

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΠΛΕ ΤΟΥ ΜΕΘΥΛΕΝΙΟΥ
ΟΞΕΙΔΩΣΗ 2-ΟΞΙΝΔΟΛΙΩΝ ΣΕ ΙΣΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ
ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ
2-ΕΝΟΝΩΝ**

ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

**ISOLATION AND SYNTHESIS OF NATURAL
PRODUCTS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY**

LABORATORY OF ORGANIC SYNTHESIS



MASTER THESIS

**METHYLENE BLUE CATALYSED OXIDATION OF 2-
OXINDOLES TO ISATINS AND PHOTOCATALYSED
REDUCTIVE CYCLIZATION OF 2-ENONES**

SFAKIANAKI KALLIOPI

HERAKLION 2020

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος (Επιβλέπων)
Καθηγητής τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Κρήτης

Κατερινόπουλος Χαράλαμπος
Καθηγητής τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Κρήτης

Στρατάκης Μανώλης
Καθηγητής τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Η συγκεκριμένη εργασία χρηματοδοτήθηκε από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) μέσω του προγράμματος επιβράβευσης (Matching/ Reward Funds) με κωδικό αριθμό ΚΑ: 4154.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποδομή και για όλες τις απαραίτητες γνώσεις που μου προσέφερε. Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη μεταπτυχιακή μου εργασία στο εργαστήριο του αλλά και για την εμπιστοσύνη του και το ενδιαφέρον του. Η στήριξη και η βοήθεια του σε κάθε ζήτημα που προέκυπτε ήταν πολύτιμα για μένα. Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής μου επιτροπής τον καθηγητή κ. Χαράλαμπο Κατερινόπουλο και τον καθηγητή κ. Μανώλη Στρατάκη που δέχτηκαν να αξιολογήσουν τη μεταπτυχιακή μου εργασία. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην ερευνήτρια Δρ. Tamsyn Montagnon, η οποία με καθοδήγησε σε ένα μεγάλο μέρος της εργαστηριακής μου πορείας και χωρίς τη βοήθεια της δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα εργασία. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στους ερευνητές Δρ. Μύρωνα Τριανταφυλλάκη και Δρ. Δημήτρη Καλαϊτζάκη για τη στήριξη τους από την πρώτη στιγμή, την καθοδήγηση και την άψογη συνεργασία σε ερευνητικά θέματα που πραγματεύεται η μεταπτυχιακή μου εργασία. Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω όλα τα μέλη του εργαστηρίου για την άψογη συνεργασία και το ευχάριστο κλίμα. Η στήριξη τους τόσο εντός αλλά και εκτός εργαστηρίου και η προθυμία τους να βοηθήσουν σε οτιδήποτε χρειαζόταν ήταν ιδιαίτερα σημαντικά για μένα. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο Διδάκτορα Μανώλη Σοφιαδή για τη βοήθεια και τις καθοριστικής σημασίας συμβουλές του αλλά και τα υπόλοιπα πρώην και νυν μέλη του εργαστηρίου, τους Κωνσταντίνο Δασκαλάκη, Γιάννη Σαρρή,

Βασίλη Τσοπανάκη, Στέλλα Χότζα, Άρτεμις Μπόσβελη και Μαρία Καλούμενου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στα υπόλοιπα μέλη του τομέα της Οργανικής για το οικογενειακό κλίμα και για την πολύτιμη βοήθεια τους όποτε αυτό χρειαζόταν. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους φίλους μου που βρίσκονται δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια και με στηρίζουν. Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου χωρίς την απέραντη στήριξη και βοήθεια της οποίας, η παρούσα εργασία δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Για αυτό και η μεταπτυχιακή μου εργασία είναι αφιερωμένη στους πιο ξεχωριστούς ανθρώπους της ζωής μου, στην οικογένεια μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο	Καλλιόπη Σφακιανάκη
Ημερομηνία γέννησης	13/04/1995
Τόπος γέννησης	Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα
E-mail	roppiesfakianaki@gmail.com
Ιθαγένεια	Ελληνική

Εκπαίδευση

- Σεπτέμβριος 2013- Ιούλιος 2017** Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα. Βαθμός 8,68/10 (υψηλότερος βαθμός του έτους αποφοίτησης).
- Φεβρουάριος 2017-Ιούνιος 2017** Πτυχιακή άσκηση στο Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη. Τίτλος: Σύνθεση οξινδολίων μέσω φωτοξείδωσης απλών φουρανίων. Βαθμός :10/10.
- Οκτώβριος 2017-Φεβρουάριος 2020** Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Οργανική Χημεία στο πρόγραμμα «Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα», Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη. Τίτλος: Καταλυόμενη από μπλε του μεθυλενίου οξείδωση 2-οξινδολίων σε ισατίνες και φωτοκαταλυόμενη αναγωγική κυκλοποίηση 2-ενονών.

Εργασιακή εμπειρία

Ιούλιος 2016- Σεπτέμβριος 2016

Πρακτική άσκηση σε εργαστήριο αναλύσεων
Ιστοσελίδα: <https://www.biolabcrete.gr> .

Εμπειρία

2017 Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας I (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης).

2018 Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας II (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης).

2019 Μέλος της οργανωτικής επιτροπής στο 21^ο Συνέδριο Μεταπτυχιακών Φοιτητών Χημείας, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα, Μάιος 15-17, 2019.

Ξένες γλώσσες

1. Αγγλικά Certificate of Proficiency in English of Michigan University
2. Γαλλικά Diplôme d'études en langue française DELF B2

Βραβεία

2018 «Βραβείο Μαρία Χατζημαρινάκη» για πρόοδο στις μεταπτυχιακές σπουδές.

Δημοσιεύσεις

1. Triantafyllakis, M.; **Sfakianaki K.**; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3631 – 3634. “The power of triplet and singlet oxygen in synthesis: 2-Oxindoles, 3-hydroxy-2-oxindoles, and isatins from furans”.

Συνέδρια

1. Παρακολούθηση του 22^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Χημείας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Δεκέμβριος 02-04, 2016.
2. Παρακολούθηση του 19^{ου} Συνεδρίου Μεταπτυχιακών Φοιτητών Χημείας, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα, Μάιος 02-04, 2017.
3. Συμμετοχή με ομιλία στο 20^ο Συνέδριο Μεταπτυχιακών Φοιτητών Χημείας, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα, Ιούνιος 25-27, 2018. Τίτλος παρουσίασης: Σύνθεση οξινδολίων, 3-υδροξυ-2-οξινδολίων και ισατινών από φουράνια.

CURRICULUM VITAE

Name **Kalliopi Sfakianaki**

Date of Birth 13/04/1995

Place of Birth Heraklion, Crete, Greece

E-mail **poppiesfakianaki@gmail.com**

Nationality Greek

Education

September 2013- July 2017 B.Sc. in Chemistry at the University of Crete, Heraklion, Greece. Grade 8.68/10 (highest grade of my graduation year).

February 2017-June 2017 Undergraduate thesis in the Department of Chemistry, University of Crete, Greece, under the supervision of Professor Georgios Vassilikogiannakis. Thesis title: Synthesis of oxindoles via photooxidation of simple furans. Grade: 10/10.

October 2017- February 2020 M.Sc. in Organic Chemistry at the program “Isolation and Synthesis of Natural Products with Biological Activity”, Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor Georgios Vassilikogiannakis. Thesis title: Methylene blue catalysed oxidation of 2-oxindoles to isatins and photocatalysed reductive cyclization of 2-enones.

Work experience

July 2016- September 2016 Internship in an analytical laboratory
Website: <https://www.biolabcrete.gr> .

Experience

2017 Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry I
(Department of Chemistry, University of Crete).

2018 Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry II
(Department of Chemistry, University of Crete).

2019 Member of the organising committee in the 21th Postgraduates' Conference on
Chemistry, Heraklion Crete, Greece, May 15 – 17, 2019.

Foreign languages

1. **English** Certificate of Proficiency in English of Michigan University
2. **French** Diplôme d'études en langue française DELF B2

Awards

2018 “Maria Hatzimarinaki Award” for progress in postgraduate studies.

Publications

1. Triantafyllakis, M.; **Sfakianaki K.** ; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3631 – 3634. “The power of triplet and singlet oxygen in synthesis: 2-Oxindoles, 3-hydroxy-2-oxindoles, and isatins from furans”.

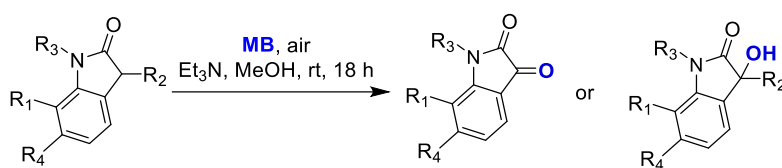
Conferences

1. Attendance at the 22nd Panhellenic Symposium in Chemistry, Thessaloniki, Greece, December 02–04, 2016.

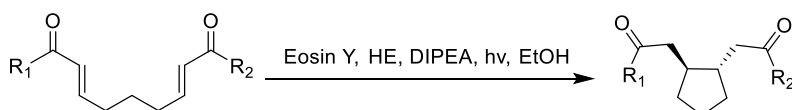
2. Attendance at the 19th Postgraduates' Conference on Chemistry, Heraklion Crete, Greece, May 02–04, 2017.
3. Participation as a speaker in the 20th Postgraduates' Conference on Chemistry, Heraklion Crete, Greece, June 25–27, 2018. “Synthesis of oxindoles, 3-hydroxy-2-oxindoles and isatins from furans”.

Περίληψη

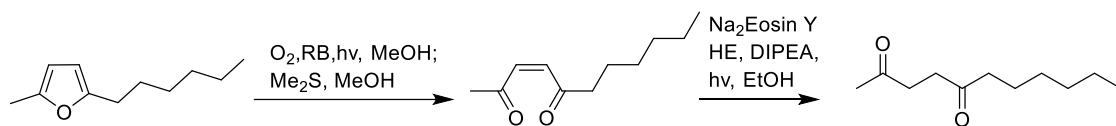
Στο **Κεφάλαιο 1** περιγράφεται η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για τη σύνθεση 3-υδροξυ-2-οξινδολίων και ισατινών. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν πληθώρα βιολογικών δραστηριοτήτων και αποτελούν πολύτιμους σκελετούς στην οργανική σύνθεση. Για τη σύνθεση τους, 2-οξινδόλια υποβλήθηκαν σε συνθήκες αντίδρασης, οι οποίες περιελάμβαναν τη MeOH ως διαλύτη, το μπλε του μεθυλενίου ως ριζικό εκκινητή και το μοριακό οξυγόνο ως οξειδωτικό. Συνολικά, επιτεύχθηκε η σύνθεση 9 οξειδωμένων παραγώγων των 2-οξινδολίων σε ένα στάδιο και σε αρκετά καλές αποδόσεις.



Στο **Κεφάλαιο 2** παρουσιάζεται η σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοπεντανίων ξεκινώντας από 2-ενόνες. Οι 2-ενόνες, που χρησιμοποιήθηκαν, διαλύθηκαν σε διαλύτη EtOH, ακολούθησε προσθήκη των Hantzsch ester (HE), DIPEA και της eosin Y και το προκύπτον μίγμα ακτινοβολήθηκε με ορατό φως προς σχηματισμό των αντίστοιχων κυκλοπεντανίων. Τα όρια και η ευρύτητα της χρήσης της συγκεκριμένης μεθοδολογίας είναι υπό διερεύνηση.



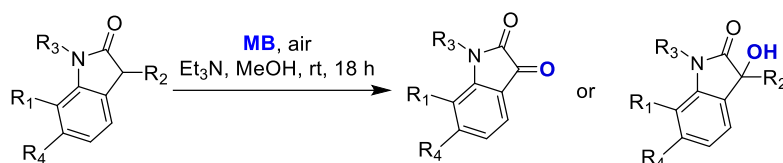
Τέλος, αναπτύχθηκε μία νέα συνθετική μεθοδολογία αναγωγής του διπλού δεσμού 2,3-ακόρεστων 1,4-δικετονών. Η ακόρεστη 1,4-δικετόνη προέκυψε ύστερα από φωτοξείδωση ενός φουρανίου, ακολουθούμενη από κατεργασία με Me₂S. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας την ήπια συνθετική μέθοδο, που προαναφέρθηκε, επιτεύχθηκε η αναγωγή της 2,3-ακόρεστης 1,4-δικετόνης στην αντίστοιχη κορεσμένη 1,4-δικετόνη.



Λέξεις κλειδιά: 3-υδροξυ-2-οξινδόλια, ισατίνες, μπλε του μεθυλενίου, οξυγόνο, 2-ενόνες, κυκλοπεντάνια, Hantzsch ester, eosin Y, 1,4-δικετόνες.

Abstract

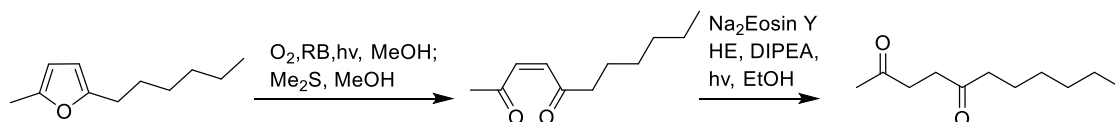
In **Chapter 1**, a methodology for synthesizing 3-hydroxy-2-oxindoles and isatins is described. These compounds exhibit a variety of biological properties and constitute valuable scaffolds in organic synthesis. For the synthesis of these structures, 2-oxindoles were subjected to reaction's conditions, which included MeOH as a solvent, methylene blue as a radical initiator and molecular oxygen as oxidant. In total, 9 oxidized derivatives of 2-oxindoles were synthesized in only one stage and in very good yields.



In **Chapter 2**, the synthesis of substituted cyclopentanes, starting from 2-enones, is presented. An EtOH solution of 2-enones, containing also Hantzsch ester (HE), DIPEA and eosin Y was irradiated with visible light to afford the corresponding cyclopentane. The scope and the limitations of the methodology are under investigation.



Finally, a new synthetic methodology for the reduction of the double bond of 2,3-unsaturated 1,4-diketones was developed. The formation of the unsaturated 1,4-diketone was achieved by oxidation of a furan, followed by addition of Me_2S . Subsequently, the 2,3-unsaturated 1,4-diketone was irradiated, according to the method mentioned above, and afforded the corresponding saturated 1,4-diketone.



Key words: 3-hydroxy-2-oxindoles, isatins, methylene blue, oxygen, 2-enones, cyclopentanes, Hantzsch ester, eosin Y, 1,4-diketones.

Περιεχόμενα

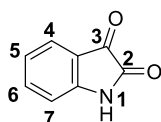
Ευχαριστίες	iv
Βιογραφικό σημείωμα.....	vi
Curriculum Vitae	ix
Περίληψη	xii
Abstract	xiv
Κεφάλαιο 1: Σύνθεση υποκατεστημένων 3-υδροξυ-2-οξινδολίων και ισατινών από 2-οξινδόλια	
1.1 Εισαγωγή στη χημεία των ισατινών	1
1.2 Το μπλε του μεθυλενίου στη φαρμακευτική και οργανική χημεία	4
1.3 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση	5
1.4 Συμπεράσματα	11
Κεφάλαιο 2: Φωτοεπαγόμενη κυκλοποίηση 2-ενονών	
2.1 Εισαγωγή στη φωτοκατάλυση	12
2.2 Η φωτοχημεία της eosin Y	19
2.3 Συνθετικές πορείες σχηματισμού κυκλοπεντανίων από 2-ενόες.....	21
2.4 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση	24
2.5 Εφαρμογή της μεθόδου για την ήπια αναγωγή του διπλού δεσμού 2-ακόρεστων 1,4-δικετονών	33
2.6 Συμπεράσματα	35
Κεφάλαιο 3: Πειραματικό μέρος	
3.1.Γενικές τεχνικές	37
3.2 Πειραματικό μέρος Κεφαλαίου 1	37
3.3 Πειραματικό μέρος Κεφαλαίου 2	45
Παράρτημα φασμάτων (¹ H, ¹³ C, HMBC)	57
Βιβλιογραφία	89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σύνθεση υποκατεστημένων 3-υδροξυ-2-οξινδολίων και ισατινών από 2-οξινδόλια

1.1 Εισαγωγή στη χημεία των ισατινών

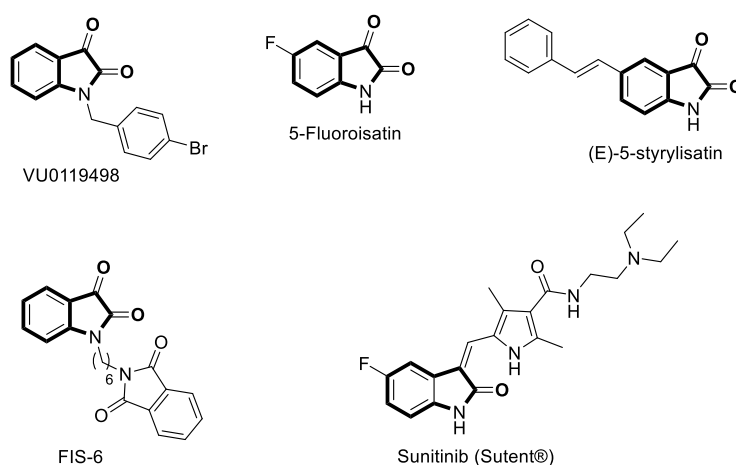
Οι ισατίνες ανήκουν στην οικογένεια των αρωματικών αλκαλοειδών και ειδικότερα αποτελούν οξειδωμένα παράγωγα του ινδολικού σκελετού και πιο συγκεκριμένα των οξινδολίων. Η ισατίνη αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1841, από τους Erdman και Laurent, ως προϊόν οξείδωσης της γνωστής βαφής indigo και βρέθηκε ότι έχει δικυκλική δομή. Ο ένας δακτύλιος της είναι αρωματικός και ειδικότερα βενζολικός κι ο δεύτερος δακτύλιος είναι μία α-κετο-βουτυρολακτάμη (Σχήμα 1).¹ Λόγω αυτής της ιδιαίτερης δομής, δηλαδή της ύπαρξης του αρωματικού δακτυλίου, μίας γ-λακτάμης και μίας κετόνης, οι ισατίνες κατέχουν τη σπάνια δυνατότητα να μπορούν να δράσουν είτε ως ηλεκτρονιόφιλα είτε ως πυρηνόφιλα ανάλογα με τις συνθήκες της εκάστοτε αντίδρασης. Ενδεικτικά, μπορούν να υποβληθούν σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στις θέσεις C-5, C-7, σε αντιδράσεις N-αλκυλίωσης ή πυρηνόφιλης προσβολής στον καρβονυλικό άνθρακα C-3 καθώς και σε αντιδράσεις κατά τις οποίες προκύπτουν σπειροκυκλικά παράγωγα των ισατινών στη δραστική θέση C-3.² Συνεπώς, οι ενώσεις αυτές αποτελούν ευέλικτες δομές που μπορούν να παραγοντοποιηθούν σε διάφορες θέσεις οδηγώντας στη σύνθεση πολύπλοκων ετεροκυκλικών ενώσεων.



Σχήμα 1: Βασικός σκελετός των ισατινών

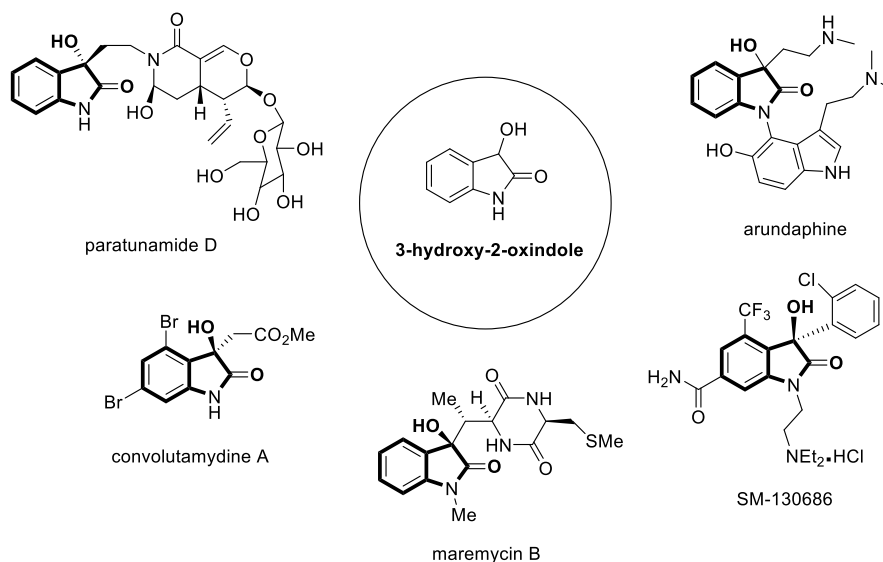
Η αξία όμως αυτών των σκελετών και το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον μελέτης τους από μεγάλες ερευνητικές ομάδες δεν οφείλεται μόνο στην ιδιαιτερότητα της δομής τους, και στις δυνατότητες που αυτή προσφέρει στην οργανική σύνθεση,

αλλά και στις σημαντικές βιολογικές δραστηριότητες που παρουσιάζουν (Σχήμα 2). Για αρκετά χρόνια, υπήρχε η πεποίθηση ότι οι ισατίνες αποτελούσαν συνθετικά ενδιάμεσα μέχρι που βρέθηκε ότι πολλά φυσικά προϊόντα που συναντώνται σε φυτά όπως αυτά του γένους *Isatis* και στο φυτό *Couropita guianancis aubl.* φέρουν τον ισατινικό σκελετό. Επίσης, ισατίνες έχουν βρεθεί σε φυσικά προϊόντα που προέρχονται από μύκητες και θαλάσσιους οργανισμούς.³ Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι η ισατίνη έχει απομονωθεί ως μεταβολικό παράγωγο της αδρεναλίνης στον άνθρωπο.² Αρκετές από τις ισατίνες και τα παράγωγα τους παρουσιάζουν σημαντική βιολογική δραστηριότητα με αποτέλεσμα να καθίστανται ως ενώσεις υψηλής σημασίας για τη φαρμακευτική βιομηχανία.⁴



Σχήμα 2: Παραδείγματα βιοδραστικών ισατινών και παραγώγων τους

Μία άλλη υποκατηγορία των οξινδολικών φυσικών προϊόντων αποτελούν τα 3-υδροξυ-2-οξινδόλια. Οι ενώσεις αυτές έχουν παρόμοια δομή με αυτή των ισατινών, αλλά δεν έχουν μελετηθεί τόσο όσο αυτές. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν μία εξίσου εντυπωσιακή υποκατηγορία. Ο σκελετός των 3-υδροξυ-2-οξινδολίων αποτελεί πυρήνα σε ολόένα και περισσότερα φυσικά προϊόντα που παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων (Σχήμα 3). 3-Υδροξυ-2-οξινδόλια έχουν απομονωθεί από διάφορες πηγές όπως φυτά, χερσαίους αλλά και θαλάσσιους οργανισμούς. Συνεπώς, η επιστημονική κοινότητα έχει πλέον στραφεί στη μελέτη αυτών των σημαντικών σκελετών που αποτελούν πλέον υψηλής αξίας δομές στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων αλλά και που λειτουργούν ως ενδιάμεσα στη σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων.⁵

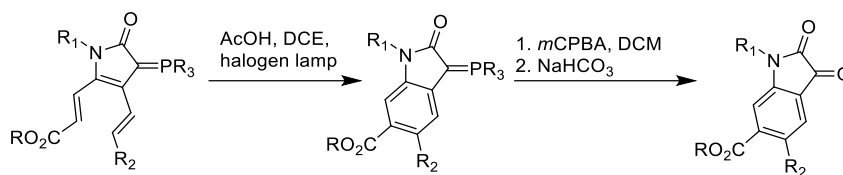


Σχήμα 3: Παραδείγματα βιοδραστικών 3-υδροξυ-2-οξινδολίων

Μερικές από τις φαρμακευτικές ιδιότητες που παρουσιάζουν, τόσο οι ισατίνες όσο και τα 3-υδροξυ-2-οξινδόλια, είναι αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιοξειδωτικές.^{6, 7} Επίσης έχει βρεθεί ότι κάποιες από αυτές δρουν κατά της ελονοσίας, της φυματίωσης, της σχιζοφρένειας και της νόσου του Parkinson.⁸ Τέλος, παρουσιάζουν και βιολογικές ιδιότητες δρώντας, για παράδειγμα, ως ρυθμιστές του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης⁹ ή ως παράγοντες που προκαλούν αύξηση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης.¹⁰ Λόγω των σημαντικών ιδιοτήτων τους, οι ενώσεις αυτές έχουν αποτελέσει και συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο μελέτης με σκοπό την ανάπτυξη εύκολων και γρήγορων μεθοδολογιών για τη σύνθεση και την παραγοντοποίηση τους.

Αρκετές συνθετικές μεθοδολογίες, που έχουν αναπτυχθεί για τη σύνθεση ισατινών και 3-υδροξυ-2-οξινδολίων, χρησιμοποιούν ως αρχικό υπόστρωμα υποκατεστημένες ανιλίνες ή ινδόλια.¹¹ Επιπρόσθετα, έχουν πραγματοποιηθεί συνθέσεις 3-υδροξυ-2-οξινδολίων ξεκινώντας από ισατίνες ή α-κετο-αμίδια.¹² Εναλλακτικά, η ερευνητική ομάδα του Chuang συνέθεσε οξινδόλια και ισατίνες από μη βενζολικές ενώσεις,¹³ κάτι το οποίο δεν είχε μελετηθεί εκτενώς στο παρελθόν. Η πλειοψηφία, όμως, των συνθετικών αυτών προσεγγίσεων απαιτούν πολύπλοκα υποστρώματα, καταλύονται από μέταλλα ή/και πραγματοποιούνται κάτω από πολύ δραστικές συνθήκες. Επομένως, υπάρχει επιτακτική ανάγκη εύκολης πρόσβασης σε αυτές τις

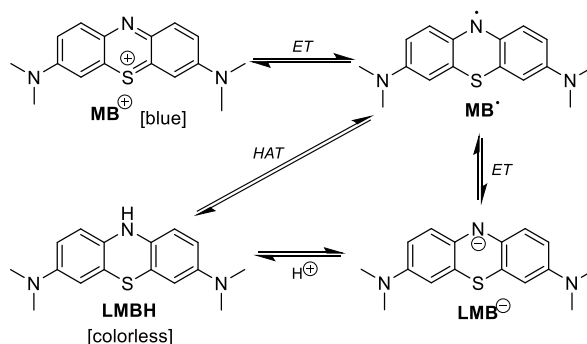
πολύτιμες ενώσεις χρησιμοποιώντας απλούστερα υποστρώματα καθώς και ηπιότερες μεθόδους.



Σχήμα 4: Σύνθεση οξινδολίων και ισατινών από την ομάδα του Chuang¹³

1.2 Το μπλε του μεθυλενίου στη φαρμακευτική και οργανική χημεία

Το μπλε του μεθυλενίου (MB^+) συντέθηκε το 1876 από τον Heinrich Caro ως μία βαφή για βαμβάκι. Ωστόσο, αν και το MB^+ τελικά δεν ανταπεξήλθε στις προδιαγραφές της βιομηχανίας υφασμάτων, βρέθηκε ότι μπορεί να βάψει αλλά και να απενεργοποιήσει αποτελεσματικά μικρόβια. Ύστερα από δοκιμές, το 1891 ο Ehrlich έδειξε ότι μπορεί να δράσει κατά της ελονοσίας. Το MB^+ αποτέλεσε την πρώτη ένωση που χρησιμοποιήθηκε ως αντισηπτικό σε κλινική θεραπεία.¹⁴ Σήμερα χρησιμοποιείται ως φάρμακο, σε διαγνωστικές διαδικασίες και στη θεραπεία ασθενειών όπως η μεθεμογλοβιναιμία,¹⁵ αλλά και ως καταλύτης στην οργανική σύνθεση. Ειδικότερα, χρησιμοποιείται ως φωτοκαταλύτης¹⁶ και σπανιότερα ως οξειδοαναγωγικός καταλύτης. Το MB^+ έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει οξειδοαναγωγικό δυναμικό στη βασική του κατάσταση.¹⁷ Δύο είναι οι πορείες αναγωγής του MB^+ προς το άχρωμο λευκο-μπλε του μεθυλενίου (LMBH), οι οποίες περιλαμβάνουν διαδικασίες μεταφοράς ηλεκτρονίου (ET) ή/και μεταφοράς υδρογόνου (HAT, Σχήμα 5).¹⁸ Λόγω των οξειδοαναγωγικών ιδιοτήτων του, έχει βρεθεί ότι το μπλε του μεθυλενίου μπορεί να καταλύσει την οξείδωση ενώσεων όπως η γλυκόζη¹⁹ αλλά και να αναχθεί από το ασκορβικό οξύ.²⁰

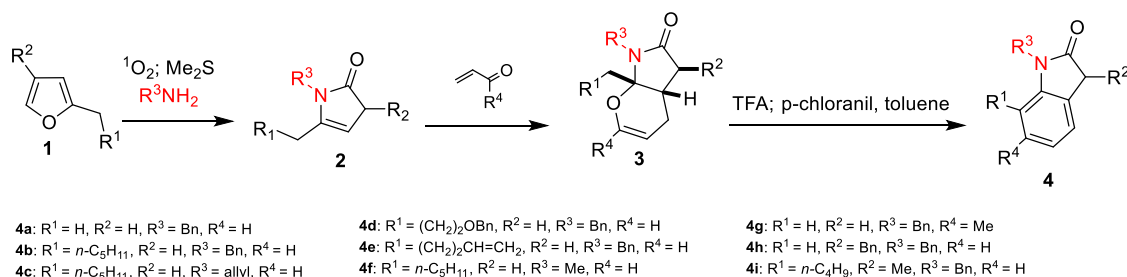


Σχήμα 5: Πορείες αναγωγής του MB^+

1.3 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση

Στην παρούσα εργασία θα περιγραφεί η συνθετική μεθοδολογία που αναπτύχθηκε με σκοπό τη σύνθεση ισατινών και 3-υδροξυ-2-οξινδολίων. Αρχικά υποστρώματα αυτής της σύνθεσης αποτέλεσαν τα 2-οξινδόλια, τα οποία συντέθηκαν σύμφωνα με μεθοδολογία που είχε αναπτυχθεί στο εργαστήριο. Η συνθετική πορεία προς σχηματισμό των 2-οξινδολίων καθώς και τα πειραματικά αποτελέσματα αυτής περιγράφονται αναλυτικά στη διδακτορική διατριβή του Δρ. Μύρωνα Τριανταφυλλάκη.²¹

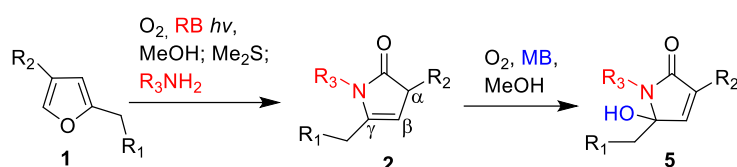
Ωστόσο, θα γίνει μία σύντομη αναφορά στη σύνθεση αυτών των υποστρωμάτων. Αρχικά, ένα φουράνιο τύπου **1** αντιδρά με το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο παρουσία ορατής ακτινοβολίας και του φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal. Ακόλουθη προσθήκη Me_2S και μίας πρωτοταγούς αμίνης R^3NH_2 αποδίδει την ενδιάμεση 2-πυρρολιδινόνη **2**. Η ακόρεστη αυτή λακτάμη λειτουργεί ως διενόφιλο σε μία αντίδραση Diels-Alder αντίστροφων ηλεκτρονιακών απαιτήσεων κατά την οποία μία α,β -ακόρεστη καρβονυλική ένωση δρα ως διένιο. Αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης είναι ο σχηματισμός των τετραϋδροπυρανολονών **3**.^{22a} Αναδιάταξη των ενώσεων τύπου **3** καταλυόμενη από οξύ (TFA) και τέλος οξείδωση οδηγεί στη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων, δηλαδή των οξινδολίων τύπου **4** (Σχήμα 6).^{22b}



Σχήμα 6: Σύνθεση οξινδολίων από απλά φουράνια^{22b}

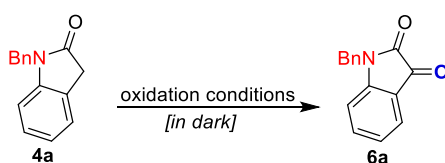
Η σύνθεση των ισατινών καθώς και των 3-υδροξυ-2-οξινδολίων, που παρουσιάζεται στη συγκεκριμένη διατριβή, στηρίχτηκε σε προηγούμενη εμπειρία του εργαστηρίου σχετικά με τις οξειδοαναγωγικές ιδιότητες του μπλε του μεθυλενίου αλλά και στις δομικές ομοιότητες που παρουσιάζουν οι β,γ -ακόρεστες γ -λακτάμες **2** με τα οξινδόλια **4**. Πιο συγκεκριμένα, σε προηγούμενη εργασία του εργαστηρίου, είχε βρεθεί ότι το μπλε του μεθυλενίου καταλύει την οξείδωση των β,γ -ακόρεστων γ -λακταμών **2**

προς γ-υδροξυ-α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες τύπου **5** (Σχήμα 7).¹⁸ Η οξείδωση αυτή πραγματοποιήθηκε σε μεθανολικό διάλυμα παρουσία καταλυτικής ποσότητας μπλε του μεθυλενίου (2%) και μίας βάσης. Ως βάση έδρασε η αμίνη R_3NH_2 που είχε προστεθεί στο στάδιο σχηματισμού των ενώσεων τύπου **2**. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι αντιδράσεις οξείδωσης πραγματοποιήθηκαν στο σκοτάδι, γεγονός που αποδεικνύει ότι δεν αποτελούν φωτοεπαγόμενες διαδικασίες.



Σχήμα 7: Σύνθεση των ενώσεων τύπου **5**

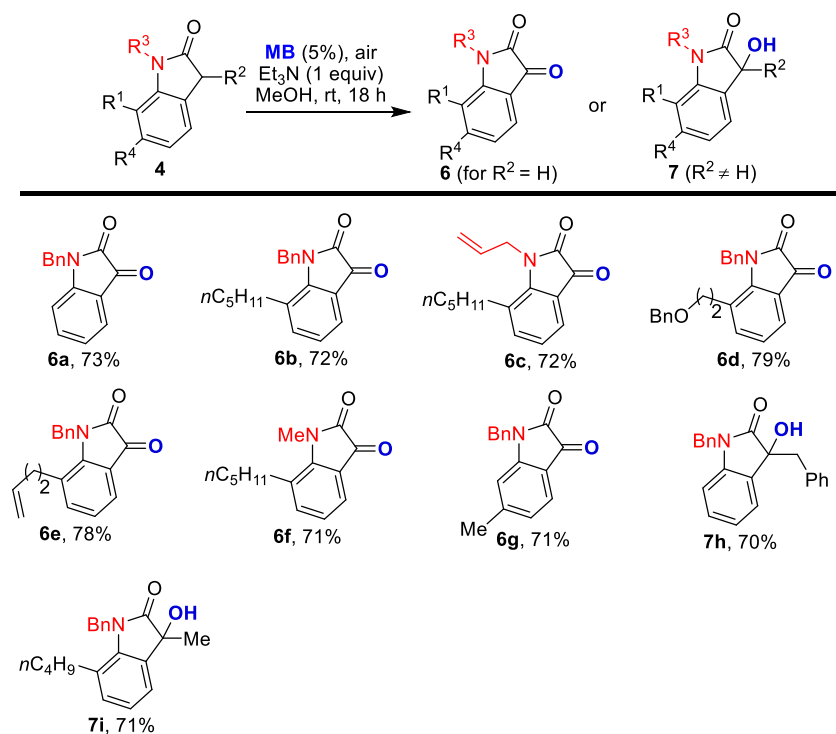
Επομένως, τα αποτελέσματα της προηγούμενης εργασίας¹⁸ καθώς και το ότι οι ενώσεις τύπου **2** και τα οξινδόλια **4** έχουν ως τμήμα τους μία β,γ-ακόρεστη γ-λακτάμη οδήγησαν στην υπόθεση ότι μία παρόμοια μεθοδολογία θα μπορούσε να αναπτυχθεί για τη σύνθεση των οξειδωμένων παραγώγων των οξινδολίων **4**.^{22b} Για αυτή τη μελέτη λοιπόν, πραγματοποιήθηκαν διάφορες δοκιμαστικές αντιδράσεις με σκοπό τη διερεύνηση και τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης. Το οξινδόλιο που χρησιμοποιήθηκε ως αρχικό υπόστρωμα ήταν το οξινδόλιο **4a** και όντως ύστερα από την αντίδραση του οξινδολίου αυτού σε μεθανολικό διάλυμα παρουσίας μπλε του μεθυλενίου και μίας βάσης (Et_3N) πραγματοποιήθηκε οξείδωση του υποστρώματος **4a** προς σχηματισμό της αντίστοιχης ισατίνης **6a** (Πίνακας 1).



entry	MB (mol%)	Et_3N (equiv)	Solvent	conv (%) in 18 h	Yield (%)
1	5	1	MeOH	100	73
2	3	1	MeOH	50	ND
3	5	0.5	MeOH	75	48
4	-	1	MeOH	0	-
5	5	-	MeOH	0	-
6	5	1	MeOH degassed	2	ND
7	5	1	CH_2Cl_2	9	ND

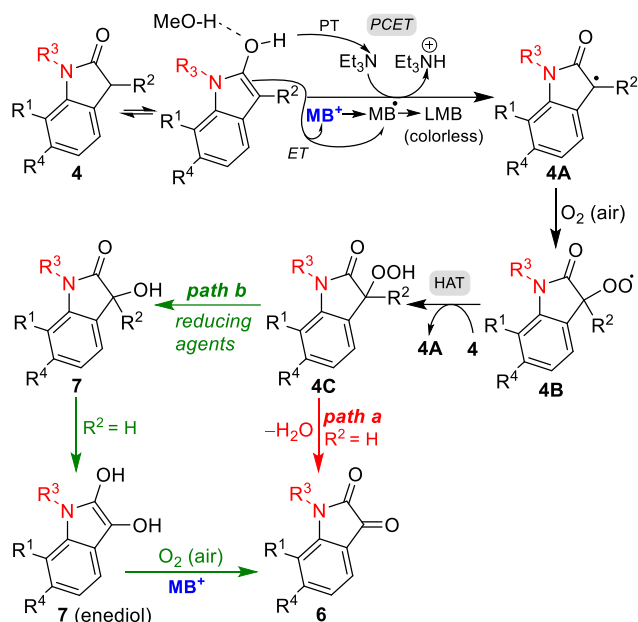
Πίνακας 1: Δοκιμαστικές αντιδράσεις για την αντίδραση σχηματισμού της ισατίνης **6a**
ND: Not detected

Το μπλε του μεθυλενίου σε ποσότητα ίση με 5 mol% και η βάση (Et₃N) σε ποσότητα ίση με 1 ισοδύναμο σε διαλύτη MeOH βρέθηκε ότι αποτελούν τις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης. Όλες οι δοκιμαστικές αντιδράσεις διεξήχθησαν απουσία φωτός, σε αντιστοιχία με την προηγούμενη εργασία του εργαστηρίου. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν μικρότερες ποσότητες είτε του MB⁺ είτε της Et₃N η αντίδραση έγινε αρκετά πιο αργή ενώ όταν το πείραμα πραγματοποιήθηκε απουσία ενός εκ των δύο αντιδραστηρίων δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος. Επιπλέον, σημαντική ήταν και η παρουσία του οξυγόνου διότι, ύστερα από απαέρωση του διαλύτη, παρατηρήθηκαν μόνο ίχνη του οξειδωμένου προϊόντος. Αρκετά χαμηλό ποσοστό μετατροπής παρατηρήθηκε και στη δοκιμαστική αντίδραση, στην οποία ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το CH₂Cl₂. Αυτή η τεράστια απόκλιση στη μετατροπή μπορεί να οφείλεται στο ότι η MeOH είναι ένας πολικός πρωτικός διαλύτης σε αντίθεση με το CH₂Cl₂ που είναι ένας πολικός μη πρωτικός διαλύτης. Για τη διερεύνηση του εύρους εφαρμογής της αντίδρασης συντέθηκαν συνολικά 9 οξινδόλια,²¹ τα οποία υποβλήθηκαν στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης και έδωσαν το αντίστοιχο προϊόν οξείδωσης σε αρκετά καλές αποδόσεις. Από τα οξινδόλια **4a-4g** προέκυψαν οι αντίστοιχες ισατίνες **6a-6g** και από τα 3 υποκατεστημένα οξινδόλια **4h** και **4i** προέκυψαν τα αντίστοιχα 3-υδροξυ-2-οξινδόλια **7h** και **7i** (Σχήμα 8).



