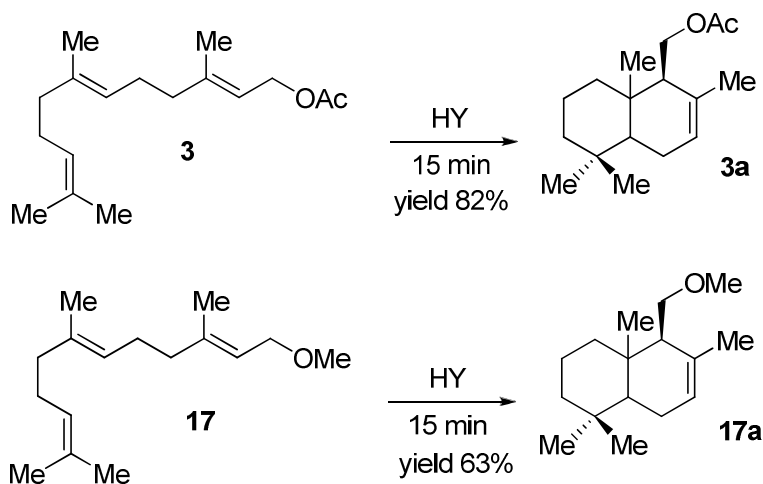
Φάσμα 2: Φάσμα ¹H-NMR του δευτερεύοντος αρωματικού προϊόντος **5a**.



Σχήμα 27: Προτεινόμενος μηχανισμός για το σχηματισμό του παραπροϊόντος **5b**.

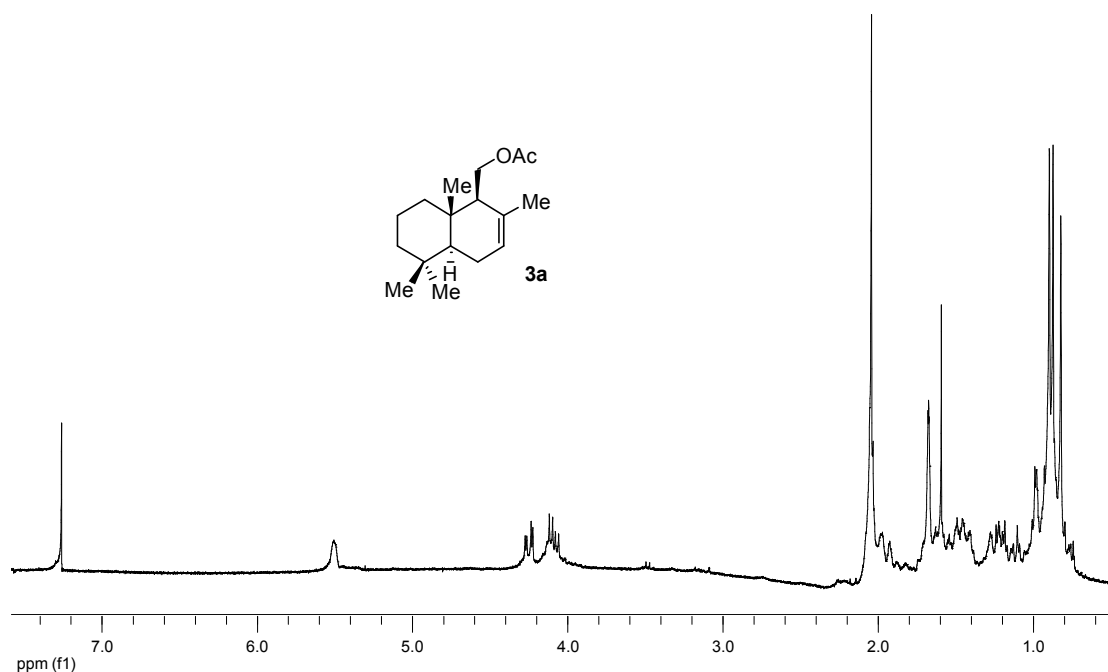
2.3 Κυκλοποίηση φαρνεσυλο και ανώτερων παραγώγων

Στη συνέχεια μελετήθηκε η αντίδραση κυκλοποίησης τερπενίων ανώτερων μελών (σεσκιτερπένια). Ο οξικός εστέρας της φαρνεσόλης (**3**) σχημάτισε ως μοναδικό προϊόν (σε χρόνο 15 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου), τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**) και σε ποσοστό ~80%, όπως φαίνεται στο Σχήμα 28.



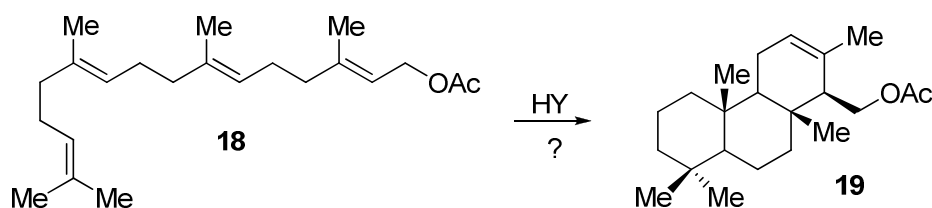
Σχήμα 28: Αποτελέσματα αντιδράσεων κυκλοποίησης φαρνεσυλο παραγώγων καταλυόμενων από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

Στην περίπτωση του φαρνεσυλο μεθυλο αιθέρα **17** σαν κύριο προϊόν σχημάτισε το δικυκλικό **17a**, το οποίο είναι δομικά παρόμοιο με τον οξικό εστέρα της δριμενόλης με 60% απόδοση, ενώ παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός άπολων σεσκιτερπενίων σε ποσοστό 40%, ο σχηματισμός των οποίων προέρχεται από απόσπαση της μεθόξυ ομάδας. Φαίνεται ότι ο ζεόλιθος HY (Al/Si = 1/30) είναι ιδανικός για την σύνθεση των υποστρωμάτων **3a** και **17a** καθώς σε αντίθεση με τους ζεόλιθους NaY και HY (Al/Si = 1/2.7) (βλ. Σχήμα 11, Τμήμα 1.8) έχει ικανοποιητική απόδοση και σχηματίζει, στην περίπτωση του **3** μόνο ένα προϊόν. Στην περίπτωση των ζεόλιθων NaY και HY (Al/Si = 1/2.7) οι σχετικές αποδόσεις δεν ξεπερνούν το 25% και παρατηρείται κυρίως ο σχηματισμός μείγματος άπολων σεσκιτερπενίων, από απόσπαση οξικής ή μεθόξυ ομάδας, αντίστοιχα. Επιπλέον, μελετήθηκε και η κυκλοποίηση της φαρνεσυλοακετόνης, όμως σχηματίστηκε μείγμα πολυκυκλοποιημένων άπολων προϊόντων τα οποία δεν κατορθώσαμε να τα διαχωρίσουμε και να τα χαρακτηρίσουμε.



Φάσμα 4: Οξικός εστέρας της δριμενόλης (**3a**).

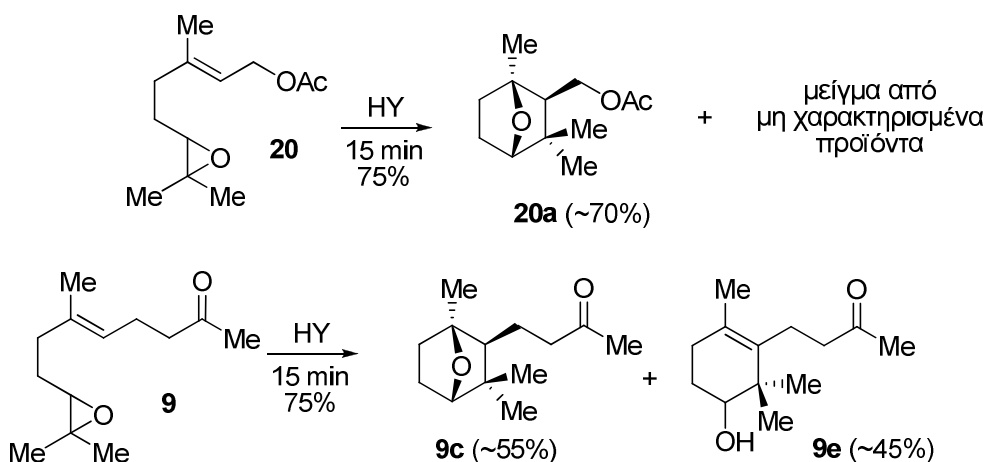
Ολοκληρώνοντας τη μελέτη κυκλοποίησης τερπενίων, εξετάσαμε τερπένια ανώτερων μελών όπως είναι ο οξικός εστέρας της γερανυλογερανιόλης (**18**) και το σκουαλένιο. Στην περίπτωση του οξικού εστέρα της γερανυλογερανιόλης απομονώθηκαν μόνο ίχνη (<5%) προϊόντος. Υποθέτουμε εύλογα ότι πιθανότατα σχηματίζεται το προϊόν τρικυκλοποίησης **19** (ενδείξεις με φασματομετρία ^1H NMR) το οποίο δεν μπορεί να εκροφηθεί λόγω μεγέθους από τις κοιλότητες του ζεόλιθου. Η προσπάθεια να καταστραφεί το δομικό ανόργανο πλέγμα του ζεόλιθου από μείγμα HF/HNO₃ δεν απέδωσε αποτελέσματα, καθώς οι ισχυρά οξειδωτικές/διαβρωτικές όξινες συνθήκες κατέστρεψαν μεν τον ανοργανο σκελετό ενδεχόμενα όμως και το πιθανό οργανικό προϊόν εφόσον είχε σχηματιστεί.



Στην περίπτωση του σκουαλενίου, δεν καταφέραμε να απομονώσουμε και να χαρακτηρίσουμε κάποιο προϊόν καθώς σχηματίστηκε πολύπλοκο μείγμα άπολων τερπενίων, σε χαμηλή μάλιστα απόδοση, ο διαχωρισμός των οποίων ήταν αδύνατος με χρωματογραφία στήλης.

2.4 Κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων

Στην προσπάθειά μας να μελετήσουμε τις καταλυτικές ιδιότητες του ζεόλιθου (Al/Si = 1/30) στην κυκλοποίηση τερπενίων, θελήσαμε να δούμε κατά πόσο ο ζεόλιθος αυτός επάγει την κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων. Τα εποξειδία που δοκιμάστηκαν ήταν ο οξικός εστέρας της εποξυ γερανιόλης (**20**) και η εποξυ γερανυλοακετόνη (**9**). Με προσρόφιση των υποστρωμάτων αυτών στο ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30), για 15 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου, σαν κύριο προϊόν της αντίδρασης σχηματίστηκαν τα αιθερικά προϊόντα **20a** και **9c** αντίστοιχα, σε ποσοστό ~60%, (Σχήμα 29). Επιπλέον, σχηματίστηκε και στις δυο περιπτώσεις ένα μείγμα από προϊόντα με κυριότερο το **9e** για την περίπτωση της **9**. Τα υπόλοιπα παραπροϊόντα δεν απομονώθηκαν ώστε να χαρακτηριστούν. Γενικά, τα αποτελέσματα αυτά κρίθηκαν περιορισμένου ενδιαφέροντος και δεν συνεχίστηκαν οι μελέτες κυκλοποίησης εποξυ τερπενίων παρουσία του HY (Al/Si = 1/30).

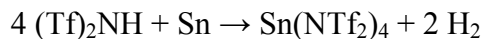


Σχήμα 29: Κυκλοποίηση εποξυ γερανυλο παραγώγων καταλυόμενων από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

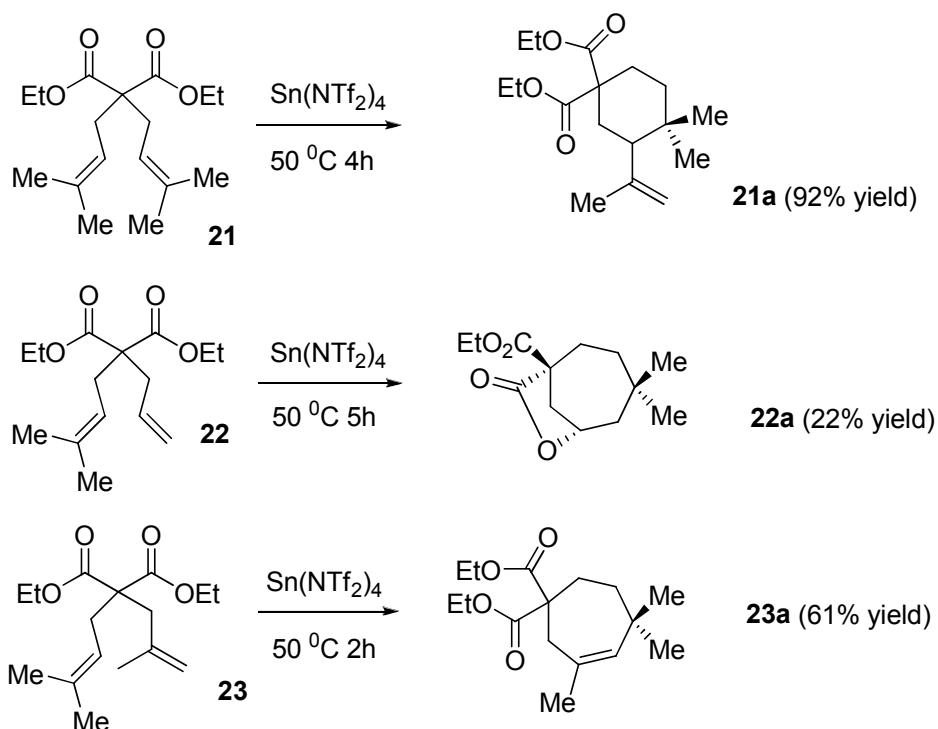
2.5 Κυκλοποίηση 1,6-διενίων

Μια άλλη κατηγορία ενώσεων που μελετήσαμε την πιθανή κυκλοποίησή τους είναι τα 1,6-διένια (τα τερπένια είναι 1,5-διένια). Είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι, η όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση 1,6-διενίων πραγματοποιείται δύσκολα. Η ερευνητική ομάδα του Heumann, μελέτησε πρόσφατα την κυκλοποίηση τους, χρησιμοποιώντας μια ευρεία κατηγορία οξέων Lewis ως καταλυτών (π.χ. Sn(OTf)₄,

SnCl_4 , $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$, $\text{Ni}(\text{OTf})_3$.³⁹ Μερικά παραδείγματα παρατίθενται στο Σχήμα 30. Διαπιστώθηκε ότι καταλληλότερος καταλύτης ήταν το οξύ Lewis $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ το οποίο σχηματίζεται *in situ*⁴⁰ από την παρακάτω αντίδραση:



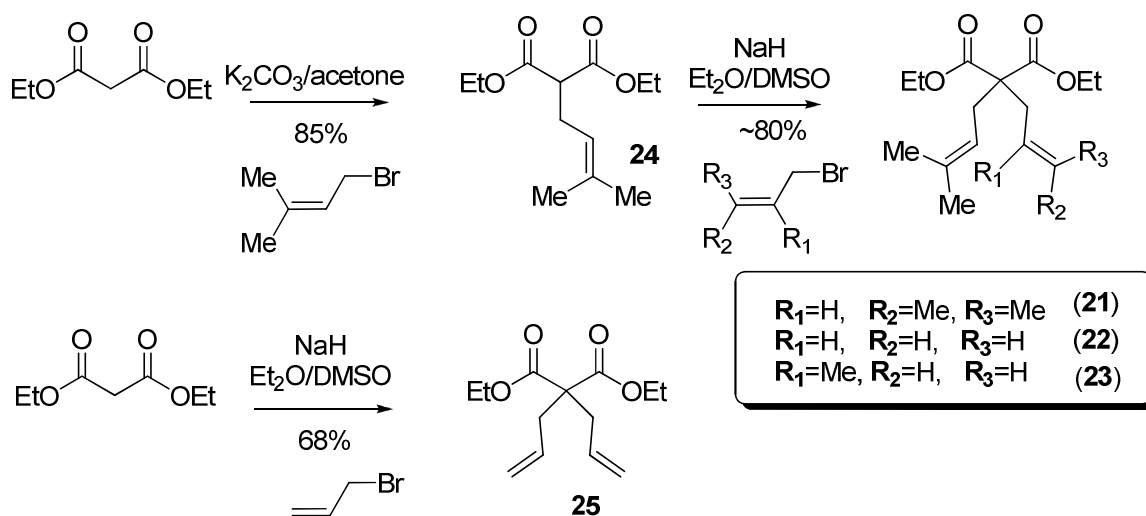
Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το 1,6-διένιο **21**, η κυκλοποίηση του οποίου με επίδραση $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$, σχημάτισε μετά από 4 ώρες και σε θερμοκρασία 50 °C, το προϊόν **21a** σε 92% απόδοση. Στην περίπτωση των διενίων **22** και **23** σχηματίστηκαν κυρίως οι ενώσεις **22a** και **23a**, αντίστοιχα, με την διαφορά ότι στην περίπτωση της **23** σχηματίστηκε προϊόν κυκλοποίησης με επταμελή δακτύλιο (**23a**) ενώ στην περίπτωση της **22** προέκυψε το δικυκλικό **22a** στο οποίο είχε πραγματοποιηθεί αποβολή μιας αιθυλομάδας, μέσω παγίδευσης ενός ενδιάμεσου καρβοκατιόντος από την μια εστερομάδα.



Σχήμα 30: Κυκλοποίηση 1,6-διενίων καταλύομενη από το οξύ Lewis $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$.

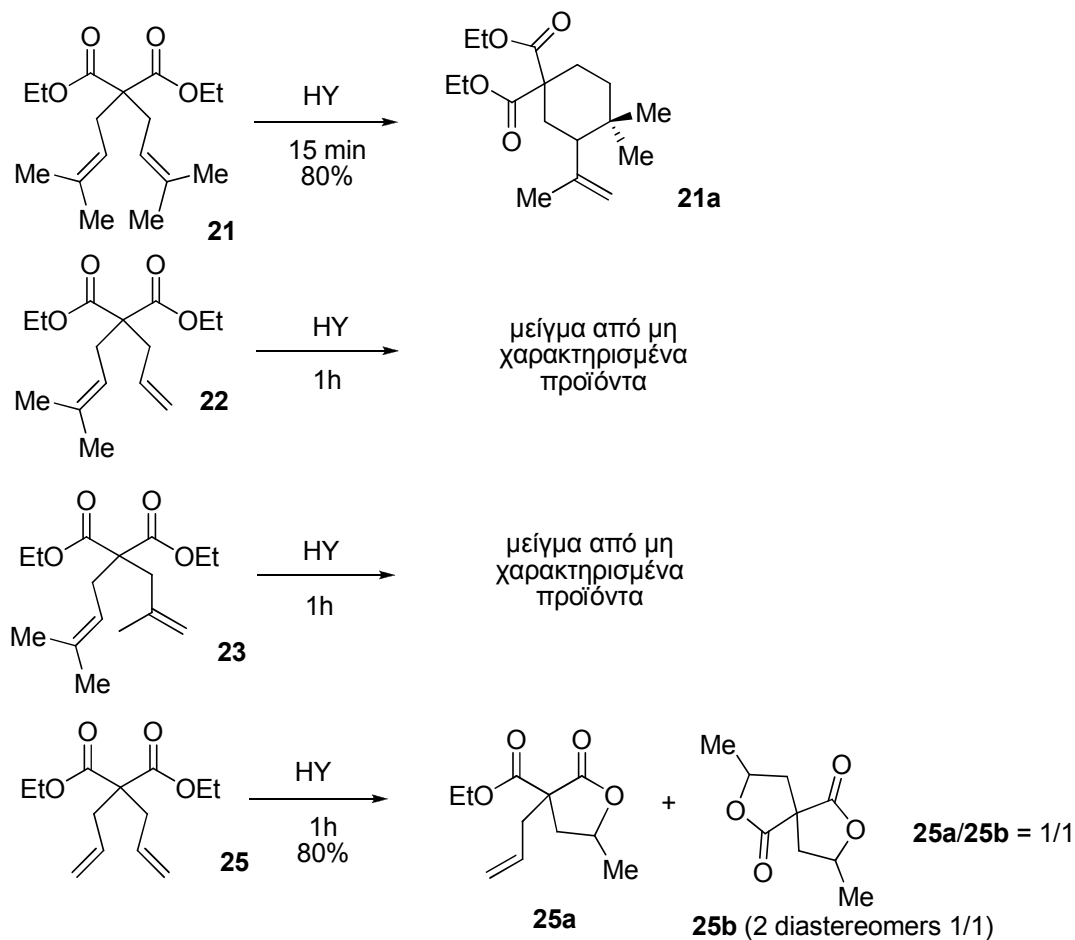
Θέλοντας να μελετήσουμε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα του HY (Al/Si = 1/30) σαν καταλύτη, συνθέσαμε και μελετήσαμε την κυκλοποίηση των 1,6-διενίων

21-23 και **25**. Η γενική συνθετική πορεία για τα υποστρώματα αυτά φαίνεται στο Σχήμα 31. Με αλκυλίωση του μηλονικού διαιθυλεστέρα από το πρενυλο βρωμίδιο (K_2CO_3 , acetone) σχηματίστηκε σε ποσοστό 85% η μονοαλκυλιωμένη ένωση **24**, η οποία με δεύτερη αλκυλίωση από το κατάλληλο αλλυλικό βρωμίδιο (NaH, $Et_2O/DMSO$) οδήγησε στο σχηματισμό των **21-23** σε απόδοση ~80%. Η **25** συντέθηκε με αλκυλίωση του μηλονικού διαιθυλεστέρα από το αλλυλο βρωμίδιο (NaH, $Et_2O/DMSO$) σε 68% απόδοση.

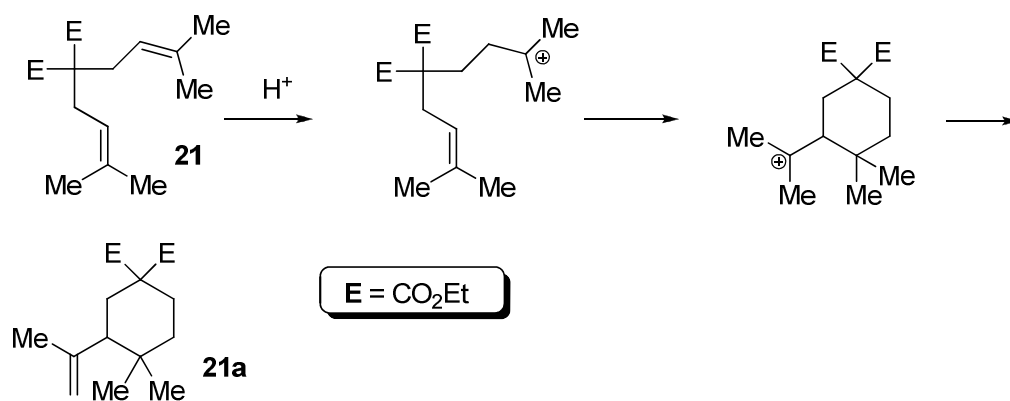


Σχήμα 31: Σύνθεση των 1,6-διενίων **21-23** και **25**.

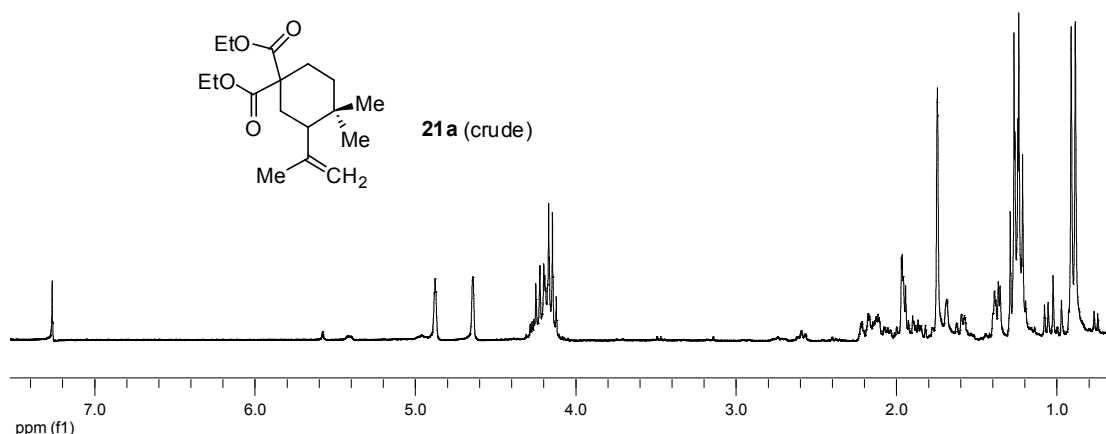
Ο διπρενυλο μηλονικός διαιθυλεστέρας **21** σχημάτισε με προσρόφηση στον HY (Al/Si = 1/30) μετά από 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, σαν κύριο προϊόν την ένωση **21a** σε ποσοστό >80% (Σχήμα 33). Η ένωση **21a** ήταν καθαρότητας >85% μαζί με ένα μίγμα ισομερών, πιθανότατα προϊόντων κυκλοποίησης από τα οποία δεν κατέστη δυνατός ο χρωματογραφικός καθαρισμός. Ο προφανής μηχανισμός σχηματισμού του προϊόντος **21a** παρατίθεται στο Σχήμα 33.



Σχήμα 32: Αποτελέσματα αντιδράσεων κυκλοποίησης 1,6-διενικών παραγώγων καταλυόμενα από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).



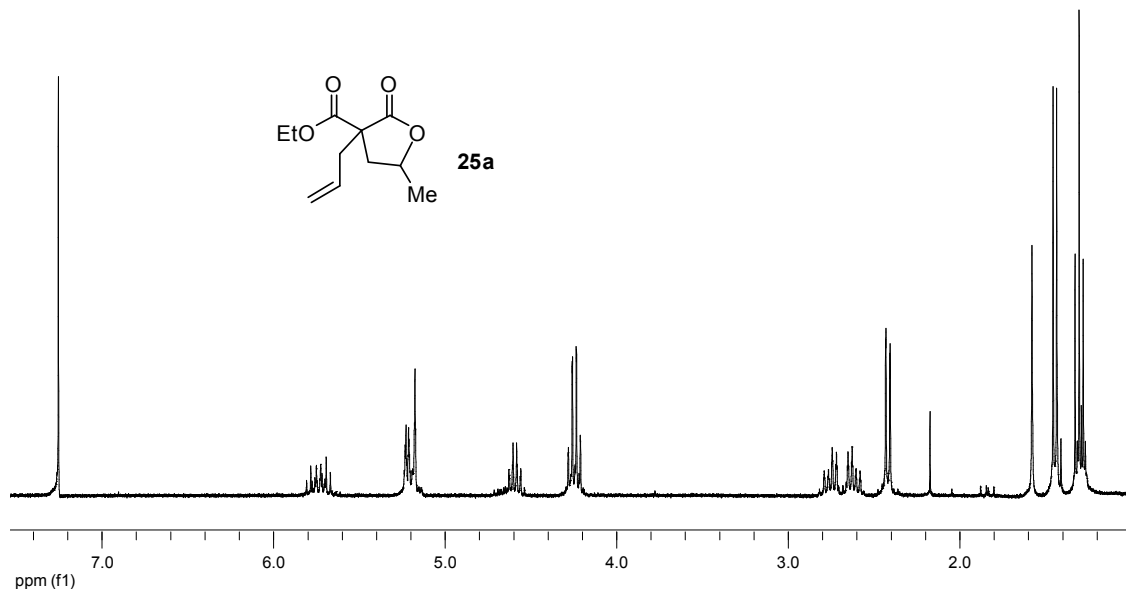
Σχήμα 33: Μηχανισμός κυκλοποίησης του διενίου **21** καταλυόμενης από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).



Φάσμα 6: Κύριο προϊόν **21a** από την κυκλοποίηση του διενίου **21** καταλυόμενου από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

Με προσρόφηση των **22** και **23** στις κοιλότητες του HY, σχηματίστηκε μίγμα προϊόντων χωρίς ωστόσο να μπορέσουμε να τα χαρακτηρίσουμε. Με προσρόφηση της **25** στις κοιλότητες του HY, σχηματίστηκε μετά από 1 ώρα και σε θερμοκρασία δωματίου η λακτόνη **25a**, καθώς επίσης και το δικυκλικό προϊόν **25b**, το οποίο απαντά σαν μίγμα δύο διαστερομερών σε αναλογία 1/1. Η σχετική αναλογία μεταξύ των **25a** και **25b** ήταν ~50/50. Ο σχηματισμός της λακτόνης **25a** (Σχήμα 32) εξηγείται μέσω πρωτονίωσης του διπλού δεσμού, ακολουθούμενης από ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή της εστερομάδας στο καρβοκατιόν. Το σχηματιζόμενο ενδιάμεσο, υφίσταται πιθανότατα αποβολή ενός μορίου αιθυλενίου, οπότε σχηματίζεται η λακτόνη **25a**. Είναι ενδεικτικό ότι η διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης είναι αρκετά υψηλή χωρίς ωστόσο να προσδιορίσουμε την σχετική στερεοχημεία της **25a** (d.r. ~90%). Περαιτέρω κυκλοποίηση της **25a** καταλυόμενη από τον όξινο ζεόλιθο καταλήγει στην σπειροκυκλική δι-λακτόνη **25b**. Είναι ευνόητο, ότι παρόλο που η αντίδραση αυτή δεν μελετήθηκε διεξοδικά μπορεί να οδηγήσει εκλεκτικά στα προϊόντα **25a** και **25b**, ανάλογα με το χρόνο της αντίδρασης. Να σημειωθεί ότι πρόσφατα η ερευνητική ομάδα του Jones⁴¹ μελέτησε την κυκλοποίηση του διάλλυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**25**) παρουσία CF₃SO₃H. Σχηματίστηκε με χαμηλή απόδοση (30%) το προϊόν **25a**, ωστόσο με χαμηλή διαστεροεκλεκτικότητα. Για το **25a** διαπιστώθηκε ο σχηματισμός δύο διαστερομερών σε αναλογία 2/1. Είναι λοιπόν προφανές, ότι ο HY καταλύει με εντυπωσιακή διαστεροεπιλογή αυτή την κυκλοποίηση, σε αντίθεση με την ίδια αντίδραση κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H) και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη στη χρήση του, αναφορικά με τη

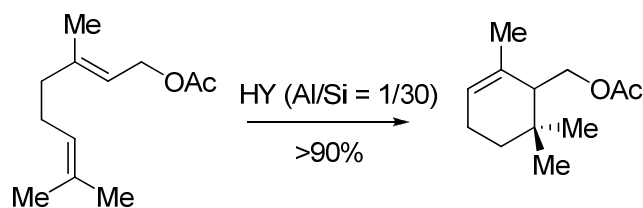
λακτονοποίηση με ενεργοποιημένων αλκένυλο εστέρων, όπως η ένωση **25**. Είναι επίσης αξιοσημείωτο, ότι η **25** δεν σχηματίζει προϊόντα κυκλοποίησης κατά την αντίδρασή της με $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$.³⁹



Φάσμα 4: Προϊόν κυκλοποίησης της **25** καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30).

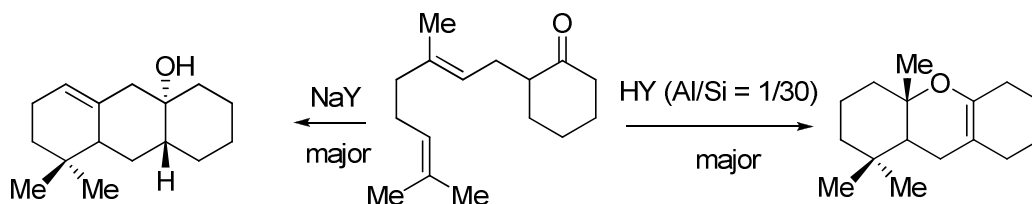
Συμπερασματικά, ολοκληρώνοντας την Ενότητα αυτή θα μπορούσαμε να αναφέρουμε τα εξής :

- Διαπιστώθηκε ότι ο ζεόλιθος HY (Al/Si=1/30) είναι ένας εξαιρετικός καταλύτης στην κυκλοποίηση μικρών τερπενίων όπως π.χ. ο οξικός εστέρας της γερανιόλης ή της φαρνεσόλης. Μάλιστα μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί μετά από διήθηση του ετερογενούς μίγματος, εξίσου αποτελεσματικά. Συγκρινόμενη με τον NaY ή τον HY (Al/Si=1/2.7) είναι εξόχως αποτελεσματικότερος. Υπάρχουν περιορισμοί όσον αφορά το μέγεθος των τερπενίων, αφού η κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανυλογερανιόλης δεν είναι καθόλου αποτελεσματική.

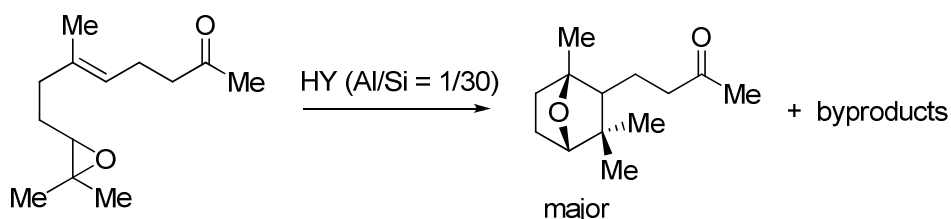


- Στην περίπτωση α-γερανυλο υποκατεστημένων καρβονυλικών ενώσεων ο HY (Al/Si = 1/30) καταλύει το σχηματισμό χρωμενικών αιθέρων κατά κύριο λόγο,

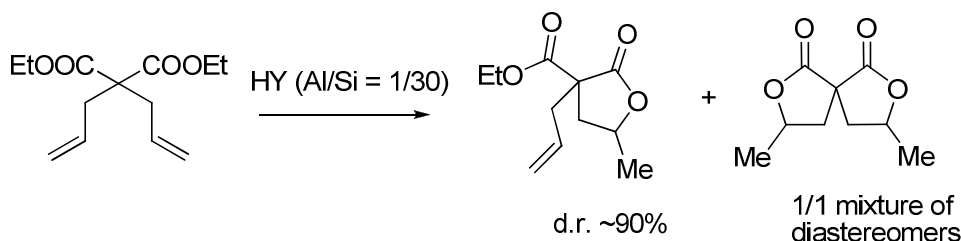
προϊόντα τα οποία δεν σχηματίζονται κατά την χρήση του ζεόλιθου NaY σαν καταλύτη. Η διαφοροποίηση αυτή ερμηνεύεται από την παρουσία Na^+ στον NaY.



- Η κυκλοποίηση μικρών εποξυ τερπενίων καταλυόμενη από τον HY (Al/Si = 1/30) σχηματίζει κυρίως δικυκλικούς αιθέρες (δραστικότητα παρόμοια με αυτή των οξέων Lewis) γι' αυτό και δεν μελετήθηκε περαιτέρω.



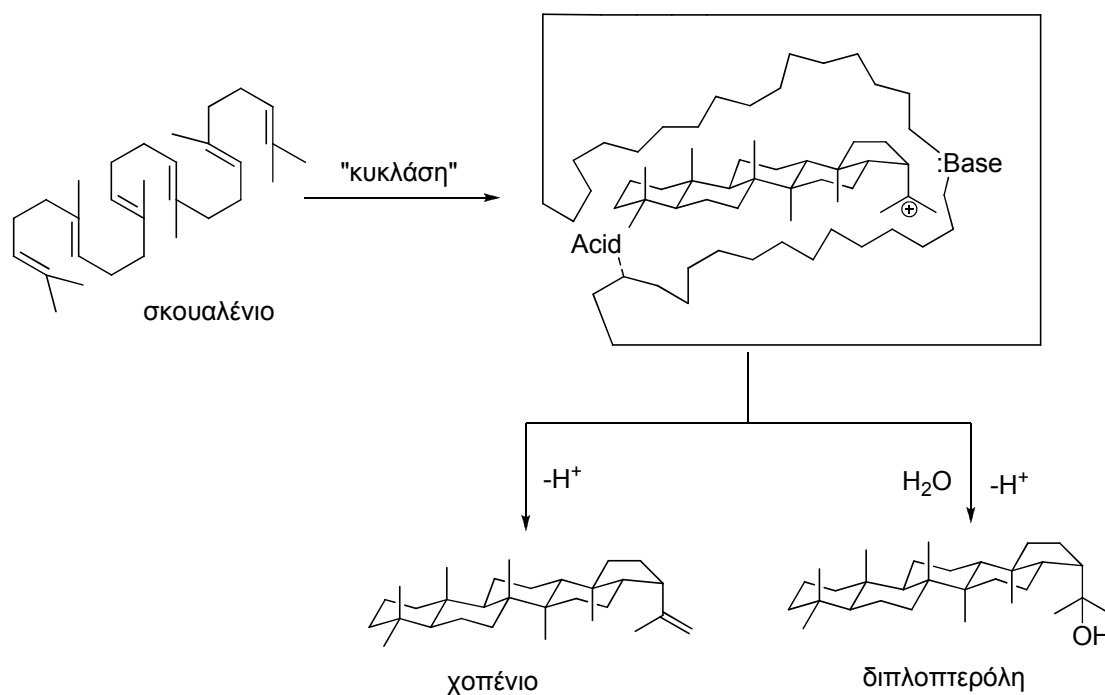
- Στην κυκλοποίηση 1,6-διενίων υπάρχει ποικιλομορφία αποτελεσμάτων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του HY (Al/Si=1/30). Παρόλο που στην περίπτωση του διπρενυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα η κυκλοποίηση είναι αποτελεσματική, άλλοι μη συμμετρικά υποκατεστημένοι αλλυλικοί μηλονικοί διαθυλεστέρες σχηματίζουν πολύπλοκα μίγματα προϊόντων. Αρκετά ενθαρυντικό είναι το αποτέλεσμα κυκλοποίησης του διαλλυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα στον οποίο παρόλο που οι άλλυλο υποκαταστάτες δεν είναι 'ενεργοποιημένοι' για όξινη προσβολή, σχηματίζονται καθαρά και διαστερεοεκλεκτικά προϊόντα ενδομοριακής λακτονοποίησης. Η αντίδραση αυτή μπορεί περαιτέρω να αξιοποιηθεί για την σύνθεση λακτονών από ενδομοριακή κυκλοποίηση γ- ή δ-αλκενυλο εστέρων.



3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΕΡΑΝΥΛΟ ΚΑΙ ΦΑΡΝΕΣΥΛΟ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ

3.1 Γενικά

Αξιοσημείωτη είναι η ποικιλία των προϊόντων στην ενζυμικά καταλυόμενη κυκλοποίηση πολυενικών τερπενίων. Ο βασικός σκελετός των πολυκυκλικών ισοπρενοειδών κυρίως δημιουργείται στη φύση από την καταλυτική δράση ενζύμων που ονομάζονται κυκλάσες, με μια απλή αντίδραση κυκλοποίησης.⁴² Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κυκλοποίηση του σκουαλενίου καταλυόμενη από το ένζυμο κυκλάση του χοπενίου που παρατίθεται στο Σχήμα 34.⁴³ Το σκουαλένιο εισάγεται στην ενζυμική κοιλότητα στην οποία υιοθετεί, λόγω εγκλωβισμού, την κατάλληλη all-chair διαμόρφωση ώστε με πρωτονίωση του ακραίου διπλού δεσμού να πραγματοποιηθεί άμεσα η πολυκυκλοποίηση. Η έναρξη της κυκλοποίησης πραγματοποιείται με πρωτονίωση του ακραίου διπλού δεσμού από ένα όξινο αμινοξικό κατάλοιπο του ενζύμου.

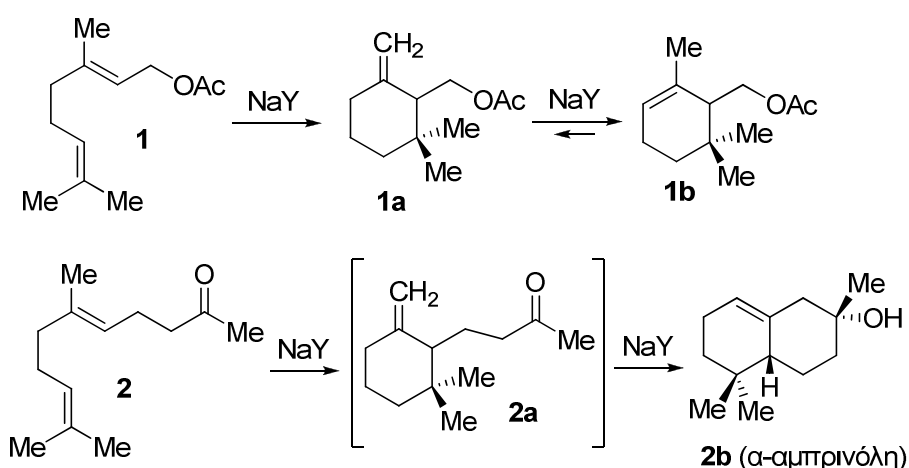


Σχήμα 34: Ενζυμική κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς χοπένιο ή διπλοπτερόλη.

Ο τερματισμός της κυκλοποίησης πραγματοποιείται είτε μέσω αποπρωτονίωσης του τελικού ή ενός ενδιάμεσου καρβοκατιόντος από κάποιο βασικό αμινοξύ που βρίσκεται στην κατάλληλη θέση της ενζυμικής κοιλότητας οπότε σχηματίζεται το

πεντακυκλικό χοπένιο, είτε με προσθήκη νερού στο ενδιάμεσο καρβοκατιόν οπότε και σχηματίζεται η διπλοπτερόλη (Σχήμα 34).

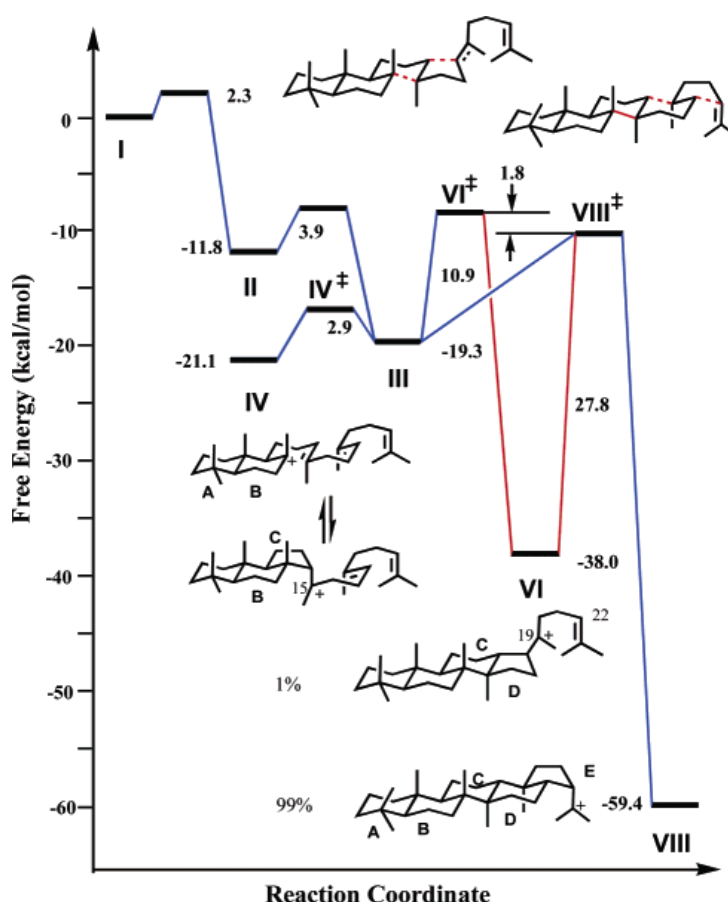
Οι προσπάθειες για την πολυκυκλοποίηση του σκουαλενίου με όξινη κατάλυση δεν έχουν μέχρι σήμερα στεφθεί με επιτυχία. Για μικρότερα τερπενοειδή, όπως είναι τα γεράνυλο και φαρνέσυλο παράγωγα, υπάρχουν αρκετές αποτελεσματικές μεθοδολογίες κυκλοποίησης, με τη χρήση ισχυρών οξέων Bronsted.⁴⁴ Όμως, η χρήση των οξέων Bronsted έχει πολλά μειονεκτήματα, όπως, οι πολύ χαμηλές θερμοκρασίες πραγματοποίησης των αντιδράσεων (-78 °C), η χρήση μεγάλης περίσσειας των οξέων που είναι ιδιαίτερα διαβρωτικά (π.χ. FSO₃H), ενώ οι διαλύτες είναι συνήθως νιτροενώσεις. Επιπλέον, με αύξηση της θερμοκρασίας της αντίδρασης, η διαστερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων μειώνεται δραματικά.⁴⁵ Η χρήση όξινων πορωδών υλικών, όπως είναι οι ζεόλιθοι, φαίνεται να αποτελεί λύση σ' αυτό το πρόβλημα. Στη βάση πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια στο εργαστήριό μας, διαπιστώθηκε ότι ο ζεόλιθος NaY καταλύει την κυκλοποίηση μικρών άκυκλων τερπενοειδών σε πολύ καλά ποσοστά απομόνωσης.²² Χαρακτηριστικό παράδειγμα (Σχήμα 35) αποτελεί η κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης (**1**) όπου με προσρόφηση στον NaY σχηματίζει αρχικά τον οξικό εστέρα της γ-κυκλογερανιόλης (**1a**) ο οποίος σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης ισομερίζεται στον θερμοδυναμικά σταθερότερο οξικό εστέρα της α-κυκλογερανιόλης (**1b**).



Σχήμα 35: Κυκλοποίηση μικρών τερπενοειδών με προσρόφηση στο ζεόλιθο NaY.

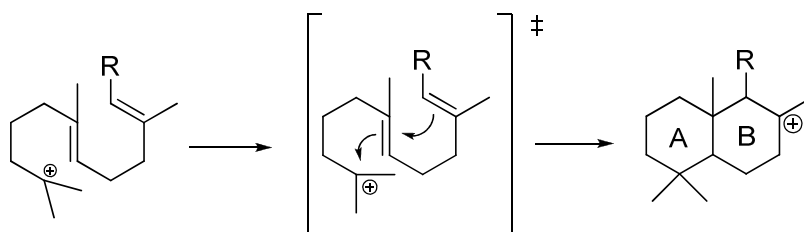
Επιπρόσθετα, η γερανυλοακετόνη (**2**) σχηματίζει σε ένα μόνο στάδιο το φυσικό προϊόν α-αμπρινόλη (**2b**) μέσω μιας δικυκλοποίησης, στην οποία το μή απομονωθέν εξωμεθυλενικό προϊόν **2a** υφίσταται μια ενδομοριακή αντίδραση καρβονυλίου-ενίου.

Παρά την πληθώρα των ερευνητικών εργασιών σχετικά με τη μελέτη του μηχανισμού κυκλοποίησης τερπενίων,⁴⁶ ιδιαίτερα τις δεκαετίες του 60 και 70 πολλές από αυτές έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα τόσο για την φύση του μηχανισμού όσο και για τις δομές των μεταβατικών καταστάσεων. Θεωρητικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί από την ομάδα του Gao,⁴⁷ χρησιμοποιώντας μια συνδυαστική μεθοδολογία κβαντικής και μοριακής μηχανικής (QM/MM) έδειξαν ότι, κατά την πολυκυκλοποίηση του σκουαλενίου προς σχηματισμό χοπενίου, σχηματίζονται διακριτά ενδιάμεσα κυκλικά καρβοκατιόντα, κάτι το οποίο υποστηρίζει ένα σταδιακό μηχανισμό (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Ενεργειακό διάγραμμα ενδιάμεσων καρβοκατιόντων κατά τη σταδιακή κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς σχηματισμό χοπενίου.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, η ομάδα του Hess,⁴⁸ με χρήση υπολογισμών DFT υποστηρίζουν ότι ο σχηματισμός του A-B δακτυλίου (Σχήμα 37) κατά την κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς το σχηματισμό του χοπενίου, πραγματοποιείται μέσω σύγχρονου μηχανισμού. Μια άλλη θεωρητική εργασία, από την ομάδα του Matsuda,⁴⁹ αναφέρει ότι εσφαλμένα χρησιμοποιείται η μέθοδος DFT για τον υπολογισμό ενεργειών και μεταβατικών καταστάσεων για την κυκλοποίηση πολυενικών τερπενίων. Αξίζει να αναφερθεί ότι, όλοι οι θεωρητικοί υπολογισμοί, προϋποθέτουν την ύπαρξη ενός αρχικά σχηματιζόμενου τριτοταγούς καρβοκατιόντος το οποίο στη συνέχεια κυκλοποιείται.



Σχήμα 37: Σύγχρονος μηχανισμός για τον σχηματισμό του A-B δακτυλίου κατά την κυκλοποίηση πολυενικών τερπενίων.

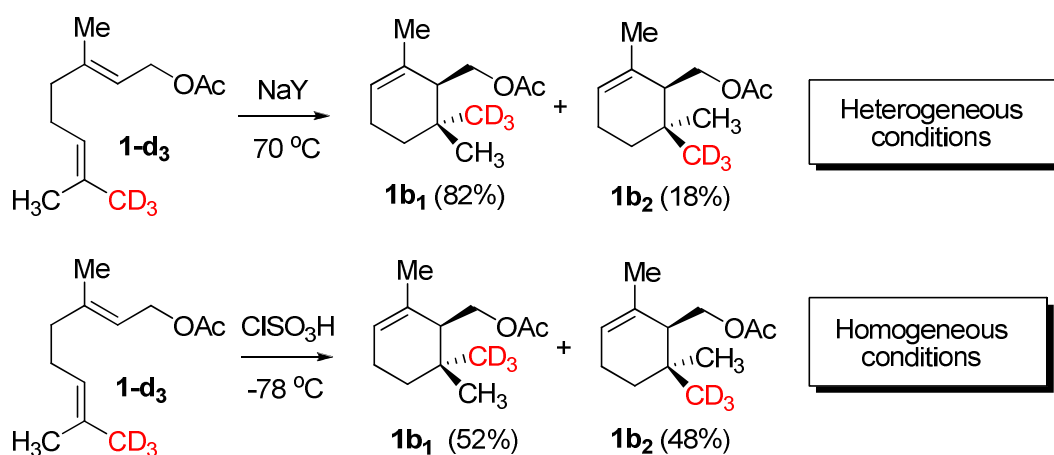
Έχοντας σαν αφορμή τις μελέτες που έχουν γίνει στο εργαστήριό μας σχετικά με την χρήση πορωδών υλικών για την κυκλοποίηση τερπενίων και εποξυ τερπενίων, αποφασίσαμε να μελετήσουμε τον μηχανισμό της κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της γερανιόλης και του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης, στη βάση στερεοϊσοτοπικών μελετών και β-δευτεροταγών ισοτοπικών φαινομένων τόσο κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H), όσο και κάτω από ετερογενείς (ζεόλιθος NaY και HY).

3.2. Μηχανισμός κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της γερανιόλης

α) Προηγούμενες στερεοϊσοτοπικές μελέτες

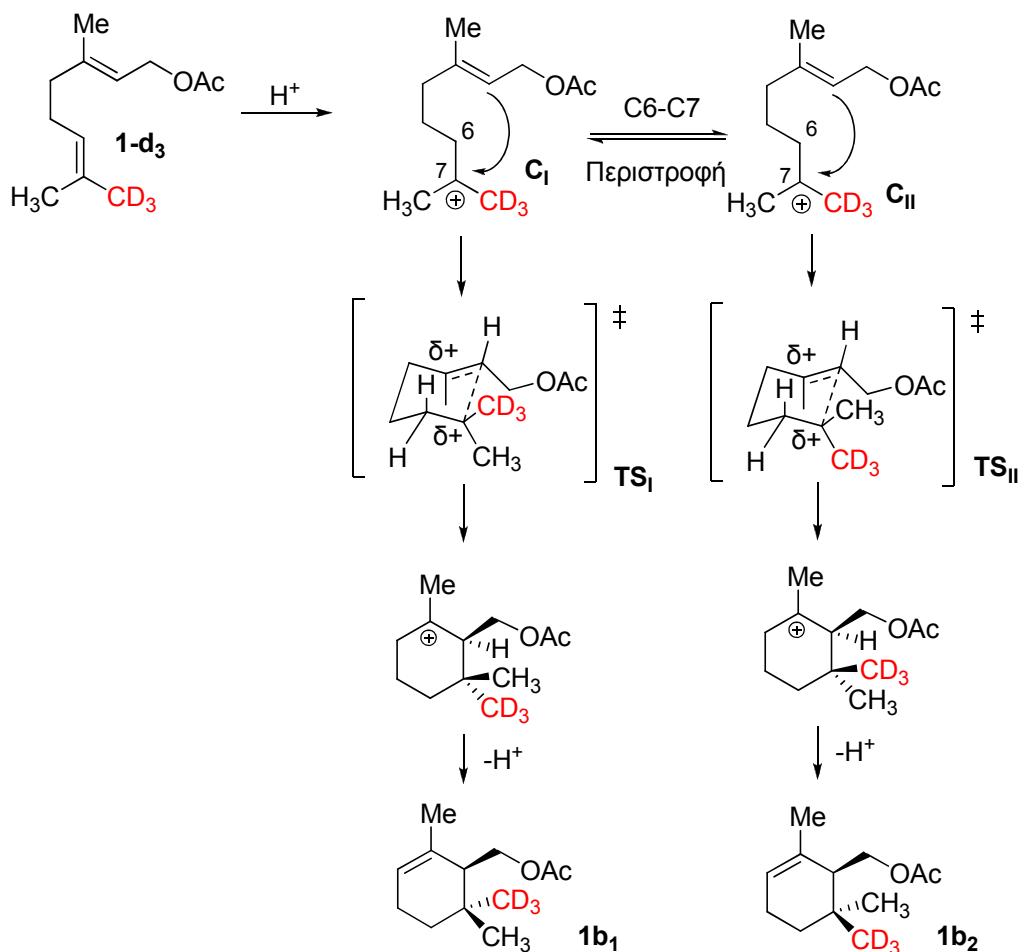
Προηγούμενες μηχανιστικές μελέτες στο εργαστήριό μας (Διδακτορική διατριβή του Κ. Τσαγκαράκη), έδειξαν ότι, κατά την κυκλοποίηση του ισοτοπικά επισημασμένου οξικού εστέρα της γερανιόλης-8,8,8-*d*₃ (**1-d**₃) παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση στη στερεοχημική συσχέτιση της *gem*-διμεθυλομάδας στο προϊόν της κυκλοποίησης, α- ή γ-οξικού εστέρα της κυκλογερανιόλης, πηγαίνοντας από ομογενείς (ClSO₃H, 2-νιτροπροπάνιο, -78 °C) σε ετερογενείς (ζεόλιθος NaY)

συνθήκες αντίδρασης (Σχήμα 38).⁵⁰ Κάτω από ομογενείς συνθήκες τα διαστερομερή προϊόντα **1b₁** και **1b₂** σχηματίζονται σχεδόν σε ισομοριακές ποσότητες, με το **1b₁** να υπερσχύει ελαφρά, ενώ κάτω από ετερογενείς συνθήκες το διαστερομερές **1b₁** υπερτερεί σημαντικά έναντι του **1b₂**.



