

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανάπτυξη και εφαρμογή βιώσιμων συνθετικών τεχνολογιών του
διεγερμένου οξυγόνου. Φωτοξειδώσεις συνεχούς ροής σε
εκνέφωμα.

Ιωάννου Ι. Γεώργιος

Υπεύθυνος Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

Ηράκλειο 2017

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY



DOCTORAL THESIS

Development and application of sustainable singlet oxygen
based synthetic technologies. Continuous flow photooxidations
in nebula.

Ioannou I. Georgios

Thesis Supervisor: Vassilikogiannakis Georgios

Heraklion 2017

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος
Καθηγητής (Επιβλέπων), Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κατερινόπουλος Χαράλαμπος
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Στρατάκης Μανώλης
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σμόνου Ιουλία
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περγαντής Σπυρίδων
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μήλιος Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σπύρος Απόστολος
Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



The research leading to these results has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013)/Marie Curie ITN grant agreement no. 316975.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη χρηματοδότηση μέσω του Εβδομού Προγράμματος Πλαισίου (FP7/2007-2013)/Marie Curie ITN, αριθμός συμβολαίου 316975.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της υλικοτεχνικής υποδομής για την πραγματοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Κυρίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε να εργαστώ ως μέλος της ερευνητικής του ομάδας. Επιπλέον, τον ευχαριστώ για την υποστήριξη, την καθοδήγηση και την ελευθερία που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον καθηγητή κ. Περγαντή Σπύρο για τη συνεργασία και τη βοήθειά του κατά την περίοδο της διατριβής καθώς και για την τεχνογνωσία που μας παρείχε στον σχεδιασμό και ανάπτυξη του φωτοαντιδραστήρα. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής: τον καθηγητή κ. Κατερινόπουλο Χαράλαμπο, τον καθηγητή κ. Στρατάκη Μανώλη, την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Σμόνου Ιουλία, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Μήλιο Κωνσταντίνο και τον επίκουρο καθηγητή κ. Σπύρο Απόστολο που δέχτηκαν να αξιολογήσουν τη διδακτορική μου διατριβή.

Περαιτέρω θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της «Ecosynth» στην Οστένδη για τη φιλοξενία τους στα πλαίσια της συνεργασίας μας μέσω του προγράμματος Marie

Curie ITN στην εταιρεία τους. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Δρ. Huvaere Kevin για τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά την παραμονή μου στο Βέλγιο.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτρη για την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση καθόλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας. Η προσέγγισή του στην επίλυση προβλημάτων ήταν πάντα πολύ διορατική και μου έδειξε έναν διαφορετικό τρόπο προσέγγισης και επίλυσης προβλημάτων. Ευχαριστώ την Δρ. Montagnon Tamsyn για τη συνεργασία και για την προθυμία της να βοηθήσει πάντα σε οποιοδήποτε πρόβλημα ανέκυπτε. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Τοφή Μαρία για τη συνεργασία και τη βοήθεια στα αρχικά στάδια της έρευνας.

Θερμές ευχαριστιές θα ήθελα να απευθύνω στον Μύρωνα Τριανταφυλλάκη, Μανώλη Σοφιαδή, Δρ. Δημήτρη Νούτσια και Δρ. Τόνια Κουριδάκη για τη συνεργασία, τις εποικοδομητικές συζητήσεις και την ευχάριστη παρέα εντός και εκτός εργαστηρίου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Έρη Αντωνάτου για τη συνεργασία στα πλαίσια του προγράμματος Marie Curie ITN καθώς και τα νέα μέλη του εργαστηρίου, Κωνσταντίνο Δασκαλάκη και Βασίλη Τσοπανάκη για τη συνεργασία.

Από τον τομέα της Οργανικής Χημείας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Δρ. Μιχάλη Στεφανάκη, Δρ. Βάσω Κοτζαμπασάκη, Μάριο Κυδωνάκη, Νικήτα Μαλλιαρό, Γιάννη Μεταξά, Ιάκωβο Σαριδάκη, Δρ. Ελίνα Βασιλικογιαννάκη, Αγγελική Τζανακάκη, Ελεάννα Μουλάι, Θοδωρή Τυρίκο-Εργά, Βασίλη Γιαννόπουλο, και Μαργαρίτα Ζωΐδη για τις ενδιαφέρουσες συζητήσεις. Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Χαράλαμπο Τσικαλά (υαλουργός) και τον κ. Γεώργιο Παπαδάκη για τη βοήθειά τους στην κατασκευή και συναρμολόγηση του φωτοαντιδραστήρα, αντίστοιχα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Κατερίνα καθώς και την οικογένειά μου, για τη συμπαράσταση, την υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και συνεχίζουν να μου δείχνουν.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Όνοματεπώνυμο **Γεώργιος Ι. Ιωάννου**
Ημερ. Γέννησης 29.09.1984
Τόπος Γέννησης Λευκωσία, Κύπρος
Ιθαγένεια Κυπριακή
Email g_ioan@hotmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2013 – σήμερα** Διδακτορική έρευνα στην Οργανική Χημεία, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Ελλάδα), υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γ. Βασιλικογιαννάκη. Τίτλος: "Ανάπτυξη και Εφαρμογή Βιώσιμων Συνθετικών Τεχνολογιών του Διεγερμένου Οξυγόνου. Φωτοξειδώσεις Συνεχούς Ροής σε Εκνέφωμα".
- Άνοιξη 2015** Επισκέπτης ερευνητής, στην εταιρεία Ecosynth, Οστένδη, Βέλγιο. Συνεργασία με τον Dr. K. Huvaere σε φωτοξειδώσεις φουρανικών υποστρωμάτων σε συστήματα συνεχούς ροής.
- 2013** Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Οργανική Χημεία, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου, υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Ν. Χρονάκη. Τίτλος: "Σύνθεση Οπτικά Καθαρών Διφουλερενικών Παραγώγων για την Κατασκευή Ελικοειδών Χειρόμορφων Πολυμερών και Αμφίφιλων Μορίων".
- 2011** Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Ελλάδα).
- 2010** Πτυχιακή εργασία στο Τμήμα Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ελλάδα), υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γ. Κόκοτου. Τίτλος: "Σύνθεση Κετονών από Αμίδια Weinreb και Μορφολινοαμίδια N-Boc

Προστατευμένων Αμινοξέων για τη Σύνθεση Χειρόμορφων Διαμινών με τη Χρήση ω -Τρανσαμινασών".

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2016** Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας II (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης)
- 2015** Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας I (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης)
- 2012** Βοηθός στο Προπτυχιακό Μάθημα Βιοχημείας I (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου)
- 2012** Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας I (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου)
- 2011** Βοηθός στο Προπτυχιακό Μάθημα Οργανικής Χημείας III (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

8. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. "Synthesis of γ -Lactams from Furans Using a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor". In preparation.
7. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, DOI:10.1039/C7OB02557B. "Synthesis of Cyclopent-2-enones from Furans using a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor".
6. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020 – 4023. "One-pot Transformation of Simple Furans into Octahydroindole Scaffolds".
5. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 173 – 177. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations".
4. **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304 – 3306. "Singlet-Oxygen-Initiated Tandem Transformation of 2-

Hexylfuran to the Natural Alkaloids Glochidine and Glochidine".

3. Ioannou, C. P.; **Ioannou, G. I.**; Moushi, E. E.; Velonia, K.; Chronakis, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4598 – 4602. "Self-Assembled Giant Vesicles Formed by Type I [3:3]-Hexakis Adducts of C₆₀ Equipped with Enantiomerically Pure *cyclo*-Monomalonate Addends".
2. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Arcivoc* **2015**, (iii) 154 – 166. "Singlet Oxygen-mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles in Water".
1. Markoulides, M. S.; **Ioannou, G. I.**; Manos, E.; Chronakis, N. *RSC Advances*, **2013**, 3, 4750 – 4756. "One-pot Thermally Chemocontrolled Double Diels–Alder Strategies. A Route to [4+2] Functionalisation/[4+2] Derivatization of C₆₀".

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

15. Triantafyllakis, M.; **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *10th European Conference on Marine Natural Products (10th ECMNP)*, Kolymbari, Crete, Greece, September 3 – 7, **2017**. "Advancing the Sustainable Chemistry of Singlet Oxygen and Applying it to Natural Product Synthesis". (*Oral Presentation*)
14. Vassilikogiannakis, G.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; **Ioannou, G. I.**; Montagnon T. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "Advancing the Sustainable Chemistry of Singlet Oxygen and Applying it to Synthetic Challenges". (*Oral Presentation*)
13. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations". (*Poster Presentation*)
12. Triantafyllakis, M.; Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis G. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "Singlet Oxygen Initiated One-pot Transformation of Simple Furans into

- Octahydroindole Scaffolds". (*Poster Presentation*)
11. Triantafyllakis, M.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; **Ioannou, G. I.**; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "Transformation of Simple Furans into Indolizidine and Octahydroindole Scaffolds". (*Oral Presentation*)
 10. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations". (*Oral Presentation*)
 9. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Sofiadis M.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "Singlet Oxygen: From Esoteric Minority Interest to Highly Versatile and Industrially Applicable Synthetic Tool". (*Oral Presentation*)
 8. Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *22nd Panhellenic Symposium in Chemistry*, Thessaloniki, Greece, December 2 – 4, **2016**. "Το Μπλέ του Μεθυλενίου ως Φωτοευαισθητοποιητής και Οξειδωτικός Παράγοντας: Σύνθεση των Φυσικών Προϊόντων Glochidine και Glochidicine". (*Oral Presentation*)
 7. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *22nd Panhellenic Symposium in Chemistry*, Thessaloniki, Greece, December 2 – 4, **2016**. "Development of Singlet Oxygen Based Sustainable Synthetic Methodologies and their Application in Organic Synthesis". (*Oral Presentation*)
 6. **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *6th EuCheMS Chemistry Congress*, Seville, Spain, September 11 – 15, **2016**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles: Synthesis of Imidazole Alkaloids Glochidine and Glochidicine". (*Poster Presentation*)
 5. **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent,

- Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles: Synthesis of Imidazole Alkaloids Glochidine and Glochidicine". (*Oral Presentation*)
4. Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent, Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Furans, Singlet Oxygen and Basic Nitrogen – A Powerful Partnership for Synthesis". (*Oral Presentation*)
 3. **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent, Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Singlet Oxygen Induced Furan Oxidations. Synthetic Studies Toward Attenols." (*Poster Presentation*)
 2. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *24th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry*, Cambridge, United Kingdom, July 20 – 23, **2015**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles and 4-Hydroxy-2-Cyclopentenones in Water". (*Poster Presentation*)
 1. Chronakis, N.; Ioannou, C. P.; **Ioannou, G. I.**; Moushi, E. E.; Velonia, K. *19th European Symposium on Organic Chemistry*, Lisboa, Portugal, July 12 – 16, **2015**. "Self-Assembled Giant Vesicles Formed by Type I [3:3]-Hexakis Adducts of C₆₀ Equipped with Enantiomerically Pure *cyclo*-Monomalonate Addends". (*Poster Presentation*)

CURRICULUM VITAE

Personal Information

Name **Georgios I. Ioannou**
Date of Birth 29.09.1984
Place of Birth Nicosia, Cyprus
Nationality Cypriot
Email g_ioan@hotmail.com

EDUCATION

- 2013 – present** Ph.D in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete (Greece), under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis. Thesis title: "Development and Application of Sustainable Singlet Oxygen Based Synthetic Technologies. Continuous Flow Photooxidations in Nebula".
- Spring 2015** Research assistant, Ecosynth, Ostend, Belgium. Collaboration with Dr. K. Huvaere in photooxidations of furan substrates in a flow chemistry system.
- 2013** M.Sc. in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Cyprus, under the supervision of Associate Professor N. Chronakis. Thesis title: "Synthesis of Enantiomerically Pure Bis(fullerene) Derivatives for the Construction of Helically Chiral Coordination Polymers and Amphiphilic Molecules".
- 2011** B.Sc. in Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens (Greece).
- 2010** Undergraduate Research Thesis at the Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens (Greece), under the supervision of Professor G. Kokotos. Thesis title: "Synthesis of Ketones from Weinreb and Morpholine Amides of *N*-Boc protected Amino

TEACHING EXPERIENCE

- 2016** Laboratory Assistant in Organic Chemistry Laboratory II (Department of Chemistry, University of Crete)
- 2015** Laboratory Assistant in Organic Chemistry Laboratory I (Department of Chemistry, University of Crete)
- 2012** Teaching Assistant in Biochemistry I (Department of Chemistry, University of Cyprus)
- 2012** Laboratory Assistant in Organic Chemistry Laboratory I (Department of Chemistry, University of Cyprus)
- 2011** Teaching Assistant in Organic Chemistry III (Department of Chemistry, University of Cyprus)

PUBLICATIONS

8. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. "Synthesis of γ -Lactams from Furans Using a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor". In preparation.
7. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, DOI:10.1039/C7OB02557B. "Synthesis of Cyclopent-2-enones from Furans Using a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor".
6. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020 – 4023. "One-pot Transformation of Simple Furans into Octahydroindole Scaffolds".
5. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 173 – 177. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations".
4. **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304 – 3306. "Singlet-Oxygen-Initiated Tandem Transformation of 2-Hexylfuran to the Natural Alkaloids Glochidine and Glochidicine".

3. Ioannou, C. P.; **Ioannou, G. I.**; Moushi, E. E.; Velonia, K.; Chronakis, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4598 – 4602. "Self-Assembled Giant Vesicles Formed by Type I [3:3]-Hexakis Adducts of C₆₀ Equipped with Enantiomerically Pure *cyclo*-Monomalonate Addends".
2. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Arcivoc* **2015**, (iii) 154 – 166. "Singlet Oxygen-mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles in Water".
1. Markoulides, M. S.; **Ioannou, G. I.**; Manos, E.; Chronakis, N. *RSC Advances*, **2013**, 3, 4750 – 4756. "One-pot Thermally Chemocontrolled Double Diels–Alder Strategies. A Route to [4+2] Functionalisation/[4+2] Derivatization of C₆₀".

CONFERENCES

15. Triantafyllakis, M.; **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *10th European Conference on Marine Natural Products (10th ECMNP)*, Kolymbari, Crete, Greece, September 3 – 7, **2017**. "Advancing the Sustainable Chemistry of Singlet Oxygen and Applying it to Natural Product Synthesis". (*Oral Presentation*)
14. Vassilikogiannakis, G.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; **Ioannou, G. I.**; Montagnon T. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "Advancing the Sustainable Chemistry of Singlet Oxygen and Applying it to Synthetic Challenges". (*Oral Presentation*)
13. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations". (*Poster Presentation*)
12. Triantafyllakis, M.; Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis G. *20th European Symposium on Organic Chemistry*, Cologne, Germany, July 2 – 6, **2017**. "Singlet Oxygen Initiated One-pot Transformation of Simple Furans into Octahydroindole Scaffolds". (*Poster Presentation*)

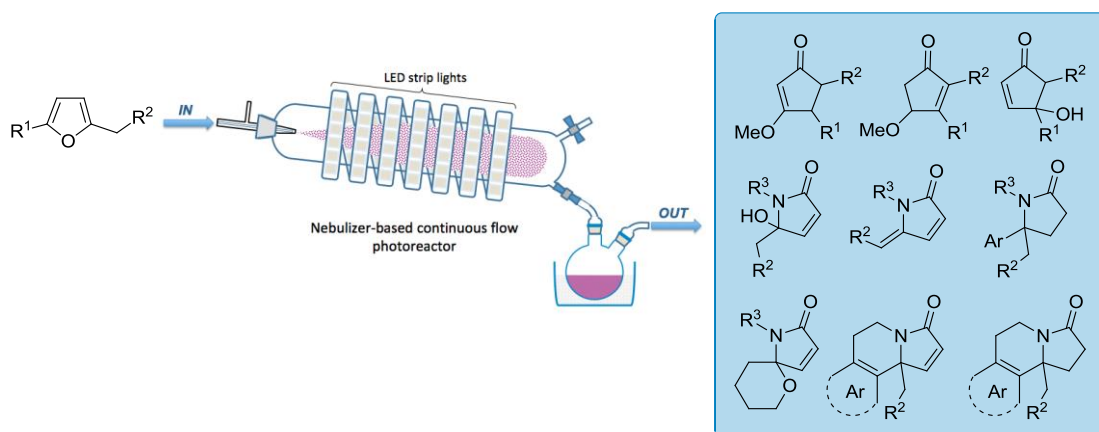
11. Triantafyllakis, M.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; **Ioannou, G. I.**; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "Transformation of Simple Furans into Indolizidine and Octahydroindole Scaffolds". (*Oral Presentation*)
10. **Ioannou, G. I.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "A Novel Nebulizer-Based Continuous Flow Reactor: Introducing the Use of Pneumatically Generated Aerosols for Highly Productive Photooxidations". (*Oral Presentation*)
9. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Sofiadis M.; Vassilikogiannakis G. *19th Postgraduates' Conference on Chemistry*, Iraklion, Crete, Greece, May 2 – 4, **2017**. "Singlet Oxygen: From Esoteric Minority Interest to Highly Versatile and Industrially Applicable Synthetic Tool". (*Oral Presentation*)
8. Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *22nd Panhellenic Symposium in Chemistry*, Thessaloniki, Greece, December 2 – 4, **2016**. "Methylene Blue as Photosensitizer and Oxidizing Agent: Synthesis of Natural Products Glochidine and Glochidicine". (*Oral Presentation*)
7. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *22nd Panhellenic Symposium in Chemistry*, Thessaloniki, Greece, December 2 – 4, **2016**. "Development of Singlet Oxygen Based Sustainable Synthetic Methodologies and their Application in Organic Synthesis". (*Oral Presentation*)
6. **Ioannou, G. I.**; Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *6th EuCheMS Chemistry Congress*, Seville, Spain, September 11 – 15, **2016**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles: Synthesis of Imidazole Alkaloids Glochidine and Glochidicine". (*Poster Presentation*)
5. **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent,

- Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles: Synthesis of Imidazole Alkaloids Glochidine and Glochidicine". (*Oral Presentation*)
4. Kalaitzakis, D.; **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent, Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Furans, Singlet Oxygen and Basic Nitrogen – A Powerful Partnership for Synthesis". (*Oral Presentation*)
 3. **Ioannou, G. I.**; Vassilikogiannakis, G. *International Conference on the Singlet Oxygen Strategy: From Singlet Oxygen to Sustainable Oxidation*, Ghent, Belgium, June 15 – 17, **2016**. "Singlet Oxygen Induced Furan Oxidations. Synthetic Studies Toward Attenols." (*Poster Presentation*)
 2. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; **Ioannou, G. I.**; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *24th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry*, Cambridge, United Kingdom, July 20 – 23, **2015**. "Singlet Oxygen-Mediated Transformation of Furans into Aromatic Nitrogen-Containing Polycycles and 4-Hydroxy-2-Cyclopentenones in Water". (*Poster Presentation*)
 1. Chronakis, N.; Ioannou, C. P.; **Ioannou, G. I.**; Moushi, E. E.; Velonia, K. *19th European Symposium on Organic Chemistry*, Lisboa, Portugal, July 12 – 16, **2015**. "Self-Assembled Giant Vesicles Formed by Type I [3:3]-Hexakis Adducts of C₆₀ Equipped with Enantiomerically Pure *cyclo*-Monomalonate Addends". (*Poster Presentation*)

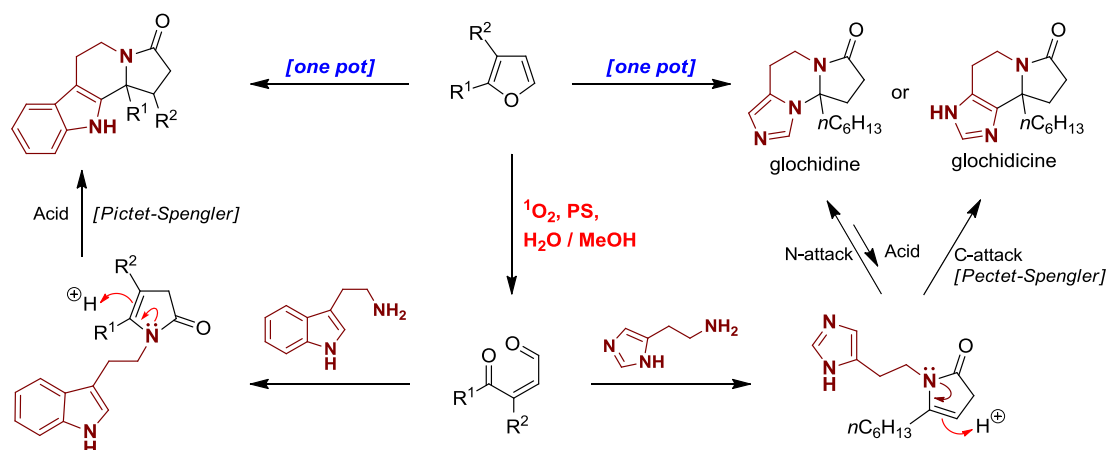
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο **Κεφάλαιο 1** της παρούσας διδακτορικής διατριβής γίνεται αναφορά στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$) και εισαγωγή στη φωτοχημεία συνεχούς ροής σε μικρο- και μακροαντιδραστήρες. Επισημαίνονται τα πλεονεκτήματα της φωτοχημείας συνεχούς ροής και γίνεται σύγκριση με την κλασική φωτοχημεία ασυνεχούς ροής. Επίσης, περιγράφονται μερικές εφαρμογές της χημείας του $^1\text{O}_2$ σε μικρο- και μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής.

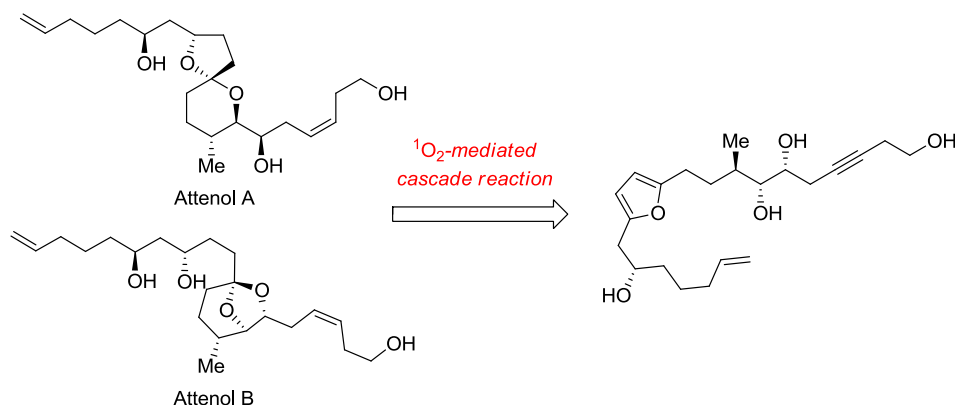
Στο **Κεφάλαιο 2** παρουσιάζεται ένας πολύ αποτελεσματικός και ιδιαίτερα καινοτόμος αντιδραστήρας συνεχούς ροής NebPhotOX. Κύριο χαρακτηριστικό του είναι η χρήση πνευματικού εκνεφωτή που επιτρέπει τη διεξαγωγή φωτοξειδώσεων σε μεγάλη κλίμακα. Έπειτα περιγράφεται η εφαρμογή του συστήματος αυτού, στη σύνθεση μιας σειράς υδροξυκυκλοπεντ-2-ενονών και μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών, από απλά φουράνια, σε ένα μόνο στάδιο.



Στο **Κεφάλαιο 3** περιγράφεται μια μεθοδολογία κατά την οποία πραγματοποιείται μετασχηματισμός σε ένα στάδιο απλών φουρανίων, σε γ -λακτάμες και πιο συγκεκριμένα σε αζωτούχα αρωματικά πολυκυκλικά συστήματα. Στάδιο κλειδί της μεθοδολογίας αυτής αποτελεί η ενδομοριακή παγίδευση του δραστικού ενδιάμεσου *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος (NAI), το οποίο σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της αλληλουχίας των αντιδράσεων. Παρόμοιο πρωτόκολλο εφαρμόστηκε και στη σύνθεση των ιμιδαζολικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine. Το αποτέλεσμα της αλληλουχίας αντιδράσεων ρυθμίστηκε επιτυχώς με την κατάλληλη επιλογή τόσο του φωτοευαισθητοποιητή όσο και του διαλύτη. Στη συνέχεια περιγράφεται η σύνθεση γ -λακταμών σε μεγάλη κλίμακα χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα NebPhotOX.



Στο **Κεφάλαιο 4** περιγράφονται μελέτες και συνθετικές προσεγγίσεις για τη στερεοεκλεκτική σύνθεση των φυσικών προϊόντων attenol A και attenol B. Στάδιο κλειδί της μεθοδολογίας που προτείνεται εκκινείται από μία [4+2] κυκλοπροσθήκη του ¹O₂ σε κατάλληλα υποκατεστημένο φουράνιο για τον τελικό σχηματισμό ενός συστήματος 6,8-διοξα-δικυκλο[3.2.1]οκτανίου.

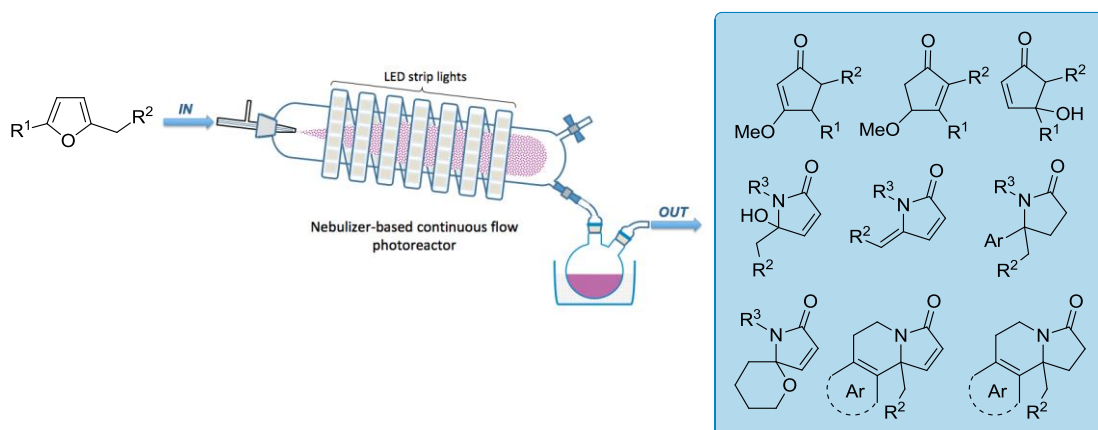


Λέξεις κλειδιά: διεγερμένο μοριακό οξυγόνο • φωτοχημεία συνεχούς ροής • φωτοαντιδραστήρας συνεχούς ροής • αερόλυμα • πνευματικός εκνεφωτής • φωτοξείδωση φουρανίων • βιώσιμη χημεία • διαδοχικές αντιδράσεις • *N*-ακυλοϊμινικό ιόν • Pictet-Spengler • glochidine • glochidicine • γ -λακτάμες • attenol A • attenol B.

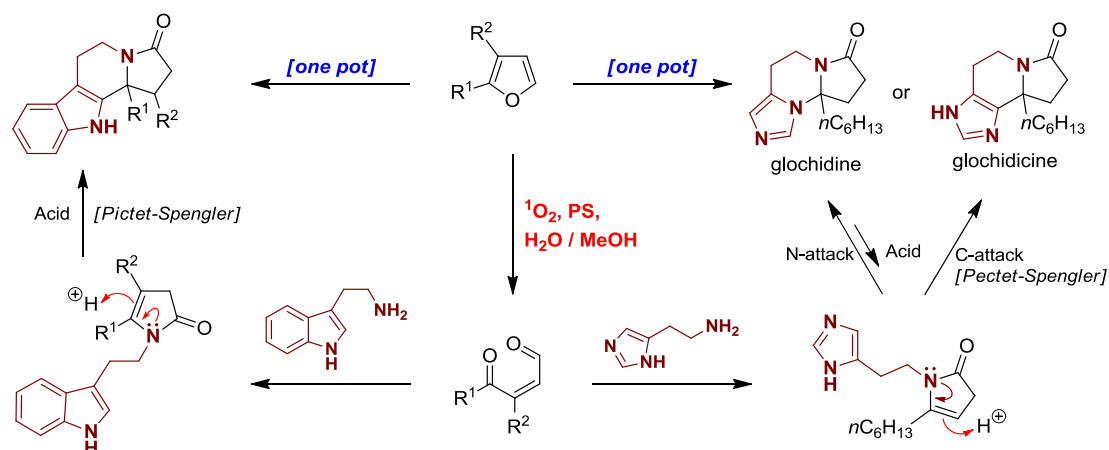
ABSTRACT

In **Chapter 1** of this dissertation, an introduction to the chemistry of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) and continuous flow photochemistry in micro- and macroreactors is presented. The advantages of continuous flow photochemistry are highlighted and compared with batch photochemistry. Additionally, some applications of the chemistry of $^1\text{O}_2$ in continuous flow micro- and macroreactors are described.

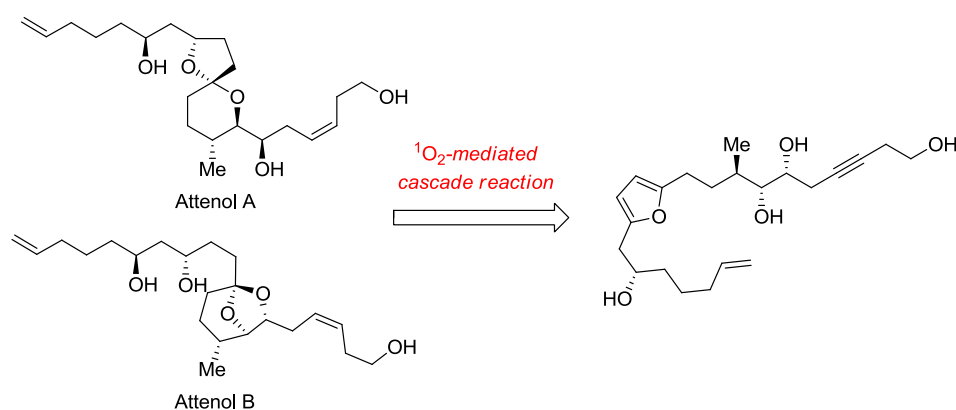
In **Chapter 2** a very efficient and highly innovative continuous flow reactor NebPhotOX is presented. The “heart” of the system is a pneumatic nebulizer for undertaking large scale photooxidations. The application of this system for the one-pot synthesis of a series of hydroxycyclopent-2-enones and methoxycyclopent-2-enones from simple furans, is described.



In **Chapter 3**, a methodology for the one-pot transformation of simple furans into γ -lactams including aromatic nitrogen-bearing polycyclic systems, is described. The key step of this methodology is the intramolecular trapping of the reactive intermediate *N*-acyliminium ion (NAI) formed during the reaction sequence. A similar protocol was applied to the synthesis of the imidazole alkaloids glochidine and glochidicine. The outcome of the tandem reaction sequence was successfully manipulated by appropriate selection of both the photosensitizer and the solvent. Last, but not least, the synthesis of γ -lactams on a large scale using the reactor NebPhotOX is reported.



In **Chapter 4**, studies and synthetic approaches towards the stereoselective synthesis of the natural products attenol A and attenol B are delineated. The key step of the proposed methodology is the formation of the 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane system initiated by a [4+2] cycloaddition of 1O_2 to appropriately substituted furan.



Keywords: singlet oxygen • continuous flow photochemistry • continuous flow photoreactor • aerosol • pneumatic nebulizer • furan photooxidation • sustainable chemistry • cascade reactions • *N*-acyliminium • Pictet-Spengler • glochidine • glochidicine • γ -lactams • attenol A • attenol B.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	vii
Βιογραφικό Σημείωμα.....	ix
Curriculum Vitae.....	xiv
Περίληψη.....	xix
Abstract.....	xxi
Περιεχόμενα.....	xxiii
Συνομογραφίες.....	xxvi

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή: Η χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης και η εφαρμογή της σε συστήματα συνεχούς ροής

1.1 Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$).....	1
1.1.1 Τύποι φωτοευαισθητοποιητών.....	5
1.1.2 Αντιδράσεις του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης.....	6
1.2 Φωτοχημεία συνεχούς ροής στην οργανική σύνθεση.....	7
1.2.1 Φωτοαντιδραστήρες συνεχούς ροής.....	8
1.2.2 Εφαρμογές φωτοαντιδραστήρων συνεχούς ροής.....	12
1.2.3 Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης στη σύνθεση συνεχούς ροής.....	14
1.2.3.1 Εφαρμογή της χημείας του $^1\text{O}_2$ σε μικροαντιδραστήρες συνεχούς ροής.....	15
1.2.3.2 Εφαρμογή της χημείας του $^1\text{O}_2$ σε μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής.....	17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φωτοξειδώσεις συνεχούς ροής σε νεφέλωμα

2.1 Νέος αντιδραστήρας συνεχούς ροής βασισμένος σε εκνέφωση: Χρήση αερολυμάτων από πνευματικό εκνεφωτή σε υψηλής παραγωγικότητας φωτοξειδώσεις.....	23
---	----

2.1.1	Κατασκευή του αντιδραστήρα.....	23
2.1.2	Αποτελέσματα και συζήτηση.....	26
2.1.3	Συμπεράσματα.....	30
2.2	Σύνθεση υδροξυ/μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών από φουράνια χρησιμοποιώντας αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση.....	31
2.2.1	Εισαγωγή.....	31
2.2.2	Χημική δραστικότητα των 2-κυκλοπεντενονών.....	32
2.2.3	Σύνθεση 2-κυκλοπεντενονών.....	35
2.2.3.1	Σύνθεση 2-κυκλοπεντενονών μέσω της αντίδρασης Pauson-Khand.....	35
2.2.3.2	Σύνθεση 2-κυκλοπεντενονών από κυκλοποίηση.....	36
2.2.3.3	Μετασχηματισμός υφιστάμενων κυκλικών συστημάτων – Αναδιάταξη φουρανίων και πυρανονών.....	42
2.2.4	Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών από απλά φουράνια.....	48
2.2.5	Αποτελέσματα και συζήτηση.....	50
2.2.6	Συμπεράσματα.....	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Σύνθεση γ-λακταμών από απλά φουράνια και εφαρμογή της σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση

3.1	Εισαγωγή – Σύνθεση γ-λακταμών.....	57
3.1.1	Κυκλοποίηση.....	59
3.1.2	Σύνθεση γ-λακταμών από απλά φουράνια.....	61
3.2	Μετατροπή φουρανίων σε αζωτούχα αρωματικά πολυκυκλικά συστήματα μέσω διεγερμένου μοριακού οξυγόνου σε διαλύτη νερό.....	65
3.2.1	Αποτελέσματα και συζήτηση.....	66
3.2.2	Συμπεράσματα.....	71
3.3	Σύνθεση των ιμιδαζολικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine.....	71
3.3.1	Αποτελέσματα και συζήτηση.....	74
3.3.2	Συμπεράσματα.....	77
3.4	Σύνθεση γ-λακταμών από απλά φουράνια χρησιμοποιώντας αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση – Αποτελέσματα και συζήτηση.....	77

3.4.1	Συμπεράσματα.....	82
-------	-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μελέτες σύνθεσης των φυσικών προϊόντων attenol A και B

4.1	Εισαγωγή.....	83
4.2	Προηγούμενες συνθέσεις των attenol A και B.....	84
4.3	Αποτελέσματα και συζήτηση.....	87
4.4	Συμπεράσματα.....	96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Πειραματικό Μέρος

5.1	Γενικές τεχνικές.....	97
5.2	Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 2.....	98
5.3	Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 3.....	121
5.4	Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 4.....	143
5.5	Παράρτημα φασμάτων (^1H , ^{13}C NMR και NOE)	170

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-HMF	5-hydroxymethylfurfural
Å	Ångström unit
Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
C	conversion
CFL	compact fluorescent lamp
CFR	continuous flow reactor
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
CSA	camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCA	9,10-dicyanoanthracene
DCE	1,2-dichloroethane
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	dimethylformamide
DMS	dimethylsulfide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
EDG	electron donating group
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
ET	electron transfer
FEP	fluorinated ethylene propylene
FR	flow rate

HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
$h\nu$	light
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IY	isolated yield
J	coupling constant
L.A.	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LED	light-emitting diode
LiDBB	4,4'-di-tert-butylbiphenyl
ID	internal diameter
MB	methylene blue
MCF	microcapillary film
MIC	minimum inhibitory concentration
MW	microwave
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NAI	<i>N</i> -acyliminium ion
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NebPhotOX	pneumatic nebulizer-based photooxygenation reactor
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
OLED	organic light-emitting diode
P	productivity
PCC	pyridinium chlorochromate
PCET	proton coupled electron transfer
PDE	phosphodiesterase
PFA	perfluoroalkoxy alkane
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PS	photosensitizer

PT	proton transfer
py	pyridine
RB	rose Bengal
ROS	reactive oxygen species
rt	room temperature
SAD	Sharpless asymmetric dihydroxylation
scCO ₂	supercritical CO ₂
TACE	tumor necrosis factor α converting enzyme
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butylphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMAO	trimethylamine <i>N</i> -oxide
TMS	trimethylsilyl
TMSCN	trimethylsilyl cyanide
TNF α	tumor necrosis factor α
TPP	tetraphenylporphyrin
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -toluenesulfonic acid
UV	ultraviolet light

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή: Η χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης και η εφαρμογή της σε συστήματα συνεχούς ροής

Το ηλιακό φως είναι η πιο σημαντική βιώσιμη πηγή ενέργειας στη γη. Ως εκ τούτου, η χρήση ορατού φωτός για τη διεξαγωγή χημικών αντιδράσεων είναι πολύ σημαντική και πολλοί ερευνητές έχουν διερευνήσει τρόπους αποτελεσματικής χρήσης της φωτεινής ενέργειας για την ενεργοποίηση οργανικών μορίων.^{1,2} Μια σημαντική πτυχή της φωτοχημείας είναι η χρήση φωτονίων ως “πράσινα αντιδραστήρια” αλλά και αντιδραστήρια που δεν αφήνουν κατάλοιπα, καθιστώντας έτσι τις φωτοχημικές διεργασίες πράσινες και βιώσιμες.

Στο παρελθόν, το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας στον τομέα της φωτοχημείας επικεντρώθηκε στην άμεση διέγερση των μορίων. Καθώς οι περισσότερες οργανικές ενώσεις δεν απορροφούν στο ορατό φως, η διέγερση απαιτεί ακτινοβολία υπεριώδους μικρού μήκους κύματος (λ), κυρίως στην περιοχή 250 – 300 nm. Στη γη, η ηλιακή ακτινοβολία είναι ακατάλληλη να προκαλέσει αυτές τις αντιδράσεις επειδή η μικρού μήκους κύματος ακτινοβολία απορροφάται από τη στιβάδα του όζοντος. Η υψηλότερη ενέργεια φωτός στο ηλιακό φάσμα βρίσκεται στην μπλε, πράσινη και κόκκινη περιοχή με $\lambda = 400 - 650$ nm. Για να χρησιμοποιηθεί η ενέργεια του φωτός στη χημεία μορίων που δεν απορροφούν πάνω από 300 nm, απαιτούνται ευαισθητοποιητές ή φωτοκαταλύτες. Ορατό φως διεγείρει το φωτοευαισθητοποιητή ο οποίος με τη σειρά του μεταφέρει ενέργεια ή ένα ηλεκτρόνιο στο υπόστρωμα που πρόκειται να μετατραπεί σε άλλο μόριο. Το πιο σημαντικό παράδειγμα, είναι η δημιουργία του πολύ δραστικού διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης από οξυγόνο τριπλής κατάστασης με τη χρήση φωτοευαισθητοποιητών όπως είναι το methylene blue, το rose Bengal, οι πορφυρίνες κ.λ.π..

1.1 Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$)

Το 1924, ο Lewis παρατήρησε ότι το αέριο οξυγόνο είναι παραμαγνητικό. Πρότεινε ότι ο παραμαγνητισμός των μορίων οξυγόνου οφείλεται σε δύο μη συζευγμένα

¹ Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito, CA, 2010; p 1084.

² Albini, A.; Fagnoni, M. *Handbook of Synthetic Photochemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2009; p 463.

ηλεκτρόνια, ένα σε κάθε άτομο οξυγόνου.³ Το 1928, ο Mulliken εφαρμόζοντας τη θεωρία μοριακών τροχιακών στο μόριο του οξυγόνου, πρότεινε ότι το μοριακό οξυγόνο είναι παραμαγνητικό λόγω της τριπλής πολλαπλότητας spin στη βασική κατάσταση $^3\Sigma_g^-$. Επίσης, έδειξε ότι το μοριακό οξυγόνο έχει δύο σχετικά χαμηλής ενέργειας διεγερμένες καταστάσεις ($^1\Delta_g$ και $^1\Sigma_g^+$).⁴

Οι πρώτες ενδείξεις για την ύπαρξη μιας ηλεκτρονικά διεγερμένης κατάστασης του οξυγόνου με μεγάλη διάρκεια ζωής και με μεγάλη δραστηριότητα αναφέρθηκαν από τον Kautsky και τους συνεργάτες του το 1931, όπου πρότειναν ότι το οξυγόνο απλής κατάστασης (1O_2) σχηματίζεται ως αποτέλεσμα της μεταφοράς ενέργειας από διεγερμένα μόρια φωτοευαισθητοποιητών (PS*) στο μοριακό οξυγόνο.⁵ Οι περισσότεροι ερευνητές εκείνη την εποχή πίστευαν ότι οι αντιδράσεις του οξυγόνου παρουσία φωτοευαισθητοποιητή, προκαλούνται κυρίως από την ύπαρξη κάποιου συμπλόκου (*moloxide*) των διεγερμένων μορίων φωτοευαισθητοποιητή με το οξυγόνο.⁶

Την περίοδο 1960 – 1964, η χημειοφωταύγεια που εμφάνιζε το 1O_2 στο σκοτάδι χωρίς την παρουσία κάποιου φωτοευαισθητοποιητή προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων. Δημοσίευση από την ερευνητική ομάδα του Kasha⁷ ανέφερε ότι η φωταύγεια εκπέμπεται από φυσαλίδες οξυγόνου που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης του H_2O_2 με Cl_2 ή ClO^- . Η χημειοφωταύγεια αποδείχθηκε ότι εκπεμπόταν από μόρια 1O_2 ως αποτέλεσμα του σχηματισμού της κατάστασης $^1\Delta_g$ του οξυγόνου. Το 1964, οι Foote και Wexler σε πειράματα που πραγματοποίησαν έδειξαν ότι τα προϊόντα των αντιδράσεων ολεφινών με το 1O_2 που παράγεται από αντίδραση H_2O_2 με ClO^- , ήταν ίδια με τα προϊόντα που σχηματίζονται από αντίδραση φωτοξείδωσης με φωτοευαισθητοποιητή.⁸ Σε μια παράλληλη εργασία, οι Corey και Taylor παρατήρησαν παρόμοια αποτελέσματα σε αντιδράσεις ανθρακενίων χρησιμοποιώντας 1O_2 που παράγεται από εκκένωση

³ (a) Lewis, G. N. *Chem. Rev.* **1924**, *1*, 231; (b) Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2027.

⁴ (a) Mulliken, R. S. *Nature (London)* **1928**, *122*, 505; (b) Mulliken, R. S. *Rev. Mod. Phys.* **1932**, *4*, 54; (c) Mulliken, R. S. *Phys. Rev.* **1928**, *32*, 880.

⁵ (a) Kautsky, H. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35*, 216; (b) Kautsky, H.; de Bruijn, H. *Naturwiss.* **1931**, *19*, 1043; (c) Kautsky, H.; de Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 1588.

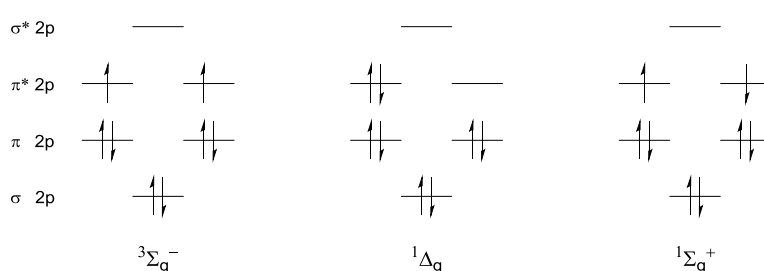
⁶ Gaffron, H. *Chem. Ber.* **1935**, *68B*, 1409; (b) Schönberg, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *518*, 299; (c) Schenck, G. O. *Naturwiss* **1948**, *35*, 28.

⁷ (a) Khan, A. U.; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2105; (b) Khan, A. U.; Kasha, M. *Nature* **1964**, *204*, 241.

⁸ (a) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879; (b) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880.

αερίου.⁹ Αυτές οι μελέτες καθιέρωσαν το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\Delta_g$) ως το δραστικό ενδιάμεσο στις αντιδράσεις φωτοξείδωσης με φωτοευαισθητοποιητή.

Το μοριακό οξυγόνο στη βασική κατάσταση ($^3\Sigma_g^-$), όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.1, έχει δύο μονήρη ηλεκτρόνια και εμφανίζει διριζικό χαρακτήρα. Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο ($^1\Delta_g$) αποτελεί την πρώτη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση στην οποία και τα δύο ηλεκτρόνια είναι συζευγμένα στο ίδιο τροχιακό. Αυτή η κατάσταση είναι 22 kcal mol^{-1} (95 kJ mol^{-1}) υψηλότερη ενεργειακά από τη βασική, ενώ η δεύτερη διεγερμένη ($^1\Sigma_g^+$), έχει ενέργεια $37.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ (157 kJ mol^{-1}) πάνω από την βασική. Ο χρόνος ζωής της $^1\Sigma_g^+$ σε διάλυμα είναι σχετικά μικρός (10^{-12} sec) λόγω της γρήγορης μετάβασης στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση $^1\Delta_g$. Η μετάβαση είναι επιτρεπτή λόγω spin και λόγω του σχετικά μεγάλου χρόνου ζωής της $^1\Delta_g$ ($10^{-3} - 10^{-6} \text{ sec}$), που θεωρείται ότι είναι το δραστικό ενδιάμεσο στις αντιδράσεις φωτοξείδωσης.



Σχήμα 1.1: Διαγράμματα μοριακών τροχιακών του μοριακού οξυγόνου τριπλής ($^3\Sigma_g^-$) και απλής κατάστασης ($^1\Delta_g$ και $^1\Sigma_g^+$).

Το $^1\text{O}_2$ μπορεί να παραχθεί με δύο τρόπους: χημικά και φωτοχημικά. Χημικά μπορεί να σχηματιστεί από αντίδραση H_2O_2 με NaOCl (Σχήμα 1.2 a)¹⁰ καθώς επίσης και από αντίδραση με διάφορα υπεροξειδία,¹¹ οζονίδια ετεροκυκλικών ενώσεων,¹² ή από τη διάσπαση οζονιδίων του φωσφόρου $\text{cyclo}-(\text{PhO})_3\text{PO}_3$.¹³ Τέτοια υπεροξειδία όμως, είναι οξειδωτικά από τη φύση τους και μπορούν να αντιδράσουν απευθείας με τα υποστρώματα. Ωστόσο, με τη φωτοχημική παραγωγή του $^1\text{O}_2$ μπορεί να

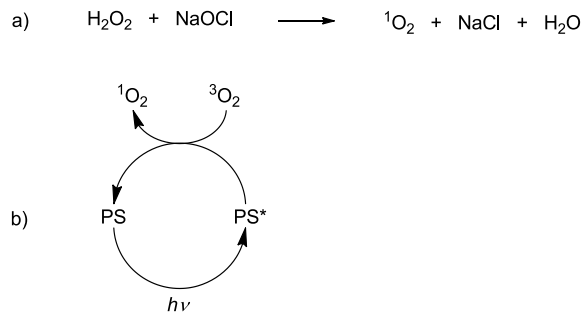
⁹ Corey, E. J.; Taylor, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3881.

¹⁰ Adam, W.; Kazakov, D. V.; Kazakov, V. P. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3371.

¹¹ (a) Fudickar, W.; Linker, T. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 320; (b) Voukides, A. C.; Konrad, K. M.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2108; (c) Hang, J.; Ghorai, P.; Finkenstaedt-Quinn, S. A.; Findik, I.; Sliz, E.; Kuwata, K. T.; Dussault, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1233; (d) Ovchinnikov, M. Y.; Kazakov, D. V.; Khursan, S. L. *Kinet. Catal.* **2012**, *53*, 42.

¹² Wasserman, H. H.; Yoo, J. U.; DeSimone, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9772.

¹³ Bartlett, P. D.; Mendenhall, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 210.

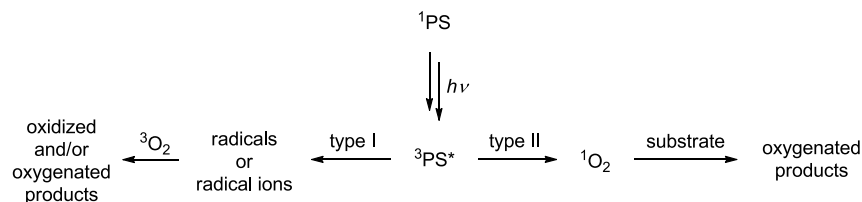


Σχήμα 1.2: Τρόποι παραγωγής ${}^1\text{O}_2$.

αποφευχθεί η παρουσία τους.

Η φωτοχημική παραγωγή του ${}^1\text{O}_2$ (Σχήμα 1.2 b)¹⁴ δεν είναι μόνο χρήσιμη στην οργανική σύνθεση, αλλά είναι και εξαιρετικά κοινή στη φύση. Το μεγάλο ενδιαφέρον το οποίο παρουσιάζει αυτή η μέθοδος έγκειται στο ότι απαιτεί μόνο ορατό φως, οξυγόνο και ένα φωτοευαισθητοποιητή ικανό να απορροφά και να μεταφέρει την ενέργεια αυτή στο οξυγόνο για την παραγωγή ${}^1\text{O}_2$.

Ο ρόλος του φωτοευαισθητοποιητή είναι πολύ σημαντικός για τον προσδιορισμό του μηχανισμού της φωτοξειδωσης. Κατά τον Gollnick υπάρχουν δύο μηχανισμοί: Τύπου I και II, Σχήμα 1.3¹⁵ και περιγράφονται αναλυτικότερα στη συνέχεια.



Σχήμα 1.3: Μηχανισμοί φωτοξειδώσεων Τύπου I και II.

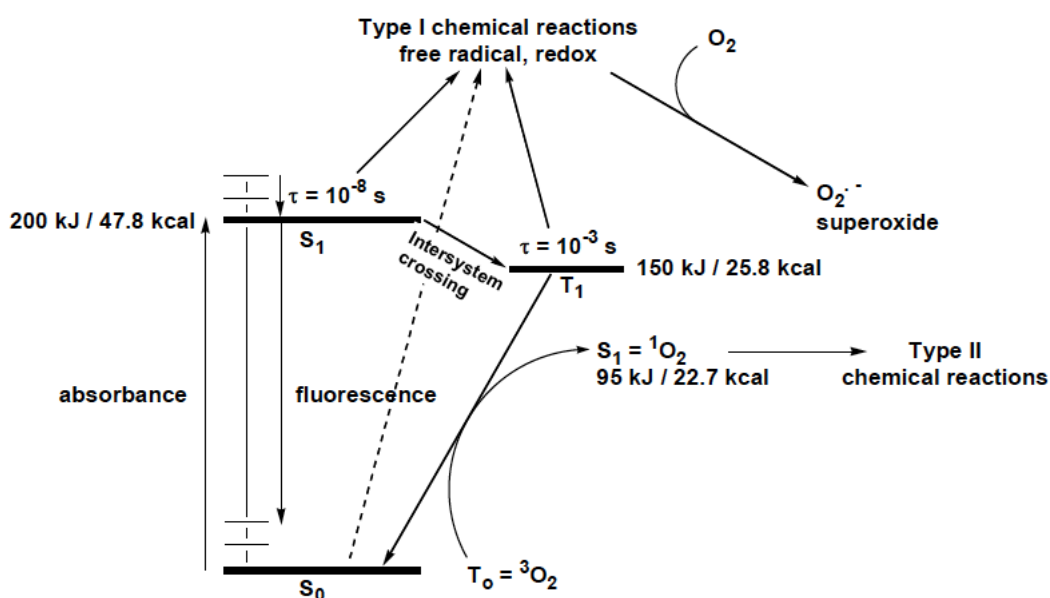
Όταν το φως ($h\nu$) απορροφάται από τον PS, ένα ηλεκτρόνιο μετακινείται από τη βασική απλή κατάσταση (S_0) χαμηλής ενέργειας σε μια διεγερμένη απλή κατάσταση υψηλότερης ενέργειας (S_1 , διάγραμμα Jablonski, Σχήμα 1.4). Αυτή η διεγερμένη κατάσταση μπορεί να χάσει ενέργεια εκπέμποντας φωτόνιο (φθορισμός) ή με εσωτερική μετατροπή (παραγωγή θερμότητας). Ωστόσο, διασυστημική διασταύρωση (αναστροφή του spin του ηλεκτρονίου υψηλής ενέργειας) οδηγεί σε μια τριπλή κατάσταση (T_1) με μεγαλύτερο χρόνο ζωής, με τα δύο ηλεκτρόνια να έχουν

¹⁴ Greer, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 797.

¹⁵ Gollnick, K. *Adv. Photochem.* **1968**, 6, 1.

παράλληλα spin. Η τριπλή κατάσταση με χρόνο ζωής μέχρι 10^{-3} sec είναι πολύ πιο σταθερή από την απλή, η οποία έχει χρόνο ζωής 10^{-8} sec. Συνεπώς, ο μεγάλος χρόνος ζωής της τριπλής κατάστασης επιτρέπει τη μεταφορά ενέργειας στο μοριακό οξυγόνο, το οποίο έχει τριπλή πολλαπλότητα spin στη βασική του κατάσταση.

Στον Τύπου I μηχανισμό, ο φωτοευαισθητοποιητής μπορεί είτε να δώσει είτε να προσλάβει ηλεκτρόνιο για να μετατραπεί σε ριζικό κατιόν ή ριζικό ανιόν. Το ριζικό ανιόν μπορεί να αντιδράσει με οξυγόνο $^3\text{O}_2$ για τον σχηματισμό ανιοντικών ριζών υπεροξειδίου ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Στη συνέχεια αναγωγή του $\text{O}_2^{\cdot-}$ μπορεί να δώσει υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το οποίο με τη σειρά του σχηματίζει με αναγωγή ισχυρές οξειδωτικές ρίζες υδροξυλίου (HO^{\cdot}). Οι δραστικές αυτές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στους περισσότερους τύπους βιομορίων όπως είναι τα αμινοξέα, τα λιπίδια και τα νουκλεϊνικά οξέα.



Σχήμα 1.4: Διάγραμμα Jablonski για το rose Bengal.

Στον Τύπου II μηχανισμό ο $^3\text{PS}^*$ μεταφέρει ενέργεια στο μοριακό οξυγόνο $^3\text{O}_2$, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου και της βασικής κατάστασης του φωτοευαισθητοποιητή.¹⁶

1.1.1 Τύποι φωτοευαισθητοποιητών

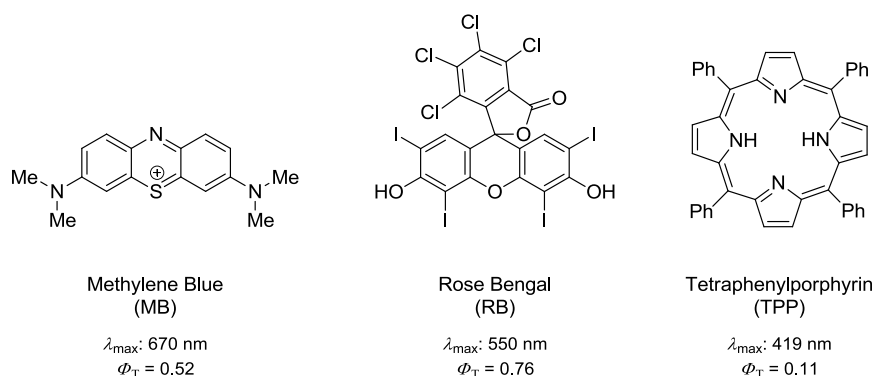
Η αποτελεσματικότητα ενός φωτοευαισθητοποιητή αποδίδεται από την κβαντική του απόδοση Φ . Η κβαντική απόδοση για τον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος

¹⁶ Foote, C. S. *Science* **1968**, 162, 963.

είναι ο αριθμός των μορίων προϊόντος που σχηματίζονται προς τον συνολικό αριθμό των φωτονίων που απορροφούνται από το διάλυμα.

$$\Phi = \frac{\text{αριθμός μορίων που σχηματίζονται}}{\text{αριθμός φωτονίων που απορροφούνται}}$$

Οι φωτοευαισθητοποιητές πρέπει να παρουσιάζουν τις ακόλουθες ιδιότητες:¹⁷ (i) υψηλό συντελεστή απορρόφησης στην περιοχή του ορατού φωτός, (ii) τριπλή κατάσταση κατάλληλης ενέργειας ($E_T \geq 95 \text{ kJ mol}^{-1}$) έτσι ώστε να είναι δυνατή η μεταφορά ενέργειας στο οξυγόνο βασικής κατάστασης, (iii) υψηλή κβαντική απόδοση ($\Phi_T > 0.4$) και μεγάλο χρόνο ζωής ($\tau_T > 1 \text{ μs}$) της τριπλής κατάστασης και (iv) υψηλή φωτοσταθερότητα. Μερικοί κοινοί φωτοευαισθητοποιητές με τα μέγιστα μήκη κύματος απορρόφησης τους και την κβαντική τους απόδοση¹⁸ φαίνονται στο Σχήμα 1.5. Οργανικές χρωστικές ουσίες, όπως το methylene blue, rose Bengal και η tetraphenylporphyrin (TPP), είναι από τους πιο κοινούς φωτοευαισθητοποιητές, καθώς διαθέτουν τριπλή κατάσταση κατάλληλης ενέργειας για τη διέγερση του οξυγόνου.^{19,20}



Σχήμα 1.5: Κοινοί φωτοευαισθητοποιητές για την παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου.

1.1.2 Αντιδράσεις του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

Το $^1\text{O}_2$ ως πολύ καλό ηλεκτρονιόφιλο αντιδρά πολύ εύκολα για τον σχηματισμό οξυγονωμένων ενώσεων.²¹ Συγκεκριμένα, σχηματίζει ενδοϋπεροξείδια από

¹⁷ DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 351.

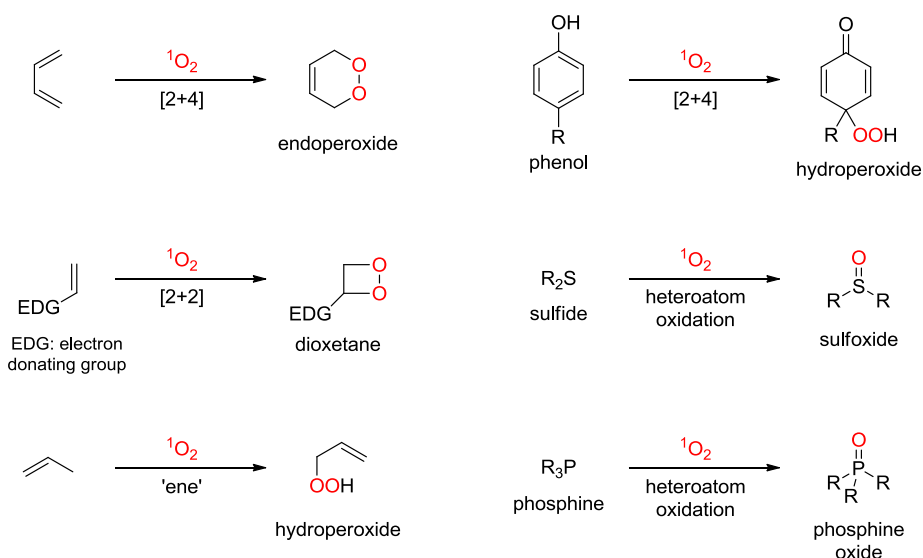
¹⁸ Kim, J. B.; Leonard, J. J.; Longo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3986.

¹⁹ Ogilby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3181.

²⁰ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075.

²¹ Ando, W. In *Singlet Oxygen Reactions, modes and products*, CRC Press. Boca Raton FL. **1984**, Vol 3. Part 2.

αντιδράσεις Diels-Alder,²² διοξετάνια από [2+2] κυκλοπροσθήκες,²² αλλυλικά υδροϋπεροξειδία από αλκένια²³ και φαινόλες, σουλφοξειδία από σουλφίδια,²⁴ και φωσφινόξειδία από φωσφίνες²⁵ (Σχήμα 1.6).



Σχήμα 1.6: Μερικές αντιδράσεις του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης.

1.2 Φωτοχημεία συνεχούς ροής στην οργανική σύνθεση

Στη χημεία συνεχούς ροής, τα αντιδραστήρια μεταφέρονται με τη χρήση αντλιών σε ένα αντιδραστήρα όπου η χημική αντίδραση λαμβάνει χώρα σε συνεχή ροή. Το προϊόν συλλέγεται στην έξοδο σε μια φιάλη ή δοχείο ή κατευθύνεται σε έναν άλλο αντιδραστήρα συνεχούς ροής για ένα δεύτερο βήμα και ούτω καθεξής για όσα βήματα απαιτούνται για τη σύνθεση του τελικού προϊόντος.²⁶

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, η χημεία συνεχούς ροής έχει αρχίσει να κεντρίζει το ενδιαφέρον πολλών οργανικών χημικών. Η πρωτοποριακή έρευνα του Ley²⁷ και άλλων²⁸ έχει αποδείξει ότι η σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων

²² Iesce, M. R.; Cermola, F. Photooxygenation, [2+2] and [4+2]. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 3rd ed.; Griesbeck, A., Oelgemöller, M., Ghetti, F., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2012; pp 727–764.

²³ (a) Stephenson, L. M.; Grdina, M. B.; Orfanopoulos, M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419; (b) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595.

²⁴ Clennan, E. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 875.

²⁵ (a) Holmes, R. R. *Pentacoordinated Phosphorous*, Vol. I-II, ACS Monograph 175, 176, Washington D.C., **1980**; (b) Burkett, H. D.; Hill, W. E.; Worley, S. D. *Phosphorus and Sulfur* **1984**, *20*, 169.

²⁶ (a) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796; (b) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384; (c) Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 573.

²⁷ (a) Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 2566; (b) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017; (c) Baxendale, I. R.; Schou, S. C.; Sedelmeier, J.; Ley, S. V. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 89.

μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας πολύ καλά σχεδιασμένους αντιδραστήρες συνδεδεμένους σε σειρά. Σχεδόν όλες οι κοινές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται σε αντιδραστήρες ασυνεχούς λειτουργίας (τμηματικά)²⁹ μπορούν να πραγματοποιηθούν και σε αντιδραστήρες συνεχούς ροής.

Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, η φωτοχημεία είναι πράσινη και βιώσιμη χημεία λόγω της χρήσης φωτονίων τα οποία δεν αφήνουν κατάλοιπα και θεωρούνται “πράσινα αντιδραστήρια”. Το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη φωτοχημεία, έφερε στην επιφάνεια κάποια παλιά και άλυτα προβλήματα. Για παράδειγμα, η εφαρμογή της σε μεγαλύτερη κλίμακα δεν είναι εύκολη, λόγω του φαινομένου εξασθένισης της μεταφοράς φωτονίων (νόμος Bouguer-Lambert-Beer) μέσα σε ένα διάλυμα. Ωστόσο, τα ζητήματα αυτά μπορούν να παρακαμφθούν με τη χρήση αντιδραστήρων συνεχούς ροής σε φωτοχημικές εφαρμογές με την αύξηση της συνολικής επιφάνειας σε σχέση με τον όγκο του διαλύματος.³⁰

1.2.1 Φωτοαντιδραστήρες συνεχούς ροής

Τυπικές εργαστηριακές εφαρμογές συστημάτων συνεχούς ροής χρησιμοποιούν κυρίως μικρο- και μακροαντιδραστήρες (Σχήμα 1.7). Οι μικροαντιδραστήρες διαθέτουν κανάλια διαμέτρου <1 mm, ενώ οι μακροαντιδραστήρες έχουν ένα σωληνάκι διαμέτρου 1 – 6 mm. Ο μεγάλου μήκους τριχοειδής σωλήνας είναι τυλιγμένος γύρω από μια πηγή ακτινοβολίας (συνήθως υπεριώδους) υψηλής ισχύος. Επιπλέον, είναι διαπερατό από την ακτινοβολία και ο ρυθμός ροής τους είναι συνήθως μεγαλύτερος από 1 mL min⁻¹.

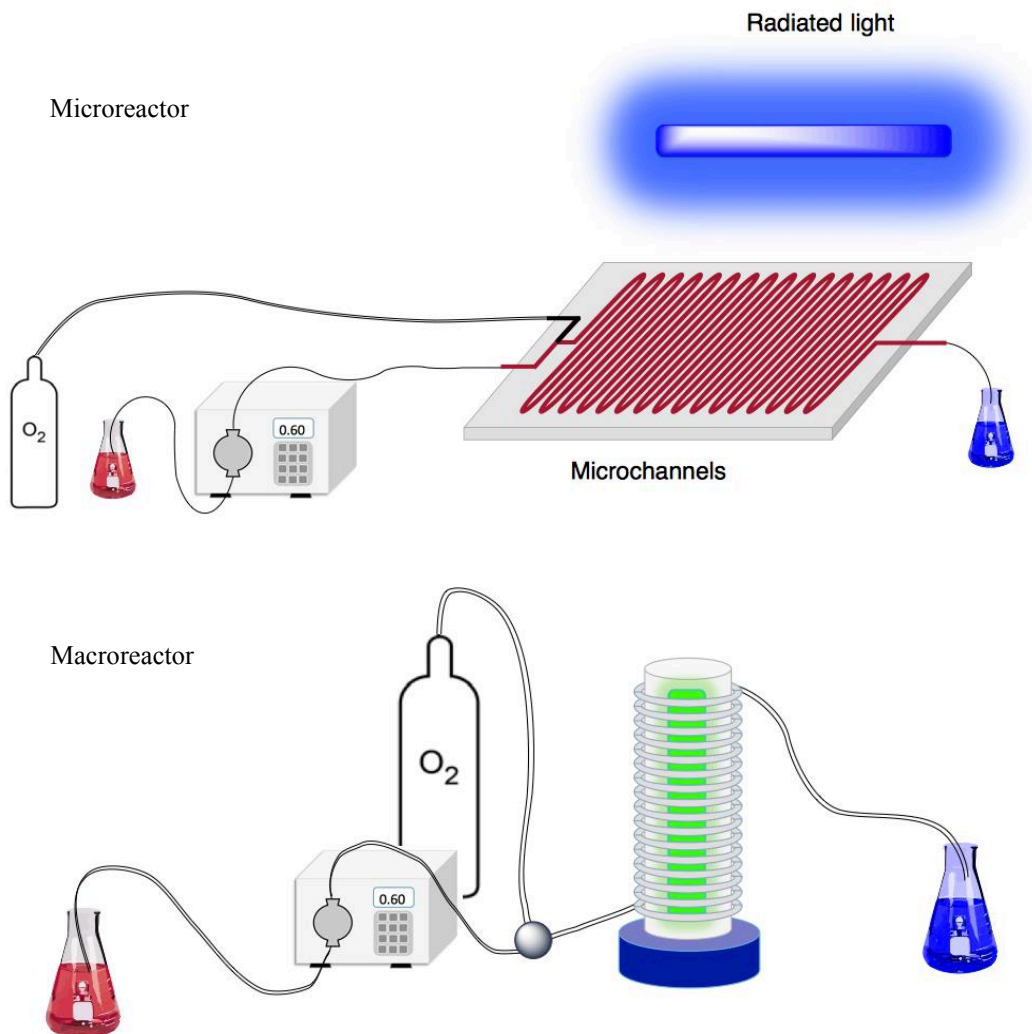
Τα παραπάνω χαρακτηριστικά των μικρο- και μακροαντιδραστήρων έχουν ως αποτέλεσμα ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των κλασικών αντιδραστήρων, μεταξύ των οποίων είναι τα ακόλουθα:

1) Βελτιωμένη και ομοιόμορφη ακτινοβόληση του μίγματος της αντίδρασης. Ένα από τα βασικά ζητήματα της εφαρμογής της οργανικής φωτοχημείας σε μεγάλη κλίμακα σε μια φιάλη (batch reactor) είναι ότι η διείσδυση του φωτός (light penetration) στο διάλυμα της αντίδρασης περιορίζεται από την υψηλή απορρόφηση

²⁸ Jas, G.; Kirschning, A. *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 5708.

²⁹ Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300.

³⁰ (a) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025; (b) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.



Σχήμα 1.7: Μικρο- και μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής.

του υποστρώματος και η έντασή του ελαττώνεται πολύ γρήγορα όσο αυξάνεται η απόσταση από την πηγή ακτινοβολίας.

Το φαινόμενο αυτό εξηγείται με κάποιες πολύ βασικές εξισώσεις (Eq. 1). Η απορρόφηση φωτός από το διάλυμα (A) έχει γραμμική σχέση με το συντελεστή απόσβεσης (ϵ , extinction coefficient), τη μοριακότητα (c) και το μήκος της διαδρομής (l) όπως περιγράφονται από το νόμο Bouguer-Lambert-Beer. Η απορρόφηση, ωστόσο, εκφράζεται ως λογαριθμική συνάρτηση του λόγου της έντασης της διερχόμενης δέσμης ακτινοβολίας (I , transmitted light) προς την προσπίπτουσα δέσμη (I_0 , incident light).

$$A = -\log T = -\log(I/I_0) = \epsilon \times l \times c \quad (\text{Eq. 1})$$

Σε συνθήκες συνεχούς ροής, οποιαδήποτε στιγμή, μόνο μια πολύ μικρή ποσότητα του συνολικού διαλύματος της αντίδρασης εκτίθεται στην ακτινοβολία. Αυτό οδηγεί σε πολύ αποτελεσματική και ομοιόμορφη ακτινοβόληση όλου του διαλύματος της αντίδρασης με την πάροδο του χρόνου.

Επιπρόσθετα, όταν χρησιμοποιούνται ουσίες που απορροφούν έντονα, όπως οι συνήθεις φωτοκαταλύτες, η ένταση της ακτινοβολίας μειώνεται πολύ γρήγορα προς το κέντρο του αντιδραστήρα. Προκειμένου να επιτευχθεί ομοιόμορφη κατανομή της ακτινοβολίας και έτσι να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της φωτοχημικής διαδικασίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία των μικροαντιδραστήρων συνεχούς ροής.³¹ Συνεπώς, τα διαλύματα των αντιδράσεων θα υφίστανται πιο ομοιόμορφη ακτινοβόληση σε συνεχή ροή λόγω των μικρών διαστάσεων του αντιδραστήρα.

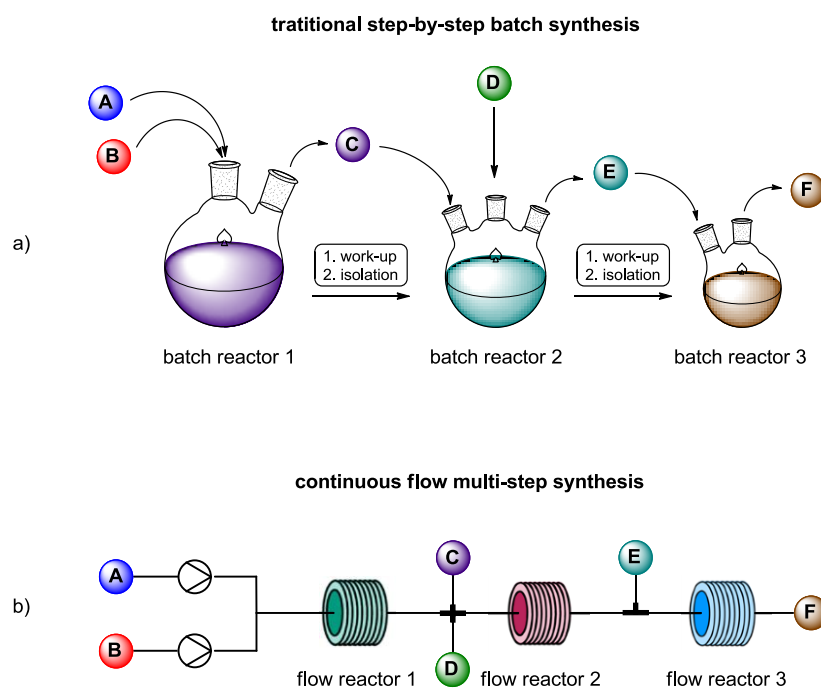
2) Πολυφασική Χημεία. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μεταξύ διαφορετικών φάσεων είναι πολύ κοινές στη χημική βιομηχανία, π.χ. οξείδωση, υδρογόνωση, αλογόνωση και αντιδράσεις με κατάλυτες μεταφοράς φάσης. Αυτές περιλαμβάνουν το συνδυασμό δύο ή περισσότερων μη αναμίξιμων φάσεων (π.χ. αντιδράσεις μεταξύ δύο υγρών φάσεων ή αέριας και υγρής). Εφόσον η μεταφορά μάζας από τη μια φάση στην άλλη είναι καθοριστική για την ταχύτητα της αντίδρασης, είναι σημαντικό να μεγιστοποιηθεί η επιφάνεια επαφής των δύο φάσεων. Στους αντιδραστήρες ασυνεχούς παραγωγής, η επιφάνεια επαφής των δύο φάσεων είναι μικρή και όχι καθορισμένη, με αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτεροι χρόνοι αντίδρασης. Λόγω των μικρών διαστάσεων των μικρο-αντιδραστήρων, επιτυγχάνονται μεγάλες και πολύ καλά καθορισμένες επιφάνειες μεταξύ των δύο φάσεων, οι οποίες μπορούν να φτάσουν έως και $18\ 000\ \text{m}^2\ \text{m}^{-3}$.³² Επομένως επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη μεταφορά μάζας από τη μια φάση στην άλλη.

3) Ακολουθίες αντιδράσεων πολλαπλών σταδίων. Η σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων συνήθως περιλαμβάνει πολλά συνθετικά στάδια και πολλούς ενδιάμεσους καθαρισμούς. Αυτός ο παραδοσιακός τρόπος διεξαγωγής οργανικών αντιδράσεων είναι πολύ χρονοβόρος, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου παραγωγής και του κόστους εργασίας του τελικού προϊόντος. Μια ελκυστική τεχνολογία για την πραγματοποίηση ακολουθιών αντιδράσεων αποτελεί η χρήση μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής (Σχήμα 1.8). Εφαρμόζοντας αυτή την τεχνολογία

³¹ Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 10562.

³² Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327.

μπορούν να συνδυαστούν διάφορα στάδια αντιδράσεων και καθαρισμών σε μία διαδικασία συνεχούς ροής.³³ Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευεργετικό εάν οι ενδιάμεσες ενώσεις είναι ασταθείς, τοξικές ή ευαίσθητες παρουσία αέρα, δεδομένου ότι θα υπάρξουν μόνο στιγμιαία και σε πολύ μικρές ποσότητες. Τέτοια συστήματα συνεχούς ροής απαιτούν λιγότερη χειρωνακτική εργασία από το προσωπικό και έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικά οικονομικά οφέλη και εξοικονόμηση χρόνου. Επιπλέον, ενσωματωμένα φασματοσκοπικά εργαλεία, πρωτόκολλα αυτο-βελτιστοποίησης και αυτοματοποίησης επιτρέπουν την περαιτέρω μείωση της ανθρώπινης παρέμβασης.³⁴



Σχήμα 1.8: Ακολουθίες αντιδράσεων σε συστήματα α) ασυνεχούς και β) συνεχούς λειτουργίας.

4) Γρήγορη ανταλλαγή θερμότητας. Η μεταφορά θερμότητας στο περιβάλλον γίνεται πολύ γρήγορα, κυρίως επειδή ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο είναι μεγάλος, χαρακτηριστικό πολύ σημαντικό για να διατηρηθεί σταθερή η θερμοκρασία στο εσωτερικό του αντιδραστήρα είτε σε ενδόθερμες είτε σε εξώθερμες αντιδράσεις. Κατά συνέπεια αποφεύγεται ο σχηματισμός ανεπιθύμητων παραπροϊόντων μέσω θερμικών διαδικασιών.

5) Ασφάλεια. Οι μικρο- και μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής έχουν μικρές διαστάσεις και έτσι ελάχιστη ποσότητα εύφλεκτου διαλύτη βρίσκεται κοντά σε μια

³³ (a) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675; (b) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.

³⁴ Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449.

πιθανή πηγή ανάφλεξης (λάμπα) σε οποιαδήποτε στιγμή.³⁵ Λόγω της μεγαλύτερης ασφάλειας, αντιδράσεις που είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν σε αντιδραστήρες ασυνεχούς λειτουργίας, τώρα μπορούν να πραγματοποιηθούν σε μικροαντιδραστήρες. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση του οξυγόνου, όπου ο ακριβής έλεγχος του οξυγόνου μειώνει τον κίνδυνο αναφλεξιμότητας που σχετίζεται με το οξυγόνο που δεν αντέδρασε.³⁶

6) Καλύτερη ανάμιξη των αντιδρώντων. Ένα επιπρόσθετο χαρακτηριστικό της τεχνολογίας των μικρο- και μακροαντιδραστήρων συνεχούς ροής είναι ότι επιτυγχάνεται καλύτερη ανάμιξη μεταξύ των αντιδρώντων λόγω των μικρών διαστάσεων των αντιδραστήρων.^{37,38} Η καλή ανάμιξη των αντιδρώντων αποτρέπει τον σχηματισμό παραπροϊόντων και αυξάνει τις αποδόσεις των τελικών προϊόντων.

1.2.2 Εφαρμογές φωτοαντιδραστήρων συνεχούς ροής

Ιστορικά, λίγες αναφορές έχουν γίνει σχετικά με εφαρμογές συνεχούς ροής στη φωτοχημεία. Δύο παραδείγματα αποτελούν η χρήση σπειροειδούς γυάλινου αντιδραστήρα για τη σύνθεση της βιταμίνης D (1959)³⁹ και η χρήση σπειροειδούς σωλήνα από τεφλόν (πολυτετραφθοροαιθυλένιο) ως αντιδραστήρα αέριας φάσης για τη σύνθεση μεθυλο χλωριδίου (1971).⁴⁰ Ωστόσο, συσκευές συνεχούς λειτουργίας, στη συνθετική φωτοχημεία άρχισαν να εφαρμόζονται κυρίως στις αρχές του 21ου αιώνα.

Μια από τις πρώτες φωτοαντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής αναφέρθηκε το 2004 από την ερευνητική ομάδα του Ryu⁴¹ όπου μελέτησαν την [2+2] κυκλοπροσθήκη μεταξύ κυκλοξενονών και βινυλικών οξικών εστέρων (Σχήμα 1.9). Για τις αντιδράσεις που μελέτησαν, χρησιμοποιήθηκε μικροαντιδραστήρας συνεχούς ροής αποτελούμενος από ορθογώνια γυάλινα κανάλια διαστάσεων 0.5×1 mm και μήκους 1.4 m και ακτινοβολήθηκε με λάμπα Hg (300 W). Για τον αντιδραστήρα συνεχούς ροής η απόδοση ήταν 71% για χρόνο παραμονής 2 h, ενώ στον αντιδραστήρα ασυνεχούς ροής η απόδοση ήταν πολύ

³⁵ Liebner, C.; Fischer, J.; Heinrich, S.; Lange, T.; Hieronymus, H.; Klemm, E. *Process Saf. Environ. Prot.* **2012**, *90*, 77.

³⁶ Mashuga, C. V.; Crowl, D. A. *Process Saf. Prog.* **1997**, *17*, 176.

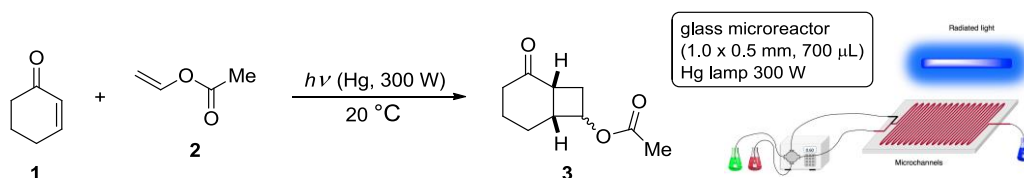
³⁷ Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502.

³⁸ Vural Gürsel, I.; Noël, T.; Wang, Q.; Hessel, V. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012.

³⁹ Doede, C. M.; Walker, C. A. *Chem. Eng.* **1959**, *62*, 159.

⁴⁰ Feehs, R. H. Photochemical Apparatus and Process. US 3554887 A, 1966/03/16, **1971**.

⁴¹ Fukuyama, T.; Hino, Y.; Kamata, N.; Ryu, I. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1430.



Σχήμα 1.9: Φωτοκυκλοπροσθήκη κυκλοεξενόνης και οξικού βινυλεστέρα.

χαμηλότερη, 22% για χρόνο παραμονής 4 h.

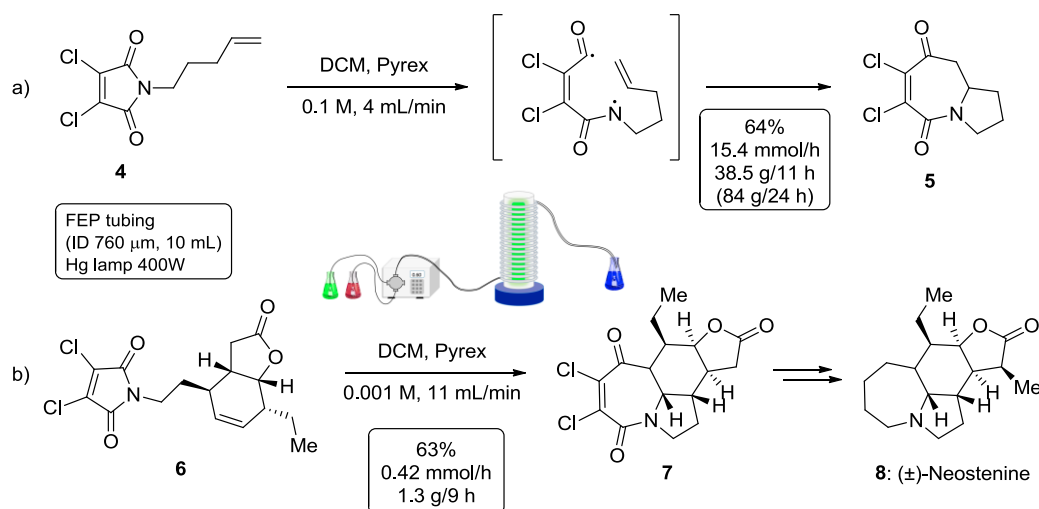
Ένα άλλο παράδειγμα φωτοχημικής αντίδρασης σε συστήματα συνεχούς λειτουργίας αναφέρθηκε το 2005 από τον Booker-Milburn και τους συνεργάτες του.⁴² Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μακροαντιδραστήρας συνεχούς ροής, που αποτελείται από τριχοειδή σωλήνα (fluorinated ethylene propylene, FEP) διαμέτρου 2.7 mm που είναι διαπερατό από ακτινοβολία UV. Η χρήση του αντιδραστήρα απέδειξε για πρώτη φορά ότι συνθετικά χρήσιμες οργανικές φωτοχημικές αντιδράσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε μεγάλη κλίμακα, χωρίς κάποια ιδιαίτερη χρήση ειδικού εξοπλισμού. Για την ολική σύνθεση των αλκαλοειδών *Stemona*, πραγματοποιήθηκε μια [5+2] ενδομοριακή αντίδραση κυκλοπροσθήκης του N-πεντενυλ-3,4-διχλωρομηλεϊνιμίδιο **4** (Σχήμα 1.10a) και παρατηρήθηκε ότι το προϊόν **5** ήταν ευαίσθητο στην υπερακτινοβολήση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό παραπροϊόντων. Για το λόγο αυτό, η διεξαγωγή της παραπάνω αντίδρασης σε μεγαλύτερη κλίμακα δεν ήταν καθόλου πρακτική. Για τη μέγιστη συγκέντρωση που μπορούσε να χρησιμοποιηθεί (0.02 M), οι αποδόσεις του προϊόντος ήταν μεταξύ 50 – 65%, δηλαδή περίπου 0.5 g. Αντιθέτως, η διεξαγωγή της αντίδρασης στον φωτοαντιδραστήρα συνεχούς ροής έδωσε μετατροπή 60 g της ένωσης **4** σε 38.5 g (64% απόδοση) της ένωσης **5** σε ένα μόνο πείραμα διάρκειας 11h (0.1 M, 4 mL min⁻¹). Για τη σύνθεση της ίδιας ποσότητας σε φιάλη και με 65% μετατροπή, θα χρειαζόντουσαν 120 ξεχωριστές αντιδράσεις της κλίμακας του 0.5 g.

Ο αντιδραστήρας αυτός χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-neostenine (**8**).⁴³ Το στάδιο κλειδί σε αυτή τη σύνθεση ήταν μία [5+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 1.10b) για τον σχηματισμό της ένωσης **7**. Η συγκεκριμένη αντίδραση ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί σε κλίμακα των 50 mg μόνο με αποδόσεις μεταξύ 40 – 60%, με πλήρη μετατροπή του αρχικού αντιδρώντος.

⁴² Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558.

⁴³ Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6497.

Επομένως, θα χρειαζόντουσαν 42 ξεχωριστές αντιδράσεις για τη σύνθεση 2.1 g υποστρώματος.



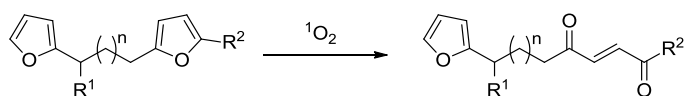
Σχήμα 1.10: Ενδομοριακές [5+2] φωτοκυκλοπροσθήκες σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής.

Ο προαναφερθείς αντιδραστήρας της ομάδας του Booker-Milburn προσέελκυσε το ενδιαφέρον της φωτοχημικής κοινότητας και η διάταξή του έγινε πολύ δημοφιλής λόγω της απλότητας και της αποτελεσματικότητάς της.

1.2.3 Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης στη σύνθεση συνεχούς ροής

Το οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$) είναι ένα οξειδωτικό αντιδραστήριο που δεν αφήνει κατάλοιπα, και παράγεται πολύ εύκολα από τον αέρα και το ορατό φως. Με άλλα λόγια, η παραγωγή του είναι καθαρή και οι αντιδράσεις του εμφανίζουν μέγιστη οικονομία ατόμων. Επιπρόθετα, οι αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης μπορούν να πραγματοποιηθούν σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις καθώς και σε «πράσινους διαλύτες» όπως είναι η MeOH και το νερό. Ακόμη ένα πλεονέκτημα του $^1\text{O}_2$ είναι το γεγονός ότι είναι πολύ εκλεκτικό οξειδωτικό, καθώς μπορεί να αντιδράσει εκλεκτικά ακόμα και με την ίδια λειτουργική ομάδα διαφορετικού βαθμού υποκατάστασης, όπως για παράδειγμα ένα μονοϋποκατεστημένο με ένα διϋποκατεστημένο φουράνιο, στο ίδιο μόριο (Σχήμα 1.11).⁴⁴ Τέλος, το $^1\text{O}_2$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκκινήσει αλληλουχίες αντιδράσεων οι οποίες οδηγούν σε

⁴⁴ Feringa, B. L.; Gelling, O. J.; Meesters, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7201.



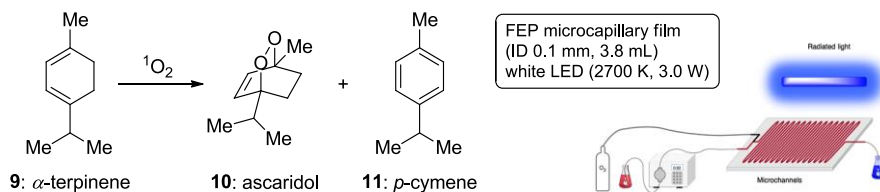
Σχήμα 1.11: Παράδειγμα τοποελεκτικής αντίδρασης του $^1\text{O}_2$.

μεγάλη αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας (οικονομία σταδίων).⁴⁵

Το μεγαλύτερο εμπόδιο όμως που παραμένει για να υιοθετηθεί η χημεία του οξυγόνου απλής κατάστασης και να εφαρμοστεί ευρύτερα, ακόμα και στη βιομηχανία, είναι η δυνατότητα εφαρμογής του σε πολύ μεγάλη κλίμακα. Η φωτοχημεία συνεχούς ροής προσφέρει αυτό το πλεονέκτημα και πιο κάτω γίνεται αναφορά στους δύο κύριους τύπους αντιδραστήρων που χρησιμοποιούνται.

1.2.3.1 Εφαρμογή της χημείας του $^1\text{O}_2$ σε μικροαντιδραστήρες συνεχούς ροής

Το 2013, ο de Mello και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη χρήση του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής.^{46a} Ο αντιδραστήρας αποτελείται από microcapillary films (MCFs) με 10 παράλληλα FEP τριχοειδή σωληνάκια εσωτερικής διαμέτρου 100 μm . Σε αυτή την εργασία μελετήθηκε η μετατροπή του α -τερπινενίου (**9**) στην ασκαριδόλη (**10**) και στο παραπροϊόν *p*-κουμένιο (**11**) παρουσία rose Bengal (Σχήμα 1.12). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 90% και ο χρόνος παραμονής 14 min. Το παραπροϊόν *p*-κουμένιο (**11**) σχηματίζεται με βάση τον Τύπου I μηχανισμό φωτοξείδωσης. Η ίδια αντίδραση είχε μελετηθεί και το 2002,^{46b} όπου η ασκαριδόλη (**10**) σχηματίστηκε σε 85% απόδοση, επίσης από φωτοξείδωση με rose Bengal του α -τερπινενίου (**9**) χρησιμοποιώντας διαφορετική συσκευή – γυάλινο μικροτσίπ με χαραγμένα κανάλια.⁴⁷



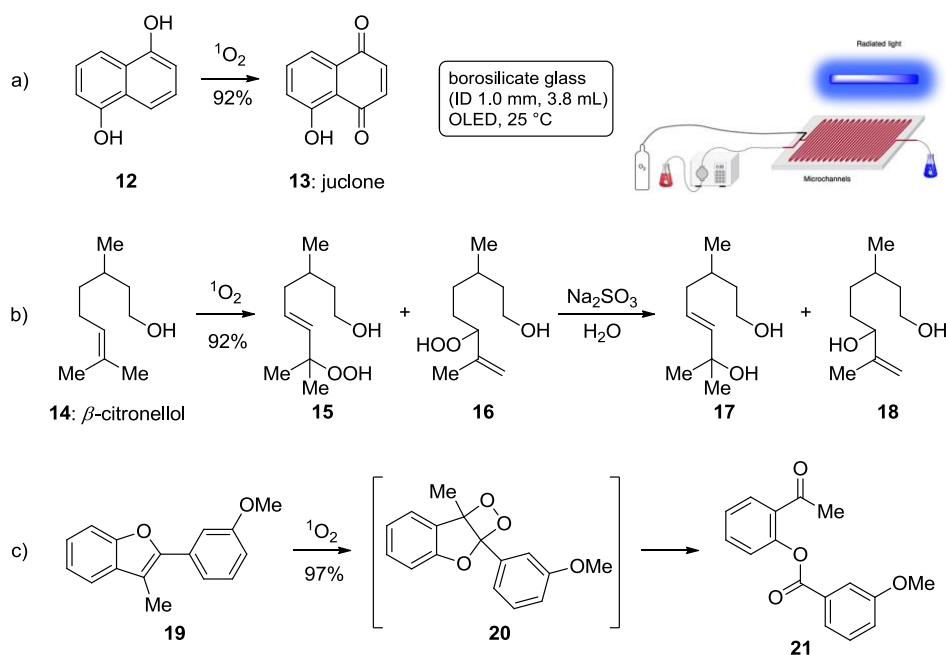
Σχήμα 1.12: Φωτοξείδωση του α -τερπινενίου σε μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

⁴⁵ (a) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15480; (b) Ghogare, A. A.; Greer, A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9994.

⁴⁶ (a) Elvira, K. S.; Wootton, R. C. R.; Reis, N. M.; Mackley, M. R.; deMello, A. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, 1, 209; (b) Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; deMello, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 187.

⁴⁷ Mitchell, M. C.; Spikmans, V.; deMello, A. J. *Analyst* **2001**, 126, 24.

Το 2014, αναφέρθηκε ξανά η σύνθεση της ασκαριδόλης (**10**) από φωτοξείδωση α -τερπινενίου (**9**) σε 92% απόδοση (παρουσία rose Bengal) χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό από τους προηγούμενους μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.⁴⁸ Η διάταξη που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από τρεις διαδοχικούς μικροαντιδραστήρες από βοριοπυριτικό γυαλί με τριχοειδή σωληνάκια εσωτερικής διαμέτρου 1 mm, μήκους 1.6 m και συνολικού όγκου 3.768 mL. Κάθε αντιδραστήρας ήταν εφοδιασμένος με δύο OLEDs (organic light emitting diodes), ένα σε κάθε μεριά. Στη συγκεκριμένη εργασία, μελετήθηκαν οι φωτοξειδώσεις και άλλων υποστρωμάτων στο ίδιο σύστημα μικροαντιδραστήρων. Το φυσικό προϊόν juglone (**13**) συντέθηκε από την ναφθαλεν-1,5-διόλη **12** σε 92% απόδοση (Σχήμα 1.13a). Φωτοξείδωση της β -κιτρονελλόλης (**14**) έδωσε τα αλλυλικά υδροϋπεροξειδία **15** και **16** σε απόδοση 92% (Σχήμα 1.13b). Τέλος, πραγματοποιήθηκε φωτοξείδωση του 2-(3-μεθοξυφενυλ)-3-μεθυλ-1-βενζοφουρανίου **19**, σχηματίζοντας το ενδιάμεσο διοξετάνιο **20**, το οποίο με οξειδωτική διάνοιξη του τετραμελούς δακτυλίου απέδωσε το προϊόν 2-ακετυλοφαινυλο-3-μεθοξυβενζοϊκό εστέρα **21** σε 97% απόδοση (Σχήμα 1.13c).

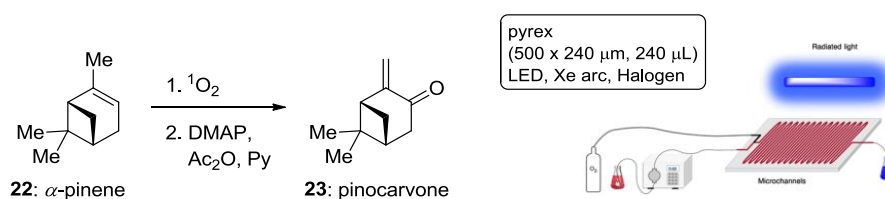


Σχήμα 1.13: Φωτοξείδωση των 1,5-διϋδροξυναφθαλενίου, β -κιτρονελλόλης και του 2-(3-μεθοξυφενυλ)-3-μεθυλ-1-βενζοφουρανίου σε μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

Σε μια άλλη εργασία, το 2014, από τον Lapkin και τους συνεργάτες του, αναφέρθηκε η φωτοξείδωση του α -πινενίου (**22**) από το οποίο προήλθε η

⁴⁸ Ziegenbalg, D.; Kreisel, G.; Weiss, D.; Kralisch, D. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 1005.

πινοκαρβόνη (**23**) σε μικροαντιδραστήρα, χρησιμοποιώντας TPP ως φωτοευαισθητοποιητή για την παραγωγή του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου (Σχήμα 1.14).⁴⁹ Οι διαστάσεις των γυάλινων καναλιών του μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής ήταν 500 × 240 μm, (μήκος = 199.5 cm, V = 240 μL) με ακτινοβολούμενη επιφάνεια 9.98 cm². Βρέθηκε ότι η παραγωγικότητα του μικροαντιδραστήρα σε φωτοξειδώσεις ολεφινών που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα αυξάνεται με την αύξηση της πίεσης του οξυγόνου. Επίσης παρουσιάζει ενδιαφέρον η συνάρτηση για το λειτουργικό κόστος (\$/mol της παραγόμενης πινοκαρβόνης) που είχε το ελάχιστο κόστος κατά τη χρήση μικροαντιδραστήρα διαστάσεων μεταξύ 100 – 1000 μm και με πίεση οξυγόνου 6 bar.



Σχήμα 1.14: Φωτοξείδωση του α -πινενίου (**22**) σε μικροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

1.2.3.2 Εφαρμογή της χημείας του $^1\text{O}_2$ σε μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής

Το 2011, οι Lévesque και Seeberger⁵⁰ χρησιμοποίησαν ένα μικροαντιδραστήρα από γυαλί χαλαζία⁵¹ συνολικού όγκου 78 μL. Για την παραγωγή $^1\text{O}_2$ χρησιμοποιήθηκαν πράσινα λαμπάκια LEDs και ως αρχικό υπόστρωμα για τη μελέτη του αντιδραστήρα η β -κιτρονελλόλη (**14**). Με χρόνο παραμονής του υποστρώματος 2 min και rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή, η μετατροπή του αρχικού αντιδρώντος ήταν πλήρης, ενώ η παραγωγικότητα του συστήματος ήταν $0.65 \mu\text{mol min}^{-1}$. Στη συνέχεια για να αυξηθεί η παραγωγικότητα, χρησιμοποιήθηκε αντιδραστήρας μεγαλύτερου όγκου, βασισμένος στον μακροαντιδραστήρα που είχε σχεδιαστεί από τον Booker-Milburn.⁴² Το τριχοειδές σωληνάκι (fluorinated ethylene propylene, FEP) διαμέτρου 760 μm και συνολικού όγκου 14 mL ήταν τυλιγμένο γύρω από λάμπα μεγαλύτερης ισχύος, λάμπα Hg 450 W, ενώ ως φωτοευαισθητοποιητής χρησιμοποιήθηκε η TPP. Η υψηλή παραγωγικότητα αυτού του φωτοαντιδραστήρα αποδόθηκε στην αύξηση της επιφάνειας επαφής (μέχρι $25\,300 \text{ m}^2 \text{ m}^{-3}$) μεταξύ των δύο φάσεων εξαιτίας της

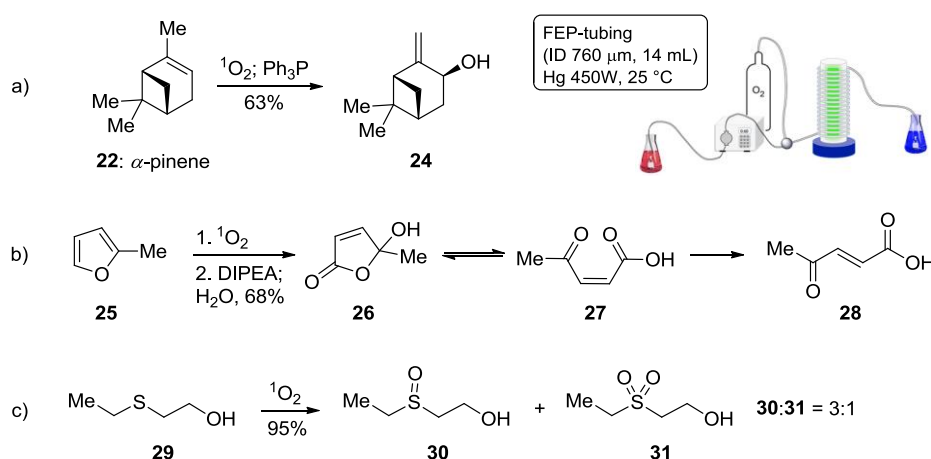
⁴⁹ (a) Loponov, K. N.; Lopes, J.; Barlog, M.; Astrova, E. V.; Malkov, A. V.; Lapkin, A. A. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1443; (b) Mihelich, E. D.; Eickhoff, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4135.

⁵⁰ Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008.

⁵¹ (a) Ratner, D. M.; Murphy, E. R.; Jhunjhunwala, M.; Snyder, D. A.; Jensen, K. F.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2005**, 578; (b) Geyer, K.; Seeberger, P. H. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 395; (c) Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285.

διέλευσης του διαφασικού μίγματος από το στενό σωληνάκι με υψηλή ταχύτητα ροής.⁵²

Σε αυτή την εργασία περιγράφεται η φωτοξείδωση του α -πινενίου (**22**) προς την αλκοόλη **24** (63% απόδοση), του α -τερπινενίου (**9**) σε ασκαριδόλη (**10**, 85% απόδοση), του 2-μεθυλοφουρανίου (**25**) προς το κετο οξύ **28** (68% απόδοση) και της β -κιτρονελλόλης (**14**) προς τις διόλες **17** και **18** μετά από αναγωγή (απόδοση 88%, Σχήμα 1.12 και 1.15). Στην περίπτωση του 2-μεθυλοφουρανίου (**25**), χρησιμοποιήθηκαν 1.25 equiv DIPEA και ακολούθως προστέθηκε πυριδίνη σε THF και ακετόνη για τον σχηματισμό του τελικού κετο οξέος **28** σε απόδοση 68%. Τέλος, πραγματοποιήθηκε η φωτοξείδωση της 2-(αιθυλομερκαπτο)αιθανόλης (**29**) στο σουλφοξείδιο **30** και τη σουλφώνη **31** (95% απόδοση, **30/31** = 3:1, Σχήμα 1.15c).