Σχήμα 8: Οξείδωση διαφόρων οξινδολίων **4** σε ισατίνες **6** και 3-υδροξυ-2-οξινδόλια **7**

Ο μηχανισμός που προτείνεται για τη μετατροπή των οξινδολίων στα αντίστοιχα οξειδωμένα παράγωγα βασίζεται σε μία διαδικασία κατά την οποία συμβαίνει μία συζευγμένη μεταφορά πρωτονίου και ηλεκτρονίου (Σχήμα 9).

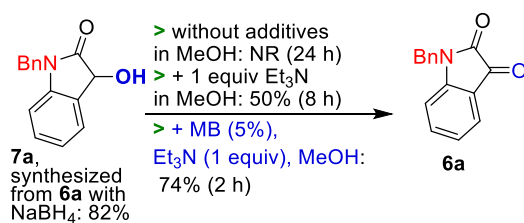


Σχήμα 9: Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης ισατινών και 3-υδροξυ-2-οξινδολίων

Ειδικότερα, πραγματοποιείται μεταφορά πρωτονίου από την ενολική μορφή του οξινδολίου **4** στη βάση (Et_3N) και μεταφορά ηλεκτρονίου στο μπλε του μεθυλενίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή του μπλε του μεθυλενίου στην άχρωμη μορφή του το λευκο-μπλέ του μεθυλενίου, γεγονός που μπορεί να επιβεβαιωθεί κι από την παρατήρηση μερικού αποχρωματισμού του αρχικού μπλε διαλύματος μετά από την προσθήκη της βάσης. Η συζευγμένη μεταφορά πρωτονίου-ηλεκτρονίου οδηγεί στο σχηματισμό της σταθεροποιημένης ρίζας **4A**, η οποία παγιδεύεται από το μοριακό οξυγόνο με αποτέλεσμα να σχηματιστεί η ρίζα υδροϋπεροξειδίου **4B**. Έπειτα, μέσω μεταφοράς ατόμου υδρογόνου από ένα άλλο οξινδόλιο **4** στη ρίζα **4B** προκύπτει το υδροϋπεροξειδίο **4C** και ταυτόχρονα αναγεννάται η ρίζα **4A** ώστε να συνεχιστεί ο καταλυτικός κύκλος της αντίδρασης. Το **4C**, έπειτα, ανάγεται από κάποιον αναγωγικό παράγοντα στο αντίστοιχο 3-υδροξυ-2-οξινδόλιο **7**. Ως αναγωγικός παράγοντας μπορεί να δράσει η Et_3N που βρίσκεται στο διάλυμα. Στην περίπτωση που το οξινδόλιο είναι υποκατεστημένο στη θέση 3, το τελικό προϊόν είναι το αντίστοιχο 3-υδροξυ-2-οξινδόλιο ενώ όταν δεν είναι υποκατεστημένο, το 3-υδροξυ-2-οξινδόλιο **7** οξειδώνεται περαιτέρω στην αντίστοιχη ισατίνη **6**. Η μετατροπή αυτή μπορεί να συμβεί μέσω δύο

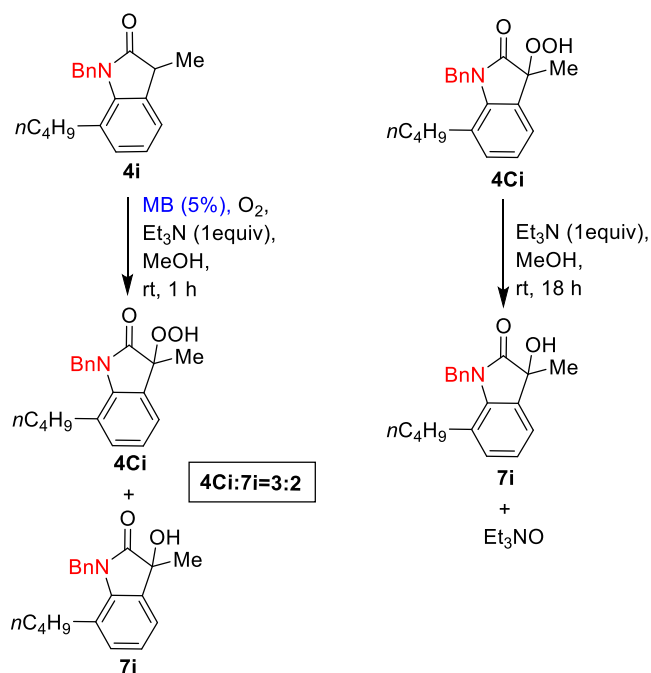
προτεινόμενων μονοπατιών. Σύμφωνα με το μονοπάτι a, πραγματοποιείται αφυδάτωση του **4C** προς σχηματισμό της ισατίνης **6**. Στο μονοπάτι b, προκύπτει το ενδιάμεσο **7**, το οποίο μετατρέπεται στην ενεδιολική του μορφή και στη συνέχεια οξειδώνεται στην αντίστοιχη ισατίνη παρουσία του μοριακού οξυγόνου και του μπλε του μεθυλενίου.

Ωστόσο, σύμφωνα με ένα πείραμα που διεξάχθηκε, συμπεράστηκε ότι το μπλε του μεθυλενίου δεν είναι απαραίτητο για την αντίδραση οξείδωσης. Για το πείραμα αυτό, η ισατίνη **6a** ανάχθηκε με NaBH_4 στο 3-υδροξυ-2-οξινδόλιο **7a**, το οποίο, ύστερα από 8 ώρες αντίδρασης σε μεθανολικό διάλυμα παρουσία Et_3N οξειδώθηκε στην ισατίνη **6a** με απόδοση 50%. Το ίδιο πείραμα πραγματοποιήθηκε παρουσία του MB και οδήγησε στο σχηματισμό της ισατίνης σε μεγαλύτερη απόδοση (74%) και σε λιγότερο χρόνο (2 ώρες, Σχήμα 10). Το μπλε του μεθυλενίου, συνεπώς, επιταχύνει την αντίδραση οξείδωσης.



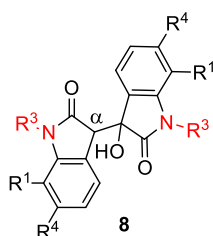
Σχήμα 10: Σύνθεση της ισατίνης **6a** από το 3-υδροξυ-2-οξινδόλιο **7a**

Είναι αξιοσημείωτη επίσης, μια παρατήρηση που έγινε ύστερα από 1 ώρα αντίδρασης του οξινδολίου **4i**. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι είχε σχηματιστεί ένα μίγμα προϊόντων, του υδροϋπεροξειδίου τύπου **4Ci** και του 3-υδροξυ-2-οξινδολίου **7i** σε αναλογία 3:2 (Σχήμα 11). Η παρατήρηση αυτή αποτελεί μία επιβεβαίωση για τον προτεινόμενο μηχανισμό και την παρουσία του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου **4C**, καθώς μετά το πέρας των 18 ωρών είχε σχηματιστεί μόνο το τελικό προϊόν **7i**. Συγκεκριμένα, το ενδιάμεσο υδροϋπεροξείδιο **4Ci** απομονώθηκε καθαρό με χρωματογραφία στήλης, κατεργάστηκε με Et_3N και μετά το πέρας των 18 ωρών παρατηρήθηκε σχηματισμός του προϊόντος **7i** καθώς και του N-οξειδίου της τριαιθυλαμίνης (Et_3NO), γεγονός που είναι σε συμφωνία με την αρχική μας υποψία ότι η Et_3N προκαλεί την αναγωγή του ενδιάμεσου **4C**.



Σχήμα 11: Εξέλιξη της αντίδρασης σχηματισμού του 3-υδροξυ-2-οξινδολίου **7i**

Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των οξινδολίων που δεν έφεραν υποκατάσταση στη θέση 3 και μετά από περίπου 2 ώρες αντίδραση παρατηρήθηκε η ύπαρξη ενός διμερούς **8**, το οποίο είχε προκύψει από τη συμπύκνωση μίας ισατίνης και ενός οξινδολίου που δεν είχε αντιδράσει (Σχήμα 12). Όμως, με την πάροδο του χρόνου, το διμερές αυτό καταναλώθηκε δίνοντας ως αποκλειστικό προϊόν της αντίδρασης την ισατίνη. Δύο πιθανές εξηγήσεις για την κατανάλωση του διμερούς είναι: Είτε μέσω μίας αντίστροφης αλδολικής αντίδρασης μετά από την οποία το οξινδόλιο θα αντιδράσει προς σχηματισμό της ισατίνης, ή μέσω μίας καταλυόμενης από το MB οξείδωσης στη θέση α (Σχήμα 12) του διμερούς ακολουθούμενη από διάσπαση του δεσμού C-C και αποβολή νερού.



Σχήμα 12: Δομή του διμερούς **8**

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την προαναφερθείσα δομική ομοιότητα των ενώσεων τύπου **2** με τα οξινδόλια **4**, παρατηρήθηκε η αναμενόμενη διαφοροποίηση στη θέση που πραγματοποιήθηκε η οξείδωση. Ειδικότερα, στην περίπτωση των ενώσεων **2**, η οξείδωση πραγματοποιήθηκε στη γ-θέση της λακτάμης ενώ στα οξινδόλια του τύπου **4** πραγματοποιήθηκε στην α-θέση. Αυτή η διαφορά οφείλεται στον αρωματικό δακτύλιο που είναι συμπυκνωμένος με τη γ-λακτάμη στο μόριο των οξινδολίων καθώς οξείδωση στη γ-θέση θα είχε ως συνέπεια την απώλεια της αρωματικότητας, κάτι το οποίο δεν ευνοείται και για αυτό η οξείδωση πραγματοποιείται στην α-θέση.

1.4 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αναπτύχθηκε μία εύκολη και γρήγορη μεθοδολογία για τη σύνθεση ισατινών και 3-υδροξυ-2-οξινδολίων από 2-οξινδόλια.^{22b} Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε σε συνολικά 3 στάδια, ξεκινώντας από απλά υποκατεστημένα φουράνια, κάτω από ήπιες συνθήκες, χωρίς τη χρήση μετάλλων και με τη σημαντική συμβολή του οξυγόνου, το οποίο χρησιμοποιήθηκε με διττό ρόλο σε 2 από τα 3 στάδια της συνολικής συνθετικής πορείας. Στο στάδιο σύνθεσης των υποστρωμάτων **4** χρησιμοποιήθηκε το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο ως καλό διενόφιλο για την αντίδραση με το εκάστοτε φουράνιο και στο στάδιο της οξείδωσης των οξινδολίων χρησιμοποιήθηκε το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ως τελικό οξειδωτικό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φωτοεπαγόμενη κυκλοποίηση 2-ενονών

2.1 Εισαγωγή στη φωτοκατάλυση

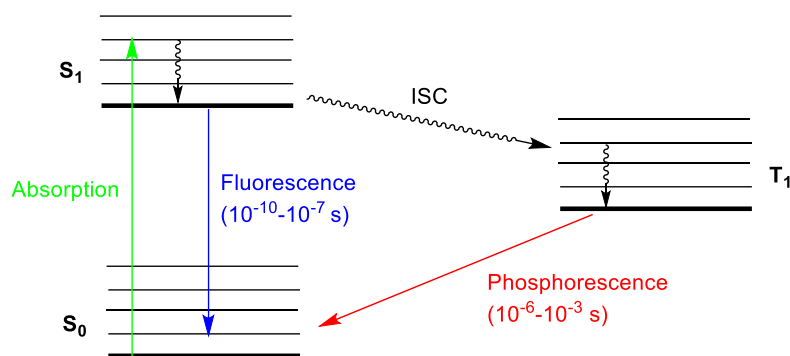
Η φωτοχημεία αποτελεί τον κλάδο της χημείας που ασχολείται με τη μελέτη χημικών αντιδράσεων οι οποίες πραγματοποιούνται με φως. Στις φωτοχημικές αντιδράσεις συμμετέχουν ενώσεις που απορροφούν την ενέργεια των φωτονίων, που προέρχονται από μία πηγή φωτός, προκαλώντας χημικές αλλαγές σε άλλα μόρια. Ειδικότερα, χημικές ενώσεις που απορροφούν ενέργεια από το φως προάγονται σε μία διεγερμένη κατάσταση μεγαλύτερης ενέργειας από τη βασική τους κατάσταση. Η μετάβαση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της χημικής δραστηριότητας καθιστώντας μία τέτοια ένωση ικανή να πραγματοποιήσει αντιδράσεις που δε θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθούν στη βασική κατάσταση. Ο κλάδος της φωτοχημείας αναπτύσσεται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια λόγω των νέων δυνατοτήτων που προσφέρει στην οργανική σύνθεση. Μία φωτοχημική αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε άμεσα είτε έμμεσα. Στην πρώτη περίπτωση, το αντιδρών ή κάποιο ενδιάμεσο της αντίδρασης απορροφά άμεσα την ενέργεια των φωτονίων και διεγείρεται ενώ στη δεύτερη περίπτωση η εκκίνηση της αντίδρασης γίνεται με τη βοήθεια μίας ένωσης η οποία μεταφέρει την ενέργεια από την απορρόφηση φωτός σε ένα υπόστρωμα που δεν απορροφά. Μία έμμεση φωτοχημική αντίδραση κατά την οποία η ένωση που απορροφά φως αναγεννιέται ανήκει στην κατηγορία των φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων.²³

Η κατηγορία αντιδράσεων φωτοκατάλυσης που θα περιγραφεί στη συνέχεια είναι οι φωτοοξειδοαναγωγικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται παρουσία ορατού φωτός. Αυτή η συνεχώς αναπτυσσόμενη κατηγορία αντιδράσεων προσφέρει δυνατότητες πρόσβασης σε καινούριες και πολλές φορές μοναδικές χημικές δραστηριότητες. Επιπλέον, χρησιμοποιεί το ορατό φως, στο οποίο η πρόσβαση είναι εύκολη, αποτελώντας έτσι μία κατηγορία βιώσιμων και μη τοξικών αντιδράσεων. Για τις αντιδράσεις αυτές επίσης, δεν απαιτούνται ριζικοί εκκινητές, ούτε στοιχειομετρικές ποσότητες οξειδωτικού ή αναγωγικού και πραγματοποιούνται κάτω από ήπιες συνθήκες, σε αντίθεση με πολλές από τις θερμικές αντιδράσεις.²⁴

Οι ενώσεις που απορροφούν ορατό φως σε μία αντίδραση φωτοκατάλυσης αναφέρονται ως φωτοευαίσθητοποιητές, είναι έγχρωμες και μπορεί να είναι ανόργανες, οργανομεταλλικές ή οργανικές ενώσεις. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει μελετήσει εκτενώς αντιδράσεις στις οποίες ως φωτοκαταλύτες χρησιμοποιούνται οργανομεταλλικές ενώσεις λόγω της ευελιξίας που παρουσιάζουν στην οργανική σύνθεση.²⁵ Ωστόσο, οι ενώσεις αυτές έχουν υψηλό κόστος και ορισμένες παρουσιάζουν τοξικότητα. Πρόσφατα, λοιπόν, έχει δοθεί έμφαση σε οργανικούς φωτοκαταλύτες που δε φέρουν μέταλλα, έχουν αρκετά χαμηλότερο κόστος, παρουσιάζουν ισχυρή χημική δραστικότητα αλλά και μεγάλη ποικιλία.²⁶

Οι οργανικοί φωτοκαταλύτες, όπως προαναφέρθηκε, απορροφούν ενέργεια από το φως και διεγείρονται μεταβαίνοντας σε μία υψηλότερης ενέργειας διεγερμένη κατάσταση. Αυτή η διεγερση καθώς και τα πιθανά μονοπάτια αποδιέγερσης του μορίου θα περιγραφούν αναλυτικά παρακάτω. Με την απορρόφηση ενός ποσού φωτονίων, ο φωτοκαταλύτης μεταβαίνει από τη βασική ηλεκτρονιακή του κατάσταση (S_0) σε ένα δονητικά διεγερμένο επίπεδο της διεγερμένης ηλεκτρονιακής κατάστασης (S_1), η οποία αποτελεί κατάσταση απλής πολλαπλότητας spin. Ανάλογα με την ένταση της ενέργειας που απορροφά, μεταβαίνει και στο αντίστοιχο δονητικά διεγερμένο επίπεδο. Μέσα σε ένα χρονικό διάστημα της τάξης των picoseconds, πραγματοποιείται δονητική αποδιέγερση στο κατώτατο δονητικό επίπεδο της διεγερμένης κατάστασης του μορίου. Κατά την αποδιέγερση αυτή δε συμβαίνει εκπομπή φωτονίου αλλά ένα ποσό της ενέργειας απορρόφησης μετατρέπεται σε θερμότητα. Στη συνέχεια, από τη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση (S_1) ο φωτοκαταλύτης μπορεί να επιστρέψει στη βασική του κατάσταση (S_0) μέσω διαφόρων μονοπατιών. Η ακτινοβολούσα διαδικασία μέσω της οποίας μπορεί να αποδιεγερθεί ($S_1 \rightarrow S_0$) ονομάζεται φθορισμός ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί και αποδιέγερση χωρίς εκπομπή φωτονίου κατά την οποία η ενέργεια από το φως μετατρέπεται σε θερμότητα. Εναλλακτικά, το μόριο μπορεί να μεταβεί από την κατάσταση S_1 σε ένα δονητικά διεγερμένο επίπεδο της διεγερμένης ηλεκτρονιακής κατάστασης T_1 , η οποία είναι τριπλής πολλαπλότητας spin. Αυτή η απαγορευμένη κατά spin μετάβαση μεταξύ καταστάσεων με διαφορετικό αριθμό spin ($S_1 \rightarrow T_1$) αναφέρεται ως διασυστημική διασταύρωση (Intersystem crossing). Μετά από αυτή τη μετάβαση, ακολουθεί μη ακτινοβολούσα δονητική αποδιέγερση στο κατώτατο δονητικό επίπεδο της κατάστασης T_1 και τέλος μετάβαση στη βασική κατάσταση S_0 . Η μετάβαση αυτή

($T_1 \rightarrow S_0$) μπορεί να πραγματοποιηθεί με, είτε χωρίς την εκπομπή φωτονίου. Στην πρώτη περίπτωση, η ακτινοβολούσα μετάβαση λέγεται φωσφορισμός ενώ στη δεύτερη περίπτωση η ενέργεια από το φως μετατρέπεται σε θερμότητα. Δεδομένου ότι η μετάβαση $T_1 \rightarrow S_0$ είναι απαγορευμένη κατά spin, η κατάσταση T_1 έχει μεγαλύτερο χρόνο ζωής σε σχέση με την κατάσταση S_1 . Επίσης, η διαδικασία του φθορισμού πραγματοποιείται σε διάστημα της τάξης των nanoseconds ενώ η διαδικασία του φωσφορισμού διαρκεί περισσότερο (microseconds-milliseconds).



Εικόνα 1: Διάγραμμα Jablonski για τη διέγερση ενός φωτοκαταλύτη

Οι διεγερμένες ηλεκτρονιακές καταστάσεις (S_1 , T_1) ενός φωτοκαταλύτη είναι κι αυτές που συμμετέχουν στις αντιδράσεις φωτοκατάλυσης. Η φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίου και η μεταφορά ενέργειας αποτελούν τους δύο κυριότερους μηχανισμούς αντίδρασης μεταξύ ενός φωτοκαταλύτη και ενός υποστρώματος. Στη φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίου, ο φωτοκαταλύτης δρα ως οξειδωτικό ή αναγωγικό ενός ηλεκτρονίου ενώ στη μεταφορά ενέργειας μεταφέρεται ενέργεια από το διεγερμένο καταλύτη σε ένα μόριο αποδέκτη που βρίσκεται στη βασική του κατάσταση. Σπανιότερα μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταφορά ατόμου υδρογόνου, όπου το διεγερμένο μόριο αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από ένα μόριο δότη. Μια πρόβλεψη για το ποια διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση του φωτοκαταλύτη θα συμμετέχει σε μία αντίδραση φωτοκατάλυσης μπορεί να γίνει μελετώντας τις ιδιότητες του. Ειδικότερα, οι τιμές του χρόνου ζωής και της κβαντικής απόδοσης του φθορισμού αποτελούν ένδειξη για το κατά πόσο η διεγερμένη κατάσταση απλής πολλαπλότητας spin (S_1) μπορεί να συμμετέχει σε μία αντίδραση φωτοκατάλυσης. Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος ζωής και η κβαντική απόδοση του φθορισμού τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να συμμετέχει η κατάσταση S_1 σε μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίου καθώς η διαδικασία αυτή γίνεται ταχύτερα σε σχέση με άλλα μονοπάτια αποδιέγερσης. Στην

περίπτωση, όμως, που η ταχύτητα με την οποία γίνεται η διασυστημική διασταύρωση είναι αρκετά μεγάλη ώστε να ανταγωνιστεί την ταχύτητα πραγματοποίησης του φθορισμού, μπορεί να συμμετέχει στην αντίδραση η διεγερμένη κατάσταση τριπλής πολλαπλότητας spin (T_1). Σε αντιστοιχία με την προηγούμενη περίπτωση, όσο μεγαλύτερη είναι η κβαντική απόδοση της διασυστημικής διασταύρωσης τόσο πιο πιθανό είναι να συμμετέχει η κατάσταση T_1 σε αντίδραση φωτοκατάλυσης. Ωστόσο, η συμμετοχή σε μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίου δεν επηρεάζεται τόσο από το μεγαλύτερο χρόνο ζωής της κατάστασης T_1 καθώς τα μονοπάτια αποδιέγερσης της (φωσφορισμός ή με εκπομπή θερμότητας) είναι τάξεις μεγέθους βραδύτερα από αυτή.²⁶ Για την ακριβέστερη διαπίστωση της διεγερμένης κατάστασης που συμμετέχει σε μία αντίδραση φωτοκατάλυσης συχνά χρησιμοποιούνται ενώσεις που δρουν ως αποσβέστες. Ενδεικτικά το μοριακό οξυγόνο αποτελεί ένα γνωστό αποσβέστη της κατάστασης τριπλής πολλαπλότητας spin. Συνεπώς, παρουσία οξυγόνου, μία αντίδραση που συμβαίνει μέσω της κατάστασης T_1 θα τερματιστεί.²³

Εστιάζοντας στις φωτοοξειδοαναγωγικές αντιδράσεις φωτοκατάλυσης, ένα διεγερμένο μόριο (φωτοκαταλύτης) δρα ως καλύτερο οξειδωτικό ή αναγωγικό παρά με όταν βρίσκεται στη βασική του κατάσταση. Κατά τις φωτοχημικές αυτές αντιδράσεις παράγονται ριζικά ενδιάμεσα, τα οποία είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό των τελικών προϊόντων.²³ Συνεπώς, οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται μέσω του μηχανισμού της φωτοεπαγόμενης μεταφοράς ηλεκτρονίου (Photoinduced Electron Transfer). Η ελεύθερη ενέργεια κατά Gibbs μίας τέτοιας διαδικασίας (ΔG_{PET}) μπορεί να εκφραστεί μέσω δύο μαθηματικών εξισώσεων ανάλογα με τη δράση του φωτοκαταλύτη.²⁶ Στην περίπτωση που ο διεγερμένος καταλύτης (cat^*) δρα ως οξειδωτικό δηλαδή οξειδώνει το υπόστρωμα (sub) ενώ ο ίδιος ανάγεται, η ελεύθερη ενέργεια μεταφοράς ηλεκτρονίου εκφράζεται ως εξής:

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}^*(cat^*/cat^{\bullet-}) - E_{ox}(sub^{\bullet+}/sub)) \quad (1)$$

Όπου: F = σταθερά Faraday ($23,061 \text{ kcal V}^{-1}\text{mol}^{-1}$)

$E_{red}^*(cat^*/cat^{\bullet-})$ = το δυναμικό αναγωγής του καταλύτη στη διεγερμένη κατάσταση, το οποίο εκφράζεται ως το άθροισμα του δυναμικού αναγωγής του καταλύτη στη βασική κατάσταση και της ενέργειας της διεγερμένης

κατάστασης μεταξύ του κατώτατου δονητικού επιπέδου της S_1/T_1 και της S_0
 $(E_{red}^*(cat^*/cat^{*-}) = E_{red}(cat/cat^{*-}) + E_{0,0})$

$E_{ox}(sub^{*+}/sub) =$ το δυναμικό οξειδωσης του υποστρώματος

Αντίστοιχα, στην περίπτωση που η φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίου περιλαμβάνει οξειδωση του διεγερμένου καταλύτη και αναγωγή του υποστρώματος, η ΔG_{PET} εκφράζεται ως εξής:

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}(sub/sub^{*-}) - E_{ox}^*(cat^{*+}/cat^*)) \quad (2)$$

Όπου: $F =$ σταθερά Faraday ($23,061 \text{ kcal V}^{-1}\text{mol}^{-1}$)

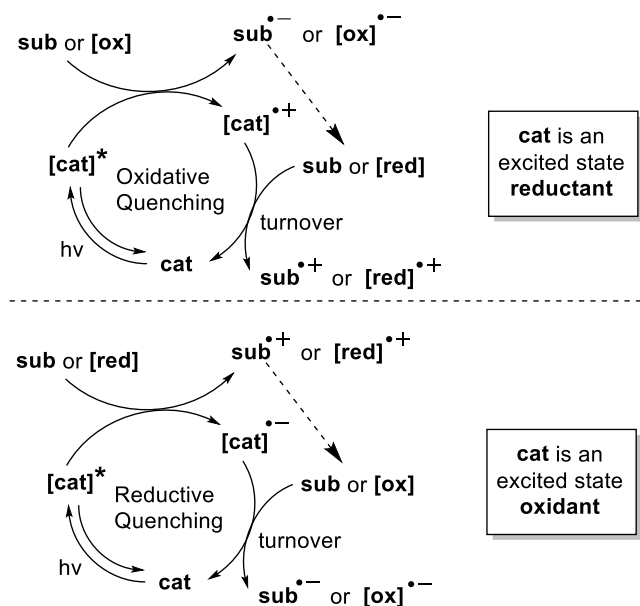
$E_{red}(sub/sub^{*-}) =$ το δυναμικό αναγωγής του υποστρώματος

$E_{ox}^*(cat^{*+}/cat^*) =$ το δυναμικό οξειδωσης του καταλύτη στη διεγερμένη κατάσταση, το οποίο εκφράζεται ως τη διαφορά του δυναμικού οξειδωσης του καταλύτη στη βασική κατάσταση μείον την ενέργεια της διεγερμένης κατάστασης μεταξύ του κατώτατου δονητικού επιπέδου της S_1/T_1 και της S_0
 $(E_{ox}^*(cat^{*+}/cat^*) = E_{ox}(cat^{*+}/cat) - E_{0,0})$

Σύμφωνα με τις εξισώσεις (1) και (2) και δεδομένου ότι για να ευνοείται θερμοδυναμικά η διαδικασία της μεταφοράς ηλεκτρονίου πρέπει η ΔG_{PET} να είναι αρνητική, ένας φωτοοξειδοαναγωγικός καταλύτης δρα ως οξειδωτικό όταν το E_{red}^* είναι θετικό ενώ δρα ως αναγωγικό όταν το E_{ox}^* του είναι αρνητικό. Επιπλέον, στην περίπτωση που ο διεγερμένος καταλύτης προκαλεί οξειδωση σε ένα υπόστρωμα, πρέπει η τιμή E_{red}^* του καταλύτη να είναι πιο θετική από την τιμή E_{ox} του υποστρώματος. Αντίστοιχα, όταν ο διεγερμένος καταλύτης προκαλεί αναγωγή σε ένα υπόστρωμα, πρέπει η τιμή E_{ox}^* του καταλύτη να είναι πιο αρνητική από την τιμή E_{red} του υποστρώματος.

Οι περισσότερες φωτοοξειδοαναγωγικές αντιδράσεις ακολουθούν έναν από τους δύο καταλυτικούς κύκλους που απεικονίζονται στο Σχήμα 13. Σε ένα οξειδωτικό καταλυτικό κύκλο, ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης (cat^*) δίνει ένα ηλεκτρόνιο σε ένα υπόστρωμα (sub) ή σε ένα οξειδωτικό (ox) που βρίσκεται στο διάλυμα της αντίδρασης και έπειτα ο καταλύτης αναγεννάται μέσω ενός σταδίου κατά το οποίο ο $[cat]^{*+}$ ανάγεται από το υπόστρωμα ή κάποιο αναγωγικό. Σε ένα αναγωγικό καταλυτικό κύκλο,

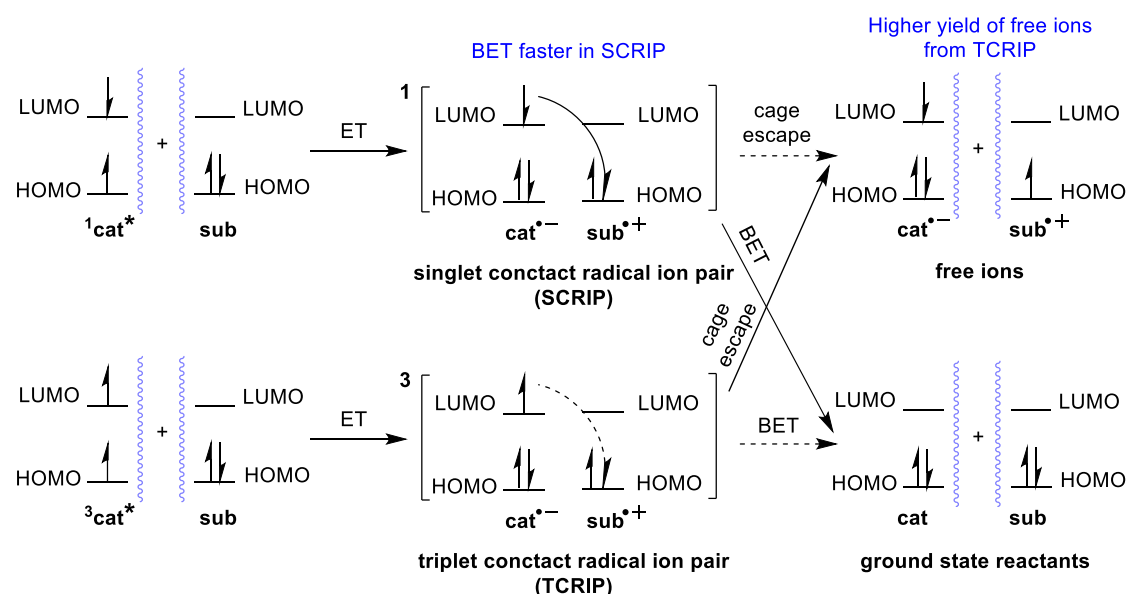
ο διεγερμένος φωτοκαταλύτης δέχεται ένα ηλεκτρόνιο από το υπόστρωμα ή ένα αναγωγικό (red) και στη συνέχεια ο $[\text{cat}]^{\bullet-}$ οξειδώνεται από το υπόστρωμα ή ένα οξειδωτικό με αποτέλεσμα το σχηματισμό του cat και τη συνέχεια του κύκλου της αντίδρασης.



Σχήμα 13: Καταλυτικοί κύκλοι μίας φωτοοξειδοαναγωγικής αντίδρασης

Όπως προαναφέρθηκε ο φωτοοξειδοαναγωγικός καταλύτης μπορεί να συμμετέχει σε μία αντίδραση φωτοκατάλυσης μέσω μίας εκ των δύο διεγερμένων καταστάσεων (S_1 , T_1). Αρχικά, ο φωτοκαταλύτης απορροφά ενέργεια από το φως με αποτέλεσμα ένα ηλεκτρόνιο από το HOMO τροχιακό του να μεταβεί στο LUMO τροχιακό του. Αυτή η μετάβαση μπορεί να οδηγήσει σε δύο πιθανές διεγερμένες καταστάσεις, την S_1 όπου τα spin των ηλεκτρονίων είναι αντιπαράλληλα ($^1\text{cat}^*$) και την κατάσταση T_1 όπου τα spin των ηλεκτρονίων είναι παράλληλα ($^3\text{cat}^*$). Ενδεικτικά, σε ένα αναγωγικό καταλυτικό κύκλο, ο διεγερμένος καταλύτης είτε βρίσκεται στην κατάσταση S_1 είτε στην T_1 δέχεται ένα ηλεκτρόνιο στο HOMO τροχιακό του από το υπόστρωμα (sub). Ως αποτέλεσμα μπορούν να προκύψουν δύο πιθανά ζεύγη ριζικών ιόντων, η κατάληξη των οποίων φαίνεται να εξαρτάται από την κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο καταλύτης ($^1\text{cat}^*$ ή $^3\text{cat}^*$). Πιο συγκεκριμένα, από τα ζεύγη ριζικών ιόντων μπορούν να προκύψουν είτε ελεύθερα ιόντα, τα οποία αντιδρούν περαιτέρω προς σχηματισμό προϊόντων, είτε τα αντιδρώντα στη βασική τους κατάσταση (Σχήμα 14). Στη δεύτερη περίπτωση πραγματοποιείται μία μεταφορά ηλεκτρονίου από το LUMO

τροχιακό του $\text{cat}^{\bullet-}$ στο HOMO τροχιακό του $\text{sub}^{\bullet+}$ (Back Electron Transfer, BET). Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν στη διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίου (Electron Transfer, ET) συμμετέχει ο $^3\text{cat}^*$ σχηματίζονται περισσότερα ελεύθερα ιόντα σε σχέση με όταν ο αντίστοιχος καταλύτης βρίσκεται στην κατάσταση S_1 ($^1\text{cat}^*$). Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στο ότι η BET, στην περίπτωση του $^3\text{cat}^*$, προϋποθέτει την πραγματοποίηση διασυστηματικής διασταύρωσης, μίας διαδικασίας που είναι απαγορευμένη κατά spin. Ως επακόλουθο, η BET είναι πιο αργή όταν ο φωτοκαταλύτης συμμετέχει μέσω της κατάστασης T_1 και κατά συνέπεια ευννοείται ο σχηματισμός περισσότερων ελεύθερων ιόντων και όχι των αρχικών αντιδρώντων.



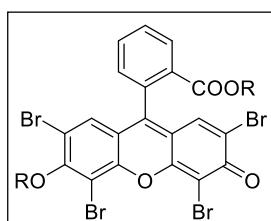
Σχήμα 14: Πιθανά μονοπάτια των ζευγών ριζικών ιόντων σε μία αναγωγική αντίδραση φωτοκατάλυσης

Συμπερασματικά, η οργανική φωτοοξειδοναγωγική κατάλυση αποτελεί μία ήπια και πράσινη μέθοδο που εκμεταλλεύεται την ενέργεια από το φως και την ποικιλία των εύκολα προσβάσιμων οργανικών φωτοκαταλυτών με σκοπό τη διεύρυνση των διαδικασιών που χρησιμοποιούνται στην οργανική χημεία. Κυκλοπροσθήκες,²⁷ κυκλοποιήσεις,²⁸ ενεργοποίηση δεσμού C-H²⁹ και αντιδράσεις διάσπασης δεσμού³⁰ αποτελούν ορισμένες από τις αντιδράσεις στις οποίες έχει εφαρμοστεί η φωτοοξειδοναγωγική κατάλυση. Ακόμα, έχει αρχίσει να βρίσκει εφαρμογές στην ανάπτυξη εναντιοεκλεκτικών μεθόδων,³¹ στη σύνθεση φυσικών προϊόντων³² καθώς και στη φαρμακευτική χημεία.³³ Η οργανική φωτοοξειδοναγωγική κατάλυση, συνεπώς, βρίσκεται πλέον στο προσκήνιο της σύγχρονης οργανικής χημείας και

φαίνεται ότι θα συνεχίσει να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα για πολλά χρόνια ακόμα.

2.2 Η φωτοχημεία της eosin Y

Η eosin Y αποτελεί ένα οργανικό φωτοκαταλύτη που χρησιμοποιείται ευρέως σε συνθετικές διαδικασίες. Ανακαλύφθηκε το 1874 από το γερμανό χημικό Heinrich Caro ως μία συνθετική βαφή με ένα χαρακτηριστικό έντονο κόκκινο χρώμα. Η eosin Y, σήμερα, χρησιμοποιείται ως βαφή για κύτταρα και ειδικότερα για βασικές πρωτεΐνες λόγω του όξινου χαρακτήρα της.³⁴ Επιπλέον, βρίσκει εφαρμογές στην αναλυτική χημεία ως δείκτης pH και στη χημεία των υλικών ως χρωστική. Οι μορφές της eosin που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η ουδέτερη (eosin Y) και το δινάτριο άλας της (Na₂eosin Y, Σχήμα 15).³⁵

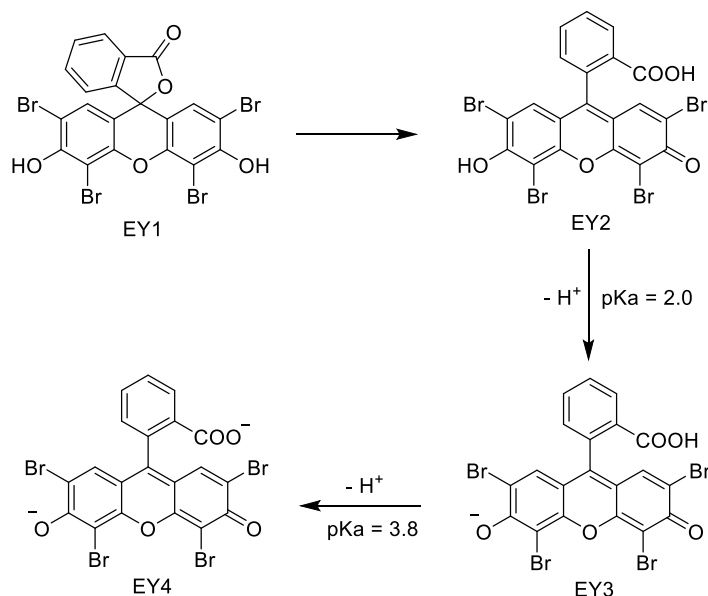


R = H, eosin Y
R = Na, Na₂eosin Y

Σχήμα 15: Δομή της eosin Y

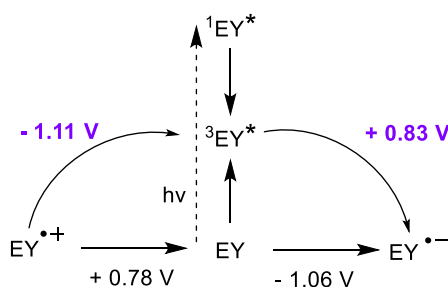
Λόγω της εκτεταμένης συζυγίας διπλών δεσμών που φέρει στη δομή της, η Eosin Y απορροφά στην περιοχή του ορατού φάσματος φωτός και ειδικότερα στην πράσινη περιοχή καθώς εμφανίζει μία μέγιστη κορυφή απορρόφησης στα 539 nm.²⁴ Η οργανική αυτή χρωστική μπορεί να υπάρξει σε 4 διαφορετικές μορφές σε ένα διάλυμα, στην σπειροκυκλική (EY1), στην ουδέτερη (EY2), στη μονοανιοντική (EY3) και στη διανιοντική (EY4 Σχήμα 16). Οι ανιοντικές μορφές EY3 και EY4 μπορούν να προκύψουν εύκολα λόγω των δύο όξινων πρωτονίων που φέρει η eosin Y. Η EY1 και η EY2 αποτελούν φωτοκαταλυτικά ανενεργές μορφές ενώ οι ανιοντικές μορφές EY3 και EY4 είναι φωτοκαταλυτικά ενεργές. Στην περίπτωση της EY1 η συζυγία διακόπτεται και συνεπώς παύει να απορροφά στην περιοχή του ορατού φωτός ενώ στην περίπτωση της EY2 παρατηρείται μόνο ένας αδύναμος φθορισμός ύστερα από ακτινοβόληση της με ορατό φως. Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν αυτές τις παρατηρήσεις καθώς δείχνουν ότι η eosin Y αποτελεί αποτελεσματικό φωτοκαταλύτη

όταν στο διάλυμα της αντίδρασης προστεθεί κάποια βάση που ευνοεί το σχηματισμό των καταλυτικά ενεργών μορφών EY3 και EY4.³⁶



Σχήμα 16: Οξεοβασική συμπεριφορά της eosin Y

Η eosin Y ως φωτοοξειδοαναγωγικός καταλύτης απορροφά ορατό φως, διεγείρεται στη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση S_1 και γρήγορα υφίσταται διασυστημική διασταύρωση προς την χαμηλότερης ενέργειας διεγερμένη κατάσταση T_1 . Η eosin Y έχει υψηλή τιμή κβαντικής απόδοσης διασυστημικής διασταύρωσης με αποτέλεσμα να συμμετέχει στις φωτοοξειδοαναγωγικές αντιδράσεις μέσω της κατάστασης T_1 . Από τα οξειδοαναγωγικά δυναμικά της (Σχήμα 17) συμπεραίνεται ότι η διεγερμένη αυτή χρωστική μπορεί να δράσει τόσο ως οξειδωτικό ($E^*_{red} (^3EY^*/EY^{\bullet-}) > 0$) όσο ως αναγωγικό ($E^*_{ox} (EY^{\bullet+}/^3EY^*) < 0$).²⁴ Επίσης, μπορεί να συμμετέχει σε μονοπάτια μεταφοράς ενέργειας όπως στη φωτοχημική παραγωγή του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης από το μοριακό οξυγόνο τριπλής κατάστασης.³⁷

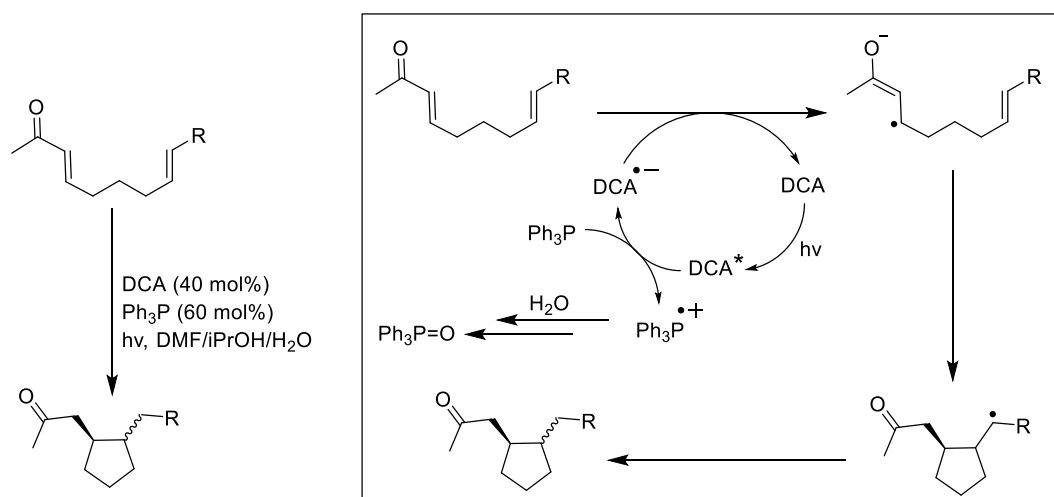


Σχήμα 17: Οξειδοαναγωγικά δυναμικά της eosin Y

2.3 Συνθετικές πορείες σχηματισμού κυκλοπεντανίων από 2-ενόνες

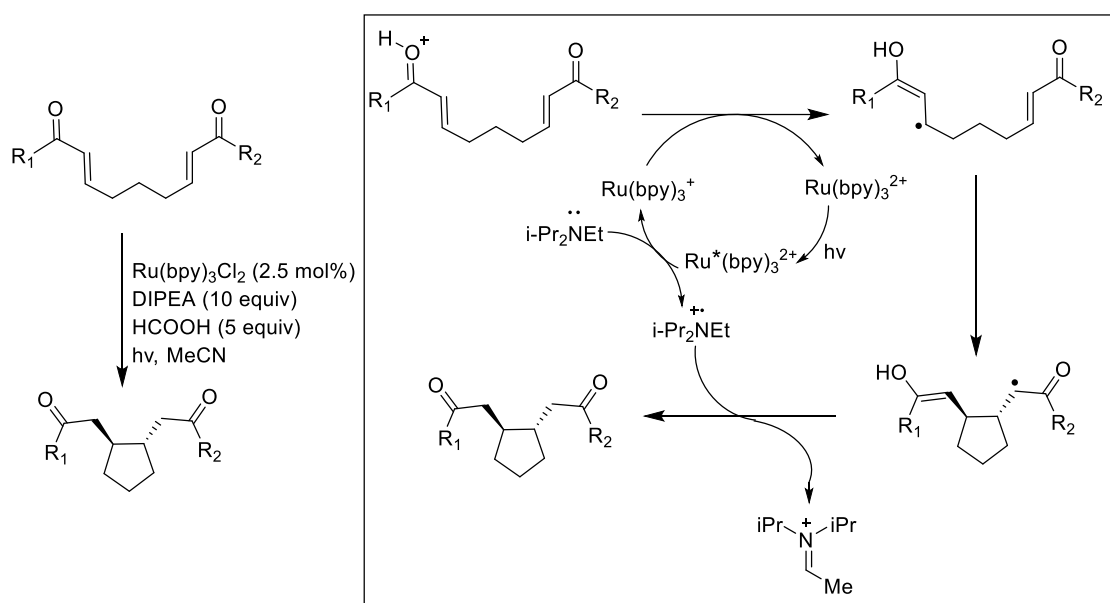
Τα κυκλοπεντάνια αποτελούν σκελετούς ύψιστης σημασίας στην οργανική σύνθεση. Ο κυκλοπεντανικός δακτύλιος συναντάται σε φυσικά προϊόντα τα οποία παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων. Ενδεικτικά, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν αντικαρκινικές και αντικές ιδιότητες και μπορούν να δράσουν κατά του ιού HIV και κατά του γλαυκώματος.^{38, 39, 40} Μία από τις γνωστότερες οικογένειες ενώσεων που φέρουν το δακτύλιο του κυκλοπεντανίου είναι οι προσταγλανδίνες. Οι ενώσεις αυτές επιτελούν διάφορες λειτουργίες στον ανθρώπινο και σε άλλους ζωικούς οργανισμούς, μία από τις οποίες είναι η συμμετοχή τους στη δημιουργία της φλεγμονώδους απόκρισης.⁴¹ Συνεπώς, ο σχηματισμός κυκλοπεντανικών δακτυλίων αποτελεί ένα από τους βασικούς στόχους των συνθετικών χημικών.

