

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Σύνθεση γ-μεθόξυ-βουτενολιδίων από  
υποκατεστημένα φουράνια μέσω  
ενεργοποίησης από οξυγόνο απλής  
κατάστασης**

Τσοπανάκης Βασίλης

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2017

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο εργαστήριό του, καθώς και για την υποστήριξή του κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης της διπλωματικής άσκησης. Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Δρ. Δημήτριο Καλαϊτζάκη, που υπήρξε καθοδηγητής της εργαστηριακής μου πορείας. Βαθύτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Γιώργο Ιωάννου, που αφιέρωσε ανιδιοτελώς εργαστηριακό χρόνο για να μου μεταλαμπαδεύσει τις γνώσεις του και που έδειξε υπομονή και κατανόηση για τα σφάλματά μου. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου, Τριανταφυλλάκη Μύρωνα, Μανόλη Σοφιάδη και την κ. Δρ. Montagnon Tamsyn για όλες τις συμβουλές και τη βοήθεια που απλόχερα μου προσέφεραν. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συγγενείς μου, που με στήριξαν με κάθε τρόπο καθ'όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου και όλα τα φιλικά μου πρόσωπα που υπήρξαν συνοδοιπόροι αυτά τα χρόνια.

## Περιεχόμενα

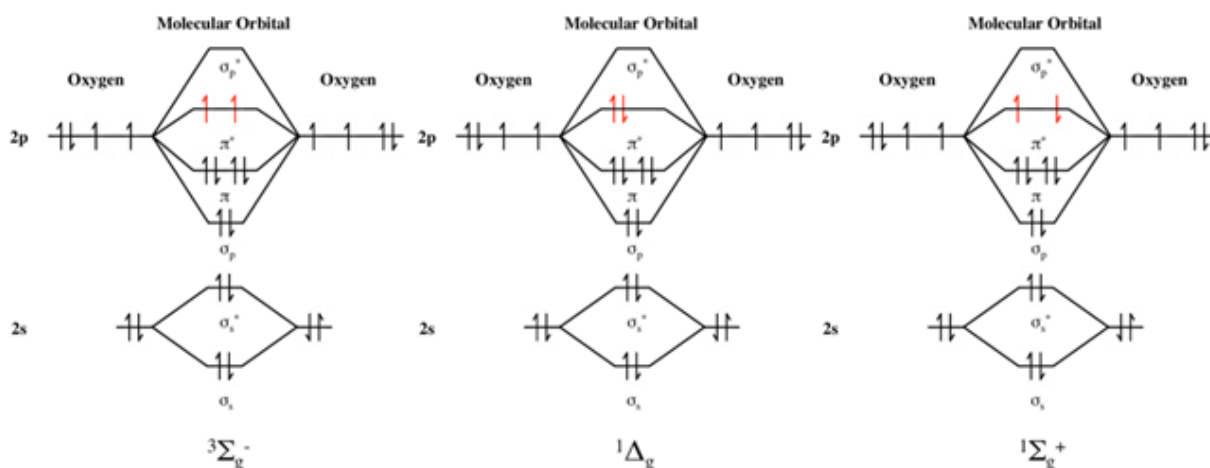
1. Εισαγωγή.....	3
1.1 Οξυγόνο απλής κατάστασης $^1\text{O}_2$ .....	3
1.2 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης με φουράνια .....	5
1.3 Βουτενολίδια .....	6
1.4 Θειόλες .....	7
2. Σκοπός εργασίας.....	8
3. Ανάλυση-Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	9
4. Πειραματικό Μέρος .....	14
4.1 Γενικές Τεχνικές .....	14
4.2 Πειραματική διαδικασία.....	14
5. Παράρτημα NMR.....	18
6. Βιβλιογραφία .....	22

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Οξυγόνο απλής κατάστασης $^1\text{O}_2$

Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ( $^1\text{O}_2$ ) παρά το γεγονός ότι ανακαλύφθηκε το 1924, ξεκίνησε να χρησιμοποιείται πιο συστηματικά μετά το 1963 μετά την μελέτη των Khan και Kasha, που ερμήνευσαν την χημειοφωταύγεια του υποχλωρικού υπεροξειδίου λόγω της απελευθέρωσης διεγερμένου οξυγόνου.<sup>[1]</sup>

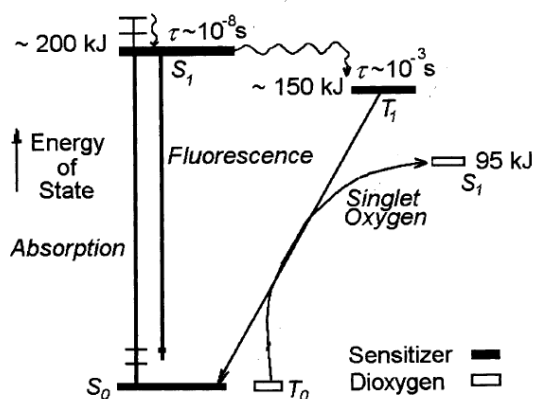
Η κατάλληλη ακτινοβολία και παρουσία φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρονική διέγερση του μοριακού οξυγόνου από την θεμελιώδη κατάσταση του  $^3\Sigma_g^-$  σε δύο πιθανές διεγερμένες καταστάσεις, την πρώτη  $^1\Delta_g$  ενέργειας 95 kJ/mol και την δεύτερη  $^1\Sigma_g^+$  ενέργειας 158 kJ/mol.<sup>[2]</sup> Η δομή των δύο διεγερμένων καταστάσεων διαφέρει στην ηλεκτρονιακή διαμόρφωση των π-αντιδεσμικών μοριακών τροχιακών του οξυγόνου.



**Σχήμα 1.1.** Ηλεκτρονιακή διάταξη μοριακού οξυγόνου και των δύο χαμηλότερων διεγερμένων καταστάσεών του.

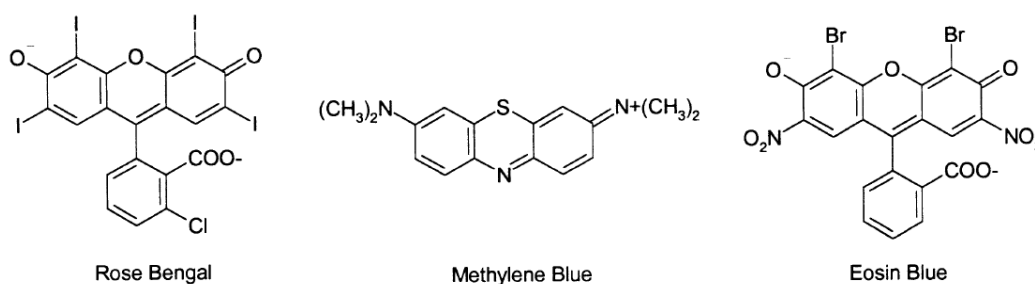
Η μετάβαση από την πρώτη διεγερμένη στην θεμελιώδη κατάσταση ( $^1\Delta_g \rightarrow ^3\Sigma_g^-$ ) είναι απαγορευμένη κατά spin και συνεπώς το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης έχει υψηλό χρόνο ζωής.<sup>[2]</sup>

Η διαδικασία διέγερσης ξεκινά με την απορρόφηση ακτινοβολίας από τον φωτοευαισθητοποιητή, ο οποίος από θεμελιώδη κατάσταση  $S_0$  μεταπίπτει σε διεγερμένη  $S_1$  και στη συνέχεια, μέσω διασυστηματικής διασταύρωσης (Intersystem Crossing ISC) μεταπίπτει στην κατάσταση  $T_1$ . Το οξυγόνο απλής κατάστασης δημιουργείται μέσω μιας διαδικασίας μεταφοράς ενέργειας κατά την σύγκρουση διεγερμένων μορίων φωτοευαισθητοποιητή ( $T_1$ ) με οξυγόνο τριπλής κατάστασης (Σχήμα 1.2).



**Σχήμα 1.2.** Παραγωγή οξυγόνου απλής κατάστασης από φωτοευαισθητοποιητή.<sup>[2]</sup>

Φωτοευαισθητοποιητές μπορούν να αποτελέσουν οργανικές χρωστικές και αρωματικοί υδρογονάνθρακες όπως Rose Bengal, Methylene Blue, Eosin Blue (Σχήμα 1.3), πορφυρίνες, φθαλοκυανίνες, σύμπλοκα μετάλλων μεταβατικής κατάστασης π.χ. ρουθηνίου Ru(II) και οσμίου Os(II) και ημιαγωγοί όπως  $TiO_2$  και  $ZnO$ .<sup>[2]</sup>

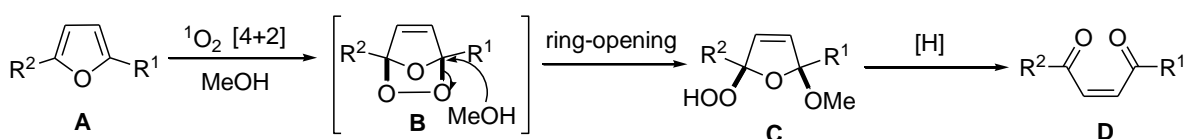


**Σχήμα 1.3.** Οργανικοί φωτοευαισθητοποιητές.

Οι εφαρμογές του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης ποικίλλουν. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η χρήση του ως ζιζανιοκτόνο και εντομοκτόνο, στη διαχείριση υδατικών λυμάτων, στην αποστείρωση του αίματος, στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου και στην οργανική σύνθεση.<sup>[2]</sup>

