

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Φωτοχημική βενζυλική οξείδωση για την σύνθεση
πολυκυκλικών αλκαλοειδών**

Καμπουρλίδης Γεώργιος

Υπεύθυνος καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

-Ηράκλειο 2021-

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική μου εργασία πιστεύω ότι είναι σημαντικό να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη του εργαστηρίου που συντέλεσαν σε αυτή.

Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή Δρ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την εμπιστοσύνη του, το ενδιαφέρον του καθώς επίσης και για την ευκαιρία που μου έδωσε για να εκπονήσω την διπλωματική μου εργασία.

Επιπλέον, εκφράζω τις ευχαριστίες μου στους ερευνητές Δρ. Δημήτρη Καλαϊτζάκη και Δρ. Tamsyn Montagnon για την πολύτιμη επιστημονική τους καθοδήγηση καθ'όλη τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο.

Επίσης, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην υποψήφια διδάκτορα Άρτεμις Μπόσβελι της οποίας η βοήθεια ήταν καθοριστική για την επίτευξη των στόχων της εργασίας. Την ευχαριστώ για την αφοσίωση της, τις συμβουλές της καθώς και τον χρόνο που αφιέρωσε με σκοπό την εκπαίδευση μου στις απαιτούμενες τεχνικές και την προσαρμογή μου στο περιβάλλον του εργαστηρίου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Γιάννη Καμπουρόπουλο και Στέλλα Χότζα για τη βοήθεια τους, όποτε αυτή χρειαζόταν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1) Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο	4
1.2) Περί αλκαλοειδών	6
1.3) Βενζυλική οξείδωση	7

Κεφάλαιο 2: Φωτοχημική βενζυλική οξείδωση για τη σύνθεση πολυκυκλικών αλκαλοειδών

2.1) Σύνθεση υποστρωμάτων	10
2.2) Αποτελέσματα	12

Κεφάλαιο 3: Πειραματικό μέρος

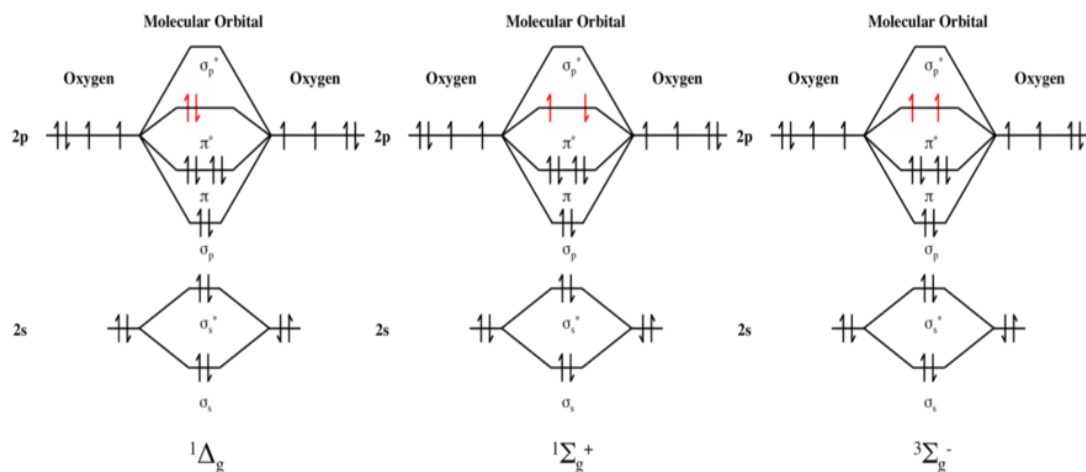
3.1) Γενικές τεχνικές	16
3.2) Σύνθεση φουρανικών υποστρωμάτων τύπου A	17
3.3) Γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης λακταμικών υποστρωμάτων τύπου 1	17
3.4) Γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης οξειδωμένων λακταμών τύπου 2	20
3.5) Σύνθεση της ακόρεστης λακτάμης 3a	21
3.6) Παράρτημα φασμάτων NMR	23

Κεφάλαιο 4: Πηγές – Βιβλιογραφία

1. Εισαγωγή

1.1) Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο

Το οξυγόνο (O) είναι το χημικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 8 και απαντάται στη φύση μεταξύ άλλων και σε πολλά οργανικά βιομόρια όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λιπίδια. Δύο άτομα του στοιχείου σχηματίζουν το μοριακό οξυγόνο (O₂), ένα άχρωμο και άοσμο αέριο που αποτελεί το 21% του ξηρού ατμοσφαιρικού αέρα.¹ Όσον αφορά την ηλεκτρονιακή του δομή, το μοριακό οξυγόνο διαθέτει 12 ηλεκτρόνια τα οποία κατανέμονται στα αντίστοιχα μοριακά τροχιακά σύμφωνα με

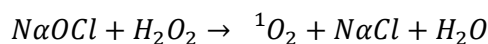


Εικόνα 1: Διάγραμμα μοριακών τροχιακών των διάφορων ηλεκτρονιακών καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου

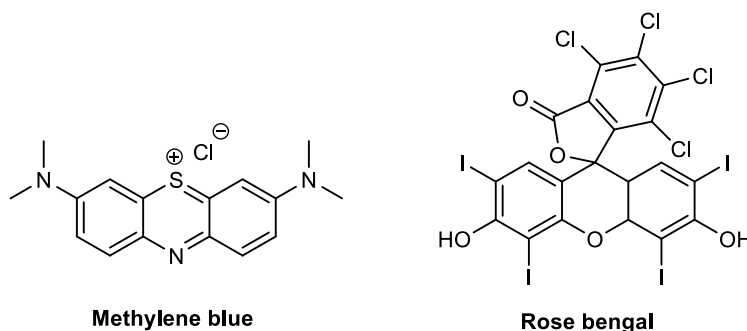
την Εικόνα 1.^{2, 3} Στη θεμελιώδη κατάσταση (συμβολίζεται ως $^3\Sigma_g^-$), τα δύο εκφυλισμένα HOMO αντιδεσμικά τροχιακά σ_p^* καταλαμβάνονται το καθένα από ένα ηλεκτρόνιο με παράλληλα spin όπου η πολλαπλότητα είναι 3 (triplet state). Στη θεμελιώδη κατάσταση το μοριακό οξυγόνο έχει σχετικά μικρή χημική δραστηριότητα. Ωστόσο με παροχή ενέργειας δύναται να υπάρξουν δύο διεγερμένες καταστάσεις. Στην πρώτη, η οποία συμβολίζεται με $^1\Delta_g$, τα δύο ηλεκτρόνια βρίσκονται στο ίδιο σ_p^* τροχιακό με αντιπαράλληλα spin όπου η πολλαπλότητα είναι 1 (singlet state). Η δεύτερη διεγερμένη κατάσταση είναι παρόμοια με τη θεμελιώδη με τη διαφορά ότι τα spin των ηλεκτρονίων είναι αντιπαράλληλα. Συνεπώς, η πολλαπλότητα της κατάστασης είναι 1 και συμβολίζεται ως $^1\Sigma_g^+$. Η $^1\Delta_g$ διαφέρει ενεργειακά από τη θεμελιώδη κατάσταση κατά 94.29 kJ/mol³ ενώ η $^1\Sigma_g^+$ κατά 157 kJ/mol.³ Επίσης η $^1\Delta_g$ έχει σχετικά μεγάλο χρόνο ζωής (54-86 ms)⁴ αφού η μετάπτωση στην θεμελιώδη απλή κατάσταση είναι απαγορευμένη λόγω του κανόνα επιλογής $\Delta S=0$. Συνεπώς, ο

όρος διεγερμένο μοριακό οξυγόνο (συμβολίζεται ως 1O_2) αναφέρεται στην $^1\Delta_g$ κατάσταση.

Η παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου μπορεί να γίνει με φωτοχημικό ή χημικό τρόπο. Ένας από τους χημικούς τρόπους περιλαμβάνει την αντίδραση του υποχλωριώδους νατρίου με το υπεροξείδιο του υδρογόνου σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση⁵:

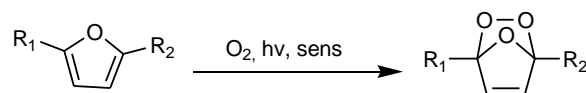


Στην φωτοχημική διαδικασία είναι απαραίτητη η παρουσία κατάλληλης πηγής ορατού φωτός, μοριακού οξυγόνου καθώς και καταλυτικής ποσότητας ενός φωτοευαισθητοποιητή.⁶ Οι φωτοευαισθητοποιητές (Εικόνα 2) είναι συνήθως οργανικές χρωστικές όπως το μπλε του μεθυλενίου (methylene blue, MB), το ερυθρό της Βεγγάλης (rose Bengal, RB), διάφορες φλαβίνες που έχουν τη δυνατότητα να απορροφούν ορατό φως κ.λ.π.. Ο ρόλος αυτών είναι να απορροφούν την ενέργεια της φωτεινής ακτινοβολίας και να τη μεταφέρουν στο οξυγόνο με τελικό σκοπό την μετάβαση από τη θεμελιώδη triplet κατάσταση στην διεγερμένη singlet κατάσταση. Στην συγκεκριμένη εργασία αξιοποιείται η φωτοχημική διέγερση του μοριακού οξυγόνου.



Εικόνα 2: Κοινοί φωτοευαισθητοποιητές για την παραγωγή 1O_2

Η αυξημένη χημική δραστηριότητα του 1O_2 μπορεί να αξιοποιηθεί στην σύνθεση μιας ευρείας ποικιλίας οργανικών ενώσεων. Συγκεκριμένα, μια από τις αντιδράσεις του 1O_2 περιλαμβάνει την [4+2] κυκλοπροσθήκη με φουράνια (Εικόνα 3).⁷



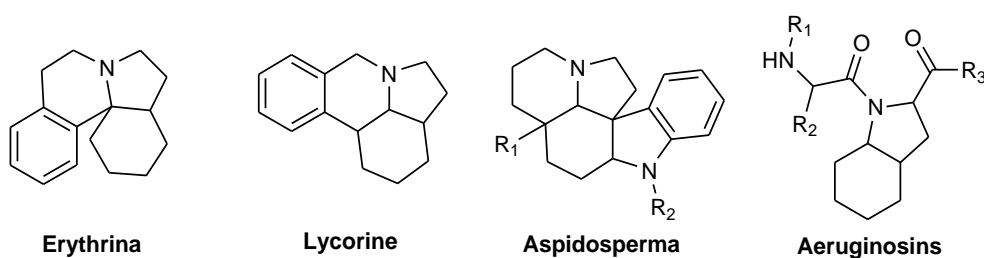
Εικόνα 3: Γενική αντίδραση φουρανίων με 1O_2

Σε αυτή την αντίδραση το οξυγόνο αντιδρά με ένα υποκατεστημένο φουράνιο παρουσία φωτός και κατάλληλου φωτοευαισθητοποιητή σχηματίζοντας ένα ενδο-υπεροξειδίο. Το υπεροξειδίο στη συνέχεια μπορεί να υποστεί διάνοιξη από κάποιο πυρηνόφιλο και να οδηγήσει στην παραγωγή μιας πληθώρας προϊόντων.⁷

1.2) Περί αλκαλοειδών

Τα αλκαλοειδή είναι μια ευρεία κατηγορία φυσικών προϊόντων που είναι γνωστά μεταξύ άλλων για τις ποικίλες βιολογικές τους ιδιότητες.^{8, 9, 10} Ένα φυσικό προϊόν ανήκει στην κατηγορία των αλκαλοειδών όταν περιέχει στο μόριο του τουλάχιστον ένα βασικό άτομο αζώτου. Λόγω αυτού του ευρύ ορισμού, τα αλκαλοειδή περιλαμβάνουν πολυάριθμες οργανικές ενώσεις με ποικιλία δομών. Ένας τρόπος κατηγοριοποίησης των ενώσεων αυτών είναι ανάλογα με τον οργανισμό από τον οποίο απομονώνονται.