Σχήμα 38 : Στερεοχημεία κατά την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση του ιστοπικά επισημασμένου οξικού εστέρα της γερανιόλης **1-d₃**.

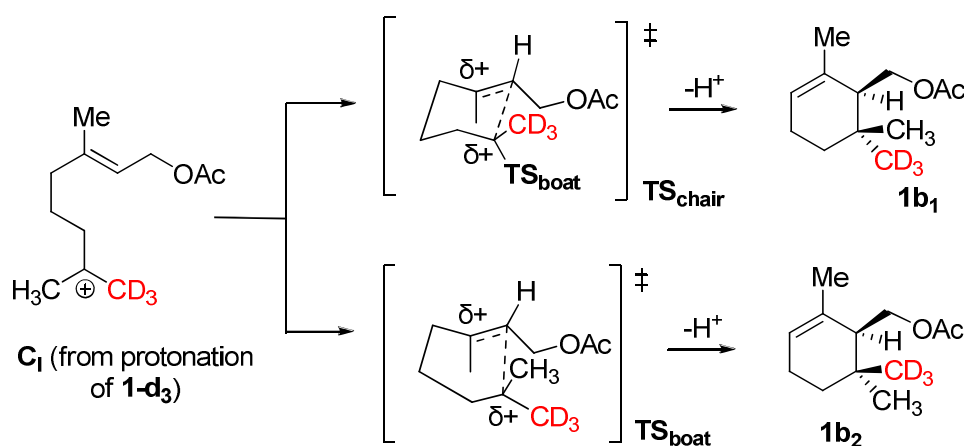
Αυτή η στερεοχημική διαφοροποίηση δημιούργησε ερωτηματικά σχετικά με τον μηχανισμό κυκλοποίησης τερπενίων, αν δηλαδή είναι σταδιακός (δημιουργία τριτοταγούς καρβοκατιόντος που εν συνεχεία κυκλοποιείται στο δεύτερο στάδιο) ή σύγχρονος (ένα στάδιο). Ένας πιθανός μηχανισμός που είχε αρχικά προταθεί για να ερμηνεύσει τα στερεοχημικά αποτελέσματα (Σχήμα 39) λάμβανε υπόψιν το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου καρβοκατιόντος (C_I). Έτσι, η περιστροφή γύρω από τον δεσμό C6-C7 στο καρβοκατιόν C_I, καθόριζε και τη διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Κάτω από ομογενείς συνθήκες, προτάθηκε ότι η περιστροφή γύρω από το δεσμό C6-C7 (μετατροπή του στροφομερούς C_I στο C_{II}) πραγματοποιείται σε σημαντικό βαθμό. Έτσι τα ενδιάμεσα C_I και C_{II} μέσω των μεταβατικών καταστάσεων ανάκλιτρου TS_I και TS_{II}, αντίστοιχα, καταλήγουν στα προϊόντα **1b₁** και **1b₂**. Αντίθετα, με εγκλωβισμό στις κοιλότητες του NaY, προτάθηκε ότι η περιστροφή γύρω από το δεσμό C6-C7 στο C_I είναι πιο αργή από την κυκλοποίηση του (μέσω της TS_I). Για το λόγο αυτό το **1b₁** υπερτερεί σημαντικά έναντι του **1b₂**.



Σχήμα 39: Αρχικά προταθείς μηχανισμός⁵⁰ για την ερμηνεία των στερεοχημικών αποτελεσμάτων στην όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση της **1-d₃**.

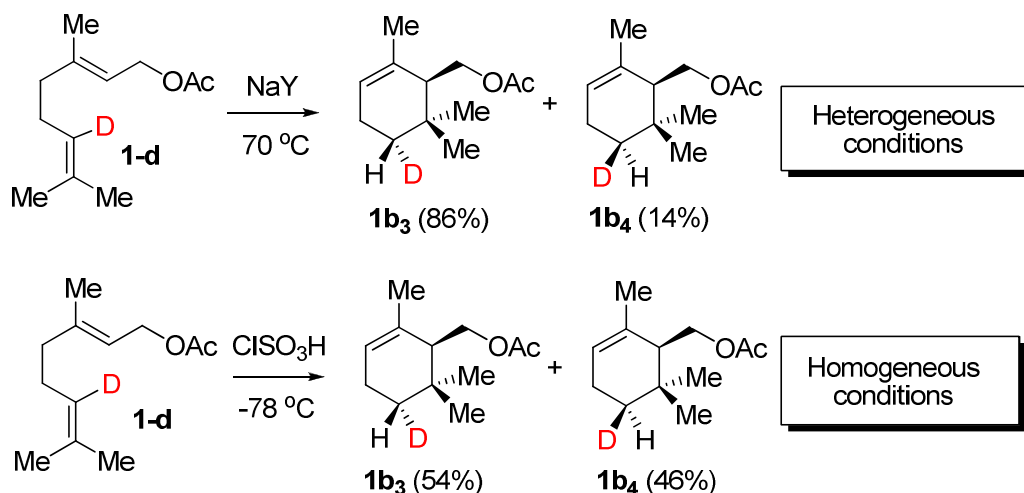
Η μηχανιστική αυτή εξήγηση, φαντάζει εύλογη, αν λάβει κανείς υπόψιν του γεγονός ότι εντροπικοί λόγοι (περιορισμένο περιβάλλον κοιλοτήτων του ζεόλιθου) ευνοούν το μονοπάτι της κυκλοποίησης του προς το προϊόν **1b₁**, παρά την ισομερείωσή του προς το στροφομερές **C_{II}**. Οι εντροπικοί λόγοι σχετίζονται με το γεγονός ότι λόγω της ελαττωμένης ευκινησίας, στο **C_I**, ο διπλός δεσμός C2-C3 είναι κοντά από στατιστικής άποψης στο καρβοκατιοντικό άνθρακα C7, οπότε επέρχεται ταχύτατα η κυκλοποίηση. Πιο αναλυτικά, η ενέργεια περιστροφής του δεσμού C6-C7 στο καρβοκατιόν **C_I** αναμένεται να είναι ~2 kcal/mol χαμηλότερη από την ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης, με αποτέλεσμα περίπου το 95% του **C_I** να μετετρέπεται στο **C_{II}** και αντίστροφα. Αυτό θα οδηγούσε σε μια αναλογία προϊόντων 50/50, κάτι το οποίο μοιάζει πάρα πολύ με την παρατηρούμενη αναλογία **1b₁/1b₂**=52/48. Στην περίπτωση του ζεόλιθου NaY, το στερεοχημικό αποτέλεσμα, θα

απαιτούσε περιστροφή μόλις του ~40% του στροφομερούς C_1 . Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι, η ενέργεια περιστροφής γύρω από το δεσμό C6-C7 στο καρβοκατιόν C_1 , στην περίπτωση του NaY, αναμένεται να είναι ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την ενέργεια ενεργοποίησης της κυκλοποίησης. Ωστόσο, η πιθανότητα κυκλοποίησης μέσω μεταβατικών καταστάσεων τύπου ανακλίντρου (TS_{chair}) ή τύπου λουτήρα (TS_{boat}) δεν μπορούσε να αποκλειστεί (Σχήμα 40). Εντούτοις, θεωρήθηκε ως λιγότερο εύλογη, αφού μια διαμόρφωση τύπου ανακλίντρου, θα αναμενόταν αρκετά ασταθέστερη από μια διαμόρφωση τύπου λουτήρα.



Σχήμα 40: Μηχανισμός κυκλοποίησης μέσω μεταβατικών καταστάσεων διαμορφώσεων ανακλίντρου και λουτήρα.

Συνεχίζοντας τις μελέτες, πραγματοποιήθηκε κατά την εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής του Κ. Τσαγκαράκη, η μελέτη της στεreoχημείας κατά την κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης-6- d ($1-d$).⁵¹ Η κυκλοποίηση της $1-d$ με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο, σχημάτισε τον οξικό εστέρα της α -κυκλογερανιόλης ως μείγμα δύο διαστερομερών ($1b_3$ και $1b_4$), με σχετική αναλογία 86/14 (Σχήμα 41). Σε αντίθεση με την αντίδραση υπό συνθήκες εγκλωβισμού στο ζεόλιθο, κάτω από ομογενείς συνθήκες ($ClSO_3H$, 2-νιτροπροπάνιο, $-78^\circ C$ ή $-25^\circ C$) σχηματίστηκαν τα διαστερομερή $1b_3$ και $1b_4$ με πολύ μικρό ποσοστό διαστεροεκλεκτικότητας (d.r.~6-8%). Τα αποτελέσματα του Σχήματος 41, ουσιαστικά μοιάζουν αρκετά με το στεreoχημικό αποτέλεσμα της κυκλοποίησης της $1-d_3$ (Σχήμα 38).

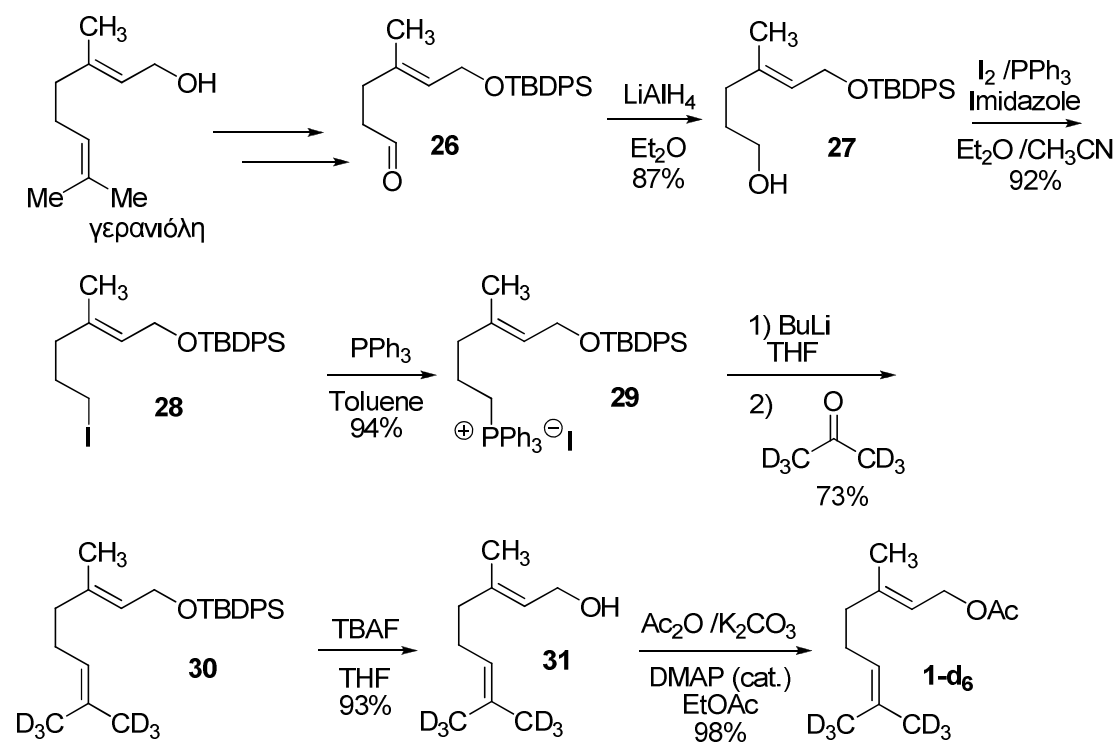


Σχήμα 41: Στερεοχημεία κατά την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση του ισοτοπικά επισημασμένου οξικού εστέρα της γερανιόλης **1-d**.

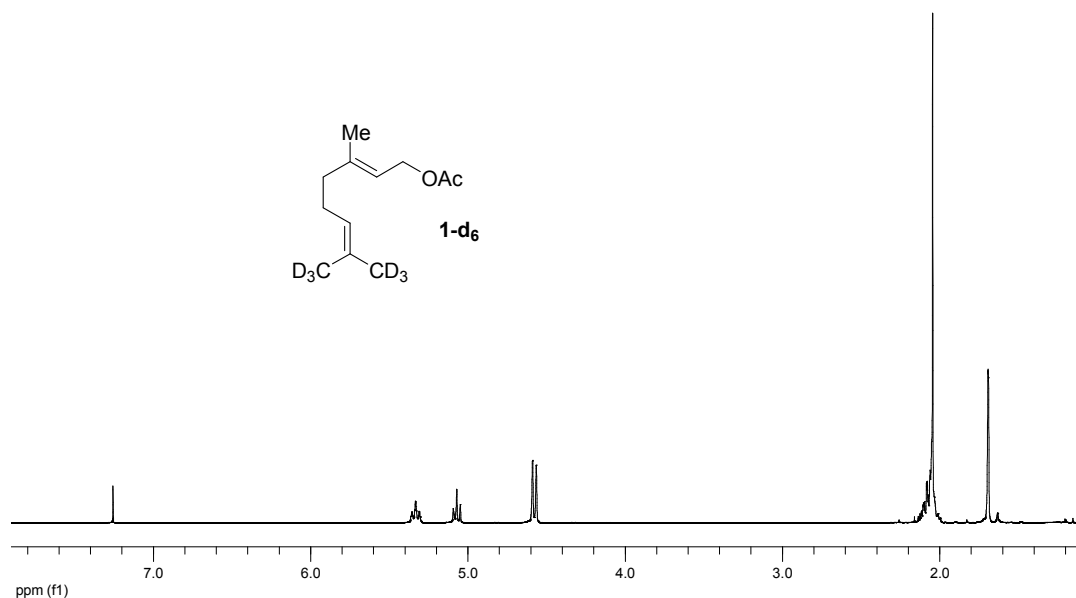
β) β-Δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα

Παρά τα στερεοχημικά αυτά αποτελέσματα, δεν ήμασταν σε θέση να αποφανθούμε απόλυτα για το μηχανισμό της αντίδρασης. Δηλαδή, είναι σταδιακός; και αν ναι, πιο είναι το καθοριστικό στάδιο στην ταχύτητα της αντίδρασης; Οι μεταβατικές καταστάσεις στο στάδιο της κυκλοποίησης είναι τύπου ανάκλιντρου ή υπάρχει συνεισφορά από μεταβατικές καταστάσεις τύπου λουτήρα; Μήπως, εν τέλει ο μηχανισμός είναι σύγχρονος και δεν υφίσταται ο σχηματισμός ενός άκυκλου καρβοκατιόντος (όπως είναι ευρύτατα αποδεκτός) ως ενδιάμεσου; Έτσι, συνεχίζοντας τις μηχανιστικές μελέτες κυκλοποίησης, πραγματοποιήσαμε τη σύνθεση του οξικού εστέρα της γερανιόλης-8,8,8,9,9,9-*d*₆ (**1-d₆**) (Σχήμα 6), με σκοπό τον υπολογισμό του διαμοριακού β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου κατά το συναγωνισμό του με τον μη επισημασμένο οξικό εστέρα της γερανιόλης (**1-d₀**). Γενικά τα ισοτοπικά φαινόμενα αποτελούν ένα χρήσιμο “εργαλείο” στη διερεύνηση των μηχανισμών αντιδράσεων. Η ύπαρξη μεγάλου δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου ($k_H/k_D \sim 1.10$ ανά H/D) υποδηλώνει την ανάπτυξη σημαντικού θετικού φορτίου σε άτομο C που βρίσκεται σε β-θέση ως προς τα H/D, στη μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης. Για τη σύνθεση της **1-d₆** χρησιμοποιήθηκε σαν πρώτη ύλη η γερανιόλη, η οποία μετά από προστασία σαν TBDPS-σίλυλο αιθέρας, εποξείδωση και οξειδωτική διάσπαση σχημάτισε την αλδεΐδη **26**. Η πορεία προς τη σύνθεση της **26** είχε χρησιμοποιηθεί παλιότερα στο εργαστήριό μας,⁵⁰ καθοδόν για την σύνθεση της **1-d₃**. Αναγωγή της **26**

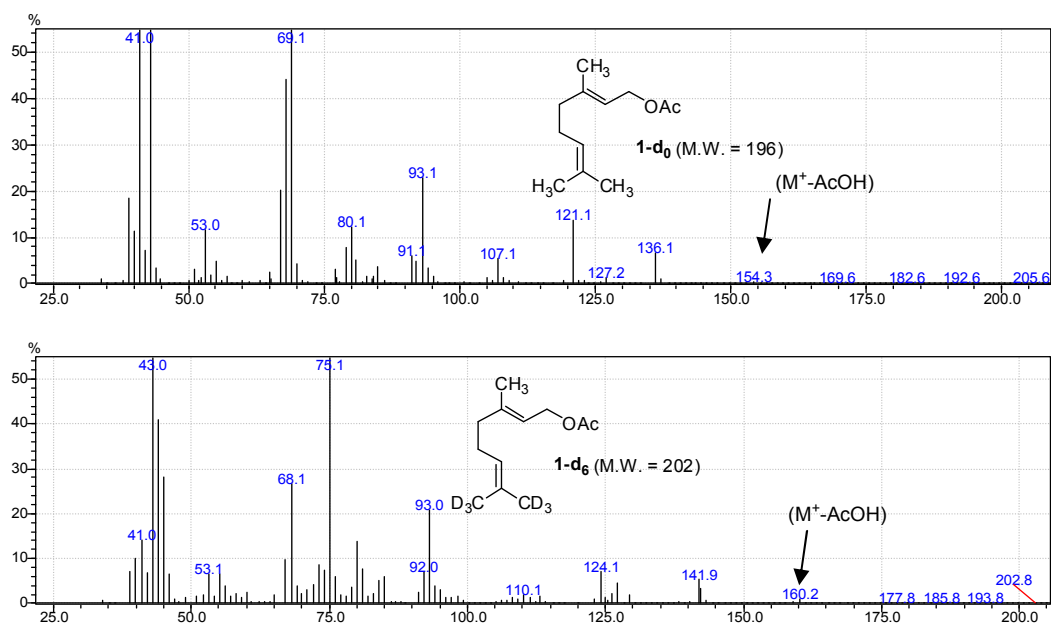
με LiAlH_4 , σχημάτισε την αλκοόλη **27**, η οποία με επίδραση I_2/PPh_3 σχημάτισε το ιωδιδιο **28** σε απόδοση 92% (Σχήμα 42).



Σχήμα 42: Συνθετική πορεία για το επισημασμένο υπόστρωμα **1-d₆**.



Φάσμα 3: Οξικός εστέρας της γερανιόλης-8,8,8,9,9,9-d₆ (**1-d₆**).



Φάσμα 4: Συγκριτικά φάσματα μάζας των **1-d₀** και **1-d₆**.

Αντίδραση του ιωδιδίου **28** με τριφαινυλοφωσφίνη σε διαλύτη τολουόλιο (110 °C, 2 ημέρες) σχημάτισε το φωσφονιακό άλας **29** το οποίο χρησιμοποιήθηκε σε αντίδραση Wittig με την εμπορικά διαθέσιμη δευτεριωμένη ακετόνη, οπότε επιτεύχθηκε η σύνθεση του εξαδευτεριωμένου υποστρώματος **30**. Με αποπροστασία της **30** παρουσία TBAF και στη συνέχεια ακετυλίωση της αλκοόλης **31** με οξικό ανυδρίτη, καταλήξαμε στην επιθυμητή ένωση **1-d₆** με συνολική απόδοση ~25%.

Ο κινητικός συναγωνισμός του οξικού εστέρα της γερανιόλης (**1-d₀**) και του εξαδευτεριωμένου αναλόγου του (**1-d₆**) κατά την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση τους πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αέριας χρωματογραφίας (GC). Τόσο τα αντιδρώντα **1-d₀/1-d₆**, όσο και τα προϊόντα κυκλοποίησης που προκύπτουν από κάθε μία, διαφοροποιούνται με τη χρήση κατάλληλων θερμοκρασιακών προγραμμάτων. Για τον υπολογισμό του β-δευτεροταγούς διαμοριακού ισοτοπικού φαινομένου κάτω από ομογενείς συνθήκες (βλ. Εικόνα 1) χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\log(1 - [1b-d_0]/[1-d_0])}{\log(1 - [1b-d_6]/[1-d_6])}$$

όπου :

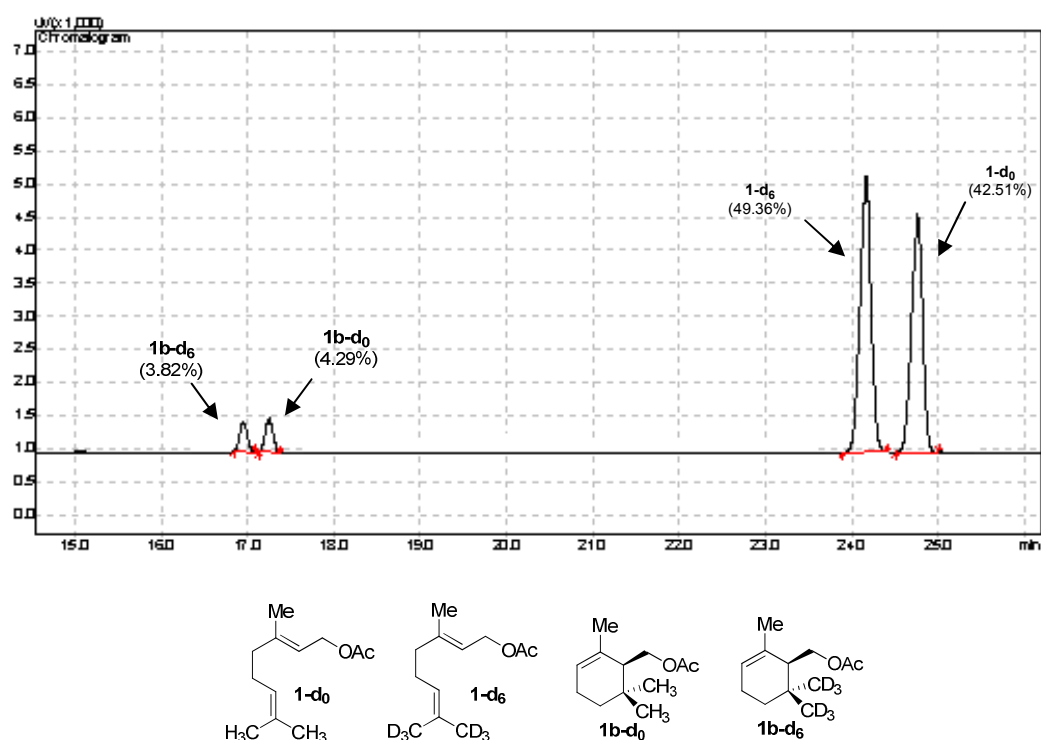
[**1-d₀**]: Η αρχική ποσότητα του πρωτονιωμένου υποστρώματος.

[**1b-d₀**]: Η ποσότητα του πρωτονιωμένου υποστρώματος που αντέδρασε.

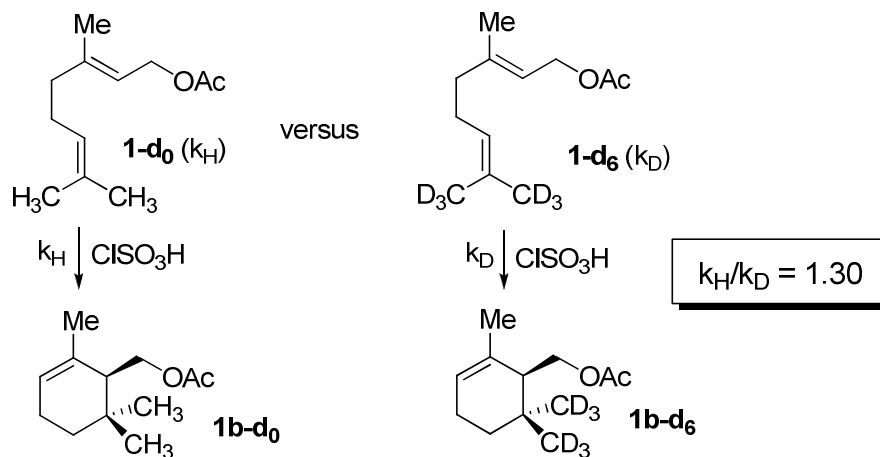
[**1-d₆**]: Η αρχική ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος.

[**1b-d₆**]: Η ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος που αντέδρασε.

Το ισοτοπικό φαινόμενο που υπολογίστηκε κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H, 2-νιτροπροπάνιο, -78 °C, 20-40 δευτερόλεπτα) ήταν $k_H/k_D=1.30\pm 0.02$. Η αντίδραση είναι εξαιρετικά γρήγορη, για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε προσεκτικά σε χρόνο μόλις 20-40 δευτερολέπτων με ταχύτατη ανάδευση. Κάτω από αυτές τις συνθήκες επιτυγχάνεται μετατροπή των αντιδρώντων στα προϊόντα σε ποσοστό μετατροπής ~30-50%. Μοναδικό προϊόν αντίδρασης ήταν ο οξικός εστέρας της α-κυκλογερανιόλης (**1b-d₀** για το πλήρες πρωτονιωμένο υπόστρωμα και **1b-d₆** για το δευτεριωμένο υπόστρωμα).



Εικόνα 1: Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) για τη συναγωνιστική κυκλοποίηση μεταξύ των **1-d₀** και **1-d₆** κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H). Η αρχική αναλογία ήταν **1-d₀/1-d₆**=46.8/53.2.



Σχήμα 43: β-Δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο για την όξινα καταλυόμενη κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης κάτω από ομογενείς συνθήκες.

Κάτω από ετερογενείς συνθήκες αντίδρασης (ζεόλιθος NaY, 20 °C, 3 λεπτά) σχηματίστηκε μείγμα του οξικού εστέρα των γ- (**1a**) και α-κυκλογερανιόλης (**1b**), καθώς και σε μικρό ποσοστό η αλκοόλη **1c** από παγίδευση του ενδιάμεσου καρβοκατιόντος με H₂O. Ο λόγος k_H/k_D που υπολογίστηκε με χρήση αέριας χρωματογραφίας GC (Εικόνα 2) βρέθηκε ίσος με 1.33 ± 0.03 (Σχήμα 44). Για τον υπολογισμό του διαμοριακού ισοτοπικού φαινομένου χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\log (1-[1\mathbf{a-d}_0+1\mathbf{b-d}_0+1\mathbf{c-d}_0]/[1\mathbf{-d}_0])}{\log (1-[1\mathbf{a-d}_6+1\mathbf{b-d}_6+1\mathbf{c-d}_6]/[1\mathbf{-d}_6])}$$

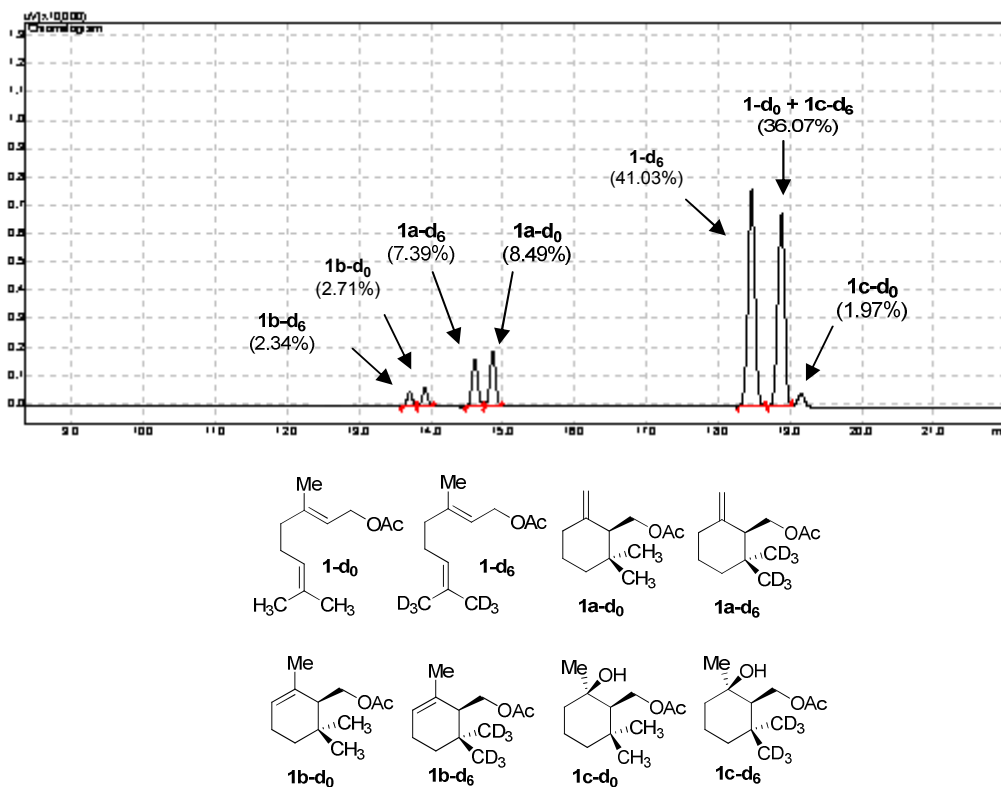
όπου:

[**1-d₀**] = Η αρχική ποσότητα του πρωτονιωμένου υποστρώματος.

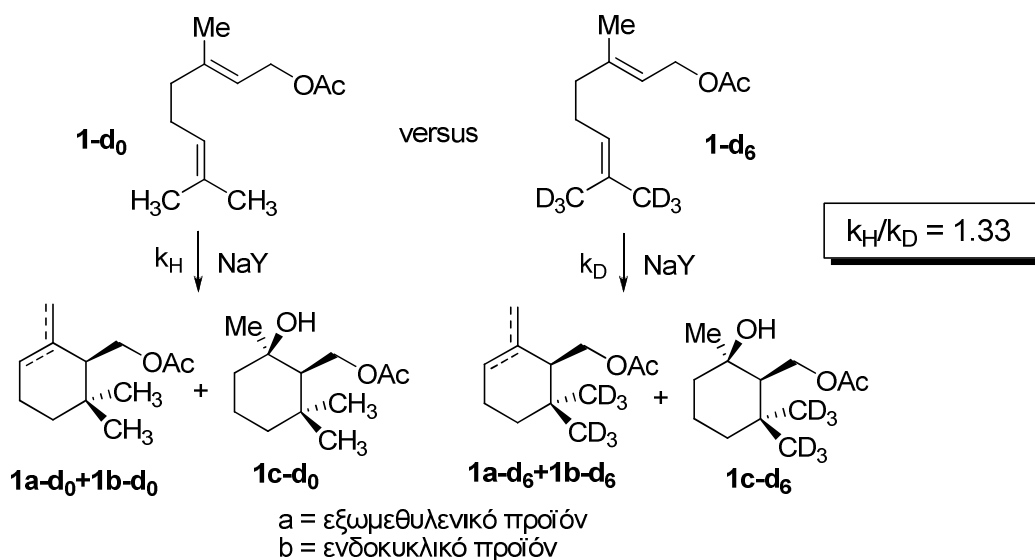
[**1-d₆**] = Η αρχική ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος.

[**1a-d₀+1b-d₀+1c-d₀**] = Η ποσότητα του πρωτονιομένου υποστρώματος που αντέδρασε.

[**1a-d₆+1b-d₆+1c-d₆**] = Η ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος που αντέδρασε.

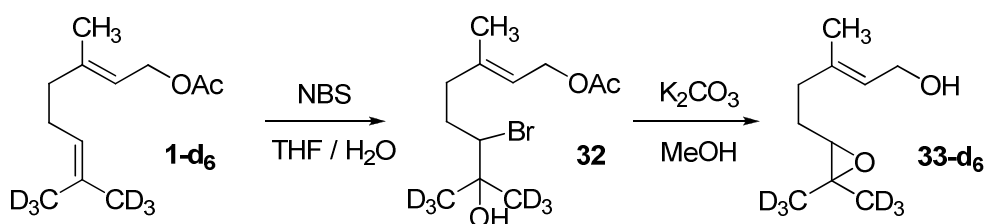


Εικόνα 2 : Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) κατά την συναγωνιστική κυκλοποίηση μεταξύ των **1-d₀** και **1-d₆** κάτω από ετερογενείς συνθήκες (ζεόλιθος NaY). Η αρχική αναλογία ήταν **1-d₀/1-d₆**=46.8/53.2.

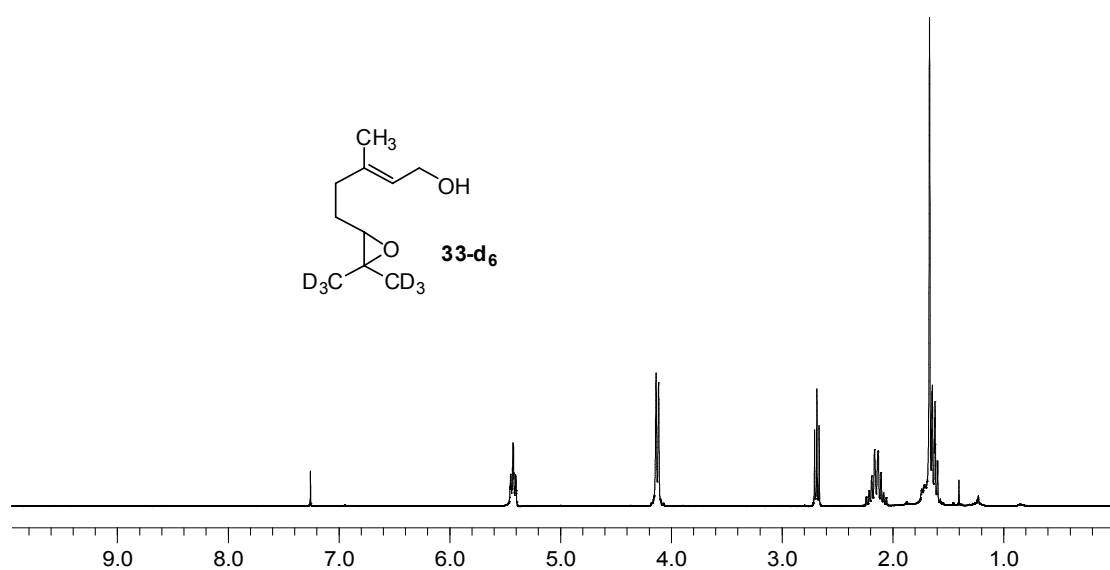


Σχήμα 44: β-Δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο για την όξινα καταλυόμενη κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης κάτω από ετερογενείς συνθήκες.

Το μέγεθος των μετρηθέντων β-δευτεροταγών ισοτοπικών φαινομένων αποτελεί ένδειξη σχηματισμού ενός μερικού θετικού φορτίου στον τριτοταγή άνθρακα C-7 στη μεταβατική κατάσταση της κυκλοποίησης. Ωστόσο, πρίν καταλήξουμε σε πλήρη μηχανιστικό συμπέρασμα, θελήσαμε να συγκρίνουμε αυτή την τιμή k_H/k_D με την αντίστοιχη από το διαμοριακό β-δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο της κυκλοποίησης της 6,7-εποξυ γερανιόλης (**33-d₀**), καταλυόμενη από ένα οξύ Lewis ($FeCl_3$), δεδομένου ότι η όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση εποξυ πολυενικών τερπενίων είναι γνωστό ότι πραγματοποιείται μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού.²⁷ Η σύνθεση της **33-d₆** πραγματοποιήθηκε με εποξείδωση της **1-d₆**. Έτσι, αντίδραση της **1-d₆** με NBS σε διαλύτη THF/H₂O σχημάτισε τη βρωμοϋδρίνη **32**, η οποία κατά την κατεργασία της με K_2CO_3 σε MeOH σχημάτισε την επισημασμένη εποξυ γερανιόλη-d₆ (**33-d₆**).



Σχημα 45 : Σύνθεση του επισημασμένου υποστρώματος **33-d₆**.



Φάσμα 5 : 6,7-Εποξυγερανιόλη (**33-d₆**).

Είναι γνωστό²⁴ ότι, η αντίδραση της 6,7-εποξυγερανιόλης παρουσία FeCl_3 (1.0 ισοδύναμο, CH_2Cl_2 , 20 °C) σχηματίζει ένα μείγμα του κυκλοποιημένου προϊόντος **34** και του δικυκλικού αιθέρα **35**, με σχετική αναλογία ~1/3 (Σχήμα 46). Ο λόγος $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ που υπολογίστηκε με χρήση αέριας χρωματογραφίας (Εικόνα 3), για την κυκλοποίηση του ισομοριακού μείγματος **33-d₀** και **33-d₆** (1 λεπτό, ~15-20% μετατροπή) ήταν ίσος με 1.21 ± 0.02 (Σχήμα 46). Για τον υπολογισμό του διαμοριακού β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{\log (1 - [\mathbf{34-d}_0 + \mathbf{35-d}_0] / [\mathbf{33-d}_0])}{\log (1 - [\mathbf{34-d}_6 + \mathbf{35-d}_6] / [\mathbf{33-d}_6])}$$

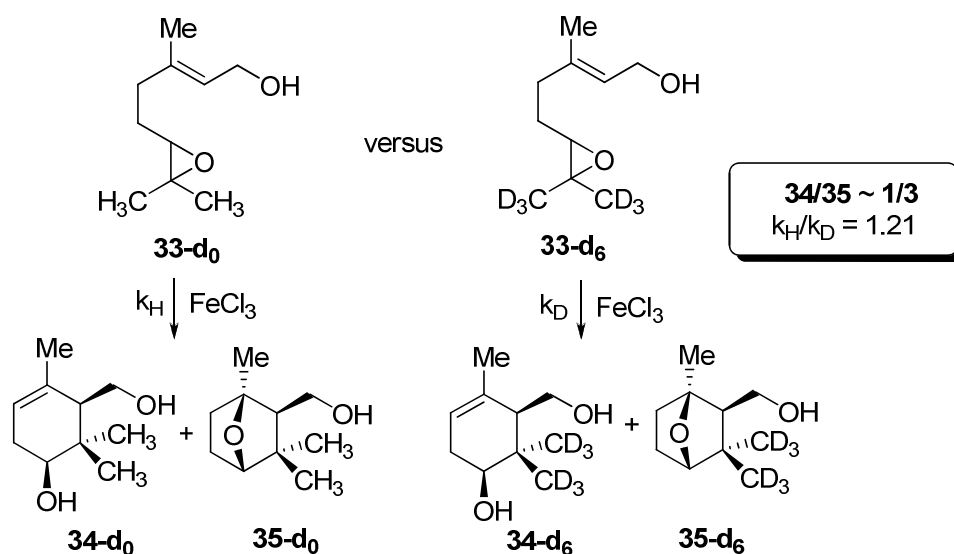
Όπου :

[33-d₀] = Η αρχική ποσότητα της 6,7-εποξυγερανιόλης.

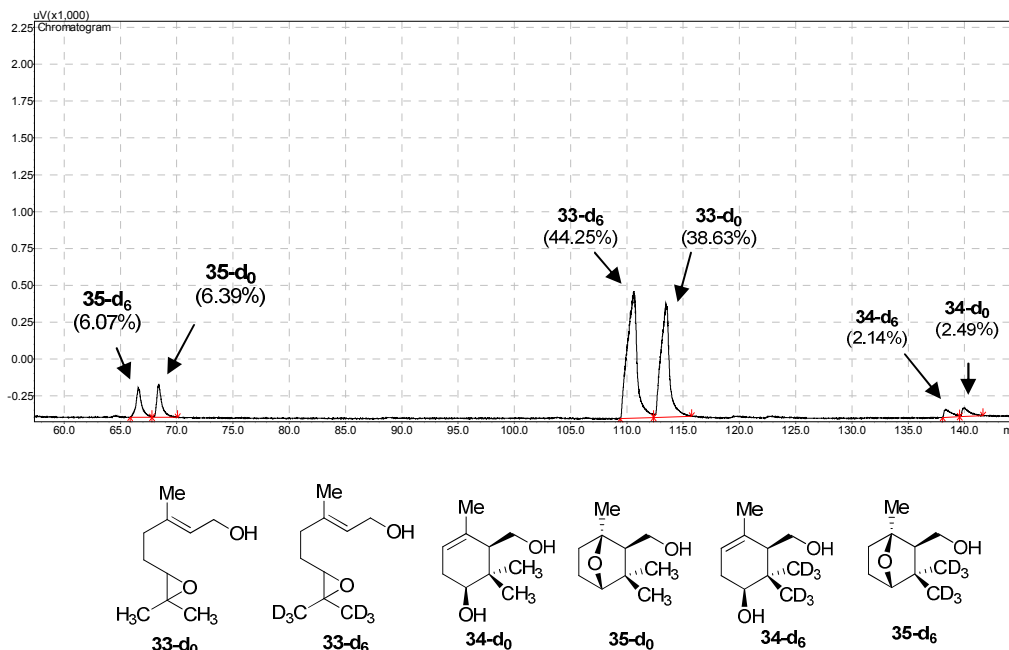
[33-d₆] = Η αρχική ποσότητα της 6,7-εποξυγερανιόλης-d₆.

[34-d₀+35-d₀] = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν κατά την κυκλοποίηση της **33-d₀**.

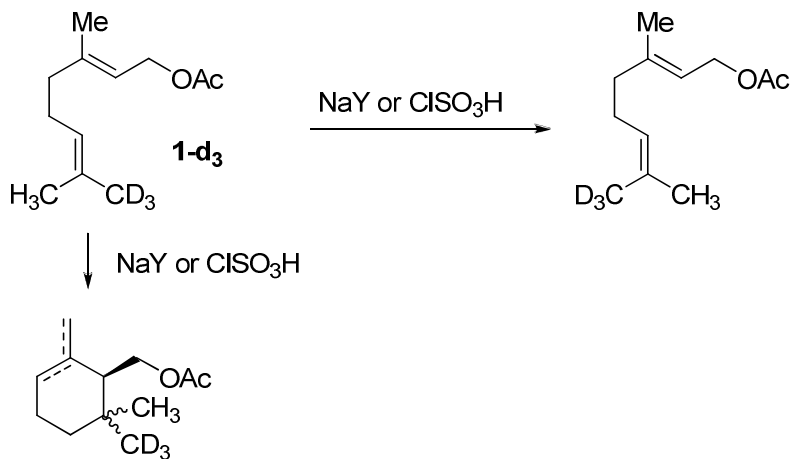
[34-d₆+35-d₆] = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν κατά την κυκλοποίηση της **33-d₆**.



Σχήμα 46: Διαμοριακό β-δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο για την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση της 6,7-εποξυγερανιόλης.



Εικόνα 3 : Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) κατά την συναγωνιστική κυκλοποίηση μεταξύ των **33-d₀** και **33-d₆** με επίδραση FeCl₃ σε ομογενές διάλυμα. Αρχική αναλογία **33-d₀/33-d₆**=47.6/52.4.



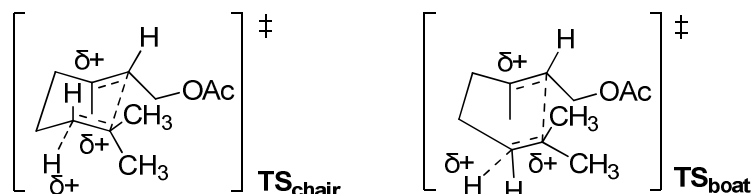
Σχήμα 47: Ο ισοτοπικά επισημασμένος οξικός εστέρας της γερανιόλης **1-d₃** δεν ισομερίζεται στο δεσμό C6-C7 κάτω από τις συνθήκες της αντίδρασης.

Πέραν των στερεοϊσοτοπικών μελετών, θα πρέπει να τονιστεί ότι εξετάσαμε κατά πόσο η διαστερεοεπιλογή κατά την κυκλοποίηση της **1-d₃** οφείλεται σε μερική ισομερίωσή της, πριν αυτή κυκλοποιηθεί. Για το λόγο αυτό η κυκλοποίηση της **1-d₃** μελετήθηκε πριν αυτή ολοκληρωθεί. Διαπιστώσαμε με φασματοσκοπία ¹H NMR, ότι

τόσο κάτω από ομογενείς συνθήκες όσο και κάτω από συνθήκες εγκλωβισμού στο ζεόλιθο NaY δεν παρατηρήθηκε ισομερισμός της **1-d₃** σε διάφορα ποσοστά μετατροπής (κυκλοποίησης) που κυμαίνονταν από 5-50% (Σχήμα 47).

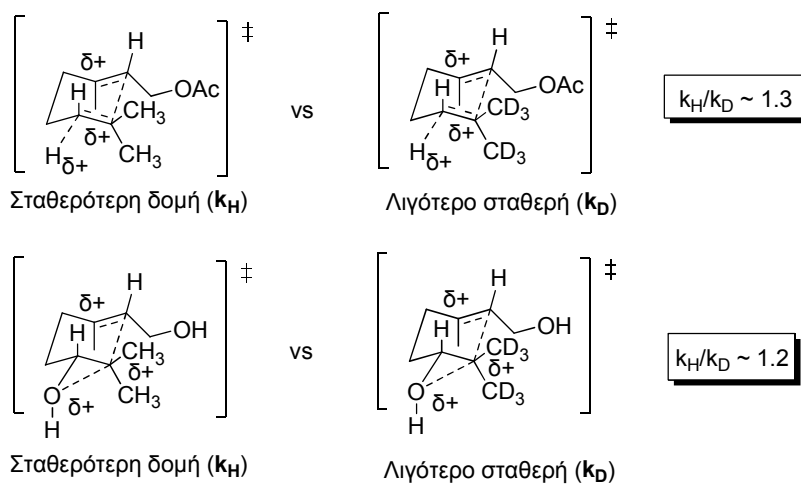
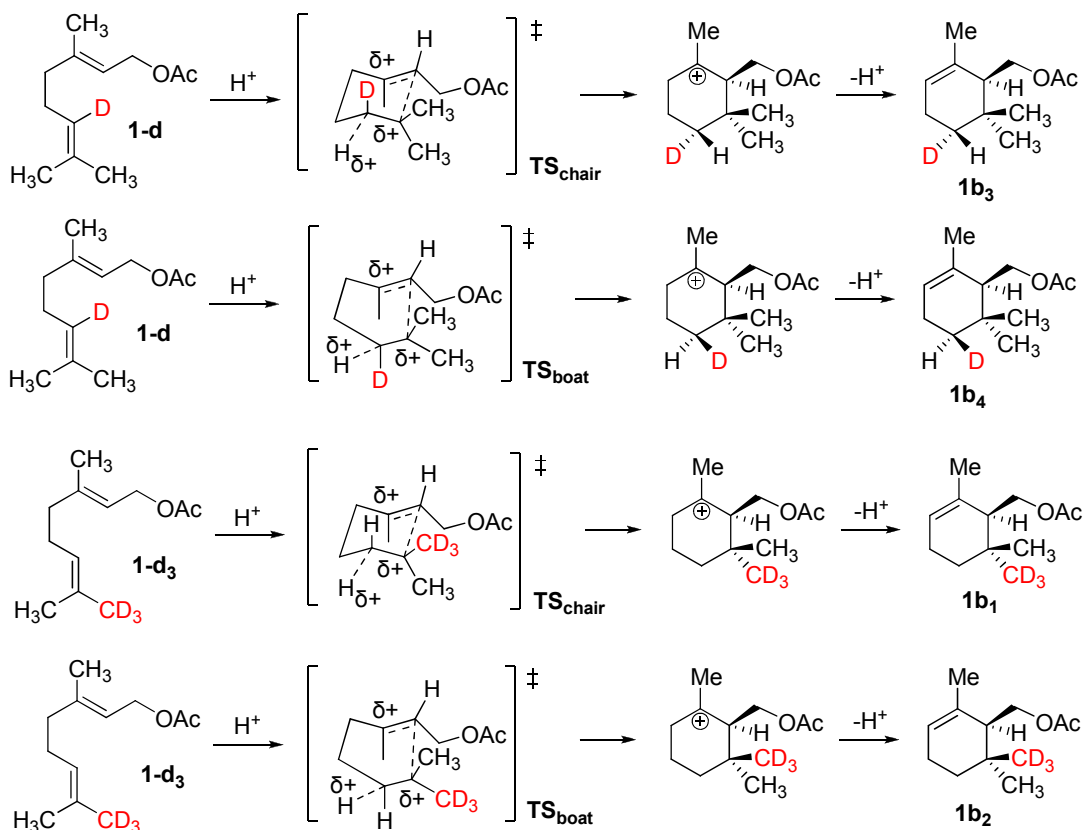
γ) Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Είναι ξεκάθαρο ότι, οι παραπλήσιες τιμές k_H/k_D των β-δευτεροταγών ισοτοπικών φαινομένων, δείχνουν και σημαντική ομοιότητα στις μεταβατικές καταστάσεις κυκλοποίησης τερπενίων και εποξυ τερπενίων με επίδραση οξέων. Βασισμένοι στα παραπάνω αποτελέσματα των ισοτοπικών φαινομένων, αλλά και στις προγενέστερες στερεοϊσοτοπικές μελέτες (Σχήματα 38 και 41), προτείνουμε ότι, η όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης είναι μια σύγχρονη διαδικασία η οποία πραγματοποιείται μέσω δύο ανταγωνιστικών μεταβατικών καταστάσεων, τύπου ανάκλιντρου (TS_{chair}) και τύπου λουτήρα (TS_{boat}), όπως φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 48, ανεξάρτητα με το αν λαμβάνουν χώρα κάτω από ομογενείς ή ετερογενείς συνθήκες.⁵²



Σχήμα 48 : Προτεινόμενες σύγχρονες μεταβατικές καταστάσεις κατά την κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης.

Για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση απαιτείται μια προ-οργανωμένη διαμόρφωση (preorganized conformation) στο υπόστρωμα,⁵³ όπου το H^+ που προσβάλλει τον διπλό δεσμό C6-C7 καθώς και η κατάλληλη διαμόρφωση ανάκλιντρου ή λουτήρα που φέρει τους δύο διπλούς δεσμούς σε κοντινή θέση, οδηγεί στην κυκλοποίηση μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού χωρίς να σχηματιστεί κάποιο ενδιάμεσο. Σε απόλυτη συμφωνία με το σύγχρονο μηχανισμό είναι τα στερεοχημικά αποτελέσματα της κυκλοποίησης των υποστρωμάτων **1-d₃** και **1-d**, όπου ο σχηματισμός των προϊόντων δικαιολογείται από δύο σύγχρονες μεταβατικές καταστάσεις ανάκλιντρου και λουτήρα (Σχήμα 49).



Σχήμα 49: Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις κατά την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης (επισημασμένα υποστρώματα **1-d** και **1-d₃**) και η ερμηνεία των β-δευτεροταγών ισοτοπικών φαινομένων.

Έτσι, στην περίπτωση του **1-d**, στην μεταβατική κατάσταση τύπου-ανάκλιτρου πραγματοποιείται προσβολή του H⁺ από την ισημερινή θέση οπότε ο δεσμός C-D (ψευδο-αξονική θέση) και η ομάδα -CH₂OAc (ψευδο-ισημερινή θέση)

έχουν *trans*-στεreoχημική συσχέτιση στο προϊόν **1b₃**. Κατά την ανάλογη προσέγγιση του H⁺ στην **1-d**, αλλά, σε μια διαμόρφωση τύπου-λουτήρα, οι ομάδες C-D και –CH₂OAc έχουν *cis*-στεreoχημική συσχέτιση στο προϊόν **1b₄**. Ακριβώς, αντίστοιχοι συλλογισμοί ισχύουν και ερμηνεύουν το στεreoχημικό αποτέλεσμα στην κυκλοποίηση του **1-d₃** (Σχήμα 49). Για την αντίδραση υπό ομογενείς συνθήκες, προτείνουμε ότι η ενεργειακή διαφορά ανάμεσα στις μεταβατικές καταστάσεις ανακλίντρου (*TS_{chair}*) και λουτήρα (*TS_{boat}*) είναι πολύ μικρή, γι' αυτό και η διαστεροεκλεκτικότητα των προϊόντων είναι πάρα πολύ μικρή (**1b₁** προς **1b₂** ή **1b₃** ως προς το **1b₄**). Αντίθετα, κάτω από ετερογενείς συνθήκες, προτείνουμε ότι οι κοιλότητες του ζεόλιθου ευνοούν καλύτερα την μεταβατική κατάσταση ανακλίντρου (*TS_{chair}*) σε σχέση με αυτή του λουτήρα (*TS_{boat}*).

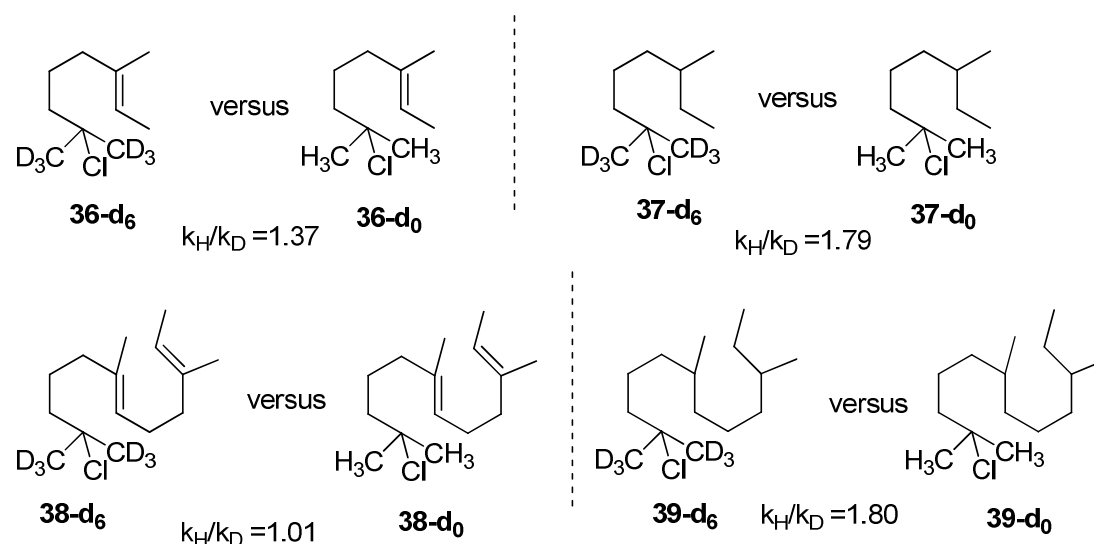
Με μια πρώτη ματιά, μια μεταβατική κατάσταση τύπου ανάκλιντρου αναμένεται να είναι αρκετά σταθερότερη από την αντίστοιχη του λουτήρα και αυτό διότι η διαμόρφωση ανάκλιντρου στο κυκλοεξάνιο είναι σταθερότερη από την αντίστοιχη λουτήρα κατά 6.0 kcal/mol και από αυτήν του συνεστραμμένου λουτήρα (*twist-boat*) κατά 4.5 kcal/mol. Ρίχνοντας μια λεπτομερέστερη ματιά στις μεταβατικές αυτές καταστάσεις, διαπιστώνουμε ότι η *TS_{chair}* αποσταθεροποιείται λόγω των στεreoχημικών παρεμποδίσεων ανάμεσα στην μεθυλομάδα του C-3 και την *gem*-μεθυλομάδα του C-9. Επίσης, μεταξύ του υποκαταστάτη –CH₂OAc και των δυο *gem*-μεθυλομάδων των C-8 και C-9 αναπτύσσονται δυο στεreoχημικές παρεμποδίσεις καθώς βρίσκονται σε διαμόρφωση *gauche* (Σχήμα 50). Στην *TS_{boat}*, δύο από τις τρεις παραπάνω αποσταθεροποιητικές στεreoχημικές παρεμποδίσεις απουσιάζουν και υπάρχει μόνο μία, αυτή μεταξύ της ομάδας –CH₂OAc και του *gem*-μεθυλίου του C-8. Έτσι, κατά κάποιο τρόπο η αυξημένη τάση στρέψης (*torsional strain*) που απαντά στην διαμόρφωση του λουτήρα λόγω εκλειπτικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των δεσμών C-H γειτονικών ατόμων άνθρακα, εξισοροπείται από τη μειωμένη στεreoχημική τάση που απεναντίας είναι αυξημένη στη *TS_{chair}*. Επομένως, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι, οι δύο αυτές μεταβατικές καταστάσεις αναμένεται να έχουν πολύ μικρή διαφορά ενέργειας.