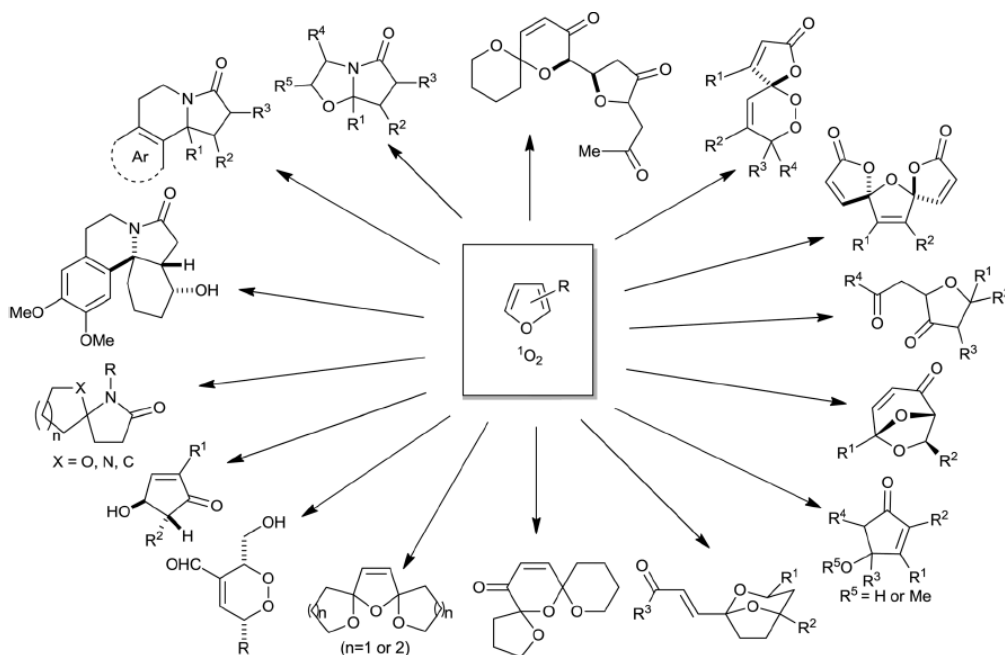
## 1.2 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης με φουράνια

Το οξυγόνο στην απλή διεγερμένη κατάσταση διαθέτει ένα κενό π-αντιδεσμικό μοριακό τροχιακό (LUMO) ίσης ενέργειας με ένα κατειλημμένο π-αντιδεσμικό μοριακό τροχιακό (HOMO), γεγονός που το καθιστά ηλεκτρονιόφιλο και καλό διενόφιλο σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης. Συνεπώς μπορεί να αντιδρά με διένια, όπως τα φουράνια, μέσω [4+2] προσθήκης, σχηματίζοντας ενδοϋπεροξειδία στα οποία ένας πυρηνόφιλος διαλύτης μπορεί να προκαλέσει διάνοιξη. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός του υπεροξειδίου **C**, που με αναγωγή μετατρέπεται στην 1,4 ενεδιόνη **D**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.4.



**Σχήμα 1.4.** Αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του  $^1O_2$  σε φουράνια, πυρηνόφιλη διάνοιξη από MeOH ακολουθούμενη από αναγωγή.

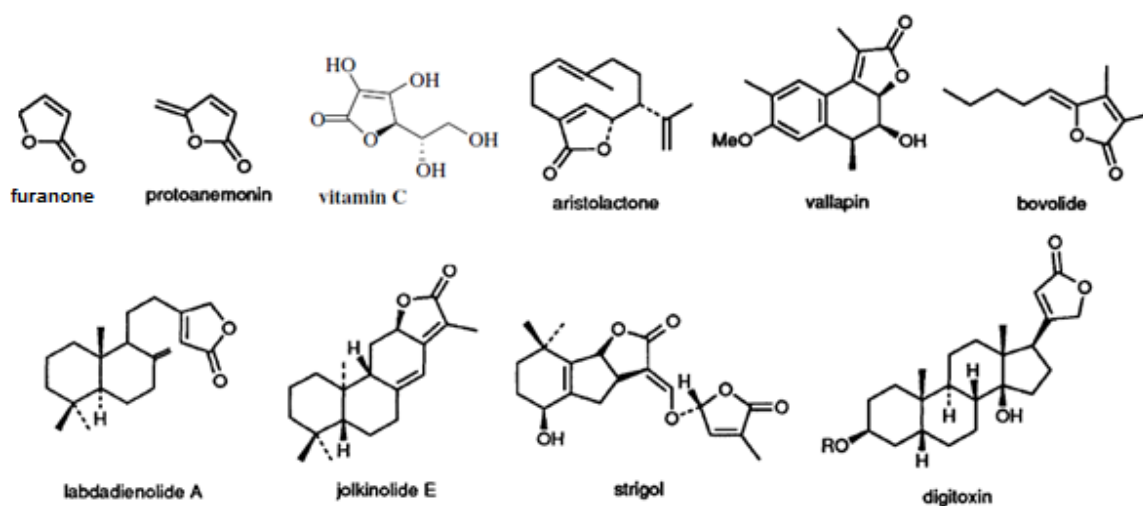
Η φωτοξείδωση διαφόρων φουρανίων μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ καλό αρχικό στάδιο για πολλούς συνθετικούς στόχους, γεγονός που αποδεικνύεται από τις συνθέσεις της ερευνητικής ομάδας του εργαστηρίου<sup>[3]</sup> (Σχήμα 1.5). Αποτελεί μια εύχρηστη και φιλική προς το περιβάλλον μεθοδολογία σύνθεσης ενώσεων, η δομή των οποίων υπάρχει σε πολλά φυσικά προϊόντα. Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιηθεί αυτή η μεθοδολογία για την σύνθεση των γ-μεθόξυ-βουτενολιδίων χρησιμοποιώντας σαν καταλύτη απλές θειόλες.



**Σχήμα 1.5.** Μια ποικιλία ενώσεων που έχουν συντεθεί μέσω οξείδωσης φουρανίων από οξυγόνο απλής κατάστασης.

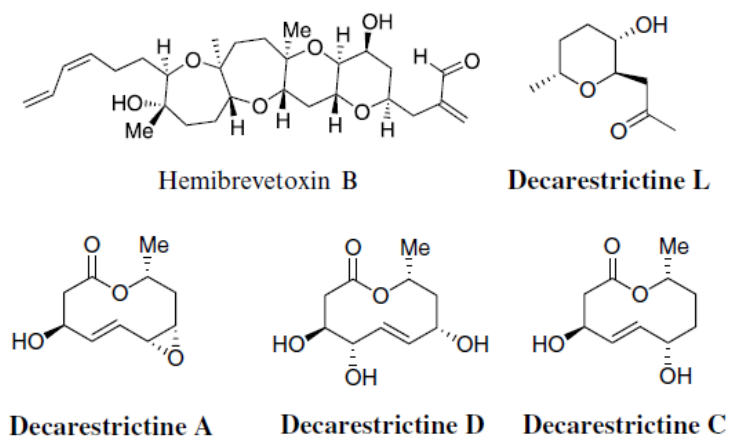
### 1.3 Βουτενολίδια

Τα βουτενολίδια, είναι μια κατηγορία λακτόνων που αποτελούνται από έναν ετεροκυκλικό δακτύλιο τεσσάρων ατόμων άνθρακα. Το απλούστερο βουτενολίδιο είναι η φουρανόνη, η οποία βρίσκεται στον σκελετό πολλών φυσικών προϊόντων με βιολογική δράση (Σχήμα 1.6). Τα βουτενολίδια μπορούν να απομονωθούν από διάφορες φυσικές πηγές.<sup>[4]</sup>



Σχήμα 1.6. Μερικά φυσικά προϊόντα που εμπεριέχουν τη δομή του βουτενολιδίου.

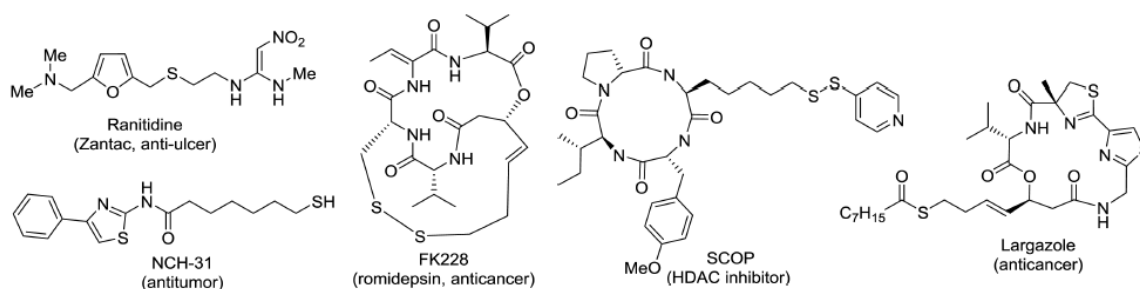
Διάφοροι τύποι βουτενολιδίων μπορούν να συντεθούν εργαστηριακά όπως α, β, γ υποκατεστημένα,<sup>[5,6]</sup> με υδρόξυ και αλκόξυ ομάδες, ενωμένα με δακτυλίους, σε σπειροκυκλικές δομές, πολυποκατεστημένα,<sup>[5]</sup> οπτικά ενεργά,<sup>[7,8]</sup> κλπ. μέσω απλών πρόδρομων ενώσεων και ποικίλων αντιδράσεων.<sup>[5,6,7,9]</sup> Συνθετικά, αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για βιολογικά δραστικές ενώσεις όπως για παράδειγμα τις οξακυκλίνες (Σχήμα 1.7).<sup>[8,9,10]</sup>



Σχήμα 1.7. Παραδείγματα οξακυκλινών.