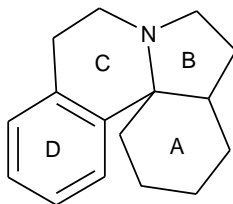
Αναφέρονται ενδεικτικά τέσσερις μεγάλες κατηγορίες αλκαλοειδών: *erythrina*, *aspidosperma*, *lycorine* και *aeruginosins*.¹¹ Στις τρεις πρώτες κατηγορίες οι ενώσεις απομονώνονται από φυτά των ομώνυμων γενών ενώ στην τέταρτη, απομονώνονται από βακτήρια του γένους *Microcystis aeruginosa*.¹² Τα αλκαλοειδή που ανήκουν σε κάθε μια από αυτές τις κατηγορίες φέρουν έναν χαρακτηριστικό δομικό σκελετό (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Δομικοί σκελετοί διαφόρων αλκαλοειδών

Στην παρουσία εργασία, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα αλκαλοειδή του γένους *erythrina*. Οι εν λόγω ενώσεις είναι τετρακυκλικά συστήματα με ένα ετεροάτομο αζώτου και μπορούν να είναι υποκατεστημένες σε διάφορες θέσεις των δακτυλίων. Επίσης, διακρίνονται σε τρεις υποκατηγορίες: διενοειδή, λακτονοειδή και αλκενοειδή.¹³

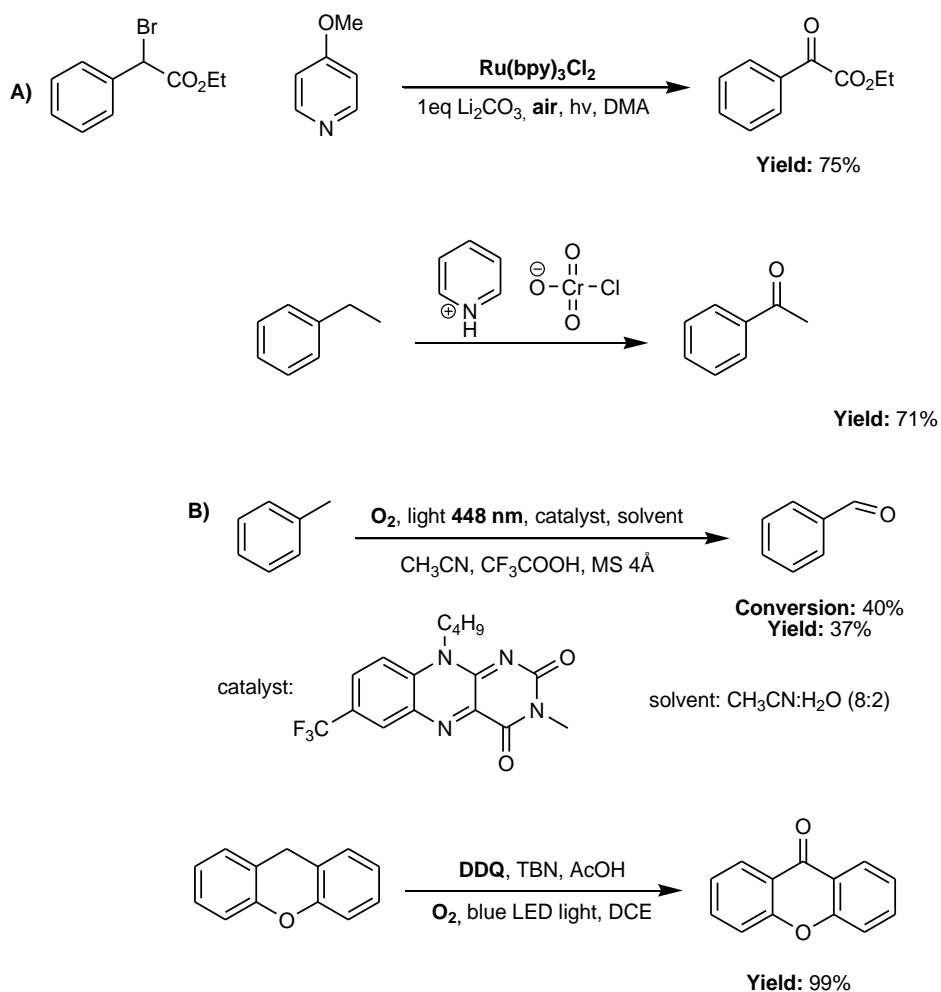
Στην κατηγορία των διενοειδών ανήκουν οι ενώσεις που έχουν έναν διπλό δεσμό στον δακτύλιο A και στον δακτύλιο B, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.¹³ Αν στην ένωση υπάρχει μόνο ένας διπλός δεσμός στον δακτύλιο A τότε ανήκει στην κατηγορία των αλκενοειδών. Τέλος, αν ο δακτύλιος D είναι λακτονικός τότε πρόκειται για την κατηγορία των λακτονοειδών.¹³