Σε αυτό το τμήμα, λοιπόν, θα περιγραφούν φωτοκαταλυόμενες μεθοδολογίες με στόχο τη σύνθεση 1,2-διϋποκατεστημένων κυκλοπεντανίων από α,β -ακόρεστες κετόνες (2-ενόνες). Το 1994 οι Pandey και Hajra συνέθεσαν μία σειρά κυκλοπεντανίων παρουσία ορατού φωτός (405 nm).⁴² Για τη σύνθεση αυτή, ως φωτοοξειδοαναγωγικός καταλύτης χρησιμοποιήθηκε το 9,10-δικυανοανθρακένιο (DCA) και ως δότης ηλεκτρονίου για το σχηματισμό του $\text{DCA}^{\bullet-}$ χρησιμοποιήθηκε η τριφαινυλοφωσφίνη (Ph_3P , Σχήμα 18). Ωστόσο, η συνθετική αυτή μέθοδος παρουσίαζε κάποια μειονεκτήματα, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω.



Σχήμα 18: Βέλτιστες συνθήκες και προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης των Pandey και Hajra⁴²

Το 2011, η ερευνητική ομάδα του Yoon πρότεινε μία εναλλακτική συνθετική μεθοδολογία⁴³ στην οποία χρησιμοποιήθηκε το σύμπλοκο $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ ως φωτοοξειδοαναγωγικός καταλύτης και η N,N -δισοπροπυλοαιθυλαμίνη (DIPEA) ως δότης ηλεκτρονίου και πιθανό τελικό αναγωγικό της αντίδρασης. Ύστερα από δοκιμαστικά πειράματα βρέθηκε ότι η παρουσία του φορμικού οξέος (HCOOH) ήταν απαραίτητη για το σχηματισμό του προϊόντος (Σχήμα 19).

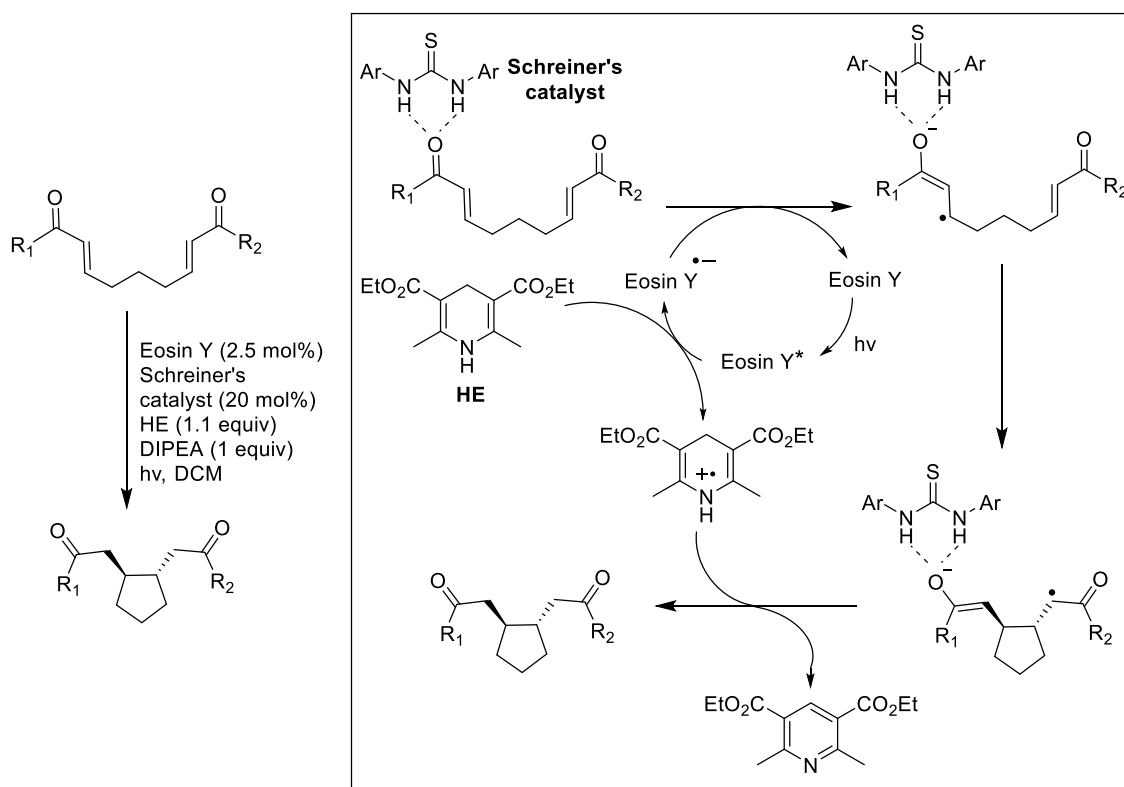


Σχήμα 19: Βέλτιστες συνθήκες και προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης της ομάδας του Yoon⁴³

Η συνθετική προσέγγιση του Yoon και των συνεργατών του φαίνεται να υπερέρχει σε σχέση με αυτή των Pandey και Hajra. Το $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ έχει αρκετά μεγαλύτερο χρόνο ζωής διεγερμένης κατάστασης σε σχέση με το DCA (600 ns vs 15 ns) με αποτέλεσμα στην περίπτωση του $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ να απαιτείται μικρότερη ποσότητα φωτοκαταλύτη. Ακόμα, η πιο ευρεία απορρόφηση ορατού φωτός που παρουσιάζει το $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ επιτρέπει τη χρήση πηγής φωτός μικρότερης έντασης (23 W vs 450 W). Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι με τη μέθοδο του Yoon, οι χρόνοι της αντίδρασης μειώθηκαν σημαντικά καθώς και ότι η διαστεreoεκλεκτικότητα υπέρ του θερμοδυναμικά ευνοούμενου trans προϊόντος αυξήθηκε.

Το 2013, η ερευνητική ομάδα της Zeitler ανέπτυξε μία καινούρια συνθετική μεθοδολογία αναγωγικής κυκλοποίησης 2-ενονών (Σχήμα 20).⁴⁴ Αρχικά, αντικατέστησε το $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ με την eosin Y, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο φιλικότερη προς το περιβάλλον καθώς χρησιμοποιείται ένας οργανικός φωτοκαταλύτης

που δε φέρει μέταλλο. Συνδύασε επίσης τη φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση με την κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου. Για αυτό το σκοπό, χρησιμοποιήθηκε μία θειουρία γνωστή ως καταλύτης του Schreiner. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό της αντίδρασης, η θειουρία σχηματίζει δεσμούς H με το καρβονύλιο της 2-ενόνης με αποτέλεσμα το καρβονύλιο να ενεργοποιείται ώστε να δεχθεί ηλεκτρόνιο από την eosin $Y^{\bullet-}$. Επίσης, η συμμετοχή των εστέρων Hantzsch (HE) και DIPEA ήταν καταλυτική για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Η DIPEA χρησιμοποιήθηκε ως φτωχός δότης H ή/και ως πιθανός δότης ηλεκτρονίου στη διεγερμένη eosin Y. Ίδιο ρόλο είχε και ο HE, μία ένωση γνωστή για τη δράση της ως αναγωγικό αλλά και ως πηγή υδρογόνου. Ο HE είναι ισχυρότερος δότης H σε σχέση με τη DIPEA. Ωστόσο, συνδυασμός και των δύο οδήγησε στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης.



Σχήμα 20: Βέλτιστες συνθήκες και προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης της ομάδας της Zeitler⁴⁴

Είναι αξιοσημείωτο ότι στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιήθηκαν πράσινα 1 W LEDs (530 nm) ως πηγή φωτός ενώ το 1994 και το 2011 είχαν χρησιμοποιηθεί λάμπες υδραργύρου και φθορισμού αντίστοιχα. Γενικά, τα LEDs προτιμούνται στη φωτοχημεία διότι έχουν αρκετά στενό εύρος απορρόφησης (± 20 nm) με αποτέλεσμα να

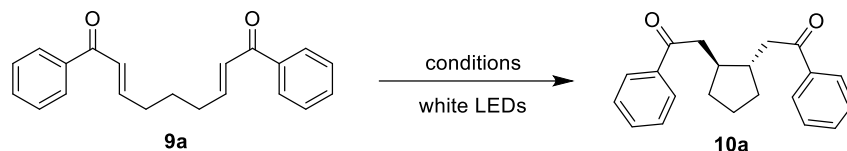
επιτυγχάνεται πιο επιλεκτική ακτινοβόληση του φωτοκαταλύτη και να αποφεύγονται παράπλευρες και ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Επιπλέον, είναι αρκετά οικονομικά.²³ Τέλος, η συνθετική αυτή μέθοδος αποτελεί μία διαστερεοεκλεκτική μέθοδο καθώς σχηματίζεται ως μόνο προϊόν το θερμοδυναμικά ευνοούμενο trans ισομερές.

2.4 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση

Κατόπιν μελέτης των συνθετικών προσεγγίσεων που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα 2.3 προέκυψε η ιδέα ανάπτυξης μίας πιο πράσινης συνθετικής μεθόδου από αυτή της Zeitler,⁴⁴ με τελικό στόχο την εφαρμογή της σε φωτοαντιδραστήρα συνεχούς ροής βασισμένο σε εκνεφωτή, ο οποίος και αναπτύχθηκε το 2017 από την ομάδα του εργαστηρίου μας.⁴⁵ Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκαν διάφορες δοκιμαστικές αντιδράσεις, οι συνθήκες των οποίων απεικονίζονται στον Πίνακα 2. Ως υπόστρωμα για αυτές τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε η συμμετρική άρυλο δικετόνη **9a**.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η δοκιμαστική αντίδραση 1 (Πίνακας 2) βασισμένη στη μέθοδο που είχε προταθεί από την ερευνητική ομάδα της Zeitler. Χρησιμοποιήθηκε η eosin Y, ο HE, η DIPEA και η L-προλίνη ως οργανοκαλύτης που μπορεί να σχηματίσει δεσμούς υδρογόνου σε αντιστοιχία με τη θειουρία. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διχλωρομεθάνιο παρουσία λευκών LED και ολοκληρώθηκε σε 1 ώρα. Η δοκιμαστική αντίδραση αυτή συγκρίθηκε με μία άλλη στην οποία είχε ελαττωθεί στο μισό η ποσότητα της DIPEA (αντίδραση 2) χωρίς, όμως, να παρατηρηθεί διαφορά στο χρόνο ολοκλήρωσης της αντίδρασης. Έπειτα, έγιναν δοκιμαστικές αντιδράσεις, παραλείποντας κάθε φορά την προσθήκη ενός εκ των αντιδραστηρίων που είχαν χρησιμοποιηθεί, (αντιδράσεις 3-6) και προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Απουσία της DIPEA (αντίδραση 3), η αντίδραση είχε σχεδόν ολοκληρωθεί σε χρονικό διάστημα 2 ωρών ενώ απουσία του HE (αντίδραση 4) παρατηρήθηκε σχετικά χαμηλό ποσοστό μετατροπής του αντιδρώντος στο ίδιο χρονικό διάστημα. Χωρίς τη συμμετοχή της L-προλίνης (αντίδραση 5), ωστόσο, η αντίδραση δε φάνηκε να παρουσιάζει κάποια αλλαγή στο χρόνο ολοκλήρωσης της. Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι η L-προλίνη δεν είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Αντίθετα, απουσία της eosin Y (αντίδραση 6), δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος, γεγονός που επιβεβαιώνει

ότι η eosin Y, παρουσία φωτός, είναι υπεύθυνη για την κυκλοποίηση του υποστρώματος **9a**. Αξιοσημείωτο είναι ότι η συμμετοχή μίας πηγής φωτός είναι αναγκαία διότι όταν η ένωση **9a** υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης (αντίδραση 1) στο σκοτάδι δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος.



Αντίδραση	EosinY (mol %)	HE (eq)	DIPEA (eq)	TEOA (eq)	L-proline (mol %)	solvent	time	conversion (%)	isolated yield (%)
1	2.5	1.3	1	-	20	CH ₂ Cl ₂	1 h	100	NM
2	2.5	1.3	0.5	-	20	CH ₂ Cl ₂	1 h	100	NM
3	2.5	1.3	-	-	20	CH ₂ Cl ₂	2 h	93.6	NM
4	2.5	-	1	-	20	CH ₂ Cl ₂	2 h	40	NM
5	2.5	1.3	1	-	-	CH ₂ Cl ₂	1 h	100	61
6	-	1.3	1	-	20	CH ₂ Cl ₂	2 h	0	NM
7	2.5	1.3	0.5	-	-	CH ₂ Cl ₂	40min	100	NM
8	2.5	1.3	0.5	-	-	CH ₂ Cl ₂ degassed	30 min	100	66
9	2.5	1.3	0.5	-	-	MeCN degassed	30 min	100	NM
10	2.5	1.3	0.5	-	-	MeCN/H ₂ O (1:1) degassed	20 min	100	NM
11	2.5	1.3	0.5	-	-	MeOH degassed	15 min	100	NM
12	2.5	1.3	0.5	-	-	EtOH degassed	12 min	100	63
13	2.5	-	0.5	1.1	-	EtOH degassed	2 h & 30 min	100	57
14	2.5	-	-	1.1	-	EtOH degassed	2 h	100	38
15	2.5	-	-	1.6	-	EtOH degassed	1 h	100	47
16	2.5	-	-	3	-	EtOH degassed	1 h	100	51
17	2.5	-	1	2	-	EtOH degassed	1 h & 45 min	100	62
18	2.5	-	1	1	-	EtOH degassed	1 h & 45 min	100	68
19	2.5	-	2	1	-	EtOH degassed	1 h	100	64
20	2.5	-	1	1	20	EtOH degassed	2 h & 30 min	100	48
21 ^[a]	2.5	0.5	0.5	-	-	EtOH degassed	3 h	NC	NM
22 ^[b]	2.5	1.3	0.5	-	-	EtOH degassed	3 h	NC	NM
23	20	-	1	1	-	EtOH degassed	3 h	NC	NM
24	2.5	1.3	1	-	-	EtOH degassed	14 min	100	NM
25	2.5	1.3	2	-	-	EtOH degassed	21 min	100	NM
26	2.5	1.3	-	-	-	EtOH degassed	40 min	100	NM
27	2.5	0.55	0.55	-	-	EtOH degassed	50 min	100	NM
28	2.5	1.3	0.1	-	-	EtOH degassed	10 min	100	NM
29	2.5	1.1	0.1	-	-	EtOH degassed	12 min	100	63

Πίνακας 2 : Δοκιμαστικές αντιδράσεις για την αντίδραση σχηματισμού του κυκλοπεντανίου **10a**

[a] Ανάδευση για 20 min πριν την ακτινοβόληση. [b] Ανάδευση για 20 min και στη συνέχεια φιλτράρισμα πριν την ακτινοβόληση. NM: not measured. NC: not completed.

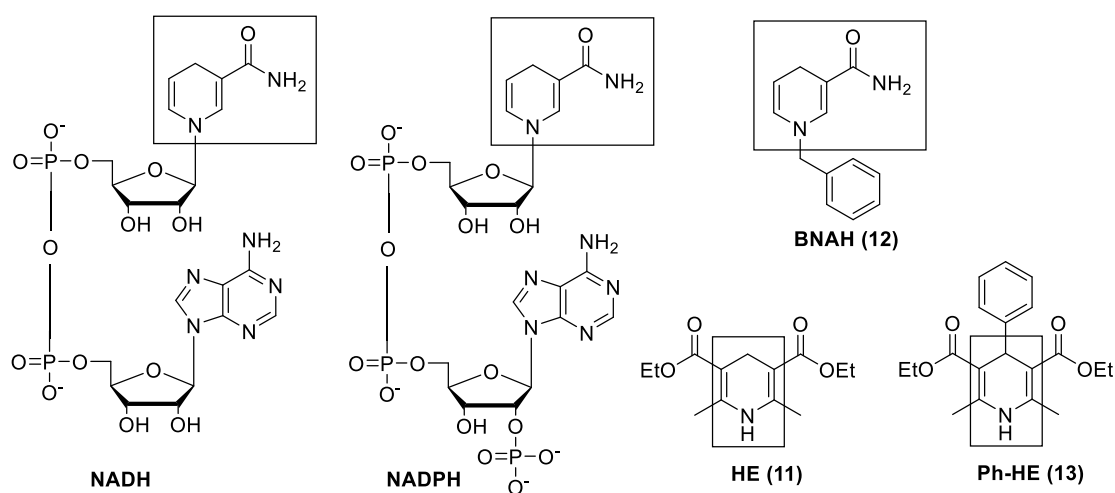
Έπειτα, πραγματοποιήθηκαν δύο ακόμα αντιδράσεις με τις ίδιες συνθήκες με αυτές της δεύτερης δοκιμαστικής αντίδρασης (αντίδραση 2) αλλά με τη διαφορά ότι η L-προλίνη δεν προστέθηκε στο διάλυμα της αντίδρασης (αντίδραση 7 και αντίδραση 8). Στη δεύτερη δοκιμαστική (αντίδραση 8), ο χρόνος για την πλήρη μετατροπή του υποστρώματος **9a** σε προϊόν **10a** ήταν κατά 10 λεπτά λιγότερος, γεγονός που αποδίδεται στο ότι το διάλυμα διγλωρομεθανίου είχε απαερωθεί. Ως επακόλουθο, η παρουσία οξυγόνου φαίνεται να επιβραδύνει την αντίδραση και για αυτό όλα τα διαλύματα των επόμενων αντιδράσεων απαερώθηκαν. Στη συνέχεια, εξετάστηκαν διάφοροι διαλύτες (αντιδράσεις 9-12), σε κανέναν από τους οποίους ο HE δεν ήταν διαλυτός. Από τους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν η αιθανόλη (EtOH) έδωσε το βέλτιστο αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της EtOH, ο χρόνος αντίδρασης μειώθηκε και ολοκληρώθηκε σε 12 μόλις λεπτά. Όμως, λόγω της κακής διαλυτότητας του HE στην EtOH, η οποία θα παρεμπόδιζε την εφαρμογή της μεθόδου στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής με εκνέφωση, δοκιμάστηκε η χρήση ενός άλλου δότη H, της τριαιθανολαμίνης (TEOA). Όμως, όλες οι δοκιμαστικές αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της TEOA (αντιδράσεις 13-20) σε διάφορες ποσότητες αλλά και σε διάφορες αναλογίες με τη DIPEA ολοκληρώθηκαν σε αρκετά μεγαλύτερο χρόνο σε σχέση με την αντίδραση που είχε χρησιμοποιηθεί ο HE. Το υπόστρωμα **9a** υποβλήθηκε σε μία ακόμα αντίδραση (αντίδραση 23) στην οποία χρησιμοποιήθηκε η TEOA και η DIPEA σε αναλογία 1:1 και η eosin Y σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τις προηγούμενες αντιδράσεις (20 mol% vs 2.5 mol%) χωρίς όμως να παρατηρηθούν βελτιωμένα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, δεν είχε καταναλωθεί όλη η ποσότητα του αντιδρώντος. Επομένως, συνεχίστηκαν οι δοκιμές παρουσία του HE (αντιδράσεις 21, 22), ο οποίος είχε δώσει τα βέλτιστα αποτελέσματα, και ταυτόχρονα, έγιναν προσπάθειες αντιμετώπισης της κακής διαλυτότητας του στην EtOH. Συγκεκριμένα, στην πρώτη δοκιμή (αντίδραση 21), μειώθηκε η ποσότητα του HE και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύθηκε για 20 λεπτά πριν ακτινοβοληθεί στα λευκά LED. Στη δεύτερη δοκιμή (αντίδραση 22), το διάλυμα αναδεύθηκε για 20 λεπτά, όπως και στην πρώτη, και έπειτα έγινε διήθηση για να απομακρυνθεί η ποσότητα του HE που δεν είχε διαλυθεί. Και στις δύο περιπτώσεις, όμως, η αντίδραση δεν είχε ολοκληρωθεί ακόμα και μετά το πέρας 3 ωρών. Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, πέντε ακόμα αντιδράσεις (αντιδράσεις 24-29) με διάφορες αναλογίες HE:DIPEA, από τις οποίες προέκυψε ότι οι βέλτιστες συνθήκες

ήταν αυτές της δοκιμαστικής αντίδρασης 29, η οποία ολοκληρώθηκε σε μόλις 12 λεπτά, με τη χρήση 1.1 ισοδύναμο HE και μόλις 0.1 ισοδύναμο DIPEA.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε η έβδομη (αντίδραση 7) και η δωδέκατη (αντίδραση 12) δοκιμαστική αντίδραση χρησιμοποιώντας ως πηγή φωτός πράσινα LEDs αντί για λευκά. Τα πράσινα LEDs επιλέχθηκαν, διότι η eosin Y παρουσιάζει μέγιστο απορρόφησης στην πράσινη περιοχή του ορατού φάσματος. Όμως, και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε επιβράδυνση της αντίδρασης. Ειδικότερα, στην αντίστοιχη δωδέκατη δοκιμαστική, ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης αυξήθηκε από 12 στα 30 λεπτά, ενώ η αντίστοιχη έβδομη δοκιμαστική έδωσε 80.7% ποσοστό μετατροπής μετά το πέρας 1 ώρας.

Συνεχίζοντας τη διερεύνηση των βέλτιστων συνθηκών της μεθόδου και δεδομένου ότι η παρουσία της υποκατεστημένης θειουρίας (καταλύτης του Schreiner) είχε κριθεί απαραίτητη στη συνθετική μέθοδο που είχε η προταθεί από την ερευνητική ομάδα της Zeitler,⁴⁴ διεξάχθηκαν δύο ακόμα δοκιμαστικές αντιδράσεις. Ωστόσο, σε αυτές τις δοκιμαστικές αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκε η απλή θειουρία, η οποία ήταν διαθέσιμη στο εργαστήριο. Έχει ήδη αποδειχθεί από τις προηγούμενες δοκιμαστικές αντιδράσεις, ότι ο σχηματισμός του κυκλοπεντανίου **10a** πραγματοποιείται επιτυχώς χωρίς την παρουσία κάποιας θειουρίας ή άλλου οργανοκαταλύτη, ωστόσο, αυτές οι δοκιμές έγιναν προκειμένου να διερευνηθεί αν θα υπάρχει κάποια βελτίωση στην αντίδραση. Στην πρώτη αντίδραση, χρησιμοποιήθηκε η eosin Y (2.5 mol%), ο HE (1 equiv), η DIPEA (0.1 equiv) και η θειουρία (20 mol%) σε διαλύτη EtOH. Το τελικό μίγμα ακτινοβολήθηκε με λευκά LEDs και μετά από 12 λεπτά η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί, δηλαδή σε χρονικό διάστημα ίδιο με αυτό αντίδρασης παρόμοιων συνθηκών, στις οποίες δε συμπεριλαμβανόταν η θειουρία (αντίδραση 29, Πίνακας 2). Εν συνεχεία, διεξάχθηκε μία δεύτερη δοκιμή παρόμοια με αυτή της μεθόδου της ομάδας της Zeitler. Ειδικότερα, σε διάλυμα διχλωρομεθανίου προστέθηκε η eosin Y (2.5 mol%), ο HE (1 equiv), η DIPEA (1 equiv) και η θειουρία (20 mol%). Το τελικό διάλυμα ακτινοβολήθηκε με πράσινα LEDs, σε αντιστοιχία με τη μέθοδο της Zeitler, και ύστερα από δύο ώρες αντίδρασης, δεν παρατηρήθηκε πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος (90% μετατροπή). Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι παρουσία της θειουρίας δεν υπάρχει κάποια βελτίωση στην αντίδραση.

Οι επόμενες μελέτες στηρίχτηκαν στην παρατήρηση ότι ο εστέρας HE **11** μοιάζει με τα συνένζυμα NADH και NADPH (Σχήμα 21).⁴⁶ Τα συνένζυμα αυτά είναι απαραίτητα για τη λειτουργία των οξειδοαναγωγασών και αποτελούνται από ένα σκελετό νικοτιναμιδίου και από ένα δινουκλεοτίδιο αδενοσίνης, το οποίο στο NADPH είναι φωσφορυλιωμένο ενώ στο NADH είναι αποφωσφορυλιωμένο. Το μέρος του νικοτιναμιδίου είναι υπεύθυνο για τις αναγωγικές ιδιότητες ενώ το τμήμα του δινουκλεοτιδίου είναι υπεύθυνο για το διαχωρισμό των αναβολικών και των καταβολικών διαδικασιών, ανάλογα με το αν είναι φωσφορυλιωμένο ή όχι.⁴⁷ Ωστόσο το τμήμα του νικοτιναμιδίου είναι αυτό που ενδιαφέρει ένα οργανικό χημικό.



Σχήμα 21: Ομοιότητες των NADH, NADPH με τους εστέρες του Hantzsch

Πραγματοποιήθηκαν, λοιπόν, τρεις δοκιμαστικές αντιδράσεις χρησιμοποιώντας το NADH και το NADPH (Πίνακας 3). Οι δύο πρώτες αντιδράσεις έδωσαν σχετικά χαμηλό ποσοστό μετατροπής μετά από 3 ώρες (αντίδραση 30, 31). Αντίθετα, η τρίτη αντίδραση σε διαλύτη EtOH/H₂O (1:1) είχε ολοκληρωθεί μετά το πέρας 3 ωρών (αντίδραση 32) αλλά σε διάστημα αρκετά μεγαλύτερο από αυτό της αντίστοιχης δοκιμής (αντίδραση 12, Πίνακας 2), που είχε ολοκληρωθεί σε 12 λεπτά. Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι το NADH όπως και το NADPH δε διαλύθηκαν πλήρως σε καμία από τις τρεις δοκιμαστικές αντιδράσεις. Στη συνέχεια, η προσοχή στράφηκε σε ένα ανάλογο των φυσικών συνενζύμων και συγκεκριμένα στο 1-βενζυλο-1,4-διυδρονικοτιναμίδιο (BNAH) **12**, το οποίο συντέθηκε από το αντίστοιχο άλας BNA⁺Br⁻ **14**. Από μετρήσεις, έχει βρεθεί ότι η τιμή της μεταβολής της ενθαλπίας για τη διαδικασία μεταφοράς ενός υδριδίου είναι μικρότερη στην περίπτωση του BNAH (64.2

kcal/mol) σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή του HE (69.3 kcal/mol),⁴⁸ γεγονός που καθιστά το BNAH ισχυρότερο δότη υδριδίου. Σε αντίθεση, όμως, με αυτά τα αποτελέσματα, η δοκιμαστική, στην οποία χρησιμοποιήθηκε το BNAH **12** παρουσίασε σημαντική επιβράδυνση καθώς και μη πλήρη μετατροπή του αντιδρώντος **9a** ακόμα και μετά από 12 ώρες αντίδρασης. Τέλος, σε μία ακόμα προσπάθεια αντιμετώπισης του προβλήματος διαλυτότητας του HE **11**, χρησιμοποιήθηκε ο φαίνυλο-HE **13**. Η σκέψη ήταν ότι ο αρωματικός δακτύλιος θα έκανε το μόριο περισσότερο λιπόφιλο κι έτσι θα διαλυόταν αποτελεσματικότερα στην EtOH. Όμως, ο συγκεκριμένος HE, όχι μόνο δε διαλύθηκε ικανοποιητικά στο διαλύτη αλλά επιβράδυνε την αντίδραση, δίνοντας ένα ποσοστό μετατροπής ίσο με 70% μετά το πέρας 3 ωρών.

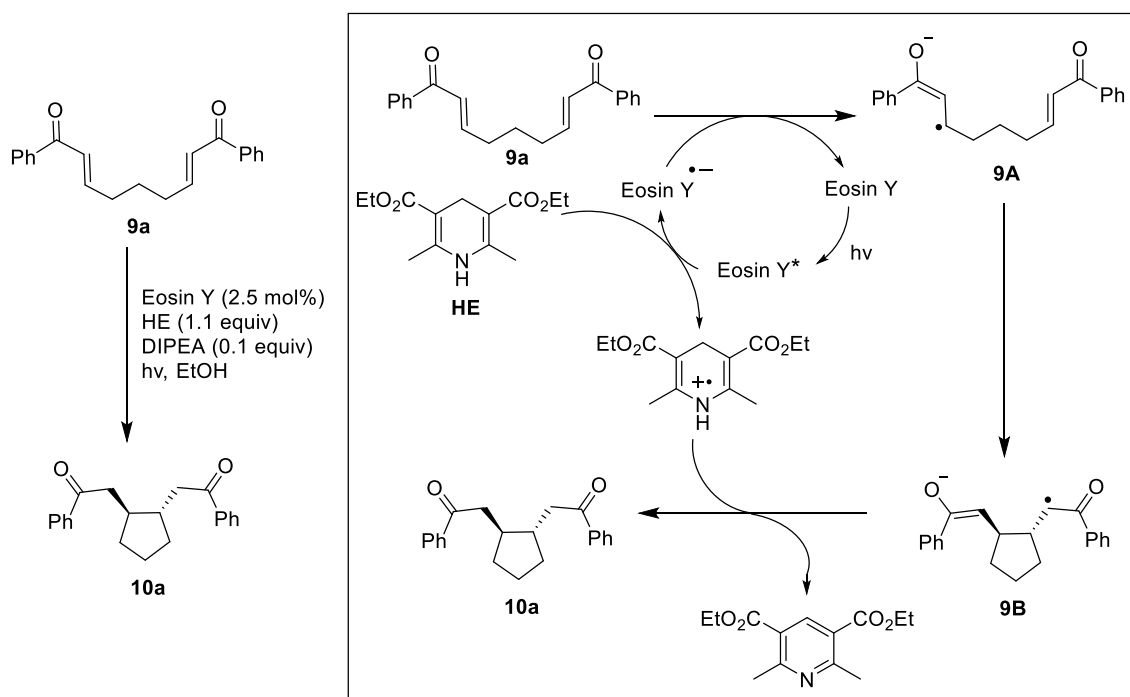
Αντί-δραση	EosinY (mol %)	Δότης υδριδίου	DIPEA (eq)	solvent	time	conversion (%)
30	2.5	NADPH (1.3 eq)	0.5	EtOH degassed	3 h	45
31	2.5	NADH (1.3 eq)	0.5	EtOH degassed	3 h	46.7
32	2.5	NADH (1.3 eq)	0.5	EtOH/H ₂ O (1:1) degassed	3 h	100
33	2.5	BNAH (1.3 eq)	0.5	EtOH degassed	12 h	53.7
34	2.5	Phenyl-HE (1.3 eq)	0.5	EtOH degassed	3 h	70

Πίνακας 3: Δοκιμαστικές αντιδράσεις με χρήση συνενζύμων και του rh-HE

Στη συνέχεια, μελετώντας μία αντίδραση φωτοκατάλυσης στην οποία χρησιμοποιήθηκε σε καταλυτική ποσότητα το BNA⁺, γεννήθηκε μία καινούρια ιδέα. Στη συγκεκριμένη αντίδραση χρησιμοποιούταν το BNA⁺Br⁻, το οποίο, σε κάθε καταλυτικό κύκλο, αναγόταν προς το BNAH με τη βοήθεια του αναγωγικού Na₂S₂O₄.⁴⁹ Συνεπώς, εξετάστηκε αν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μία αντίστοιχη αναγέννηση του HE, γεγονός που θα μείωνε σε καταλυτική την ποσότητα αυτού του εστέρα και κατά συνέπεια θα μείωνε σημαντικά το πρόβλημα της διαλυτότητας του στην EtOH. Ύστερα από δοκιμές, τελικά, επιτεύχθηκε αναγωγή του οξειδωμένου HE με τη χρήση Na₂S₂O₄ και NaHCO₃ σε μίγμα διαλυτών EtOH/H₂O (3:1). Πραγματοποιήθηκαν δύο δοκιμαστικές αντιδράσεις με συνθήκες αντίστοιχες των αντιδράσεων 26 και 28 (Πίνακας 2). Στις δύο αυτές αντιδράσεις, ο HE χρησιμοποιήθηκε σε ποσότητα ίση με 0.1 ισοδύναμο σε διαλύτη EtOH/H₂O (3:1) και παρουσία Na₂S₂O₄ (3 equiv) και NaHCO₃ (3 equiv). Στην πρώτη δοκιμαστική (αντίστοιχη της αντίδρασης 26), η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 50 λεπτά, ενώ στη δεύτερη δοκιμαστική (αντίστοιχη της αντίδρασης 28), η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 20 λεπτά. Παρατηρήθηκε δηλαδή μία επιβράδυνση της αντίδρασης κατά μόνο 10 λεπτά και στις δύο δοκιμές, σε σχέση με το

χρόνο της αντίδρασης στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν στοιχειομετρικές ποσότητες (1.3 equiv) του HE (αντιδράσεις 26, 28).

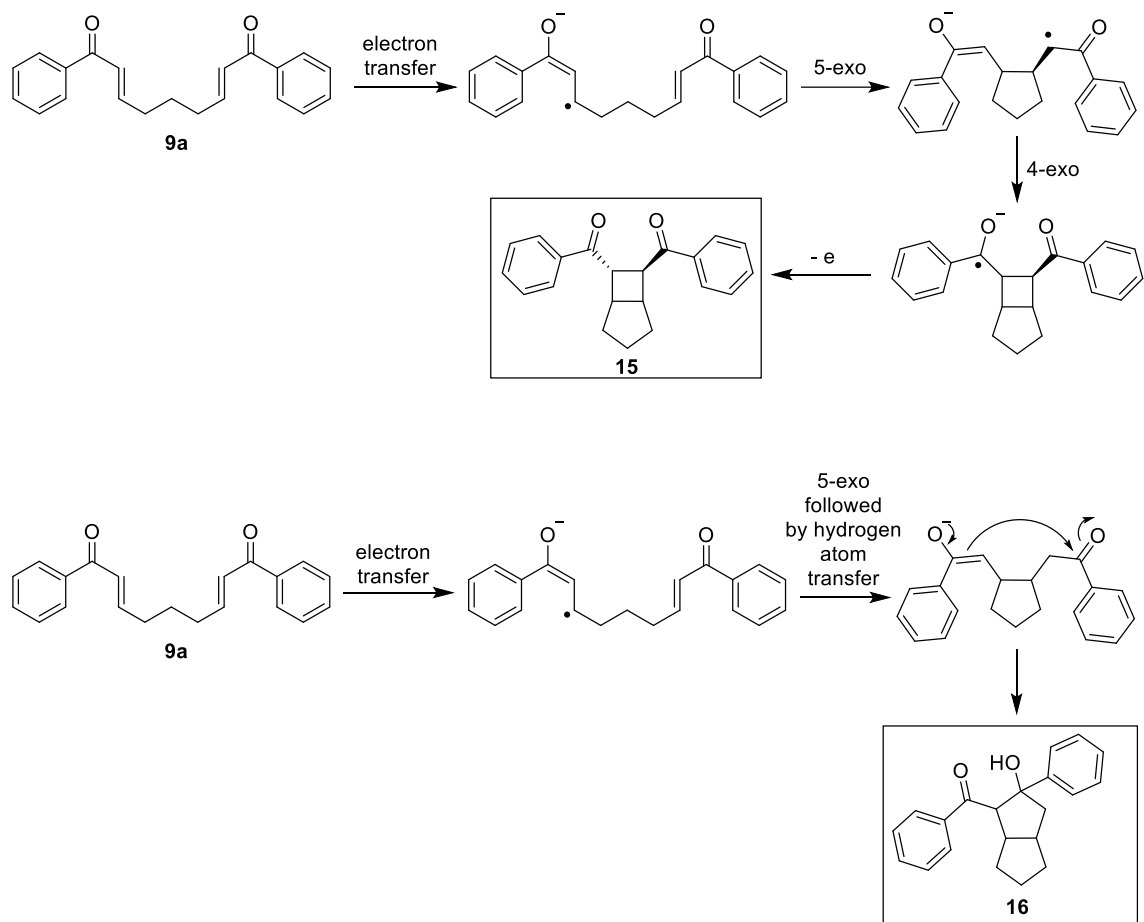
Ο προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού του προϊόντος **10a** (Σχήμα 22) είναι παρόμοιος με αυτόν που προτάθηκε από την ερευνητική ομάδα της Zeitler.⁴⁴ Σε πρώτο στάδιο, η eosin Y διεγείρεται απορροφώντας φως και τότε ο HE **11** μεταφέρει ένα ηλεκτρόνιο στη διεγερμένη eosin Y* μετατρέποντας την στην eosin Y^{•-}. Στη συνέχεια, μεταφέρεται ένα ηλεκτρόνιο από την eosin Y^{•-} στο υπόστρωμα **9a** με αποτέλεσμα το σχηματισμό της ρίζας **9A** και την αναγέννηση του φωτοκαταλύτη. Ακολουθεί 5-εξο κυκλοποίηση της ρίζας **9A** προς σχηματισμό της α-καρβονυλικής ρίζας **9B**, η οποία παγιδεύεται από μία διαδικασία μεταφοράς υδρογόνου από το ριζικό κατιόν του HE και τελικά προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **10a**.