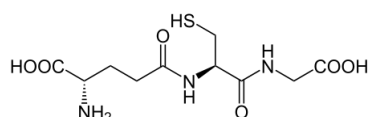
## 1.4 Θειόλες

Οι θειόλες (R-SH) είναι θειούχα ανάλογα των αλκοολών. Το πιο έκδηλο χαρακτηριστικό των θειολών είναι η έντονη και απωθητική οσμή τους. Είναι καλά πυρηνόφιλα λόγω της πολωσιμότητας του ατόμου του θείου. Συμμετέχουν σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, καθώς με ήπια οξείδωση σχηματίζουν δισουλφίδια (RSSR) τα οποία με τη σειρά τους μπορούν εύκολα να αναχθούν πίσω σε θειόλες. Μπορούν να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις μέσω ριζών, οι οποίες δημιουργούνται από φωτοεκκινητές,<sup>[11]</sup> φωτοευαισθητοποιητές,<sup>[12]</sup> φωτοκαταλύτες όπως Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>[13]</sup> και σύμπλοκα Ru(II).<sup>[14]</sup> Μάλιστα οι αντιδράσεις προσθήκης θειολών σε πολλαπλούς δεσμούς (π.χ. thiol-ene,<sup>[11,13]</sup> thiol-yne reaction<sup>[12]</sup>) μέσω ριζών είναι από τις πιο θεμελιώδεις στην οργανική σύνθεση. Χάρη σε αυτά τα χαρακτηριστικά οι θειόλες είναι χρήσιμες στη συνθετική χημεία, τη βιοχημεία και τη χημεία υλικών.



**Σχήμα 1.8.** Βιολογικά δραστικές ουσίες με λειτουργικές ομάδες θείου.

Γενικότερα, πολλές ενώσεις που περιέχουν λειτουργικές ομάδες θείου παρουσιάζουν βιολογική δραστικότητα, όπως για παράδειγμα θειοαιθέρες, θειοεστέρες, δισουλφίδια<sup>[13]</sup> (Σχήμα 1.8), β-οξυ σουλφοξείδια και β-υδροξυ σουλφίδια.<sup>[15]</sup> Παράλληλα υπάρχουν ενδογενείς ουσίες, όπως διάφορες πρωτεΐνες και πεπτίδια, των οποίων η δράση βασίζεται στην ύπαρξη μιας ομάδας θειόλης, που χρησιμεύει είτε στο σχηματισμό δισουλφιδικού δεσμού είτε βρίσκεται στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου (ελεύθερη πλευρική ομάδα κυστεΐνης). Παραδείγματος χάρη, σε μια πρόσφατη μελέτη<sup>[16]</sup> εξετάζονται οι μεταβατικές καταστάσεις της οξειδοαναγωγικής διαδικασίας της κυστεΐνης, μια κεντρική διαδικασία για βιοχημική σήμανση και την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η γλουταθειόνη (Σχήμα 1.9), η οποία αποτρέπει το οξειδωτικό στρες των κυττάρων από δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου μέσω της οξείδωσής της από αυτές σε δισουλφίδιο.



**Σχήμα 1.9.** Γλουταθειόνη.

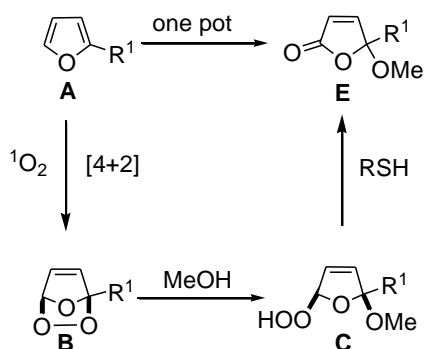


Επίσης, οι θειόλες συνεισφέρουν στη χημεία των βιομορίων, μέσω των πολλών αντιδράσεων που μπορούν να πραγματοποιήσουν. Έτσι επιτυγχάνεται η σύνθεση θειοσακχαριτών, η σύζευξη πρωτεϊνών με σάκχαρα για το σχηματισμό γλυκοπεπτιδίων και γλυκοπρωτεϊνών, καθώς και η σήμανση ενός βιομορίου με μια φθορίζουσα ουσία που φέρει ομάδα θειόλης.<sup>[11]</sup> Η χημεία των θειολών βρίσκει εφαρμογή και στο σχηματισμό πολυμερών, δένδριμερών και λειτουργικών επιφανειών.<sup>[12,14,17]</sup>

## 2. Σκοπός εργασίας

Όπως προαναφέρθηκε, η φωτοξείδωση ενός φουρανικού υποστρώματος με  $^1\text{O}_2$  παρουσία πυρηνόφιλου διαλύτη οδηγεί στο σχηματισμό ενός υπεροξειδίου, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.4. Σε προηγούμενες μελέτες από την ερευνητική μας ομάδα παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη θειόλης, παραδείγματος χάρι της μερκαπτοαιθανόλης, στο ενδοϋπεροξείδιο **C** οδήγησε στο σχηματισμό βουτενολιδίου τύπου **E** (Σχήμα 2.1).

Ο σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η ανάπτυξη μιας γενικότερης μεθοδολογίας για το σχηματισμό των 5-υποκατεστημένων-5-μεθόξυ-φουραν-2(5H)-ονών **E** από απλά φουράνια.

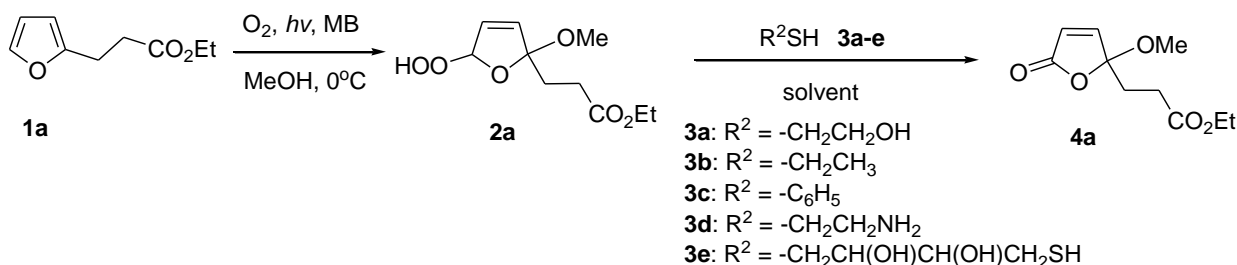


**Σχήμα 2.1.** Συνθετική προσέγγιση παρασκευής 5-υποκατεστημένων-5-μεθόξυ-φουραν-2(5H)-ονών.

### 3. Ανάλυση-Συζήτηση αποτελεσμάτων

Τα αρχικά πειράματα πραγματοποιήθηκαν με το εμπορικά διαθέσιμο φουράνιο **1a** (Σχήμα 3.1) ακολουθώντας την εξής προσέγγιση: Το υπόστρωμα **1a** (0.3 mmol) φωτοξειδώθηκε σε διαλύτη MeOH (6 mL) με καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή methylene blue υπό τη συνεχόμενη ροή αερίου O<sub>2(g)</sub> στους 0 °C. Έπειτα προστέθηκε ως θειόλη η μερκαπτοαιθανόλη **3a** (1 equiv.), σε διαλύτη MeOH και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Υπό αυτές τις συνθήκες παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του προϊόντος **4a** (1 h) με συνολική απόδοση 42%, καθώς επίσης και ο σχηματισμός του αντίστοιχου δισουλφιδίου της μερκαπτοαιθανόλης **3a**. Αξιοσημείωτο είναι ότι μετά το πέρας της αντίδρασης περίσσευε μικρή ποσότητα θειόλης **3a** που σημαίνει πως το 1 equiv. ήταν σε μικρή περίσσεια.

Με βάση αυτό το αποτέλεσμα, εξετάστηκαν κάποιες παράμετροι, όπως α) η επίδραση του φωτοευαισθητοποιητή στην αντίδραση οξειδοαναγωγής, β) η παρουσία οξυγόνου γ) η ποσότητα της θειόλης, δ) ο διαλύτης της οξειδοαναγωγής και ε) η θειόλη, για τη βελτιστοποίηση της αντίδρασης.



Σχήμα 3.1. Αντίδραση μετατροπής του υποστρώματος **1a** σε βουτενολίδιο **4a**.

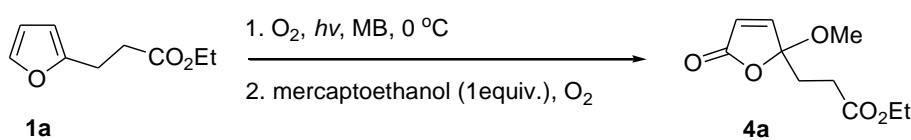
#### α) Επίδραση του φωτοευαισθητοποιητή

Αρχικά εξετάστηκε η επίδραση του φωτοευαισθητοποιητή στην αντίδραση της οξειδοαναγωγής. Μετά την φωτοξείδωση του **1a** πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του **2a** για απομάκρυνση του φωτοευαισθητοποιητή. Ακολούθησε προσθήκη μερκαπτοαιθανόλης **3a** (1 equiv.) και μετά από 1 h ακολούθησε καθαρισμός του προϊόντος **4a**. Η απόδοση μετρήθηκε 40%. Συνεπώς η παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή δεν επηρέαζε την διαδικασία της οξειδοαναγωγής.