Εικόνα 5: Γενική δομή αλκαλοειδών erythrina

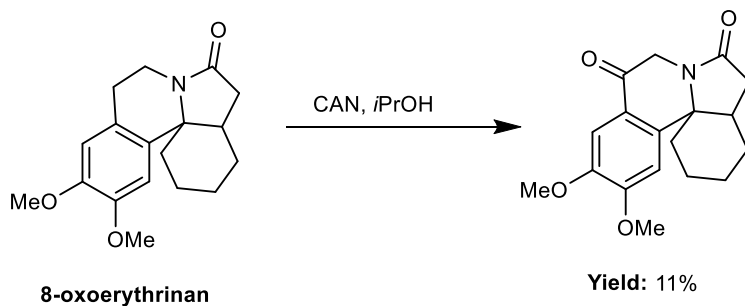
1.3) Βενζυλική οξείδωση

Η φωτοχημική οξείδωση διάφορων οργανικών υποστρωμάτων σε βενζυλική θέση έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον για την εισαγωγή οξυγονωμένων λειτουργικών ομάδων σε πρόδρομα μόρια με τελικό σκοπό την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων.^{14, 15} Οι συμβατικές μέθοδοι οξείδωσης περιλαμβάνουν την χρήση καταλυτών που περιέχουν ιόντα μετάλλων μετάπτωσης όπως Cr, Ru ή Ir.^{16, 17} Οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις αυτού του είδους χαρακτηρίζονται από υψηλό κόστος, παραγωγή τοξικών αποβλήτων, των οποίων η μετέπειτα επεξεργασία επιβαρύνει σημαντικά το περιβάλλον ενώ παράλληλα αποτελούν κίνδυνο για την υγεία.¹⁸ Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο έχει αποδειχθεί πολύ πιο αποτελεσματικό οξειδωτικό μέσο καθώς είναι εύκολα προσβάσιμο και έχει μηδενική τοξικότητα.^{7, 15} Ταυτόχρονα, με την εισαγωγή ενός ατόμου (ή και των δύο ατόμων) οξυγόνου στο τελικό προϊόν χωρίς παραπροϊόντα επιτυγχάνεται οικονομία ατόμων.¹⁸ Παράλληλα, έχουν αξιοποιηθεί πολλοί οργανικοί φωτοκαταλύτες για την πραγματοποίηση βενζυλικών οξειδώσεων όπως οι φλαβίνες¹⁹ και το DDQ.²⁰ Στην Εικόνα 6 απεικονίζονται ενδεικτικά και μόνο κάποιες από τις μεθόδους βενζυλικής οξείδωσης που αναφέρονται στην βιβλιογραφία και χρησιμοποιούν είτε μεταλλικούς ή οργανικούς καταλύτες.



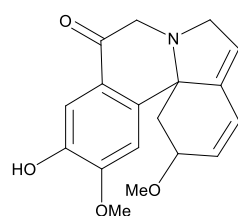
Εικόνα 6: Βενζυλική οξείδωση A) με μεταλλικούς καταλύτες^{16, 17} B) με οργανικούς φωτοκαταλύτες^{19, 20}

Πιο συγκεκριμένα, η οξείδωση σε βενζυλική θέση έχει πραγματοποιηθεί ήδη σε υποστρώματα αλκαλοειδών του γένους erythrina χρησιμοποιώντας οξειδωτικά μέσα όπως το ceric ammonium nitrate (CAN) με πολύ μικρές αποδόσεις (Εικόνα 7)²¹.

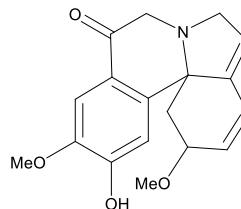


Εικόνα 7: Οξείδωση αλκαλοειδών της οικογένειας Erythrina σε βενζυλική θέση

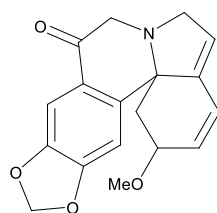
Παρακάτω παρατίθενται κάποιες γνωστές δομές απομονωμένων αλκαλοειδών του γένους *erythrina* οξειδωμένων στην βενζυλική θέση (Εικόνα 8).¹³ Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλά από τα φυσικά αλκαλοειδή τύπου *erythrina* είναι οξειδωμένα στη θέση αυτή.



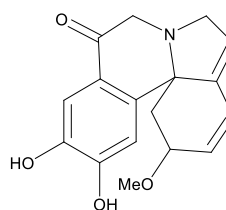
(+)-11-oxoerysodine



(+)-11-oxoerysovine



(+)-11-oxoerythralin



(+)-11-oxoerysopine

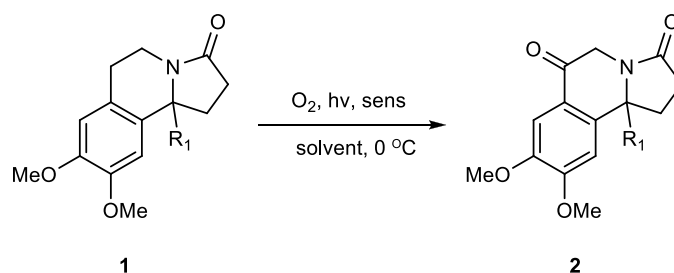
Εικόνα 8: Γνωστές δομές αλκαλοειδών *Erythrina* οξειδωμένων σε βενζυλική θέση

Στη συγκεκριμένη εργασία, αξιοποιείται η χρήση του μοριακού οξυγόνου για την βενζυλική οξείδωση δομικών αναλόγων των αλκαλοειδών *erythrina*. Επίσης, διερευνώνται οι βέλτιστες συνθήκες αυτής της αντίδρασης, όπου τα προϊόντα παράγονται σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εν λόγω οξειδώσεις πραγματοποιούνται χωρίς την παρουσία φωτοκαταλυτών με ιόντα μετάλλων μετάπτωσης σε αντίθεση με τις συμβατικές μεθόδους οξείδωσης.

2. Φωτοχημική βενζυλική οξείδωση για τη σύνθεση πολυκυκλικών αλκαλοειδών

Βασικός στόχος των πειραμάτων αυτής της εργασίας είναι η οξείδωση λακταμικών ανάλογων των αλκαλοειδών *erythrina* σε βενζυλική θέση καθώς και η βελτιστοποίηση των συνθηκών για κάθε αντίδραση. Η συγκεκριμένη οξειδωτική αντίδραση πραγματοποιείται με μοριακό οξυγόνο και κατάλληλο διαλύτη. Καθ'όλη τη διάρκεια της αντίδρασης η θερμοκρασία διατηρείται στους 0 °C με παγόλουτρο.

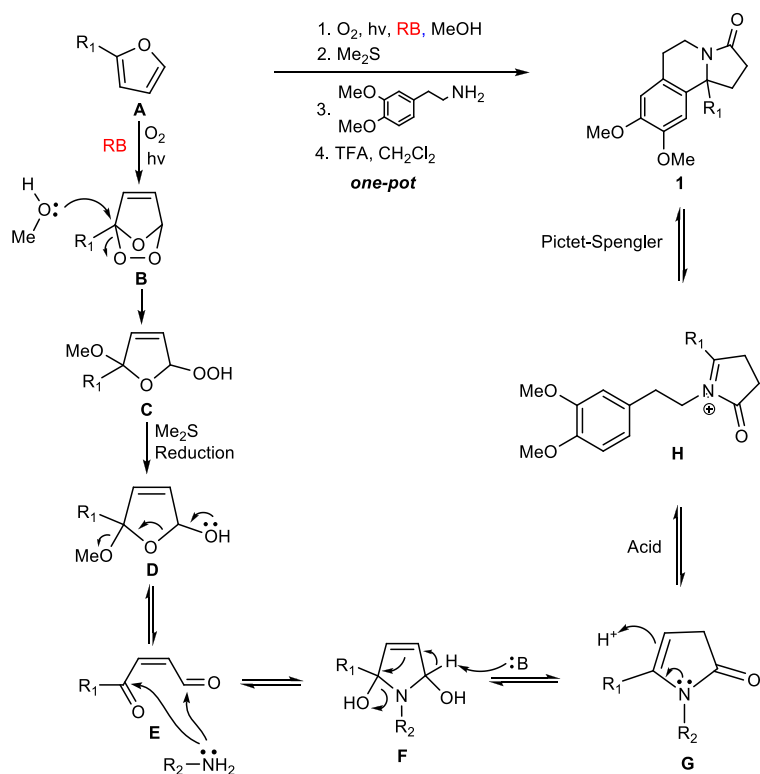
Στο πλαίσιο αυτό, δοκιμάστηκαν δύο υποκαταστάτες R₁ στο αρχικό λακταμικό υπόστρωμα, καθώς επίσης και διαφορετικοί διαλύτες και φωτοευαισθητοποιητές σε διάφορες αναλογίες. Ο τύπος των υποστρωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στην Εικόνα 9.