Σχήμα 22: Βέλτιστες συνθήκες και προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού του προϊόντος **10a**

Η απόδοση του επιθυμητού προϊόντος **10a** στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης βρέθηκε ίση με 63%, δηλαδή μία μέτρια απόδοση σε σχέση με την αντίστοιχη απόδοση της μεθόδου της ομάδας της Zeitler (92%). Αυτή η μείωση της απόδοσης οφείλεται κυρίως σε δύο παραπροϊόντα, ο σχηματισμός των οποίων παρατηρήθηκε σε όλες τις δοκιμαστικές αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν. Τα

παραπροϊόντα καθώς και οι προτεινόμενοι μηχανισμοί σχηματισμού τους παρουσιάζονται συνοπτικά στο Σχήμα 23. Η ταυτοποίηση των ενώσεων αυτών έγινε από τη βιβλιογραφία.^{44, 50, 51} Το παραπροϊόν **15** είναι το αποτέλεσμα μίας [2+2] κυκλοπροσθήκης ενώ το παραπροϊόν **16** είναι προϊόν μίας ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης.

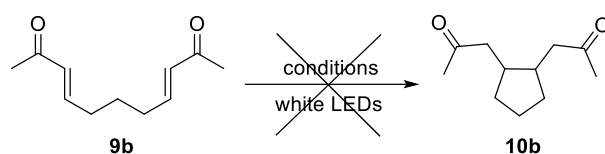


Σχήμα 23: Προτεινόμενοι μηχανισμοί σχηματισμού των παραπροϊόντων **15** και **16**

Γενικά, τα δύο αυτά παραπροϊόντα εμφανίζονται σε πολύ μικρό ποσοστό σε σχέση με το επιθυμητό προϊόν. Ενδεικτικά, στη δωδέκατη δοκιμαστική αντίδραση (Πίνακας 2), ο λόγος **10a/15** βρέθηκε ίσος με 97/3 και ο λόγος **10a/16** ήταν 89/11. Εξαιρέση αποτελούν οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν σε διαλύτη EtOH/H₂O, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση στο σχηματισμό των δύο παραπροϊόντων. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της αντίδρασης 32 (Πίνακας 3), ο λόγοι **10a/15** και **10a/16** βρέθηκαν ότι έχουν τιμή ίση με 50/50. Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι δεν

κατέστη εφικτός ο χρωματογραφικός διαχωρισμός των δύο παραπροϊόντων και συνεπώς πάντα συλλέγονταν ως μίγμα.

Ανάμεσα στις αντιδράσεις του βασικού υποστρώματος **9a**, πραγματοποιήθηκαν και ορισμένες δοκιμαστικές αντιδράσεις σε μία άλλη συμμετρική ακόρεστη δικετόνη **9b**, χωρίς τη χρήση HE. Οι συνθήκες των αντιδράσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

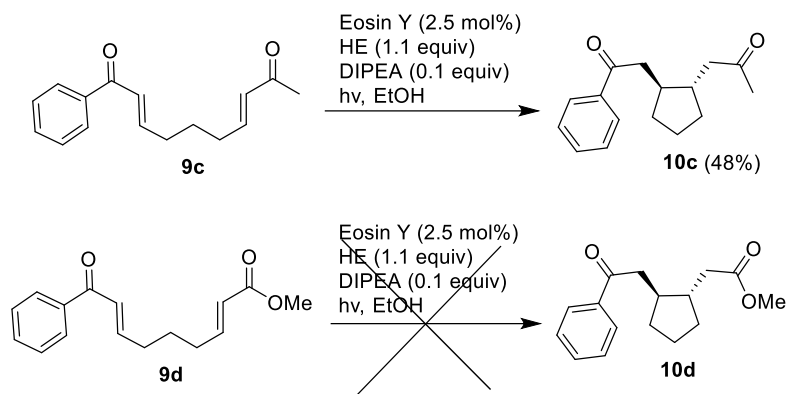


Αντί-δραση	Eosin Y (mol%)	DIPEA (eq)	TEOA (eq)	CeCl ₃ ·7H ₂ O (eq)	L-proline (eq)	solvent	conversion (%)
1	2.5	1	2	-	-	EtOH	0
2	2.5	1	1	-	0.2	EtOH	0
3	2.5	1	1	1	-	EtOH	0
4	2.5	1	1	1	-	MeOH	0
5	2.5	1	1	1	-	EtOH/H ₂ O (4.6:1)	0

Πίνακας 4: Δοκιμαστικές αντιδράσεις για την αντίδραση σχηματισμού του κυκλοπεντανίου **10b**

Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκαν 5 δοκιμαστικές αντιδράσεις παρουσίας ή μη του CeCl₃·7H₂O ή της L-προλίνης. Το CeCl₃·7H₂O χρησιμοποιήθηκε με σκοπό την ενεργοποίηση του καρβονυλίου του υποστρώματος **9b**. Το CeCl₃·7H₂O δεν παρουσίαζε καλή διαλυτότητα στην EtOH, ούτε σε μίγμα EtOH/H₂O. Αντίθετα, στην περίπτωση της MeOH, το διάλυμα που προέκυψε ήταν διαυγές. Ωστόσο, καμία από αυτές τις δοκιμές δεν οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν **10b**.

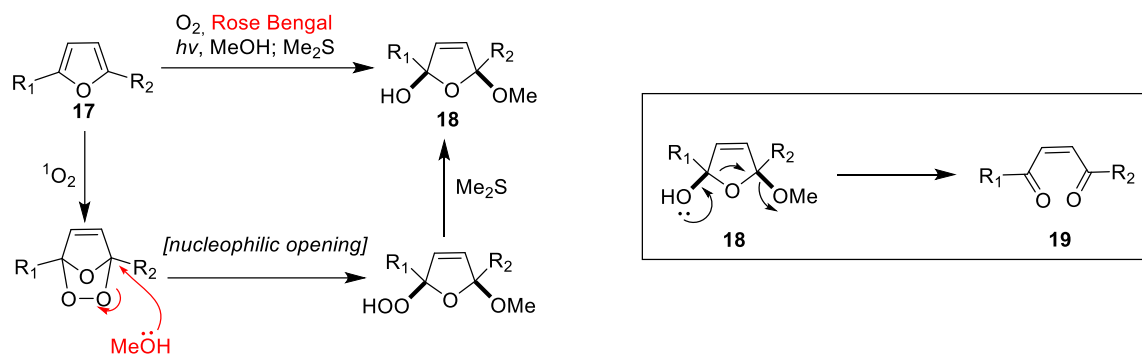
Τέλος, στις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης υποβλήθηκαν δύο μη συμμετρικά υποστρώματα, τα **9c** και **9d** (Σχήμα 24). Ωστόσο, μόνο η δικετόνη **9c** έδωσε το προϊόν **10c** σε ποσοστό ίσο με 48% σε χρονικό διάστημα 40 λεπτών. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος στην περίπτωση της ένωσης **9d**, η οποία έφερε ένα μέθυλο εστέρα.



Σχήμα 24: Αντιδράσεις σχηματισμού των κυκλοπεντανίων **10c** και **10d**

2.5 Εφαρμογή της μεθόδου για την ήπια αναγωγή του διπλού δεσμού 2-ακόρεστων 1,4-δικετονών

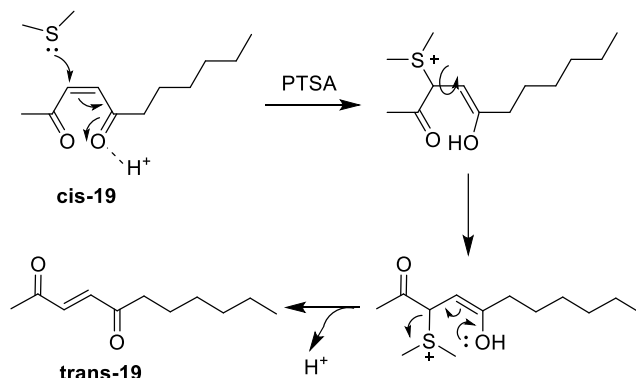
Όπως αναφέρθηκε στο τμήμα 1.3, ένα φουράνιο όπως το **17** μπορεί να αντιδράσει με το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο (Σχήμα 25). Η αντίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός ενδοϋπεροξειδίου, το οποίο υφίσταται πυρηνόφιλη προσβολή από το διαλύτη (MeOH) και ανοίγει προς το αντίστοιχο υδροϋπεροξειδίου. Επακόλουθη προσθήκη του διμεθυλοσουλφιδίου (Me₂S) οδηγεί στο σχηματισμό της ημιακετάλης **18**, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μία «κρυμμένη» δικαρβονυλική ένωση και ειδικότερα ως μία 2-ακόρεστη 1,4-δικετόνη **19** (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Πορεία προς σχηματισμό της δικαρβονυλικής ένωσης **19**

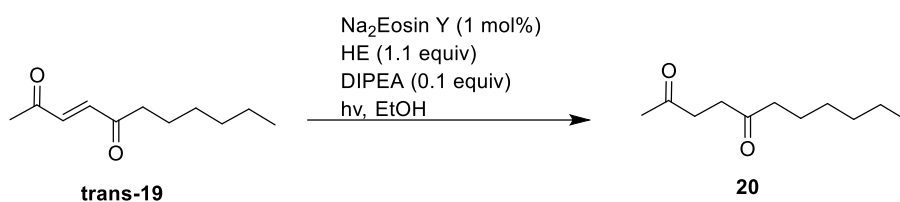
Η ακόρεστη δικετόνη **19** υποβλήθηκε στις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης της φωτοκαταλυτικής μεθόδου, που αναπτύχθηκε στην προηγούμενη ενότητα, προκειμένου να διερευνηθεί αν θα υποστεί κάποια μετατροπή. Η μόνη διαφοροποίηση στις συνθήκες ήταν ότι χρησιμοποιήθηκε το δινάτριο άλας της eosin Y και η ποσότητα του μειώθηκε στο 1 mol%. Αρχικά, συντέθηκε η trans ακόρεστη δικετόνη **19**, η οποία

προκύπτει από την αναδιάταξη της αντίστοιχης *cis* δικετόνης **19** παρουσίας Me_2S και του οξέος PTSA σε διαλύτη CH_2Cl_2 (Σχήμα 26).



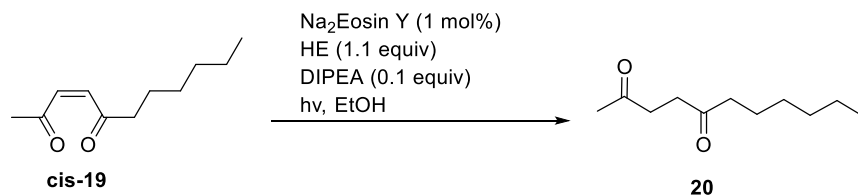
Σχήμα 26: Πιθανός μηχανισμός μετατροπής της ένωσης *cis*-**19** σε *trans*-**19**

Στη συνέχεια το υπόστρωμα *trans*-**19** υποβλήθηκε σε αντίδραση φωτοκατάλυσης (Σχήμα 27) και παρατηρήθηκε μετατροπή της ακόρεστης 1,4-δικετόνης προς την αντίστοιχη κορεσμένη 1,4-δικετόνη **20** μετά το πέρας 1 ώρας και με απόδοση 40%. Πραγματοποιήθηκε δηλαδή αναγωγή του διπλού δεσμού.



Σχήμα 27: Αντίδραση σχηματισμού της δικετόνης **20** από το υπόστρωμα *trans*-**19**

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και στο υπόστρωμα *cis*-**19** δίνοντας επιτυχώς το ίδιο προϊόν **20** μετά το πέρας 1 ώρας αντίδρασης και σε ποσοστό ίσο με 40%.



Σχήμα 28: Αντίδραση σχηματισμού της δικετόνης **20** από το υπόστρωμα *cis*-**19**

Πραγματοποιήθηκαν επίσης δοκιμές σε διάφορους διαλύτες (MeOH, MeCN, iPrOH και ξηρή EtOH). Ωστόσο, η EtOH, που είχε χρησιμοποιηθεί αρχικά, φαίνεται να αποτελεί βέλτιστο διαλύτη δίνοντας καθαρότερα φάσματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απόδοση της αντίδρασης με διαλύτη τη ξηρή EtOH ήταν 40%, όμοια δηλαδή με την απόδοσης της αρχικής αντίδρασης. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι η ξηρότητα του διαλύτη δεν επηρεάζει τη συγκεκριμένη αντίδραση. Επιπλέον, συμπεράθηκε ότι η eosin είναι απαραίτητη καθώς απουσία της παρατηρήθηκαν μόνο ίχνη προϊόντος μετά το πέρας 5 περίπου ωρών. Τέλος, η συνθετική αυτή μέθοδος λειτούργησε επιτυχώς και σε one-pot διαδικασία. Ξεκινώντας δηλαδή, από το φουράνιο **17** και με χρήση της Na₂Eosin Y ως φωτοευαισθητοποιητή, αντί για το rose Bengal, επιτεύχθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **20**.

Η ενδελεχής μελέτη της συγκεκριμένης μεθόδου με στόχο τη βελτιστοποίηση της συνεχίζεται στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας της Μαρίας Καλούμενου.

2.6 Συμπεράσματα

Σε πρώτη φάση, αναπτύχθηκε μία πιο πράσινη μέθοδος αναγωγικής κυκλοποίησης 2-ενονών σε σχέση με την πιο πρόσφατη μέθοδο της ομάδας της Zeitler. Ειδικότερα, ο τοξικός διαλύτης του διχλωρομεθανίου αντικαταστάθηκε με ένα πράσινο διαλύτη όπως η EtOH και ταυτόχρονα επιτεύχθηκε σημαντική μείωση του χρόνου ολοκλήρωσης της αντίδρασης του βασικού υποστρώματος **9a**, από τις 2 ώρες στα 12 λεπτά. Ακόμα, αποδείχθηκε ότι η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς την παρουσία θειουρίας ή κάποιου άλλου οργανοκαταλύτη, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των απαιτούμενων αντιδραστηρίων. Επίσης, η ποσότητα της DIPEA μειώθηκε σε μόλις 0.1 ισοδύναμα. Τέλος, η μέθοδος συνέχισε να είναι διαστερεοεκλεκτική αφού παρατηρήθηκε σχηματισμός μόνο του θερμοδυναμικά ευνοούμενου trans κυκλοπεντανίου **10a**. Ωστόσο δύο βασικά μειονεκτήματα της συνθετικής αυτής μεθοδολογίας είναι οι μέτριες αποδόσεις της καθώς και ο σχηματισμός δύο παραπροϊόντων. Η συγκεκριμένη συνθετική μέθοδος, ακόμα, δε φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλο εύρος εφαρμογής διότι επιτυχημένες αντιδράσεις ήταν μόνο αυτές στις οποίες το υπόστρωμα έφερε μία ή δύο α,β ακόρεστες άρυλο κετόνες. Η μέθοδος

δεν εφαρμόστηκε στο φωτοαντιδραστήρα συνεχούς ροής λόγω της κακής διαλυτότητας του HE στην EtOH.

Στο δεύτερο μέρος, η προαναφερθείσα ήπια φωτοκαταλυτική μέθοδος βρήκε εφαρμογή στην αναγωγή του διπλού δεσμού των 2,3-ακόρεστων 1,4-δικετονών **19** στις αντίστοιχες κορεσμένες δικετόνες **20**. Είναι αξιοσημείωτο επίσης, ότι μέσω αυτής της μεθόδου μπορούν να προκύψουν κορεσμένες 1,4-δικετόνες μέσω μίας one-pot διαδικασίας ξεκινώντας από απλά υποκατεστημένα φουράνια. Ωστόσο, επιπλέον δοκιμές με στόχο τη βελτιστοποίηση των συνθηκών και τη διερεύνηση του εύρους εφαρμογής της συνεχίζονται.

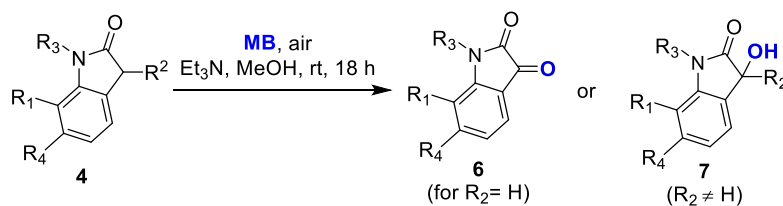
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πειραματικό μέρος

3.1 Γενικές τεχνικές

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Η λυχνία για τις φωτοοξειδώσεις ήταν xenon Variac Eimac Cermax 300W. Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (TLC) χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια silica gel (60F-254). Η UV ακτινοβολία αποτέλεσε τη μέθοδο οπτικής παρατήρησης των πλακιδίων ενώ για την εμφάνιση των πλακιδίων έγινε χρήση όξινου διαλύματος φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/ θειϊκού δημητρίου IV (cerium (IV) sulfate). Η εμφάνιση γινόταν μετά από εμφύσηση του πλακιδίου στο διάλυμα και τοποθέτηση του σε θερμαινόμενη πλάκα. Συγκεκριμένα, το διάλυμα εμφάνισης αποτελείται από H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·H₂O (1.0 g) και φωσφομολυβδαινικό οξύ (1.5 g). Όλες οι ευαίσθητες στην υγρασία αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα Ar. Ο καθαρισμός των προϊόντων γινόταν με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση. Ως υλικό πλήρωσης της κολώνας χρησιμοποιήθηκε το SiO₂ (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) ενώ για την έκλουση γινόταν επιλογή του κατάλληλου συστήματος διαλυτών ανάλογα με την πολικότητα του προϊόντος καθώς και των τυχόν παραπροϊόντων. Τέλος, τα φάσματα NMR λήφθηκαν σε όργανο Bruker Avance-III-500 και Avance-300. Τα φάσματα βαθμονομήθηκαν με χρήση καταλοίπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο (7.26 ppm για ¹H NMR και 77.00 για ¹³C NMR σε CDCl₃). Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintet, m = multiplet, br = broad.

3.2 Πειραματικό μέρος Κεφαλαίου 1

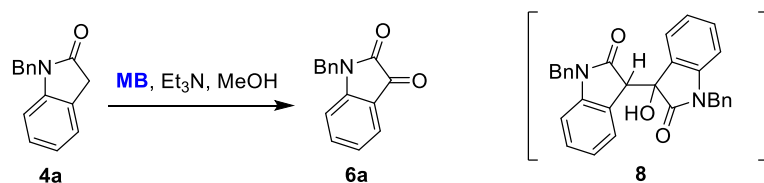


Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση ισατινών **6** και 3-υδροξυ-2-οξινδολίων **7** από 2-οξινδόλια **4**

Η πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των 2-οξινδολίων **4** περιγράφεται στη διδακτορική διατριβή του Δρ. Μύρωνα Τριανταφυλλάκη.²¹

Σε ένα διάλυμα 2-οξινδολίου **4** (0.3 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (3 mL) προστέθηκε το μπλε του μεθυλενίου (4.8 mg, 0.015 mmol, 0.05 eq) και η Et₃N (41.7 μL, 0.3 mmol, 1 eq). Ένας μερικός αποχρωματισμός του αρχικού μπλε διαλύματος παρατηρήθηκε μετά την προσθήκη της Et₃N. Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και με ελαφρώς ανοιχτό καπάκι ώστε να υπάρχει αρκετό οξυγόνο, το οποίο είναι απαραίτητο για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (18 ώρες), όπως υποδείχθηκε με TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

Η ίδια πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη κλίμακα για το υπόστρωμα **4a** (1 mmol) και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Το προϊόν **6a** απομονώθηκε σε ποσοστό 71%.



1-Benzylindoline-2,3-dione (**6a**)

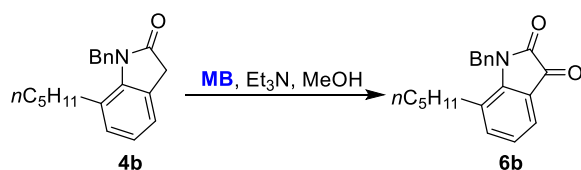
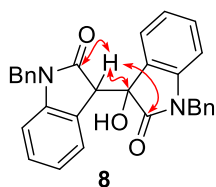
Η ένωση **6a** συντέθηκε σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική πειραματική διαδικασία. Η ένωση **6a** απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1). Απόδοση 73%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.60 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.48 (td, *J*₁=7.8 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.09 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.2, 158.2, 150.7, 138.3, 134.4, 129.0 (2C), 128.1, 127.4 (2C), 125.4, 123.8, 117.6, 111.0, 44.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₅H₁₂NO₂: 238.0863 [M+H]⁺; found: 238.0871.

Μετά από περίπου 2 ώρες αντίδρασης, παρατηρήθηκε το διμερές **8**, το οποίο απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.47$ (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 7H), 7.14 (t, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.72-6.62 (m, 5H), 6.06 (brs, 1H), 5.04 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=15.4$, 2H), 4.39 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 175.7$, 175.2, 144.1, 143.5, 135.1, 135.0, 130.6, 129.0, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.6 (2C), 127.3 (2C), 127.2, 126.8 (2C), 124.5 (2C), 123.4, 122.6 (2C), 109.8, 109.6, 77.2, 49.9, 44.1, 43.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$: 461.1860 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 461.1868.

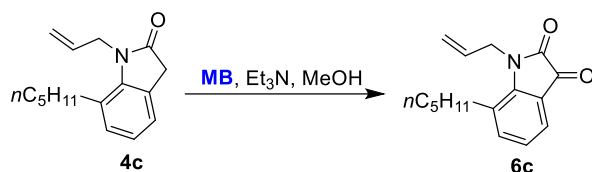
Χαρακτηριστικές HMBC συσχετίσεις



1-Benzyl-7-pentylindoline-2,3-dione (**6b**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **6b** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 72%.

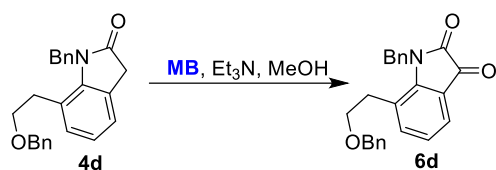
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.54$ (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.19 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.48 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.86 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 183.6$, 159.8, 147.7, 141.7, 135.8, 129.1 (2C), 127.7, 127.4, 125.5 (2C), 124.1, 123.6, 119.2, 45.5, 31.9, 31.5, 31.2, 22.4, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 308.1645 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 308.1656.



1-Allyl-7-pentylindoline-2,3-dione (**6c**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν **6c** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 72%.

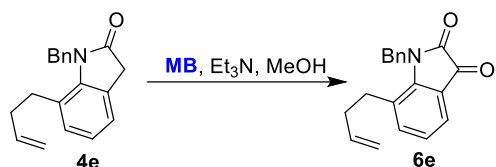
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.50$ (dd, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.93 (ddt, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=10.6$ Hz, $J_3=4.3$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 2.68 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 0.91 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 183.6, 159.3, 147.7, 141.5, 131.8, 127.1, 123.9, 123.6, 119.0, 116.6, 43.9, 31.9, 31.5, 31.3, 22.4, 14.0$ ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 258.1489 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 258.1488.



1-Benzyl-7-(2-(benzyloxy)ethyl)indoline-2,3-dione (**6d**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **6d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.57$ (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 7H), 7.19 (m, 4H), 7.06 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.48 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.1$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 183.5, 159.6, 148.5, 142.1, 137.7, 135.9, 129.0$ (2C), 128.4 (2C), 127.7, 127.5, 127.4 (2C), 125.7 (2C), 124.0 (2C), 123.9, 119.1, 73.1, 70.1, 45.2, 31.6 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 372.1594 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 372.1600.



1-Benzyl-7-(but-3-enyl)indoline-2,3-dione (**6e**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **6e** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 78%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.56 (dd, *J*₁=7.3 Hz, *J*₂=1.1 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.18 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.06 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.69 (ddt, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=10.3 Hz, *J*₃=6.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.00 (dd, *J*₁=10.3 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.19 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.5, 159.7, 147.8, 141.6, 136.2, 135.7, 129.1 (2C), 127.7, 126.3, 125.6 (2C), 124.1, 123.8, 119.2, 116.0, 45.5, 35.7, 30.3 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₉H₁₈NO₂: 292.1332 [M+H]⁺; found: 292.1335.



1-Methyl-7-pentylindoline-2,3-dione (**6f**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **6f** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 4:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 71%.

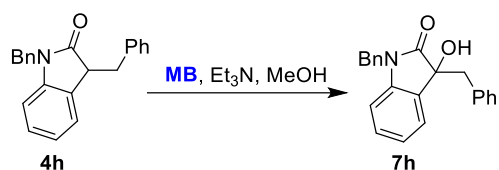
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.47 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*₁=7.8 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.82 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 183.7, 159.4, 148.3, 141.5, 127.2, 123.8, 123.4, 118.8, 32.1, 31.5, 31.4, 29.4, 22.4, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₄H₁₈NO₂: 232.1332 [M+H]⁺; found: 232.1335.



1-Benzyl-6-methylindolin-2,3-dione (**6g**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **6g** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 4:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Απόδοση 71%.

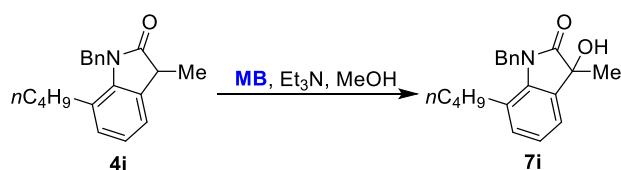
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 182.5, 158.9, 151.1, 150.7, 134.7, 129.0 (2C), 128.0, 127.3 (2C), 125.4, 124.6, 115.5, 111.6, 43.9, 23.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for C₁₆H₁₄NO₂: 252.1019 [M+H]⁺; found: 252.1021.



1,3-Dibenzyl-3-hydroxyindolin-2-one (**7h**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **7h** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 8:1 → 3:1) και απομονώθηκε ως λευκό στερεό. Απόδοση 70%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.40 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 8H), 6.95 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.69 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 6.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.45 (d, *J*=12.7, 1H), 3.36 (d, *J*=12.7 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.8, 142.6, 134.8, 133.8, 130.4 (2C), 129.7, 129.2, 128.6 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 126.8, 126.6 (2C), 124.4, 122.9, 109.5, 77.6, 44.7, 43.7 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for C₂₂H₂₀NO₂: 330.1489 [M+H]⁺; found: 330.1495.

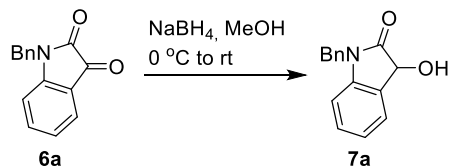


1-Benzyl-7-butyl-3-hydroxy-3-methylindolin-2-one (**7i**)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που προαναφέρθηκε. Το προϊόν **7i** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 8:1 → 4:1) και απομονώθηκε ως λευκό στερεό. Απόδοση 71%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.35\text{-}7.27$ (m, 3H), 7.24 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.17 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.33 (brs, 1H), 2.48 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 180.0, 139.0, 136.8, 132.5, 132.4, 128.9$ (2C), 127.2, 125.8, 125.5 (2C), 123.4, 121.3, 72.8, 45.0, 34.7, 31.2, 25.5, 22.5, 13.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 310.1802 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 310.1823.

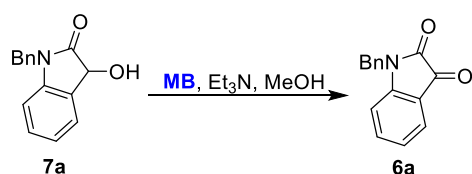
Σύνθεση του 1-benzyl-3-hydroxyindolin-2-one (**7a**)



Η 1-Benzylindoline-2,3-dione **6a** (71 mg, 0.3 mmol, 1 eq) διαλύθηκε σε διαλύτη MeOH (3 mL) και το NaBH₄ (17 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq) προστέθηκε στους 0 °C. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία. Η αντίδραση ελέγχθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της (10 λεπτά), προστέθηκε H₂O (1 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (3x 3 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράθηκαν με Na₂SO₄. Ακολούθησε διήθηση για την απομάκρυνση του ξηραντικού και συμπύκνωση υπό κενό για την απομάκρυνση του διαλύτη. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 6:1 → 2:1) και απομονώθηκε το **7a** ως λευκό στερεό. Απόδοση 82%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.47$ (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.7$, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.94 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.17 (brs, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 177.4, 142.9, 135.2, 129.6, 128.8$ (2C), 127.7, 127.3 (2C), 127.0, 125.2, 123.2, 109.5, 69.8, 43.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 240.1019 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 240.1005.

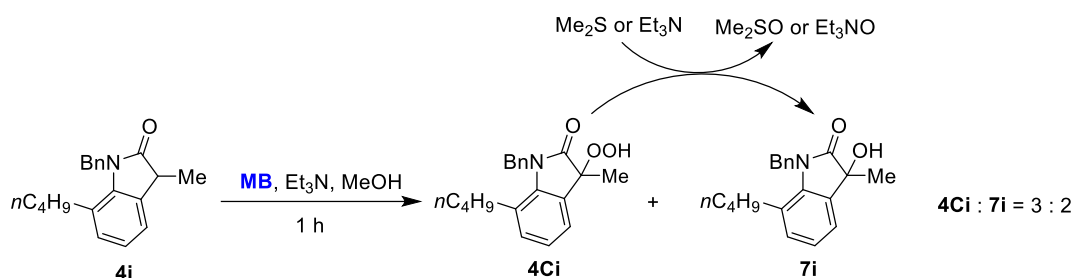
Οξείδωση του 3-υδροξυ-2-οξινδολίου **7a** στην ισατίνη **6a**



Σε διάλυμα του **7a** (48 mg, 0.2 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (3 mL), προστέθηκε Et₃N (28 μL, 0.2 mmol, 1 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (8 ώρες), όπως υποδείχθηκε από το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το προϊόν **6a** απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 5:1). Απόδοση 50%.

Η ίδια αντίδραση οξείδωσης επαναλήφθηκε υπό τις συνθήκες της γενικής πειραματικής διαδικασίας (προστέθηκαν 3.2 mg, 0.01 mmol MB) στην ίδια κλίμακα με αυτή που αναφέρεται παραπάνω. Η συγκεκριμένη αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 2 ώρες και το προϊόν **6a** απομονώθηκε σε ποσοστό ίσο με 74%.

Οξείδωση του 3-μεθυλο-2-οξινδολίου **4i** για την ταυτοποίησης του ενδιάμεσου υδροπεροξειδίου **4Ci**

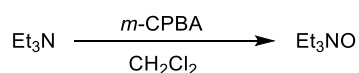


Σε διάλυμα του **4i** (44mg, 0.15 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (1.5 mL), προστέθηκε μπλε του μεθυλενίου (2.4 mg, 0.0075 mmol, 0.05 eq) και Et₃N (20.8 μL, 0.15 mmol, 1 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, οπότε και παρατηρήθηκε πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος **4i**. Τότε, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και λήφθηκε φάσμα ¹H-NMR του ακάθαρτου μίγματος. Από το φάσμα αυτό αποδείχθηκε η ύπαρξη μίγματος των **4Ci** και **7i** σε αναλογία 3:2. Έπειτα, το υδροπεροξειδίο **4Ci** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 5:1) και απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό με απόδοση 21%.

Κατεργασία τη ένωσης **4Ci** με 4 ισοδύναμα Me₂S σε διαλύτη CHCl₃ για 30 λεπτά έδωσε το προϊόν **7i** ως μόνο προϊόν.

Επιπρόσθετα, το καθαρό **4Ci** κατεργάστηκε με 1 ισοδύναμο Et₃N σε διαλύτη MeOH. Μετά από 18 ώρες, η ένωση **7i** είχε σχηματιστεί (76% μετατροπή). Ταυτόχρονα είχε σχηματιστεί και το N-οξειδίο της τριαιθυλαμίνης. Για την απόδειξη σχηματισμού του Et₃NO, το φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντίδρασης συγκρίθηκε με το φάσμα του Et₃NO, η διαδικασία σύνθεσης του οποίου περιγράφεται παρακάτω. Αυτό το πείραμα δείχνει ότι η αναγωγή του ενδιάμεσου υδροπεροξειδίου τύπου **4C**, σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 9), πραγματοποιείται από την Et₃N. Αυτή η αντίδραση αναγωγής είναι αργή και δεν ολοκληρώνεται σε 18 ώρες. Ωστόσο, η σημαντική ποσότητα του προϊόντος **7i** που παρατηρείται μετά το πέρας 1 ώρας (βλέπε παραπάνω) αποτελεί ένδειξη ότι και μία άλλη ένωση, εκτός από την Et₃N, μπορεί να δρα ως αναγωγικός παράγοντας όπως το λεύκο μπλε του μεθυλενίου (LMBH).

Σύνθεση του Et₃NO



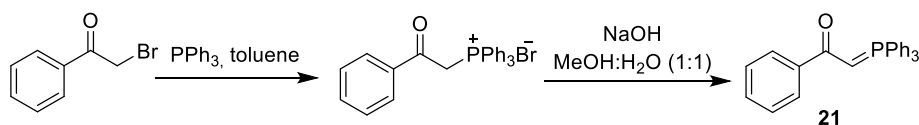
Σε ένα διάλυμα Et₃N (418 μL, 3 mmol, 1 eq) σε CHCl₃ (7 mL), προστέθηκε στάγδην ένα διάλυμα *m*-CPBA (70%, 740 mg, 3 mmol, 1 eq) σε CHCl₃ (7 mL) στους 0 °C. Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης φιλτραρίστηκε από μία κολώνα που περιείχε βασική αλούμινα (24 g). Η αλούμινα, έπειτα, εκλούστηκε με CH₂Cl₂ (15 mL) και ακολούθως με CH₂Cl₂:MeOH = 3:1 (20 mL). Το διηθήματα συμπυκνώθηκαν υπό κενό προς απόδοση του N-οξειδίου της τριαιθυλαμίνης ως λευκό στερεό. Απόδοση 73%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.18 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 59.4, 8.5 ppm.

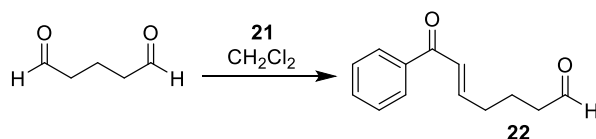
3.3 Πειραματικό μέρος Κεφαλαίου 2

Σύνθεση του 1-Phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethanone (**21**)



Σε διάλυμα της 2-βρωμοακετοφαινόνης (3.82 g, 19.2 mmol, 1 eq) σε διαλύτη τολουόλιο (75 mL), προστέθηκε PPh₃ (5.29 g, 20.16 mmol, 1.05 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 μέρα, όπου και παρατηρήθηκε καταβύθιση λευκού στερεού. Το εναιώρημα διηθήθηκε και πραγματοποιήθηκαν εκπλύσεις με ζεστό τολουόλιο. Στη συνέχεια, απομακρύνθηκε το τολουόλιο μέσω της τοποθέτησης του στερεού σε αντλία κενού. Το λευκό στερεό, έπειτα, διαλύθηκε σε μίγμα διαλυτών MeOH:H₂O (1:1, 30 mL MeOH και 30 mL H₂O), προστέθηκε διάλυμα NaOH 1M μέχρι το pH να γίνει βασικό και το διάλυμα αφέθηκε υπό έντονη ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά. Ακολούθησε εκχύλιση του διαλύματος της αντίδρασης με CH₂Cl₂ (2 x 40 mL) και έκπλυση των οργανικών φάσεων με κορεσμένο διάλυμα NaCl (1 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με MgSO₄, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση, και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό με αποτέλεσμα να προκύψει το προϊόν **21** ως λευκό στερεό. Απόδοση 85%.

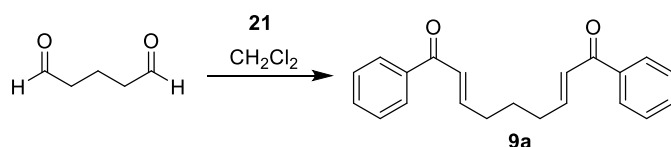
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.97 (m, 2H), 7.70 (m, 6H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (m, 6H), 7.35 (m, 3H), 4.43 (d, *J*_{H-P}=23.5 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 184.8, 141.2 (d, *J*_{C-P}=14.4 Hz), 133.1 (d, *J*_{C-P}=10.1 Hz), 131.9 (d, *J*_{C-P}=2.6 Hz), 129.3, 128.8 (d, *J*_{C-P}=12.3 Hz), 127.7, 126.8, 126.6, 50.7 (d, *J*_{C-P}=111.4 Hz) ppm.



(5E)-7-Oxo-7-phenyl-5-heptenal (**22**)

Σε διάλυμα της γλουταραλδεϋδης (50% σε H₂O, 216.3 mg, 1.08 mmol, 4 eq) σε διαλύτη MeCN (2 mL), προστέθηκε το 1-phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethanone **21** (103.3 mg, 0.27 mmol, 1 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 μέρα. Για την απομάκρυνση της περίσσειας αντιδρώντος, το διάλυμα αραιώθηκε με οξικό αιθυλεστέρα (4 mL) και πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με H₂O (3 x 2 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με MgSO₄, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση, και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το μίγμα, έπειτα, διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 8:1 → 5:1 → 2:1) και το προϊόν **22** απομονώθηκε ως υποκίτρινο λάδι. Απόδοση 55%.

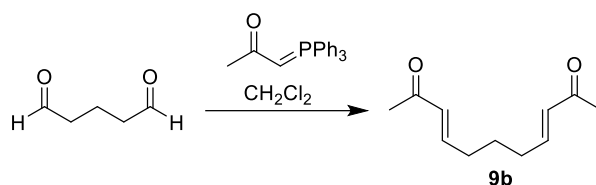
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 9.80$ (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.02 (dt, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J_1=15.0$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 2.53 (td, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (qu, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 201.7$, 190.6, 148.0, 137.7, 132.8, 128.6, 128.5, 126.6, 43.0, 31.9, 20.5 ppm.



(2E,7E)-1,9-Diphenyl-2,7-nonadiene-1,9-dione (9a)

Σε διάλυμα της γλουταραλδεϋδης (50% σε H_2O , 2.9 g, 14.5 mmol, 1 eq) σε διαλύτη CH_2Cl_2 (40 mL), προστέθηκε το 1-phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethanone **21** (12.0 g, 31 mmol, 3.1 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 μέρες. Μετά τον έλεγχο με TLC, ο περισσότερος διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 20:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 8:1 \rightarrow 5:1). Το προϊόν **9a** απομονώθηκε ως κίτρινο λάδι. Απόδοση 67%.

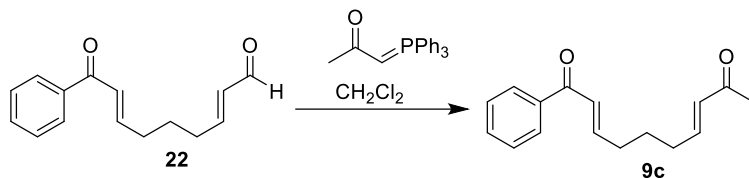
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.93$ (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.79 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 190.6$, 148.5, 137.8, 132.7, 128.6, 128.5, 126.5, 32.2, 26.7 ppm.



(3E,8E)-Undeca-3,8-diene-2,10-dione (9b)

Σε διάλυμα της γλουταραλδεϋδης (50% σε H_2O , 50 mg, 0.5 mmol, 1 eq) σε διαλύτη CH_2Cl_2 (2.5 mL), προστέθηκε το 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (350.2 mg, 1.1 mmol, 2.2 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 μέρες. Μετά τον έλεγχο με TLC, ο περισσότερος διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1). Το προϊόν **9b** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 49%.