## β) Η παρουσία οξυγόνου

Έπειτα εξετάστηκε αν η παρουσία οξυγόνου στο διάλυμα επηρεάζει την αντίδραση. Μετά την φωτοξείδωση του εστέρα **1a** έγινε απαέρωση του διαλύματος σε αντλία κενού, υπό αδρανές αέριο Ar<sub>(g)</sub> στους -78 °C για απομάκρυνση του οξυγόνου. Έτσι η αντίδραση οξειδοαναγωγής πραγματοποιήθηκε απουσία οξυγόνου σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με <sup>1</sup>H-NMR και σε 1 h παρατηρήθηκε πλήρης κατανάλωση της μερκαπτοαιθανόλης **3a** (1 equiv.), που μετατράπηκε σε δισουλφίδιο. Παράλληλα υπήρξε μικρή παραγωγή επιθυμητού προϊόντος **4a**. Συνεπώς η παρουσία οξυγόνου ήταν απαραίτητη για τη μετατροπή του υπεροξειδίου **2a** σε **4a**, και γι' αυτό το λόγο όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου.

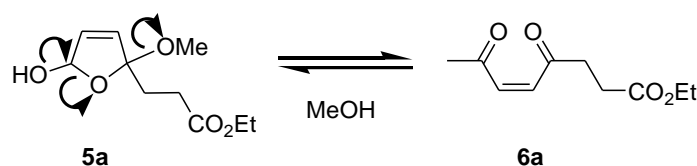
Πράγματι υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου σε 5 h η αντίδραση με υποστρώμα **1a** και 1 equiv. μερκαπτοαιθανόλης **3a** (Σχήμα 3.2) έδωσε απόδοση 60% αντί για 42% που έδωσε η αντίστοιχη αντίδραση υπό ατμόσφαιρα αέρα (Σχήμα 3.1).



**Σχήμα 3.2.** Αντίδραση μετατροπής του υποστρώματος **1a** σε **4a** υπό ατμόσφαιρα O<sub>2</sub>.

## γ) Ποσότητα θειόλης

Για τον προσδιορισμό της κατάλληλης ποσότητας της θειόλης, αντί για τη χρήση 1 equiv. μερκαπτοαιθανόλης **3a**, χρησιμοποιήθηκαν 0.6 equiv. Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της αντίδρασης μετά από 1 h παρατηρήθηκε προϊόν **4a**. Παράλληλα, όμως, παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός της ανηγμένης μορφής **6a**, η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με την ημιακεταλική μορφή **5a** σε διαλύτη MeOH (Σχήμα 3.3). Γι' αυτό το λόγο επιλέχθηκε η χρήση 1 equiv. μερκαπτοαιθανόλης **3a**.



**Σχήμα 3.3.** Ημιακεταλική δομή **5a** σε ισορροπία με την ανηγμένη δομή **6a**.

Είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση πως αν καθαρά και μόνο η μερκαπτοαιθανόλη **3a** ευθυνόταν για τη μετατροπή του υπεροξειδίου **2a** σε βουτενολίδιο **4a** τότε θα χρειαζόνταν τουλάχιστον 2 equiv. Το γεγονός ότι μόνο 1 equiv. είναι αρκετό για την αντίδραση σημαίνει ότι η θειόλη δρα σαν καταλύτης.

#### δ) Διαλύτης

Για να ελεγχθεί πως επηρεάζει ο διαλύτης την αντίδραση της αναγωγής, δοκιμάστηκαν δύο απρωτικοί διαλύτες, το  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  και το MeCN. Γι' αυτό το λόγο μετά την αντίδραση της φωτοξείδωσης του εστέρα **1a**, η MeOH αντικαταστάθηκε με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ή MeCN. Στη συνέχεια προστέθηκε 1 equiv. μερκαπτοαιθανόλης **3a** και η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό την παρουσία ατμόσφαιρας οξυγόνου.

Στην περίπτωση του  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  μετά από 4 h το υπεροξείδιο **2a** είχε καταναλωθεί, ενώ δεν σχηματίστηκε καθόλου προϊόν. Ομοίως, με τη χρήση του MeCN μετά από 4 h αντίδρασης είχε σχηματιστεί ελάχιστο επιθυμητό προϊόν **4a** ενώ το υπεροξείδιο **2a** είχε καταναλωθεί.

Συνεπώς, για την αντίδραση της οξειδοαναγωγής οι απρωτικοί διαλύτες δεν ήταν τόσο αποτελεσματικοί όσο ο πρωτικός διαλύτης MeOH. Υποθέτοντας πως η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω μηχανισμού ριζών, ένας πρωτικός διαλύτης συμβάλλει στην πραγματοποίηση της αντίδρασης, βοηθώντας στη διάχυση της ρίζας στο διάλυμα. Άρα ως διαλύτης επιλέχθηκε η MeOH.

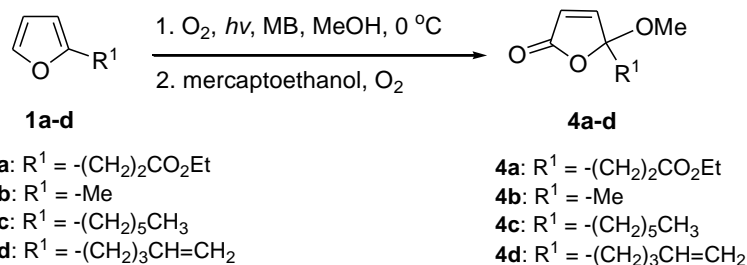
#### ε) Θειόλη

Εξετάστηκε η συμπεριφορά των θειολών αιθανοθειόλη **3b**, θειοφαινόλη **3c**, κυστεαμίνη **3d** και διθειοθρεϊτόλη **3e** (Σχήμα 3.4) στην αντίδραση μετατροπής του υπεροξειδίου **2a** σε βουτενολίδιο **4a**. Μετά την φωτοξείδωση του εστέρα **1a** προστέθηκε αιθανοθειόλη **3b** (1 equiv.). Στις 5 h αντίδρασης το υπεροξείδιο **2a** δεν είχε καταναλωθεί και δεν σχηματίστηκε καθόλου προϊόν. Κατά την χρήση της θειοφαινόλης **3c** (1 equiv.), στις 5 h αντίδρασης σχηματίστηκε το επιθυμητό προϊόν **4a**, αλλά είχε μείνει μικρή ποσότητα υπεροξειδίου **2a**. Με 1 equiv. κυστεαμίνης **3d** και μετά από μια μέρα παρατηρήθηκαν μικρές ποσότητες επιθυμητού προϊόντος **4a**, ανηγμένου προϊόντος **6a** και υπεροξειδίου **2a**. Η αναλογία επιθυμητού προϊόντος **4a** προς ανηγμένο προϊόν **6a** ήταν **4a** : **6a** = 3 : 1.

Η διθειοθρεϊτόλη **3e** εξετάστηκε λόγω της παρόμοιας δομής της με την μερκαπτοαιθανόλη **3a**. Λόγω της ύπαρξης δύο σουλφυδρυλικών ομάδων προστέθηκε αρχικά 0.5 equiv. διθειοθρεϊτόλης **3e** μετά τη φωτοξείδωση του υποστρώματος **1a**. Μετά από 2 h σχηματίστηκε μικρή ποσότητα επιθυμητού προϊόντος **4a** η οποία δεν αυξήθηκε μετά από μία μέρα. Δοκιμάστηκε και η προσθήκη 1 equiv. της θειόλης **3e**. Μετά από μια μέρα σχηματίστηκε προϊόν **4a** και ανηγμένο προϊόν **6a** σε αναλογία **4a** : **6a** = 1.4 : 1, ενώ υπήρχε ακόμα και ποσότητα υπεροξειδίου **2a**. Τέλος, δοκιμάστηκε να γίνει αρχικά προσθήκη 0.5 equiv. διθειοθρεϊτόλης **3e** και έπειτα από 2 h 30 min προστέθηκε ακόμα 0.5 equiv. Η αντίδραση την επόμενη μέρα περιείχε προϊόν **4a** και ανηγμένο προϊόν **6a** σε αναλογία **4a** : **6a** = 5.4 : 1, ενώ υπήρχε ακόμα και ποσότητα υπεροξειδίου **2a**. Συνεπώς η διθειοθρεϊτόλη **3e** σε συνολική ποσότητα 1 equiv., αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματική από την μερκαπτοαιθανόλη **3a**. Η αναποτελεσματικότητα της διθειοθρεϊτόλης **3e** μπορεί να αποδοθεί στο ότι πολύ εύκολα σχηματίζει ενδομοριακό δισουλφιδικό δεσμό, γεγονός που εξουδετερώνει την καταλυτική της δράση.