Εικόνα 9: Γενική αντίδραση σχηματισμού των προϊόντων τύπου 2

2.1) Σύνθεση υποστρωμάτων

Η συνθετική πορεία που ακολουθείται για τη σύνθεση των υποστρωμάτων τύπου 1 καθώς και ο σχετικός μηχανισμός, έχουν ερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου.²²



Εικόνα 10: Μηχανισμός σχηματισμού των αρχικών υποστρωμάτων τύπου **1**

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 10 η συνθετική πορεία ξεκινάει με τη χρήση μόνο-υποκατεστημένων φουρανίων στη θέση 2 του φουρανικού δακτυλίου. Παρουσία οξυγόνου, ορατού φωτός και rose Bengal (RB), πραγματοποιείται μια [4+2] κυκλοπροσθήκη όπου σχηματίζεται το ενδιάμεσο ενδο-υπεροξειδίο **B**. Αυτό στη συνέχεια προσβάλλεται από τη μεθανόλη και προκαλείται διάνοιξη του δακτυλίου του υπεροξειδίου σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **C**. Ύστερα από μια αναγωγική αντίδραση με Me₂S το υδροϋπεροξειδίο ανάγεται και προκύπτει η ημιακετάλη **D** η οποία με αποβολή της μεθύξυ ομάδας μετατρέπεται στο ηλεκτρονιόφιλο ενδιάμεσο **E**. Αυτό με τη σειρά του, προσβάλλεται από την 3,4-διμεθόξυ-φαινηθλαμίνη και μετασχηματίζεται στο ενδιάμεσο **F**. Υπό το βασικό περιβάλλον της αντίδρασης, η ένωση **F** αφυδατώνεται στην εναμίνη **G**. Έπειτα, υπό την επίδραση όξινου καταλύτη σχηματίζεται το ιόν N-άκυλο-ιμινίου **H** το οποίο συμμετέχει σε ενδομοριακή αντίδραση κυκλοποίησης Pictet-Spengler καταλήγοντας στην τελική λακτάμη **1**.

2.2) Αποτελέσματα

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης εργασίας αφορά αρχικά την πραγματοποίηση μιας σειράς αντιδράσεων της Εικόνα 9 με σκοπό την βελτιστοποίηση των πειραματικών συνθηκών. Το υπόστρωμα τύπου **1** που χρησιμοποιείται σε αυτές τις αντιδράσεις διαθέτει την έξυλο-ομάδα ως υποκαταστάτη R₁ (**1a**, Πίνακας 1). Το υπόστρωμα αυτό συντίθεται αρχικά από το 2-έξυλο-φουράνιο με την συνθετική πορεία που περιγράφεται στην Εικόνα 10. Σε αυτό το σημείο, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι το υπόστρωμα **1a** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μια φορά (1 col).

Στο πλαίσιο αυτό, δοκιμάστηκαν φωτοκαταλυτικές συνθήκες σε διαλύτες CH₂Cl₂, CH₃CN, DMSO, DMF, και CHCl₃ με σταθερή συγκέντρωση του αρχικού υποστρώματος (20 mM) και χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το MB σε θερμοκρασία 0 °C. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν είτε με ατμοσφαιρικό αέρα είτε υπό ατμόσφαιρα O₂ με κατάλληλη διάταξη η οποία περιγράφεται αναλυτικά στο πειραματικό μέρος.

Όπως φαίνεται στον Πίνακας 1 (entries **1-6**), όλες οι αντιδράσεις ακτινοβολήθηκαν με ορατό φως για χρονικό διάστημα 2.5 h παρουσία 5% MB. Χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το CH₂Cl₂ παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **2a** με ποσοστό μετατροπής 100% του αρχικού υποστρώματος και τελική απόδοση του προϊόντος 39% (entry **1**). Με υψηλότερο ποσοστό του MB δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στο χρόνο αντίδρασης (3 h, entry **3**). Με τους υπόλοιπους διαλύτες η αντίδραση είτε δεν πραγματοποιείται καθόλου είτε μέχρι το χρονικό διάστημα των 2.5 h η αντίδραση έδωσε χαμηλά ποσοστά μετατροπής. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης το CH₂Cl₂ και στα επόμενα πειράματα της εργασίας.

Αλλάζοντας τον φωτοκαταλύτη σε eosin (EY, entry **7**), η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε διάστημα 2.5 h, ωστόσο το φάσμα NMR στο τέλος της αντίδρασης ήταν πολύ χειρότερο σε σχέση με αυτό της αντίδρασης με MB. Συνεπώς η χρήση της EY δεν συνεχίστηκε στα επόμενα πειράματα.

Επίσης, έγινε προσπάθεια ώστε να προσδιοριστεί η ελάχιστη συγκέντρωση MB που απαιτείται προκειμένου να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε μειώνοντας το ποσοστό του MB από 5% σε 2.5% (entry **8**). Υπό τις ίδιες συνθήκες η αντίδραση ολοκληρώθηκε επίσης στις 2.5 h. Στη συνέχεια,

διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση πραγματοποιείται εξίσου επιτυχώς (entry **9**) όταν η πηγή του οξυγόνου είναι ο ατμοσφαιρικός αέρας. Έτσι, στα επόμενα πειράματα χρησιμοποιήθηκε ατμοσφαιρικός αέρας. Ελαττώνοντας ακόμα περισσότερο το ποσοστό στο 1% MB (entry **10**), ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης μειώθηκε στις 2 h.