Σχήμα 1.15: Φωτοξείδωση του α -πινενίου, του 2-μεθυλοφουρανίου και της 2-(αιθυλομερκαπτο)αιθανόλης σε μακροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

Η ίδια ερευνητική ομάδα ανέφερε τη σύνθεση στον ίδιο αντιδραστήρα συνεχούς ροής,⁵³ τη σύνθεση του ανθελονοσιακού φαρμάκου αρτεμισινίνη⁵⁴ (**37**, Σχήμα 1.16). Η συνθετική προσέγγιση που ακολουθήθηκε βασίστηκε στην πρωτοποριακή χημεία των Roth και Acton,^{55a} και Haynes και Vonwiller,^{55b} οι οποίοι είχαν μελετήσει προηγουμένως κάθε στάδιο της σύνθεσης της αρτεμισινίνης ξεχωριστά.

Μια οικονομικά βιώσιμη συνθετική παραγωγή της αρτεμισινίνης δεν ήταν δυνατή

⁵² (a) Yue, J.; Luo, L.; Gonthier, Y.; Chen, G.; Yuan, Q. *Chem. Eng. Sci.* **2008**, *63*, 4189; (b) Niu, H.; Pan, L.; Su, H.; Wang, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 1621.

⁵³ (a) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706; (b) Kopetzki, D.; Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 5450.

⁵⁴ Callaway, E.; Cyranoski, D. *Nature* **2015**, 526, 174.

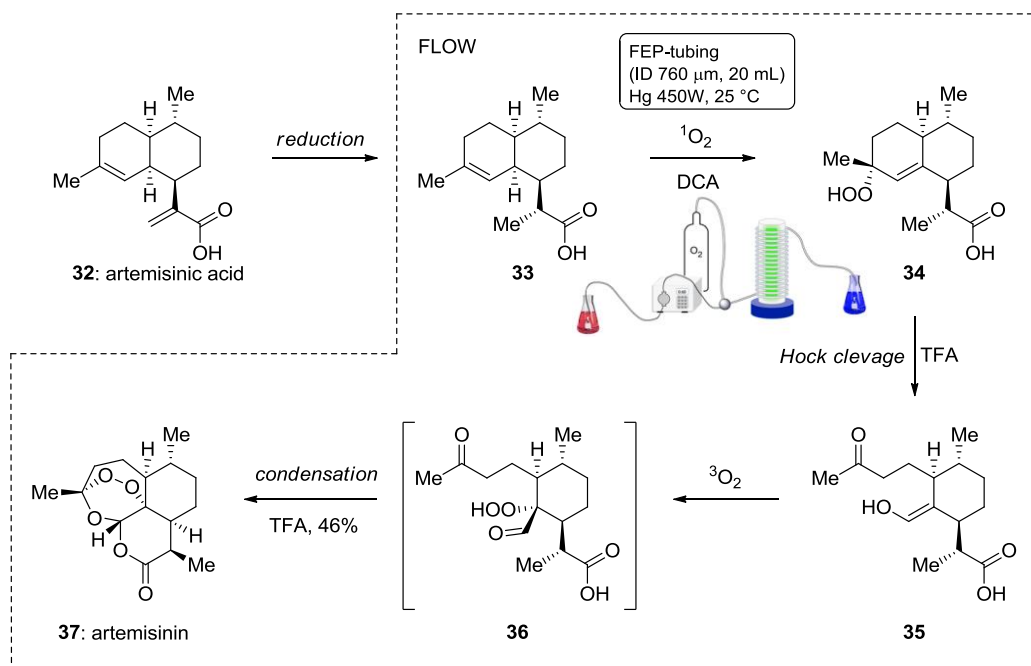
⁵⁵ (a) Roth, R. J.; Acton, N. *J. Chem. Educ.* **1991**, *68*, 612; (b) Haynes, R. K.; Vonwiller, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 73.

προηγούμενως, παρά τις διάφορες συνθέσεις που είχαν αναφερθεί,⁵⁶ λόγω κυρίως της πολυπλοκότητας της μοριακής της δομής. Ως εκ τούτου, η αντιμετώπιση του παγκόσμιου προβλήματος της ελονοσίας επηρεαζόταν σημαντικά εξαιτίας του γεγονότος ότι η αρτεμισινίνη ήταν διαθέσιμη μόνο από φυσικές πηγές.

Η προσέγγιση που παρουσιάστηκε από τους Lévésque και Seeberger⁵³ θεωρείται ένα εξαιρετικό παράδειγμα καθαρής ή και «πράσινης» χημείας καθώς απαιτεί μόνο οξυγόνο και φως. Η εφαρμογή του συστήματος συνεχούς ροής έλυσε δύο βασικά προβλήματα: α) οι όγκοι οξυγόνου που χρησιμοποιούνται μπορούν να ελεγχθούν προσεκτικά, και β) τα οργανικά υπεροξειδία που προκύπτουν μπορούν να αντιδράσουν περαιτέρω αμέσως μόλις σχηματίζονται, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο που θα εγκυμονούσε η παρασκευή τους σε μεγάλη κλίμακα.

Η ημισυνθετική σύνθεση που εφάρμοσαν ξεκινά από ένα άλλο φυσικό προϊόν, το διϋδροαρτεμισινικό οξύ (**33**) και χρησιμοποιεί ως στάδιο «κλειδί» μια αντίδραση του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (Σχήμα 1.16). Η ένωση **33** λαμβάνεται ως παραπροϊόν της εκχύλισης της αρτεμισινίνης από το φυτό *Artemisia annua*, αλλά σε μεγαλύτερες ποσότητες από την αρτεμισινίνη. Αναγωγή του αρτεμισινικού οξέος (**32**) παρέχει εύκολη πρόσβαση σε μεγάλες ποσότητες του διϋδροαρτεμισινικού οξέος (**33**), που είναι το αρχικό υπόστρωμα της σύνθεσης σε συνεχή ροή. Φωτοξειδωση του **33** δίνει το υδροϋπεροξειδίο **34**. Αυτό με τη σειρά του μετατρέπεται στην ενόλη **35** μέσω διάσπασης Hock και στη συνέχεια με οξείδωση με οξυγόνο βασικής κατάστασης σχηματίζεται το ενδιάμεσο **36**. Το τελικό φάρμακο αρτεμισινίνη (**37**) προκύπτει από ενδομοριακή κυκλοποίηση, χωρίς την απομόνωση κάποιου από τα δραστικά ενδιάμεσα **34** – **36**. Οι συνθήκες αυτών των αντιδράσεων βελτιστοποιήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν σε μακροαντιδραστήρα συνεχούς ροής και στη συνέχεια εφαρμόστηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα.^{53b} Ως φωτοευαίσθητοποιητής χρησιμοποιήθηκε το 9,10-δικυανοανθρακένιο (DCA).

⁵⁶ (a) Schmid, G.; Hofheinz, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624; (b) Liu, H.-J.; Yeh, W.-L.; Chew, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4435; (c) Sy, L.-K.; Brown, G. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 909.

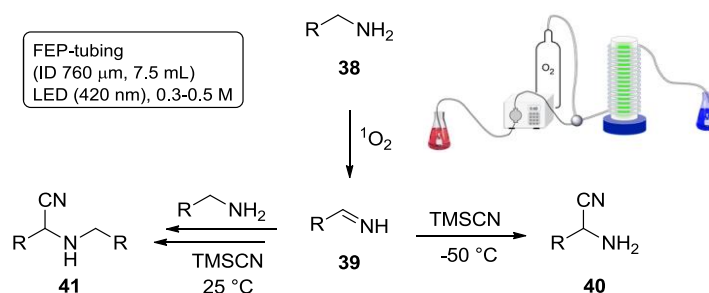


Σχήμα 1.16: Σύνθεση του ανθελονοσιακού φαρμάκου αρτεμισινίνη (**37**) ξεκινώντας από το διϋδροαρτεμισινικό οξύ (**33**) σε μακροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

Η εργασία των Lévesque και Seeberger⁵³ συμβάλλει σημαντικά και πρακτικά στην οργανική σύνθεση σε δύο επίπεδα. Πρώτον, υπογραμμίζει ότι η χημεία του οξυγόνου απλής κατάστασης μπορεί να διεξαχθεί σε συστήματα συνεχούς ροής και μάλιστα σε μεγάλη κλίμακα. Δεύτερον, επειδή τα πολύ δραστικά ενδιάμεσα της αντίδρασης του οξυγόνου απλής κατάστασης παράγονται και καταναλώνονται συνεχώς σε ένα σύστημα συνεχούς ροής (μέσω περαιτέρω αντιδράσεων όπως αναγωγή, αναδιάταξη κλπ.), αποφεύγεται με τον τρόπο αυτό ο σχηματισμός διαλυμάτων με υψηλές συγκεντρώσεις από αυτά τα επικίνδυνα ενδιάμεσα. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό είναι πολύ ελκυστικό για τη βιομηχανία παραγωγής χημικών αντιδραστηρίων και τη φαρμακευτική βιομηχανία καθώς προσφέρει αποτελεσματικές και καθαρές μεθόδους οξείδωσης και υδροξυλίωσης οργανικών υποστρωμάτων. Η βιομηχανική καταλληλότητα αυτής της διαδικασίας, αποδείχθηκε το 2014, όταν η φαρμακευτική εταιρία Sanofi άρχισε την παραγωγή της αρτεμισινίνης (**37**) χρησιμοποιώντας μια βιοσυνθετική μέθοδο σε συνεχή ροή. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις εγκαταστάσεις της εταιρίας στο Garessio (Ιταλία), η παραγωγή της αρτεμισινίνης φθάνει τους 50 – 60 τόνους ετησίως, σχεδόν το ένα τρίτο των ετήσιων αναγκών παγκοσμίως.⁵⁷

⁵⁷ (a) Dhainaut, J.; Dlubala, A.; Guevel, R.; Medard, A.; Odon, G.; Raymond, N.; Turconi, J. Photochemical Process for Producing Artemisinin. US8507697 B2, 2009/09/01, 2013; (b) Peplow, M.

Σε μια άλλη εργασία του 2014,⁵⁸ αναφέρθηκε η σύνθεση μιας σειράς α -αμινο νιτριλίων **40** (Σχήμα 1.17) από πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες σε μακροαντιδραστήρες συνεχούς ροής εσωτερικής διαμέτρου 760 μm και όγκου 7.5 mL. Ως πηγή ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκαν λαμπάκια LEDs (420 nm) ενώ ως φωτοευαισθητοποιητής η τετραφενυλοπορφυρίνη. Φωτοξείδωση μιας σειράς αμινών **38** προς τον σχηματισμό των ενδιάμεσων μινών **39** και στη συνέχεια προσθήκη κυανιδίου (TMSCN) στους $-50\text{ }^\circ\text{C}$, απέδωσε τα α -αμινο νιτρίλια **40**. Αντιθέτως, στους $25\text{ }^\circ\text{C}$ παρατηρούνται τα προϊόντα διμερισμού **41**.



Σχήμα 1.17: Φωτοξείδωση αμινών σε μακροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

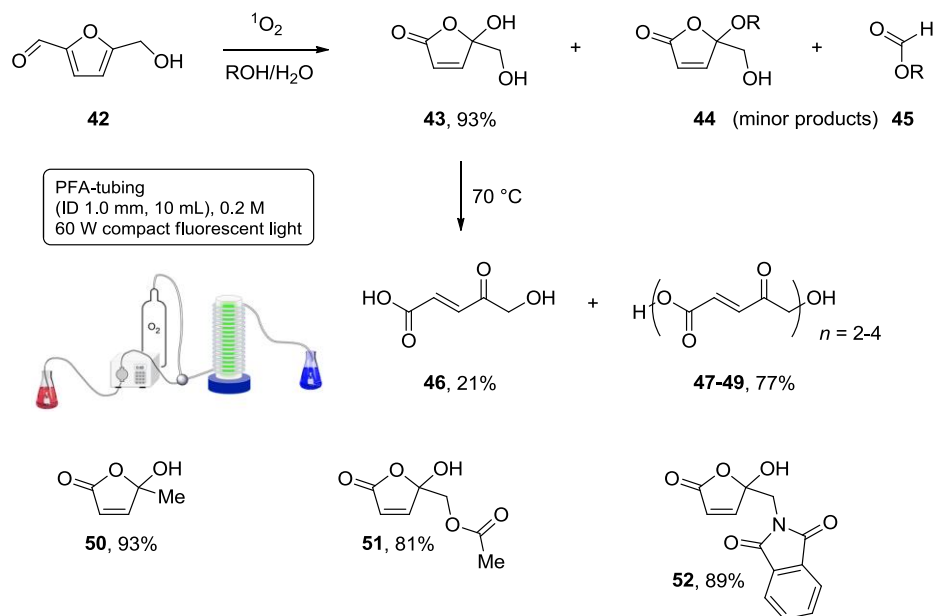
Ο Kappe και οι συνεργάτες του παρουσίασαν το 2015 τη φωτοξείδωση της 5-υδροξυμεθυλοφουρφουράλης (5-HMF, **42**)⁵⁹ η οποία μπορεί να προέλθει από βιομάζα και χρησιμοποιείται για τη σύνθεση βιοκαυσίμων και πολυεστέρων (Σχήμα 1.18).⁶⁰ Ο φωτοαντιδραστήρας που σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε εδώ, αποτελείται από τριχοειδή σωλήνα (perfluoroalkoxyalkane, PFA) εσωτερικής διαμέτρου 1.0 mm, όγκου 10 mL και ακτινοβολήθηκε με λάμπα ισχύος 60 W (fluorescent light, CFL). Φωτοξείδωση του υποστρώματος **42** σε μίγμα διαλυτών *i*-PrOH/H₂O (1:1) παρουσία καταλυτικής ποσότητας rose Bengal (1 mol%), οδήγησε στο βουτενολίδιο **43** σε απόδοση 93%. Οι συνθήκες της αντίδρασης εφαρμόστηκαν στη συνέχεια σε μια σειρά αναλόγων της 5-HMF (**42**) για τον σχηματισμό των αντίστοιχων βουτενολιδίων **50 – 52**. Θερμικός ισομερισμός του βουτενολιδίου **43** απέδωσε τα oligομερή **47 – 49**.

Sanofi Launches Malaria Drug Production. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/04/sanofi-launches-malaria-drugproduction>.

⁵⁸ Ushakov, D. B.; Gilmore, K.; Kopetzki, D.; McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 557.

⁵⁹ Heugebaert, T. S. A.; Stevens, C. V.; Kappe, C. O. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 1648.

⁶⁰ (a) Rosatella, A. A.; Simeonov, S. P.; Frade, R. F. M.; Afonso, C. A. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 754; (b) van Putten, R.-J.; van der Waal, J. C.; de Jong, E.; Rasrendra, C. B.; Heeres, H. J.; de Vries, J. G. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499.



Σχήμα 1.18: Φωτοξειδωση της 5-υδροξυμεθυλοφουρφουράλης σε μακροαντιδραστήρα συνεχούς ροής.

Παρά την καλή παραγωγικότητα των μακροαντιδραστήρων που αναφέρθηκαν πιο πάνω, η περαιτέρω αύξηση του μεγέθους των αντιδραστήρων θα προκαλούσε πολλά τεχνικά προβλήματα με αποτέλεσμα η αύξηση αυτή να μην έχει γραμμική συσχέτιση με την παραγωγικότητα. **Ο σκοπός του επόμενου κεφαλαίου είναι η ανάπτυξη και η εφαρμογή ενός φωτοαντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένου στην πνευματική εκνέφωση του διαλύματος της αντίδρασης με οξυγόνο ή ατμοσφαιρικό αέρα.**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φωτοξειδώσεις συνεχούς ροής σε εκνέφωμα

2.1 Νέος αντιδραστήρας συνεχούς ροής βασισμένος σε εκνέφωση: Χρήση αερολυμάτων από πνευματικό εκνεφωτή σε υψηλής παραγωγικότητας φωτοξειδώσεις

2.1.1 Κατασκευή του αντιδραστήρα

Στην εισαγωγή έγινε αναφορά στους αντιδραστήρες συνεχούς ροής (Continuous Flow Reactors - CFRs). Αρχικά εξετάστηκαν μικροαντιδραστήρες συνεχούς ροής για αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν μεγάλη αναλογία επιφάνειας προς όγκο διαλύματος έτσι ώστε να επιτύχουν ομοιόμορφη κατανομή του φωτός στο διάλυμα της αντίδρασης. Αργότερα, περιγράφηκαν μακροαντιδραστήρες που βασίζονταν στην ίδια λογική. Η χαμηλή διαλυτότητα του οξυγόνου σε διαλύματα οργανικών διαλυτών ήταν ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$. Μια λύση ήταν ο σχεδιασμός CFRs κάνοντας χρήση υπερκρίσιμου CO_2 (supercritical CO_2 -sc CO_2), στο οποίο ο χρόνος ζωής του $^1\text{O}_2$ είναι μεγαλύτερος.⁶¹ Παρόλο που οι αποδόσεις των προϊόντων αυξήθηκαν, ο εξειδικευμένος εξοπλισμός που απαιτούσε αυτή η τεχνολογία για να διεκπεραιωθούν οι αντιδράσεις υψηλής πίεσης σε sc CO_2 αποτελούσε μεγάλο μειονέκτημα. Περαιτέρω αύξηση του μεγέθους του αντιδραστήρα θα έκανε το σύστημα πολύ πολύπλοκο, πράγμα που θα καθιστούσε πολύ δύσκολη τη διατήρηση της υψηλής παραγωγικότητάς του.

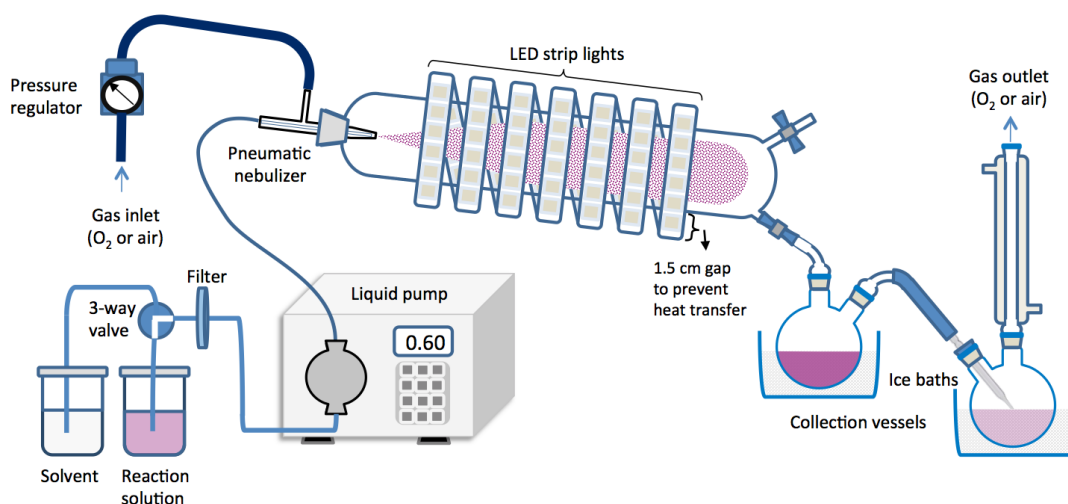
Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της επιφάνειας επαφής για διαφασικές αντιδράσεις και τη σημασία της διείσδυσης του φωτός για φωτοχημικές αντιδράσεις, σχεδιάσαμε έναν πολύ απλούστερο αντιδραστήρα.⁶² Το βασικό του πλεονέκτημα θα ήταν η δυνατότητα να αυξηθεί εύκολα το μέγεθός του και επομένως να πραγματοποιηθούν αντιδράσεις σε βιομηχανική κλίμακα. Η βασική ιδέα είναι ότι οι διαφασικές αντιδράσεις που πρόκειται να πραγματοποιηθούν είναι ιδανικές για εκνέφωση, διότι κάτι τέτοιο θα αύξανε την επιφάνεια επαφής μεταξύ των δύο φάσεων (υγρή και αέρια) κατά πολύ. Πιο συγκεκριμένα, το διάλυμα της φωτοξείδωσης, το οποίο περιέχει το υπόστρωμα και τον φωτοευαισθητοποιητή, θα μπορούσε να εκνεφωθεί σε

⁶¹ Bourne, R. A.; Han, X.; Poliakoff, M.; George, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5322; (b) Han, X.; Bourne, R. A.; Poliakoff, M.; George, M. W. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1059.

⁶² Ioannou, G. I.; Montagon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 173.

ένα κύλινδρο. Ως αέριο εκνέφωσης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί οξυγόνο ή ακόμη καλύτερα ο ατμοσφαιρικός αέρας. Επιπλέον ο κύλινδρος της αντίδρασης θα περιβαλλόταν από μια ταινία από λαμπάκια LEDs. Οι επιθυμητές αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$ θα λάμβαναν χώρα σε αυτό το εκνέφωμα και το διάλυμα της αντίδρασης μετά τη φωτοξείδωση θα μπορούσε να συλλεχθεί σε δύο εν σειρά σφαιρικές φιάλες.

Η διάταξη του συστήματος φωτοξείδωσης με βάση τον πνευματικό εκνεφωτή (pneumatic nebulizer-based photooxygenation reactor-NebPhotOX) περιλαμβάνει μια ταινία από λαμπάκια LEDs που καλύπτουν ένα Pyrex γυάλινο κύλινδρο (μήκος = 37 cm, διάμετρος = 6.5 cm, Σχήμα 2.1). Το διάλυμα της φωτοξείδωσης ψεκάζεται μέσω ενός εκνεφωτή στον γυάλινο κύλινδρο της αντίδρασης χρησιμοποιώντας οξυγόνο ή αέρα ως αέριο εκνέφωσης. Ο πνευματικός εκνεφωτής είναι ένας εκνεφωτής ο οποίος



Σχήμα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση του NebPhotOX.

είναι κατάλληλος για εκνεφώσεις διαλυμάτων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες διαλυμένων στερεών (αρχικά αναπτύχθηκε για τον ψεκασμό θαλασσινού νερού). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε οξυγόνο είτε αέρας σε περίσσεια για αποτελεσματική εκνέφωση των διαλυμάτων των αντιδρώντων, με πίεση ροής μεταξύ 40 – 60 psi ($0.7 - 1.1 \text{ L min}^{-1}$) στις βέλτιστες συνθήκες. Τα διαλύματα των αντιδρώντων τροφοδοτούνται στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (single-piston liquid pump) με ροή διαλυτών από $0.5 - 1.0 \text{ mL min}^{-1}$. Η γραμμή πρόσληψης είναι εφοδιασμένη με φίλτρο. Μια τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης επιτρέπει την εύκολη εναλλαγή μεταξύ του διαλύματος των αντιδρώντων και ενός καθαρού διαλύτη, ο οποίος χρησιμοποιείται μεταξύ των αντιδράσεων για να ξεπλύνει το σύστημα. Ο

πνευματικός εκνεφωτής έχει τοποθετηθεί στο ένα άκρο του γυάλινου κυλινδρικού αντιδραστήρα. Ταινίες από λαμπάκια LEDs (neutral white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹) έχουν τοποθετηθεί πάνω σε ένα κομμάτι πλαστικό φύλλο το οποίο στη συνέχεια συνδέθηκε κατά μήκος των μεγάλων άκρων του σχηματίζοντας ένα κύλινδρο. Αυτός ο κύλινδρος λειτουργεί ως αποσπώμενο περίβλημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καλύψει τον γυάλινο κύλινδρο. Η απόσταση μεταξύ των ταινιών LEDs είναι 2 – 3 mm ενώ η απόσταση του φωτεινού περιβλήματος από τον γυάλινο κύλινδρο είναι περίπου 1.5 cm, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η μεταφορά θερμότητας. Ο κυλινδρικός αντιδραστήρας τοποθετείται με μια ελαφρά κλίση προς τα κάτω, έτσι ώστε οποιοδήποτε διάλυμα της αντίδρασης απομείνει, να μαζευτεί στην πρώτη σφαιρική φιάλη συλλογής των προϊόντων. Μια δεύτερη σφαιρική φιάλη για τη συλλογή προϊόντων εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα τοποθετείται στη σειρά, έτσι ώστε να αποτραπεί οποιαδήποτε απώλεια προϊόντος. Και οι δύο φιάλες ψύχονται σε παγόλουτρα. Μάλιστα στη δεύτερη φιάλη, το αέριο διέρχεται από ένα παγωμένο (0 °C) μεθανολικό διάλυμα για την κατακράτηση οποιασδήποτε ποσότητας φωτοξειδωμένου διαλύματος που έχει διαπεράσει την πρώτη παγίδα συλλογής.

Ο πνευματικός εκνεφωτής που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία ήταν ένας εκνεφωτής SeaSpray U-Series Nebulizer (Glass Expansion) σχεδιασμένος να ανταποκρίνεται σε διαλύματα διαλυμένων στερεών συγκέντρωσης έως και 20%. Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του είναι η ικανότητά του να παράγει αερολύματα που αποτελούνται από μικρά σταγονίδια. Ο συγκεκριμένος εκνεφωτής όταν λειτουργεί με αέριο αργό και υδατικά διαλύματα έχει αναφερθεί ότι παρέχει σταγονίδια με μέση διάμετρο περίπου 6 μm, που αναφέρεται ως μέση διάμετρος Sauter ($D_{3,2}$), η οποία ορίζεται ως η διάμετρος μίας σφαίρας που έχει τον ίδιο λόγο όγκου/επιφάνειας όπως το σωματίδιο/σταγονίδιο που μας ενδιαφέρει.⁶³ Ωστόσο, λόγω του ότι στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε MeOH ως διαλύτης, οξυγόνο ή ατμοσφαιρικός αέρας ως αέριο εκνέφωσης, διαφορετική πρόσληψη διαλύματος και ρυθμοί ροής του αερίου, το παραγόμενο μέγεθος των σταγονιδίων αναμένεται να ποικίλει σε κάποιο βαθμό σε σχέση με την προαναφερθείσα τιμή. Παρά το γεγονός ότι είναι δύσκολο να προβλεφθεί η ακριβής επίδραση στη μέση τιμή της διαμέτρου των σταγονιδίων, υπολογίστηκε η ειδική επιφάνεια επαφής για τρία σταγονίδια διαφορετικού μεγέθους. Για διάμετρο σταγονιδίων 6 μm που αντιστοιχεί στη

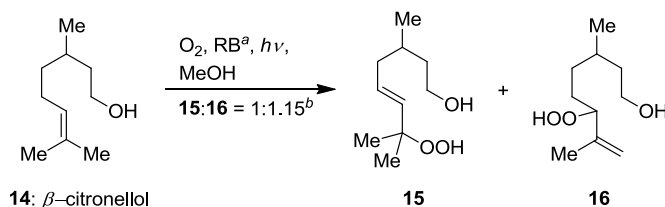
⁶³ Cano, J. M.; Todolí, J. L.; Hernandis, V.; Mora, J. J. *Anal. At. Spectrom.* **2002**, *17*, 57.

διάμετρο των σταγονιδίων που παράγει ο εκνεφωτής, υπό τις συνθήκες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, και για διάμετρο σταγονιδίων 30 και 60 μm που ισοδυναμεί σε σταγονίδια 5 και 10 φορές μεγαλύτερα. Αυτά τα τρία μεγέθη αντιστοιχούν σε ειδικές επιφάνειες σταγονιδίων: $1\,000\,000\text{ m}^2\text{ m}^{-3}$, $200\,000\text{ m}^2\text{ m}^{-3}$ και $100\,000\text{ m}^2\text{ m}^{-3}$, αντίστοιχα. Φαίνεται ξεκάθαρα η δραματική βελτίωση της ειδικής επιφάνειας επαφής των δύο φάσεων, ακόμη και για εκτίμηση του μεγέθους των σταγονιδίων ίση με 60 μm . Οι ειδικές αυτές επιφάνειες είναι πάνω και από τις καλύτερες που έχουν επιτευχθεί στο παρελθόν ($26\,300\text{ m}^2\text{ m}^{-3}$) σε αντιδραστήρες φωτοξείδωσης αερίου-υγρού συνεχούς ροής υπό πίεση.⁵⁰ Η αρχική υπόθεση ήταν ότι η τεράστια αύξηση στην ειδική επιφάνεια επαφής των δύο φάσεων και η πιο εύκολη διείσδυση του φωτός στο νεφέλωμα σε σχέση με ένα διάλυμα, θα οδηγούσε σε πιο αποτελεσματικές αντιδράσεις.

2.1.2 Αποτελέσματα και συζήτηση

Η πρώτη αντίδραση που επιλέχθηκε για να δοκιμαστεί ο αντιδραστήρας ήταν η κλασική αντίδραση ενίου της β -κιτρονελλόλης (**14**). Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες συγκεντρώσεις διαλυμάτων β -κιτρονελλόλης (**14**) σε MeOH (0.25 – 1.25 M) και διάφορες πιέσεις ροής του αερίου εκνεφώσεως O_2 (20 – 60 psi, 0.4 – 1.1 L min⁻¹, Πίνακας 2.1). Οι ρυθμοί ροής του διαλύματος που αναφέρονται στον Πίνακα 2.1 είναι οι ακριβείς ρυθμοί ροής, όπως υπολογίστηκαν με βάση τον ακριβή χρόνο που απαιτείται για την εκνέφωση 5 mL διαλύματος της φωτοξείδωσης που περιέχει 0.8 mol% rose Bengal (RB) ως φωτοευαισθητοποιητή. Υπό αυτές τις συνθήκες ο NebPhotOX λειτουργεί πολύ αποτελεσματικά με εξαιρετικές μετατροπές (μεγαλύτερες από 90%) ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις της **14** (1.0 M). Δεδομένου ότι ο ρυθμός ροής ποικίλλει ελαφρά από πείραμα σε πείραμα, ο καλύτερος τρόπος μέτρησης της αποδοτικότητας των αντιδράσεων είναι μέσω της παραγωγικότητας για τα αρχικά προϊόντα της φωτοξείδωσης **15** και **16** (παραγωγικότητα = συγκέντρωση διαλύματος \times ρυθμός ροής διαλύματος \times μετατροπή). Με βάση τα αποτελέσματα που φαίνονται στον Πίνακα 2.1, η παραγωγικότητα αυτής της αντίδρασης φτάνει στο μέγιστό της, στα 50 psi πίεσης οξυγόνου. Για το πείραμα 14 (Πίνακας 2.1), η απόδοση μετρήθηκε μετά από αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων **15** και **16** με Me_2S προς τις αντίστοιχες αλκοόλες και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και βρέθηκε ίση με 87%. Θα πρέπει να αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι αν ληφθεί υπόψιν η ροή του αερίου (0.9 L min⁻¹), η

μέση ροή του υγρού διαλύματος αερίου (0.7 mL min^{-1}) και ο όγκος του γυάλινου κυλίνδρου (1.2 L) μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί ότι ο όγκος του εκνεφωμένου διαλύματος μέσα στον κύλινδρο σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή είναι μικρότερος από 1 mL .



Entry	Conc. of 14 (M)	Flow Rate (mL min^{-1})	Pressure of O_2 (psi)	Conversion (%) ^c	Productivity (mmol min^{-1})
1	0.25	0.67	20	93	0.16
2	0.25	0.84	30	91	0.19
3	0.25	0.89	40	93	0.21
4	0.25	0.85	50	95	0.20
5	0.25	0.79	60	95	0.19
6	0.50	0.66	20	90	0.30
7	0.50	0.83	30	87	0.36
8	0.50	0.86	40	89	0.38
9	0.50	0.86	50	93	0.40
10	0.50	0.77	60	93	0.36
11	1.00	0.71	30	84	0.60
12	1.00	0.80	40	89	0.71
13	1.00	0.82	50	86	0.71
14	1.00	0.76	60	92	0.69
15	1.25	0.68	40	82	0.70
16	1.25	0.80	50	79	0.79

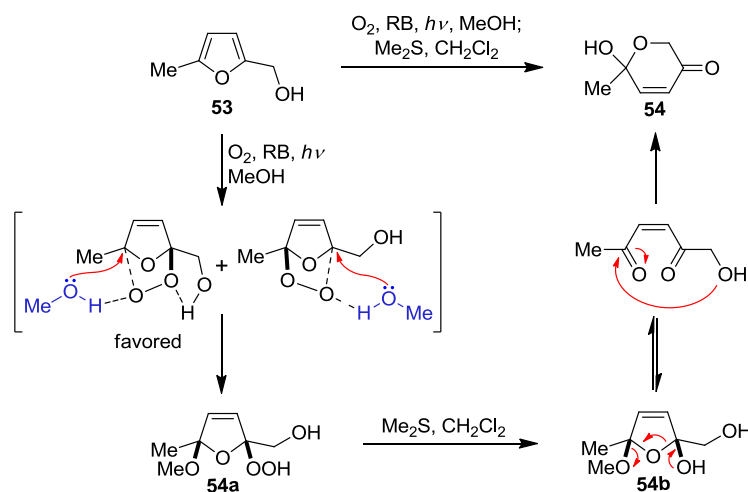
^a 0.8 mol% of rose Bengal were used.

^{b,c} Relative ratio and conversions were determined by $^1\text{H NMR}$ of the crude mixtures.

Πίνακας 2.1: Φωτοξείδωση της β -κιτρονελλόλης χρησιμοποιώντας τον NebPhotOX.

Με βάση τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν για τη φωτοξείδωση της β -κιτρονελλόλης (**14**), για τα επόμενα πειράματα επιλέχθηκαν πιέσεις O_2 40, 50 και 60 psi ως βέλτιστες. Τα πειράματα αυτά περιελάμβαναν τη μελέτη των αντιδράσεων Diels-Alder του οξυγόνου απλής κατάστασης με το α -τερπινένιο (**9**) και την (5-μεθυλοφουραν-2-υλ)μεθανόλη (**53**) (Πίνακας 2.2). Τα προϊόντα από τις [4+2] αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης ήταν η ασκαριδόλη (**10**) ξεκινώντας από το α -τερπινένιο (**9**), και η πυρανόνη **54** ξεκινώντας από το φουράνιο **53**. Στην τελευταία περίπτωση, χρειάστηκε να προστεθεί Me_2S για να επιτευχθεί ο γρήγορος και πλήρης μετασχηματισμός του ενδιάμεσου υπεροξειδίου **54a** στην τελική πυρανόνη **54**. Το

ενδιάμεσο υπεροξειδίο **54a** είναι το προϊόν παγίδευσης από MeOH του αρχικά σχηματιζόμενου [4+2] προϊόντος κυκλοπροσθήκης⁶⁴ (Σχήμα 2.2).

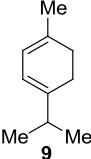
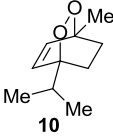
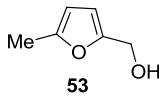
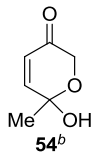


Σχήμα 2.2: Φωτοξειδωση της (5-μεθυλοφουραν-2-υλ)μεθανόλης (**53**).

Στην περίπτωση του α -τερπινενίου (**9**), οι μετατροπές των αντιδράσεων είναι πολύ υψηλές (μεγαλύτερες από 90%) ακόμα και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις α -τερπινενίου (2 M), οδηγώντας σε πολύ υψηλές παραγωγικότητες (έως και $1.41 \text{ mmol min}^{-1}$), ενώ στην περίπτωση του φουρανίου **53**, η μετατροπή ήταν έως και 94% για συγκέντρωση 1.25 M του αρχικού φουρανίου. Για το α -τερπινένιο (**9**, καταχώρηση 3, Πίνακας 2.2), η απόδοση μετά από χρωματογραφία στήλης ήταν 93% (παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός του *p*-κουμενίου σε ποσοστό περίπου 5%), ενώ για το φουράνιο **53** (καταχώρηση 19), μετά από αναγωγή με Me_2S και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, η απόδοση βρέθηκε ίση με 85%.

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η επίδραση της συγκέντρωσης του φωτοευαισθητοποιητή. Μια σειρά από διαφορετικές συγκεντρώσεις rose Bengal (0.2 – 1.5 mol%, Πίνακας 2.2) χρησιμοποιήθηκαν στη φωτοξειδωση διαλύματος α -τερπινενίου 2 M. Συγκρίνοντας την παραγωγικότητα των αντιδράσεων, διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές στη συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή είχαν αμελητέα επίδραση σε αντιδράσεις με την ίδια πίεση οξυγόνου (60 psi, καταχωρήσεις 4, 7, 10, 13, 14 και 15, Πίνακας 2.2) προσεγγίζοντας μια μέγιστη τιμή στα 0.8 mol%. Επομένως, επιλέχθηκε η τιμή αυτή ως συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή RB.

⁶⁴ Noutsias, D.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1166.

Substrate	Entry	Conc. (M)	rose Bengal (mol%)	Flow Rate (mL min ⁻¹)	Pressure of O ₂ (psi)	Conversion (%) ^a	Productivity (mmol min ⁻¹)	Product
 <chem>CC(C)Cc1ccc(C)cc1</chem> 9	1	1.00	0.8	0.79	40	>99	0.79	 <chem>CC(C)C1C(=O)C1Cc2ccc(C)cc2</chem> 10
	2	1.00	0.8	0.78	50	>99	0.78	
	3	1.00	0.8	0.80	60	>99	0.80	
	4	2.00	0.2	0.79	60	80	1.26	
	5	2.00	0.3	0.79	50	84	1.33	
	6	2.00	0.4	0.76	50	86	1.30	
	7	2.00	0.4	0.75	60	90	1.35	
	8	2.00	0.6	0.73	40	86	1.26	
	9	2.00	0.6	0.76	50	87	1.32	
	10	2.00	0.6	0.75	60	91	1.37	
	11	2.00	0.8	0.72	40	85	1.22	
	12	2.00	0.8	0.76	50	80	1.22	
	13	2.00	0.8	0.75	60	94	1.41	
	14	2.00	1.0	0.70	60	95	1.33	
	15	2.00	1.5	0.65	60	95	1.24	
 <chem>CC1=CC=C(O)O1CCO</chem> 53	16	1.00	0.8	0.83	40	93	0.77	 <chem>CC1=CC=C(O)O1C2C(=O)C2CO</chem> 54^b
	17	1.00	0.8	0.87	50	92	0.80	
	18	1.00	0.8	0.85	60	92	0.78	
	19	1.25	0.8	0.81	40	94	0.94	
	20	1.25	0.8	0.83	50	91	0.94	
	21	1.25	0.8	0.83	60	90	0.93	
	22	1.50	0.8	0.81	50	78	0.95	
	23	1.50	0.8	0.82	60	84	1.03	

^a Conversions were determined by ¹H NMR of the crude mixtures.

^b Final product after addition of Me₂S.

Πίνακας 2.2: Φωτοξειδωση του *α*-τερπινενίου και της (5-μεθυλοφουραν-2-υλ)μεθανόλης χρησιμοποιώντας τον NebPhotOX.

Η τελευταία μελέτη για το σύστημα NebPhotOX, αφορούσε την εξέταση του αερίου εκνέφωσης και πιο συγκεκριμένα την αντικατάσταση του O₂ με ατμοσφαιρικό αέρα. Όπως αποδείχθηκε από τα αποτελέσματα των φωτοξειδώσεων των **14**, **9** και **53** (Πίνακας 2.3), η παραγωγικότητα των αντιδράσεων χρησιμοποιώντας ατμοσφαιρικό αέρα παραμένει σχεδόν αμετάβλητη σε σύγκριση με εκείνες που χρησιμοποιούν οξυγόνο (Πίνακες 2.1 και 2.2) για τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις *β*-κιτρονελλόλης (**14**, 0.25 M και 0.5 M) και *α*-τερπινενίου (**9**, 1 M). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μικρή μείωση της παραγωγικότητας όταν χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις (1 M της **14**, 2 M της **9** και 1 M του φουρανίου **53**). Επομένως, μικρή μείωση της συγκέντρωσης των έτσι και αλλιώς πολύ πυκνών διαλυμάτων είναι αρκετή για να εξασφαλίσει υψηλές μετατροπές ακόμα και όταν χρησιμοποιείται ατμοσφαιρικός αέρας ως αέριο εκνέφωσης.

Substrate	Entry	Conc. (M)	rose Bengal (mol%)	Flow Rate (mL min ⁻¹)	Pressure of air (psi)	Conversion (%) ^a	Productivity (mmol min ⁻¹)	Product
14	1	0.25	0.8	0.84	50	91	0.19	15:16 (1.06:1 ^b)
	2	0.25	0.8	0.82	60	96	0.20	
	3	0.50	0.8	0.82	50	97	0.40	
	4	0.50	0.8	0.80	60	93	0.37	
	5	1.00	0.8	0.80	50	79	0.63	
	6	1.00	0.8	0.79	60	69	0.55	
9	7	1.00	0.8	0.77	50	>99	0.77	10
	8	1.00	0.8	0.75	60	>99	0.75	
	9	1.50	0.8	0.77	50	93	1.07	
	10	1.50	0.8	0.76	60	89	1.01	
	11	2.00	0.8	0.76	50	71	1.08	
	12	2.00	0.8	0.75	60	79	1.19	
53	13	0.50	0.8	0.82	50	98	0.40	54 ^c
	14	0.50	0.8	0.85	60	96	0.40	
	15	0.75	0.8	0.86	50	84	0.54	
	16	0.75	0.8	0.86	60	82	0.53	
	17	1.00	0.8	0.92	50	75	0.69	
	18	1.00	0.8	0.88	60	71	0.62	

^{a,b} Conversions and relative ratios were determined by ¹H NMR of the crude mixtures.

^c Final product after addition of Me₂S.

Πίνακας 2.3: Φωτοξειδωση των β-κιτρονελλόλη, α-τερπινενίου και (5-methylfuran-2-yl)methanol χρησιμοποιώντας τον NebPhotOX και αέρα ως αέριο εκνέφωσης.

2.1.3 Συμπεράσματα

Παρουσιάζεται ένας εξαιρετικά αποδοτικός και καινοτόμος αντιδραστήρας συνεχούς ροής για διαφασικές φωτοξειδώσεις. Ο αντιδραστήρας χρησιμοποιεί αερολύματα παραγόμενα από πνευματικό εκνεφωτή με στόχο τη μεγιστοποίηση της επιφάνειας επαφής των δύο φάσεων ως προς τον όγκο του διαλύματος της αντίδρασης. Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγονται πολύ αποτελεσματικά τα παραδοσιακά προβλήματα που σχετίζονται με τη διείδυση του φωτός και τη διαλυτότητα του οξυγόνου. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τον NebPhotOX είναι εξαιρετικά αποδοτικές. Ο νέος αντιδραστήρας μπορεί να διευκολύνει τη διεξαγωγή αντιδράσεων ¹O₂ σε μεγάλη κλίμακα βοηθώντας στην ανάπτυξη πραγματικά βιώσιμων μεθόδων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη συνθετική οργανική χημεία. Παρότι ο νέος αντιδραστήρας δοκιμάστηκε αρχικά σε φωτοχημικές αντιδράσεις, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και σε άλλα συστήματα διαφασικών αντιδράσεων.⁶⁵ Επιπλέον, η απλότητα του σχεδιασμού του μπορεί να επιτρέψει την μεγέθυνση του, δίνοντάς του έτσι τη δυνατότητα χρήσης του από τη βιομηχανία.

⁶⁵ Yan, X.; Cheng, H.; Zare R. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3562.

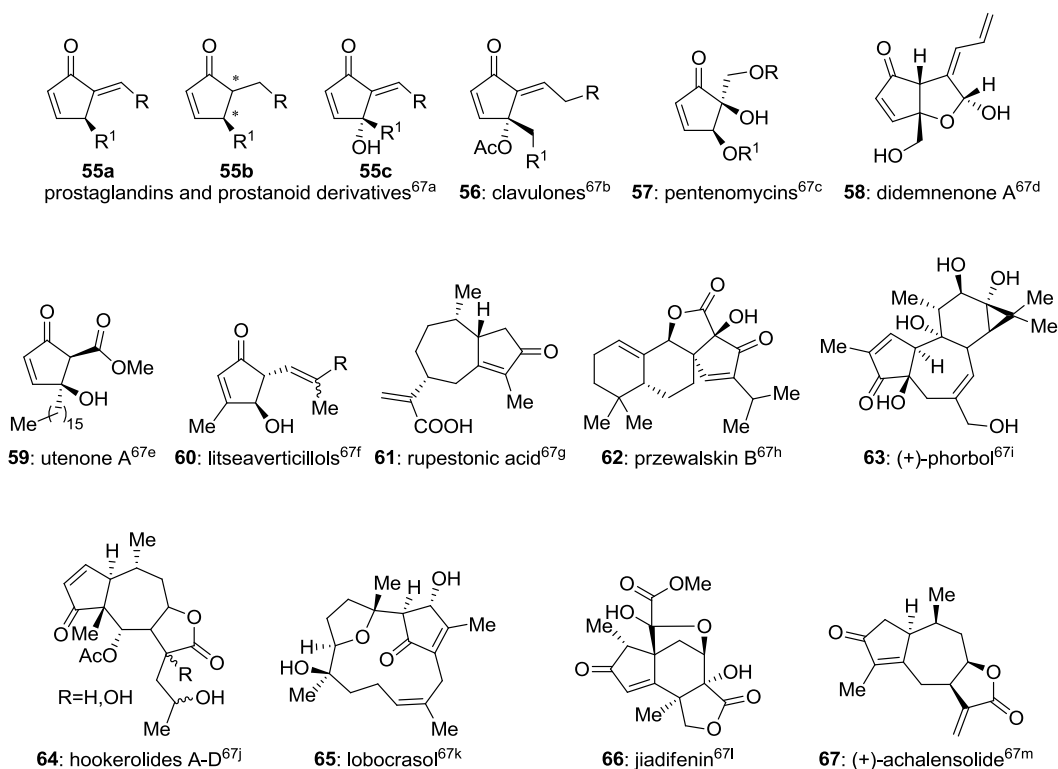
2.2 Σύνθεση υδροξυ/μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών από φουράνια χρησιμοποιώντας αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση

2.2.1 Εισαγωγή

Οι 2-κυκλοπεντενόνες αποτελούν πολύ σημαντικές δομικές μονάδες για τη σύνθεση μιας πληθώρας μορίων με βιολογική δραστικότητα⁶⁶ εξαιτίας της ευρείας δυνατότητας παραγωγοποίησης της λειτουργικής ομάδας της 2-ενόνης. Πιθανοί μετασχηματισμοί περιλαμβάνουν 1,2-προσθήκες είτε στο καρβονύλιο είτε 1,4-προσθήκες στο διπλό δεσμό, και παραγωγοποίηση στην αλλυλική καθώς και στην α-καρβονυλική θέση. Οι κυκλοπεντενόνες είναι ενδιάμεσα σε πολλές συνθέσεις και ο δακτύλιός τους απαντάται σε πολύπλοκα χειρόμορφα μόρια. Μερικά παραδείγματα είναι οι προσταγλανδίνες, παράγωγα προστανοειδών,^{67a} φυσικά προϊόντα, και άλλα μόρια με βιολογική δραστικότητα (Σχήμα 2.3).⁶⁷

⁶⁶ (a) Simonev, S. P.; Nunes, J. P. M.; Guerra, K.; Kuerteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744; (b) Aitken, D. J.; Eijsberg, H.; Frongia, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P. *Synthesis* **2014**, *46*, 1; (c) Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5339.

⁶⁷ (a) Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Mainolfi, N. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3873; (b) 1) Tanaka, H.; Hasegawa, T.; Iwashima, M.; Iguchi, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1103; 2) Kitade, M.; Tanaka, H.; Oe, S.; Iwashima, M.; Iguchi, K.; Takahashi, T. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1368; (c) Pohmakotr, M.; Kambutong, S.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6315; (d) Lindquist, N.; Fenical, W.; Sesin, D. F.; Ireland, C. M.; Van Duyne, G. D.; Forsyth, C. J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1308; (e) Kunitada, T.; Omatsu, R.; Tanaka, N.; Imai, N.; Inokuchi, T.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5525; (f) Zhang, H.-J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8587; (g) Zhao, J.; Aisa, H. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2321; (h) Xu, G.; Hou, A. J.; Zheng, Y. T.; Zhao, Y.; Li, X. L.; Peng, L. Y.; Zhao, Q. S. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 291; (i) Kawamura, S.; Chu, H.; Felding, J.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, *532*, 90; (j) Cheng, X.-R.; Ren, J.; Wang, C.-H.; Guan, B.; Qin, J.-J.; Yan, S.-K.; Jin, H.-Z.; Zhang, W.-D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1943; (k) Lin, S.-T.; Wang, S.-K.; Cheng, S.-Y.; Duh, C.-Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3012; (l) 1) Trzoss, L.; Xu, J.; Lacoske, M. H.; Mobley, W. C.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4554; 2) Yokoyama, R.; Huang, J. M.; Yang, C. S.; Fukuyama, Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 527; (m) Sainte-Luce Banchelin, T.; Carret, S.; Giannini, A.; Depres, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3678.



Σχήμα 2.3: Μερικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα ενώσεων που περιέχουν τη μονάδα της 2-κυκλοπεντενόνης.

2.2.2 Χημική δραστηριότητα των 2-κυκλοπεντενόνων

Οι κυκλοπεντενόνες εμφανίζουν υψηλή χημική δραστηριότητα και υπάρχουν πολλές μέθοδοι παραγωγοποίησης κάθε θέσης (Σχήμα 2.4). Στη **θέση-1**, η καρβονυλομάδα μπορεί να αντιδράσει με ισχυρά πυρηνόφιλα τα οποία δίνουν τοποελεκτικά 1,2-προσθήκες σε συζυγιακές κετόνες, όπως για παράδειγμα διάφορα οργανομεταλλικά αντιδραστήρια.⁶⁸

Η **θέση-2** μπορεί να παραγωγοποιηθεί με διάφορους τρόπους. Η συζυγιακή προσθήκη ενός ασθενούς πυρηνόφιλου στη θέση-3 δημιουργεί ένα ενολικό ανιόν, το οποίο αντιδρά στη θέση-2 με καρβονυλικές ενώσεις⁶⁹ ή ιμίνες⁷⁰ (αντιδράσεις τύπου Baylis-Hillman). Οι 2-αλογονοκυκλοπεντενόνες μπορούν να παρασκευαστούν με παρόμοιο τρόπο⁷¹ ή με άλλα απλά μέσα⁷² και έπειτα να υποβληθούν σε αντιδράσεις σχηματισμού δεσμού C–C όπως για παράδειγμα μέσω ριζών.⁷³ Επιπλέον, τα

⁶⁸ Coote, S. C.; O'Brien, P.; Whitwood, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4299.

⁶⁹ Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.

⁷⁰ Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.

⁷¹ Krafft, M. E.; Cran, J. W. *Synlett* **2005**, 1263.

⁷² Smith, A. B. III; Branca, S. J.; Guaciaro, M. A.; Wovkulich, P. M.; Korn, A. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 65.

⁷³ Liu, K.-M.; Chau, C.-M.; Sha, C.-K. *Chem. Commun.* **2008**, 91.

cylopentenone-2-boronic acids μπορούν να συντεθούν από 2-αλογονοκυκλοπεντενόνες και να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις σύζευξης.⁷⁴

Η **θέση-3** μπορεί εύκολα να παραγωγοποιηθεί μέσω συζυγιακών προσθηκών μιας ποικιλίας πυρηνόφιλων, τόσο άνθρακα⁷⁵ όσο και ετεροατόμων.⁷⁶ Αυτές οι αντιδράσεις συχνά υποβάλλονται σε υψηλό βαθμό εναντιομερικού ελέγχου. Η αλληλουχία πυρηνόφιλης προσβολής στον άνθρακα της θέσης-3 ακολουθούμενη από ηλεκτρονιόφιλη παγίδευση του ενδιάμεσου ενολικού ιόντος στη θέση-2 είναι μια ελκυστική πορεία διπλής παραγωγοποίησης.⁷⁷

Η **θέση-4** μπορεί να βρωμωθεί με *N*-βρωμοηλεκτριμίδιο,⁷⁸ προσφέροντας τη δυνατότητα περαιτέρω παραγωγοποίησης στη θέση αυτή.⁷⁹ Οι διαδικασίες αποπρωτονίωσης-αλκυλίωσης της αλλυλικής θέσης απαιτούν γενικά έναν υποκαταστάτη ετεροατόμου στη θέση-3, καθώς και συνθήκες που παρέχουν το θερμοδυναμικό ενολικό ανιόν.⁸⁰

Η **θέση-5** μπορεί να αντιδράσει ως τυπικός α -άνθρακας ως προς το καρβονύλιο. Η δημιουργία ενός κινητικού ενολικού ανιόντος επιτρέπει την τοποεκλεκτική ηλεκτρονιόφιλη αλκυλίωση στον άνθρακα της θέσης-5.⁸¹ Έχουν επίσης περιγραφεί αλδολικές αντιδράσεις,⁸² στις οποίες επιτυγχάνεται εναντιομερικός έλεγχος.⁸³

Οι 2-κυκλοπεντενόνες συμμετέχουν συχνά σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, συμπεριλαμβανομένων φωτοχημικών [2+2]-κυκλοπροσθηκών⁸⁴ και αντιδράσεων Diels-Alder.⁸⁵

⁷⁴ Cho, D. J.; Wu, C. J.; Sujith, S.; Han, W.-S.; Kang, S. O.; Lee, B. Y. *Organometallics* **2006**, *25*, 2133.

⁷⁵ (a) Wei, C.-H.; Mannathan, S.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6942; (b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79.

⁷⁶ (a) Perdicchia, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3565; (b) Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2029.

⁷⁷ Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 354.

⁷⁸ Gerdil, R.; Liu, H.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 418.

⁷⁹ (a) Kelly, J. M.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 819; (b) Tolstikov, G. A.; Miftakhov, M. S.; Danilova, N. A.; Vel'der, Ya. L.; Spirikhin, L. V. *Synthesis* **1989**, 625.

⁸⁰ Mukaiyama, T.; Ohsumi, T. *Chem. Lett.* **1983**, 875.

⁸¹ (a) Schulé, A.; Liang, H.; Vors, J.-P.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1588; (b) Altenbach, R. J.; Brune, M. E.; Buckner, S. A.; Coghlan, M. J.; Daza, A. V.; Fabiyi, A.; Gopalakrishnan, M.; Henry, R. F.; Khilevich, A.; Kort, M. E.; Milicic, I.; Scott, V. E.; Smith, J. C.; Whiteaker, K. L.; Carroll, W. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6869.

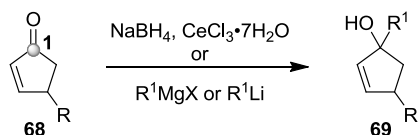
⁸² Weaving, R.; Roulland, E.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2579.

⁸³ Mizuno, M.; Inoue, H.; Naito, T.; Zhou, L.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8985.

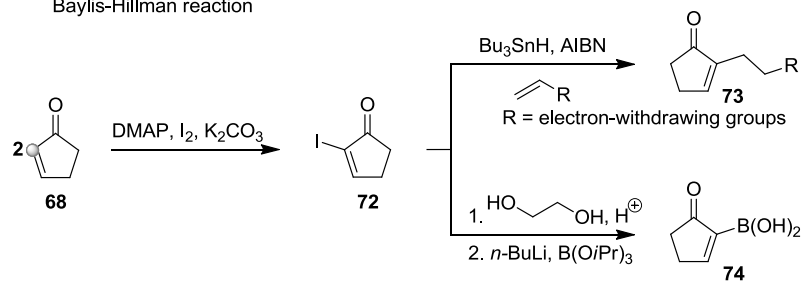
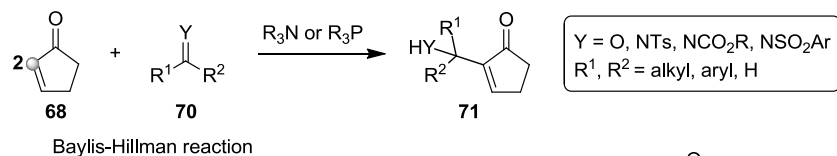
⁸⁴ (a) Pete, J.-P. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed.; Horspool, W.; Lenci, F., Eds.; CRC Press: Boca Raton, **2003**, Chap. 71, 1–14; (b) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5953.

⁸⁵ (a) Xu, H.; Wolf, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12249; (b) Canales, E.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3271.

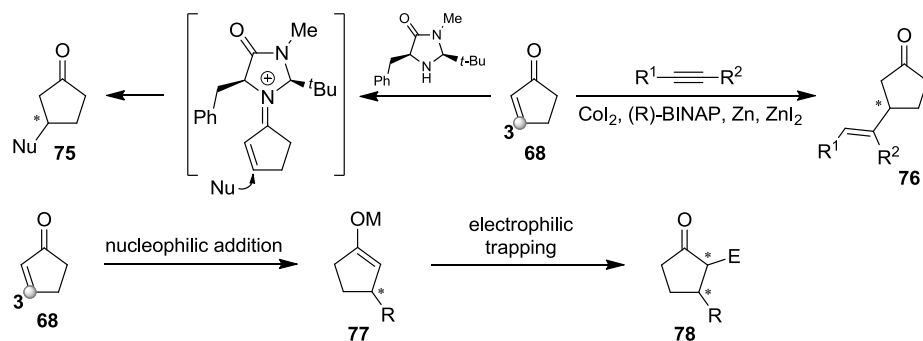
Position 1: Reactivity as a carbonyl



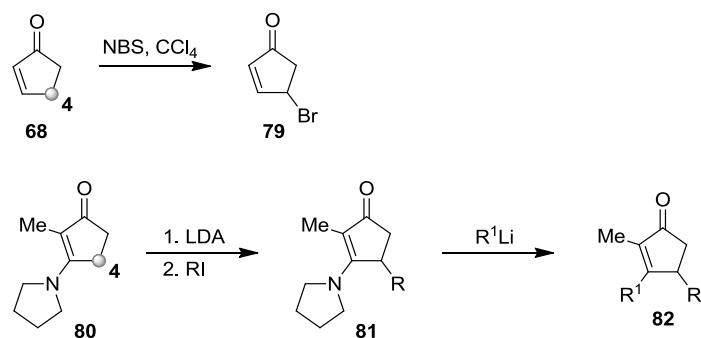
Position 2: Nucleophilic reactivity



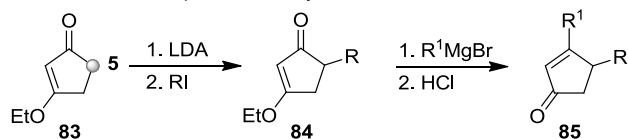
Position 3: Reactivity as an electron-deficient alkene



Position 4: Reactivity at allylic position and nucleophilic reactivity



Position 5: Nucleophilic reactivity



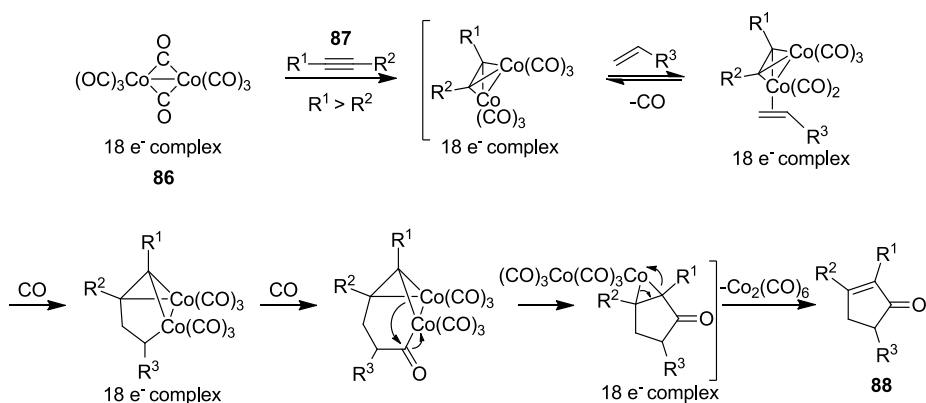
Σχήμα 2.4: Η χημική δραστηριότητα των 2-κυκλοπεντενόνων.

2.2.3 Σύνθεση 2-κυκλοπεντενόνων

Οι 2-κυκλοπεντενόνες μπορούν να παρασκευαστούν με την ένωση δύο ή περισσοτέρων δομικών μονάδων μέσω του σχηματισμού τουλάχιστον δύο νέων σ δεσμών, με διαδοχικό τρόπο. Πρόκειται για μια ευέλικτη και συχνά αποτελεσματική προσέγγιση για την κατασκευή του επιθυμητού σκελετού που επιτρέπει σημαντική δομική ποικιλομορφία. Για τον σκοπό αυτό, συχνά χρησιμοποιούνται μεταλλικοί καταλύτες.

2.2.3.1 Σύνθεση 2-κυκλοπεντενόνων μέσω της αντίδρασης Pauson-Khand

Η [2+2+1]-κυκλοπροσθήκη αλκυνίων, αλκενίων και μονοξειδίου του άνθρακα καταλυόμενη από μέταλλα μετάπτωσης (κοβάλτιο) προς τον σχηματισμό υποκατεστημένων κυκλοπεντενόνων αναφέρεται ως αντίδραση Pauson-Khand (Σχήμα 2.5).⁸⁶ Μερικά χαρακτηριστικά αυτής της αντίδρασης είναι: α) αλκένια με ισχυρές ηλεκτρονιοδεκτικές ομάδες δεν αντιδρούν καθόλου ή δίνουν χαμηλές αποδόσεις, β) η αντίδραση είναι εξαιρετικά τοποεκλεκτική: ο μεγαλύτερος υποκαταστάτης του αλκυνίου (R^1) καταλήγει δίπλα στην καρβονυλομάδα του προϊόντος, γ) η αντίδραση μπορεί να επιταχυνθεί με την προσθήκη διαφόρων προωθητών, όπως τριτοταγή οξείδια αμινών (NMO, TMAO), φως υψηλής έντασης, κ.λ.π..

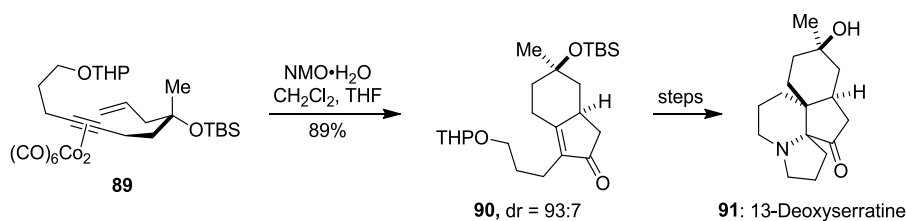


Σχήμα 2.5: Μηχανισμός της αντίδρασης Pauson-Khand.

Το βασικό ενδιάμεσο στην ολική σύνθεση της (±)-13-deoxyserrattine (**91**, Σχήμα 2.6) είναι η δικυκλο[4.3.0]εννεανόνη **90** η οποία παρασκευάστηκε από τον S. Z. Zard

⁸⁶ (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977; (b) Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32.

και τους συνεργάτες του.⁸⁷ Η κυκλοπεντενόνη **90** προέκυψε από μια διαστεreo-εκλεκτική ενδομοριακή αντίδραση Pauson-Khand ενός συμπλόκου του κοβαλτίου. Στη διαμόρφωση του συμπλόκου **89** η ομάδα OTBS καταλαμβάνει ψευδο-ισημερινή θέση. Η υψηλή διαστεροεκλεκτικότητα (dr = 93:7) που παρατηρήθηκε οφείλεται στο γεγονός ότι η εναλλακτική διαμόρφωση του συμπλόκου **89** έχει υψηλότερη ενέργεια. Η στεreoχημεία της δικυκλικής κυκλοπεντενόνης **90** βοήθησε στον έλεγχο της στεreoχημείας του τελικού προϊόντος.



Σχήμα 2.6: Ενδομοριακή αντίδρασης Pauson-Khand στην ολική σύνθεση της (±)-13-deoxyserratine.

2.2.3.2 Σύνθεση 2-κυκλοπεντενονών από κυκλοποίηση

Η «κυκλοποίηση» προϋποθέτει τον σχηματισμό ενός δακτυλίου από ένα μη κυκλικό μόριο ή από ένα μη κυκλικό κομμάτι ενός μεγαλύτερου μορίου μέσω του σχηματισμού ενός νέου σ δεσμού.

A) Κυκλοποίηση Nazarov

Στη δεκαετία του 1950, η ερευνητική ομάδα του I. N. Nazarov⁸⁸ μελέτησε την κυκλοποίηση διβινυλοκετονών στις αντίστοιχες 2-κυκλοπεντενόνες. Η κυκλοποίηση Nazarov περιλαμβάνει την ενεργοποίηση διβινυλο κετονών με τη χρήση στοιχειομετρικής προσόττητας οξέων Brønsted ή Lewis μέσω του σχηματισμού πενταδιενυλικών κατιόντων.

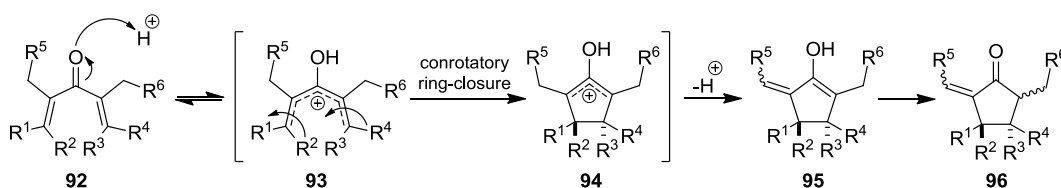
Σύμφωνα με το μηχανισμό της κυκλοποίησης Nazarov, η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω ενδιάμεσων καρβοκατιόντων (Σχήμα 2.7).⁸⁹ Πρόκειται για μια περικυκλική αντίδραση που ανήκει στην κατηγορία των 4π ηλεκτροκυκλικών αντιδράσεων. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει τη συναρμογή του οξέος Lewis με το

⁸⁷ Cassayre, J.; Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783.

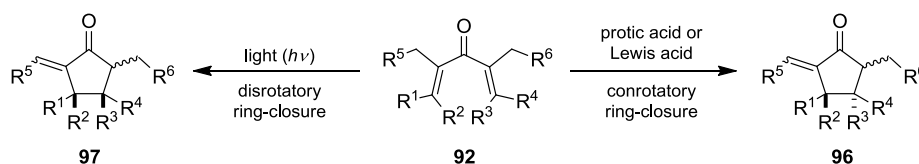
⁸⁸ Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Bull. acad. sci. U.R.S.S., Classe sci. chim.* **1942**, 200.

⁸⁹ (a) Braude, E. A.; Coles, J. A. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1952**, 1430; (b) Jones, T. K.; Denmark, S. E. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2397; (c) Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. K. *Org. React.* **1994**, *45*, 1.

καρβονύλιο του υποστρώματος **92** και τον σχηματισμό του πενταδιενυλικού κατιόντος **93**. Αυτό με τη σειρά του κυκλοποιείται με συν-στροφική διαδικασία (conrotatory) δίνοντας το κυκλικό καρβοκατιόν **94** που μπορεί να προσβληθεί από πυρηνόφιλα, να αποπρωτονιωθεί ή να αναδιαταχθεί. Το στάδιο της ηλεκτροκυκλοποίησης μπορεί να προχωρήσει είτε δεξιόστροφα είτε αριστερόστροφα δημιουργώντας δύο διαστερομερή όταν η αρχική διβινυλο κετόνη είναι προχειρόμορφη. Υπό φωτοχημικές συνθήκες η κυκλοποίηση προχωρά με αντι-στροφική διαδικασία (disrotatory).⁹⁰



Thermal and photochemical Nazarov cyclization:

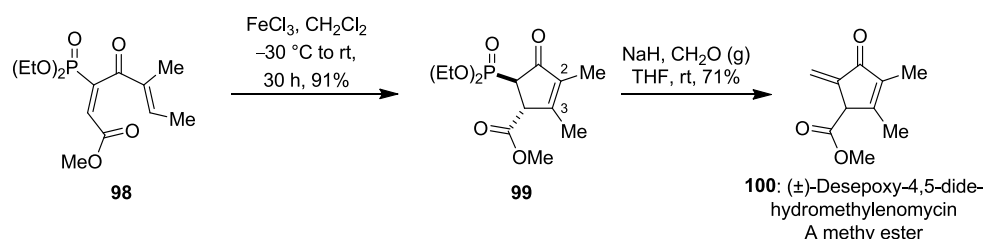


Σχήμα 2.7: Μηχανισμός της κυκλοποίησης Nazarov.

Στη σύνθεση έξι σταδίων του (\pm)-desepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A methyl ester (**100**) που αναφέρθηκε από τον M. Mikolajczyk και τους συνεργάτες του (Σχήμα 2.8),⁹¹ η κυκλοποίηση Nazarov της α -φωσφορυλο διενόνης **98** προς την αντίστοιχη κυκλοπεντενόνη **99** είναι το στάδιο κλειδί της συνθετικής πορείας. Η φωσφορυλομάδα και η καρβοξυλομάδα του προϊόντος **99** βρίσκονται αποκλειστικά σε *trans* σχετική διαμόρφωση και ο διπλός δεσμός σχηματίζεται μεταξύ των C₂ και C₃. Το τελικό στάδιο της συνθετικής προσέγγισης ήταν η εισαγωγή μιας εξωμεθυλενικής ομάδας χρησιμοποιώντας την αντίδραση Horner-Wittig.

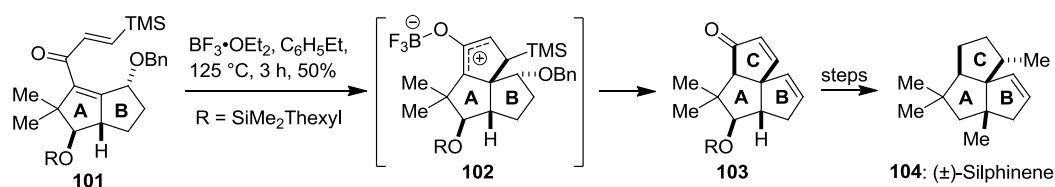
⁹⁰ Leitich, J.; Heise, I.; Werner, S.; Krueger, C.; Schaffner, K. *J. Photochem. Photobiol., A* **1991**, *57*, 127.

⁹¹ Balczewski, P.; Mikolajczyk, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1153.



Σχήμα 2.8: Το στάδιο της κυκλοποίησης Nazarov στην πορεία σύνθεσης του φυσικού προϊόντος **100**.

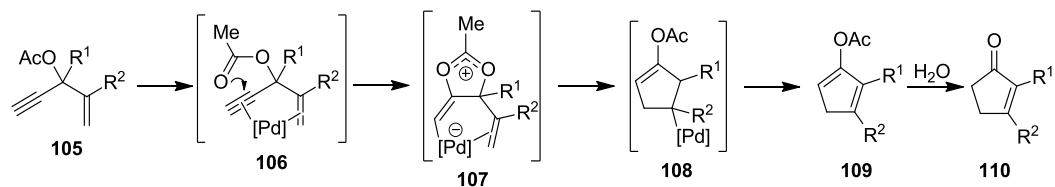
Η ερευνητική ομάδα του M. Miesch εφάρμοσε την κυκλοποίηση Nazarov στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-silphinine (**104**, Σχήμα 2.9).⁹² Με προσθήκη μεγάλης ποσότητας $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ στο υπόστρωμα της κυκλοποίησης **101** σχηματίζεται ο δακτύλιος C του φυσικού προϊόντος με κυκλοποίηση Nazarov. Επιπλέον, η βενζυλοξυλομάδα στον δακτύλιο B αποσπάστηκε κατά τη διάρκεια του σταδίου της κυκλοποίησης.



Σχήμα 2.9: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-silphinine (**104**).

B) Αναδιάταξη Rautenstrauch

Το 1984, ο Rautenstrauch ανέφερε ότι σύμπλοκα του παλλαδίου(II) καταλύουν τον ισομερισμό των 1-αιθυνο-2-προπενυλικών εστέρων **105** σε κυκλοπεντενόνες (**110**, Σχήμα 2.10).⁹³ Ο μηχανισμός που προτάθηκε περιλαμβάνει διαδοχικές προσθήκες του μετάλλου στα π-συστήματα και υδρόλυση της ακετυλομάδας, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αντίστοιχης κυκλοπεντενόνης.

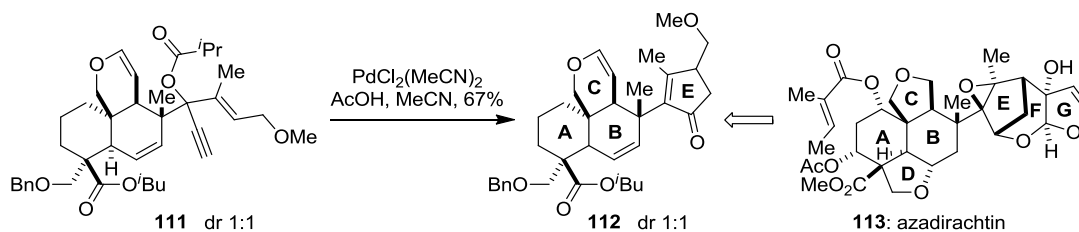


Σχήμα 2.10: Μηχανισμός της αναδιάταξης Rautenstrauch.

⁹² Miesch, M.; Miesch-Gross, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2103.

⁹³ Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 950.

Η παραπάνω αντίδραση χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση⁹⁴ του E δακτυλίου της τετρακυκλικής ένωσης **112**, η οποία διαθέτει το σύστημα δακτυλίων ABCE του φυσικού προϊόντος azadirachtin (**113**, Σχήμα 2.11). Θέρμανση του αλκυνίου **111** με $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, έδωσε την κυκλοπεντενόνη **112** σε απόδοση 67%.

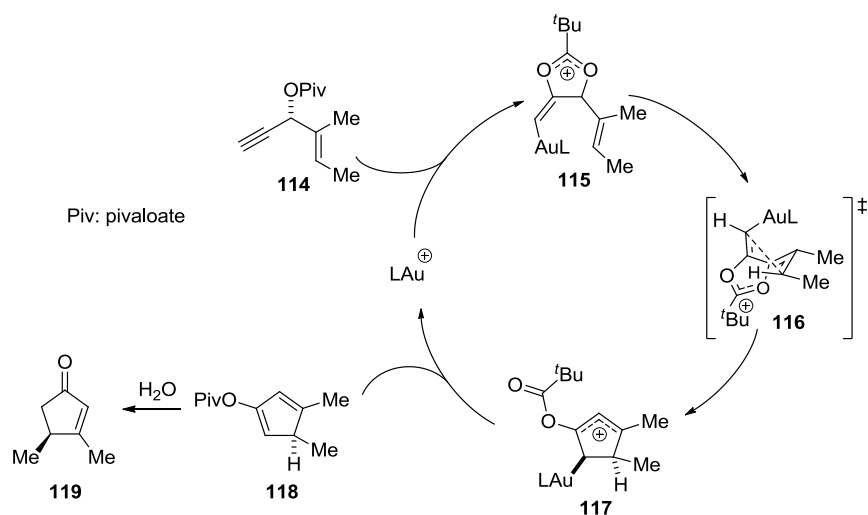


Σχήμα 2.11: Σύνθεση της τετρακυκλικής ένωσης **112**.

Οι πιο πρόσφατες εξελίξεις αυτής της αντίδρασης επικεντρώθηκαν στη χρήση καταλυτών χρυσού(I). Η αναδιάταξη Rautenstrauch καταλυόμενη από Au(I) πραγματοποιείται με μεταφορά της χειρομορφίας από τους οπτικά καθαρούς προπαργυλο βινυλικούς εστέρες (**114**, Σχήμα 2.12).⁹⁵ Σύμφωνα με τον μηχανισμό, πραγματοποιείται ενδομοριακή 1,2-προσθήκη του εστέρα στο αλκύνιο, το οποίο ενεργοποιείται από τη συναρμογή του με κατιοντικό σύμπλοκο του Au(I), αποδίδοντας το ενδιάμεσο **115**. Η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης μπορεί να οφείλεται στην ενδομοριακή κυκλοποίηση που λαμβάνει χώρα μέσω της μεταβατικής κατάστασης **116**, στην οποία η αποχωρούσα ομάδα είναι κάθετη προς το επίπεδο της ολεφίνης. Αυτή η κυκλοποίηση παράγει το ενδιάμεσο **117**, το οποίο κατά την απομάκρυνση του κατιοντικού Au(I), δίνει το διένιο **118**. Τέλος, το κυκλοπενταδιένιο **118** υδρολύεται στην κυκλοπεντενόνη **119**.

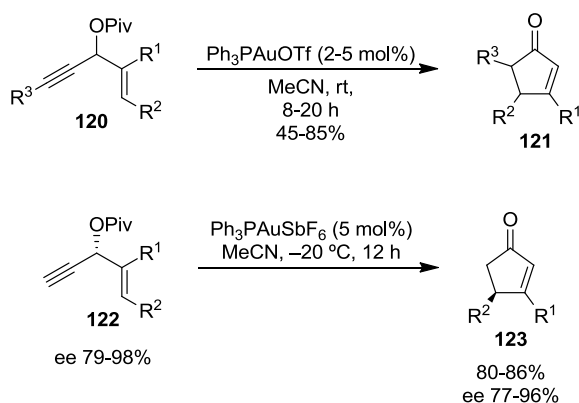
⁹⁴ Nakagawa, D.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2771.

⁹⁵ Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.



Σχημα 2.12: Προτεινόμενος μηχανισμός της καταλυόμενης από Au(I) αναδιάταξης Rautenstrauch.

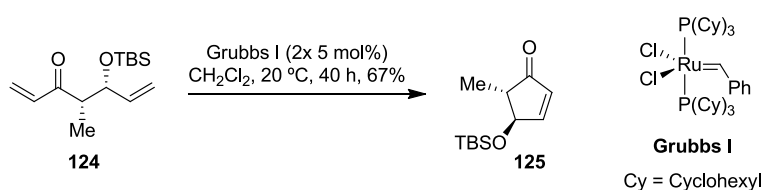
Η αντίδραση εφαρμόστηκε σε μια σειρά από 1-αιθυνυλο-2-αλκενυλο πιβαλικών εστέρων **120** παρέχοντας πρόσβαση σε ένα ευρύ φάσμα 3,4- ή 3,5-διϋποκατεστημένων 2-κυκλοπεντενονών **121** υπό ήπιες συνθήκες (Σχημα 2.13).⁹⁵ Όταν χρησιμοποιήθηκε το οπτικώς ενεργό υπόστρωμα **122**, υπό τις κατάλληλες συνθήκες, σχηματίστηκαν τα 3,4-διϋποκατεστημένα προϊόντα **123** με εξαιρετική μεταφορά της χειρομορφίας.



Σχημα 2.13: Σύνθεση 2-κυκλοπεντενονών μέσω της καταλυόμενης από Au(I) αναδιάταξης Rautenstrauch.

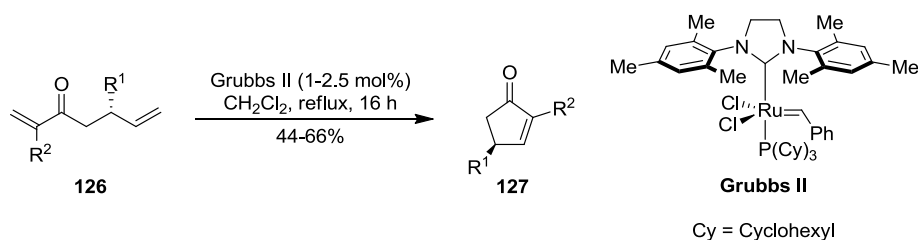
Γ) Ολεφινική μετάθεση με κλείσιμο δακτυλίου

Οι αντιδράσεις ολεφινικής μετάθεσης με κλείσιμο δακτυλίου έχουν μεγάλη εφαρμογή στη σύνθεση φυσικών προϊόντων.⁹⁶ Η δημιουργία πενταμελών δακτυλίων είναι γενικά εύκολη, όμως η ολεφινική μετάθεση είναι ευαίσθητη σε ηλεκτρονιακούς παράγοντες, αφού τα ηλεκτρονιακά φτωχά αλκένια δεν αποτελούν καλά υποστρώματα. Στο παράδειγμα που ακολουθεί, ο ένας εκ των δυο διπλών δεσμών του διενίου **124** είναι ηλεκτρονιακά πλούσιος και ο καταλύτης Grubbs I προκάλεσε την κυκλοποίησή του δίνοντας την 2-κυκλοπεντενόνη **125** σε απόδοση 67% (Σχήμα 2.14).⁹⁷



Σχήμα 2.14: Ολεφινική μετάθεση με κλείσιμο δακτυλίου για τον σχηματισμό 2-κυκλοπεντενόνων με χρήση του καταλύτη Grubbs I.

Η χρήση του καταλύτη Grubbs II για τη μετατροπή των υποστρωμάτων **126** ήταν πιο αποτελεσματική και παρείχε τη σειρά των 2,4-διϋποκατεστημένων κυκλοπεντενόνων **127** σε αποδόσεις 44 – 66% (Σχήμα 2.15).⁹⁸ Μετά την κυκλοποίηση, η εναντιομερική περίσσεια ελέγχθηκε με HPLC και δεν παρατηρήθηκε ρακεμοποίηση (ee > 95%).



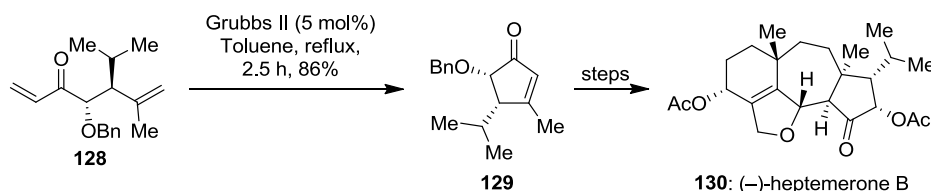
Σχήμα 2.15: Ολεφινική μετάθεση με κλείσιμο δακτυλίου για τον σχηματισμό 2-κυκλοπεντενόνων με χρήση του καταλύτη Grubbs II.

⁹⁶ (a) Prunet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634; (b) *Metathesis in Natural Product Synthesis*; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**; (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783; (d) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55; (e) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; (f) Han, S. Y.; Chang, S. In *Handbook of Metathesis*; Vol. 2; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, Chap. 2, 5–127.

⁹⁷ Funel, J.-A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555.

⁹⁸ Dübon, P.; Schelwies, M.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6722.

Μέρος της ολικής σύνθεσης της (-)-heptemerone B (**130**) αποτελεί η αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης με κλείσιμο δακτυλίου του πολυυποκατεστημένου υποστρώματος **128**. Χρησιμοποιήθηκε ο καταλύτης Grubbs II αποδίδοντας το ενδιάμεσο **129** σε εξαιρετική απόδοση (Σχήμα 2.16).⁹⁹



Σχήμα 2.16: Παρασκευή της ενδιάμεσης 2-κυκλοπεντενόνης στην ολική σύνθεση της (-)-heptemerone B.

2.2.3.3 Μετασηματισμός υφιστάμενων κυκλικών συστημάτων – Αναδιάταξη φουρανίων και πυρανονών

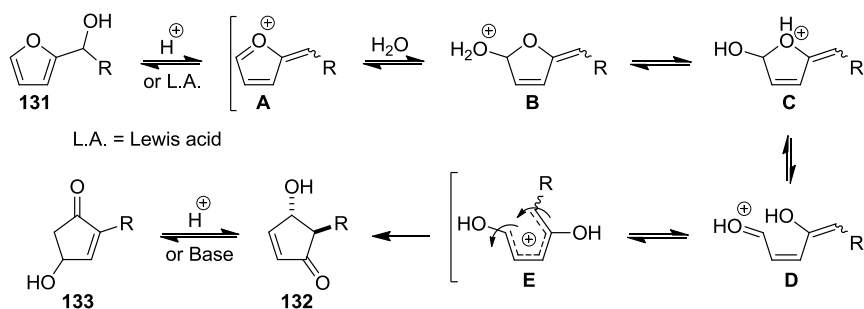
Τα φουράνια αποτελούν μια εξαιρετική πηγή 1,4-δικαρβονυλικών ενώσεων και μπορούν να μετασηματιστούν σε κυκλοπεντενόνες ή πυρανόνες.¹⁰⁰ Η αναδιάταξη Piancatelli, που ανακαλύφθηκε το 1976,^{101a} αντιπροσωπεύει μια από τις πιο άμεσες στρατηγικές πρόσβασης σε πολυυποκατεστημένες 2-κυκλοπεντενόνες. Στη συγκεκριμένη αναδιάταξη, 2-φουρυλοκαρβινόλες υποβάλλονται σε ισομερισμό δίνοντας τις αντίστοιχες 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες μετά από κατεργασία με οξέα Brønsted ή Lewis (Σχήμα 2.17).¹⁰¹ Ο μηχανισμός περιλαμβάνει μια σειρά από κατιοντικά ενδιάμεσα και στο τέλος μια ηλεκτροκυκλική αντίδραση 4π-ηλεκτρονίων,¹⁰² η οποία εξασφαλίζει την *trans* στερεοχημεία του προϊόντος **132**. Σε κάποιες περιπτώσεις, το όξινο μέσο ή η βασική κατεργασία επιφέρει περαιτέρω αναδιάταξη προς τις θερμοδυναμικά σταθερότερες 2-υποκατεστημένες 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες **133**.

⁹⁹ Miller, A. K.; Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Gradl, S. N.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057.

¹⁰⁰ (a) Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867; (b) Piutti, C.; Quartieri, F. *Molecules* **2013**, *18*, 12290.

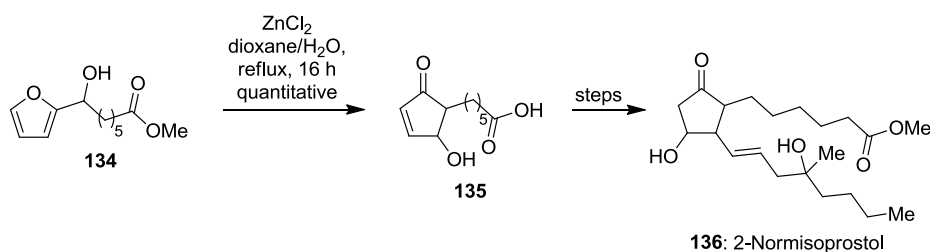
¹⁰¹ (a) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3555; (b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; David, G.; D'Auria, M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2775; (c) Piancatelli, G. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1735; (d) Fisher, D.; Palmer, L. I.; Cook, J. E.; Davis, J. E.; Read de Alaniz, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105.

¹⁰² Faza, O. N.; López, C. S.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4324.



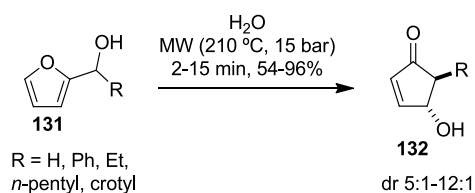
Σχήμα 2.17: Προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης Pincatelli.

Στη σύνθεση της 2-normisprostol (**136**), η 2-φουρυλοκαρβινόλη **134** μετασχηματίστηκε στην 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **135** (Σχήμα 2.18). Η εστερομάδα υδrolύθηκε κατά τη διάρκεια της αντίδρασης η οποία ήταν ποσοτική.¹⁰³



Σχήμα 2.18: Παρασκευή της ενδιάμεσης κυκλοπεντενόνης στη σύνθεση της 2-normisprostol.

Η αναδιάταξη μίας σειράς φουρανικών υποστρωμάτων **131** εξετάστηκε σε διαλύτη νερό σε συνθήκες μικροκυμάτων (210 °C, 15 bar) χωρίς την προσθήκη καταλύτη. Παρότι τα υποστρώματα δεν είχαν καλή διαλυτότητα στο νερό οι χρόνοι αντίδρασης δεν ξεπέρασαν τα 15 λεπτά δίνοντας τις αντίστοιχες 2-κυκλοπεντενόνες **132** με καλές μετατροπές και πολύ καλή *anti* διαστεροεκλεκτικότητα (Σχήμα 2.19).¹⁰⁴



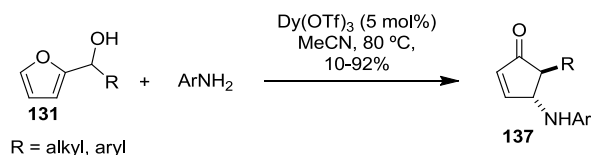
Σχήμα 2.19: Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών μέσω αναδιάταξης Pincatelli.

Μια ήπια και στερεοεκλεκτική μέθοδος για την παρασκευή 4-αρυλαμινο-2-κυκλοπεντενονών **137** αποτελεί η αναδιάταξη aza-Pincatelli, όπου έλαβε χώρα κατεργασία 2-φουρυλοκαρβινολών **131** με μια ανιλίνη παρουσία Dy(OTf)₃ ως

¹⁰³ Harikrishna, M.; Mohan, H. R.; Dubey, P. K.; Subbaraju, G. V. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2763.

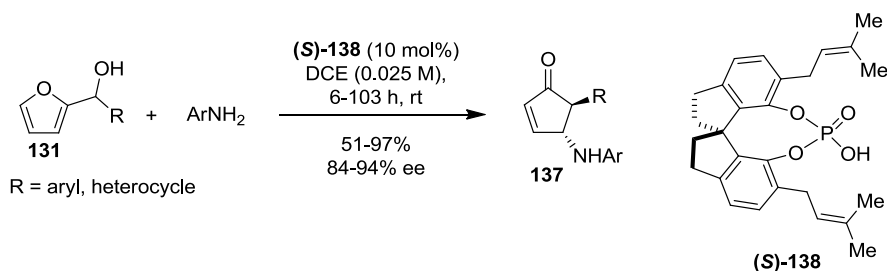
¹⁰⁴ Ulbrich, K.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. *Synlett* **2010**, 2037.

καταλύτη (Σχήμα 2.20). Στην αντίδραση αυτή σχηματίστηκαν μόνο *trans* προϊόντα και οι αποδόσεις ήταν κατά κύριο λόγο εξαιρετικές.¹⁰⁵ Μηχανιστικά η αντίδραση αυτή περιλαμβάνει την προσβολή του οξωνίου A (Σχήμα 2.17) από την ανιλίνη αντί από το H₂O.



Σχήμα 2.20: Σύνθεση 4-αμινο-2-κυκλοπεντενόνων μέσω αναδιάταξης Aza-Piancatelli.

Πρόσφατα, περιγράφηκε μια εναντιοεκλεκτική αναδιάταξη aza-Piancatelli χρησιμοποιώντας χειρόμορφα φωσφορικά οξέα ως καταλύτες.¹⁰⁶ Μια ποικιλία διαφόρων υποκατεστημένων ηλεκτρονικά φτωχών ανιλινών και 2-φουρυλοκαρβινολών **131** συμμετείχαν σε μια αποτελεσματική αναδιάταξη aza-Piancatelli υπό ήπιες συνθήκες (Σχήμα 2.21). Οι αντίστοιχες 4-αμινο-2-κυκλοπεντενόνες **137** σχηματίστηκαν με πολύ καλή εναντιοεκλεκτικότητα. Η ήπια πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι συμβατή με ένα εύρος λειτουργικών ομάδων. Ηλεκτρονικά πλούσιες ή ηλεκτρονικά ουδέτερες ανιλίνες απενεργοποιούν τον καταλύτη και συνεπώς δεν αντιδρούν. Άλλα πυρηνόφιλα, όπως αλκοόλες και αρένια, δεν έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα κάτω από αυτές τις συνθήκες.



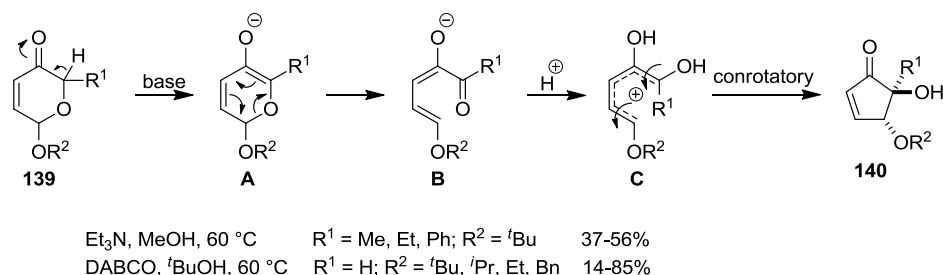
Σχήμα 2.21: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση 4-αμινο-2-κυκλοπεντενόνων **137** μέσω αναδιάταξης Aza-Piancatelli.

Η ήπια αναδιάταξη των πυρανόνων **139** καταλυόμενη από αμίνη παρείχε τις *trans*-4-αλκοξυ-5-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες **140**. Η αντίδραση περιλαμβάνει ένα

¹⁰⁵ Veits, G. K.; Wenz, D. R.; Read de Alaniz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9484.

¹⁰⁶ Li, H.; Tong, R.; Sun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15125.

ηλεκτροκυκλικό άνοιγμα δακτυλίου ακολουθούμενο από μια συν-στροφική κυκλοποίηση 4π-ηλεκτρονίων (Σχήμα 2.22).¹⁰⁷



Σχήμα 2.22: Σύνθεση 2-κυκλοπεντενόνων από αναδιάταξη πυρανονών.

Σε μια εναλλακτική στρατηγική, χρησιμοποιήθηκε ένα ευρύτερο φάσμα φουρανίων (όχι μόνο 2-(α-υδροξυαλκυλο)φουράνια), όπου το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την οξειδωτική διάνοση του φουρανικού δακτυλίου (Σχήμα 2.23) ακολουθούμενο από κυκλοποίηση προς τις αντίστοιχες 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες όπως το Σχήμα 2.17. Τα οξειδωτικά ή οι οξειδωτικές διεργασίες που χρησιμοποιήθηκαν στο πρώτο στάδιο περιλάμβαναν: PCC,^{100a,108} *meta*-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (*m*-CPBA),^{100a} H₂O₂^{100a,109} *N*-βρωμοηλεκτριμίδιο (NBS),^{100a} Br₂,¹¹⁰ ή ηλεκτρόλυση.¹¹¹ Αυτά τα αντιδραστήρια είναι πολύ δραστικά και συνεπώς συχνά ακατάλληλα παρουσία ευαίσθητων λειτουργικών ομάδων. Για αυτό το λόγο είναι αναγκαία η ανάπτυξη μιας πιο ήπιας συνθετικής μεθοδολογίας για τη σύνθεση 2-κυκλοπεντενόνων από απλά φουράνια.

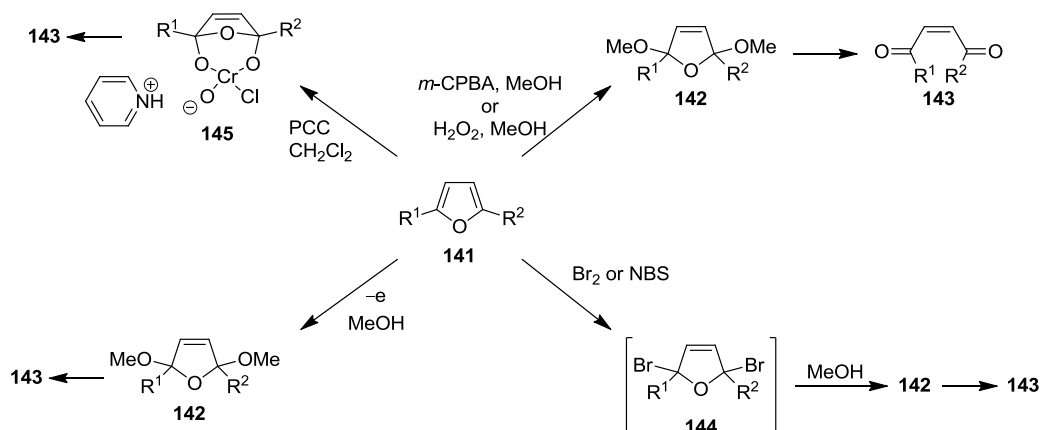
¹⁰⁷ (a) Nunes, J. P. M.; Veiros, L. F.; Vaz, P. D.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2779; (b) Caddick, S.; Cheung, S.; Doyle, V. E.; Frost, L. M.; Soscia, M. G.; Delisser, V. M.; Williams, M. R. V.; Etheridge, Z. E.; Khan, S.; Hitchcock, P. B.; Pairedeau, G.; Vile, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6295.

¹⁰⁸ Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245.

¹⁰⁹ (a) Mulzer, J.; Giester, G.; Gilbert, M. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1560; (b) Adembri, G.; Giorgi, G.; Lampariello, R. L.; Paoli, M. L.; Sega, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2649.

¹¹⁰ (a) Pinot, E.; Guy, A.; Guyon, A.-L.; Rossi, J.-C.; Durand, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1893; (b) Caddick, S.; Khan, S.; Frost, L. M.; Smith, N. J.; Cheung, S.; Pairedeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953; (c) Al-Busafi, S.; Drew, M. G. B.; Sanders, T.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1647.

¹¹¹ (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Hamaguchi, H.; Nakamura, K. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1249; (b) Dean, F. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, *30*, 167.

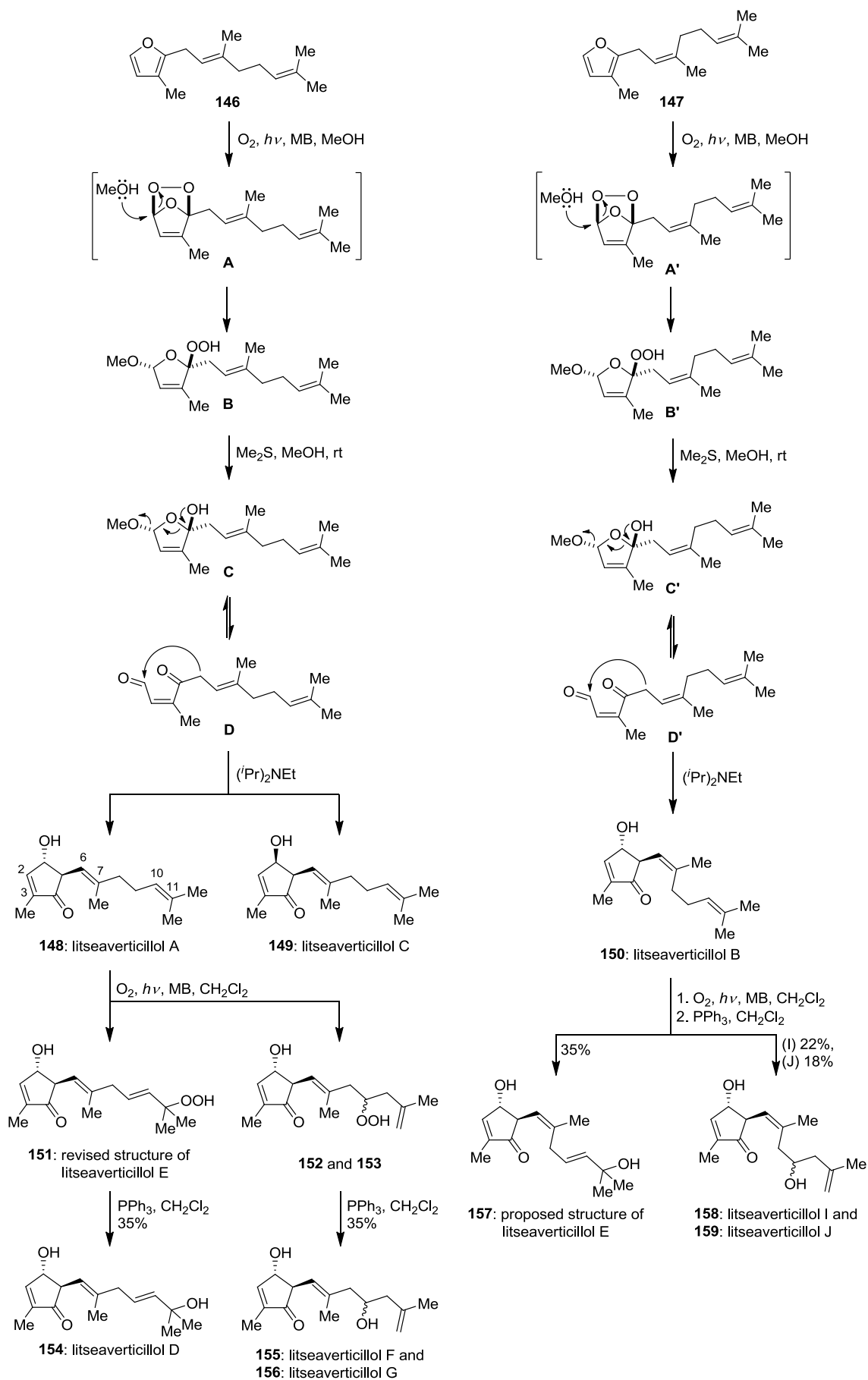


Σχήμα 2.23: Οξειδωτική διάνοιξη φουρανίων.

Οι litseaverticillols (A-G, I και J, **148** – **151**, **154** – **159** Σχήμα 2.24) είναι μια οικογένεια φυσικών προϊόντων με βιολογική δράση που περιέχουν τη δομική μονάδα της κυκλοπεντενόνης και απομονώθηκαν από τα φύλλα και τα κλαδιά του πολυετούς θάμνου *Litsea verticillata* Hance.¹¹² Το πρώτο στάδιο της σύνθεσής τους περιλαμβάνει την [4+2] κυκλοπροσθήκη του οξυγόνου απλής κατάστασης στα φουράνια **146** ή **147** που ακολουθείται από πυρηνόφιλη διάνοιξη των ενδοϋπεροξειδίων **A** ή **A'** από τη MeOH.¹¹³ Αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων **B** ή **B'** που προέκυψαν με Me₂S οδηγεί στις ημιακετάλες **C** ή **C'**, οι οποίες μετά την απόσπαση MeOH αποδίδουν τις κετο αλδεύδες **D** ή **D'**. Το τελικό στάδιο είναι μια βασικά καταλυόμενη ενδομοριακή αλδολική αντίδραση των ασταθών κετο αλδευδών **D** ή **D'** προς τον σχηματισμό του θερμοδυναμικού μίγματος 19:1 των litseaverticillols **A** (**148**) και **C** (**149**) στην περίπτωση του φουρανίου **146** και της litseaverticillol **B** (**150**) στην περίπτωση του φουρανίου **147**.