Με βάση τα αποτελέσματα χρήσης των θειολών **3a**, **3b**, **3c**, **3d** και **3e** η μερκαπτοαιθανόλη **3a** επιλέχθηκε ως ο καταλύτης. Η δραστηριότητα της μερκαπτοαιθανόλης **3a** μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι λόγω της δομής της μπορεί να συμβάλλει στην καλύτερη διάδοση ενδιάμεσων ριζών μέσα στον πρωτικό διαλύτη MeOH συγκριτικά με τις υπόλοιπες θειόλες που δοκιμάστηκαν.

Οι βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης της οξειδοαναγωγής βρέθηκαν να είναι η χρήση της μερκαπτοαιθανόλης **3a** ως καταλύτης σε ποσότητα 1 equiv., σε διαλύτη MeOH και υπό ατμόσφαιρα O<sub>2</sub>. Εφαρμόζοντας αυτές τις συνθήκες στα υποστρώματα **1b**, **1c**, **1d** προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα (Πίνακας 1).



Substrate	mercaptoethanol	Reaction time	Product	Yield
 <b>1a</b>	1 equiv.	5 h	 <b>4a</b>	60%
 <b>1b</b>	1 equiv.	2 h	 <b>4b</b>	43%
 <b>1c</b>	1 equiv.	12 h	 <b>4c</b>	54%
 <b>1d</b>	1 equiv.	12 h	 <b>4d</b>	51%

**Πίνακας 1.** Συνοπτικός πίνακας υποστρωμάτων και των προϊόντων τους.

Συνοψίζοντας, με τη χρήση του οξυγόνου απλής κατάστασης και ξεκινώντας από απλά υποκατεστημένα φουράνια πραγματοποιήθηκε η σύνθεση σε ένα στάδιο (one-pot) των 5-υποκατεστημένων-5-μεθοξυ-φουραν-2(5H)-ονών. Η σύνθεσή τους παρουσιάζει ενδιαφέρον διότι μπορούν να αποτελέσουν πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστηριότητα. Επίσης η χρήση οξυγόνου απλής κατάστασης (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) και θειόλης ως αντιδραστήρια καθιστούν την αντίδραση φιλική στο περιβάλλον, ενώ παράλληλα οι αντιδράσεις γίνονται σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπλέον οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε ένα στάδιο (one-pot) και προσδίδουν στη συγκεκριμένη μεθοδολογία πλεονεκτήματα έναντι αυτών με πολλά στάδια, όπως μεγαλύτερες ολικές αποδόσεις, εξοικονόμηση χρόνου, διαλυτών και όγκου αποβλήτων. Βέβαια η συγκεκριμένη μελέτη χρήζει περαιτέρω έρευνας για τον προσδιορισμό του μηχανισμού της αντίδρασης και περαιτέρω βελτιστοποίηση της απόδοσης. Τα όρια της χρήσης της συγκεκριμένης μεθοδολογίας με χρήση διαφορετικών υποστρωμάτων αξίζουν επίσης να μελετηθούν.

## 4. Πειραματικό Μέρος

### 4.1 Γενικές Τεχνικές

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερες εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασία καθαρισμού εκτός από τις περιπτώσεις όπου αναφέρεται.

Η λάμπα ορατού φωτός που χρησιμοποιήθηκε στις φωτοξειδώσεις ήταν τύπου Variac Eimac Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρακολούθησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού Δημητρίου (Cerium (IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H<sub>2</sub>O (94 mL), π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 mL), Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O) (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5g). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO<sub>2</sub> (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) και καθορισμένο σύστημα διαλυτών έκλουσης.

Τα φάσματα NMR πάρθηκαν σε όργανο Bruker AMX-500 το οποίο βαθμονομήθηκε με χρήση του δευτεριωμένου διαλύτη χλωροφόρμιο, ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = απλή, d = διπλή, t = τριπλή, q = τετραπλή, m = πολλαπλή, dd = διπλή της διπλής, dt = διπλής της τριπλής, td = τριπλή της διπλής, br = ευρεία.

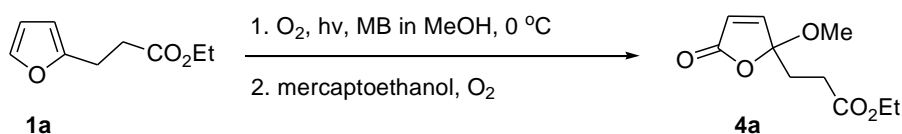
### 4.2 Πειραματική διαδικασία

#### Παρασκευή φουρανίων

Ο αίθυλο-3-(φουράν-2-υλο)-3-προπανοϊκός εστέρας **1a** και το 2-μεθυλοφουράνιο **1b** ήταν εμπορικά διαθέσιμα, ενώ το 2-εξυλοφουράνιο **1c**<sup>[18]</sup> και το 2-(πεντ-4-ενυλο)φουράνιο **1d**<sup>[19]</sup> συντέθηκαν όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

## Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση 5-υποκατεστημένων-5-μεθόξυ-φουραν-2(5H)-ονών

Το φουρανικό υπόστρωμα (0.3 mmol) διαλύεται σε MeOH (6 mL) που περιέχει φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue ( $2 \times 10^{-4}$  M) και ακτινοβολείται με ορατό φως για 5 min με ταυτόχρονη διέλευση  $O_2(g)$  με ομαλή ροή στους  $0^\circ C$ . Στην συνέχεια προστίθεται 1 equiv. μερκαπτοαιθανόλης **3a** και πραγματοποιείται ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου υπό ατμόσφαιρα  $O_2(g)$ . Η αντίδραση παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) και φασματοσκοπία  $^1H$ -NMR και ολοκληρώνεται σε 2-12 h. Ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης με στατική φάση silica gel και διαλύτη έκλουσης μίγμα εξάνιου και οξικού αιθυλεστέρα, στον οποίο προστίθεται μικρή ποσότητα  $Et_3N$ .



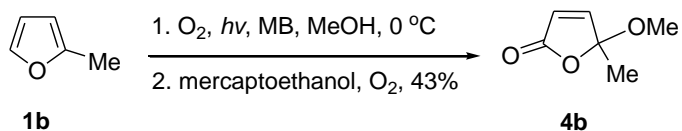
### Αίθυλο 3-(2,5-διϋδρο-2-μεθόξυ-5-οξοφουράν-2-υλο)προπανοϊκός εστέρας (4a)

Το υπόστρωμα **1a** αν και ήταν εμπορικά διαθέσιμο, καθαρίστηκε σε στήλη χρωματογραφίας στήλης με στατική φάση silica gel και διαλύτη έκλουσης μίγμα πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα σε αναλογία 7:1. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιώντας το φουράνιο **1a** (0.3 mmol, 48  $\mu L$ ) και μερκαπτοαιθανόλη **3a** (0.3 mmol, 21  $\mu L$ ) η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 5 h. Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel,  $Et_3N$ , εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας = 9:1  $\rightarrow$  4:1). Λήφθηκε έλαιο μάζας 38.8 mg, απόδοση 60%.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.13 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.53 (ddd,  $J_1$  = 16.6,  $J_2$  = 8.9,  $J_3$  = 6.4 Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J_1$  = 16.6,  $J_2$  = 8.7,  $J_3$  = 6.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J_1$  = 14.5,  $J_2$  = 8.6,  $J_3$  = 6.4 Hz, 1H), 2.18 (ddd,  $J_1$  = 14.8,  $J_2$  = 8.5,  $J_3$  = 6.1 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 172.5, 169.5, 153.1, 125.0, 110.1 60.7, 51.2, 32.2, 28.2, 14.1 ppm.



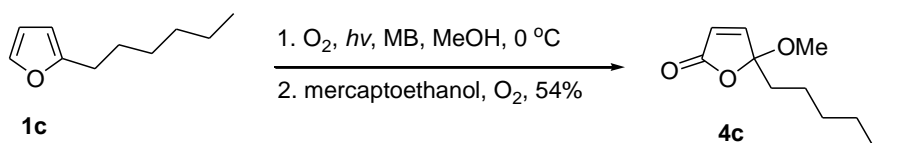


#### 5-μεθόξυ-5-μεθυλοφουραν-2(5H)-όνη (4b)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιώντας το φουράνιο **1b** (0.3 mmol, 27  $\mu\text{L}$ ) και μερκαπτοαιθανόλη **3a** (0.3 mmol, 21  $\mu\text{L}$ ) η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 2 h. Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel,  $\text{Et}_3\text{N}$ , εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας = 9:1  $\rightarrow$  4:1). Λήφθηκε έλαιο μάζας 16.5 mg, απόδοση 43%.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.14 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.8, 154.2, 124.1, 109.1, 51.2, 23.5 ppm.

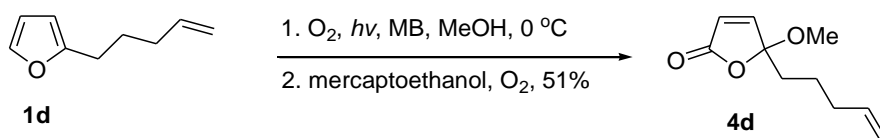


#### 5-έξυλο-5-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνη (4c)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιώντας το φουράνιο **1c** (0.3 mmol, 45.7 mg) και μερκαπτοαιθανόλη **3a** (0.3 mmol, 21  $\mu\text{L}$ ) η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 12 h. Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel,  $\text{Et}_3\text{N}$ , εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας = 9:1  $\rightarrow$  4:1). Λήφθηκε έλαιο μάζας 32.1 mg, απόδοση 54%.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.31 (m, 8H), 0.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.0, 153.5, 124.8, 111.3, 51.1, 37.0, 31.5, 29.13, 23.2, 22.5, 14.0 ppm.