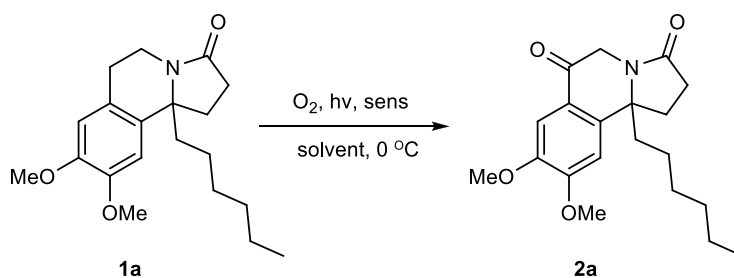
Προς μεγάλη μας έκπληξη, βρέθηκε ότι η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί και χωρίς την παρουσία φωτοκαταλύτη. Απουσία MB το αρχικό υπόστρωμα μετατράπηκε πλήρως σε προϊόν επίσης μέσα σε χρονικό διάστημα 2 h (entry **11**). Συνεπώς, η παρουσία φωτοκαταλύτη δεν είναι απαραίτητη για τη συγκεκριμένη αντίδραση.

Ακολούθησαν δύο επιπλέον πειράματα (entries **12, 13**) όπου η αντίδραση έγινε πρώτα απουσία φωτός και έπειτα με χρήση white LEDs που αποτελούν μια ηπιότερη φωτεινή πηγή σε σχέση με τη λυχνία Xe. Η πηγή οξυγόνου ήταν ο ατμοσφαιρικός αέρας. Η αντίδραση δεν προχώρησε σε καμία από τις περιπτώσεις ακόμα και μετά από 24 h.

Συνεπώς έως αυτό το σημείο, οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης περιλαμβάνουν τη χρήση του CH₂Cl₂ ως διαλύτη, ατμοσφαιρικό αέρα, λυχνία Xe ως πηγή φωτός και απουσία φωτοκαταλύτη (entry **11**).

Στα πειράματα που ακολούθησαν (entries **14-16**) το αρχικό υπόστρωμα **1a** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης δύο φορές (2 col). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απομακρυνθούν από το υπόστρωμα τυχόν υπολείμματα του φωτοευαισθητοποιητή rose bengal που προέρχονται από την προηγούμενη αντίδραση που πραγματοποιήθηκε για την σύνθεση του υποστρώματος **1a** (Εικόνα 10). Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η απουσία οποιουδήποτε φωτοευαισθητοποιητή από το αρχικό υπόστρωμα.

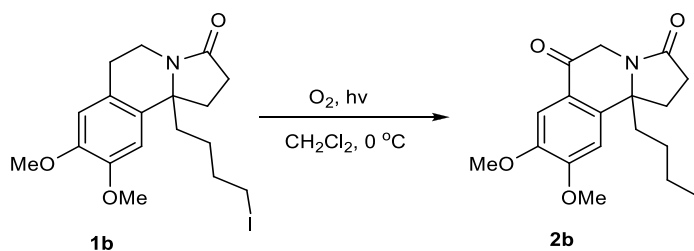
Στο επόμενο πείραμα η αντίδραση πραγματοποιήθηκε απουσία MB υπό τις ίδιες βέλτιστες συνθήκες (entry **14**). Εδώ, διαπιστώθηκε ότι μέσα σε χρονικό διάστημα 2.5 h η αντίδραση δεν ολοκληρώθηκε (ποσοστό μετατροπής 22%).



Entry	SM	Sensitizer	Solvent	Time (h)	O ₂ source	Conversion (%)	Light source	Yield (%)	
1	1a (20 mM) 1 col	5% MB	CH ₂ Cl ₂	2.5	O ₂	100	Xe lamp	39	
2			CH ₃ CN			100*		NM	
3			CH ₃ CN			100*		NM	
4		5% MB	DMSO	2.5		0		-	
5			DMF			0		-	
6			CHCl ₃			45		NM	
7		5% EY	CH ₂ Cl ₂	2,5		100*		NM	
8	1a (20 mM) 1 col	2.5% MB	CH ₂ Cl ₂	2.5	100	-	NM		
9		2.5% MB		2.5			33		
10		1% MB		2			53		
11		-		2			53		
12		-		24			0	-	-
13		-		24			0	white LEDs	-
14	1a (20 mM) 2 col	-	-	2.5	-	-	22	NM	
15		RB 0.5%		2.5			38	Xe lamp	NM
16		MB 1%		2.5			32	NM	

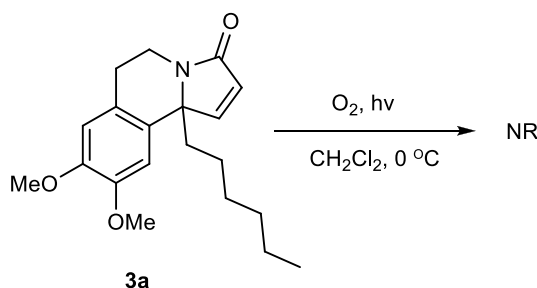
Πίνακας 1: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση υποστρωμάτων τύπου **2**. *: Messy NMR. NM: Not measured

Στη συνέχεια, προκειμένου να διαπιστωθεί αν η δράση υπολειμάτων του RB είναι αυτή που προωθεί την αντίδραση, πραγματοποιήθηκε ένα πείραμα παρουσία 0.5% RB (entry **15**). Τελικά, παρατηρήθηκε ξανά χαμηλό ποσοστό μετατροπής (38%) σε διάστημα 2.5 h ακτινοβολήσης. Τα ίδια περίπου αποτελέσματα προέκυψαν και στην περίπτωση που το **1a** αντέδρασε παρουσία 1% MB (entry **16**).