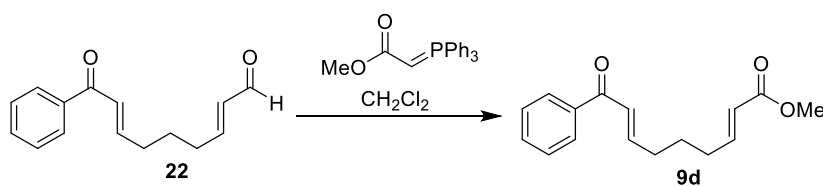
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 6.76$ (dt, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 2H), 6.08 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.66 (qu, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 198.5$, 147.0, 131.7, 31.7, 26.9, 26.4 ppm.



(2E,7E)-1-phenyldeca-2,7-diene-1,9-dione (9c)

Σε διάλυμα της ένωσης **22** (50 mg, 0.247 mmol, 1eq) σε διαλύτη CH_2Cl_2 (0.7 mL), προστέθηκε το 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanone (117.8 mg, 0.37 mmol, 1.5 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 μέρες. Μετά τον έλεγχο με TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 \rightarrow 8:1 \rightarrow 5:1). Το προϊόν **9c** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 65%.

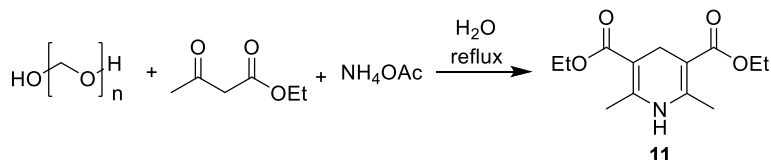
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.92$ (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.04 (dt, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 6.79 (dt, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 6.11 (dt, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (qu, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 198.5$, 190.6, 148.4, 147.0, 137.8, 132.7, 131.7, 128.5, 128.5, 126.4, 32.1, 31.8, 27.0, 26.5 ppm.



Methyl (2E,7E)-9-oxo-9-phenylnona-2,7-dienoate (9d)

Σε διάλυμα της ένωσης **22** (202 mg, 1 mmol, 1 eq) σε διαλύτη CH_2Cl_2 (2.8 mL), προστέθηκε το methyl 2-(triphenyl phosphoranylidene)acetate (1 g, 3 mmol, 3 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 μέρες. Μετά τον έλεγχο με TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 \rightarrow 8:1 \rightarrow 6:1). Το προϊόν **9d** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 53%.

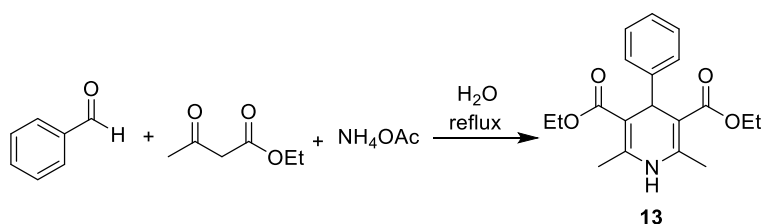
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.92 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.03 (dt, *J*₁=15.4 Hz, *J*₂=6.9 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J*₁=15.6 Hz, *J*₂=7.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J*₁=15.4 Hz, *J*₂=1.4 Hz, 1H), 5.86 (dt, *J*₁=15.6 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.71 (qu, *J*=7.5 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 190.6, 166.9, 148.5, 148.3, 137.8, 132.7, 128.5, 128.5, 126.4, 121.6, 51.4, 32.0, 31.5, 26.4 ppm.



Diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate (11)

Σε διάλυμα της paraformaldehyde (219 mg, 7 mmol, 1 eq) σε διαλύτη H₂O (28 mL), προστέθηκε ο ακετοξικός αιθυλεστέρας (2.68 mL, 21 mmol, 3 eq) και το NH₄OAc (1.1 g, 14 mmol, 2 eq) και το εναιώρημα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1 ώρα σε συνθήκες απαναροής στους 100 °C. Μετά τη 1 ώρα παρατηρήθηκε καταβύθιση κίτρινου στερεού. Ακολούθησε ψύξη του εναιωρήματος αρχικά σε υδατόλουτρο και έπειτα σε παγόλουτρο για περίπου 20 λεπτά. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε διήθηση και εκπλύσεις στο στερεό με παγωμένο H₂O (2 x 5 mL). Τέλος, πραγματοποιήθηκαν εκπλύσεις με εξάνιο (2 x 3 mL) και το στερεό τοποθετήθηκε σε αντλία κενού για την απομάκρυνση της υγρασίας. Απόδοση 85%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5.12 (br s, 1H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 6H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 168.0, 144.7, 99.6, 59.6, 24.8, 19.2, 14.5 ppm.

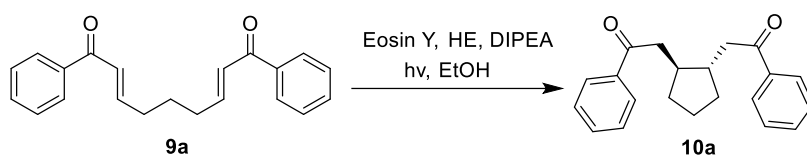


Diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (13)

Σε διάλυμα της βενζαλδεΐδης (711.5 μL, 7 mmol, 1 eq) σε διαλύτη H₂O (28 mL), προστέθηκε ο ακετοξικός αιθυλεστέρας (2.68 mL, 21 mmol, 3 eq) και το NH₄OAc (1.1 g, 14 mmol, 2 eq) και το εναιώρημα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 ώρες σε συνθήκες απαναροής στους 100 °C. Μετά τις 3 ώρες παρατηρήθηκε κάτι σαν λάδι στο διάλυμα του H₂O, το οποίο μετατράπηκε σε στερεό ύστερα από ψύξη της φιάλης αρχικά σε

υδατόλουτρο και έπειτα σε παγόλουτρο. Ακολούθησαν εκπλύσεις του στερεού με παγωμένο H₂O (2 x 5 mL) και εξάνιο (2 x 3 mL). Ωστόσο, το στερεό που συλλέχθηκε ήταν ακάθατο, όπως υποδείχθηκε από TLC. Πραγματοποιήθηκε, συνεπώς, χρωματογραφία στήλης ((silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 15:1 → 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1) προς απόδοση του καθαρού κίτρινου στερεού προϊόντος **13**. Απόδοση 50%.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.08 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.22 (t, *J*=7.0 Hz, 6H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 167.6, 147.7, 143.8, 128.0, 127.8, 126.1, 104.1, 59.7, 39.6, 19.5, 14.2 ppm.



(*trans*-Cyclopentane-1,2-diyl)bis(1-phenylethanone) (10a)

Σε διάλυμα της ένωσης **9a** (50 mg, 0.164 mmol, 1 eq) σε διαλύτη EtOH (1.7 mL), προστέθηκε ο HE **11** (45.7 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq), η eosin Y (2.7 mg, 0.0041 mmol, 0.025 eq) και η DIPEA (2.85 μL, 0.0164 mmol, 0.1 eq). Το εναιώρημα (κακή διαλυτότητα του HE στην EtOH) απαερώθηκε χρησιμοποιώντας μπαλόνι με Ar και τοποθετήθηκε σε λευκά LEDs για 12 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας → πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 10:1). Το προϊόν **10a** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 63%.

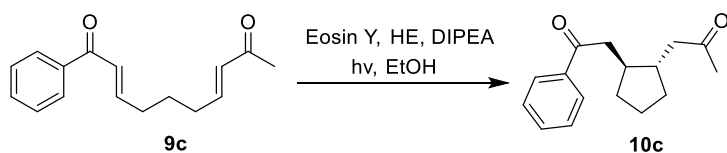
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.95 (m, 4H), 7.55 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 3.20 (dd, *J*₁=16.3 Hz, *J*₂=4.5 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=8.5 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.28 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 200.2, 137.2, 132.9, 128.5, 128.1, 44.0, 41.6, 32.5, 23.7 ppm.

Εκτός από το επιθυμητό προϊόν **10a**, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός δύο παραπροϊόντων (**15**, **16** Σχήμα 23) σε αρκετά χαμηλό ποσοστό. Ο διαχωρισμός των δύο παραπροϊόντων ήταν ανέφικτος με χρωματογραφία στήλης και συνεπώς απομονωνόταν ως μίγμα. Λόγω, λοιπόν, της μικρής ποσότητας τους, συλλέχθηκαν

μίγματα των δύο αυτών παραπροϊόντων από διάφορες αντιδράσεις και λήφθηκαν τα αντίστοιχα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$. Τα δεδομένα από τα φάσματα καθώς και η βιβλιογραφία^{44, 50, 51} συνέβαλαν στην ταυτοποίηση τους. Η αναλογία των παραπροϊόντων που αναφέρεται παρακάτω δεν είναι αντιπροσωπευτική της παραπάνω αντίδρασης καθώς, όπως προαναφέρθηκε, συγκεντρώθηκαν μίγματα από διάφορες αντιδράσεις. Συγκεκριμένα, στα φάσματα που λήφθηκαν, ο λόγος των παραπροϊόντων βρέθηκε περίπου ίσος με 1.38 (**15/16**~1.38). Συνεπώς, το παραπροϊόν **15** ορίστηκε ως major και το **16** ορίστηκε ως minor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.02 (m, 2H major), 7.95 (m, 2H major), 7.76 (m, 2H minor), 7.55 (m, 2H major), 7.43 (m, 4H major + 5H minor), 7.24 (m, 2H minor), 7.13 (m, 1H minor), 5.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H minor), 4.57 (dd, $J_1=10.2$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, 1H, major), 4.28 (m, 1H major), 3.87 (d, $J=9.5$ Hz, 1H minor), 3.23 (m, 1H major), 3.01 (m, 1H major + 2H minor), 2.37 (dd, $J_1=13.3$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H minor), 1.84 (m, 3H major), 1.73 (m, 4H minor), 1.54 (m, 1H major + 3H minor), 1.41 (m, 2H major) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 207.2 (minor), 200.3 (major), 198.1 (major), 144.5 (minor), 137.7 (minor), 136.2 (major), 135.7 (major), 133.7 (minor), 133.2 (major), 133.1 (major), 128.7 (major), 128.6 (major), 128.6 (minor), 128.3 (minor), 128.3 (major), 128.2 (minor), 128.1 (major), 126.8 (minor), 124.7 (minor), 87.1 (minor), 59.6 (minor), 50.2 (minor), 49.7 (minor), 43.1 (major), 43.0 (major), 42.6 (minor), 40.4 (major), 40.3 (major), 32.8 (minor), 32.1 (major), 31.9 (minor), 28.4 (major), 25.6 (major), 25.5 (minor) ppm.

Οι παραπάνω ολοκληρώσεις που εμφανίζονται στα 7.55 και 1.73 ppm του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ και οι δύο παραπάνω κορυφές στα 128.5 και 29.7 ppm του φάσματος $^{13}\text{C-NMR}$ οφείλονται σε πιθανή ακαθαρσία του μίγματος.



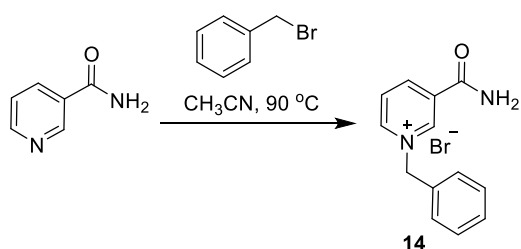
1-((trans))-2-(-2-oxo-2-phenylethyl)cyclopentyl)propan-2-one (**10c**)

Σε διάλυμα της ένωσης **9c** (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq) σε διαλύτη EtOH (2 mL), προστέθηκε ο HE **11** (50.7 mg, 0.2 mmol, 1 eq), η eosin Y (3.25 mg, 0.005 mmol, 0.025 eq) και η DIPEA (3.5 μL , 0.02 mmol, 0.1 eq). Το εναιώρημα απαιρώθηκε χρησιμοποιώντας μπαλόνι με Ar και τοποθετήθηκε σε λευκά LEDs για 40 λεπτά. Μετά

την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 20:1 → 15:1 → 10:1 → 8:1). Το προϊόν **10c** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 48%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.94$ (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.13 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J_1=16.7$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 208.9$, 200.2, 137.2, 133.0, 128.6, 128.0, 49.1, 43.8, 41.3, 41.1, 32.5, 32.3, 30.3, 23.6 ppm.

Η ίδια με την παραπάνω πειραματική διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις ενώσεις **9b** και **9d** αλλά δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός των αντίστοιχων επιθυμητών προϊόντων **10b** και **10d**.

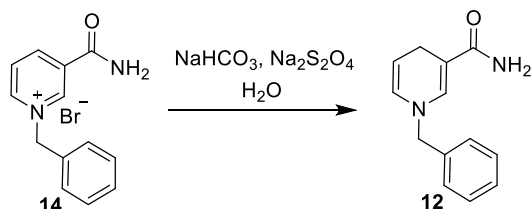


1-Benzyl-3-carbamoylpyridinium bromide (**14**)

Σε διάλυμα του νικοτιναμίδιου (122.13 mg, 1 mmol, 1 eq) σε διαλύτη CH_3CN (1 mL), προστέθηκε το βένζυλο βρωμίδιο (179.6 mg, 1.05 mmol, 1.05 eq). Σε θερμοκρασία περιβάλλοντος το νικοτιναμίδιο δε διαλύθηκε στο CH_3CN . Το διάλυμα θερμάνθηκε στους 90 °C, όπου διαλύθηκε το νικοτιναμίδιο, και αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για περίπου 15 ώρες. Οπότε και παρατηρήθηκε καταβύθιση λευκού στερεού. Το μίγμα ψύχθηκε με υδατόλουτρο και παγόλουτρο και ακολούθησε προσθήκη παγωμένου (0 °C) διαιθυλαιθέρα (5 mL). Το εναιώρημα διηθήθηκε και έγιναν εκπλύσεις του στερεού με διαιθυλαιθέρα (3 x 1 mL). Το προϊόν **14** συλλέχθηκε ως λευκό στερεό. Απόδοση 80%.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 500 MHz): $\delta = 9.36$ (s, 1H), 9.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 5H), 5.91 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 125 MHz): $\delta = 165.6$, 146.4, 144.2, 133.9, 132.1, 130.1, 129.6, 129.2, 128.5, 65.0 ppm.

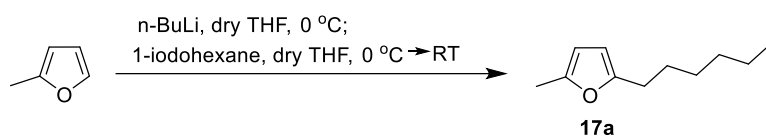
Οι αναμενόμενες κορυφές για το φάσμα ^{13}C -NMR είναι 11, ενώ στο φάσμα εμφανίζονται 10 κορυφές. Οπότε ενδέχεται κάποια κορυφή να πέφτει μαζί με κάποια άλλη. Οι κορυφές που εμφανίστηκαν είναι σε συμφωνία με φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **14**, όπως αυτά βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.⁵²



1-Benzyl-1,4-dihydropyridin-2-amine (**12**)

Υπό ατμόσφαιρα Ar , διαλύθηκε η ένωση **14** (234.1 mg, 0.8 mmol, 1 eq) σε H_2O (5 mL) και έπειτα προστέθηκαν οι ενώσεις, NaHCO_3 (336 mg, 4 mmol, 5 eq) και $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (696.4 mg, 4 mmol, 5 eq) σε μικρές δόσεις. Τότε, το διάλυμα πήρε ένα κίτρινο-πορτοκαλί χρώμα. Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Οπότε και καταβυθίστηκε ένα κίτρινο στερεό. Ακολούθησε διήθηση και εκπλύσεις του στερεού, αρχικά, με παγωμένο νερό (3 x 2 mL) και έπειτα με εξάνιο (2 x 2 mL). Το προϊόν **12** συλλέχθηκε ως κίτρινο στερεό. Απόδοση 70%.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.33$ (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.74 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.17 (m, 2H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 170.1$, 140.1, 137.2, 129.0, 128.8, 127.8, 127.2, 103.2, 98.6, 57.4, 22.8 ppm.

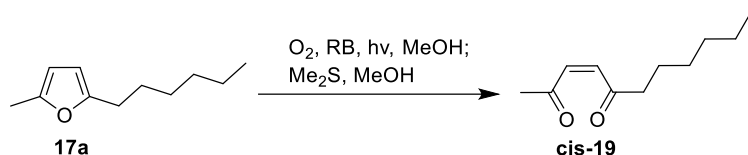


2-hexyl-5-methylfuran (**17a**)

Σε διάλυμα του μεθυλοφουρανίου (2 mL, 22 mmol, 2.2 eq) σε ξηρό THF (18 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην το $n\text{-BuLi}$ (1.6 M σε εξάνιο, 12.5 mL, 20 mmol, 2 eq) στους $0\text{ }^\circ\text{C}$. Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για περίπου 30 λεπτά. Στη συνέχεια, διάλυμα του 1-ιοδοεξανίου (1.5 mL, 10 mmol, 1 eq) σε ξηρό THF (25 mL) προστέθηκε στάγδην στη φιάλη της αντίδρασης στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και έπειτα το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως

υποδείχθηκε από το TLC, προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και το διάλυμα αναδεύθηκε για περίπου 15 λεπτά. Ακολούθησε διαχωρισμός του διφασικού συστήματος και πραγματοποιήθηκαν δύο ακόμα εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με διαιθυλαιθέρα (2 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις εκχυλίστηκαν με κορεσμένο διάλυμα NaCl και η τελική οργανική φάση ξηράθηκε με Na₂SO₄. Το ξηραντικό απομακρύνθηκε με διήθηση, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας). Το φουράνιο **17** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 95%.

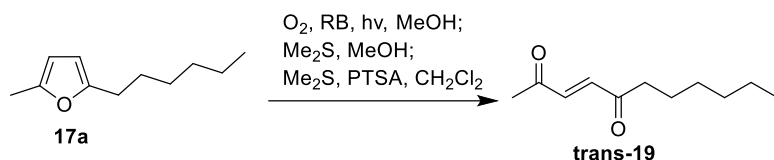
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (s, 2H), 2.56 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (qu, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.36-1.28 (m, 6H), 0.89 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 149.9, 105.7, 105.0, 31.6, 28.9, 28.1 (2 C), 22.6, 14.0, 13.5 ppm.



(Z)-undec-3-ene-2,5-dione (cis-19)

Σε διάλυμα του φουρανίου **17a** (166.3 mg, 1 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (20 mL) προστέθηκε rose Bengal (10.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο και ενώ διερχόταν στο διάλυμα αέριο οξυγόνο με ομαλή ροή, ακτινοβολήθηκε για 5 λεπτά. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Τότε, προστέθηκε Me₂S (292.2 μL, 4 mmol, 4 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και ακολούθησαν δύο ξεπλύματα του συμπυκνωμένου μίγματος με διαλύτη CH₂Cl₂ (2 x 2 mL) για την πλήρη απομάκρυνση του αρχικού διαλύτη (MeOH). Το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας → πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 8:1). και η ένωση **cis-19** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 70%.

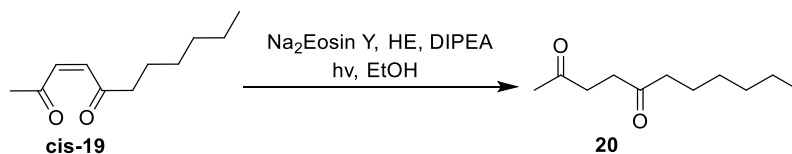
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (d, *J*=11.9 Hz, 1H) 6.28 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.53 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 6H), 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 202.8, 200.7, 136.1, 135.2, 42.6, 31.6, 29.7, 28.7, 23.4, 22.4, 14.0 ppm.



(E)-undec-3-ene-2,5-dione (trans-19)

Σε διάλυμα του φουρανίου **17a** (49.8 mg, 0.3 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (6 mL) προστέθηκε rose Bengal (3 mg, 0.003 mmol, 0.01 eq). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο και ενώ διερχόταν στο διάλυμα αέριο οξυγόνο με ομαλή ροή, ακτινοβολήθηκε για 5 λεπτά. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC και απομακρύνθηκε από τη λάμπα. Τότε, προστέθηκε Me₂S (87.7 μL, 1.2 mmol, 4 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά. Στη συνέχεια, ο διαλύτης αντικαταστάθηκε με CH₂Cl₂ (6 mL), προστέθηκε Me₂S (87.7 μL, 1.2 mmol, 4 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για άλλα 40 λεπτά. Μετά το πέρας των 40 λεπτών, προστέθηκε καταλυτική ποσότητα PTSA (5.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) και η αντίδραση αφέθηκε στην ίδια θερμοκρασία όλη τη νύχτα. Ακολούθησε εκχύλιση του διαλύματος με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ (2 mL) και η οργανική φάση ξηράθηκε με Na₂SO₄. Μετά τη διήθηση, για την απομάκρυνση του ξηραντικού, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το μίγμα διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας → πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 10:1). Το προϊόν απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 58%.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.82 (s, 2H), 2.64 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 6H), 0.87 (t, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 200.8, 198.5, 137.2, 136.8, 41.4, 31.5, 28.7, 28.1, 23.7, 22.4, 14.0 ppm.



Undecane-2,5-dione (20)

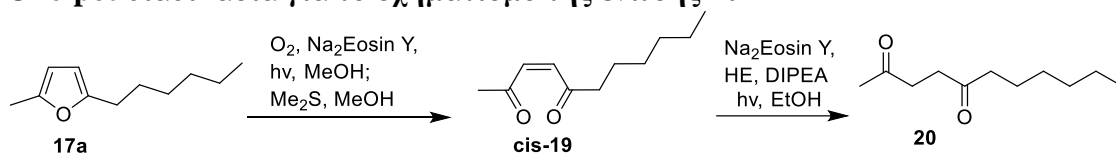
Σε διάλυμα της ένωσης **cis-19** (9.1 mg, 0.05 mmol, 1 eq) σε διαλύτη EtOH (0.5 mmol) προστέθηκαν ο HE **11** (13.9 mg, 0.055 mmol, 1.1 eq) και η Na₂Eosin Y (0.4 mg, 0.0005 mmol, 0.01 eq). Το διάλυμα απαιρώθηκε για περίπου 7 λεπτά με ροή Ar. Ακολούθησε προσθήκη της DIPEA (0.9 μL, 0.005 mmol, 0.1 eq) και το εναιώρημα τοποθετήθηκε σε λευκά LEDs για 1 ώρα. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχθηκε με

TLC. Στη συνέχεια έγινε απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό και διαχωρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας → πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 8:1 → 6:1). Το προϊόν **20** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 40%.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (m, 4H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.27 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 209.7, 207.3, 42.8, 36.9, 36.0, 31.6, 30.0, 28.9, 23.8, 22.5, 14.0 ppm.

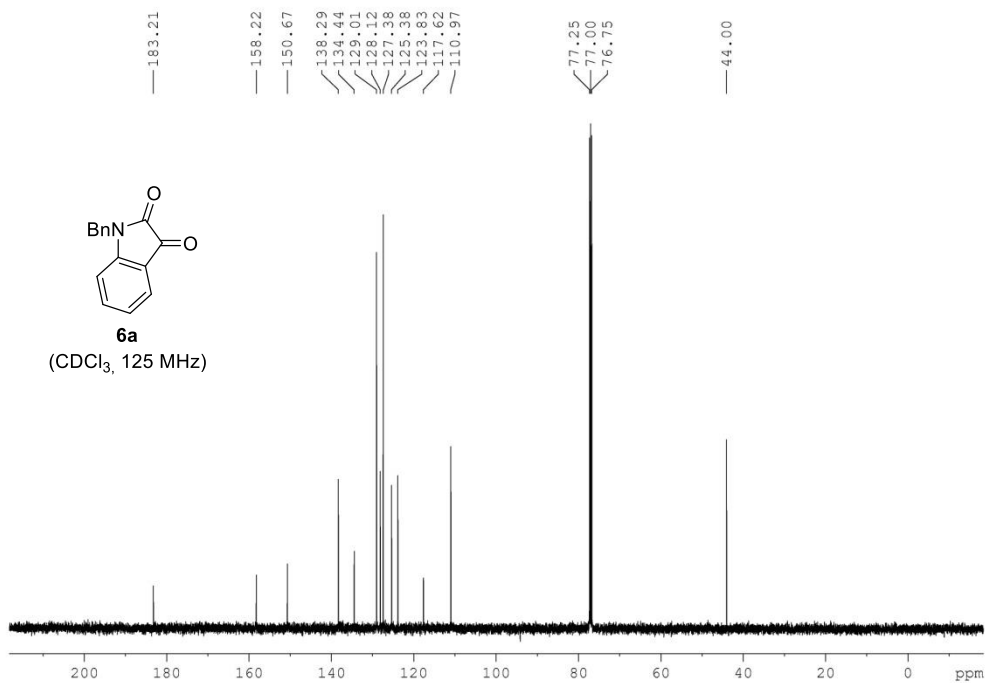
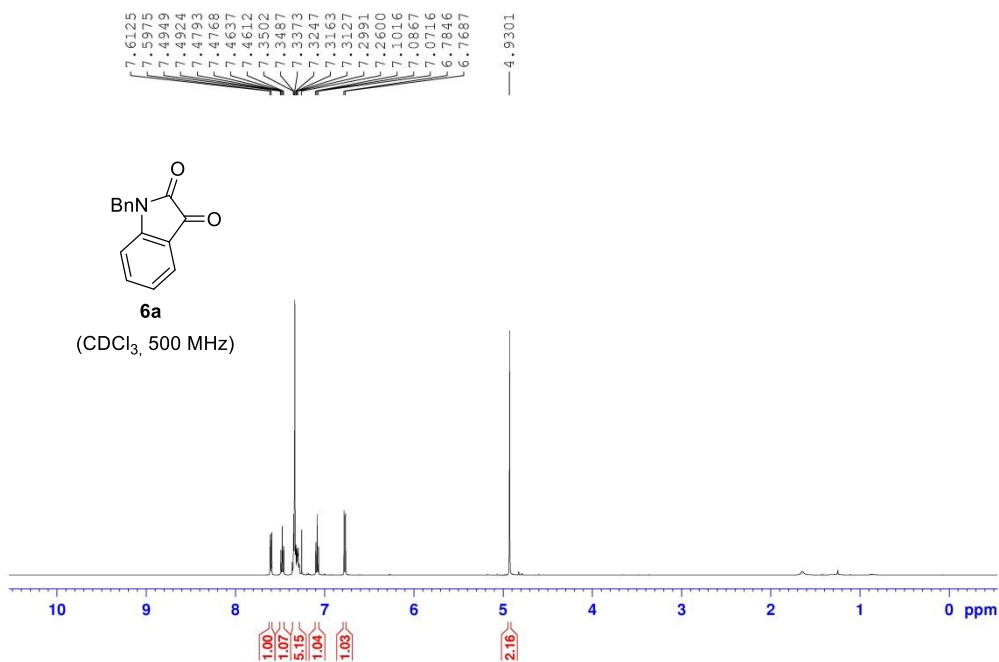
Η ίδια με την παραπάνω αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για το **trans-19** με παρόμοια αποτελέσματα.

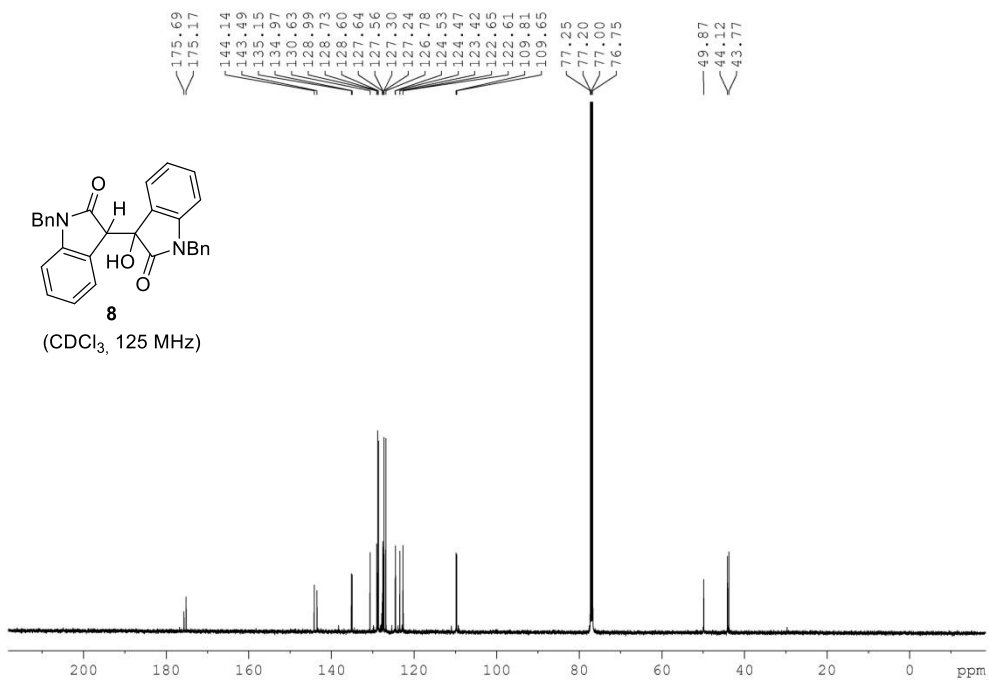
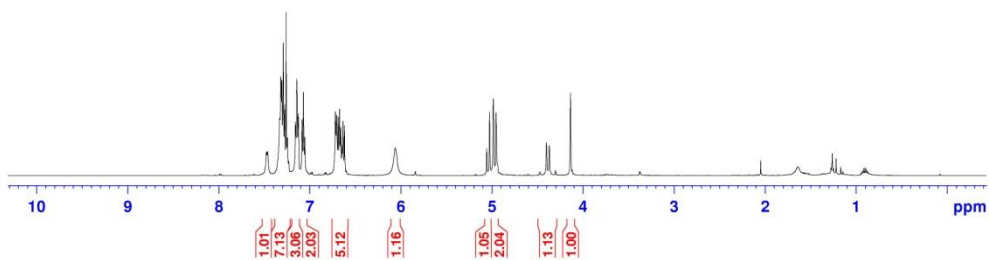
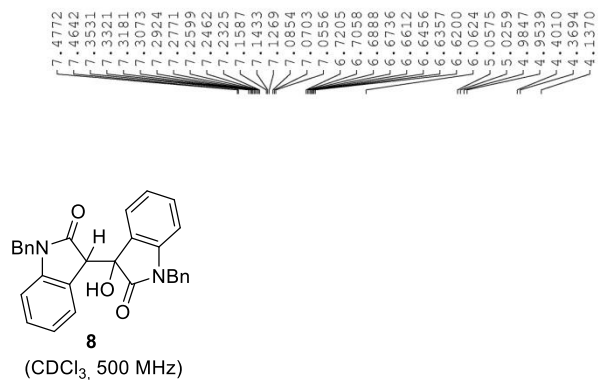
One-pot διαδικασία για το σχηματισμό της ένωσης **20**



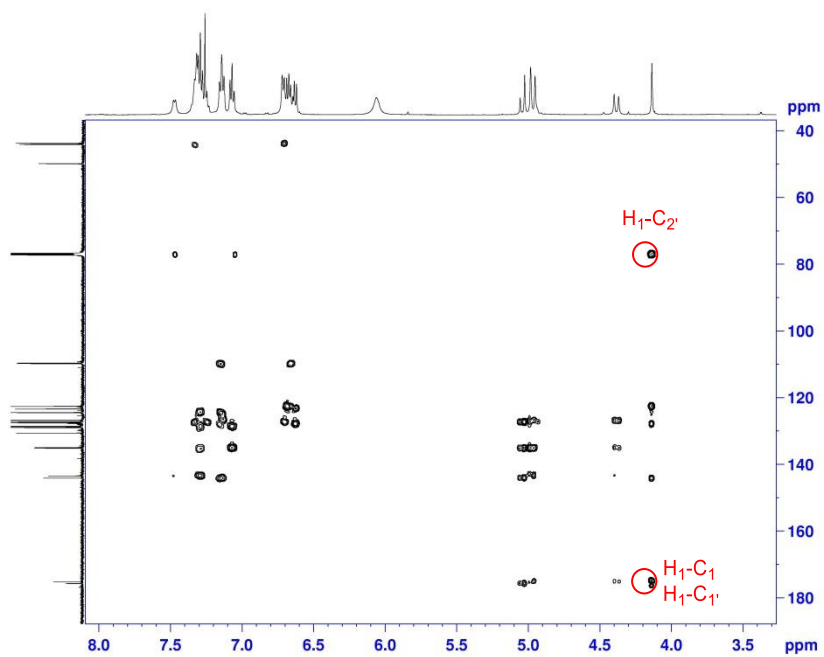
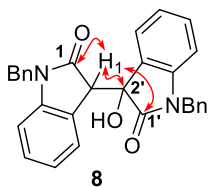
Σε διάλυμα του φουρανίου **17a** (83.1 mg, 0.5 mmol, 1 eq) σε διαλύτη MeOH (20 mL) προστέθηκε $\text{Na}_2\text{Eosin Y}$ (1.73 mg, 0.0025 mmol, 0.005 eq). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο και ενώ διερχόταν στο διάλυμα αέριο οξυγόνο με ομαλή ροή, ακτινοβολήθηκε για 4 λεπτά. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Τότε, προστέθηκε Me_2S (146.1 μL , 2 mmol, 4 eq) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και ακολούθησαν δύο ξεπλύματα του συμπυκνωμένου μίγματος με διαλύτη CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) για την πλήρη απομάκρυνση του αρχικού διαλύτη (MeOH). Στη συνέχεια, το προκύπτον μίγμα διαλύθηκε σε EtOH (5 mL) και προστέθηκαν ο HE **11** (139.3 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq) και η $\text{Na}_2\text{Eosin Y}$ (1.73 mg, 0.0025 mmol, 0.005 eq). Το διάλυμα απαερώθηκε για περίπου 7 λεπτά με ροή Ar. Ακολούθησε προσθήκη της DIPEA (9 μL , 0.05 mmol, 0.1 eq) και το εναιώρημα τοποθετήθηκε σε λευκά LEDs για 1 ώρα. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Στη συνέχεια έγινε απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό και διαχωρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας → πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 8:1 → 6:1). Το προϊόν **20** απομονώθηκε ως άχρωμο λάδι. Απόδοση 40%.

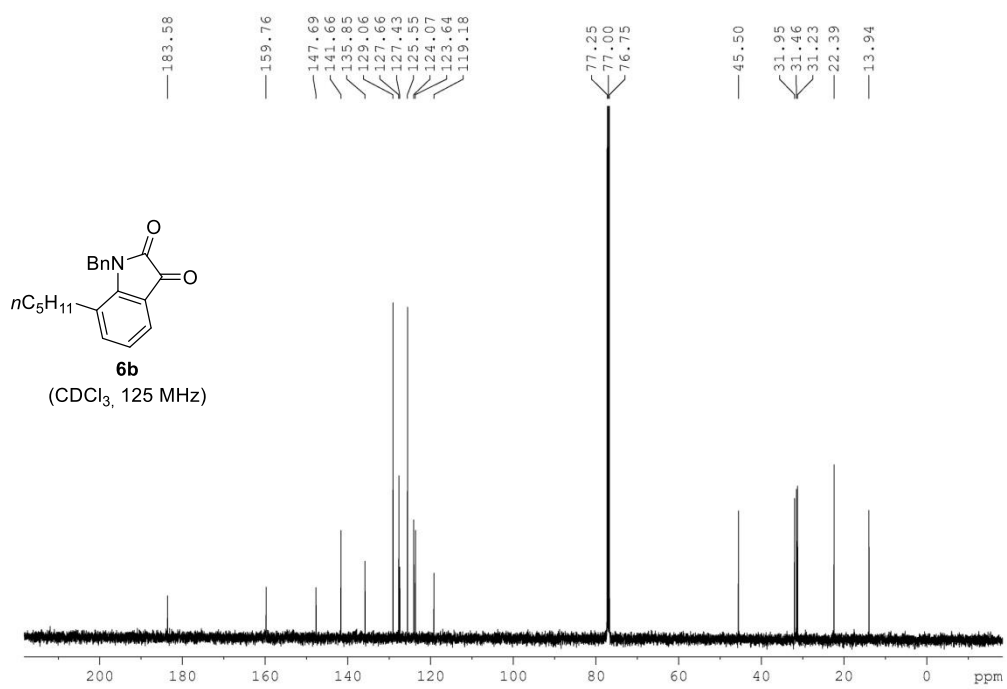
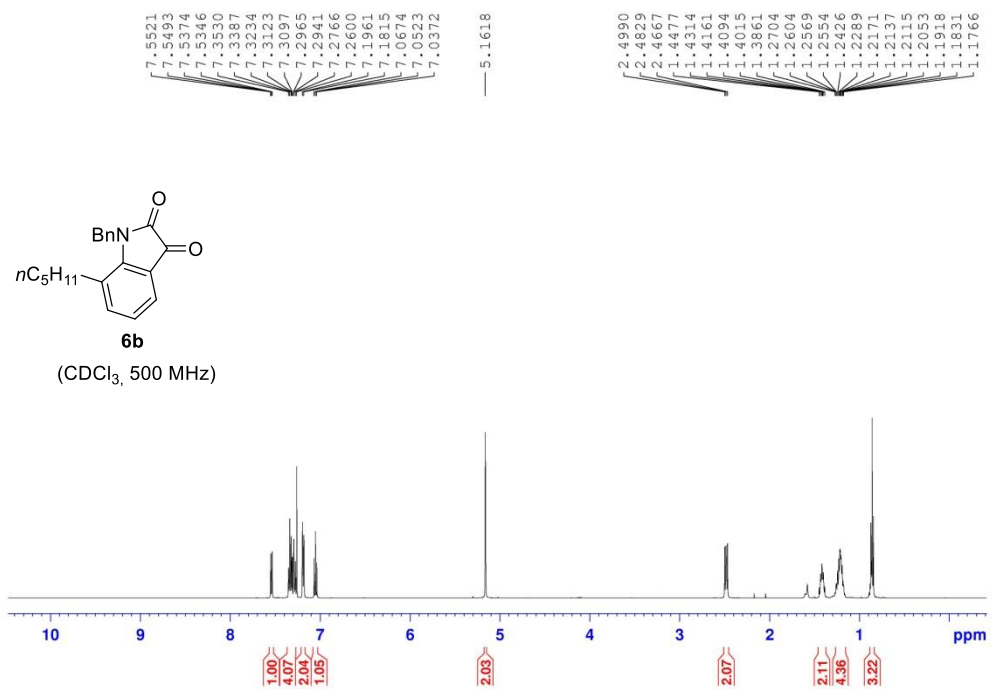
Παράρτημα φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , HMBC)

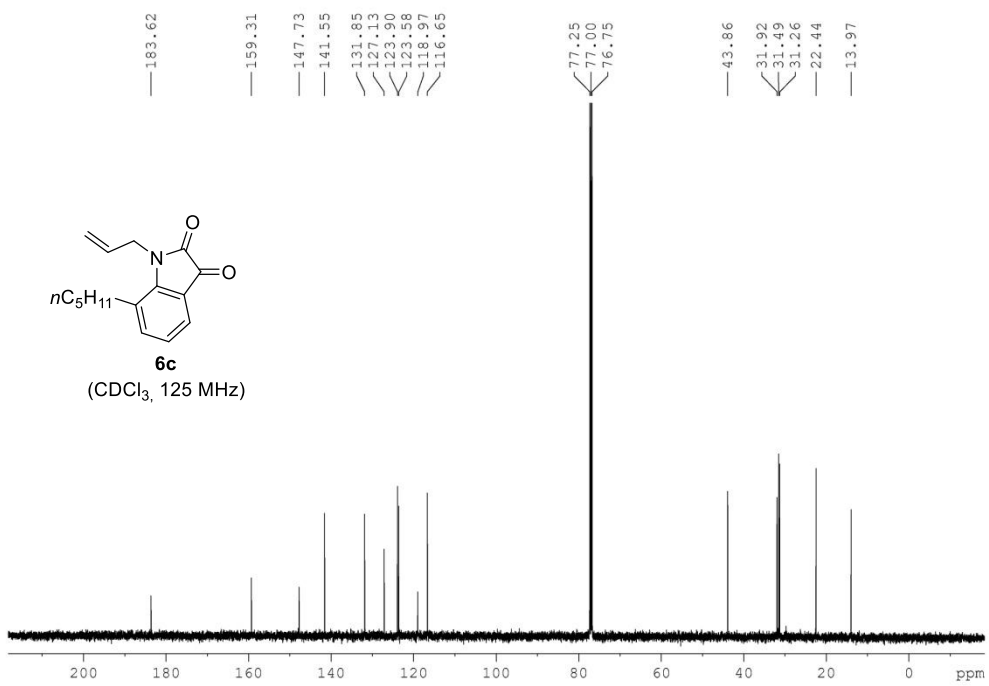
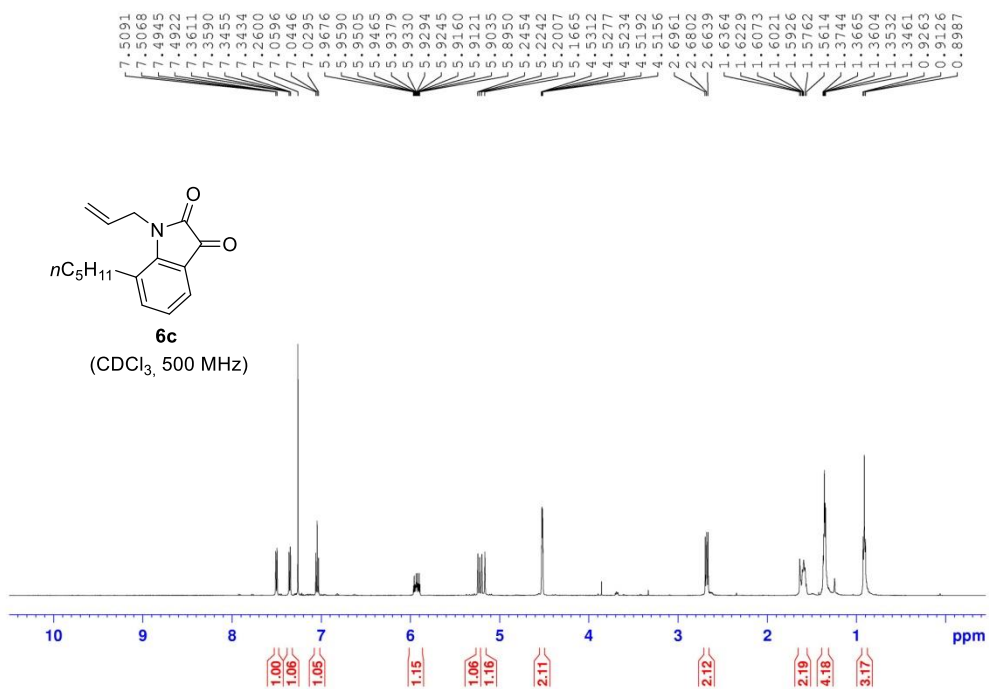