Σχήμα 50: Στερεοχημικές παρεμποδίσεις στις μεταβατικές καταστάσεις TS_{chair} και TS_{boat} .

Επιπλέον, η τιμή του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.3$, ή $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.04$ ανά άτομο H/D) συμφωνεί με τον σχηματισμό ενός μερικού θετικού φορτίου στον C-7 στην μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης, όπως φαίνεται στις δομές του Σχήματος 48. Η ανάπτυξη ενός πλήρους θετικού φορτίου, που συνεπάγεται ένα τριτοταγές καρβοκατιόν στον C-7 ως ενδιάμεσο, θα αναμενόταν να δώσει τιμή $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.8^{54}$ ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.10$ ανά άτομο H/D). Έτσι, στην περίπτωση που έχουμε συμμετοχή ενός εκτεταμένου π-συστήματος στη μεταβατική κατάσταση, τότε έχουμε απεντοπισμό του θετικού φορτίου. Σαν αποτέλεσμα, μειώνεται το “ποσοστό” του θετικού φορτίου σε κάποια καρβοκατιοντική θέση που συνεπάγεται ελάττωση της τιμής του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου. Μάλιστα, όσο περισσότερα π-συστήματα συμμετέχουν, στην μεταβατική κατάσταση, τόσο μεγαλύτερος είναι ο απεντοπισμός του φορτίου με αποτέλεσμα μικρότερη τιμή ισοτοπικού φαινομένου. Είναι βιβλιογραφικά γνωστό, ότι η συναγωνιστική διαλυτόλυση των κορεσμένων υποστρωμάτων **37-d₆** και **37-d₀** καθώς και των **39-d₆** και **39-d₀** (Σχήμα 51), όπου κατά την μεταβατική κατάσταση έχουμε το σχηματισμό ενός πλήρους καρβοκατιόντος στον τριτοταγή άνθρακα, η τιμή του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου είναι αρκετά μεγάλη ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.80$). Αντίθετα, στην περίπτωση της συναγωνιστικής διαλυτόλυσης των υποστρωμάτων **36-d₆** και **36-d₀**, καθώς και των **38-d₆** και **38-d₀**, λόγω της συμμετοχής του π-συστήματος των διπλών δεσμών, παρατηρήθηκε μείωση της τιμής του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.37$ και 1.01 , αντίστοιχα). Η τιμή του ισοτοπικού φαινομένου που μετρήσαμε, είναι παραπλήσια με αυτήν του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \sim 1.3^{55}$ που μετρήθηκε κατά την διαλυτόλυση του 7-χλωρο-3,7-διμεθυλοκτ-2-ενίου

(38), όπου υπάρχει συμμετοχή ενός π-συστήματος σε μια εξαμελής κυκλική μεταβατική κατάσταση. Ακριβώς παρόμοια είναι και η μεταβατική κατάσταση που προτείνουμε για την κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης όπως φαίνεται στο Σχήμα 48.



Σχήμα 51 : β-Δευτεροταγή ισοτοπικά φαινόμενα κατά την διαλυτόλυση (μηχανισμός S_N1) των τριτοταγών χλωριδίων **36** και **38**, καθώς και των κορεσμένων παραγώγων τους **37** και **39**, αντίστοιχα.

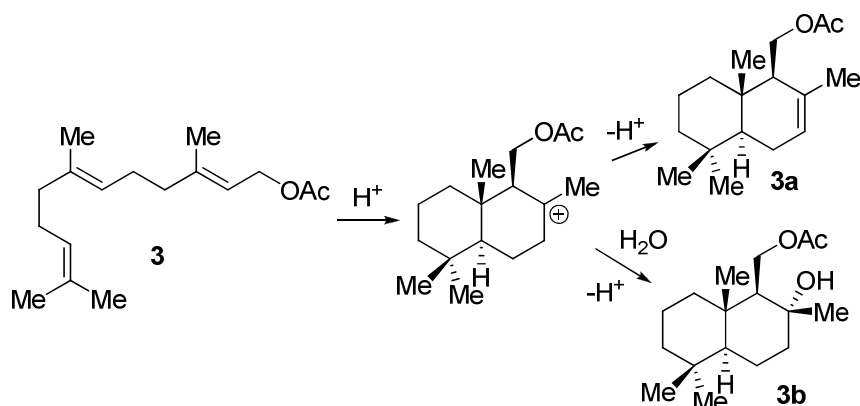
Εκτός από τα αποτελέσματα των στερεοϊσοτοπικών μελετών που αναλύσαμε παραπάνω, ο σταδιακός μηχανισμός με την δημιουργία ενός τριτοταγούς καρβοκατιόντος ως ενδιάμεσο, μπορεί να απορριφθεί στη βάση του ακόλουθου σκεπτικού. Αν υποθέσουμε ότι η διαστερεοεκλεκτικότητα κατά την κυκλοποίηση του **1-d₃** οφείλεται στην αργή περιστροφή του δεσμού C6-C7 του τριτοταγούς καρβοκατιόντος προτού πραγματοποιηθεί η κυκλοποίηση (Σχήμα 39), τότε στην περίπτωση του υποστρώματος **1-d** δεν θα περιμέναμε διαστερεοεκλεκτικότητα (**1b₃** ως προς **1b₄**) μετά από πρωτονίωση του C-6 και στη συνέχεια κυκλοποίηση του ενδιάμεσου. Βασισμένοι λοιπόν σε αυτά τα αποτελέσματα, προτείνουμε⁵² ότι η όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση γεράνυλο υποστρωμάτων πραγματοποιείται μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού και πιο συγκεκριμένα, διαμέσου δύο ανταγωνιστικών μεταβατικών καταστάσεων τύπου ανάκλιντρου και τύπου λουτήρα και όχι μέσω δημιουργίας ενός ενδιάμεσου τριτοταγούς καρβοκατιόντος (σταδιακός μηχανισμός), όπως μέχρι σήμερα είναι ευρύτατα αποδεκτό.

Η προτίμηση της TS_{chair} που παρατηρείται κατά την προσρόφηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης στον NaY, πιθανότατα οφείλεται στο περιοριστικό περιβάλλον των κοιλοτήτων του ζεόλιθου (transition state shape selectivity).⁷ Η προσροφητική ικανότητα των πορωδών υλικών, όπως είναι οι ζεόλιθοι, είναι γνωστό ότι εξαρτάται από τις στερεοχημικές απαιτήσεις των μορίων που εισέρχονται στις κοιλότητες. Για παράδειγμα, ο σχετικός λόγος των διαμορφώσεων του κυκλοεξανίου και των παραγώγων του σε διάλυμα μπορεί να αλλάξει σε περίπτωση που προσροφηθεί σε κάποια κοιλότητα, όπου το περιβάλλον είναι αρκετά περιορισμένο. Στο ζεόλιθο Y για παράδειγμα, το κυκλοεξάνιο υιοθετεί σχεδόν αποκλειστικά τη διαμόρφωση ανακλίντρου.⁵⁶ Αντίθετα, στον silicalite-1,⁵⁷ το *trans*-1,2-διμεθυλοκυκλοεξάνιο, απαντά αποκλειστικά στην διαξονική διαμόρφωση (ασταθέστερη θερμοδυναμικά έναντι της δι-ισημερινής), καθότι η διαξονική έχοντας μικρότερο όγκο διευθετείται καλύτερα στο περιορισμένο περιβάλλον των κοιλοτήτων του πορώδους υλικού. Επομένως, προτείνουμε εύλογα ότι η μεταβατική κατάσταση TS_{chair} ευνοείται ενεργειακά καλύτερα στην υπερκοιλότητα του ζεόλιθου σε σχέση με την TS_{boat} πιθανότατα για στερεοχημικούς καθαρά λόγους. Γι' αυτό τα διαστερομερή κυκλοποίησης **1b**₁ και **1b**₃, υπερτερούν σημαντικά έναντι των **1b**₂ και **1b**₄, αντίστοιχα, γεγονός που δεν συμβαίνει κάτω από ομογενείς συνθήκες, όπου από ενεργειακή άποψη $\text{TS}_{\text{chair}} \sim \text{TS}_{\text{boat}}$.

3.3 Μηχανισμός κυκλοποίησης του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης

Συνεχίζοντας τις μηχανιστικές μελέτες κυκλοποίησης, εστίασαμε το ενδιαφέρον μας στην δικυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3**). Είναι γνωστό ότι, κάτω από όξινες συνθήκες,⁵⁸ ο οξικός εστέρας της φαρνεσόλης σχηματίζει τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**) και/ή τον μονο-οξικό εστέρα της δριμενοδιόλης (**3b**) ανάλογα με την ποσότητα H₂O που υπάρχει στην αντίδραση (Σχήμα 52). Χρησιμοποιώντας το ClSO₃H ως όξινο καταλύτη (5 ισοδύναμα) σε διαλύτη 2-νιτροπροπάνιο που δεν είχε ξηρανθεί διαπιστώσαμε ότι σαν κύριο προϊόν σχηματίζεται η ένωση **3b**. Η διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης εξαρτάται από την θερμοκρασία. Στους -78 °C, σχηματίζεται σχεδόν αποκλειστικά το διαστερομερές **3b**, ενώ αυξάνοντας την θερμοκρασία της αντίδρασης στους -50 °C, σχηματίζονται δύο επιπλέον δικυκλικά διαστερομερή της **3b** (GC-MS) σε ποσοστό μέχρι και 30%, σε συμφωνία με την θερμοκρασιακά εξαρτημένη εκλεκτικότητα

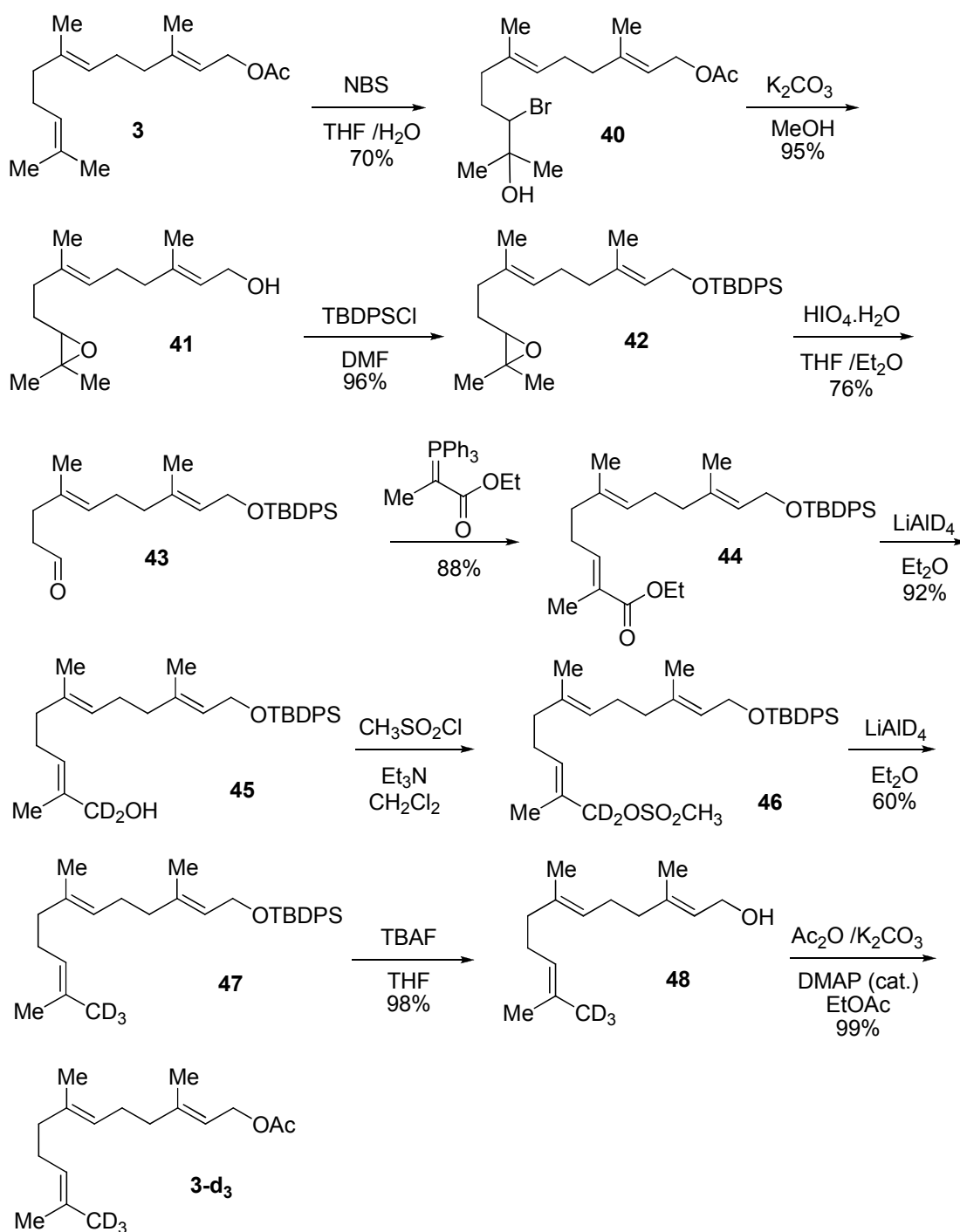
προϊόντων που παρατηρείται στην όξινη κατάλυση κυκλοποιήσεων γεράνυλο παραγώγων με καταλύτη το ClSO_3H .⁴⁵



Σχήμα 52 : Κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης κάτω από όξινες συνθήκες.

Η σχετική στερεοχημεία των δύο νέων ισομερών δεν προσδιορίστηκε, καθότι κρίθηκε ως μη απαραίτητο για τις μηχανιστικές μελέτες που επιτελέσαμε.

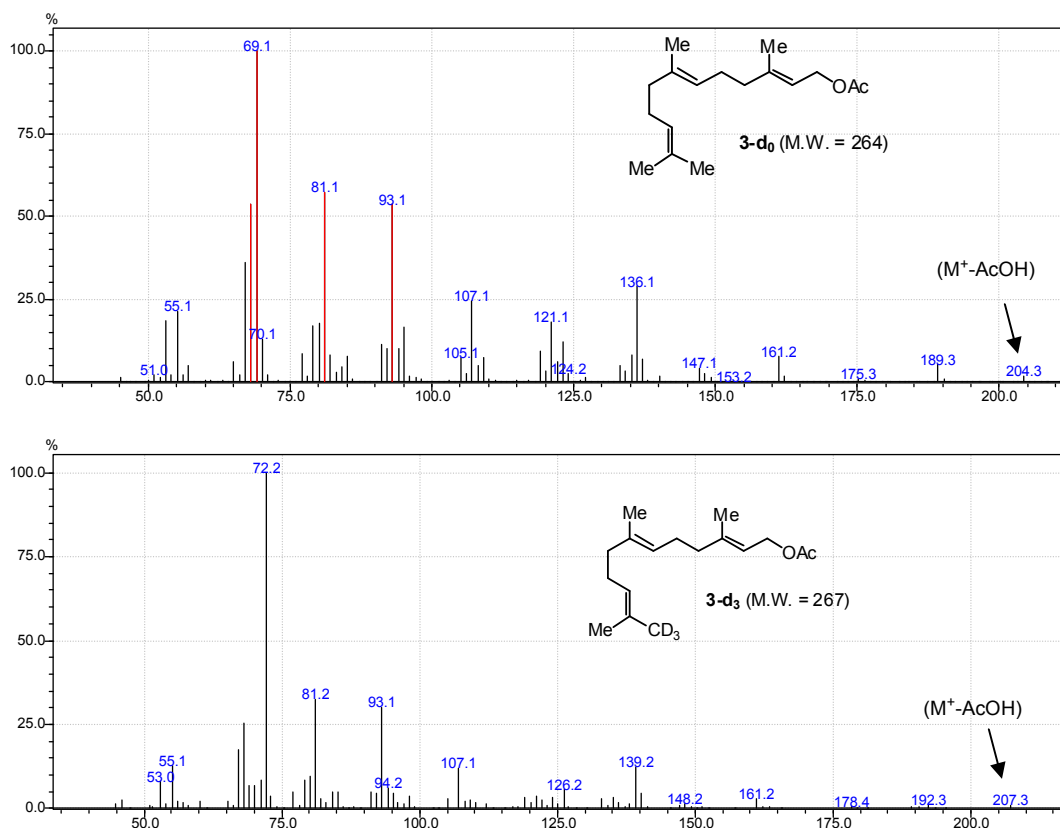
Όπως επισημάναμε νωρίτερα, οι θεωρητικοί υπολογισμοί σχετικά με το μηχανισμό δικυκλοποίησης τερπενικών υποστρωμάτων έρχονται μεταξύ τους σε αντιπαράθεση. Οι υπολογισμοί του Gao⁴⁷ (QM/MM) προτείνουν σταδιακό μηχανισμό (πρωτονίωση-μονοκυκλοποίηση-δικυκλοποίηση κ.ο.κ.), ενώ οι υπολογισμοί του Hess⁴⁸ (DFT) ναι μεν προτείνουν σύγχρονο μηχανισμό δικυκλοποίησης, ωστόσο, προϋποθέτουν ένα άκυκλο τριτοταγές καρβοκατιόν σαν ενδιάμεσο ή απαραίτητη προϋπόθεση της δικυκλοποίησης. Με ανάλογες στερεοϊσοτοπικές μελέτες με αυτές που πραγματοποιήσαμε στην περίπτωση του οξικού εστέρα της γερανιόλης, αποφασίσαμε να μελετήσουμε το μηχανισμό δικυκλοποίησης του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης. Αρχικά, παρασκευάσαμε στερεοεκλεκτικά τον οξικό εστέρα της φαρνεσόλης-12,12,12- d_3 (**3-d₃**) σύμφωνα με την πορεία που παρατίθεται στο Σχήμα 53. Αντίδραση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3**) με NBS σε διαλύτη THF/ H_2O σχημάτισε την βρωμοϋδρίνη **40** σε 70% απόδοση, η οποία κατά την κατεργασία της με μεθανολικό διάλυμα K_2CO_3 σχημάτισε την εποξυ φαρνεσόλη **41**. Αντίδραση αυτής με TBDPS-Cl σχημάτισε σε 96% απόδοση το σίλυλο προστατευμένο εποξειδίο **42**, το οποίο κατόπιν υπέστη οξειδωτική διάσπαση με $\text{HIO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ προς το σχηματισμό της αλδεϋδης **43**.



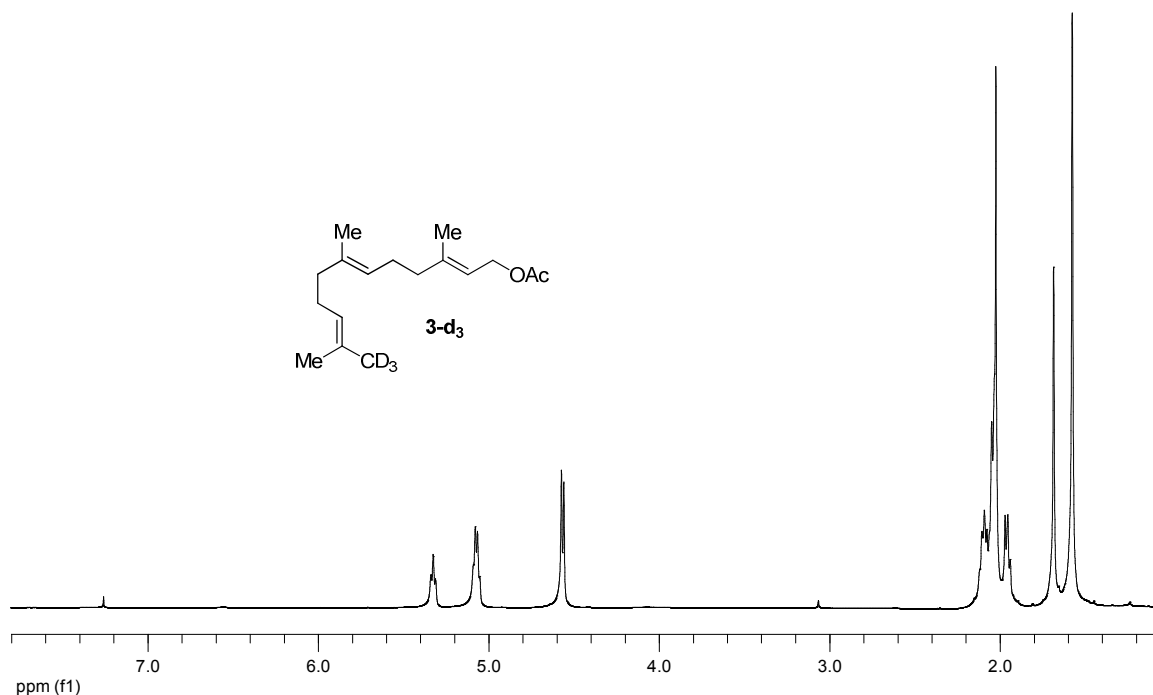
Σχήμα 53 : Σύνθεση του επισημασμένου οξικού εστέρα της φαρνεσόλης **3-d₃**.

Κατά την αντίδραση Wittig της αλδεΐδης **43** με το σταθεροποιημένο υλίδιο $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOEt}$ σχηματίστηκε ο α,β -ακόρεστος εστέρας **44** με *E* στεreoχημεία στον ακραίο διπλό δεσμό σε ποσοστό >95% σε σχέση με το αντίστοιχο *Z* ισομερές του. Αναγωγή του εστέρα **44** με LiAlD_4 σχημάτισε σε 92% απόδοση τη δευτεριωμένη

αλκοόλη **45**, ενώ αντίδραση αυτής με $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ σχημάτισε την ασταθή ένωση **46**, η οποία χωρίς καθαρισμό υπέστη άμεση αναγωγή με LiAlD_4 . Η απόδοση της αναγωγής ήταν 60% και σχημάτισε την επισημασμένη ένωση **47** η οποία αποπροστατεύτηκε με επίδραση TBAF προς σχηματισμό της φαρνεσόλης-12,12,12- d_3 (**48**). Τέλος, ακετυλίωση της **48** με οξικό ανυδρίτη σχημάτισε την **3-d₃** με συνολική απόδοση ~28% (Σχήμα 53).

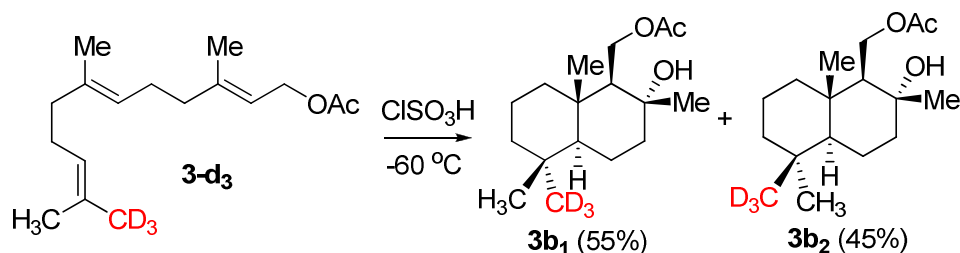


Φάσμα 7 : Συγκριτικά φάσματα μάζας των ενώσεων **3-d₀** και **3-d₃**.

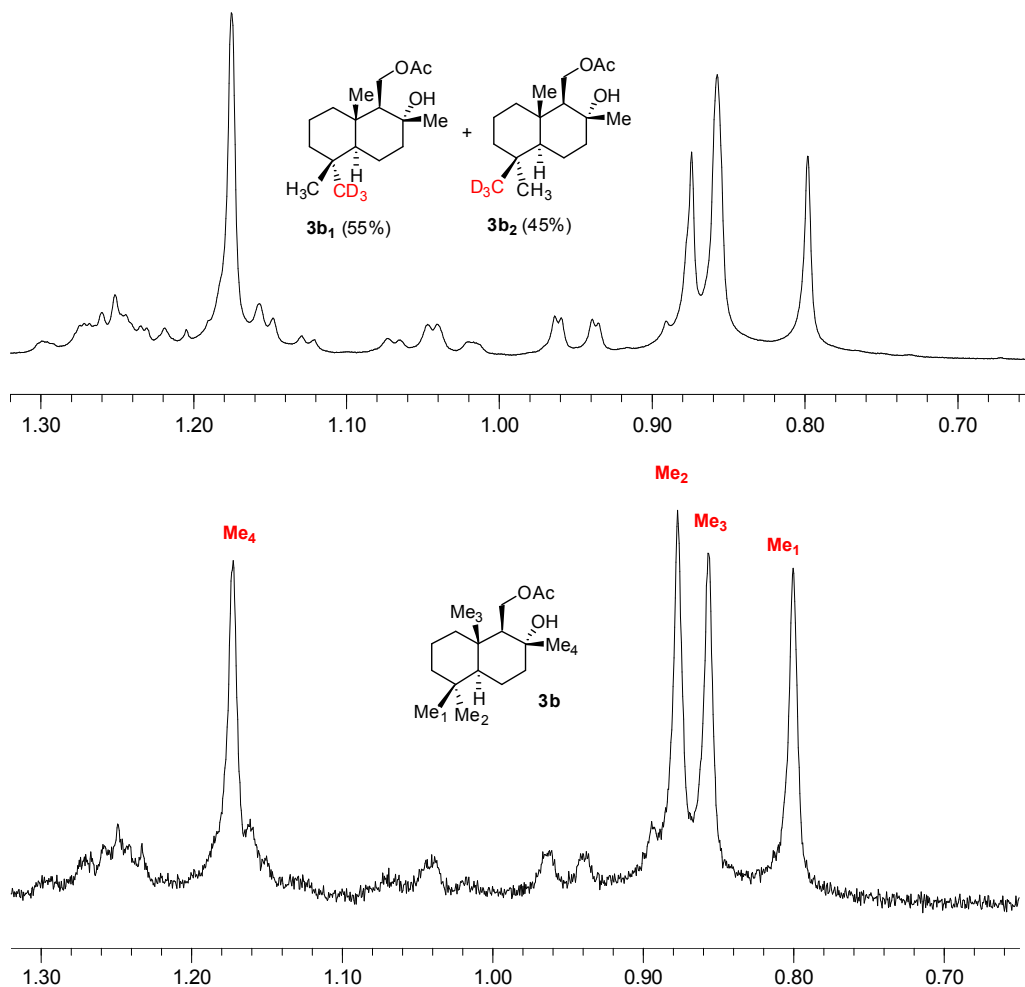


Φάσμα 6 : Οξικός εστέρας της φαρνεσόλης **3-d₃**.

Η κυκλοποίηση της **3-d₃** μελετήθηκε τόσο κάτω από ομογενείς όσο και από ετερογενείς συνθήκες. Σε ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H, 2-νιτροπροπάνιο, -60 °C, 5 δευτερόλεπτα) σχηματίστηκε κυρίως ο επισημασμένος μονο-οξικός εστέρας της δριμενοδιόλης, στον οποίο δεν παρατηρήθηκε υψηλή εκλεκτικότητα όσον αφορά με τη στερεοχημική συσχέτιση της *gem*-διμεθυλομάδας. Τα διαστερομερή που σχηματίστηκαν (**3b₁** και **3b₂**) είχαν σχετική αναλογία **3b₁/3b₂**~55/45 (Σχήμα 54).

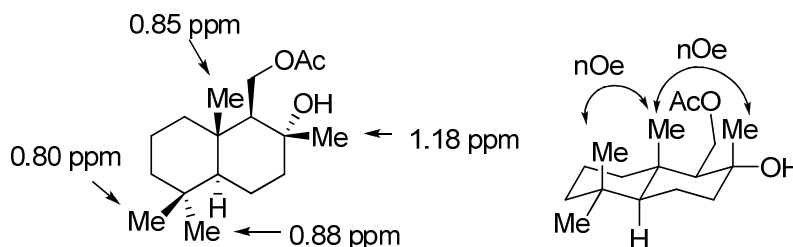


Σχήμα 54 : Στερεοχημεία κατά την κυκλοποίηση της **3-d₃** κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H, 2-νιτροπροπάνιο, -60 °C).



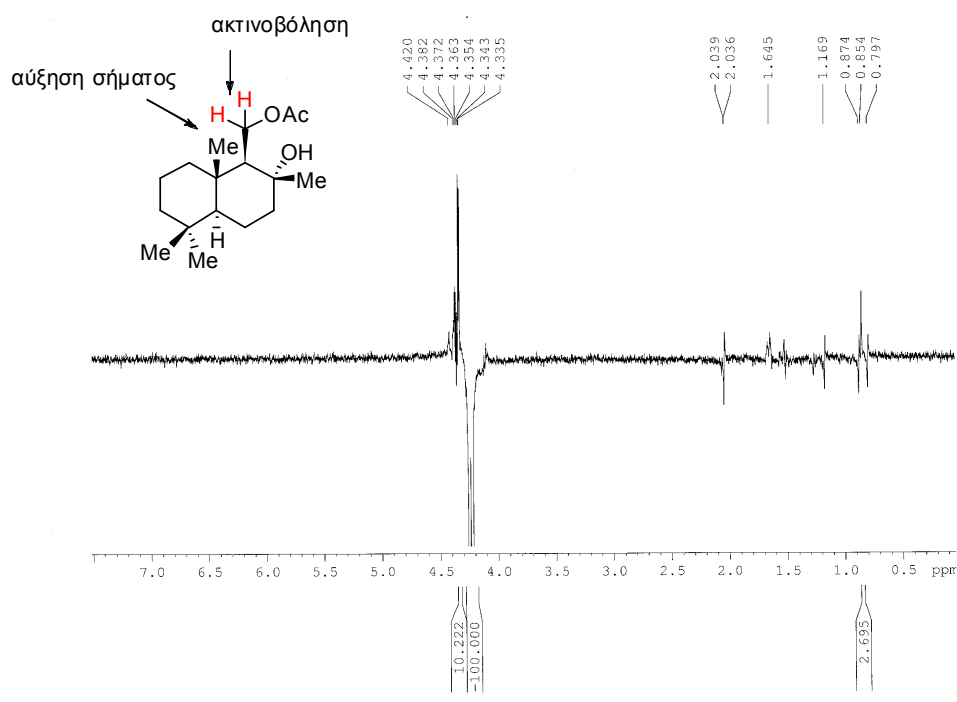
Φάσμα 8 : Συγκριτικά φάσματα ¹H NMR της **3b** και του μείγματος **3b₁** και **3b₂** στην περιοχή 0.7-1.3 ppm.

Η στεreoχημική αποτίμηση των μεθυλομάδων στην πλήρως πρωτονιωμένη ένωση **3b** (Σχήμα 55), βάση της οποίας καταλήξαμε στο λόγο των προϊόντων **3b₁/3b₂** πραγματοποιήθηκε με συνδιαστικά πειράματα nOe.



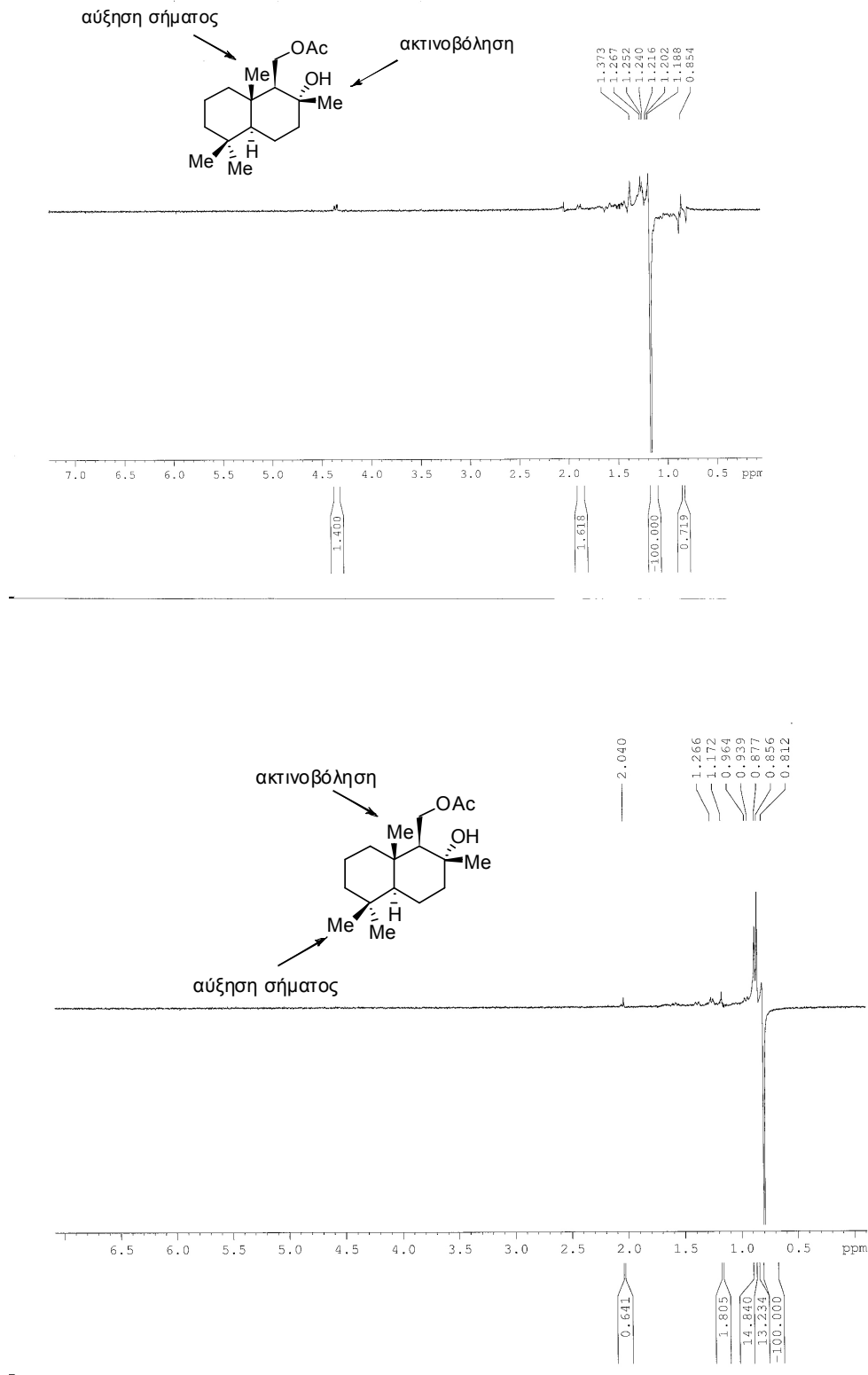
Σχήμα 55 : Αποτίμηση απορρόφησης των μεθυλομάδων της ένωσης **3b** με βάση πειράματα nOe.

Πιο συγκεκριμένα, η ακτινοβολήση του ενός εκ των δύο διαστερεοτοπικών υδρογόνων στην ομάδα $-\text{CH}_2\text{OAc}$ της ένωσης **3b**, που απορροφά στα 4.25 ppm οδήγησε σε αύξηση του σήματος την μεθυλομάδα στα 0.85 ppm. Επομένως η μεθυλομάδα που συντονίζεται στα 0.85 ppm είναι η Me_3 (βλ. φάσμα 9 που ακολουθεί).



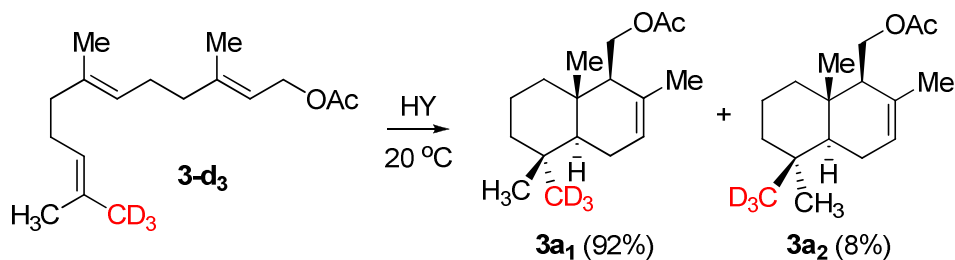
Φάσμα 9: Επιλεκτικό πείραμα nOe για τον μονο-οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3b**).

Επιπλέον, με ακτινοβολήση στην ίδια ένωση της μεθυλομάδας που απορροφά στα 1.18 ppm (Me_4), παρατηρείται αύξηση σήματος για την απορρόφηση της μεθυλομάδας στα 0.85 ppm (Me_3). Τέλος, με ακτινοβολήση της μεθυλομάδας στα 0.80 ppm, παρατηρήθηκε αύξηση του σήματος για την μεθυλομάδα στα 0.85 ppm και την μεθυλομάδα στα 0.88 ppm. Άρα, η απορρόφηση στα 0.80 ppm οφείλεται στην μεθυλομάδα Me_1 (βλέπε φάσμα 10).

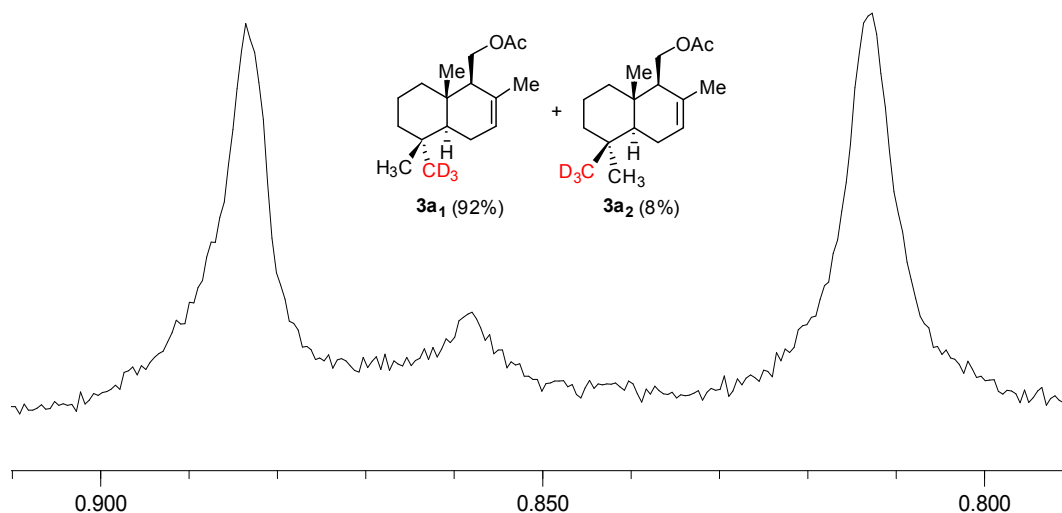


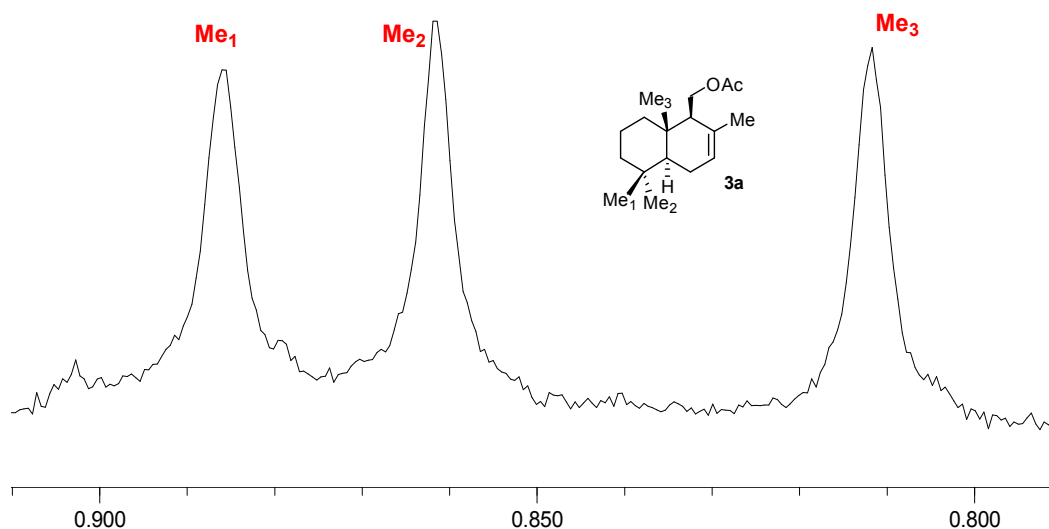
Φάσμα 10 : Επιλεκτικά πειράματα nOe για τον μονο-οξικό εστέρα της δριμενοδιόλης (3b).

Το στεreoχημικό αποτέλεσμα της κυκλοποίησης της **3-d₃** καταλυόμενη από το ClSO₃H, μοιάζει πάρα πολύ με αυτό της κυκλοποίησης του γερανυλο παραγώγου **1-d₃** κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H). Για την κυκλοποίηση της **3-d₃** κάτω από ετερογενείς συνθήκες, επιλέξαμε τον ζεόλιθο HY (Si/Al=30/1) καθώς ο συγκεκριμένος ζεόλιθος επάγει την κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης στον οξικό εστέρα της δριμενόλης (Τμήμα 2.3) σε πολύ καλή απόδοση και χωρίς τον σχηματισμό παραπροϊόντων, σε αντίθεση με τους ζεόλιθους NaY και HY (Si/Al=2.7/1). Παρουσία του HY (Si/Al=30/1) η αντίδραση κυκλοποίησης του **3-d₃**, έδωσε μείγμα των διαστερομερών **3a₁/3a₂** με απόδοση απομόνωσης 72% και σε σχετική αναλογία ~92/8 (Σχήμα 56, Φάσμα 11). Παρατηρείται λοιπόν μια αξιοσημείωτη διαφορά στην διαστεροεκλεκτικότητα των δύο αντιδράσεων (ετερογενείς και ομογενείς συνθήκες) σχετικά με την στεreoχημεία διευθέτησης της gem-διμεθυλομάδας.



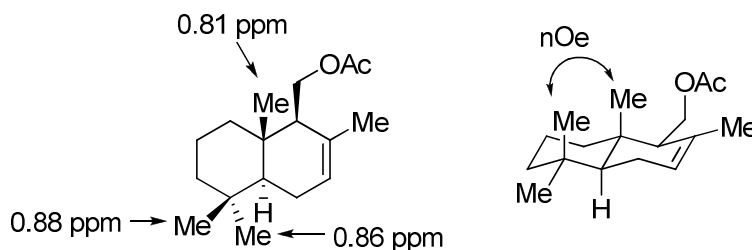
Σχήμα 56 : Στεreoχημεία κατά την κυκλοποίηση της επισημασμένης ένωσης **3-d₃** κάτω από ετερογενείς συνθήκες (ζεόλιθος HY).





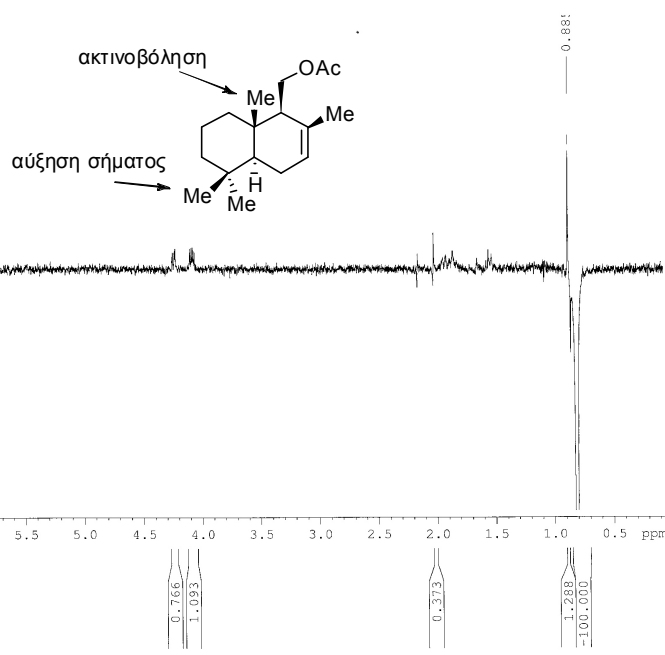
Φάσμα 11 : Συγκριτικά φάσματα ^1H NMR της ένωσης **3a** και του μείγματος **3a₁** και **3a₂** στην περιοχή 0.8-0.9 ppm.

Η αποτίμηση των προϊόντων **3a₁** και **3a₂** πραγματοποιήθηκε στη βάση συνδιαστικών πειραμάτων nOe στην ένωση **3a** (Σχήμα 57).



Σχήμα 57 : Αποτίμηση απορροφήσεων των μεθυλομάδων για τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**) με βάση συνδιαστικά πειράματα nOe.

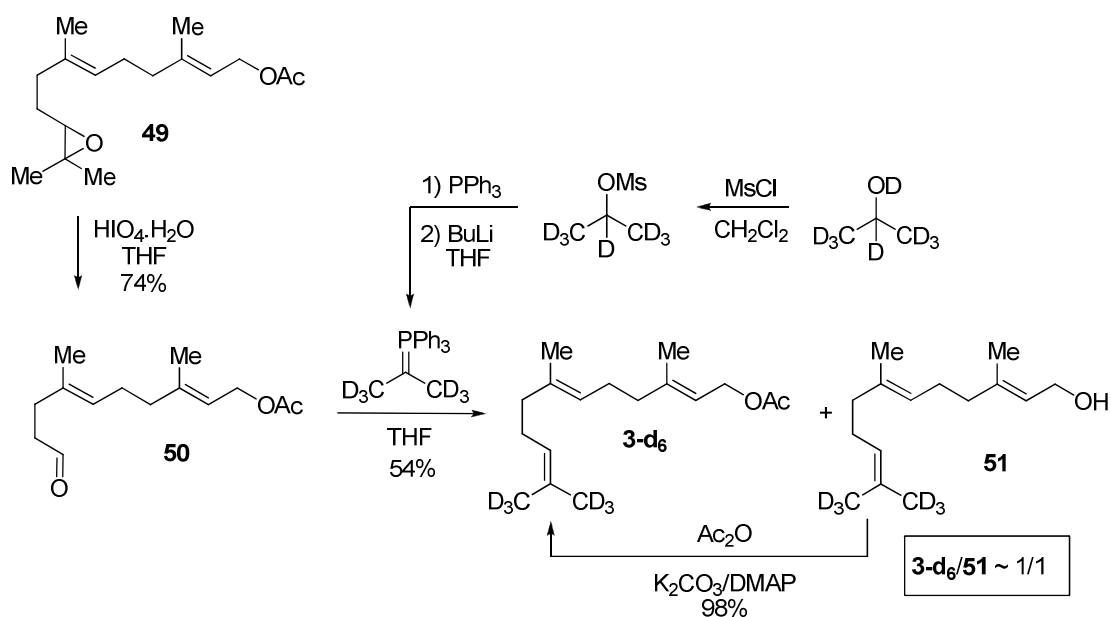
Έτσι, η ακτινοβολήση του ενός εκ των δύο διαστεροτοπικών υδρογόνων της ομάδας $-\text{CH}_2\text{OAc}$ που απορροφά στα 4.08 ppm οδήγησε σε αύξηση του σήματος της μεθυλομάδας που απορροφά στα 0.81 ppm. Άρα, αυτή η μεθυλομάδα είναι η Me_3 (βλέπε Φάσμα 12). Επίσης, ακτινοβολήση της μεθυλομάδας που απορροφά στα 0.81 ppm έδωσε αύξηση σήματος για την μεθυλομάδα που συντονίζεται στα 0.88 ppm, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απορρόφηση στα 0.88 ppm οφείλεται στην μεθυλομάδα Me_1 (βλέπε Φάσμα 12).



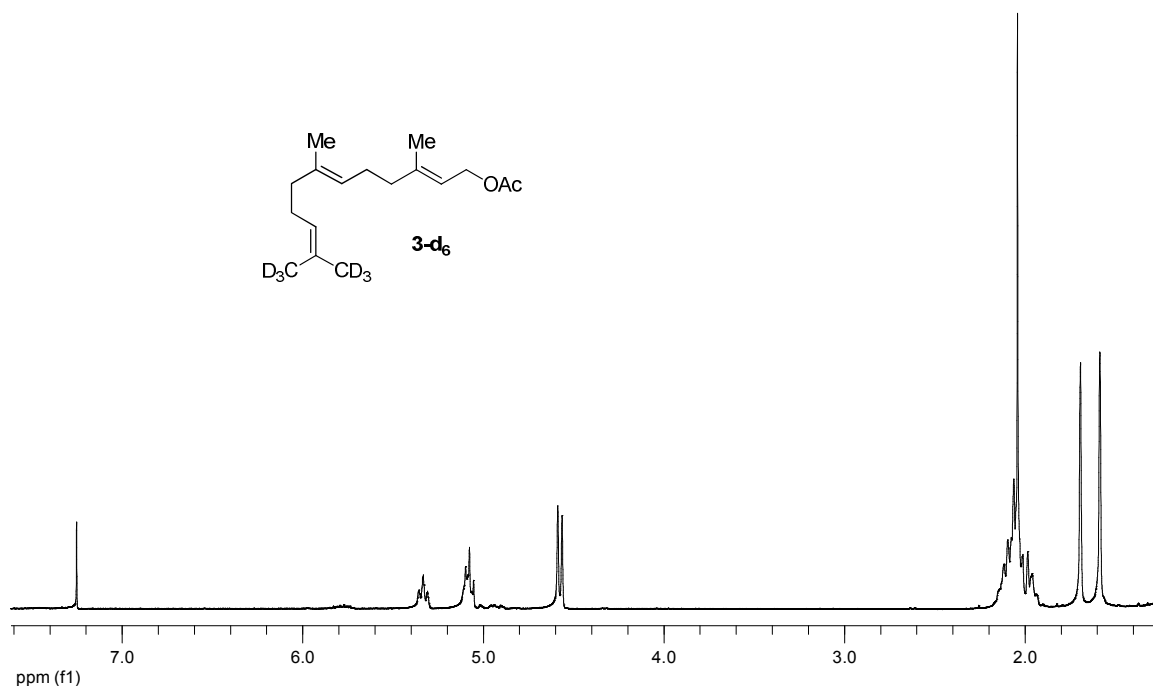
Φάσμα 12 : Επιλεκτικά πειράματα nOe για τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**).

Περαιτέρω μηχανιστική μελέτη, αναφορικά με την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση β-δευτεροταγών ισοτοπικών φαινομένων. Για το λόγο αυτό συντέθηκε ο οξικός εστέρας της φαρνεσόλης-12,12,12,13,13,13- d_6 (**3-d₆**) σύμφωνα με την πορεία που παρατίθεται

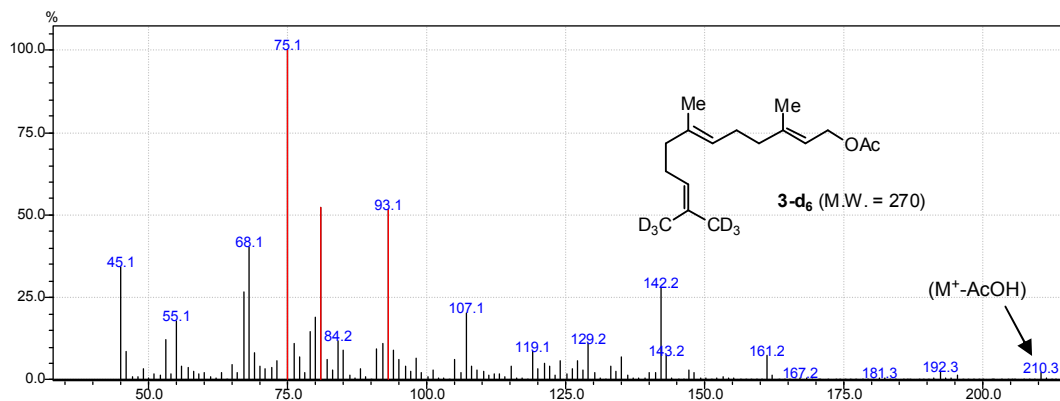
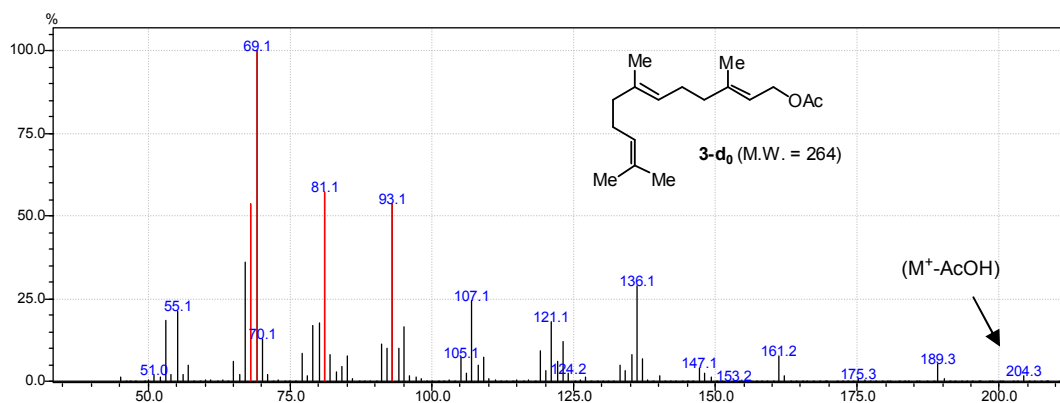
στο Σχήμα 58. Σαν αρχική ένωση χρησιμοποιήθηκε ο εποξυ οξικός εστέρας της φαρνεσόλης **49** από εποξείδωση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης. Οξειδωτική διάσπαση του **49** με HIO_4 σχημάτισε την αλδεΐδη **50**, οποία αντέδρασε με το ισοτοπικά επισημασμένο υλίδιο $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CD}_3)_2$ (το οποίο προέκυψε από το φωσφονιακό άλας του μεζυλεστέρα της ισοπροπανόλης- d_8 με PPh_3). Από την αντίδραση Wittig, σχηματίστηκαν σε σχετικά χαμηλή απόδοση η επιθυμητή ένωση **3-d₆** καθώς και η υδρολυμένη φαρνεσόλη- d_6 (**51**) σε σχετική αναλογία 1/1. Ακετυλίωση της **51** σχημάτισε σε υψηλή απόδοση την **3-d₆**.