¹¹² (a) Zhang, H.-J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 141; για την απομόνωση της litseaverticillol A, βλέπε 67f.

¹¹³ (a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465; (b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039; (c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 5899.



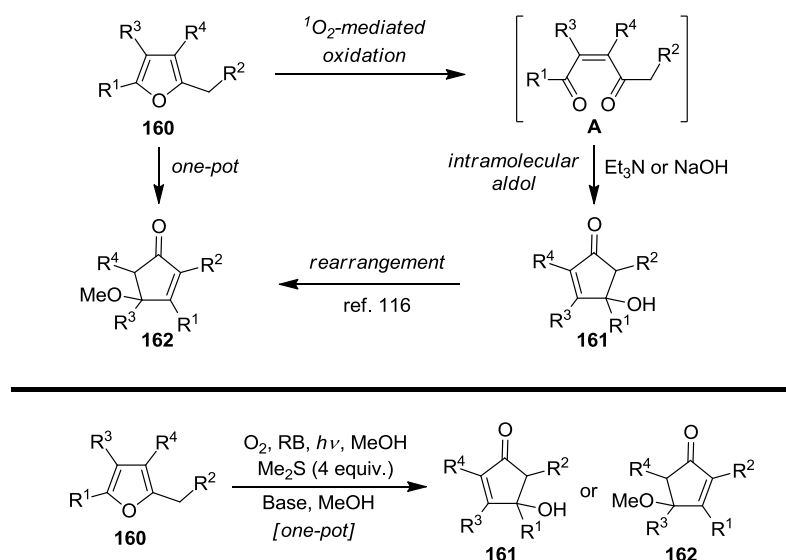
Σχήμα 2.24: Μετασηματισμός φουρανίων στις litseaverticillols.

Περαιτέρω φωτοξείδωση της litseaverticillol A (**148**) απέδωσε ένα μη διαχωρίσιμο μίγμα της litseaverticillol E (**151**, αναθεωρημένη δομή) και των υδροϋπεροξειδίων **152** και **153**. *In situ* αναγωγή αυτού του μίγματος με PPh₃ παράγει αμέσως τις αντίστοιχες διόλες litseaverticillol D (**154**), litseaverticillols F (**155**) και G (**156**). Η litseaverticillol D (35%) διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης από το μη διαχωρίσιμο ισομοριακό μίγμα (35%) των litseaverticillols F και G. Η τοποεκλεκτική οξείδωση ενός από τους τρεις τριϋποκατεστημένους διπλούς δεσμούς του **148** οφείλεται στο γεγονός ότι ο διπλός δεσμός C₁₀=C₁₁ είναι πιο προσβάσιμος στο ηλεκτρονιόφιλο ¹O₂ σε σχέση με τον δεσμό C₆=C₇, καθώς επίσης και στο γεγονός ότι ο διπλός δεσμός C₂=C₃ είναι ηλεκτρονιακά φτωχός. Για τη σύνθεση των litseaverticillols I (**158**) και J (**159**), επαναλήφθηκε η ίδια διαδικασία. Φωτοξείδωση της litseaverticillol B (**150**) ακολουθούμενη από αναγωγή με Ph₃P, απέδωσε την ένωση **157** (35%, αρχικά προταθείσα δομή της litseaverticillol E) και τις διαχωρίσιμες litseaverticillols I και J (**158** και **159**, 40%, 1.2:1, Σχήμα 2.24).

2.2.4 Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών από απλά φουράνια

Αργότερα διερευνήθηκε διεξοδικότερα και γενικεύτηκε η μεθοδολογία¹¹⁴ που αναπτύχθηκε για τη σύνθεση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων litseaverticillols. Αυτή η μεθοδολογία σύνθεσης 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών είναι ενός σταδίου, εξαιρετικά ήπια, ξεκινά από εύκολα προσβάσιμα φουράνια και έχει πολύ ευρεία συμβατότητα με διάφορες λειτουργικές ομάδες. Επιπλέον δεν υπάρχει περιορισμός της χρήσης 2-(α-υδροξυαλκυλο)φουρανίων ή φουρανίων υποκατεστημένων με ομάδες που ενεργοποιούν την ενδομοριακή αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης. Μετά την αρχική φωτοξείδωση, *in situ* αναγωγή με Me₂S αποδίδει την ενεδιόνη **A**, η οποία κατεργάζεται και πάλι *in situ* με καταλυτική ποσότητα Et₃N ή NaOH οδηγώντας μέσω μιας ενδομοριακής αλδολικής συμπύκνωσης στις επιθυμητές κυκλοπεντενόνες **161** και **162** (Σχήμα 2.25).¹¹⁴

¹¹⁴ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201.



Σχήμα 2.25: Σύνθεση ενός σταδίου των 4-υδροξυ/μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών από απλά φουράνια.

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με καλές αποδόσεις (59 – 90%) και ιδιαίτερα, όταν $\text{R}^2 = -\text{CO}_2\text{R}$ ή $-\text{Ph}$ (ενεργοποιητές της αλδολικής αντίδρασης). Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι τα αναδιατεταγμένα 4-μεθόξυ ανάλογα **162**^{115,116} σχηματίστηκαν σε αυξημένες ποσότητες τόσο σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης όσο και όταν χρησιμοποιήθηκαν περισσότερα ισοδύναμα Et_3N . Ανάλογα προϊόντα (**162**) απομονώθηκαν επίσης στην περίπτωση άκυλο υποκατεστημένων φουρανίων όταν εφαρμόστηκαν ισχυρότερα βασικές συνθήκες για την επίτευξη της κυκλοποίησης. Τα 4-μεθόξυ ανάλογα **162** αποτελούν σημαντικές δομικές μονάδες για τη σύνθεση ενώσεων με βιολογική δραστηριότητα.¹¹⁷ Αυτό που παραμένει ζητούμενο είναι η δυνατότητα πραγματοποίησης των μετασχηματισμών αυτών σε μεγάλη κλίμακα. **Η παρούσα εργασία πραγματοποιείται στο υποκεφάλαιο που ακολουθεί τη σύνθεση υδροξυ/μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών από φουράνια και $^1\text{O}_2$ χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα συνεχούς ροής που αναπτύχθηκε προηγουμένως και βασίζεται σε πνευματική εκ νέω φωση.**

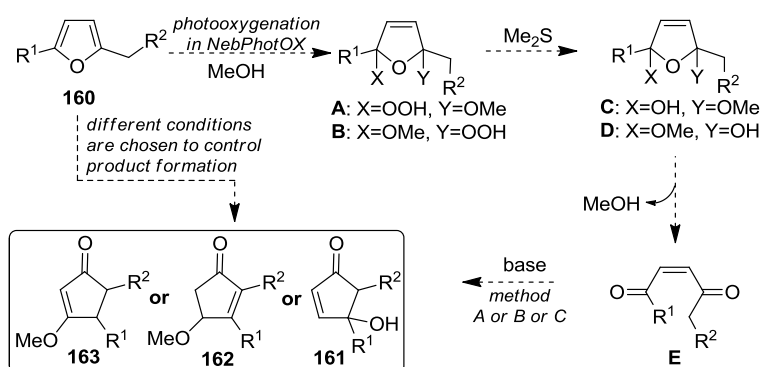
¹¹⁵ Novák, L.; Szántay, C.; Meisel, T.; Aszódi, J.; Szabó, É.; Fekete, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 435.

¹¹⁶ Για την αναδιάταξη του **161**→**162**, βλέπε: (a) Scettri, A.; Piancatelli, G.; D'Auria, M.; David, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 135; (b) D'Auria, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 185 και οι παραπομπές του; (c) Stork, G.; Kowalski, C.; Garcia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3258.

¹¹⁷ Για πρόσφατα επιλεγμένα παραδείγματα, βλέπε: (a) Liu, J.-Q.; Yang, Y.-F.; Li, X.-Y.; Liu, E.-Q.; Li, Z.-R.; Zhou, L.; Li, Y.; Qiu, M.-H. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 265; (b) Tohme, R.; Al Aaraj, L.; Ghaddar, T.; Gali-Muhtasib, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Molecules* **2013**, *18*, 8275; (c) Li, Y.; Zhu, M.-C.; Zhang, M.-L.; Wang, Y.-F.; Dong, M.; Shi, Q.-W.; Huo, C.-H.; Sauriol, F.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2601; (d) Deng, Y.; Chin, Y.-W.; Chai, H.-B.; de Blanco, E. C.; Kardono, L. B. S.; Riswan, S.; Soejarto, D. D.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D. *Phytochem. Lett.* **2011**, *4*, 213.

2.2.5 Αποτελέσματα και συζήτηση

Οι υδροξυ- και μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενόνες (π.χ. **161**, **162**, **163**, Σχήμα 2.26) παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή εμφανίζονται συχνά σε μόρια με βιολογική δραστικότητα όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 2.2.1.⁶⁶ Στην παρούσα ερευνητική εργασία περιγράφεται η γρήγορη και αποτελεσματική σύνθεση υδροξυ- και μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών πραγματοποιώντας τη φωτοξείδωση των φουρανίων στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής NebPhotOX που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 2.1.



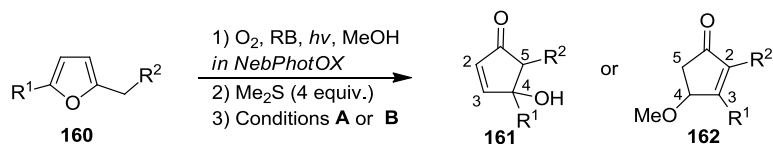
Σχήμα 2.26: Προτεινόμενη πορεία για τον εκλεκτικό σχηματισμό διαφόρων υδροξυ/μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών χρησιμοποιώντας το σύστημα NebPhotOX.

Μετά τη φωτοξείδωση στον αντιδραστήρα, το αερόλυμα συλλέγεται σε δύο εν σειρά φιάλες που ψύχονται στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και χρησιμοποιείται στα επόμενα στάδια της αλληλουχίας αντιδράσεων. Σε αυτό το σημείο εφαρμόζεται μια από τις τρεις διαφορετικές συνθήκες αντιδράσεων, ανάλογα με το ποιο από τα τρία πιθανά προϊόντα (**161** ή **162** ή **163**, Σχήμα 2.26) είναι το επιθυμητό.

Μια σειρά από φουρανικά υποστρώματα (**160a** – **160g**) ενεργοποιημένα και μη ενεργοποιημένα, σε σχέση με το στάδιο της αλδολικής συμπύκνωσης, υποβλήθηκαν στις συνθήκες φωτοξείδωσης στο νέο φωτοχημικό αντιδραστήρα και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.4. Οι συνθήκες που εφαρμόστηκαν ήταν παρόμοιες με τις βέλτιστες συνθήκες που βρέθηκαν στα αρχικά πειράματα του NebPhotOX (Ενότητα 2.1.2) και έδωσαν εξαιρετικές μετατροπές (>90%). Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε το μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **160a**, το οποίο απαιτούσε χαμηλότερη αρχική συγκέντρωση (0.5 M) για να φτάσει σε μετατροπή 90%, λόγω της μικρότερης δραστικότητας του με το 1O_2 .^{45a} Τα υπόλοιπα υποστρώματα παρουσίασαν την προαναφερθείσα μετατροπή ή και ακόμα μεγαλύτερη και σε συγκέντρωση

διαλύματος 1.0 M. Η μετατροπή που αναγράφεται στον Πίνακα 2.4 αντιστοιχεί στη μετατροπή του φουρανικού υποστρώματος προς τα αρχικά προϊόντα της φωτοξείδωσης (**A**, **B**, Σχήμα 2.26) και προσδιορίστηκε μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Οι ρυθμοί ροής του διαλύματος κυμαίνονταν από $0.46 - 0.62 \text{ mL min}^{-1}$, βασισμένοι στο χρόνο που απαιτείται για την εκνέφωση 5 mL διαλύματος. Η πίεση του O_2 είναι 50 psi (0.9 L min^{-1}). Το διάλυμα περιείχε 1 mol% φωτοευαίσθητοποιητή σε σχέση με το φουράνιο. Υπό αυτές τις συνθήκες το σύστημα του NebPhotOX αποδείχθηκε πολύ παραγωγικό (παραγωγικότητα = συγκέντρωση \times ρυθμός ροής \times μετατροπή). Η παραγωγικότητα αναφέρεται στον σχηματισμό των αρχικών προϊόντων φωτοξείδωσης (**A**, **B** Σχήμα 2.26).

Για τα διϋποκατεστημένα φουράνια (**160b** – **160g**), οι παραγωγικότητες κυμαίνονταν από $0.42 - 0.55 \text{ mmol min}^{-1}$ (Πίνακας 2.4), ενώ για το μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **160a** η παραγωγικότητα ήταν $0.26 - 0.27 \text{ mmol min}^{-1}$. Όταν το υπόστρωμα **160c** χρησιμοποιήθηκε σε πάρα πολύ υψηλή συγκέντρωση (1.5 M), η μετατροπή υποχώρησε σημαντικά στο 42%. Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα του συνολικού μετασχηματισμού που επιτυγχάνεται σε ένα μόνο στάδιο προς τα προϊόντα **161** ή **162**, οι συνολικές αποδόσεις θεωρούνται πολύ καλές. Ο εκλεκτικός σχηματισμός είτε του αρχικού προϊόντος της αλδολικής συμπίκνωσης **161** είτε του αναδιατεταγμένου προϊόντος **162** είναι δυνατόν να ελεγχθεί ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης ρυθμίζοντας τα ισοδύναμα της βάσης και τη διάρκεια της αντίδρασης με τη βάση. Πρέπει να σημειωθεί ότι το φουράνιο **160e** αποτελεί εξαίρεση, επειδή δεν μπορεί να μετασχηματιστεί στην αντίστοιχη 4-υδροξυκυκλοπεντ-2-ενόνη **161e** καθώς απαιτείται ισχυρότερη βάση για την αντίδραση της αλδολικής κυκλοποίησης (NaOH αντί Et_3N) και κάτω από αυτές τις συνθήκες λαμβάνει χώρα ο γρήγορος μετασχηματισμός του **161e** στο **162e** (Πίνακας 2.4) με αποτέλεσμα το τελευταίο να απομονώνεται ως μοναδικό προϊόν. Τα αναδιατεταγμένα προϊόντα τύπου **162** είναι κοινές δομικές μονάδες που χρησιμοποιούνται συχνά στη σύνθεση μορίων με βιολογική δραστηριότητα.¹¹⁷



- a:** R¹=-H, R²=-Ph
b: R¹=-Me, R²=-Ph
c: R¹=-Me, R²=-*p*F-Ph
d: R¹=-pent-4-enyl, R²=-Ph
e: R¹=-Me, R²=-*n*C₅H₁₁
f: R¹=-Me, R²=-CO₂Et
g: R¹=-*n*C₆H₁₃, R²=-CO₂Et

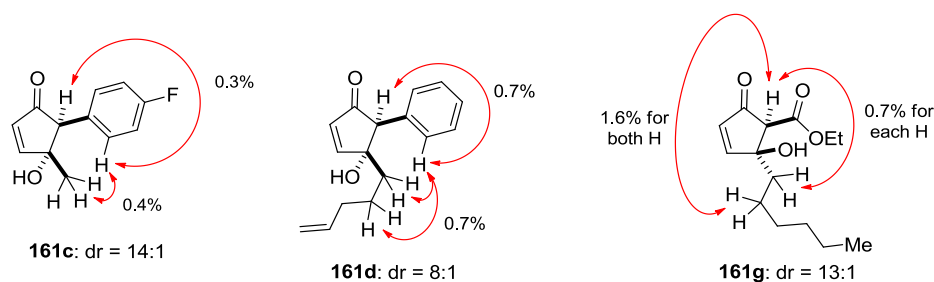
Conditions A: Et₃N (0.3 eq, 0.5-1 h)
Conditions B: Et₃N (0.5 eq, 12 h for **160a-160d**,
 0.5 eq, 1 h for **160f**, 1.0 eq, 12 h
 for **160g**) or NaOH (1.5 eq, 12 h
 for **160e**)

Product 161 Conditions A	Product 162 Conditions B
[conversion (%), flow rate (mL/min), isolated yield (%), productivity (mmol/min)]	[conversion (%), flow rate (mL/min), isolated yield (%), productivity (mmol/min)]
161a: dr = 16:1 (90, 0.59, 76, 0.27)	162a: (95, 0.55, 65, 0.26)
161b: dr = 16:1 (99, 0.54, 70, 0.53)	162b: (98, 0.54, 75, 0.53)
161c: dr = 14:1 (99, 0.56, 76, 0.55)	162c: (99, 0.54, 69, 0.53)
161d: dr = 8:1 (97, 0.51, 67, 0.49)	162d: (97, 0.52, 71, 0.50)
—	162e: (97, 0.47, 50, 0.46)
161f: dr = 2:1 (95, 0.49, 61, 0.47)	162f: (96, 0.49, 57, 0.47)
161g: dr = 13:1 (90, 0.46, 47, 0.42)	162g: (95, 0.51, 40, 0.48)

Πίνακας 2.4: Σύνθεση 4-υδροξυκυκλοπεντ-2-ενονών και 4-μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών με τη χρήση του συστήματος NebPhotOX.

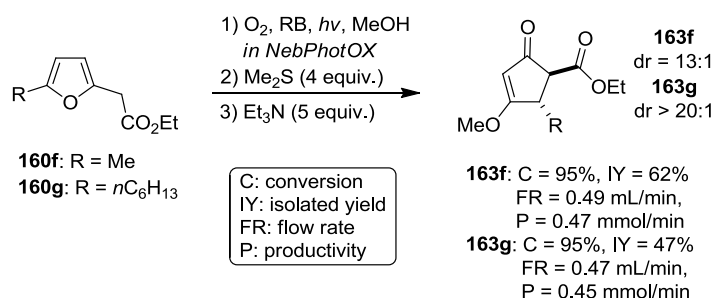
Η στερεοχημεία του προϊόντος της αλδολικής κυκλοποίησης (**E** → **161**, Σχήμα 2.26) εξαρτάται από τη φύση του υποκαταστάτη που βρίσκεται δίπλα στο καρβονύλιο (R², Πίνακας 2.4). Με άρυλο υποκαταστάτες, το κύριο προϊόν **161a** – **161d** που σχηματίζεται στην κάθε περίπτωση, φέρει το υδροξύλιο στη θέση C-4 και την αρυλομάδα στη C-5 σε διαμόρφωση *trans*. Ο διαστερομερικός λόγος κυμαίνεται από

8:1 έως 16:1. Αντιστρόφως, στην περίπτωση που το R² είναι εστερομάδα, τα προϊόντα **161f** και **161g** που σχηματίζονται φέρουν την υδροξυλομάδα στη θέση C-4 με διαμόρφωση *cis* προς την εστερομάδα, αν και με χαμηλότερη διαστεροεκλεκτικότητα (dr = 2:1 και 13:1, Πίνακας 2.4). Αυτή η αλλαγή στη σχετική στερεοχημεία πιθανώς να οφείλεται σε επιμερισμό του προϊόντος οδηγώντας στο πιο σταθερό ισομερές, λόγω της εστερομάδας που αυξάνει την οξύτητα του πρωτονίου στη θέση C-5. Το κύριο *cis*-διαστερομερές προσφέρει τη δυνατότητα σχηματισμού δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στην υδροξυλομάδα και την εστερομάδα πράγμα που πιθανότατα το καθιστά θερμοδυναμικά σταθερότερο. Η σχετική στερεοχημεία των προϊόντων προσδιορίστηκε με πειράματα NOE (Σχήμα 2.27). Η σχετική στερεοχημεία των **161a**, **161b** και **161f** προσδιορίστηκε με σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων NMR με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{101a,114}



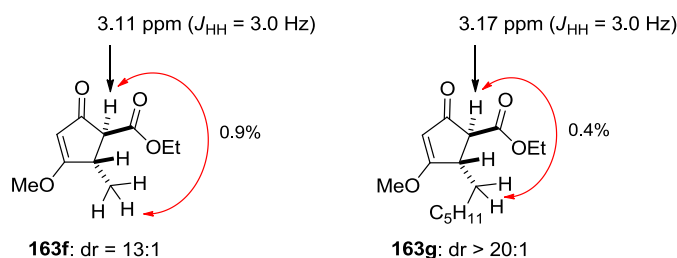
Σχήμα 2.27: Απεικόνιση πειραμάτων NOE των 2-κυκλοπεντενονών τύπου **161**.

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η δυνατότητα επίτευξης μιας δεύτερης διαδοχικής αναδιάταξης για τα πιο ενεργοποιημένα υποστρώματα **160f** και **160g**. Στην περίπτωση αυτή, αναγωγή του προϊόντος της φωτοξείδωσης στο NebPhotOX με Me₂S και ανάδευση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (12 – 48 h) με περίσσεια βάσης (Et₃N, 5 equiv) είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των προϊόντων τύπου **163** (Σχήμα 2.28) με υψηλά επίπεδα διαστεροεκλεκτικότητας. Έτσι, ένα τρίτο χρήσιμο μοτίβο κυκλοπεντενονών (**163**) συντέθηκε άμεσα χρησιμοποιώντας το σύστημα NebPhotOX.



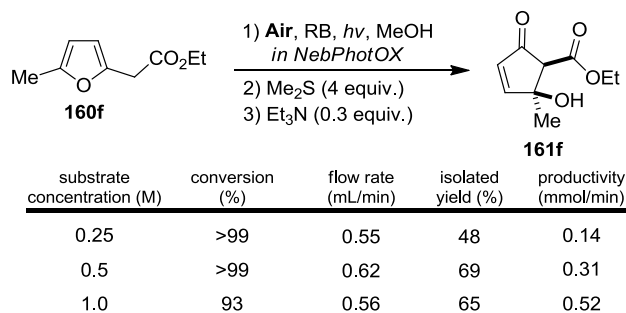
Σχήμα 2.28: Δεύτερος διαδοχικός μετασηματισμός για τον σχηματισμό 3-μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών.

Η σχετική στερεοχημεία των προϊόντων **163** προσδιορίστηκε και εδώ με πειράματα NOE (Σχήμα 2.29). Βρέθηκε ότι η εστερομάδα είναι σε διαμόρφωση *trans* προς την αλκυλομάδα και οι διαστερεοεκλεκτικότητες για τα **163f** και **163g** είναι 13:1 και 20:1, αντίστοιχα. Επίσης, οι σταθερές σύζευξης των πρωτονίων στα 3.11 ppm (για το **163f**) και στα 3.17 ppm (για το **163g**) είναι ενδεικτικές της *trans* σχέσης τους με το γειτονικό πρωτόνιο του κυκλοπεντενικού δακτυλίου.^{101a}



Σχήμα 2.29: Απεικόνιση πειραμάτων NOE των 2-κυκλοπεντενονών τύπου **163**.

Για μεγαλύτερη βιωσιμότητα και ασφάλεια, ήταν επιθυμητό να δοκιμαστεί το σύστημα NebPhotOX χρησιμοποιώντας ατμοσφαιρικό αέρα αντί οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης για τον σχηματισμό του αερολύματος. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.5. Ακόμα και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις του διαλύματος (1.0 M), η μετατροπή του φουρανίου **160f** ήταν πολύ υψηλή (93%) διατηρώντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγικότητα του φωτοαντιδραστήρα σε πολύ υψηλά επίπεδα (0.52 mmol min⁻¹). Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι δεν είναι απαραίτητη η χρήση καθαρού οξυγόνου ως αέριο εκνέφωσης καθιστώντας το σύστημα ακόμα πιο ασφαλές και βιώσιμο.



Πίνακας 2.5: Σύνθεση της 4-υδροξυκυκλοπεντ-2-ενόνης **161f** χρησιμοποιώντας ατμοσφαιρικό αέρα ως αέριο εκνέφωσης.

2.2.6 Συμπεράσματα

Ο φωτοαντιδραστήρας συνεχούς ροής NebPhotOX χρησιμοποιήθηκε για την απευθείας σύνθεση υδροξυ- και μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενονών από απλά φουρανικά υποστρώματα. Με τη χρήση πνευματικού εκνεφωτή επιτεύχθηκε μεγάλο εμβαδόν διεπιφάνειας για τη διφασική αντίδραση του διεγερμένου οξυγόνου, το οποίο υπολογίζεται συντηρητικά μεταξύ $10^5 - 10^6 \text{ m}^2 \text{ m}^{-3}$. Κατ' αυτόν τον τρόπο, με ψεκασμό του διαλύματος της αντίδρασης και ταυτόχρονη ακτινοβολήση με ταινίες από λαμπάκια LEDs επιτυγχάνονται πολύ αποτελεσματικές μετατροπές σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις διαλύματος. Επίσης, αποδείχθηκε ότι το αέριο για τη δημιουργία του αερολύματος θα μπορούσε να είναι ατμοσφαιρικός αέρας αντί για οξυγόνο. Το σύστημα που αναπτύχθηκε παρέχει μια βιώσιμη λύση που μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγαλύτερη κλίμακα για τη σύνθεση αυτών των πολύ σημαντικών δομών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

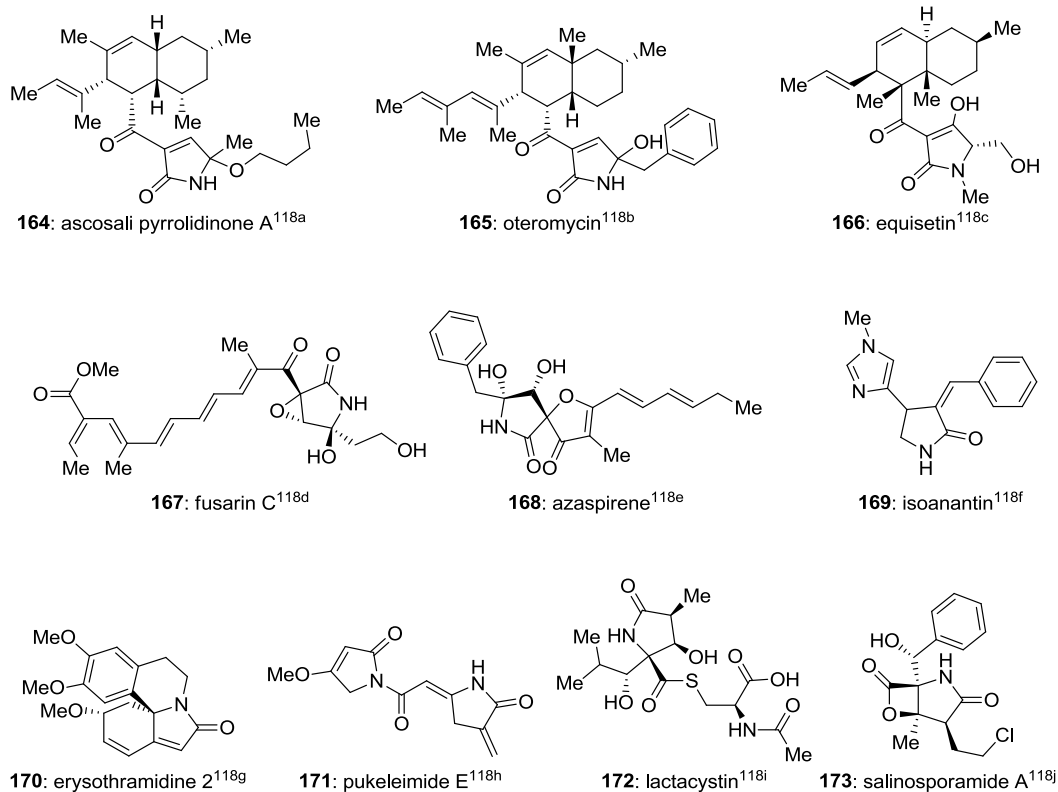
Σύνθεση γ -λακταμών από απλά φουράνια και εφαρμογή της σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση

3.1 Εισαγωγή – Σύνθεση γ -λακταμών

Ο δακτύλιος της γ -λακτάμης, επίσης γνωστός ως γ -βουτυρολακτάμη, πυρρολιδιν-2-όνη, αζολιδιν-2-όνη ή 2-οξοπυρρολιδίνη, αποτελεί μέρος της βασικής δομής ενός μεγάλου αριθμού φυσικών και μη φυσικών προϊόντων που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων. Κατά συνέπεια, οι γ -λακτάμες έχουν σημαντικό ενδιαφέρον στη φαρμακευτική χημεία και ιδιαίτερη προσπάθεια καταβάλλεται για την εύρεση νέων συνθετικών στρατηγικών που θα προσφέρουν πρόσβαση σε αυτή τη δομική μονάδα.

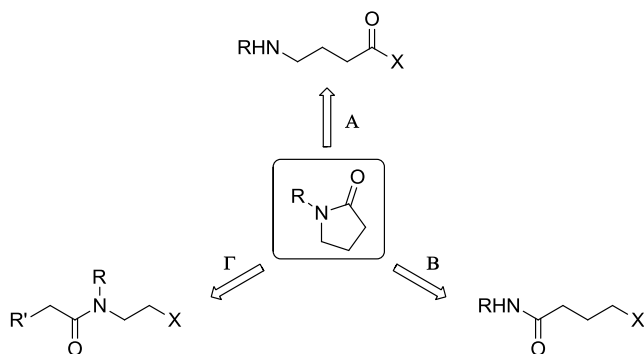
Η φύση ήταν πάντα μια εξαιρετική πηγή φαρμακευτικών ενώσεων. Τα φυσικά προϊόντα μπορούν είτε να χρησιμοποιηθούν απευθείας όπως για παράδειγμα στην παραδοσιακή ιατρική είτε να καθοδηγήσουν τους επιστήμονες στη σύνθεση αναλόγων τους με βελτιωμένες βιολογικές ιδιότητες. Η ποικιλία των φυσικών πηγών των γ -λακταμών αντανακλά και το ευρύ φάσμα των βιολογικών τους ιδιοτήτων. Στην πραγματικότητα, αυτή η δομική μονάδα μπορεί να βρεθεί σε οργανισμούς όπως βακτήρια, μύκητες, φυτά ή ακόμη και ζώα. Τα δομικά χαρακτηριστικά των φυσικών γ -λακταμών είναι επίσης ευρεία. Μερικά ενδεικτικά παραδείγματα φυσικών προϊόντων που περιέχουν τη μονάδα της γ -λακτάμης παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.1.¹¹⁸

¹¹⁸ (a) Osterhage, A. C.; Kaminsky, R.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6412; (b) Singh, S. B.; Goetz, M. A.; Jones, E. T.; Bills, G. F.; Giacobbe, R. A.; Herranz, L.; Stevens-Miles, S.; Williams, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7040; (c) 1) Vesonder, R. F.; Tjarks, L. W.; Rohwedder, W. K.; Burmeiste, R. H. R.; Laugal, J. A. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 759; 2) Phillips, N. J.; Goodwin, J. T.; Fraiman, A.; Cole, R. J.; Lynn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8223; (d) Gelderblom, W. C. A.; Marasas, W. F. O.; Steyn, P. S.; Thiel, P. G.; van der Merwe, K. J.; van Rooyen, P. H.; Vleggaar, R.; Wessels, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 122; (e) 1) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Sato, K.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Sakai, K.; Asami, Y.; Takeya, H.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12078; 2) Asami, Y.; Takeya, H.; Onose, R.; Yoshida, A.; Matsuzaki, H.; Osada, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2845; (f) Cook, J. H.; Barzya, J.; Brennan, C.; Lowe, D.; Wang, Y.; Redman, A.; Scott, W. J.; Wood, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1525; (g) Tanaka, H.; Tanaka, T.; Etoh, H. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2759; (h) 1) Janecka, A.; Wyrębska, A.; Gach, K.; Fichna, J.; Janecki, T. *Drug Discovery Today*, **2012**, *17*, 561; 2) Bhakuni D. S.; Rawat, D. S. *Bioactive Marine Natural Products*, Springer, 2005; (i) Omura, S.; Fujimoto, T.; Otoguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113; (j) 1) Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355; 2) Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175.



Σχήμα 3.1: Μερικές αντιπροσωπευτικές ενώσεις που περιέχουν τη μονάδα της γ -λακτάμης.

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολλές συνθετικές προσεγγίσεις για την παρασκευή γ -λακταμών.¹¹⁹ Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η κυκλοποίηση με σχηματισμό αμιδίου μεταξύ μιας καρβοξυλομάδας και μίας αμίνης (Σχήμα 3.2). Η σύνθεση του δακτυλίου της γ -λακτάμης μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με κλείσιμο δακτυλίου ενός αλειφατικού αμιδίου είτε με *N*-αλκυλίωση είτε με σχηματισμό δεσμού C–C.

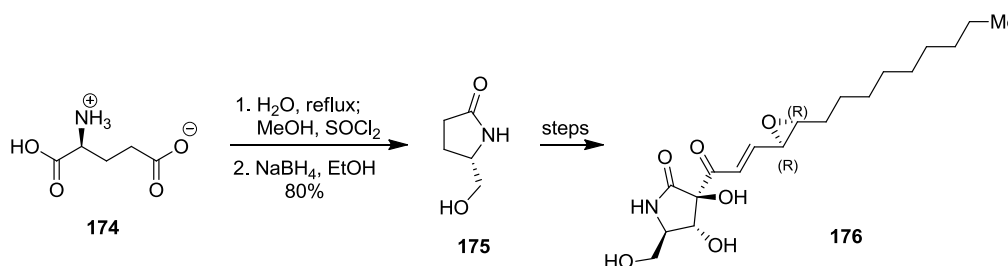


Σχήμα 3.2: Βασικές συνθετικές στρατηγικές για τη σύνθεση γ -λακταμών (X = αποχωρούσα ομάδα).

¹¹⁹ (a) Martelli, G.; Monsignori, A.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1373; (b) Martelli, G.; Monsignori, A.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1539.

3.1.1 Κυκλοποίηση

A) Μέσω ενδομοριακού σχηματισμού αμιδικού δεσμού. Ακολουθούν μερικά παραδείγματα κυκλοποίησης με σχηματισμό αμιδίου. Το 1999, ο Barret και οι συνεργάτες του, ξεκινώντας από το L-γλουταμικό οξύ διεξήγαγαν την ενδομοριακή συμπύκνωση μιας αμίνης με ένα καρβοξυλικό οξύ σχηματίζοντας, μετά από αναγωγή, την γ -λακτάμη **175** (Σχήμα 3.3).¹²⁰ Αυτό ήταν το πρώτο βήμα στην ολική σύνθεση της (+)-pramanicin **176**. Σύγκριση του φάσματος ^1H NMR της λακτάμης **176** που συντέθηκε με δείγμα της (-)-pramanicin που απομονώθηκε έδειξε πολύ μικρές διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις που σχετίζονταν με το σύστημα του εποξειδικού δακτυλίου. Όπως αποδείχθηκε είχε παρασκευαστεί το λάθος διαστερεοϊσομερές της (-)-pramanicin. Το εποξείδιο του φυσικού προϊόντος έχει πιθανώς *S,S*-στερεοαπεικόνιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φυσική ένωση (-)-pramanicin παρουσιάζει αντιμικροβιακή και αντιβακτηριακή δράση.¹²¹



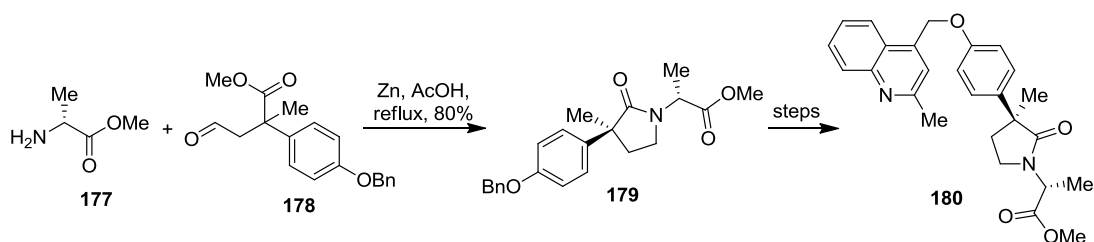
Σχήμα 3.3: Σύνθεση της γ -λακτάμης **175**, ενδιάμεσου της πορείας σύνθεσης της ένωσης **176**.

Η ερευνητική ομάδα του Duan ανέφερε τον σχηματισμό μιας γ -λακτάμης από μια μίνη μέσω μιας διαδικασίας αναγωγής/κυκλοποίησης ενός σταδίου.¹²² Η μίνη σχηματίστηκε *in situ* με συμπύκνωση των ενώσεων **177** και **178** (Σχήμα 3.4). Μετά από αναγωγή και κυκλοποίηση, σχηματίστηκε μίγμα διαστερεοϊσομερών σε αναλογία 1:1, τα οποία διαχωρίστηκαν εύκολα με χρωματογραφία. Αυτή η στρατηγική επέτρεψε τη σύνθεση της υποκατεστημένης γ -λακτάμης **180**, η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας ($\text{K}_i = 0.56$ nM) του TNF α (tumor necrosis factor α) μετατροπικού ενζύμου (converting enzyme-TACE).

¹²⁰ Barrett, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005.

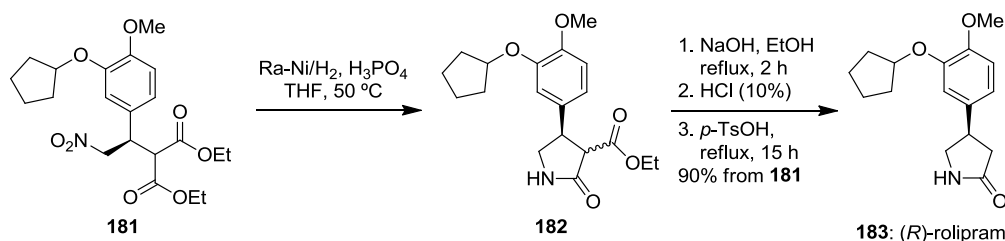
¹²¹ Schwartz, R. E.; Helms, G. L.; Bolessa, E. A.; Wilson, K. E.; Giacobbe, R. A.; Tkacz, J. S.; Bills, G. F.; Liesch, J. M.; Zink, D. L.; Curotto, J. E.; Pramanik, B.; Onishi, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1675.

¹²² Duan, J. J. W.; Chen, L.; Wasserman, Z. R.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Hardman, K. D.; Magolda, R. L.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4954.



Σχήμα 3.4: Σύνθεση της γ -λακτάμης **180**, αναστολέα του TACE.

Οι Barnes και Ji ανέφεραν, το 2002, την αναγωγή του γ -νιτρο εστέρα **181** σε ένα γ -αμινο εστέρα, ο οποίος κυκλοποιείται *in situ* δίνοντας τη γ -λακτάμη **182**, ένα ενδιάμεσο στη σύνθεση του (*R*)-rolipram (**183**, Σχήμα 3.5).¹²³ Για την υδρογόνωση επελέγη το RANEY nickel παρέχοντας σε πολύ καλές αποδόσεις το προϊόν χωρίς να χρειάζεται καθαρισμός. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι παρουσία υδροχλωρικού ή τριφλικού οξέος, η αντίδραση ήταν πιο αργή και σχηματίστηκαν παραπροϊόντα. Ο ρυθμός της αντίδρασης επιβραδύνθηκε και όταν χρησιμοποιήθηκαν περισσότερα από 20 mol% φωσφορικού οξέος (λόγω της ανταγωνιστικής αντίδρασης μεταξύ του οξέος και του νικελίου). Το (*R*)-rolipram (**183**), το οποίο συντέθηκε σε απόδοση 90% από το **181**, εμφανίζει αντικαταθλιπτική δράση και αποτελεί ισχυρό αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης (PDE) τύπου IV.¹²⁴



Σχήμα 3.5: Σύνθεση του (*R*)-rolipram.

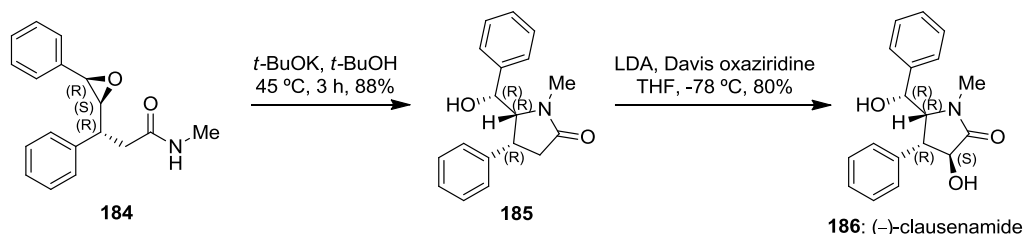
B) Μέσω ενδομοριακής *N*-αλκυλίωσης αμιδίου. Το 2013, ο Huang και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια ενδομοριακή αντίδραση διάνοιξης εποξειδίου με ένα αμίδιο σχηματίζοντας τη δομική μονάδα της γ -λακτάμης (Σχήμα 3.6).¹²⁵ Η βάση (*t*-BuOK) αποπρωτονιώνει το αμίδιο το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με το εποξείδιο με μηχανισμό S_N2 . Η αντίδραση ήταν καθαρή και παρείχε την αντίστοιχη γ -λακτάμη **185** σε υψηλή απόδοση. Με βάση τη χημεία αυτή, συντέθηκε

¹²³ Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.

¹²⁴ Baures, P. W.; Eggleston, D. S.; Erhard, K. F.; Cieslinski, L. B.; Torphy, T. J.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3274.

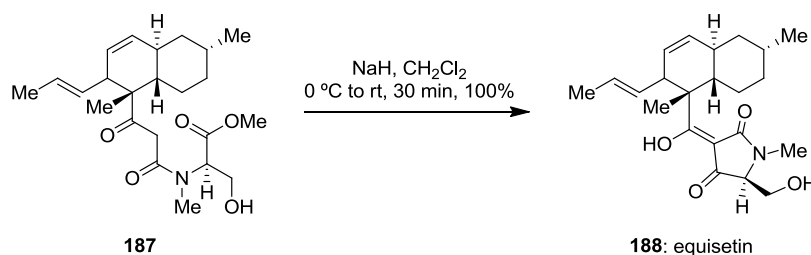
¹²⁵ Liu, D.; Yu, X.; Huang, L. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 344.

στερεοεκλεκτικά το φυσικό προϊόν (-)-clausenamide (**186**) σε συνολικά 6 στάδια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το clausenamide απομονώθηκε ως ρακεμικό μίγμα. Η ολική σύνθεση ενός μόνο εναντιομερούς ήταν επομένως σημαντική, επειδή το (+)-clausenamide αποδείχθηκε ότι δεν έχει δραστηριότητα, ενώ το (-)-clausenamide μελετάται για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.



Σχήμα 3.6: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (-)-clausenamide.

Γ) Μέσω ενδομοριακού σχηματισμού δεσμού C–C. Το 1989, η ερευνητική ομάδα του Danishefsky δημοσίευσε τη συμπύκνωση Dieckmann ενός β -κετο αμιδικού εστέρα δημιουργώντας το δακτύλιο της γ -λακτάμης της φυσικής ένωσης equisetin **188**.¹²⁶ Η κυκλοποίηση οδηγεί στον ποσοτικό σχηματισμό της επιθυμητή ένωσης (Σχήμα 3.7). Το equisetin είναι ένα φυσικό προϊόν που παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων, αλλά κυρίως είναι γνωστό ως αντιβιοτικό.¹²⁷ Είναι δραστικό έναντι του *Staphylococcus aureus* και της *erythraea* με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (minimum inhibitory concentration) MIC < 1.25 μ g και < 2.5 μ g, αντίστοιχα, καθώς και κατά του *Bacillus subtilis*.



Σχήμα 3.7: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος equisetin.

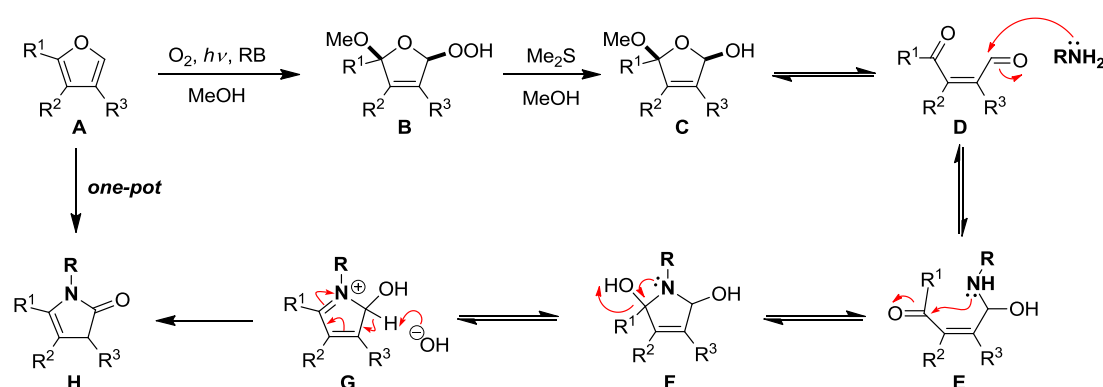
3.1.2 Σύνθεση γ -λακταμών από απλά φουράνια

Πρόσφατα αναπτύχθηκε από την ερευνητική μας ομάδα μια πολύ σύντομη και αποδοτική μεθοδολογία σύνθεσης γ -λακταμών.^{45a} Το φουρανικό υπόστρωμα **A** αρχικά φωτοξειδώνεται με οξυγόνο απλής κατάστασης σε διαλύτη MeOH (Σχήμα

¹²⁶ Turos, E.; Audia, J. E.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231.

¹²⁷ Whitt, J.; Shipley, S. M.; Newman, D. J.; Zuck, K. M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 173.

3.8). Στη συνέχεια η MeOH προσβάλλει το ενδιάμεσο οζονίδιο που προκύπτει προς τον σχηματισμό του υδρούπεροξειδίου **B**. Η τοποχημεία της διάνοιξης του οζονιδίου δεν έχει σημασία, καθώς και στις δύο περιπτώσεις σχηματίζεται αργότερα το ίδιο ενδιάμεσο προϊόν. Από τις δύο πιθανές θέσεις διάνοιξης, προτιμώμενη είναι η πιο υποκατεστημένη.^{114,128} Το προϊόν **B** που προκύπτει, ανάγεται με Me₂S δίνοντας ένα ενδιάμεσο τύπου **C** που ακολούθως ανοίγει με αποβολή MeOH για να σχηματίσει την ενεδιόνη **D**. Στη συνέχεια, η ενεδιόνη **D** παρουσία μιας αμίνης (RNH₂) οδηγεί στον σχηματισμό της 2-πυρρολιδινόνης **H**, με ολόκληρη τη διαδικασία αυτή να πραγματοποιείται σε ένα συνθετικό στάδιο.

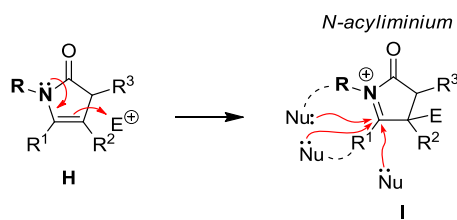


Σχήμα 3.8: Μηχανισμός μετατροπής φουρανίων σε γ-λακτάμες.

Η γ-λακτάμη **H** που είναι ταυτόχρονα και μια εναμίνη, μπορεί να ενεργοποιηθεί υπό όξινες συνθήκες μέσω σχηματισμού του δραστικού ενδιάμεσου *N*-ακυλοϊμινικού κατιόντος **I** (Σχήμα 3.9).¹²⁹ Για τον σκοπό αυτό, γενικά χρησιμοποιούνται στοιχειομετρικές ποσότητες οξέος, αν και έχουν αναπτυχθεί πειραματικές διαδικασίες που χρησιμοποιούν καταλυτική ποσότητα οξέων, όπως χειρόμορφα οξέα Brønsted. Μια ποικιλία οξέων Lewis μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως για παράδειγμα AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄, InCl₃, BF₃·OEt₂, Sc(OTf)₃, In(OTf)₃, TMSOTf, Zn(OTf)₂, Cu(OTf)₂, και AgOTf. Οξέα Brønsted που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή NAIs (*N*-Ακυλοϊμινικού ιόντος) συνήθως συμπεριλαμβάνουν κοινά πρωτικά οξέα, όπως φορμικό οξύ, AcOH, H₂SO₄, TsOH και TFA.

¹²⁸ Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057.

¹²⁹ Wu, P.; Nielsen, T. E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811.



Σχήμα 3.9: Σχηματισμός *N*-ακυλοϊμινικού κατιόντος από κυκλικά εναμίδια.

Τα *N*-ακυλοϊμινικά ιόντα (NAIs) είναι εξαιρετικά ηλεκτρονιόφιλα και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε οργανικές συνθέσεις για τον σχηματισμό μιας σειράς δομικά διαφορετικών ενώσεων. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στον σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-ετεροατόμου. Διαμοριακή προσβολή¹³⁰ και ενδομοριακή κυκλοποίηση¹³¹ είναι δύο κύριοι τύποι αντιδράσεων που σχετίζονται με τη χημεία των NAIs. Οι στρατηγικές που βασίζονται σε ενδομοριακές αντιδράσεις *N*-ακυλοϊμινικών ενδιάμεσων, γνωστές και ως αντιδράσεις κυκλοποίησης *N*-ακυλοϊμινικών ιόντων, έχουν εφαρμοστεί στη δημιουργία διαφορετικών δομικών σκελετών, που εκτείνονται από απλούς δικυκλικούς σκελετούς έως πολύπλοκα πολυκυκλικά συστήματα που εμφανίζονται σε φυσικά προϊόντα. Σε πολλές περιπτώσεις τα πρόδρομα μόρια των NAIs είναι τα εναμίδια.

Τα NAIs γενικά είναι πιο δραστικά από άλλους τύπους ιμινικών ιόντων εξαιτίας της ηλεκτρονιοδεκτικής φύσης της καρβονυλομάδας. Μεταξύ των πολυάριθμων μεθόδων κυκλοποίησης στην οργανική συνθετική χημεία, οι μέθοδοι κυκλοποίησης βασισμένες στα NAIs αποτελούν ιδιαίτερα ευέλικτες προσεγγίσεις. Οι περισσότερες μέθοδοι περιλαμβάνουν την παγίδευση του ενδιάμεσου NAI με ετεροατομικά πυρηνόφιλα ή πυρηνόφιλα με άνθρακες π-τύπου, συμπεριλαμβανομένων αρωματικών και ετεροαρωματικών δακτυλίων, διπλών και τριπλών δεσμών. Συχνά παρατηρείται υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα κατά τις ενδομοριακές κυκλοποιήσεις των NAI. Υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα έχει επιτευχθεί σε κυκλοποιήσεις NAI, με τη χρήση *chiral auxiliaries*¹³² ή νέων χειρόμορφων καταλυτών.¹³³

¹³⁰ (a) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1970**, 49; (b) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1984**, 85; (c) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339; (d) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 513.

¹³¹ (a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367; (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431; (c) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2311.

¹³² Martínez-Estibalez, U.; Gómez-San Juan, A.; García-Calvo, O.; Aranzamendi, E.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3610.

¹³³ (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558; (b) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1577; (c) Lee, Y.; Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5564; (d) Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2157; (e) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem.*

Ο σχηματισμός του εναμιδίου **H**, σε ένα στάδιο από απλά φουράνια που περιγράφηκε παραπάνω, αποτελεί μια πολύ ευέλικτη και αποτελεσματική μέθοδο για τη σύνθεση των NAIs. Το δραστικό ενδιάμεσο *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν **I** (Σχήμα 3.9) που προκύπτει από το εναμίδιο **H** (Σχήμα 3.10) μπορεί να παγιδευτεί ενδομοριακά από αλκοόλες προς τον σχηματισμό δικυκλικών λακταμών **J** τύπου Meyers¹³⁴ και από αρωματικούς δακτυλίους μέσω της αντίδρασης Pictet-Spengler¹³⁵ προς τον σχηματισμό πολυκυκλικών αζωτούχων δομών τύπου **K**.¹³⁶ Ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή από διάφορα πυρηνόφιλα στην πλευρική ομάδα R¹ οδηγεί στον σχηματισμό σπειροκυκλικών λακταμών τύπου **L**.¹³⁷ Παρουσία methylene blue το εναμίδιο **H** μπορεί να οξειδωθεί προς α,β -ακόρεστες γ -λακτάμες τύπου **M**.¹³⁸ Αν το υπόστρωμα της φωτοξείδωσης είναι μια φουρυλαλκυλαμίνη τότε μπορεί να προκύψουν ινδολιζιδίνες τύπου **N** ή και πυρρολιζιδίνες τύπου **O**.¹³⁹ Τέλος το εναμίδιο **H** μπορεί να αντιδράσει με α,β -ακόρεστες αλδεΐδες ή κετόνες μέσω αντίδρασης hetero-Diels-Alder και αυτά τα προϊόντα να μετασχηματιστούν περαιτέρω δίνοντας τα διϋδρο- και εξαϋδρο-ινδόλια του τύπου **P** και **Q**.¹⁴⁰

Soc. **2009**, *131*, 10796; (f) Holloway, C. A.; Muratore, M. E.; Storer, R. I.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4720; (g) Aillaud, I.; Barber, D. M.; Thompson, A. L.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2946.

¹³⁴ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.

¹³⁵ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030; (b) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797; (c) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538.

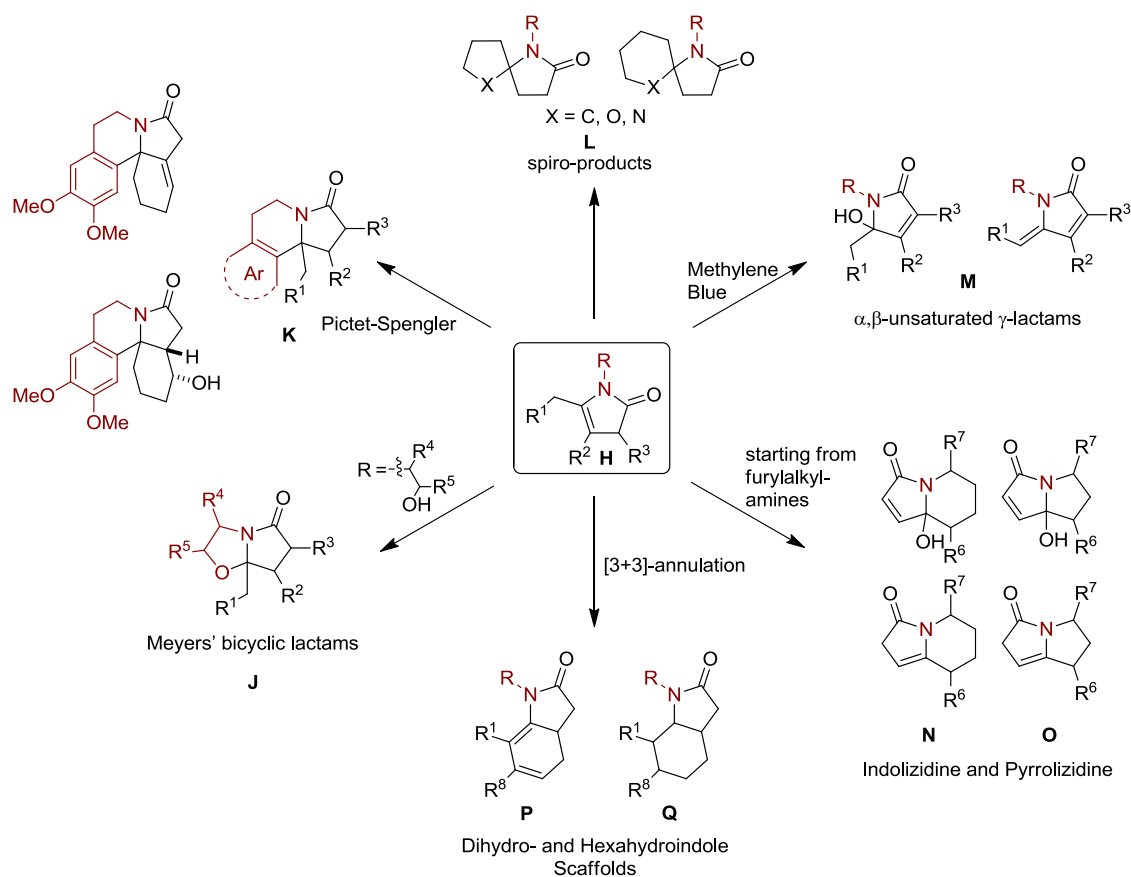
¹³⁶ (a) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardají, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 10119; (b) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3714.

¹³⁷ Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 400.

¹³⁸ Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.

¹³⁹ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4605.

¹⁴⁰ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Ioannou, G. I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020.



Σχήμα 3.10: Σχηματισμός αζωτούχων πολυκυκλικών δομών από ενεργοποίηση β, γ -ακόρεστων γ -λακταμών.

Ωστόσο, η σύνθεση των προαναφερθέντων αζωτούχων πολυκυκλικών ενώσεων, του Σχήματος 3.10 απαιτεί τη χρήση μεθανόλης ή και χλωριωμένων διαλυτών. Ως εκ τούτου, για την ανάπτυξη μιας πράσινης συνθετικής μεθοδολογίας σύνθεσης θα έπρεπε να αντικατασταθούν οι οργανικοί διαλύτες με διαλύτες φιλικούς προς το περιβάλλον. Στην επόμενη ενότητα διερευνάται η πραγματοποίηση κάποιων από τις παραπάνω αντιδράσεις σε νερό, το οποίο δύναται να συμμετάσχει τόσο ως αντιδραστήριο όσο και ως διαλύτης της αντίδρασης.

3.2 Μετατροπή φουρανίων σε αζωτούχα αρωματικά πολυκυκλικά συστήματα μέσω διεγερμένου μοριακού οξυγόνου σε διαλυτή νερό

Η σύνθεση πολυκυκλικών σκελετών πλούσιων σε ετεροάτομα αποτελεί πρόκληση στη συνθετική οργανική χημεία. Η χρήση του οξυγόνου απλής κατάστασης στη σύνθεση διαφόρων ετεροκυκλικών μορίων είναι ένα από τα κύρια αντικείμενα

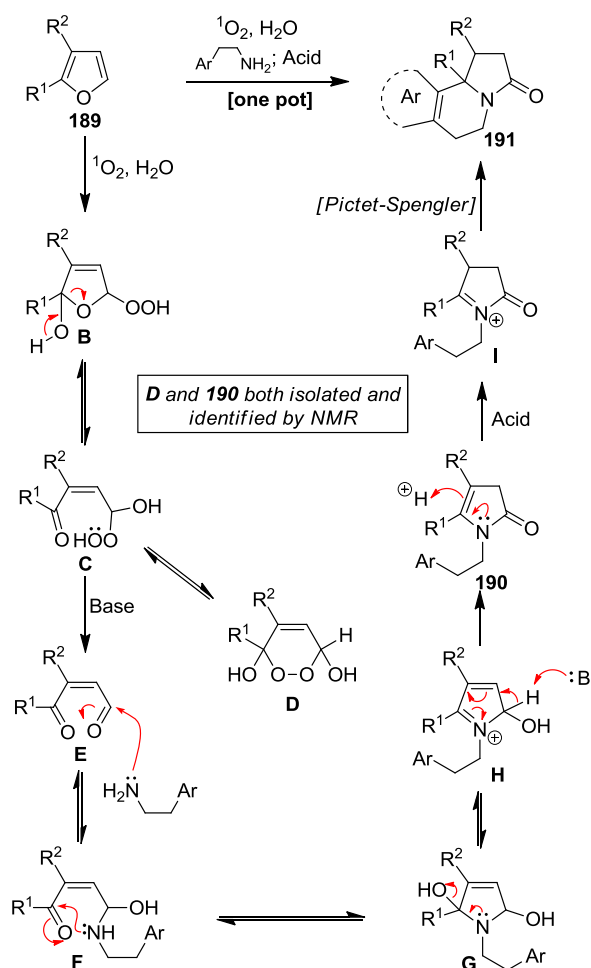
ενασχόλησης του εργαστηρίου μας.^{45a,141} Στην παρούσα διατριβή, αναπτύχθηκε με επιτυχία μια βελτιωμένη «πράσινη» μεθοδολογία¹⁴² για τη μετατροπή σε ένα στάδιο απλών και εύκολα προσβάσιμων φουρανίων σε πολύπλοκες αζωτούχες αρωματικές πολυκυκλικές ενώσεις μέσω οξυγόνου απλής κατάστασης σε διαλύτη νερό.

3.2.1 Αποτελέσματα και συζήτηση

Η μηχανιστική λογική στην οποία βασίζεται η προτεινόμενη μεθοδολογία χρησιμοποιεί νερό ως αντιδραστήριο και διαλύτη (Σχήμα 3.11). Φωτοξείδωση του φουρανικού υποστρώματος **189** σε νερό δίνει το υδροξυυπεροξειδίο **B** μετά από διάνοιξη του ενδιάμεσου οξονιδίου από το H₂O. Η υδροξυλομάδα που προέρχεται από το μόριο του νερού εκκινεί μια αναδιάταξη του δακτυλίου για να σχηματίσει το ασυνήθιστο διημιακεταλικό-ενδουπεροξειδίο **D**¹¹⁴ (βλέπε παρακάτω). Η ισορροπία μεταξύ **B**, **C** και **D** μετατοπίζεται προς την ακόρεστη κετοαλδεύδη **E**, η οποία με τη σειρά της προσβάλλεται από την αμίνη που προστίθεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι δε γίνεται χρήση αναγωγικού, όπως για παράδειγμα Me₂S που κλασικά λαμβάνει μέρος σε τέτοιες αλληλουχίες.^{45a,136-140} Επομένως, η παρούσα μεθοδολογία διεξάγεται όχι μόνο σε ένα φιλικό προς το περιβαλλον διαλύτη, αλλά και με μειωμένο αριθμό αντιδραστηρίων σε σχέση με τις προηγούμενες αναφορές. Μετά από μια σειρά αναδιατάξεων προκύπτει η επιθυμητή β,γ-ακόρεστη γ-λακτάμη **190**. *In situ* κατεργασία της με οξύ οδηγεί στον σχηματισμό του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος **I**,^{130,132} το οποίο συμμετέχει ως ηλεκτρονιόφιλο στην κυκλοποίηση Pictet-Spengler που ακολουθεί, σχηματίζοντας το επιθυμητό πολυκυκλικό προϊόν **191**.

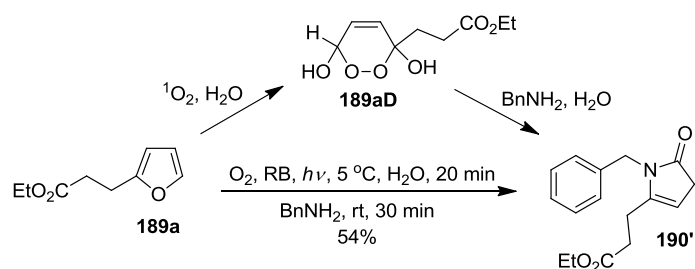
¹⁴¹ (a) Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031; (b) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.

¹⁴² Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Ioannou, G. I.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *ARCIVOC* **2015**, (iii), 154.



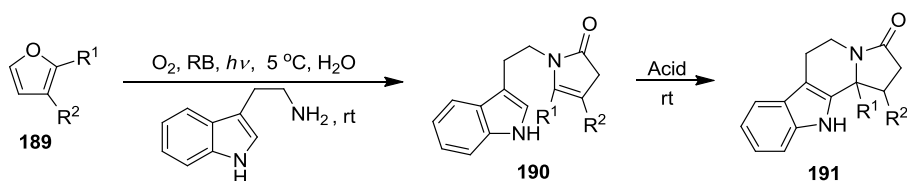
Σχήμα 3.11: Προτεινόμενη πορεία για τη μετατροπή φουρανίων σε αζωτούχες πολυκυκλικές ενώσεις σε διαλύτη H_2O .

Δεδομένου ότι τα τελευταία στάδια αυτής της μηχανιστικής ανάλυσης (**E** → **191**) είναι κοινά με αυτά της αντίδρασης Pictet-Spengler σε μεθανόλη, σημαντικός ήταν ο έλεγχος των πρώτων σταδίων της προτεινόμενης αλληλουχίας σε νερό. Για τον σκοπό αυτό, το φουράνιο **189a** φωτοξειδώθηκε παρουσία rose Bengal (Σχήμα 3.12). Όταν χρησιμοποιήθηκε το νερό ως διαλύτης, ο απαιτούμενος χρόνος ακτινοβολίας ήταν μεγαλύτερος (20 – 40 min) από τον αντίστοιχο σε MeOH (8 min). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως διαπιστώθηκε από τον σχηματισμό του ενδιάμεσου **189aD**, του οποίου η δομή επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία NMR, προστέθηκε βενζυλαμίνη και η αντίδραση αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου οπότε και σχηματίστηκε η επιθυμητή πυρρολιδινόνη **190**. Με αυτό τον τρόπο αποδείχθηκε ότι η επιθυμητή πυρρολιδινόνη τύπου **190** μπορεί να συντεθεί σε νερό και απουσία αναγωγικού μέσου (Σχήμα 3.11).



Σχήμα 3.12: Απόδειξη του σχηματισμού του ενδιάμεσου **190a**.

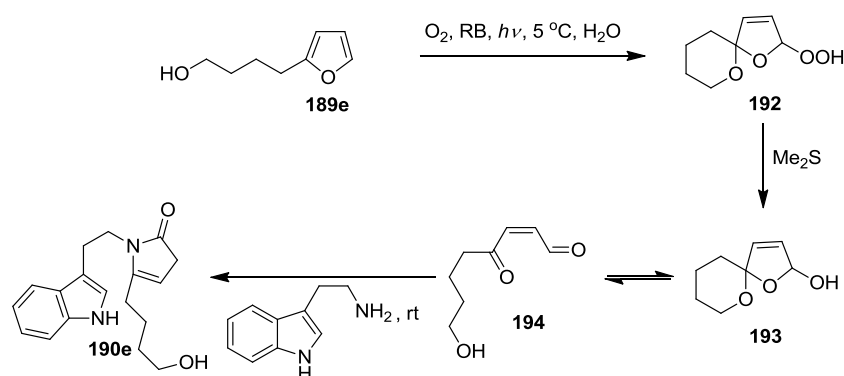
Έπειτα εξετάστηκε με μια σειρά φουρανικών υποστρωμάτων η δυνατότητα πραγματοποίησης της αλληλουχίας αντιδράσεων χρησιμοποιώντας τρυπταμίνη ως βάση (Πίνακας 3.1). Η αλληλουχία δεν τερματίστηκε στο στάδιο της πυρρολιδίνης **190**, αλλά πραγματοποιήθηκε και η όξινα καταλυόμενη αντίδραση Pictet-Spengler



Entry	Furan 189	Tryptamine (equiv., time)	Acid (equiv., time)	Product 191	Isolated Yield (%)
a		1.0 equiv., 0.5 h	TFA (1.0 equiv., 0.5 h)		58
b		0.6 equiv., 0.5 h	TFA (0.7 equiv., 0.5 h)		45
c		0.7 equiv., 0.5 h	TFA (0.7 equiv., 0.5 h)		51
d	 H ₂ O/CH ₃ CN 9:1 v/v	1.0 equiv., 0.5 h	TFA (1.2 equiv., 1 h)		55
e		1.2 equiv., 1.0 h	<i>p</i> -TsOH (1.0 equiv., 1 h)		60

Πίνακας 3.1: Σύνθεση αζωτούχων πολυκυκλικών ενώσεων **191**.

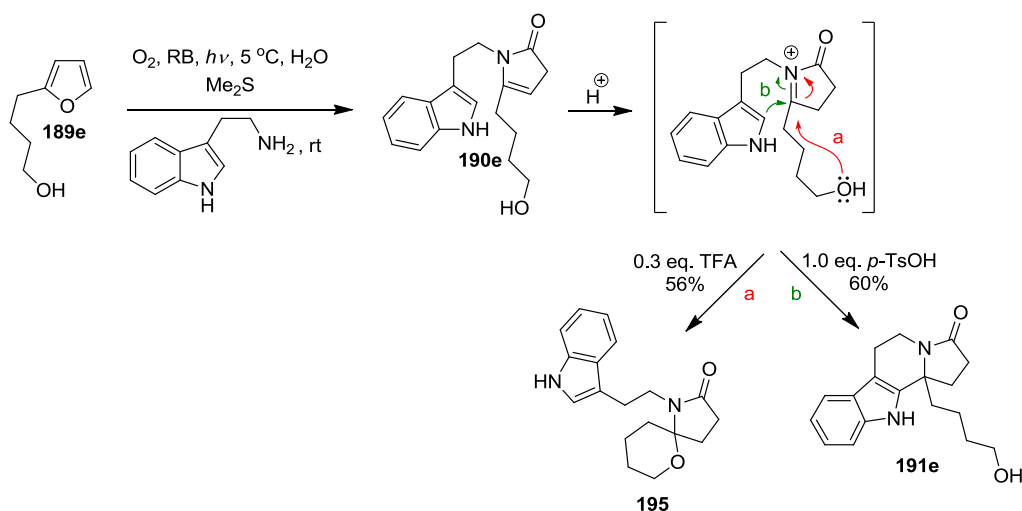
αποδίδοντας μια σειρά ινδολικών πολυκυκλικών συστημάτων **191**. Στην περίπτωση των φουρανίων **189b** και **189c**, χρησιμοποιήθηκε μικρότερη ποσότητα τρυπταμίνης, καθώς τα συγκεκριμένα πτητικά φουράνια εξατμίζονταν κατά τη διάρκεια της διέλευσης του αερίου οξυγόνου από το διάλυμα της φωτοξείδωσης. Το ινδολικό παράγωγο **191c** απομονώθηκε ως μίγμα διαστερεομερών *cis/trans* σε αναλογία 3:2. Στην περίπτωση του φουρανίου **189e** (Πίνακας 3.1), προστέθηκε Me₂S μετά τη φωτοξείδωση με σκοπό την αναγωγή του σταθερού σπειρο-υδροϋπεροξειδίου **192** προς την ημιακετάλη **193**, έτσι ώστε να ευνοηθεί ο σχηματισμός της ανοικτής μορφής της (**194**, Σχήμα 3.13), που απαιτείται για την παγίδευση από την πρωτοταγή αμίνη.



Σχήμα 3.13: Αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου **192** στην περίπτωση του φουρανίου **189e**.

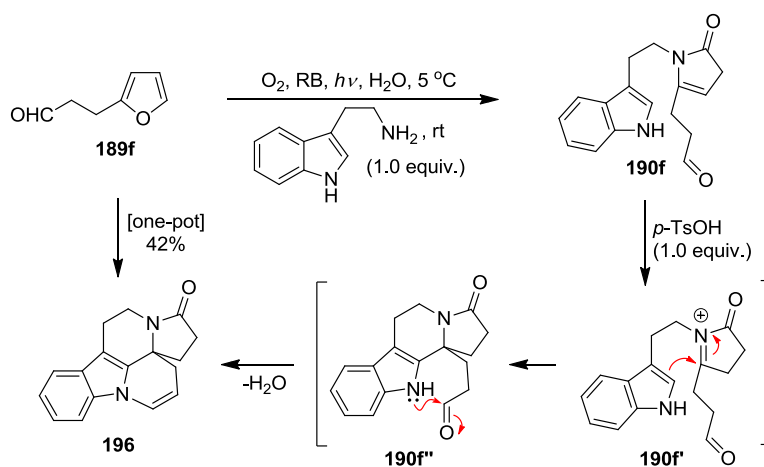
Η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε είναι απλή και εύκολη στην εκτέλεση. Επιπλέον, οι αποδόσεις μπορούν να θεωρηθούν πολύ καλές λαμβάνοντας υπόψη την αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας που επιτυγχάνεται από την ακολουθία των αντιδράσεων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.1, αυτή η οξειδωτική αντίδραση είναι αρκετά ήπια και μπορεί να εφαρμοστεί παρουσία διαφόρων ευαίσθητων λειτουργικών ομάδων, όπως είναι τα πρωτοταγή ιωδίδια.

Τέτοιες αλληλουχίες αντιδράσεων καθίστανται ακόμη πιο σημαντικές αν είναι ελεγχόμενες, και μπορούν να διεξαχθούν εκλεκτικά όταν το ενδιάμεσο του τύπου **190** φέρει περισσότερα από ένα πυρηνόφιλα κέντρα. Ο τύπος και η ποσότητα του οξέος που προστίθεται μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της πορείας της αντίδρασης. Στην περίπτωση του φουρανίου **189e**, η προσθήκη 0.3 equiv. TFA έδωσε την σπειροκυκλική ένωση **195** (πορεία a, Σχήμα 3.14), ενώ 1.0 equiv. *p*-TsOH οδήγησε στην πολυκυκλική ένωση **191e** μέσω της αντίδρασης Pictet-Spengler (πορεία b).



Σχήμα 3.14: Παράδειγμα ευελιξίας της μεθόδου που αναπτύχθηκε.

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η διερεύνηση της συμπεριφοράς του υποστρώματος **189f**, (Σχήμα 3.15) το οποίο φέρει μια ηλεκτρονιόφιλη αλδεΐδη στην πλευρική αλυσίδα της θέσης-2 του φουρανίου. Στην περίπτωση αυτή, το ενδιάμεσο NAI **190f'** διαθέτει δύο ηλεκτρονιόφιλα κέντρα με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται αρχικά η αντίδραση Pictet-Spengler, ακολουθούμενη από μια δεύτερη κυκλοποίηση με την αλδεΐδη. Μετά από αφυδάτωση προκύπτει η πολυκυκλική ένωση **196**. Κατ' αυτό τον τρόπο, η αλδεΐδομάδα παρέμεινε ανέπαφη σε ολόκληρη την αλληλουχία αντιδράσεων, και συμμετείχε μόνο στην τελική ηλεκτρονιόφιλη προσβολή για την ολοκλήρωση της σύνθεσης του πολύπλοκου αρωματικού πεντακυκλικού μορίου **196** σε ένα συνθετικό στάδιο.



Σχήμα 3.15: Σχηματισμός της πεντακυκλικής ένωσης **196**.

3.2.2 Συμπεράσματα

Απλά φουράνια, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων με ευαίσθητους υποκαταστάτες, μετατράπηκαν σε πολύπλοκες αζωτούχες αρωματικές ενώσεις χρησιμοποιώντας μια ήπια και «πράσινη» μεθοδολογία ενός σταδίου. Χρησιμοποιήθηκε φιλικός προς το περιβάλλον διαλύτης και οξυγόνο απλής κατάστασης, ως οξειδωτικό. Η αλληλουχία των αντιδράσεων συνδυάζει μεγάλη αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας σε ένα συνθετικό στάδιο (υψηλή οικονομία σταδίων) με εξαιρετική οικονομία ατόμων.

3.3 Σύνθεση των ιμιδαζολικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine

Τα ιμιδαζολικά αλκαλοειδή είναι μια υποκατηγορία αζωτούχων αρωματικών πολυκυκλικών ενώσεων.¹⁴³ Συνήθως, ο ετεροκυκλικός αρωματικός δακτύλιος αυτών των ενώσεων προέρχεται βιογενετικά από το αμινοξύ ιστιδίνη ή το αποκαρβοξυλιωμένο αντίστοιχό της, την ισταμίνη.¹⁴⁴ Τα ιμιδαζολικά αλκαλοειδή που απαντώνται στη φύση, έχουν απομονωθεί από συγκεκριμένα φυτά¹⁴⁵ ή θαλάσσιους οργανισμούς.¹⁴⁵ Παρά την ευρεία δομική ποικιλομορφία που παρουσιάζουν τα ιμιδαζολικά αλκαλοειδή, παραδείγματα αναλόγων της ισταμίνης που περιέχουν τη δομική μονάδα της γ -λακτάμης απομονώθηκαν μόνο από τα δέντρα *Cynometra spp.*¹⁴⁶ και *Glochidion philippicum*.¹⁴⁷ Στην τελευταία περίπτωση, μαζί με τις δύο ισομερείς γ -λακτάμες, glochidine (**197**) και glochidicine (**198**), επιπλέον απομονώθηκαν από τα φύλλα αυτού του δέντρου που φύεται στη Νέα Γουινέα, το ισταμινικό παράγωγο *N*-(4-oxodecanoyl)-histamine (**199**)¹⁴⁸ και το αλκαλοειδές *N*-cinnamoylhistamine (**200**, Σχήμα 3.16).¹⁴⁸ Στην πραγματικότητα, η ένωση **199** θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι το πρόδρομο μόριο της βιοσύνθεσης των φυσικών αλκαλοειδών glochidine (**197**) και glochidicine (**198**). Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώθηκε από τη βιβλιογραφική αναφορά της απομόνωσής τους, η οποία περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο οι ενώσεις **197** και **199** μετατράπηκαν στην

¹⁴³ Maat, L.; Beyerman, H. C. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology Vol. 22*; Elsevier, 1983; pp 281 – 333.

¹⁴⁴ Santos, A. P.; Moreno, P. R. H. *Natural Products, Vol. 1*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013; pp 861 – 882.

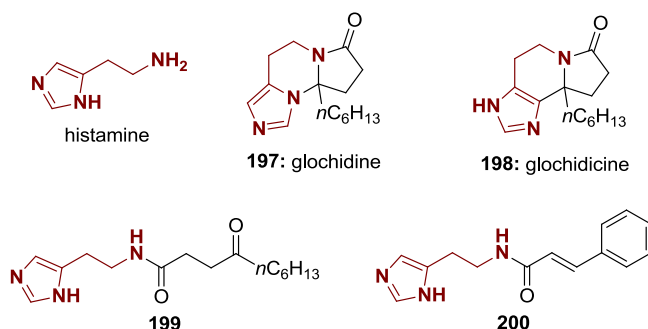
¹⁴⁵ Fujioka, H.; Kita, Y. *Natural Products, Vol. 1*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013; pp 264 – 278.

¹⁴⁶ (a) Khuong-Huu, F.; Monseur, X.; Ratle, G.; Lukacs, G.; Goutarel, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1757; (b) Tchissambou, L.; Bénèche, M.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1801; (c) Waterman, P. G.; Faulkner, D. F. *Phytochem.* **1981**, *20*, 2765; (d) Tchissambou, L.; Bénèche, M.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2687.

¹⁴⁷ (a) Johns, S. R.; Lamberton, J. A. *Chem. Commun. (London)* **1966**, 312; (b) Johns, S. R.; Lamberton, J. A. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 555.

¹⁴⁸ Fitzgerald, J. S. *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 375.

glochidicine όταν θερμάνθηκαν υπό αναρροή σε οξικό οξύ.¹⁴⁷ Όπως ήταν αναμενόμενο, η glochidicine ήταν πολύ σταθερή υπ' αυτές τις όξινες συνθήκες.

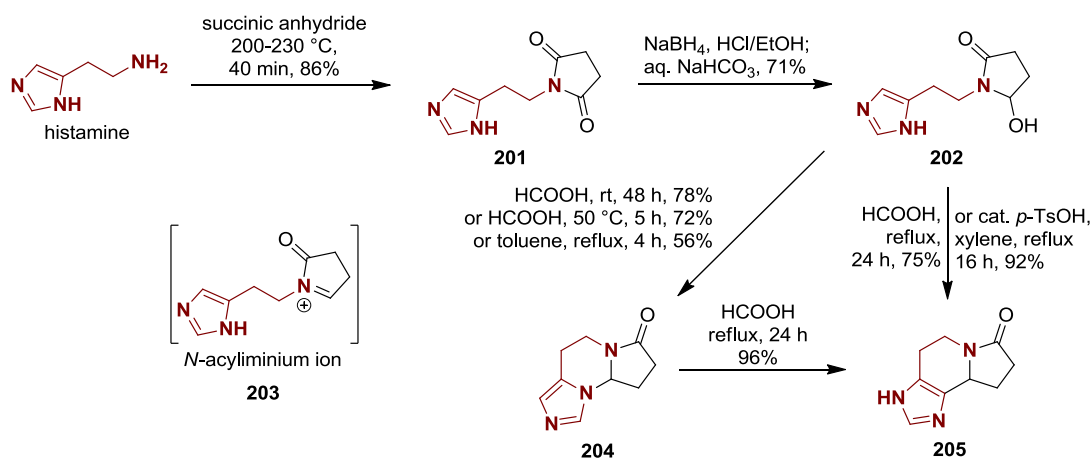


Σχήμα 3.16: Ιμιδαζολικά αλκαλοειδή που απομονώθηκαν από το φυτό *Glochidion philippicum*.

Με παρόμοιο τρόπο, η μοναδική σύνθεση αυτών των φυσικών προϊόντων που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία,¹⁴⁹ έδειξε επίσης ότι οι glochidine (**197**) και glochidicine (**198**) μπορούν να ληφθούν από το ισταμινικό αμίδιο **199** μέσω μιας εκλεκτικής κυκλοποίησης του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος. Η υδροξυλακτάμη **202** χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη μελέτη της κυκλοποίησης καθώς διαθέτει στο ίδιο μόριο ένα άνθρακα και ένα άζωτο με πυρηνόφιλο χαρακτήρα (Σχήμα 3.17). Πρώτο βήμα της μελέτης ήταν η σύνθεση του ισταμινικού παραγώγου **201**, το οποίο με τη σειρά του ανάχθηκε στην υδροξυλακτάμη **202**. Κατά την αντίδραση της υδροξυλακτάμης **202** σε μυρμηκικό οξύ σε θερμοκρασία δωματίου παράχθηκε η ένωση **204** ως μοναδικό προϊόν από τον σχηματισμό δεσμού C–N, ενώ στους 50 °C η αντίδραση προχώρησε γρηγορότερα δίνοντας το ίδιο προϊόν. Αντίθετα, με θέρμανση υπό αναρροή, απομονώθηκε μόνο το προϊόν **205** με σχηματισμό δεσμού C–C. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι ο σχηματισμός δεσμού C–N ευνοείται κινητικά κατά τη διαδικασία της κυκλοποίησης του *N*-ακυλοϊμινικού κατιόντος **203**. Ωστόσο, σε υψηλότερες θερμοκρασίες ευνοείται ο σχηματισμός του θερμοδυναμικά σταθερότερου προϊόντος **205**, μετά από σχηματισμό δεσμού C–C. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε από την πλήρη μετατροπή του **204** στο **205** μετά τη θέρμανση του πρώτου σε μυρμηκικό οξύ υπό αναρροή. Θέρμανση του **203** σε τολουόλιο υπό αναρροή απέδωσε το **204**, ενώ σε ξυλόλιο με καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH, απέδωσε το πιο σταθερό κυκλικό προϊόν **205**. Συνεπώς, ο εκλεκτικός σχηματισμός των δεσμών C–C και C–N στο στάδιο της κυκλοποίησης, μπορεί να ρυθμιστεί

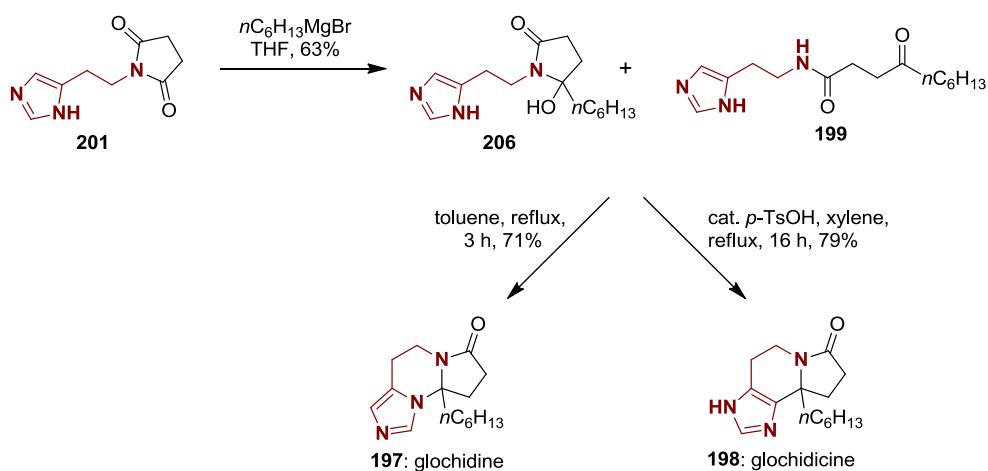
¹⁴⁹ Lee, Y. S.; Kim, S. H.; Jung, S. H.; Lee, S. J.; Park, H. *Heterocycles* **1994**, 37, 303.

ανάλογα με τη θερμοκρασία και το χρόνο της αντίδρασης, καθώς και με τη χρήση ή όχι όξινου καταλύτη κατά τη θέρμανση.



Σχήμα 3.17: Μελέτη της κυκλοποίησης του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος **203**.

Με βάση τη μελέτη που προηγήθηκε, ακολούθησε η σύνθεση των αλκαλοειδών glochidine και glochidicine από την ίδια ερευνητική ομάδα. Η αντίδραση Grignard του **201** έδωσε μίγμα της υδροξυλακτάμης **206** και του μη κυκλικού κετοαμιδίου **199** (Σχήμα 3.18). Η υδροξυλακτάμη **206** δεν μπορούσε να διαχωριστεί και να απομονωθεί σε καθαρή μορφή λόγω μετατροπής μικρής ποσότητάς της στην ένωση **199**. Εφόσον η κυκλοποίηση των ενώσεων **206** και **199** δίνει το ίδιο προϊόν, το μίγμα αυτό θερμάνθηκε σε τολουόλιο υπό αναρροή αποδίδοντας την glochidine (**197**) σε απόδοση 71%. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, το άλλο αλκαλοειδές (**198**) δε σχηματίστηκε. Κυκλοποίηση του ίδιου ακατέργαστου μίγματος (**206** και **199**) με

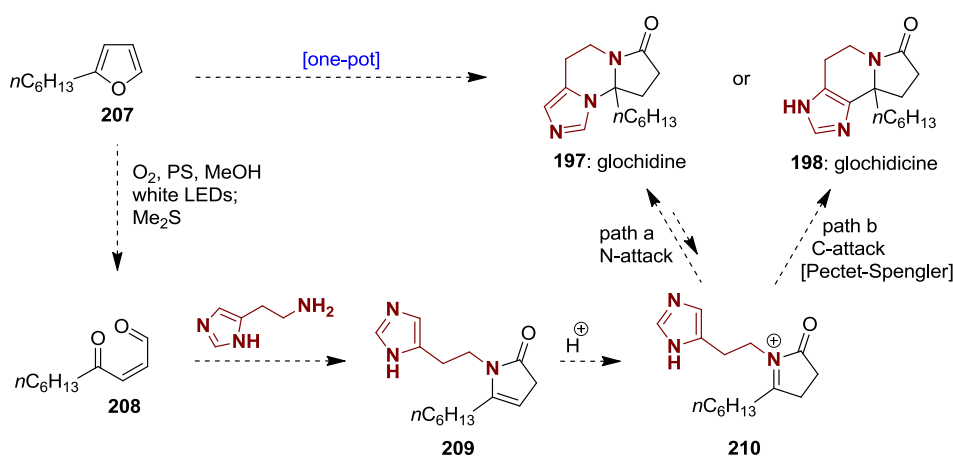


Σχήμα 3.18: Προηγούμενη σύνθεση των ιμιδαζολικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine.

καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH σε ξυλόλιο υπό αναρροή έδωσε αποκλειστικά την glochidicine (**198**) με απόδοση 79%.

3.3.1 Αποτελέσματα και συζήτηση

Με βάση την εμπειρία που αποκτήθηκε από προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου στην εφαρμογή ενδομοριακών κυκλοποιήσεων *N*-ακυλοϊμινικών κατιόντων προς σχηματισμό αζωτούχων πολυκυκλικών ενώσεων,^{45a,136-140,142} σχεδιάστηκε η σύνθεση των φυσικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine (Σχήμα 3.19).¹⁵⁰ Σύμφωνα με την προτεινόμενη πορεία, φωτοξείδωση του 2-εξυλοφουρανίου (**207**) ακολουθούμενη από *in situ* αναγωγή, θα αποδώσει την δικαρβονυλική ένωση **208**. Διαμοριακή αντίδραση αυτής με την πρωτοταγή αμινομάδα της ισταμίνης αναμένεται να οδηγήσει στην αντίστοιχη 2-πυρρολιδινόνη **209**. Υπό όξινες συνθήκες θα δημιουργηθεί το *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν **209i**, του οποίου η 6-*endo* κυκλοποίηση θα σχηματίσει τις glochidine (**197**) και glochidicine (**198**). Κινητικές συνθήκες αναμένεται να ευνοήσουν την προσβολή του αζώτου σχηματίζοντας δεσμό C–N (πορεία a) προκειμένου να συντεθεί η glochidine (**197**). Αντίθετα, η προσβολή του άνθρακα και επομένως ο σχηματισμός δεσμού C–C (πορεία b) υπό θερμοδυναμικές συνθήκες, αναμένεται να οδηγήσει στην glochidicine (**198**).

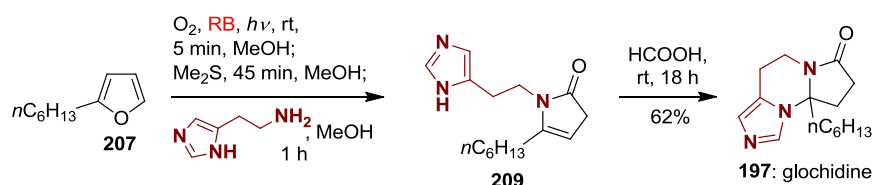


Σχήμα 3.19: Προτεινόμενη πορεία για τη σύνθεση των glochidine και glochidicine από το 2-εξυλοφουράνιο.

Αρχικά, έλαβε χώρα η φωτοξείδωση του 2-εξυλοφουρανίου (**207**) σε διάλυμα MeOH (40 mM) παρουσία rose Bengal συγκέντρωσης 10⁻⁴ M ως

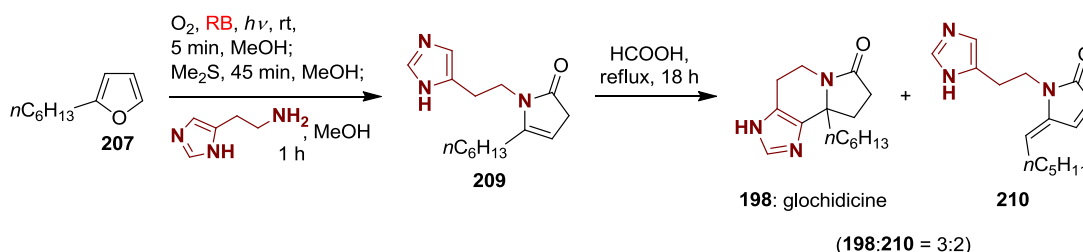
¹⁵⁰ Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304.

φωτοευαισθητοποιητή (Σχήμα 3.20). Χρησιμοποιώντας ταινία από λαμπάκια LEDs (14.4 W m^{-1}) ως πηγή ακτινοβολίας, η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μόλις 5 λεπτά. Αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου που προκύπτει με Me_2S , ακολουθούμενη από την προσθήκη της εμπορικά διαθέσιμης ισταμίνης οδήγησε στον σχηματισμό της 2-πυρρολιδινόνης **209**, όπως αποδείχθηκε από ανάλυση μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Η πυρρολιδινόνη **209** χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο της ακολουθίας αντιδράσεων χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Συγκεκριμένα, αντικαταστάθηκε ο διαλύτης (MeOH) με HCOOH και το διάλυμα αναδεύτηκε για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, αποδίδοντας το κινητικό προϊόν glochidine (**197**) σε 62% συνολική απόδοση (Σχήμα 3.20).



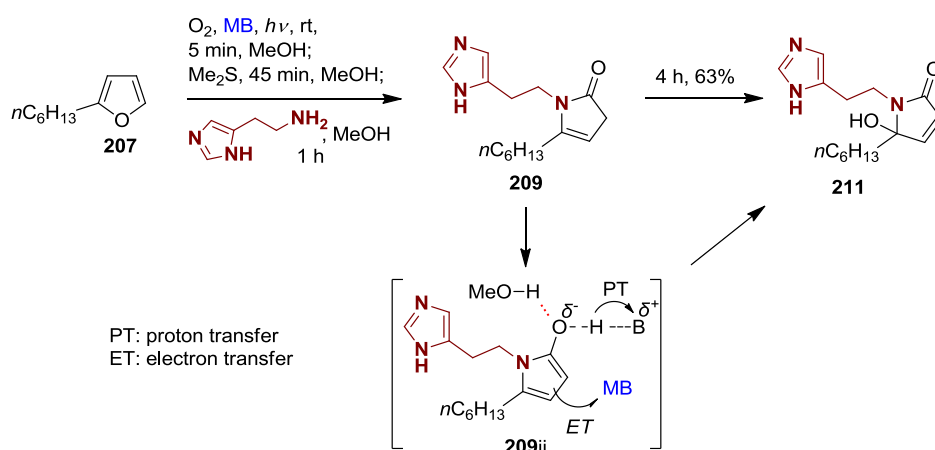
Σχήμα 3.20: Σύνθεση της glochidine από το 2-εξυλοφουράνιο.

Μετά την επιτυχή σύνθεση της glochidine, ακολούθησε η μελέτη για τη σύνθεση της glochidicine. Εφαρμόστηκαν διάφορες συνθήκες αντιδράσεων σε μια προσπάθεια αποκλειστικού σχηματισμού αυτού του φυσικού προϊόντος μέσω κυκλοποίησης Pictet-Spengler του ενδιάμεσου **209** (πορεία b, Σχήμα 3.19). Αρχικά, εφαρμόστηκαν οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν στη σύνθεση της glochidine με μοναδική διαφορά τη θέρμανση του διαλύματος υπό αναρροή (Σχήμα 3.21). Διαπιστώθηκε ότι μαζί με το επιθυμητό προϊόν **198** παράχθηκε και το οξειδωμένο ανάλογο **210** σε αναλογία 3:2. Σχηματισμός τέτοιων προϊόντων είχε παρατηρηθεί και σε προηγούμενη εργασία μας,^{136a} και είναι πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία του rose Bengal.



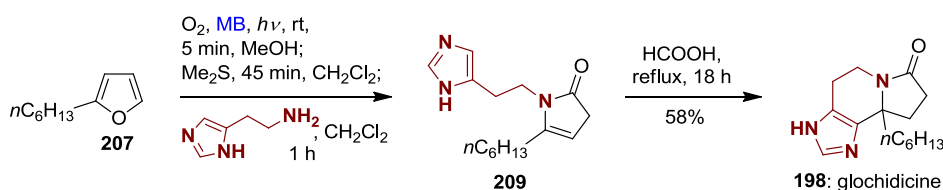
Σχήμα 3.21: Μετασχηματισμός της ενδιάμεσης πυρρολιδινόνης στις glochidicine και τη λακτάμη **210**.

Όταν χρησιμοποιήθηκε methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητής υπό συγκεκριμένες συνθήκες παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του οξειδωμένου προϊόντος **211** (Σχήμα 3.22).^{138,151} Σύμφωνα με πρόσφατες μηχανιστικές μελέτες,¹³⁸ η αντίδραση PCET (proton coupled electron transfer reaction) ενοείται σε πρωτικούς διαλύτες και ο μηχανισμός της θα μπορούσε να εξηγήσει τον σχηματισμό του οξειδωμένου προϊόντος **211** που απομονώθηκε. Η ενολική μορφή **209ii** του ενδιάμεσου **209** θεωρείται ότι σταθεροποιείται μέσω δεσμών υδρογόνου με τον διαλύτη MeOH επιταχύνοντας έτσι τη μεταφορά πρωτονίου στην ισταμίνη και τη μεταφορά ηλεκτρονίου στο methylene blue (Σχήμα 3.22). Κατά συνέπεια, επιλέγοντας ένα μη πρωτικό διαλύτη θα μπορούσε να εμποδιστεί η ανεπιθύμητη αντίδραση οξείδωσης.



Σχήμα 3.22: Μετασχηματισμός της ενδιάμεσης πυρρολιδινόνης **209** στη λακτάμη **211**.

Εφαρμόζοντας τη λογική που προαναφέρθηκε, η μεθανόλη αντικαταστάθηκε από διχλωρομεθάνιο μετά τη φωτοοξείδωση (Σχήμα 3.23). Αυτή η αλλαγή οδήγησε στον αποκλειστικό σχηματισμό της ένωσης **209** χωρίς την παρουσία της οξειδωμένης λακτάμης **211**, παρά την παρουσία MB στο διάλυμα. Σε αυτό το σημείο, η πυρρολιδινόνη **209** κυκλοποιήθηκε με θέρμανση υπό αναρροή σε μυρμηκικό οξύ σχηματίζοντας αποκλειστικά το φυσικό προϊόν glochidicine (**198**) με απόδοση 58%.



Σχήμα 3.23: Σύνθεση της glochidicine από το 2-εξυλοφουράνιο.

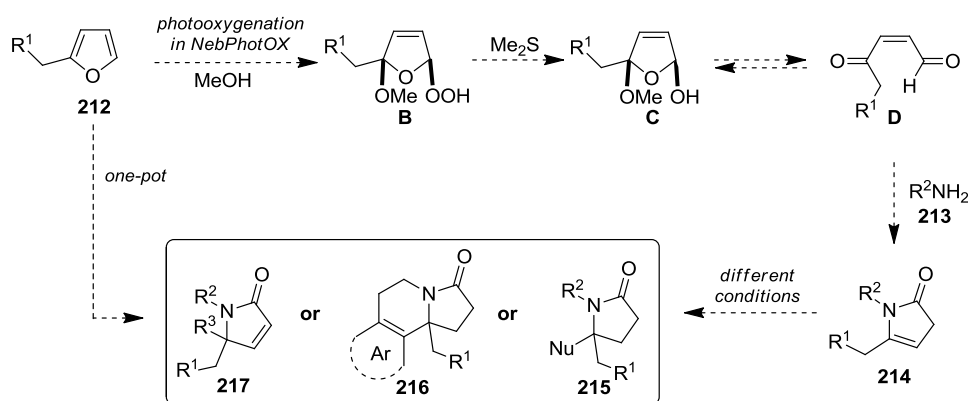
¹⁵¹ Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596.

3.3.2 Συμπεράσματα

Παρουσιάστηκε η σύνθεση των φυσικών αλκαλοειδών glochidine και glochidicine σε ένα στάδιο από το 2-εξυλοφουράνιο. Ο μετασχηματισμός εκκινήθηκε από οξυγόνο απλής κατάστασης και ως πηγή αζώτου χρησιμοποιήθηκε η ισταμίνη. Το αποτέλεσμα της αλληλουχίας αντιδράσεων ρυθμίστηκε επιτυχώς με την κατάλληλη επιλογή τόσο του φωτοευαισθητοποιητή όσο και του διαλύτη.

3.4 Σύνθεση γ -λακταμών από απλά φουράνια χρησιμοποιώντας αντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε πνευματική εκνέφωση – Αποτελέσματα και συζήτηση

Όπως έχει προαναφερθεί, οι γ -λακτάμες αποτελούν δομικές μονάδες σε μια πληθώρα φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστικότητα. **Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύνθεση αυτών των δομικών μονάδων σε μεγάλη κλίμακα. Για τον σκοπό αυτό, μελετήθηκε η χρήση του αντιδραστήρα συνεχούς ροής NebPhotOX για τη σύνθεσή τους.** Στο Σχήμα 3.24 παρουσιάζεται συνοπτικά η προτεινόμενη εργασία για τον μετασχηματισμό απλών 2-υποκατεστημένων φουρανίων σε γ -λακτάμες χρησιμοποιώντας τον NebPhotOX.



Σχήμα 3.24: Προτεινόμενη πορεία σύνθεσης γ -λακταμών με φωτοξείδωση φουρανίων χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα NebPhotOX.

Σύμφωνα με την προτεινόμενη μεθοδολογία, η αρχική αντίδραση του φουρανικού υποστρώματος με ¹O₂ θα πραγματοποιηθεί στον αντιδραστήρα NebPhotOX που περιγράφηκε στην Ενότητα 2.1. Το αερόλυμα στη συνέχεια θα συμπυκνωθεί και αφού συλλεχθεί θα χρησιμοποιηθεί χωρίς απομόνωση των προϊόντων φωτοξείδωσης στα επόμενα στάδια. Σύμφωνα με τον μηχανισμό που περιγράφεται στο Σχήμα 3.24,

αναγωγή του **B** με Me₂S και προσθήκη μιας πρωτοταγούς αμίνης αναμένεται να δώσει την 2-πυρρολιδινόνη **214**. Στη συνέχεια, ανάλογα με τις συνθήκες που θα εφαρμοστούν και τον υποκαταστάτη της αμίνης (R²NH₂) αναμένεται ο σχηματισμός αζωτούχων σκελετών του τύπου **215** ή **216** ή **217**.