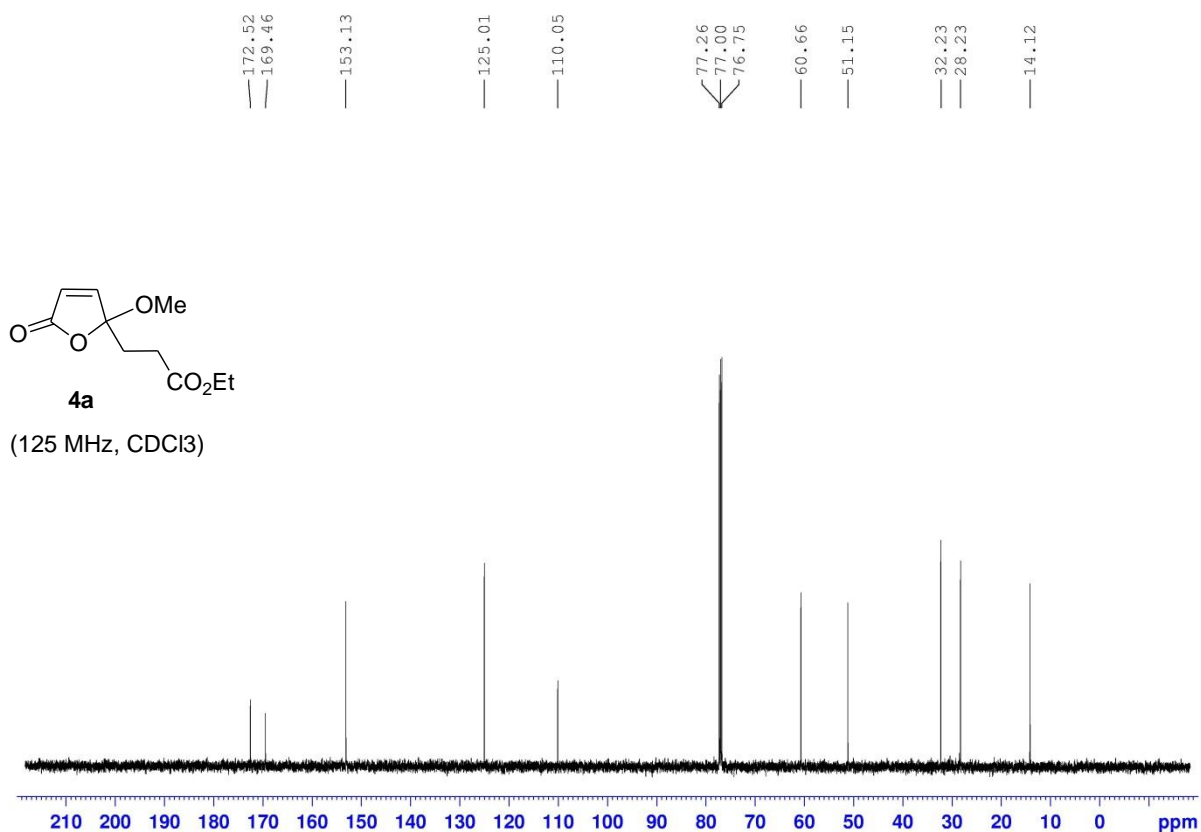
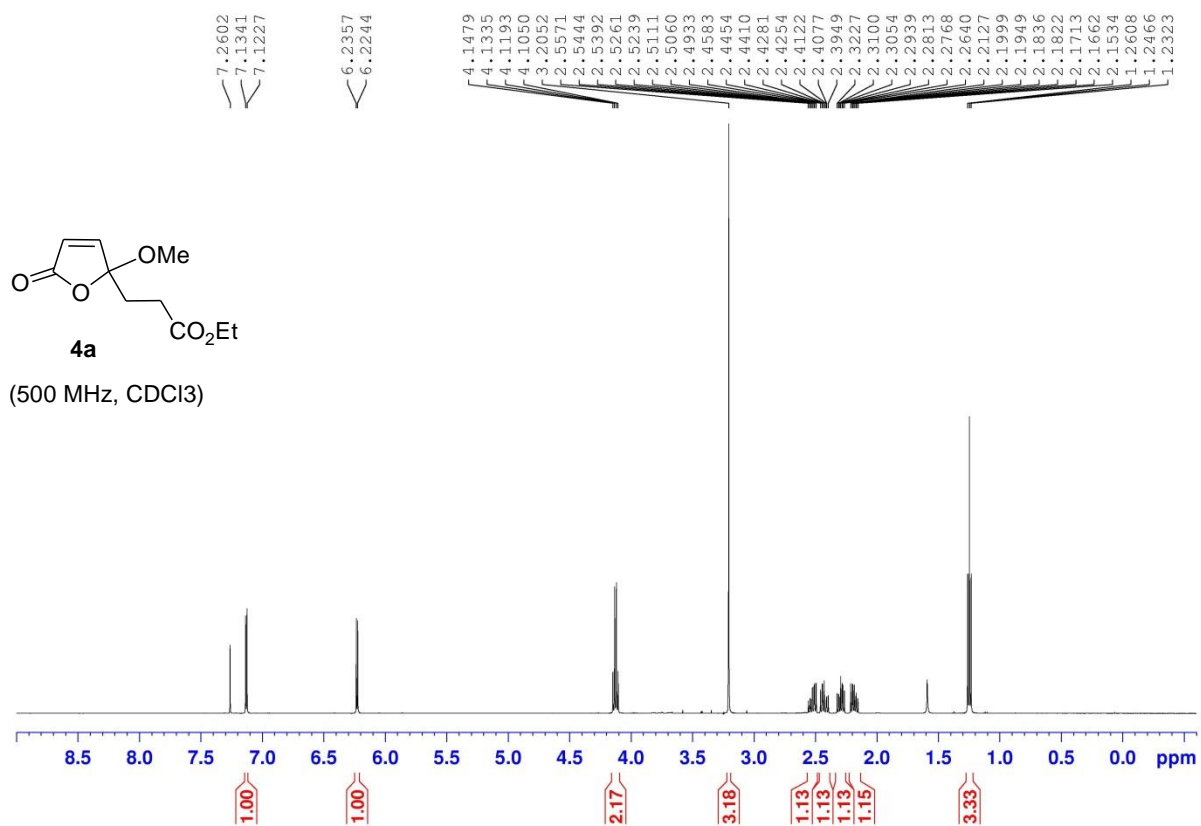
### 5-μεθόξυ-5-(πεντ-4-ένυλο)φουραν-2(5H)-όνη (4d)