Σχήμα 58 : Σύνθεση του εξαδευτεριωμένου υποστρώματος **3-d₆**.



Φάσμα 13 : Φάσμα ^1H NMR του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης-12,12,12,13,13,13- d_6 (**3-d₆**).



Φάσμα 14: Συγκριτικά φάσματα μάζας των **3-d₀** και **3-d₆**.

Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στον κινητικό συναγωνισμό του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3-d₀**) και του ισοτοπικά επισημασμένου οξικού εστέρα της φαρνεσόλης **3-d₆** ως προς την όξινα-καταλυόμενη κυκλοποίησή τους, τόσο κάτω από ομογενείς, όσο και κάτω από ετερογενείς συνθήκες. Κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H, 2-νιτροπροπάνιο, -60 °C) ο λόγος k_H/k_D υπολογίστηκε και βρέθηκε ίσος με 1.11±0.02 (Σχήμα 59, Εικόνα 4). Για τον υπολογισμό του διαμοριακού δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\log (1-[3b-d_0]/[3-d_0])}{\log (1-[3b-d_6]/[3-d_6])}$$

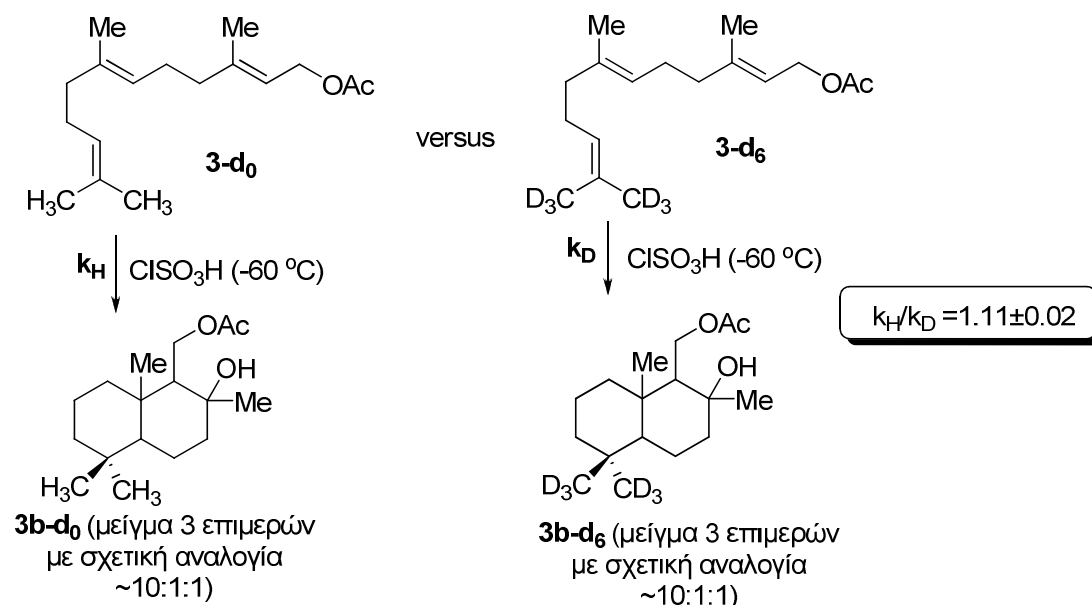
Όπου :

[**3-d₀**] = Η αρχική ποσότητα του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης.

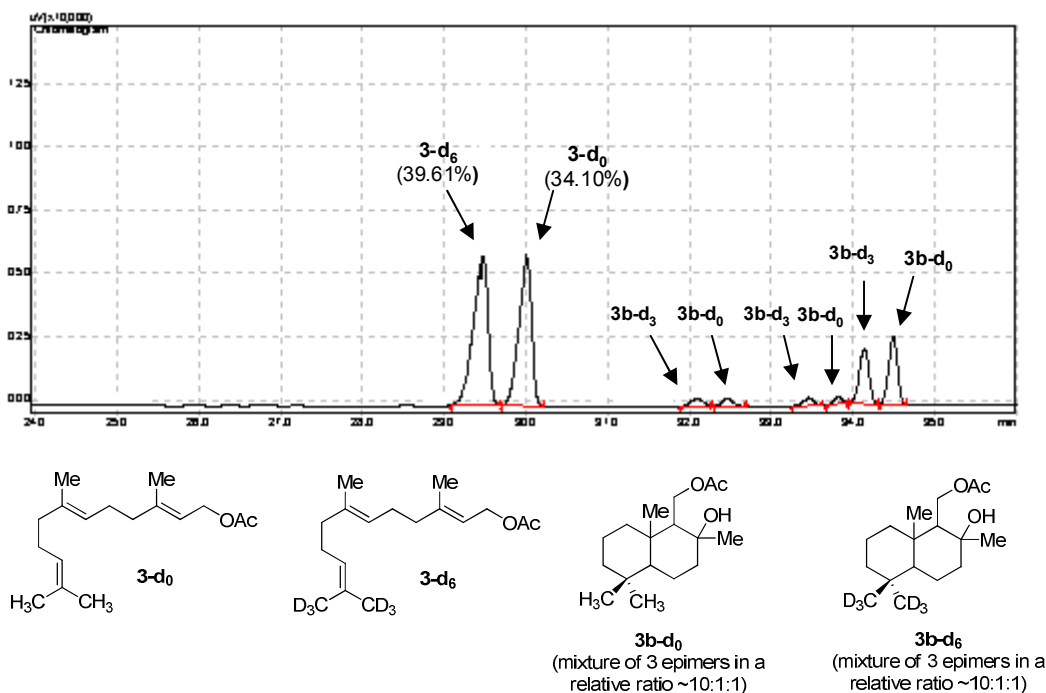
[**3-d₆**] = Η αρχική ποσότητα του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης-d₆.

[**3b-d₀**] = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν από την κυκλοποίηση του **3-d₀**.

[**3b-d₆**] = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν από την κυκλοποίηση του **3-d₆**.



Σχήμα 59 : β-Δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο κατά την συναγωνιστική κυκλοποίηση των **3-d₀** και **3-d₆** κάτω από ομογενείς συνθήκες (ClSO₃H).



Εικόνα 4: Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) κατά τη συναγωνιστική κυκλοποίηση μεταξύ των **3-d₀** και **3-d₆** κάτω από ομογενείς συνθήκες. Αρχική αναλογία **3-d₀/3-d₆**=47.0/53.0.

Κατά την αντίδραση με το ClSO₃H (ομογενείς συνθήκες) εκτός από το μονοοξικό εστέρα της δριμενοδιόλης (**3b-d₀** και **3b-d₆**) σχηματίστηκαν ακόμα άλλα δύο δικυκλικά επιμερή (GC-MS) και το ισοτοπικό φαινόμενο μετρήθηκε μετά από 30 περίπου δευτερόλεπτα αντίδρασης και ενώ η αντίδραση είχε φτάσει το 30% (η αντίδραση διακόπηκε με προσθήκη Et₃N). Στη μέτρηση του ισοτοπικού φαινομένου προσμετρήθηκαν όλα τα επιμερή προϊόντα που σχηματίστηκαν.

Αντίστοιχα, η αντίδραση παρουσία του ΗΥ πραγματοποιήθηκε σε ποσοστό περίπου 30% μετά από 30 δευτερόλεπτα. Το β-δευτεροταγές διαμοριακό ισοτοπικό φαινόμενο υπολογίστηκε και βρέθηκε ίσο με $k_H/k_D=1.10\pm 0.02$ (Εικόνα 5). Για τον υπολογισμό του ισοτοπικού φαινομένου χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\log(1 - [3a-d_0 + 3c-d_0 + 3b-d_0]/[3-d_0])}{\log(1 - [3a-d_6 + 3c-d_6 + 3b-d_6]/[3-d_6])}$$

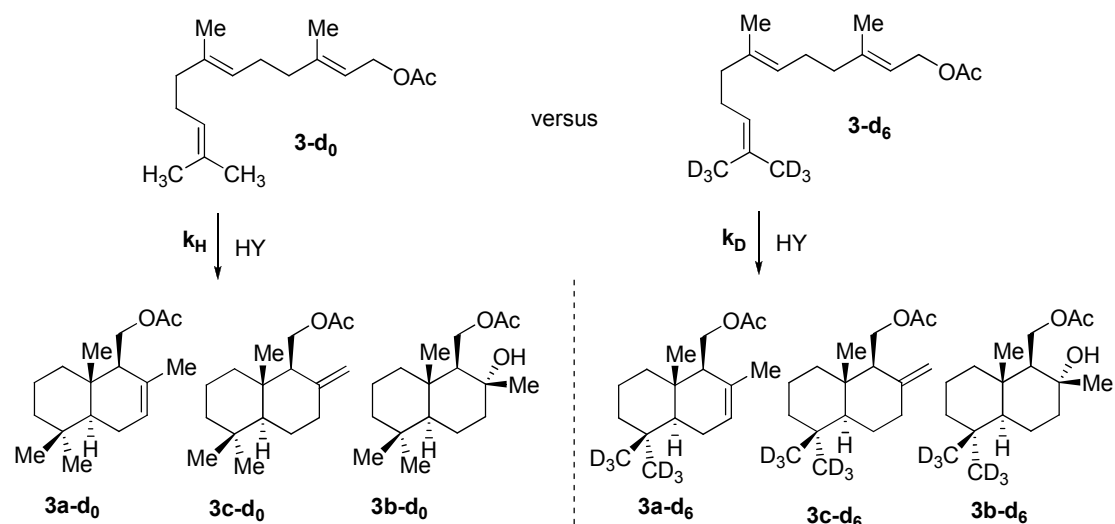
Όπου :

[3-d₀] = Η αρχική ποσότητα του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης.

[3-d₆] = Η αρχική ποσότητα του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης-d₆.

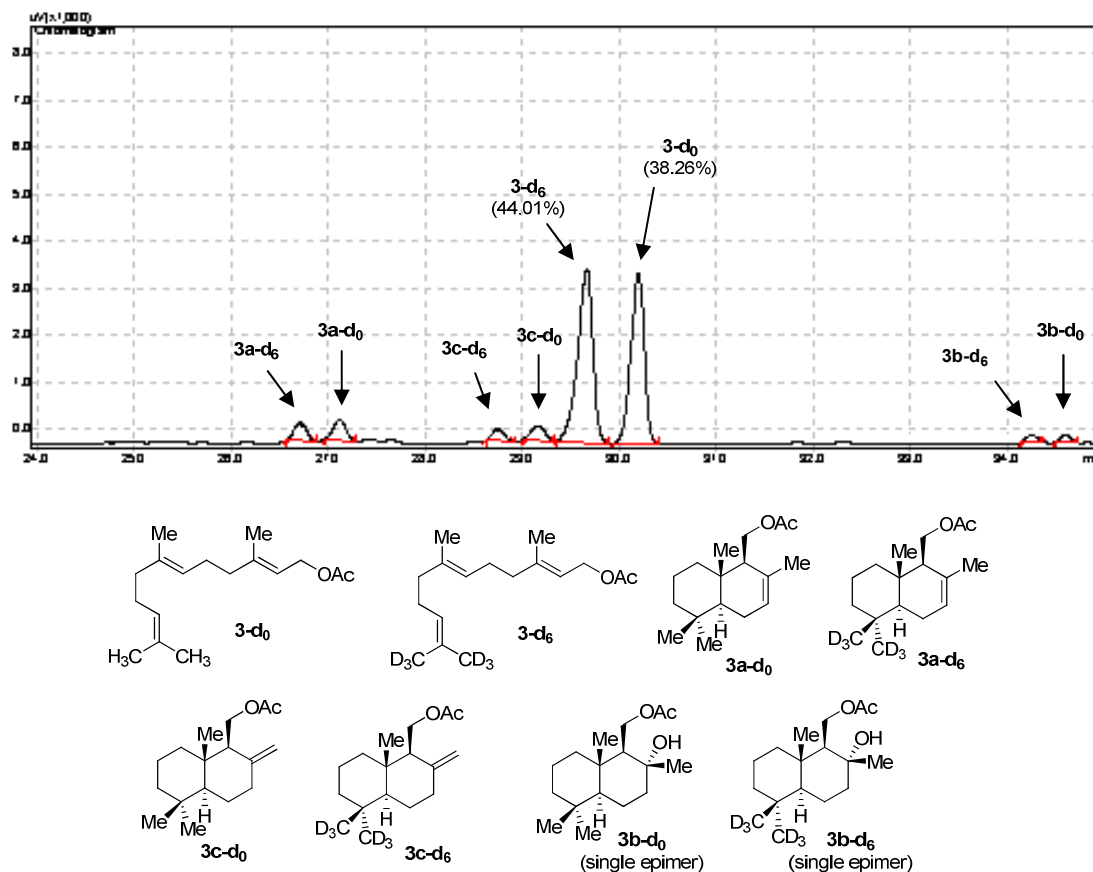
$[3a-d_0+3c-d_0+3b-d_0]$ = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν κατά την κυκλοποίηση του **3-d₀**.

$[3a-d_6+3c-d_6+3b-d_6]$ = Η ποσότητα των προϊόντων που σχηματίστηκαν κατά την κυκλοποίηση του **3-d₆**.



Σχήμα 60: β-Δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο κατά την συναγωνιστική κυκλοποίηση των **3-d₀** και **3-d₆** κάτω από ετερογενείς συνθήκες (ζεόλιθος HY).

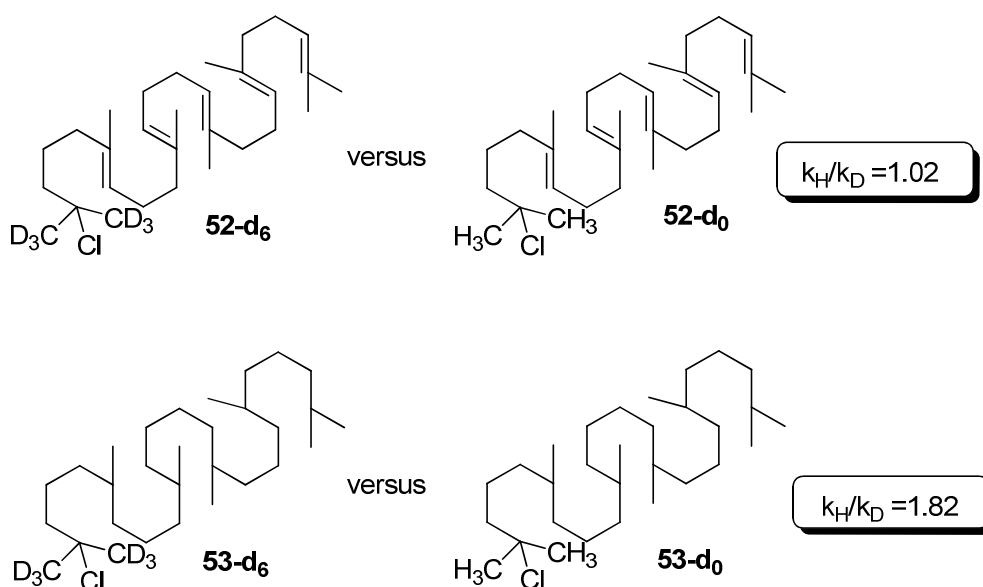
Κάτω από τις συνθήκες μικρής διάρκειας πραγματοποίησης της αντίδρασης, εκτός από τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**) σχηματίστηκαν το εξωμεθυλενικό ισομερές της, ο οξικός εστέρας της αλμπικανόλης (**3c**), καθώς και μικρή ποσότητα του μονο-οξικού εστέρα της δριμενόλης (**3b**) από παγίδευση του δικυκλοποιημένου καρβοκατιόντος με H₂O. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, μετά από μερικά λεπτά και ενώ η αντίδραση έχει πλήρως ολοκληρωθεί, ο οξικός εστέρας της αλμπικανόλης (**3c**) μετατρέπεται εξ' ολοκλήρου στο θερμοδυναμικά σταθερότερο ισομερές του, τον οξικό εστέρα της δριμενόλης (**3a**).



Εικόνα 5: Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) συναγωνιστικής κυκλοποίησης μεταξύ των **3-d₀** και **3-d₆** κάτω από ετερογενείς συνθήκες. Αρχική αναλογία **3-d₀/3-d₆**=47.0/53.0.

Αναλύοντας τα παραπάνω αποτελέσματα και ξεκινώντας από τα πειράματα κάτω από ετερογενείς συνθήκες βλέπουμε ότι, η στεreoχημική συσχέτιση της *gem*-διμεθυλομάδας κατά την κυκλοποίηση του **3-d₃** καθώς και το διαμοριακό ισοτοπικό φαινόμενο κατά τον συναγωνισμό του μείγματος **3-d₀** και **3-d₆** $k_H/k_D \sim 1.10$ υποστηρίζουν ένα σύγχρονο μηχανισμό για τον σχηματισμό του προϊόντος κυκλοποίησης **3a₁** μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης τύπου ανάκλιντρου-ανάκλιντρου, $TS_{\text{chair-chair}}$ (Σχήμα 62). Η πολύ χαμηλή τιμή του δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου υποδεικνύει έναν εκτεταμένο απεντοπισμό του θετικού φορτίου στην μεταβατική κατάσταση, κάτι το οποίο συμφωνεί και με το β-δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο κατά την διαλυτόλυση του 2-χλωρο-2,3-διυδροσκουαλενίου⁵⁴ (Σχήμα 61) και άλλων πολυενικών χλωριομένων τερπενίων.³² Πιο συγκεκριμένα, κατά την συναγωνιστική αντίδραση διαλυτόλυσης (μηχανισμός S_N1) μεταξύ των **52-d₆** και **52-d₀**, το ισοτοπικό που μετρήθηκε ήταν ίσο με 1.02, κάτι

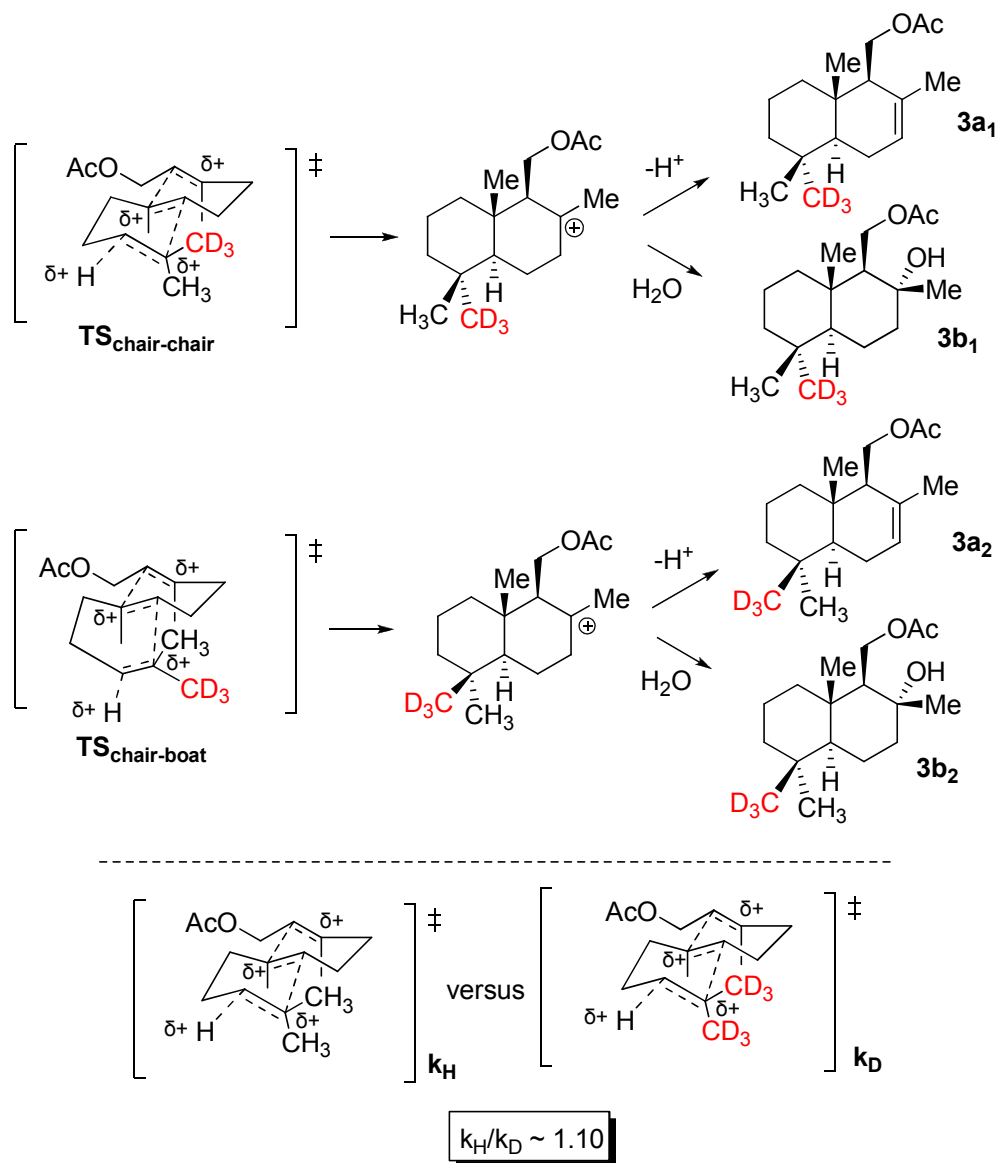
που υποδηλώνει εκτεταμένο απεντοπισμό του θετικού φορτίου κατά την μεταβατική κατάσταση όπως έχει ήδη αναφερθεί. Το αντίστοιχο κορεσμένο προϊόν (**53-d₆** και **53-d₀**), λόγω έλλειψης π-συστήματος σχηματίζει στην μεταβατική κατάσταση ένα πλήρες θετικό φορτίο στον τριτοταγή άνθρακα (τριτοταγές καρβοκατιόν), οπότε το ισοτοπικό φαινόμενο που μετρήθηκε ήταν $k_H/k_D=1.82$ όπως αναμενόταν.



Σχήμα 61 : β-Δευτεροταγές ισοτοπικό φαινόμενο κατά τη συναγωνιστική διαλυτόλυση του 2-χλωρο-2,3-διυδροσκουαλενίου (**52**) και του κορεσμένου ισομερούς του (**53**).

Το δευτερεύον προϊόν κυκλοποίησης **3a₂** μπορεί να προκύψει μέσω μιας σύγχρονης μεταβατικής κατάστασης τύπου λουτήρα-ανακλίντρου ($TS_{\text{chair-boat}}$). Όσον αφορά την κυκλοποίηση σε διάλυμα, η επίσης χαμηλή τιμή του β-δευτεροταγούς ισοτοπικού φαινομένου συνηγορεί με την ύπαρξη ενός σύγχρονου μηχανισμού, όπως προτάθηκε και κατά την αντίδραση με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο. Ωστόσο, η μεταβατική κατάσταση λουτήρα-ανακλίντρου συναγωνίζεται την αντίστοιχη τύπου ανάκλιντρου-ανάκλιντρου. Μια μεταβατική κατάσταση τύπου λουτήρα-ανακλίντρου δεν αναμένεται να είναι θερμοδυναμικά ασταθέστερη, σε σχέση με μια τύπου ανάκλιντρου-ανάκλιντρου, για τους ίδιους λόγους που αναλύσαμε προηγουμένως, αναφορικά με την κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης. Είναι γνωστό βιβλιογραφικά,⁵⁹ ότι, η ενζυμική κυκλοποίηση πολλών πολυενικών τερπενίων ότι

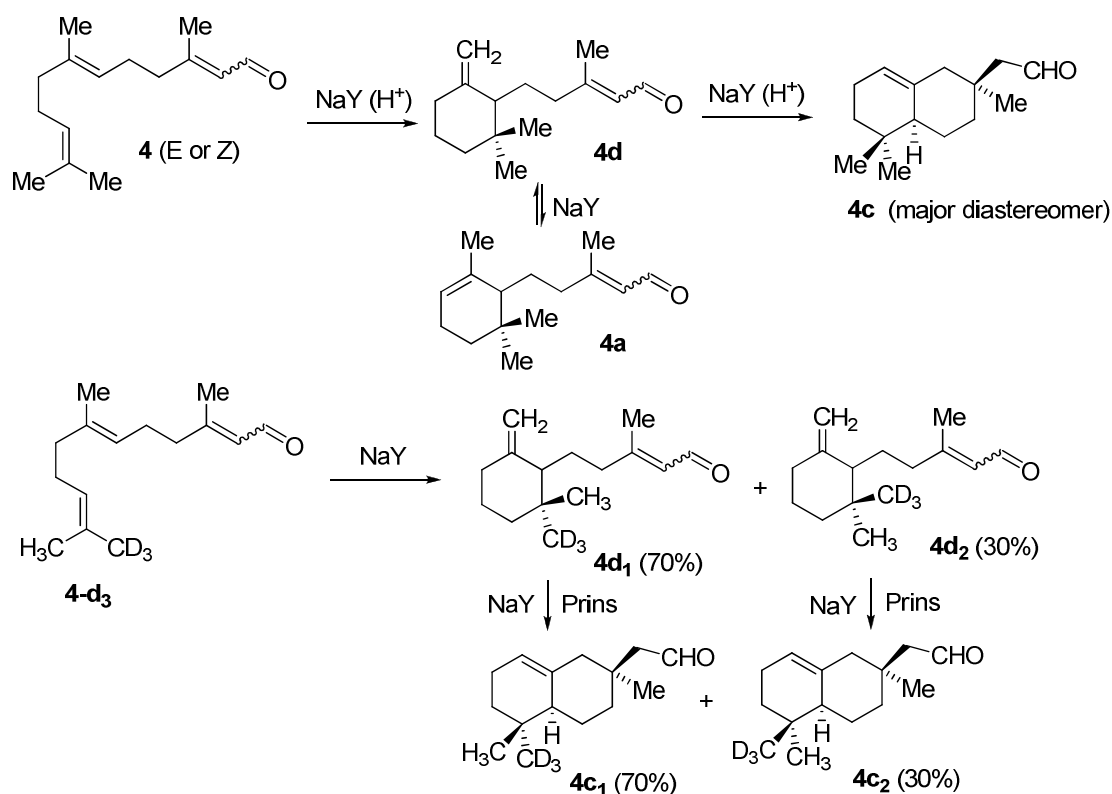
πραγματοποιείται μέσω μεταβατικών καταστάσεων που περιλαμβάνουν σε ένα ή περισσότερα τμήματά τους δομές τύπου λουτήρα.



Σχήμα 62 : Μηχανιστική πρόταση για την όξινα-καταλυόμενη δικυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης.

Τέλος, μια επιπλέον ένδειξη για τη σύγχρονη φύση της μεταβατικής κατάστασης της δικυκλοποίησης του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης καταλυόμενη από το ζεόλιθο, παρέχει η μελέτη κυκλοποίησης της εκλεκτικά-επισημασμένης στην *gem*-διμεθυλομάδα φαρνεσάλης-12,12,12-*d*₃ (**4-d**₃) καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY. Η μελέτη αυτή έχει αναφερθεί στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του Κ.

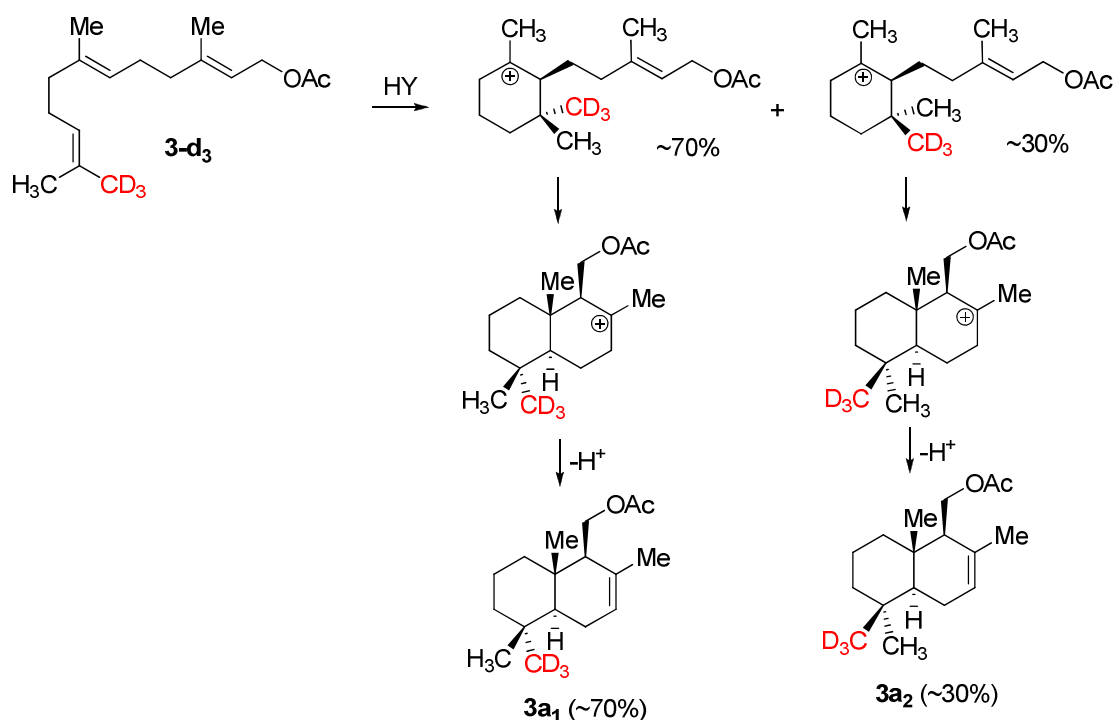
Τσαγκαράκη^{23,51} στο εργαστήριό μας. Είναι γνωστό ότι η φαρνεσάλη **4** σχηματίζει κατά τον εγκλωβισμό της στο ζεόλιθο NaY, κατά κύριο λόγο τη δικυκλοποιημένη αλδεΐδη **4c** (Σχήμα 12, Βλέπε Τμήμα 1.8) μέσω ενός σταδιακού μηχανισμού. Αυτός περιλαμβάνει, αρχικά τον σχηματισμό του εξωμεθυλενικού μονοκυκλοποιημένου προϊόντος **4d**, το οποίο στη συνέχεια μέσω μιας κυκλοποίησης τύπου Prins²³ σχηματίζει το προϊόν **4c**. Προσρόφηση της **4-d₃** στις κοιλότητες του NaY σχημάτισε τις δικυκλοποιημένες αλδεΐδες **4c₁** και **4c₂** με σχετική αναλογία 70/30 (Σχήμα 63).



Σχήμα 63: Στερεοχημεία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων κατά την δικυκλοποίηση της φαρνεσάλης-d₃ (**25-d₃**) καταλυόμενη από το ζεόλιθο NaY.

Εξ' αιτίας των δομικών ομοιοτήτων του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης και της φαρνεσάλης, μια υποθετική μονοκυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης ακολουθούμενη από μια δεύτερη κυκλοποίηση σε διακριτό στάδιο, θα μας έδινε αναλογία **3a₁/3a₂** ανάλογη με αυτή του **4c₁/4c₂** (~70/30), και όχι τον λόγο που παρατηρήσαμε (**3a₁/3a₂**>90/10). Έτσι, η **4-d₃**, σχηματίζει αρχικά τα προϊόντα **4c₁** και **4c₂** σε αναλογία 70/30, σε συμφωνία δηλαδή με τα στερεοχημικά αποτελέσματα της μονοκυκλοποίησης του επισημασμένου οξικού εστέρα της γερανιόλης (**1-d₃**,

Σχήμα 38). Ακολούθως, οι **4d₁** και **4d₂** κυκλοποιούνται στις **4c₁** και **4c₂**, διατηρώντας, όπως είναι αναμενόμενο, την αναλογία 70/30. Στην υποθετική λοιπόν περίπτωση, όπου ο οξικός εστέρας της φαρνεσόλης κυκλοποιούνται μέσω ενδιάμεσου σχηματισμού μονοκυκλικού ενδιάμεσου, θα έπρεπε η σχετική αναλογία των **3a₁** και **3a₂** να είναι περίπου 70/30 όπως αναλύεται στο Σχήμα 64.

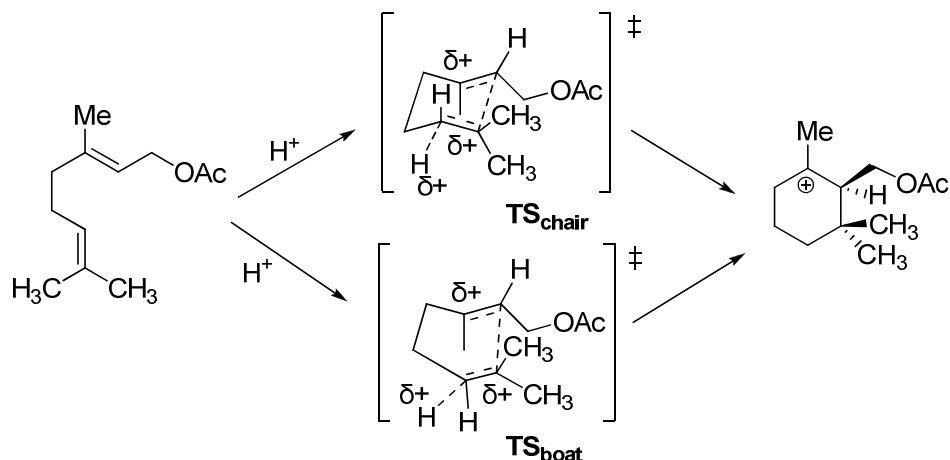


Σχήμα 64: Αναμενόμενη αναλογία των προϊόντων **3a₁** και **3a₂** στην υποθετική σταδιακή κυκλοποίηση του επισημασμένου οξικού εστέρα της φαρνεσόλης (**3-d₃**), με βάση το στεreoχημικό αποτέλεσμα δικυκλοποίησης της φαρνεσάλης **4-d₃**.

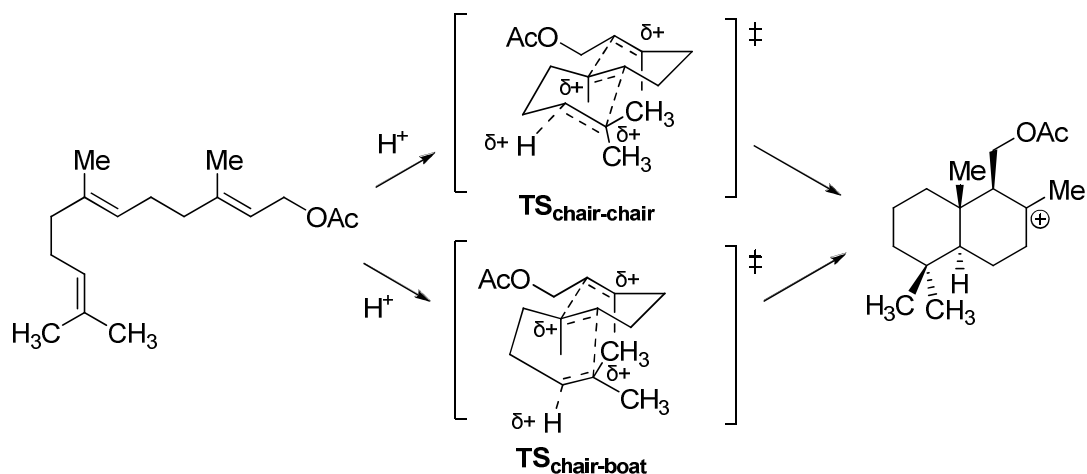
Συνοπτικά, με βάση τα αποτελέσματα αυτής της Ενότητας θα μπορούσαμε να τονίσουμε τα εξής:

- Ο μηχανισμός της όξινα καταλυόμενης κυκλοποίησης του οξικού στέρα της γερανιόλης πραγματοποιείται μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι χωρεί μέσω δύο ανταγωνιστικών μεταβατικών καταστάσεων τύπου ανάκλιντρο και τύπου λουτήρα. Η συνεισφορά των δύο μεταβατικών καταστάσεων εξαρτάται από τη φύση του μέσου της αντίδρασης. Για παράδειγμα, με εγκλωβισμό στο ζεόλιθο NaY ευνοείται η μεταβατική κατάσταση

τύπου ανάκλιντρου, ενώ κάτω από ομογενείς συνθήκες η ενεργειακή διαφορά των δύο μεταβατικών καταστάσεων είναι πολύ μικρή.



- Ο μηχανισμός της όξινα καταλυόμενης δικυκλοποίησης του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης πραγματοποιείται επίσης με σύγχρονο μηχανισμό, μέσω δύο πιθανών ανταγωνιστικών μεταβατικών καταστάσεων τύπου ανάκλιντρου-ανάκλιντρου και ανάκλιντρου-λουτήρα.

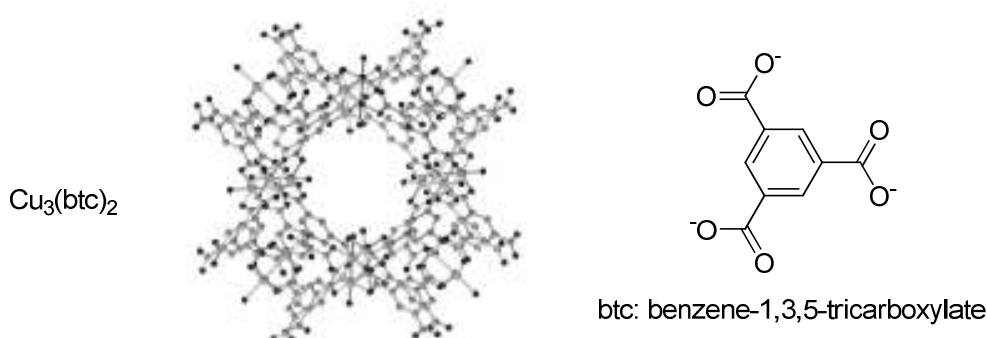


- Τα μηχανιστικά αυτά συμπεράσματα καταδεικνύουν ξεκάθαρα για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το σύγχρονο χαρακτήρα των μεταβατικών καταστάσεων κυκλοποίησης τερπενίων, χωρίς την ύπαρξη άκυκλων τριτοταγών καρβοκατιόντων σαν αρχικά ενδιάμεσα όπως ευρύτατα είναι αποδεκτό (χωρίς ωστόσο καμία πειραματική ένδειξη) από τους οργανικούς χημικούς.

4. ΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗ ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ/ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΟΞΕΙΔΙΩΝ

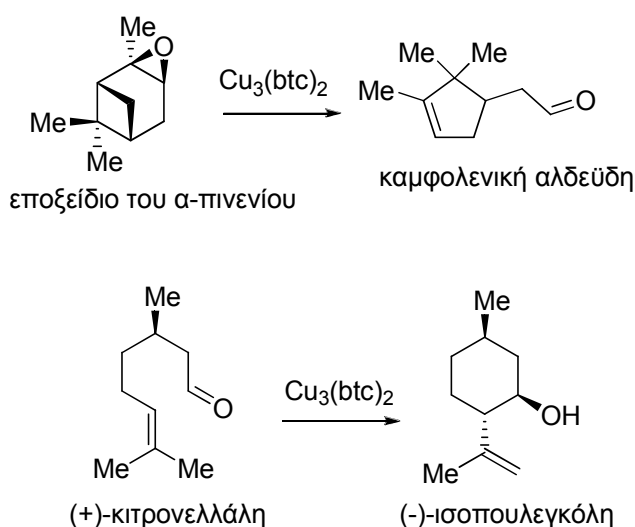
4.1 Κυκλοποίηση τερπενικών εποξειδίων παρουσία όξινων μεταλλοοργανικών σκελετών (MOF's)

Συνεχίζοντας τις μελέτες κυκλοποίησης τερπενίων και εποξυ τερπενίων καταλυόμενης από πορώδη υλικά (ζεόλιθοι), στρέψαμε το ενδιαφέρον μας σε άλλα όξινα πορώδη υλικά πέραν από τους ζεόλιθους. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μεταλλοοργανικοί σκελετοί (metal organic frameworks, MOF's) σαν νέα υλικά αποθήκευσης αερίων (π.χ. H_2)⁶⁰⁻⁶⁶ καθώς και ως καταλύτες οργανικών αντιδράσεων.⁶⁷⁻⁷² Τα MOF's είναι κρυσταλλικά πορώδη υλικά, τα οποία αποτελούνται από μέταλλα μετάπτωσης όπου κυρίως οργανικά μόρια δρουν σαν υποκαταστάτες των μετάλλων ενώ η τρισδιάστατη δομή σχηματίζει ομοιόμορφους πόρους και κελιά, στην κλίμακα μερικών νανομέτρων (nm), παρόμοια με αυτά που υπάρχουν στους ζεόλιθους. Τόσο τα μέταλλα μετάπτωσης, όσο και το οργανικά μόρια, είναι ικανά να δράσουν τόσο σαν οξέα Lewis όσο και σαν οξέα Bronsted, ιδιαίτερα στην περίπτωση όπου στο οργανικό τμήμα υπάρχει κάποιο οξύ. Το γεγονός ότι η τρισδιάστατη δομή μπορεί να σχηματίσει πόρους, σε συνδυασμό με την οξύτητα που εμφανίζουν ορισμένα από αυτά τα υλικά, τα καθιστά άξια για την περαιτέρω μελέτη των καταλυτικών ιδιοτήτων τους ως “στερεά” οξέα. Ένα από αυτά τα υλικά είναι το $Cu_3(btc)_2$ (btc=benzene-1,3,5-tricarboxylate),⁷² το οποίο πρόσφατα δοκιμάστηκε σαν όξινος καταλύτης σε οργανικές μετατροπές.



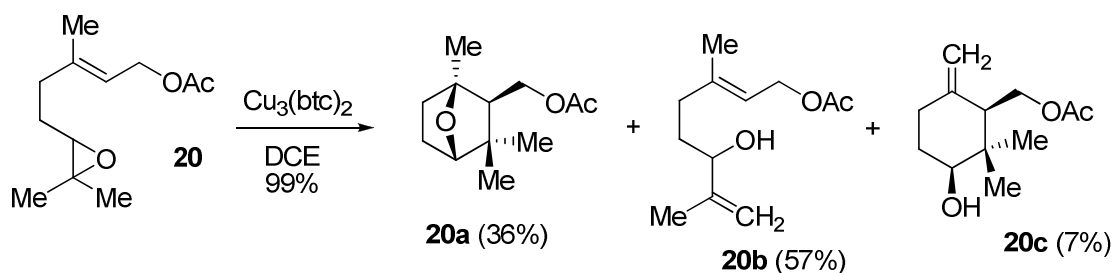
Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι το MOF $Cu_3(btc)_2$ καταλύει τον ισομερισμό του εποξειδίου του α-πινενίου προς την καμφολενική αλδεϋδη και της ρακεμικής κίτρονελλάλης σε (±)-ισοπουλεγκόλη (Σχήμα 65).⁷² Όσον αφορά τον ισομερισμό του εποξειδίου του α-πινενίου, έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως καταλύτες

διάφορα οξέα Bronsted αλλά και οξέα Lewis.⁷³⁻⁷⁶ Στην περίπτωση των οξέων Bronsted η εκλεκτικότητα ως προς την καμφολενική αλδεύδη δεν ξεπερνά το 50%, ενώ στην περίπτωση των οξέων Lewis, η εκλεκτικότητα προσεγγίζει το 80%. Ωστόσο στην περίπτωση του $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η καμφολενική αλδεύδη σε υψηλή απόδοση. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα κατά τον ισομερισμό της ρακεμικής κιτρονελλάλης. Με τη χρήση διάφορων οξέων τόσο Bronsted όσο και Lewis, παρατηρείται ο σχηματισμός μείγματος διαστερομερών.⁷⁷⁻⁷⁹ Στην περίπτωση του MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ενός μόνο διαστερομερούς.



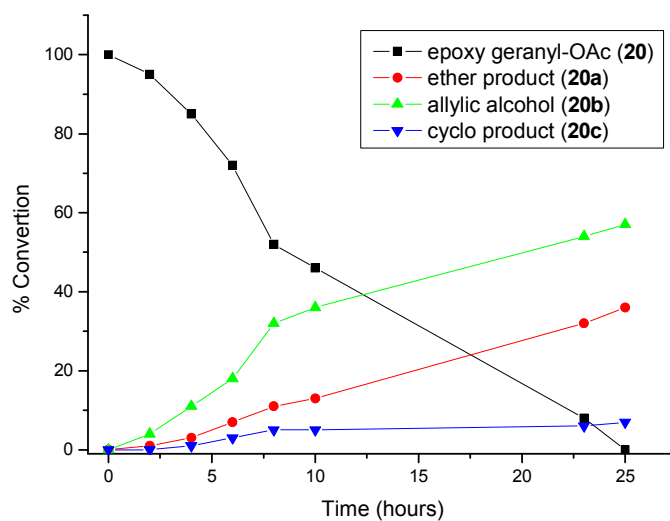
Σχήμα 65: Το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ σαν όξινος καταλύτης κατά τον ισομερισμό του εποξειδίου του α-πινενίου και της κιτρονελλάλης.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω αποτελέσματα για τις καταλυτικές ιδιότητες του $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$, θελήσαμε να μελετήσουμε κατά πόσο αυτό το υλικό μπορεί να καταλύσει την ισομερείωση-κυκλοποίηση εποξυ τερπενίων. Το πρώτο υπόστρωμα που δοκιμάστηκε ήταν ο οξικός εστέρας της εποξυ γερανιόλης (**20**). Χρησιμοποιήθηκαν 20 mgf εποξειδίου, 40 mgf $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ σε 1.5 mL διαλύτη (1,2-διχλωροαιθάνιο, DCE). Τα αποτελέσματα αυτής της αντίδρασης (θερμοκρασία 80 °C) παρατίθενται στο Σχήμα 66. Κύριο προϊόν ήταν η αλλυλική αλκοόλη **20b** σε ποσοστό 57%, δευτερεύον προϊόν ήταν το αιθερικό προϊόν **20a** σε ποσοστό 36%, ενώ σε μικρό ποσοστό (7%) σχηματίστηκε το κυκλικό προϊόν **20c**.



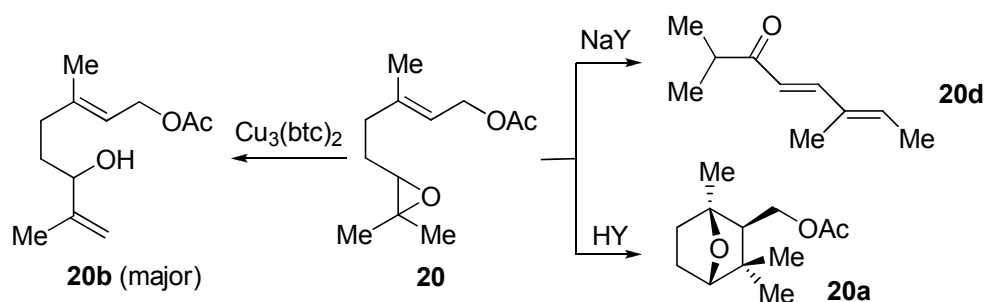
Σχήμα 66: Ισομερείωση του οξικού εστέρα της εποξυ γερανιόλης (**20**) καταλυόμενη από το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$.

Ο έλεγχος της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε με αέρια χρωματογραφία (GC), από όπου υπολογίστηκαν και τα ποσοστά μετατροπής του εποξειδίου αλλά και ο σχηματισμός των προϊόντων όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 1.



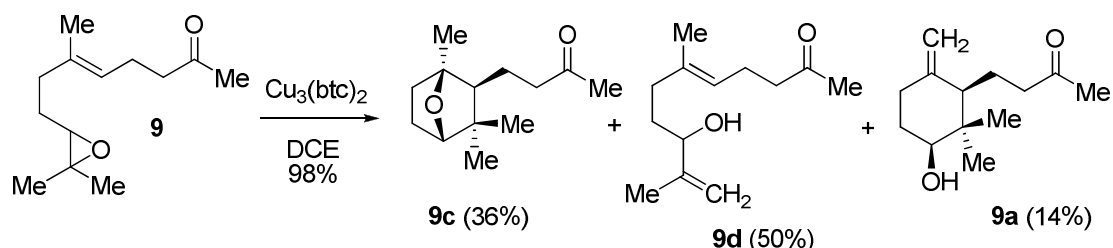
Διάγραμμα 1: Πορεία της αντίδρασης ισομερείωσης του οξικού εστέρα της εποξυ γερανιόλης (**20**) καταλυόμενη από το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$.

Σε αντίθεση λοιπόν με τα αποτελέσματα κυκλοποίησης του εποξειδίου **20** με εγκλωβισμό στους ζεόλιθους $\text{NaY}^{25,27}$ και HY , στην περίπτωση του $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ η αλλυλική αλκοόλη **20b** σχηματίστηκε ως κύριο προϊόν (Σχήμα 67).



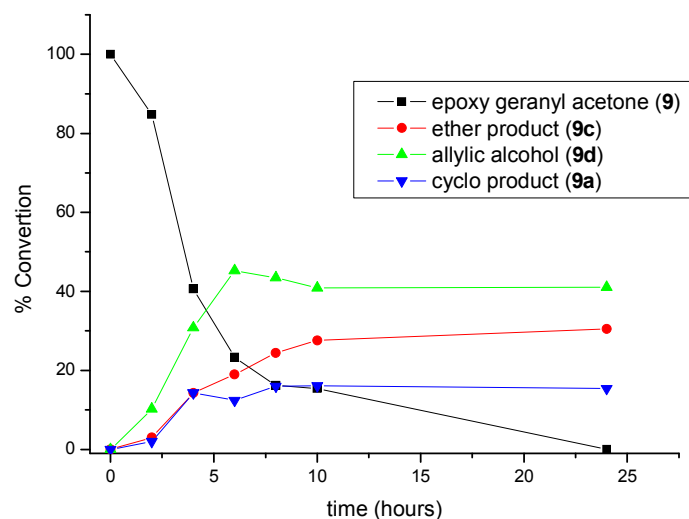
Σχήμα 67: Συγκριτικά αποτελέσματα ισομερείωσης του εποξειδίου **20** με προσρόφηση στους ζεόλιθους NaY , HY και το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα, κατά την ισομερείωση της εποξυ γερανυλοακετόνης (**9**) από το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 68, κύριο προϊόν ήταν η αλλυλική αλκοόλη (**9d**) σε ποσοστό 50%, το δικυκλικό αιθερικό προϊόν (**9c**) σε ποσοστό 36% και τέλος το κυκλικό προϊόν (**9a**) σε ποσοστό 14%. Ο έλεγχος της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε με αέρια χρωματογραφία (GC) και η πρόοδος παρατίθεται στο Διάγραμμα 2.



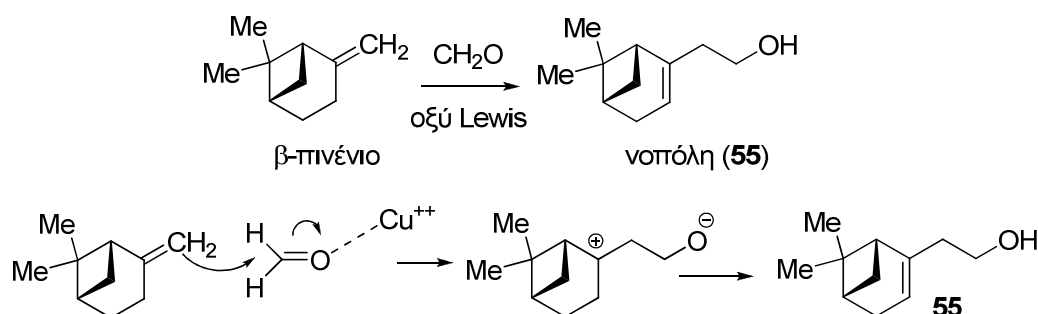
Σχήμα 68: Ισομερείωση της εποξυ γερανυλοακετόνης (**9**) καταλυόμενη από το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$.

Παρατηρείται λοιπόν ότι η κυκλοποίηση των εποξυ τερπενίων που μελετήθηκαν δεν είναι εκλεκτική και σχηματίζονται μίγματα προϊόντων με κυριότερο αυτό της μη κυκλοποιημένης αλλυλικής αλκοόλης. Για το λόγο αυτό δεν συνεχίστηκε αυτή η μελέτη περαιτέρω.



Διάγραμμα 2: Πορεία της αντίδρασης ισομερείωσης της εποξυ γερανυλοακετόνης (9) καταλυόμενη από το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$.

Με δεδομένο ότι το MOF $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ καταλύει την ενδομοριακή κυκλοποίηση της κιτρονελλάλης μέσω αντίδρασης καρβονυλίου-ενίου (Σχήμα 69), θελήσαμε να μελετήσουμε μια διαμοριακή αντίδραση καρβονυλίου-ενίου με πρακτική σκοπιμότητα την αντίδραση ανάμεσα στο β-πινένιο και την φορμαλδεύδη προς σχηματισμό νοπόλης.

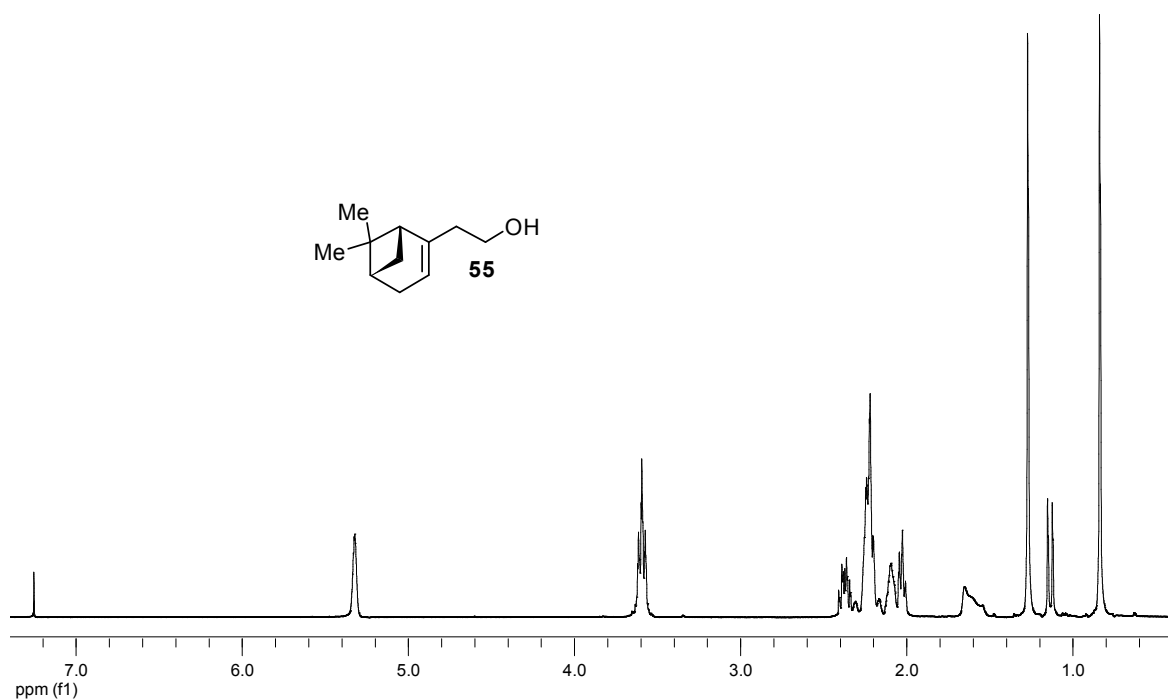


Σχήμα 69: Σύνθεση της νοπόλης από αντίδραση β-πινενίου με φορμαλδεύδη και μηχανισμός της αντίδρασης.