Εικόνα 11: Αντίδραση σχηματισμού του προϊόντος **2b** υπό τις βέλτιστες συνθήκες

Στο πείραμα που ακολούθησε (Εικόνα 11), χρησιμοποιήθηκε το υπόστρωμα **1b** το οποίο συντίθεται από το φουράνιο με τον αντίστοιχο ιωδο-βούτυλο υποκαταστάτη R₁, με τη συνθετική πορεία που περιγράφεται στην Εικόνα 10. Υπό τις βέλτιστες συνθήκες, το υπόστρωμα **1b** μετατράπηκε πλήρως σε προϊόν **2b** σε χρονικό διάστημα ακτινοβόλησης 4 h και απομονώθηκε με απόδοση 69%.

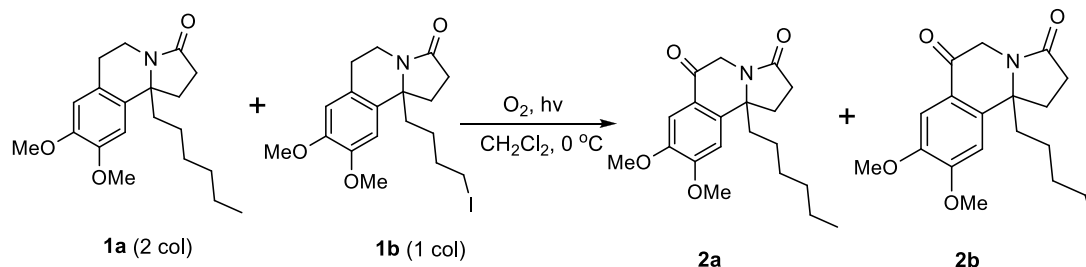


Εικόνα 12: Αντίδραση του υποστρώματος **3a** υπό τις βέλτιστες συνθήκες

Επίσης, δοκιμάστηκε και το υπόστρωμα **3a** υπό τις ίδιες συνθήκες, όπου μέσα σε διάστημα 2.5 h ακτινοβόλησης δεν παρατηρήθηκε καθόλου προϊόν (Εικόνα 12). Αυτό συντέθηκε σύμφωνα με τη μεθοδολογία που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριό μας.²³ Πιθανό το αποτέλεσμα αυτό να σημαίνει ότι η παρουσία διπλού δεσμού στο δακτύλιο της λακτάμης να αποτρέπει την αντίδραση.

Στο τελευταίο πείραμα της εργασίας (Εικόνα 13) η αντίδραση έγινε υπό τις βέλτιστες συνθήκες, με τα δύο υποστρώματα: **1a**, καθαρισμένο δύο φορές με χρωματογραφία στήλης, και **1b** καθαρισμένο μια φορά. Εδώ, διαπιστώθηκε ότι και τα δύο υποστρώματα μετατράπηκαν 100% στα αντίστοιχα προϊόντα **2a** και **2b** σε χρονικό διάστημα 2.5 h. Τώρα, το υπόστρωμα **1a**, το οποίο καθαρίστηκε δύο φορές, αντέδρασε πλήρως σε 2.5 h, ενώ είχε ελάχιστα αντιδράσει όταν ήταν μόνο του στην αντίδραση (entry **14**, Πίνακας 1). Από το τελευταίο αυτό πείραμα με τα δύο

υποστρώματα, εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο δεύτερος καθαρισμός του υποστρώματος **1a** είναι πιθανόν να απομακρύνει κάποιον παράγοντα ο οποίος είναι καθοριστικός για την ολοκλήρωση της αντίδρασης.



Εικόνα 13: Αντίδραση των υποστρωμάτων **1a** και **1b** προς σχηματισμό των προϊόντων **2a** και **2b**

Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα πειράματα για την περαιτέρω διερεύνηση των παραπάνω αντιδράσεων συνεχίζονται, όπου τα νέα δεδομένα αξιοποιούνται για την επίτευξη του σκοπού της εργασίας (βενζυλικές οξειδώσεις) και την μηχανιστική κατανόηση του μετασχηματισμού.

3. Πειραματικό μέρος

3.1 Γενικές τεχνικές

Οι φωτοοξειδώσεις πραγματοποιούνται με τη χρήση λυχνίας Xe variac eimac cermax 300 W. Ο έλεγχος των αντιδράσεων γίνεται μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδος (TLC), στην οποία χρησιμοποιούνται πλακίδια silica gel (60F-254). Η οπτική παρατήρηση των πλακιδίων TLC γίνεται μέσω λυχνίας UV. Η εμφάνιση αυτών πραγματοποιούνταν με εμβάπτιση του πλακιδίου σε όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος/θειϊκού δημητρίου (phosphomolybdic acid/cerium (IV) sulfate) και τοποθέτηση αυτού σε θερμαντική πλάκα. Το διάλυμα εμφάνισης περιείχε H_2O (94 mL), πυκνό H_2SO_4 (6 mL), $Ce(SO_4)_2 \cdot H_2O$ (1.0 gr) και $H_3[P(Mo_3O_{10})_4] \cdot H_2O$ (1.5 gr). Ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιείται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, για την οποία χρησιμοποιήθηκε υλικό πλήρωσης SiO_2 (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) και κατάλληλο σύστημα διαλυτών έκλουσης, ανάλογο της πολικότητας του επιθυμητού προϊόντος και των παραπροϊόντων. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν στον μέγιστο βαθμό καθαρότητας. Τέλος, όλα τα

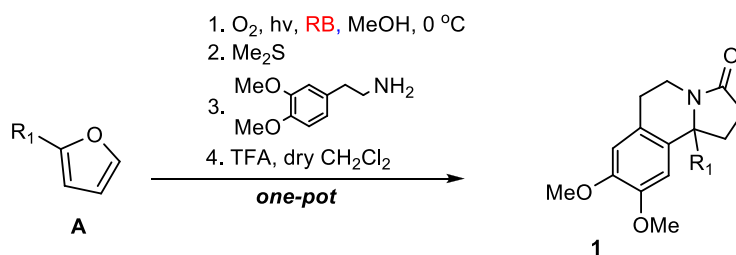
φάσματα NMR λήφθηκαν σε όργανα Bruker Avance – III 500 και Bruker Avance – 300.