Εφαρμόζοντας τις βέλτιστες συνθήκες που βρέθηκαν σε προηγούμενα πειράματα του NebPhotOX (Ενότητα 2.2.5) πραγματοποιήθηκε φωτοξείδωση των μονο-

Entry	Furan 212 (0.5 M)	conversion (%) flow rate (mL/min) productivity (mmol/min)	Amine 213 (1.0 equiv., 1 h)	Nucleophile (1.0 equiv.)	Acid (equiv., time)	Product 215 or 216	Isolated Yield (%)
a		(99, 0.57, 0.28)			<i>p</i> -TsOH (0.5 equiv., 1 h)		56
b		(99, 0.58, 0.29)			<i>p</i> -TsOH (0.5 equiv., 1 h)		55
c		(99, 0.57, 0.29)	NH ₃		<i>p</i> -TsOH (0.5 equiv., 1 h)		51
d		(99, 0.58, 0.29)	MeNH ₂		<i>p</i> -TsOH (0.5 equiv., 1 h)		53
e		(99, 0.58, 0.29)		—	HCOOH (as solv., 15 h)		58
f		(99, 0.59, 0.29)		—	TFA (0.5 equiv., 3 h)		50
g		(85, 0.55, 0.23)		—	TFA (0.5 equiv., 1 h)		56

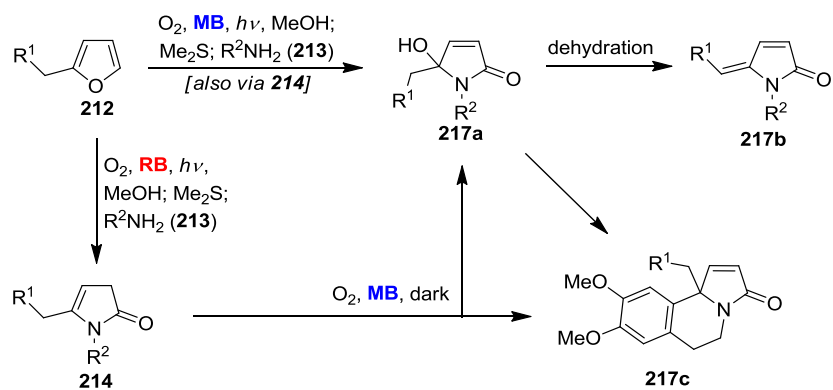
Πίνακας 3.2: Σύνθεση γ -λακταμών με φωτοξείδωση φουρανίων χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα NebPhotOX.

υποκατεστημένων φουρανικών υποστρωμάτων **212** (Πίνακα 3.2) συγκέντρωσης 0.5 M. Οι μετατροπές στα προϊόντα φωτοξείδωσης προσδιορίστηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Όλα τα υποστρώματα έδωσαν πλήρεις μετατροπές εκτός από το **212g** του οποίου η μετατροπή ήταν 85%. Οι ρυθμοί ροής υπολογίστηκαν με βάση τον χρόνο που απαιτείται για την εκνέφωση 5 mL διαλύματος και κυμαίνονταν από 0.54 – 0.59 mL min^{-1} . Η πίεση O_2 που εφαρμόστηκε ήταν 50 psi (0.9 L min^{-1}) και επίσης χρησιμοποιήθηκε 1 mol% rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητής. Υπό αυτές τις συνθήκες οι παραγωγικότητες (παραγωγικότητα = συγκέντρωση \times ρυθμός ροής \times μετατροπή) που μετρήθηκαν για το πρώτο στάδιο της αλληλουχίας αντιδράσεων ήταν 0.23 – 0.29 mmol min^{-1} .

Στη συνέχεια, στο ακατέργαστο μίγμα της φωτοξείδωσης προστέθηκε Me_2S για την αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων **B** που προέκυψαν και ακολούθησε η προσθήκη της αντίστοιχης αμίνης **213** αποδίδοντας τις 2-πυρρολιδινόνες **214**. Ως πυρηνόφιλα για την παγίδευση του *N*-ακυλοϊμινικού κατιόντος που προέκυψε, μετά από όξινη κατεργασία χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονιακά πλούσιες ενώσεις όπως το ινδόλιο, το πυρρόλιο και το 2-μεθυλοφουράνιο. Στις περιπτώσεις **a** – **d** του Πίνακα 3.2 προστέθηκε το πυρηνόφιλο ακολουθούμενο από την προσθήκη *p*-TsOH για τη δημιουργία του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος. Στις περιπτώσεις **e** – **g**, μετά τον σχηματισμό της αντίστοιχης 2-πυρρολιδινόνης **214**, χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτης φορμικό οξύ (HCOOH) ή τριφθοροξικό οξύ (TFA) σε CH_2Cl_2 , σε θερμοκρασία δωματίου. Στην περίπτωση **e** το άζωτο του ιμιδαζολικού δακτυλίου προσβάλλει το ενδιάμεσο *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν δίνοντας το φυσικό προϊόν glochidine (**197**) ενώ στην περίπτωση **f** έλαβε χώρα κυκλοποίηση Pictet-Spengler. Τέλος στην περίπτωση **g**, κατεργασία με τριφθοροξικό οξύ απέφερε το σπειροαμιναλικό προϊόν **215g**. Τα τελικά προϊόντα απομονώθηκαν σε καλές αποδόσεις 51 – 58%. Κάποια από τα πειράματα επαναλήφθηκαν με τον κύλινδρο της εκνέφωσης σε κάθετη αντί για οριζόντια διάταξη και τα πρώτα αποτελέσματα (αποδόσεις) είναι πολύ ενθαρυντικά. Τα πειράματα αυτά βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η μεθοδολογία φωτοξειδώσεων με τη χρήση του αντιδραστήρα NebPhotOX εφαρμόστηκε και στη σύνθεση 5-υδροξυ-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών από απλά φουράνια. Σύμφωνα με πρόσφατη μεθοδολογία που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριό μας,¹³⁸ η 2-πυρρολιδινόνη **214** μπορεί να οξειδωθεί από methylene blue παρουσία μοριακού οξυγόνου και να δώσει 5-υδροξυ-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-όνες (π.χ. **217a**). Στη

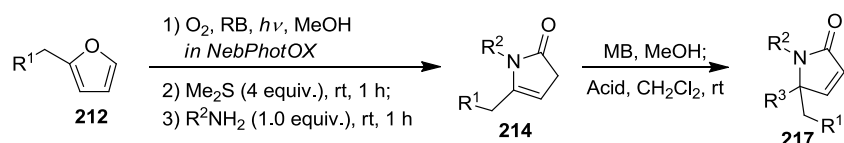
συνέχεια, οι ενώσεις του τύπου αυτού μπορούν να μετατραπούν σε α,β -ακόρεστες γ -λακτάμες του τύπου **217b** και **217c** (Σχήμα 3.25). Οι α,β -ακόρεστες γ -λακτάμες **217** είναι σημαντικά ετεροκυκλικά μοτίβα, όχι μόνο γιατί υπάρχουν σε ένα πλήθος φυσικών προϊόντων^{152a} αλλά και επειδή παρουσιάζουν σημαντικές βιολογικές ιδιότητες.^{152b,c}



Σχήμα 3.25: Σύνθεση α,β -ακόρεστων γ -λακταμών τύπου **217** από φωτοξείδωση φουρανίων.

Ξεκινώντας λοιπόν από απλά φουράνια **212** (Πίνακας 3.3) εφαρμόστηκαν οι συνθήκες φωτοξείδωσης συνεχούς ροής του αντιδραστήρα NebPhotOX (Ενότητα 2.2.5) που έχουν εφαρμοστεί σε μονοϋποκατεστημένα φουράνια. Οι συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 0.5 M και οι μετατροπές στα προϊόντα φωτοξείδωσης ήταν πλήρεις σε όλα τα υποστρώματα με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση **d** του Πίνακα 3.3 όπου η μετατροπή ήταν 85%. Οι ρυθμοί για την εκνέφωση 5 mL διαλύματος κυμαίνονταν από 0.55 – 0.58 mL min⁻¹. Η πίεση O_2 που εφαρμόστηκε ήταν 50 psi και επίσης χρησιμοποιήθηκε 1 mol% rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητής. Υπό αυτές τις συνθήκες οι παραγωγικότητες που μετρήθηκαν για το πρώτο στάδιο της αλληλουχίας αντιδράσεων ήταν 0.23 – 0.29 mmol min⁻¹.

¹⁵² (a) Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044; (b) Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Masood, M. A.; Pimenta, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 127; (c) Cornut, D.; Lemoine, H.; Kanishchev, O.; Okada, E.; Albrieux, F.; Beavogui, A. H.; Bienvenu, A.-L.; Picot, S.; Bouillon, J.-P.; Médebielle, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 73.



Entry	Furan 212 (0.5 M)	conversion (%) flow rate (mL/min) productivity (mmol/min)	R ² NH ₂ (1.0 equiv., 1 h)	Acid (equiv., time)	Product 217	Isolated Yield (%)
a		(99, 0.52, 0.29)		—		62
b		(99, 0.53, 0.29)		<i>p</i> -TsOH (1.0 equiv., 1 h)		58
c		(99, 0.52, 0.29)		HCOOH (as solv., 1 h)		66
d		(85, 0.54, 0.23)	MeNH ₂	HCOOH (1.0 equiv., 1 h)		58

Πίνακας 3.3: Σύνθεση α,β -ακόρεστων γ -λακταμών από φωτοξείδωση φουρανίων χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα NebPhotOX.

Μετά τον σχηματισμό της αντίστοιχης 2-πυρρολιδινόνης **214a** προστέθηκε καταλυτική ποσότητα MB (3 mol%) σε MeOH για τον σχηματισμό του οξειδωμένου προϊόντος **217a**. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιήθηκε και για τα υπόλοιπα υποστρώματα με τον σχηματισμό της αντίστοιχης α,β -ακορεστης γ -υδροξυ- γ -λακτάμης **217**. Ακολούθησε η σύνθεση του αφυδατωμένου προϊόντος **217b** με την προσθήκη οξέος σε CH₂Cl₂ και με όλη τη διαδικασία να πραγματοποιείται σε ένα στάδιο. Οι ενώσεις του τύπου **217a** και **217b** είναι σημαντικά ενδιάμεσα των οποίων η παραγοντοποίηση μέσω του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος¹³⁰ μπορεί να αποδώσει πολύπλοκες αζωτούχες πολυκυκλικές ενώσεις. Έτσι στην περίπτωση του **c** του Πίνακα 3.3 πραγματοποιήθηκε μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη αρωματικού δακτυλίου (Pictet-Spengler) στο *N*-ακυλοϊμινικό ιόν,¹³⁵ που σχηματίστηκε από την αντίστοιχη γ -υδροξυ γ -λακτάμη. Για τον σχηματισμό του ενδιάμεσου *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος χρησιμοποιήθηκε HCOOH. Δομές αυτού του τύπου (**217c**) παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω της εμφάνισής τους σε πολλούς συνθετικούς στόχους

όπως τα αλκαλοειδή *erythrina*.¹⁵³ Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και στην περίπτωση **d** του Πίνακα 3.3, όπου το υπόστρωμα διαθέτει μια ελεύθερη υδροξυλομάδα στην πλευρική αλυσίδα της 2-θέσης του φουρανίου. Με αυτό τον τρόπο, μετά την προσθήκη HCOOH και τον σχηματισμό του ενδιάμεσου NAI, πραγματοποιείται κυκλοποίηση και σχηματισμός της *N,O*-σπειροκεταλικής λακτάμης **217d**.

3.4.1 Συμπεράσματα

Επιτεύχθηκε η σύνθεση πολύπλοκων σκελετών αλκαλοειδών από απλά φουρανικά υποστρώματα με χρήση συστήματος συνεχούς ροής που βασίζεται στην πνευματική εκνέφωση. Η εφαρμογή του συστήματος NebPhotOX για πραγματοποίηση φωτοξειδώσεων σε μεγάλη κλίμακα πληροί πολλά από τα κριτήρια της «βιώσιμης» χημείας όπως η οικονομία σταδίων και ατόμων αλλά και η χρήση μικρότερων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών.

¹⁵³ Amer, M. E.; Shamma, M.; Freyer, A. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 329.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μελέτες σύνθεσης των φυσικών προϊόντων attenol A και B

4.1 Εισαγωγή

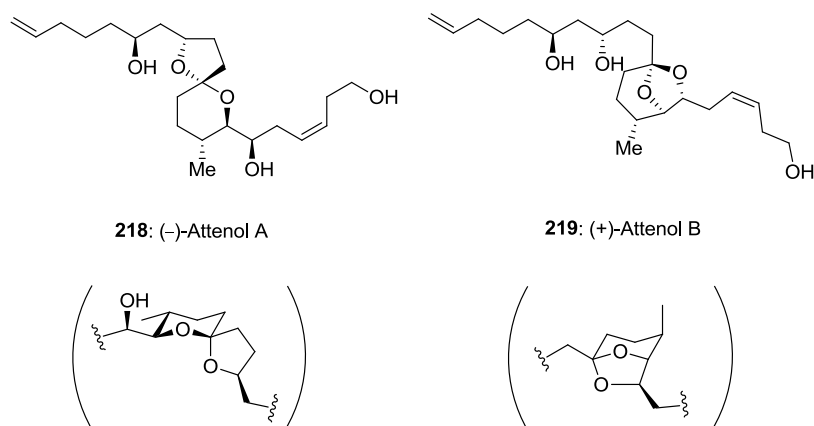
Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών προϊόντων που αποτελούνται από δικυκλικές ή/και σπειροκυκλικές ακετάλες έχουν απομονωθεί από τη φύση. Το σπειροκεταλικό σύστημα απαντάται συχνά σε φυσικά προϊόντα που προέρχονται από έντομα, μικρόβια, φυτά, μύκητες και θαλάσσιους οργανισμούς.¹⁵⁴ Οι ενώσεις αυτές είναι συνήθως βιολογικά δραστικές, γι' αυτό και είναι απαραίτητες οι συνθετικές μελέτες για την πλήρη αποσαφήνιση της δομής τους, καθώς και την πλήρη μελέτη των βιολογικών τους ιδιοτήτων.

Οι attenols A (**218**) και B (**219**) αποτελούν φυσικά προϊόντα που απομονώθηκαν από το οστρακοειδές *Pinna attenuata* από τον Uemura και την ερευνητική του ομάδα το 1999 (Σχήμα 4.1).¹⁵⁵ Σε βιολογικές μελέτες αμφότερες οι ενώσεις επέδειξαν μέτρια έως υψηλή κυτταροτοξικότητα κατά των καρκινικών κυττάρων P388 (**218**: IC₅₀ = 24 mg mL⁻¹, **219**: IC₅₀ = 12 mg mL⁻¹). Τα φυσικά αυτά προϊόντα είναι ισομερείς τριόλες και η διαφορά τους έγκειται στις υδροξυλομάδες που συμμετέχουν στο σχηματισμό της κετάλης. Περιέχουν ένα κεταλικό τμήμα με συνεχόμενα στερεογονικά κέντρα, μαζί με έναν *cis* διπλό δεσμό και ένα τελικό διπλό δεσμό. Η attenol A (**218**) αποτελείται από ένα [5,6]-σπειροκεταλικό πυρήνα που φέρει τρεις υδροξυλομάδες σε δύο ακόρεστες πλευρικές αλυσίδες, ενώ η attenol B (**219**) διαθέτει μια ξεχωριστή και ασυνήθιστη δομή, καθώς αποτελείται από ένα σκελετό 6,8-διοξαδικυκλο-[3.2.1]οκτανίου με παρόμοιες πλευρικές αλυσίδες όπως και η attenol A. Υπό όξινες συνθήκες (*p*-TsOH, 1,2-διχλωροαιθάνιο, 50 °C), η (-)-attenol A μπορεί να ισομεριστεί, προς την (+)-attenol B ως δευτερεύον ισομερές σε αναλογία **218/219** = 3:1.¹⁵⁵

Η φυσική σπανιότητα αυτών των κυτταροτοξικών φυσικών προϊόντων, καθώς επίσης και τα μοναδικά δομικά τους χαρακτηριστικά προκάλεσαν το μεγάλο ενδιαφέρον των συνθετικών χημικών, με αποτέλεσμα την αναφορά επτά ολικών συνθέσεων των attenols A και B, δύο ολικών συνθέσεων της attenol A και μιας

¹⁵⁴ Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617.

¹⁵⁵ Takada, N.; Suenaga, K.; Yamada, K.; Zheng, S.-Z.; Chen, H.-S.; Uemura, D. *Chem. Lett.* **1999**, 1025.



Σχήμα 4.1: Δομές των φυσικών προϊόντων attenol A και attenol B.

ολικής σύνθεσης της attenol B.¹⁵⁶ Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι περισσότερες συνθετικές προσπάθειες έχουν προσανατολιστεί προς την (-)-attenol A, της οποίας το [5,6]-σπειροκεταλικό τμήμα απαντάται σε πολλά βιοδραστικά φυσικά προϊόντα.¹⁵⁷ Αξίζει να αναφερθεί ότι η (+)-attenol B συνήθως λαμβάνεται ως το δευτερεύον προϊόν στο τελευταίο στάδιο της κεταλοποίησης ή και μέσω ισομερισμού της attenol A υπό όξινες συνθήκες.

4.2 Προηγούμενες συνθέσεις των attenol A και attenol B

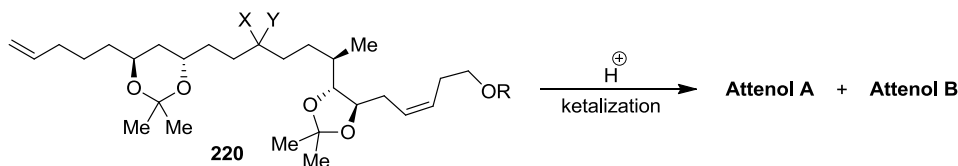
Το 2001, ο Suenaga και οι συνεργάτες του^{156a} πραγματοποίησαν με επιτυχία την πρώτη ολική σύνθεση των attenol A και B. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2 και τα δύο φυσικά προϊόντα συντέθηκαν ταυτόχρονα με τον σχηματισμό του κεταλικού δακτυλίου από την κετόνη **220** στο τελικό στάδιο της συνθετικής πορείας και την αναλογία των A/B στο 3.8:1. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η πιο συνηθισμένη και απλή μέθοδος για τον σχηματισμό σπειροκεταλικών συστημάτων, κατά την οποία καταλυτική ποσότητα οξέος προκαλεί αποπροστασία των υδροξυλομάδων της ένωσης **220** και ταυτόχρονα κεταλοποίηση (Μέθοδος A, Σχήμα 4.2) Η συγκεκριμένη μέθοδος σπειροκεταλοποίησης στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης χρησιμοποιήθηκε

¹⁵⁶ (a) Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 527; (b) Araki, K.; Suenaga, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1983; (c) Enders, D.; Lenzen, A. *Synlett* **2003**, 2185; (d) Yadav, J. S.; Narayana Reddy, P. A.; Jayasudhan Reddy, Y.; Meraj, S.; Prasad, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6317; (e) Kumar, V. P.; Kavitha, N.; Chandrasekhar, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6325. (f) Subba Reddy, B. V.; Phaneendra Reddy, B.; Swapnil, N.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5781; (g) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2549; (h) Van de Weghe, P.; Aoun, D.; Boiteau, J. G.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105; (i) La Cruz, T. E.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2602; (j) Ren, J.; Wang, J.; Tong, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 744.

¹⁵⁷ Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.

αργότερα από πέντε άλλες ερευνητικές ομάδες^{156b-f} για τις συνθέσεις των attenols A και B με αναλογία A/B που κυμαίνεται από 3.8:1 με 6.3:1.

Method A:

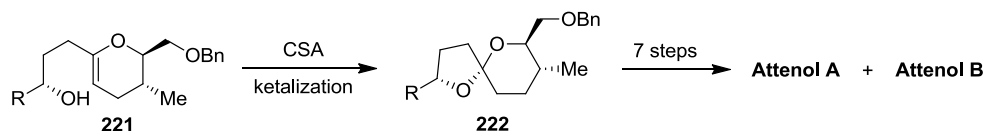


a: Suenaga, K. 2001	X = O	Y = O	R = TBS	A:B = 3.8:1	A:13%	B:3.4%	22 steps
b: Uemura, D. 2002	X = O	Y = O	R = TBS	A:B = 5.0:1	A:11%	B:2.3%	22 steps
c: Enders, D. 2003	X = S(CH ₂) ₃ S	Y = Y	R = TBS	A:B = 6.3:1	A:16.4%	B:2.6%	16 steps
d: Yadav, J. S. 2013	X = Ts	Y = NC	R = Bn	A:B = 4.7:1	A:13.2%	B:2.8%	16 steps
e: Chandrasekhar, S. 2013	X = O	Y = O	R = TBS	A:B = 3.8:1	A:9.5%	B:2.5%	21 steps
f: Subba Reddy, B. V. 2013	X = Ts	Y = NC	R = TBS	A:B = 4.0:1			17 steps

Σχήμα 4.2: Σύνθεση των attenol A και attenol B με ενδομοριακή κεταλοποίηση.

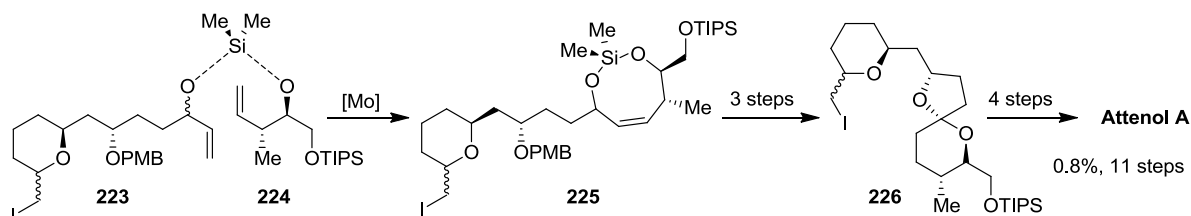
Οι περισσότερες από τις μεθόδους που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία¹⁵⁶ για τη σύνθεση του σπειροκεταλικού σκελετού βασίζονται στην καταλυόμενη από οξύ σπειροκυκλοποίηση, αφού προηγηθεί η όξινη αποπροστασία των υδροξυλομάδων στο ίδιο συνθετικό στάδιο. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι αποδίδει ένα μίγμα σπειροκεταλών, ευνοώντας τον σχηματισμό της attenol A λόγω της θερμοδυναμικά σταθερότερης ανωμερικής διαμόρφωσής της (Σχήμα 4.1).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Fuwa και Sasaki^{156g} ανέφεραν τη σύνθεση των attenols A και B σε αναλογία 8.2:1 (Μέθοδος B, Σχήμα 4.3). Σε αυτή την εργασία αναπτύχθηκε μια αποτελεσματική στρατηγική για τη σύνθεση ενδοκυκλικών ενολικών αιθέρων τύπου **221**, που σε όξινες συνθήκες παρέχουν τις σπειροκετάλες τύπου **222**. Η στρατηγική εφαρμόστηκε με επιτυχία στη σύνθεση μιας σειράς σπειροκεταλών, συμπεριλαμβανομένων και των attenols A και B.

Method B:

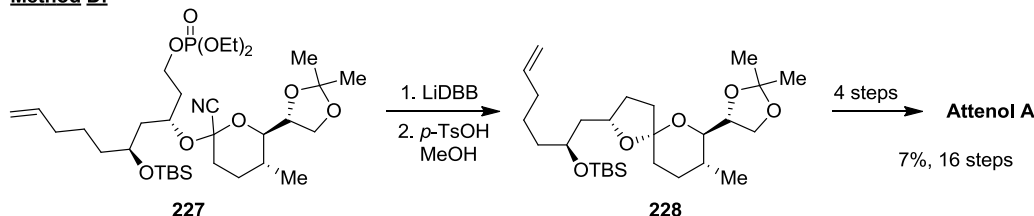
g: Fuwa, H. and Sasaki, M. 2008

A:B = 8.2:1 A: 11.5% B:1.4% 21 steps

Method C:

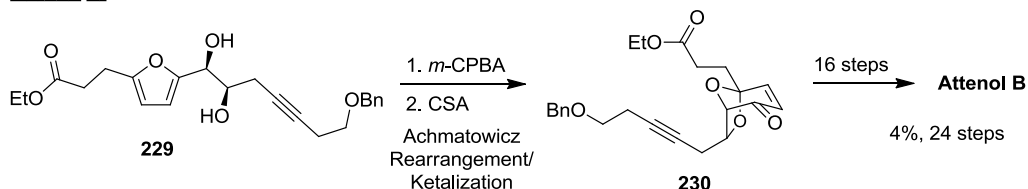
h: Van de Weghe, P. and Eustache, J. 2002

0.8%, 11 steps

Method D:

i: Rychnovsky, S. D. 2006

7%, 16 steps

Method E:

j: Tong, R. 2015

4%, 24 steps

Σχήμα 4.3: Προηγούμενες συνθέσεις των attenols A και B.

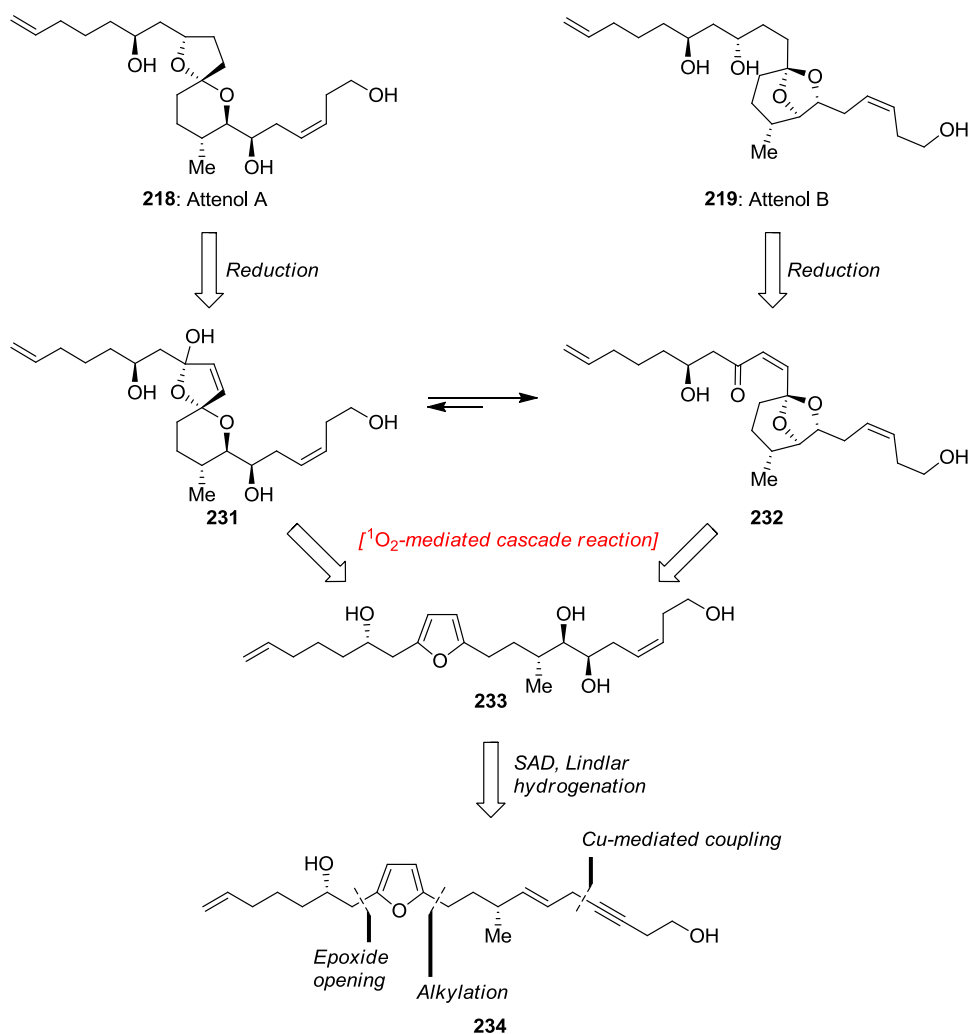
Οι Van de Weghe και Eustache ανέφεραν τη σύνθεση της attenol A σε 11 στάδια και συνολική απόδοση 0.8%.^{156h} Βασικό χαρακτηριστικό αυτής της εργασίας ήταν η ολεφινική μετάθεση υποβοηθούμενη από πρόσδεση σε πυρίτιο των **223** και **224** (Μέθοδος C, Σχήμα 4.3). Διάσπαση της σιλλοκετάλης **225** έδωσε την αντίστοιχη διόλη, της οποίας η αλλυλική αλκοόλη οξειδώνεται, ο συζυγιακός διπλός δεσμός ανάγεται και η προστατευτική ομάδα PMB απομακρύνεται, δίνοντας την κετάλη **226**. Η ενδιάμεση ένωση **226** μετατράπηκε στην attenol A (**218**) σε 4 συνθετικά βήματα. Σε μια άλλη προσέγγιση, ο Rychnovsky¹⁵⁶ⁱ συνέθεσε την attenol A σε περισσότερα στάδια (16) αλλά με υψηλότερη συνολική απόδοση (7%, Μέθοδος D, Σχήμα 4.3). Για τον σχηματισμό του σπειροκεταλικού πυρήνα της attenol A εφαρμόστηκε αναγωγική

κυκλοποίηση¹⁵⁸ της ένωσης **227**. Το 2015 αναφέρθηκε για πρώτη φορά η σύνθεση της attenol B ως αποκλειστικό προϊόν από τον Tong και τους συνεργάτες του (Μέθοδος E, Σχήμα 4.3).^{156j} Αυτή η συνθετική πορεία περιλαμβάνει διαδοχική αναδιάταξη Achmatowicz και κεταλοποίηση για τον σχηματισμό του 6,8-διοξαδικυκλο[3.2.1]οκτανικού τμήματος της attenol B.

4.3 Αποτελέσματα και Συζήτηση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η περισσότερο κυτταροτοξική και θερμοδυναμικά ασταθέστερη (+)-attenol B έχει συντεθεί μέχρι τώρα κυρίως ως δευτερεύον προϊόν. **Η έρευνα αυτή στοχεύει στη σύνθεση των attenols A και B, αλλά επικεντρώνεται στην πιο ασυνήθιστη και περισσότερο δραστική attenol B. Προτείνεται λοιπόν μια στερεοεκλεκτική προσέγγιση για την ολική σύνθεση της attenol B όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.4, στη βάση της χημείας του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου.** Η στρατηγική που προτείνεται, περιλαμβάνει τη σύνθεση του σπειροκεταλικού πυρήνα, από αντίδραση του φουρανίου **233** με το ¹O₂. Στη συνέχεια, αναγωγή των μορίων **231** και **232** που θα προκύψουν, αναμένεται να οδηγήσει στις attenols A και B, αντίστοιχα. Το διϋποκατεστημένο φουρανικό υπόστρωμα **234** θα μπορούσε να προέλθει από αλκυλιώσεις των δύο ortho θέσεων του φουρανίου. Μετά την επιτυχή σύνθεση της attenol B θα μπορούσε να προκύψει και η attenol A από ισομερισμό της σε όξινες συνθήκες.

¹⁵⁸ Takaoka, L. R.; Buckmelter, A. J.; La Cruz, T. E.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 528.

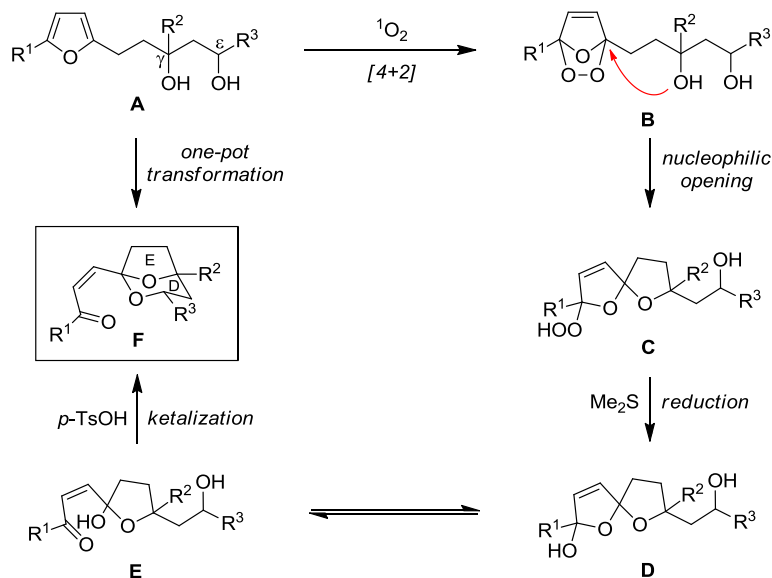


Σχήμα 4.4: Πετροσυνθετική ανάλυση των attenol A και attenol B.

Η ερευνητική μας ομάδα έχει αναπτύξει μεθόδους σύνθεσης δικυκλικών συστημάτων 2,8-διοξαδικυκλο[3.2.1]οκτανίου κατά τις μελέτες σύνθεσης των φυσικών προϊόντων rectenotoxins ξεκινώντας από απλά φουράνια και οξυγόνο απλής κατάστασης.¹⁵⁹ Το στάδιο κλειδί στη σύνθεση τέτοιων σκελετών είναι μια αλληλουχία αντιδράσεων, που εκκινείται από το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.5. Αρχικά, το φουρανικό υπόστρωμα υφίσταται την [4+2] κυκλοπροσθήκη με ¹O₂, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του οξονιδίου **B**, το οποίο στη συνέχεια με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή του γ-υδροξυλίου δίνει την σπειροκετάλη **C**. *In situ* αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου της **C** με περίσσεια Me₂S σχηματίζει την ημιακετάλη **D**, η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με

¹⁵⁹ (a) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2374; (b) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 537.

την ημιακετάλη **E**. Τέλος, με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας οξέος (*p*-TsOH) ολοκληρώνεται η αλληλουχία των αντιδράσεων με συνολικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό του σπειροκεταλικού συστήματος **F** σε ένα συνθετικό βήμα ξεκινώντας από το φουράνιο **A**.

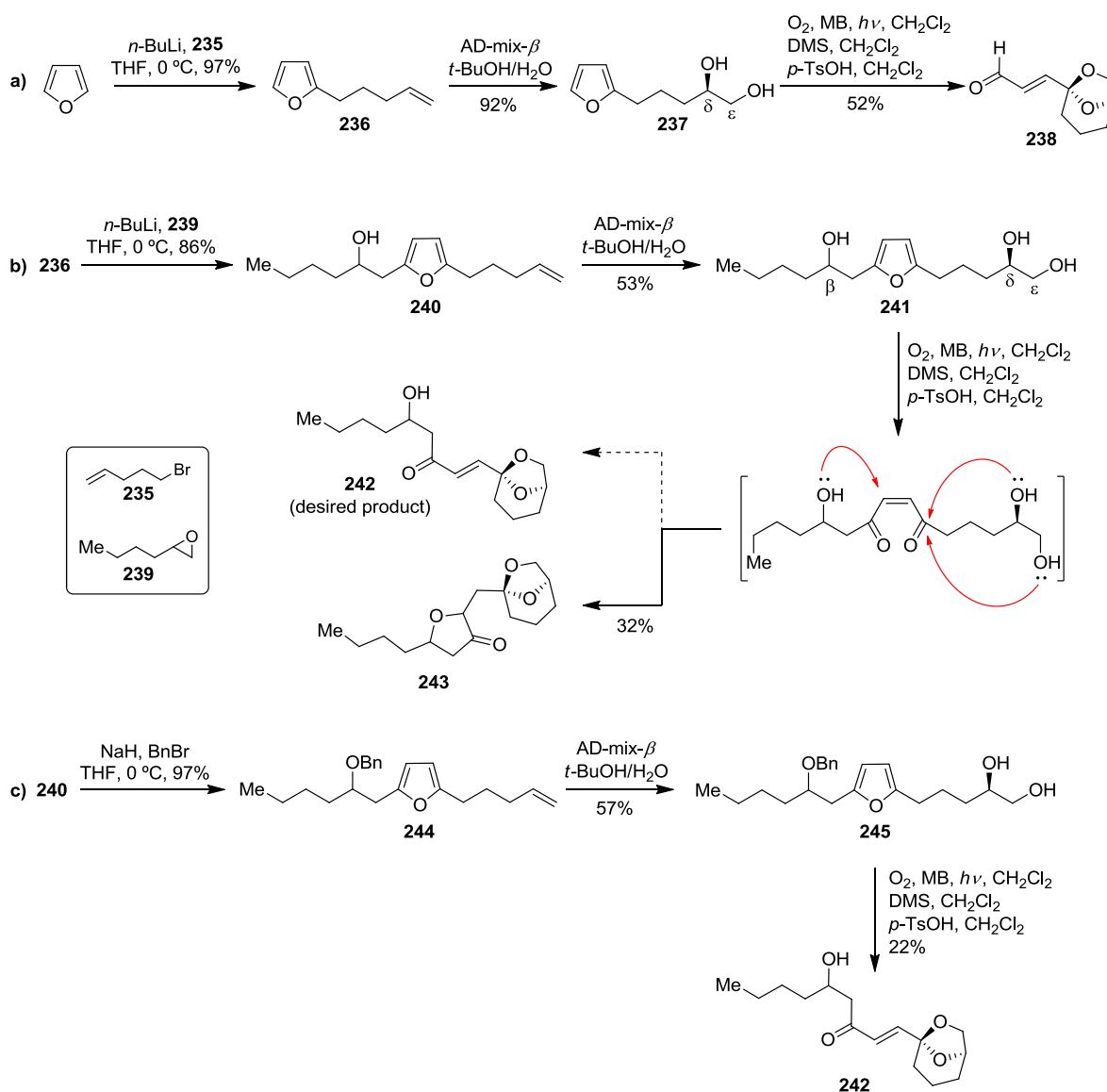


Σχήμα 4.5: Σύνθεση του DE-δακτυλίου των pectenotoxins.¹⁵⁹

Παρόμοια δομή με το σύστημα 2,8-διοξαδικυκλο[3.2.1]οκτανίου των φυσικών προϊόντων pectenotoxins διαθέτει και η attenol B. Ο σπειροκεταλικός πυρήνας σε αυτή την περίπτωση είναι ένα σύστημα 6,8-διοξαδικυκλο[3.2.1]οκτανίου, το οποίο θα μπορούσε να προκύψει με παρόμοιο τρόπο από προσβολή δ - και ϵ -υδροξυλίων της πλευρικής αλυσίδας του φουρανίου. Για τον σκοπό αυτό αρχικά πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε απλά συστήματα για να εξακριβωθεί κατά πόσο είναι εφικτός ο σχηματισμός του σπειροκεταλικού πυρήνα της attenol B. Το πρώτο βήμα ήταν η αλκυλίωση του φουρανίου με το βρωμίδιο **235** (Σχήμα 4.6a). Ακολούθησε ασύμμετρη διϋδροξυλίωση του διπλού δεσμού για να προκύψει η διόλη **237**. Φωτοξείδωση της **237** ακολουθούμενη από προσθήκη Me_2S και τέλος όξινη κατεργασία έδωσε την επιθυμητή κετάλη **238**.

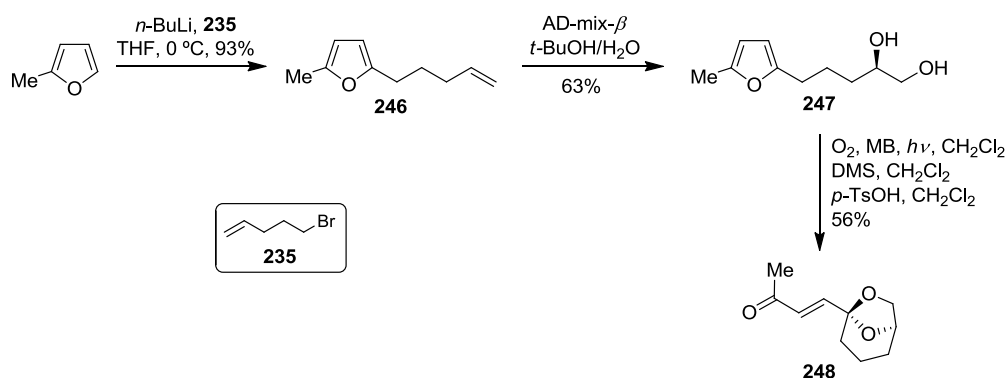
Στη συνέχεια, συντέθηκε το φουρανικό παράγωγο **241** (Σχήμα 4.6b), το οποίο φέρει υδροξυλομάδες στη β -θέση της μιας πλευρικής αλυσίδας και στις δ - και ϵ -θέσεις της άλλης πλευρικής αλυσίδας όπως αναμένεται να έχει και το υπόστρωμα φωτοξείδωσης **233** σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήματος 4.4. Σε αυτή την περίπτωση, μετά από την φωτοξείδωση και την κατεργασία με DMS και

p-TsOH παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του σπειροκεταλικού παραγώγου **243** και όχι του επιθυμητού παραγώγου **242**. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι έλαβε χώρα μια ενδομοριακή *oxa*-Michael αντίδραση από το β -υδροξύλιο με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός επιπλέον πενταμελούς δακτυλίου. Για να αποφευχθεί η μη επιθυμητή *oxa*-Michael αντίδραση, η β -υδροξυλομάδα στο φουράνιο **245** προστατεύτηκε με την μορφή βενζυλικού αιθέρα (Σχήμα 4.6c). Σ' αυτή την περίπτωση μετά από φωτοξείδωση και κατεργασία με DMS και *p*-TsOH παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού σπειροκεταλικού παραγώγου **242**, το οποίο διαθέτει τον ίδιο σκελετό με το προϊόν που αναμένεται να προκύψει από φωτοξείδωση του υποστρώματος **233** (Σχήμα 4.4).



Σχήμα 4.6: Μελέτες για τη σύνθεση του σπειροκεταλικού πυρίνα της attenol B.

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήματος 4.4, μετά από φωτοξείδωση του υποστρώματος **233**, αναμένεται να προκύψει η α,β -ακόρεστη κετόνη **232**, στην οποία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί χημειοεκλεκτική αναγωγή του διπλού δεσμού που είναι σε συζυγία με την καρβονυλομάδα. Για τη μελέτη της αναγωγής του διπλού δεσμού που είναι σε συζυγία με την κετόνη, συντέθηκε η α,β -ακόρεστη κετόνη **248**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.7.



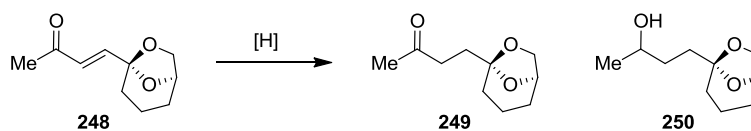
Σχήμα 4.7: Σύνθεση της α,β -ακόρεστης κετόνης **248**.

Η μελέτη της χημειοεκλεκτικής 1,4-αναγωγής παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.1. Αρχικά δοκιμάστηκαν συνθήκες συζυγιακής αναγωγής παρουσία Cu(I). Συγκεκριμένα, σε συνθήκες MeLi/CuI/DIBAL-H¹⁶⁰ (καταχώρηση 1), η αντίδραση δεν έδωσε καθόλου προϊόν. Στη συνέχεια, αναγωγή του **248** με catecholborane παρουσία καταλύτη Wilkinson¹⁶¹ (καταχώρηση 2) έδωσε το επιθυμητό προϊόν **249** σε πολύ μικρά ποσοστά. Τέλος, μελετήθηκε η αναγωγή με NaBH₄ παρουσία NiCl₂.¹⁶² Υπό αυτές τις συνθήκες σε διαλύτη νερό (καταχώρηση 3) παρατηρήθηκε ο σχηματισμός μίγματος των ενώσεων **249** και **250** με κύριο προϊόν το **250** το οποίο έχει υποστεί και 1,2-αναγωγή. Ωστόσο όταν χρησιμοποιήθηκε MeOH ως διαλύτης (καταχώρηση 4) παρατηρήθηκε και πάλι σχηματισμός μίγματος των ενώσεων **249** και **250** με κύριο προϊόν αυτή τη φορά την κετόνη **249** σε αναλογία 4:1 και 68% συνολική απόδοση.

¹⁶⁰ (a) Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537; (b) Crimmins, M. T.; Martin, T. J.; Martinot, T. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3890.

¹⁶¹ Evans, D. A.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5678.

¹⁶² Aramini, A.; Brinchi, L.; Germani, R.; Savelli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1793.



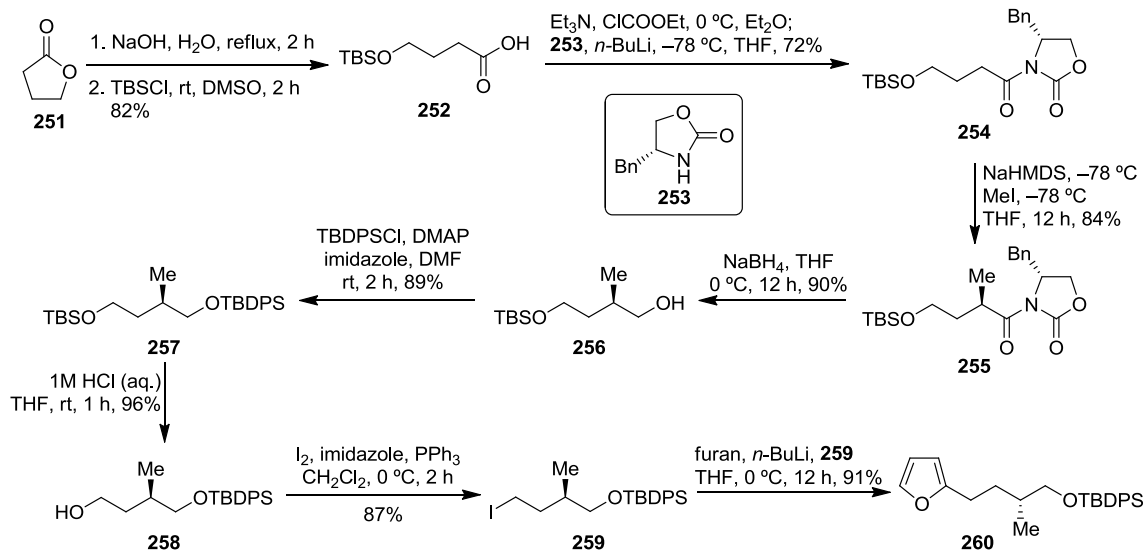
Entry	Reagents	Solvent	Temp (°C)	249:250	Yield (%)
1	MeLi/CuI, DIBAL-H	THF/HMPA = 4:1	-50 °C to rt	-	0
2	catecholborane, Rh(PPh ₃) ₃ Cl	THF	-20 °C to rt	0:1	<5
3	NaBH ₄ , NiCl ₂	H ₂ O	rt	1:2	60 ^a
4	NaBH ₄ , NiCl ₂	MeOH	rt	4:1	68 ^b

^a Compound **250** is the major product. ^b **249:250** = 4:1.

Πίνακας 4.1: Συνθήκες χημειοεκλεκτικής αναγωγής της α,β -ακόρεστης κετόνης **248**.

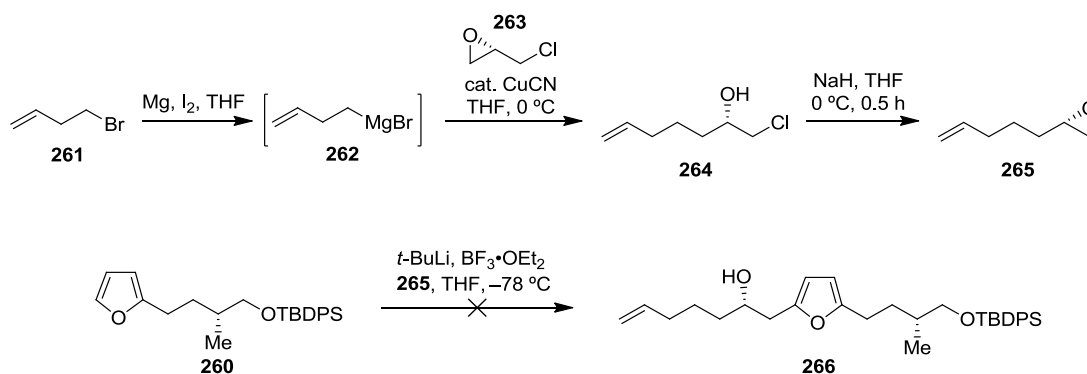
Έχοντας λοιπόν μελετήσει τον σχηματισμό του σπειροκεταλικού πυρήνα της attenol B και τη χημειοεκλεκτική αναγωγή της α,β -ακόρεστης κετόνης **248**, ακολούθησε η προσπάθεια σύνθεσης του φυσικού προϊόντος με βάση τη ρετροσυνθετική ανάλυση που προτείνεται στο Σχήμα 4.4. Πρώτος στόχος της συνθετικής προσέγγισης ήταν η σύνθεση του οπτικά καθαρού μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **260** (Σχήμα 4.8). Η σύνθεση επιτεύχθηκε ξεκινώντας από την εμπορικά διαθέσιμη λακτόνη **251**, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 4.8. Σαπωνοποίηση της λακτόνης **251** με υδροξείδιο του νατρίου ακολουθούμενη από προστασία με TBSCl της πρωτοταγούς αλκοόλης, απέδωσε το ελεύθερο οξύ **252**. Αυτό με τη σειρά του ενεργοποιήθηκε με χλωροανθρακικό αιθυλεστέρα και ακολούθως το μίγμα που προέκυψε υποβλήθηκε σε επεξεργασία με το άλας με λίθιο της οξαζολιδιόνης **253** για να δώσει το αμίδιο **254**. Ακολούθησε μεθυλίωση του αμιδίου **254** με MeI για να δώσει το **255** με πολύ υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα (*dr* > 96:4).¹⁶³ Αναγωγική απομάκρυνση της οξαζολιδιόνης με NaBH₄ έδωσε την πρωτοταγή αλκοόλη **256**. Μετά από προστασία με TBDPSCl της υδροξυλομάδας προέκυψε το προϊόν **257**, το οποίο με κατεργασία με 1 M HCl έδωσε την πρωτοταγή αλκοόλη **258**. Ιωδίωση της αλκοόλης **258** και στη συνέχεια αλκυλίωση του φουρανίου με το ιωδίδιο **259** απέδωσε το φουράνιο **260** με υψηλή οπτική καθαρότητα.

¹⁶³ (a) Ma, J.-Y.; Huang, W.; Wei, B.-G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4598; (b) Bajpai, R.; Yang, F.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7965.



Σχήμα 4.8: Εναντιοεκλεκτική σύνθεση του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **260**.

Μετά την επιτυχή σύνθεση του φουρανίου **260** πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες σύνθεσης του διϋποκατεστημένου φουρανίου **266** (Σχήμα 4.9). Διάνοιξη του εμπορικά διαθέσιμου εποξειδίου **263** μετά από προσβολή του από το αντιδραστήριο Grignard **262** απέδωσε τη χλωροϋδρίνη **264**. Υπό βασικές συνθήκες, σχηματίζεται ο οξιρανικός δακτύλιος αποδίδοντας το ακόρεστο εποξείδιο **265**, το οποίο συντίθεται σε ένα συνθετικό στάδιο από το **261** και χρησιμοποιείται χωρίς να απομονωθεί.¹⁶⁴ Για τον σχηματισμό του διϋποκατεστημένου φουρανίου **266**, επιχειρήθηκε διάνοιξη του εποξειδίου **265** από το ανιόν του φουρανίου **260**, χωρίς επιτυχία.

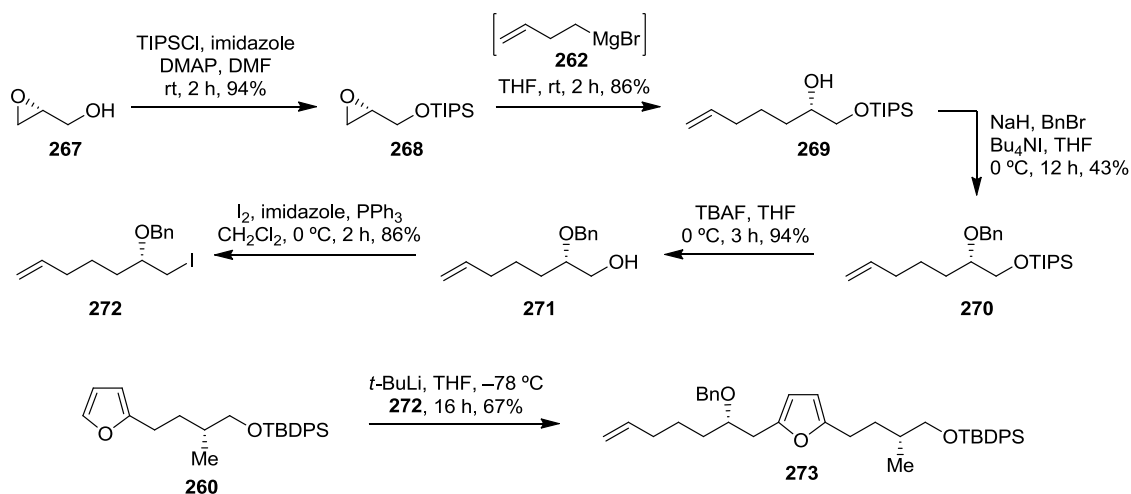


Σχήμα 4.9: Προσπάθεια σύνθεσης του διϋποκατεστημένου φουρανίου **266**.

Λόγω της αποτυχίας της σύνθεσης του διϋποκατεστημένου φουρανίου **266** ακολουθήθηκε μια εναλλακτική πορεία. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.10,

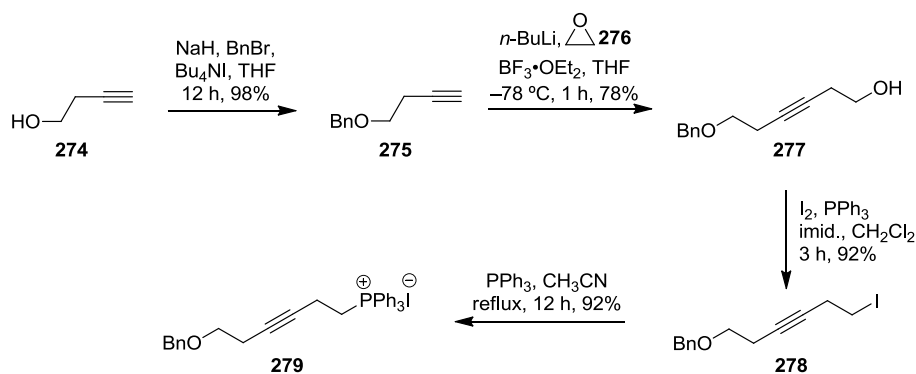
¹⁶⁴ Kubizna, P.; Špánik, I.; Kožíšek, J.; Szolcsányi, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2351.

πραγματοποιήθηκε προστασία της αλκοόλης **267** με TIPSCl και ακολούθως διάνοιξη του εποξειδίου με το αντιδραστήριο Grignard **262** για τον σχηματισμό της οπτικά καθαρής αλκοόλης **269**. Μετά από διαδοχικές αντιδράσεις προστασίας, αποπροστασίας και ιωδίωση συντέθηκε το οπτικά καθαρό ιωδίδιο **272**. Αλκυλίωση του φουρανίου **260** με το ιωδίδιο **272**, έδωσε το διϋποκατεστημένο φουράνιο **273**.



Σχήμα 4.10: Σύνθεση του διϋποκατεστημένου φουρανίου **273**.

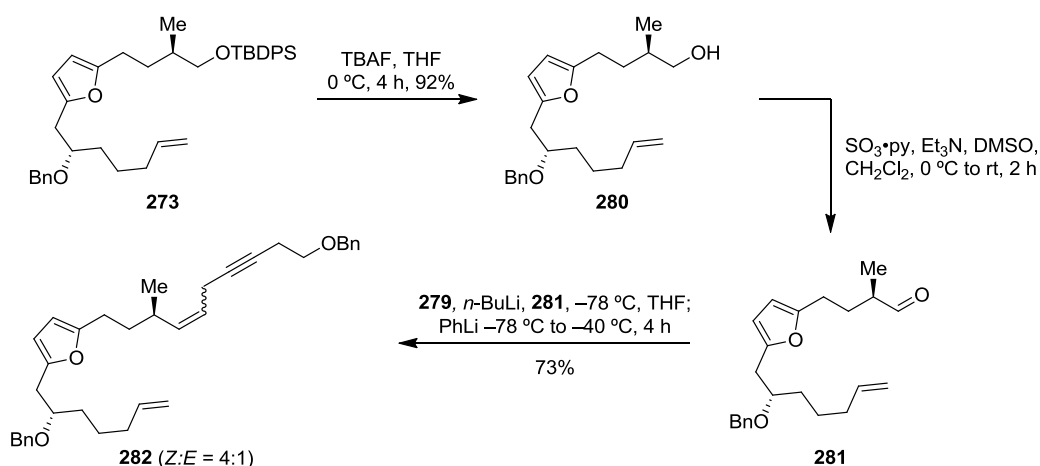
Μετά την επιτυχημένη σύνθεση του φουρανίου **273**, ακολούθησε η προσπάθεια σύνθεσης του φουρανίου τύπου **234** σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση (Σχήμα 4.4). Αρχικά συντέθηκε το φωσφονιακό άλας **279** του οποίου η σύνθεση ξεκίνησε από την αλκοόλη **274** (Σχήμα 4.11). Προστασία της αλκοόλης **274** έδωσε τον βενζυλο αιθέρα **275**. Ακολούθησε διάνοιξη του εποξειδίου **276**¹⁶⁵ από το ανιόν του **275** για τον σχηματισμό της αλκοόλης **277**. Ιωδίωση της αλκοόλης **277** και ακολούθως αντίδραση με τριφαινυλοφωσφίνη απέδωσε το φωσφονιακό άλας **279**.



Σχήμα 4.11: Σύνθεση του φωσφονιακού άλατος **279**.

¹⁶⁵ (a) Delorme, D.; Girard, Y.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3635; (b) Mohapatra, D. K.; Das, P. P.; Pattanayak, M. R.; Gayatri, G.; Sastry, G. N.; Yadav, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4775.

Αποπροστασία της πρωτοταγούς υδροξυλομάδας του **273** απέδωσε την αλκοόλη **280** (Σχήμα 4.12). Ακολούθησε οξείδωση Parikh-Doering¹⁶⁶ της αλκοόλης **280** προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **281**, η οποία υποβλήθηκε σε αντίδραση Wittig (Schlosser modification)¹⁶⁷ χωρίς να απομονωθεί. Κατεργασία του φωσφονιακού άλατος **279** με *n*-BuLi οδήγησε στο αντίστοιχο μη σταθεροποιημένο υλίδιο, το οποίο αντέδρασε με την αλδεΐδη **281** και το μίγμα που προέκυψε κατεργάστηκε με PhLi σε χαμηλή θερμοκρασία. Ανάλυση των προϊόντων της αντίδρασης με φασματοσκοπία ¹H NMR, έδειξε τον σχηματισμό των ισομερών αλκενίων σε αναλογία *Z*:*E* = 4:1 και απόδοση 73%. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε μικρή κλίμακα και κατέστη δυνατή η απομόνωση κυρίως του (*Z*)-αλκενίου **282**. Λόγω έλλειψης χρόνου δεν ήταν εφικτή η επανάληψη της συνθετικής πορείας που αναπτύχθηκε, έτσι ώστε να βελτιστοποιηθούν οι συνθήκες της αντίδρασης Wittig (Schlosser modification) και να συντεθεί το (*E*)-ισομερές του **282** ως κύριο προϊόν. Μελλοντικά θα μπορούσε να διερευνηθεί εκτενέστερα το γεωμετρικό αποτέλεσμα της συγκεκριμένης αντίδρασης.



Σχήμα 4.12: Σύνθεση του φουρανίου **282**.

¹⁶⁶ (a) Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3175; (b) Fuwa, H.; Nakajima, M.; Shi, J.; Takeda, Y.; Saito, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1106; (c) Nicolaou, K. C.; Shah, A. A.; Korman, H.; Khan, T.; Shi, L.; Worawalai, W.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9203.

¹⁶⁷ (a) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 126; (b) Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2097; (c) Duffield, J. J.; Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 472; (d) Couladouros, E. A.; Mihou, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4861; (e) Khair, N.; Singh, K.; Garcia, M.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5779.

4.4 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, επιτεύχθηκε ο σχηματισμός του σπειροκεταλικού πυρήνα της attenol B από φωτοξείδωση απλών φουρανίων. Στη συνέχεια, διεξήχθη η χημειοεκλεκτική αναγωγή της α,β -ακόρεστης κετόνης που προέκυψε από τη φωτοξείδωση ενός απλού φουρανίου. Μετά από αυτές τις επιτυχείς μελέτες σύνθεσης του βασικού σκελετού της attenol B, πραγματοποιήθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση του επιθυμητού πρόδρομου υποστρώματος φωτοξείδωσης (*E*)-**282** ως δευτερεύοντος προϊόντος μιας αντίδρασης Wittig. Η ολική σύνθεση των φυσικών προϊόντων attenols A και B έχει σταματήσει στο σημείο αυτό, και μελλοντικές προσπάθειες αναμένεται να οδηγήσουν στην ολοκλήρωση της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Πειραματικό Μέρος

5.1 Γενικές τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών Et₂O και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Το CH₂Cl₂ ξηράθηκε με απλό αργό πέρασμα από στήλη χρωματογραφίας με υλικό πλήρωσεως SiO₂. Ο διαλύτης DMF αποστάχθηκε με θέρμανση υπό υψηλό κενό, σε αποστακτική συσκευή που περιείχε CaH₂ ως ξηραντικό και στη συνέχεια αποθηκεύτηκε σε δοχείο με molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (tlc) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρατήρησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων tlc χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειικού δημήτριου (cerium(IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιείχε H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O) (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ως σύστημα εμφάνισης, το οποίο παρασκευάστηκε με προσθήκη KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g) και 5% υδατικού διαλύματος NaOH (5 mL), σε H₂O (300 mL). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0.040 – 0.063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλουσης. Τα πειράματα ακτινοβολήσης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimax Cermax 300 W και λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹). Ο πνευματικός εκνεφωτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας εκνεφωτής SeaSpray U-Series (Glass Expansion) σχεδιασμένος να παρέχει διαλύματα με αυξημένα επίπεδα διαλελυμένων στερεών (έως και 20%).

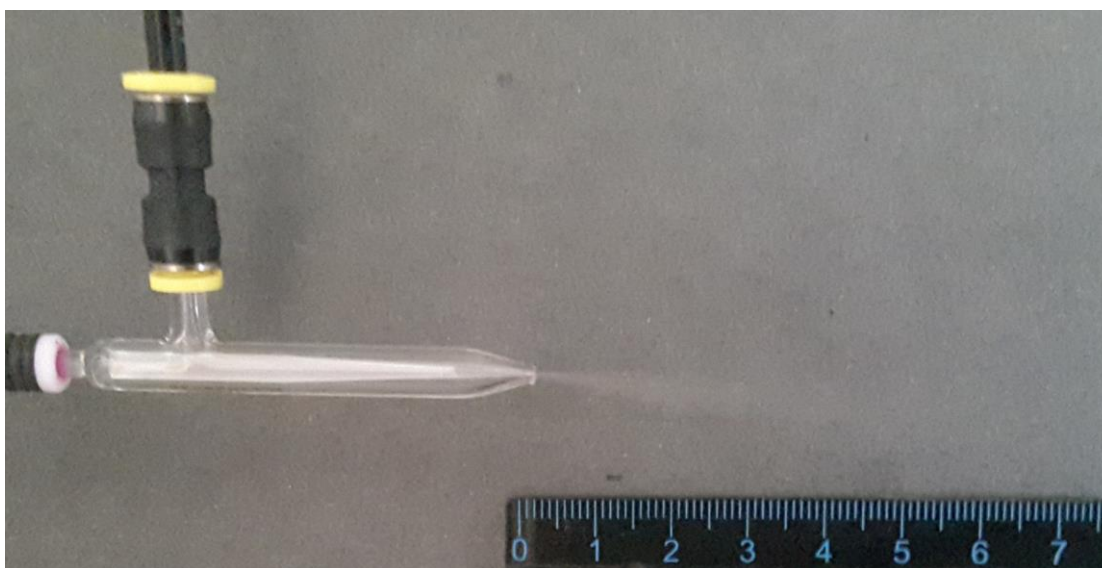
Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Avance III-500 (¹H, ¹³C, NOE) και Avance-300 (¹H, ¹³C), τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Τα πειράματα NOE μετρήθηκαν με NOE διαφοράς. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet,

quin = quintet, sext = sextet, sept = septet, m = multiplet, br = broad. Τα φάσματα υψηλής ανάλυσης φασματομετρίας μάζας (HR-MS) ελήφθησαν σε φασματόμετρο μάζας Agilent G6220A TOF-MS. Τέλος, οι μετρήσεις οπτικής στροφής ελήφθησαν σε πολωσίμετρο Kruss Optronic GmbH P3000 (μήκος κυψελίδας 100 mm).

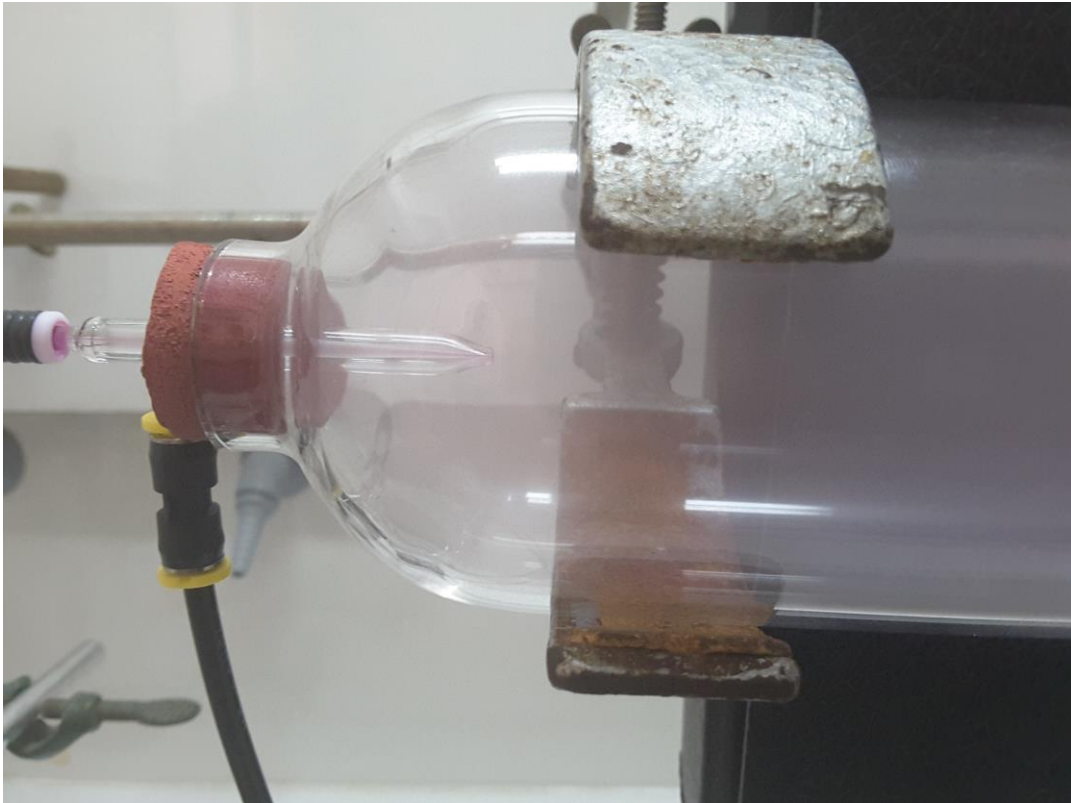
5.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 2



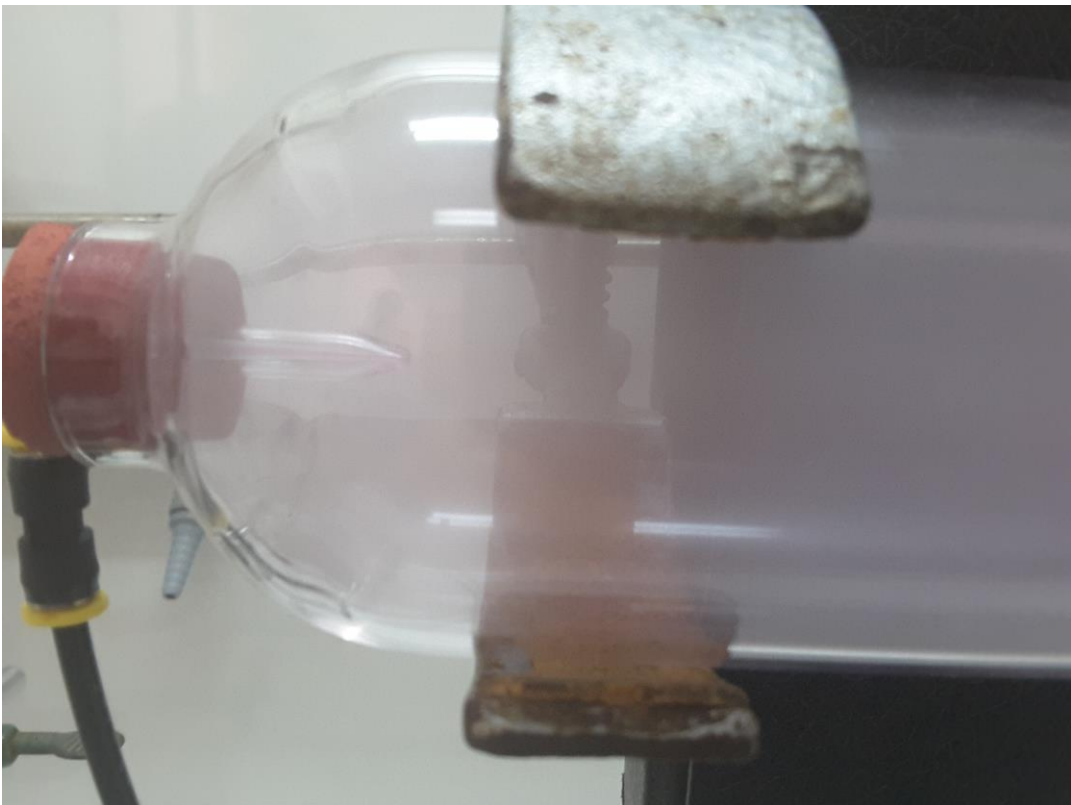
Εικόνα 5.1: Ο φωτοαντιδραστήρας NebPhotOX σε λειτουργία.



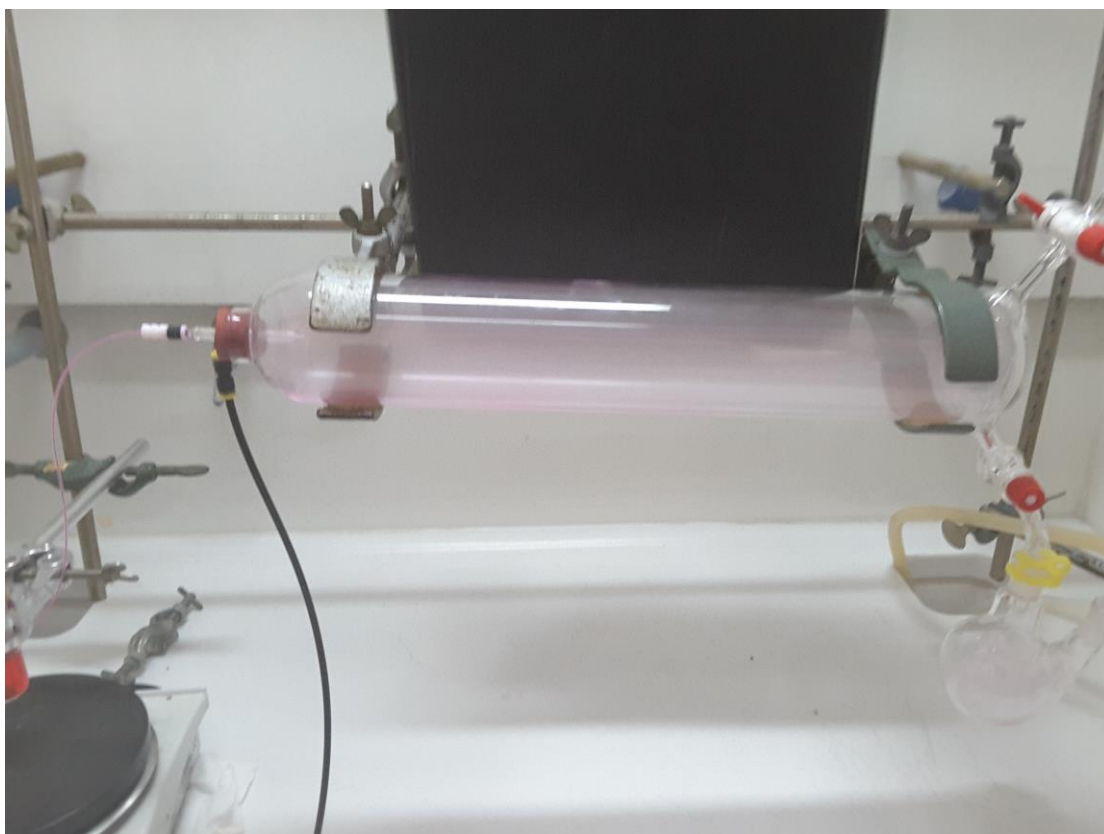
Εικόνα 5.2: Η κωνική γωνιά του εκνεφώματος.



Εικόνα 5.3: Το σύννεφο του αερολύματος, το οποίο σχηματίστηκε μετά από 10 sec εκνέφωσης.



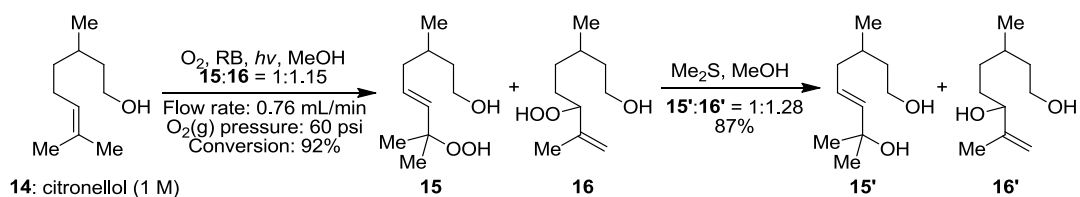
Εικόνα 5.4: Το σύννεφο του αερολύματος, το οποίο σχηματίστηκε μετά από 20 sec εκνέφωσης.



Εικόνα 5.5: Το σύννεφο του αερολύματος, το οποίο σχηματίστηκε μετά από 30 sec εκνέφωσης. Η ταινία από λαμπάκια LEDs έχει αφαιρεθεί, έτσι ώστε να είναι πιο ευδιάκριτο το αερόλυμα στον κύλινδρο του φωτοαντιδραστήρα.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ: Λήφθηκαν μέτρα για τη μείωση όλων των πιθανών πηγών ανάφλεξης στο χώρο της απαγωγού (σπινθήρες ή φλόγες, π.χ. το τροφοδοτικό των LEDs βρισκόταν έξω από την απαγωγό) στον οποίο λειτουργούσε το σύστημα NebPhotOX. Ο αντιδραστήρας λειτουργούσε σε θερμοκρασία δωματίου και ατμοσφαιρική πίεση χωρίς κάποια σημαντική εισφορά θερμότητας από τα LEDs χαμηλής τάσης. Επιπλέον, η απαγωγός ήταν πάντα επαρκώς αεριζόμενη με υψηλή ροή αέρα. Οι συνθήκες λειτουργίας του αντιδραστήρα και της απαγωγού εμπόδιζαν τη στασιμότητα του οξυγόνου στο σύστημα. Επιπρόσθετες προφυλάξεις περιελάμβαναν τη χρήση προστατευτικών γυαλιών από την ακτινοβολία.

Αντιπροσωπευτική φωτοξείδωση της β -citronellol (**14**)

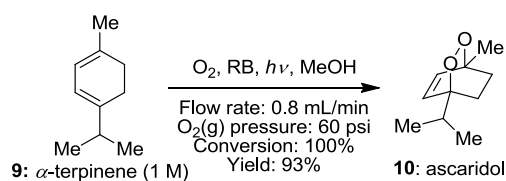


β -Citronellol (**14**, 0.912 mL, 5 mmol) και rose Bengal (41 mg, 0.04 mmol) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.6 mL min⁻¹). Ταυτόχρονα, το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύλινδρο της αντίδρασης χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (60 psi). Μετά από 6.6 min όλο το διάλυμα είχε ψεκαστεί και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου μίγματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό της μετατροπής της αντίδρασης μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR. Ακολούθως, προστέθηκε Me₂S (1.46 mL, 20 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα που προέκυψε συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδοντας μίγμα της 3,7-dimethyloct-5-ene-1,7-diol (**15'**) και 3,7-dimethyloct-7-ene-1,6-diol (**16'**, **15':16'** = 1:1.28, 749 mg, 87%) ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) μίγμα ισομερών: δ = 5.64 – 5.56 (m, 2H, **15'**), 4.93 (m, 1H, **16'**), 4.84 (m, 1H, **16'**), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 1H, **16'**), 3.75 – 3.63 (m, 2H for **15'** plus 2H for **16'**), 2.08 – 2.02 (m, 1H, **15'**), 1.94 – 1.87 (m, 1H, **15'**), 1.72 (s, 3H, **16'**), 1.69 – 1.52 (m, 5H), 1.47 – 1.34 (m, 3H), 1.31 (s, 6H, **15'**), 1.28 – 1.04 (m, 2H), 0.92 – 0.89 (m, 3H for **15'** plus 3H for **16'**) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) μίγμα ισομερών: δ = 147.6 (**16'**), 147.5 (**16'**), 139.6 (**15'**), 125.2 (**15'**), 111.1 (**16'**), 110.9 (**16'**), 76.3 (**16'**), 75.9 (**16'**), 70.7 (**15'**), 60.9 (**15'** and **16'**), 39.7, 39.7, 39.6, 39.2, 32.6, 32.5, 32.2, 32.0, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.2, 19.6, 19.6, 19.5, 17.6, 17.4 ppm.

Αντιπροσωπευτική φωτοξείδωση του α -terpinene (9)

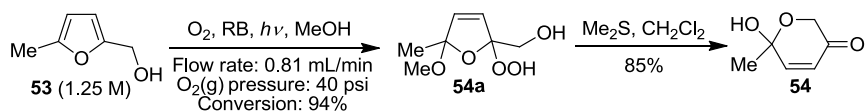


α -Terpinene (**9**, 0.81 mL, 5 mmol) και rose Bengal (41 mg, 0.04 mmol) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.6 mL min^{-1}). Ταυτόχρονα, το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύλινδρο της αντίδρασης χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (60 psi). Μετά από 6.25 min όλο το διάλυμα είχε ψεκαστεί και η τρίδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Η μετατροπή της αντίδρασης προσδιορίστηκε με βάση το φάσμα $^1\text{H NMR}$ του ακατέργαστου μίγματος, το οποίο στη συνέχεια καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) αποδίδοντας την ascaridol (**10**, 782 mg, 93%) ως άχρωμο λάδι.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.49$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), $2.08 - 1.98$ (m, 2H), 1.93 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), $1.55 - 1.46$ (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.3$, 133.0 , 79.8 , 74.3 , 32.1 , 29.5 , 25.6 , 21.4 , 17.2 , 17.1 ppm.

Αντιπροσωπευτική φωτοξείδωση της (5-methylfuran-2-yl)methanol (53)



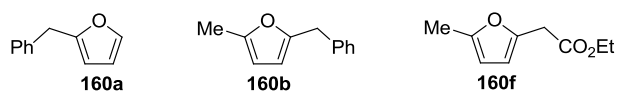
(5-Methylfuran-2-yl)methanol (**53**, 701 mg, 6.25 mmol) και rose Bengal (51 mg, 0.05 mmol) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (flow rate 0.6 mL min^{-1}). Ταυτόχρονα, το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύλινδρο της αντίδρασης χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (40 psi). Μετά από 6.2 min όλο το διάλυμα είχε ψεκαστεί και η τρίδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας

μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα και στη συνέχεια συμπυκνώθηκε υπό κενό. Η μετατροπή της αντίδρασης προσδιορίστηκε με βάση το φάσμα ^1H NMR του ακατέργαστου μίγματος, το οποίο στη συνέχεια διαλύθηκε σε CH_2Cl_2 (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη Me_2S (1.83 mL, 25 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h στην ίδια θερμοκρασία. Το διάλυμα που προέκυψε συμπυκνώθηκε υπό κενό και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) αποδίδοντας την 6-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-3(6*H*)-one (**54**, 681 mg, 85%) ως λευκό στερεό.

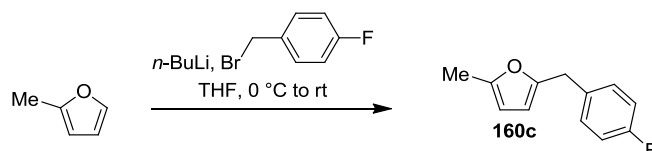
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 1.64 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 194.8, 148.8, 126.5, 92.8, 66.5, 27.9 ppm.

Οι ακόλουθες ενώσεις παρασκευάστηκαν με μεθόδους γνωστές στη βιβλιογραφία:
160a,¹³⁴ **160b**,¹¹⁴ **160f**.¹⁶⁸



Σύνθεση του 2-(4-fluorobenzyl)-5-methylfuran (**160c**)



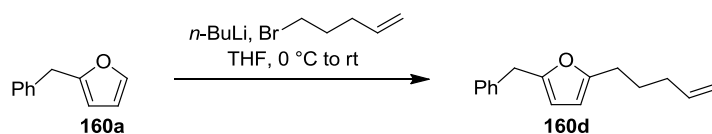
Σε διάλυμα 2-methylfuran (4.1 mL, 45 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (12.2 mL, 1.6 M σε εξάνια, 19.5 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (1.87 mL, 15 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 2 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 100:1) αποδίδοντας το προϊόν **160c** (2.71 g, 95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 161.6 (d, *J* = 243.8 Hz, F-Ph-C(ipso)), 152.4, 151.1, 134.1 (d, *J* = 2.9 Hz, F-Ph-C(para)), 130.1 (d, *J* = 8.0 Hz, F-Ph-C(meta), 2C), 115.2 (d, *J* = 21.1 Hz, F-Ph-C(ortho), 2C), 106.9, 106.0, 33.7, 13.5 ppm.

¹⁶⁸ Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I; Tofi, M.; Montagnon, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 259.

Σύνθεση του 2-benzyl-5-(pent-4-en-1-yl)furan (160d)

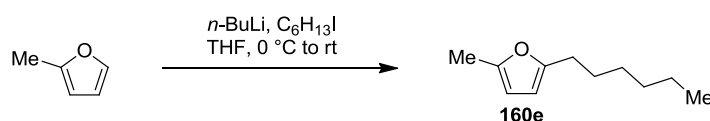


Σε διάλυμα 2-benzylfuran (**160a**, 2.98 g, 18.83 mmol) σε άνυδρο THF (14 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (11.8 mL, 1.6 M σε εξάνια, 18.83 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε 5-bromopent-1-ene (2.0 mL, 16.94 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 100:1) αποδίδοντας το προϊόν **160d** (3.6 g, 94%).

¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ = 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 5.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.01 (dq, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 152.6, 138.5, 138.3, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 114.8, 106.6, 105.3, 34.5, 33.1, 27.4, 27.2 ppm.

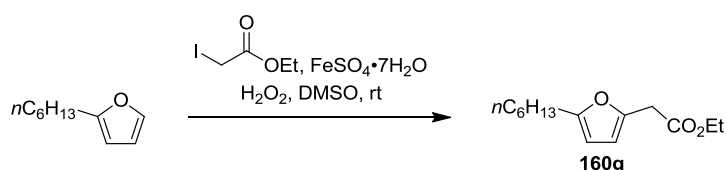
Σύνθεση του 2-hexyl-5-methylfuran (160e)



Σε διάλυμα 2-methylfuran (2.57 mL, 28.5 mmol) σε άνυδρο THF (14 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (7.72 mL, 1.6 M σε εξάνια, 12.35 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα 1-iodohexane (1.40 mL, 9.5 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 2 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με

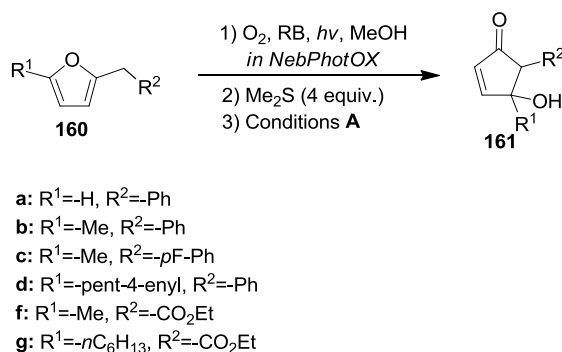
Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 100:1) αποδίδοντας το προϊόν **160e** (1.5 g, 95%).
¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ = 5.84 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 149.9, 105.7, 105.0, 31.6, 28.9, 28.1 (2C), 22.6, 14.0, 13.5 ppm.

Σύνθεση του ethyl 2-(5-hexylfuran-2-yl)acetate (**160g**)



Σε διάλυμα 2-hexylfuran¹⁵⁰ (2.59 g, 17.0 mmol) σε υψηλής καθαρότητας DMSO (120 mL) προστέθηκε ethyl iodoacetate (2.0 mL, 17.0 mmol). Ακολούθως προστέθηκαν FeSO₄·7H₂O (2.36 g, 8.5 mmol) και διάλυμα H₂O₂ 30% wt. (8.7 mL, 85 mmol) σε τέσσερα ίσα μέρη κάθε 30 min, ενώ η φιάλη αντίδρασης τοποθετήθηκε σε υδατόλουτρο σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 12 h. Στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (3× 40 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και πλύθηκαν με H₂O (2× 60 mL), ξηράνθηκαν με MgSO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1) αποδίδοντας το προϊόν **160g** (2.18 g, 54%).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H) 1.36-1.22 (m, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 156.1, 145.6, 108.3, 105.4, 61.0, 34.2, 31.5, 28.8, 28.0, 27.9, 22.5, 14.1, 14.0 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των 4-hydroxycyclopent-2-enones τύπου 161

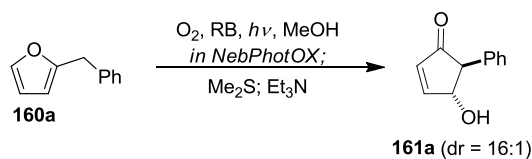


Τα υποκατεστημένα φουράνια **160a-d** και **160f-g** (2.5 mmol για το **160a** ή 5.0 mmol για τα **160b-d** και **160f-g**) και rose Bengal (1 mol%, 25.4 mg στην περίπτωση του **160a** ή 50.8 mg στην περίπτωση των **160b-d** και **160f-g**) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL, 0.5 M για το **160a** ή 1.0 M για τα **160b-d** και **160f-g**). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.5 mL min⁻¹) και άρχισε η χρονομέτρηση για τον υπολογισμό του ακριβούς ρυθμού ροής. Το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύκλινδρο της αντίδρασης με ταυτόχρονη ακτινοβολή από λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹) χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (50 psi). Μόλις τελείωσε ο ψεκασμός του διαλύματος, υπολογίστηκε ο ακριβής ρυθμός ροής και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου μίγματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό των μετατροπών των αντιδράσεων μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR. Ακολούθως, προστέθηκε Me₂S (4 equiv, 730 μL, 10 mmol στην περίπτωση του **160a** ή 1.46 mL, 20 mmol στην περίπτωση των **160b-d** και **160f-g**) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρώθηκε η αναγωγή, βάσει ανάλυσης tlc, προστέθηκε Et₃N (0.3 equiv, 105 μL, 0.75 mmol στην περίπτωση του **160a** ή 209 μL, 1.5 mmol στην περίπτωση των **160b-d** και **160f-g**) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 0.5 – 1 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (3 × 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, ξηράνθηκαν με MgSO₄ και

συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τις αντίστοιχες 4-hydroxycyclopent-2-enones τύπου **161**.

Για το υποκατεστημένο φουράνιο **160b** εφαρμόστηκε η ίδια πειραματική διαδικασία σε μεγαλύτερη κλίμακα (50 mmol) με παρόμοια αποτελέσματα.

4-Hydroxy-5-phenylcyclopent-2-enone (**161a**)^{101a,114}



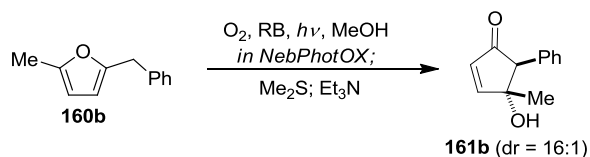
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160a** (395 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.45 min (ρυθμός ροής στα 0.59 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et_3N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) απέδωσε το προϊόν **161a** (330 mg, 76%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.36 (dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 6.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.4, 163.1, 136.5, 133.1, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 126.9, 78.0, 61.3 ppm.

Η σχετική στερεοχημεία προσδιορίστηκε με σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων NMR από τη βιβλιογραφία^{101a,114} με τα δικά μας δεδομένα.

4-Hydroxy-4-methyl-5-phenylcyclopent-2-enone (**161b**)^{101b,116b,114}



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160b** (860 mg, 5.0

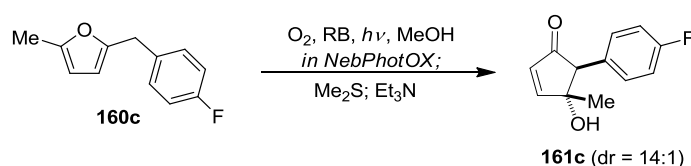
mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.20 min (ρυθμός ροής στα 0.54 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 1 επιπλέον h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) απέδωσε το προϊόν **161b** (658 mg, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.07 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.1, 165.6, 135.2, 132.2, 129.8 (2C), 128.5 (2C), 127.4, 80.3, 65.5, 25.7 ppm.

Η σχετική διαμόρφωση προσδιορίστηκε με σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων NMR από τη βιβλιογραφία^{101b, 116b, 114} με τα δικά μας δεδομένα.

5-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-4-methylcyclopent-2-enone (**161c**)



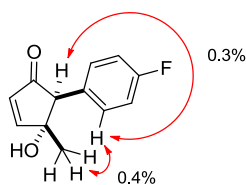
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160c** (950 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.95 min (ρυθμός ροής στα 0.56 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 1 επιπλέον h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) απέδωσε το προϊόν **161c** (784 mg, 76%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 4H), 6.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.37 (brs, 1H), 1.03 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.8, 165.7, 162.1 (d, *J* = 246.1 Hz, F-Ph-C(ipso)), 132.0, 131.3 (d, *J* = 8.0 Hz, F-Ph-C(meta), 2C), 130.9 (d, *J* = 3.2 Hz, F-Ph-C(para)), 115.5 (d, *J* = 21.3 Hz, F-Ph-C(ortho), 2C), 80.1, 64.7, 25.7 ppm.

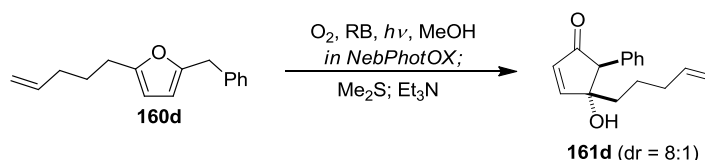
HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₂H₁₂FO₂: 207.0816 [M+H]⁺; found: 207.0816.

NOE



Η *cis* διαμόρφωση προκαλεί μετατόπιση σε υψηλότερα πεδία του σήματος της μεθυλομάδας (1.03 ppm) ως αποτέλεσμα του φαινομένου προάσπισης από τον αρωματικό δακτύλιο.^{101b}

4-Hydroxy-4-(pent-4-enyl)-5-phenylcyclopent-2-enone (**161d**)



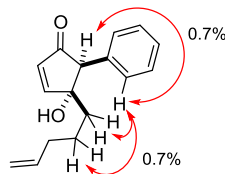
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160d** (1.13 g, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.83 min (ρυθμός ροής στα 0.51 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης διαμόρφωση), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 1 επιπλέον h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1) απέδωσε το προϊόν **161d** (811 mg, 67%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.08 (brs, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 4H) ppm.

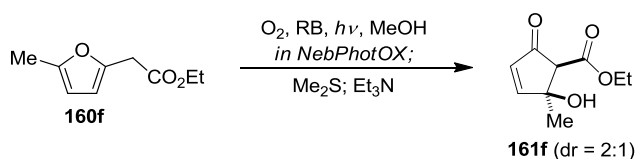
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.4, 164.1, 137.8, 134.5, 132.9, 129.9 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 114.9, 82.5, 66.0, 38.5, 33.7, 23.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₆H₁₉O₂: 243.1380 [M+H]⁺; found: 243.1371.

NOE



Ethyl 2-hydroxy-2-methyl-5-oxocyclopent-3-enecarboxylate (**161f**)¹¹⁴



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160f** (840 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.27 min (ρυθμός ροής στα 0.49 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et_3N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 0.5 επιπλέον h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) απέδωσε το προϊόν **161f** (561 mg, 61%). Η αναλογία των διαστερομερών του προϊόντος **161f**, το οποίο επιμερίζεται εύκολα, προσδιορίστηκε ως 5:1 στο ακατέργαστο μίγμα της αντίδρασης και 2:1 μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.

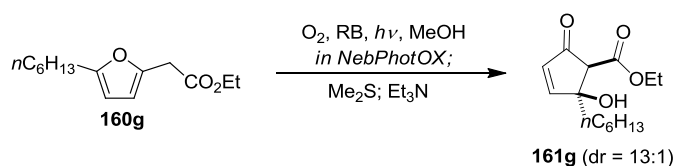
Για το ίδιο υπόστρωμα (**160f**), η διαδικασία επαναλήφθηκε αρκετές φορές χρησιμοποιώντας αέρα ως αέριο εκνέφωσης για διαφορετικές συγκεντρώσεις (Πίνακας 2.5). Τα πειράματα αυτά πραγματοποιήθηκαν σε κάθετο αντιδραστήρα. Ο ρυθμός ροής ήταν μεταξύ $0.55 - 0.62 \text{ mL min}^{-1}$ και οι αποδόσεις κυμαίνονταν από 48 – 69 %.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.49$ (d, $J = 5.7$ Hz, 1H for major), 7.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H for minor), 6.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H for minor plus 1H for major), 4.20 (m, 2H for major plus 2H for minor), 3.78 (s, 1H for major), 3.46 (s, 1H for minor), 3.38 (s, 1H for major), 1.53 (s, 3H for major), 1.48 (s, 3H for minor), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H for major), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H for minor) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 201.0$ (minor), 200.1 (major), 168.3 (1C for major plus 1C minor), 167.5 (major), 165.9 (minor), 131.8 (1C for major plus 1C minor), 78.8 (minor), 77.2 (major), 64.3 (minor), 62.4 (major), 62.0 (major), 61.3 (minor), 27.4 (major), 23.9 (minor), 14.1 (minor), 14.0 (major) ppm.

Η σχετική διαμόρφωση προσδιορίστηκε με σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων NMR με αυτά που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.¹¹⁴

Ethyl 2-hexyl-2-hydroxy-5-oxocyclopent-3-enecarboxylate (**161g**)



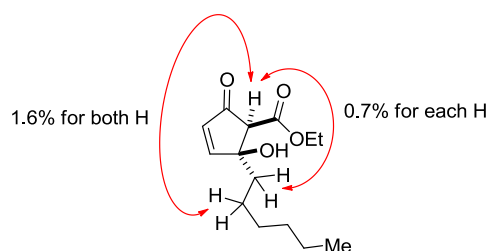
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160g** (1.19 g, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.90 min (ρυθμός ροής στα 0.46 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et_3N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 1 επιπλέον h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) απέδωσε το προϊόν **161g** (597 mg, 47%). Η αναλογία των διαστερομερών του προϊόντος **161g**, το οποίο επιμερίζεται εύκολα, προσδιορίστηκε ως 3:1 στο ακατέργαστο μίγμα της αντίδρασης και 13:1 μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.43 – 1.24 (m, 8H), 1.31 (t, J = 6.8, 3H), 0.88 (t, J = 6.9, 3H) ppm.

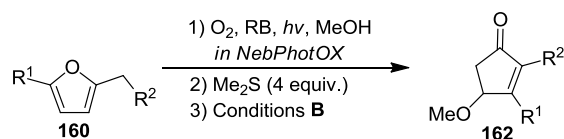
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.1, 168.7, 167.2, 132.3, 79.8, 62.1, 60.9, 40.3, 31.6, 29.4, 23.8, 22.5, 14.0 (2C) ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{14}H_{21}O_4$: 253.1445 $[M-H]^-$; found: 253.1435.

NOE



Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των 4-methoxycyclopent-2-enones τύπου 162

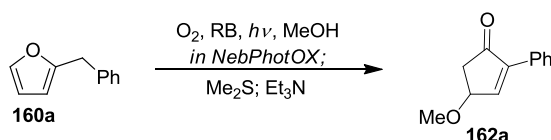


- a: R¹=-H, R²=-Ph
b: R¹=-Me, R²=-Ph
c: R¹=-Me, R²=-pF-Ph
d: R¹=-pent-4-enyl, R²=-Ph
e: R¹=-Me, R²=-nC₅H₁₁
f: R¹=-Me, R²=-CO₂Et
g: R¹=-nC₆H₁₃, R²=-CO₂Et

Τα υποκατεστημένα φουράνια **160a-160g** (2.5 mmol για το **160a** ή 5.0 mmol για τα **160b-160g**) και rose Bengal (1 mol%, 25.4 mg στην περίπτωση του **160a** ή 50.8 mg στην περίπτωση των **160b-160g**) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL, 0.5 M για το **160a** ή 1.0 M για τα **160b-160g**). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.5 mL min⁻¹) και άρχισε η χρονομέτρηση για τον υπολογισμό του ακριβούς ρυθμού ροής. Το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύκλινδρο της αντίδρασης με ταυτόχρονη ακτινοβολήση από λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹) χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (50 psi). Μόλις τελείωσε ο ψεκασμός του διαλύματος, υπολογίστηκε ο ακριβής ρυθμός τροφοδοσίας και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου μίγματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό των μετατροπών των αντιδράσεων μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR. Ακολούθως, προστέθηκε Me₂S (4.0 equiv, 730 μL, 10 mmol στην περίπτωση του **160a** ή 1.46 mL, 20 mmol στην περίπτωση των **160b-g**) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρώθηκε η αναγωγή, βάσει ανάλυσης tlc, προστέθηκε Et₃N (0.5 equiv, 348 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση των **160b-160d** και **160f**, ή 174 μL, 1.25 mmol στην περίπτωση του **160a** ή 1.0 equiv, 696 μL, 5.0 mmol στην περίπτωση του **160g**) ή NaOH (1.5 equiv, 300 mg, 7.5 mmol στην περίπτωση του **160e**) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 1 – 12 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc

(3 × 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, ξηράθηκαν με MgSO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τις αντίστοιχες 4-methoxycyclopent-2-enones of type **162**.

4-Methoxy-2-phenylcyclopent-2-enone (**162a**)^{114,169}

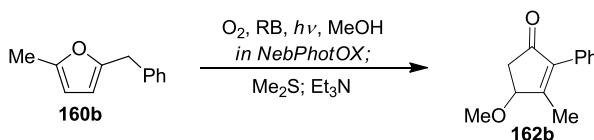


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160a** (395 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.15 min (ρυθμός ροής στα 0.55 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) απέδωσε το προϊόν **162a** (306 mg, 65%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 4.62 (dt, *J*₁ = 5.9 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.91 (dd, *J*₁ = 18.3 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J*₁ = 18.2 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.4, 154.0, 144.5, 130.4, 128.9, 128.3 (2C), 127.4 (2C), 75.9, 56.8, 42.7 ppm.

4-Methoxy-3-methyl-2-phenylcyclopent-2-enone (**162b**)^{114,170}



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160b** (860 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.25 min (ρυθμός

¹⁶⁹ Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8078.

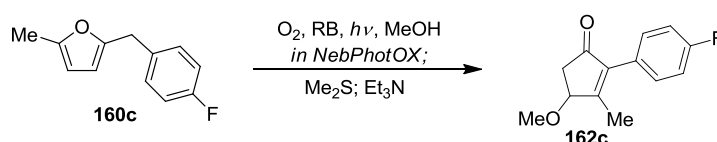
¹⁷⁰ Challener, C. A.; Wulff, W. D.; Anderson, B. A.; Chamberlin, S.; Faron, K. L.; Kim, O. K.; Murray, C. K.; Xu, Y.-C.; Yang, D. C.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1359.

ροής στα 0.54 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) απέδωσε το προϊόν **162b** (757 mg, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.2, 168.2, 141.7, 130.7, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 79.6, 57.3, 40.9, 14.9 ppm.

2-(4-fluorophenyl)-4-methoxy-3-methylcyclopent-2-enone (**162c**)



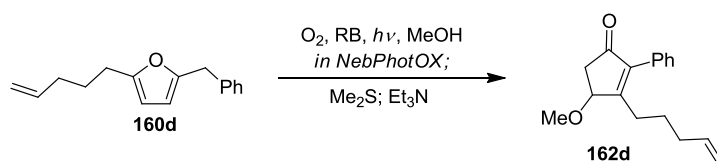
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160c** (950 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης καταναλώθηκαν σε 9.22 min (ρυθμός ροής στα 0.54 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) απέδωσε το προϊόν **162c** (759 mg, 69%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 2.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.1, 168.2, 162.5 (d, *J* = 247.5 Hz, F-Ph-C(ipso)), 140.7, 130.9 (d, *J* = 8.2 Hz, F-Ph-C(meta), 2C), 126.7 (d, *J* = 3.4 Hz, F-Ph-C(para)), 115.3 (d, *J* = 21.6 Hz, F-Ph-C(ortho), 2C), 79.6, 57.4, 40.9, 15.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₃H₁₄FO₂: 221.0972 [M+H]⁺; found: 221.0976.