Το φυσικό προϊόν νοπόλη, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες ενώσεις στην αρωματοβιομηχανία καθώς είναι συστατικό πολλών αρωμάτων. Μέχρι σήμερα για την σύνθεση της νοπόλης έχουν χρησιμοποιηθεί σαν καταλύτες τόσο οξέα Lewis⁸⁰

όσο και οι δομικά τροποποιημένοι με Sn ζεόλιθοι οι Sn-Beta και Sn-MCM-41,⁸¹ οι οποίοι είναι αρκετά αποτελεσματικοί στην κατάλυση της αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, ο Sn-MCM-41 είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός, καθώς καταλύει την αντίδραση σε μικρούς χρόνους (30 min) και θερμοκρασία 120 °C, με ποσοστά μετατροπής >90% και εκλεκτικότητα ως προς την νοπόλη ~70%. Αντίθετα, ο Sn-Beta καταλύει την αντίδραση σε χρόνο 2 ώρες και με ποσοστό μετατροπής 62% και εκλεκτικότητα παρόμοια με του Sn-MCM-41 (75%).

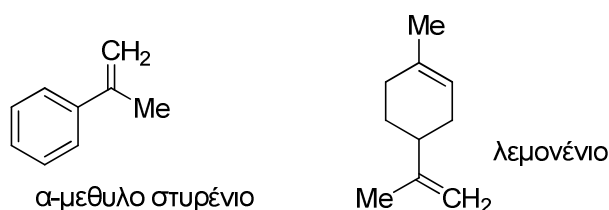
Κατά την αντίδραση φορμαλδεΐδης (0.4 mmol) και β-πινενίου (0.12 mmol) παρουσία 50 mgf καταλύτη, σε διαλύτη DCE (διχλωροαιθάνιο), στους 80 °C και κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα, σχηματίστηκε σαν μοναδικό προϊόν η νοπόλη σε χρόνο 12 ώρες.



Φάσμα 15: Φάσμα ¹H-NMR της νοπόλης.

Παρόλο που η αντίδραση ανάμεσα στη φορμαλδεΐδη και το β-πινένιο σχημάτισε καθαρά ένα μόνο προϊόν, διαπιστώθηκε ότι με ανάκτηση του καταλύτη Cu₃(btc)₂ μετά από διήθηση, έκπλυση και επαναχρησιμοποίηση, η αντίδραση προχώρησε κάτω από τις ίδιες συνθήκες σε μικρά ποσοστά (~10%), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο MOF δεν αποτελεί έναν ιδιαίτερο καταλύτη για πρακτικές εφαρμογές σε αυτή τη διαδικασία.

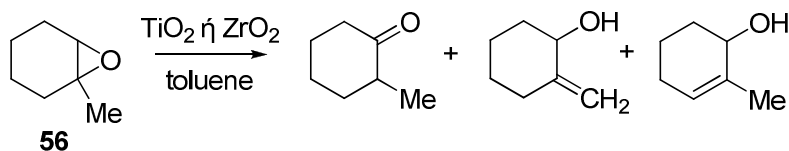
Συνεχίζοντας την μελέτη για τις καταλυτικές ιδιότητες του $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$ όσον αφορά την αντίδραση καρβονυλίου-ενίου, δοκιμάσαμε την ίδια αντίδραση της φορμαλδεΐδης με το α -μεθυλοστυρένιο και το λεμονένιο (Σχήμα 70). Όμως, προς έκπληξή μας σε καμία από τις δύο περιπτώσεις, ακόμα και μετά την πάροδο δύο ημερών αντίδρασης, δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κάποιου προϊόντος. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν τόσο σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο (DCE), όσο και σε τολουόλιο.



Σχήμα 70: Υποστρώματα των οποίων μελετήθηκε η πιθανή αντίδρασή με φορμαλδεΐδη.

4.2 Ισομερείωση τερπενικών εποξειδίων από επαμφοτερίζοντα οξείδια μετάλλων

Στην προσπάθειά μας εξερεύνησης νέων καταλυτών για την κυκλοϊσομερείωση τερπενικών εποξειδίων, στρέψαμε το ενδιαφέρον μας σε άλλα υλικά το οποία μπορούν να δράσουν τόσο σαν οξέα όσο και σαν βάσεις. Τέτοια επαμφοτερίζοντα οξείδια είναι για παράδειγμα τα TiO_2 και SnO_2 . Τόσο το Ti^{4+} όσο και ο Sn^{4+} αποτελούν όξινες θέσεις, ενώ τα άτομα οξυγόνου αποτελούν βασικές. Βιβλιογραφικά, υπάρχουν πολύ λίγα παραδείγματα σχετικά με την ισομερείωση εποξειδίων κάτω από ετερογενείς συνθήκες κατάλυσης. Επαμφοτερίζοντα οξείδια όπως τα Al_2O_3 , ZrO_2 , TiO_2 ,⁸²⁻⁸³ ή το άλας Li_3PO_4 ⁸⁴ έχουν χρησιμοποιηθεί ως καταλύτες γι' αυτό το σκοπό (Σχήμα 71).

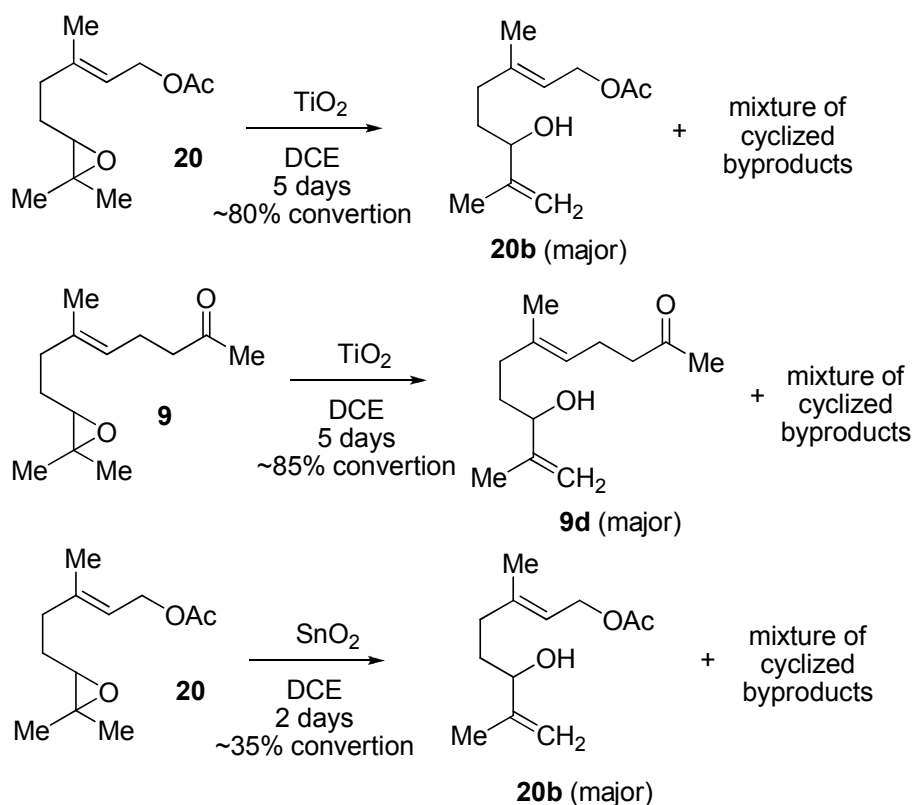


Σχήμα 71: Ισομερείωση του εποξειδίου **56** καταλυόμενη από επαμφοτερίζοντα οξείδια.

Παρ' όλα αυτά, οι αντιδράσεις αυτές απαιτούν πολύ υψηλές θερμοκρασίες για να πραγματοποιηθούν και τις περισσότερες φορές εκτός από το σχηματισμό αλλυλικών αλκοολών, σχηματίζεται μείγμα προϊόντων. Η εκλεκτικότητα ως προς τον σχηματισμό της αλλυλικής αλκοόλης, κυμαινόταν από 20-70% ανάλογα με τον καταλύτη που χρησιμοποιήθηκε, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του εποξειδίου **56**.

Στο εργαστήριό μας πραγματοποιήσαμε αντιδράσεις ισομερείωσης ενός απλού τερπενικού εποξειδίου (οξικός εστέρας της 6,7-εποξυγερανιόλης **20**, Σχήμα 72) χρησιμοποιώντας ως καταλύτη TiO_2 και σαν διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο, στους 80°C (100 mgr καταλύτη σε 0.1 mmol υποστρώματος). Κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν η αλλυλική αλκοόλη **20b**, όμως, σχηματίστηκαν και άλλα προϊόντα κυκλοποίησης, τα οποία αποτελούν κλασικά προϊόντα μιας όξινα καταλυόμενης διαδικασίας, που πολλές φορές το σχετικό ποσοστό σχηματισμού τους ήταν συγκρίσιμο με αυτό της αλλυλικής αλκοόλης **20b**. Επίσης, η αντίδραση ήταν πάρα πολύ αργή καθώς μετά από 24 ώρες αντίδρασης μόλις το 15-20% του αντιδρώντος είχε καταναλωθεί, ενώ για την ολοκλήρωση της αντίδρασης απαιτείται μια ολόκληρη εβδομάδα. Ως αποτέλεσμα, νέα παραπροϊόντα άρχιζαν να σχηματίζονται και το ισοζύγιο μάζας της αντίδρασης πέφτει κάτω από το 60%. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην περίπτωση της εποξυ γερανυλοακετόνης (**9**). Κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν η αλλυλική αλκοόλη (**9d**), όμως οι χρόνοι αντίδρασης ήταν πολύ μεγάλοι (5 μέρες) με αποτέλεσμα να σχηματίζονται άλλα παραπροϊόντα. Οι αντιδράσεις αυτές δοκιμάστηκαν τόσο με καταλύτη TiO_2 (anatase) όσο και με TiO_2 (rutile) αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία διαφοροποίηση τόσο στην ταχύτητα όσο και το σχηματισμό των προϊόντων. Ένα εναλλακτικό επαμφοτερίζον οξείδιο που χρησιμοποιήσαμε, ήταν το SnO_2 . Κύριο προϊόν ήταν και πάλι η αλλυλική αλκοόλη **20b**, ωστόσο το ποσοστό μετατροπής του εποξειδίου, μετά από δύο μέρες αντίδρασης, ήταν ~35%. Επιπλέον, δοκιμάστηκαν τα οξείδια MgO , ZnO , CaO , SiO_2 , SiO_2 (aerosil 200) και SiO_2 (aerosil 300) ωστόσο κανένα από αυτά δεν κατέλυσε το σχηματισμό κάποιου προϊόντος μετά από 8 ώρες αντίδρασης.

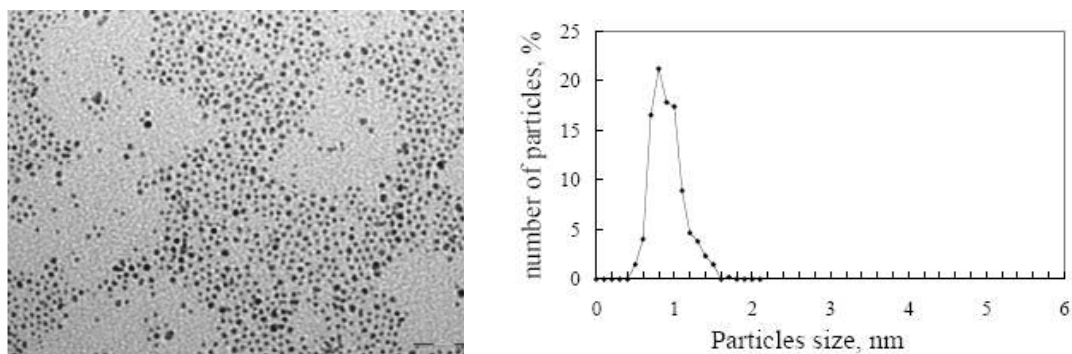
Αναζητώντας τρόπους για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας ισομερείωσης εποξειδίων καταλυόμενη από επαμφοτερίζοντα υλικά, στρέψαμε την προσοχή μας σε ένα νέο καταλύτη, τον Au/TiO_2 . Ο νέος αυτός καταλύτης αποτελείται από νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνεια TiO_2 .



Σχήμα 72: Ισομερίωση των εποξειδίων **20** και **9** καταλυόμενη από τα TiO_2 και SnO_2 .

4.3 Au/TiO₂

Η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στην κατάλυση, είναι ένα πεδίο έρευνας με εξαιρετικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια.⁸⁵⁻⁹⁴ Νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια TiO_2 ή CeO_2 έχουν βρεί σημαντικές εφαρμογές κυρίως στην αερόβια οξείδωση οργανικών ενώσεων.⁹⁴⁻⁹⁸ Η καταλυτική τους δράση είναι άμεσα συνδεδεμένη με το μέγεθος των νανοσωματιδίων που απαντούν στην κλίμακα του νανομέτρου. Η ύπαρξη των καταλυτών σε μικρά συσσωματώματα διαστάσεων μόλις μερικών nm (metal nanoparticles) παρέχει δραματική αύξηση στη δραστηρότητα τους, μειώνοντας ταυτόχρονα αποτελεσματικά την απαιτούμενη ποσότητα τους. Ως νανοσωματίδια θεωρούνται συσσωματώματα (clusters) δεκάδων έως εκατοντάδων ατόμων μετάλλου με μέγεθος της τάξεως του 1 nm. Στο Σχήμα 73 που ακολουθεί παρατίθεται παράδειγμα νανοσωματιδίων Au προσροφημένων σε TiO_2 (Au/TiO_2), καθώς και η κατανομή του των μεγεθών τους σε nm.

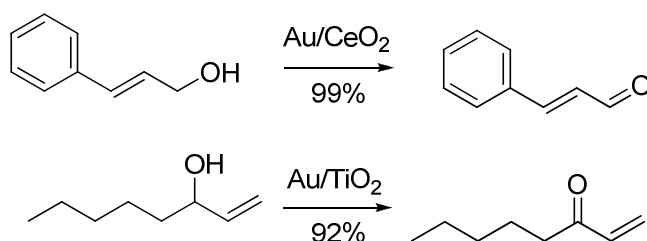


Σχήμα 73: Νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια TiO₂ και κατανομή των μεγεθών τους.

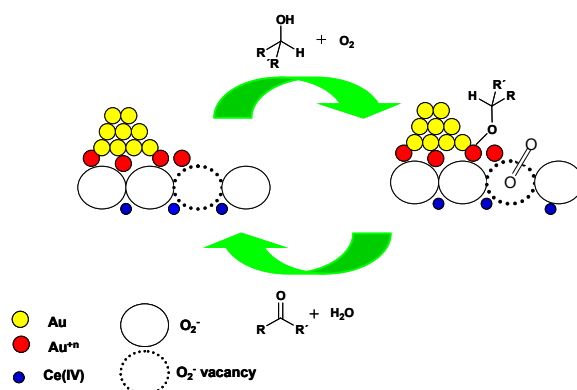
Η σύνθεση του Au/TiO₂, πραγματοποιείται κάτω από ομογενείς συνθήκες απόθεσης και καταβύθισης.⁹⁹ Το H₂AuCl₄·3H₂O διαλύεται σε απιονισμένο νερό, μαζί με ουρία που παίζει το ρόλο του παράγοντα καταβύθισης, σε αναλογία χρυσού/ουρία ~1/200. Στη συνέχεια, προστίθεται TiO₂ και το διάλυμα αναδεύεται για 2h στους 80 °C, ενώ το pH αυξάνεται σταδιακά από 3 σε 8. Με διήθηση, λαμβάνεται το στερεό το οποίο υπόκειται σε εκπλύσεις με απιονισμένο νερό και στη συνέχεια ξηραίνεται στους 70 °C. Φασματοσκοπικές μελέτες κρυσταλλογραφίας ακτίνων X (XRD)¹⁰⁰ καθώς και υψηλής διακριτικής ικανότητας ηλεκτρονικής μικροσκοπίας διέλευσης (high resolution TEM)¹⁰¹ παρέχουν στοιχεία για το μέγεθος των νανοσωματιδίων Au. Έχει διαπιστωθεί ότι η ύπαρξη Au(I) και Au(III) σταθεροποιείται από την TiO₂.¹⁰¹ Αυτές οι ιοντικές μορφές ευθύνονται για τις καταλυτικές τους ιδιότητες. Έχει προταθεί ότι,¹⁰² η καταλυτική δραστηριότητα των νανοσωματιδίων χρυσού προσροφημένα σε επιφάνεια TiO₂, μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με το μέγεθος των νανοσωματιδίων. Η δραστηριότητα του καταλύτη αυξάνεται όσο το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι μικρότερο από 5 nm. Όμως, η δραστηριότητα του αυξάνεται θεαματικά όταν το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι μικρότερο από 2 nm. Για παράδειγμα, η καταλυτική οξείδωση του CO σε CO₂ πραγματοποιείται σε θερμοκρασία <25 °C μόνο στην περίπτωση όπου τα νανοσωματίδια δεν ξεπερνούν το μέγεθος των 5 nm.¹⁰³ Ο καταλύτης που χρησιμοποιήσαμε στα πλαίσια αυτής της εργασίας (Au/TiO₂) περιέχει 1.5% w/w Au και είναι εμπορικά διαθέσιμος από το World Gold Council. Η εταιρία αυτή παρασκεύασε μια πολύ μεγάλη ποσότητα καταλύτη Au/TiO₂ η οποία τέθηκε στη διάθεση ερευνητικών ομάδων ώστε όλες να έχουν ίδια κατανομή νανοσωματιδίων και περιεκτικότητα σε Au στον καταλύτη, ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα.

4.4 Καταλυτικές ιδιότητες νανοσωματιδίων Au προσροφημένων σε αδρανείς επιφάνειες

Νανοσωματίδια χρυσού με προσρόφηση τους σε επιφάνειες όπως είναι TiO₂, CeO₂ καθώς και σε γραφίτη,⁸⁶ έχουν χρησιμοποιηθεί σαν καταλύτες σε πάρα πολλές κατηγορίες αντιδράσεων κυρίως στην οξείδωση αλκοολών,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ αλδεϋδών,¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ αμινών, αλκανίων καθώς και αντιδράσεις εποξειδωσης.^{100,110-113} Οι Au/TiO₂ και Au/CeO₂ είναι αποτελεσματικοί καταλύτες στην οξείδωση αλλυλικών αλκοολών (Σχήμα 74) προς σχηματισμό των αντίστοιχων καρβονυλικών ενώσεων σε υψηλές αποδόσεις >95%. Η ερευνητική ομάδα του Corma¹¹⁴ διαπίστωσε ότι ο καταλύτης Au/CeO₂ ήταν αποτελεσματικότερος έναντι του Au/TiO₂ στην οξείδωση αλκοολών. Ο προτεινόμενος μηχανισμός φαίνεται στο Σχήμα 75.



Σχήμα 74: Οξείδωση αλλυλικών αλκοολών από O₂ καταλυόμενη από Au/MO₂ (M=Ce, Ti).

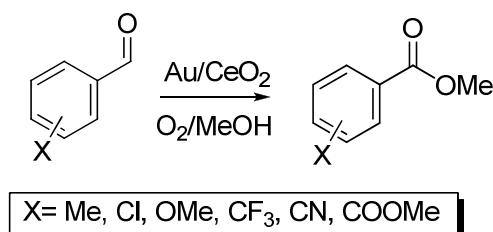


Σχήμα 75: Μηχανισμός οξείδωσης αλκοολών καταλυόμενης από Au/TiO₂.

Η ερευνητική ομάδα του Hutchings,⁹⁶ χρησιμοποίησε μια σειρά από καταλύτες, αποτελούμενοι από νανοσωματίδια διάφορων μετάλλων σε διάφορες

επιφάνειες, όπως οι Pd/TiO₂, Au-Pd/TiO₂, Au-Pd/SiO₂, Au-Pd/Al₂O₃, Au-Pd/Fe₂O₃ και ο Au/TiO₂, με σκοπό τη συγκριτική μελέτη οξειδωσης πρωτοταγών αλκοολών προς σχηματισμό των αντίστοιχων αλδευδών. Διαπιστώθηκε ότι ανάμεσα σε αυτούς τους καταλύτες ο Au/TiO₂ έχει μεν βραδύτερη ταχύτητα μετατροπής στην περίπτωση οξειδωσης της βενζυλικής αλκοόλης σε βενζαλδεύδη όμως η εκλεκτικότητά του παραμένει υψηλή (~97%) έναντι των άλλων καταλυτών οι οποίοι σχηματίζουν περαιτέρω προϊόντα οξειδωσης.

Η μετατροπή αρωματικών αλδευδών στους μεθυλεστέρες των αντίστοιχων οξέων καταλύεται από Au/CeO₂ καθώς και από Au/TiO₂ παρουσία O₂ σε διαλύτη MeOH (Σχήμα 76).¹¹⁵

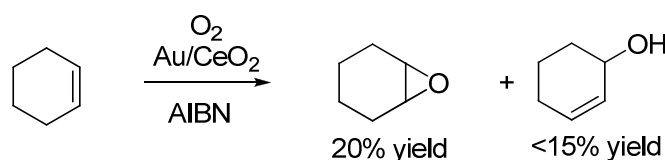


Σχήμα 76: Οξείδωση αλδευδών από το O₂ παρουσία νανοσωματιδίων Au.

Η ερευνητική ομάδα του Hutching,¹¹⁶ έδειξε ότι νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια γραφίτη, επάγουν την οξείδωση του κυκλοεξανίου με απόδοση που δεν ξεπερνά το 2%, προς σχηματισμό ενός σχεδόν ισομοριακού μείγματος κυκλοεξανόλης και κυκλοεξανόνης.

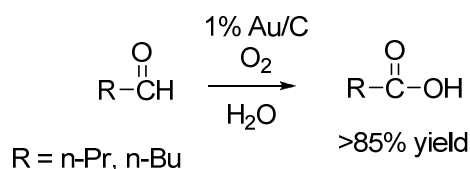
Η εποξείδωση αλκενίων προς τα αντίστοιχα οξιράνια, είναι μια διαδικασία με μεγάλη βιομηχανική σημασία. Στην περίπτωση του αιθυλενίου, με τη χρήση νανοσωματιδίων Ag έχει επιτευχθεί η εκλεκτική εποξείδωσή του παρουσία μοριακού οξυγόνου.¹¹⁷ Δεν ήταν όμως το ίδιο ικανοποιητικά τα αποτελέσματα για την εποξείδωση του προπενίου. Το προπυλενοξείδιο αποτελεί πρώτη ύλη για την βιομηχανική παρασκευή της αλλυλικής αλκοόλης. Νανοσωματίδια Au προσροφημένα στην επιφάνεια TiO₂ καταλύουν εκλεκτικά (99%) παρουσία H₂ αυτή την εποξείδωση,¹⁰⁰ ωστόσο σε χαμηλή απόδοση. Σχετικά με την εποξείδωση αλκενίων, έχει αναφερθεί ότι, νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνεια TiO₂ παρουσία K (TiO₂ doped with K), καταλύουν την αερόβια εποξείδωση της μεθυλο ακρολεΐνης σε θερμοκρασία 230 °C και με απόδοση ~8%.¹¹²

Επιπλέον, έχει μελετηθεί η πιθανή αερόβια εποξειδωση πολλών αλκενίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au. Μερικά από αυτά τα υποστρώματα είναι τα, κυκλοεξένιο, κυκλοοκτένιο, στυρένιο και στυλβένιο.^{113,118-1184} Οι αντιδράσεις αυτές δοκιμάστηκαν τόσο σε αέρια φάση όσο και σε υγρή, παρ' όλα αυτά δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κάποιου προϊόντος. Όμως, στην περίπτωση όπου στην αντίδραση προστέθηκε καταλυτική ποσότητα (1%) του εκκινητή ριζών AIBN, σχηματίστηκαν προϊόντα οξειδωσης. Στην περίπτωση π.χ. του κυκλοεξενίου (Σχήμα 77) σχηματίστηκε με απόδοση 20% το εποξυ κυκλοεξάνιο, ενώ σαν δευτερεύον προϊόν (<15%) σχηματίστηκε η 2-κυκλοεξενόλη. Σαν καταλύτης χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνειες CeO₂.¹¹³



Σχήμα 77: Οξείδωση του κυκλοεξενίου καταλυόμενη από Au/CeO₂.

Η ερευνητική ομάδα του Prati, ανέφερε ότι νανοσωματίδια χρυσού πάνω σε επιφάνεια γραφίτη, καταλύουν αποτελεσματικά την οξείδωση της D-γλυκόζης στο αντίστοιχο οξύ.¹²¹ Στην προσπάθειά τους να βρουν άλλες εφαρμογές αυτού του καταλύτη, μελέτησαν και την οξείδωση αλδευδών προς σχηματισμό των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οξείδωση της προπανάλης και της βουτανάλης (Σχήμα 78),⁹⁵ η οποία πραγματοποιείται παρουσία

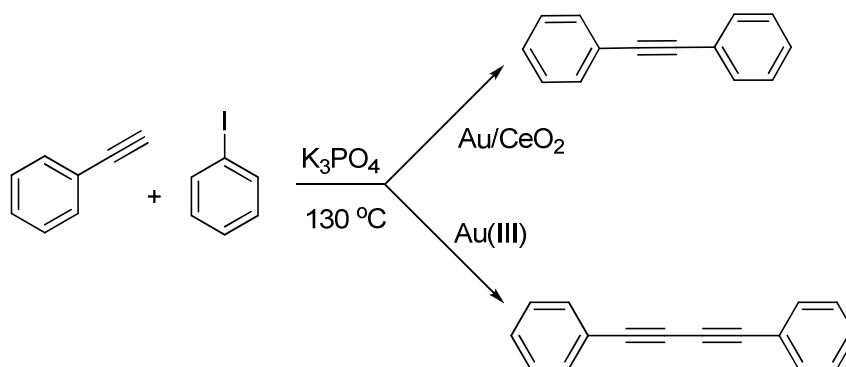


Σχήμα 78: Αερόβια οξείδωση αλδευδών καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια γραφίτη.

οξυγόνου και σε θερμοκρασία 90 °C μέσα σε δυο ώρες. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων ξεπερνούν το 85%, κάτι το οποίο καθιστά τα νανοσωματίδια Au

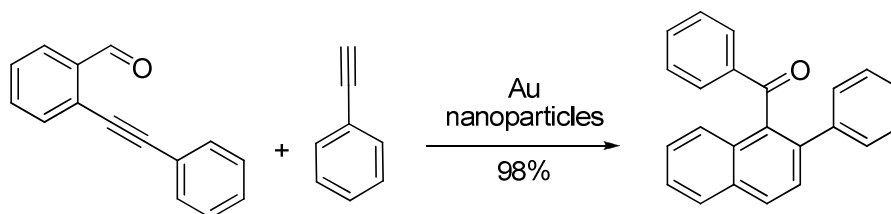
προσροφημένα σε επιφάνεια γραφίτη εξίσου ικανό καταλύτη με τους αντίστοιχους καταλύτες νανοσωματιδίων Pt προσροφημένα σε επιφάνεια γραφίτη, που έχουν χρησιμοποιηθεί για τις ίδιες αντιδράσεις.

Πέραν των αντιδράσεων οξειδωσης, πρόσφατα δείχτηκε ότι ο Au/CeO₂, καταλύει αποτελεσματικά αντιδράσεις τύπου Sonogashira.¹²² Όπως φαίνεται στο Σχήμα 79, νανοσωματίδια Au σε CeO₂, καταλύουν αποτελεσματικά την αντίδραση μεταξύ του ιωδοβενζολίου και του φαινυλακετυλενίου. Σαν κύριο προϊόν σχηματίστηκε το διφαινυλοακετυλένιο (προϊόν αντίδρασης Sonogashira). Αντίθετα, με τη χρήση ενός συμπλόκου του Au (III) σαν καταλύτη (ομογενείς συνθήκες) σαν κύριο προϊόν σχηματίστηκε το διμερές δύνιο του φαινυλακετυλενίου, σε χαμηλή απόδοση.



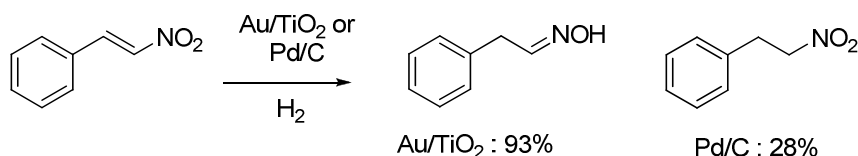
Σχήμα 79: Αντίδραση Sonogashira καταλυόμενη από τον Au/CeO₂.

Ένα επιπλέον παράδειγμα εφαρμογής των νανοσωματιδίων Au στην οργανική σύνθεση αποτελεί η αντίδραση κυκλοαρωματοποίησης (benzannulation) ακετυλενικών αλδεϋδων. Η ερευνητική ομάδα των Corma και Garcia, χρησιμοποίησε για το σκοπό αυτό νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε διάφορες επιφάνειες όπως CeO₂, Fe₂O₃, TiO₂ και γραφίτη.⁹⁸ Ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα παρατίθεται στο Σχήμα 80. Η ίδια αντίδραση κάτω από ομογενείς συνθήκες,¹²³ έχει πραγματοποιηθεί από την ερευνητική ομάδα του Yamamoto και διαπιστώθηκε ότι σχηματίζει μείγμα προϊόντων.



Σχήμα 80: Αντίδραση κυκλοαρωματοποίησης καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au.

Η αναγωγή νιτροομάδων, είναι μια σημαντική διαδικασία και ειδικά σε βιομηχανική κλίμακα, όμως χρησιμοποιώντας τους κλασσικούς καταλύτες υδρογόνωσης σχηματίζονται συνήθως μείγματα προϊόντων. Ο Au/TiO₂ φαίνεται να είναι κατάλληλος καταλύτης για μια τέτοια αντίδραση. Οι μέχρι τώρα αναφορές,¹²⁴ θεωρούν τους καταλύτες Pd/C και Pt/C ως τους καταλληλότερους, όμως η εκλεκτικότητές τους είναι πολύ χαμηλές. Για παράδειγμα, η υδρογόνωση του *trans*-νιτροστυρενίου (Σχήμα 81) καταλυόμενη από Pd/C, παρουσιάζει εκλεκτικότητα 28% ως προς την κορεσμένη νιτροένωση και δεν παρατηρείται καθόλου ο σχηματισμός οξίμης. Σε αντίθεση ο Au/TiO₂ σχηματίζει σχεδόν αποκλειστικά οξίμη.¹²⁵



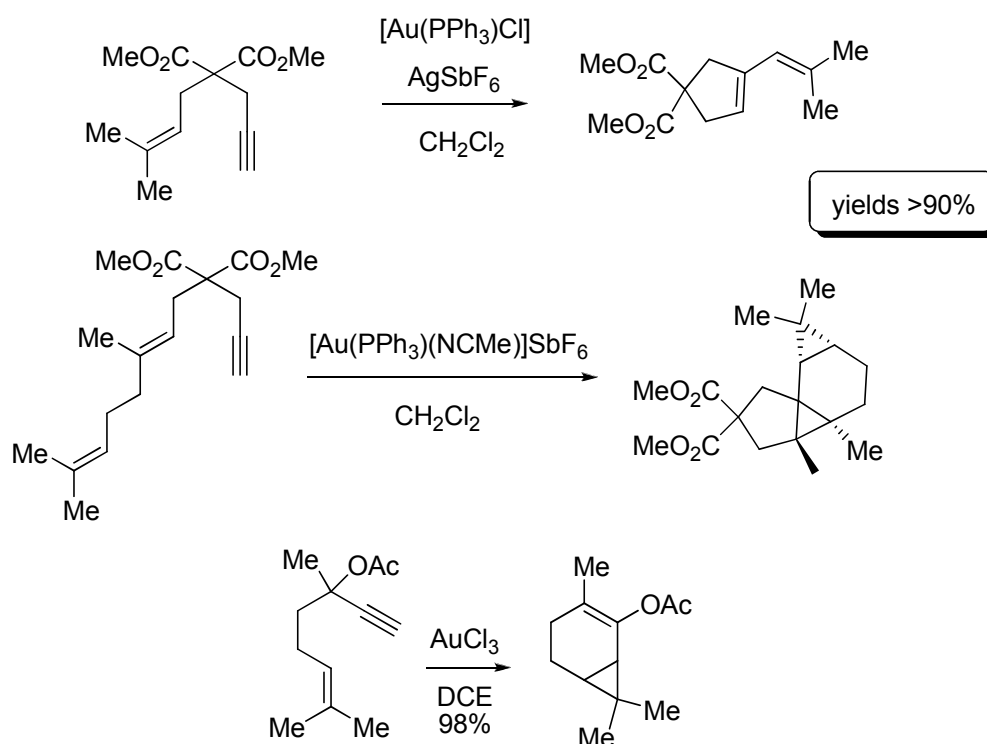
Σχήμα 82: Συγκριτικά αποτελέσματα υδρογόνωσης ακόρεστων νιτροενώσεων καταλυόμενη από Pd/C και Au/TiO₂.

4.5 Καταλυτικές εφαρμογές των Au(I) και Au(III) στην οργανική χημεία κάτω από ομογενείς συνθήκες

Τα τελευταία 5-10 χρόνια οι καταλυτικές εφαρμογές συμπλόκων Au στην ομογενή κατάλυση έχουν αποκτήσει εξαιρετικά μεγάλο ενδιαφέρον.⁸⁹⁻⁹⁴ Πολλές είναι οι αναφορές σχετικά με το πεδίο της καταλυτικής ενεργοποίησης αλκυνίων από σύμπλοκα των Au(I) και Au(III) υπό ομογενείς συνθήκες. Ενώσεις των Au(I) και Au(III) αποτελούν άριστους ενεργοποιητές τριπλών δεσμών C≡C παρέχοντας μια ευρεία ποικιλία νέων μετασχηματισμών που μέχρι πρότινος ήταν απραγματοποίητοι. Ορισμένα επιλεκτικά παραδείγματα παρουσιάζονται παρακάτω:

- **Κυκλοϊσομερισμός εννίων**

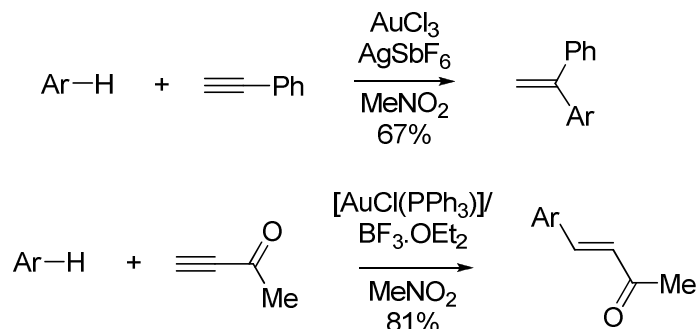
Μια πλειάδα από 1,n ενύνια (n = 5-7) κυκλοϊσομερειώνονται παρουσία καταλυτών Au σχηματίζοντας προϊόντα ποικίλων αναδιατάξεων στα ενδιάμεσα καρβοκατιόντα. Σημαντική συνεισφορά σε αυτό το πεδίο έχει επιδείξει η ερευνητική ομάδα του Echavarren.^{91,126-129} Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα παρατίθενται στο Σχήμα 83. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η κυκλοποίηση ακετοξυ-υποκατεστημένων 1,5-εννίων καταλύομενη από τον AuCl₃ οδηγεί σε δικυκλικά προϊόντα κυκλοϊσομερισμού που φέρουν ένα τριμελή δακτύλιο και οδήγησαν στον άμεσο σχηματισμό του δομικού σκελετού των καρενίων.¹³⁰



Σχήμα 83: Κυκλοποίηση 1,n-εννίων καταλύομενη από σύμπλοκα του Au(I).

- **Ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση από αλκύνια**

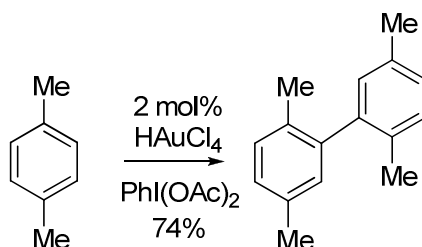
Οι αντιδράσεις υποκατάστασης αλκυνίων σε αρένια, πραγματοποιούνται μέσω συναρμογής ενός ηλεκτρονιόφιλου μετάλλου στο αλκύνιο και στη συνέχεια το ηλεκτρονιόφιλο βίνυλο καρβοκατιόν αντιδρά με το αρένιο μέσω ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης. Τόσο άλατα του Au(III)¹³¹⁻¹³³ όσο και σύμπλοκα του Au(I)^{131,134} καταλύουν αυτή την αντίδραση (Σχήμα 84).



Σχήμα 84: Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης αλκυνίων σε αρένια.

- **Οξειδωτικός διμερισμός αρενίων**

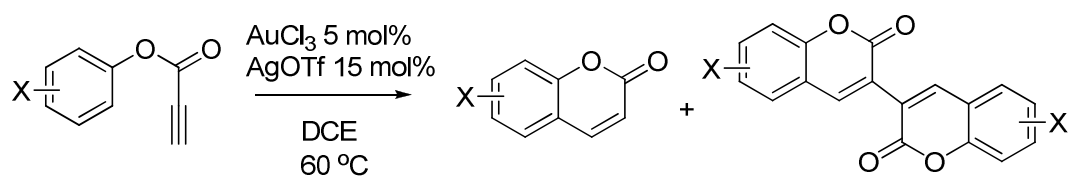
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο χρυσός καταλύει αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης με αρένια. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκε από την ερευνητική ομάδα του Tse, η οξειδωτική σύζευξη αρενίων καταλυόμενη από τον H₂AuCl₄,¹³⁵ παρουσία PhI(OAc)₂ σαν οξειδωτικού μέσου, το οποίο οξειδώνει τον Au(I) σε Au(III), ο οποίος καταλύει τη σύζευξη. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι ο διμερισμός του *p*-ξυλενίου σε υψηλή απόδοση (Σχήμα 85). Σε γενικές γραμμές οι αποδόσεις των αντιδράσεων κυμαίνονται από 60%-80%.



Σχήμα 85: Αντίδραση οξειδωτικής σύζευξης αρενίων καταλυόμενη από τον Au(III).

- **Κυκλοϊσομερισμός και διμερισμός αρυλο προπαργυλικών εστέρων**

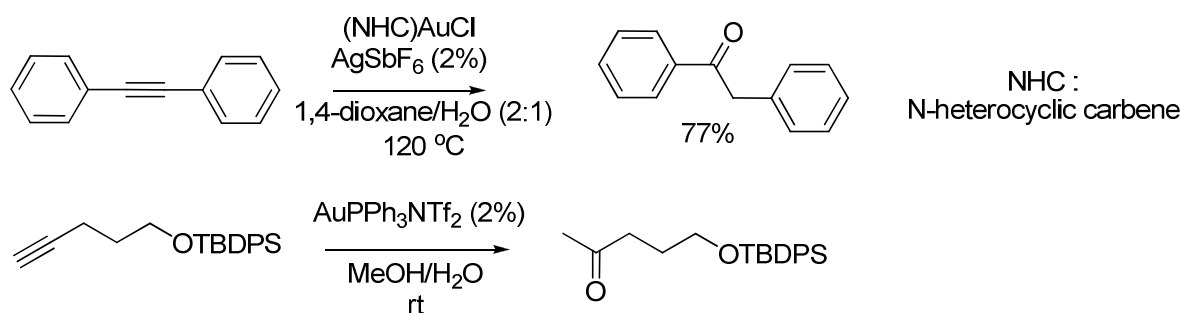
Εκτός από τις αντιδράσεις οξειδωτικής σύζευξης αρενίων, ο Au(III) καταλύει αποτελεσματικά και αντιδράσεις οξειδωτικού κυκλοϊσομερισμού-σύζευξης αρυλο προπαργυλικών εστέρων (Σχήμα 86).¹³⁶ Για την επανοξείδωση του Au(I) σε Au(III), ο οποίος καταλύει και το διμερισμό χρησιμοποιήθηκε σαν οξειδωτικό το *t*BuOOH (*tert*-butyl hydroperoxide). Σχηματίζονται είτε μονομερή είτε διμερή προϊόντα όπου η αναλογία τους με τα αντίστοιχα μονομερή εξαρτάται από το υπόστρωμα.



Σχήμα 86: Αντίδραση κυκλοϊσομερισμού/οξειδωτικού διμερισμού προπαργυλικών εστέρων καταλυόμενη από Au(III).

• Ενυδάτωση αλκυνίων

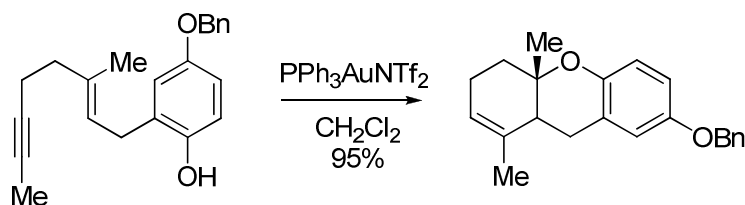
Παρουσία H₂O, σύμπλοκα του Au καταλύουν την ενυδάτωση αλκυνίων από πυρηνόφιλη παγίδευση των βινυλο καρβοκατιόντων που σχηματίζει η συναρμογή Au(I) στον τριπλό δεσμό (Σχήμα 87).¹³⁷⁻¹³⁹



Σχήμα 87: Σχηματισμός καρβονυλικών ενώσεων από την ενυδάτωση αλκυνίων παρουσία Au(I).

• Φαινοξυκυκλοποίηση ενυνίων

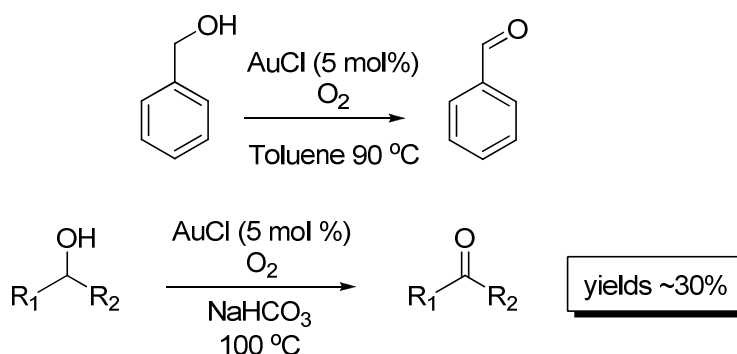
Σύμπλοκα του Au καταλύουν αποτελεσματικά αντιδράσεις ενδομοριακής φαινοξυκυκλοποίησης 1,5-ενυνίων.¹⁴⁰ Στην χαρακτηριστική αντίδραση που παρατίθεται στο Σχήμα 88, το σύμπλοκο PPh₃AuNTf₂ καταλύει την πολυκυκλοποίηση ενός αρυλο-υποκατεστημένου ενυνίου προς σχηματισμό ενός τρικυκλικού αιθέρα. Η αντίδραση αυτή μοιάζει με την όξινα-καταλυόμενη πολυκυκλοποίηση τερπενίων. Σε αντίθεση με άλλα οξέα (Lewis και Bronsted) που χρησιμοποιήθηκαν από την ίδια ερευνητική ομάδα, σε καμία περίπτωση δεν σχηματίστηκε κάποιο προϊόν.



Σχήμα 88: Ενδομοριακή αντίδραση φαινοξυκυκλοποίησης ενός 1,5-ενυνίου καταλυόμενη από τον Au(I).

- **Αερόβια οξείδωση αλκοολών**

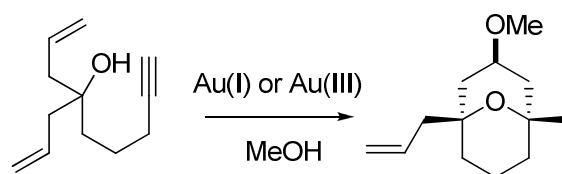
Άλατα του χρυσού καταλύουν αποτελεσματικά την αερόβια (O₂) οξείδωση αλκοολών. Πιο συγκεκριμένα, το άλας AuCl καταλύει την οξείδωση πρωτοταγών αλκοολών με πολύ καλές αποδόσεις. Για παράδειγμα, η οξείδωση της βενζυλικής αλκοόλης από το O₂ καταλυόμενη από τον AuCl σχηματίζει εκλεκτικά τη βενζαλδεΐδη σε ποσοστό 99% (Σχήμα 89).¹⁴¹ Παρ' όλα αυτά, στις περιπτώσεις μη βενζυλικών ή αλλυλικών αλκοολών, οι αποδόσεις δεν ήταν υψηλές.¹⁴²



Σχήμα 89: Αερόβια οξείδωση αλκοολών καταλυόμενη από τον AuCl.

- **Κυκλοϊσομερισμός αλκονολών μέσω αντίδρασης τύπου-Prins**

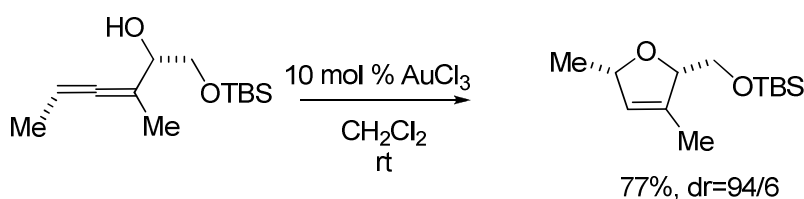
Μια αποτελεσματική μεθοδολογία για την σύνθεση [3.3.1] δικυκλικών ενώσεων, αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Barluenga.¹⁴³ Η αντίδραση αυτή είναι βασισμένη στο ότι τόσο ο Au(I) όσο και ο Au(III), καταλύουν αποτελεσματικά την ενδομοριακή υδροαλκοξυλίωση ενός τριπλού δεσμού, ακολουθούμενη από μια κυκλοποίηση τύπου Prins (Σχήμα 90).



Σχήμα 90: Αντίδραση υδροαλκοξυλίωσης ακολουθούμενη από κυκλοποίηση τύπου Prins καταλυόμενη από Au(I) ή Au(III).

• Κυκλοϊσομερισμοί αλλενίων

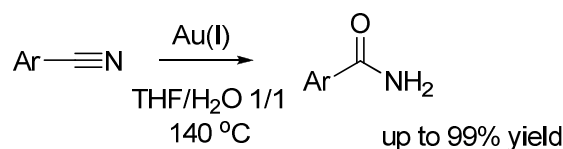
Τα αλλένια είναι υποστρώματα τα οποία γενικά δεν ευνοούν τις αντιδράσεις προσθήκης. Παρ' όλα αυτά, η ερευνητική ομάδα του Hoffmann¹⁴⁴ έδειξε ότι ο Au(III) καταλύει αντιδράσεις προσθήκης σε αλλένια (Σχήμα 91), σε πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις και εκλεκτικότητες, σε αντίθεση με άλλα οξέα Lewis, όπου τόσο οι αποδόσεις των αντιδράσεων όσο και οι εκλεκτικότητες είναι πολύ χαμηλές.



Σχήμα 91: Αντίδραση κυκλοϊσομερισμού σε αλλένια καταλυόμενη από τον AuCl₃.

• Ενυδάτωση νιτριλίων σε αμίδια

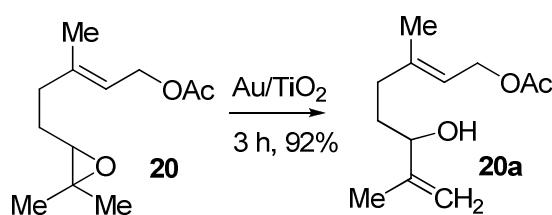
Σύμπλοκα του Au(I) καταλύουν αποτελεσματικά την ενυδάτωση νιτριλίων (συμπλοκοποίηση του Au(I) με τον τριπλό δεσμό C≡N) στα αντίστοιχα αμίδια με υψηλά ποσοστά απομόνωσης¹⁴⁵ (Σχήμα 92).



Σχήμα 92: Ενυδάτωση νιτριλίων προς σχηματισμό αμιδίων καταλυόμενη από σύμπλοκα του Au(I).

4.6 Ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au στην επιφάνεια TiO₂

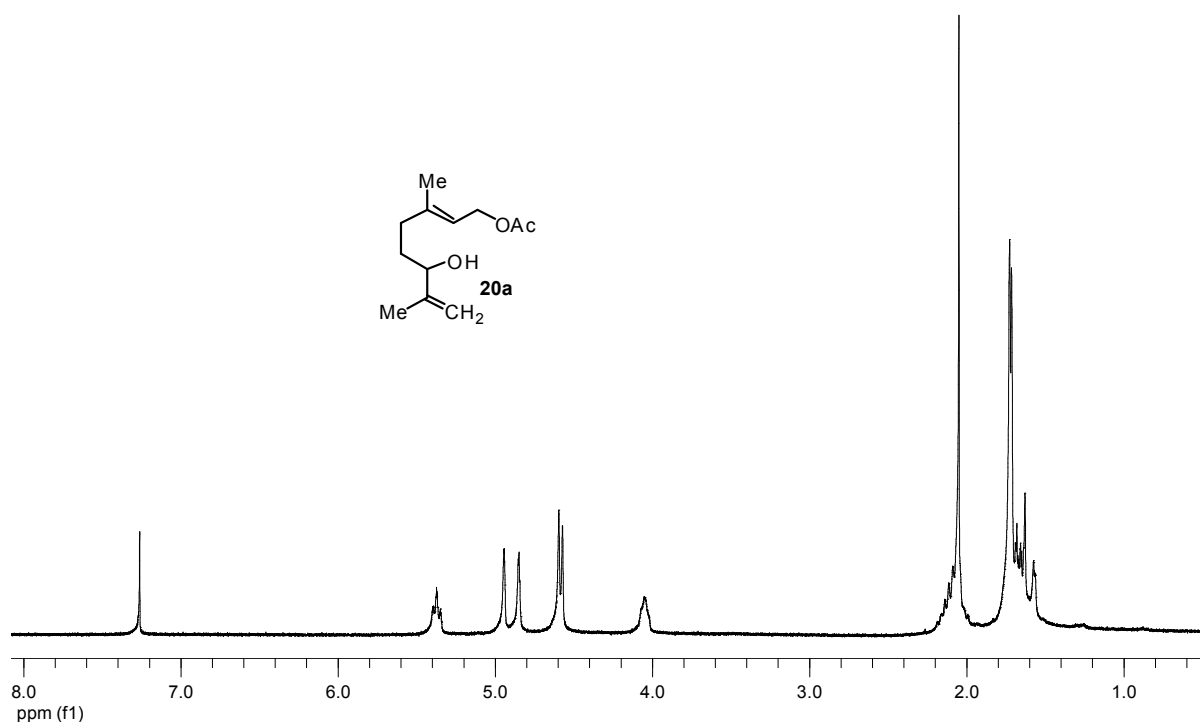
Λόγω λοιπόν της πλούσιας καταλυτικής δράσης του Au/TiO₂ σε ποικίλους μετασχηματισμούς, (Ενότητα 4.4) καθώς και της ένδειξης ύπαρξης σταθεροποιημένων κατιοντικών μορφών Au,¹⁰¹ στην επιφάνεια του TiO₂ που δρουν σαν καταλυτικά ενεργές θέσεις (active sites), εξετάστηκε ο Au/TiO₂ σαν καταλύτης ισομερισμού εποξειδίων, με δεδομένο, ότι οι κατιοντικές αυτές μορφές θα μπορούσαν να ενεργοποιήσουν ένα εποξείδιο. Το πρώτο υπόστρωμα που εξετάστηκε ήταν το τερπενικό εποξείδιο **20**, το οποίο είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες μας (Ενότητα 2.4) ότι κυκλοποιείται κάτω από όξινες συνθήκες. Κατεργασία του εποξειδίου **20** με Au/TiO₂ σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο και σε θερμοκρασία 80 °C, οδήγησε μέσα σε τρεις ώρες σε πλήρη μετατροπή του **20** στην αλλυλική αλκοόλη **20a** το οποίο ήταν και το μοναδικό προϊόν που σχηματίστηκε σε ποσοστό απομόνωσης μεγαλύτερο του 90% (Σχήμα 93).¹⁴⁶ Είναι ενδεικτικό ότι δεν σχηματίζονται προϊόντα κυκλοποίησης, ενώ η αλλυλική αλκοόλη **20a** αποτελεί χαρακτηριστικό παραπροϊόν των αντιδράσεων κυκλοποίησης τερπενικών εποξειδίων^{25,27} παρουσία όξινων καταλυτών. Αυτό το ενθαρρυντικό αποτέλεσμα, μας ώθησε στο να εξετάσουμε μια σειρά εποξειδίων για να μελετήσουμε την γενικότητα αυτού του μετασχηματισμού. Εκτός από το εποξείδιο **20**, τα εποξυ τερπένια **9,10** και **12**, τα οποία είναι ενώσεις που οδηγούν σε προϊόντα κυκλοποίησης παρουσία όξινων συνθηκών,^{25,27} σχηματίζουν αποκλειστικά τις αντίστοιχες αλλυλικές αλκοόλες **9a**, **10a** και **12a** σε υψηλά ποσοστά.