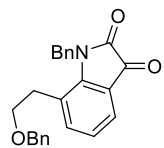


HMBC συσχετίσεις του διμερούς 8

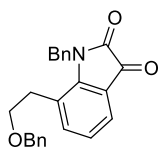
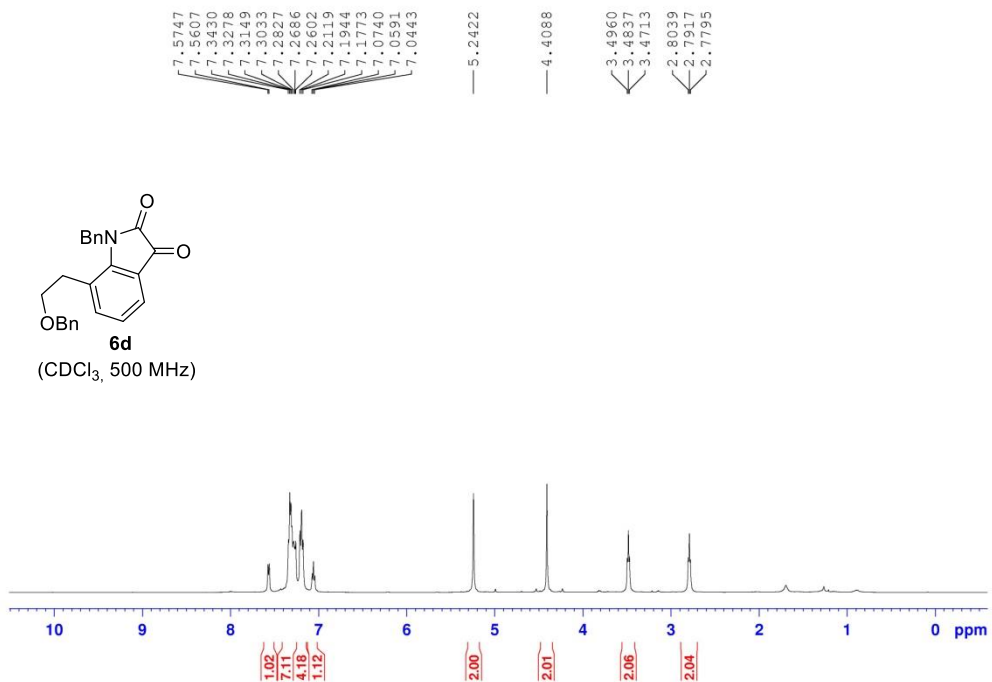




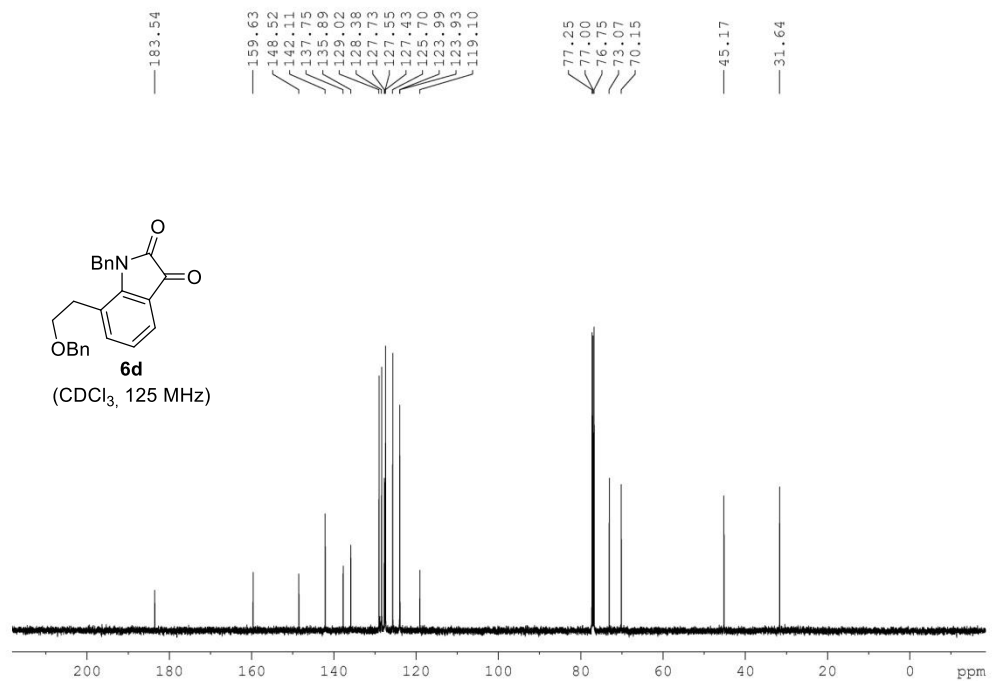


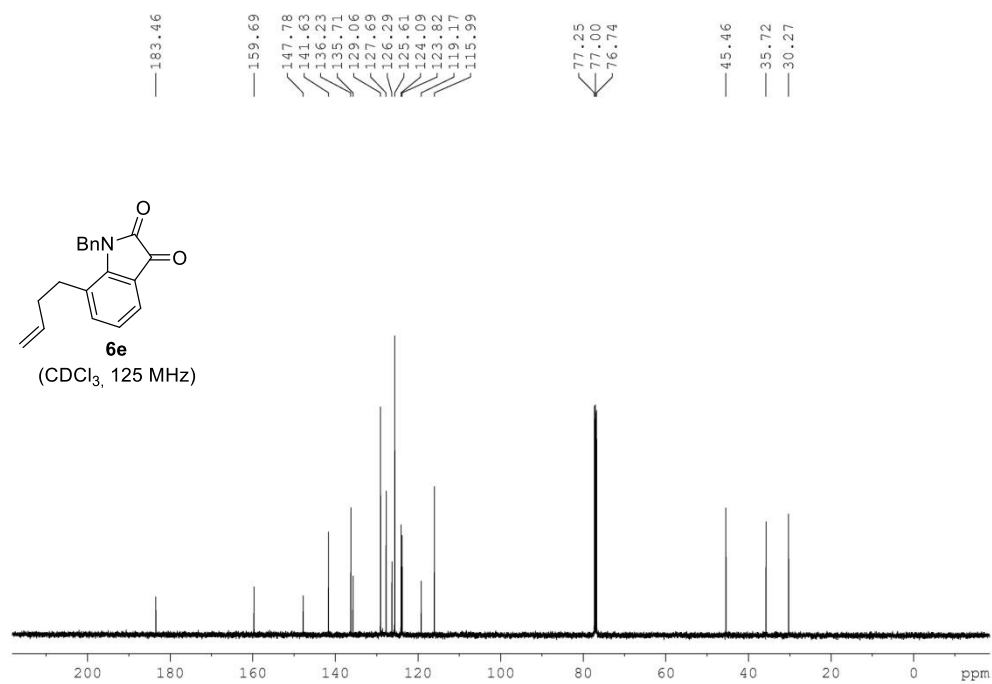
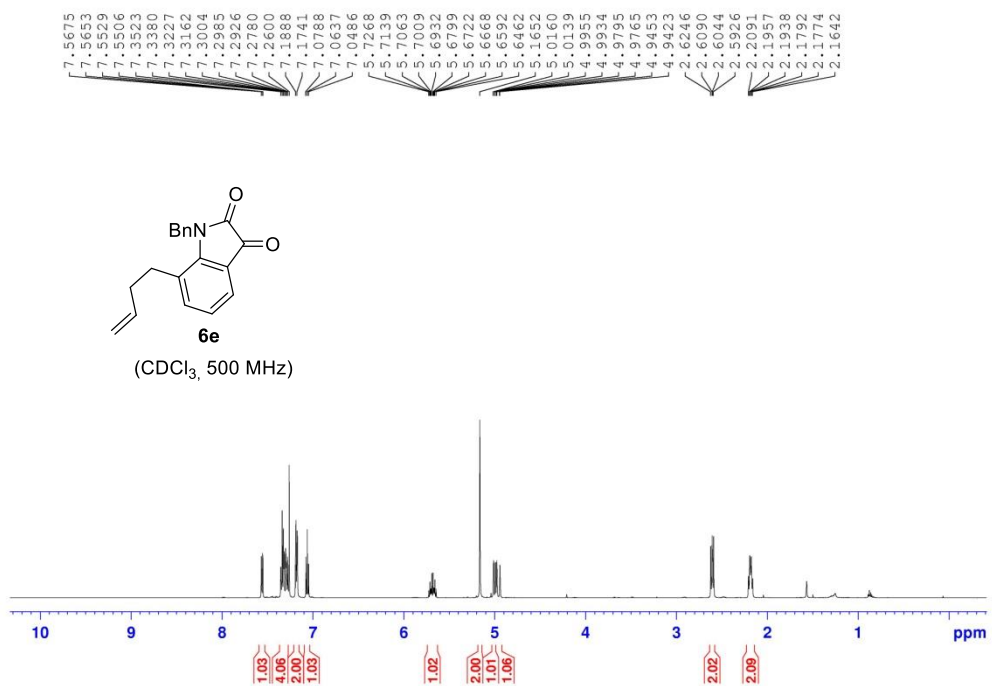


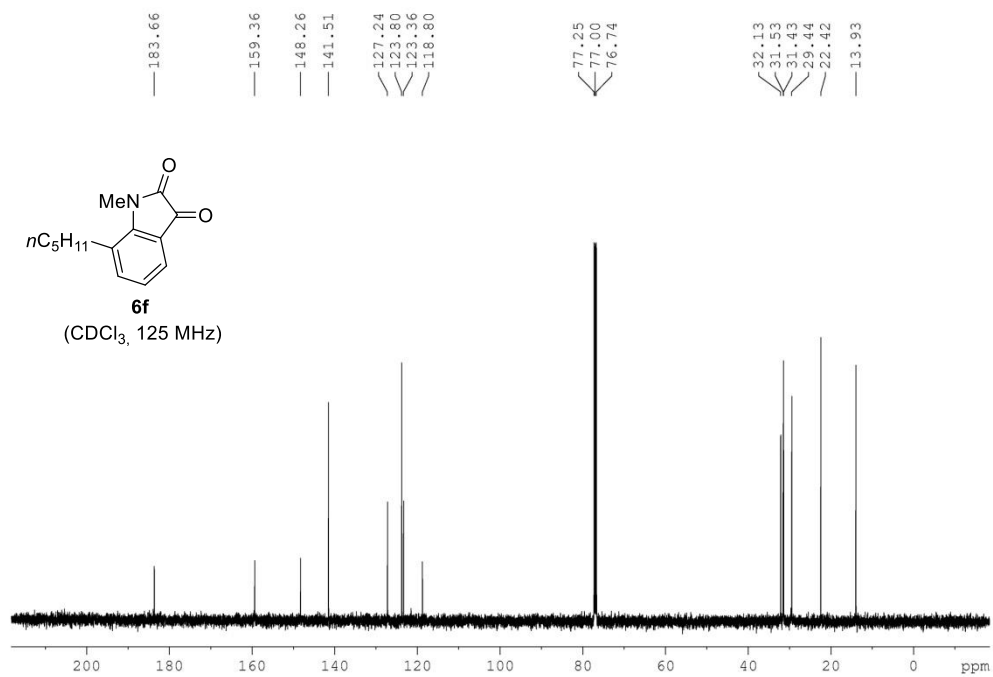
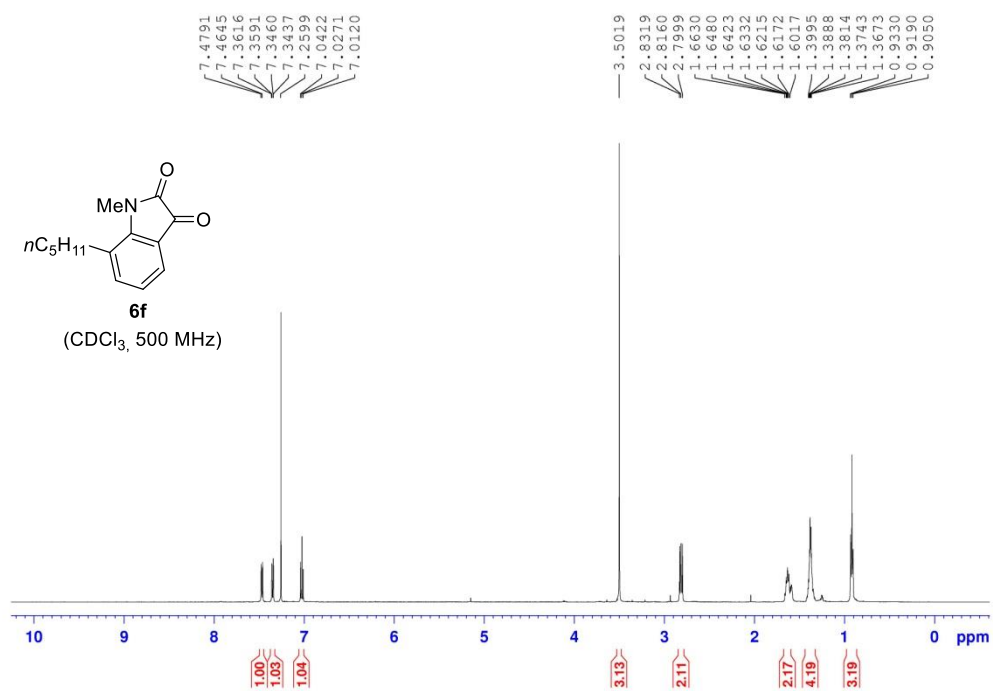
6d
(CDCl₃, 500 MHz)

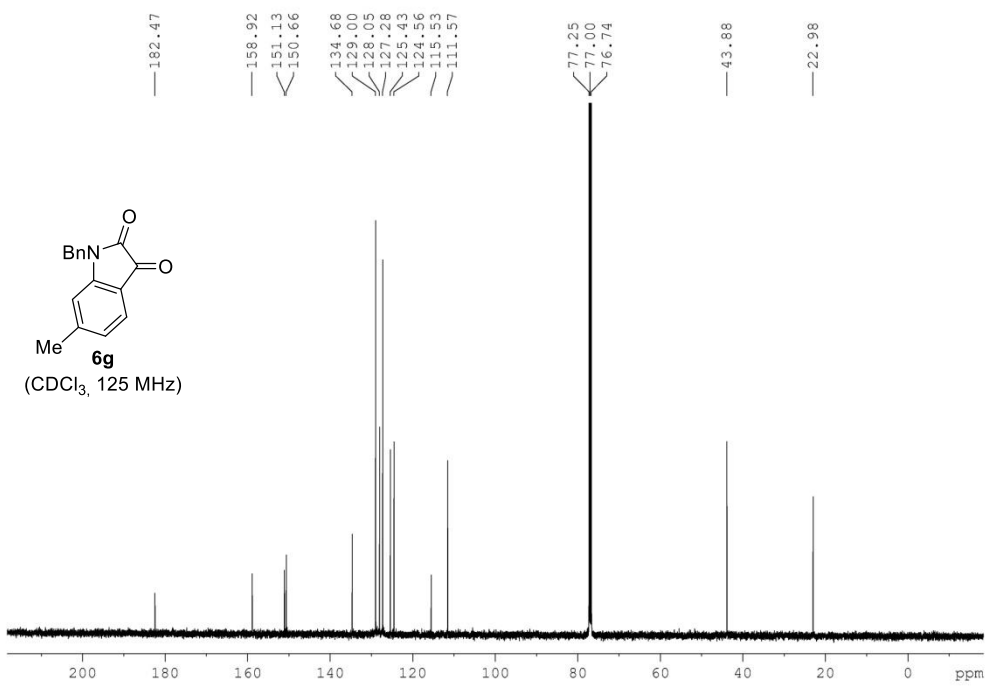
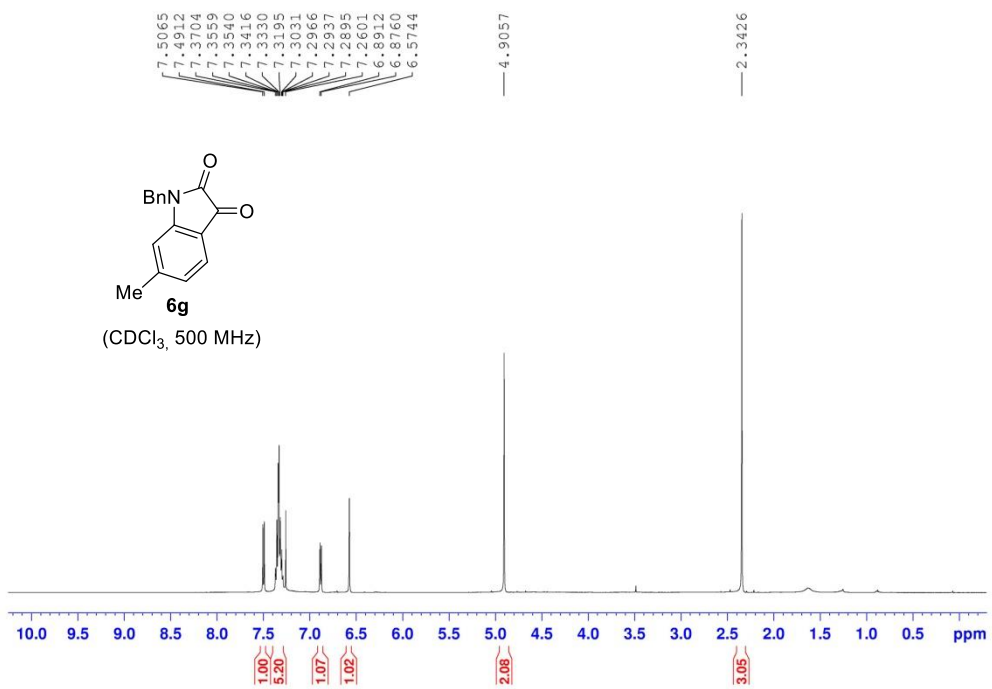


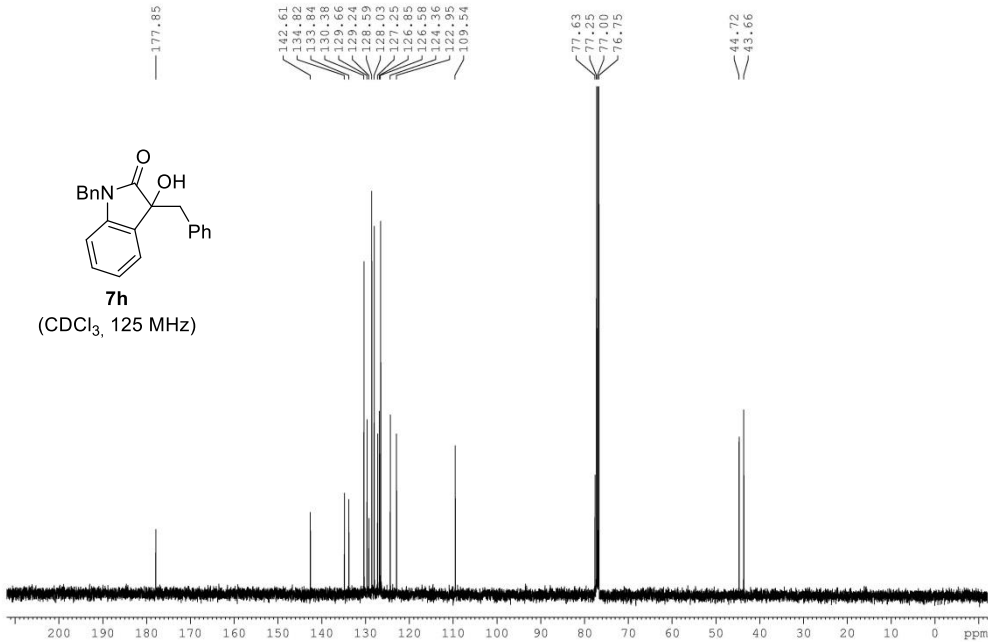
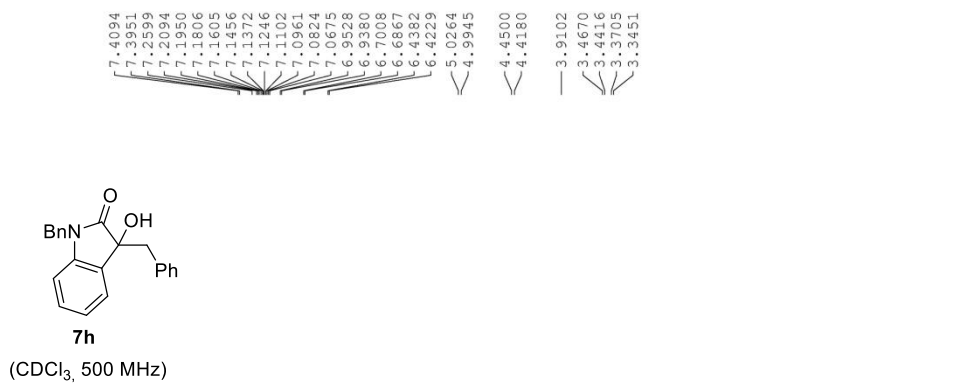
6d
(CDCl₃, 125 MHz)

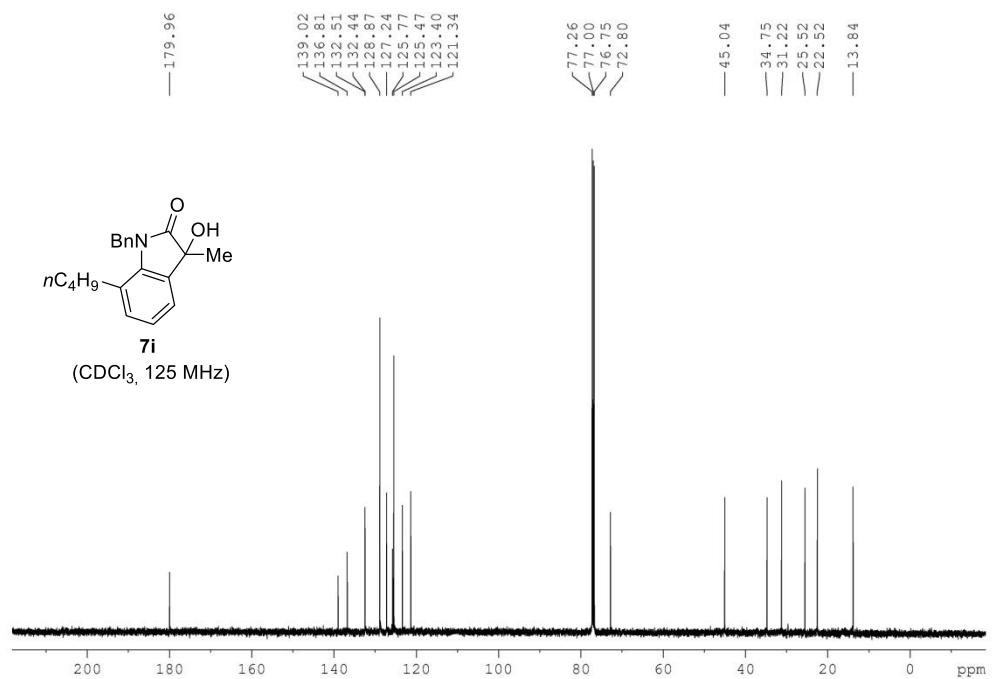
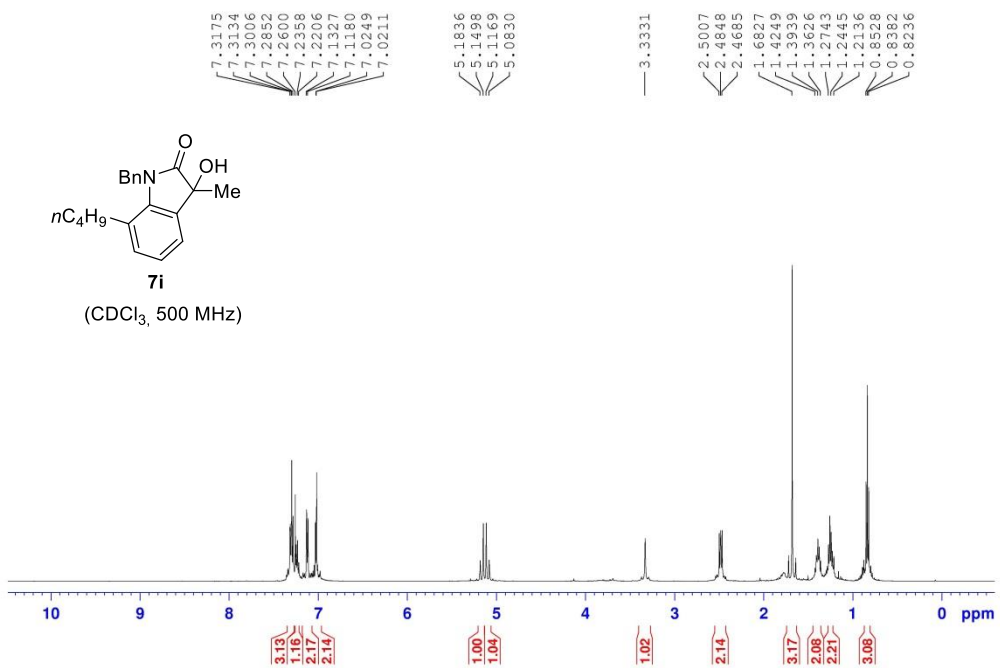


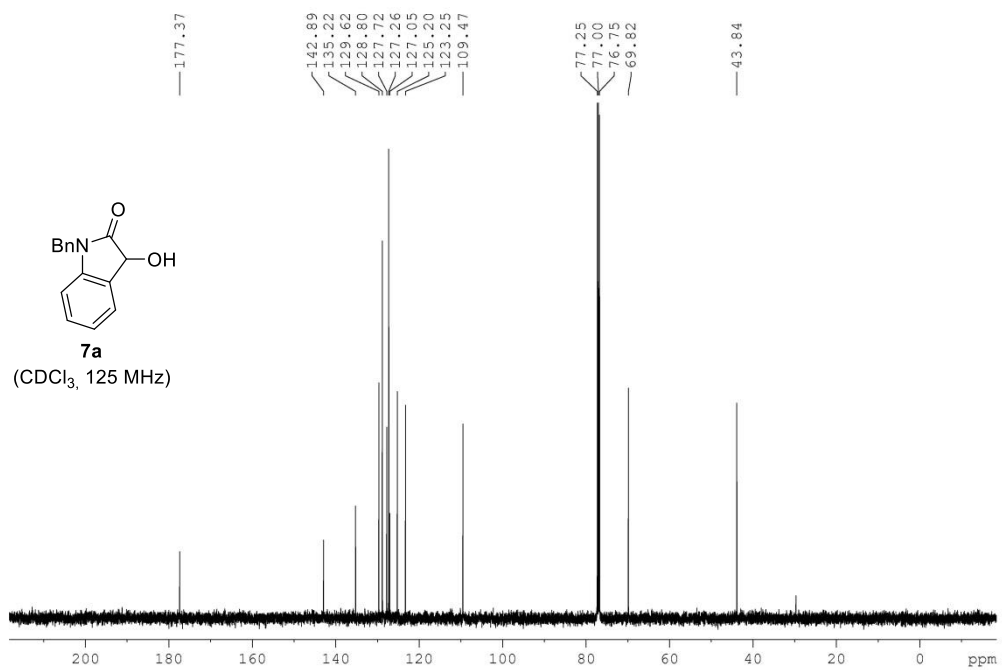
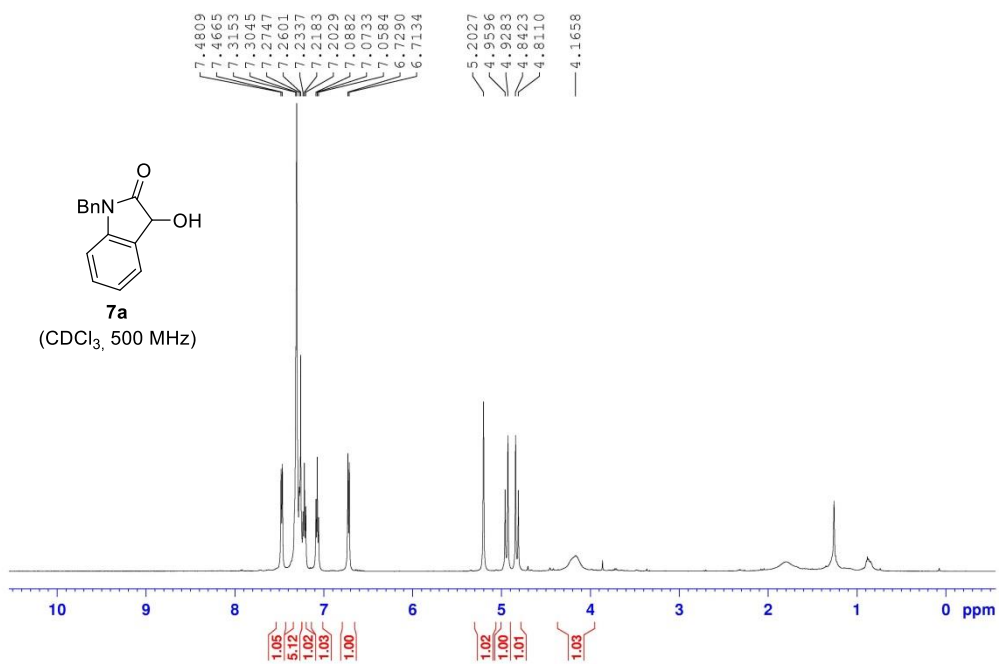


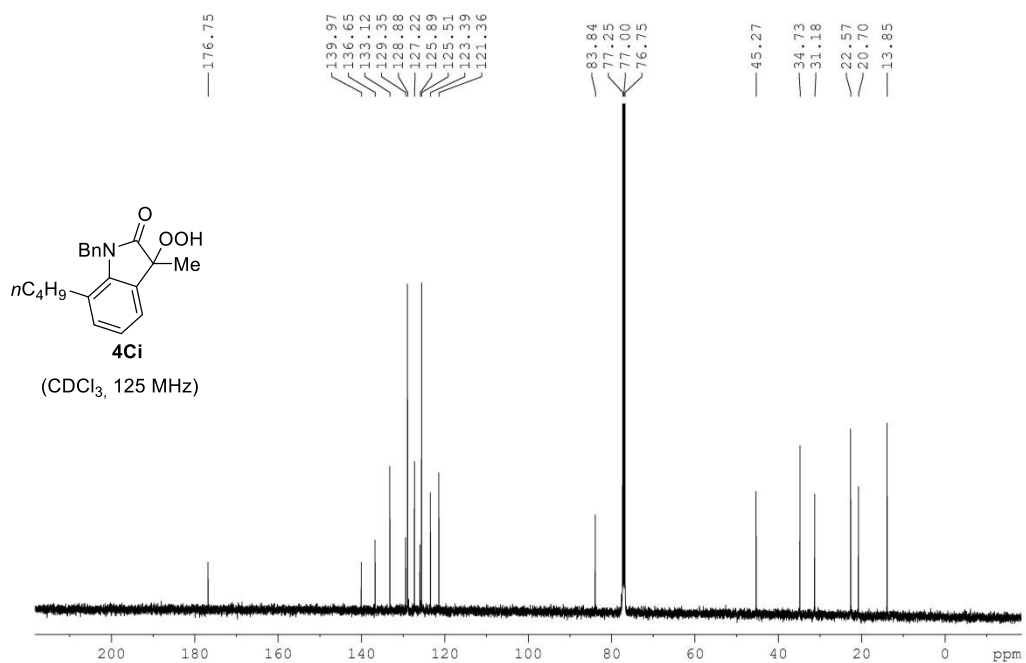
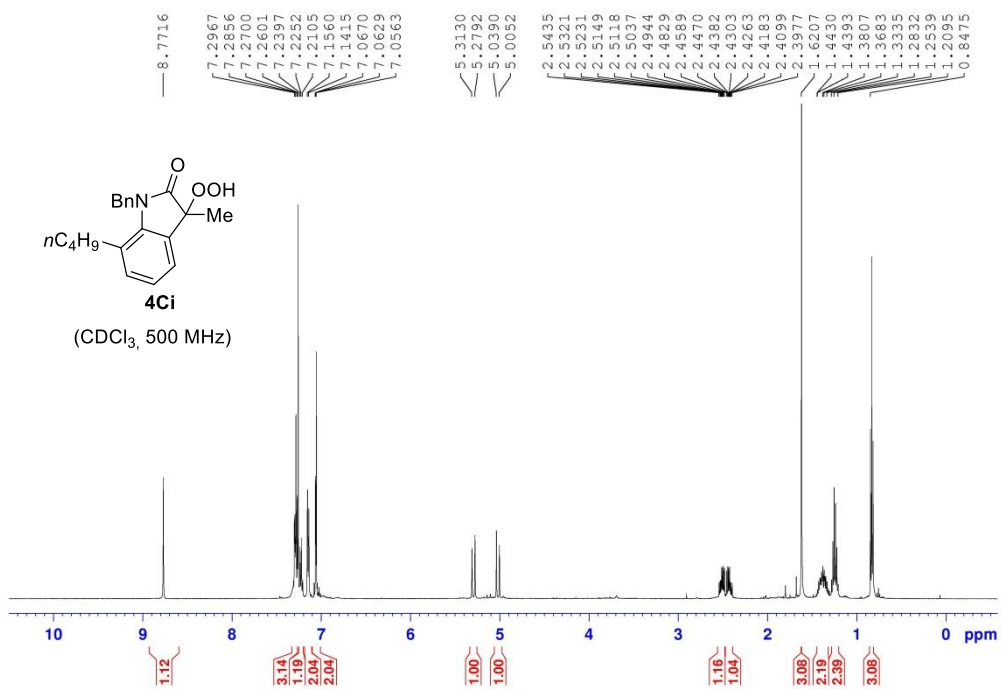


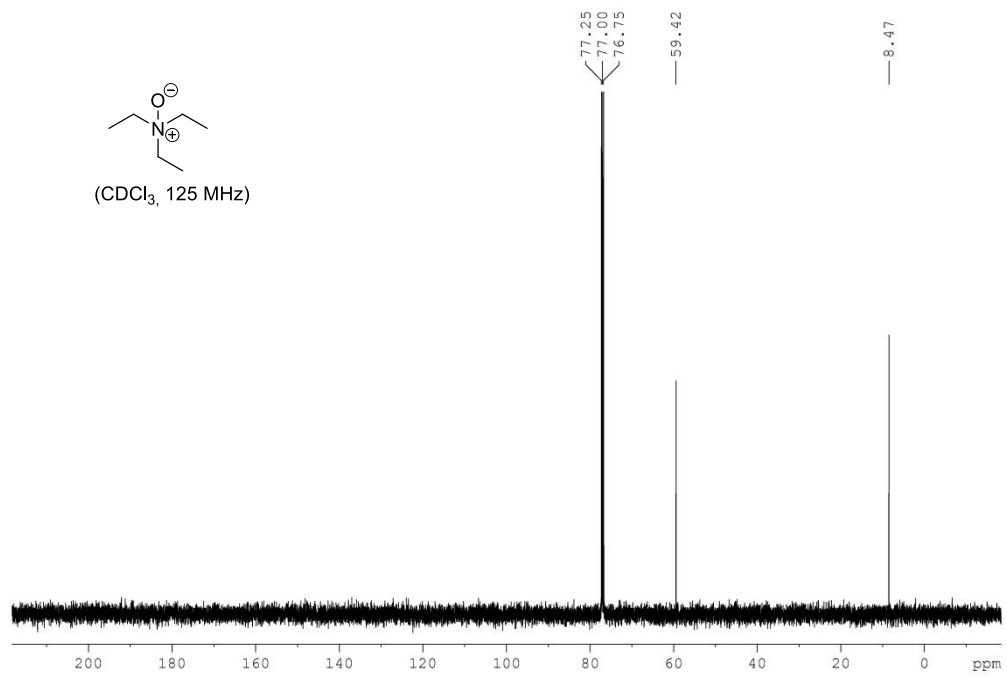
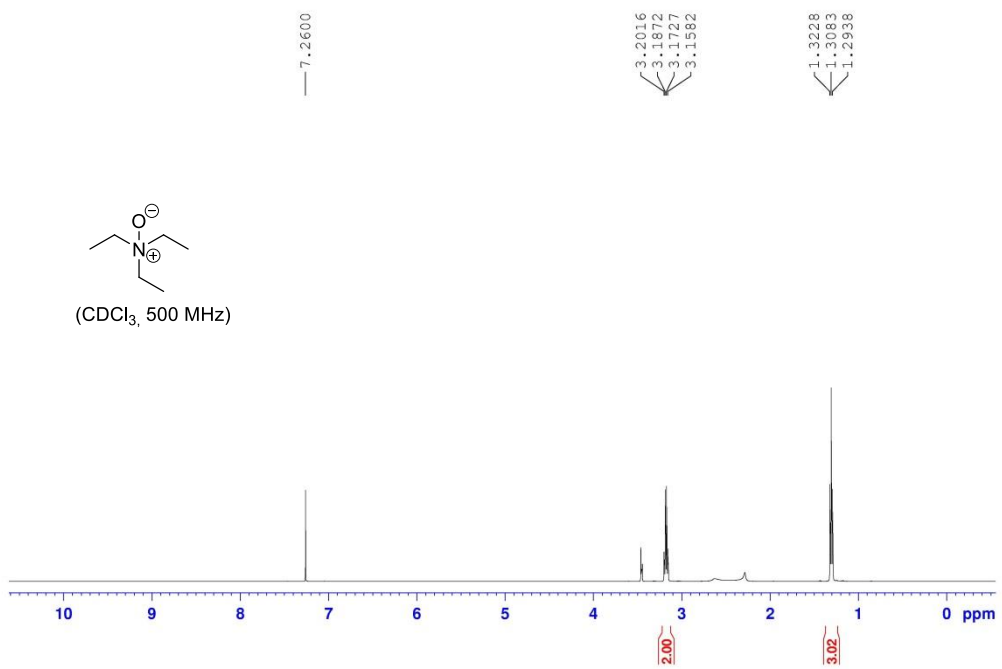