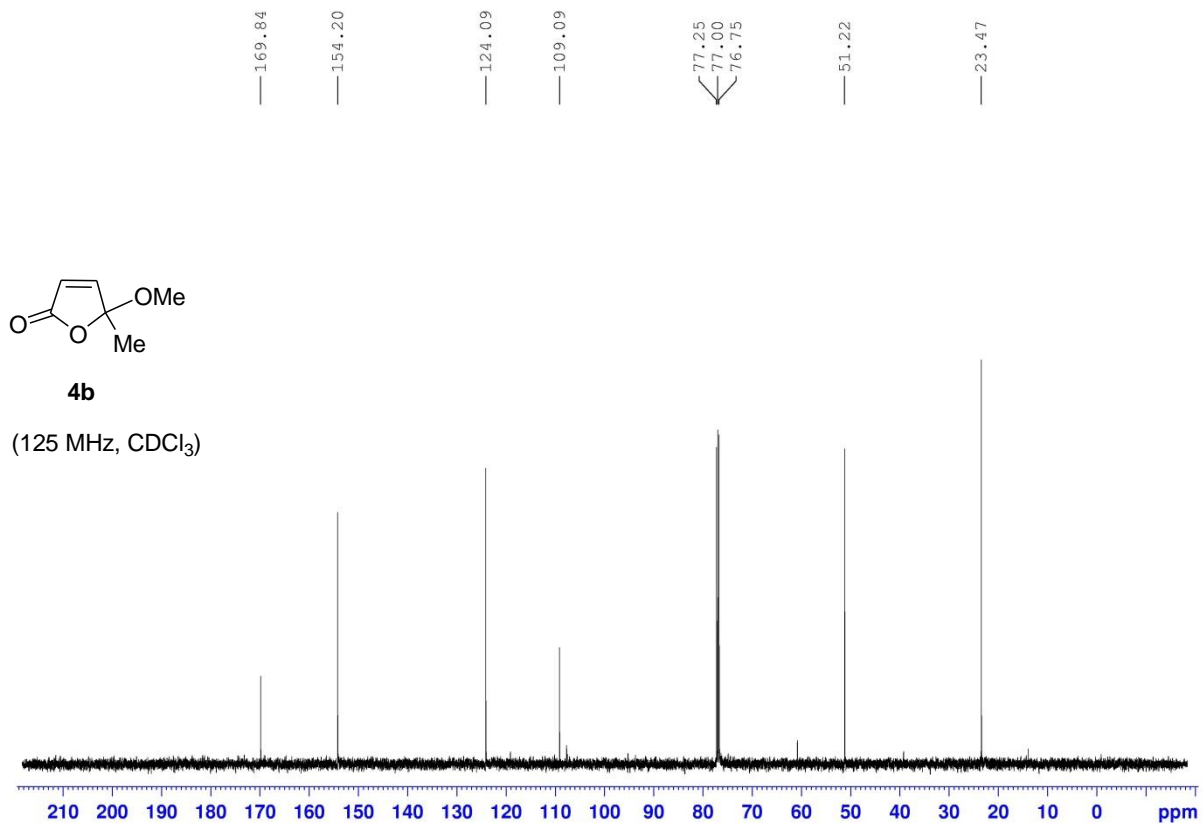
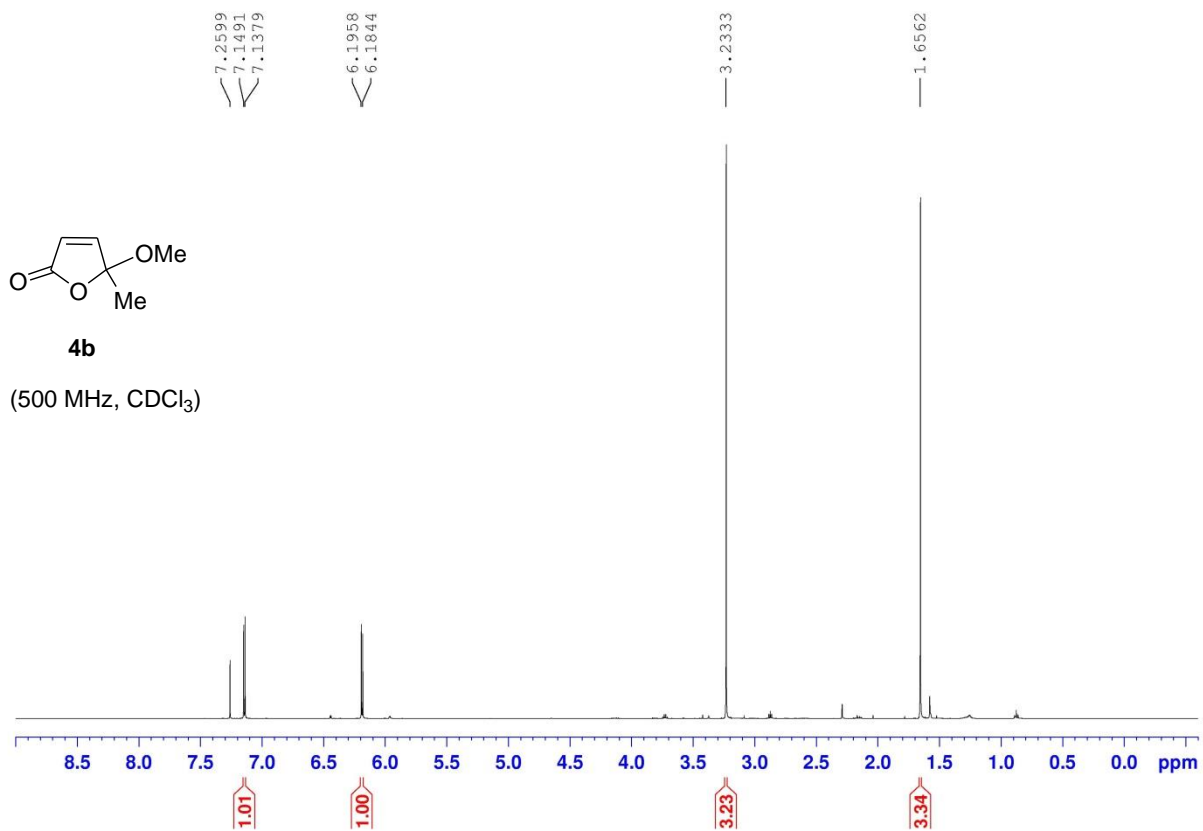
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιώντας το φουράνιο **1d** (0.3 mmol, 41 mg) και μερκαπτοαιθανόλη **3a** (0.3 mmol, 21  $\mu\text{L}$ ) η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 12 h. Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel,  $\text{Et}_3\text{N}$ , εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας = 9:1  $\rightarrow$  7:1). Λήφθηκε έλαιο μάζας 27.9 mg, απόδοση 51%.

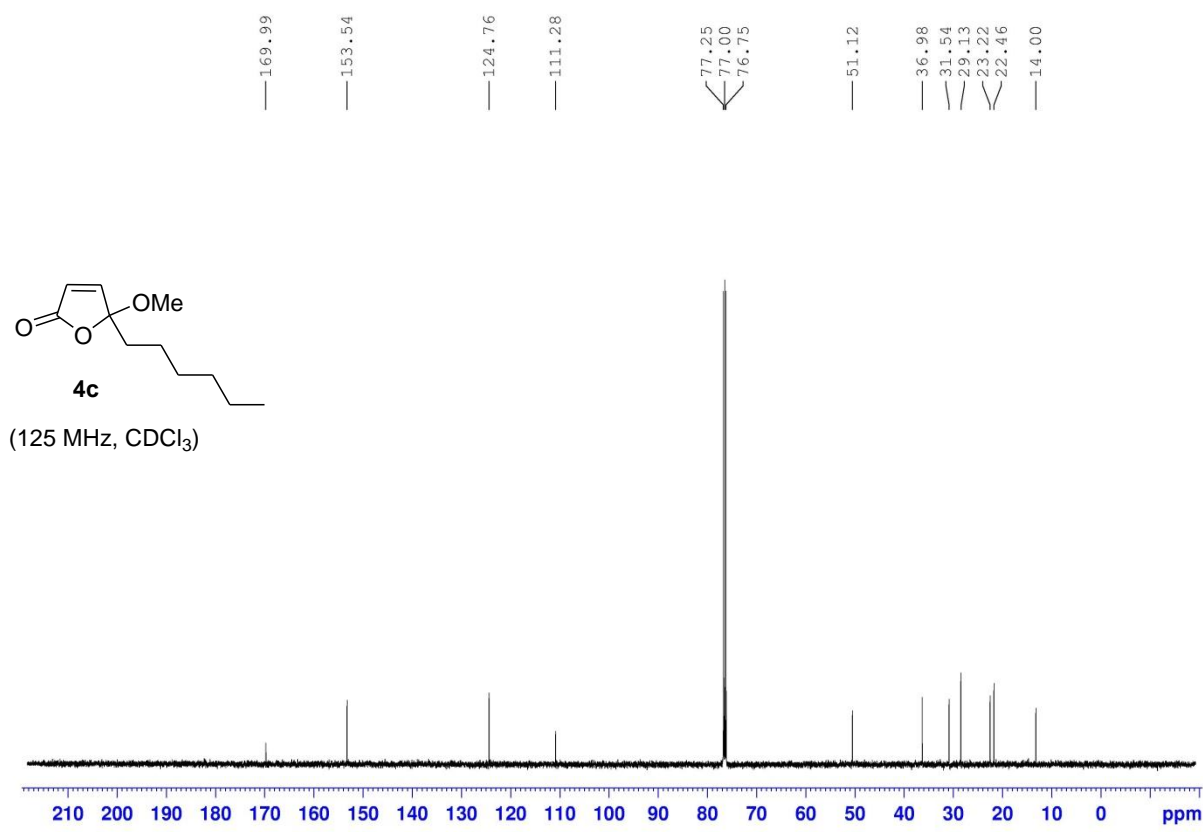
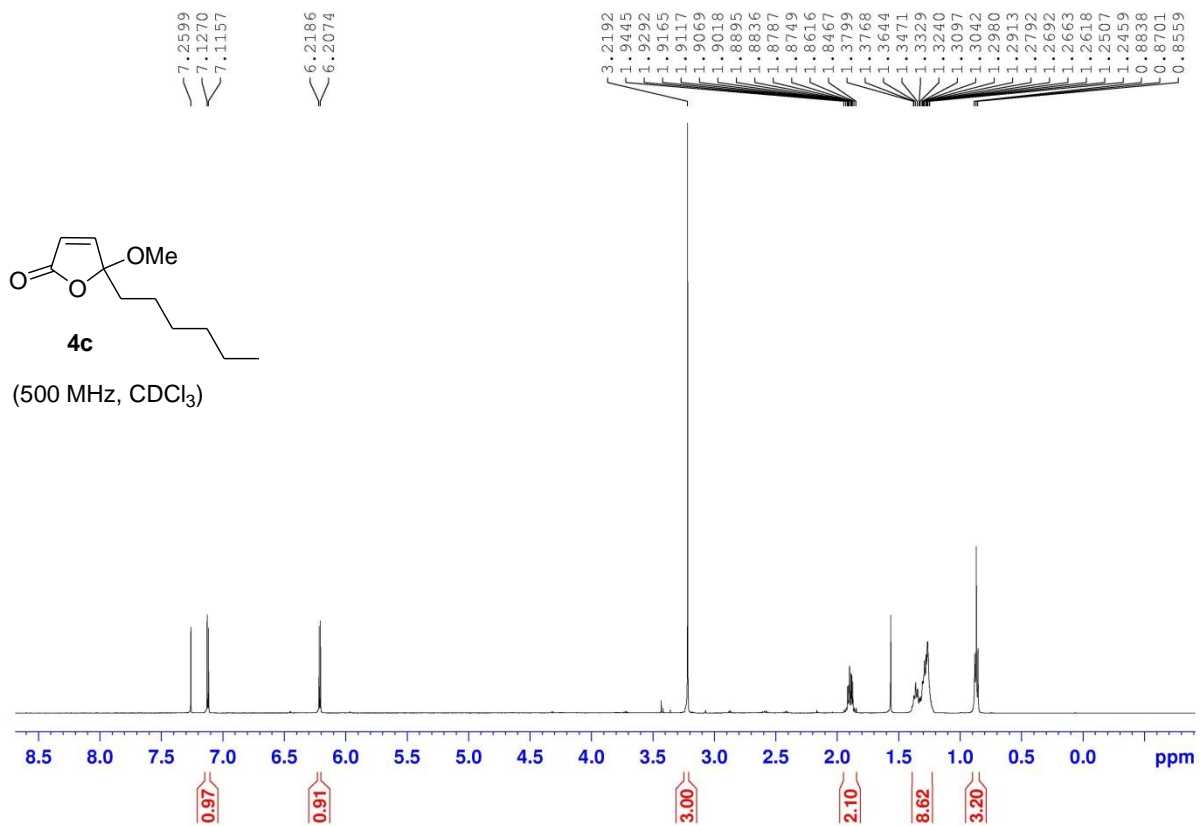
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.22 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.49 (m, 2H) ppm.