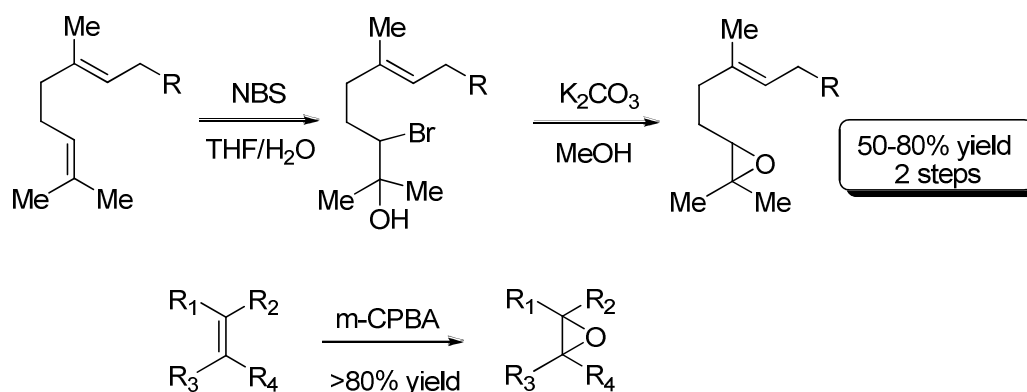
Σχήμα 93: Ισομερείωση του εποξειδίου **20** στην αλλυλική αλκοόλη **20a** καταλυόμενη από τον Au/TiO₂.

Η γενική μεθοδολογία της αντίδρασης έχει ως εξής: Σε ένα αιώρημα (slurry) 40 mgr Au/TiO₂ σε 1 mL 1,2-διχλωροαιθανίου ή τολουολίου προστίθενται ~1 mmol εποξειδίου και το μείγμα θερμαίνεται στους 80 °C για συγκεκριμένο χρονικό

διάστημα (Βλ. Σχήματα 96, 98 και 99 που ακολουθούν) έως ότου το εποξειδίο καταναλωθεί (έλεγχος με TLC). Ακολουθεί διήθηση του μείγματος της αντίδρασης πάνω από ένα λεπτό στρώμα celite για να κατακρατηθεί ο καταλύτης. Με απομάκρυνση των διαλυτών απομονώνονται οι αλλυλικές αλκοόλες σε υψηλή καθαρότητα, ωστόσο αν κριθεί απαραίτητο πραγματοποιείται χρωματογραφικός καθαρισμός.

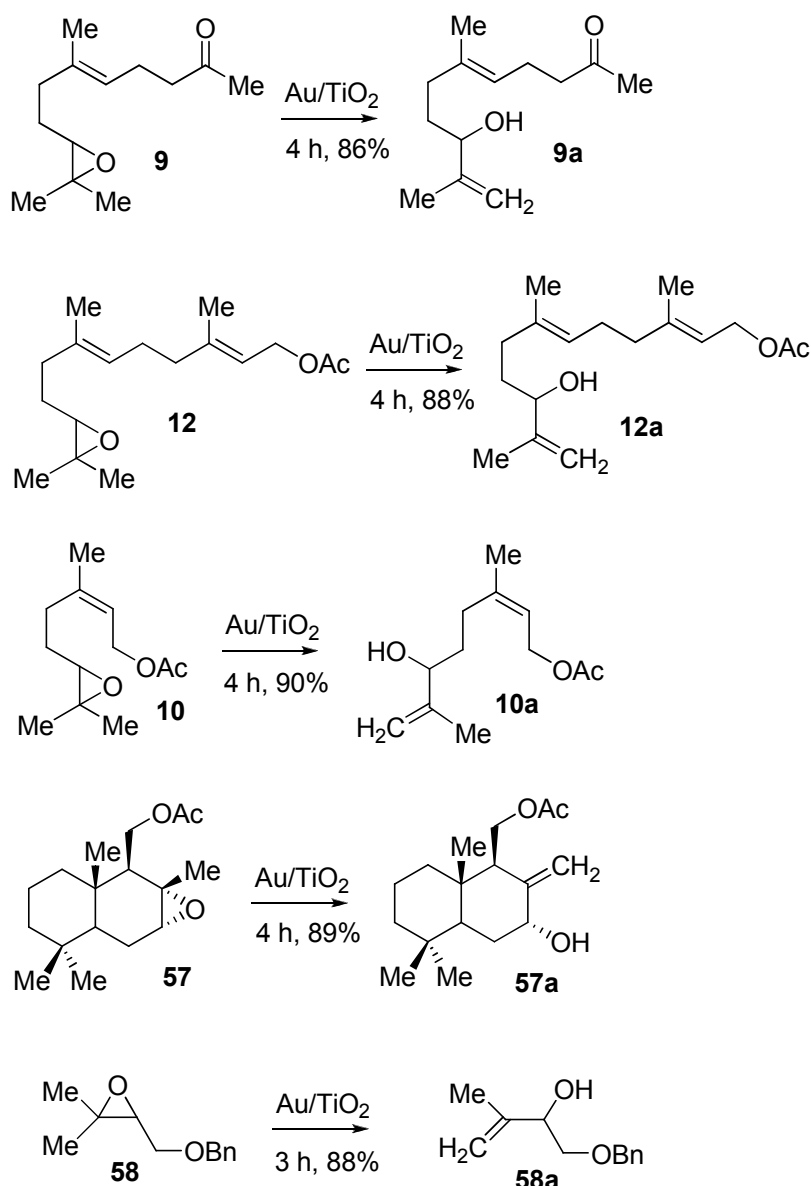


Φάσμα 16 : Φάσμα ¹H NMR της αλλυλικής αλκοόλης **20a** που προέκυψε με ισομερείωση του οξικού εστέρα της γερανιόλης.



Σχήμα 94 : Σύνθεση των εποξειδίων που μελετήσαμε από τα αντίστοιχα αλκένια.

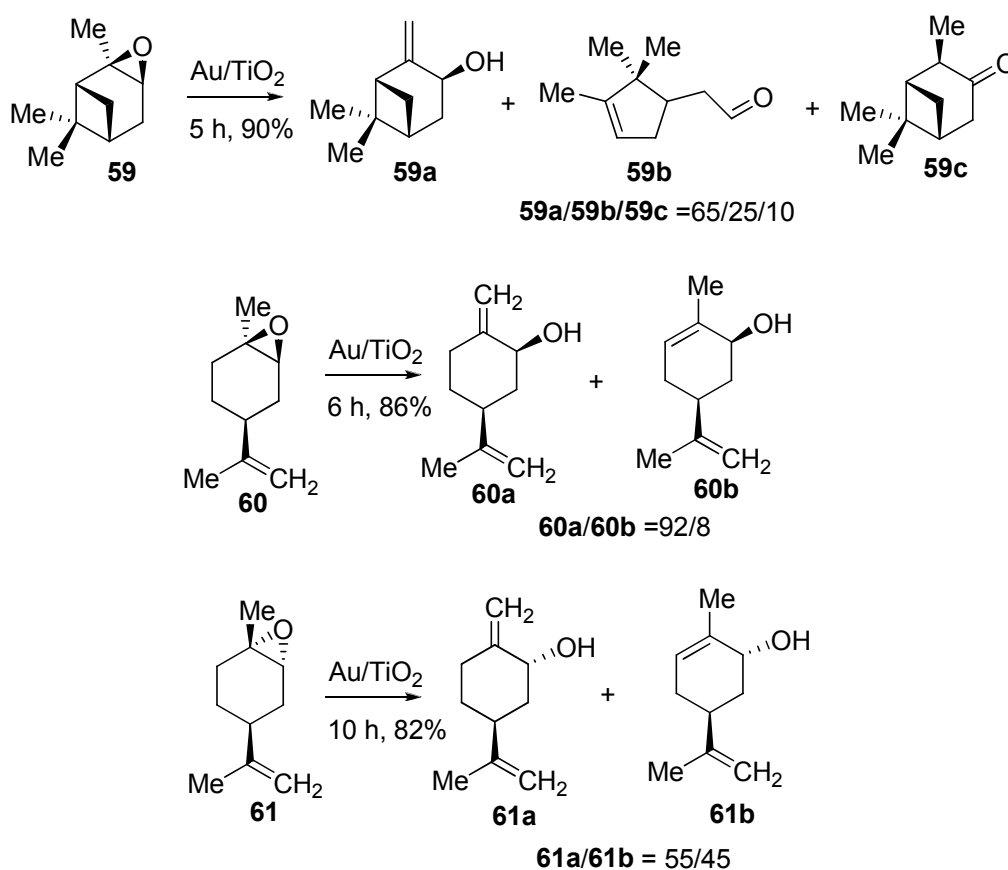
Η σύνθεση των υποστρωμάτων **9**, **10** και **12** πραγματοποιήθηκε με αντίδραση των αντίστοιχων αλκενίων με NBS σε διαλύτη THF/H₂O και στη συνέχεια επεξεργασία την αντίστοιχης βρωμοϋδρίνης με μεθανολικό διάλυμα K₂CO₃, όπως φαίνεται στο Σχήμα 94. Τα υπόλοιπα εποξειδία των οποίων η μελέτη κυκλοποίησης παρατίθεται παρακάτω (εκτός από το **62** που είναι εμπορικά διαθέσιμο) συντέθηκαν με απευθείας εποξείδωση των αντίστοιχων αλκενίων με m-CPBA (Σχήμα 94).



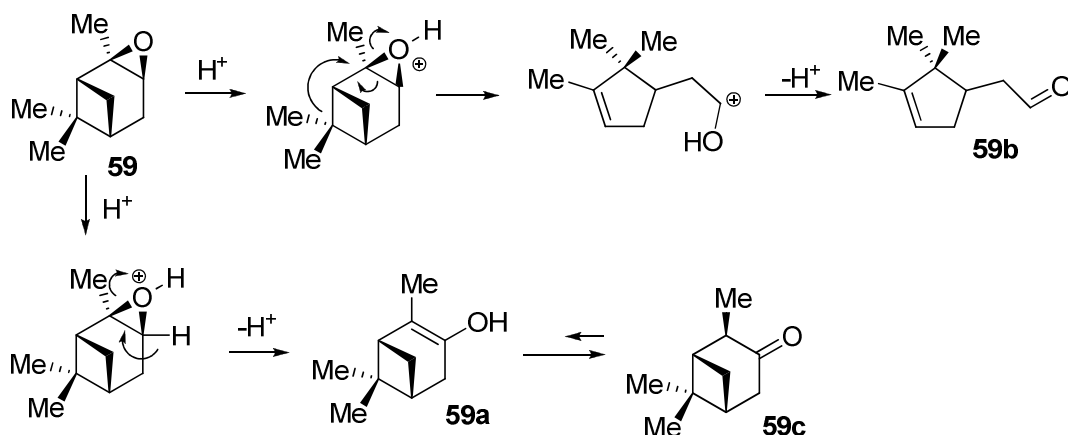
Σχήμα 95: Προϊόντα ισομερείωσης των εποξειδίων **9**, **10**, **12**, **57** και **58** παρουσία Au/TiO₂.

Ένα πολύ ευαίσθητο υπόστρωμα παρουσία οξέων,¹⁴⁷ το εποξειδίο του α-πινενίου (**59**), αντέδρασε παρουσία Au/TiO₂ σχηματίζοντας κυρίως την *trans*-πιννοκαρβεόλη (**59a**) και ένα μείγμα παραπροϊόντων την καμφολενική αλδεΐδη (**59b**) και την πινανόνη (**59c**) με σχετική αναλογία **59a/59b/59c**=65/25/10 (Σχήμα 96). Παρουσία, οξέων, είτε Bronsted είτε Lewis, η καμφολενική αλδεΐδη είναι το κύριο προϊόν και σχηματίζεται με διπλή αναδιάταξη στο ενδιάμεσο πρωτονιωμένο εποξειδίο (Σχήμα 97).⁷⁶

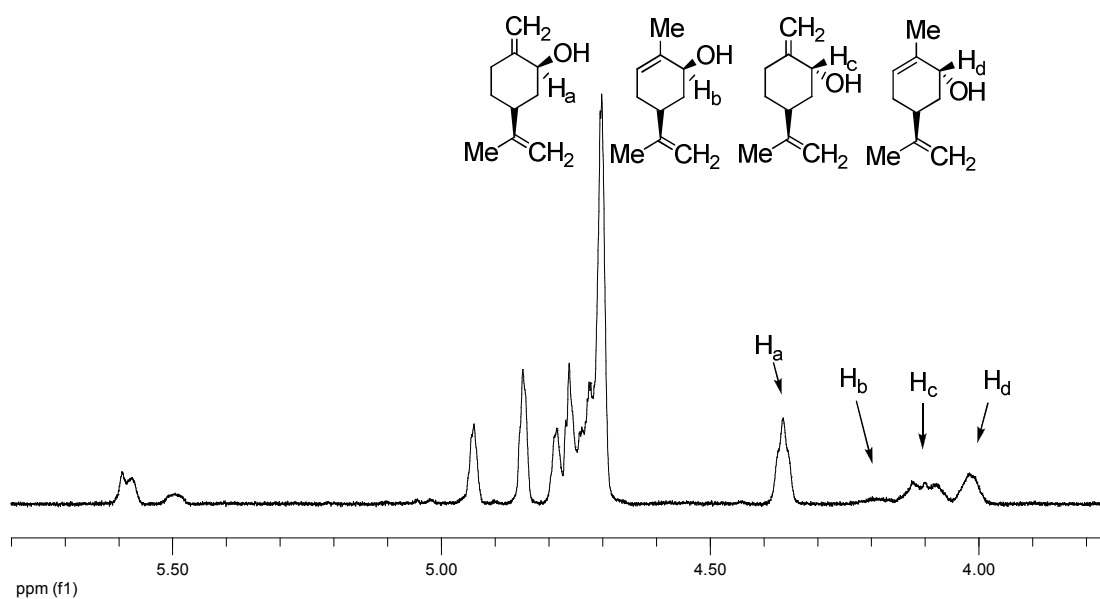
Στην περίπτωση του μείγματος των διαστερομερών εποξειδίων του λεμονενίου **60** και **61** (σχηματίζονται σε αναλογία ~55/45 κατά την εποξείδωση του λεμονενίου με mCPBA), το *cis*-**60** σχηματίζει σχεδόν αποκλειστικά την αλλυλική αλκοόλη **60a**,¹⁴⁸ ενώ το *trans*-**61** οδηγεί σ' ένα σχεδόν ισομοριακό μείγμα των **61a**¹⁴⁸ και **61b** (Σχήμα 96).



Σχήμα 96: Προϊόντα ισομερείωσης των εποξειδίων **59-61** παρουσία Au/TiO₂.



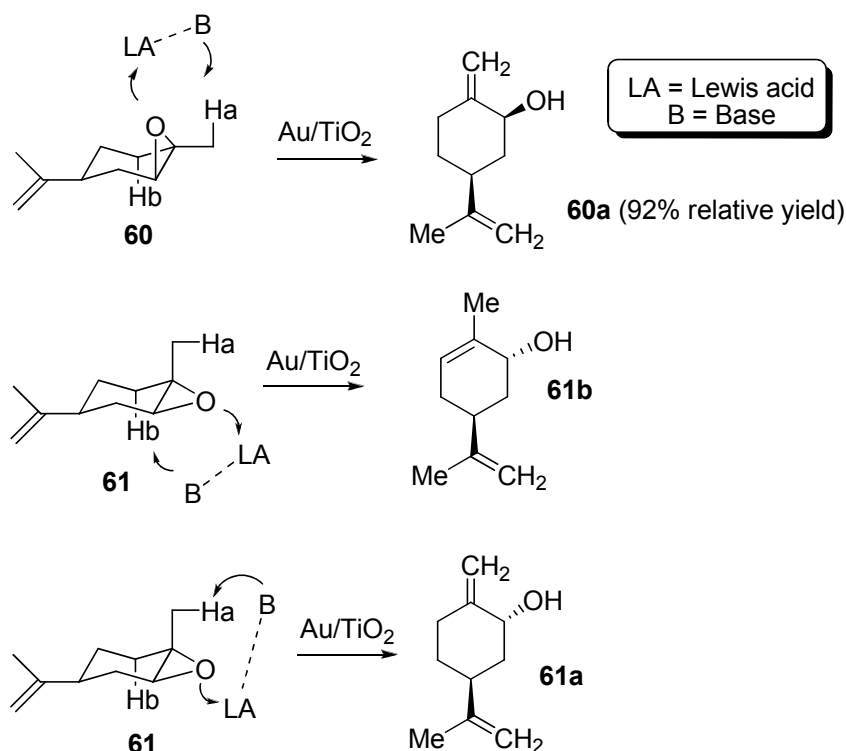
Σχήμα 97: Μηχανισμός της όξινα καταλυόμενης μετατροπής του εποξυ α-πινενίου (**59**) σε καμφολενική αλδεύδη (**59b**) και πινενόνη (**59c**).



Φάσμα 15 : Περιοχή φάσματος ¹H NMR των προϊόντων ισομερείωσης του μείγματος **60** και **61**.

Μια λογική εξήγηση αυτού του αποτελέσματος μπορεί να δοθεί αν θεωρήσουμε ότι ο μηχανισμός είναι σύγχρονος. Παρακάτω, στη βάση στερεοϊσοτοπικών μελετών, πράγματι, ο μηχανισμός της ισομερείωσης αποδείχθηκε ότι είναι σύγχρονος. Στην σταθερότερη διαμόρφωση ανάκλιντρου του *trans*-**61**, ο δεσμός C-H_b είναι σε αξονική θέση (Σχήμα 98) και συναγωνίζεται σε δραστηκότητα τα υδρογόνα (H_a) της μεθυλομάδας, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται η *trans*-

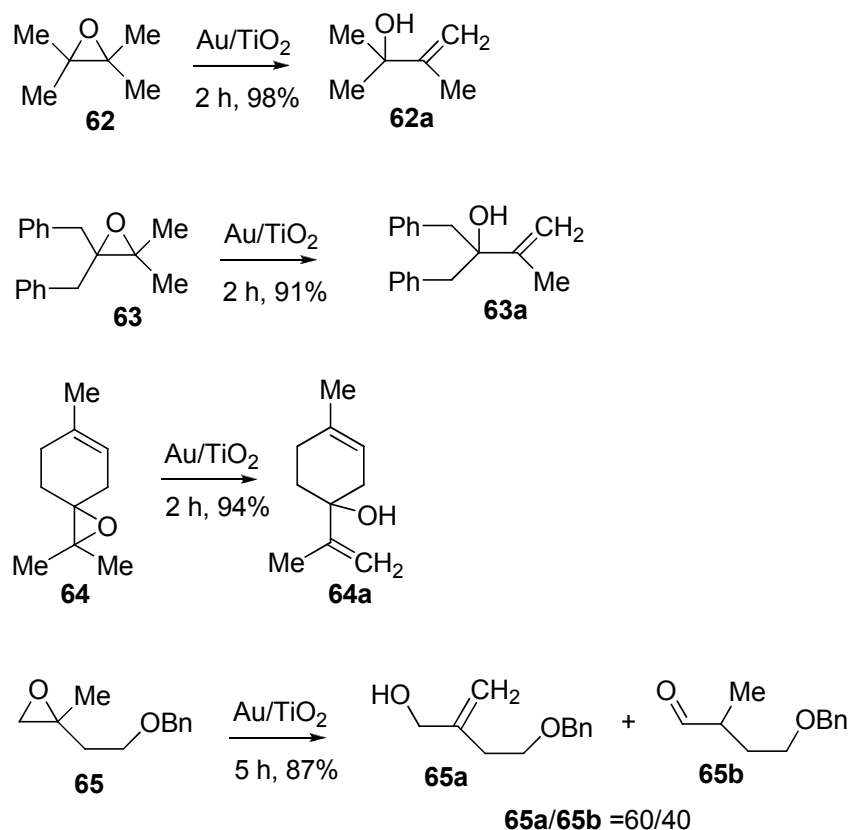
καρβεόλη (**61b**) σε σημαντικό ποσοστό. Σαν LA στο Σχήμα 23, υποδηλώνεται μια όξινη κατά Lewis θέση στον καταλύτη (Au⁺ ή Au³⁺), ενώ σαν B, μια βασική κατά Lewis θέση (πιθανότατα τα άτομα O του TiO₂). Στη σταθερότερη διαμόρφωση ανάκλιντρου του διαστερομερούς εποξειδίου *cis*-**60** η ισομερείωση από την “πάνω” επιφάνεια οδηγεί στο προϊόν **60a** μέσω αποκλειστικής απόσπασης του H_a από την μεθυλομάδα. Το H_b έχει αξονική διεύθετηση προς την “αντίθετη” επιφάνεια και δεν μπορεί να αποσπαστεί. Επομένως, σαν κύριο προϊόν σχηματίζεται το **60a** ενώ το σχετικό ποσοστό σχηματισμού της *cis*-καρβεόλης (**60b**) είναι πολύ μικρό (~8%). Πιθανότατα, το προϊόν **60b** σχηματίζεται από αντίστοιχη απόσπαση μέσω διαμόρφωσης του **60** τύπου λουτήρα.



Σχήμα 98 : Επεξήγηση της εκλεκτικότητας κατά τον ισομερισμό των διαστερομερών εποξειδίων του λεμονενίου **60** και **61**.

Πρέπει να τονιστεί ότι, σε μερικές περιπτώσεις υποστροφμάτων η τοποεκλεκτικότητα σχηματισμού των αντίστοιχων αλλυλικών αλκοολών, είναι εντυπωσιακή. Εκτός από την περίπτωση του εποξειδίου **57**, που αναφέρθηκε προηγουμένως, χαρακτηριστικά είναι και τα παραδείγματα των εποξειδίων **63** και **64** που παρατίθενται στο Σχήμα 24. Στην περίπτωση του εποξειδίου **63** σχηματίζεται

αποκλειστικά η αλλυλική αλκοόλη **63a**, χωρίς να προκύψει καθόλου ισομερές προϊόν από απόσπαση του περισσότερο παρεμποδισμένου βενζυλικού υδρογόνου προς το σχηματισμό μιας θερμοδυναμικά σταθερότερης αλλυλικής αλκοόλης (εκτεταμένη συζυγία με τον αρωματικό δακτύλιο). Το προϊόν **63a** προκύπτει με απόσπαση ατόμου υδρογόνου από την μεθυλομάδα (λιγότερο παρεμποδισμένη θέση).

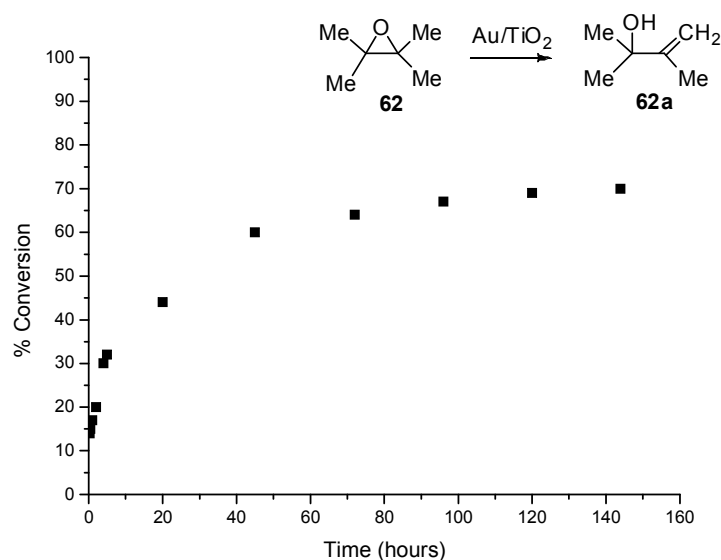


Σχήμα 99: Προϊόντα ισομερείωσης των εποξειδίων **60-65** παρουσία Au/TiO₂.

Η ίδια εκλεκτικότητα παρατηρήθηκε και στην περίπτωση του εποξυτερπινολενίου (**64**), το οποίο σχηματίζει αποκλειστικά το φυσικό προϊόν *p*-μενθα-1,8-διεν-4-όλη (**64a**). Στο υπόστρωμα αυτό θα μπορούσαν να σχηματιστούν 2 επιπλέον προϊόντα με απόσπαση ατόμου υδρογόνου από μεθυλενική θέση (μέσα στο δακτύλιο), τα οποία μάλιστα είναι και θερμοδυναμικά σταθερότερα. Με βάση λοιπόν τα αποτελέσματα ισομερείωσης που παρατέθηκαν, ο νέος διπλός δεσμός στο προϊόν ισομερισμού, σχηματίζεται κατά προτίμηση με απόσπαση ατόμου υδρογόνου από την λιγότερο παρεμποδισμένη θέση. Τέλος, στην περίπτωση του διυποκατεστημένου εποξειδίου **65**, εκτός από την αλλυλική αλκοόλη **65a**, που προκύπτει με απόσπαση

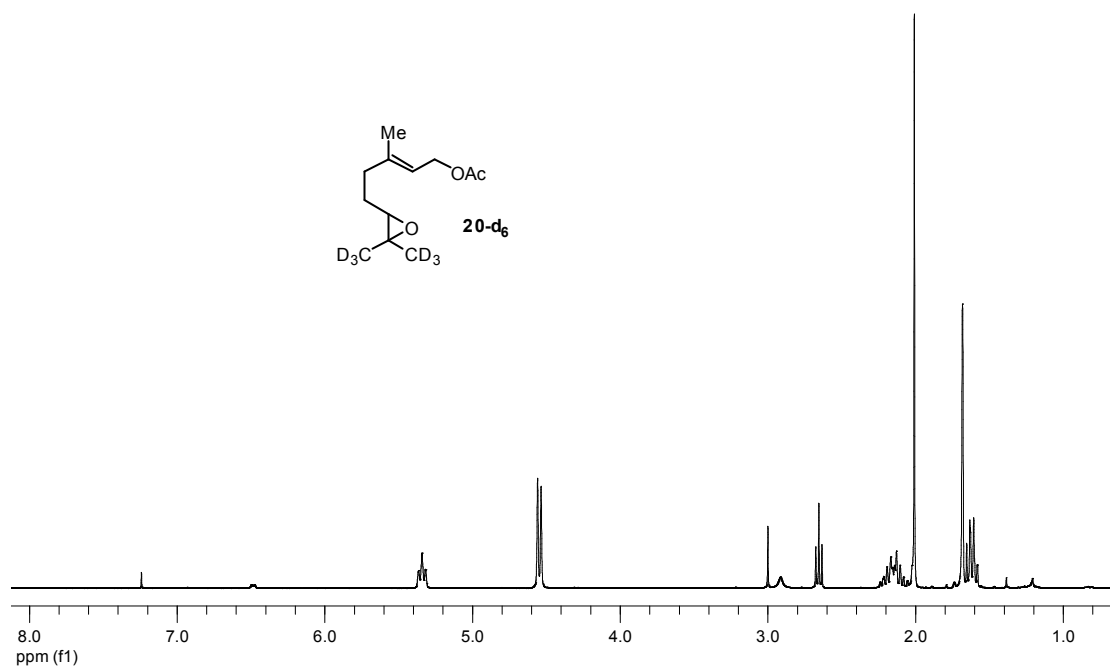
ατόμου Η από την λιγότερο παρεμποδισμένη μεθυλομάδα, σχηματίζεται σε σχετικά μεγάλη απόδοση (~40%) η αλδεΰδη **65b**, τυπικό προϊόν μιας όξινα καταλυόμενης ισομερείωσης.

Χρησιμοποιώντας το υπόστρωμα **62** ως αναφορά, υπολογίσαμε τον αριθμό επανάληψης του καταλυτικού κύκλου (TON, turn over number) και βρέθηκε ίσος με 950 (Σχήμα 100). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι, λιγότερα από 15 mgr καταλύτη (Au/TiO₂ με 1.5% Au w/w) μπορούν να καταλύσουν την ισομερίωση 1 mmol = 100 mgr εποξειδίου (144 h, 80 °C).

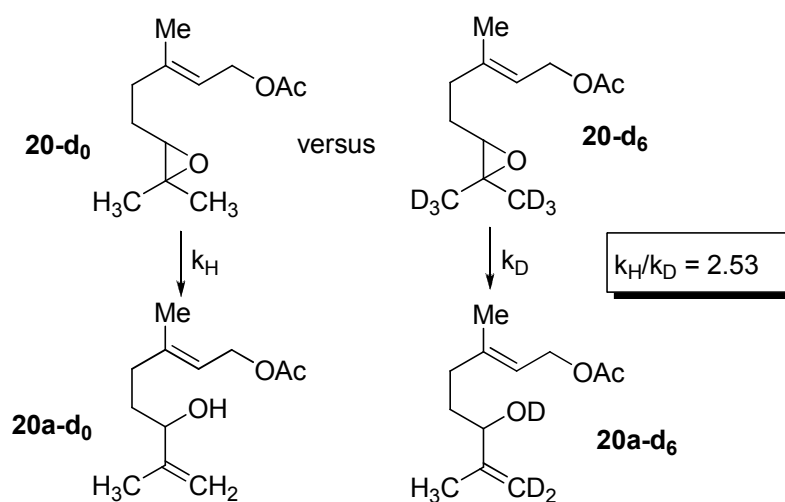


Σχήμα 100 : Κινητική ισομερείωσης του εποξειδίου **62** προς την αλλυλική αλκοόλη **62a**. (Συνθήκες: 50 mgr Au/TiO₂, 5 mmol εποξειδίου **62**).

Στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε τον μηχανισμό αυτής της ισομερείωσης, πραγματοποιήθηκαν στερεοϊσοτοπικές μελέτες. Κατά τον κινητικό συναγωνισμό (Σχήμα 26) μεταξύ του οξικού εστέρα της 6,7-εποξυγερανιόλης (**20-d₀**, k_H) και του ισοτοπικά επισημασμένου οξικού εστέρα της 6,7-εποξυγερανιόλης (**20-d₆**, k_D), και σε μετατροπή 15-30% υπολογίστηκε ένα ισοτοπικό φαινόμενο k_H/k_D = 2.53±0.03. Το ισοτοπικά επισημασμένο εποξείδιο συντέθηκε με ακετυλίωση της αντίστοιχης αλκοόλης **33-d₀** (βλ. Σχήμα 46), με οξικό ανυδρίτη παρουσία DMAP σαν καταλύτη.



Φάσμα 18: Φάσμα ¹H NMR του ισοτοπικά επισημασμένου εποξειδίου **20-d₆**.



Σχήμα 101: Πρωτοταγές διαμοριακό ισοτοπικό φαινόμενο για τον ισομερισμό του οξικού εστέρα της εποξυ γερανιόλης.

Ο λόγος k_H/k_D που αντιστοιχεί σε ένα διαμοριακό πρωτοταγές ισοτοπικό φαινόμενο, μετρήθηκε με τη χρήση αέριας χρωματογραφίας, αφού με τη χρήση κατάλληλου θερμοκρασιακού προγράμματος είναι ξεκάθαρη η διάκριση τόσο των συναγωνιζόμενων αντιδρώντων εποξειδίων **20-d₀** και **20-d₆**, όσο και των προϊόντων

τους (Εικόνα 6). Ο υπολογισμός του ισοτοπικού φαινομένου έγινε με βάση την παρακάτω εξίσωση :

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\log (1-[20a-d_0]/[20-d_0])}{\log (1-[20a-d_6]/[20-d_6])}$$

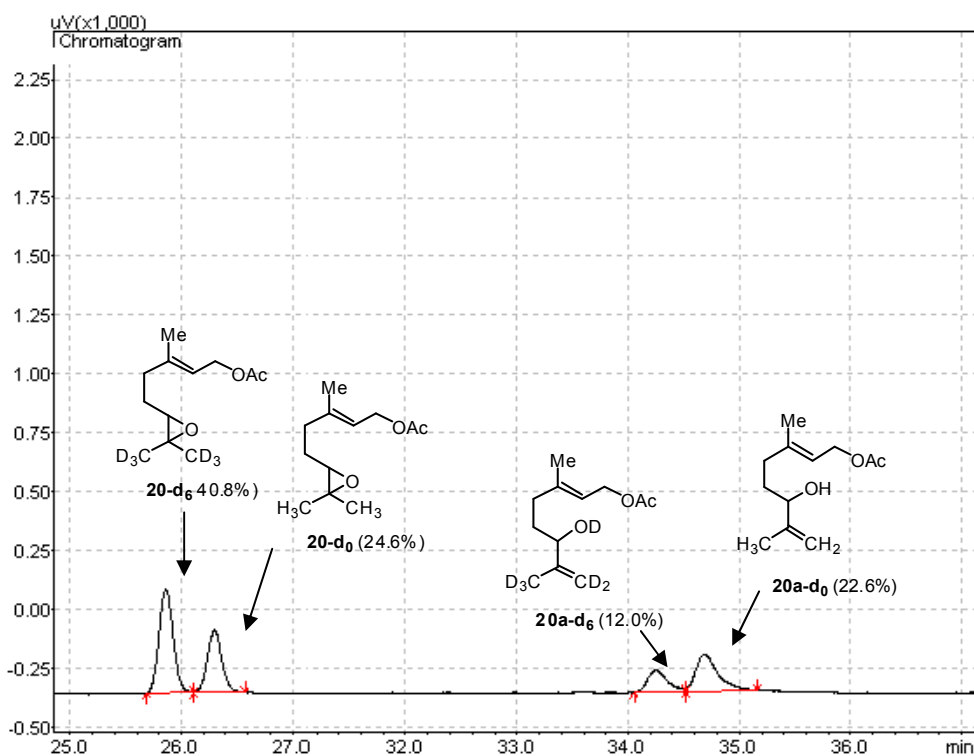
όπου :

[20a-d₀]: η ποσότητα του πρωτονιωμένου υποστρώματος που έχει αντιδράσει.

[20-d₀]: η αρχική ποσότητα του πρωτονιωμένου υποστρώματος.

[20a-d₆]: η ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος που έχει αντιδράσει.

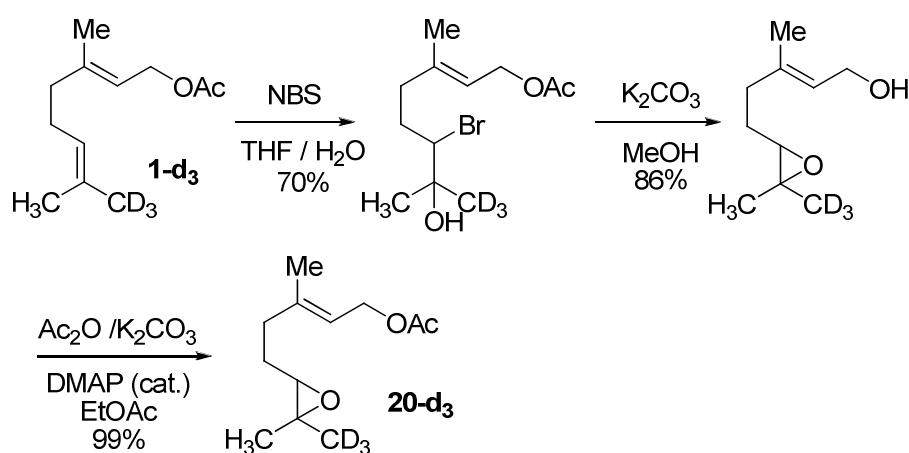
[20-d₆] η αρχική ποσότητα του δευτεριωμένου υποστρώματος.



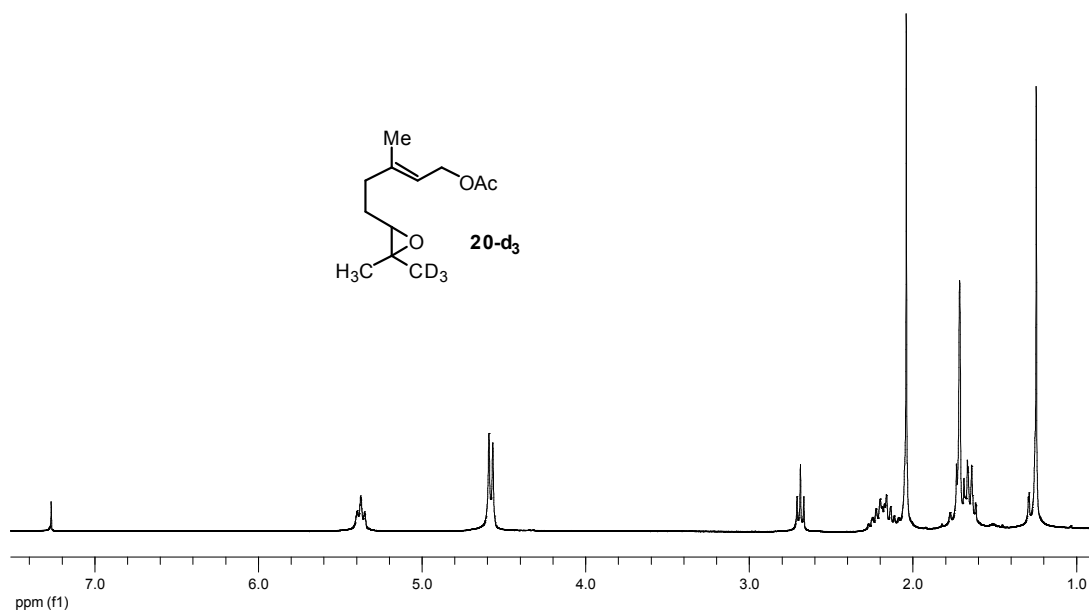
Εικόνα 6: Ενδεικτικό χρωματογράφημα (GC) για το συναγωνιστικό ισομερισμό μεταξύ των εποξειδίων **20-d₀** και **20-d₆**.

Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει ότι, η απόσπαση ατόμου υδρογόνου γίνεται στο καθοριστικό για την ταχύτητα στάδιο της αντίδρασης. Θα επανέλθουμε στην ανάλυση αυτού του ισοτοπικού φαινομένου αφού πρώτα παρατεθεί ένα ακόμα πείραμα. Συνεχίζοντας τις στερεοϊσοτοπικές μελέτες, συνθέσαμε το στερεοεκλεκτικά

επισημασμένο εποξειδίο **20-d₃** (Σχήμα 102) από εποξείδωση του αντίστοιχα στερεοεκλεκτικά παρασκευασθέντος **1-d₃** (βλ. Σχήμα 38, Κεφάλαιο 3.2). Η εποξείδωση πραγματοποιήθηκε από αντίδραση του **1-d₃** με NBS σε διαλύτη THF/H₂O, ακολουθούμενη από κατεργασία της βρωμοϋδρίνης με K₂CO₃ σε MeOH. Η διαδικασία αυτή σχηματίζει την αντίστοιχη αλκοόλη η οποία αντιδρώντας με Ac₂O και καταλύτη DMAP, σχημάτισε τον οξικό εστέρα της 6,7-εποξυ γερανιόλης-d₃ (**20-d₃**). Η διαστερομερική καθαρότητα του εποξειδίου **20-d₃** στο τεταρτοταγές άτομο C του εποξειδίου ήταν ~95/5 (βλ. περιοχή 1.0-1.5 ppm στο Φάσμα 18).

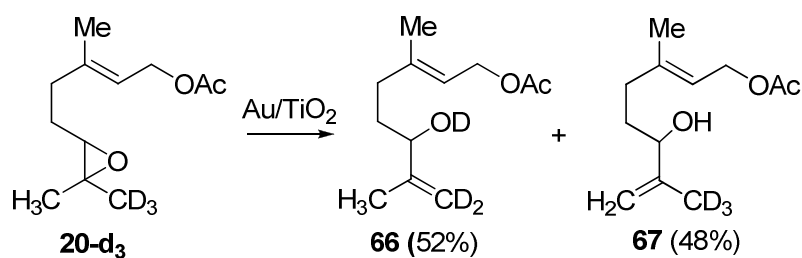


Σχήμα 102: Σύνθεση του ισοτοπικά επισημασμένου εποξειδίου **20-d₃**.

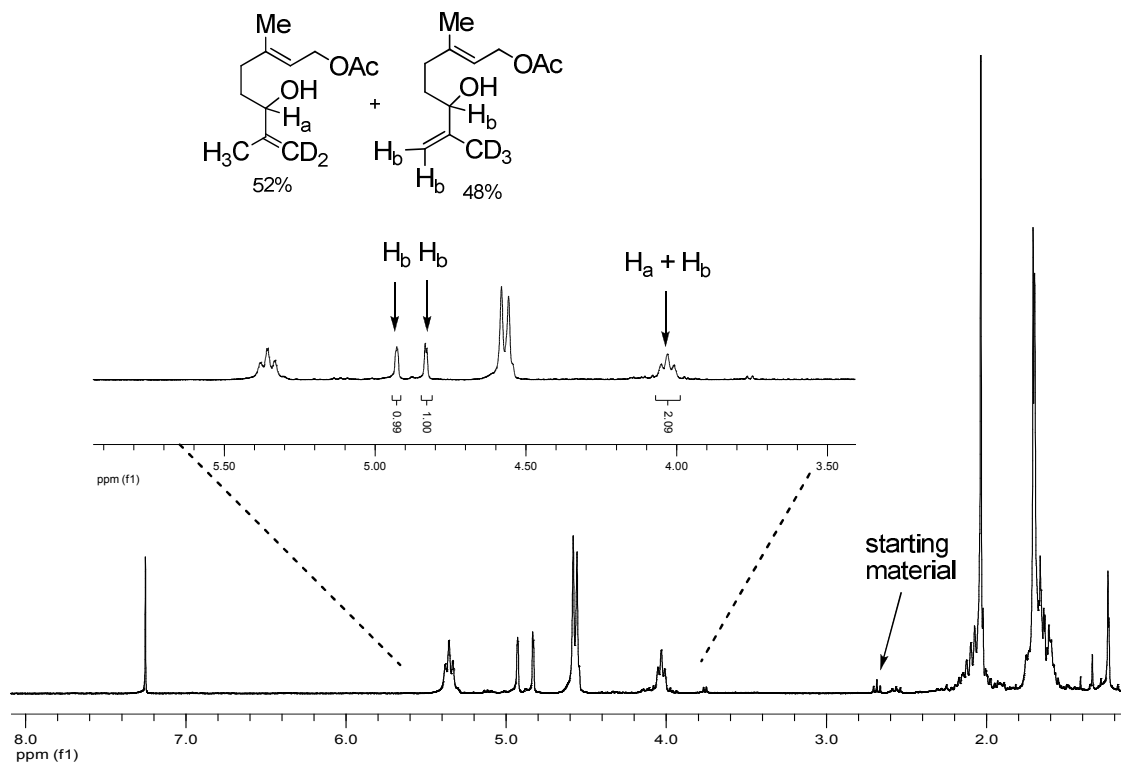


Φάσμα 19: Φάσμα ¹H NMR του εποξειδίου **20-d₃**.

Η καταλυτική ισομερείωση του **20-d₃** από τον Au/TiO₂, (Σχήμα 103), έδειξε μικρή εκλεκτικότητα (Φάσμα 20) ως προς την απόσπαση ατόμου δευτερίου (52%) έναντι ατόμου υδρογόνου (48%). Η αναλογία των δύο προϊόντων **66** και **67** προέκυψε από ολοκλήρωση των κατάλληλων απορροφήσεων στο φάσμα ¹H NMR του μείγματος της αντίδρασης. Οι δύο απλές κορυφές στα 4.83 ppm και 4.92 ppm, αντιστοιχούν στα δύο βινυλικά πρωτόνια H_b, ενώ η τριπλή κορυφή στα 4.05 ppm αντιστοιχεί στα πρωτόνια H_a+H_b των προϊόντων της ισομερείωσης (βλ. Φάσμα 20).

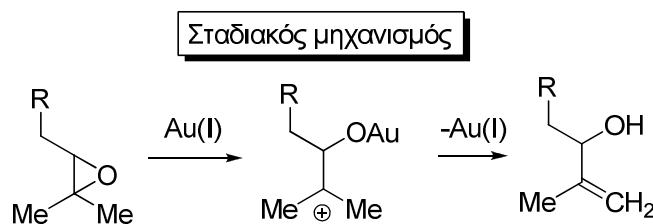


Σχήμα 103 : Ισομερείωση του επισημασμένου εποξειδίου **20-d₃** παρουσία Au/TiO₂.



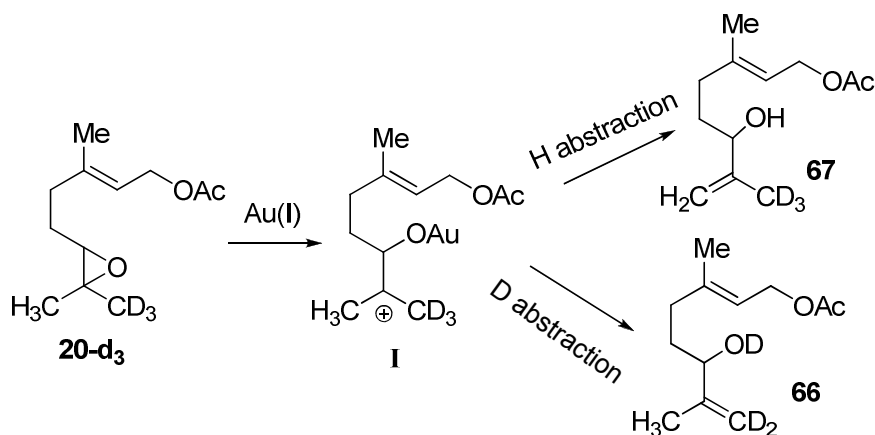
Φάσμα 20: Φάσμα ακατέργαστου μείγματος των προϊόντων ισομερείωσης του εποξειδίου **20-d₃** παρουσία του καταλύτη Au/TiO₂ σε ~80-85% μετατροπή.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω στερεοϊσοτοπικά αποτελέσματα, μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο ενός σταδιακού μηχανισμού (όξια καταλυόμενη διάνοιξη του εποξειδίου και σχηματισμό ενός ενδιάμεσου καρβοκατιόντος). Αν υποθέσουμε ότι ο μηχανισμός της ισομερείωσης είναι σταδιακός (Σχήμα 104) σχηματίζοντας στο καθοριστικό στάδιο της αντίδρασης ένα ενδιάμεσο καρβοκατιόν, τότε θα περιμέναμε ένα β-δευτεροταγές διαμοριακό ισοτοπικό φαινόμενο $k_H/k_D > 1$ για τον συναγωνισμό του **20-d₀** με το **20-d₆**. Ωστόσο δεν θα αναμενόταν να προσεγγίζει ή να υπερβεί την τιμή 2 (βλ. σχετική συζήτηση στην Ενότητα 3.2.β). Επομένως, αυτός ο πιθανός μηχανισμός απορρίπτεται. Στην περίπτωση ενός σταδιακού μηχανισμού με καθορίζον για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο το δεύτερο (απόσπαση ατόμου H), θα αναμενόταν $k_H/k_D > 1$ λόγω ενός πρωτοταγούς ισοτοπικού φαινομένου όπως πράγματι μετρήθηκε. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ισομερείωσης του εποξειδίου **20-d₃** που θα αναλυθούν ευθύς παρακάτω, αποκλείουν και αυτό τον πιθανό μηχανισμό.



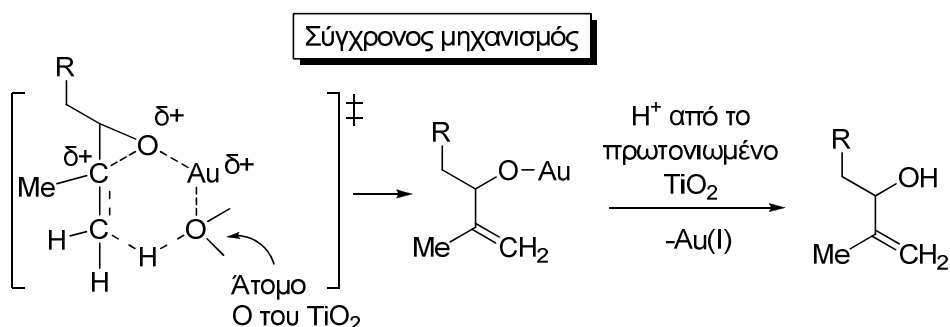
Σχήμα 104: Σταδιακός μηχανισμός για την ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες παρουσία Au(I).

Στην περίπτωση του **20-d₃**, θα αναμέναμε το προϊόν **67** (απόσπαση ατόμου H) να υπερτερεί σημαντικά έναντι του προϊόντος **66** (απόσπαση ατόμου D) λόγω πρωτοταγούς ισοτοπικού φαινομένου, ανεξάρτητα εάν λαμβάναμε υπόψη ένα σταδιακό μηχανισμό με καθορίζον για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο είτε το πρώτο είτε το δεύτερο (Σχήμα 105).



Σχήμα 105: Στην περίπτωση σταδιακού μηχανισμού ισομερείωσης του εποξειδίου **20-d₃**, το ενδιάμεσο **I** αναμένεται να δώσει αναλογία προϊόντων **67**>**66** ανεξάρτητα αν σχηματίζεται ή όχι στο καθοριστικό για την ταχύτητα της αντίδρασης στάδιο.

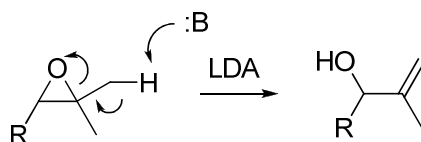
Οι στερεοχημικές μελέτες που πραγματοποιήσαμε, απορρίπτουν λοιπόν ένα σταδιακό μηχανισμό για την ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες, ωστόσο είναι σε πλήρη συμφωνία με έναν σύγχρονο μηχανισμό (Σχήμα 106), που περιλαμβάνει μια εξαμελή μεταβατική κατάσταση. Έτσι, συναρμογή του εποξειδίου με ένα ηλεκτρονιόφιλο άτομο Au(I) ή Au(III) στην επιφάνεια του TiO₂ και ταυτόχρονη απόσπαση ατόμου υδρογόνου από ένα γειτονικό ως προς την εποξειδική ομάδα άνθρακα, από άτομο οξυγόνου της επιφάνειας του TiO₂ οδηγεί στο σχηματισμό της αλλυλικής αλκοόλης.



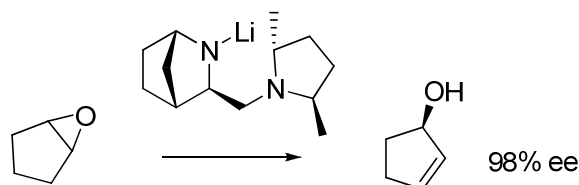
Σχήμα 106 : Προτεινόμενος σύγχρονος μηχανισμός ισομερείωσης εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au προσροφημένα σε επιφάνεια TiO₂.

Στην περίπτωση του εποξειδίου **20**, εκτιμούμε ότι, η δραστηριότητα του λιγότερο παρεμποδισμένου μεθυλίου, είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή του περισσότερο παρεμποδισμένου. Με επισήμανση όμως του λιγότερο παρεμποδισμένου μεθυλίου με άτομα δευτερίου (CD₃, εποξείδιο **20-d₃**), η δραστηριότητά του μειώνεται και σχεδόν εξισώνεται με αυτή του περισσότερο παρεμποδισμένου μεθυλίου, εξαιτίας ενός πρωτοταγούς ισοτοπικού φαινομένου το οποίο είναι της τάξης του $k_H/k_D \sim 2.5$. Αυτή η εκλεκτικότητα, είναι σε απόλυτη συμφωνία με την τοποεκλεκτικότητα που παρουσιάζεται κατά τον σχηματισμό των αλλυλικών αλκοολών, που προέρχονται από τα εποξείδια **57**, **63**, **64** και **65** όπου η απόσπαση ατόμου υδρογόνου πραγματοποιείται από την λιγότερο παρεμποδισμένη θέση.

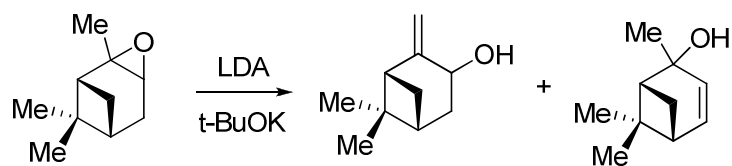
Ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες έχει αναφερθεί μερικές φορές στην βιβλιογραφία, ωστόσο καμία από αυτές τις μεθοδολογίες δεν είναι καταλυτική. Με την επίδραση ισχυρών αλκυλαμιδικών βάσεων (π.χ. LDA)¹⁴⁹⁻¹⁵² σε εποξείδια, σχηματίζονται ισομερείς αλλυλικές αλκοόλες, στη βάση της παρακάτω διαδικασίας:



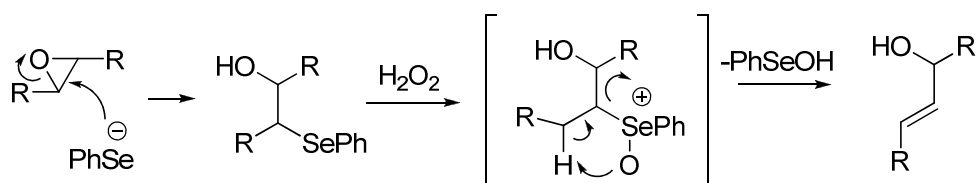
Μάλιστα η ερευνητική ομάδα του Andersson¹⁵³ χρησιμοποίησε χειρόμορφες αλκυλαμιδικές βάσεις για τη σύνθεση οπτικώς ενεργών αλλυλικών αλκοολών μέσω δυ-συμμετροποίησης (dysymmetrization) μεσομερικών εποξειδίων:



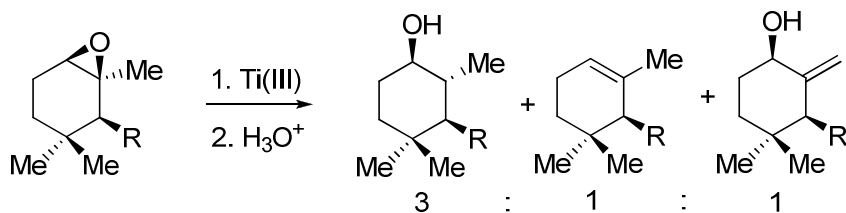
Επιπλέον, των αλκυλαμιδικών βάσεων έχουν χρησιμοποιηθεί μεικτές βάσεις αλκυλαμιδίων-αλκοξειδίων (Li-K superbases) για την επίτευξη αυτού του ισομερισμού.¹⁵⁴ Κοινό γνώρισμα αυτών των μεθοδολογιών είναι η χρήση ισομοριακής τουλάχιστον ποσότητας βάσης ως προς το αντιδρών εποξείδιο:



Ισομερισμός εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί σε 2 στάδια χρησιμοποιώντας χημεία του Se, μεθοδολογία που δημοσίευσε η ερευνητική ομάδα του Sharpless.¹⁵⁵ Αρχικά πραγματοποιείται πυρηνόφιλη διάνοιξη του εποξειδίου από το ανιόν PhSe⁻ και το προϊόν οξειδώνεται με H₂O₂ (οξείδωση του σεληνιδίου σε σεληνοξείδιο). Το ασταθές σεληνοξείδιο υφίσταται ενδομοριακή αντίδραση απόσπασης οπότε σχηματίζεται μια αλλυλική αλκοόλη:

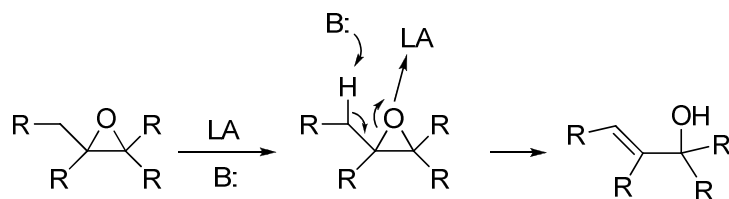


Ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες μπορεί να πραγματοποιηθεί και μέσω χημείας ριζών (αντίδραση με Ti^{III}).¹⁵⁶ Για παράδειγμα, αντίδραση εποξειδίων με Cr₂TiCl σχηματίζει αλλυλικές αλκοόλες σε χαμηλή ωστόσο απόδοση, αφού επιπρόσθετα σχηματίζονται προϊόντα αποξυγόνωσης του εποξειδίου και κορεσμένες αλκοόλες:



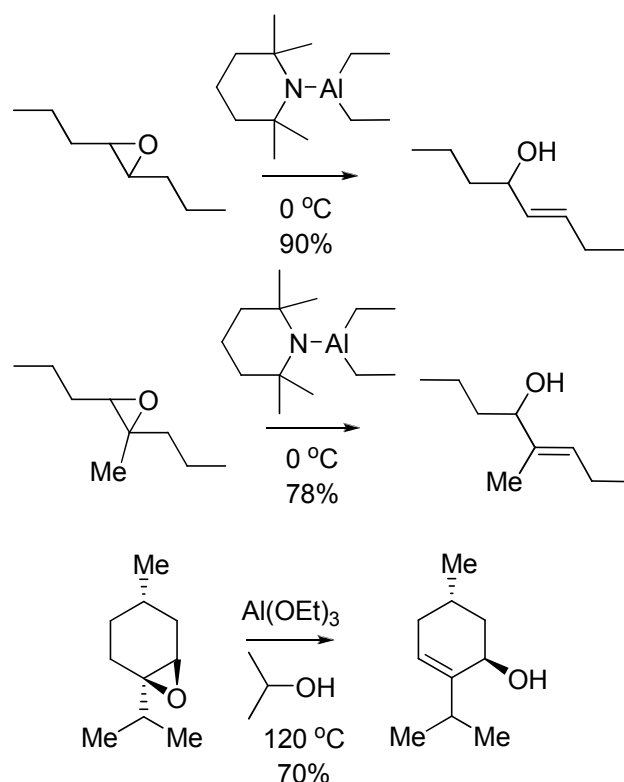
Μια άλλη προσέγγιση όσον αφορά την ισομερείωση ενός εποξειδίου σε μια αλλυλική αλκοόλη θα μπορούσε να θεωρηθεί λαμβάνοντας υπόψιν τη συνέργεια 2 καταλυτών, ενός όξινου και ενός βασικού σύμφωνα με το παρακάτω Σχήμα 32. Ο όξινος καταλύτης (LA) ενεργοποιεί το εποξείδιο, ενώ ο βασικός (B), αποσπά κατάλληλο άτομο υδρογόνου στον α-άνθρακα ως προς την εποξυ ομάδα. Αυτή

ακριβώς η καταλυτική συνέργεια λαμβάνει χώρα στην περίπτωση του Au/TiO₂ όπως περιγράφηκε στο Σχήμα 107.