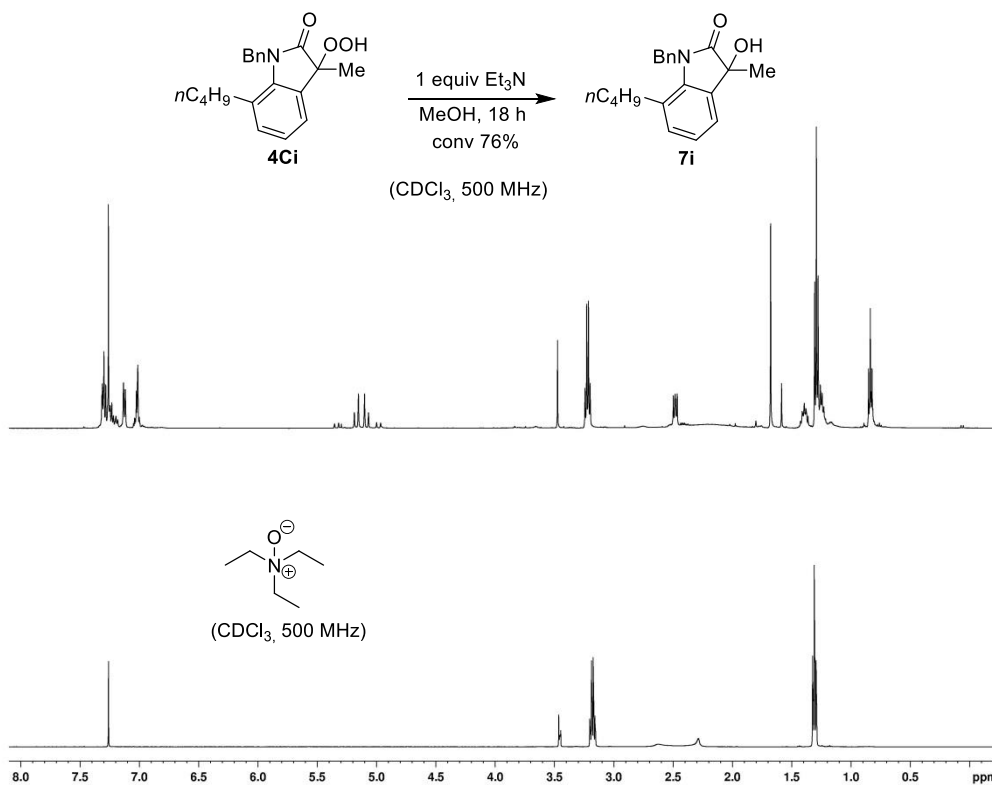


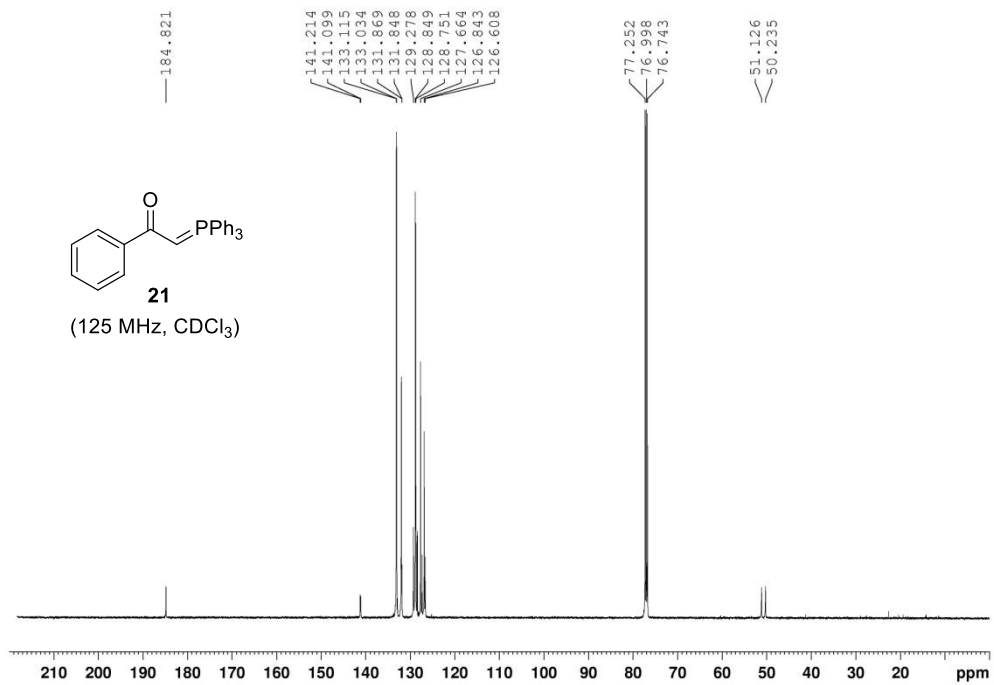
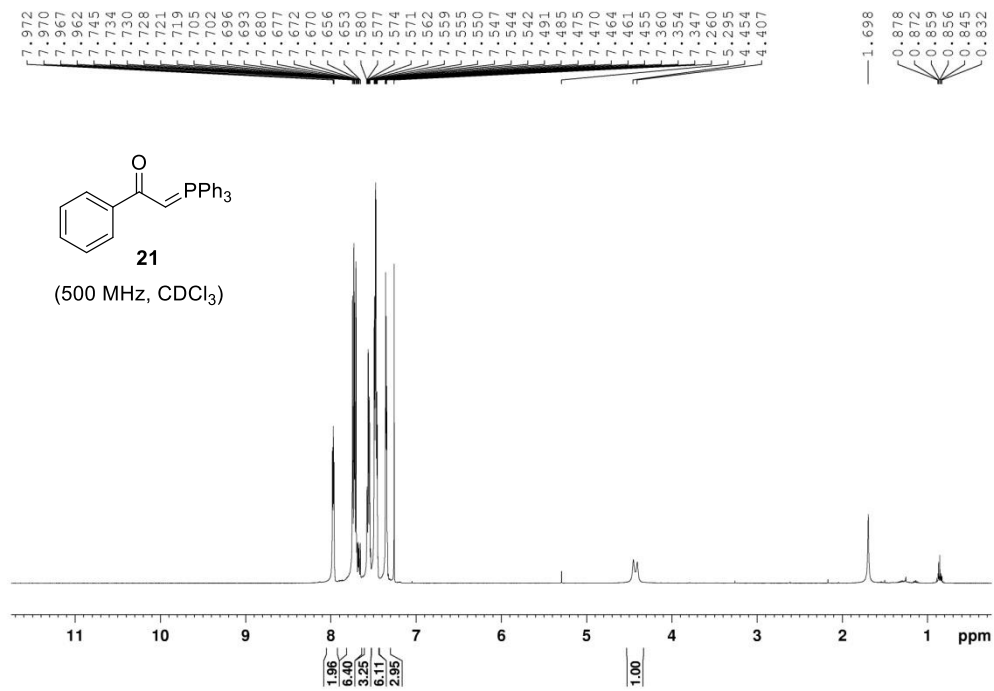


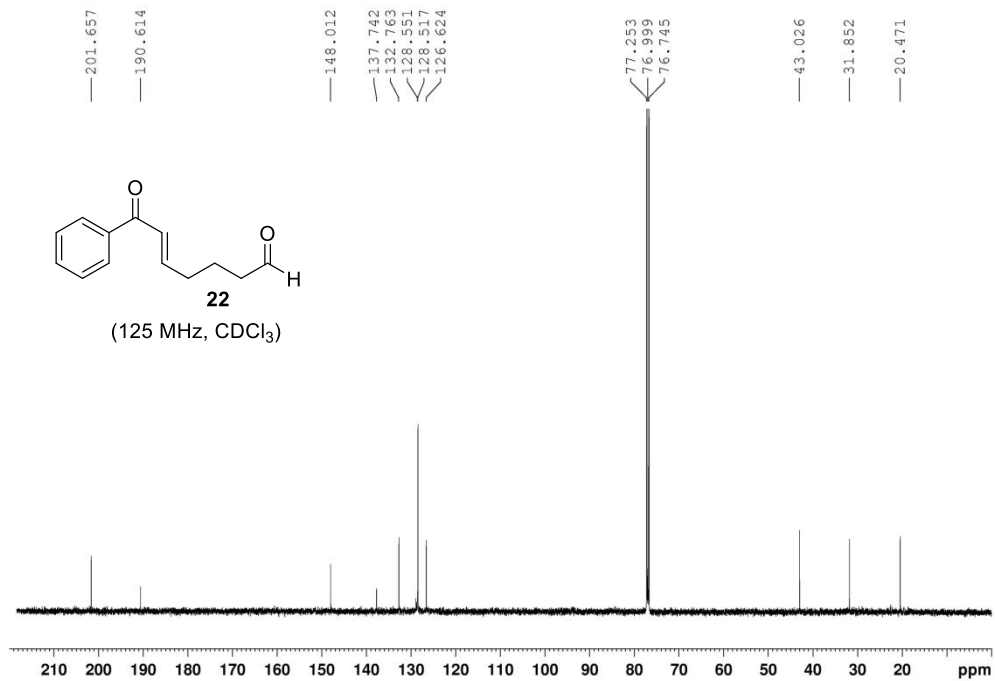
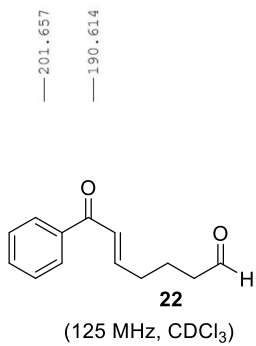
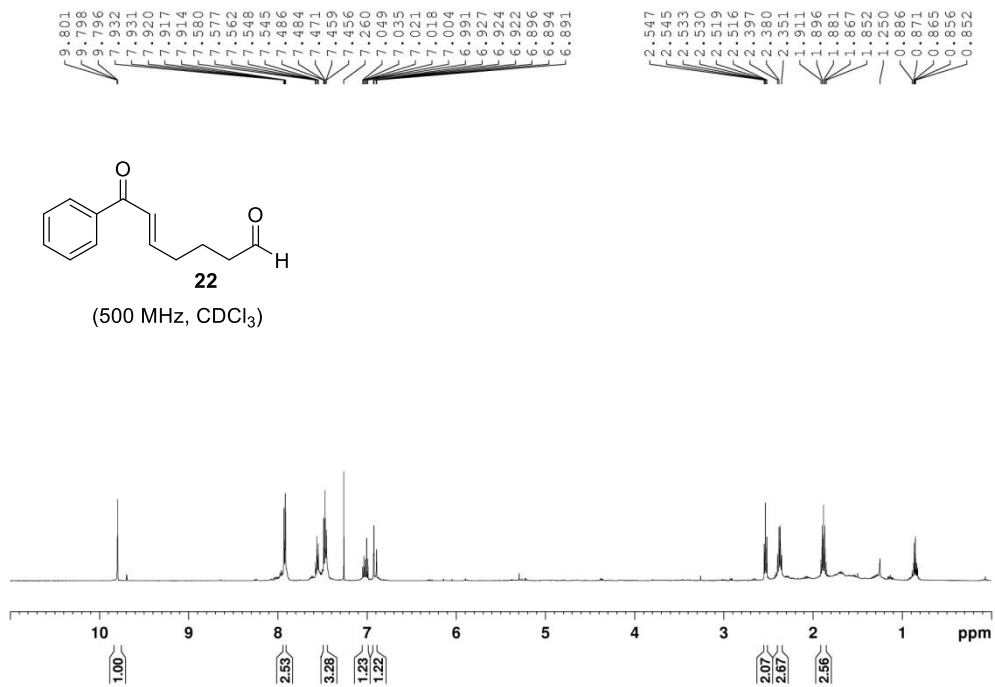
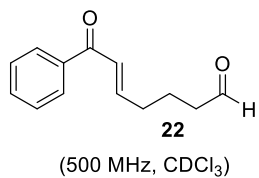


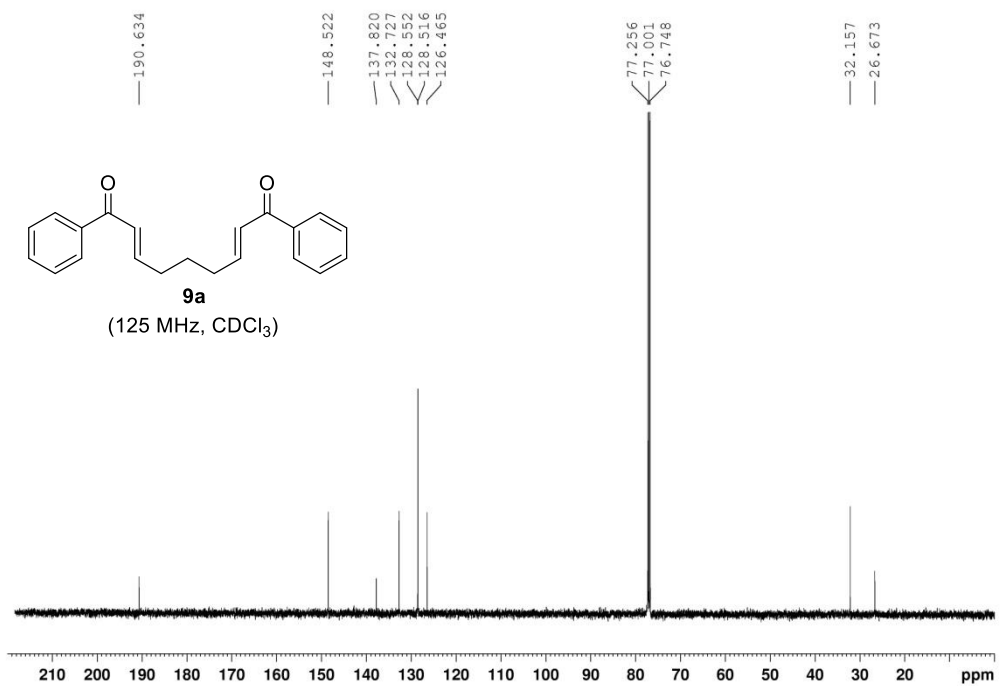
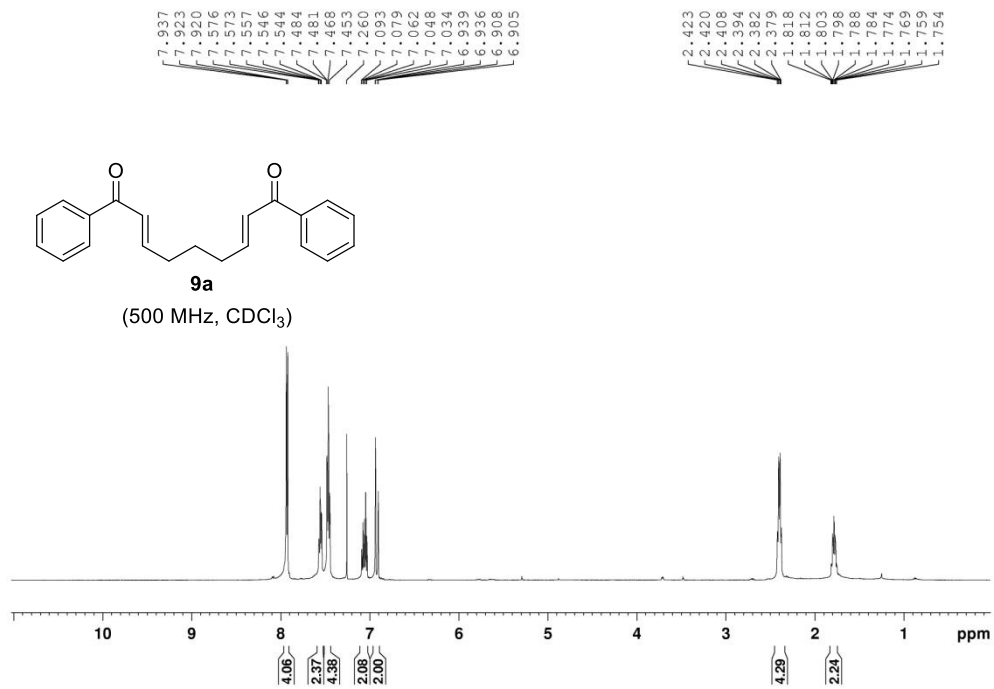


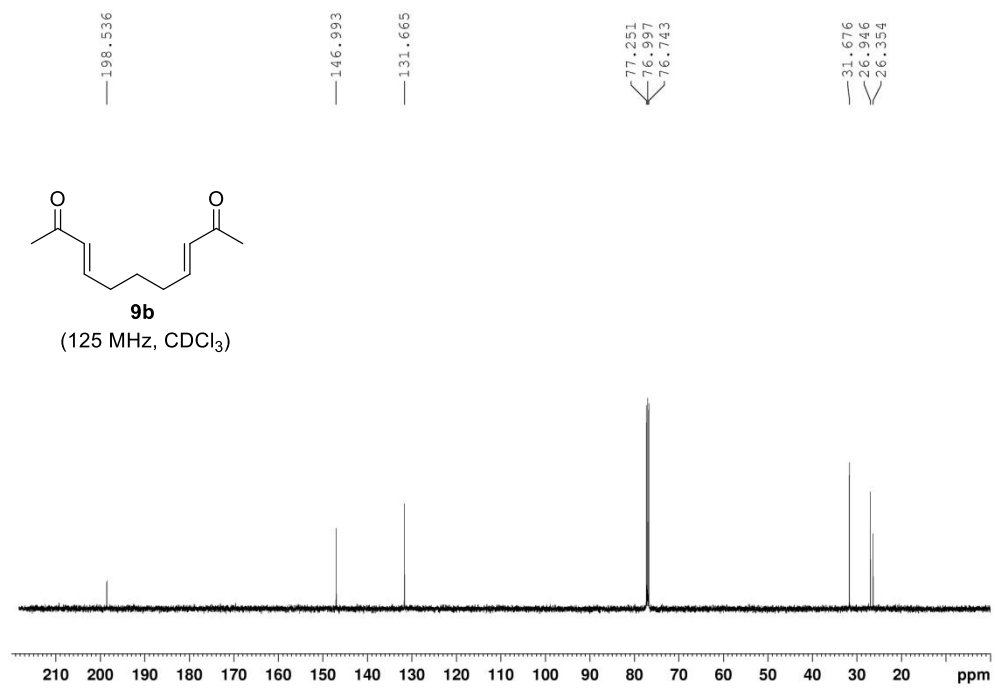
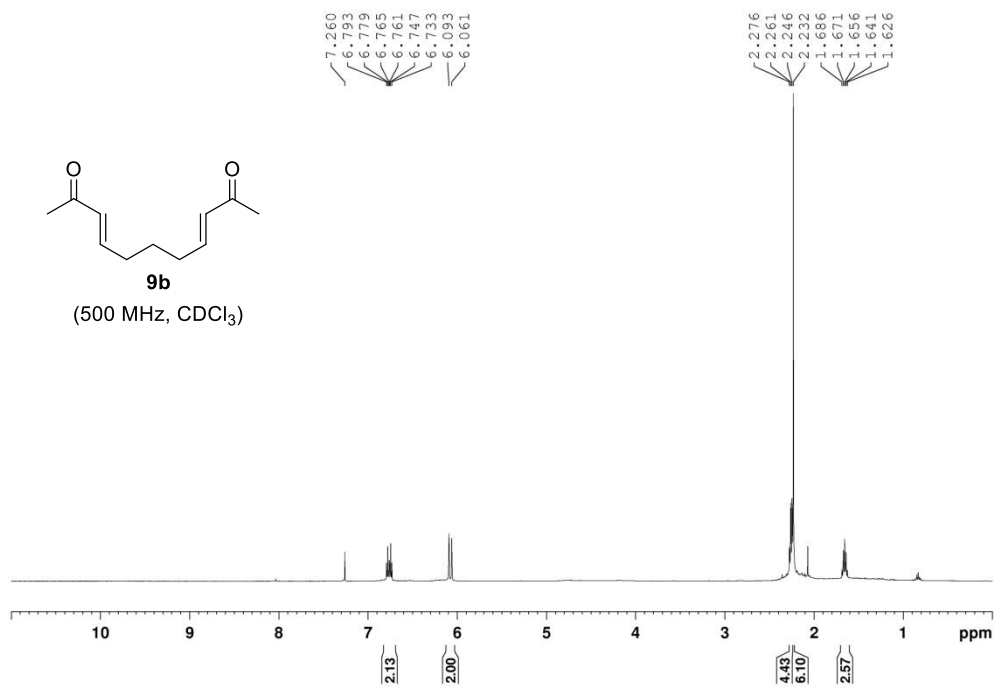
Crude $^1\text{H-NMR}$ spectra from the reaction of 7Ci with 1 equiv of Et_3N in MeOH after 18 h. This spectra is compared with the $^1\text{H-NMR}$ spectra of the synthesized Et_3NO

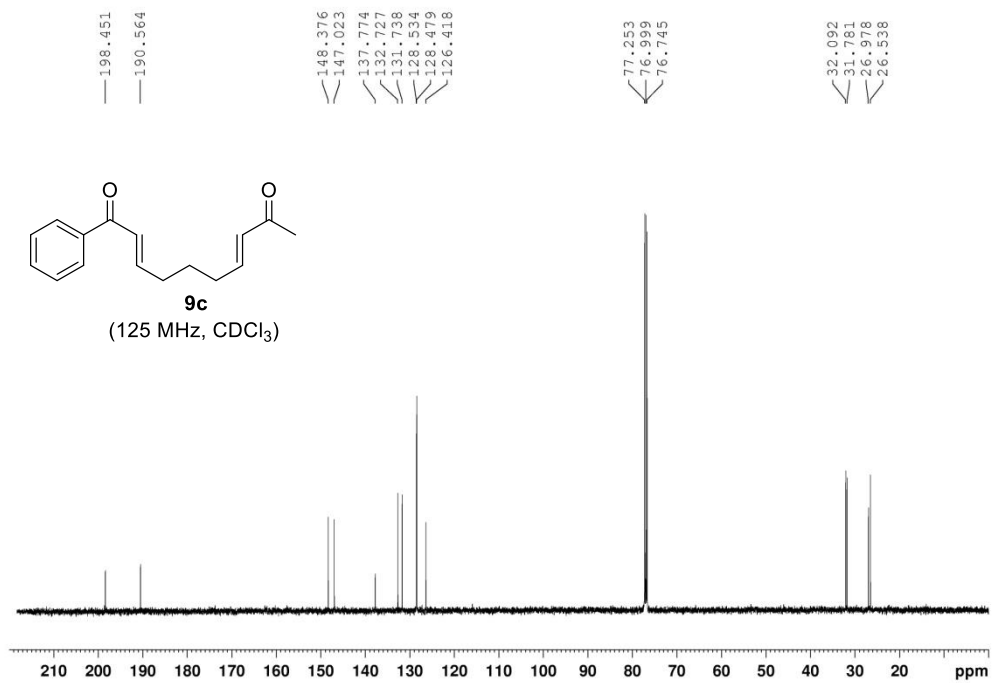
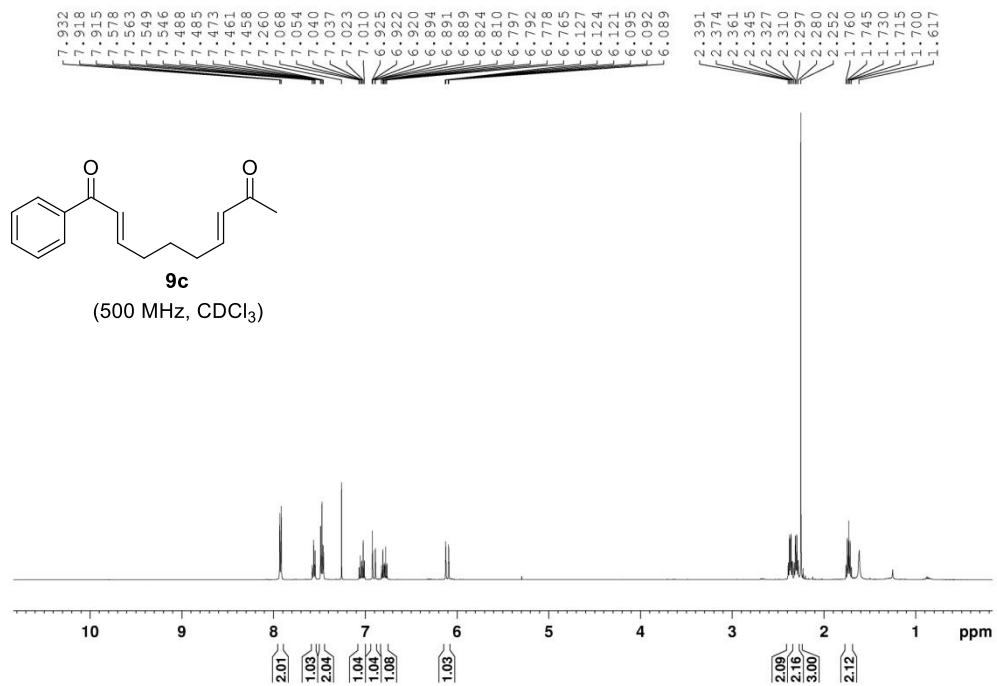


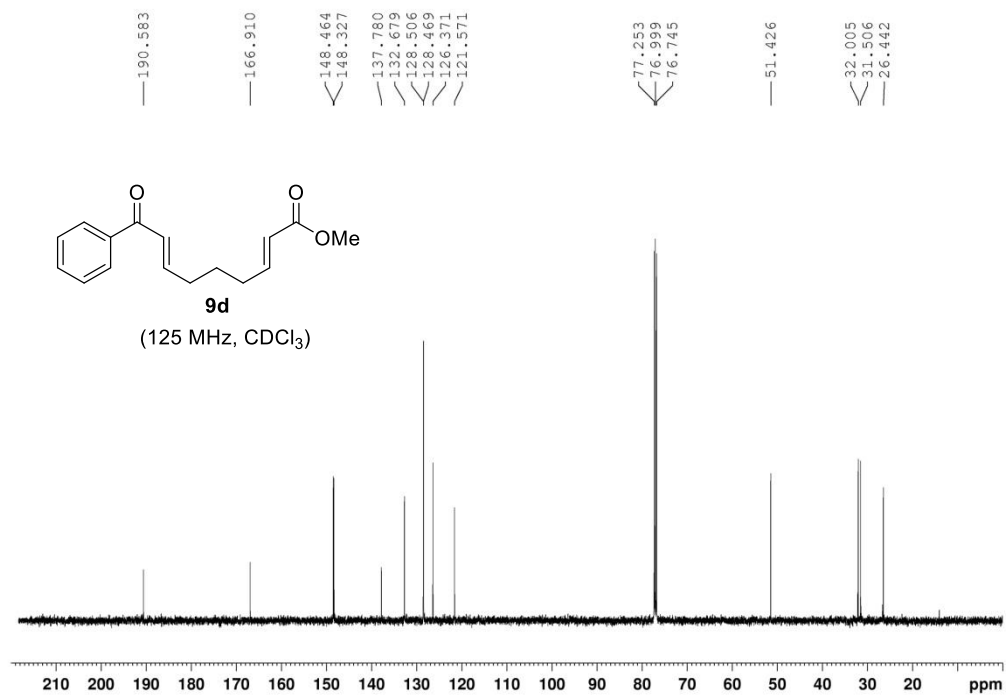
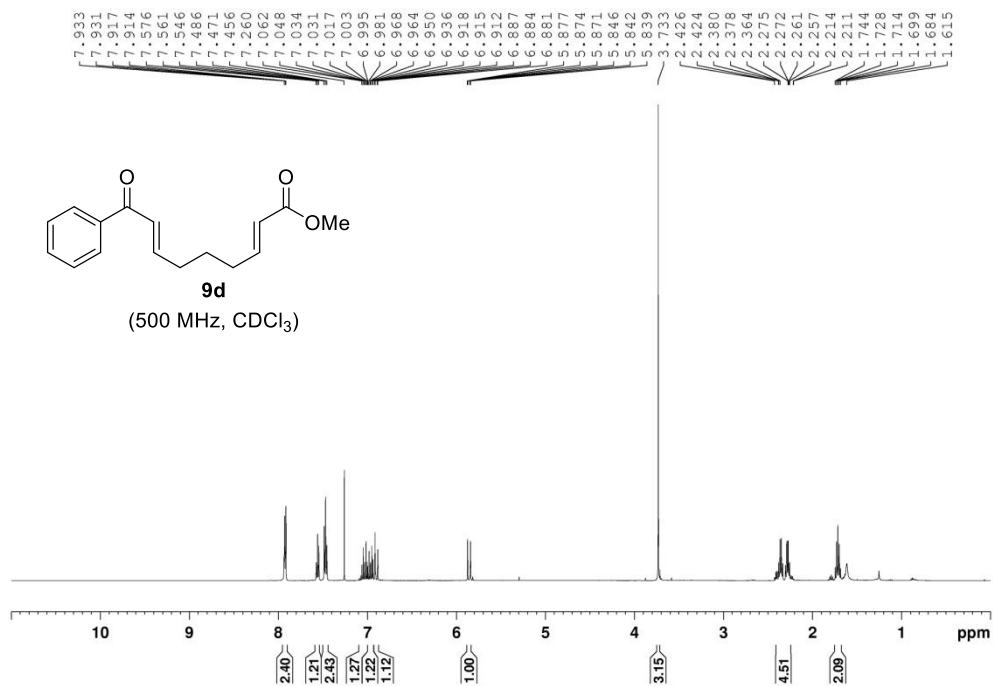


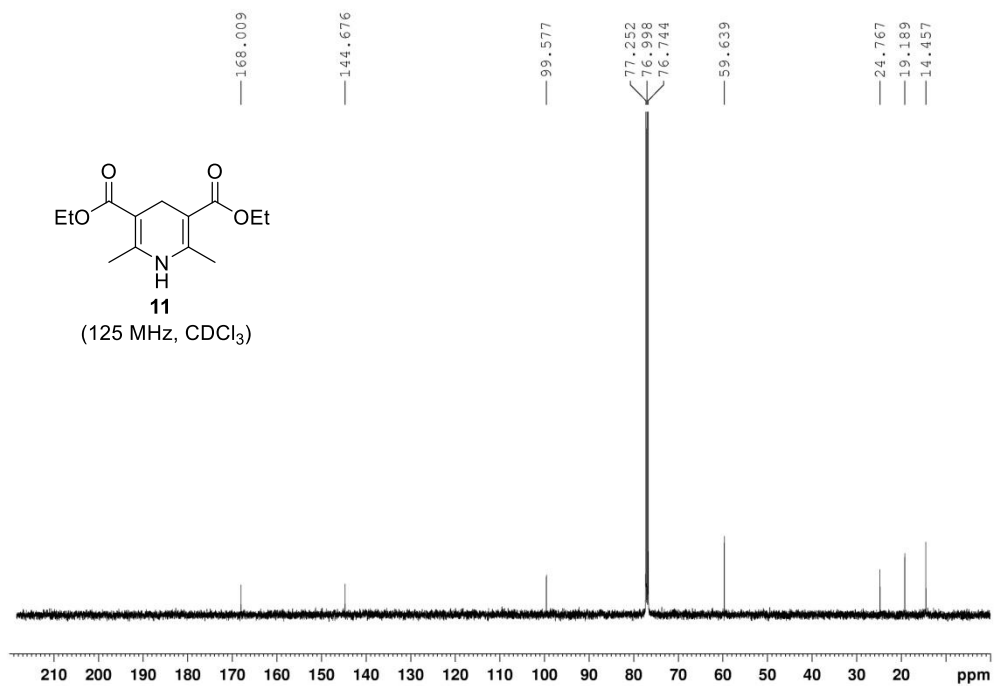
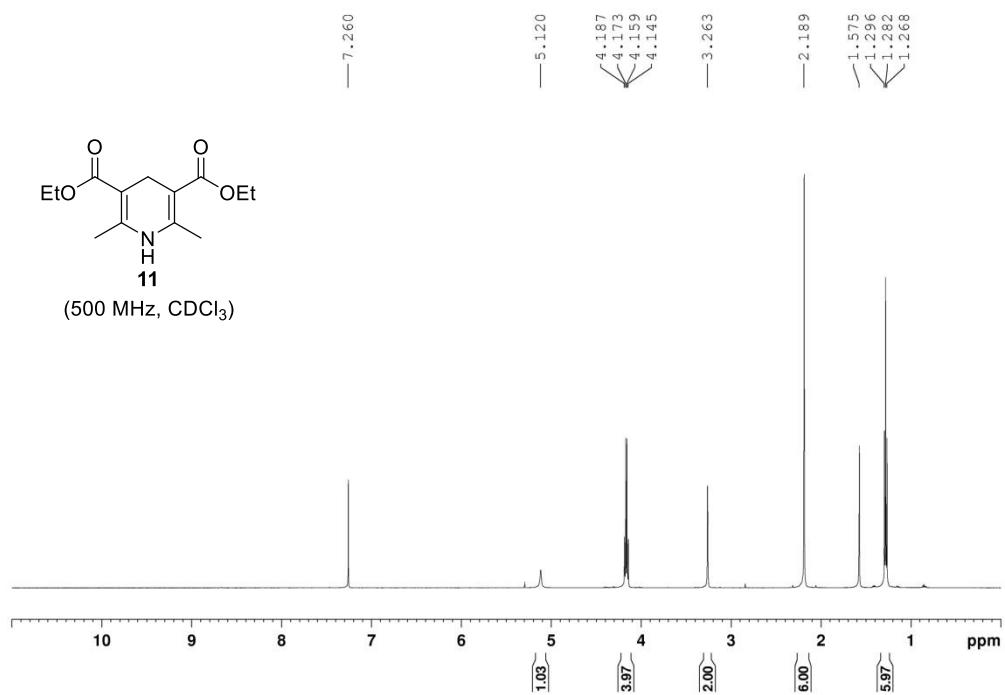


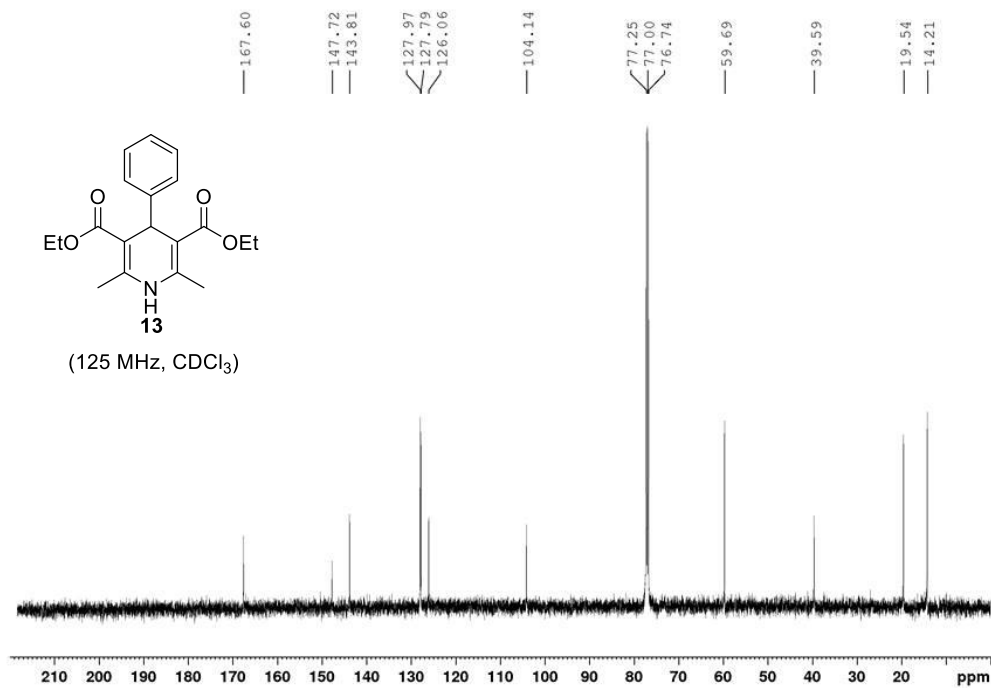
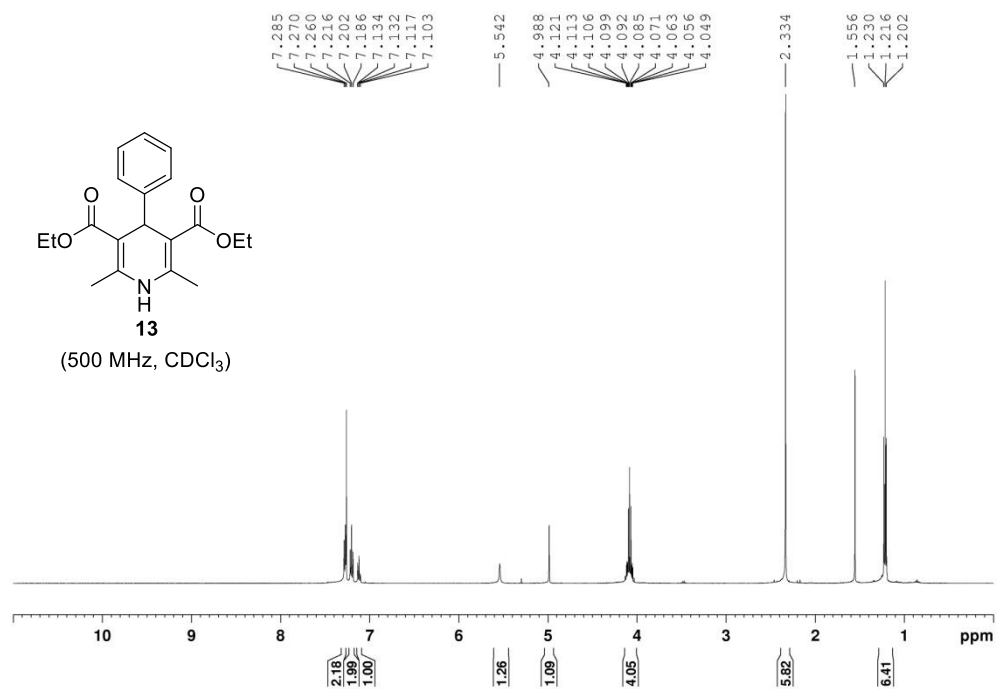


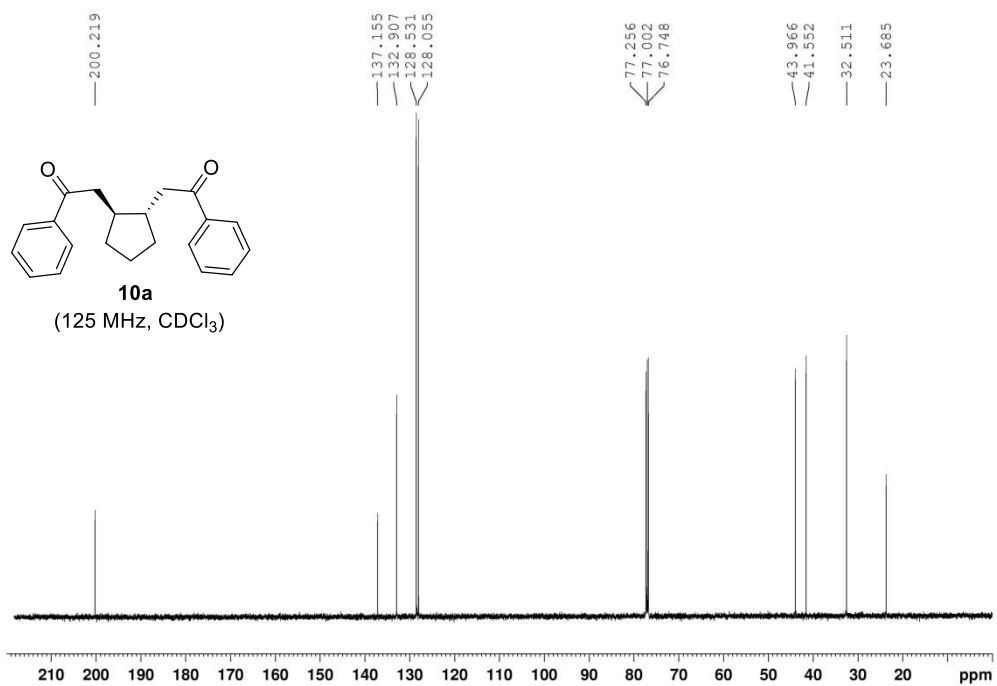
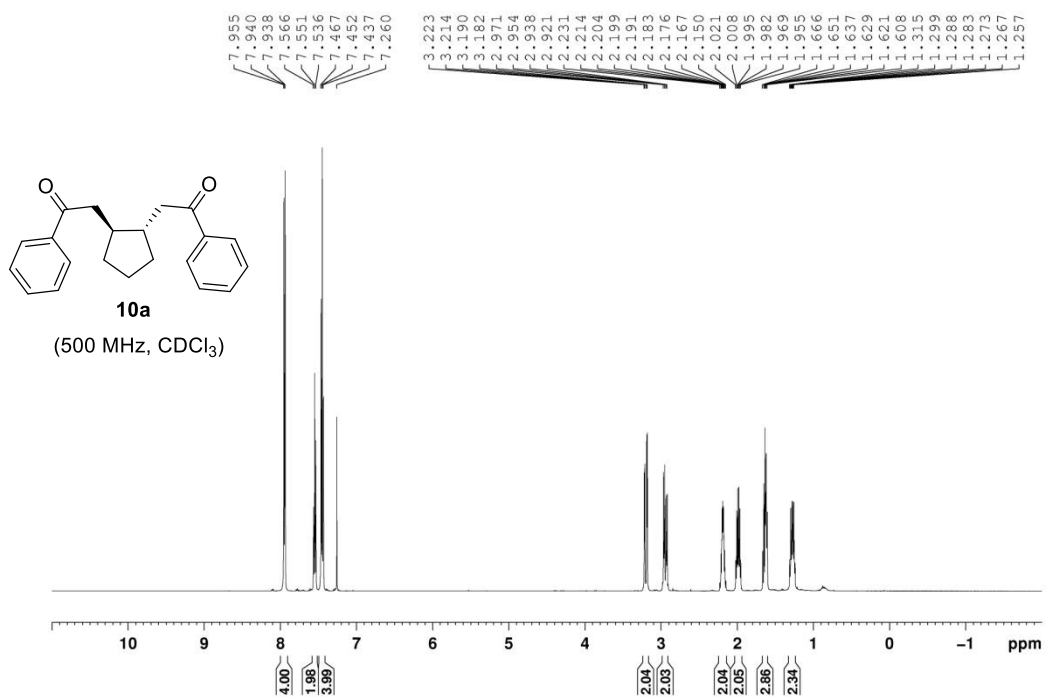