4-Methoxy-3-(pent-4-enyl)-2-phenylcyclopent-2-enone (**162d**)



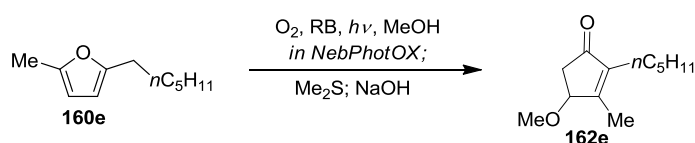
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160d** (1.13 g, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.63 min (ρυθμός ροής στα 0.52 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et_3N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) απέδωσε το προϊόν **162d** (909 mg, 71%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.58 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.81 (dd, J_1 = 18.1 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.48 (dd, J_1 = 18.1 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.2, 171.6, 141.9, 137.5, 130.8, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 115.1, 77.4, 57.2, 40.8, 33.5, 27.6, 26.5 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{17}H_{21}O_2$: 257.1536 $[M+H]^+$; found: 257.1531.

2-Hexyl-4-methoxy-3-methylcyclopent-2-enone (**162e**)



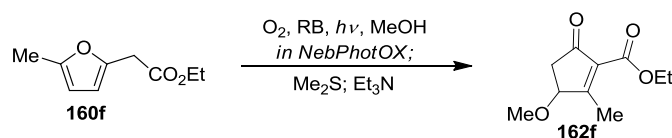
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160e** (830 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.58 min (ρυθμός ροής στα 0.47 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε NaOH και το μίγμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) απέδωσε το προϊόν **162e** (490 mg, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.30 (brd, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.27 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.1, 166.8, 142.9, 79.7, 56.9, 40.5, 31.7, 27.7, 22.8, 22.4, 13.9 (2C) ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₂H₂₁O₂: 197.1536 [M+H]⁺; found: 197.1528.

Ethyl 3-methoxy-2-methyl-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate (**162f**)¹¹⁴

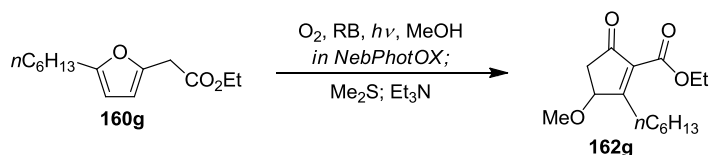


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160f** (840 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.22 min (ρυθμός ροής στα 0.49 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) απέδωσε το προϊόν **162f** (564 mg, 57%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.37 (dd, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.74 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 198.7, 179.1, 162.5, 133.6, 79.0, 60.8, 57.4, 41.0, 15.5, 13.9 ppm.

Ethyl 2-hexyl-3-methoxy-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate (**162g**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160g** (1.19 g, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.83 min (ρυθμός ροής στα 0.51 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc),

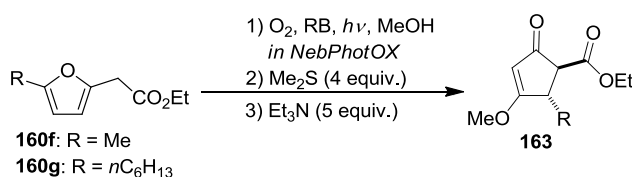
προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) απέδωσε το προϊόν **162g** (536 mg, 40%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.46 (dd, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.81 (ddd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, *J*₃ = 6.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, *J*₃ = 5.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 199.2, 182.3, 162.9, 133.9, 77.6, 61.1, 57.6, 41.3, 31.4, 29.5, 29.0, 27.7, 22.5, 14.1, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₅H₂₅O₄: 269.1747 [M+H]⁺; found: 269.1753.

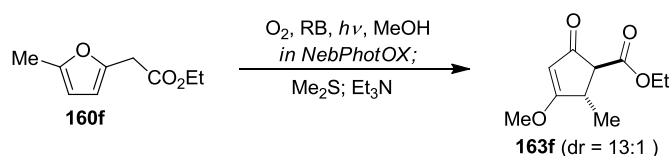
Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των ethyl 4-methoxy-2-oxocyclopent-3-enecarboxylate τύπου **163**



Τα υποκατεστημένα φουράνια **160f** ή **160g** (5.0 mmol) και rose Bengal (1 mol%, 50.8 mg) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL, 1 M τελική συγκέντρωση). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ο ρυθμός ροής ρυθμίστηκε στα 0.5 mL min⁻¹) και άρχισε η χρονομέτρηση για τον υπολογισμό του ακριβούς ρυθμού ροής. Το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύκλινδρο του αντιδραστήρα με ταυτόχρονη ακτινοβολήση από λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹) χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (50 psi). Μόλις τελείωσε ο ψεκασμός του διαλύματος, υπολογίστηκε ο ακριβής ρυθμός ροής και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο μίγμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου μίγματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό των μετατροπών των αντιδράσεων μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR. Ακολούθως, προστέθηκε Me₂S (4.0 equiv, 1.46 mL, 20 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν

ολοκληρώθηκε η αναγωγή, βάσει ανάλυσης tlc, προστέθηκε Et₃N (5.0 equiv, 3.48 mL, 25 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 12 – 48 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (3 × 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, ξηράνθηκαν με MgSO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τους αντίστοιχους ethyl 4-methoxy-2-oxocyclopent-3-enecarboxylates τύπου **163**.

Ethyl 3-methoxy-2-methyl-5-oxocyclopent-3-ene-1-carboxylate (**163f**)



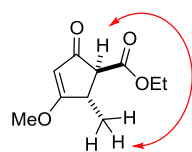
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160f** (840 mg, 5.0 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.18 min (ρυθμός ροής στα 0.49 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) απέδωσε το προϊόν **163f** (614 mg, 62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (s, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (qd, *J*₁ = 7.1 Hz, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 197.1, 193.3, 169.0, 101.7, 61.5, 60.2, 59.1, 39.2, 17.0, 14.1 ppm.

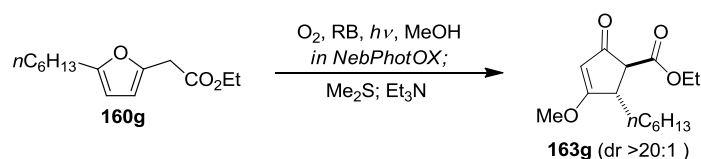
HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₀H₁₅O₄: 199.0965 [M+H]⁺; found: 199.0963.

NOE



0.9% Η σταθερά σύζευξης *J* = 3.0 Hz για το υδρογόνο στα 3.11 ppm υποδεικνύει *trans* στερεοχημεία.^{101a}

Ethyl 2-hexyl-3-methoxy-5-oxocyclopent-3-ene-1-carboxylate (**163g**)



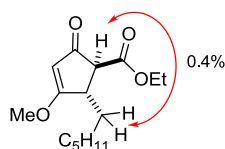
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **160g** (1.19 g, 5.0 mmol), Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 10.68 min (ρυθμός ροής στα 0.47 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε Et₃N και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 48 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) απέδωσε το προϊόν **163g** (630 mg, 47%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 197.4, 192.8, 169.3, 102.1, 61.4, 59.1, 58.2, 44.5, 31.5, 31.2, 28.9, 26.5, 22.4, 14.1, 13.9 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₅H₂₅O₄: 269.1747 [M+H]⁺; found: 269.1747 .

NOE

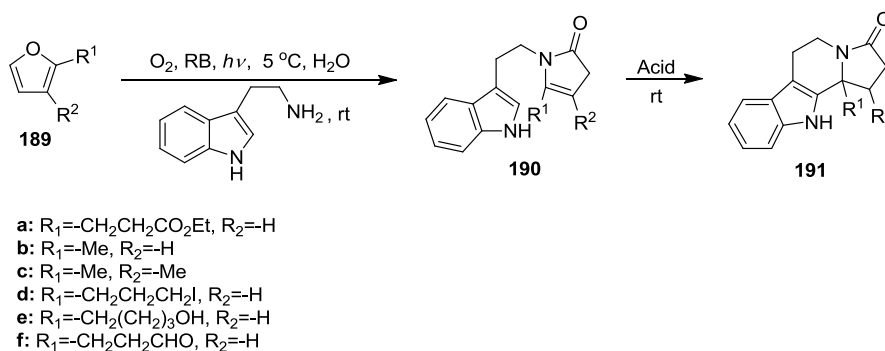


Η σταθερά σύζευξης *J* = 3.0 Hz για το υδρογόνο στα 3.17 ppm υποδεικνύει *trans* στερεοχημεία.^{101a}

5.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 3

Οι ακόλουθες ενώσεις είναι εμπορικά διαθέσιμες: **189a**, **189b** και **189c**, ενώ οι ενώσεις **189d**,¹³⁷ **189e**¹⁷¹ και **189f**^{136b} παρασκευάστηκαν με μεθόδους γνωστές στη βιβλιογραφία.

Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των αζωτούχων πολυκυκλικών ενώσεων **191a-e**, **195** και **196**



Τα υποκατεστημένα φουράνια **189a-c** και **189e-f** (0.9 mmol) διαλύθηκαν σε H₂O (22.5 mL, τελική συγκέντρωση 40 mM) ή στην περίπτωση του **189d** σε μίγμα H₂O/CH₃CN (9:1 v/v, 30 mL, τελική συγκέντρωση 30 mM). Στην περίπτωση των **189a**, **189c** και **189d**, το μίγμα διαλύθηκε πλήρως μετά χρήση υπερήχων. Στη συνέχεια προστέθηκε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (10⁻⁴ M) και το διάλυμα που προέκυψε ψύχθηκε σε παγόλουτρο. Μέσα από το διάλυμα αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολήση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με tlc (στην περίπτωση των **189a** και **189d-f**) ή με NMR (στην περίπτωση των **189b** και **189c**). Μετά την ολοκλήρωση της φωτοξείδωσης (20 min στην περίπτωση των **189a-c** και **189e-f**, 40 min στην περίπτωση του **189d**) τα διαλύματα αφέθηκαν να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα προστέθηκε η κατάλληλη αμίνη (0.9 mmol BnNH₂ στην περίπτωση του **189a** ή tryptamine στην περίπτωση των **189a**, **189d** και **189f** ή 0.54 mmol tryptamine στην περίπτωση του **189b** ή 0.63 mmol tryptamine στην περίπτωση του **189c** ή 1.08 mmol tryptamine στην περίπτωση του **189e**). Στην περίπτωση του **189e**, πριν την προσθήκη της αμίνης, ήταν απαραίτητη η προσθήκη Me₂S (0.9 mmol) και το μίγμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον σχηματισμό

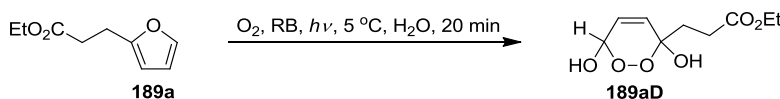
¹⁷¹ Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601.

(βάσει ανάλυσης tlc) της ενδιάμεσου pyrrolidinone **190a** (30 min στην περίπτωση των **189a-d** και **189f** ή 60 min στην περίπτωση του **189e**). Για να αποδειχθεί ο σχηματισμός της, η pyrrolidinone **190a** απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 20 mL), οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερώθηκε με Et₃N, petroleum ether:EtOAc = 5:1).

Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις, οι ενδιάμεσες pyrrolidinones **190a-f** κατεργάστηκαν *in situ* με το κατάλληλο οξύ (0.9 mmol TFA στην περίπτωση του **189a** ή 0.63 mmol TFA στην περίπτωση των **189b** και **189c** ή 1.08 mmol TFA στην περίπτωση του **189d** ή 0.9 mmol *p*-TsOH στην περίπτωση των **189e** και **189f**). Για την σύνθεση της σπειροκυκλικής ένωσης **195**, προστέθηκε TFA (0.27 mmol). Το μίγμα που προέκυψε, αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου (ή 60 min στην περίπτωση των **189d** και **189e**). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε NaCl (300 mg) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1 στην περίπτωση των **191a** και **191d** ή 1:1 στην περίπτωση των **191b-c**, **195** και **196** ή 1:3 στην περίπτωση του **191e**).

Για την επιβεβαίωση του προτεινόμενου μηχανισμού, το ενδιάμεσο **189aD** (ξεκινώντας από το φουρανικό υπόστρωμα **189a**) απομονώθηκε μετά την φωτοξείδωση εκχυλίζοντας το μίγμα με EtOAc (2× 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, συμπυκνώθηκαν υπό κενό και το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1).

Ethyl 3-(3,6-dihydroxy-3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-yl)propanoate (**189aD**)



Απόδοση 36%. Η απόδοση είναι χαμηλή επειδή το ενδιάμεσο αυτό δεν είναι ιδιαίτερα σταθερό κατά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.

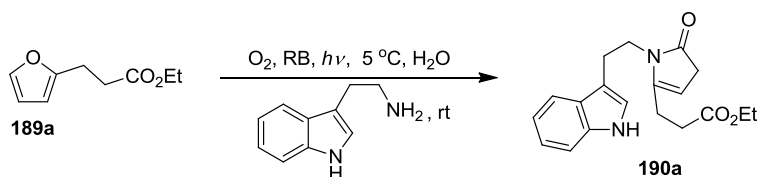
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 2H),

2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.1, 129.0, 126.7, 96.4, 90.8, 61.2, 32.1, 29.2, 14.0$ ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_6$: 217.0717 $[\text{M}-\text{H}]^-$; found: 217.0716.

Ethyl 3-(1-benzyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)propanoate (190a)



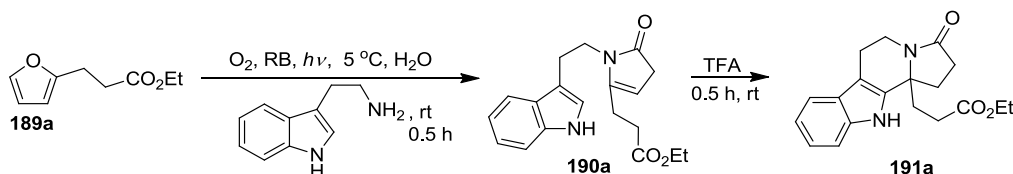
Απόδοση 54%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.94 (brs, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.47 (s, 4H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.0, 172.0, 144.1, 137.4, 128.7$ (2C), 127.4, 126.7 (2C), 98.4, 60.7, 43.3, 36.7, 30.7, 22.4, 14.1 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 274.1438 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 274.1438.

Ethyl 3-(3-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-11b-yl)propanoate (191a)^{136a}



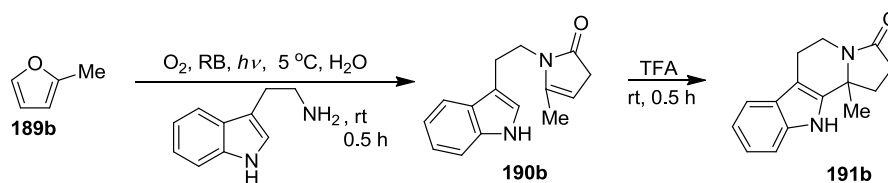
Απόδοση 58%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (brs, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.19 (m, 5H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.9, 173.0, 136.1, 135.9, 126.5, 122.3, 119.8, 118.5, 111.0, 107.7, 62.0, 61.0, 35.8, 34.7, 30.8, 30.7, 29.8, 20.8, 14.1$ ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3$: 349.1523 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found: 349.1520.

11b-Methyl-5,6,11,11b-tetrahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one (191b)^{136a}



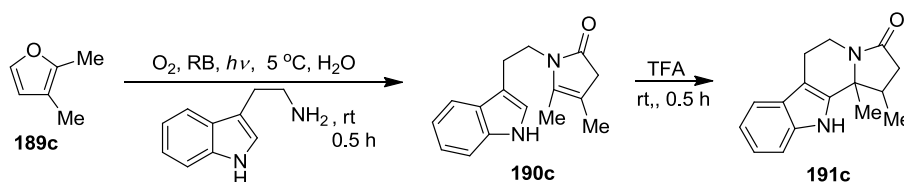
Απόδοση 45%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.64$ (brs, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8, 137.8, 136.1, 126.6, 122.0, 119.6, 118.4, 111.0, 106.6, 59.5, 34.9, 32.8, 30.7, 25.3, 21.1$ ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 241.1335 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 241.1337.

1,11b-Dimethyl-5,6,11,11b-tetrahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one (191c)^{136a}



Απομονώθηκε σε 51% απόδοση ως *cis/trans* μίγμα σε αναλογία 6:4 μη διαχωρίσιμων διαστερομερών. Το γεγονός ότι η ένωση με *cis* διαμόρφωση είναι το κύριο προϊόν στο μίγμα των δύο διαστερομερών που απομονώθηκαν επιβεβαιώθηκε μετά από σύγκριση με τη γνωστή στη βιβλιογραφία β -carboline^{133f} (*cis* διαστερομερές).

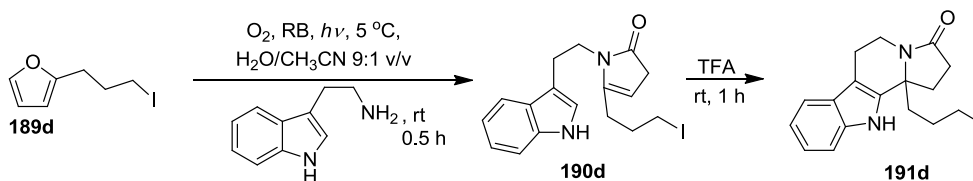
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.24$ (brs, 1H of *trans*), 8.10 (brs, 1H of *cis*), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H of *trans*), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H of *cis*), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H of

cis), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H of *trans*), 7.22 – 7.16 (m, 1H of *cis* plus 1H of *trans*), 7.13 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H of *cis* plus 1H of *trans*), 4.52 – 4.44 (m, 1H of *cis* plus 1H of *trans*), 3.06 – 2.92 (m, 1H of *cis* plus 1H of *trans*), 2.87 – 2.74 (m, 2H of *cis* plus 2H of *trans*), 2.57 – 2.44 (m, 2H of *cis* plus 1H of *trans*), 2.35 – 2.31 (m, 1H of *cis*), 2.10 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H of *trans*), 1.58 (s, 3H of *trans*), 1.45 (s, 3H of *cis*), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H of *cis*), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H of *trans*) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.1$ (*trans*), 171.9 (*cis*), 137.8 (*cis*), 136.1 (*cis*), 136.0 (*trans*), 134.7 (*trans*), 126.6 (*cis* plus *trans*), 122.2 (*cis*), 122.1 (*trans*), 119.9 (*cis*), 119.7 (*trans*), 118.5 (*cis*), 118.4 (*trans*), 111.0 (*cis*), 110.9 (*trans*), 109.3 (*trans*), 107.1 (*cis*), 63.4 (*trans*), 61.6 (*cis*), 39.4 (*trans*), 39.1 (*cis*), 38.7 (*cis*), 37.9 (*trans*), 35.2 (*trans*), 34.9 (*cis*), 25.1 (*trans*), 21.4 (*cis*), 21.3 (*trans*), 19.3 (*cis*), 17.4 (*trans*), 14.8 (*cis*) ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 255.1492 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 255.1491.

11b-(3-Iodopropyl)-5,6,11,11b-tetrahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one (191d)



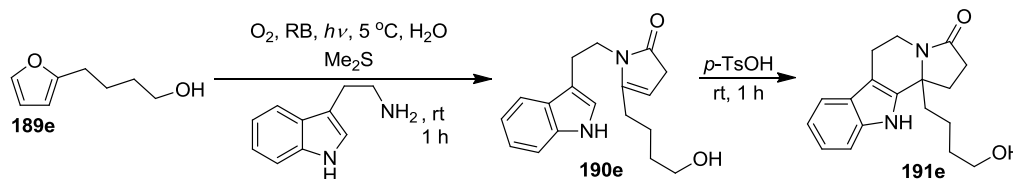
Απόδοση 55%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (brs, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 3.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.92 – 2.82 (1H, m), 2.80 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.48 (ddd, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 2.5$ Hz, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$, 136.7, 136.1, 126.5, 122.2, 119.8, 118.4, 111.1, 107.1, 62.1, 40.7, 35.8, 31.0, 30.6, 28.1, 20.9, 6.1 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{IN}_2\text{O}$: 395.0615 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 395.0616.

1-(4-hydroxybutyl)-5,6,11,11b-tetrahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one (191e)¹³⁷



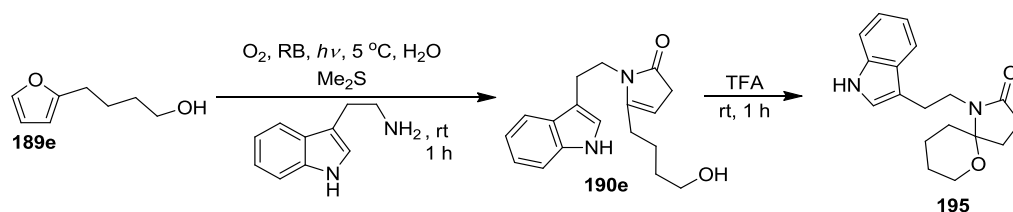
Απόδοση 60%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (brs, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (td, *J*₁ = 12.4 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.77 (dd, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 3H), 2.16 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.7, 137.3, 136.1, 126.6, 122.1, 119.7, 118.4, 111.0, 106.9, 62.6, 62.2, 39.7, 35.6, 32.6, 31.1, 30.4, 21.0, 20.7 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₈H₂₂N₂NaO₂: 321.1573 [M+Na]⁺; found: 321.1575.

1-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-6-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-2-one (195)¹³⁷



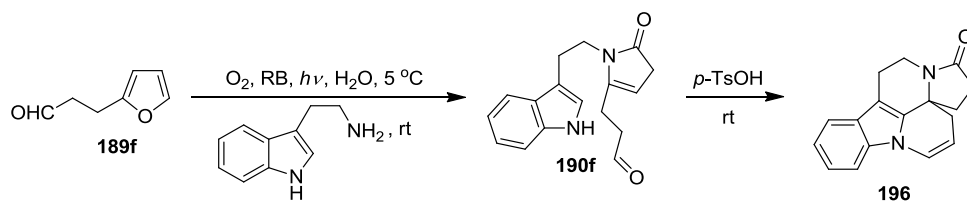
Απόδοση 56%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J*₁ = 7.9 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (td, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.52 (ddd, *J*₁ = 17.3 Hz, *J*₂ = 9.9 Hz, *J*₃ = 7.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 3H), 1.69 – 1.48 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.4, 136.2, 127.5, 121.9, 121.7, 119.0, 118.8, 113.3, 111.1, 93.1, 64.1, 40.4, 33.7, 28.8, 26.9, 25.3, 25.0, 20.3 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₈H₂₂N₂NaO₂: 321.1573 [M+Na]⁺; found: 321.1576.

**1,2,5,6-Tetrahydroindolo[3,2,1-*de*]pyrrolo[1,2-*j*][1,5]naphthyridin-4(7*H*)-one
(196)**



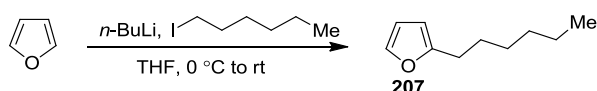
Απόδοση 42%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.49$ (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.05 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 2.2$, 1H), 5.25 (ddd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 4H), 2.60 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2, 136.1, 135.6, 128.2, 124.3, 122.6, 120.8, 119.1, 109.6, 109.1, 107.4, 58.2, 37.1, 33.2, 31.1, 30.7, 22.5$ ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 265.1336 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 265.1332.

Σύνθεση του 2-hexylfuran (207)

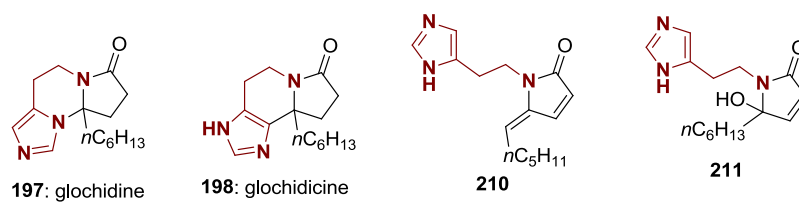


Σε διάλυμα φουρανίου (6.87 mmol, 500 μ L) σε άνυδρο THF (10 mL), στους 0 $^{\circ}$ C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (6.88 mmol, 1.6 M σε εξάνια, 4.3 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min, οπότε και πραγματοποιήθηκε αργή προσθήκη διαλύματος 1-iodohexane (3.44 mmol, 508 μ L) σε άνυδρο THF (3 mL). Στη συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (10 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et_2O (15 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική ξηράνθηκε με MgSO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Καθαρισμός των υπολειμμάτων με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) απέδωσε την ένωση **207** (497 mg, 95%) ως άχρωμο λάδι.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.29 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 156.5, 140.5, 109.9, 104.5, 31.6, 28.9, 28.0 (2C), 22.6, 14.0 ppm.

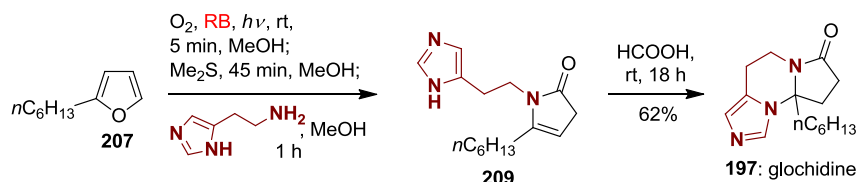
Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των glochidine (197), glochidicine (198) και των ενώσεων 210 και 211



2-Hexylfuran (**207**, 0.5 mmol, 76 mg) διαλύθηκε σε MeOH (12.5 mL, 40 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal, ή methylene blue (10^{-4} M, ή 1.2×10^{-3} M για τη σύνθεση της **211**). Μέσα από το διάλυμα αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολήση με ταινία από λαμπάκια LEDs (14.4 W m^{-1} , 50 Lm W^{-1}). Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε με tlc. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (5 min), προστέθηκε Me_2S (2.0 mmol, 146 μ L - σε MeOH για τη σύνθεση

της **197**, **210** ή **211**, ή σε CH₂Cl₂ για τη σύνθεση της **198**) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 45 min. Ακολούθησε προσθήκη histamine (0.5 mmol, 56 mg - σε MeOH για τη σύνθεση της **197**, **210** ή **211**, ή σε CH₂Cl₂ για τη σύνθεση της **198**) και το διαλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου (για τη σύνθεση της **211**, η αντίδραση αναδεύτηκε για 4 h). Μετά τον σχηματισμό της 2-pyrrolidinone **209**, ο διαλύτης αντικαταστάθηκε με HCOOH και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 h για τη σύνθεση της **197**, ή θερμάνθηκε μέχρι βρασμού υπό αναρροή για 18 h για τη σύνθεση της **198** ή **210**. Μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων, τα διαλύματα συμπυκνώθηκαν υπό κενό και τα τελικά προϊόντα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel EtOAc → acetone:EtOAc = 1:1 για τις ενώσεις **197** και **198** ή CHCl₃:MeOH:NH_{3(aq)} = 95:5:1 για τις ενώσεις **210** και **211**) αποδίδοντας την glochidine (**197**, 81 mg, 62%), glochidicine (**198**, 76 mg, 58%), την ένωση **210** (36 mg, 28%) και την ένωση **211** (87 mg, 63%).

9a-Hexyl-4,5,9,9a-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-7(8H)-one (glochidine, 197)

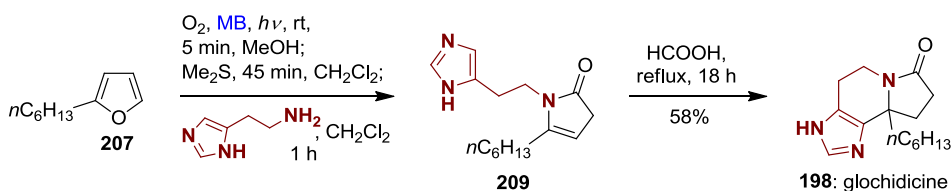


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31 (ddd, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz, *J*₃ = 2.1 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J*₁ = 13.3 Hz, *J*₂ = 11.1 Hz, *J*₃ = 5.9 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.63 – 2.47 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 8H), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.4, 132.2, 125.0, 124.7, 78.4, 41.5, 33.4, 31.4 (2C), 29.8, 28.8, 23.6, 22.4, 20.1, 13.9 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₅H₂₄N₃O: 262.1914 [M+H]⁺; found: 262.1917.

9a-Hexyl-3,4,5,8,9,9a-hexahydro-7H-imidazo[4,5-g]indolizin-7-one (glochidicine, 198)

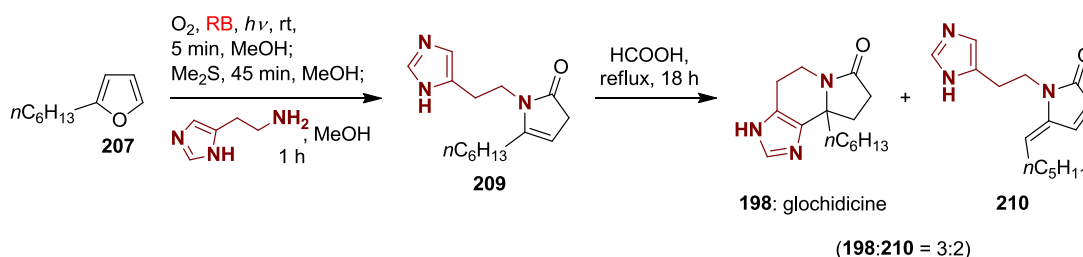


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.95 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.39 (dd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 3.08 (td, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, $J_3 = 6.5$ Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 7H), 0.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 174.3, 138.8, 134.1, 122.1, 63.5, 39.5, 34.6, 31.6, 31.2, 29.7, 29.5, 24.0, 22.5, 21.8, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$: 262.1914 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 262.1915.

1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)-5-Hexylidene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (210)



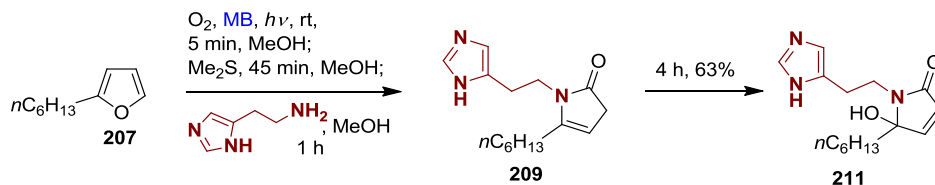
Η τελική αναλογία των προϊόντων προσδιορίστηκε από το φάσμα $^1\text{H NMR}$ του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Η διαμόρφωση *E* του διπλού δεσμού της ένωσης **210** επιβεβαιώθηκε με σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων παρόμοιων ακόρεστων λακταμών που έχουν συντεθεί στο παρελθόν από την ερευνητική μας ομάδα.¹³⁸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.13 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.12 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.28 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.2, 139.1, 134.8, 134.1, 132.5, 123.7, 117.2, 116.7, 38.8, 31.2, 29.7, 27.6, 26.6, 22.3, 13.9 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$: 260.1757 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 260.1760.

1-(2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-5-Hexyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one
(211)

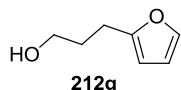


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (ddd, *J*₁ = 14.0 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz, *J*₃ = 3.8 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (ddd, *J*₁ = 14.7 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz, *J*₃ = 3.9 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.34 – 1.14 (m, 7H), 1.03 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

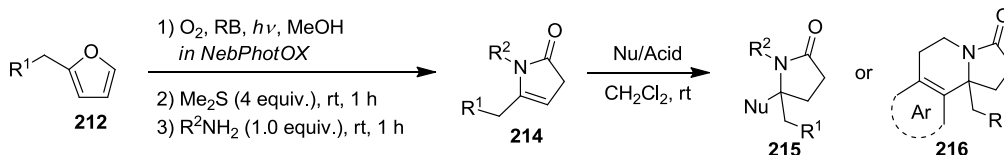
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 151.3, 133.6 (2C), 125.0 (2C), 93.1, 37.9, 35.5, 31.6, 29.3, 25.6, 23.3, 22.5, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₅H₂₄N₃O₂: 278.1863 [M+H]⁺; found: 278.1863.

Η ένωση **212g**¹³⁷ παρασκευάστηκε με μέθοδο γνωστή στη βιβλιογραφία.



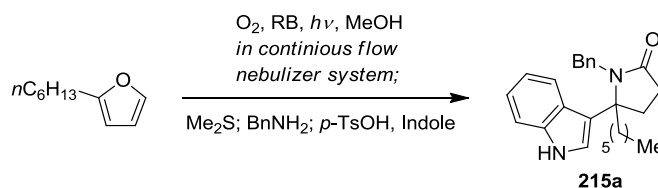
Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των pyrrolidinones 215a-d, 215g,¹³⁷ 197 και 216f



Το φουράνιο **212** (2.5 mmol) και rose Bengal (1% mol, 25.4 mg) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL, 0.5 M). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.5 mL min⁻¹) και άρχισε η χρονομέτρηση για τον υπολογισμό του ακριβούς ρυθμού ροής. Το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύκλινδρο του αντιδραστήρα με ταυτόχρονη ακτινοβολήση από λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m⁻¹, 1050 Lm m⁻¹) χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (50 psi). Μόλις τελείωσε ο ψεκασμός του διαλύματος, υπολογίστηκε ο ακριβής ρυθμός ροής και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο διάλυμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου μίγματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό των μετατροπών των αντιδράσεων μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR. Ακολούθως, προστέθηκε Me₂S (4 equiv, 730 μL, 10 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρώθηκε η αναγωγή, βάσει ανάλυσης tlc, προστέθηκε BnNH₂ (273 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση των **215a**, **215b** και **215g**) ή NH₃ (1.25 mL, 2.0 M σε MeOH, 2.5 mmol στην περίπτωση της **215c**) ή MeNH₂ (40% w/w διάλυμα σε νερό, 216 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση της **215d**) ή ισταμίνη (278 mg, 2.5 mmol στην περίπτωση της **197**) ή τρυπταμίνη (401 mg, 2.5 mmol στην περίπτωση της **216f**) και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 1 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone (**214**), η MeOH αντικαταστάθηκε με CH₂Cl₂ (6 mL) και *p*-TsOH (238 mg, 1.25 mmol) και προστέθηκε ινδόλιο (293 mg, 2.5 mmol στην περίπτωση των **215a** και **215c**) ή

πυρρόλιο (347 μL , 5.0 mmol στην περίπτωση της **215b**) ή 2-μεθυλοφουράνιο (451 μL , 5.0 mmol στην περίπτωση της **215d**). Η MeOH της φωτοξείδωσης αντικαταστάθηκε με HCOOH (2 mL) στην περίπτωση της **197**. Στην περίπτωση των **216f** και **215g**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε TFA (96 μL , 1.25 mmol) αντί για *p*-TsOH. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (8 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (2×8 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, ξηράθηκαν με MgSO_4 , συμπυκνώθηκαν υπό κενό και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τις αντίστοιχες pyrrolidinones **215a-d**. Στις περιπτώσεις των **197**, **216f** και **215g**, μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τις αντίστοιχες καθαρές ενώσεις.

1-Benzyl-5-hexyl-5-(1H-indol-3-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**215a**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το 2-εξυλοφουράνιο **212a** (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.82 min (ρυθμός ροής στα 0.57 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε BnNH_2 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε *p*-TsOH (238 mg, 1.25 mmol) και ινδόλιο (293 mg, 2.5 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) απέδωσε το προϊόν **215a** (524 mg, 56%).

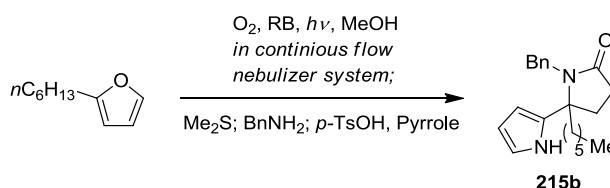
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.50 (brs, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 8H), 4.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, J_1 = 9.7 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (ddd, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 12.0 Hz,

$J_3 = 4.8$ Hz, 1H), 1.70 (td, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.13 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.07 – 0.87 (m, 5H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.7, 138.6, 137.1, 129.0$ (2C), 128.0 (2C), 127.0, 125.0, 122.4, 122.2, 120.7, 120.1, 119.5, 111.6, 66.2, 44.1, 38.5, 31.7, 31.4, 30.8, 29.2, 22.8, 22.5, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$: 375.2431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 375.2441.

1'-Benzyl-2'-hexyl-1',2'-dihydro-1H,5'H-[2,2'-bipyrrol]-5'-one (215b)



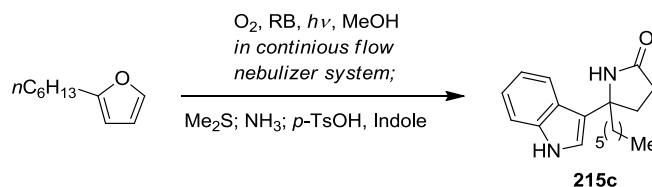
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.62 min (ρυθμός ροής στα 0.58 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε BnNH_2 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε $p\text{-TsOH}$ (238 mg, 1.25 mmol) και πυρρόλιο (347 μL , 5.0 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) απέδωσε το προϊόν **215b** (446 mg, 55%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.03$ (brs, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 5H), 6.71 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.11 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, $J_3 = 4.8$ Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 1.04 (m, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.78 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.7, 138.1, 134.8, 129.1$ (2C), 128.2 (2C), 127.3, 119.0, 107.3, 107.2, 66.0, 44.0, 37.1, 31.7, 31.6, 30.6, 29.2, 23.1, 22.5, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$: 325.2274 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 325.2277.

5-Hexyl-5-(1H-indol-3-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (215c)



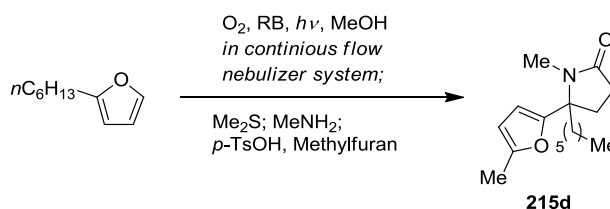
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.77 min (ρυθμός ροής 0.57 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε NH_3 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε p -TsOH (238 mg, 1.25 mmol) και ινδόλιο (293 mg, 2.5 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, EtOAc) απέδωσε το προϊόν **215c** (362 mg, 51%).

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.16 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 7.13 (td, J_1 = 7.1 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 2.52 (ddd, J_1 = 11.8 Hz, J_2 = 8.6 Hz, J_3 = 5.4 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.20 (m, 8H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.4, 137.4, 124.5, 122.1, 121.1, 120.6, 119.7, 119.4, 111.7, 62.5, 41.4, 34.4, 31.6, 30.4, 29.4, 24.5, 22.5, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{25}N_2O$: 285.1961 $[M+H]^+$; found: 285.1954.

5-Hexyl-1-methyl-5-(5-methylfuran-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (215d)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.68 min (ρυθμός ροής στα 0.58 mL

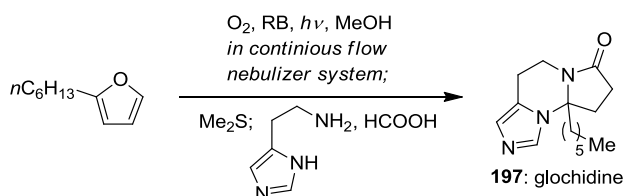
min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε MeNH₂ και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH₂Cl₂ (6 mL) και προστέθηκε *p*-TsOH (238 mg, 1.25 mmol) και 2-methylfuran (451 μL, 5.0 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) απέδωσε το προϊόν **215d** (349 mg, 53%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 2.60 (s, 4H), 2.42 (ddd, *J*₁ = 16.7 Hz, *J*₂ = 10.1 Hz, *J*₃ = 4.7 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J*₁ = 13.2 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, *J*₃ = 4.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (ddd, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, *J*₃ = 7.8 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 11.9 Hz, *J*₃ = 4.4 Hz, 1H), 1.35 – 1.15 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.0, 154.1, 152.0, 107.2, 105.8, 64.5, 35.3, 31.7, 30.3, 29.5, 28.7, 25.4, 23.0, 22.6, 14.0, 13.6 ppm.

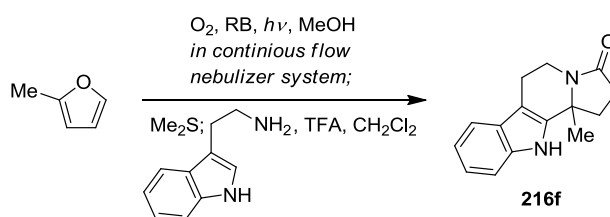
HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₆H₂₆NO₂: 264.1958 [M+H]⁺; found: 264.1950.

Glochidine (**197**)¹⁵⁰



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.66 min (ρυθμός ροής 0.58 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε ισταμίνη και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με HCOOH (2 mL) και η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 15 h. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, EtOAc → acetone:EtOAc = 1:1) απέδωσε την glochidine (**197**, 379 mg, 58%). Για τα φασματοσκοπικά δεδομένα βλέπε σελίδα 130.

11b-Methyl-1,2,5,6,11,11b-hexahydro-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-one (**216f**)¹⁴²

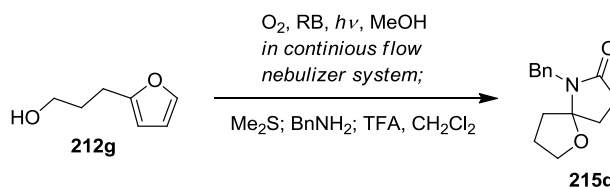


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το 2-μεθυλοφουράνιο (226 μ L, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 8.48 min (ρυθμός ροής στα 0.59 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε τρυπταμίνη και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε TFA (96 μ L, 1.25 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 3 h. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) απέδωσε το προϊόν **216f** (301 mg, 50%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.34 (brs, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J_1 = 13.1 Hz, J_2 = 5.1 Hz, 1H), 3.09 (td, m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (ddd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, J_3 = 1.9 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.17 (m, 1H) 1.59 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.8, 137.6, 136.0, 126.7, 122.2, 119.9, 118.5, 111.0, 106.9, 59.5, 35.0, 32.8, 30.7, 25.4, 21.2 ppm.

6-Benzyl-1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonan-7-one (**215g**)¹³⁷



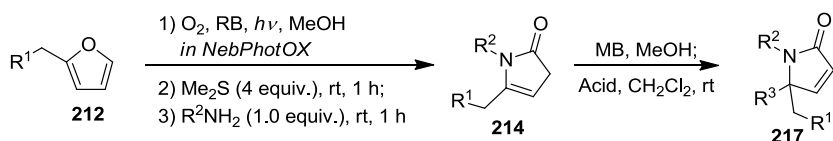
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **212g** (315 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.09 min (ρυθμός

ροής στα 0.55 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε BnNH_2 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε TFA (96 μL , 1.25 mmol) η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) απέδωσε το προϊόν **215g** (324 mg, 56%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (m, 5H), 4.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.62 (quint, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 3.6$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 3.7$ Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.78 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3, 138.3, 128.3$ (2C), 126.8 (3C), 100.6, 67.6, 42.5, 34.4, 33.7, 29.0, 25.4 ppm.

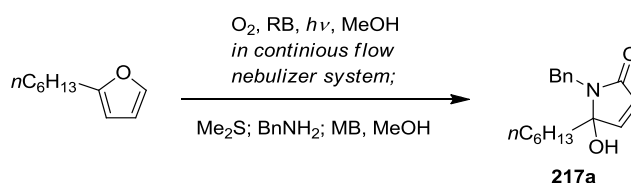
Γενική πειραματική διαδικασία παρασκευής των 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones τύπου **217**



Υποκατεστημένα φουράνια τύπου **212** (2.5 mmol) και rose Bengal (1% mol, 25.4 mg) διαλύθηκαν σε MeOH (τελικός όγκος 5 mL, 0.5 M). Το διάλυμα που προέκυψε τροφοδοτήθηκε στον εκνεφωτή μέσω αντλίας (ρυθμός ροής στα 0.5 mL min^{-1}) και άρχισε η χρονομέτρηση για τον υπολογισμό του ακριβούς ρυθμού ροής. Το διάλυμα ψεκάστηκε μέσω του εκνεφωτή στον κύκλινδρο του αντιδραστήρα με ταυτόχρονη ακτινοβολία από λαμπάκια LEDs (natural white light 3800 – 4200 K, 10 W m^{-1} , 1050 Lm m^{-1}) χρησιμοποιώντας οξυγόνο ως αέριο εκνέφωσης (50 psi). Μόλις τελείωσε ο ψεκασμός του διαλύματος, υπολογίστηκε ο ακριβής ρυθμός ροής και η τρίοδος βαλβίδα στη γραμμή πρόσληψης της αντλίας μετατοπίστηκε σε καθαρή MeOH (2 mL) για να ξεπλύνει το σύστημα. Το ακατέργαστο διάλυμα συλλέχθηκε σε δύο διαδοχικές σφαιρικές φιάλες που ψύχονταν σε παγόλουτρα. Μικρό μέρος του ακατέργαστου διαλύματος συμπυκνώθηκε υπό κενό με σκοπό τον προσδιορισμό των μετατροπών των αντιδράσεων μέσω φασματοσκοπίας $^1\text{H NMR}$. Ακολούθως, προστέθηκε Me_2S (4 equiv, 730 μL , 10 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρώθηκε η αναγωγή, βάσει ανάλυσης

tlc, προστέθηκε BnNH₂ (273 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση των **217a** και **217b**) ή 3,4-dimethoxyphenethylamine (422 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση της **217c**) ή MeNH₂ (40% w/w διάλυμα σε νερό, 216 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση της **217d**) και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 1 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, προστέθηκε methylene blue (3% mol, 24 mg) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η MeOH αντικαταστάθηκε με CH₂Cl₂ (6 mL) και προστέθηκε *p*-TsOH (476 mg, 2.5 mmol στην περίπτωση της **217b**) ή HCOOH ως διαλύτη στην περίπτωση του **217c** και 94 μL, 2.5 mmol στην περίπτωση του **217d**) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδοντας τις αντίστοιχες 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones **217a-d**.

1-Benzyl-5-hexyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**217a**)



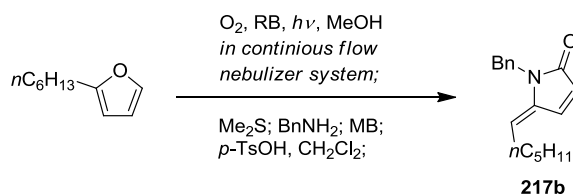
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.62 min (ρυθμός ροής στα 0.52 mL min⁻¹). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me₂S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε BnNH₂ και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214** προστέθηκε methylene blue (3% mol, 24 mg) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) απέδωσε το προϊόν **217a** (424 mg, 62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.22 (brs, 1H), 1.80 (ddd, *J*₁ = 13.8 Hz, *J*₂ = 12.2 Hz, *J*₃ = 4.7 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J*₁ = 13.9 Hz, *J*₂ = 11.9 Hz, *J*₃ = 4.4 Hz, 1H), 1.15 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.04 (m, 4H), 0.89 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0, 149.6, 138.1, 128.4$ (4C), 127.3, 126.6, 93.1, 41.7, 35.5, 31.4, 28.9, 23.4, 22.4, 13.9 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274.1802 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 274.1799.

(E)-1-Benzyl-5-hexylidene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (217b)



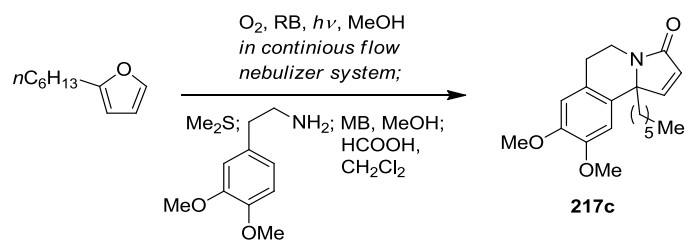
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.41 min (ρυθμός ροής στα 0.52 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε BnNH_2 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, προστέθηκε methylene blue (3% mol, 24 mg) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) προστέθηκε $p\text{-TsOH}$ (476 mg, 2.5 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) απέδωσε το προϊόν **217b** (370 mg, 58%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.25 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 5.32 (td, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.25 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0, 139.1, 137.3, 132.6, 128.4$ (2C), 127.0, 126.6 (2C), 123.8, 116.7, 42.4, 30.9, 29.6, 27.4, 22.2, 13.8 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}$: 256.1696 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 256.1690.

10b-Hexyl-8,9-dimethoxy-6,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(5H)-one
(217c)



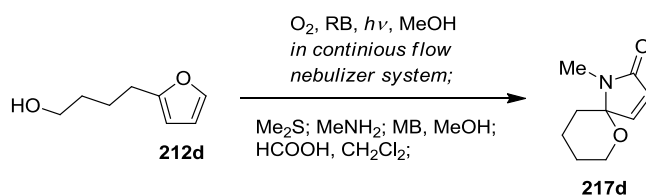
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το 2-εξυλοφουράνιο (380.6 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.62 min (ρυθμός ροής στα 0.58 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε 3,4-dimethoxyphenethylamine και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, προστέθηκε methylene blue (3% mol, 24 mg) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) και προστέθηκε HCOOH ως διαλύτης και η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) απέδωσε το προϊόν **217c** (543 mg, 66%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (ddd, J_1 = 13.1 Hz, J_2 = 12.0 Hz, J_3 = 4.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 11.7 Hz, J_3 = 6.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.8, 151.9, 148.1, 147.6, 129.7, 126.1, 125.2, 112.0, 109.1, 68.5, 56.2, 55.8, 38.9, 34.7, 31.6, 29.2, 29.0, 23.1, 22.5, 14.0 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{20}H_{28}NO_3$: 330.2064 $[M+H]^+$; found: 330.2064.

1-Methyl-6-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (**217d**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιώντας το υποκατεστημένο φουράνιο **212d** (350.5 mg, 2.5 mmol). Τα 5 mL του διαλύματος της αντίδρασης εκνεφώθηκαν σε 9.18 min (ρυθμός ροής στα 0.54 mL min^{-1}). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής με Me_2S (βάσει ανάλυσης tlc), προστέθηκε MeNH_2 και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h. Μετά τον σχηματισμό της ενδιάμεσου 2-pyrrolidinone **214**, προστέθηκε methylene blue (3% mol, 24 mg) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (6 mL) προστέθηκε HCOOH (94 μL , 2.5 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) απέδωσε το προϊόν **217d** (243 mg, 58%).

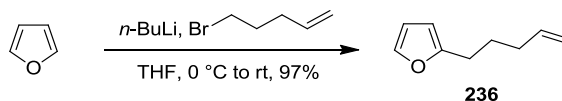
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.51 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 144.7, 127.8, 91.5, 65.8, 29.9, 24.7, 23.6, 21.1$ ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 168.1019 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 168.1012.

5.4 Αναλυτική πειματική διαδικασία Κεφαλαίου 4

Σύνθεση του 2-(pent-4-en-1-yl)furan (236)

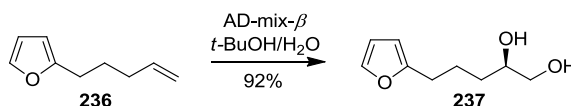


Σε διάλυμα φουρανίου (1.94 mL, 26.8 mmol) σε άνυδρο THF (12 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (8.4 mL, 1.6 M σε εξάνια, 13.4 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε 5-bromopent-1-ene (794 μL, 6.71 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και εκχύλιση με Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 100:1) αποδίδοντας το προϊόν **236** (891 mg, 97%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (s, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J*₁ = 17.0 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.74 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.1, 140.7, 138.2, 114.9, 110.0, 104.8, 33.1, 27.3, 27.2 ppm.

Σύνθεση της (R)-5-(furan-2-yl)pentane-1,2-diol (237)

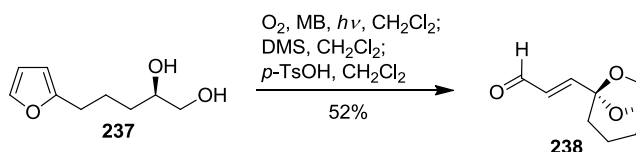


Σε διάλυμα του φουρανίου **236** (168 mg, 1.23 mmol) σε μίγμα διαλυτών *t*-BuOH/H₂O (1:1, 4 mL) προστέθηκε AD-mix-β (1.65 g, σε 4 δόσεις κάθε 2 h). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για συνολικά 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη EtOAc (6 mL) και Na₂SO₃ (2.8 g). Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 × 6 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (8 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το

υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας τη διόλη **237** (193 mg, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd, *J*₁ = 11.1 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H) ppm.

Σύνθεση της (E)-3-((1R,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-5-yl)acrylaldehyde (**238**)

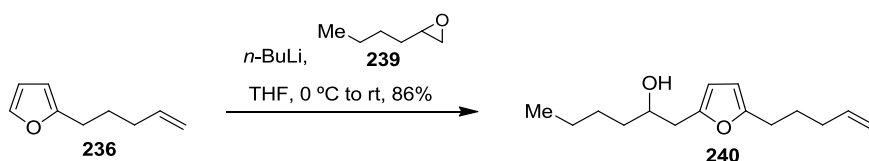


Διάλυμα της διόλης **237** (40 mg, 0.24 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολία με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 3 λεπτά σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε Me₂S (0.96 mmol, 70 μL) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TsOH (5 mg) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 3 h. Στη συνέχεια η αντίδραση συμυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας την αλδεΰδη **238** (21 mg, 52%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 3H), 1.54 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.6, 151.8, 132.0, 105.7, 75.3, 69.3, 33.8, 27.9, 16.6 ppm.

Σύνθεση της 1-(5-(pent-4-en-1-yl)furan-2-yl)hexan-2-ol (240)

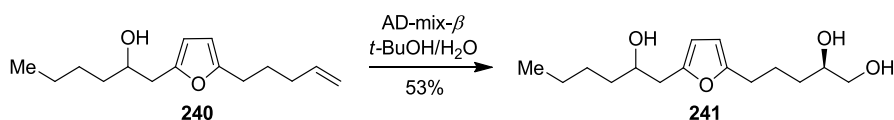


Σε διάλυμα του υποκατεστημένου φουρανίου **236** (530 mg, 3.89 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (2.4 mL, 1.6 M σε εξάνια, 3.84 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα του εποξειδίου **239** (234 μL, 1.94 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1) αποδίδοντας το προϊόν **240** (394 mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.81 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 6.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.80 (dd, *J*₁ = 15.0 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J*₁ = 15.0 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.71 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.25 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.3, 150.9, 138.2, 114.9, 107.5, 105.4, 70.5, 36.4, 36.3, 33.1, 27.8, 27.4, 27.2, 22.7, 14.0 ppm.

Σύνθεση της (2R)-5-(5-(2-hydroxyhexyl)furan-2-yl)pentane-1,2-diol (241)



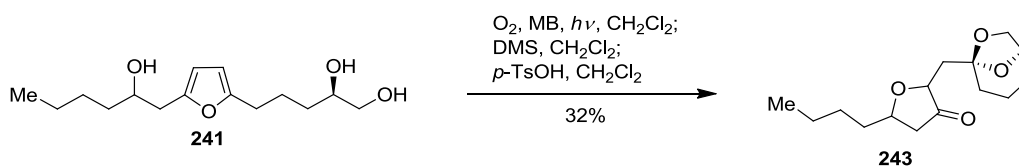
Σε διάλυμα του διυποκατεστημένου φουρανίου **240** (213 mg, 0.90 mmol) σε μίγμα διαλυτών *t*-BuOH/H₂O (1:1, 6 mL) προστέθηκε AD-mix-β (1.2 g, σε 4 δόσεις, κάθε 3 ώρες). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για συνολικά 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη EtOAc (6 mL) και Na₂SO₃ (2.1 g). Το μίγμα

αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3× 6 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (8 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **241** (129 mg, 53%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (brs, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.61 (dd, *J*₁ = 11.1 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (br s, 2H), 2.79 (dd, *J*₁ = 15.0 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 3H), 2.30 (br s, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 5H), 1.38 – 1.23 (m, 3H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 151.2, 107.5, 105.7, 71.8, 70.6, 66.5, 36.4, 36.1, 32.4, 27.9, 27.8, 24.0, 22.7, 14.0 ppm.

Σύνθεση της 2-((1R,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-5-ylmethyl)-5-butylidihydrofuran-3(2H)-one (**243**)

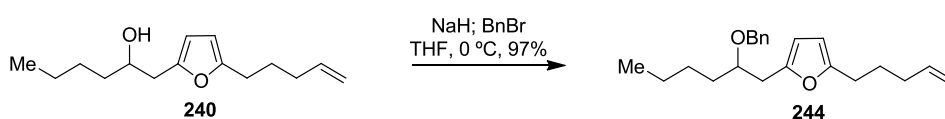


Σε διάλυμα της ένωσης **241** (116 mg, 0.43 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολία με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 3 λεπτά σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε Me₂S (1.72 mmol, 126 μL) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TsOH (5 mg) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 3 h. Στη συνέχεια η αντίδραση συμπυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **243** ως μίγμα 2 μη διαχωρίσιμων διαστερομερών (37 mg, 32%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.57 (m, 1H), 4.35 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 3H), 1.37 – 1.20 (m, 7H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 216.7 (major), 216.2 (minor), 107.5 (major), 107.4 (minor), 78.2 (minor), 78.1 (major), 75.4 (minor), 75.4 (major), 75.2 (minor), 75.0 (major), 69.2 (major), 69.0 (minor), 42.4 (minor), 42.0 (major), 38.9 (major), 38.8 (minor), 35.0 (major), 35.0 (minor), 34.7 (major), 34.5 (minor), 28.2 (minor), 28.1 (major), 27.7 (major), 27.5 (minor), 22.7 (minor), 22.5 (major), 16.9 (major), 16.8 (minor), 14.0 ppm.

Σύνθεση της 2-(2-(benzyloxy)hexyl)-5-(pent-4-en-1-yl)furan (244)

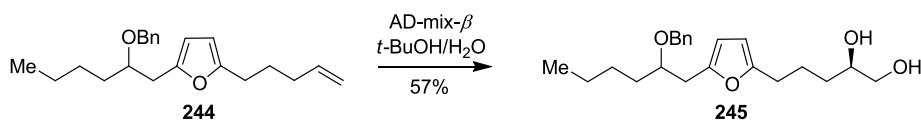


Σε μίγμα NaH (63 mg, 2.64 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL), προστέθηκε σταγόδη διάλυμα της αλκοόλης **240** (155 mg, 0.66 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) στους 0 °C και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h. Στη συνέχεια προστέθηκε BnBr (156 μL , 1.31 mmol) και $(\text{Bu})_4\text{NI}$ (3 mg, 6.6 μmol) στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1) αποδίδοντας το προϊόν **244** (208 mg, 97%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.81 (ddt, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 6.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55 – 1.52 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 154.4, 151.3, 138.8, 138.2, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 114.8, 107.0, 105.4, 78.0, 71.3, 34.0, 33.2, 33.1, 27.5, 27.4, 27.3, 22.7, 14.0 ppm.

Σύνθεση της (2R)-5-(5-(2-(benzyloxy)hexyl)furan-2-yl)pentane-1,2-diol (245)

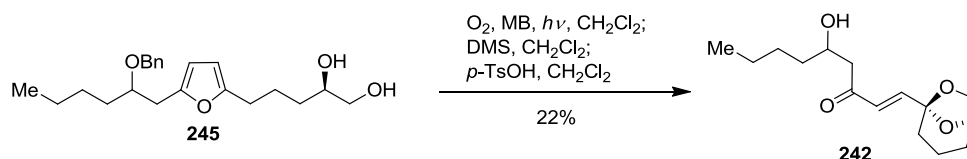


Σε διάλυμα του διϋποκατεστημένου φουρανίου **244** (200 mg, 0.613 mmol) σε μίγμα διαλυτών *t*-BuOH/H₂O (1:1, 8 mL) προστέθηκε AD-mix- β (0.92 g, σε 4 δόσεις κάθε 1 h). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 συνολικά h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη EtOAc (6 mL) και Na₂SO₃ (1.2 g). Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3 × 6 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (8 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:2) αποδίδοντας το προϊόν **245** (125 mg, 57%) ως μίγμα 2 μη διαχωρίσιμων διαστερεομερών σε αναλογία 1:1.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.24 (m, 10H), 5.95 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 6H), 3.41 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 3.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 2.78 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.83 – 1.63 (m, 9H), 1.58 – 1.40 (m, 9H), 1.36 – 1.22 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.2 (2C), 151.3, 151.2, 138.7 (2C), 128.2 (4C), 127.7 (4C), 127.4 (2C), 107.1 (2C), 105.6 (2C), 78.0 (2C), 71.9, 71.8, 71.2 (2C), 66.6, 66.6, 33.9 (2C), 33.1, 33.0, 32.4 (2C), 27.9 (2C), 27.4 (2C), 24.1, 24.1, 22.7 (2C), 14.0 (2C) ppm.

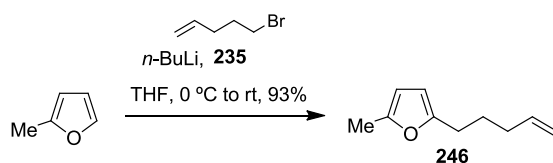
Σύνθεση της (E)-1-((1R,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-5-yl)-5-hydroxynon-1-en-3-one (242)



Σε διάλυμα της διόλης **245** (45 mg, 0.125 mmol) σε CH₂Cl₂ (5 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολήση με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 3 λεπτά σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε Me₂S (0.5 mmol, 37 μL) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TsOH (5 mg) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 3 h. Στη συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλη (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **242** (7.0 mg, 22%) ως μίγμα μη διαχωρίσιμων διαστερεομερών.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.93 – 3.89 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.09 (d, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 6H), 1.76 – 1.64 (m, 6H), 1.48 – 1.41 (m, 6H), 1.39 – 1.32 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

Σύνθεση του 2-methyl-5-(pent-4-en-1-yl)furan (246)



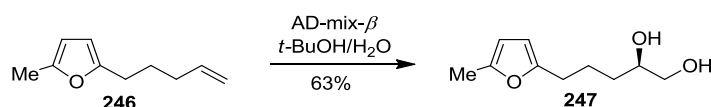
Σε διάλυμα μεθυλοφουρανίου (762 μL, 8.44 mmol) σε άνυδρο THF (12 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (2.6 mL, 1.6 M σε εξάνια, 4.2 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε 5-bromopent-1-ene (250 μL, 2.1 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl

(20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 100:1) αποδίδοντας το προϊόν **246** (295 mg, 93%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 – 5.78 (m, 3H), 5.03 (dquin, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 150.2, 138.4, 114.8, 105.7, 105.3, 33.2, 27.4, 27.3, 13.5 ppm.

Σύνθεση της (R)-5-(5-methylfuran-2-yl)pentane-1,2-diol (**247**)

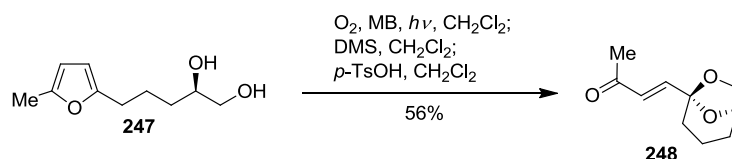


Σε διάλυμα του διϋποκατεστημένου φουρανίου **246** (614 mg, 4.09 mmol) σε μίγμα διαλυτών *t*-BuOH/H₂O (1:1, 52 mL) προστέθηκε AD-mix-β (6.13 g, σε 4 δόσεις κάθε 3 h). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για συνολικά 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη EtOAc (40 mL) και Na₂SO₃ (8 g). Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να επιτευχθεί ο πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 × 30 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (20 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, EtOAc) αποδίδοντας τη διόλη **247** (472 mg, 63%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*₁ = 11.1 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (br s, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.51 – 1.47 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 150.0, 105.6, 105.3, 71.9, 66.5, 32.3, 27.8, 24.1, 13.3 ppm.

Σύνθεση της (E)-4-((1R,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-5-yl)but-3-en-2-one (248)

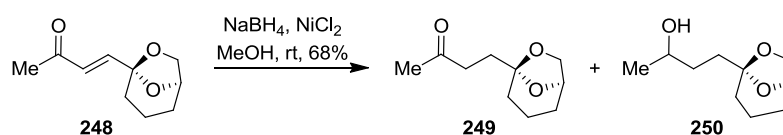


Σε διάλυμα της διόλης **247** (110 mg, 0.60 mmol) σε CH_2Cl_2 (10 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (10^{-4} M), αφέθηκε να διέλθει οξυγόνο με ταυτόχρονη ακτινοβολήση με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 5 λεπτά σε θερμοκρασία 0 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστέθηκε Me_2S (2.4 mmol, 175 μ L) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας p -TsOH (10 mg) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για επιπλέον 3 h. Στη συνέχεια συμπυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **248** (62 mg, 56%).

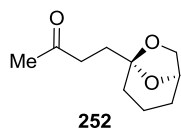
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.70 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 3H), 1.55 – 1.52 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.6, 142.6, 130.7, 105.8, 75.2, 69.2, 33.9, 28.0, 27.3, 16.6 ppm.

Σύνθεση της 4-((1R,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-5-yl)butan-2-one (249)



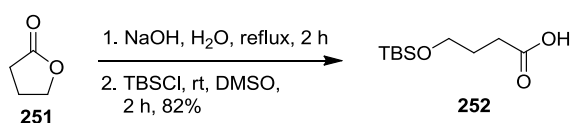
Σε διάλυμα της κετόνης **248** (25 mg, 0.14 mmol) σε MeOH (3 mL) προστέθηκαν $NiCl_2$ (18 mg, 0.14 mmol) και $NaBH_4$ (5 mg, 0.14 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 h. Στη συνέχεια η αντίδραση συμπυκνώθηκε υπό κενό και ακολούθως διαλύθηκε σε Et_2O και εκχυλίστηκε με H_2O (2×6 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **249** (14 mg, 55%).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.50 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.26 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 208.6, 108.0, 74.9, 69.2, 37.0, 34.5, 31.0, 29.8, 28.3, 16.8 ppm.

Σύνθεση του 4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)butanoic acid (**252**)

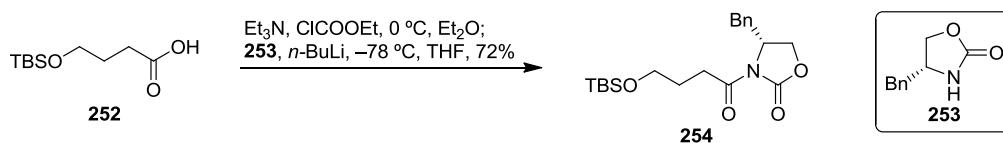


Σε μίγμα της λακτόνης **251** (2.3 mL, 30.3 mmol) σε H₂O (40 mL) προστέθηκε NaOH (1.1 g, 27.3 mmol) και ακολούθησε θέρμανση υπό αναρροή για 4 h. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υδροξύ οξύ που προέκυψε διαλύθηκε σε άνυδρο DMSO (20 mL) και στο διάλυμα αυτό προστέθηκε TBSCl (4.42 g, 29.3 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 5 h. Ακολούθησε εκχύλιση με Et₂O (25 mL) και H₂O (4× 16 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 15:1) αποδίδοντας το προϊόν **252** (4.89 g, 82%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 179.5, 62.0, 30.7, 27.6, 25.9 (3C), 18.3, -5.5 ppm.

Σύνθεση της (R)-4-benzyl-3-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)butanoyl) oxazolidin-2-one (254)



Σε διάλυμα του οξέος **252** (3.05 g, 13.97 mmol) σε άνυδρο Et_2O (130 mL) προστέθηκε στάγδην Et_3N (2.2 mL, 16.06 mmol) και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min. Στη συνέχεια ψύχθηκε στους $0\text{ }^\circ\text{C}$, προστέθηκε χλωροφορμικός αιθυλεστέρας (1.33 mL, 13.97 mmol) και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h σε θερμοκρασία δωματίου.

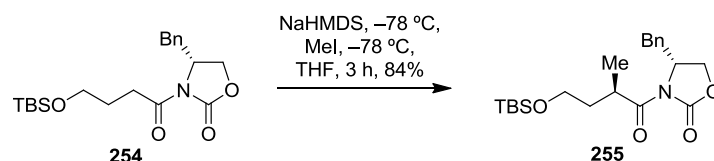
Σε ξεχωριστή φιάλη προστέθηκε στάγδην $n\text{-BuLi}$ (10.0 mL, 1.6 M σε εξάνια, 16.0 mmol) σε διάλυμα (4R)-benzyloxazolidinone **253** (2.48 g, 13.97 mmol) σε THF (20 mL) στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ακολούθως, το διάλυμα που προέκυψε προστέθηκε στάγδην στο διάλυμα της πρώτης αντίδρασης στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ με κάνουλα. Το νέο διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 min και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για επιπλέον 3 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα υπολείμματα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether: EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **254** (3.80 g, 72%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ ($c = 0.78$, CHCl_3) = -32.1° .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.32$ (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.76 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 1.92 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0$, 153.3, 135.2, 129.3 (2C), 128.8 (2C), 127.1, 66.0, 61.9, 54.9, 37.7, 31.9, 27.1, 25.8 (3C), 18.1, -5.5 (2C) ppm.

Σύνθεση της (R)-4-benzyl-3-((R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutanoyl)oxazolidin-2-one (**255**)



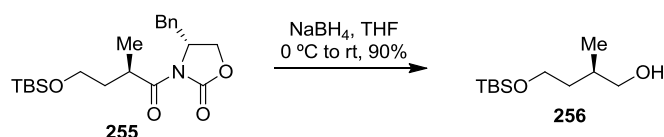
Σε διάλυμα της οξαζολιδινόνης **254** (1.6 g, 4.24 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστέθηκε στάγδην διάλυμα NaHMDS (5.93 mL, 1.0 M σε THF, 5.93 mmol) στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ και το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 h. Στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην MeI (1.32 mL, 21.2 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για επιπλέον 3 h στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (20 mL) στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) αποδίδοντας το προϊόν **255** (1.39 g, 84%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0.48$, CHCl_3) = -57.6° .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34 - 7.27$ (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.25 (dd, $J_1 = 13.4\text{ Hz}$, $J_2 = 3.3\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J_1 = 13.4\text{ Hz}$, $J_2 = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$, 152.9, 135.4, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 127.3, 65.9, 61.0, 55.3, 37.9, 36.0, 34.7, 25.9 (3C), 18.3, 17.9, -5.5 (2C) ppm.

Σύνθεση της (R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**256**)



Σε διάλυμα της οξαζολιδινόνης **255** (2.51 g, 6.41 mmol) σε THF (60 mL) προστέθηκε διάλυμα NaBH_4 (0.97 g, 25.64 mmol) σε H_2O (2 mL) στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη H_2O (10 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 και συμπυκνώθηκε υπό

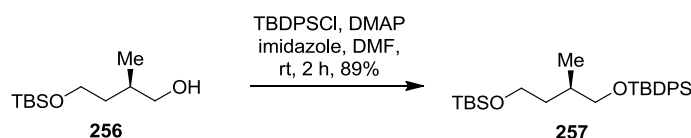
κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδοντας το προϊόν **256** (1.26 g, 90%).

$[\alpha]_D^{26}$ ($c = 2.47$, CHCl_3) = $+10.5^\circ$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.76$ (dt, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 3.66 (dt, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.0$, 61.6, 37.3, 34.2, 25.8 (3C), 18.2, 17.2, -5.5 (2C) ppm.

Σύνθεση της (R)-2,2,6,10,10,11,11-heptamethyl-3,3-diphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane (**257**)



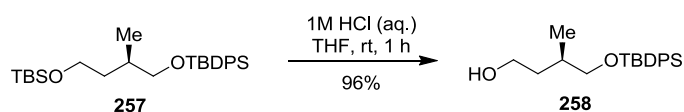
Σε διάλυμα της αλκοόλης **256** (1.87 g, 8.56 mmol) σε άνυδρο DMF (17 mL) προστέθηκε imidazole (1.75 g, 25.68 mmol), TBDPSCI (2.63 mL, 10.27 mmol) και 4-DMAP (105 mg, 0.86 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 h και ακολούθησε προσθήκη MeOH (0.5 mL) και ανάδευση για επιπλέον 30 min. Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (20 mL) και H_2O (5×16 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1) αποδίδοντας το προϊόν **257** (3.46 g, 89%).

$[\alpha]_D^{26}$ ($c = 2.12$, CHCl_3) = $+2.2^\circ$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 6H), 3.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.6$ (4C), 134.0 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 69.0, 61.4, 36.4, 32.6, 26.9 (3C), 26.0 (3C), 19.3, 18.3, 16.9, -5.3 (2C) ppm.

Σύνθεση της (R)-4-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-methylbutan-1-ol (**258**)



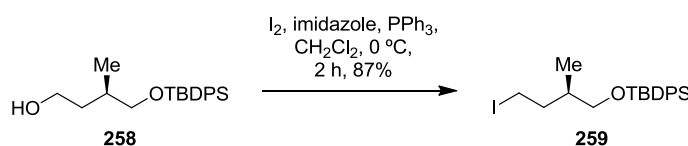
Σε διάλυμα της ένωσης **257** (3.46 g, 7.57 mmol) σε άνυδρο THF (46 mL), στους 0 °C, προστέθηκε HCl (12.0 mL, υδατικό διάλυμα 1.0 M). Στη συνέχεια η αντίδραση αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από 1 h ανάδευση, αραιώθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (20 mL) και προστέθηκε EtOAc (20 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε ξανά με EtOAc (2× 10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) αποδίδοντας την αλκοόλη **258** (2.5 g, 96%).

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 1.23, CHCl₃) = +4.6°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.53 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 6.5 Hz, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (4C), 133.5 (2C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 69.2, 61.1, 37.3, 33.2, 26.8 (3C), 19.2, 17.2 ppm.

Σύνθεση της (R)-tert-butyl(4-iodo-2-methylbutoxy)diphenylsilane (**259**)



Σε διάλυμα PPh₃ (2.3 g, 8.76 mmol) και I₂ (2.2 g, 8.76 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (26 mL) προστέθηκε ιμιδαζόλιο (647 mg, 9.50 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 30 min στους 0 °C. Μετά από αργή προσθήκη διαλύματος της αλκοόλης **258** (2.5 g, 7.30 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL), το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για επιπλέον 1.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (20 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄, συμπυκνώθηκε υπό κενό μέχρι τον μισό της όγκο και ακολούθως προστέθηκε petroleum ether (30 mL). Το

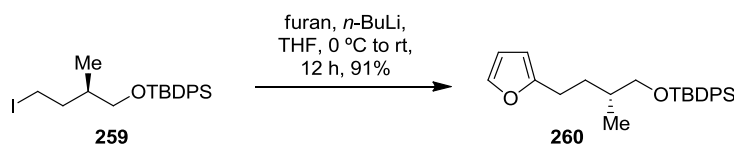
Ph₃P=O που καταβυθίστηκε, απομακρύνθηκε με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) αποδίδοντας το προϊόν **259** (2.86 g, 87%).

[α]_D²⁰ (*c* = 1.78, CHCl₃) = +9.5°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 3.51 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (4C), 133.7 (2C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 67.9, 37.4, 36.6, 26.9 (3C), 19.3, 16.0, 5.1 ppm.

Σύνθεση του (R)-tert-butyl(4-(furan-2-yl)-2-methylbutoxy)diphenylsilane (260)



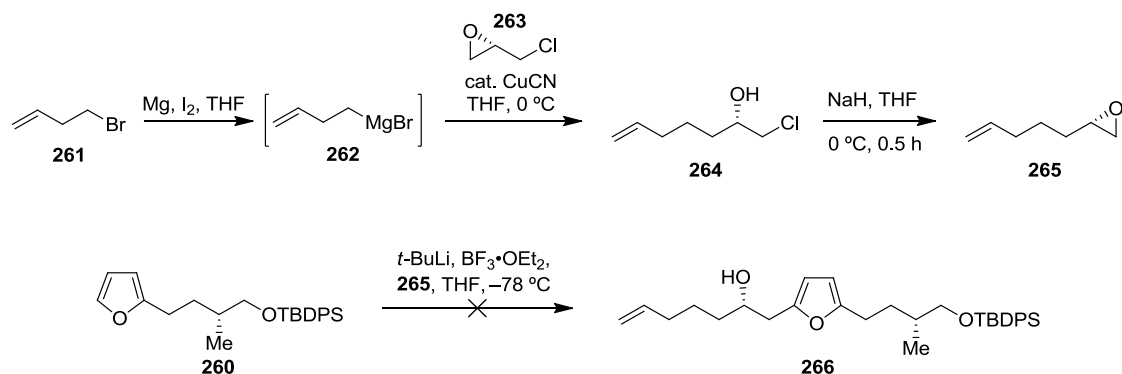
Σε διάλυμα φουρανίου (1.84 mL, 25.28 mmol) σε άνυδρο THF (16 mL), στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (7.9 mL, 1.6 M σε εξάνια, 12.64 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα του ιωδιδίου **259** (2.86 g, 6.32 mmol) σε άνυδρο THF (12 mL). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 15:1) αποδίδοντας το προϊόν **260** (2.25 g, 91%).

[α]_D²⁴ (*c* = 0.39, CHCl₃) = +5.1°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (m, 4H), 7.44 – 7.36 (m, 6H), 7.29 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 3.53 (dd, *J*₁ = 9.9 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*₁ = 9.9 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.5, 140.6, 135.6 (4C), 134.0 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (4C), 110.0, 104.5, 68.6, 35.2, 31.4, 26.9, 25.5, 19.3, 16.7 ppm.

Προσπάθεια σύνθεσης της (S)-1-(5-((R)-4-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-3-methylbutyl)furan-2-yl)hept-6-en-2-ol (266**)**



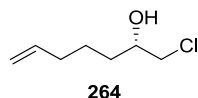
Σε άνυδρο THF (2 mL) προστέθηκαν ρινίσματα Mg (122 mg, 4.95 mmol), I₂ (41 mg, 0.16 mmol) και το μίγμα αφέθηκε υπό αργή ανάδευση. Στη συνέχεια προστέθηκε σταγόδη διάλυμα του βρωμιδίου **261** (406 μL, 4.0 mmol) σε άνυδρο THF (9 mL) και το μίγμα θερμάνθηκε έτσι ώστε να διατηρείται ήπιος βρασμός. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθως ψύχθηκε στους 0 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα του εποξειδίου **263** (250 μL, 3.2 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) και CuCN (29 mg, 0.32 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 3 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 1 h. Στη συνέχεια το μίγμα εκχυλίστηκε με Et₂O (2 × 10 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Η χλωροϋδρίνη **264** (312 mg, 66%) χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς καθαρισμό.

Σε διάλυμα της ένωσης **264** (312 mg, 2.1 mmol) σε άνυδρο THF (8 mL), στους 0 °C, προστέθηκε NaH (101 mg, 4.2 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 min. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με Et₂O (2 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν, ξηράνθηκαν με MgSO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό μέχρι 1/10 του αρχικού όγκου. Το διάλυμα του εποξειδίου χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς καθαρισμό.

Σε διάλυμα του φουρανίου **260** (398 mg, 1.05 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), στους -78 °C, προστέθηκε διάλυμα *t*-BuLi (0.92 mL, 1.7 M σε πεντάνιο, 1.57 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 30 min, προστέθηκε BF₃·OEt₂ (132 μL, 1.05 mmol) ακολοθούμενο από το διάλυμα του εποξειδίου **265** που παρασκευάστηκε παραπάνω,

στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Η αντίδραση αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 12 h. Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (tlc) δεν έδειξε καμιά μετετροπή των αντιδρώντων.

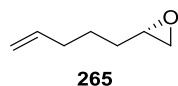
(S)-1-chlorohept-6-en-2-ol (**264**)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), $2.12 - 2.04$ (m, 2H), $1.63 - 1.43$ (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2, 114.9, 71.3, 50.5, 33.6, 33.5, 24.7$ ppm.

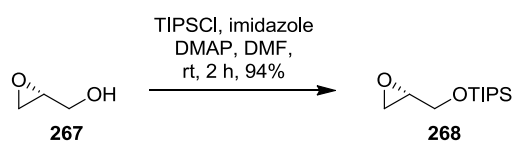
(S)-2-(pent-4-en-1-yl)oxirane (**265**)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.79$ (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (dd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), $1.58 - 1.51$ (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3, 114.8, 52.2, 47.1, 33.4, 31.8, 25.2$ ppm.

Σύνθεση της (S)-triisopropyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane (**268**)



Σε διάλυμα της αλκοόλης **267** (1.00 mL, 15.06 mmol) σε άνυδρο DMF (16 mL) προστέθηκε μιδαζόλιο (3.08 g, 45.2 mmol), TIPSCl (3.83 mL, 18.07 mmol) και 4-DMAP (183 mg, 1.5 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 h και ακολούθησε προσθήκη MeOH (0.5 mL) και ανάδευση για επιπλέον 30 min. Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίστηκε με Et_2O (20 mL) και H_2O (5×16 mL Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και

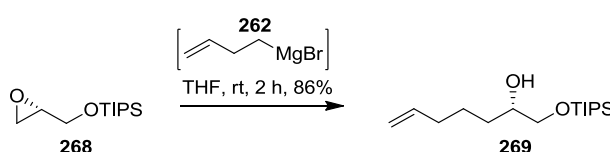
συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) αποδίδοντας το προϊόν **268** (3.26 g, 94%).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.41$, CHCl_3) = +19.6°.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.91$ (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 1.07 (m, 3H), 1.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 18H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.9, 52.5, 44.4, 17.9$ (6C), 11.9 (3C) ppm.

Σύνθεση της (S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-en-2-ol (**269s**)



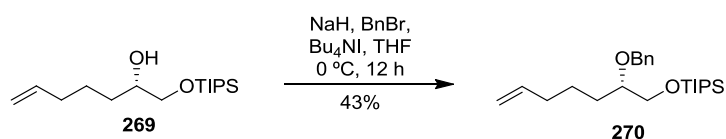
Σε άνυδρο THF (7 mL) προστέθηκαν ρινίσματα Mg (570 mg, 23.44 mmol), I_2 (190 mg, 0.75 mmol) και το μίγμα αφέθηκε υπό αργή ανάδευση. Στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα του βρωμιδίου **261** (1.90 mL, 18.75 mmol) σε άνυδρο THF (19 mL) και το μίγμα θερμαινόταν έτσι ώστε να διατηρείται ήπιος βρασμός. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και μετά ψύχθηκε στους 0 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε αργά σε διάλυμα του εποξειδίου **268** στους 0 °C (3.46 g, 15.0 mmol) σε άνυδρο THF (100 mL) που περιέχει CuCN (134 mg, 1.5 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου και αναδεύτηκε για 2 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (30 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 (2× 30 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) αποδίδοντας την αλκοόλη **269** (3.69 g, 86%).

$[\alpha]_D^{19}$ ($c = 0.68$, CHCl_3) = +14.7°.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.75$ (m, 1H), 4.95 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.05 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 3H), 1.07 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 18H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5, 114.5, 71.7, 67.5, 33.7, 32.2, 24.8, 17.9$ (6C), 11.8 (3C) ppm.

Σύνθεση του (S)-((2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)oxy)triisopropylsilane (**270**)



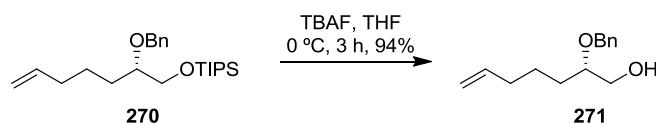
Σε διάλυμα της ένωσης **269** (3.62 g, 12.63 mmol) σε άνυδρο THF (30 mL), στους 0 °C, προστέθηκε NaH (606 mg, 25.26 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 min στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκαν BnBr (3.0 mL, 25.26 mmol) και Bu₄NI (48 mg, 0.13 mmol) και το μίγμα που προέκυψε αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1) αποδίδοντας το προϊόν **270** (2.05 g, 43%).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.43$, CHCl₃) = +9.4°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.34 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 5.83 (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 18H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.1, 138.7, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 114.4, 79.8, 72.2, 66.2, 33.8, 24.6, 11.8 ppm.

Σύνθεση της (S)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-ol (**271**)



Σε διάλυμα της ένωσης **270** (1.10 g, 2.92 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL), στους 0 °C, προστέθηκε TBAF (2.92 mL, 1.0 M σε THF, 2.92 mmol). Στη συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από ανάδευση για 3 h αραιώθηκε με EtOAc (20 mL) και εκπλύθηκε με H₂O (10 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε ξανά με EtOAc (2× 10 mL). Η οργανική

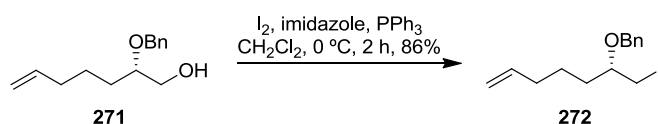
φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1) αποδίδοντας το προϊόν **271** (605 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{21}$ ($c = 0.37$, CHCl₃) = +26.9°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.34 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.80 (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H), 5.01 (dq, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.4, 128.4, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.7, 114.7, 79.5, 71.4, 64.1, 33.7, 30.2, 24.5 ppm.

Σύνθεση της (S)-(((1-iodohept-6-en-2-yl)oxy)methyl)benzene (**272**)



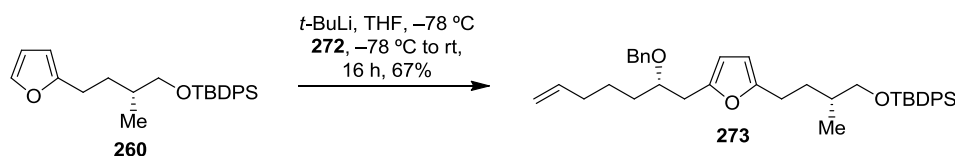
Σε διάλυμα PPh₃ (3.30 g, 12.56 mmol) και I₂ (3.19 g, 12.56 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (26 mL) προστέθηκε μιδαζόλιο (1.39 g, 20.41 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από αργή προσθήκη διαλύματος της αλκοόλης **271** (1.73 g, 7.85 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL), η αντίδραση αναδεύτηκε για επιπλέον 1.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (20 mL) και αναδεύτηκε για 30 min. Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, συμπυκνώθηκε υπό κενό μέχρι τον μισό της όγκο και ακολούθως προστέθηκε petroleum ether (30 mL). Το Ph₃P=O που καταβυθίστηκε, απομακρύνθηκε με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) αποδίδοντας το προϊόν **272** (2.23 g, 86%).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0.36$, CHCl₃) = +11.1°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.01 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.31 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3, 138.0, 128.4$ (2C), $127.9, 127.7$ (2C), $114.8, 77.5, 71.3, 34.0, 33.5, 24.4, 9.9$ ppm.

Σύνθεση του ((R)-4-(5-((S)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)furan-2-yl)-2-methylbutoxy) (tert-butyl)diphenylsilane (273)



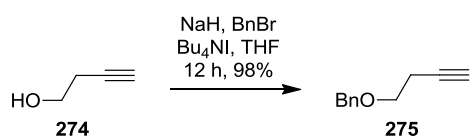
Σε διάλυμα του φουρανίου **260** (2.15 g, 5.48 mmol) σε άνυδρο THF (8 mL), στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$, προστέθηκε διάλυμα $t\text{-BuLi}$ (3.22 mL, 1.7 M σε πεντάνιο, 5.48 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα του ιωδιδίου **272** (905 mg, 2.74 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 16 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (20 mL) και το μίγμα που προέκυψε εκχυλίστηκε με EtOAc (30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) αποδίδοντας το προϊόν **273** (1.09 g, 67%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 0.68, \text{CHCl}_3$) = $+13.3^\circ$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (m, 4H), $7.44 - 7.38$ (m, 6H), $7.32 - 7.25$ (m, 5H), 5.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.67 (quin, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1 = 14.9$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.03 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.9, 151.0, 138.7, 135.6$ (4C), 134.0 (2C), 129.5 (2C), 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.6 (4C), $127.4, 114.5, 107.1, 105.2, 77.8, 71.3, 68.6, 35.2, 33.8, 33.7, 33.2, 31.5, 26.9$ (3C), $25.6, 24.5, 19.3, 16.7$ ppm.

Σύνθεση του ((but-3-yn-1-yloxy)methyl)benzene (275)

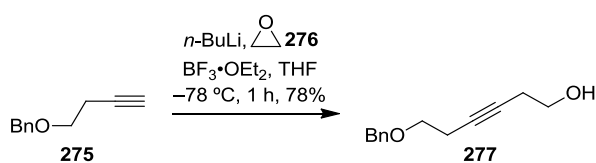


Σε διάλυμα της αλκοόλης **274** (2.00 mL, 26.4 mmol) σε άνυδρο THF (30 mL), στους 0 °C, προστέθηκε NaH (950 mg, 39.6 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 min. Στη συνέχεια προστέθηκαν BnBr (6.30 mL, 52.8 mmol) και Bu₄NI (98.0 mg, 0.26 mmol) στην ίδια θερμοκρασία και το μίγμα που προέκυψε αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 12 h. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL) και εκχύλιση με Et₂O (2× 30 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1) αποδίδοντας το προϊόν **275** (4.14 g, 98%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.35 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.52 (td, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.9, 128.4 (2C), 127.7 (3C), 81.2, 72.9, 69.3, 68.1, 19.8 ppm.

Σύνθεση της 6-(benzyloxy)hex-3-yn-1-ol (277)



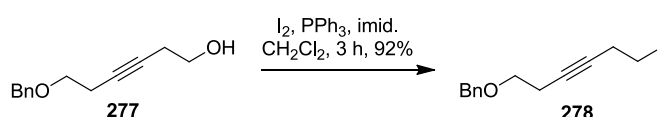
Σε διάλυμα του αλκινίου **275** (700 mg, 4.37 mmol) σε άνυδρο THF (8 mL), στους -78 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (2.73 mL, 1.6 M σε εξάνια, 4.37 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε να έρθει στους 0 °C και κατά την περίοδο αυτή το χρώμα του έγινε σκούρο κόκκινο. Μετά από 30 min, προστέθηκε το εποξειδίο **276** (576 μL, 2.5 M σε THF, 1.44 mmol) ακολουθούμενο από BF₃·OEt₂ (486 μL, 3.87 mmol) στους -78 °C και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για επιπλέον 30 min στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (5 mL) και το μίγμα που προέκυψε αραιώθηκε σε EtOAc

(20 mL) και αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθως εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 10 mL), η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) αποδίδοντας το προϊόν **277** (229 mg, 78%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.27 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.68 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.49 (tt, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 2H), 2.43 (tt, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 2H), 1.85 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.0, 128.4 (2C), 127.7 (3C), 79.2, 77.7, 72.9, 68.6, 61.2, 23.2, 20.1 ppm.

Σύνθεση του (((6-iodohex-3-yn-1-yl)oxy)methyl)benzene (**278**)

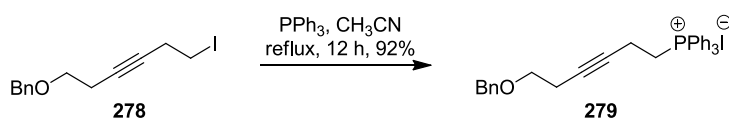


Σε διάλυμα PPh₃ (5.55 g, 21.1 mmol) και I₂ (5.35 g, 21.1 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (20 mL) προστέθηκε ιμιδαζόλιο (2.34 g, 34.4 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και το μίγμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από αργή προσθήκη διαλύματος της αλκοόλης **277** (2.70 g, 13.2 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (13 mL), το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για επιπλέον 2.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (10 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄, συμπυκνώθηκε υπό κενό μέχρι τον μισό της όγκο και ακολούθως προστέθηκε petroleum ether (25 mL). Το Ph₃P=O που καταβυθίστηκε, απομακρύνθηκε με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) αποδίδοντας το προϊόν **278** (3.81 g, 92%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.28 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (tt, *J*₁ = 7.4 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 2H), 2.48 (tt, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.1, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.6, 79.9, 79.1, 72.9, 68.5, 24.1, 20.2, 2.2 ppm.

Σύνθεση του (6-(benzyloxy)hex-3-yn-1-yl)triphenylphosphonium iodide (**279**)

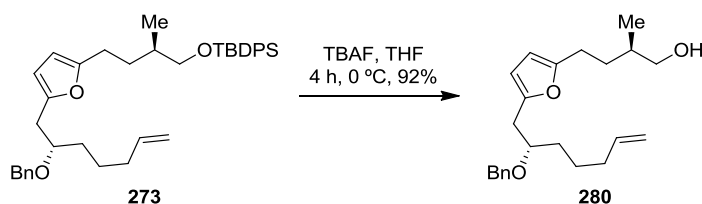


Σε διάλυμα του ιωδιδίου **278** (2.88 g, 9.15 mmol) σε άνυδρο CH₃CN (18 mL) προστέθηκε PPh₃ (2.40 g, 9.15 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και το διάλυμα που προέκυψε θερμάνθηκε υπό αναρροή για 12 h. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, CHCl₃:MeOH = 97:3) αποδίδοντας το προϊόν **279** (4.85 g, 92%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 – 7.82 (m, 6H), 7.78 – 7.75 (m, 3H), 7.67 – 7.64 (m, 6H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (dt, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (dtt, $J_1 = 21.6$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 2H), 1H), 2.05 (tt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.7, 134.9 (d, $J = 2.7$ Hz, P-Ph-C(para), 3C), 133.6 (d, $J = 10.2$ Hz, P-Ph-C(meta), 6C), 130.2 (d, $J = 12.7$ Hz, P-Ph-C(ortho), 6C), 128.2 (2C), 127.5 (2C), 127.5, 117.5 (d, $J = 86.4$ Hz, P-Ph-C(ipso), 3C), 82.0, 77.2, 72.6, 67.7, 22.7 (d, $J = 52.3$ Hz, P-CH₂), 19.6, 13.0 (d, $J = 4.9$ Hz, P-CH₂CH₂C) ppm.

Σύνθεση της (R)-4-(5-((S)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)furan-2-yl)-2-methylbutan-1-ol (**280**)



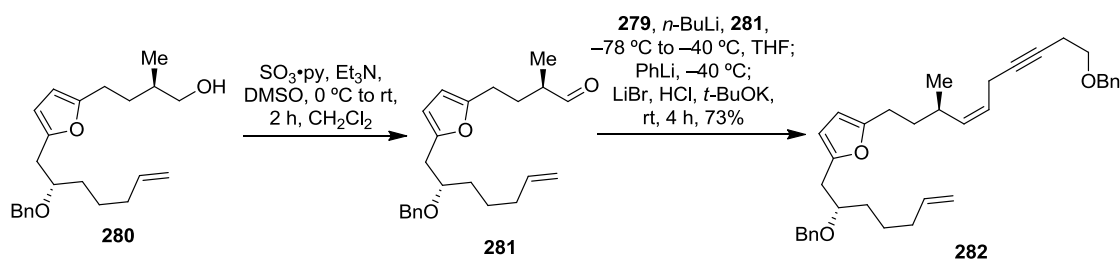
Σε διάλυμα του διϋποκατεστημένου φουρανίου **273** (1.29 g, 2.18 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL), στους 0 °C, προστέθηκε TBAF (2.40 mL, 1.0 M σε THF, 2.40 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από ανάδευση 4 h, αραιώθηκε με EtOAc (20 mL) και εκπλύθηκε με H₂O (10 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε με EtOAc (2 × 10 mL Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) αποδίδοντας το προϊόν **280** (715 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0.36$, CHCl₃) = +8.3°.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.25 (m, 5H), 5.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J*₁ = 17.0 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 6.7 Hz, 1H), 4.99 (dq, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.67 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*₁ = 10.3 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J*₁ = 15.0 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*₁ = 15.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, *J*₃ = 5.9 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, *J*₃ = 6.4 Hz, 1H), 2.03 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (dddd, *J*₁ = 13.3 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, *J*₃ = 6.4 Hz, *J*₄ = 5.5 Hz, 1H), 1.66 (sext, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 3H), 1.48 – 1.41 (m, 2H), 1.29 (br s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.6, 151.1, 138.7, 138.7, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.4, 114.5, 107.1, 105.3, 77.8, 71.2, 67.9, 35.2, 33.7, 33.7, 33.1, 31.4, 25.6, 24.5, 16.4 ppm.

Σύνθεση του 2-((*R,Z*)-10-(benzyloxy)-3-methyldec-4-en-7-yn-1-yl)-5-((*S*)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)furan (282)

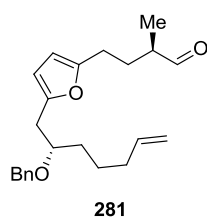


Σε διάλυμα της αλκοόλης **280** (508 mg, 1.42 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL), στους 0 °C, προστέθηκε Et₃N (1.19 mL, 8.52 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Στο μίγμα που προέκυψε προστέθηκε στάγδην διάλυμα SO₃·py (680 mg, 4.27 mmol) σε άνυδρο DMSO (2 mL), αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 2 h. Ακολούθως, το μίγμα αραιώθηκε με Et₂O (15 mL) και εκχυλίστηκε με H₂O (2 × 10 mL), με HCl (3 mL, 1 M) και τέλος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Οι υδατικές φάσεις εκχυλίστηκαν με Et₂O (30 mL), η οργανική φάση ενώθηκε, ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Η αλδεΐδη **281** (456 mg, 91%) χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς καθαρισμό.

Σε αιώρημα του φωσφονιακού άλατος **279** (818 mg, 1.42 mmol) σε άνυδρο THF (9 mL), στους –78 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (850 μL, 1.6 M σε εξάνια, 1.36 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το πορτοκαλί διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για

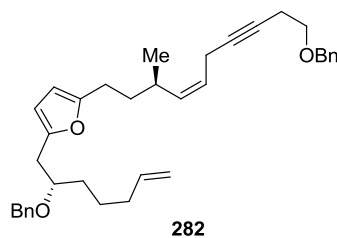
30 min στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα της αλδεύδης **281** (456 mg, 1.29 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL), στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Το μίγμα που προέκυψε αναδεύτηκε μέχρι τον πλήρη αποχρωματισμό του με αύξηση της θερμοκρασίας στους $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (10 min). Ακολούθησε προσθήκη διαλύματος PhLi (815 μL , 1.9 M σε αιθέρα, 1.55 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 5 min στους $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ακολούθησε προσθήκη lithium bromide (112 mg, 1.29 mmol), διάλυμα HCl (1.13 mL, 1.25 M σε αιθέρα, 1.41 mmol) και *t*-BuOK (290 mg, 2.58 mmol). Το μίγμα που προέκυψε αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αναδεύτηκε για επιπλέον 2 h και ακολούθως συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) αποδίδοντας μίγμα των ισομερών αλκενίων **282** (*Z:E* = 4:1, 494 mg, 73 %).