Σχήμα 107: Η ισομερείωση ενός εποξειδίου σε αλλυλική αλκοόλη προϋποθέτει τη δράση ενός όξινου και ενός βασικού καταλύτη (LA: οξύ Lewis, B: βάση Lewis).

Η λογική αυτή εφαρμόστηκε από τις ερευνητικές ομάδες των Eschinasí¹⁵⁷ και Yamamoto,¹⁵⁸⁻¹⁵⁹ οι οποίες χρησιμοποίησαν αλκοξειδία του αργιλίου [Al(OR)₃] και τριύποκατεστημένες ενώσεις του Al με αμινομάδες [Al(NR)₃], αντίστοιχα με εξαιρετική επιτυχία στην ισομερείωση εποξειδίων (Σχήμα 108).

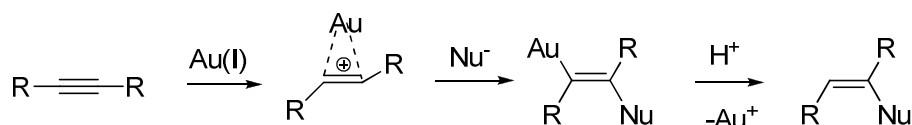


Σχήμα 108: Παραδείγματα ισομερείωσης εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες από οργανοαλουμινικά αντιδραστήρια Al(XR₃), όπου X=O ή N.

Τον όξινο χαρακτήρα έχει το Al(III), ενώ το βασικό τα άτομα O ή N. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται κάτω από ομογενείς συνθήκες και ενώ θεωρητικά θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν καταλυτικές, στην πράξη απαιτούνται από 1 έως 3 ισοδύναμα για την επίτευξη ικανοποιητικών αποδόσεων μετατροπής.

4.7 Ενεργοποίηση αλκυνίων καταλύομενη από τον Au/TiO₂

Όπως προτάθηκε νωρίτερα στην ισομερείωση εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες, καθώς και όπως είχε δειχθεί με φωτοηλεκτρονική φασματομετρία περίθλασης ακτίνων X (XPS),¹⁰⁰⁻¹⁰¹ στην επιφάνεια του TiO₂ εκτός από χρυσό σε μεταλλική κατάσταση (Au⁰) υπάρχουν και κατιοντικές μορφές του Au(I) και Au(III) οι οποίες και είναι υπεύθυνες για την καταλυτική δραστηρότητα του Au/TiO₂. Θεωρώντας την πλούσια χημεία που έχουν επιδείξει οι Au(I) και Au(III) στην ενεργοποίηση αλκυνίων^{88,126-130} κάτω από ομογενείς συνθήκες (Σχήμα 109), αποφασίσαμε να μελετήσουμε προκαταρκτικά την πιθανή δράση του Au/TiO₂ στην ενεργοποίηση τριπλών δεσμών C-C.

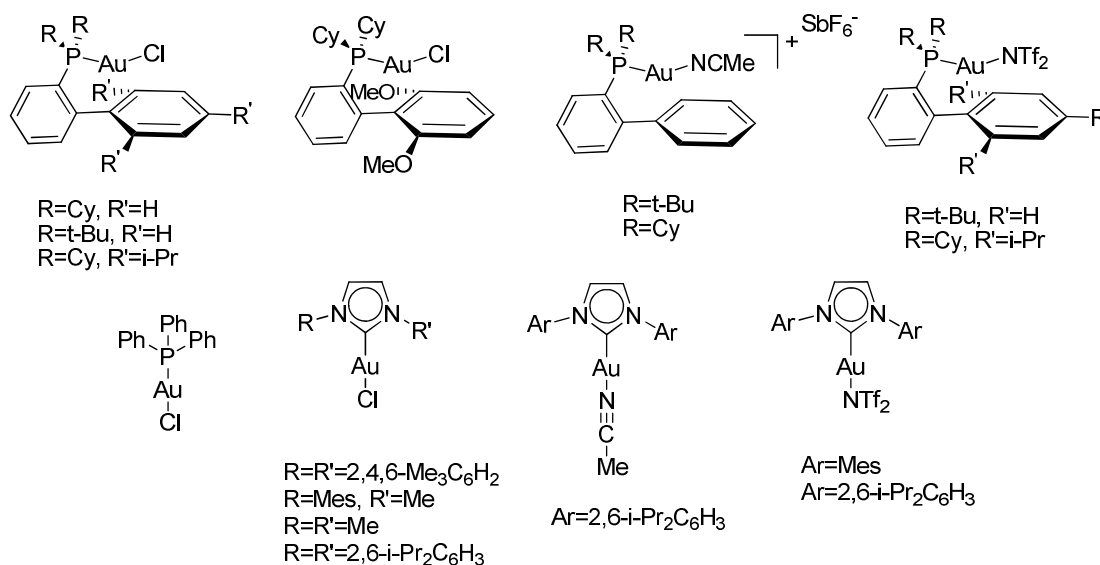


Σχήμα 109: Ενεργοποίηση αλκυνίων από Au(I).

Ο Au(I) εμφανίζει υψηλότερη αλκυνοφιλία (alkynophilicity) σε σχέση με όλα τα άλλα μέταλλα και η ιδιότητα αυτή έχει αξιοποιηθεί ευρύτατα στην πραγματοποίηση ποικίλων μετασχηματισμών στην Οργανική Χημεία, μέσω παγίδευσης των δημιουργημένων βινυλο καρβοκατιόντων (Σχήμα 109) από ποικίλα πυρηνόφιλα (C, N ή O).

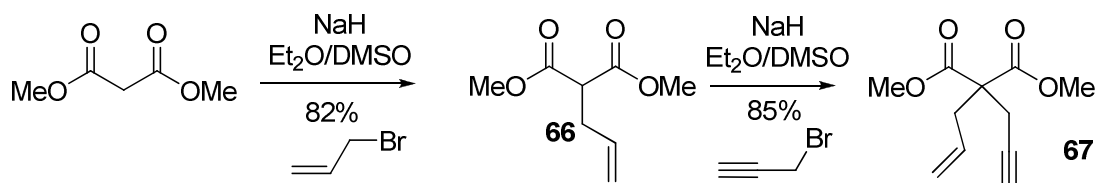
Οι πλέον δραστικές ενώσεις του Au που χρησιμοποιούνται ευρύτατα για το σκοπό αυτό, πέραν των αλάτων AuCl και AuCl₃ είναι σύμπλοκες ενώσεις στις οποίες ο Au(I) έχει σαν ligand είτε aza-ετεροκυκλικά καρβένια (N-heterocyclic carbenes, NHC), είτε άρυλο φωσφίνες. Στην περίπτωση μάλιστα των συμπλόκων όπου υπάρχει -Cl σαν υποκαταστάτης του Au, είναι απαραίτητη η προσθήκη κάποιου άλατος του Ag⁺, το οποίο δεσμεύει το Cl σαν χλωριούχο και ο χρυσός φορτίζεται θετικά (π.χ.

Ph₃PAu⁺ στην περίπτωση του Ph₃PAuCl). Ορισμένες από αυτές τις σύμπλοκες ενώσεις παρατίθενται στο Σχήμα 110.



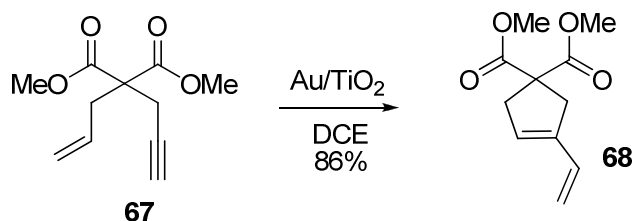
Σχήμα 110: Σύμπλοκες ενώσεις του Au που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ενεργοποίηση αλκυνίων υπό ομογενείς συνθήκες.

Στηριζόμενοι βάσιμα στο ότι ο καταλύτης Au/TiO₂ θα μπορούσε να καταλύσει την ενεργοποίηση αλκυνίων (ο πρώτος ετερογενής καταλύτης Au για το σκοπό αυτό), εξετάσαμε προκαταρκτικά τη μελέτη της κυκλοποίησης ενός γνωστού από την βιβλιογραφία υποστρώματος, του ενυνίου **67**. Ξεκινώντας από τον εμπορικά διαθέσιμο μηλονικό διμεθυλεστέρα και με αλκυλίωση μετά από επίδραση NaH σε διάλυμα Et₂O/DMSO από το αλλυλο βρωμίδιο, σχηματίστηκε η ένωση **66** με απόδοση 82%. Στη συνέχεια, αντίδραση της **66** με NaH σε διάλυμα Et₂O/DMSO και αλκυλίωση του ανιόντος από προπαργυλο βρωμίδιο, σχημάτισε το επιθυμητό ενύλιο **67** σε 85% απόδοση (Σχήμα 111).

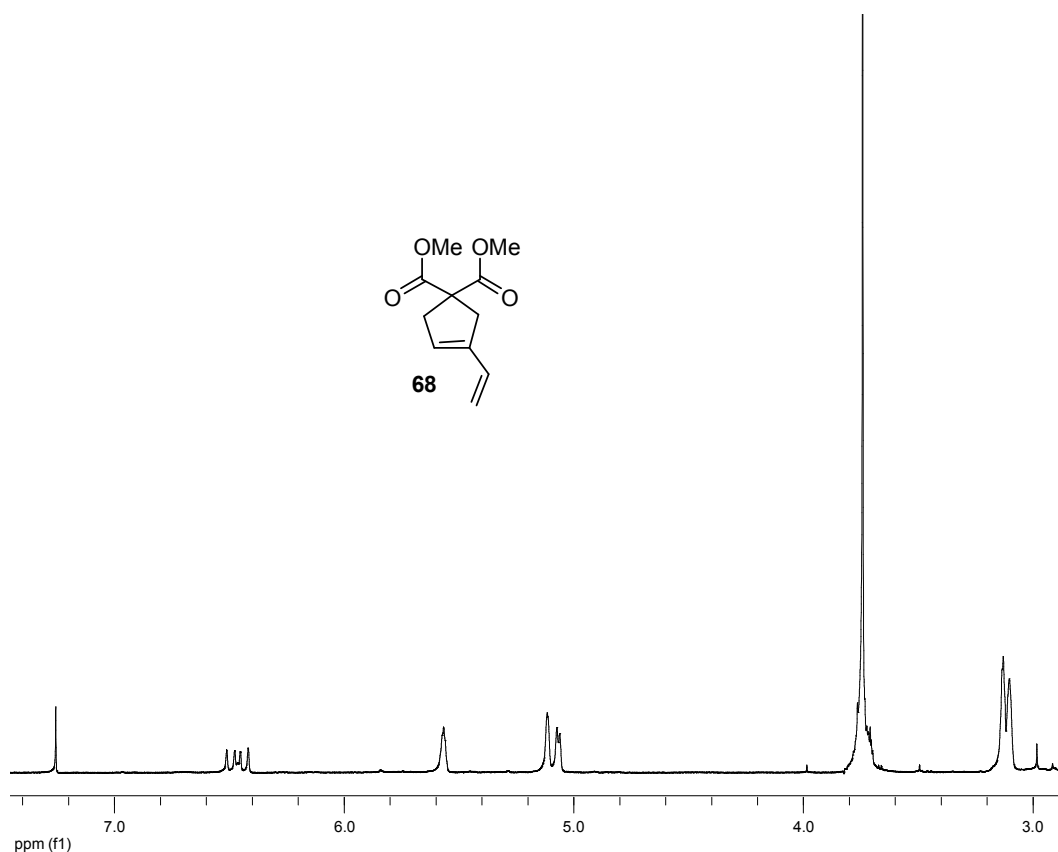


Σχήμα 111: Σύνθεση του ενυνίου **67**.

Αντίδραση του εννίου **67** υπεράνω Au/TiO₂ σε διαλύτη DCE, σχημάτισε μετά από 20 ώρες και σε 86% απόδοση, τον κυκλικό διεστέρα **68** (Σχήμα 112).

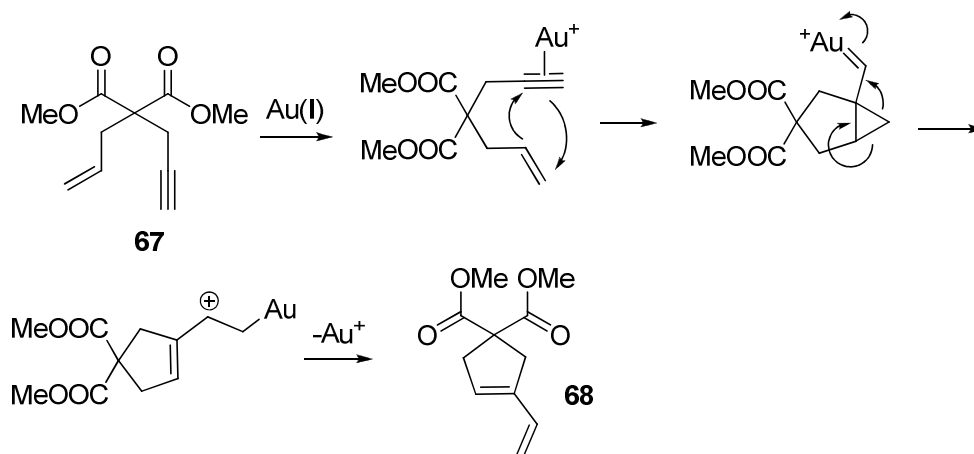


Σχήμα 112: Κυκλοποίηση του 1,5-εννίου **67** καταλυόμενη από τον Au/TiO₂.



Φάσμα 19: Φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **68**.

Ο μηχανισμός αυτής της κυκλοποίησης (Σχήμα 113) όπως έχει ήδη προταθεί στη βιβλιογραφία¹²⁷ περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου καρβενίου του Au (gold-carbene complex) το οποίο μέσω δομικών αναδιατάξεων καταλήγει στο διένιο **68**. Ανάλογος μετασχηματισμός είναι γνωστό ότι λαμβάνει χώρα παρουσία ενώσεων του Pd.¹⁶⁰⁻¹⁶¹

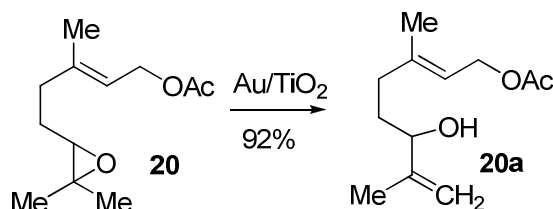


Σχήμα 113: Μηχανισμός σχηματισμού της ένωσης **68**.

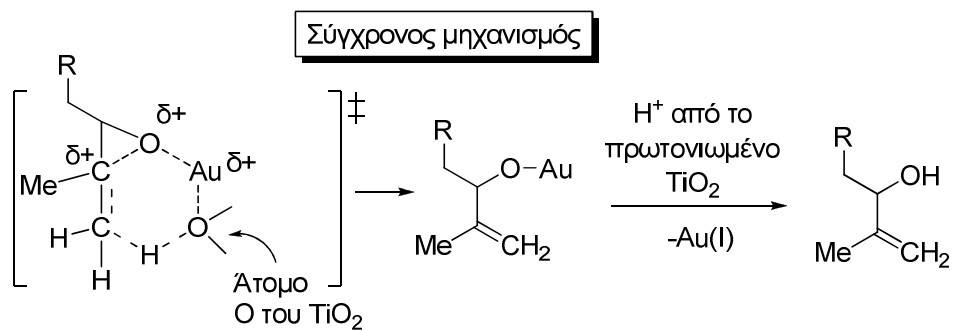
Το αποτέλεσμα αυτό είναι εξαιρετικά ενθαρρυντικό, αν ληφθεί υπόψιν ότι ο ετερογενής καταλύτης Au/CeO₂ έχει αναφερθεί πρόσφατα στη βιβλιογραφία¹⁶² σαν πλήρως αναποτελεσματικός στον κυκλοϊσομερισμό μιας σειράς εννίων όπως π.χ. η ένωση **67** και έχει οδηγήσει στη λεπτομερή μελέτη κυκλοϊσομερισμού εννίων καθώς και σε άλλες αντιδράσεις ενεργοποίησης αλκυνίων στο εργαστήριό μας από τη συνάδελφο Χ. Εφέ.

Συνοπτικά, με βάση τα αποτελέσματα αυτής της Ενότητας θα μπορούσαμε να τονίσουμε τα εξής:

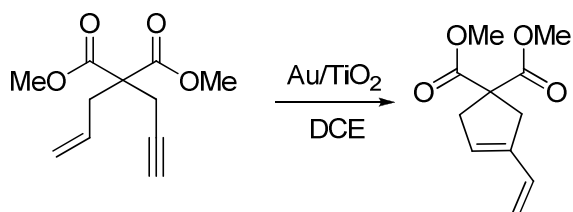
- Είναι η πρώτη φορά που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα στην επιφάνεια TiO₂ (Au/TiO₂), καταλύουν αποτελεσματικά τον ισομερισμό εποξειδίων σε αλλυλικές αλκοόλες με υψηλές αποδόσεις (>80%). Στις περισσότερες των περιπτώσεων η εκλεκτικότητα ως προς το σχηματισμό του διπλού δεσμού είναι αξιοσημείωτη καθώς η απόσπαση υδρογόνου πραγματοποιείται από την λιγότερο παρεμποδισμένη θέση.



- Η ισομερείωση πραγματοποιείται μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού σε συμφωνία με στερεοϊσοτοπικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, όπου έχουμε συναρμογή του εποξειδίου σε άτομα Au(I) ή Au(III) στην επιφάνεια του TiO₂ και ταυτόχρονη απόσπαση ατόμου υδρογόνου από κάποιο άτομο οξυγόνου του TiO₂.



- Ο Au/TiO₂ φαίνεται να είναι κατάλληλος καταλύτης και για την κυκλοποίηση 1,5-ενυνίων (πρώτος ετερογενής καταλύτης Au στην ενεργοποίηση αλκυνίων), ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προς την κατεύθυνση αυτή.



ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Όργανα, διατάξεις και γενικές πειραματικές τεχνικές

Τα φάσματα ^1H NMR, ^{13}C NMR και τα πειράματα nOe ελήφθησαν, σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3), σε φασματοόμετρα 300 και 500 MHz της Bruker.

Τα φάσματα μάζας (EI) ελήφθησαν σε φασματογράφο GC-MS μοντέλο Shimadzu GCMS-QP5050, που φέρει τριχοειδή στήλη QHR-47 30 μέτρων.

Ο έλεγχος της πορείας των αντιδράσεων και οι αναλύσεις των προϊόντων πραγματοποιήθηκαν με αέριο χρωματογράφο Shimadzu μοντέλο GC-17A με τριχοειδή στήλη 60 μέτρων (HP-5).

Ο διαχωρισμός και καθαρισμός των προϊόντων των αντιδράσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης, μεσαίας πίεσης (flash column chromatography) χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης SiO_2 (silica gel), ενώ οι χρωματογραφικές αναλύσεις λεπτής στοιβάδας (TLC) έγιναν με πλακίδια από SiO_2 , τα οποία μετά την ανάπτυξή τους στο ανάλογο σύστημα διαλυτών εκλούονταν σε υδατικό διάλυμα (94 mL) που περιείχε 6 mL H_2SO_4 (98%), 1.0 gr θειικό δημήτριο και 1.5 gr φωσφομολυβδικό οξύ, ενώ για περιπτώσεις όπου η ανάπτυξη των πλακιδίων TLC με το παραπάνω διάλυμα, χρησιμοποιήθηκε σαν διάλυμα έκλουσης 20% w/v φωσφομολυβδικό οξύ σε MeOH, το οποίο είναι εμπορικά διαθέσιμο.

Για την ξήρανσή τους ο διαιθυλαιθέρας (Et_2O) καθώς και το τετραϋδροφουράνιο (THF) αποστάχθηκαν από Na, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, παρουσία βενζοφαινόνης, ως δείκτη.

Ο ζεόλιθος HY, που είναι εμπορικά διαθέσιμος από την εταιρία Zeolyst υπόκειται πριν τη χρήση του παρατεταμένη ξήρανση υπό κενό αντλίας (10^{-4} torr) στους 120-130 °C για περίπου 12-24 ώρες.

Ο καταλύτης Au/ TiO_2 , είναι εμπορικά διαθέσιμος από το World Gold Council.

5.2 Γενικές συνθετικές μέθοδοι

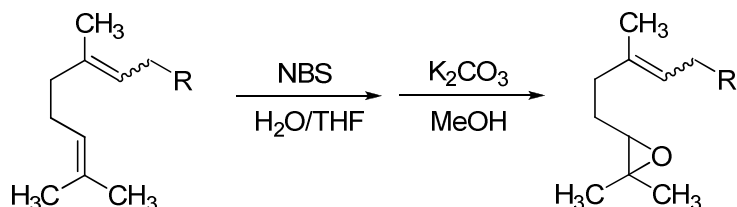
I) Αντίδραση ακετυλίωσης αλκοολών με οξικό ανυδρίτη

Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 mL διαλύονται 10 mmol αλκοόλης σε 30 mL οξικού αιθυλεστέρα. Κατόπιν προστίθενται στη σειρά 15 mmol οξικού ανυδρίτη, 15 mmol K_2CO_3 και 5% καταλύτη DMAP. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για περίπου μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, μετά την εξαφάνιση της αλκοόλης, το μίγμα αραιώνεται με αιθέρα και εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα $NaHCO_3$. Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και ο ακετυλοεστέρας της αλκοόλης λαμβάνεται σχεδόν ποσοτικά μετά την απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό.

II) Αναγωγή καρβονυλικών ενώσεων με $LiAlH_4$

Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη η οποία φέρει μαγνητικό αναδευτήρα, κάθετο ψυκτήρα και προσθετική χοάνη, τοποθετούνται υπό αδρανή ατμόσφαιρα 10 mmol $LiAlH_4$ και 30 mL άνυδρου αιθέρα. Το όλο εναιώρημα ψύχεται στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και ακολουθεί στάγδην και υπό συνεχή ανάδευση η προσθήκη 30 mmol της καρβονυλικής ένωσης διαλυμένη σε μικρή ποσότητα άνυδρου αιθέρα. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για περίπου μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) ακολουθεί ψύξη στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και προσθήκη περίπου 1 mL H_2O , οπότε και παρατηρείται ο σχηματισμός λευκού ιζήματος. Με διήθηση απομακρύνεται το ίζημα ενώ το διήθημα ξηραίνεται με $MgSO_4$. Απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό αποδίδει το προϊόν (αλκοόλη).

III) Εποξειδωση τερπενοειδών με NBS/H_2O ακολουθούμενη από κατεργασία με K_2CO_3



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετούνται 10 mmol του πολυενικού τερπενίου και ακολούθως προστίθεται 50 mL μίγματος διαλυτών $THF/H_2O = 5/1$. Κατόπιν προστίθενται, για μία χρονική περίοδο 15 λεπτών, 11 mmol *N*-βρωμοσουλκινιμιδίου (NBS). Η αντίδραση διαρκεί περίπου 30 λεπτά οπότε μετά την πλήρη κατανάλωση του

αντιδρώντος, το μίγμα αραιώνεται με 50 mL αιθέρα και εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Στην οργανική φάση προστίθεται αφυδατικό MgSO_4 , ακολουθεί διήθηση και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό οπότε απομονώνεται η αντίστοιχη βρωμοϋδρίνη. Το μίγμα της βρωμοϋδρίνης διαλύεται σε 30 mL μεθανόλης και προστίθενται και 12 mmol K_2CO_3 . Ο σχηματισμός του εποξειδίου με ταυτόχρονη εξαφάνιση της βρωμοϋδρίνης παρατηρείται μετά από 20-30 λεπτά σε θερμοκρασία 25 °C. Για την απομόνωση του εποξειδίου πραγματοποιείται απομάκρυνση της μεθανόλης υπό κενό, αραίωση του υπολειμάτος με H_2O και εκχύλιση με Et_2O . Χρωματογραφική επεξεργασία για τον καθαρισμό του εποξειδικού προϊόντος μπορεί να πραγματοποιηθεί και κατά το σχηματισμό της αλοϋδρίνης. Τα εποξυ τερπένια σχηματίζονται σε καθαρή μορφή και με αποδόσεις οι οποίες κυμαίνονται από 50-80%.

IV) Αντιδράσεις κυκλοποίησης πολυενίων με προσρόφηση στο ζεόλιθο HY

Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται περίπου 1 gr ξηρού ζεόλιθου HY σε άπολο διαλύτη εξάνιο (10 mL). Κατόπιν, προστίθεται το υπόστρωμα (0.1-2.0 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα με ή χωρίς θέρμανση ανάλογα με το υπόστρωμα. Μετά το πέρας της αντίδρασης πραγματοποιείται διήθηση, ενώ το στερεό υπόλειμμα υπόκειται εκπλύσεις με ένα πολικό διαλύτη όπως π.χ. (2x10 mL για 30 λεπτά κάθε φορά), προκειμένου να εκχυλίσει τα προϊόντα από τις κοιλότητες του ζεολίθου. Στη συνέχεια, πάλι με μια απλή διήθηση διαχωρίζεται ο ζεόλιθος από το διήθημα όπου βρίσκονται διαλυμένα τα προϊόντα, τα οποία εν συνεχεία λαμβάνονται με απόσταξη του διαλύτη υπό κενό.

V) Εποξείδωση τερπενοειδών με mCPBA

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 1 mmol του αλκενίου σε διαλύτη CH_2Cl_2 (3 mL), προστίθενται 1 mmol mCPBA στους 0 °C και το μίγμα αφήνεται να αντιδράσει για περίπου 1 h, σε αυτή τη θερμοκρασία. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το διάλυμα αραιώνεται με κορεσμένο διάλυμα NaHCO_3 και εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO_4 και κατόπιν διήθησης και απομάκρυνσης των διαλυτών με απόσταξη του διαλύτη υπό κενό απομονώνεται το εποξείδιο. Οι αποδόσεις κυμαίνονται από 70-90%.

VI) Αλκυλίωση του μηλονικού διαιθυλεστέρα ή διμεθυλεστέρα

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50 mL, η οποία φέρει κάθετο ψυκτήρα τοποθετούνται υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.6 gr (4.3 mmol) K_2CO_3 (1.2 ισοδύναμα) και 20 mL ξηρή ακετόνη. Στην συνέχεια προστίθενται 0.56 gr (4.32 mmol) μηλονικού διαιθυλεστέρα (1.2 ισοδύναμα) και τέλος 3.6 mmol (1 ισοδύναμο) του αντίστοιχου βρωμιδίου. Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80 °C για περίπου 24 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC), το μείγμα αραιώνεται με αιθέρα και πραγματοποιήθηκε εκχύλιση. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με $MgSO_4$ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στο ρότορα για να αποδώσει τον κέτο εστέρα σχεδόν ποσοτικά. Στις περιπτώσεις δύσκολων αλκυλίσεων ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία. Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη και κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα τοποθετούνται (3.0 mmol) NaH σε άνυδρο αιθέρα (7 mL), καθώς και διμεθυλο σουλφοξείδιο (DMSO, 0.5 mL). Κατόπιν, υπό συνεχή ανάδευση στους 0 °C προστίθενται ο μηλονικός διαιθυλεστέρας ή ο μονοαλκυλο υποκατεστημένος μηλονικός διαιθυλεστέρας (2.0 mmol) και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 1 h. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται το επιθυμητό βρωμίδιο (2.2 mmol) διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα (3 mL). Μετά το πέρας της προσθήκης το όλο σύστημα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 24 h. Ακολουθεί προσθήκη νερού, εκχύλιση με αιθέρα και ξήρανση της οργανικής φάσης με $MgSO_4$ και απομάκρυνση των διαλυτών σε αντλία κενού.

VII) Κυκλοποίηση πολυενίων με επίδραση $ClSO_3H$

Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη προστίθεται το υπόστρωμα (0.5 mmol) και ο διαλύτης, ~1 mL (2-νιτροπροπάνιο). Στη συνέχεια και καθώς, το όλο σύστημα ψύχεται στους -78 °C, προστίθεται $ClSO_3H$ (2.5 mmol, 5 ισοδύναμα). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται τριαιθυλαμίνη για την εξουδετέρωση του οξέος και ακολουθεί εκχύλιση και χρωματογραφικός καθαρισμός.

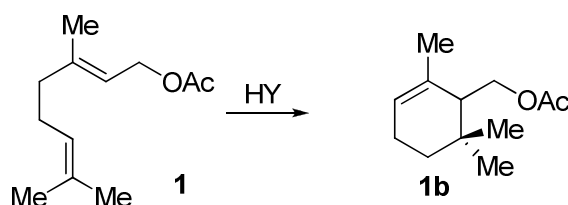
VIII) Αντίδραση καταλύομενη από τον καταλύτη Au/TiO_2

Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη προστίθεται ο καταλύτης Au/TiO_2 (20 mgr) σε 1 mL διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο (DCE) και στη συνέχεια προστίθεται και το εποξείδιο (0.2 mmol). Το όλο μείγμα αφήνεται για ανάδευση στους 80 °C μέχρι να

καταναλωθεί το εποξειδίο (TLC). Το μείγμα της διηθείται φιλτράρεται μέσα από ένα λεπτό στρώμα Celite ή silica gel, και ο διαλύτης απομακρύνεται σε αντλία κενού.

5.3 Παρασκευή υποστρωμάτων/αντιδράσεις

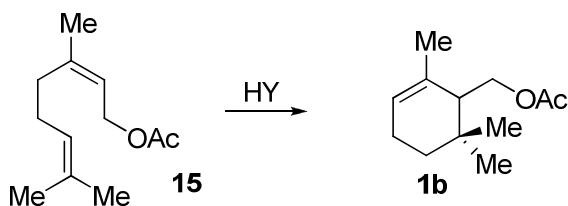
- Κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της γερανιόλης (**1**) καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)



Σχηματίστηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων κυκλοποίησης, ένα προϊόν το **1b**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά.

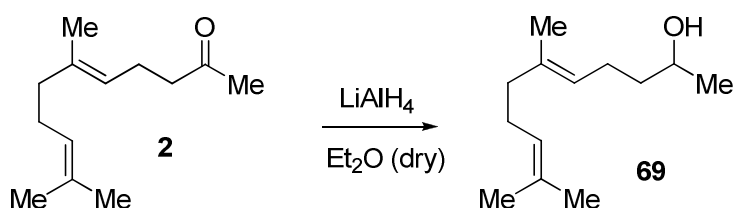
¹H NMR της **1b**: 5.46 (br. s, 1H), 4.18 (dd, 1H, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz), 2.03 (s, 3H), 1.97 (br m, 2H), 1.79 (br s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ¹³C NMR: 171.1, 132.2, 123.2, 64.3, 48.7, 32.0, 31.7, 27.3, 27.0, 23.0, 22.9, 21.2.

- Κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της νερόλης (**15**) καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)



Σχηματίστηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων κυκλοποίησης, ένα προϊόν το **1b**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για ~ 10 λεπτά.

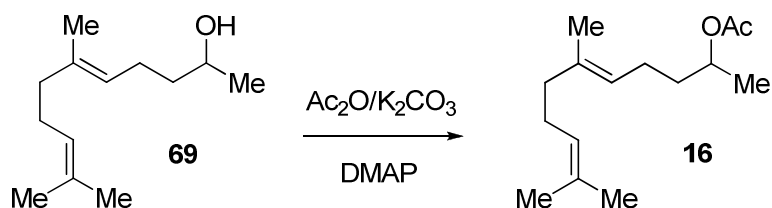
- Αναγωγή της γερανυλοακετόνης με επίδραση LiAlH₄



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική μεθοδολογία αναγωγής καρβονυλικών ενώσεων με LiAlH_4 . Η αλκοόλη **69** απομονώθηκε σε 80% απόδοση.

^1H NMR της αλκοόλης **69**: 5.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.41 (br. s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR: 135.7, 131.4, 124.3, 123.9, 68.0, 39.7, 39.2, 26.6, 24.4, 23.5, 17.6, 16.0

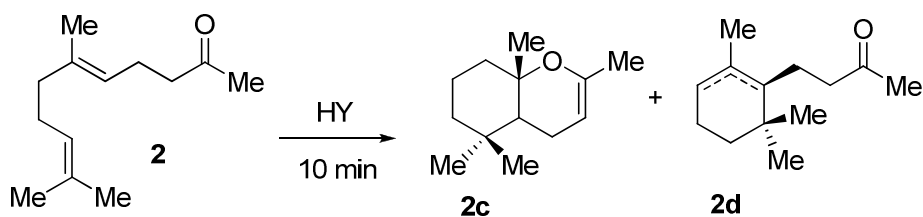
• Σύνθεση του υποστρώματος **16**



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων ακετυλίωσης με οξικό ανυδρίτη, σε >95% απόδοση.

^1H NMR της **16**: 5.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR: 170.8, 135.8, 131.3, 124.3, 123.3, 70.7, 39.7, 35.9, 26.7, 23.9, 21.4, 20.0, 17.6, 15.9.

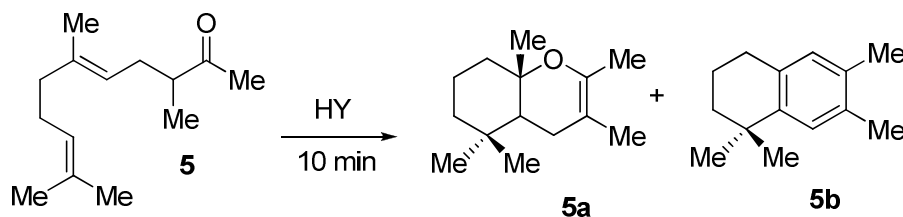
• Κυκλοποίηση της **2** καταλύομενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)



Σχηματίστηκαν σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων κυκλοποίησης, τα προϊόντα **2c** και **2d**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά.

^1H NMR της **2c**: 4.73 (br. s, 1H), 2.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.88-1.39 (m, 8H), 1.67 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ^{13}C NMR: 124.8, 112.6, 94.9, 48.4, 41.7, 40.0, 32.2, 20.8, 20.5, 19.8, 19.2, 19.1.

• Κυκλοποίηση της **5** καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)

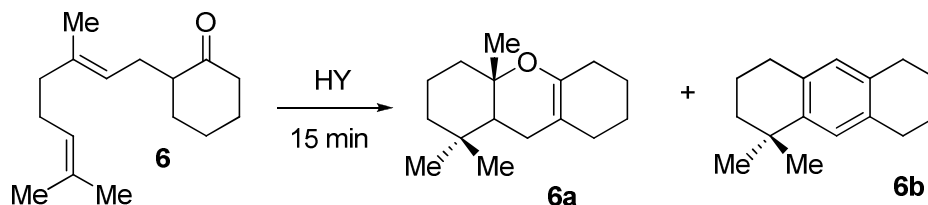


Σχηματίστηκαν σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων κυκλοποίησης, τα προϊόντα **5a** και **5b** σε 73% απόδοση και σε αναλογία **5a/5b**~2/1. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Ο διαχωρισμός τους έγινε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξαnio/οξικό αιθυλεστέρα=20/1.

^1H NMR της **5a**: 1.80-1.73 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 5H), 1.27-1.25 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ^{13}C NMR: 141.2, 100.9, 75.5, 49.0, 41.6, 39.9, 33.1, 32.2, 31.6, 25.7, 22.7, 20.6, 19.8, 19.2, 17.9, 16.7, 14.1.

^1H NMR της **5b**: 7.07 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.26 (s, 6H). ^{13}C NMR: 143.2, 133.8, 133.5, 130.2, 127.7, 39.5, 33.4, 31.9, 30.2, 19.9, 19.6, 19.2.

• Κυκλοποίηση της **6** καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)

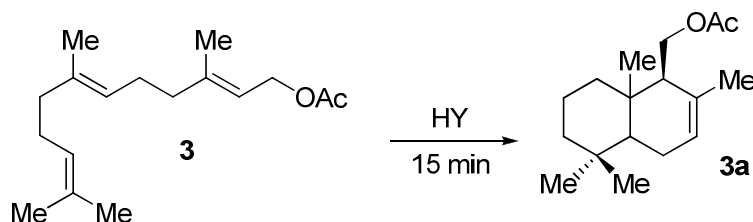


Σχηματίστηκαν σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία κυκλοποίησης, τα προϊόντα **6a** και **6b** σε απόδοση 68% και σε αναλογία **6a/6b**=9/1. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Ο διαχωρισμός τους έγινε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξαnio/οξικό αιθυλεστέρα=20/1.

^1H NMR της **6a**: 1.91 (br s, 4H), 1.82-1.40 (m, 10H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ^{13}C NMR: 143.6, 103.7, 75.8, 49.0, 41.6, 39.9, 33.2, 32.2, 31.6, 28.8, 27.8, 24.3, 23.3, 23.3, 23.1, 22.7, 20.7.

^1H NMR της **6b**: 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.69-2.65 (m, 6H), 1.76-1.72 (m, 6H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).

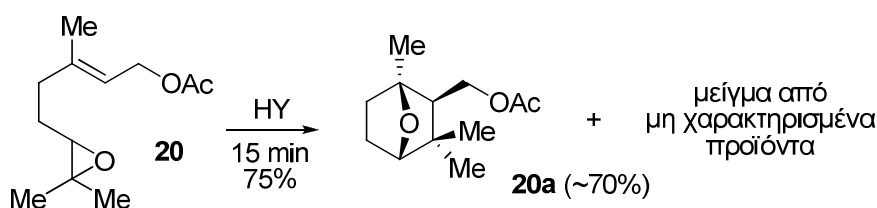
- **Κυκλοποίηση του οξικού εστέρα της φαρνεσόλης καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)**



Σχηματίστηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία κυκλοποίησης, το προϊόν **3a**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά.

^1H NMR της **3a**: 5.50 (br s, 1H), 4.25 (dd, 1H, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.10 (dd, 1H, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz), 2.03 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.40-1.43 (m, 3H), 1.94 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.3, 133.2, 123.7, 63.2, 53.4, 49.8, 42.1, 39.5, 33.3, 23.6, 21.9, 21.7, 21.3, 18.7, 14.5.

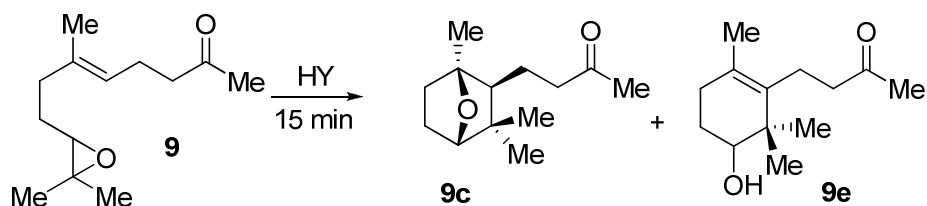
- **Κυκλοποίηση του εποξειδίου 20 καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)**



Σχηματίστηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία κυκλοποίησης, σαν κύριο προϊόν η **20a**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά.

^1H NMR της **20a**: 4.10 (d, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.1, 86.8, 85.9, 63.2, 54.8, 42.2, 31.9, 29.3, 26.4, 21.7, 20.9, 19.2.

- **Κυκλοποίηση του εποξειδίου 20 καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)**

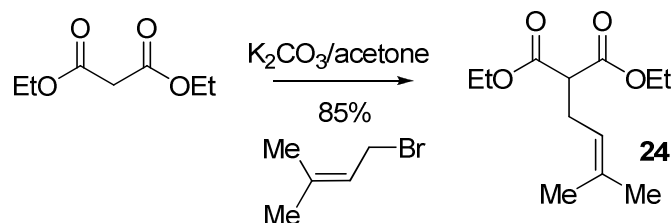


Σχηματίστηκαν σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία κυκλοποίησης, τα προϊόντα **9c** και **9e** σε αναλογία **9c/9e=55/45**. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά.

^1H NMR της **9c**: 3.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.42-1.71 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.15 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). ^{13}C NMR: 208.6, 86.6, 86.0, 55.3, 45.2, 43.8, 38.9, 29.9, 26.1, 25.7, 23.4, 21.6, 18.8.

^1H NMR της **9e**: 3.47 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (tr, $J = 7$ Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). ^{13}C NMR: 208.5, 134.2, 126.9, 75.6, 44.1, 39.9, 29.6, 29.4, 26.4, 26.0, 22.2, 21.3, 19.2.

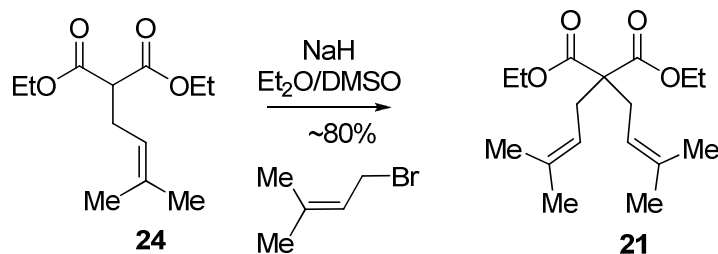
• Πρενυλίωση του μηλονικού διαιθυλεστέρα



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με βάση τη γενική μεθοδολογία αλκυλίωσης του μηλονικού διαιθυλεστέρα με επίδραση K_2CO_3 σε διάλυμα ακετόνης. Μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η **24**.

^1H NMR της **24**: 5.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).. ^{13}C NMR: 169.3, 134.8, 119.7, 61.3, 52.3, 27.6, 25.8, 17.8, 14.1.

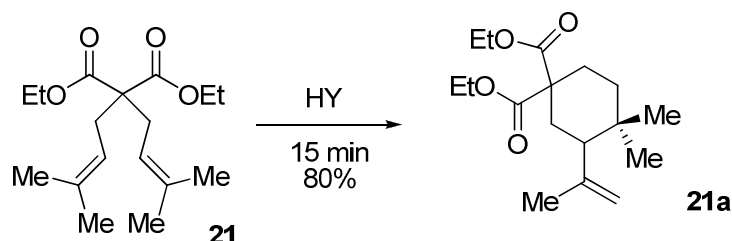
• Σύνθεση του διπρένυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**21**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με βάση της γενική μεθοδολογία αλκυλίωσης μηλονικών διαιθυλεστέρων με επίδραση NaH. Μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η ένωση **21** (απόδοση 80%).

^1H NMR της **21**: 4.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR: 171.5, 135.2, 118.0, 61.0, 57.7, 30.8, 26.0, 17.9, 14.1.

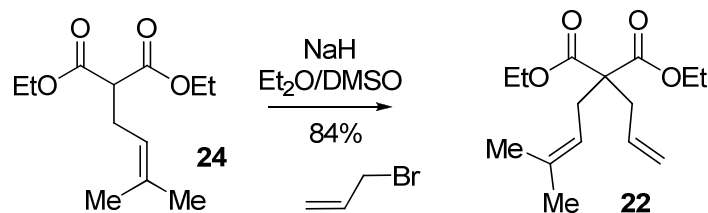
- Κυκλοποίηση της **21** καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων κυκλοποίησης με προσρόφιση στο ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30). Κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν η **21a**.

^1H NMR της **21a**: 4.87 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR: 172.5, 171.2, 146.5, 112.9, 61.3, 61.0, 55.6, 49.6, 38.9, 33.1, 32.1, 30.9, 27.2, 24.1, 20.1, 14.1, 14.0.

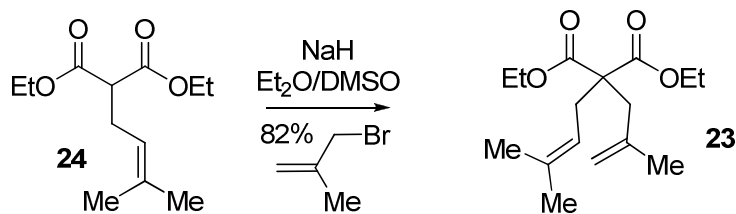
- Σύνθεση του αλλυλο πρενυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**22**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αλκυλίωσης παραγώγων του μηλονικού διαιθυλεστέρα με επίδραση NaH στην ένωση **24** ακολουθούμενη από προσθήκη αλλυλο βρωμιδίου. Μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η ένωση **22** (απόδοση 84%).

^1H NMR της **22**: 5.63 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR: 171.1, 135.4, 132.7, 118.8, 117.6, 61.1, 57.6, 36.7, 30.9, 26.0, 18.0, 14.1.

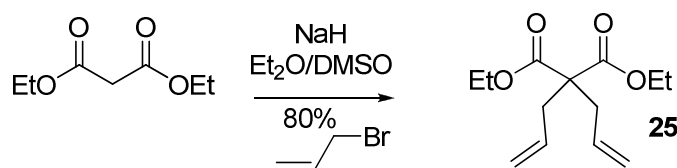
- Σύνθεση του πρενυλο μεθαλλυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**23**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αλκυλίωσης του μηλονικού διαιθυλεστέρα με επίδραση NaH στην ένωση **24** ακολουθούμενη από προσθήκη μεταλλυλο βρωμιδίου. Μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η **23** (απόδοση 82%).

^1H NMR της **23**: 4.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR: 171.5, 142.8, 140.8, 135.1, 117.9, 115.3, 61.1, 57.2, 39.9, 39.9, 30.9, 26.0, 23.3, 18.0, 14.0.

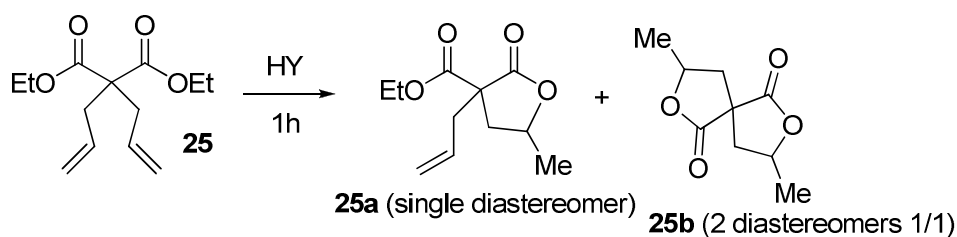
• Σύνθεση του διαλλυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**25**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αλκυλίωσης του μηλονικού διαιθυλεστέρα με επίδραση NaH, με την μόνη διαφορά ότι χρησιμοποιήθηκαν διπλάσια ισοδύναμα αλλυλο βρωμιδίου και NaH. Μοναδικό προϊόν της αντίδρασης ήταν η ένωση **25** (απόδοση 80%).

^1H NMR της **25**: 5.66 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR: 170.7, 132.3, 119.1, 61.2, 57.2, 36.7, 29.7, 14.1.

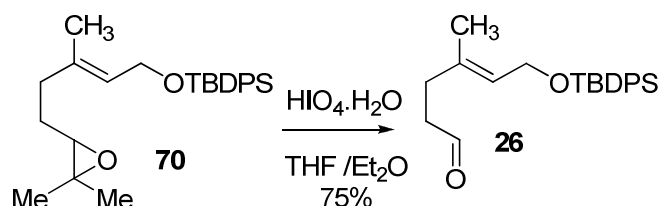
• Κυκλοποίηση του διαλλυλο εστέρα **25** καταλυόμενη από το ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία για κυκλοποίηση με προσρόφηση στο ζεόλιθο HY (Al/Si = 1/30). Σχηματίστηκαν μετά από 1 ώρα τα προϊόντα **25a** (διαστερομερική περίσσεια >90%) και **25b** (2 διαστερομερή σε αναλογία 1/1).

¹H NMR της **25a**: 5.80-5.66 (m, 1H), 5.22-5.17 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.4 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.29 (tr, *J* = 7.5 Hz, 3H).

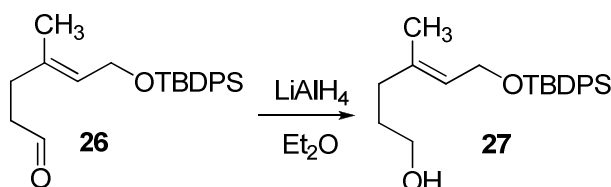
• Σύνθεση της αλδεΐδης **26**



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη, τοποθετήθηκε υπερωδικό οξύ (5.04 mmol) και ο διαλύτης THF/Et₂O σε αναλογία ~5/1 (10 mL). Στη συνέχεια προστέθηκε το εποξειδίο της TBDPS-προστατευμένης γερανιόλης (4.2 mmol) διαλυμένο σε μικρή ποσότητα διαλύτη. Η προσθήκη πραγματοποιήθηκε στους 0 °C και το μείγμα αφήνεται για ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία μέχρι το τέλος της αντίδρασης. Ο έλεγχος της αντίδρασης έγινε με TLC. Όταν διαπιστώθηκε το τέλος της αντίδρασης ακολούθησαν εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε με MgSO₄ και ακολούθησε απόσταξη του διαλύτη υπό κενό.

¹H NMR της **26**: 9.75 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 7.38-7.44 (m, 6H), 5.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (dt, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ¹³C NMR: 202.2, 135.6, 134.9, 133.9, 129.6, 127.6, 125.0, 61.0, 41.8, 31.5, 26.8, 19.2, 16.4.

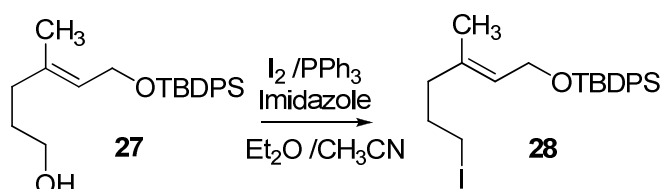
• Αναγωγή της αλδεΐδης **26** με LiAlH₄



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική μεθοδολογία αναγωγής καρβονυλικών ενώσεων σε 87% απόδοση.

^1H NMR της **27**: 7.70 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 5.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C NMR: 136.9, 135.6, 134.0, 129.6, 127.6, 124.4, 62.7, 61.1, 35.8, 30.6, 26.9, 19.2, 16.2.

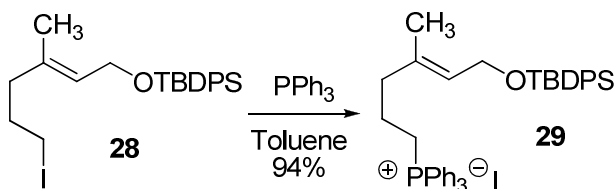
• Σύνθεση του ιωδιδίου **28**



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν η αλκοόλη **27** (0.81 mmol), τριφαινυλοφωσφίνη (1.06 mmol), μιδαζόλιο (1.06 mmol) και σαν διαλύτης μείγμα ακετονιτριλίου και διαιθυλαιθέρα σε αναλογία ~1/1 (συνολικός όγκος ~5 mL). Στην συνέχεια προστέθηκαν στους 0 °C, αργά 1.2 ισοδύναμα I_2 . Ο έλεγχος της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε με TLC. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το μείγμα αραιώθηκε με διαιθυλαιθέρα και ακολούθησαν διαδοχικές εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaHCO_3 , κορεσμένο διάλυμα CuSO_4 και τέλος με απιονισμένο νερό. Η οργανική φάση ξηράνθηκε και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό.

^1H NMR της **28**: 7.72 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 5.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (s, 9H). ^{13}C NMR: 135.6, 135.0, 134.0, 129.6, 127.7, 125.5, 61.1, 39.9, 31.4, 26.9, 19.2, 16.2, 6.4.

• Αντίδραση σχηματισμού του άλατος **29**

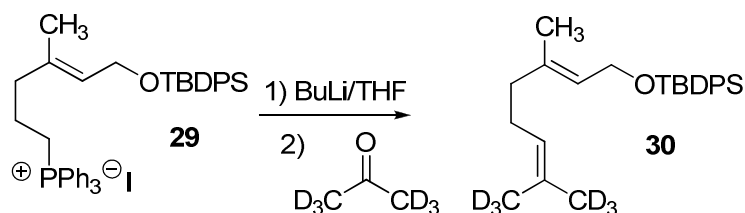


Σε σφαιρική φιάλη που φέρει κάθετο ψυκτήρα, τοποθετήθηκαν το ιωδιδίο **28** (0.4 mmol) σε διαλύτη τολουόλιο (~2 mL). Στη συνέχεια προστέθηκε η τριφαινυλοφωσφίνη (0.5 mmol, 1.2 ισοδύναμα) και ακολούθησε θέρμανση για περίπου 24 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το μείγμα αραιώθηκε με CH_2Cl_2 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Στην παχύρευστη ουσία που έμεινε μετά την

απομάκρυνση των διαλυτών, προστέθηκε διαιθυλαιθέρας οπότε καταβυθίστηκε το φωσφονιακό αλάτι **29** σαν λευκό στερεό.