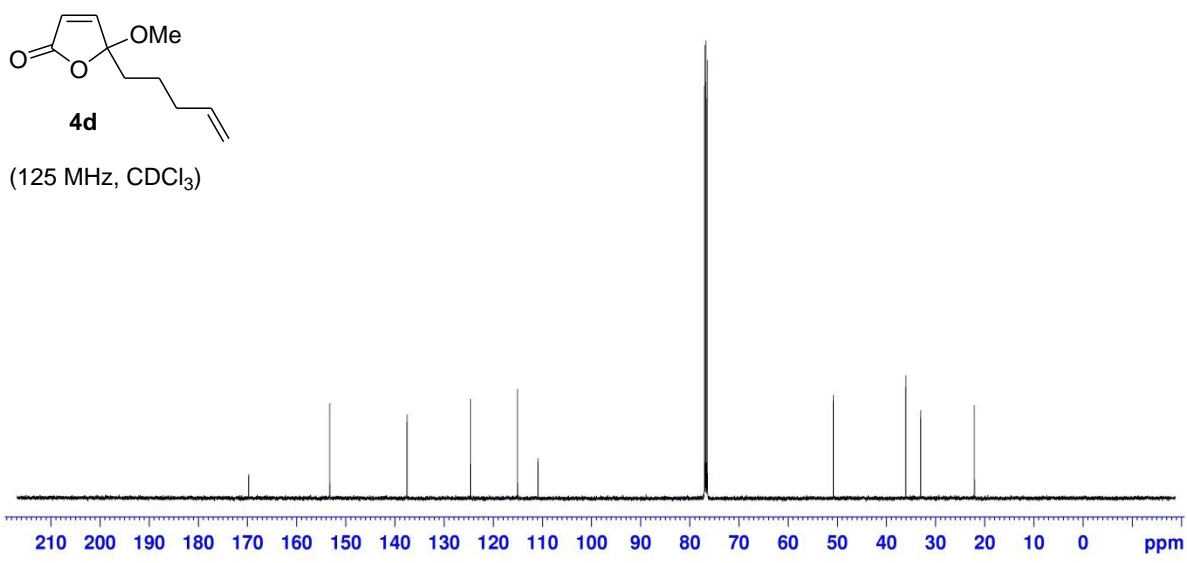
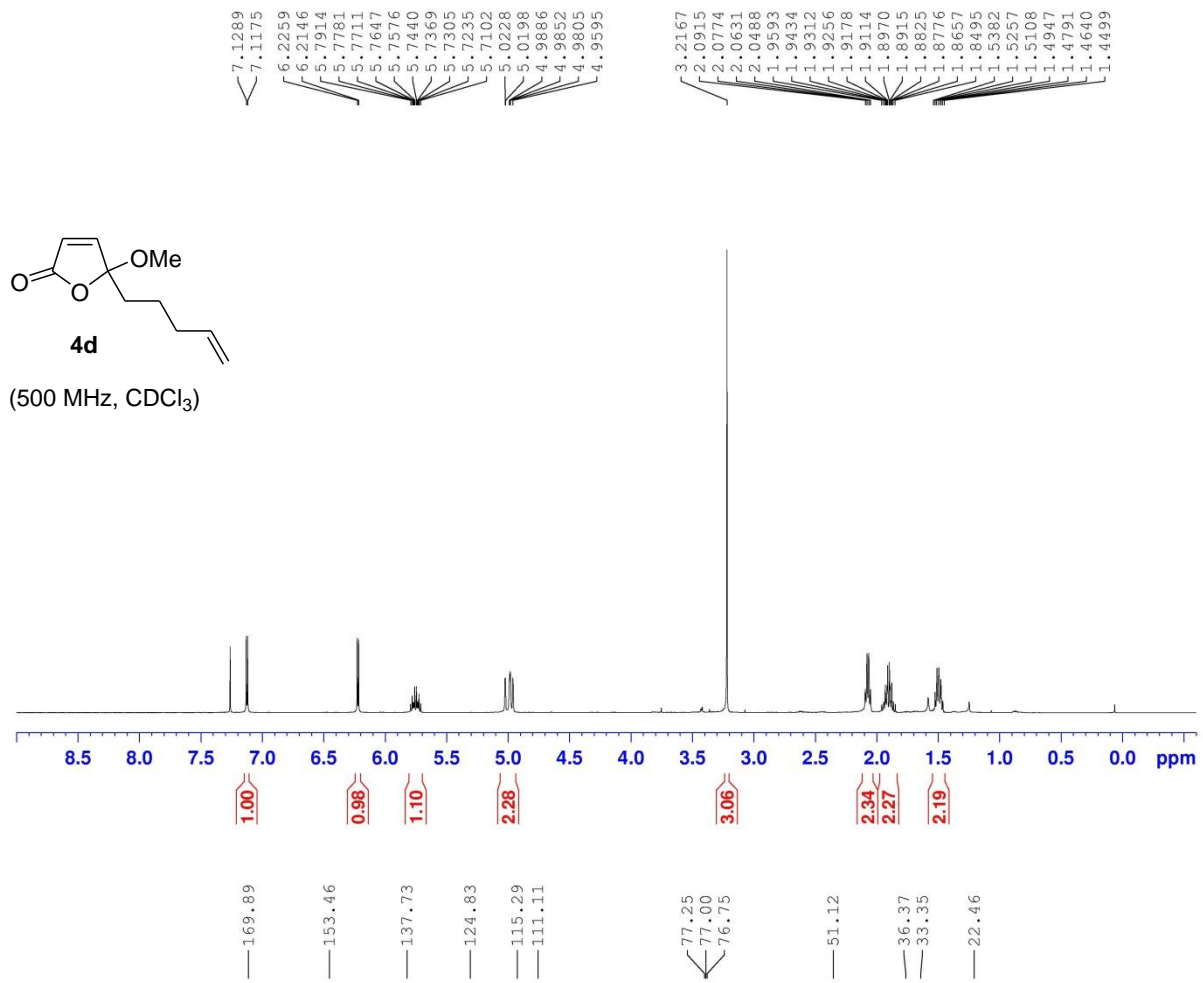
$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.8, 153.5, 137.7, 124.8, 115.3, 111.1, 51.1, 36.4, 33.4, 22.5 ppm.

## 5. Παράρτημα NMR









## 6. Βιβλιογραφία

1. Khan, A. U.; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2105.
2. DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351.
3. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.
4. Παραδείγματα απομόνωσης διάφορων βουτενολιδίων από φυσικές πηγές:  
a) Kima, M.-R.; Junga, H.-J.; Mina, B.-S.; Oha, S.-R.; Kimb, C.-S.; Ahna, K.-S.; Kanga, W.-S.; Leea, H.-K. *Phytochem.* **2002**, *59*, 861. b) Zhang, H-J; Van Hung, H.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S.; Tan, G. T. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1. c) Clark, B.; Capon, R. J.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Bulheller, B.; Bringmann, G. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1226.
5. Knight, D. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287.
6. Lim, J. W.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1781.
7. Miller, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6779.
8. Fall, Y.; Vidal, B.; Alonso, D.; Gomez, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4467.
9. Teijeira, M.; Lois Suarez, P.; Gomez, G.; Teran, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5889.
10. Garcia, I.; Gomez, G.; Teijeira, M.; Teran, C.; Fall, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1333.
11. McSweeney, L.; Dénès, F.; Scanlan, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2080.
12. Zalesskiy, S. S.; Shlapakov, N. S.; Ananikov, V. P. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6740.
13. Fadeyi, O. O.; Mousseau, J. J.; Feng, Y.; Allais, C.; Nuhant, P.; Chen, M. Z.; Pierce, B.; Robinson, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5756.
14. Xu, J.; Boyer, C. *Macromolecules* **2015**, *48*, 520.
15. Wang, H.; Lu, Q.; Qian, C.; Liu, C.; Liu, W.; Chen, K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1094.
16. Bayse, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4748.
17. Ma, W.; Chen, D.; Liu, L.; Ma, Y.; Wang, L.; Zhao, C.; Yang, W. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2016**, *54*, 740.
18. Ioannou, I. G.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304.
19. Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 400.