(R)-4-(5-((S)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)furan-2-yl)-2-methylbutanal (281)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 5H), 5.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.79 (ddt, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 6.7 Hz, 1H), 4.99 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 3.4 Hz, J_3 = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.66 (quin, J = 5.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.37 (sextd, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

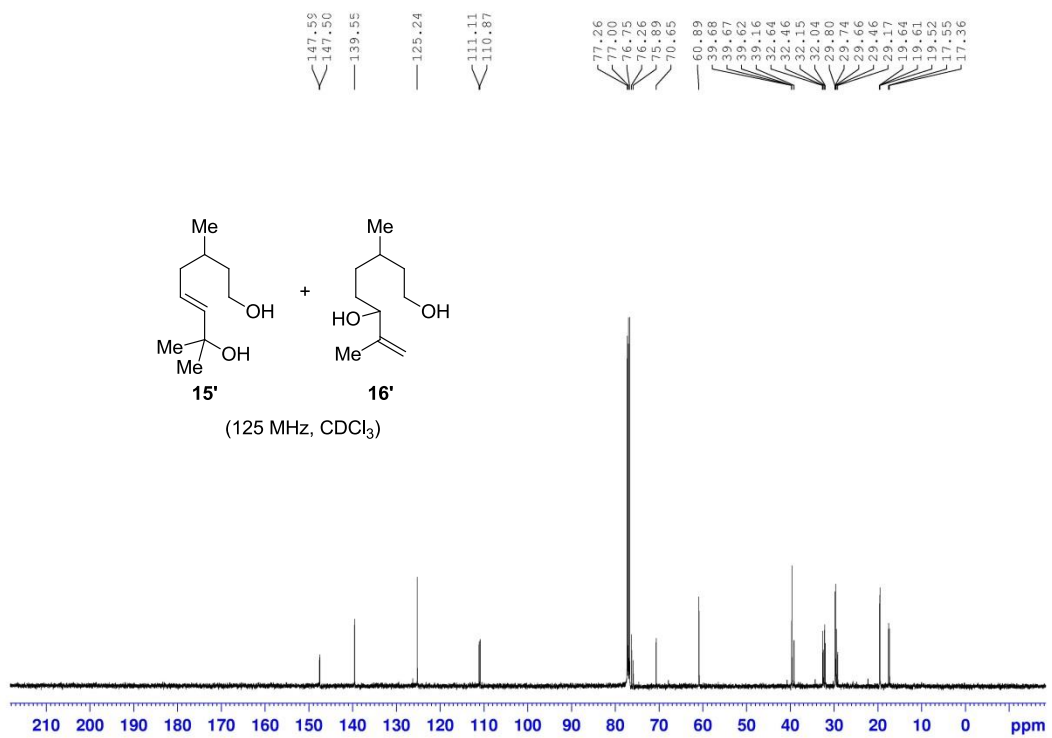
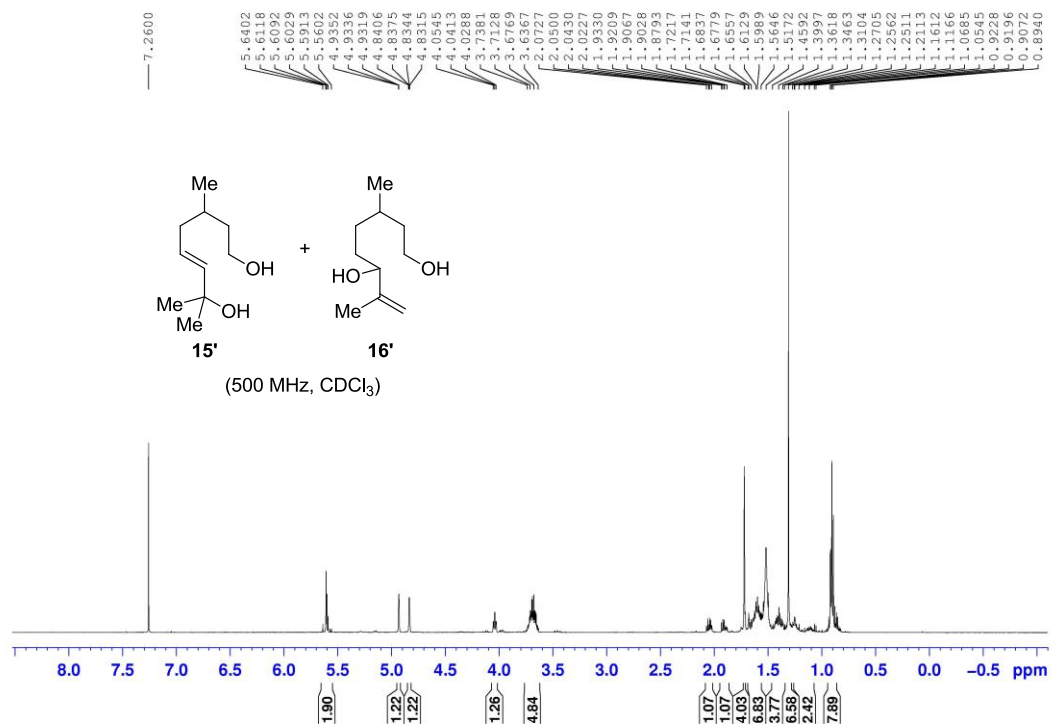
2-((R,Z)-10-(benzyloxy)-3-methyldec-4-en-7-yn-1-yl)-5-((S)-2-(benzyloxy)hept-6-en-1-yl)furan (282)

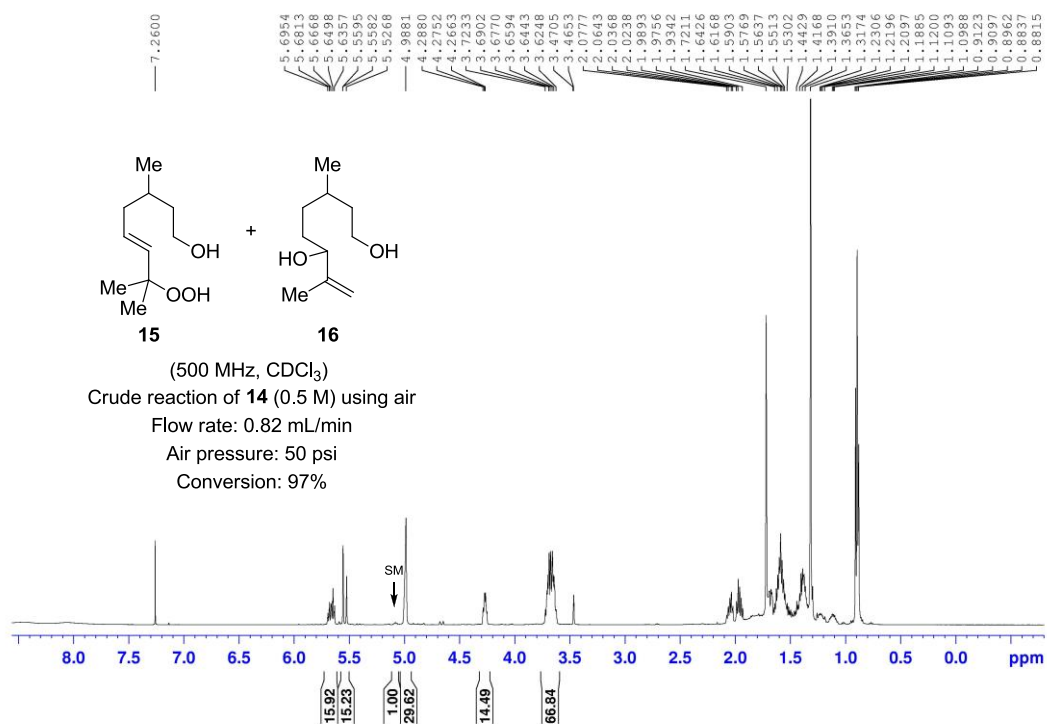
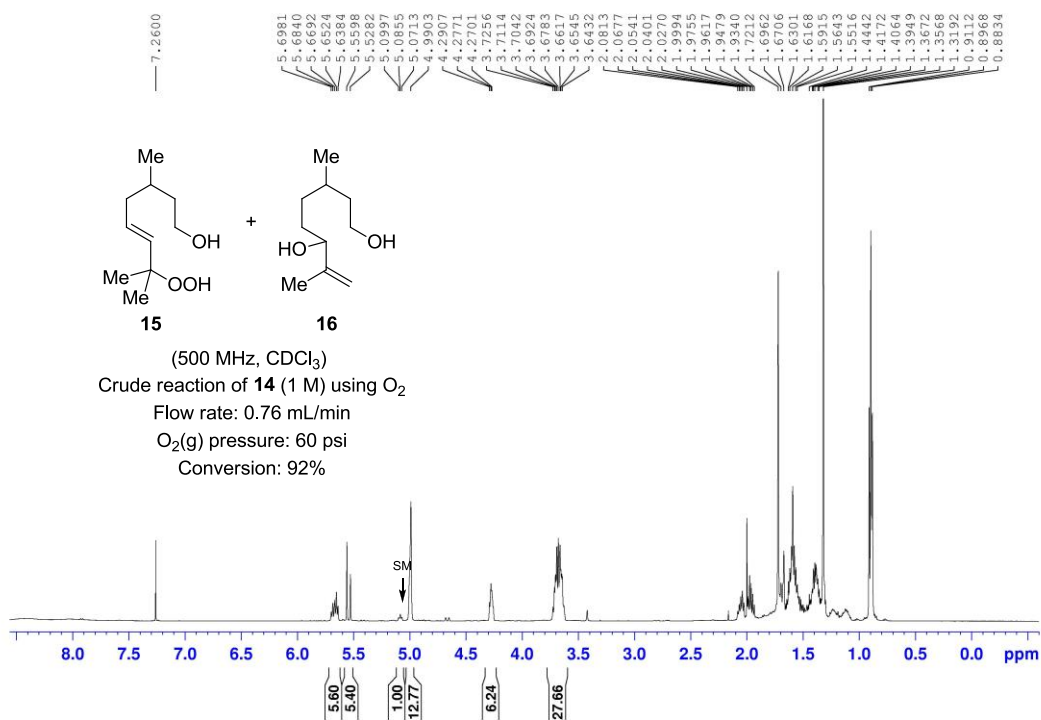


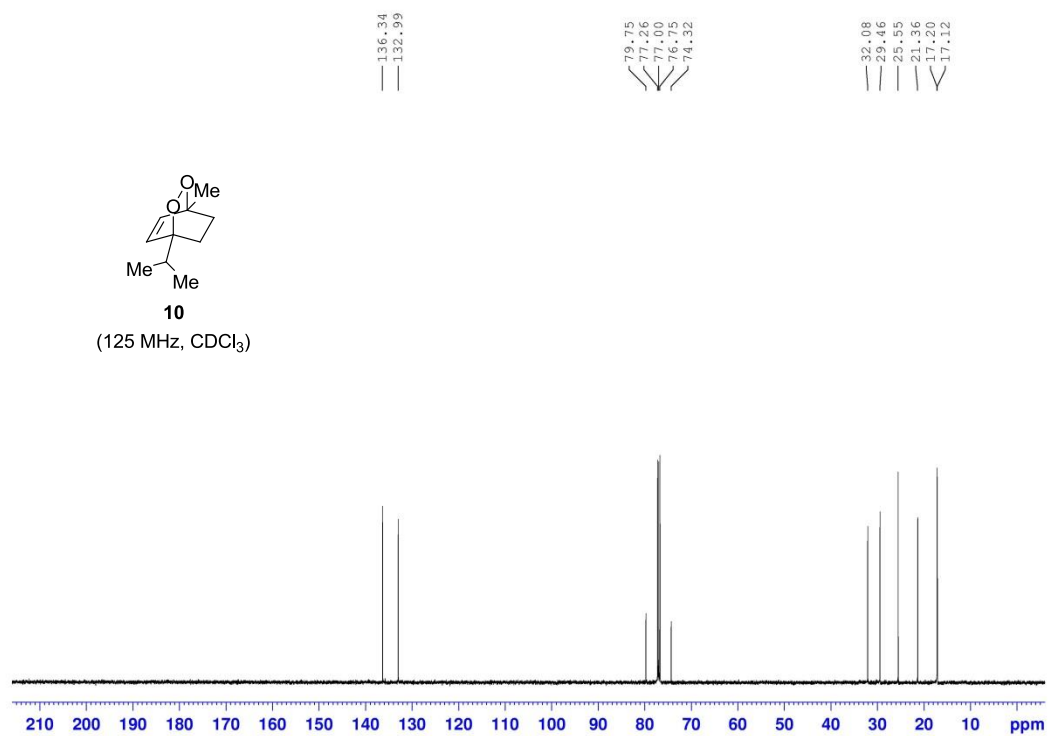
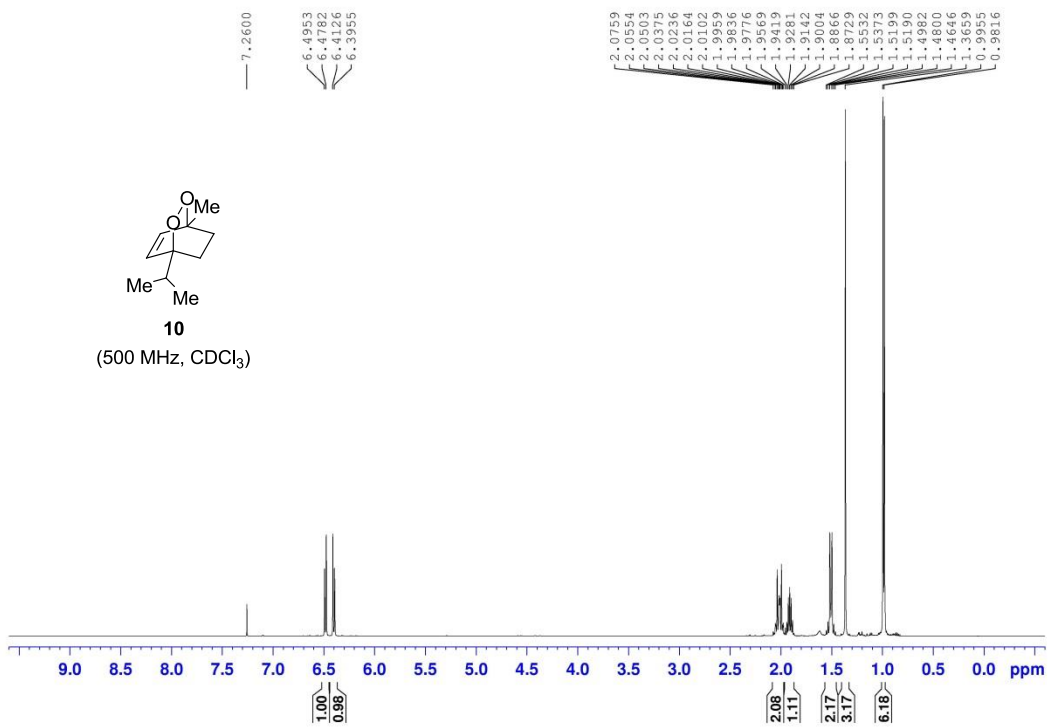
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) για το *Z* ισομερές: δ = 7.34 – 7.26 (m, 10H), 5.94 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J*₁ = 17.0 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 6.7 Hz, 1H), 5.41 (dtd, *J*₁ = 10.6 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, *J*₃ = 0.7 Hz, 1H), 5.21 (tt, *J* = 10.3 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, *J*₃ = 1.5 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.85 (m, 3H), 2.75 (dd, *J*₁ = 15.0 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 5H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

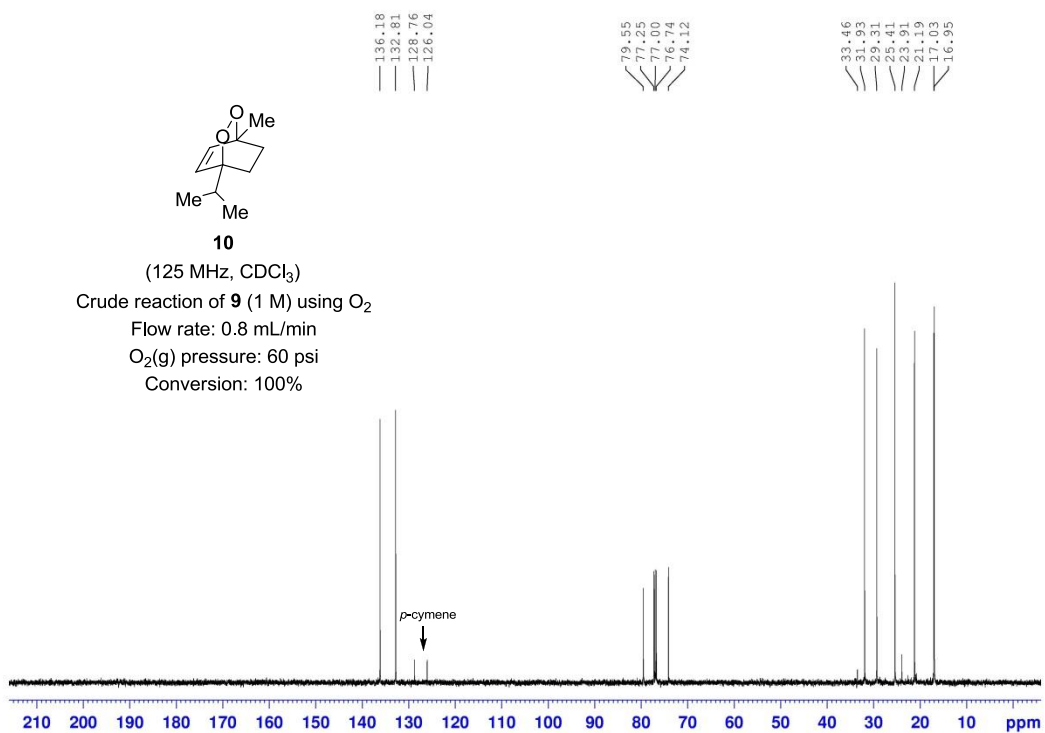
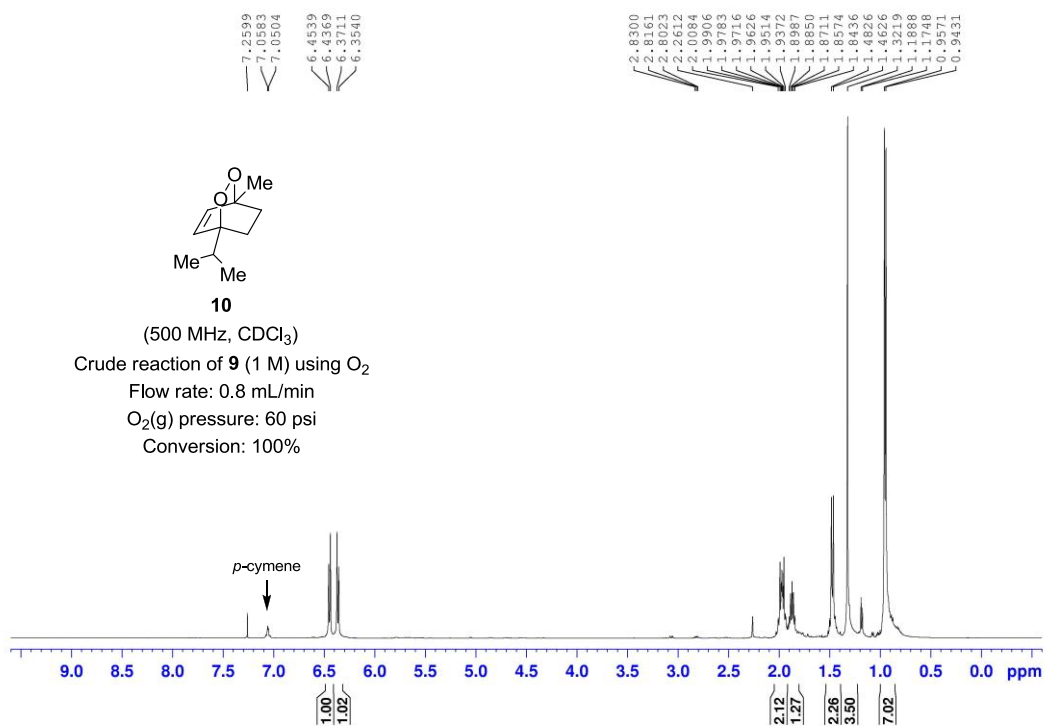
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) για το *Z* ισομερές: δ = 154.5, 151.0, 138.6, 138.6, 138.1, 136.7, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (2C), 127.5, 127.3, 124.0, 114.4, 107.0, 105.3, 79.5, 77.7, 76.5, 72.7, 71.2, 68.6, 35.4, 33.6, 33.6, 33.1, 31.1, 26.0, 24.4, 20.9, 20.1, 17.4 ppm.

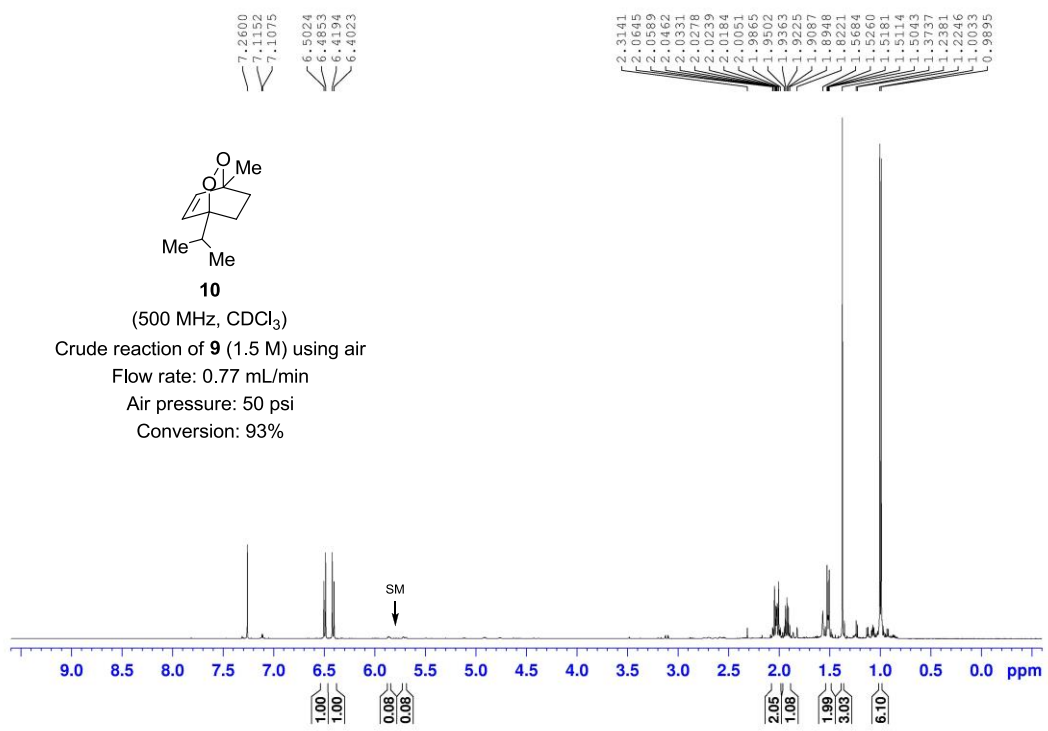
5.5 Παράρτημα φασμάτων (^1H , ^{13}C NMR και NOE)

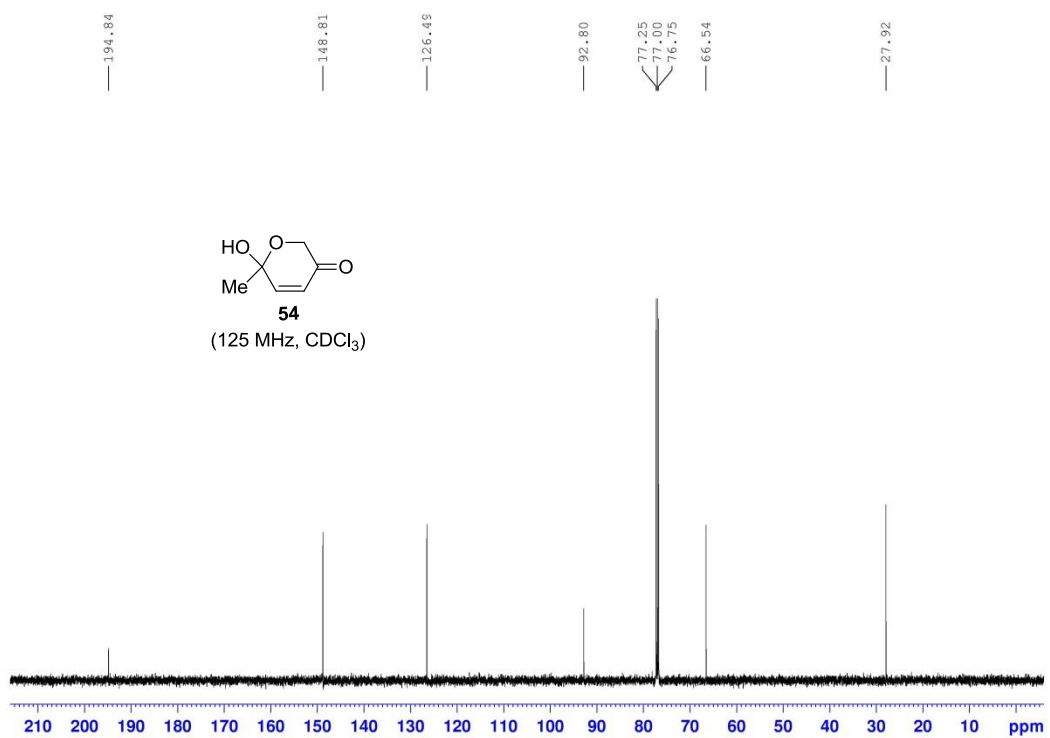
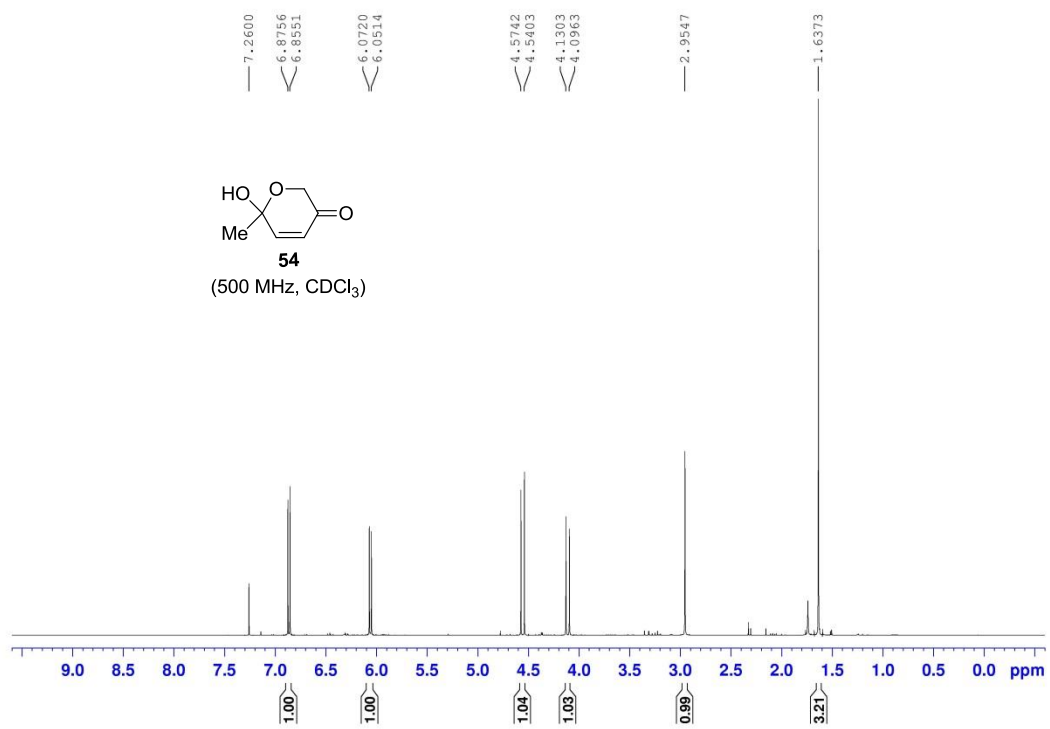


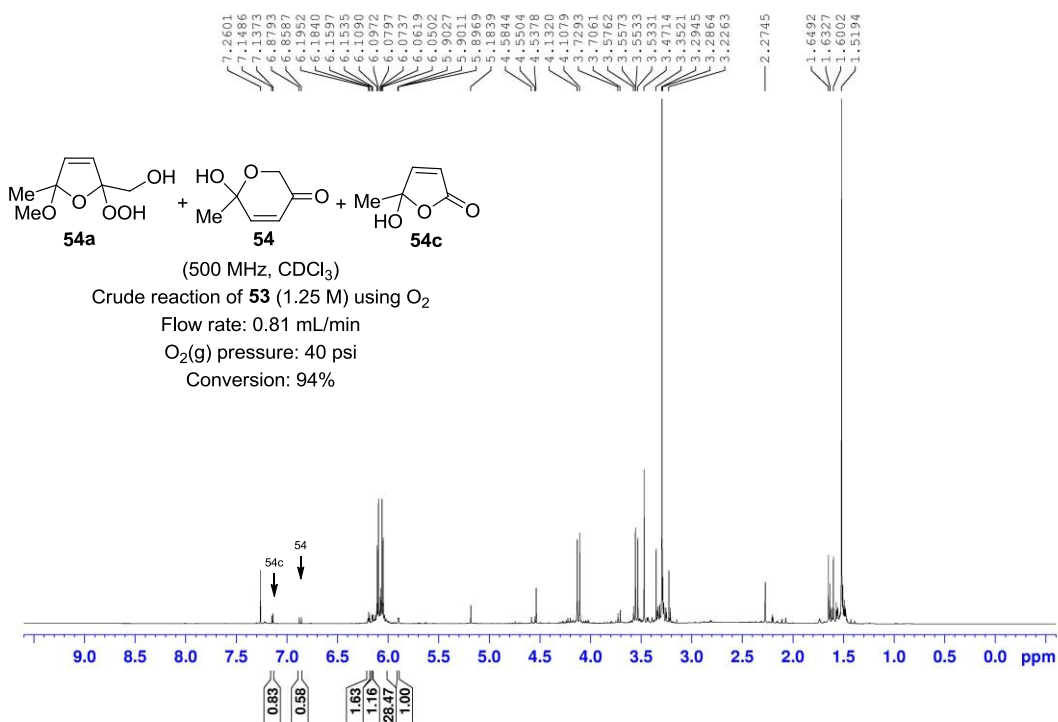
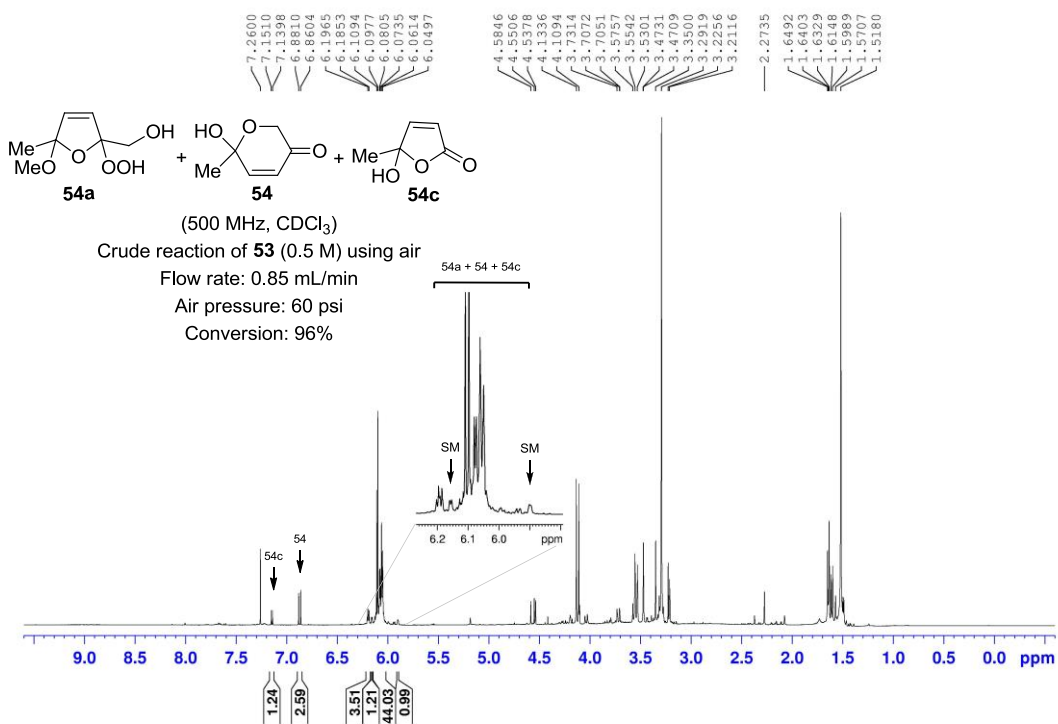


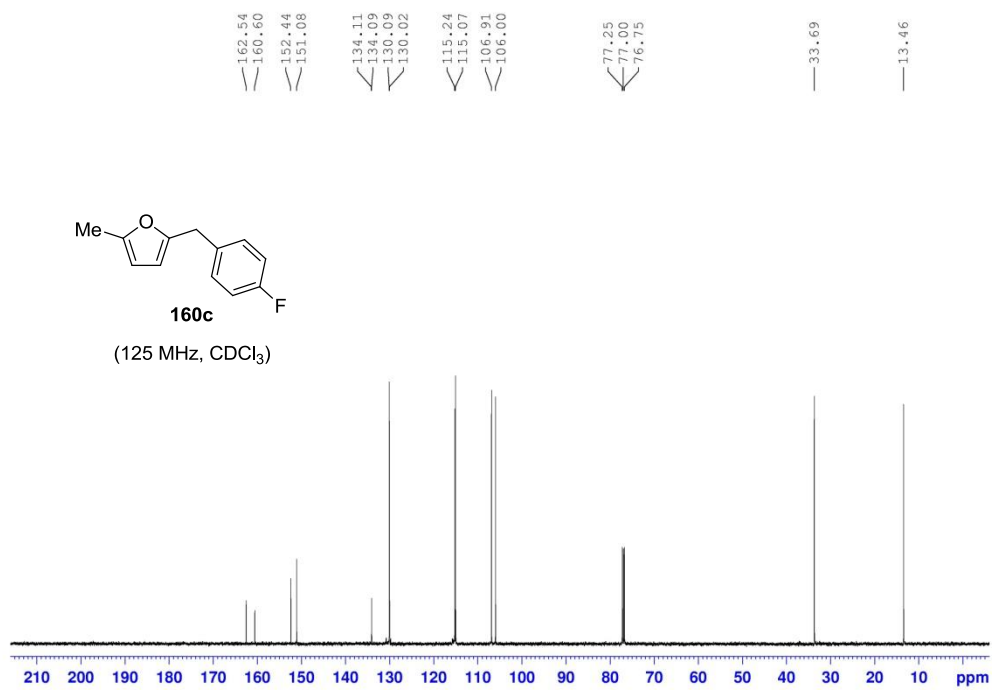
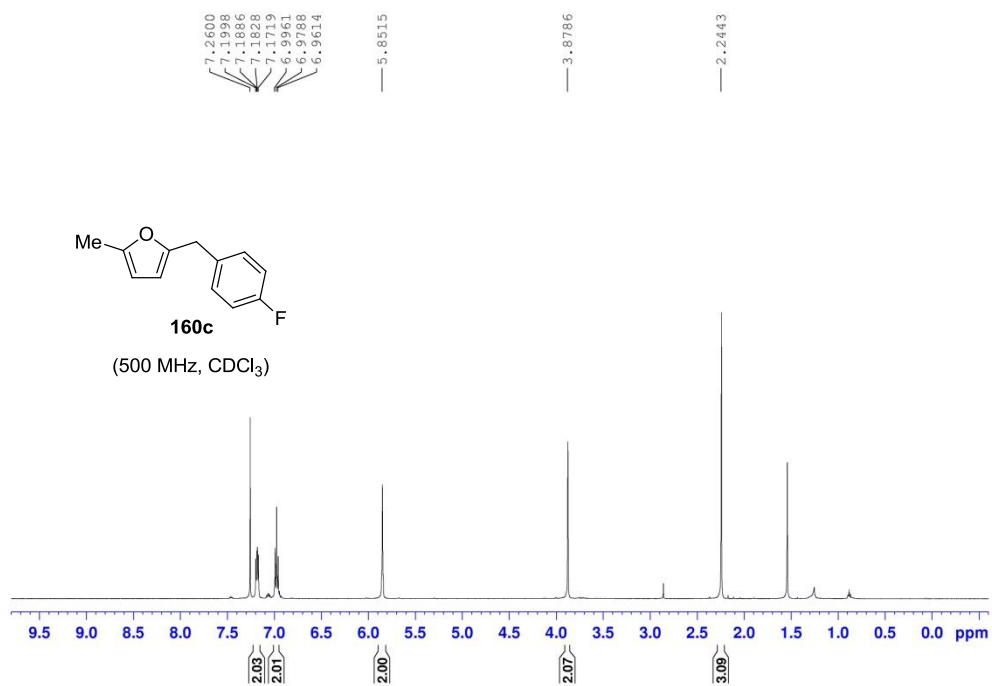


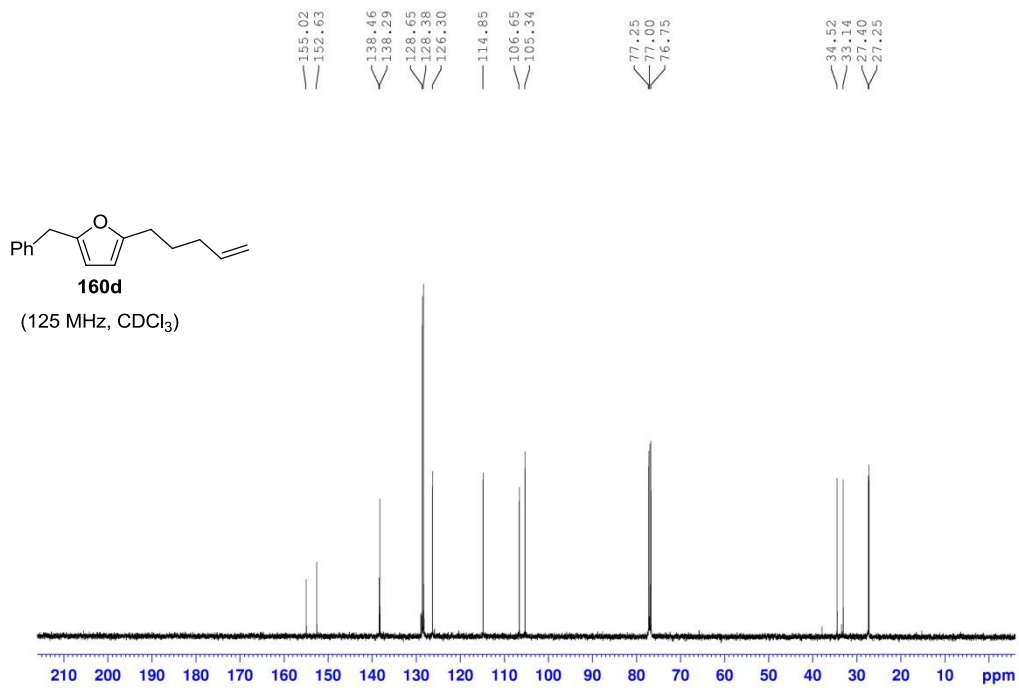
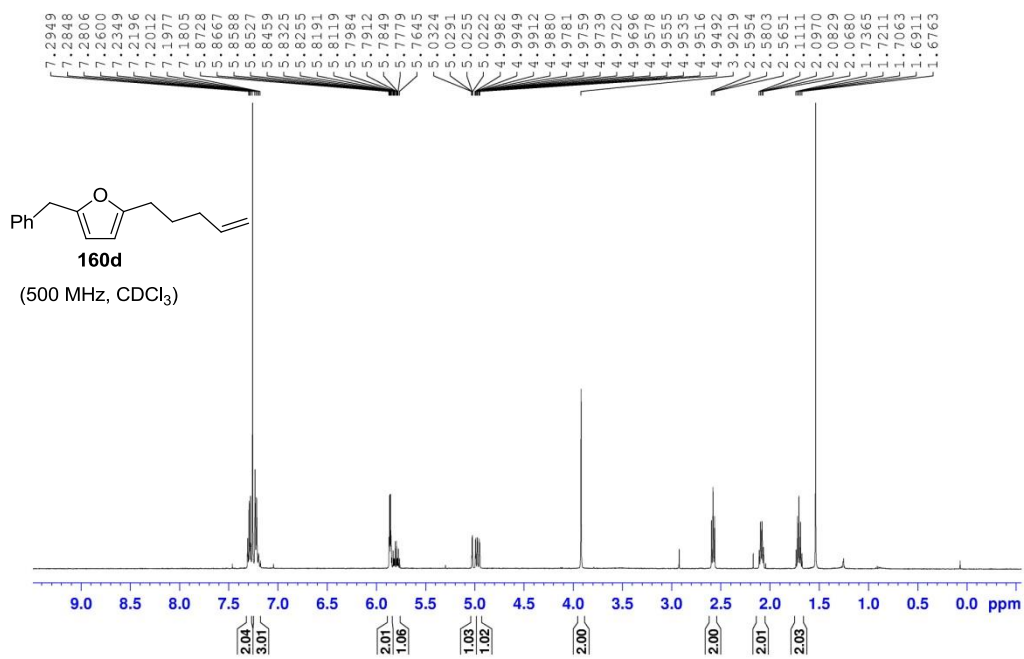


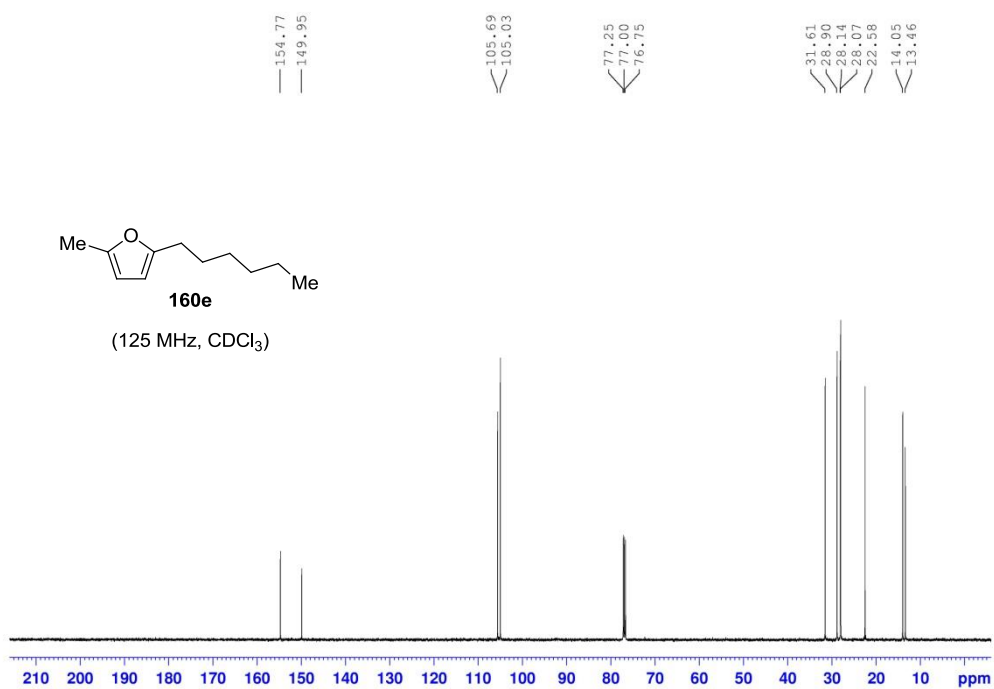
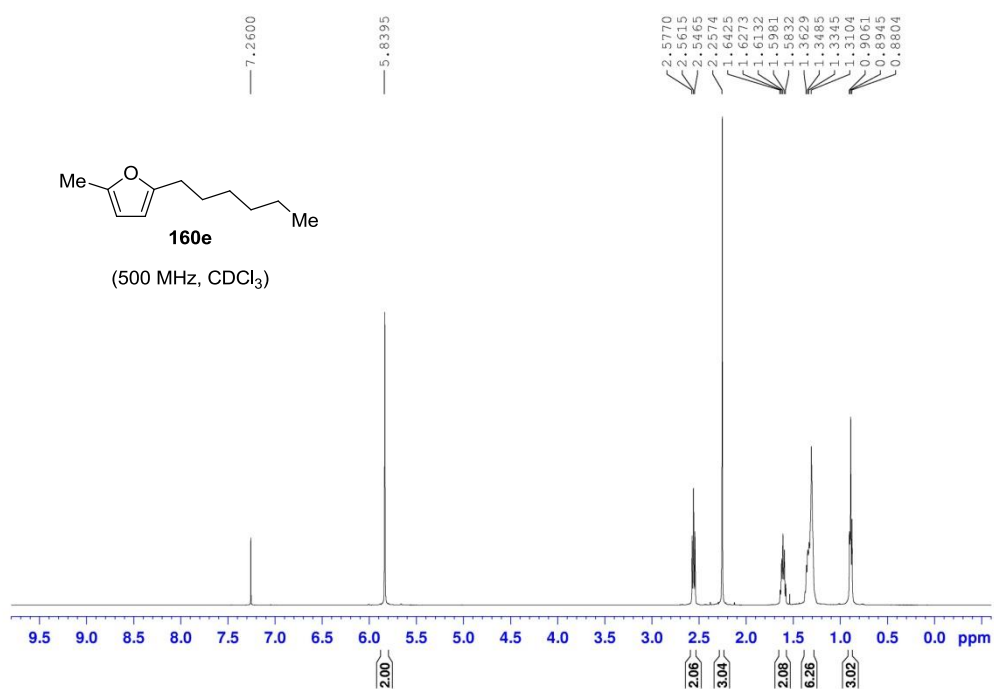


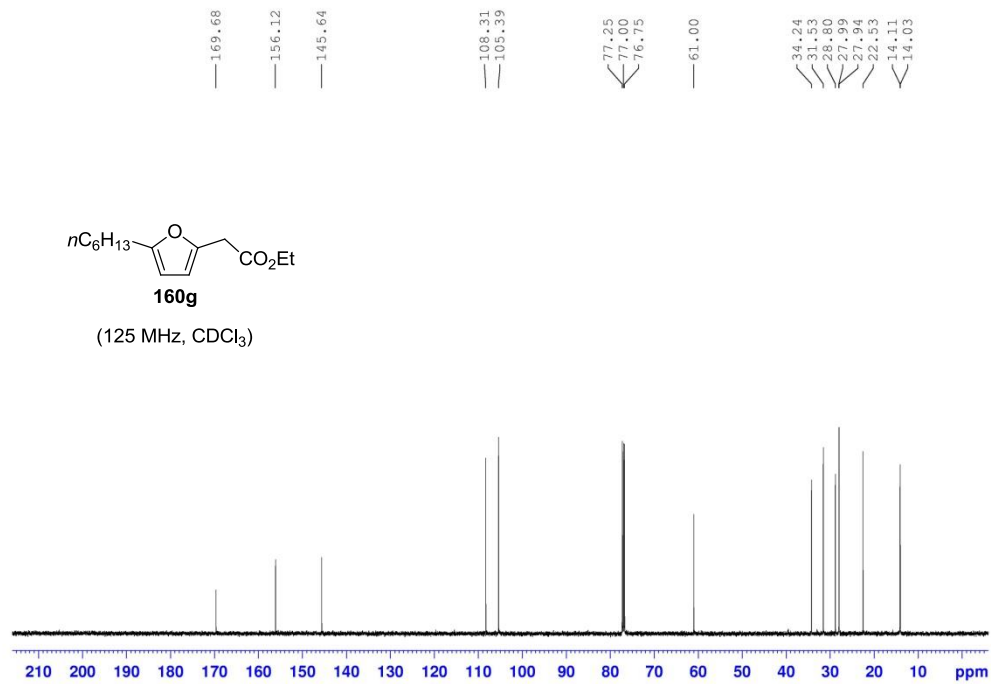
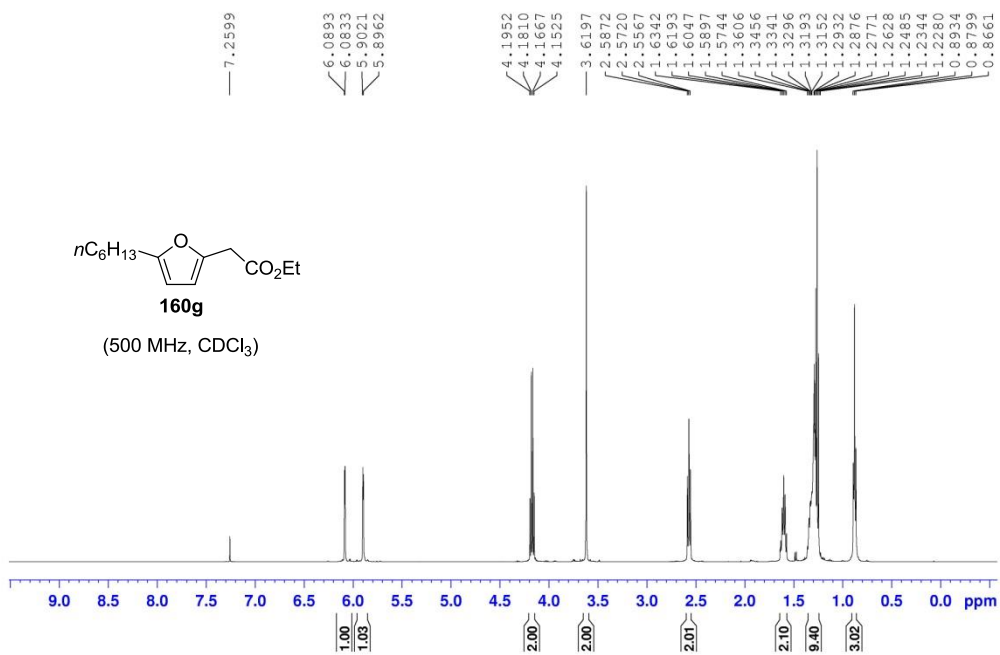


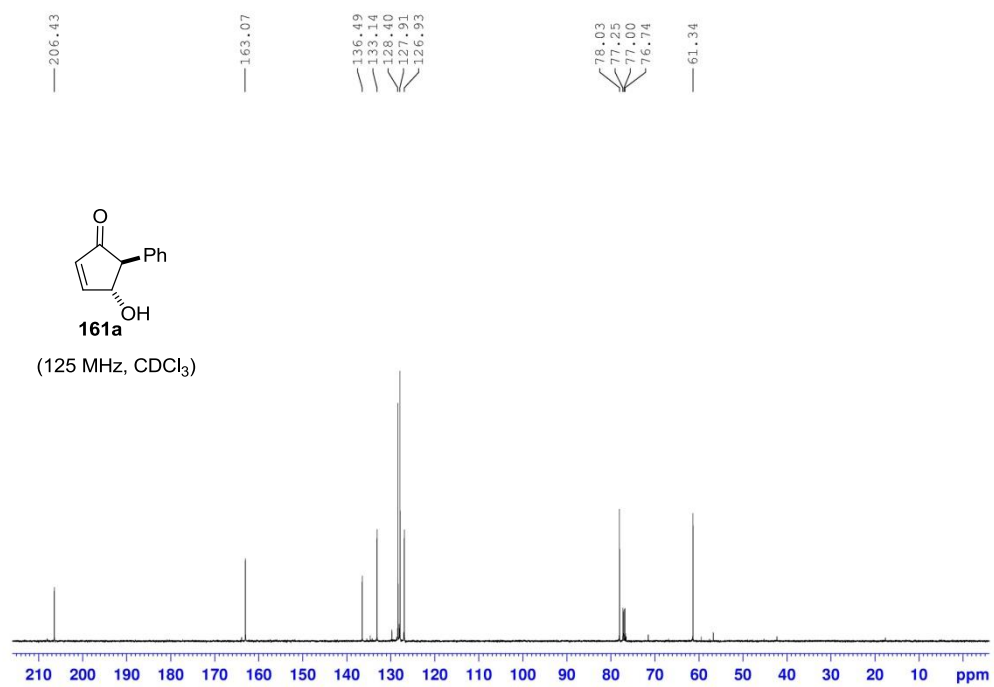
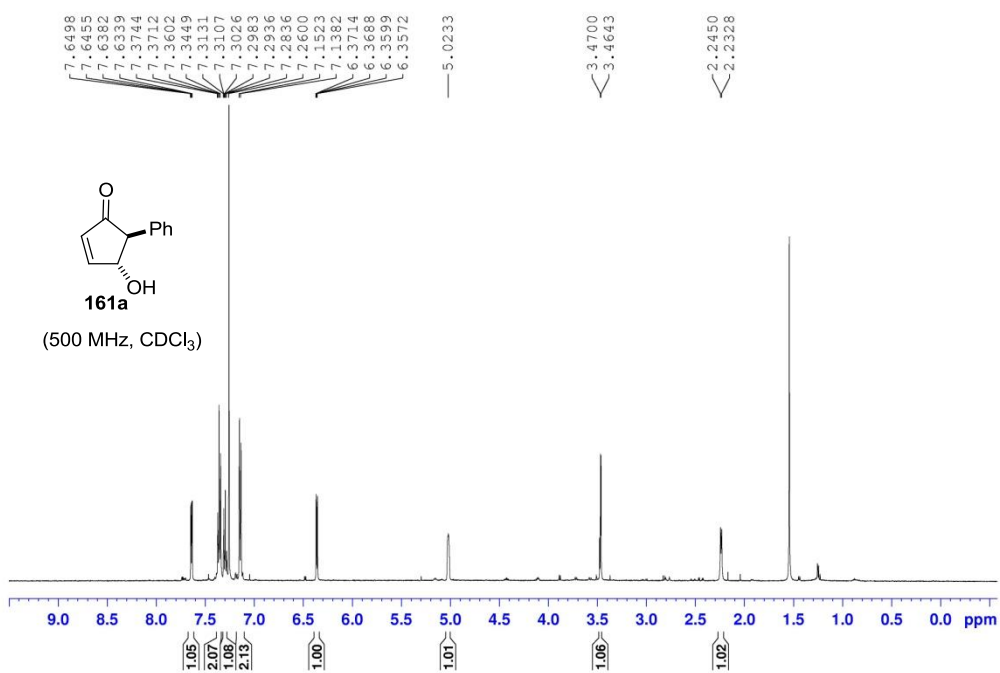


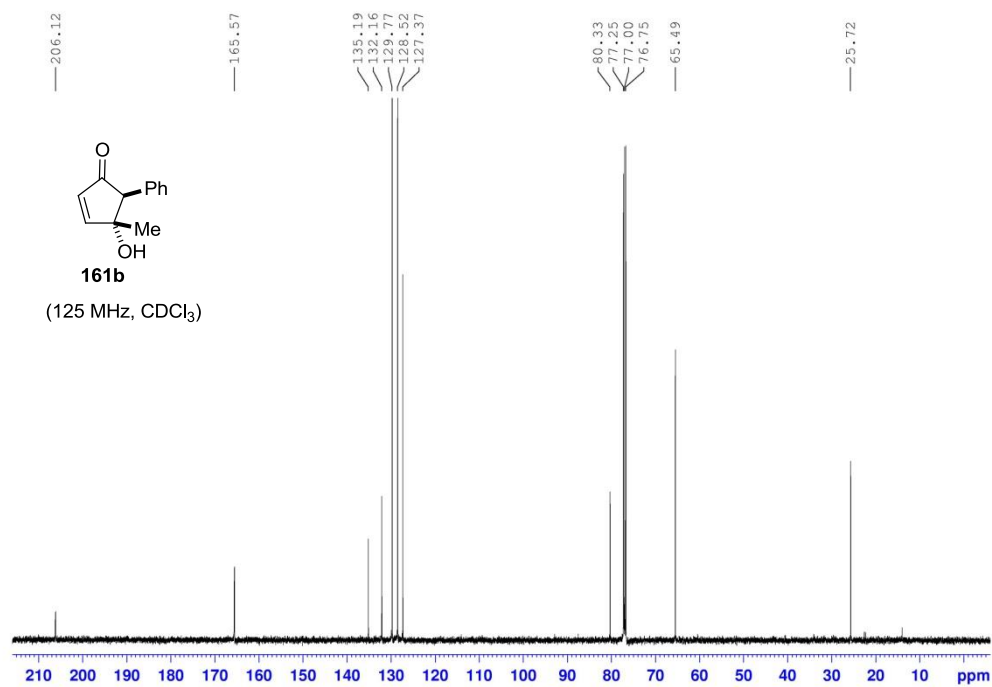
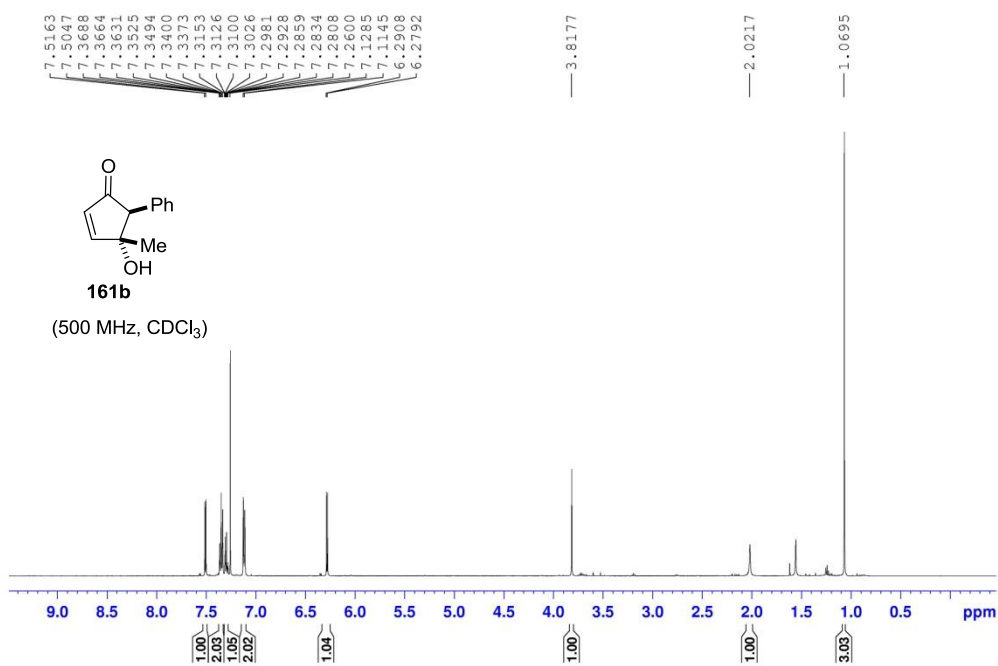


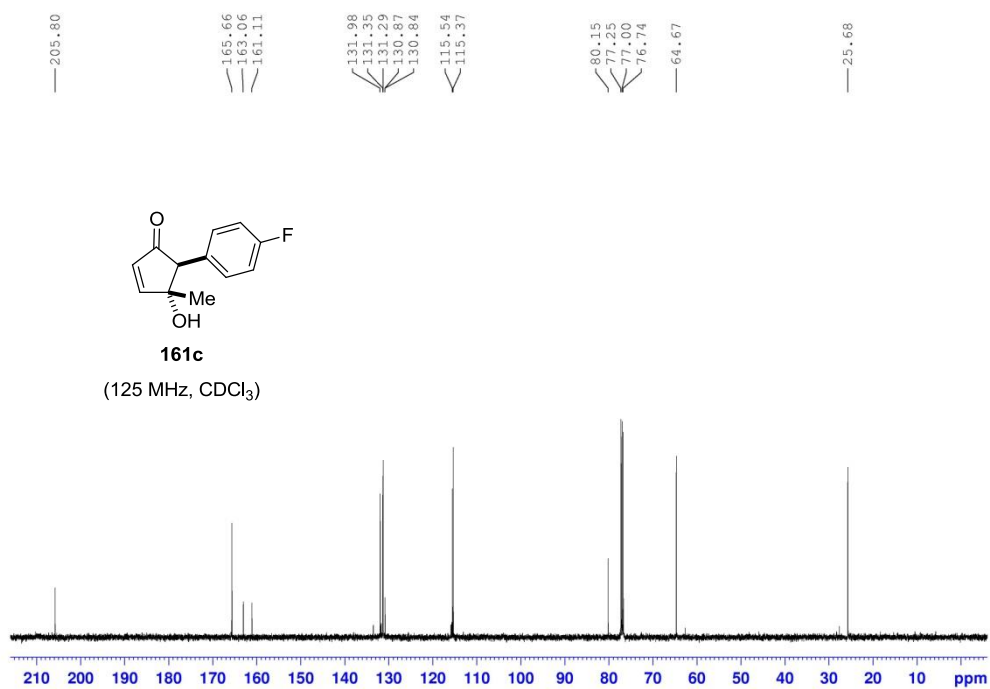
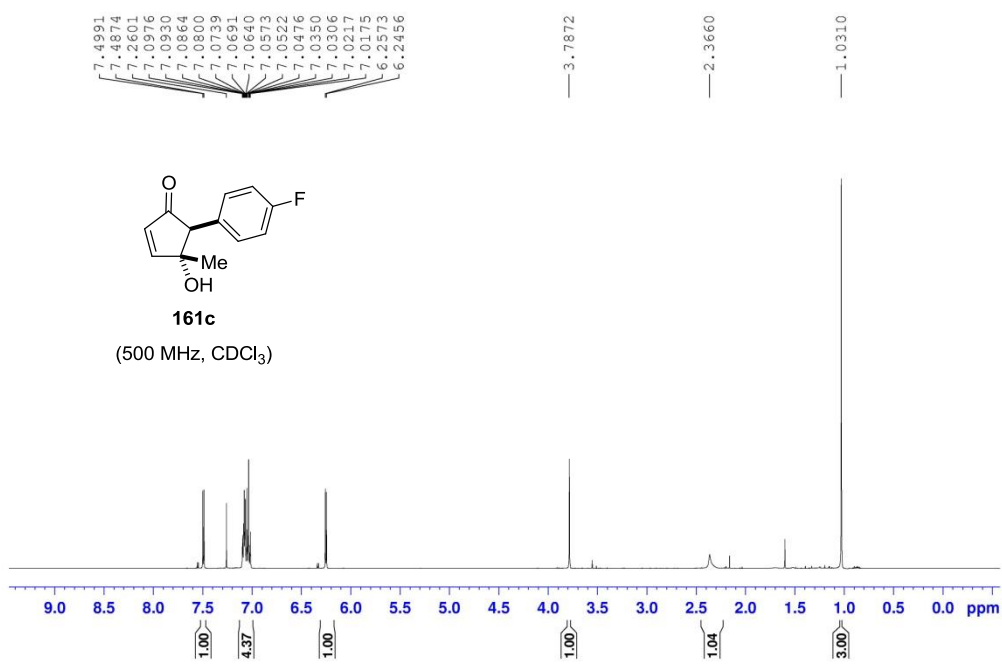




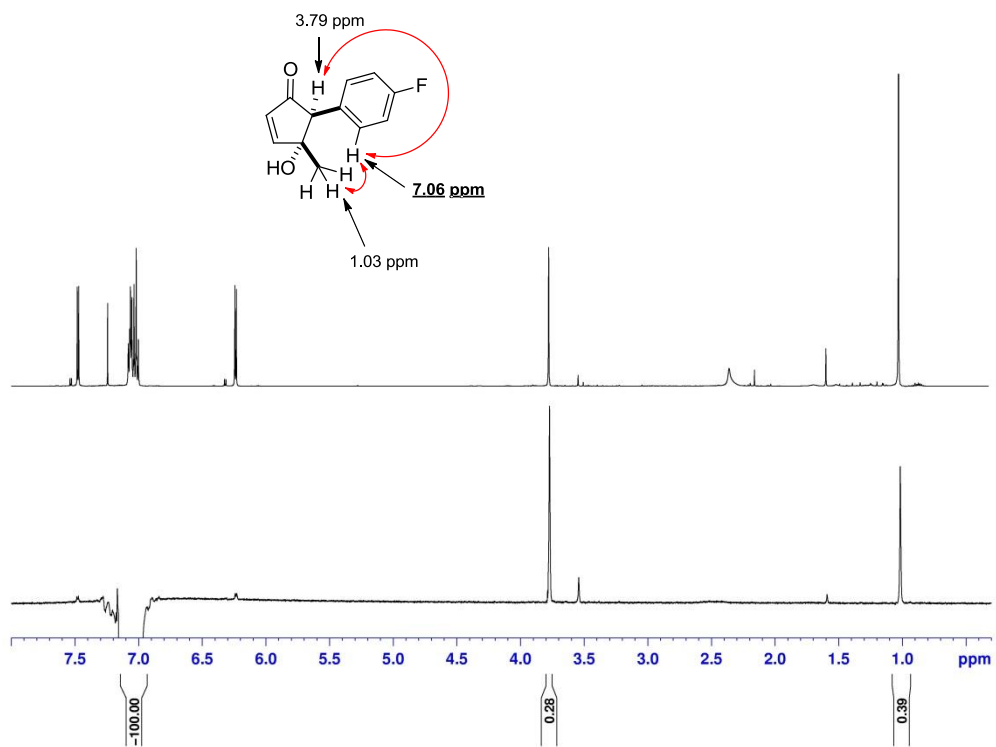


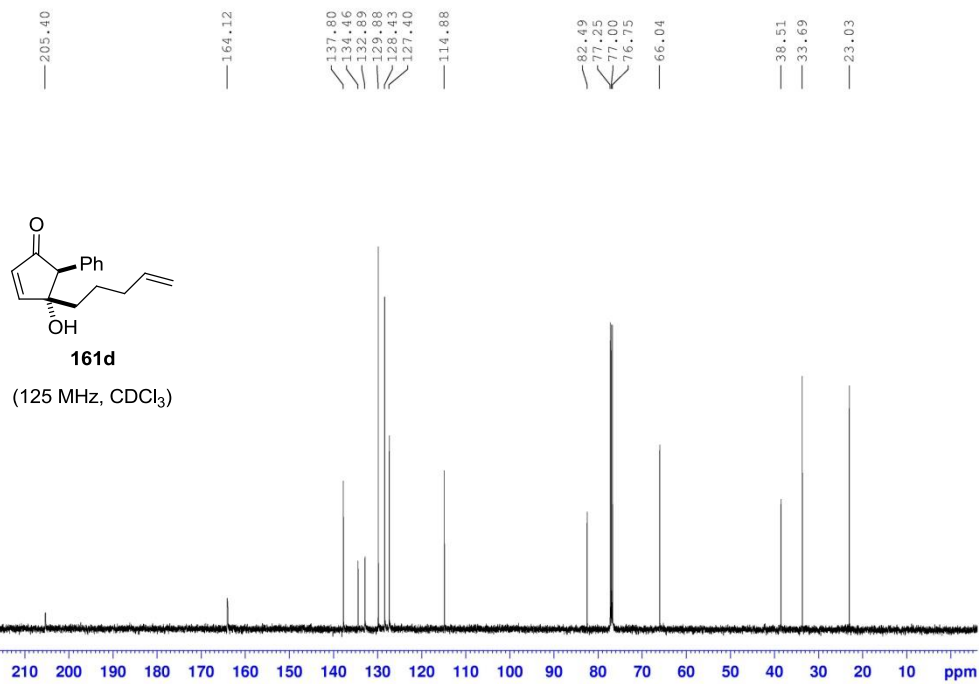
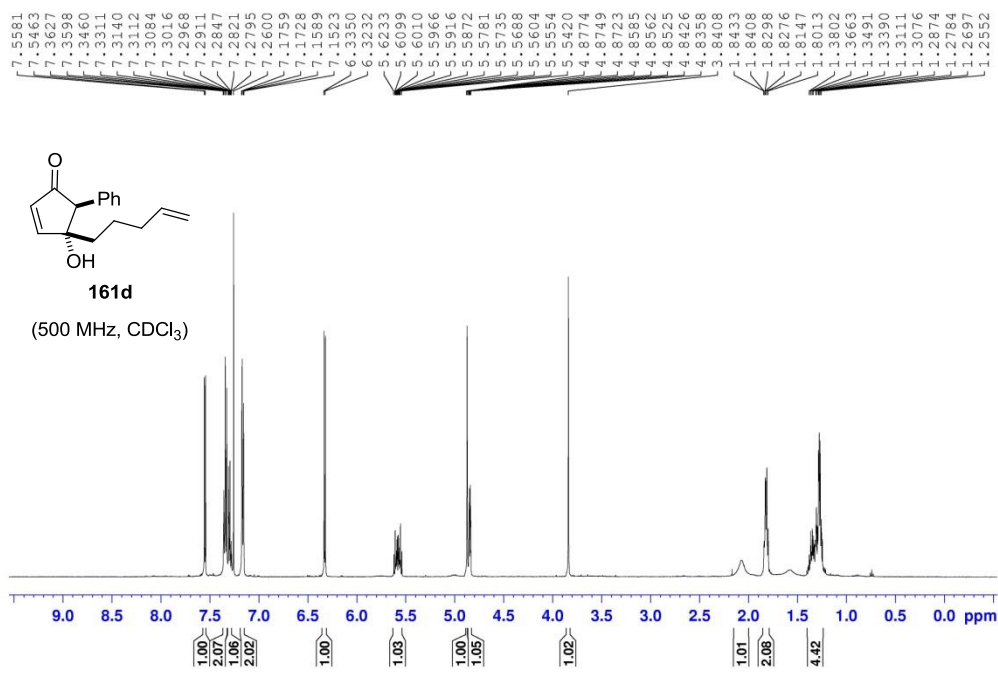




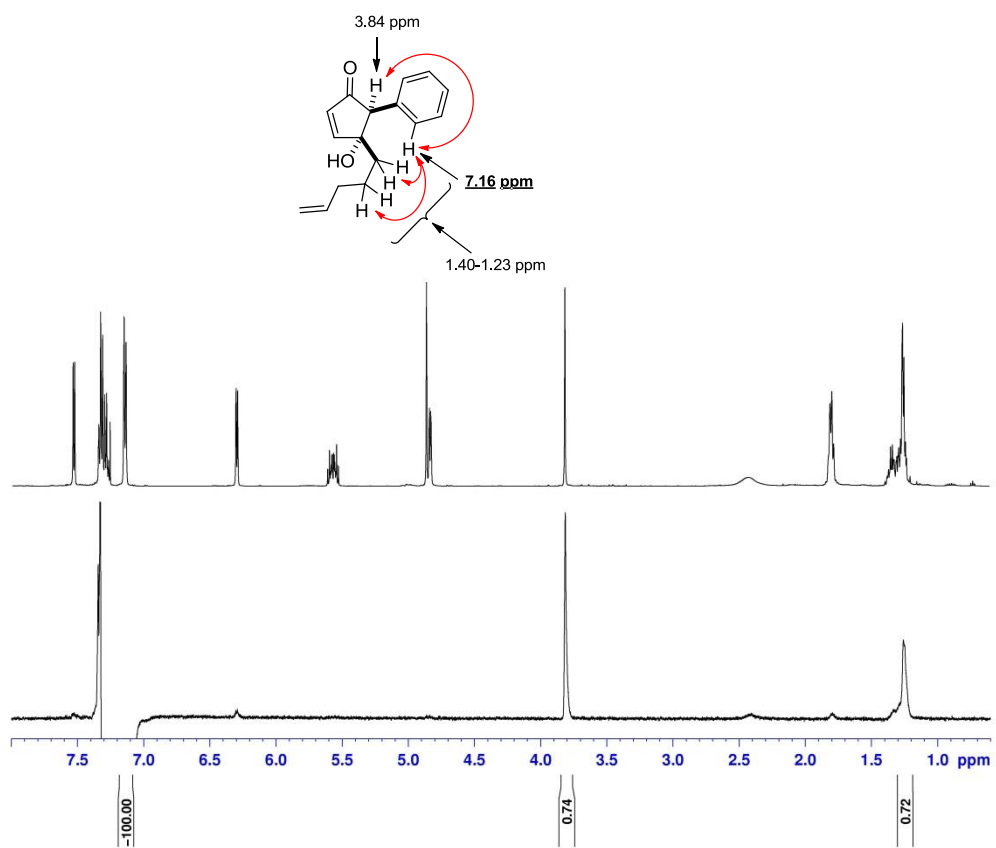


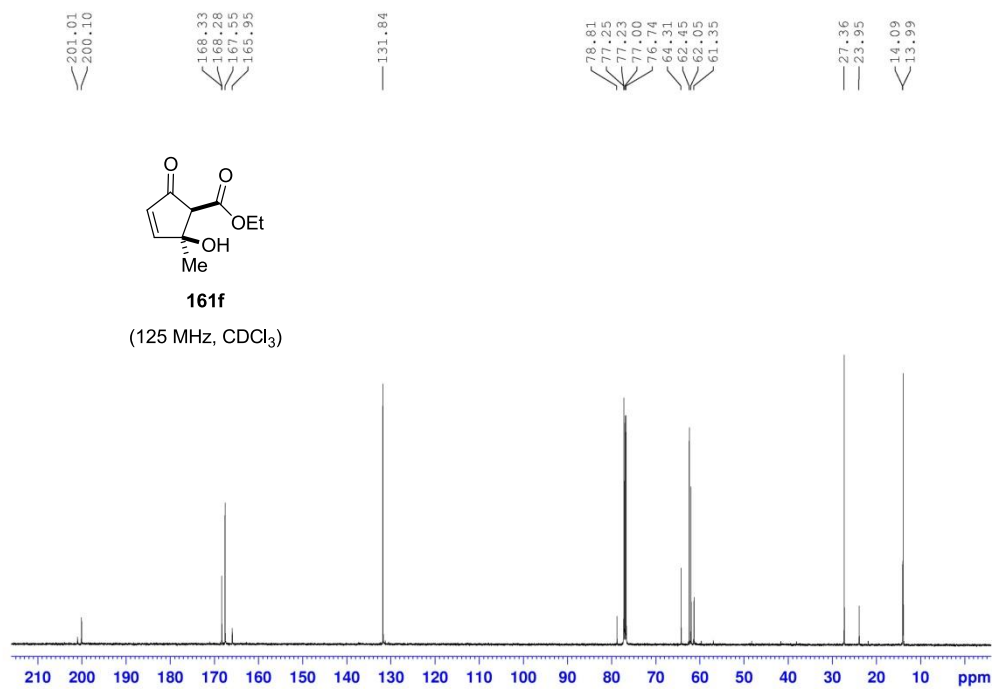
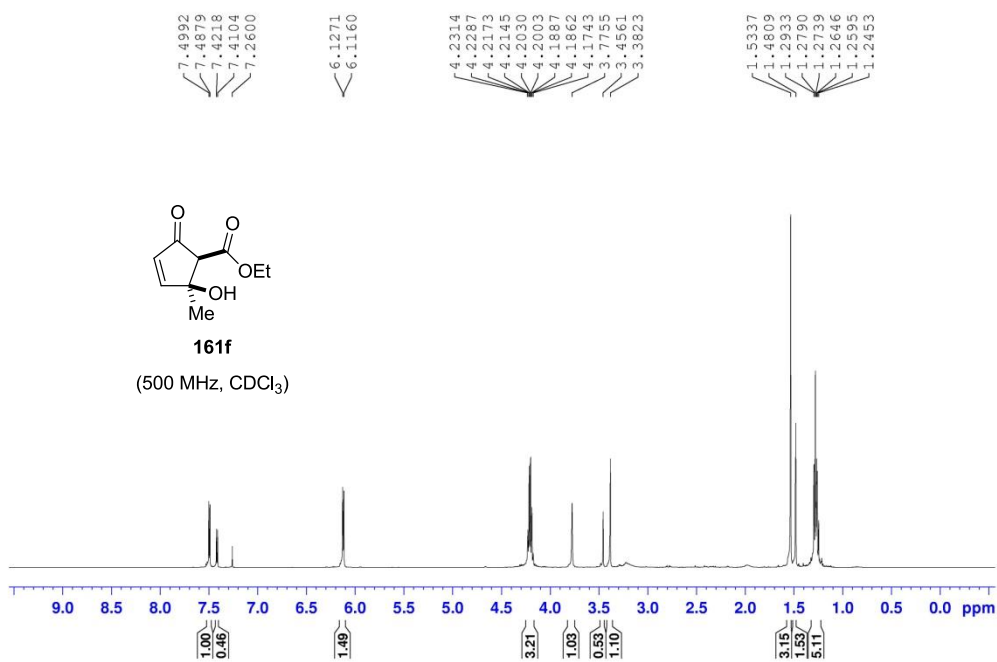
NOE experiment of compound **161c** at 7.06 ppm

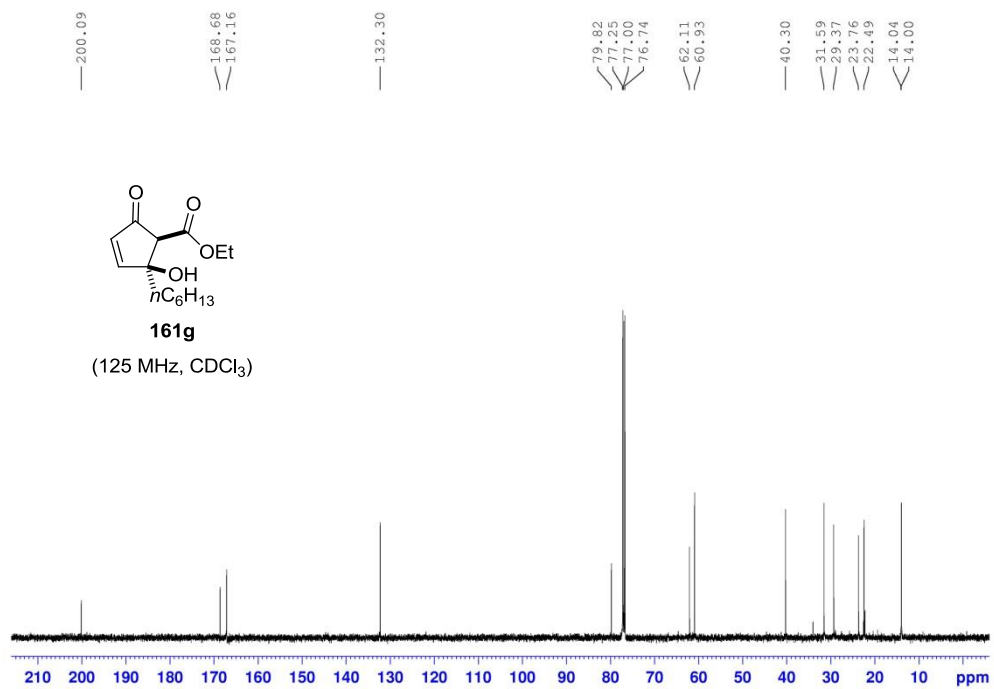
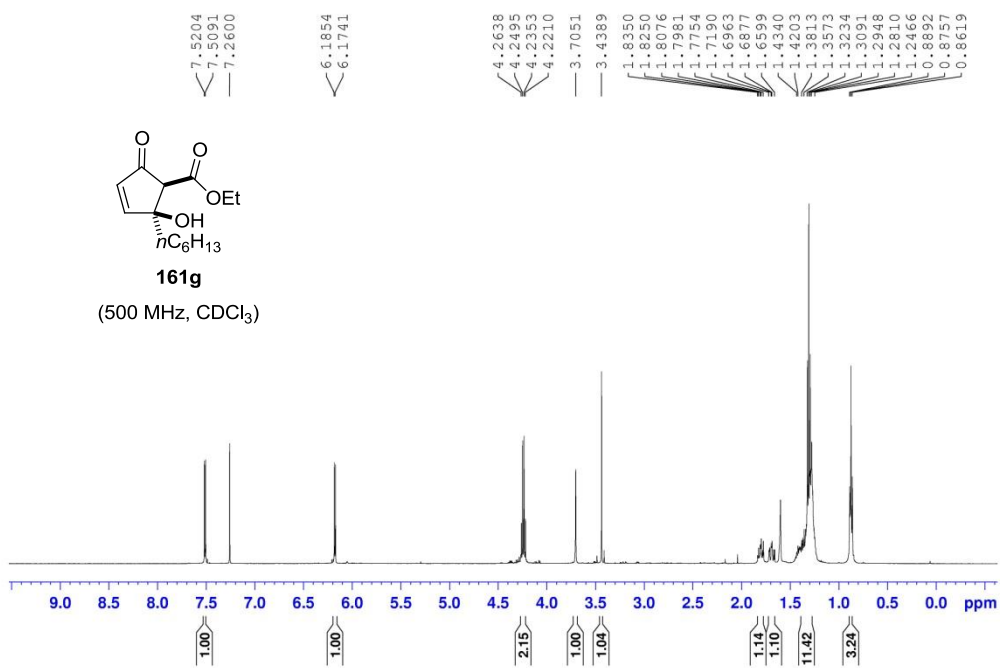




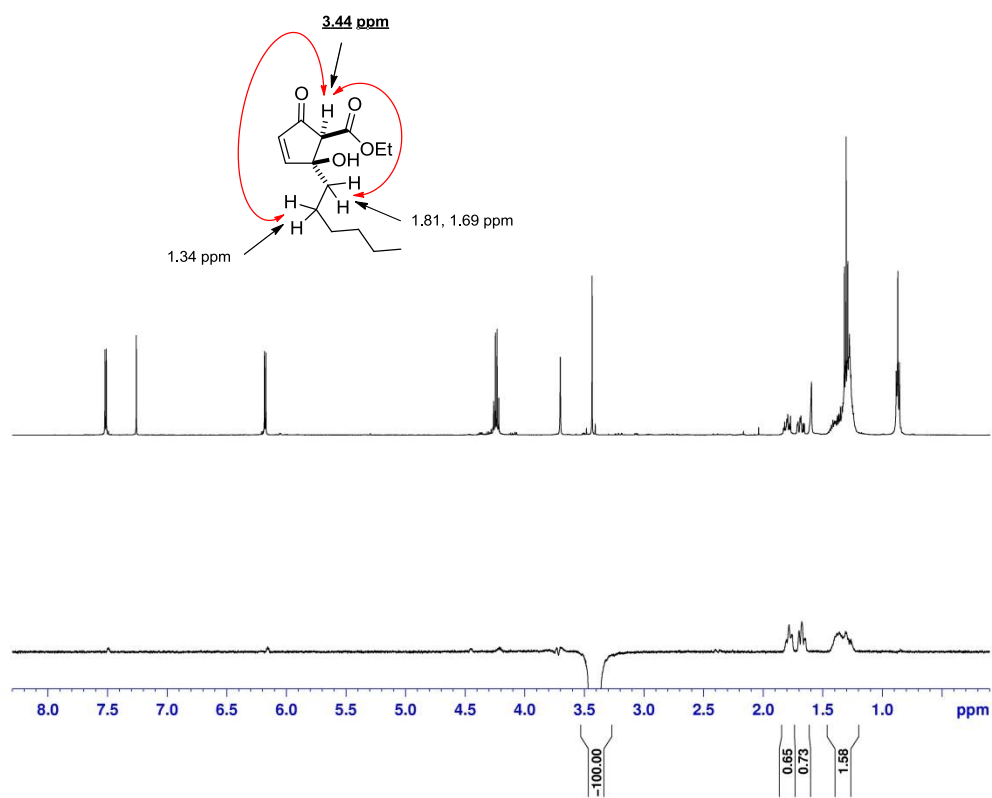
NOE experiment of compound **161d** at 7.16 ppm

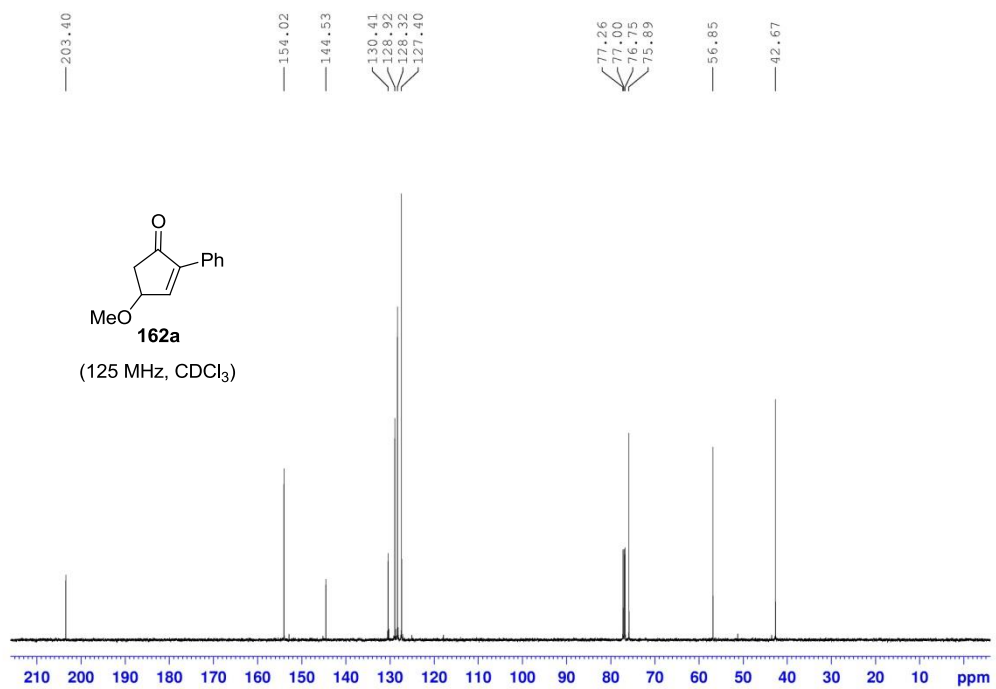
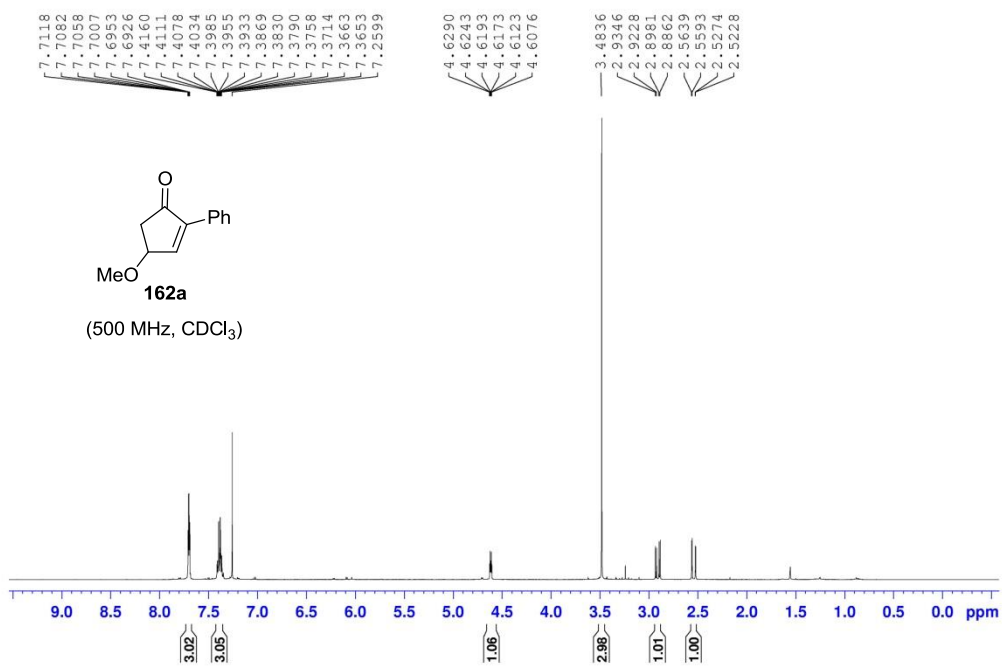


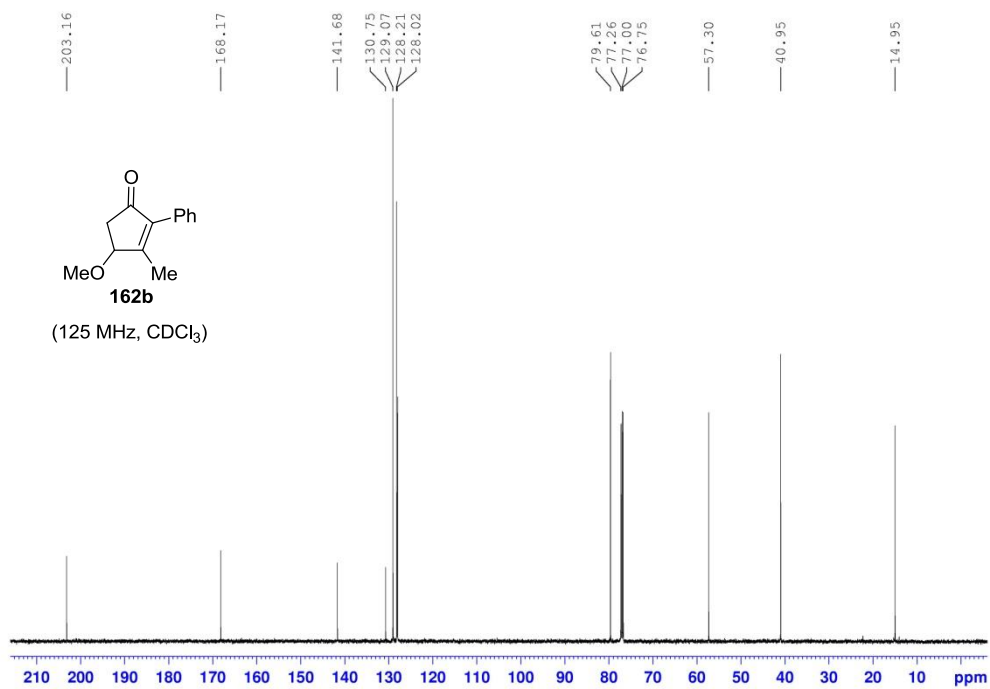
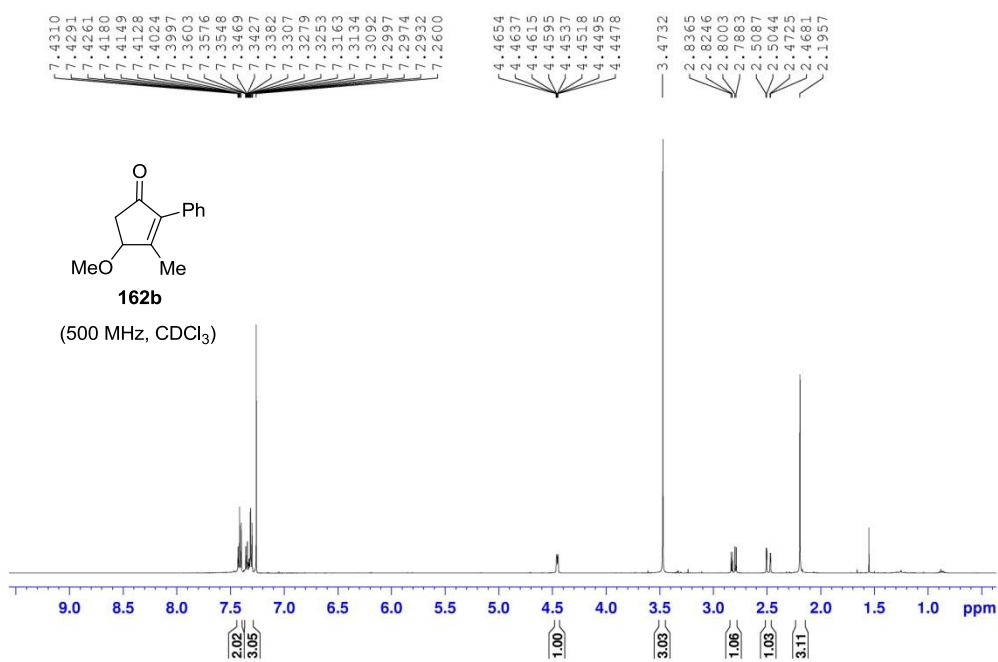


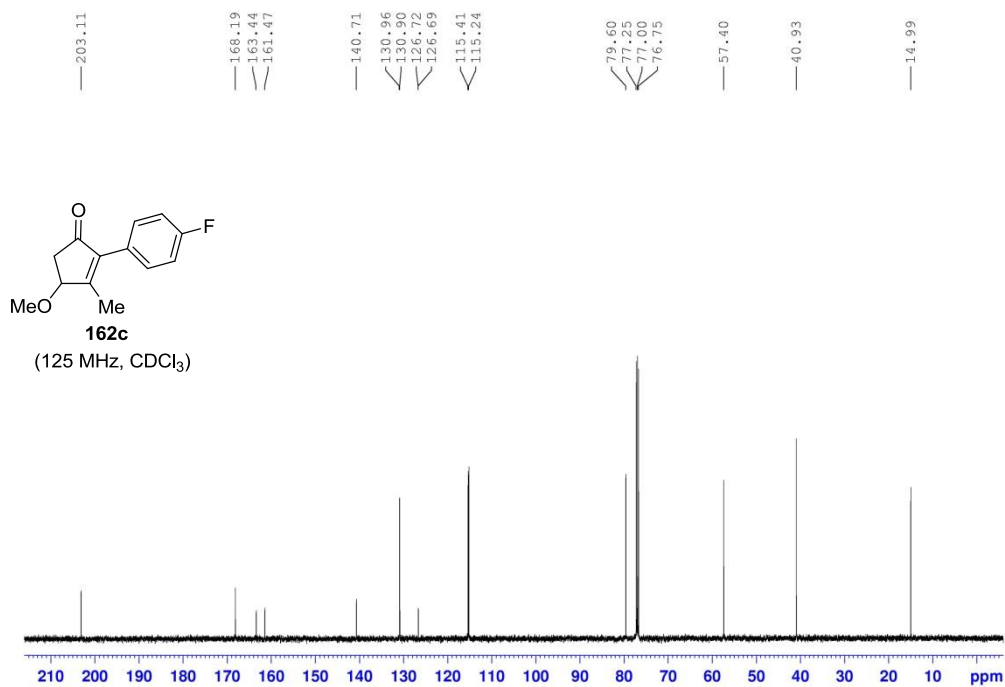
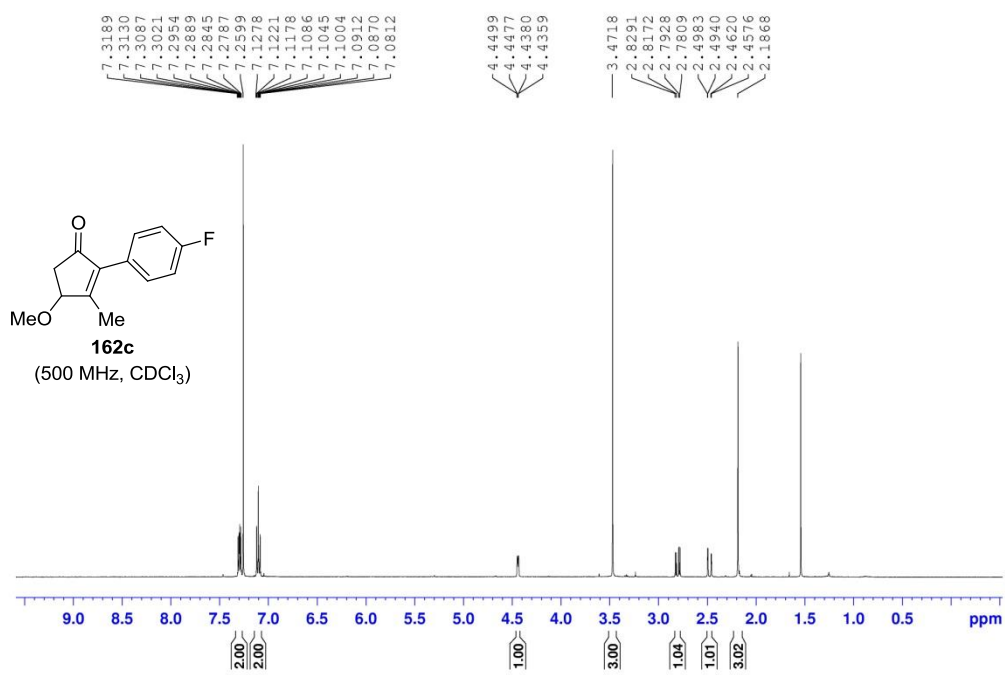


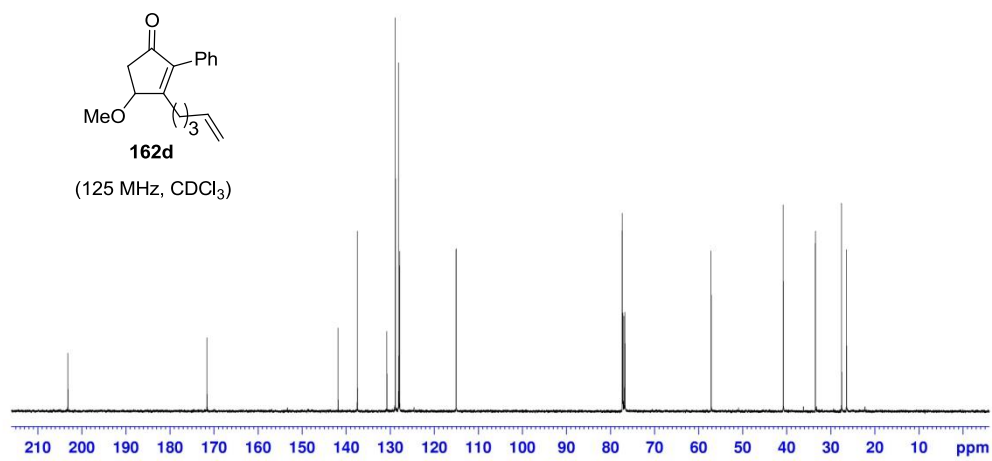
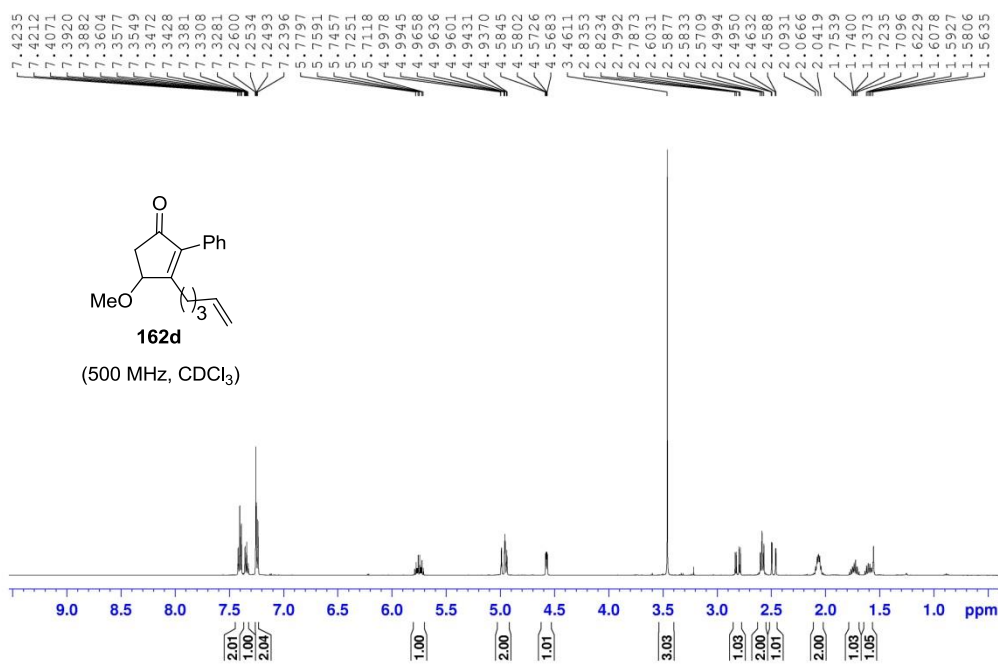
NOE experiment of compound **161g** at 3.44 ppm

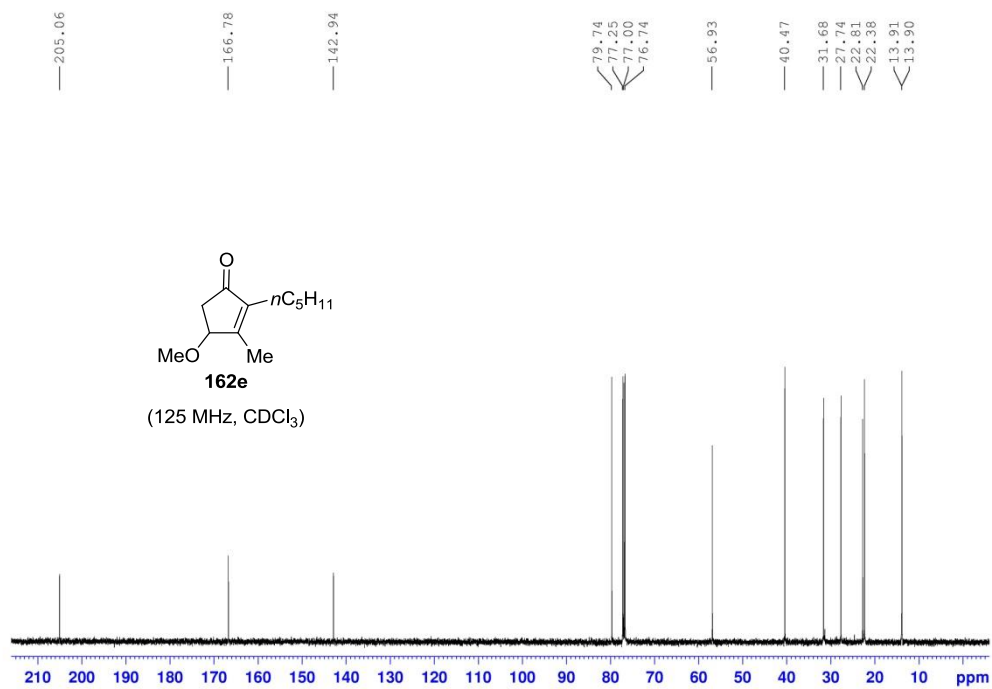
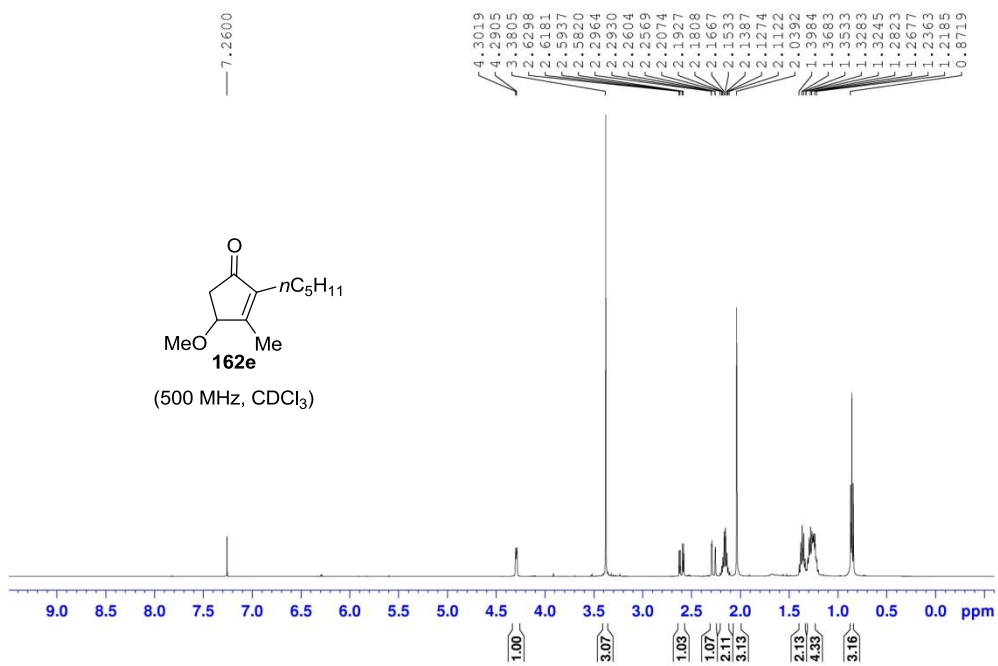