^1H NMR της **29**: 7.88-7.67 (m, 19H), 7.46-7.31 (m, 6H), 5.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.69 (br m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (s, 9H) ^{13}C NMR: 135.2, 135.1, 135.1, 133.8, 133.7, 130.6, 130.5, 129.6, 127.6, 125.9, 118.8, 117.7, 60.8, 26.8, 22.6, 21.9, 20.3, 19.1.

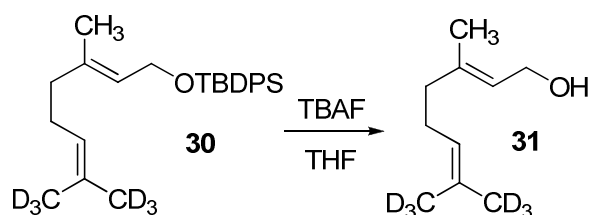
• Σύνθεση της εξαδευτεριωμένης ένωσης **30**



Σε προξηραμένη δύλιμη φιάλη τοποθετήθηκαν υπό αδρανείς συνθήκες το τριφαινυλοφωσφονιακό αλάτι **29** (0.33 mmol) και 1 mL ξηρού THF. Κατόπιν προστέθηκαν στάγδην και υπό συνεχή ανάδευση στους 0 °C 0.8 mL BuLi (1.6M σε εξάνιο, 0.5 mmol). Το διάλυμα χρωματίζεται βαθύ κόκκινο εξ' αιτίας του σχηματισμού του υλιδίου. Μετά από 1 ώρα προστέθηκαν στους 0 °C η δευτεριωμένη ακετόνη (1.32 mmol, 4 ισοδύναμα) παρατηρήθηκε άμεσος αποχρωματισμός. Η μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη απομακρύνθηκε υπό κενό και το ίζημα υπέστη διαδοχικές εκπλύσεις με εξάνιο. Μετά από την απομάκρυνση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολειμματος. Απομονώθηκε το επισημασμένο αλκένιο **30** σε 73% απόδοση.

^1H NMR της **30**: 7.70-7.67 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 5.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{13}C NMR: 137.0, 135.6, 134.1, 129.5, 127.6, 124.2, 124.0, 61.2, 39.5, 26.9, 26.4, 19.2, 16.3.

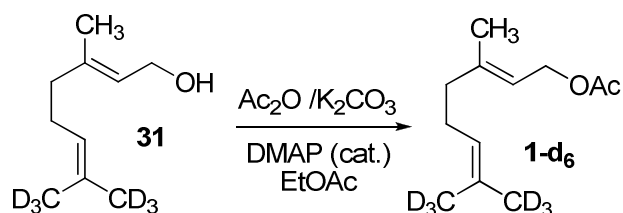
• Αποπροστασία της **30** και σχηματισμός της επισημασμένης γερανιόλης **31**



Σε σφαιρική φιάλη που φέρει την προστατευμένη ένωση (0.2 mmol) διαλύτη THF (~1 mL) προστέθηκε διάλυμα TBAF (1M, 0.24 mmol) στους 0 °C. Μετά την προσθήκη η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και ελέγχθηκε με TLC. Όταν διαπιστώθηκε η ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε διαιθυλαιθέρας και ακολούθησε εκχύλιση με H₂O. Ακολούθησε ξήρανση της οργανικής φάσης και απόσταξη του διαλύτη υπό κενό. Η γερανιόλη-d₆ καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας = 4/1. Απομονώθηκε το επισημασμένο αλκένιο **31** σε 93% απόδοση.

¹H NMR της **31**: 5.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.66 (s, 3H). ¹³C NMR: 135.6, 134.8, 129.6, 127.7, 61.0, 38.0, 31.8, 26.74.

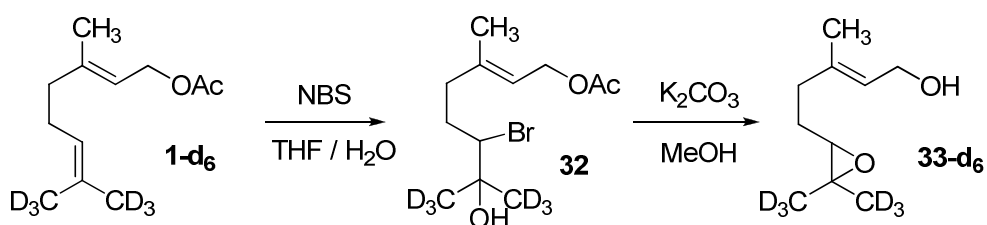
• Σύνθεση της επισημασμένης **1-d₆**



Η σύνθεση της **1-d₆** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία ακετυλίωσης αλκοολών σε 98% απόδοση.

¹H NMR της **1-d₆**: 5.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.69 (s, 3H). ¹³C NMR: 171.1, 142.3, 123.8, 118.2, 61.4, 39.6, 26.3, 21.1, 16.5.

• Σύνθεση της εποξυ αλκοόλης **33-d₆**

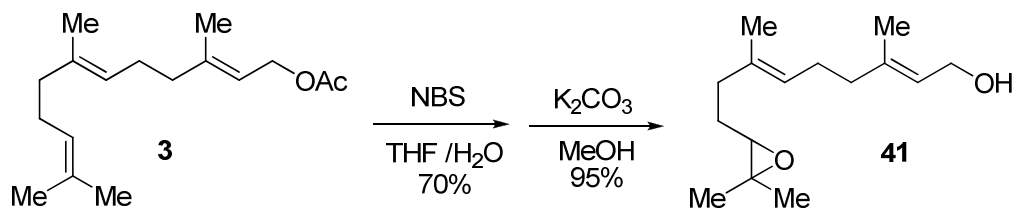


Η σύνθεση της **33-d₆** πραγματοποιήθηκε βάση της γενικής μεθοδολογίας εποξειδωσης τερπενοειδών με επίδραση NBS σε διαλύτη THF/H₂O ακολουθούμενη από κατεργασία με μεθανολικό διάλυμα K₂CO₃. Η βρωμοϋδρίνη **32** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικός

αιθυλεστέρας = 20/1. Απομονώθηκε η επισημασμένη αλκοόλη **33-d₃** σε 64% απόδοση.

¹H NMR της **33-d₆**: 5.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.66 (s, 3H) 1.74-1.59 (m, 2H). ¹³C NMR: 138.49, 124.05, 63.91, 59.22, 36.24, 27.14, 23.90, 17.81, 16.25.

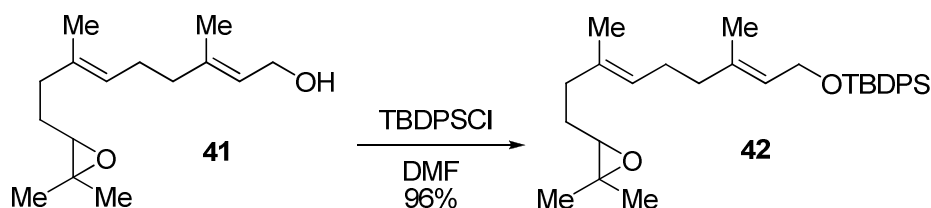
• **10,11-Εποξυ φαρνεσόλη 41**



Η σύνθεση της **41** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία εποξειδωσης τερπενοειδών με επίδραση NBS σε διαλύτη THF/H₂O ακολουθούμενη από κατεργασία με μεθανολικό διάλυμα K₂CO₃. Απομονώθηκε η εποξυφαρνεσόλη **41** σε 66% απόδοση.

¹H NMR της **41**: 5.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ¹³C NMR: 139.2, 134.3, 124.4, 123.6, 64.2, 59.3, 58.5, 39.4, 36.3, 27.2, 26.1, 24.8, 18.7, 16.2, 15.9.

• **Προστασία της 41 σαν TBDPS-αιθέρας**

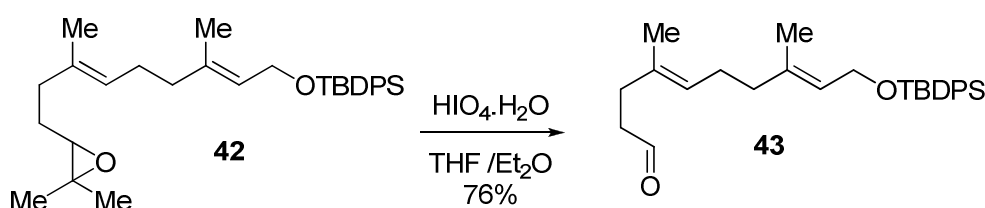


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν η εποξυ αλκοόλη **41**, 0.42 gr (1.76 mmol) σε 2 mL ξηρό DMF και θερμοκρασία 0 °C και ιμιδαζόλιο 0.24 gr (3.52 mmol). Στη συνέχεια προστέθηκαν στάγδην 0.58 gr TBDPS-Cl (2.11 mmol) και το όλο σύστημα αφήθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ο έλεγχος της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε με TLC. Όταν διαπιστώθηκε το τέλος της αντίδρασης προστέθηκε διαιθυλαιθέρας και ακολούθησαν διαδοχικές εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄ και ο διαλύτης αποστάχτηκε υπό κενό. Το εποξείδιο **42** καθαρίστηκε με

χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας =50/1. Απομονώθηκαν 0.79 gr εποξειδίου (96% απόδοση).

^1H NMR της **42**: 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 5.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.95-2.20 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{13}C NMR: 136.9, 135.8, 134.2, 134.0, 129.4, 127.5, 124.6, 124.1, 64.2, 61.1, 58.3, 39.4, 36.3, 27.4, 26.8, 26.3, 24.9, 19.1, 18.7, 16.3, 16.0.

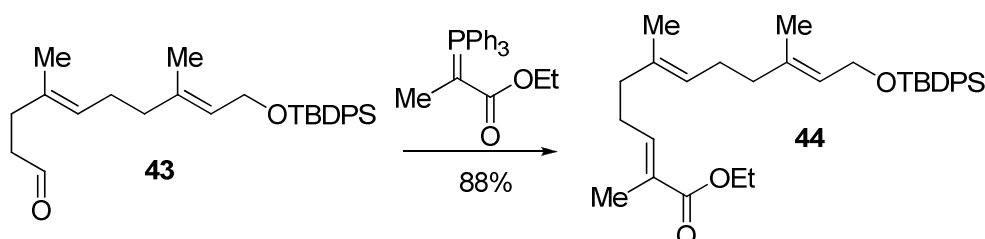
• **Οξειδωτική διάσπαση εποξειδίου 42**



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη, τοποθετήθηκαν 1.15 gr υπεριοδικού οξέος (5.04 mmol) και 10 mL διαλύτη $\text{THF}/\text{Et}_2\text{O}$ σε αναλογία ~5/1. Στη συνέχεια προστέθηκε στους 0°C το εποξείδιο **42** (4.2 mmol). Ο έλεγχος της αντίδρασης έγινε με TLC. Όταν διαπιστώθηκε το τέλος της αντίδρασης ακολούθησαν εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaHCO_3 , κορεσμένο διάλυμα NaCl και H_2O . Η οργανική στοιβάδα συλλέχθηκε, ξηράνθηκε με MgSO_4 και ακολούθησε απόσταξη του διαλύτη υπό κενό. Η αλδεΐδη **43** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας = 20/1. Απομονώθηκαν 1.38 gr αλδεΐδης σε 76% απόδοση.

^1H NMR της **43**: 9.93 (br s, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 5.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 (br t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97-2.09 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{13}C NMR: 202.6, 136.7, 135.6, 134.1, 133.1, 129.5, 127.6, 125.1, 124.2, 61.1, 42.2, 39.2, 31.8, 26.8, 26.2, 19.2, 16.3, 16.1.

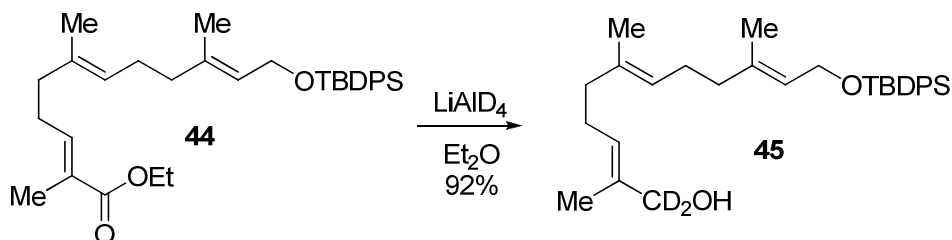
• **Αντίδραση της αλδεΐδης 43 με το σταθεροποιημένο υλίδιο $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOEt}$**



Σε σφαιρική φιάλη που περιείχε CH₂Cl₂ (30 mL) και το σταθεροποιημένο υλίδιο Ph₃P=C(CH₃)COOEt (3.3 gr, 9.12 mmol), προστέθηκαν στάγδην 3.3 gr της αλδεΐδης (7.6 mmol) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ο έλεγχος της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε με TLC και όταν διαπιστώθηκε η κατανάλωση της αλδεΐδης, απομακρύνθηκε το μεγαλύτερο μέρος του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό και το ίζημα υπέστη διαδοχικές εκπλύσεις με εξάνιο (4x30 mL). Οι οργανικοί διαλύτες αποστάχθηκαν υπό κενό και το υπόλειμμα χρωματογραφήθηκε χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα=50/1. Απομονώθηκε 1 gr α,β-ακόρεστου εστέρα **44** (88% απόδοση).

¹H NMR της **44**: 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 6.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C NMR: 168.2, 141.9, 136.9, 135.6, 134.1, 129.5, 127.7, 127.6, 124.8, 124.1, 61.1, 60.3, 39.4, 38.2, 27.4, 26.8, 26.3, 19.2, 16.3, 16.0, 14.3, 12.4.

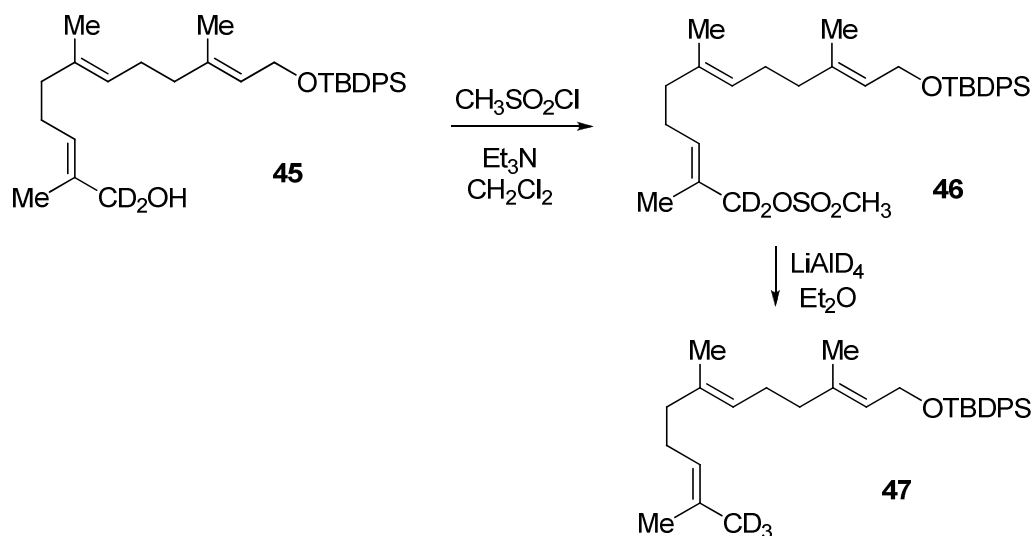
• Αναγωγή του α,β-ακόρεστου εστέρα **44** με LiAlD₄



Η αναγωγή του εστέρα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική μεθοδολογία αναγωγής καρβονυλικών ενώσεων με LiAlH₄. Η επισημασμένη αλκοόλη **45** απομονώθηκε σε 92% απόδοση μετά από χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα=30/1.

¹H NMR της **45**: 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 5.38 (br t, 2H), 5.13 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96-2.16 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ¹³C NMR: 142.2, 137.0, 135.6, 134.7, 134.1, 129.5, 127.5, 126.2, 124.3, 124.1, 61.2, 39.4, 39.3, 26.8, 26.3, 26.2, 19.2, 16.3, 16.0, 13.6.

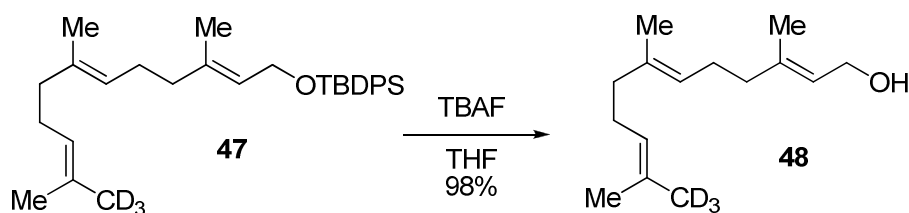
• Σύνθεση του επισημασμένου αλκενίου 47



Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε η δευτεριωμένη αλκοόλη **45** (1 gr, 2.1 mmol), τριαιθυλαμίνη (0.87 mL, 6.3 mmol) και 10 mL διαλύτη CH_2Cl_2 . Κατόπιν και ενώ η θερμοκρασία ήταν στους $0\text{ }^\circ\text{C}$, προστέθηκαν 0.21 mL (2.73 mmol) το μεθανοσουλφονυλο χλωρίδιο. Το μείγμα αφέθηκε για ανάδευση για ~15 λεπτά. Στην συνέχεια προστέθηκε διάλυμα HCl 0.5 N μέχρι η τιμή του pH να είναι <7 . Ακολούθησε ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO_4 και απόσταξη του διαλύτη υπό κενό. Επειδή ο αλλυλικός σουλφονικός μεθυλεστέρας **46** είναι ασταθής, δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός αλλά χρησιμοποιήθηκε άμεσα για την επόμενη αντίδραση. Ο μεθανοσουλφονικός εστέρας προστέθηκε στην συνέχεια προστέθηκε υπό αδρανή ατμόσφαιρα σε μια δίλιμη φιάλη που περιείχε 0.042 gr LiAlD_4 (1 mmol, 0.6 ισοδύναμα) σε 10 mL ξηρού Et_2O . Μετά από 12 ώρες, προστέθηκε H_2O για να εξουδετερωθεί η περίσσεια του LiAlD_4 . Η οργανική φάση εκκλύθηκε με κορεσμένο διάλυμα NaHCO_3 , ο διαλύτης αποστάχθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα χρωματογραφήθηκε με διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρας=50/1, αποδίδοντας 0.3 gr του αλκενίου (30% απόδοση).

^1H NMR της **47**: 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 5.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.95-2.12 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{13}C NMR: 137.0, 135.6, 135.1, 134.1, 129.5, 127.6, 124.4, 124.1, 124.0, 124.0, 61.2, 39.7, 39.5, 26.9, 26.7, 26.3, 19.2, 17.6, 16.3, 16.0.

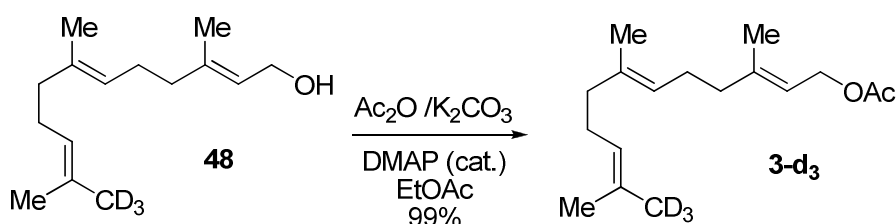
• Φαρνεσόλη-d₃



Σε σφαιρική φιάλη που φέρει την προστατευμένη ένωση **47** (0.27 gr, 0.58 mmol) διαλυμένο σε 2 mL THF προστέθηκαν TBAF (1M σε THF, 0.7 mmol) στους 0 °C. Μετά από 3 ώρες διαπιστώθηκε (TLC) η ολοκλήρωση της αντίδρασης. Το μείγμα της αντίδρασης αραιώθηκε με διαιθυλαιθέρα και ακολούθησε εκχύλιση με H₂O. Το οργανικό υπόλειμμα μετά την εξάτμηση των διαλυτών χρωματογραφήθηκε (εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας=20/1) αποδίδοντας 0.14 gr της **48** (98% απόδοση).

¹H NMR της **48**: 5.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95-2.13 (m, 8H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). ¹³C NMR: 139.6, 135.3, 131.2, 124.3, 123.7, 123.3, 59.3, 39.6, 39.5, 26.6, 26.2, 17.6, 16.2, 15.9.

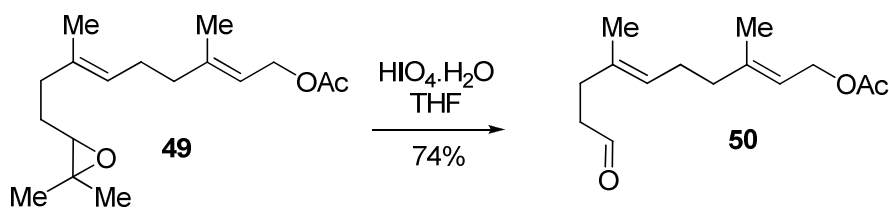
• Οξικός εστέρας της φαρνεσόλης-d₃ (**3-d₃**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία ακετυλίωσης αλκοολών με οξικό ανυδρίτη σε 99% απόδοση.

¹H NMR της **3-d₃**: 5.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94-2.14 (m, 8H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). ¹³C NMR: 171.0, 142.1, 135.4, 131.1, 124.2, 123.5, 118.2, 61.3, 39.6, 39.4, 26.6, 26.1, 20.9, 17.5, 16.4, 15.9.

• Σύνθεση της αλδεΐδης **50**

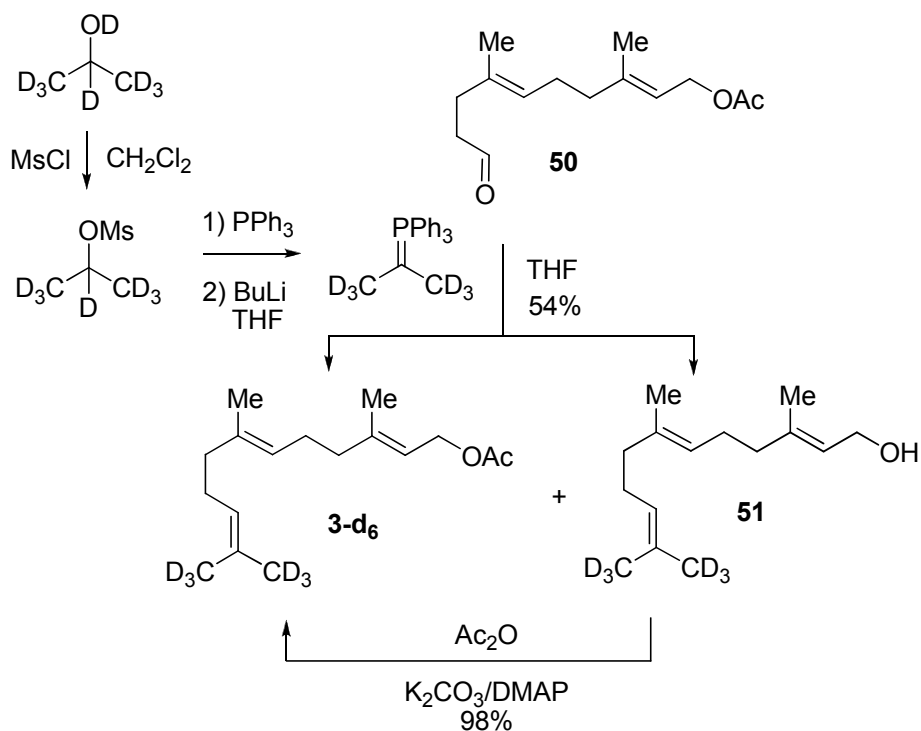


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 0.83 gr υπεριοδικού οξέος (3.63 mmol) και 10 mL THF/Et₂O σε αναλογία ~5/1. Στη συνέχεια προστέθηκε το

εποξειδίο **49** (0.9 gr, 3 mmol) διαλυμένο σε μικρή ποσότητα διαλύτη στους 0 °C. Ο έλεγχος της αντίδρασης έγινε με TLC. Όταν διαπιστώθηκε η ολοκλήρωση της αντίδρασης πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε με MgSO₄ και ακολούθησε απόσταξη του διαλύτη υπό κενό. Η αλδεΐδη απομονώθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας=10/1) σε 74% απόδοση.

¹H NMR της **50**: 9.71 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (dt, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 6H). ¹³C NMR: 202.4, 170.9, 141.7, 133.3, 124.6, 118.4, 61.2, 42.0, 39.1, 31.7, 25.9, 20.9, 16.3, 16.0.

• Σύνθεση του επισημασμένου οξικού εστέρα της φαρνεσόλης **3-d₆**

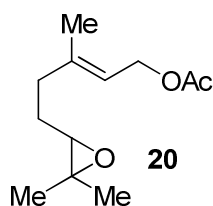


Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη και κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα τοποθετήθηκαν 0.38 gr (1 mmol) του τριφαινυλοφωσφονιακού άλατος που προέκυψε από αντίδραση της PPh₃ με το μεθανοσουλφονικό εστέρα της ισοπροπανόλης-d₈ και 10 mL THF. Η αντίδραση σχηματισμού του φωσφονιακού άλατος πραγματοποιήθηκε με θέρμανση ισομοριακής ποσότητας του μεθανοσουλφονικού εστέρα της ισοπροπανόλης-d₈ και PPh₃ απουσία διαλύτη, σε αυτόκλειστο δοχείο στους 150 °C. Κατόπι, προστέθηκαν 0.62 mL BuLi (1.6M σε εξάνιο) με άμεσο σχηματισμό κόκκινου χρώματος του υλιδίου. Μετά από 30 min προστέθηκαν στους 0 °C 0.2 gr της αλδεΐδης **50**, οπότε

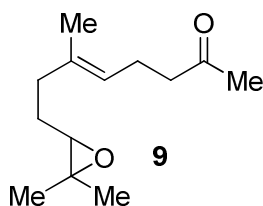
παρατηρήθηκε άμεσος αποχρωματισμός. Στο μείγμα της αντίδρασης προστέθηκε εξάνιο προς καταβύθιση των στερεών. Τα στερεά εκπλύθηκαν με εξάνιο (2x10 mL) και οι διαλύτες αποστάχθηκαν σε κενό. Το υπόλειμμα χρωματογραφήθηκε (εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας=10/1) οπότε απομονώθηκαν 0.03 gr της ένωσης **3-d₆** (21% απόδοση) και 0.04 gr της αντίστοιχης υδρολυμένης ένωσης **51** (33% απόδοση). Η ένωση **51**, ακετυλιώθηκε με Ac₂O προς σχηματισμό της **3-d₃** σε 98% απόδοση, σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία ακετυλίωσης αλκοολών.

¹H NMR της **3-d₆**: 5.33 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94-2.14 (m, 8H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). ¹³C NMR: 171.1, 142.3, 138.7, 131.3, 124.3, 123.6, 118.2, 61.4, 39.7, 39.5, 26.7, 26.1, 21.0, 16.4, 16.0.

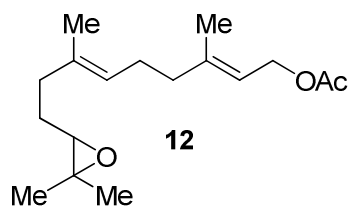
- Φασματοσκοπικά δεδομένα των εποξειδίων η ισομερείωση των οποίων μελετήθηκε παρουσία του καταλύτη Au/TiO₂



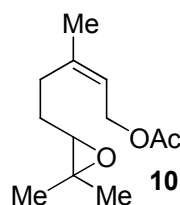
¹H NMR της **20**: 5.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ¹³C NMR: 171.1, 141.2, 118.9, 63.9, 61.2, 58.4, 36.2, 27.1, 24.8, 21.0, 18.7, 16.4.



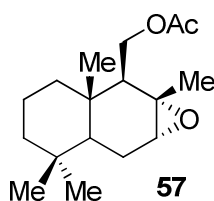
¹H NMR της **9**: 5.12 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ¹³C NMR: 208.6, 135.4, 123.2, 64.0, 58.3, 43.5, 36.2, 29.9, 27.3, 24.8, 22.3, 18.7, 15.9.



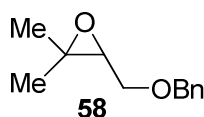
^1H NMR της **12**: 5.34 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.08, 142.05, 134.57, 124.25, 118.38, 64.13, 61.36, 58.28, 39.43, 36.30, 27.45, 26.16, 24.89, 21.05, 18.75, 16.46, 16.02.



^1H NMR της **10**: 5.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.0, 141.7, 119.8, 63.7, 60.8, 58.4, 28.8, 27.5, 24.8, 23.4, 21.0, 18.7.

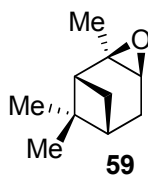


^1H NMR της **57**: 4.38 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.46-1.33 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.07, 62.82, 60.88, 57.74, 53.54, 44.98, 41.77, 39.12, 35.11, 32.93, 32.80, 22.87, 22.07, 21.94, 21.88, 21.83, 21.22, 18.56, 15.29.

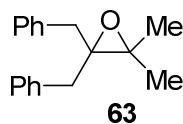


^1H NMR της **58**: 7.37-7.26 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J =$

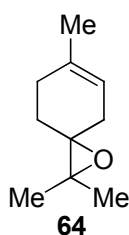
5.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C NMR: 137.8, 128.4, 127.7, 73.2, 68.9, 62.1, 57.7, 24.6, 18.8.



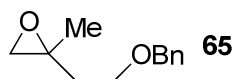
^1H NMR της **59**: 3.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.67 (br, m, 1H), 1.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). ^{13}C NMR: 60.2, 56.7, 45.0, 40.4, 39.6, 27.5, 26.6, 25.7, 22.3, 20.0.



^1H NMR της **63**: 7.33-7.12 (m, 10H), 2.90 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 1.56 (s, 6H). ^{13}C NMR: 137.7, 129.4, 128.3, 126.3, 67.4, 62.4, 36.7, 21.8.

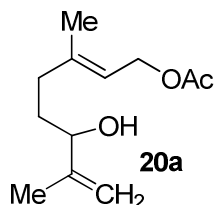


^1H NMR της **64**: 5.31 (br, s, 1H), 2.29-1.98 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). ^{13}C NMR: 134.2, 119.1, 64.2, 62.2, 30.7, 26.9, 23.2, 20.8, 20.4.

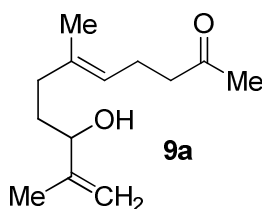


^1H NMR της **65**: 7.37-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR: 138.2, 128.3, 127.5, 73.0, 66.6, 55.4, 54.0, 36.5, 21.5.

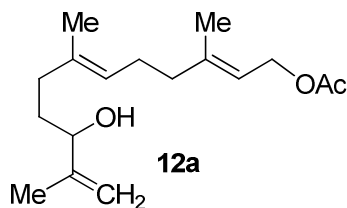
- Φασματοσκοπικά δεδομένα προϊόντων ισομερείωσης εποξειδίων καταλυόμενη από τον Au/TiO₂



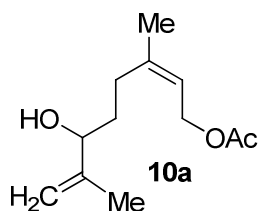
¹H NMR της **20a**: 5.36 (dt, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.05 (br. t, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.62-1.69 (m, 2H). ¹³C NMR: 171.1, 147.3, 141.9, 118.6, 111.2, 75.5, 61.3, 35.5, 32.8, 21.1, 17.6, 16.5.



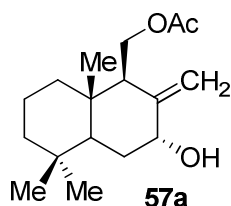
¹H NMR της **9a**: 5.10 (dt, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.61-1.66 (m, 2H). ¹³C NMR: 208.8, 147.4, 136.1, 123.0, 111.0, 75.6, 43.7, 35.6, 33.1, 29.9, 22.4, 17.6, 16.0.



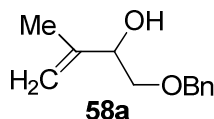
¹H NMR της **12a**: 5.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 1.99-2.16 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.61 (s, 3H). ¹³C NMR: 171.2, 147.5, 142.0, 135.2, 124.1, 118.4, 110.9, 75.5, 61.4, 39.4, 35.6, 33.1, 26.0, 21.0, 17.6, 16.4, 16.0.



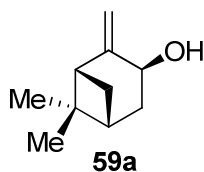
^1H NMR της **10a**: 5.37 (br. t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.63 (m, 2H). ^{13}C NMR: 171.1, 147.4, 142.3, 119.6, 111.0, 75.0, 61.1, 33.1, 28.0, 23.3, 21.1, 17.7.



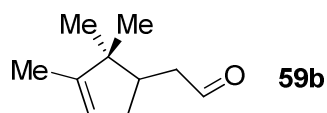
^1H NMR της **57a**: 5.07 (br. s, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 4.39 (br. s, 1H), 4.31 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (br. d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.40-1.72 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ^{13}C NMR: 171.4, 148.0, 110.5, 73.7, 61.3, 49.3, 47.1, 41.9, 39.1, 38.8, 33.3, 33.0, 30.5, 21.6, 21.1, 19.1, 14.2.



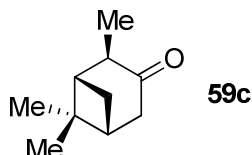
^1H NMR της **58a**: 7.28-7.40 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.58 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, -OH), 1.73 (s, 3H). ^{13}C NMR: 143.8, 137.8, 128.5, 127.8, 127.7, 112.0, 73.9, 73.4, 73.3, 18.8.



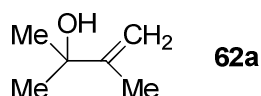
^1H NMR της **59a**: 4.99 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (tdd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.85 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{13}C NMR: 156.1, 111.4, 67.0, 50.5, 40.6, 39.8, 34.4, 27.9, 25.9, 21.9.



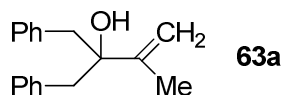
^1H NMR της **59b**: 9.80 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.23 (br, s, 1H), 2.68-2.25 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).



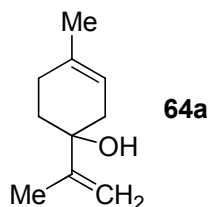
^1H NMR της **59c** (χαρακτηριστικές κορυφές): 1.33, (s, 3H), 1.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H).



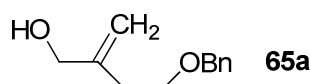
^1H NMR της **62a**: 4.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.49 (br. s, 1H, -OH), 1.34 (s, 6H), 1.60 (s, 3H).



^1H NMR της **63a**: 7.24-7.35 (m, 10H), 4.80 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.61 (s, 1H, -OH). ^{13}C NMR: 147.3, 136.7, 130.5, 128.0, 126.5, 112.5, 77.8, 45.4, 20.4.

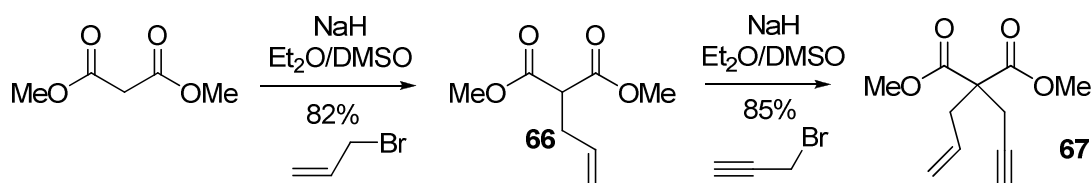


^1H NMR της **64a**: 5.32 (br. s, 1H), 5.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.34 (br. d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 1H, -OH). ^{13}C NMR: 150.2, 133.6, 118.1, 109.6, 72.1, 37.0, 31.9, 27.2, 23.2, 18.7.



^1H NMR της **65a**: 7.28-7.38 (m, 5H), 5.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.62 (br. s, 1H, -OH). ^{13}C NMR: 146.7, 137.8, 128.4, 127.7, 127.7, 112.2, 73.1, 69.7, 66.3, 33.9.

• **Σύνθεση του ενυνίου 67**

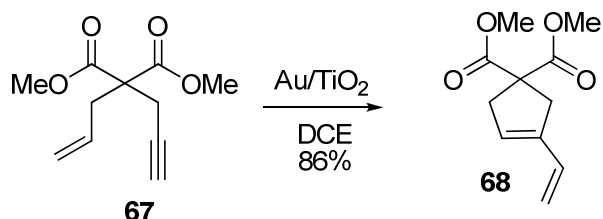


Η σύνθεση του ενυνίου **67** πραγματοποιήθηκε με σταδιακή αλκυλίωση του μηλονικού διμεθυλαιστέρα αρχικά με αλλυλο βρωμίδιο (NaH, Et₂O/DMSO) προς σχηματισμό του υποκατεστημένου μηλονικού εστέρα **66** σε 82% απόδοση, ακολουθούμενη από δεύτερη αλκυλίωση με προπαργυλο βρωμίδιο κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Οι πειραματικές συνθήκες των δυο αντιδράσεων παρατίθενται στο γενικό πειραματικό μέρος.

^1H NMR της **66**: 5.83-5.69 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR: 169.2, 133.9, 117.6, 52.5, 51.3, 32.8.

^1H NMR της **67**: 5.68-5.54 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.79 (m, 4H), 2.01 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR: 170.0, 131.6, 119.9, 78.7, 71.4, 56.8, 52.7, 36.5, 22.6.

• **Κυκλοποίηση του ενυνίου 67 καταλυόμενη από τον Au/TiO₂**



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική μεθοδολογία αντιδράσεων καταλυόμενες από τον Au/TiO₂ και ολοκληρώθηκε μετά από 18 ώρες στους 80 °C. Χρησιμοποιήθηκαν 0.02 gr υποστρώματος και 0.04 gr Au/TiO₂. Το κυκλοποιημένο προϊόν **68** απομονώθηκε σε 86% απόδοση.

^1H NMR της **68**: 6.46 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 15.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 4H). ^{13}C NMR: 172.4, 140.0, 132.4, 126.8, 115.1, 58.7, 52.9, 40.9, 39.2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cronstedt, A. F. *Acas. Handl.* **1756**, 17, 120.
2. Barrer, R. M. *Proc. Roy. Soc.* **1938**, 167A, 329.
3. a) Dyer, A. *An Introduction to Zeolites Molecular Sieves*, John Wiley: Chichester, **1988**.
b) Breck, D. W. *J. Chem. Educ.* **1964**, 41, 678.
4. Meier, W. M.; Olson, D. H. *Atlas of Zeolite Structure Types*, Butterworth-Heinemann: London, **1992**.
5. Dyer, A. *An Introduction to Zeolite Molecular Sieves*, Wiley, Bath, UK, **1998**.
6. Calzaferri, G.; Leiggener, G.; Glaus, S.; Schürch, D.; Kuge, K. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 29.
7. Sen, S. E.; Smith, S. M.; Sullivan, K. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12657.
8. Jayathirma Rao, V.; Perlstein, D. L.; Robbins, R. J.; Lakshminarasimhan, P. H.; Kao, H-M.; Grey, C. P.; Ramamurthy, V. *Chem. Commun.* **1998**, 269.
9. Herwijnen, van H. W. G.; Brinker, U. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4963.
10. Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922.
11. a) Posner, G. H.; Bull, D. S.; Lee, J-K.; Eydoux, F.; Ishihara, Y.; Welsh, W.; Pryor, N.; Petr, Jr. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 671. b) Terada, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281. (c) Tottie, L.; Baeckström, P.; Moberg, C.; Tegenfeldt, J.; Heumann, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6579.
12. Dwyer, F. G. *Chem. Ind.* **1981**, 5, 39.
13. a) Pardillos, J.; Brunel, D.; Coq, B.; Massiani, P.; de Ménorval, L. C.; Figueras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1313. b) Dai, L.-X.; Hayasaka, R.; Iwaki, Y.; Koyano, K. A.; Tatsumi, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1071. c) Nikolas, J. B.; Haw, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11804.
14. a) Dessau, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1167. b) Vogt, A.; Kouwenhoven, H. W.; Prins, R. *Appl. Catal. A* **1995**, 123, 37.
15. Ramamurthy, V.; Sanderson, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2757.
16. a) Corma, A.; Iglesias, M.; del Pino, C.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **1991**, 1253. b) Corma, A.; Iglesias, M.; Martín, M. V.; Rubio, J.; Sánchez, F. *Tetrahedron: Asym.* **1992**, 3, 845. c) Corma, A.; Fuerte, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 107, 225.

17. Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.
18. Tamelen, E. E.; Storni, A.; Hessler, E. J.; Schwartz, M. A. *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 133.
19. Vidari, G.; Beszant, S.; Merabet, J.; Bovolenta, M.; Zanoni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2687.
20. Huang, A. X.; Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9999.
21. a) Sen E., S.; Zhang Y.-Z.; Roach S., L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9534. b) Sen E. S.; Zhang Y.-Z.; Smit, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4459.
22. Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1280.
23. Tsangarakis, C.; Lykakis, I.; Stratakis, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 2905.
24. Efe, C.; Tsangarakis, C.; Lykakis, I.; Raptis, C.; Stratakis, M. *Synlett* **2008**, 1635.
25. Tsangarakis, C.; Arkoudis, E.; Raptis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 583.
26. Arkoudis, E.; Stratakis, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *12*, 4484.
27. Tsangarakis, C.; Raptis, C.; Arkoudis, E.; Stratakis, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1587.
28. Amico, V. *Phytochemistry*, **1995**, *39*, 1257.
29. Ceruti, M.; Viola, F.; Dosio, F.; Cateel, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1*, **1988**, 461.
30. Barrero, A. F.; Manzaneda E. J. R.; Alvarez-Manzaneda R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351.
31. Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793.
32. Rukachaisirikul, V.; Pailee, P.; Hiranrat, A.; Tuchinda, P.; Yoosook, C.; Kasisit, J.; Taylor, W. C.; Reutrakul, V. *Planta Med.* **2003**, *69*, 1141.
33. Akihisa, T.; Arai, K.; Kimura, Y.; Koike, K.; Koke, W. C. M. C.; Shibata, T.; Nikaido, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 265.
34. Akihisa, T.; Wijeratne, E. M. K.; Tokuda, H.; Enjo, F.; Toriumi, M.; Kimura, Y.; Koike, K.; Nikaido, T.; Tezuka, Y.; Nishino, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 158.
35. Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4273.
36. Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565.

37. Arteaga, J.; Domingo, V.; del Moral, J.; Barrero, A. *Org. Lett.* **2008**, *9*, 1723.
38. a) Stavroulakis, M.; Stratakis, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6409. b) Stavroulakis, M.; Sofikiti, N.; Stratakis, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 16.
39. Grau, F.; Heumann, A.; Dunach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285.
40. Favier, I.; Dunach E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2031.
41. Lloyd-Jones, G.; Munoz, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 516.
42. Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.
43. a) Hoshino, T.; Sato, T. *Chem. Commun.* **2002**, 291. b) Abe, I. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 2812.
44. Vlad, P. F. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1329.
45. Linares-Palomino, P. J.; Salido, S.; Altarejos, J.; Sanchez, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6651.
46. a) Yoder, R. A.; Johnston, J.N.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730. b) Wendt, K. U.; Sculz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812.
47. Rajamani, R.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12768.
48. Hess, B. A.; Smentek, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1717.
49. Matsuda, S. P. T.; Wilson, W. K.; Xiong, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 530.
50. Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4435.
51. Κ. Τσαγκαράκης, Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, **2007**.
52. Raptis, C.; Lykakis, I.; Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11918.
53. Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7999.
54. Kronja, O.; Orlovic, M.; Humski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2306.
55. a) Shiner, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2925. b) Orlovic, C.; Kronja, O.; Humski, K.; Borcic, S.; Polla, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3253.
56. a) Semprini, E.; Perez, G.; Stefani, F.; Cafarelli, P.; De Stefanis, A.; Tomlison, A. A. *Adv. Sci. Technol.* **2006**, *51*, 140. b) Huang, Y.; Leech, J. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6965. c) Sivasankar, N.; Vasudevan, S. *Catal. Lett.* **2004**, *97*, 53.
57. Vitale, G.; Mellot, C. F.; Cheetham, A. K. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 9886.
58. Ungur, N. D.; Popa, N. P.; Tuen, N. V.; Vlad, P. F. *Chem. Nat. Prod.* **1993**, *29*, 473.

59. Hoshino, T.; Kumai, Y.; Sato, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2091.
60. Lee, J.; Li, J.; Jagiello, J. *Solid State Chem.* **2005**, *178*, 2527.
61. Wang, Q.; Shen, D.; Bulow, M.; Lau, S.; Deng, F.; Fitch, F.; Lemcoff, N.; Semanscin, J. *Microp. Mesop. Mater.* **2002**, *55*, 217.
62. Rowsell, J.; Millward, A.; Park, K.; Yaghi, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5666.
63. Eddaoudi, M.; Kim, J.; Rosi, N.; Vodak, D.; Wachter, J.; O' Keeffe, M.; Yaghi, O. *Science* **2002**, *295*, 469.
64. Muller, U.; Schubert, M.; Teich, F.; Puetter, H.; Schierle-Arndt, K.; Pastre, J. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 626.
65. Eddaoudi, M.; Li, H.; Yaghi, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1391.
66. Eddaoudi, M.; Moler, D.; Li, H.; Chen, B.; Reineke, T.; O' Keeffe, M.; Yaghi, O. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 319.
67. Gomez-Lor, B.; Gutierrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, M.; Ruiz-Valero, C.; Snejko, N. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2568.
68. Schlichte, K.; Kratzke, T.; Kaskel, S. *Microp. Mesop. Mater.* **2004**, *73*, 81.
69. Wu, C.; Hu, A.; Zhang, L.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8940.
70. Llabres-Xamena, F.; Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H. *J. Catal.* **2007**, *250*, 294.
71. Llabres-Xamena, F.; Casanova, O.; Galisso Tailleur, R.; Garcia, H.; Corma, A. *J. Catal.* **2008**, *255*, 220.
72. Alaerts, L.; Seguin, E.; Poelman, H.; Thibault-Starzyk, F.; Jacobs, P.; De Vos, D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7353.
73. Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307.
74. Wilson, K.; Renson, A.; Clark, J. *Catal. Lett.* **1999**, *61*, 51.
75. Kaminska, J.; Schwegler, M.; Hoefnagel, A.; van Bekkum, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1992**, *111*, 432.
76. Kunkeler, P.; van der Waal, J.; Bremmer, J.; Zuurdeeg, B.; Downing, R.; van Bekkum, H. *Catal. Lett.* **1998**, *53*, 135.
77. Milone, C.; Gangemi, C.; Pistone, A.; Neri, G.; Galvado, S. *Appl. Catal. A.* **2000**, *199*, 239.
78. Milone, C.; Perri, A.; Pistone, A.; Neri, G.; Galvado, S. *Appl. Catal. A.* **2002**, *233*, 151.

79. Kropp, P.; Breton, W.; Craif, S.; Crawford, S.; Durland, W.; Jones, J.; Raleigh, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4146.
80. Bain, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 638.
81. Corma, A.; Renz, M. *Arkivoc*, **2007**, 40-48.
82. Arata, K.; Tanabe, K. *Chem. Lett.* **1974**, 923.
83. Arata, K.; Tanabe, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 299.
84. “Allyl Compounds”: J. Crolig in *Ullman’s Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, online release, **2005**, Sect. 2.3.2, p.9.
85. Hashmi, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
86. Corma, A.; Garcia H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096.
87. Pina, C.; Falletta, E.; Prati, L.; Rossie, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2077.
88. Hashmi, S.; Hutchings, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.
89. Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266.
90. Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.
91. Nunez, E.; Echavarren A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.
92. Gorin, D.; Sherry, B.; Toste, F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.
93. Bandini, M.; Emer, E.; Tommassi, S.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3527.
94. Furstner, A.; Davies, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
95. Biella, S.; Prati, L.; Rosii, M. *J. Mol. Catal. Chem.* **2003**, *197*, 207.
96. Enache, D.; Edwards, J.; Landon, P.; Solsona, B.; Carley, A.; Herzing, A.; Watanabe, M.; Kiely, C.; Knight, D.; Hutchings, G. *Science* **2006**, *311*, 362.
97. Rossignol, C.; Arrii, S.; Morfin, F.; Piccollo, L.; Caps, V.; Rousset, J. *J. Catal.* **2005**, *230*, 476.
98. Carretin, S.; Concepcion, P.; Corma, A.; Nieto, J.; Puentes, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2538.
99. Huang, J.; Dai, W.; Li, H.; Fan, K. *J. Catal.* **2007**, *252*, 69.
100. Hayashi, T.; Tanaka, K.; Haruta, M. *J. Catal.* **1998**, *178*, 566.
101. Fierro-Gonzalez, J. C.; Gates, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 2127.
102. Kohyama, M.; Haruta, M.; Maeda, Y.; Ichikawa, S.; Okazaki, K. *Appl. Catal. A.* **2005**, *291*, 45.
103. Valen, M.; Lai, X.; Goodman, D. *Science* **1998**, *281*, 1647.
104. Abad, A.; Almela, C.; Corma, A.; Garcia, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6666.
105. Abad, A.; Almela, C.; Corma, A. Garcia, H. *Pure Appl. Chem*, **2007**, *79*, 184.

106. Abad, A.; Almela, C.; Corma, A. Garcia, H. *Chem. Commun.* **2006**, 3178.
107. Comotti, M.; Della Pina, D.; Matarrese R.; Rossi, M. *Angew. Chem. Int. Ed*, **2004**, *43*, 5812.
108. Corma, A.; Domine, M. *Chem. Commun.* **2005**, 4042.
109. Biella, S.; Prati, L.; Rossi, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *197*, 207.
110. Taylor, B.; Lauterbach, J.; Delgass, W. *Appl. Catal. A.* **2005**, *291*, 188.
111. Cumaranutunge, L.; Delgass, W. *J. Catal.* **2005**, *232*, 38.
112. Hayashi, T.; Wada, M.; Haruta, M.; Tsubota, M. *Jpn. Pat.* **1998**, 103, 30291.
113. Alvaro, M.; Aprile, C.; Corma, A.; Ferrer, B.; Garcia, H. *J. Catal.* **2007**, *245*, 249.
114. Carrettin, S.; Hao, Y.; Aguilar-Guerrero, V.; Gates, B.; Trasobares, S.; Calvino, J.; Corma, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7771.
115. Flistrup, R.; Johansen, L.; Christensen, C. *Chem. Commun.* **2008**, 2750.
116. Xu, Y.; Landon, P.; Enache, D.; Carley, A.; Roberts, M.; Hutchings, G. *Catal. Lett.* **2005**, *101*, 175.
117. Weissermel, K.; Harpe, H.; *Industrial Organic Chemistry*, 4th edn, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
118. Hughes, D.; Xu, Y.; Jenkins, P.; McMorn, P.; Landon, P.; Enache, D.; Carley, A.; Attard, G.; Hutchings, G.; King, F.; Stitt, E.; Johnston, P.; Griffin, K.; Kiely, C. *Nature* **2005**, *437*, 1132.
119. Lignier, P.; Morfin, F.; Mangematin, S.; Massin, L.; Rousset, L.; Caps, V. *Chem. Commun.* **2007**, 186.
120. Lignier, P.; Morfin, F.; Piccolo, L.; Rousset, J.; Caps, V. *Catal. Today* **2007**, *122*, 284.
121. Biella, S.; Prati, L.; Rossi, M. *J. Catal.* **2006**, *206*, 242.
122. Gonzalez-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H.; Iglesias, M.; Sanchez, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.
123. Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamot, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650.
124. Boronat, M.; Concepcion, P.; Corma, A.; Conzalez, S.; Illas, F.; Serna, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16230.
125. Corma, A.; Serma, P.; Garcia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6358.
126. Oberhuber, C.; Munoz, M.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cardenas, D.; Echavarren, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.

127. Oberhuber, C.; Munoz, M.; Lopez, S.; Jimenez-Nunez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gomez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.
128. Oberhuber, C.; Lopez, S.; Munoz, M.; Jimenez-Nunez, E.; Bunuel, E.; Cardenas, D.; Echavarren, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694.
129. Amijs, C.; Lopez-Carrilo, V.; Raducan, M.; Perez-Galan, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721.
130. Furstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006.
131. Reetz, T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.
132. Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.
133. Li, Z.; Shi, Z.; He, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049.
134. Hashmi, K.; Blanco, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4340.
135. Kar, A.; Mangu, N.; Kaiser, H.; Beller, M.; Tse, M. *Chem. Commun.* **2008**, 386.
136. Wegner, H.; Ahles, S.; Neuburger, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310.
137. Marion, N.; Ramon, R.; Nolan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.
138. Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640.
139. Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067.
140. Toullec, P.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888.
141. Guan, B.; Xing, D.; Cai, G.; Wan, X.; Yu, N.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18004.
142. Li, H.; Guan, B.; Wang, W.; Xing, D.; Fang, Z.; Wan, X.; Yang, L.; Shi, Z. *Tetrahedron* **2007**, 8430.
143. Barluenga, J.; Fernandez, A.; Dieguez, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660.
144. Hoffmann, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537.
145. Ramon, R.; Marion, N.; Nolan, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8695.
146. Raptis, C.; Garcia, H.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3133.
147. Silva Rocha, K.; Hoehne, J.; Gusevskaya, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6166.
148. Kiuchi, F.; Itano, Y.; Uchiyama, N.; Honda, G.; Tsubouchi, A.; Nakajima-Shimada, J.; Aoki, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 509.
149. Cope, A.; Trumbull, P.; Trumbull, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2844.
150. Crandall, J. K.; Appar, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345.
151. Crandall, J. K.; Crawley, L. C. *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. 6, p. 948.
152. Hodgson, D.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361.
153. Magnus, A.; Bertilsson, S.; Andersson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 223.

154. Deagostino, A.; Tivola, P.; Pranti, C.; Venturello, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2856.
155. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
156. Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275.
157. Eschinasi, E. H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1598.
158. Yasuda, A.; Tanaka, S.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6513.
159. Yasuda, A.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1705.
160. Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6697.
161. Mikami, K.; Hatano, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2004**, *101*, 5767.
162. Garcia-Mota, M.; Cabello, N.; Masera, F.; Echavarren, A.; Perez-Ramirez, J.; Lopez, N. *Chem. Phys. Chem.* **2008**, *9*, 1624.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