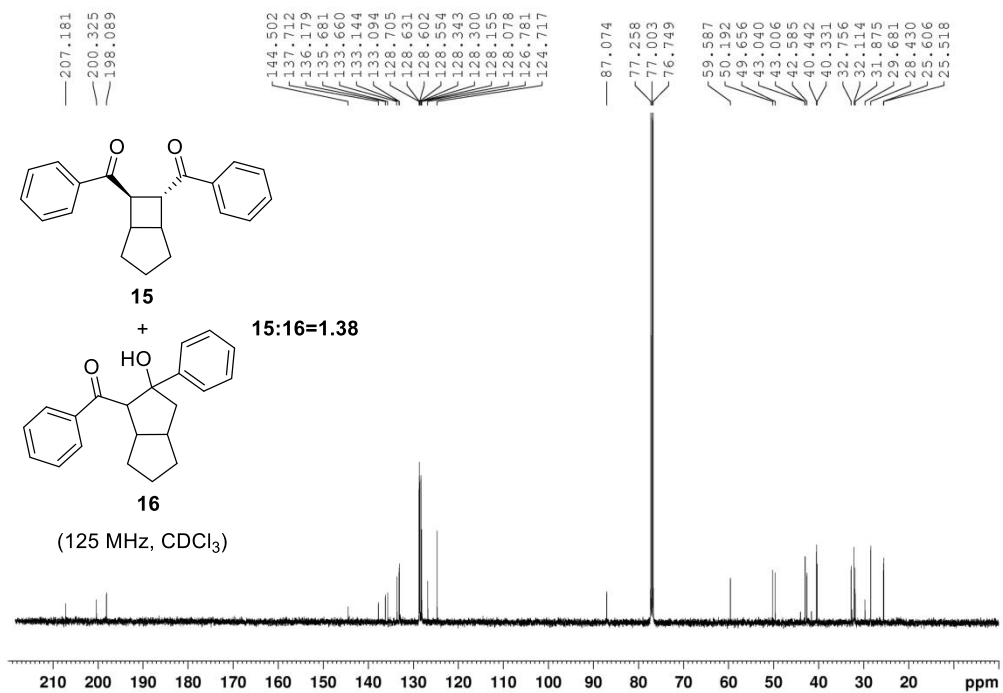
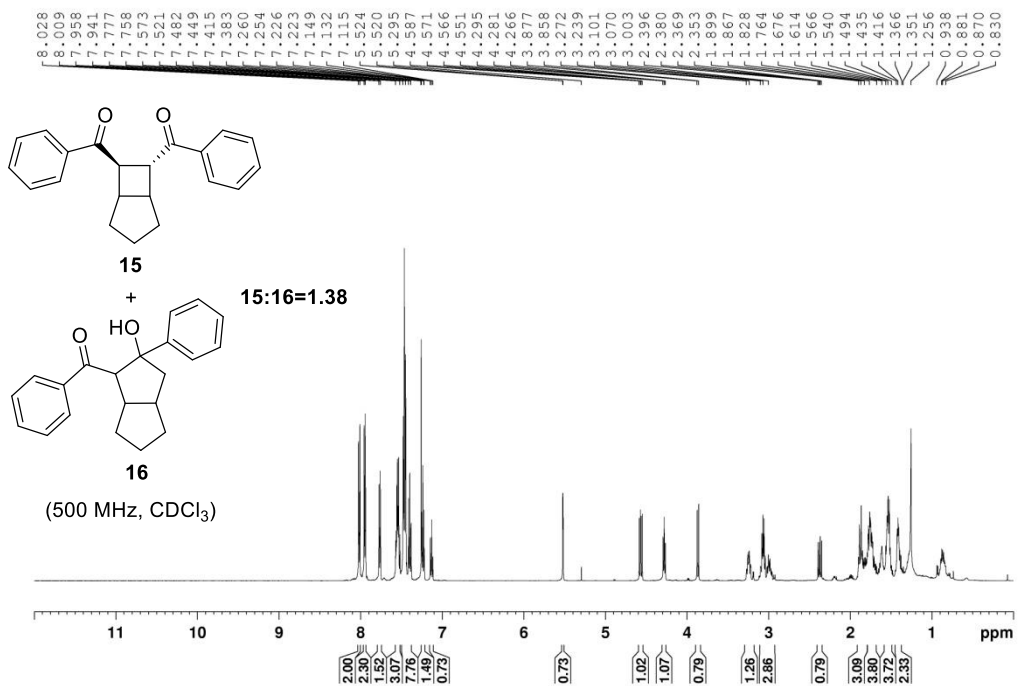


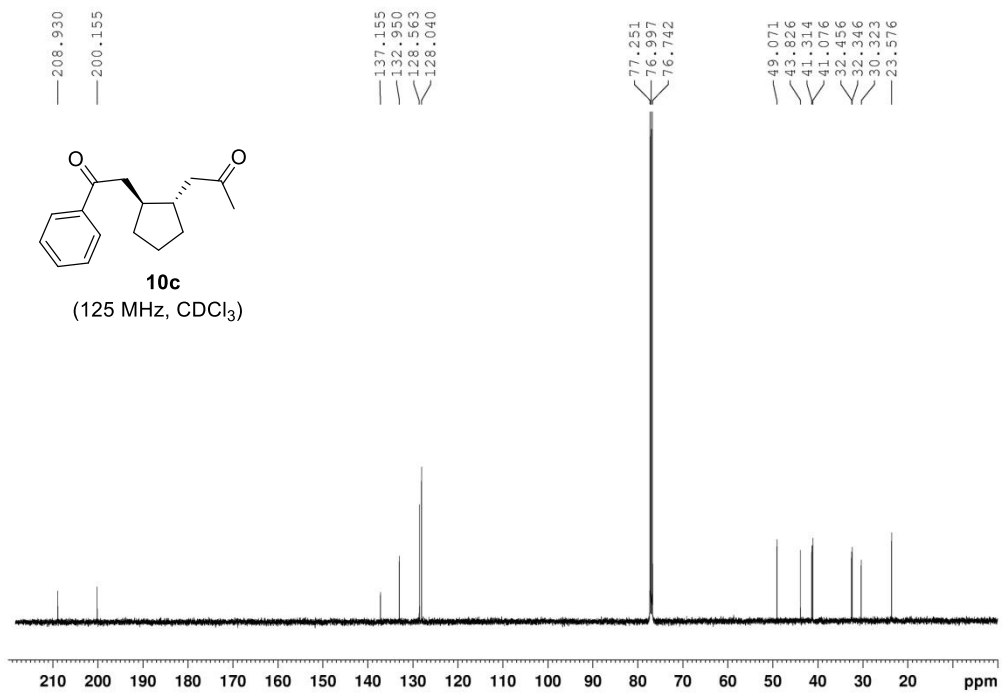
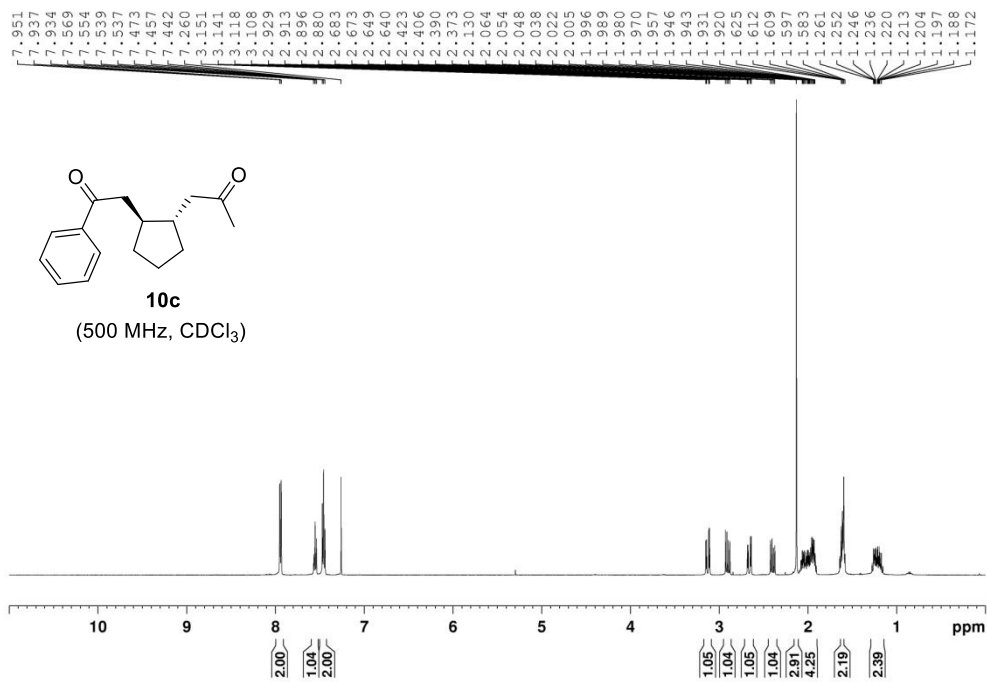


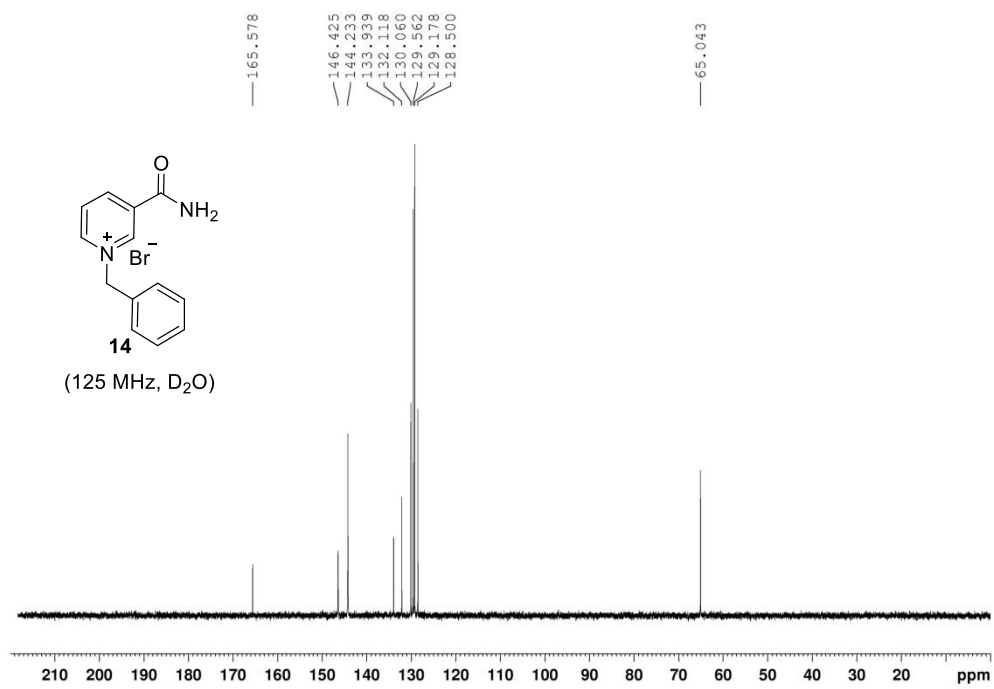
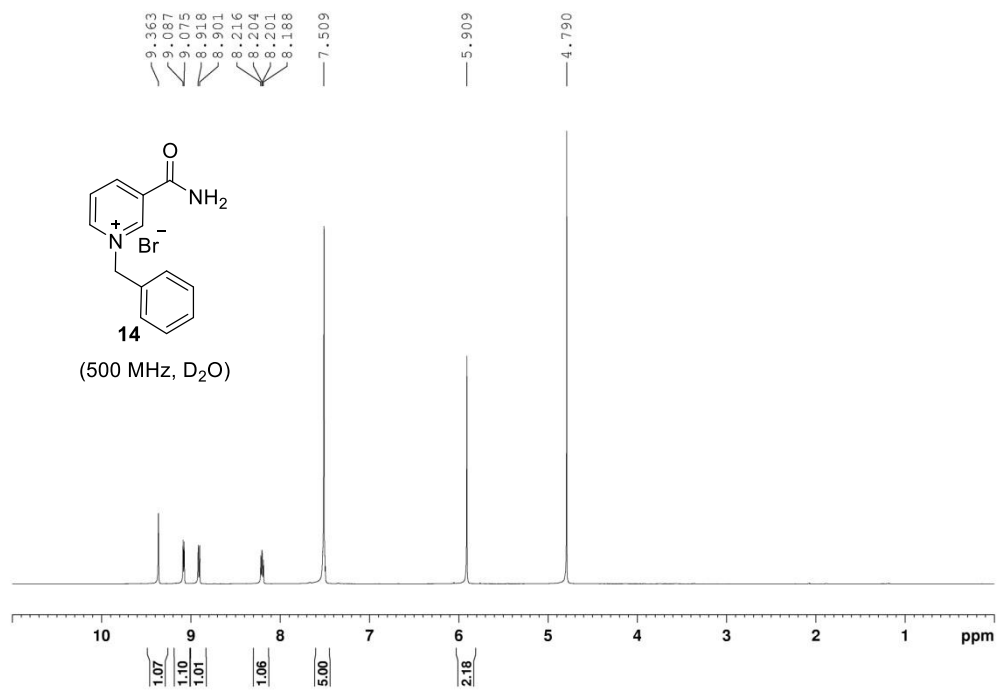


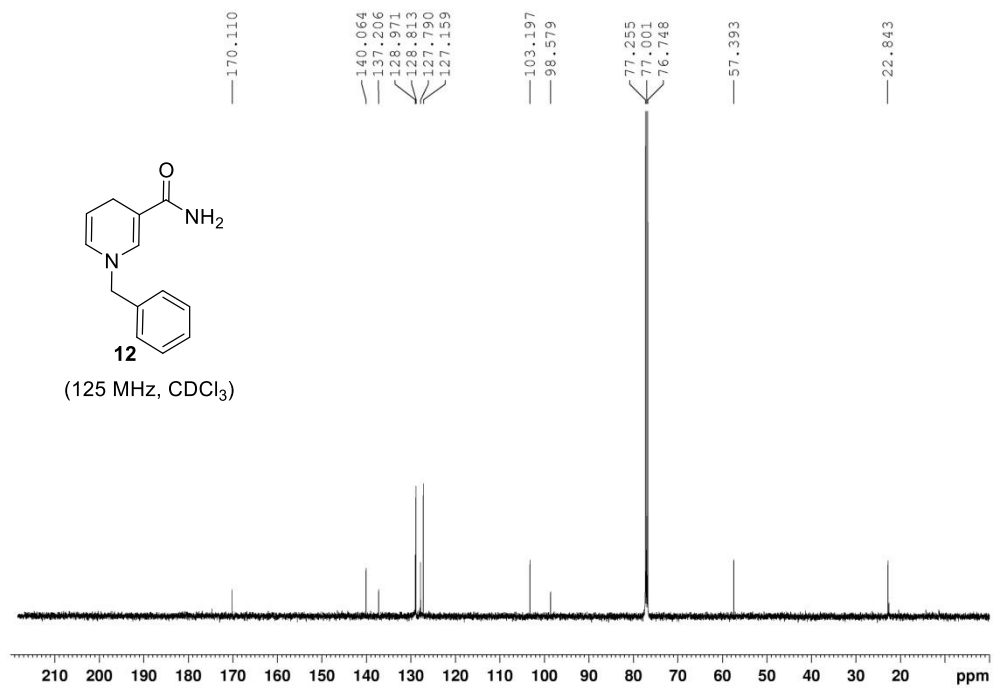
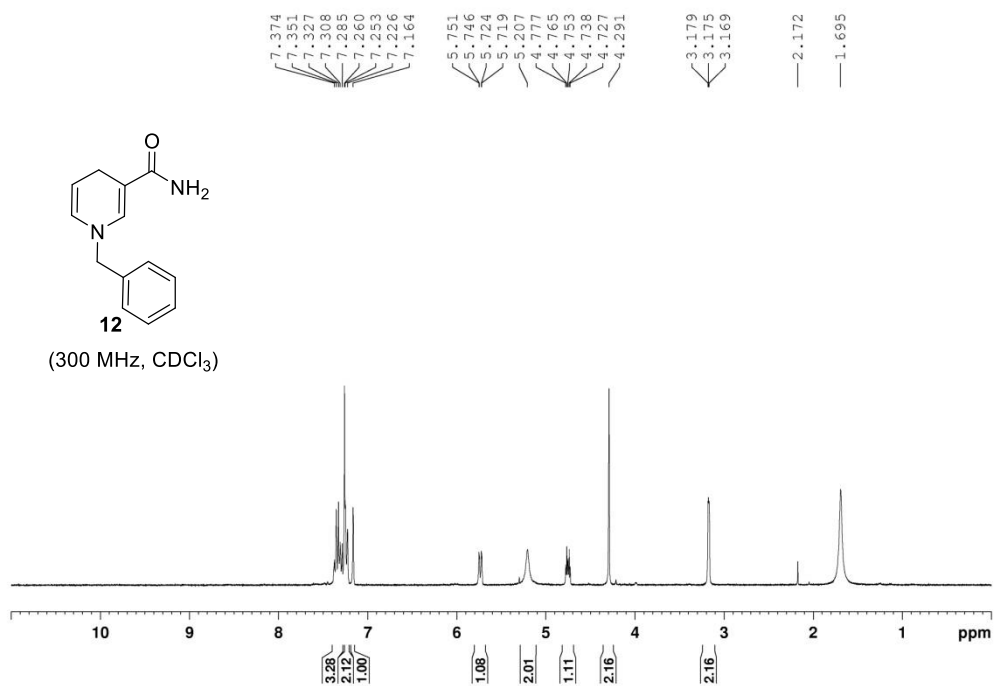


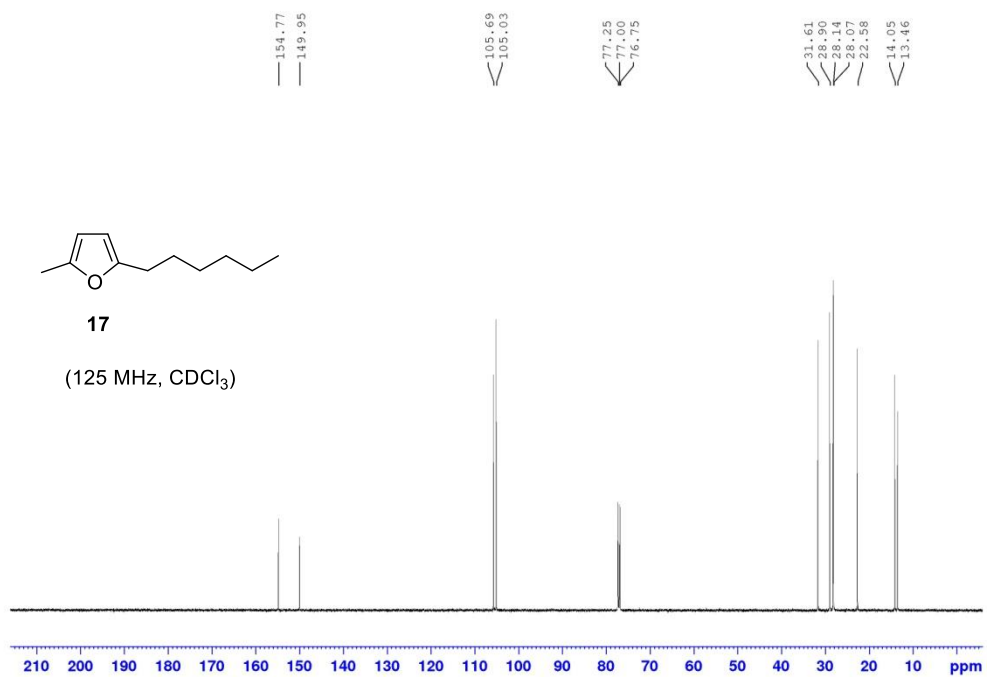
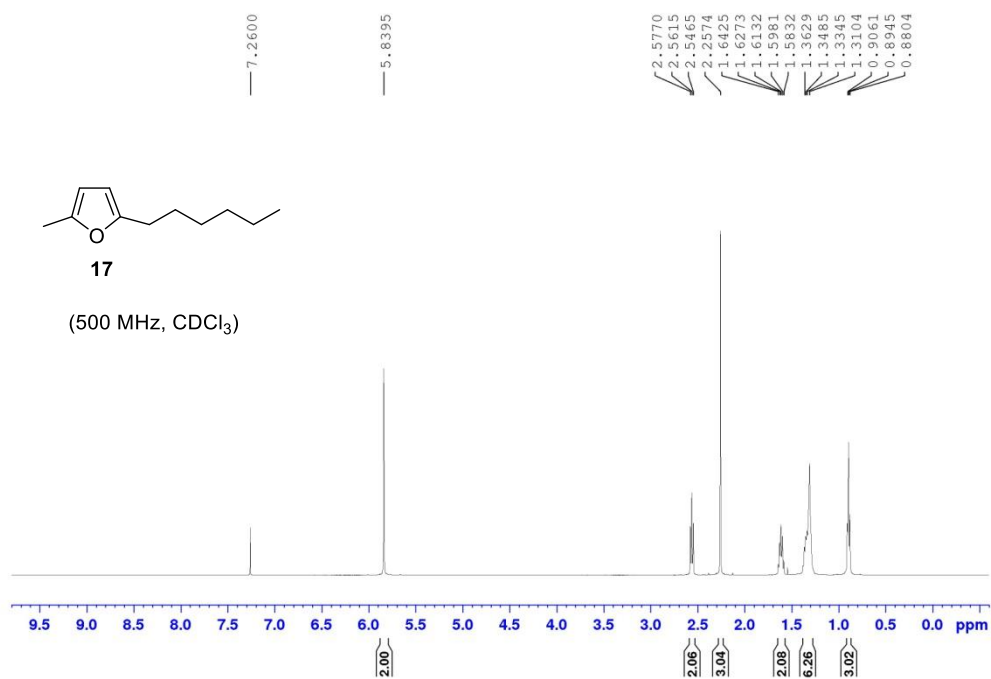


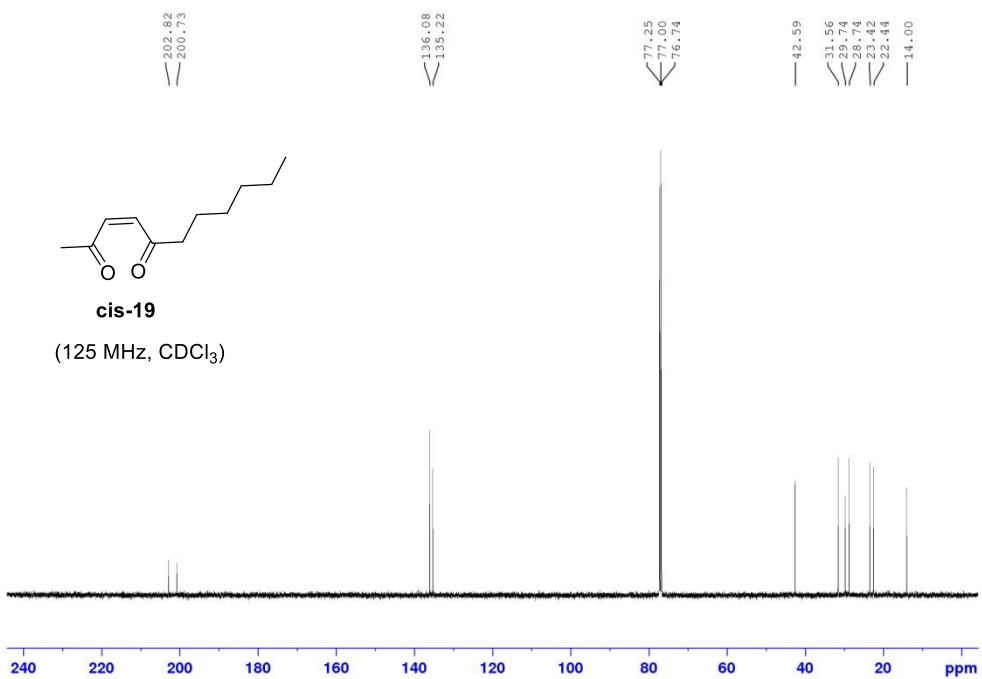
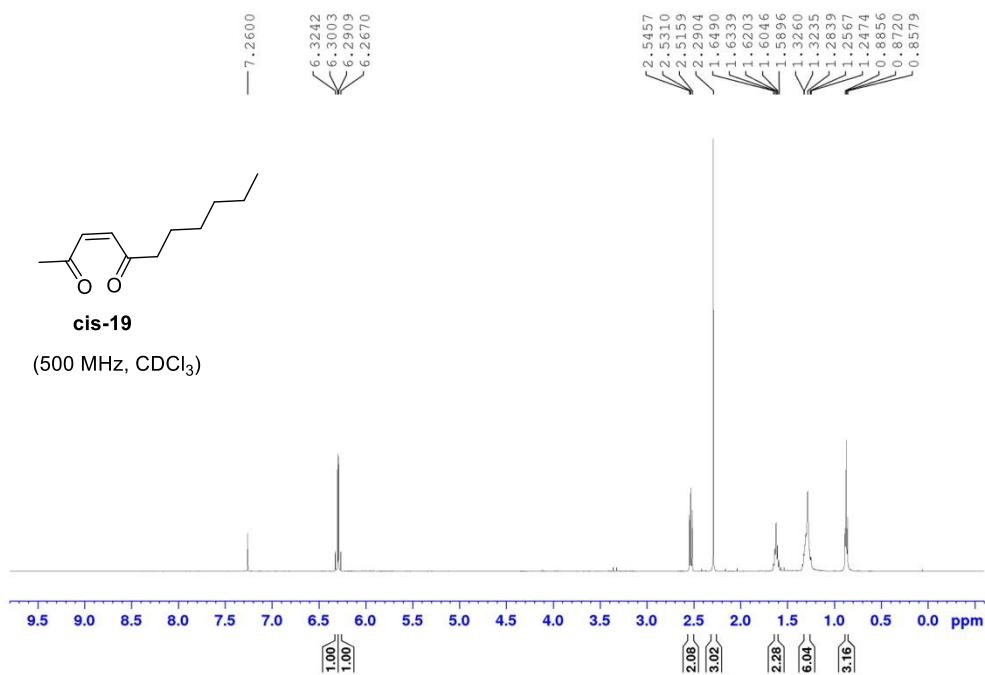


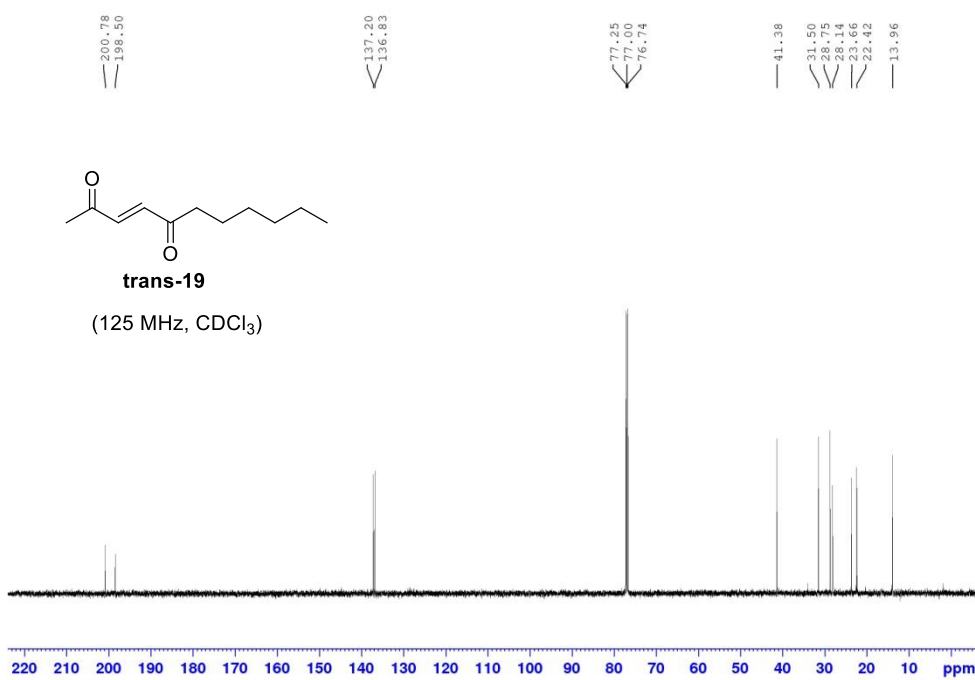
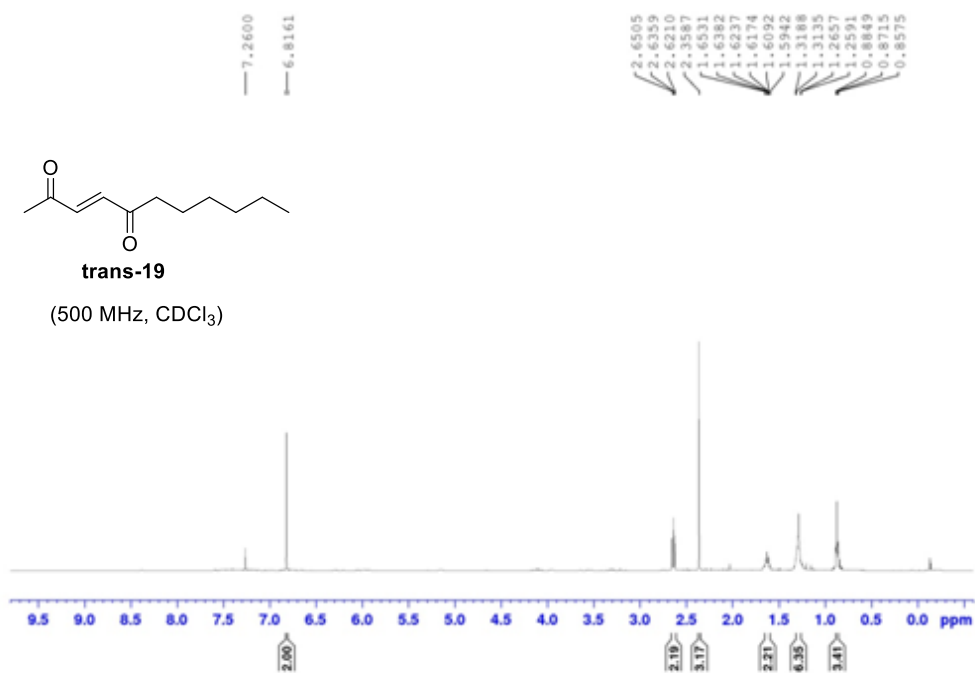


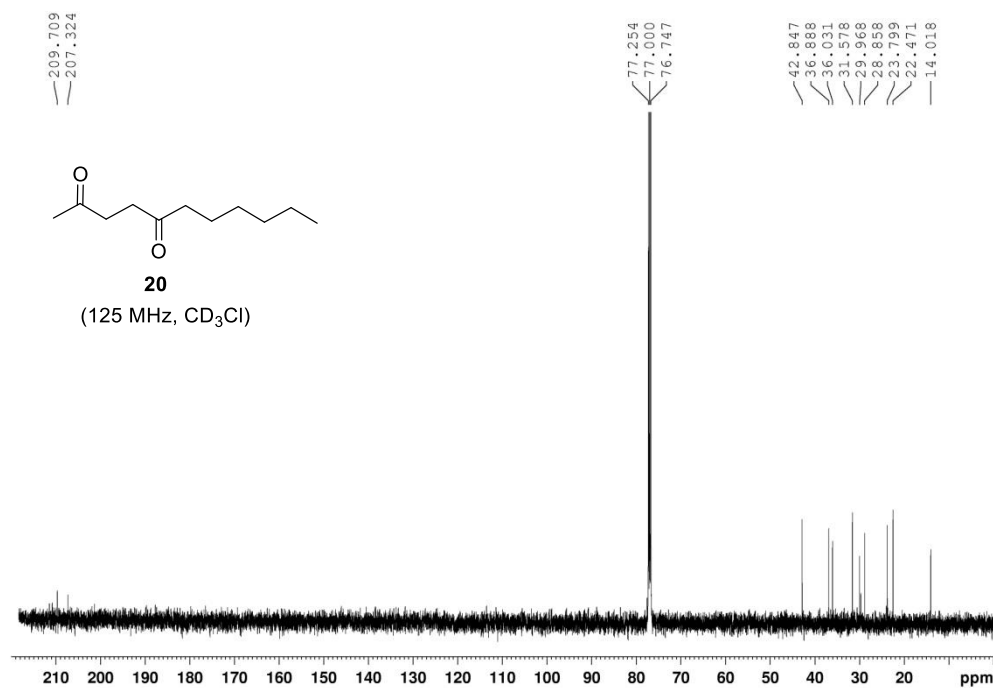
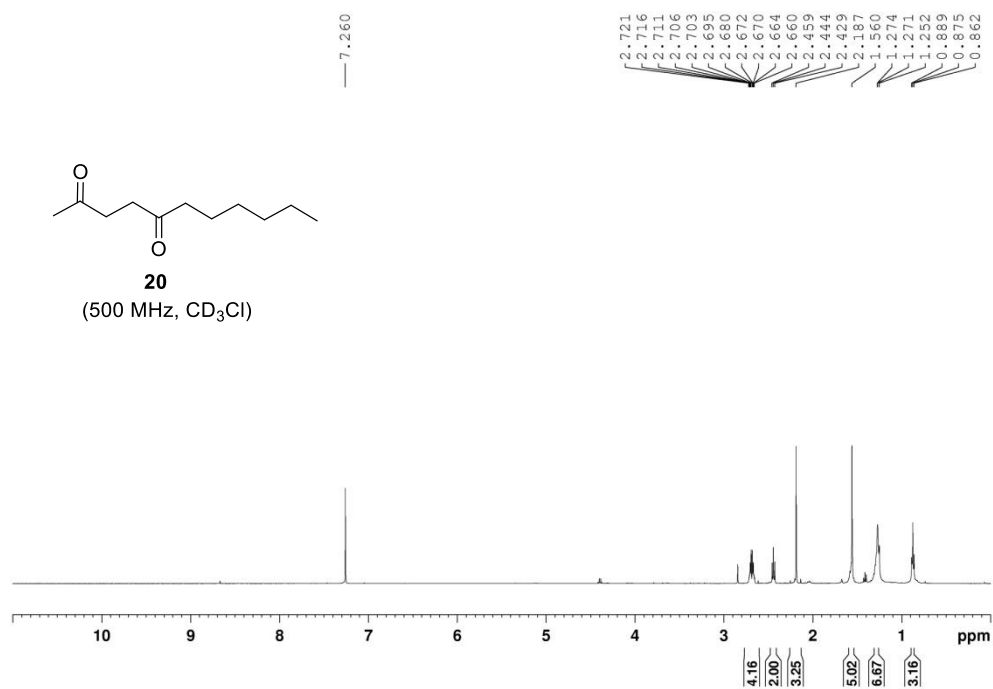












Βιβλιογραφία

1. Da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273.
2. Singh, G.S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
3. Vine, K. L.; Matesic, L.; Locke, J. M.; Skropeta, D. *Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2013**, *2*, Bentham Science Publishers, 254-312.
4. (a) Bhargu, B.; Pathak, D.; Siddiqui, N.; Alam, M. S.; Ahsan, W. *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.* **2010**, *2*, 229. (b) Singh, P.; Kaur, S.; Kumar, V.; Bedi, P. M. S.; Mahajan, M. P.; Sehar, I.; Pal, H. C.; Saxena, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3017. (c) Tripathi, R. K. P.; Krishnamurthy, S.; Ayyannan S. R. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 119.
5. Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20.
6. Chaudhary, D. K.; Ahmad, S.; Maity, S.; Alam, M. S. *Pharm. Lett.* **2013**, *5*, 285.
7. Eldehna, W. M.; Al-Wabli, R. I.; Almutairi, M. S.; Keeton, A. B.; Piazza, G. A.; Abdel-Aziz, H. A.; Attia, M. I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 867.
8. Reddy, C. R.; Jithender, E.; Krishna, G.; Reddy, G. V.; Jagadeesh, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3940.
9. Marlo, J. E.; Niswender, C. M.; Days, E. L.; Bridges, T. M.; Xiang, Y.; Rodriguez, A. L.; Shirey, J. K.; Brady, A. E.; Nalywajko, T.; Luo, Q.; Austin, C. A.; Williams, M. B.; Kim, K.; Williams, R.; Orton, D.; Brown, H. A.; Lindsley, C. W.; Weaver, C. D.; Conn, P. J. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *75*, 577.
10. Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641.
11. Για ενδεικτικά παραδείγματα από ανιλίνες: (a) Li, W.; Duan, Z.; Zhang, X.; Zhang, H.; Wang, M.; Jiang, R.; Zeng, H.; Liu, C.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1893. Για ενδεικτικά παραδείγματα από ινδόλια: (b) Luo, J.; Zhao, Y.; Xu, X.; Zheng, J.; Liang, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4591. (c) Zi, Y.; Cai, Z. J.; Wang, S. Y.; Ji, S. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 3094.

12. (a) Hanhan, N. V.; Sahin, A. H.; Chang, T. W.; Fettinger, J. C.; Franz, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 744. (b) Yu, B.; Xing, H.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1000.
13. Deng, J.-C.; Chen, W.-Y.; Zhu, C.; Chuang, S.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1453.
14. Oz, M.; Lorke, D. E.; Hasan, M.; Petroianu, A. P. *Med. Res. Rev.* **2011**, *31*, 93.
15. Poteet, E.; Winters, A.; Yan, L.-J.; Shufelt, K.; Green K. N.; Simpkins, J. W.; Wen, Y.; Yang, S.-H. *Plos One* **2012**, *7*, 48279.
16. Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530.
17. Rao, P. S.; Hayon, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1287.
18. Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.
19. Anderson, L.; Wittkopp, S. M.; Painter, C. J.; Liegel, J. J.; Schreiner, R.; Bell, J. A.; Shakhashiri, B. Z. *J. Chem. Educ.* **2012**, *89*, 1425.
20. Mowry, S.; Ogren, P. J. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 970.
21. Triantafyllakis, M. PhD. Dissertation, University of Crete, **2018**.
22. (a) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Ioannou, G. I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020. (b) Triantafyllakis, M.; Sfakianaki, K.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3631.
23. Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730.
24. Srivastava, V.; Singh, P. P. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377.
25. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
26. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
27. (a) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5653. (b) Ischay, M. A.; Ament, M. S.; Yoon, T. P.

- Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2807. (c) Argüello, J. E.; Perez-Ruiz, R.; Miranda, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3587.
- 28.** (a) Hintz, S.; Mattay, J.; van Eldik, R.; Fu, W.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1583. (b) Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7520.
- 29.** (a) Ohkubo, K.; Kobayashi, T.; Fukuzumi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8652. (b) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincon, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896.
- 30.** (a) Jadhav, S. D.; Bakshi, D.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10187. (b) Meyer, A. U.; Slanina, T.; Yao, C.-J.; König, B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 369.
- 31.** Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
- 32.** Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissember, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248.
- 33.** Bogdos, M. K.; Pinard, E.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2035.
- 34.** Kay, A. B. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 575.
- 35.** Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.
- 36.** Majek, M.; Filace, F.; von Wangelin, A. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981.
- 37.** Redmond, R. W.; Gamlin, J. N. *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 391.
- 38.** Boyer, S. J.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3976.
- 39.** Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. *Science* **2013**, *340*, 180.
- 40.** Whitson, J. T. *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 965.
- 41.** Ricciotti, E.; FitzGerald, G. A. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, *31*, 986.
- 42.** Pandey, G.; Hajra, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1169.
- 43.** Du, J.; Espelt, L. R.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2115.
- 44.** Neumann, M.; Zeitler, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6950.

45. Ioannou, G. I.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis, G. *ChemPhotoChem*. **2017**, *1*, 173.
46. Wang, P.-Z.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-Z. *Org. Biomol. Chem*. **2019**, *17*, 6936.
47. Knaus, T.; Paul, C. E.; Levy, C. W.; de Vries, S.; Mutti, F. G.; Hollmann, F.; Scrutton, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1033.
48. Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.
49. Xu, H.-J.; Liu, Y.-C.; Fu, Y.; Wu, Y.-D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3449.
50. Roh, Y.; Jang, H. -Y.; Lynch, V.; Bauld, N. L.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 611.
51. Montgomery, J.; Oblinger, E.; Savchenko, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4911.
52. Paul, C. E.; Gargiulo, S.; Opperman, D. J.; Lavandera, I.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V.; Taglieber, A.; Arends, I. W. C. E.; Hollmann, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 180.