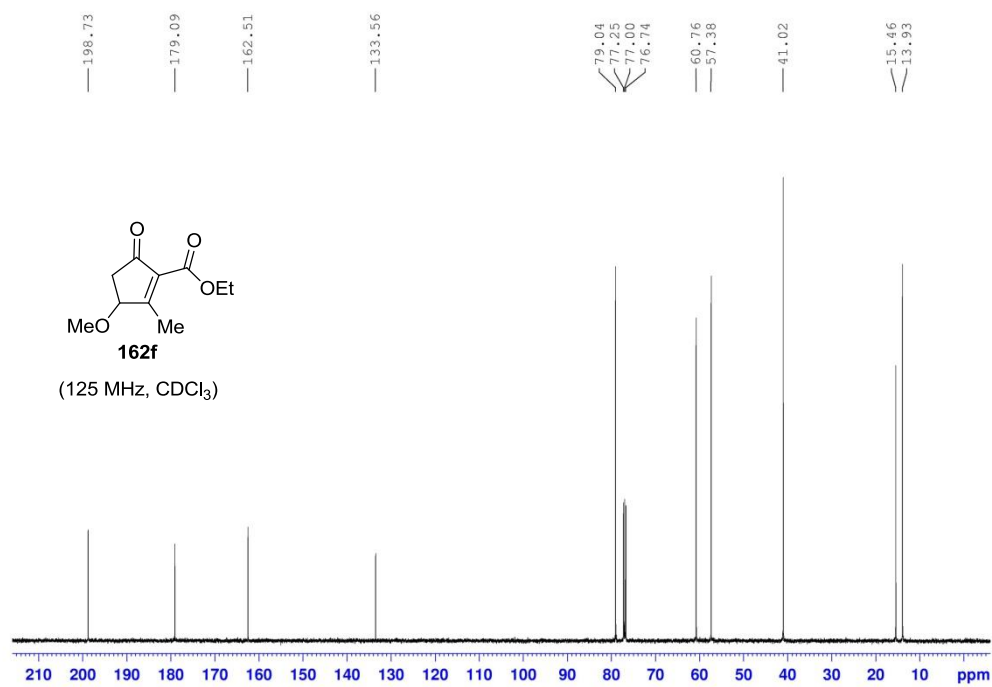
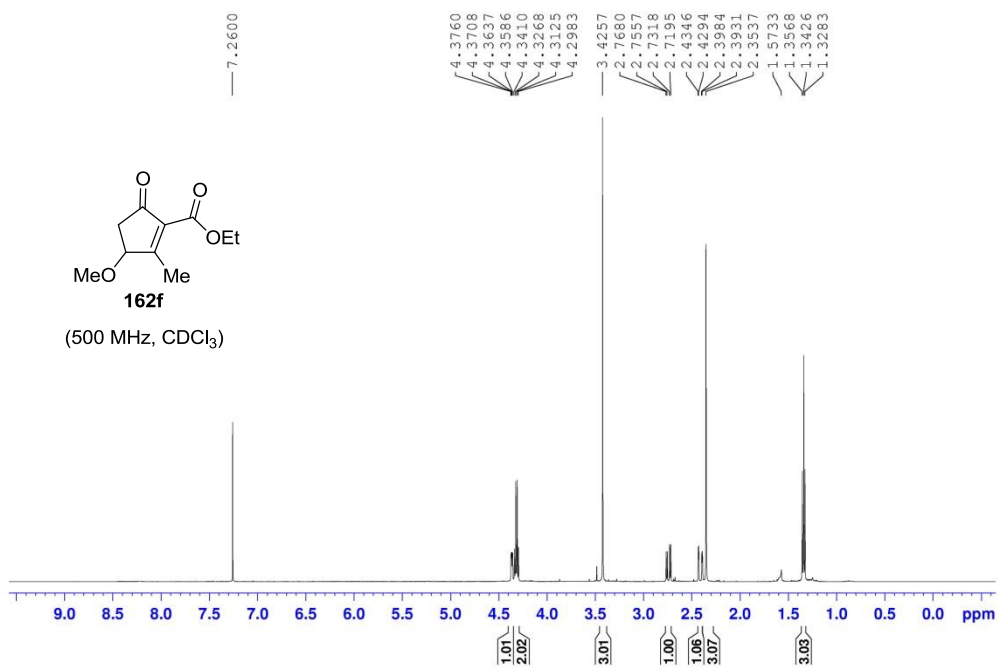


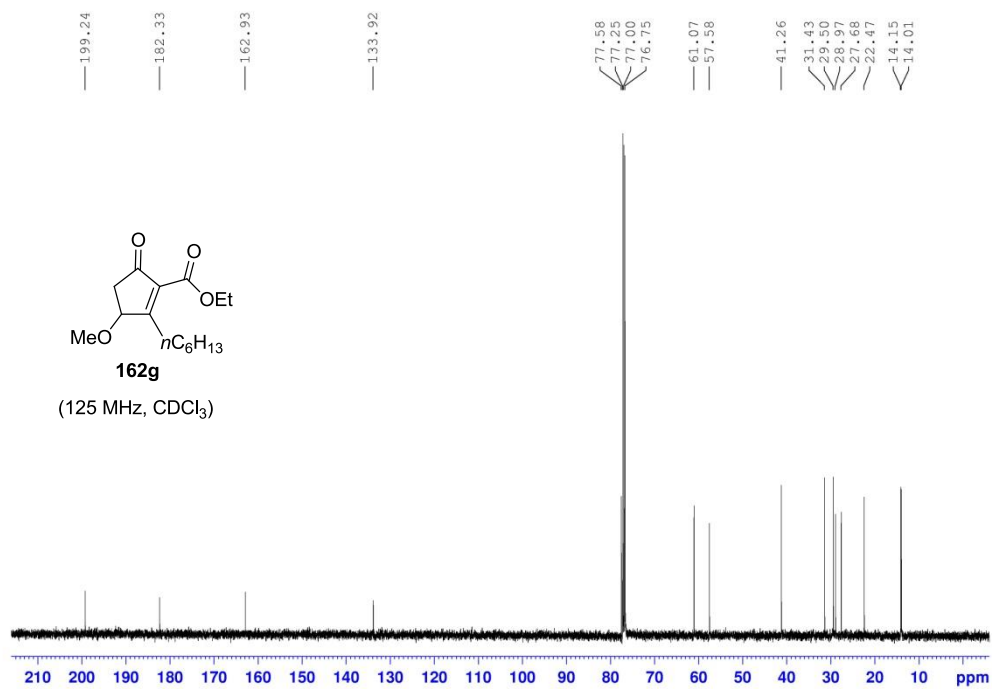
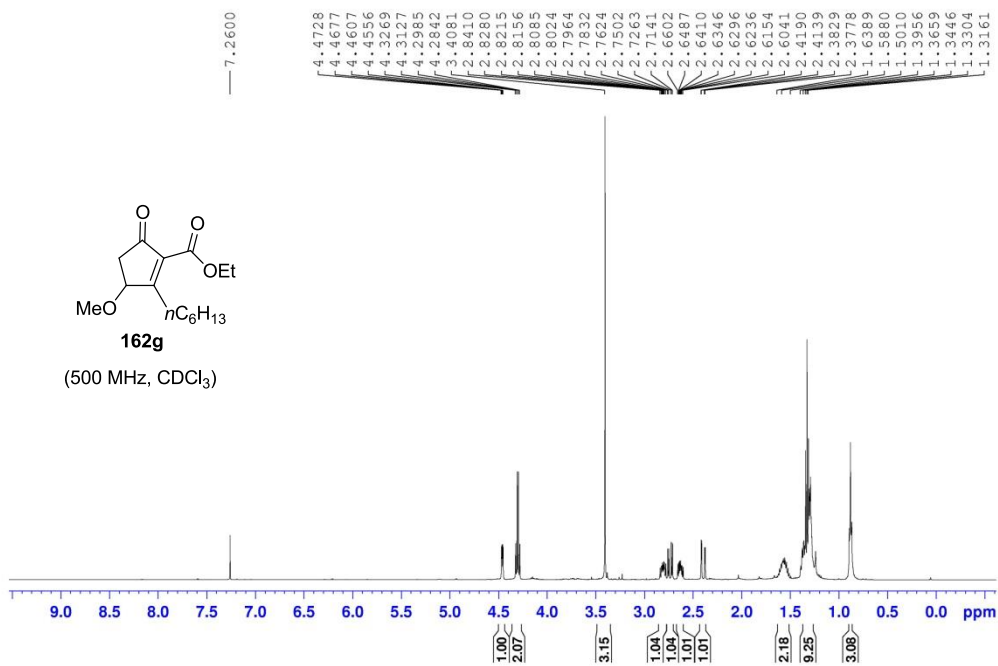


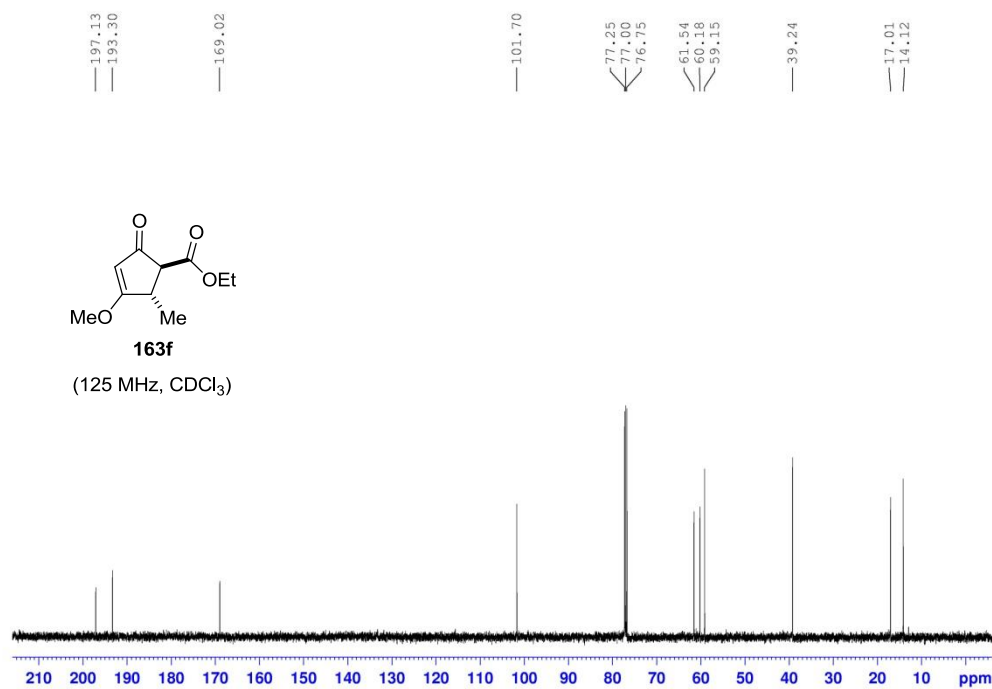
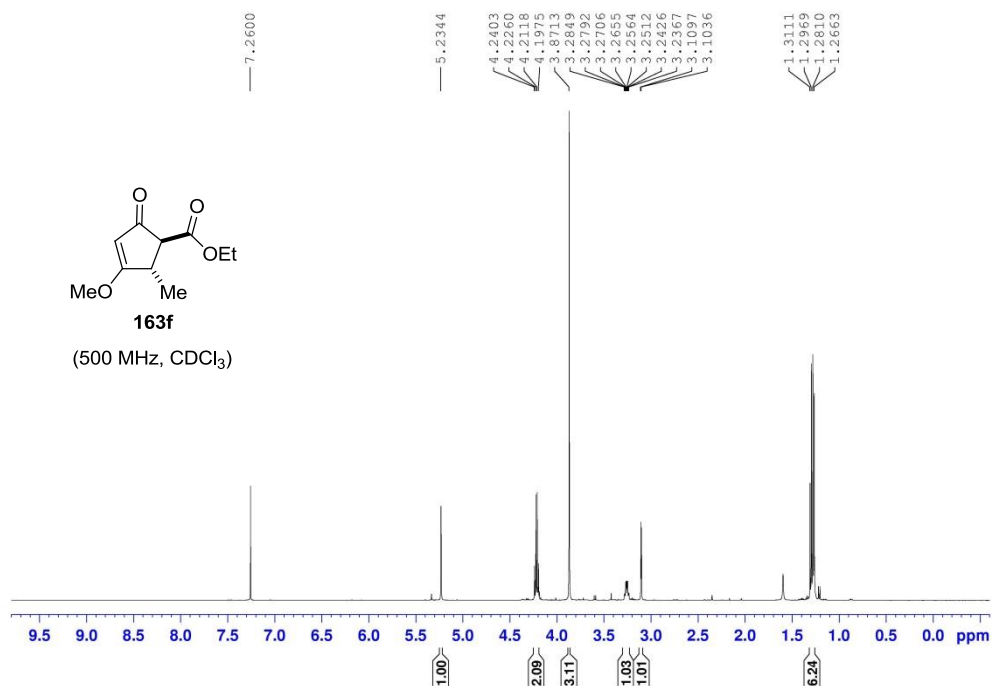




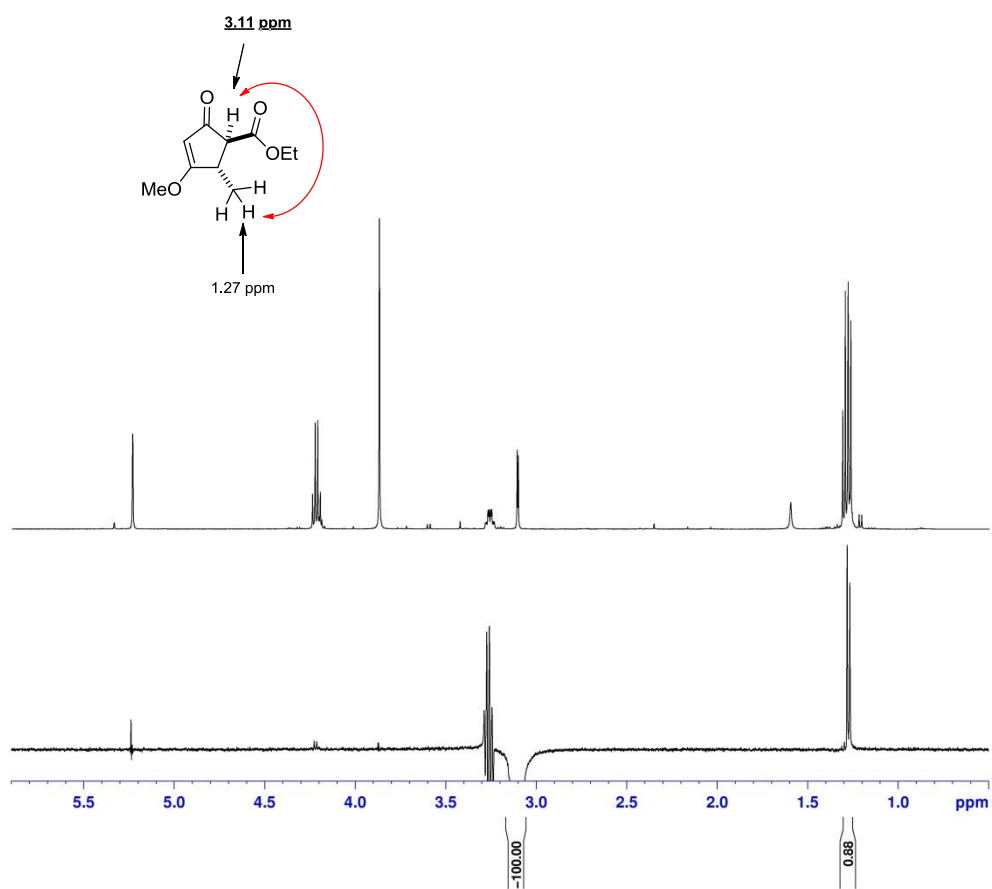


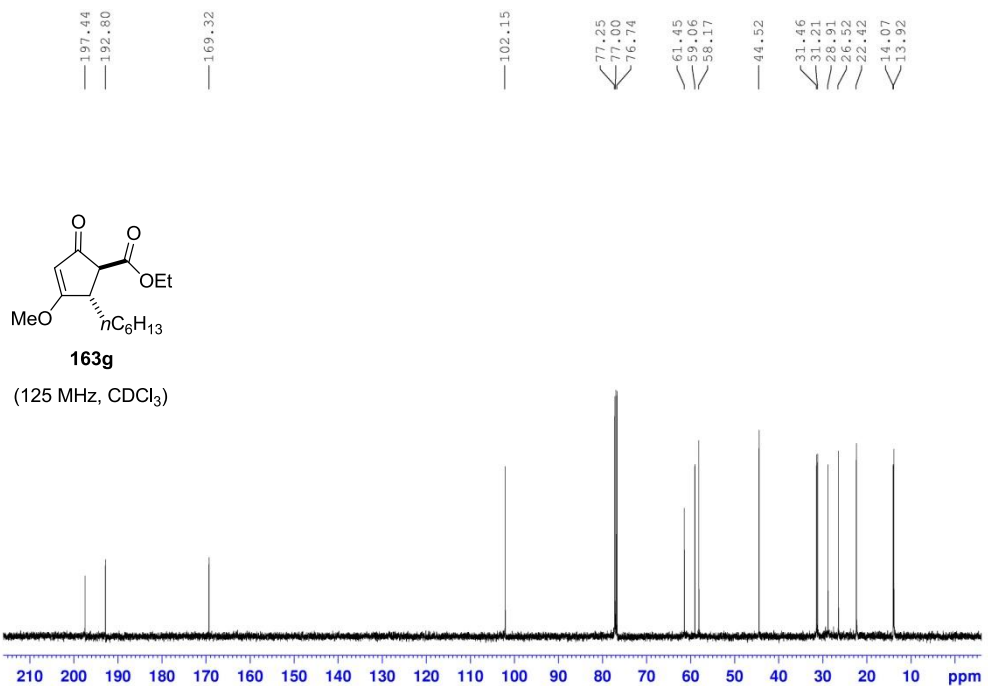
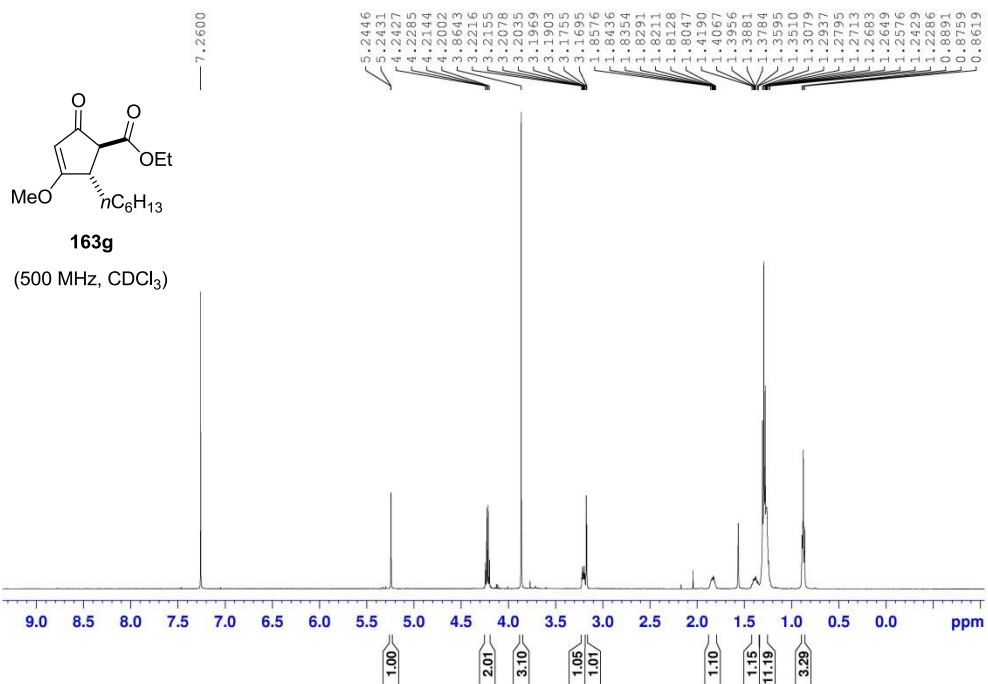




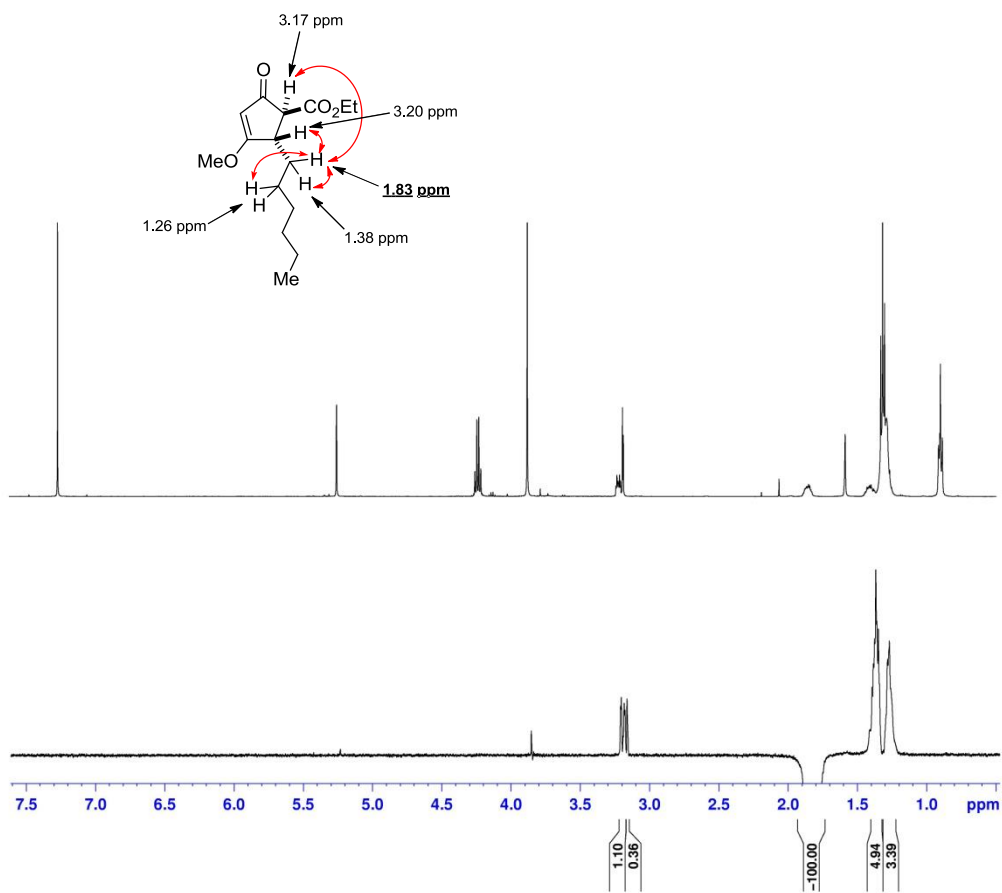


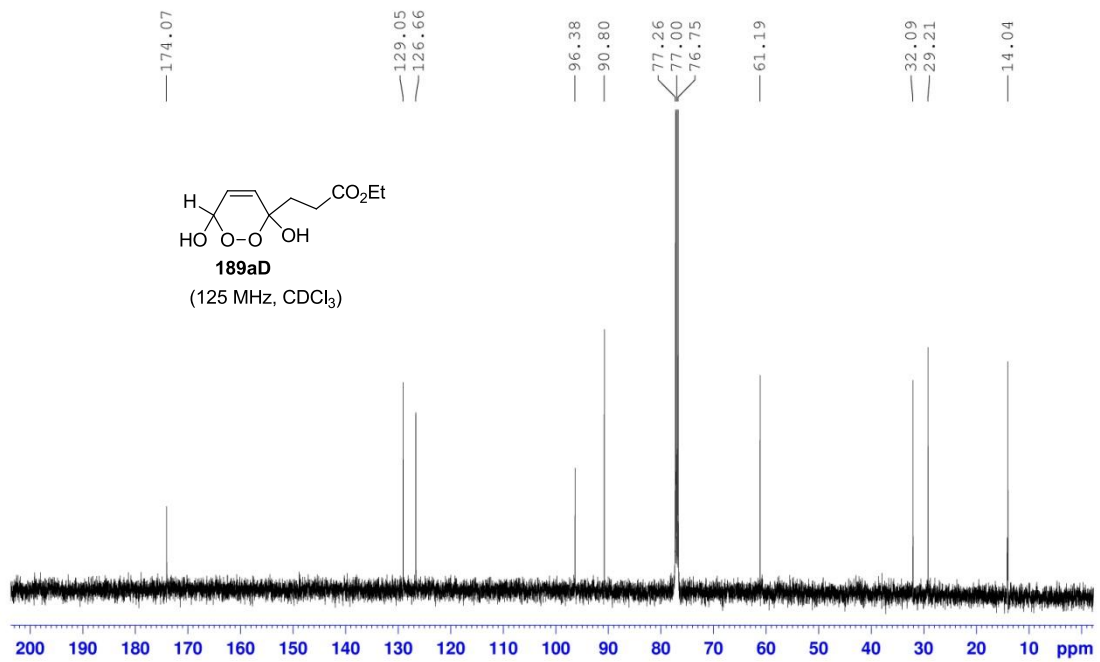
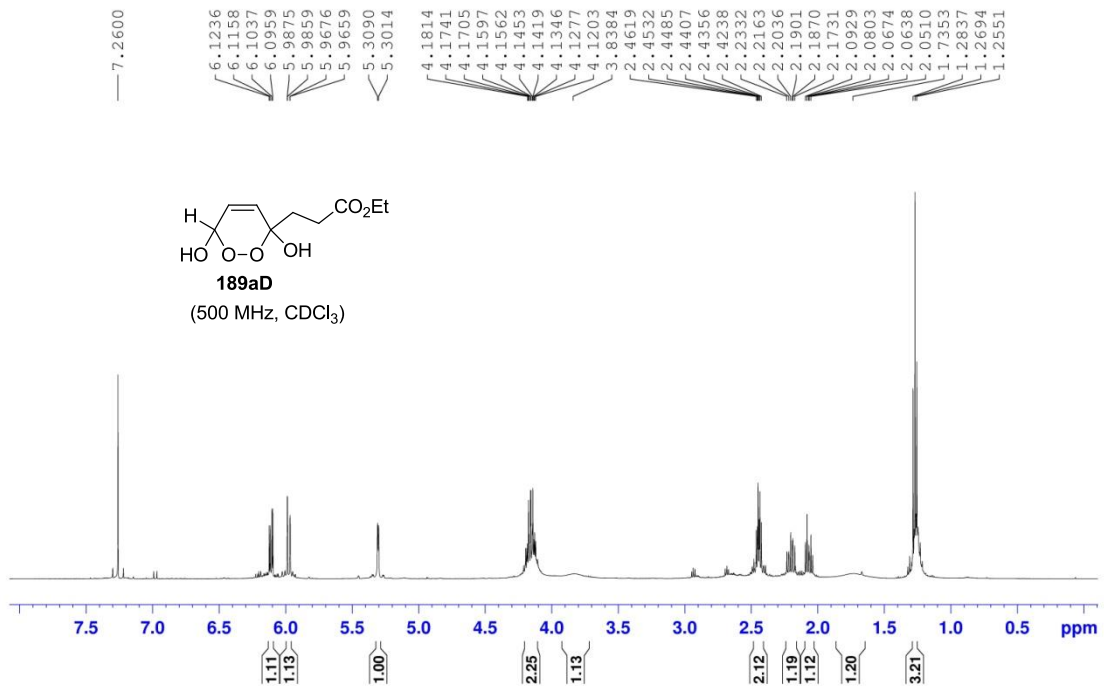
NOE experiment of compound **163f** at 3.11 ppm

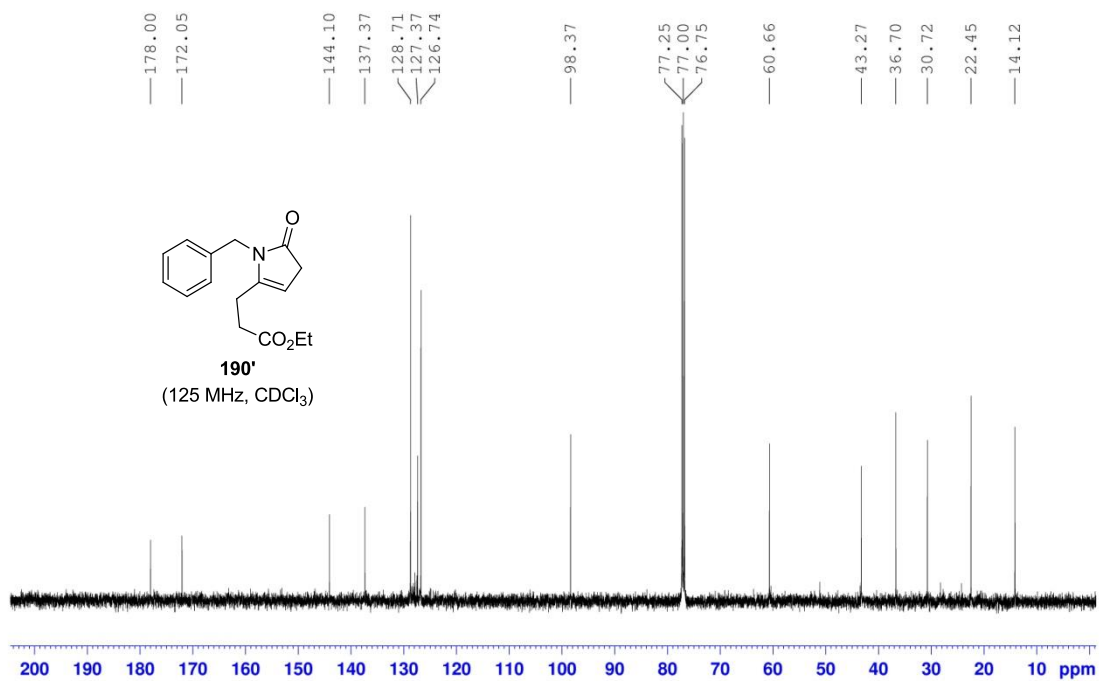
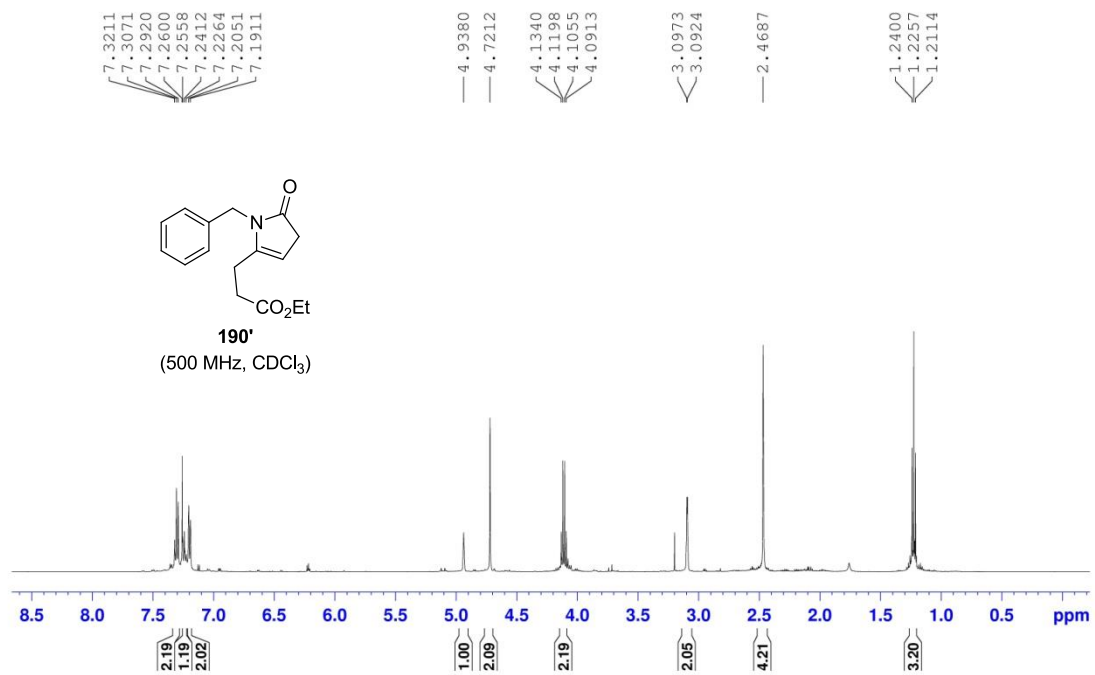


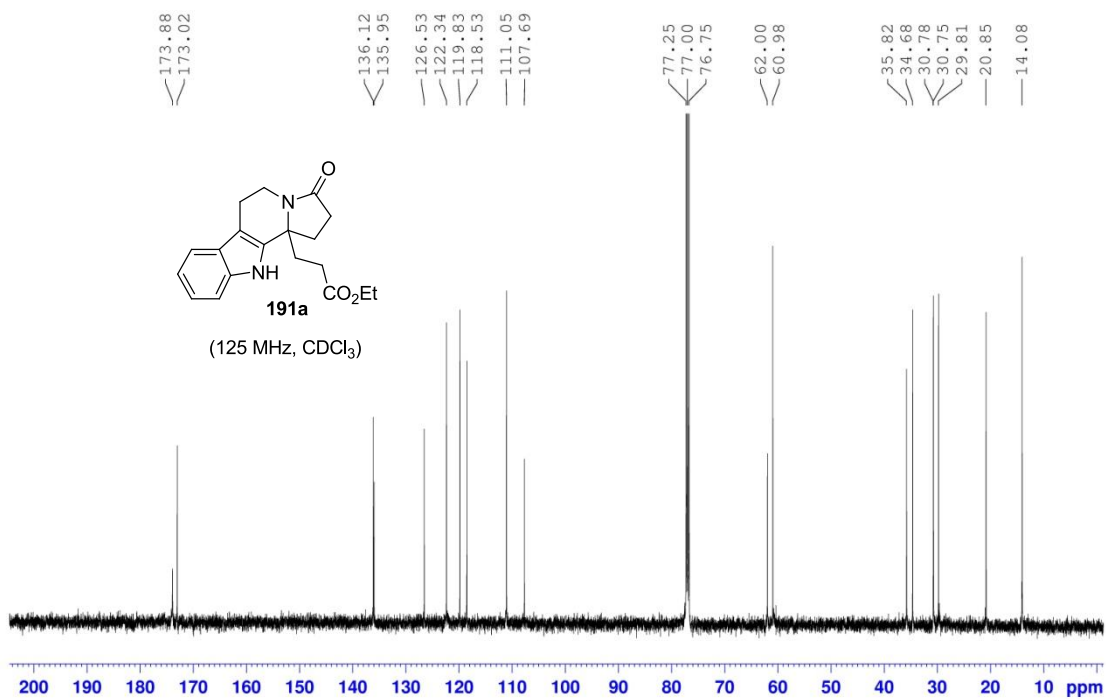
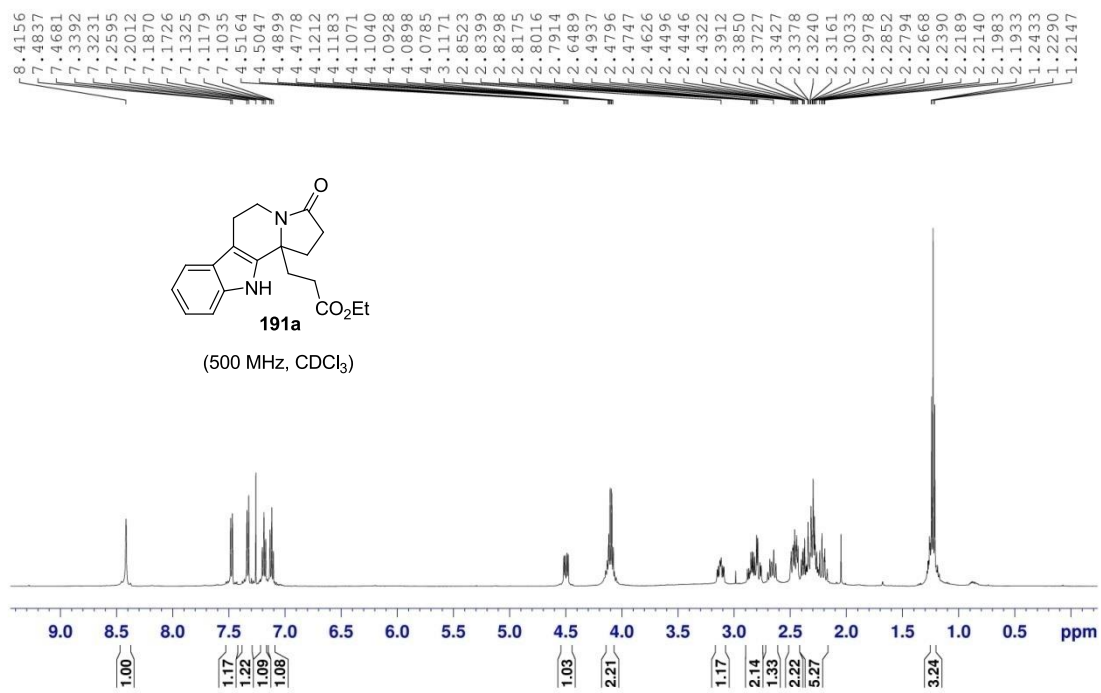


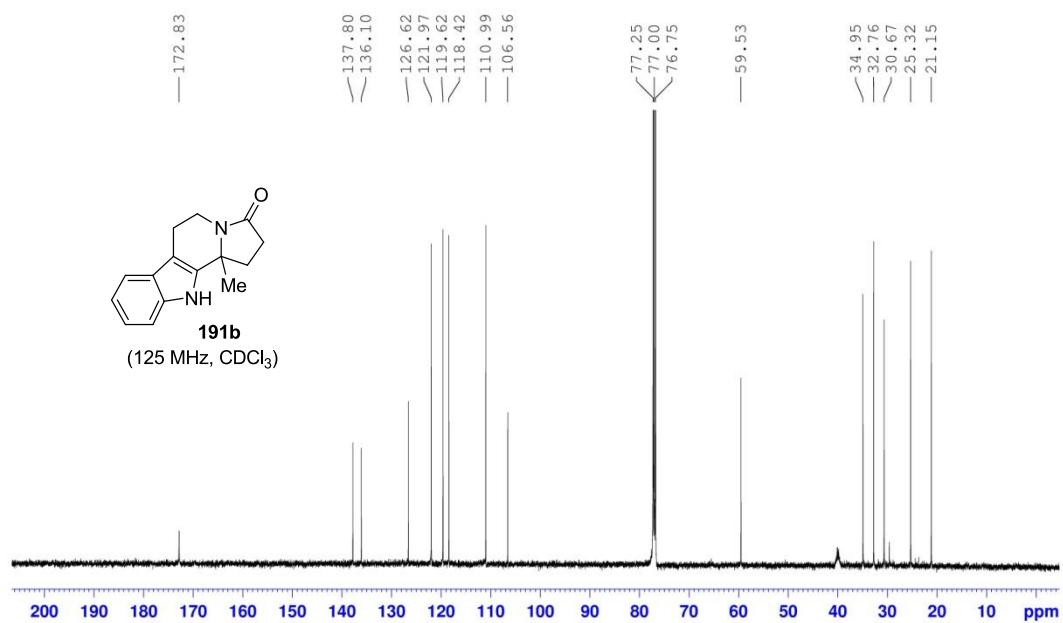
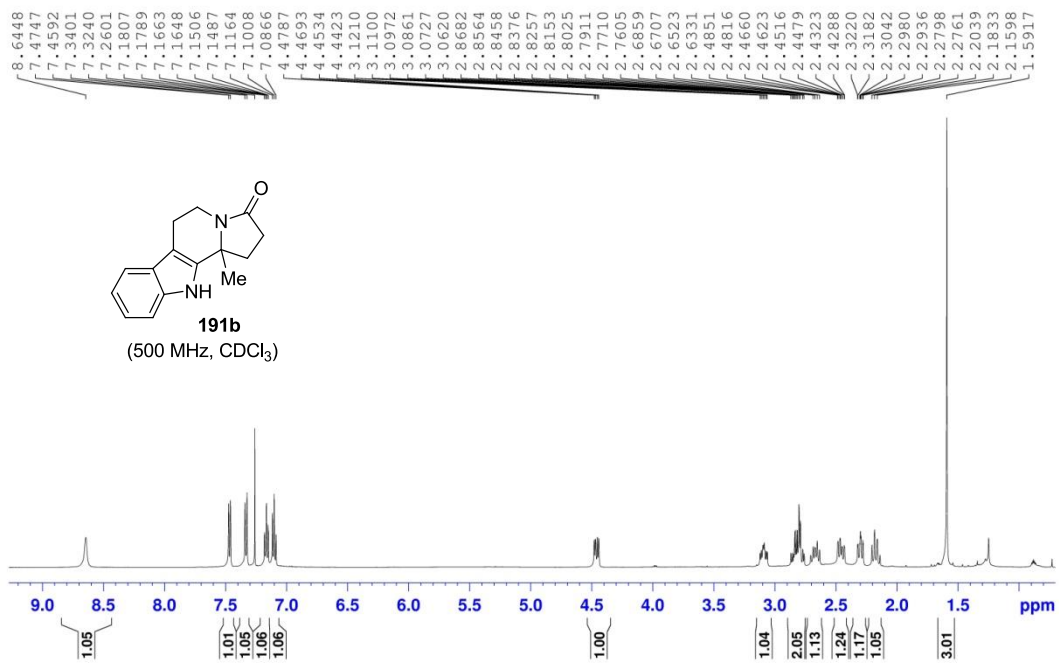
NOE experiment of compound **163g** at 1.83 ppm

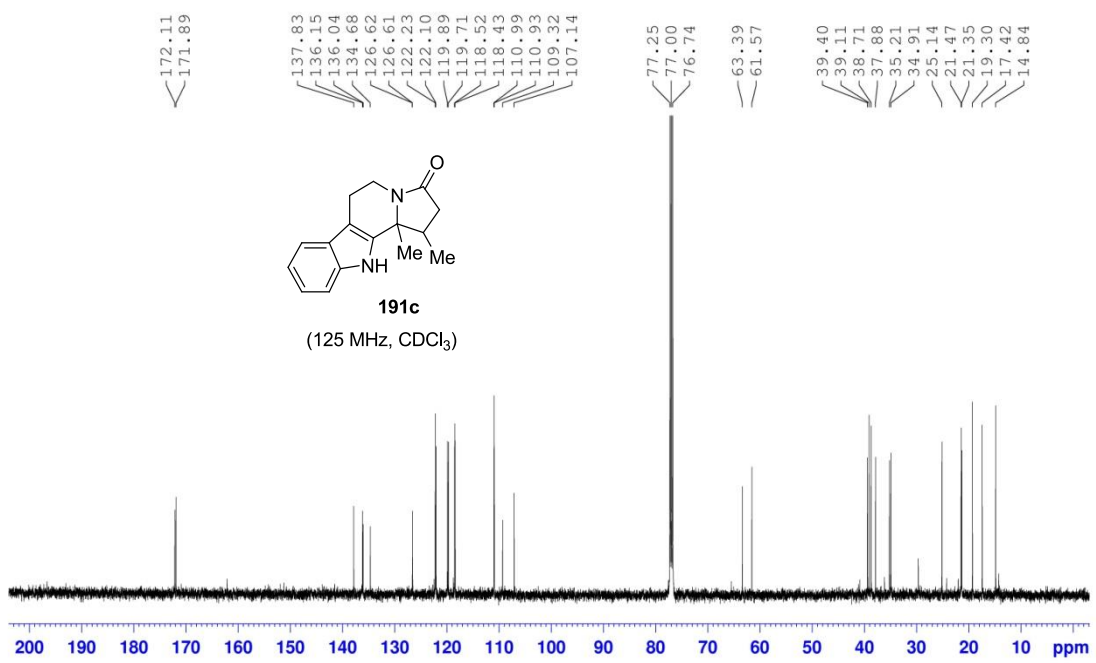
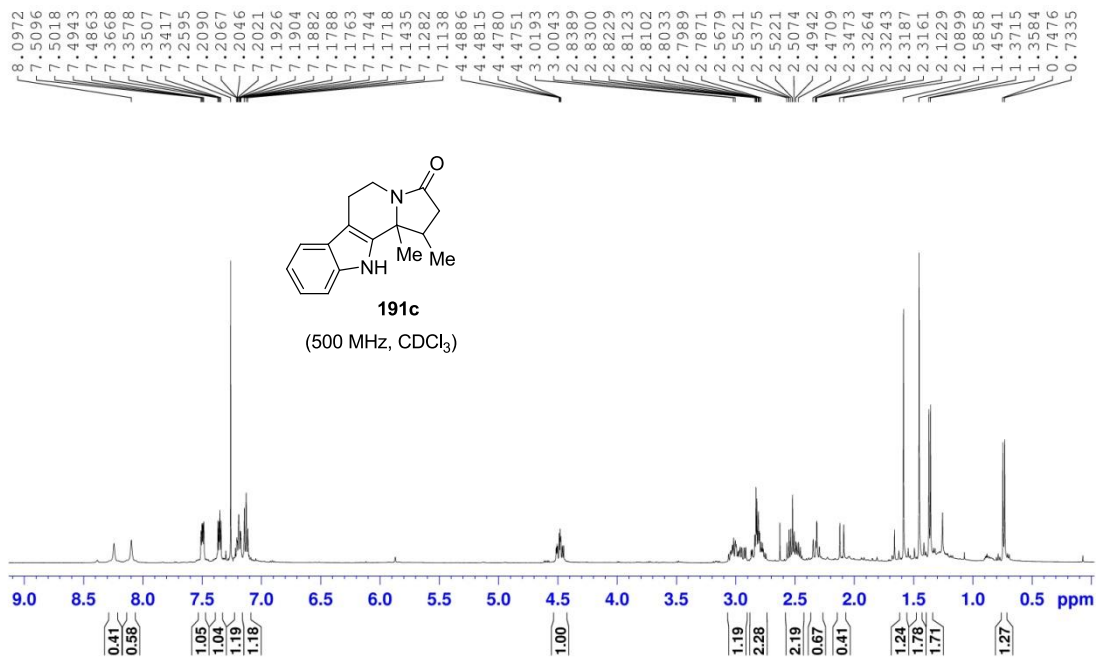


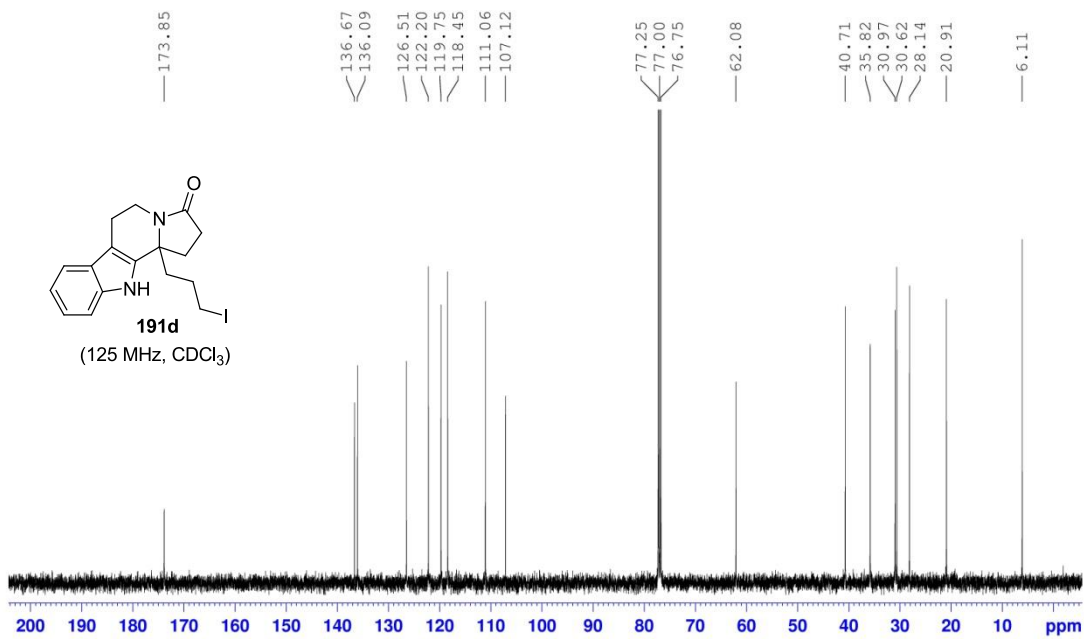
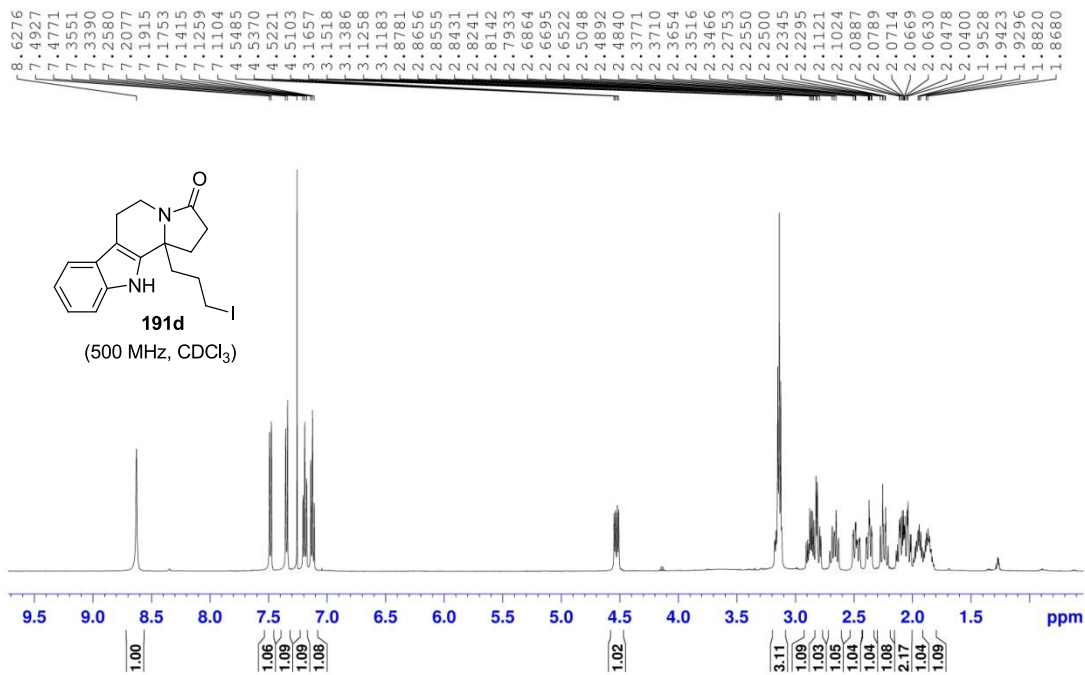




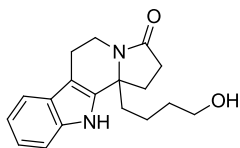




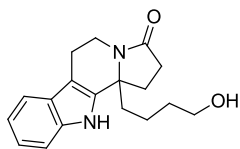
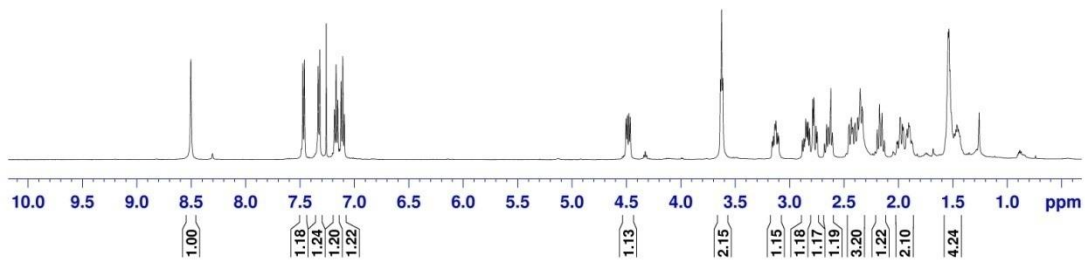




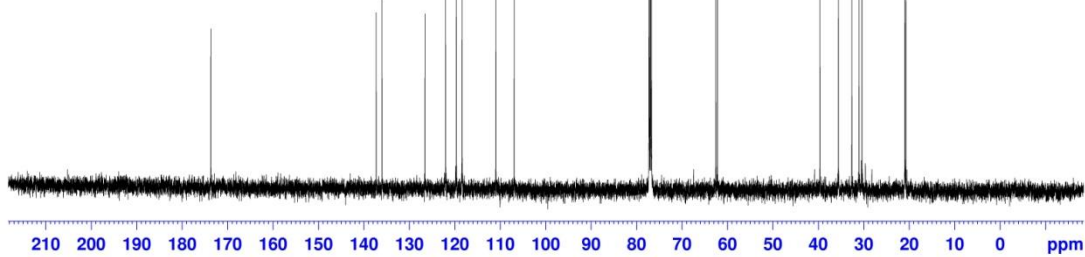
8.5035
7.4748
7.4594
7.3342
7.3182
7.2596
7.1832
7.1686
7.1533
7.1224
7.1075
7.0928
4.5032
4.4910
4.4769
4.4646
3.6362
3.6250
3.6138
3.1354
3.1255
3.1110
3.1006
2.8518
2.8392
2.8292
2.8165
2.7875
2.7775
2.7568
2.7468
2.6603
2.6432
2.6211
2.4524
2.4358
2.4315
2.4225
2.4182
2.3975
2.3766
2.3729
2.3524
2.3330
2.1949
2.1745
2.1496
1.9834
1.9630
1.9553
1.9201
1.9053
1.8982
1.5429
1.5361
1.5259
1.4630
1.4575

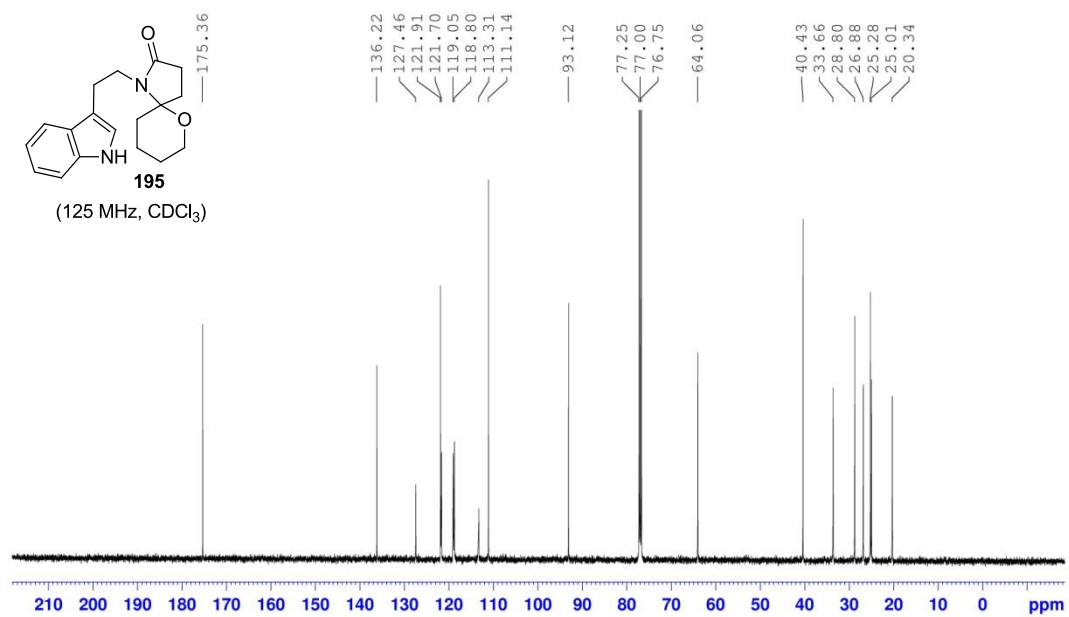
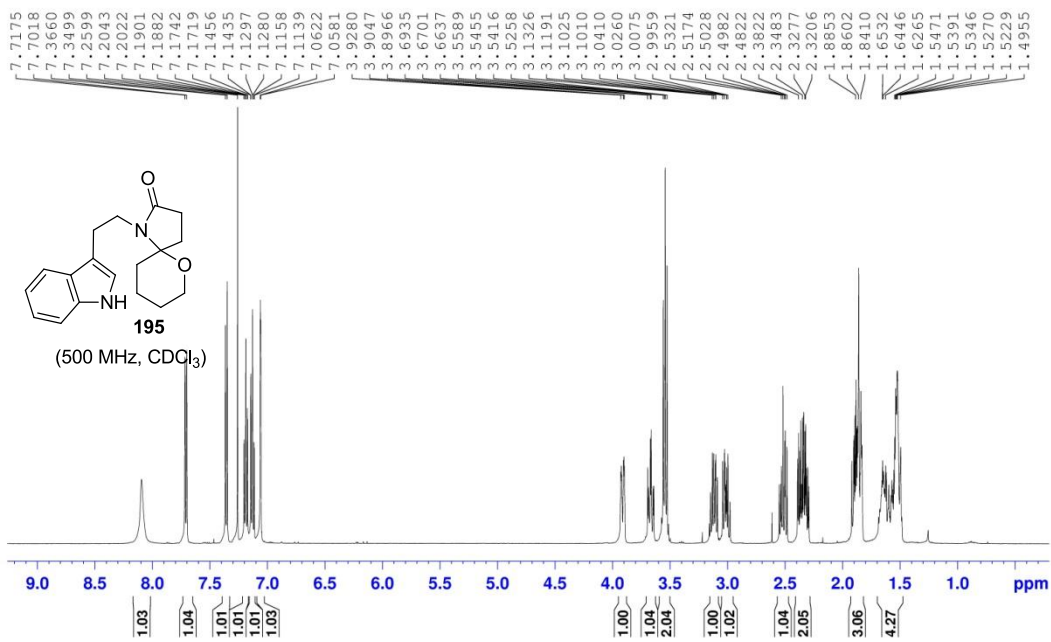


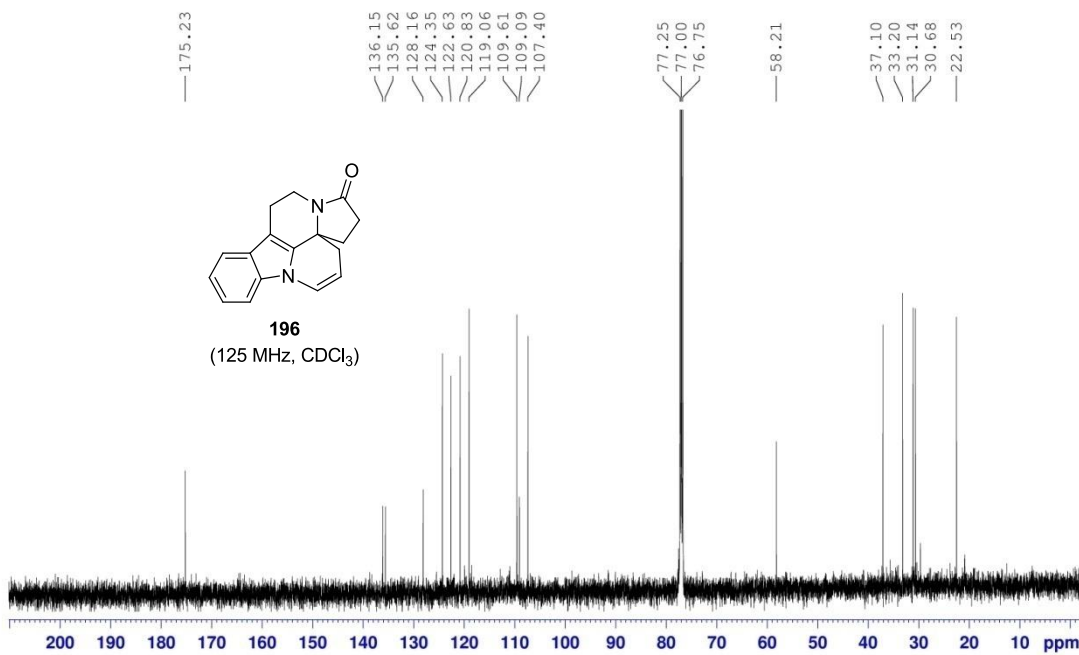
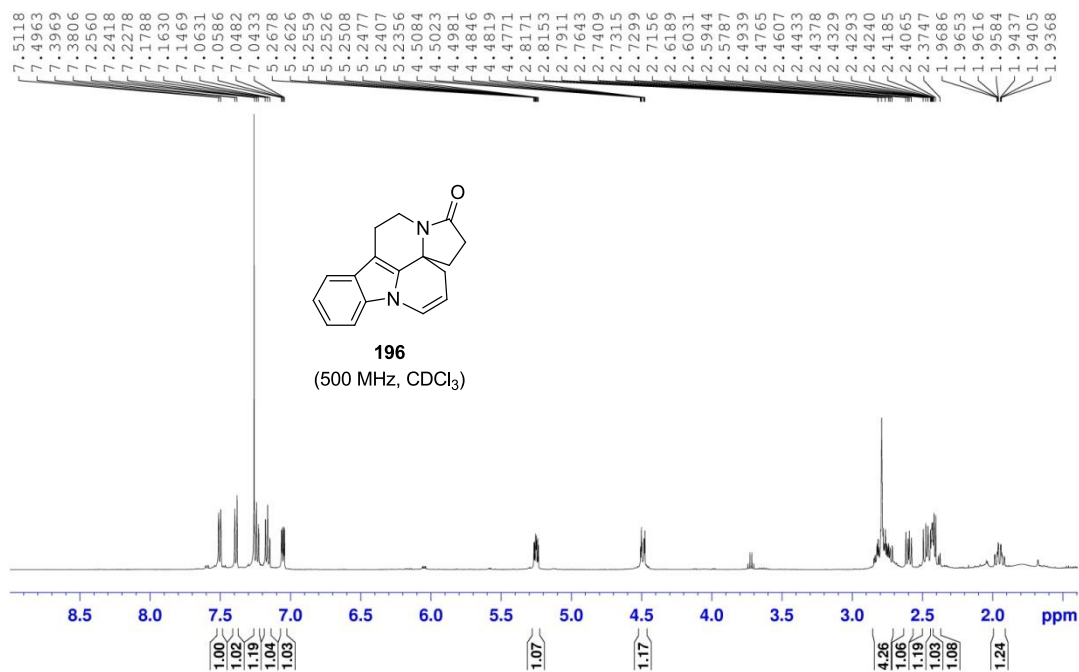
191e
(500 MHz, CDCl₃)

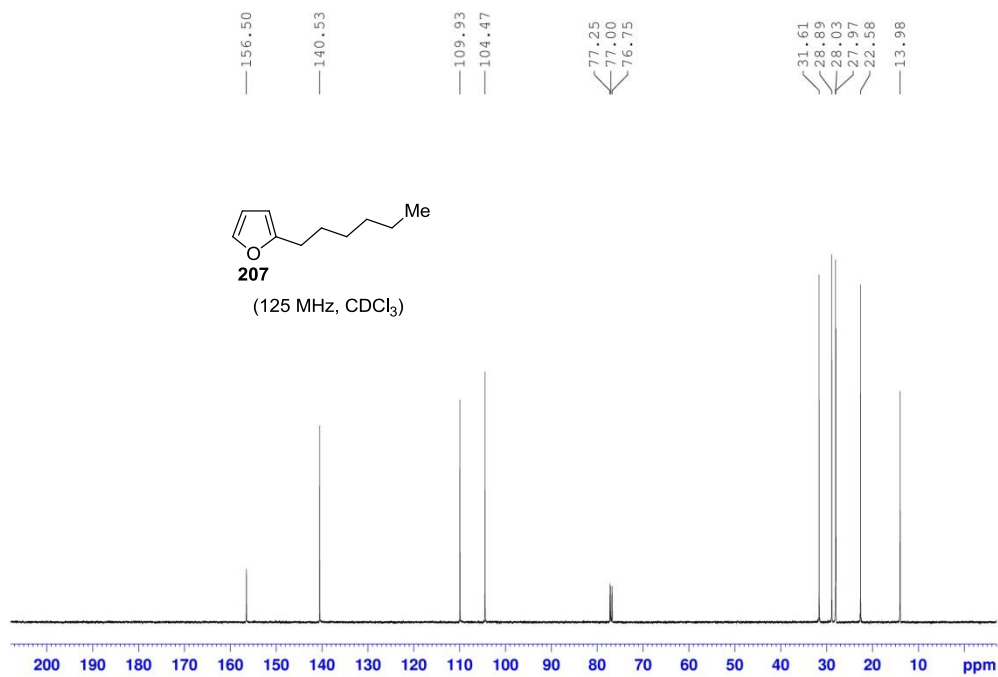
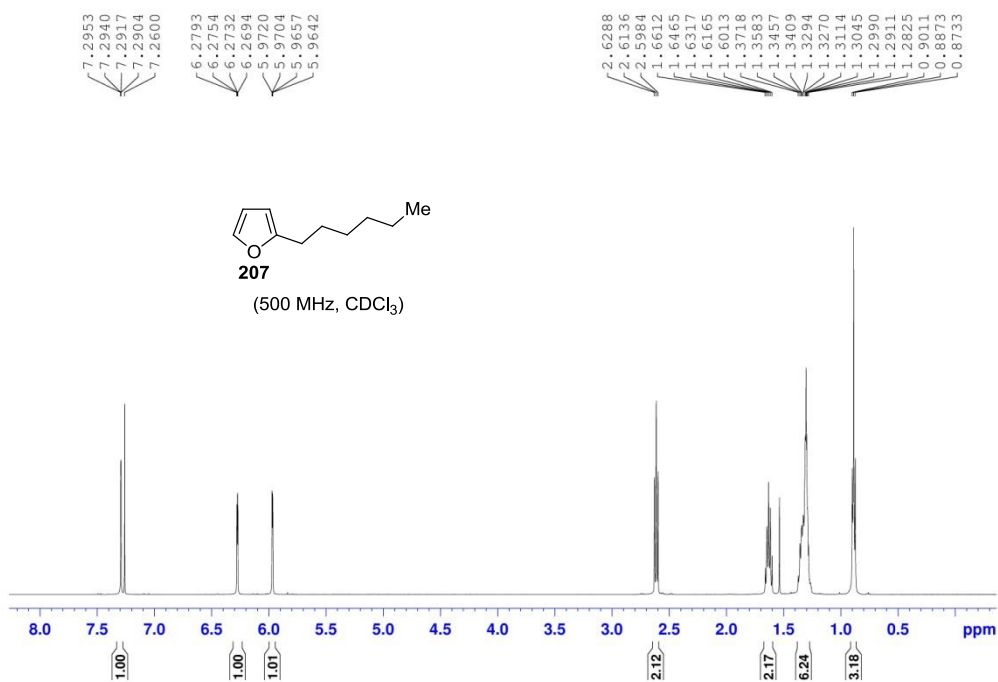


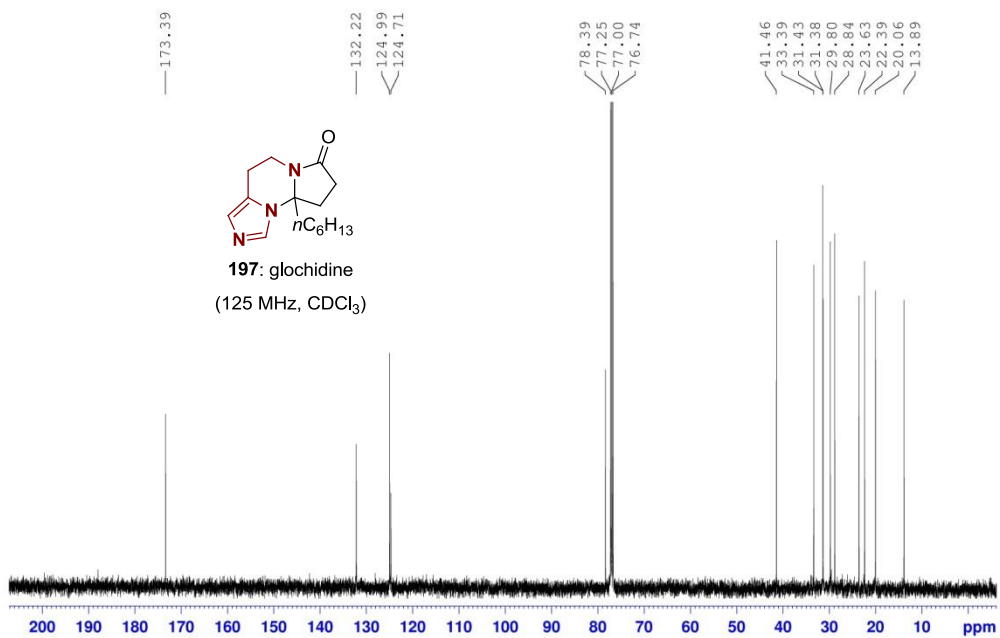
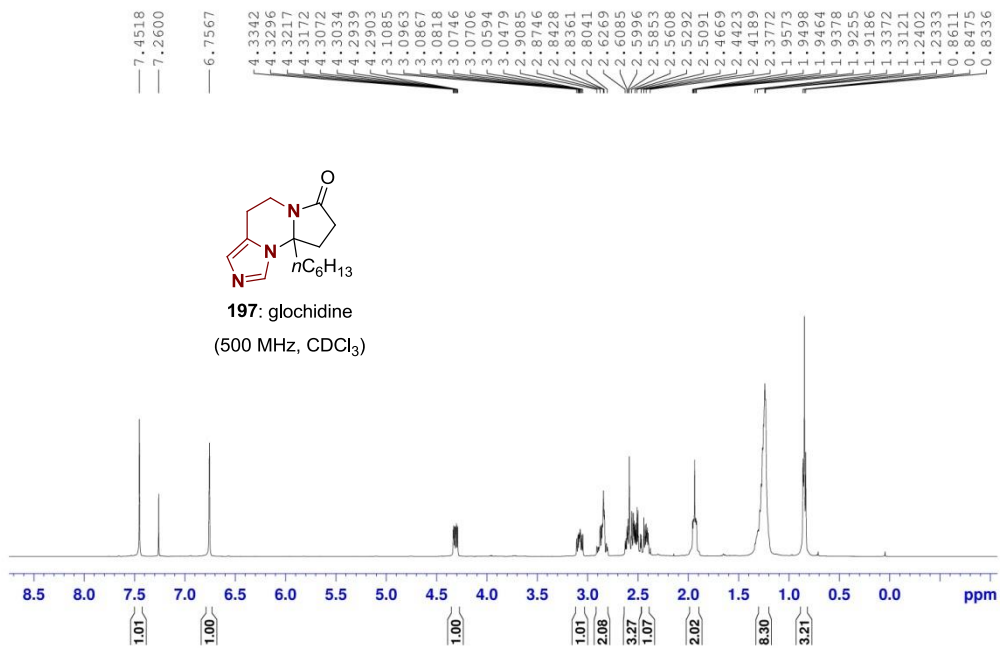
191e
(125 MHz, CDCl₃)

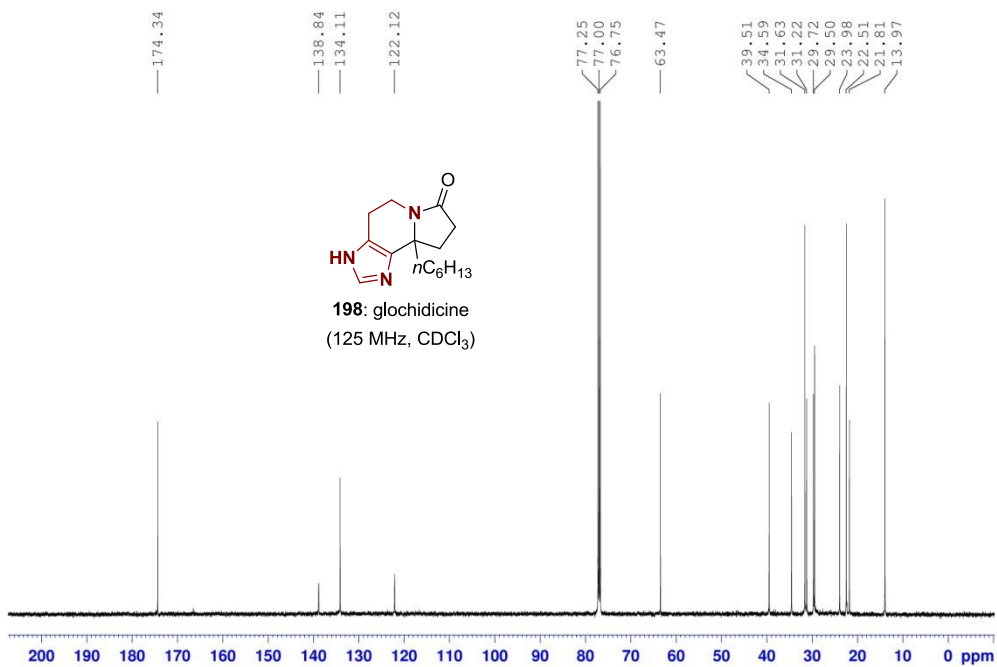
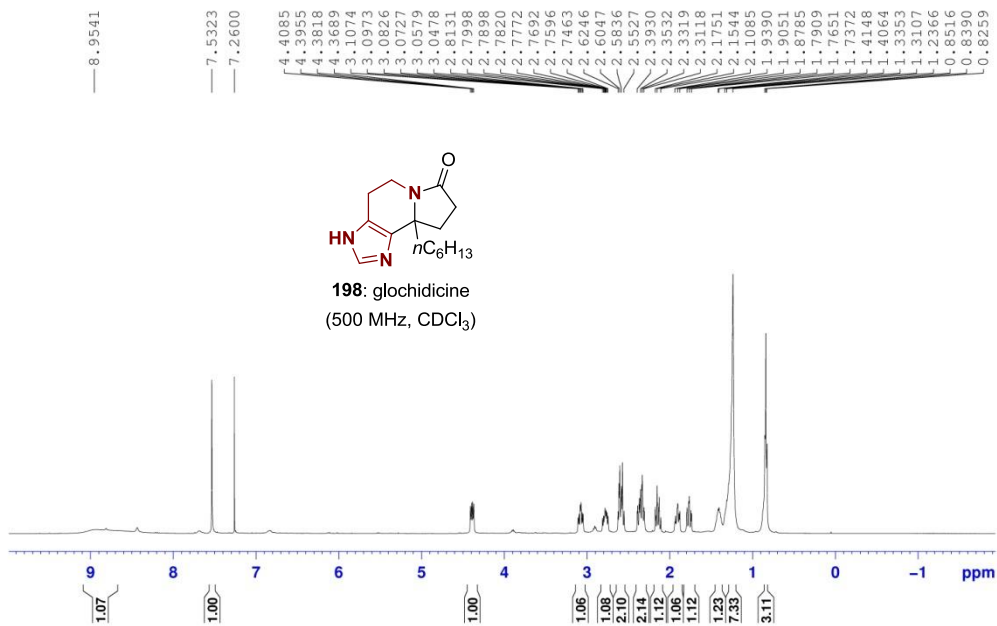


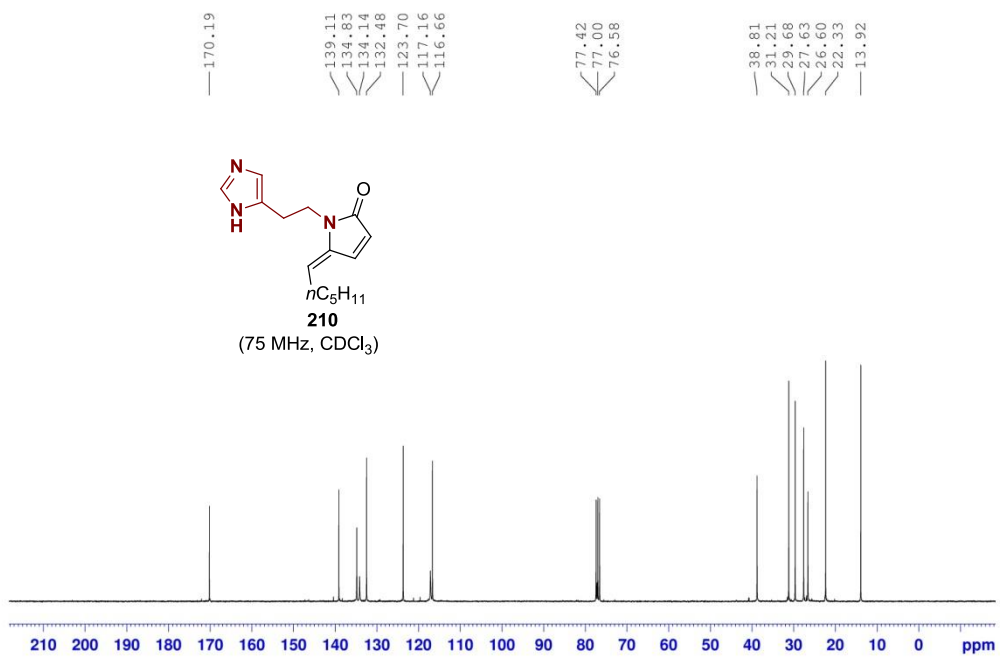
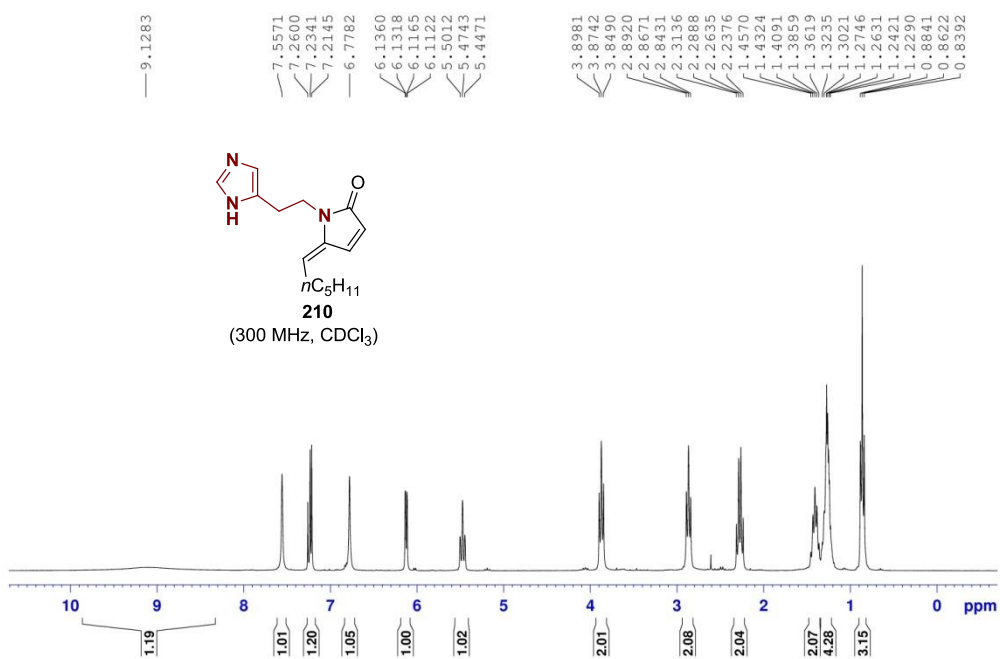


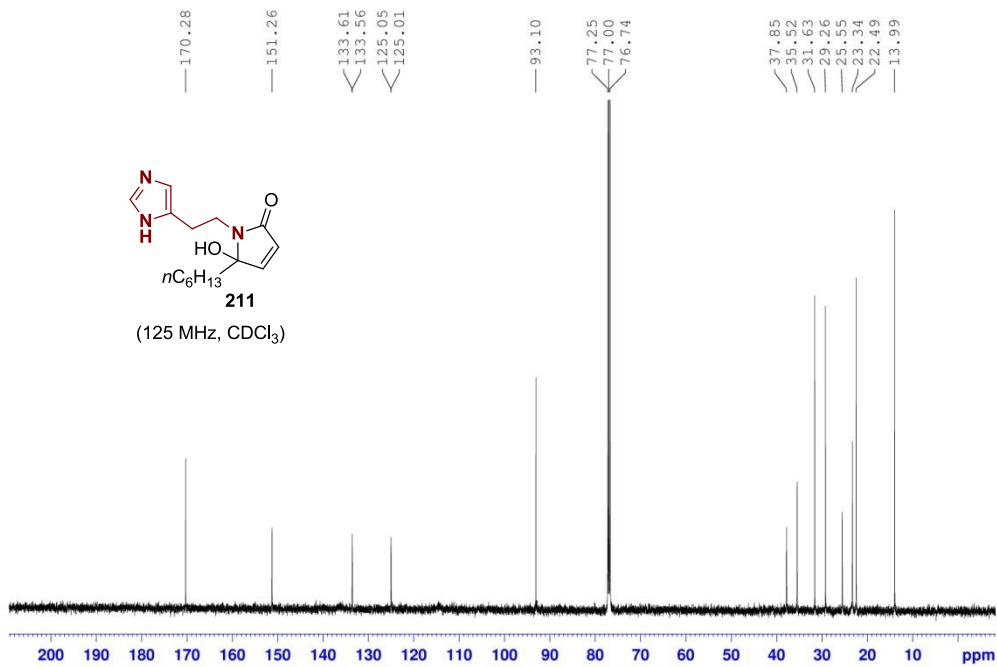
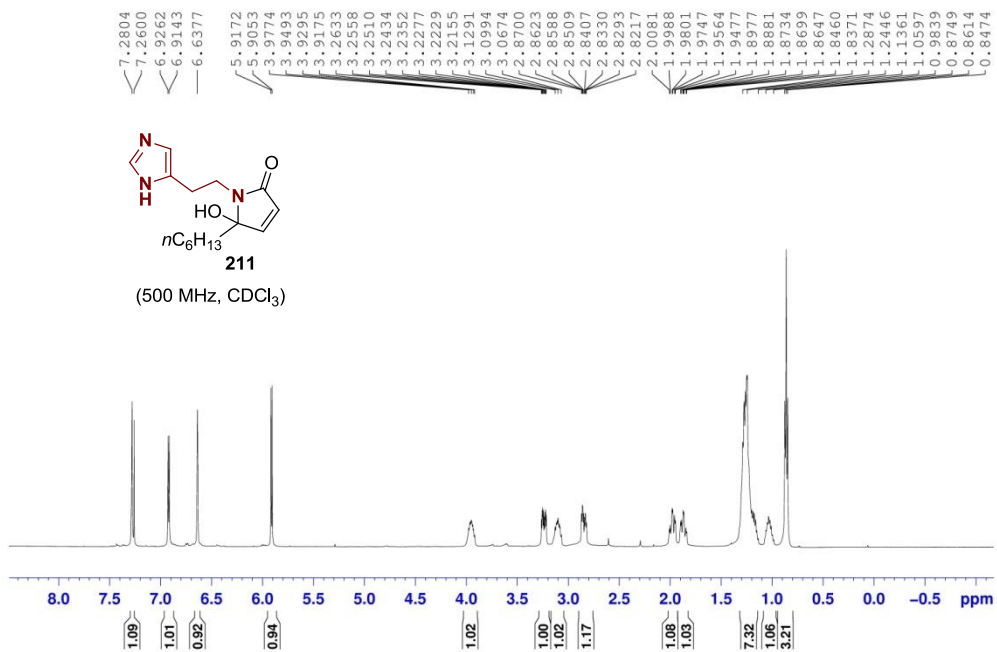


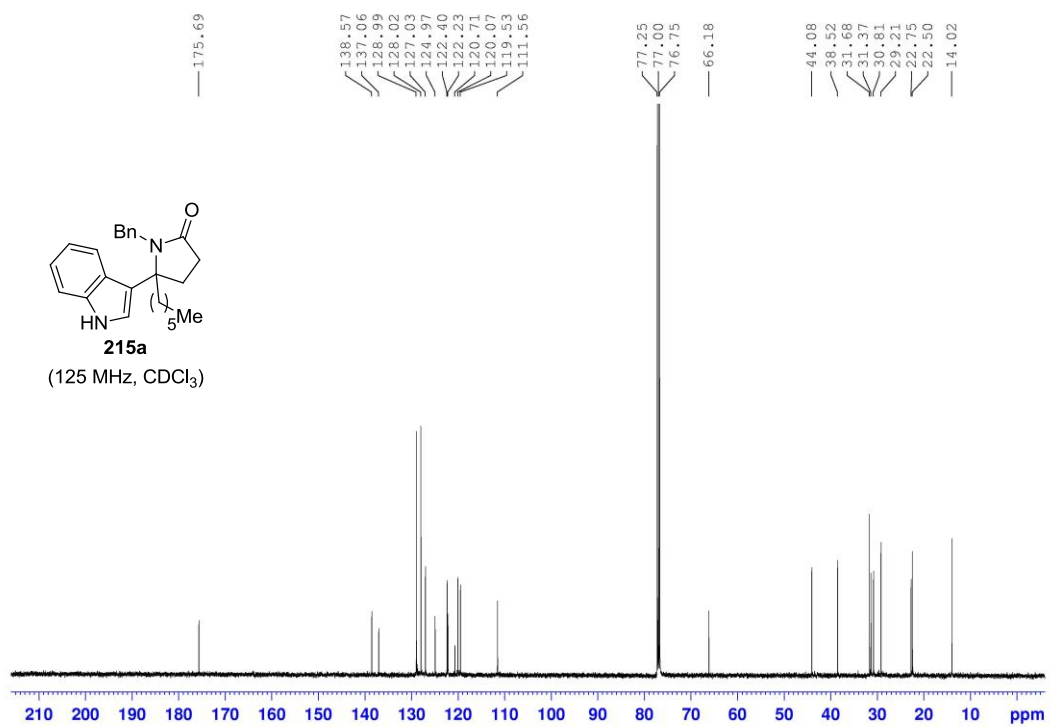
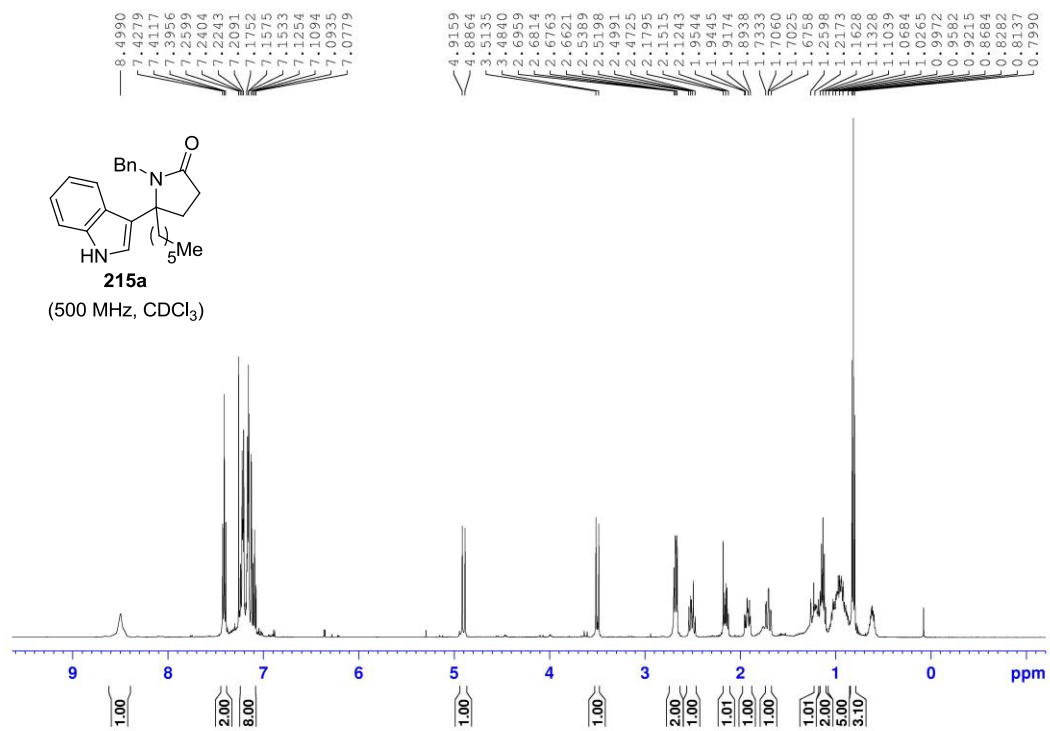


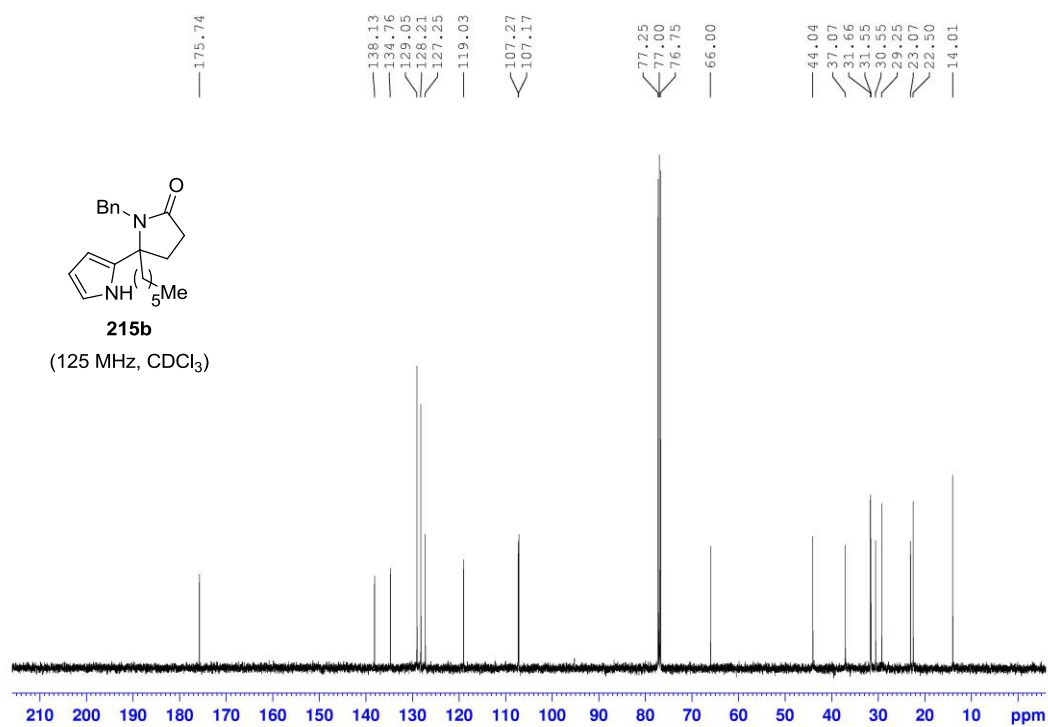
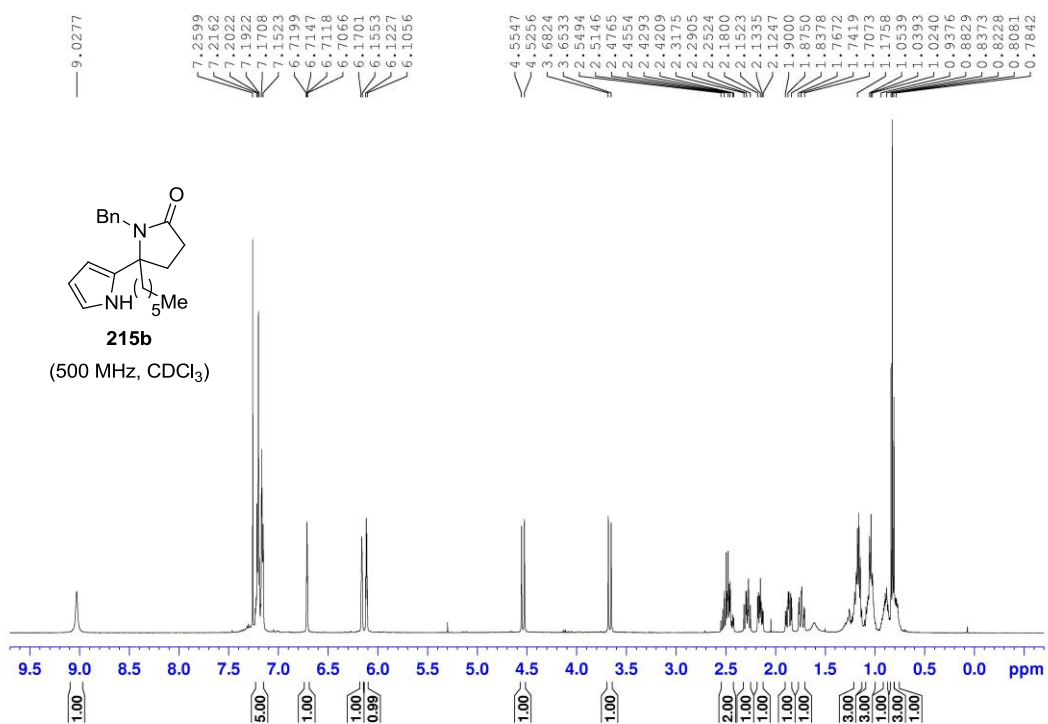


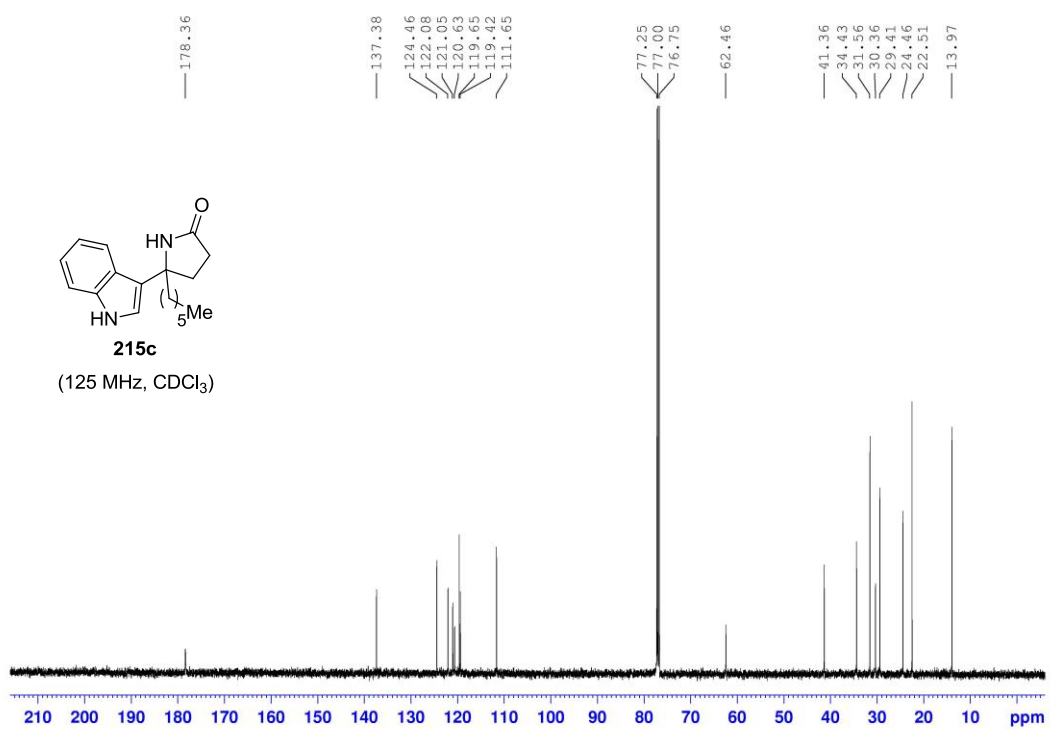
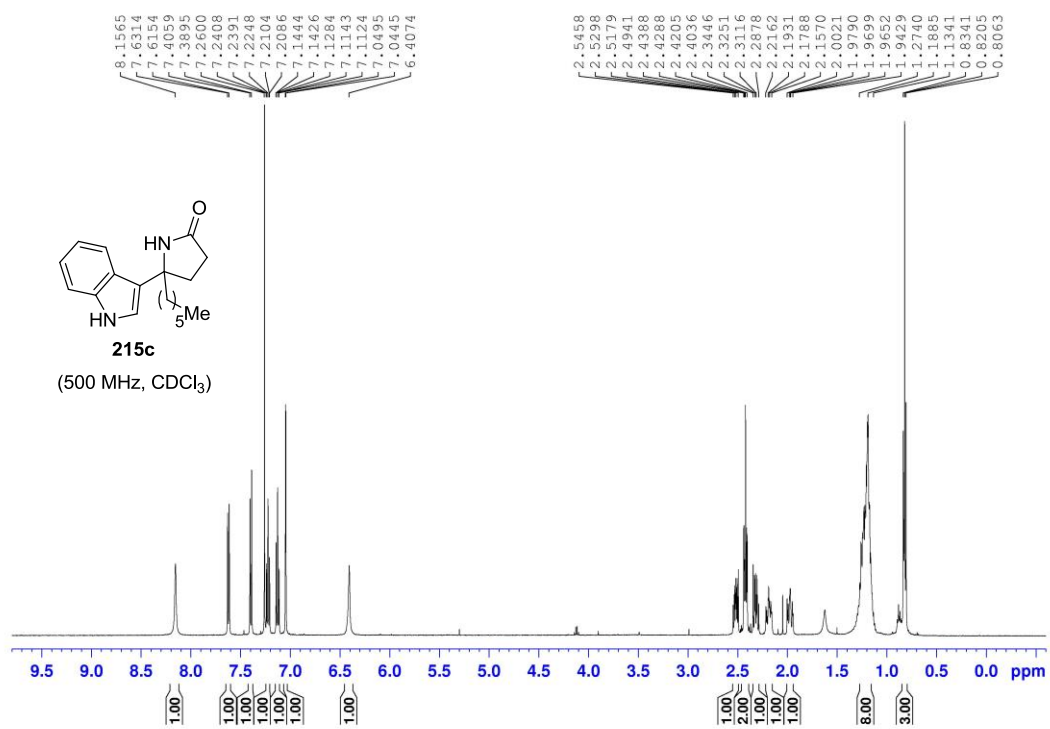


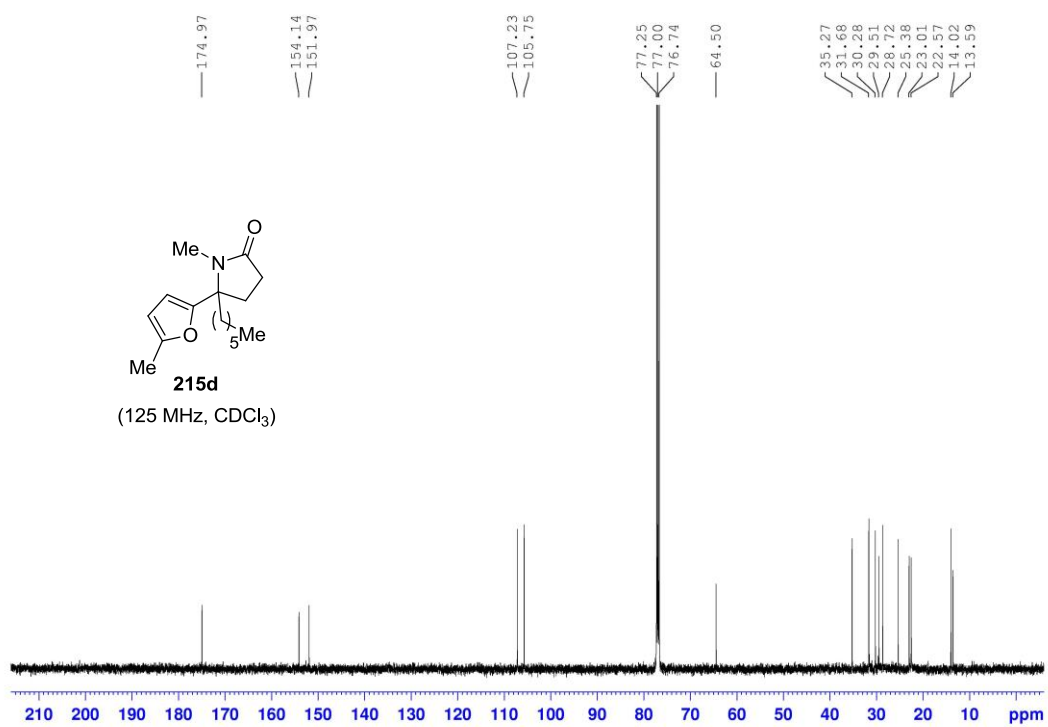
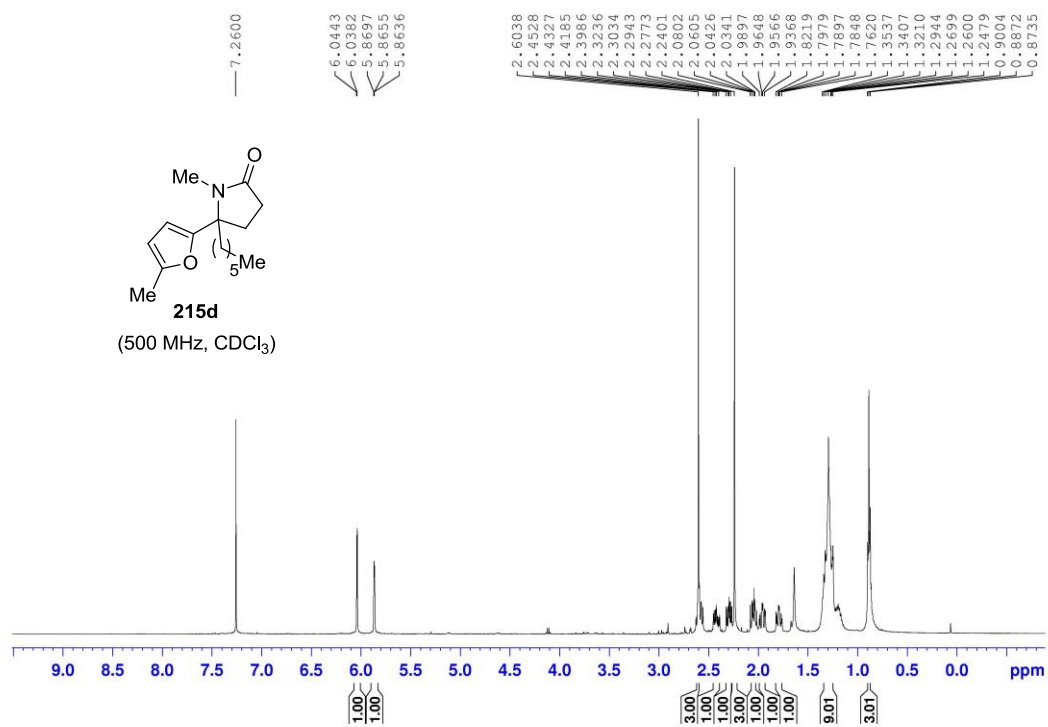


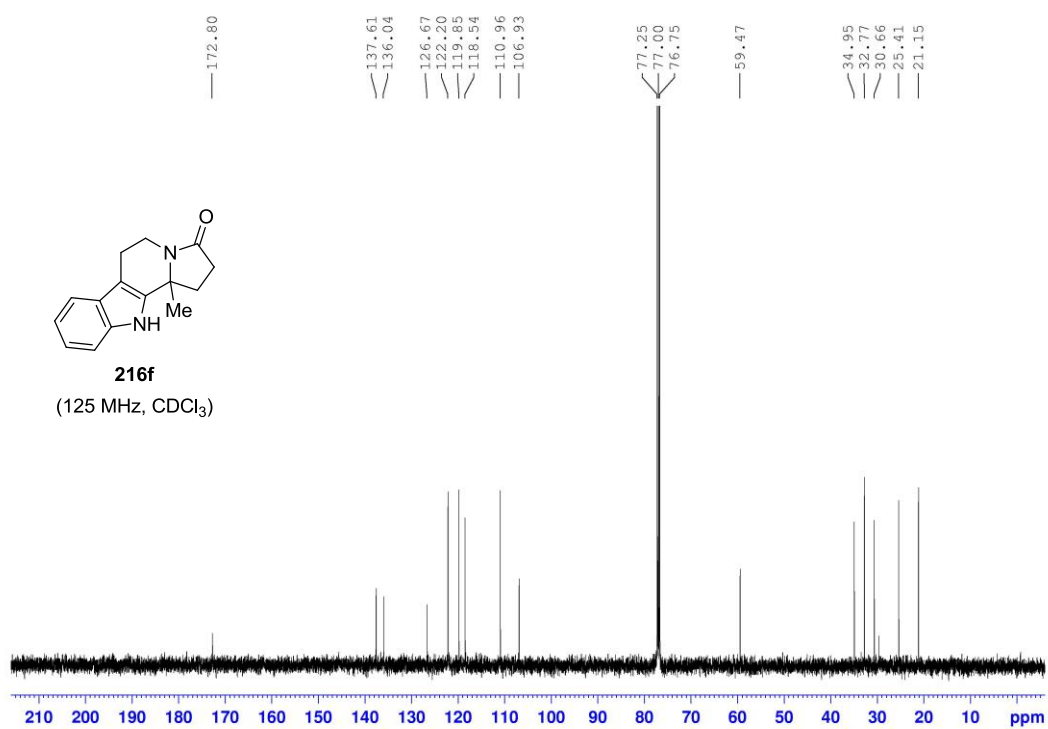
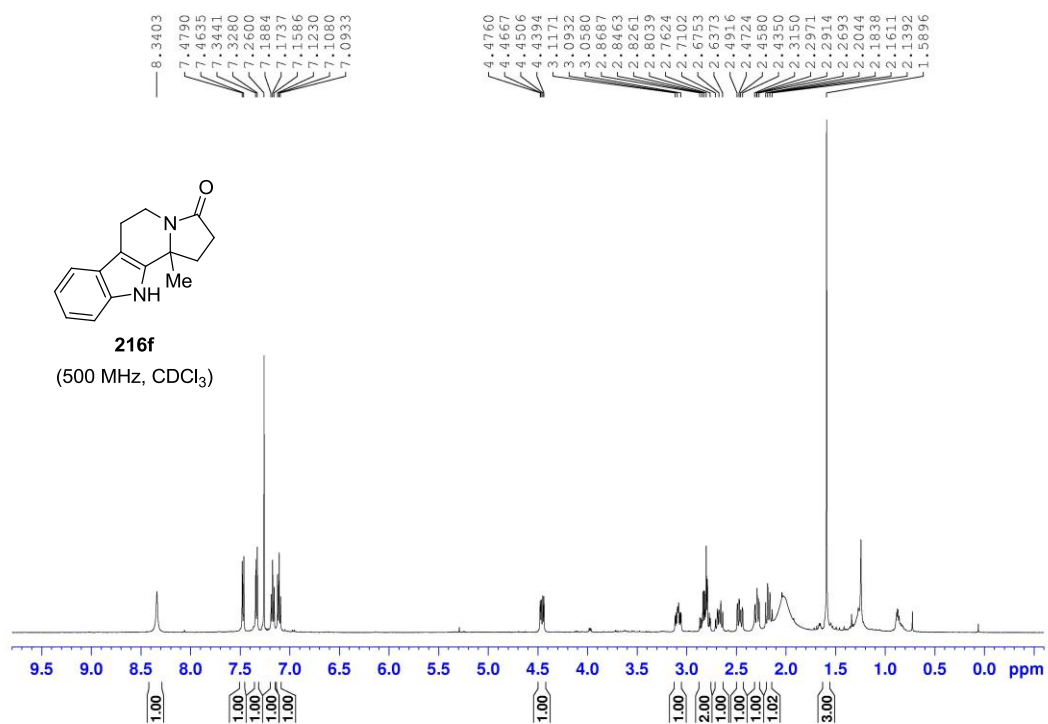


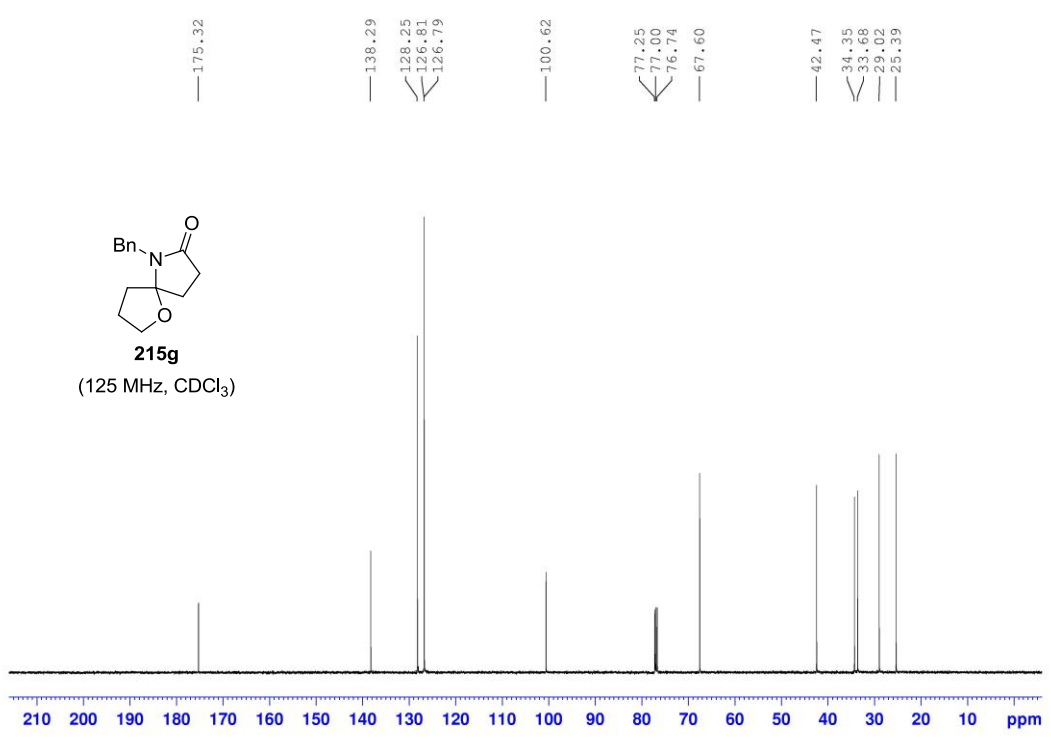
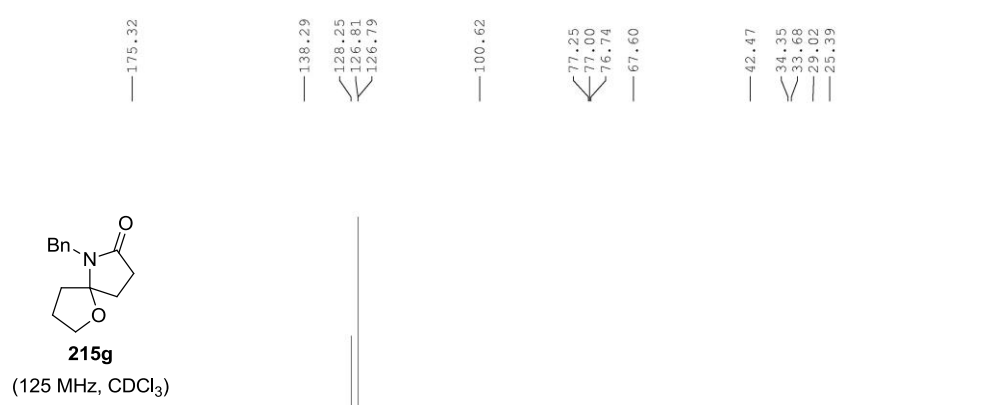
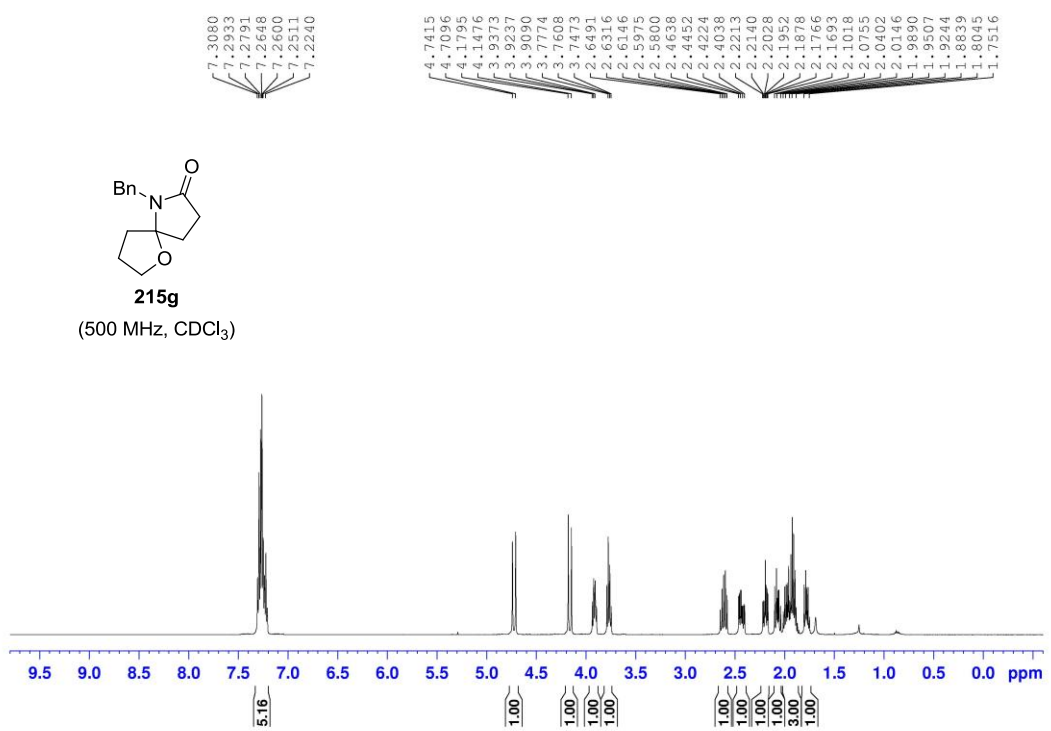
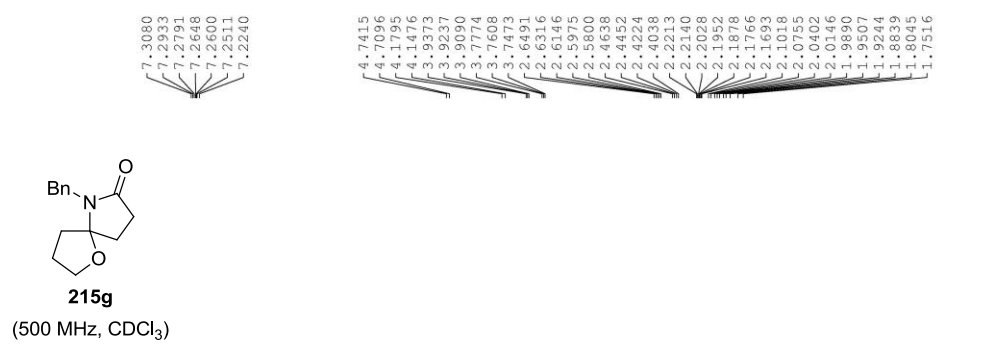


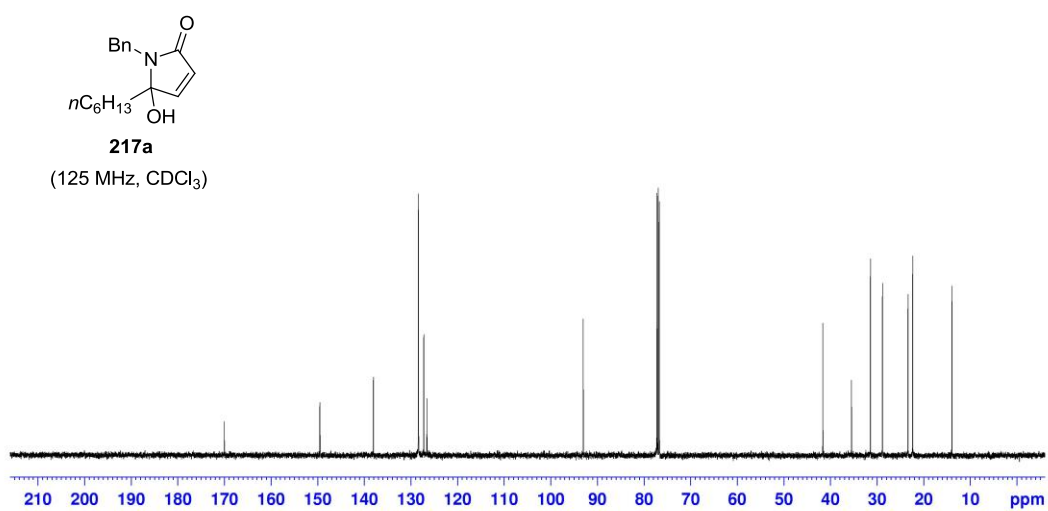
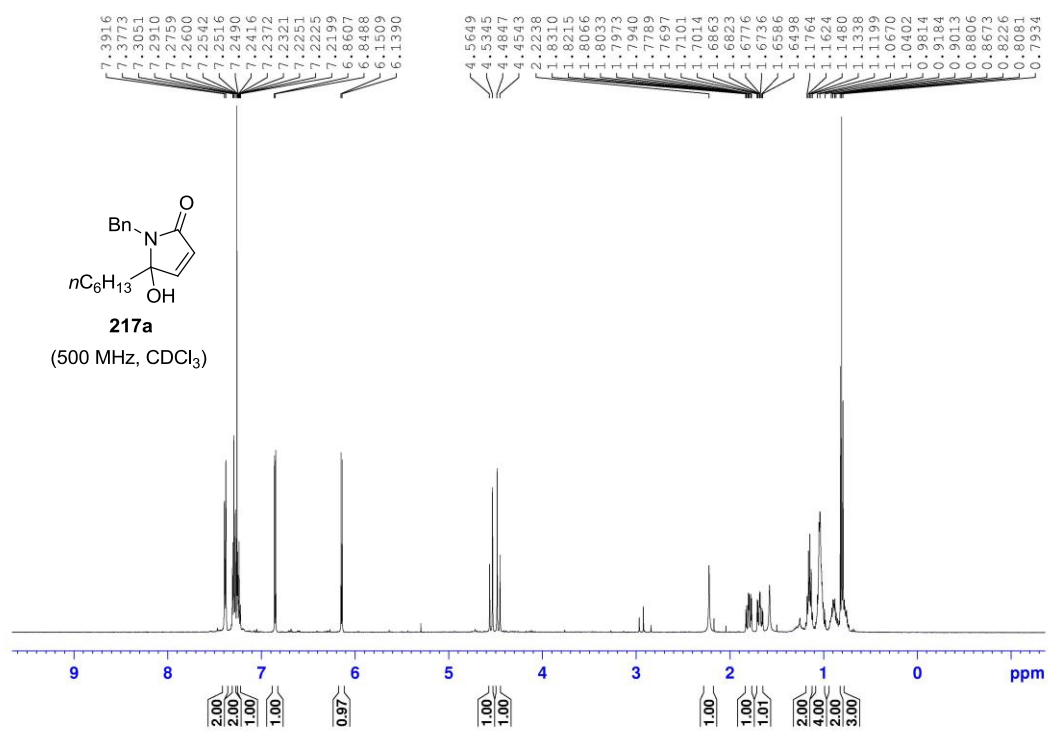


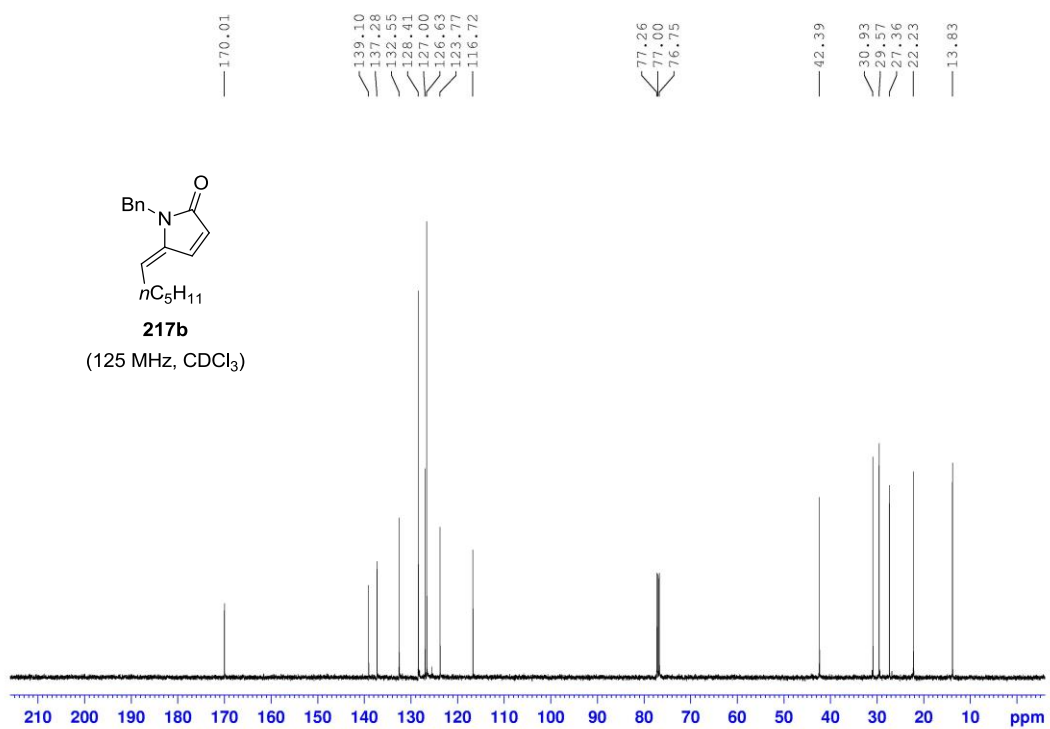
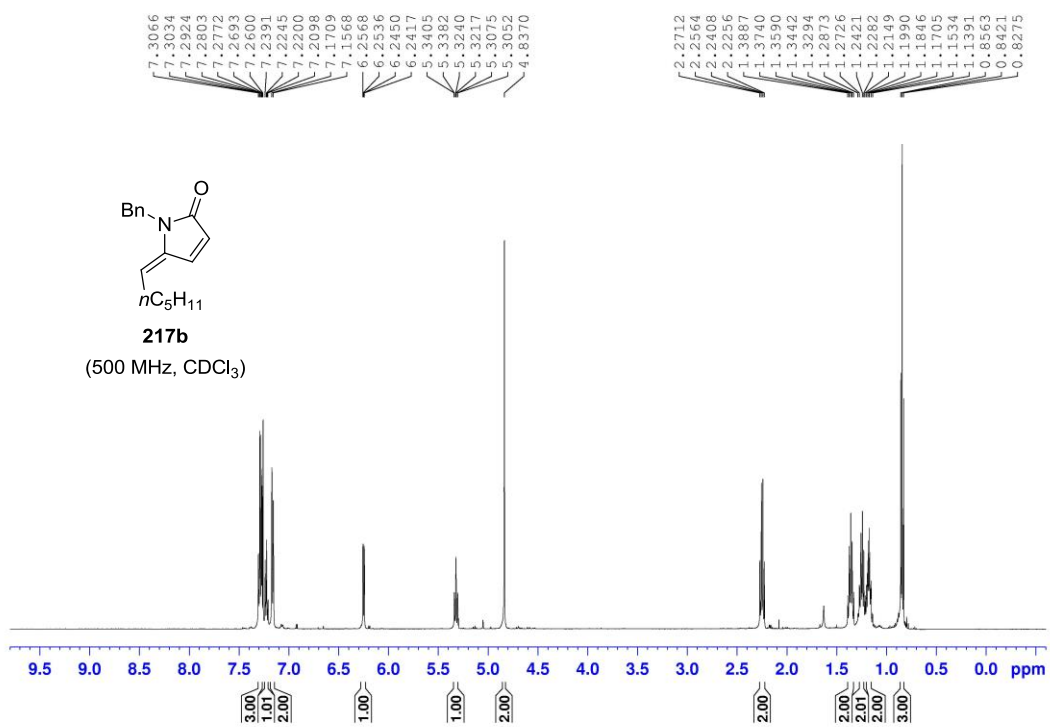


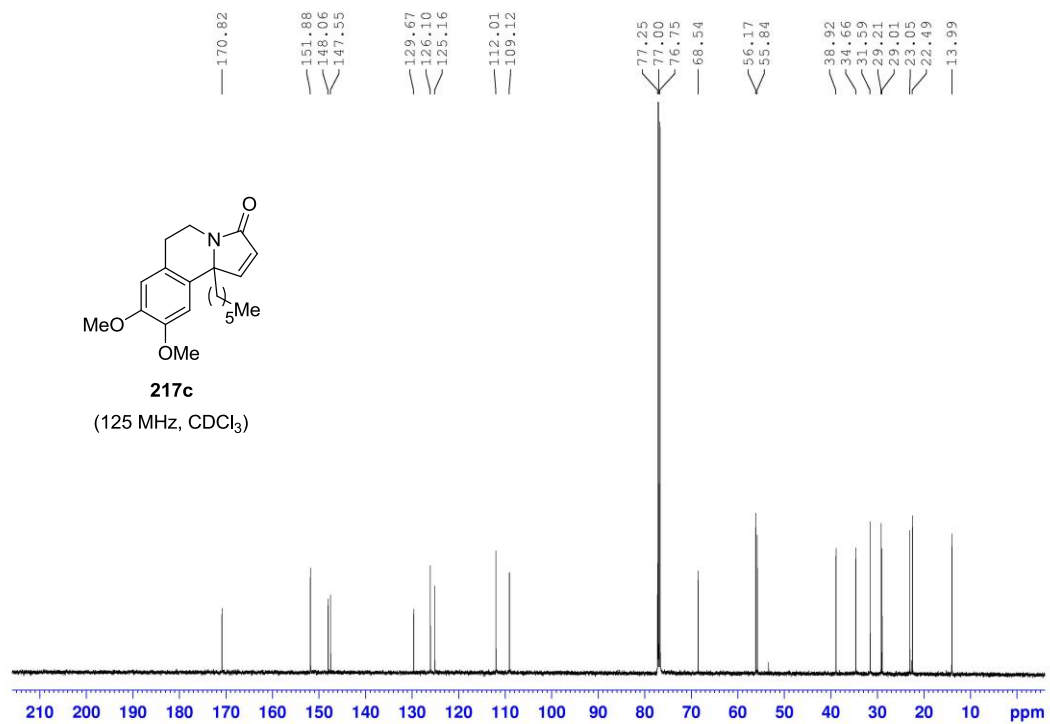
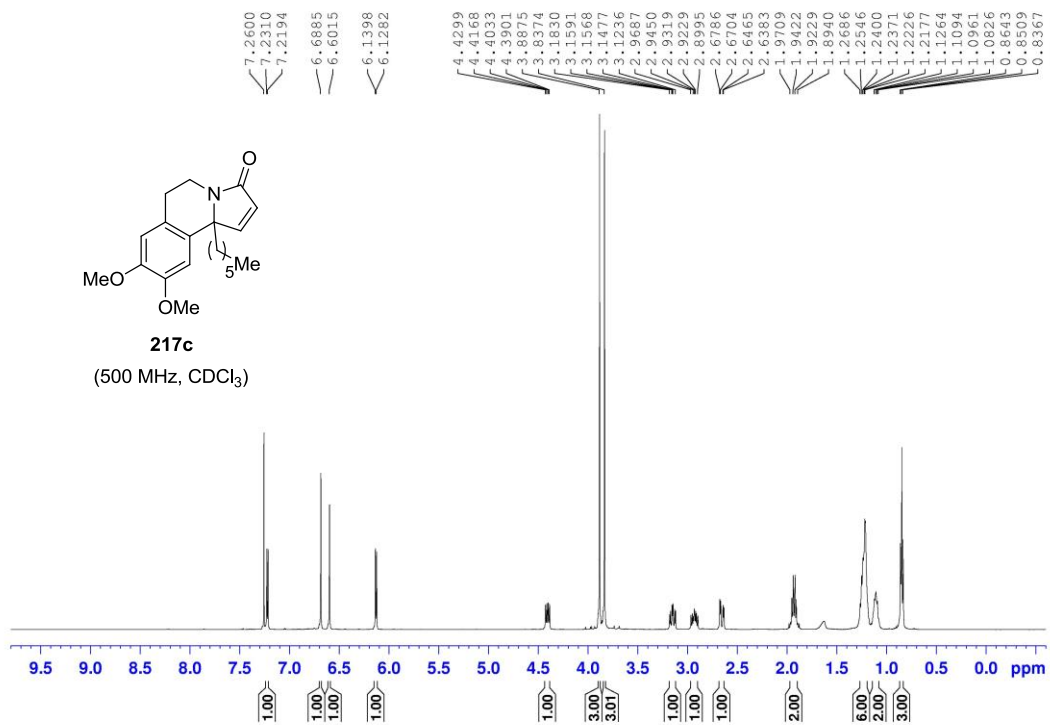


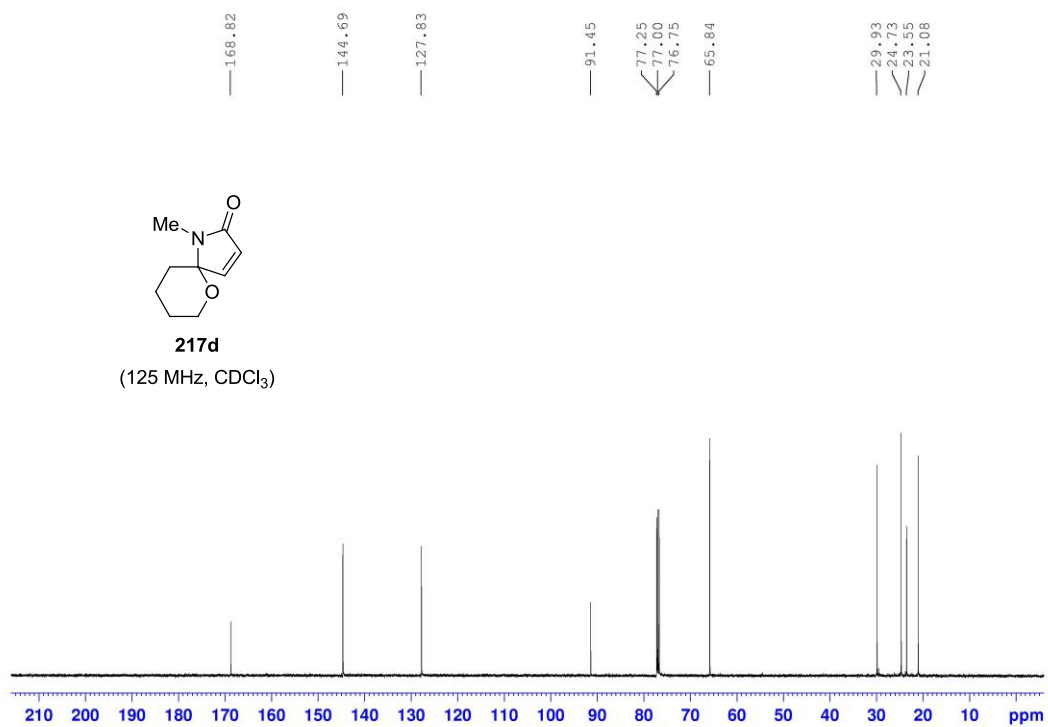
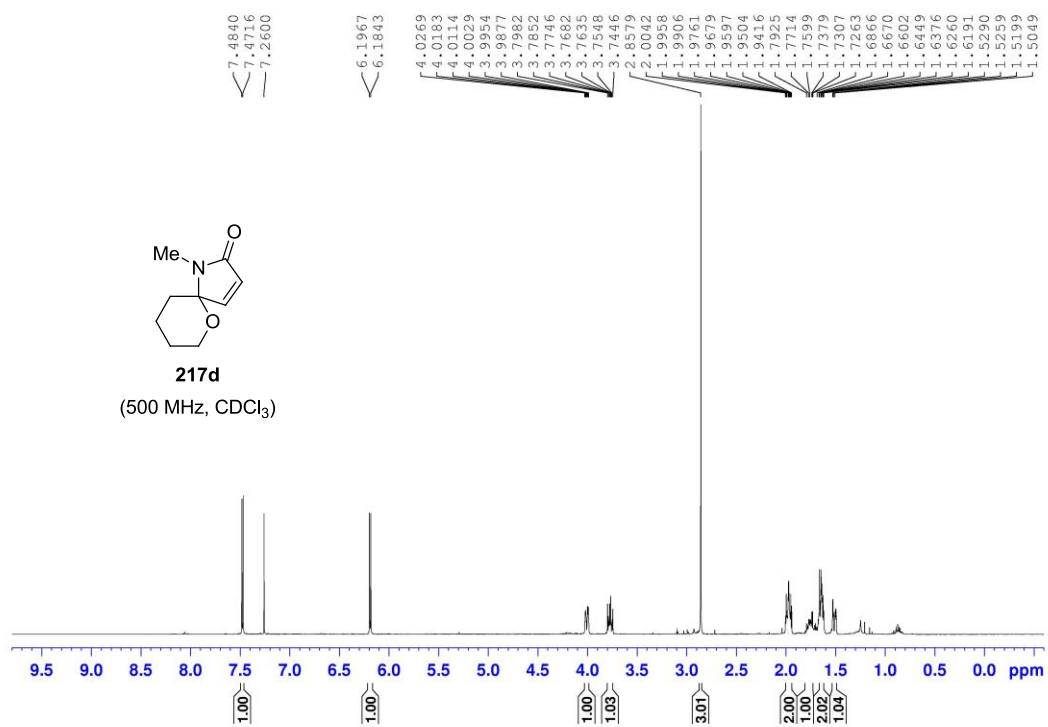


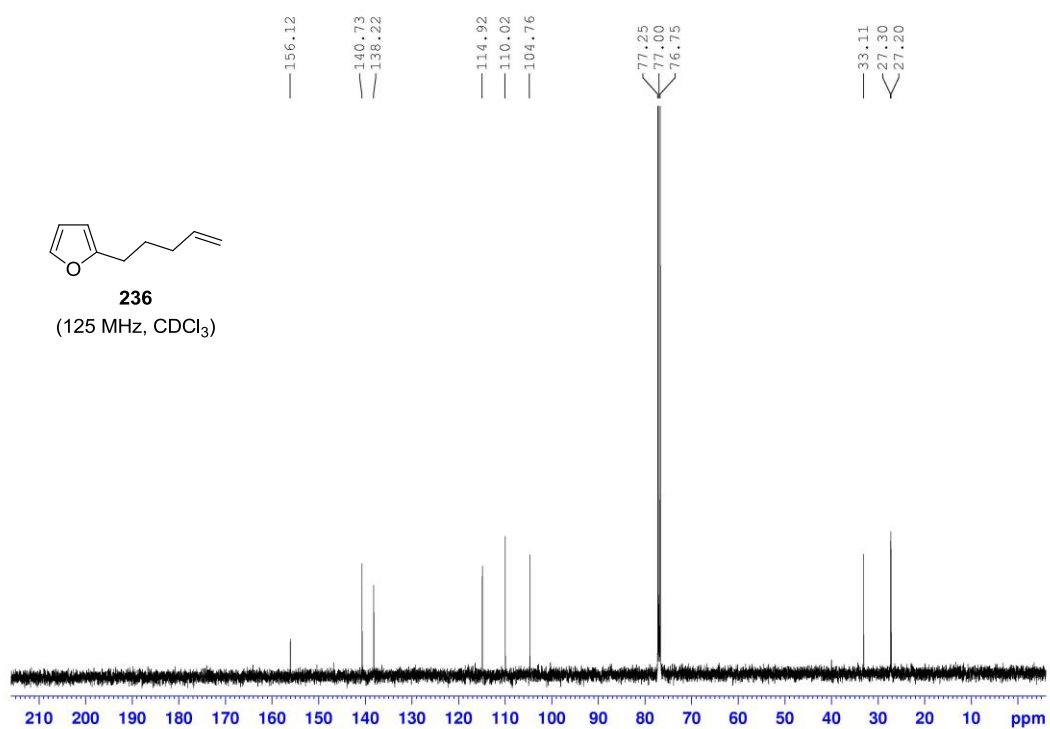
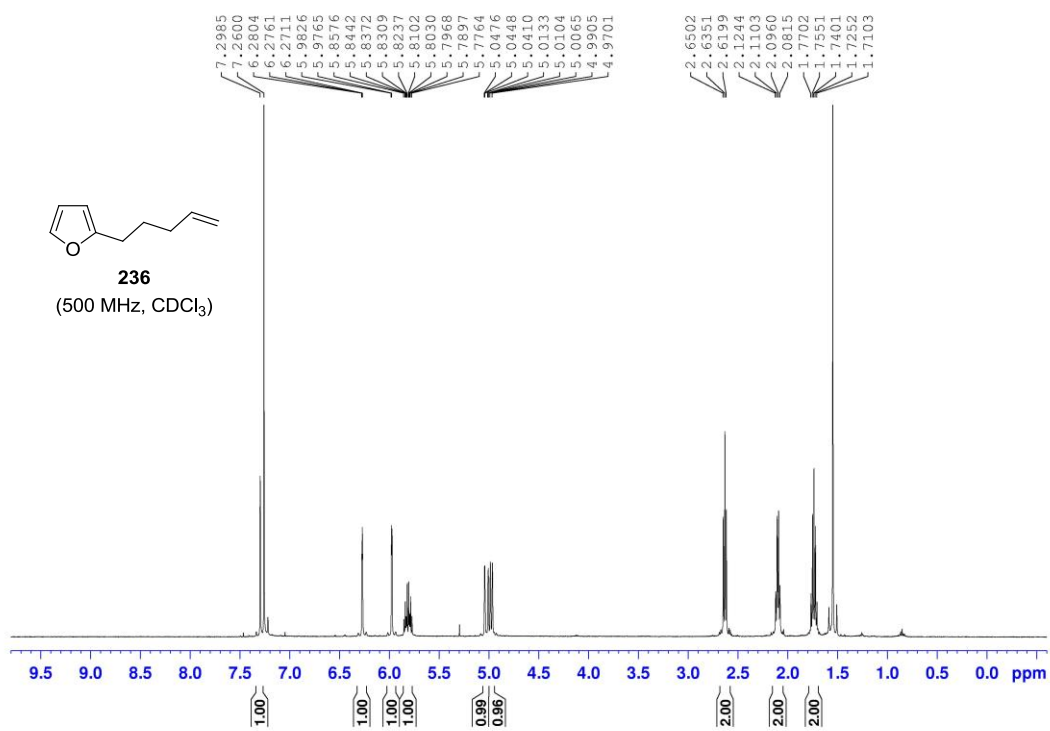


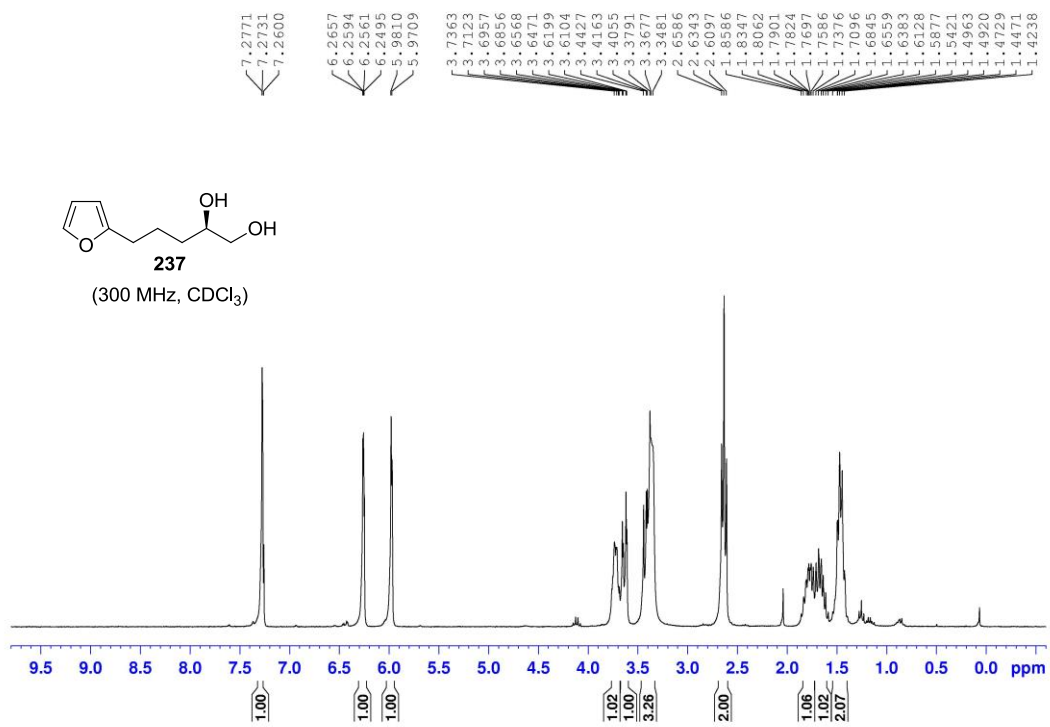


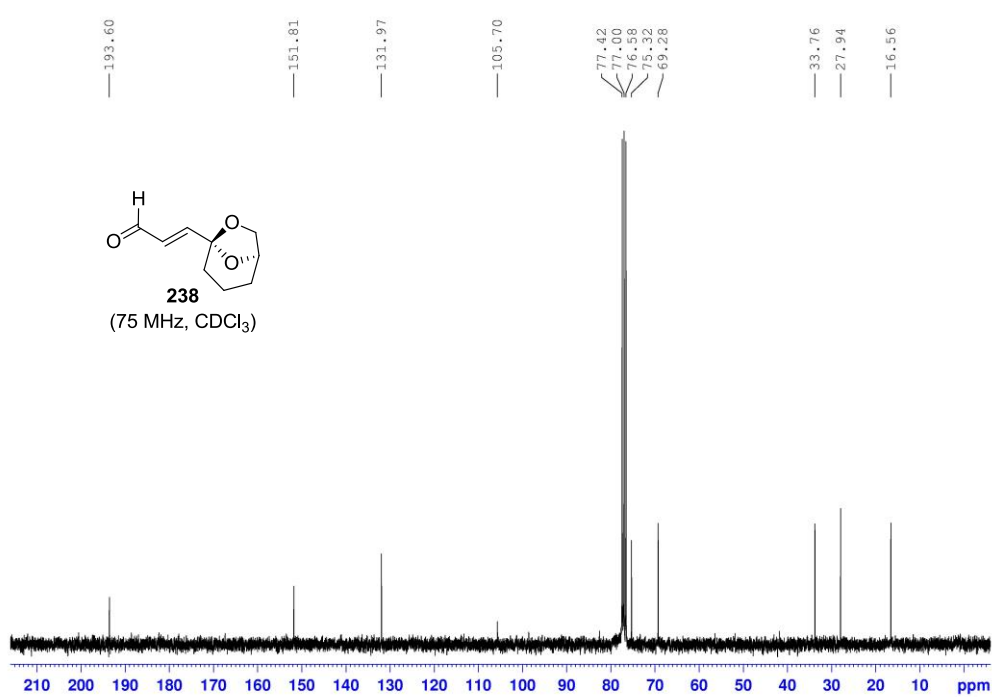
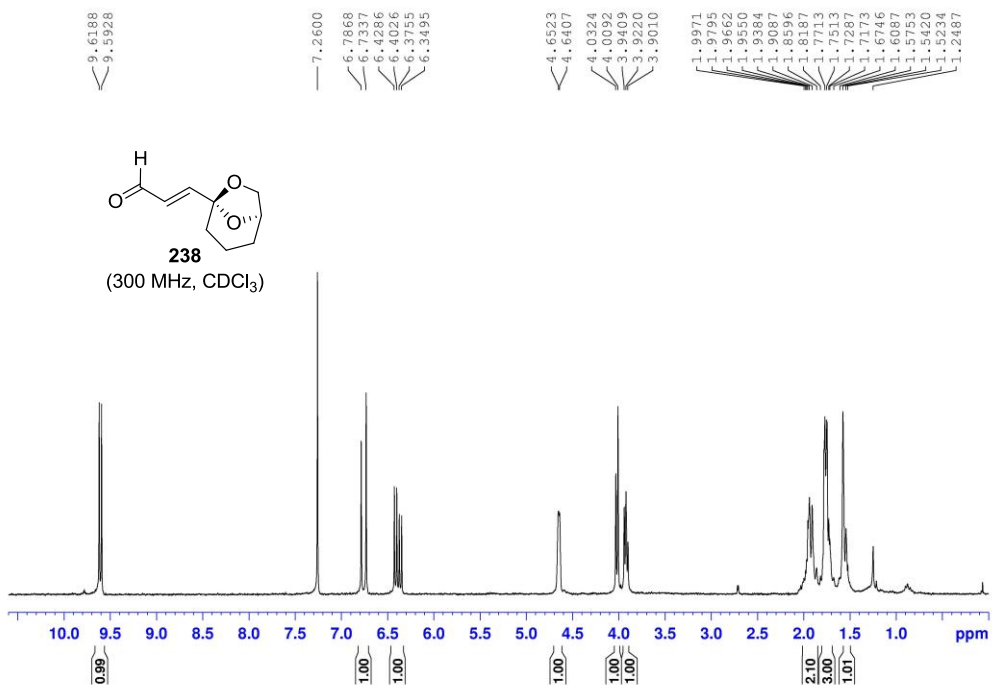


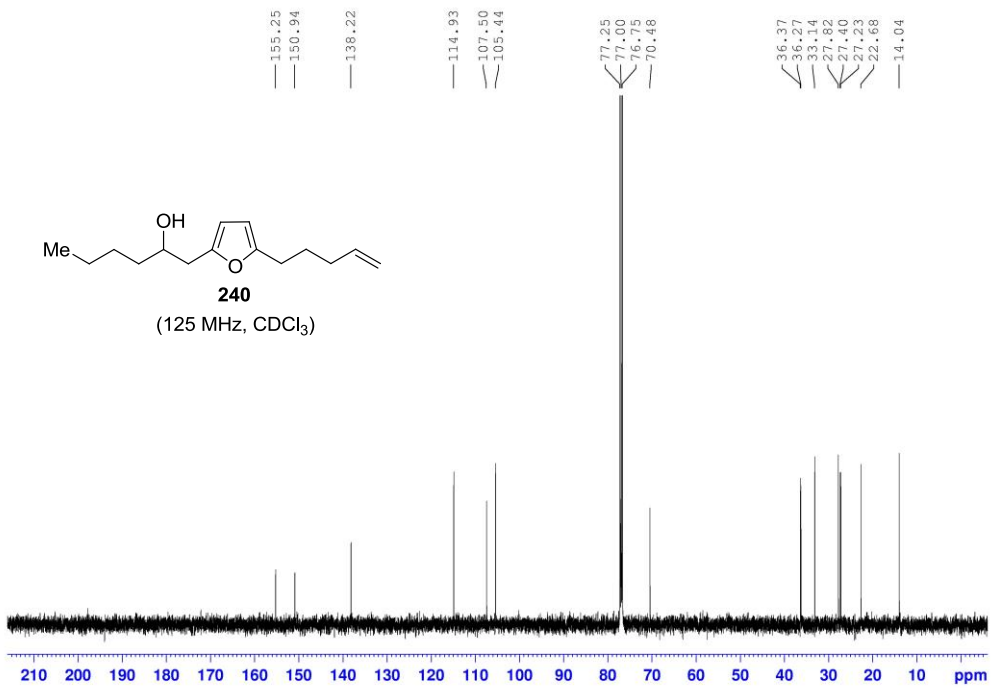
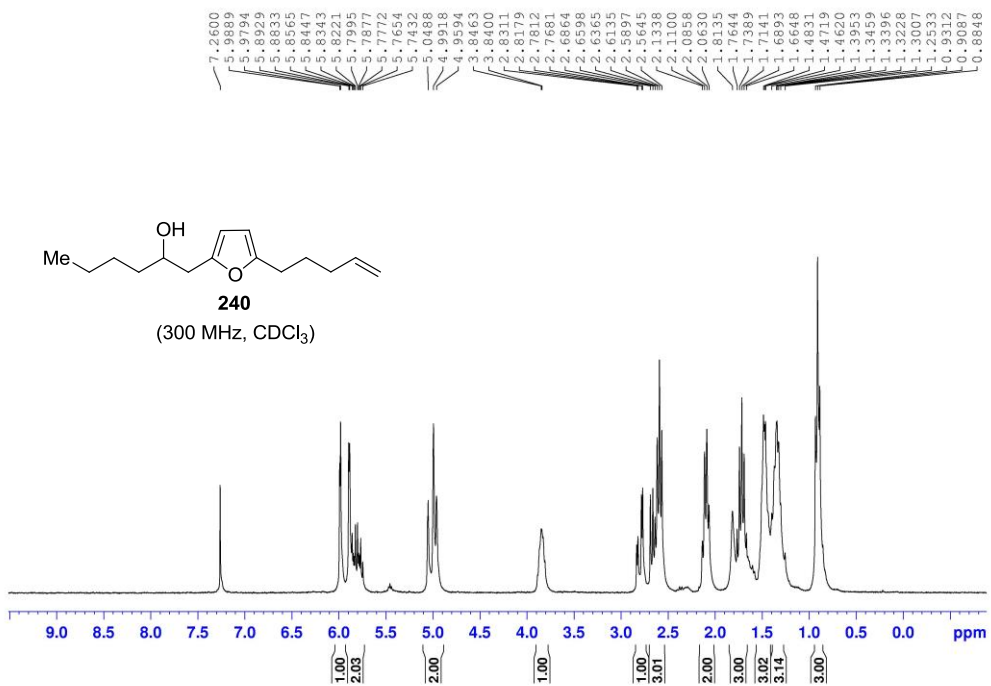


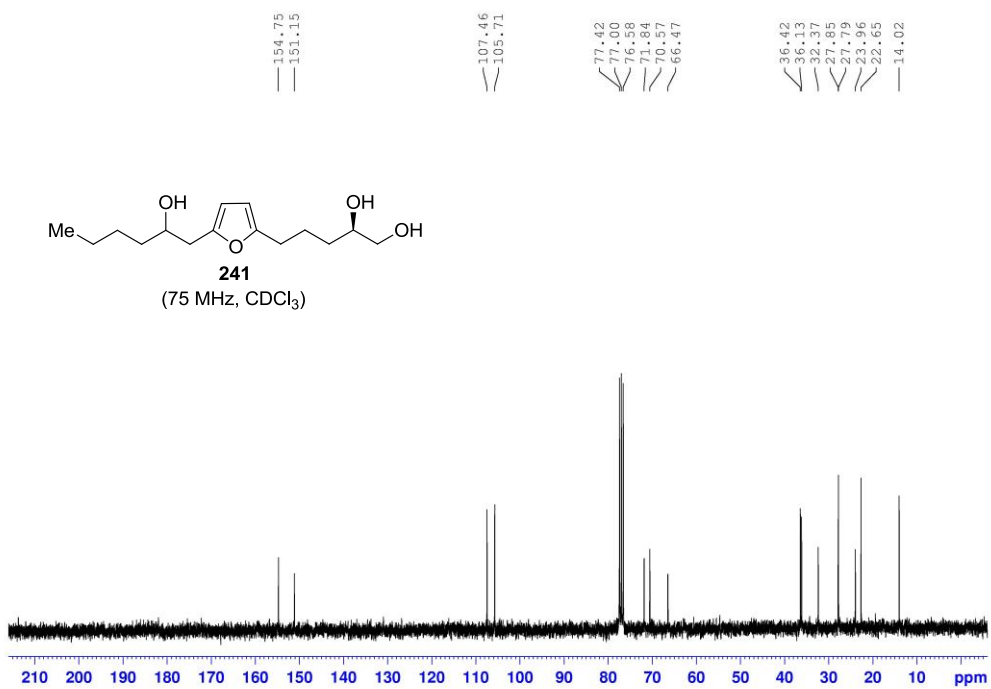
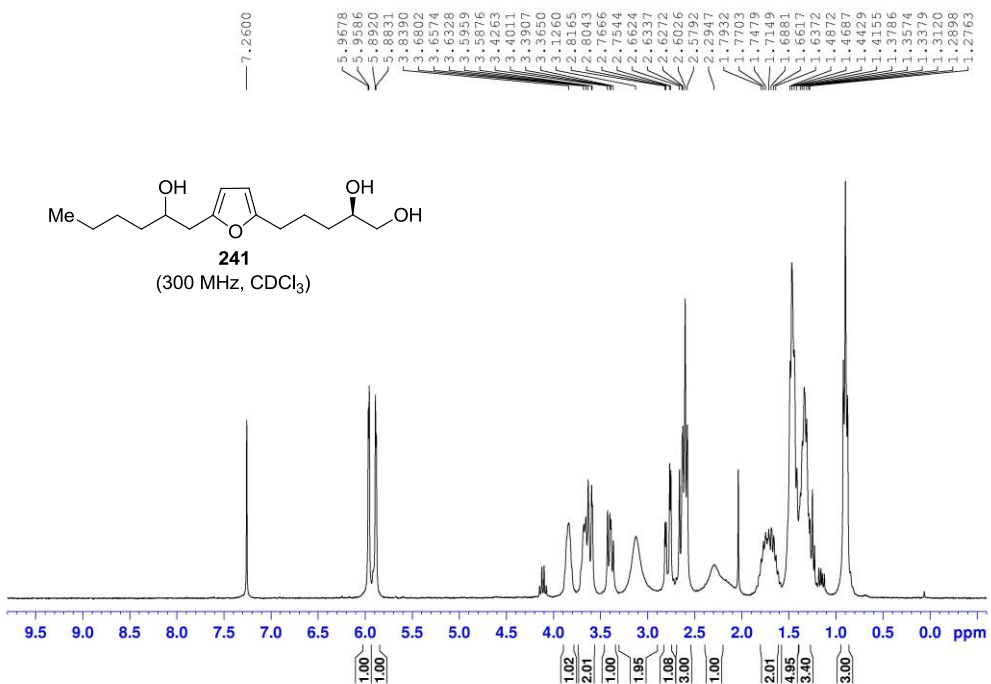


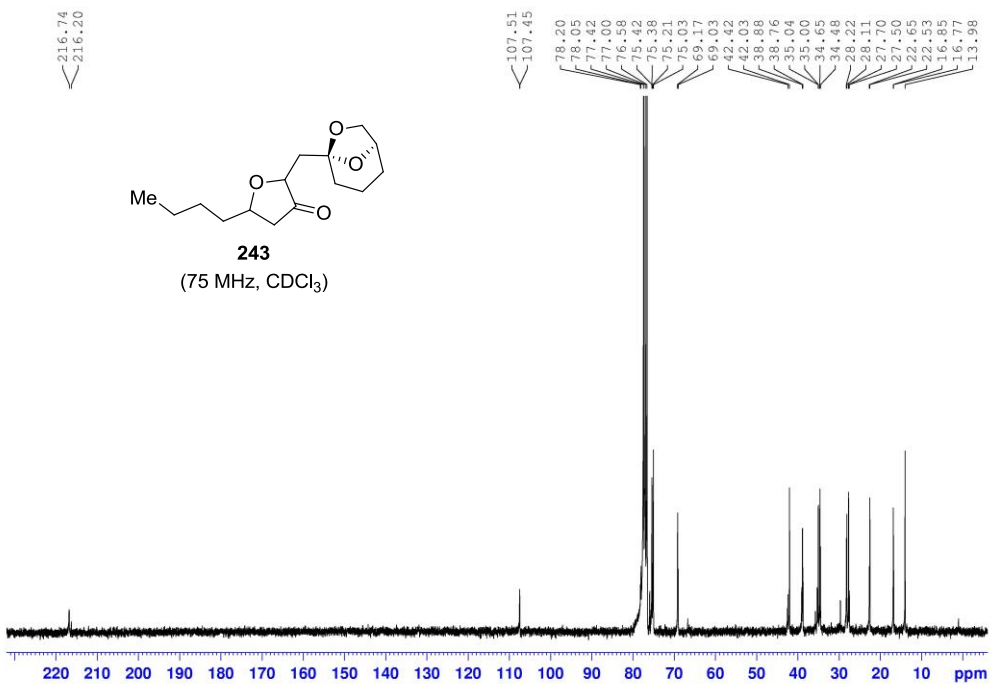
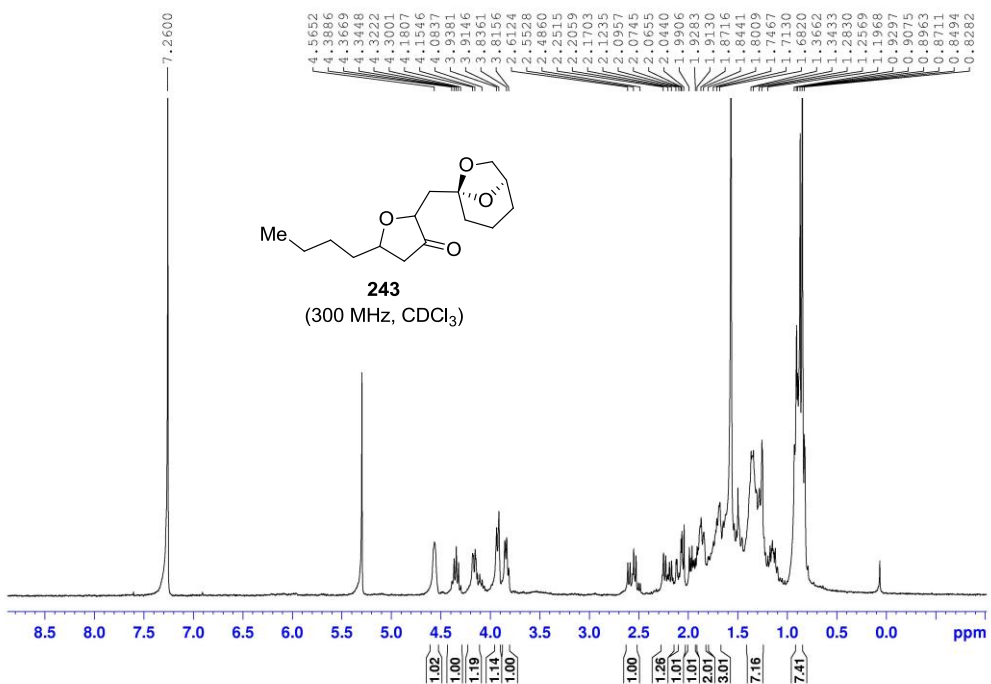


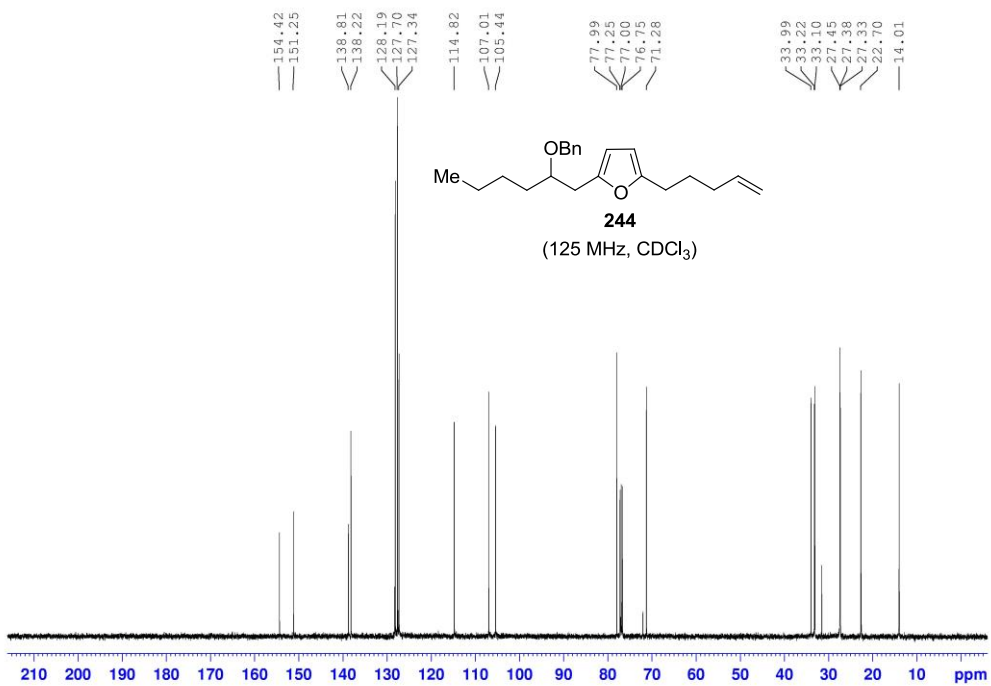
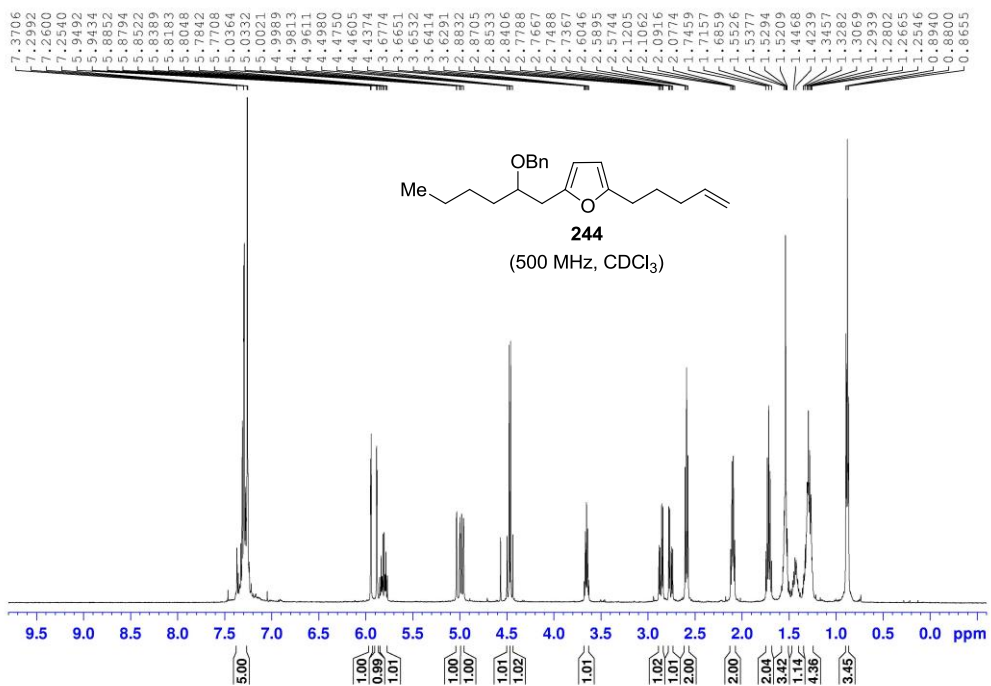


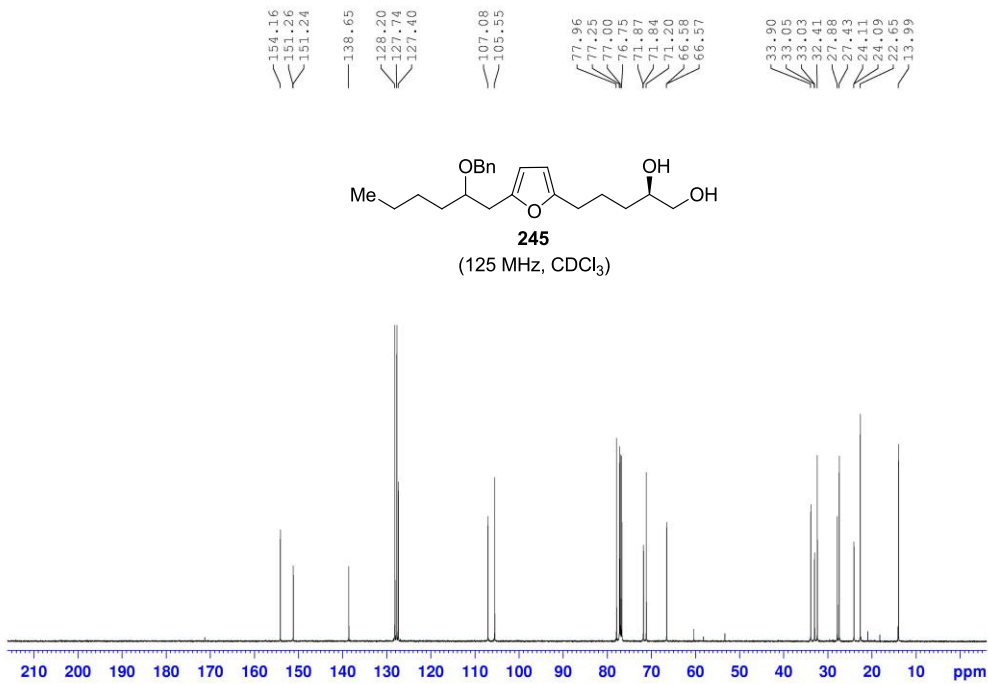
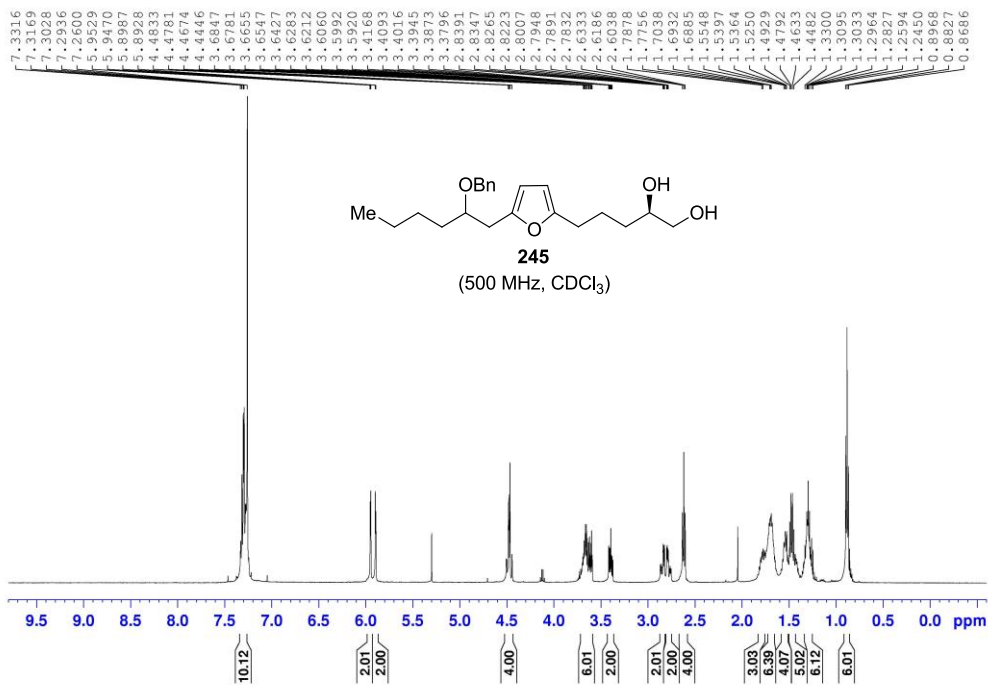


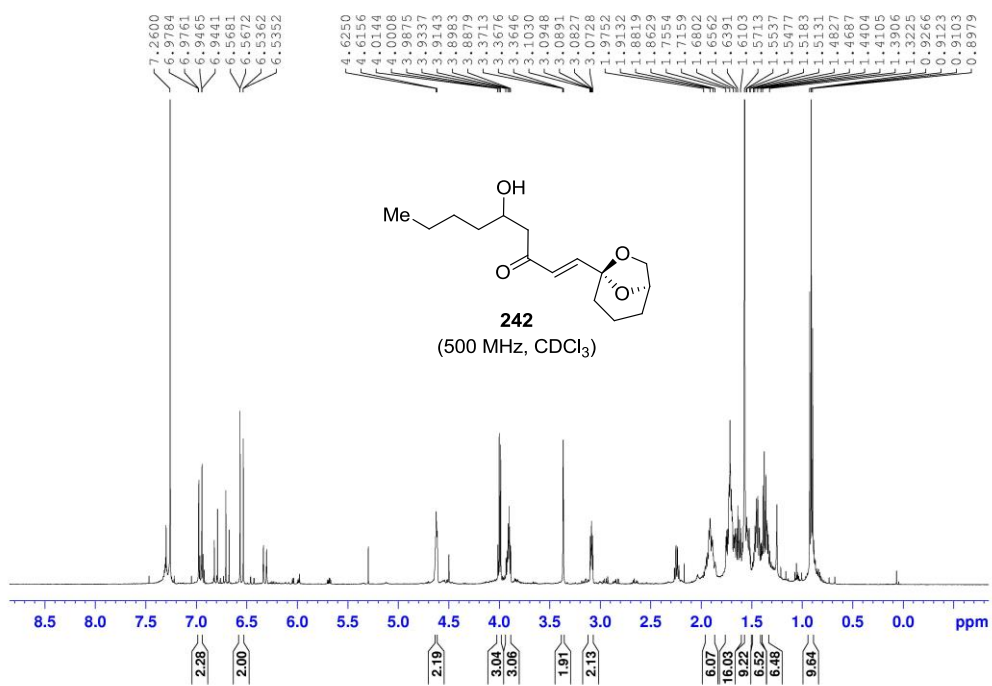


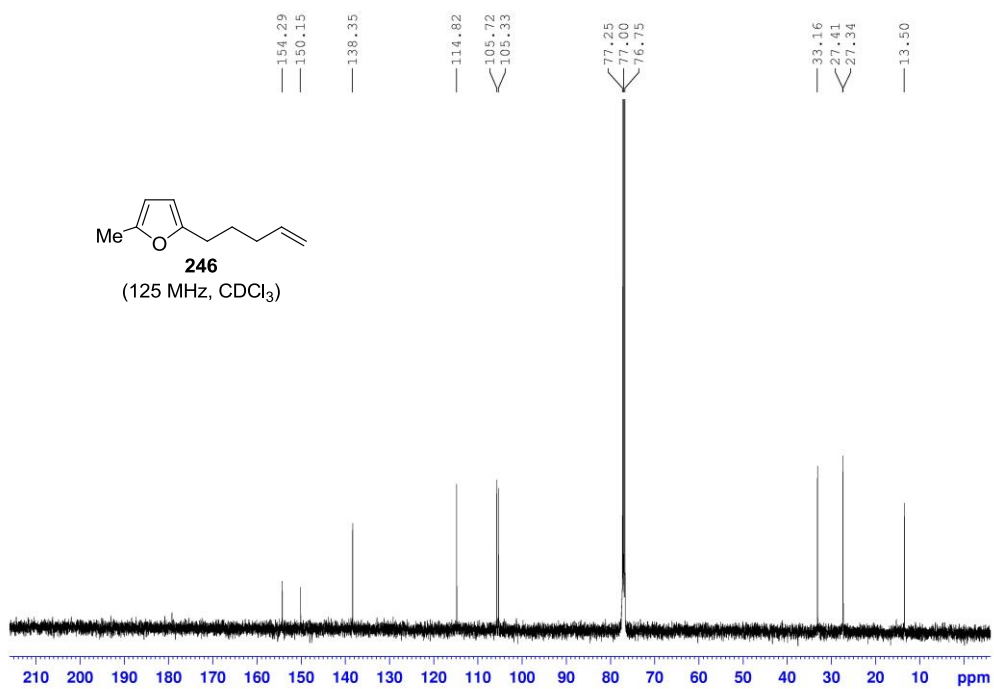
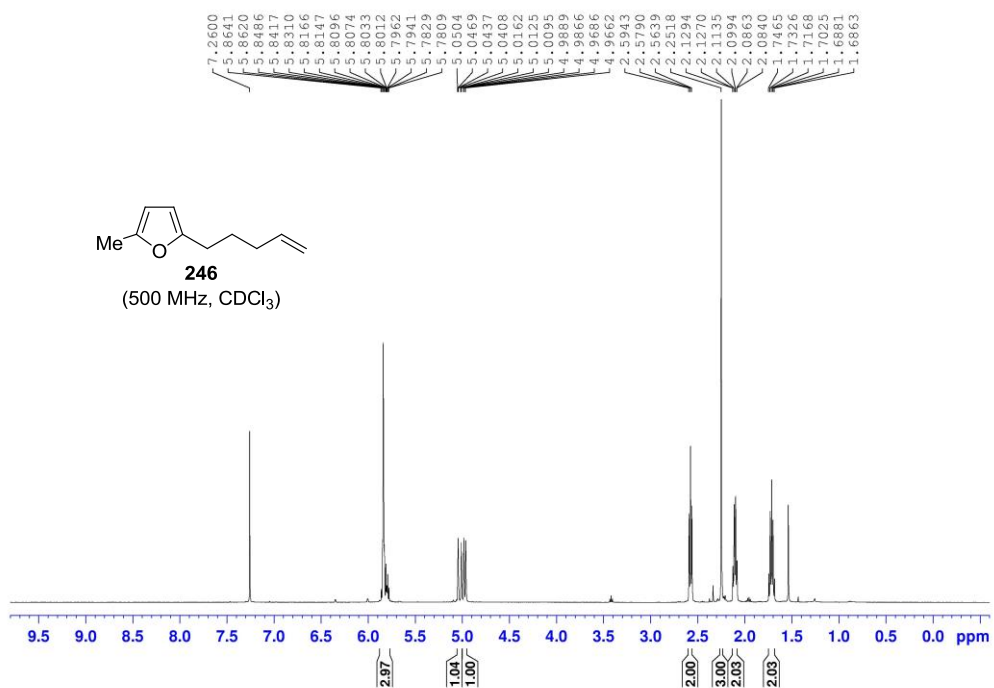


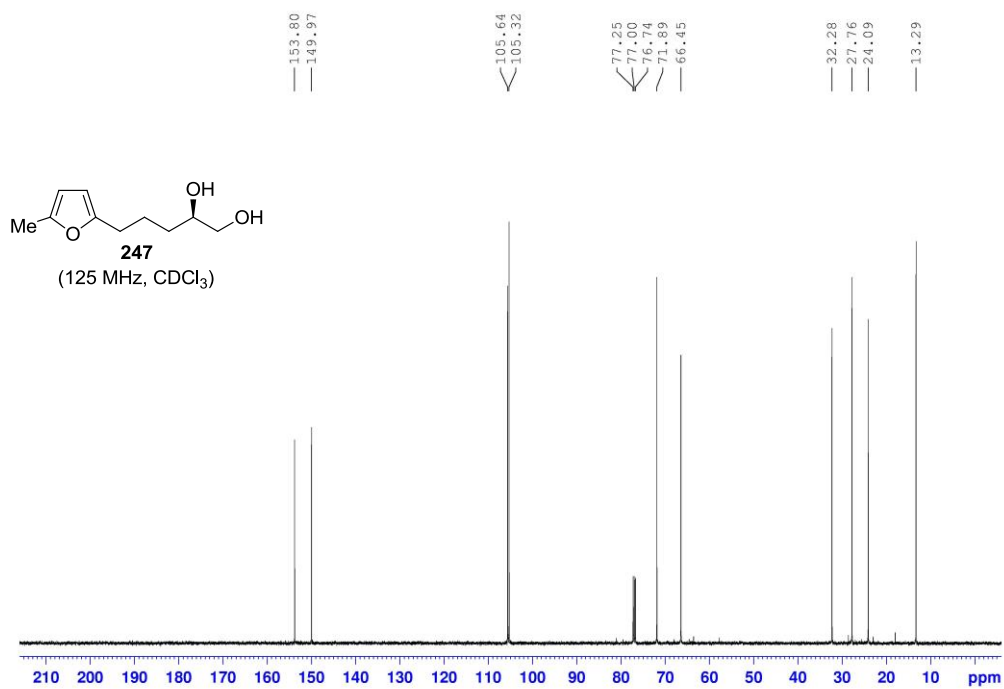
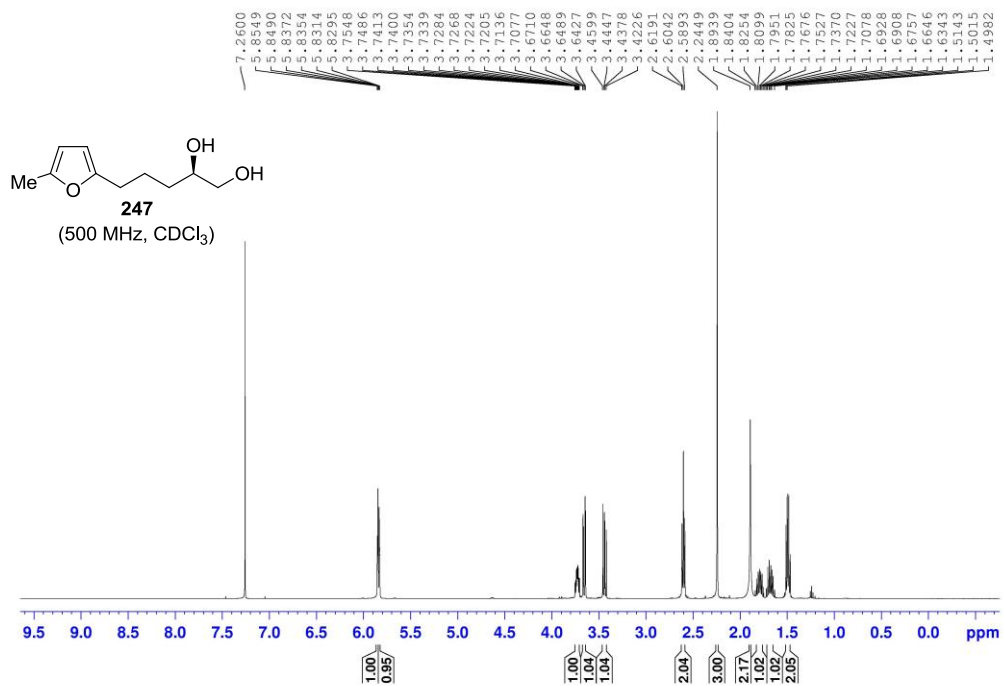


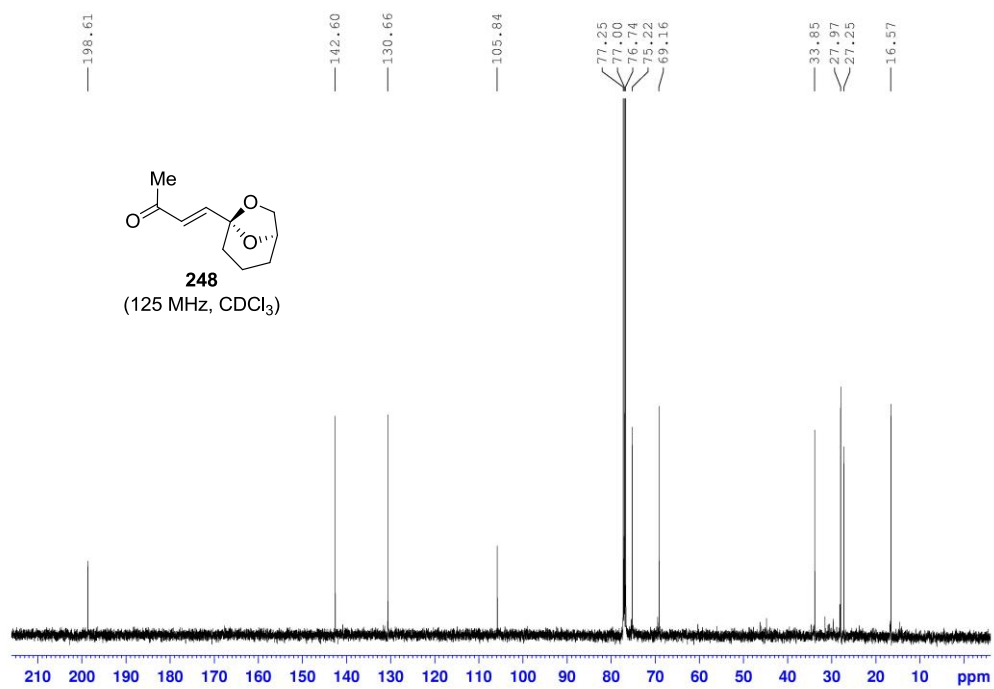
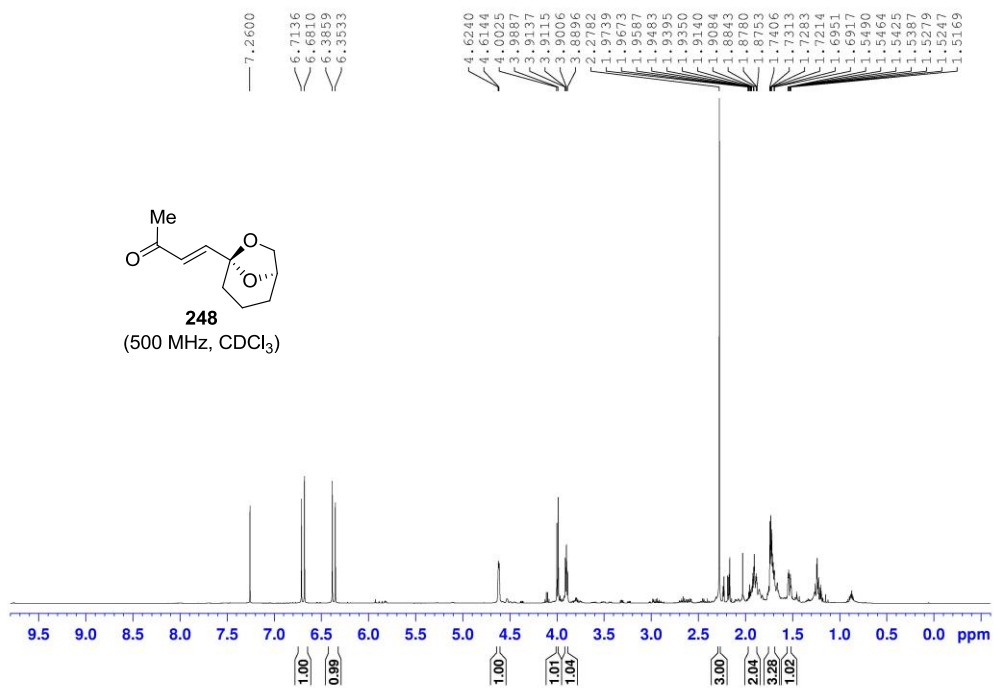


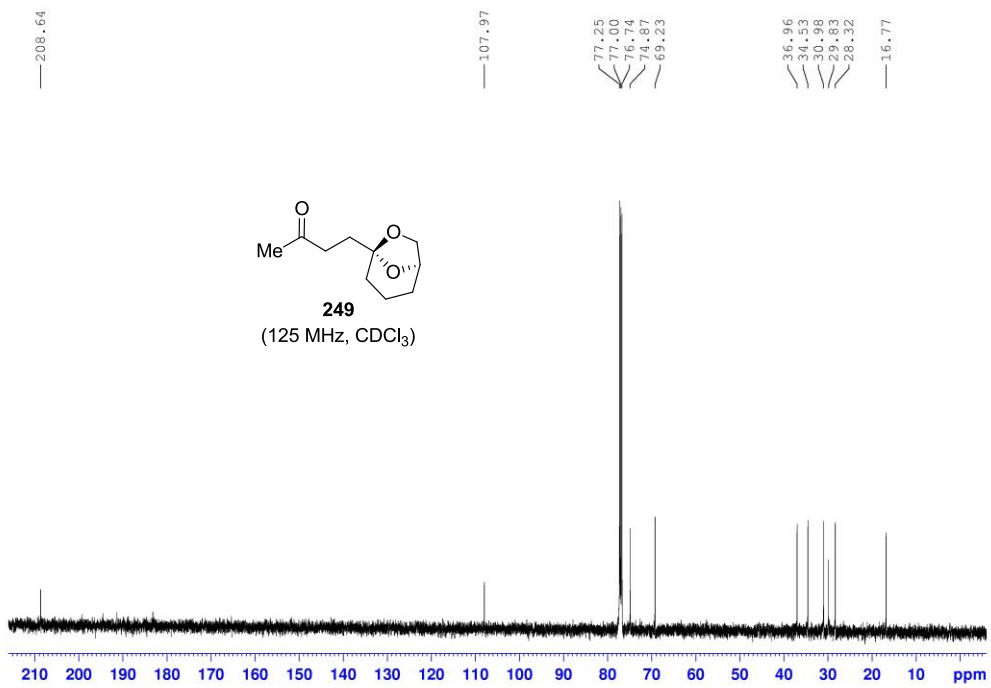
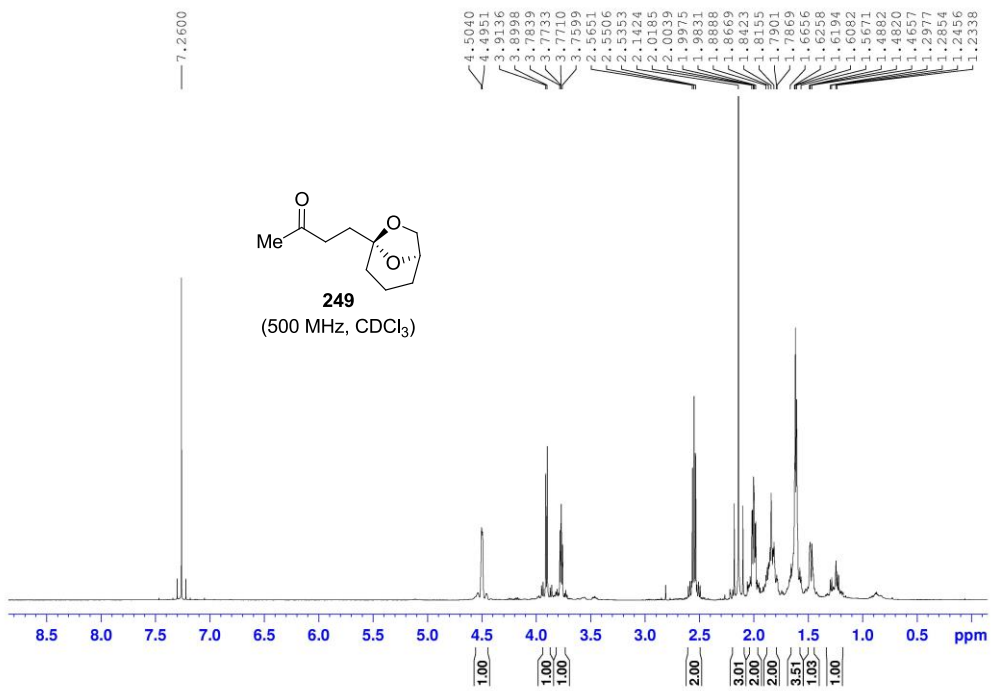


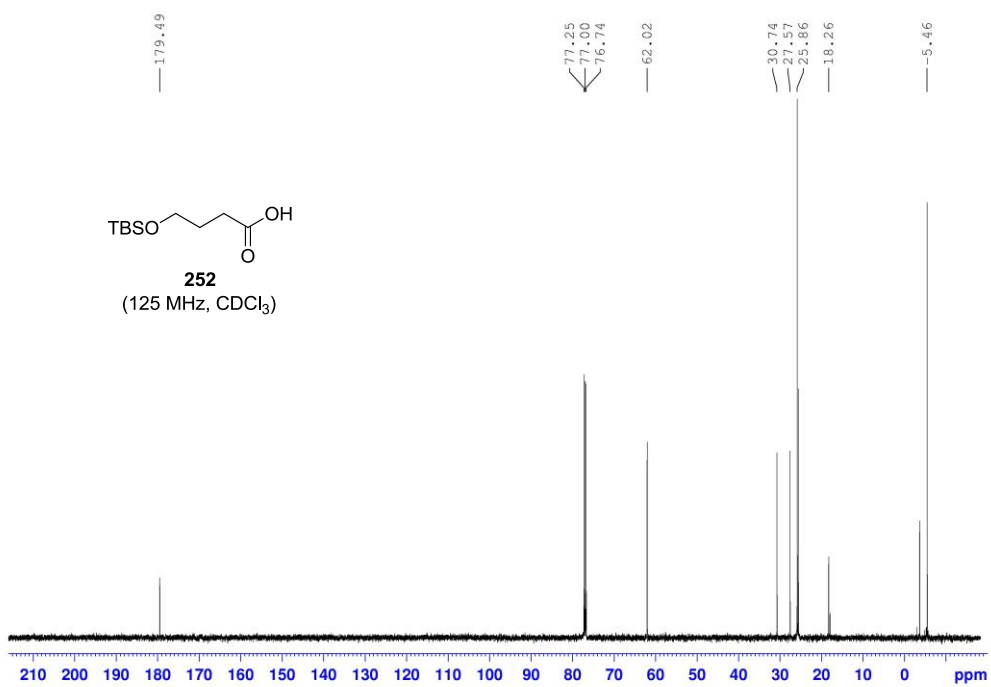
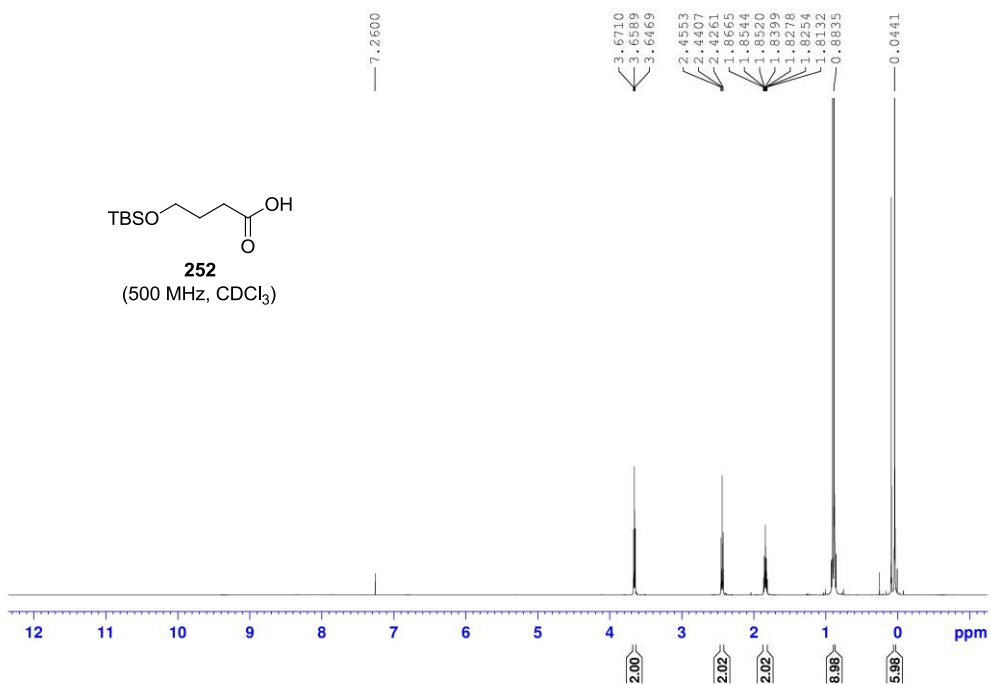


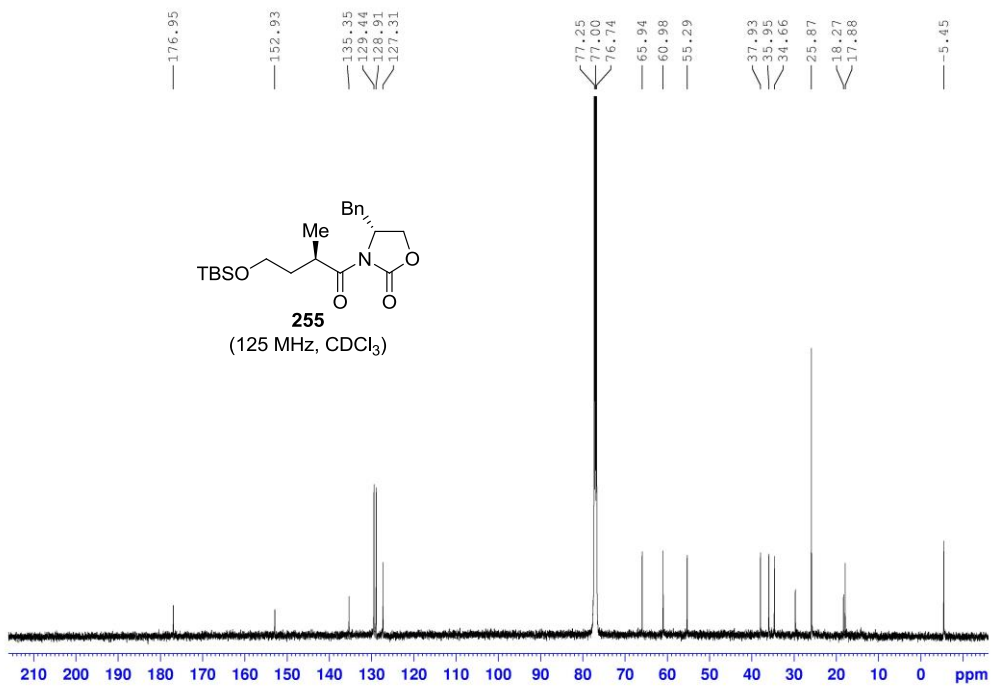
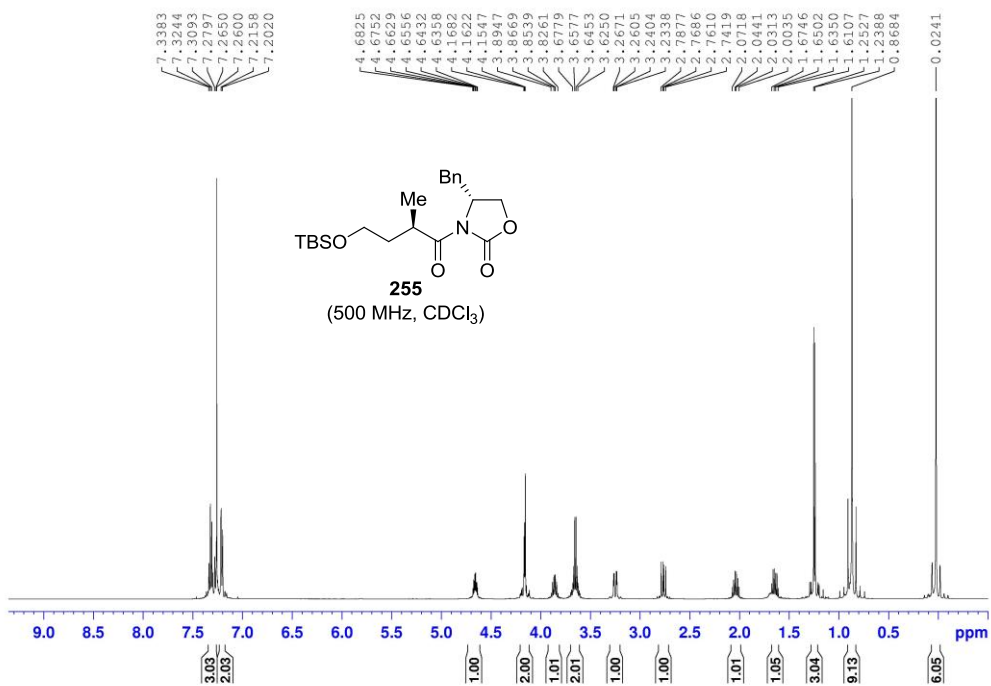


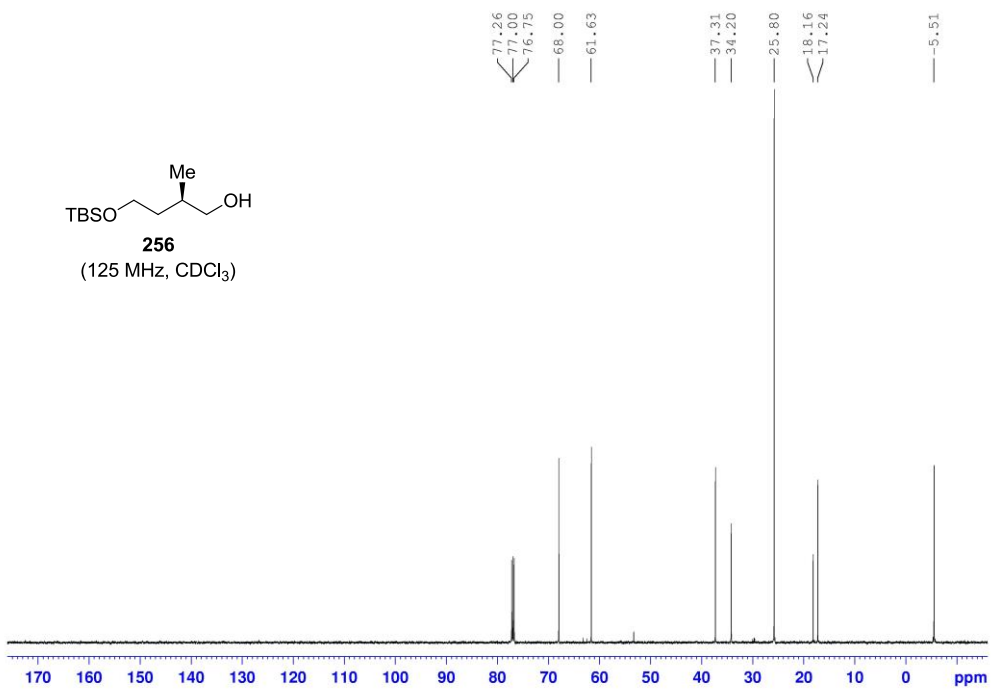
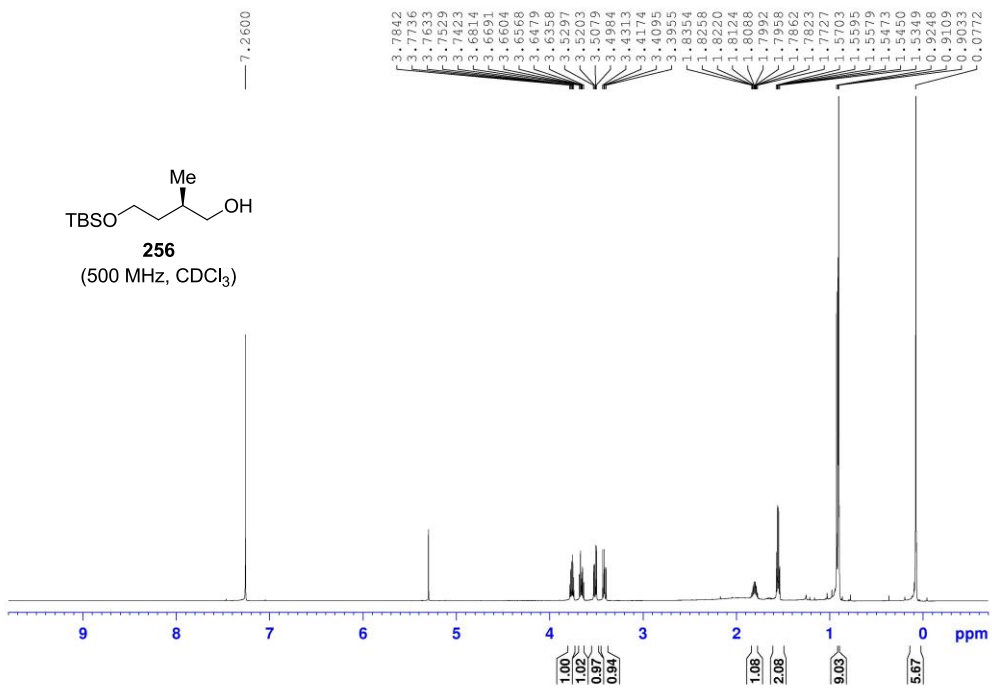


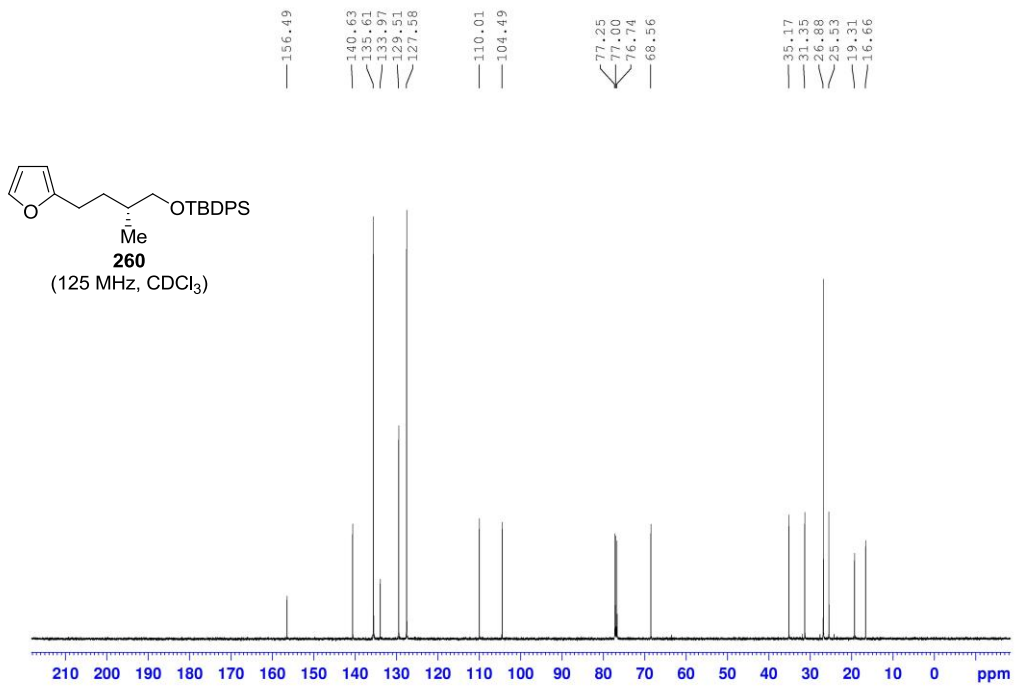
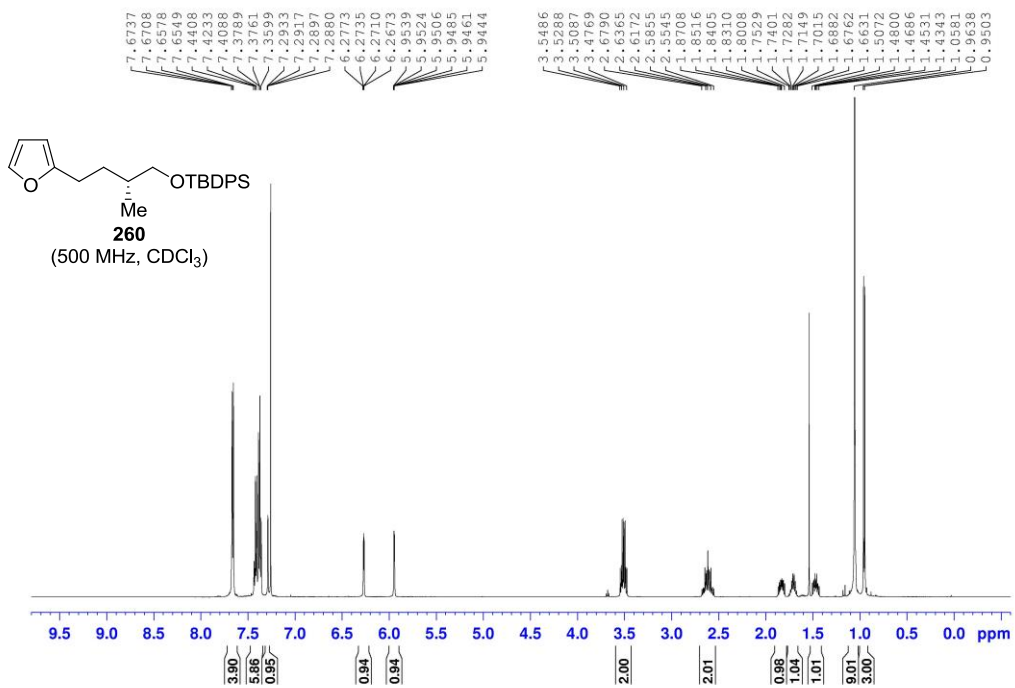












George Ioannou