Κατά την αντίδραση οξείδωσης των λακταμών τύπου **1** προς τον σχηματισμό των προϊόντων τύπου **2** (Εικόνα 9) και μόνο στα entry **1-8** του Πίνακα 1 παρέχεται οξυγόνο μέσω κατάλληλης διάταξης που αποτελείται από τα εξής μέρη: Στο vial της αντίδρασης εφαρμόζεται βιδωτό επίθεμα. Στην άλλη άκρη του επιθέματος βιδώνεται ένα εξάρτημα με εσφυρισμένο λαιμό στο οποίο τοποθετείται με τη σειρά του ένα εσφυρισμένο εξάρτημα με βιδωτή άκρη. Στην άκρη αυτού του εξαρτήματος εφαρμόζεται ένα μπαλόνι το οποίο είναι πληρωμένο με αέριο οξυγόνο. Τα σημεία σύνδεσης των εξαρτημάτων καλύπτονται με parafilm έτσι ώστε να μην υπάρχει διαρροή οξυγόνου. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται συνεχώς οξυγόνο στο διάλυμα της αντίδρασης. Τελικά, για τις βέλτιστες συνθήκες οι υπόλοιπες αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε μεγάλο vial με κλειστό καπάκι σε ατμόσφαιρα αέρα.

3.2 Σύνθεση φουρανικών υποστρωμάτων τύπου A

Τα υποστρώματα 2-έξυλοφουράνιο²⁴ και 2-(4-ιωδοβούτυλο)-φουράνιο²⁵ (Εικόνα 10) συντίθενται σύμφωνα με τη γενική πειραματική μεθοδολογία του εργαστηρίου όπως αυτή περιγράφεται στην βιβλιογραφία.

3.3 Γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης λακταμικών υποστρωμάτων τύπου 1

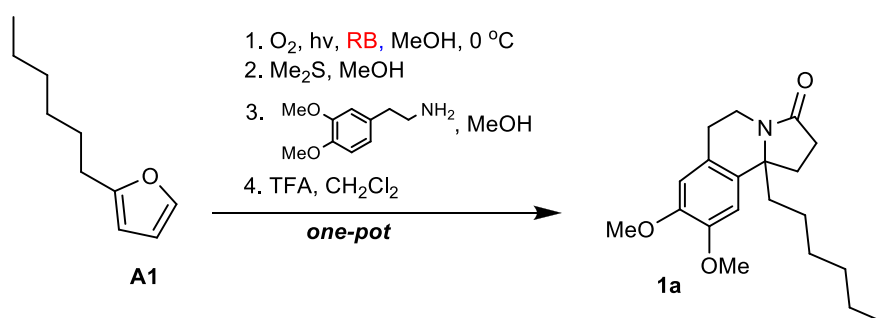


Εικόνα 14: Γενική αντίδραση σχηματισμού υποστρωμάτων τύπου **1**

Αρχικά, σε vial ζυγίζεται η ποσότητα του εκάστοτε φουρανίου και προστίθεται ποσότητα διαλύτη MeOH και η κατάλληλη ποσότητα RB (0.5-1%). Το διάλυμα τοποθετείται σε παγόλουτρο έτσι ώστε η θερμοκρασία να διατηρείται στους 0 °C ενώ παράλληλα παρέχεται με ομαλή ροή αέριο οξυγόνο (bubbling) καθ'όλη τη διάρκεια της αντίδρασης. Η αντίδραση ακτινοβολείται με λυχνία Xe (300 W) για 4 min και η

ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Έπειτα προστίθενται στο διάλυμα 4 ισοδύναμα αναγωγικού Me_2S και η αντίδραση αφήνεται να ολοκληρωθεί για χρονικό διάστημα 40 min υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθενται 1.2 ισοδύναμα της 3,4-διμεθοξυ-φαιναυλαμίνης και η αντίδραση αφήνεται για επιπλέον 40 min. Η ολοκλήρωση της επιβεβαιώνεται TLC καθώς επίσης και με φάσμα ^1H NMR. Στο επόμενο βήμα, ο διαλύτης της αντίδρασης αλλάζει από MeOH σε CH_2Cl_2 (0.1 M). Επίσης προστίθενται στο διάλυμα 3 ισοδύναμα TFA και η αντίδραση ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC ενώ η ολοκλήρωση της επιβεβαιώνεται με λήψη φάσματος ^1H NMR. Τέλος, προκειμένου να εξουδετερωθεί η ποσότητα του οξέος που δεν αντέδρασε, προστίθενται στο διάλυμα 3 ισοδύναμα Et_3N και τα διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης.

10b-hexyl-8,9-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (1a)



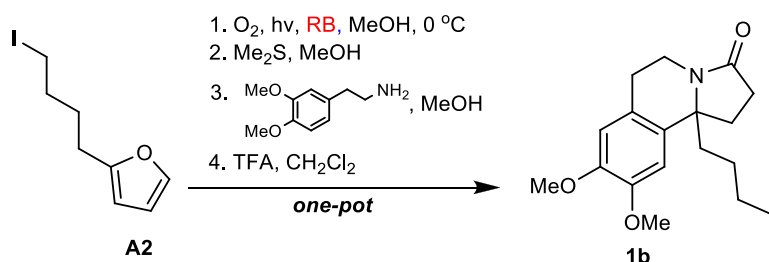
Εικόνα 15: Αντίδραση σχηματισμού του υποστρώματος **1a**

Η σύνθεση αυτού του υποστρώματος πραγματοποιείται σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία όπου συνολικά στην αντίδραση χρησιμοποιείται το 2-έξυλοφουράνιο **A1** (152 mg, 1 mmol), MeOH (12 mL, 0.083 M), RB (0.5%, 5 mg), Me_2S (291.7 μL , 4 mmol) όπως επίσης και 3,4-διμεθοξυ-φαιναυλαμίνης (202.2 μL , 1.2 mmol), TFA (230 μL , 3 mmol) και CH_2Cl_2 (10 mL). Το τελικό προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 2:1). Απόδοση 90% (298 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (s, 2H), 4.28 (dd, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (td, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J_1=16.1$ Hz, $J_2=11.9$ Hz, $J_3=6.8$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J_1=16.1$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H),

2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 8H), 0.84 (t, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 147.7, 147.6, 134.7, 124.1, 111.3, 107.8, 64.0, 55.9, 55.6, 41.8, 34.5, 31.8, 31.4, 31.0, 29.2, 27.5, 23.8, 22.3, 13.8 ppm.

10b-(4-iodobutyl)-8,9-dimethoxy-1,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(2H)-one (1b)

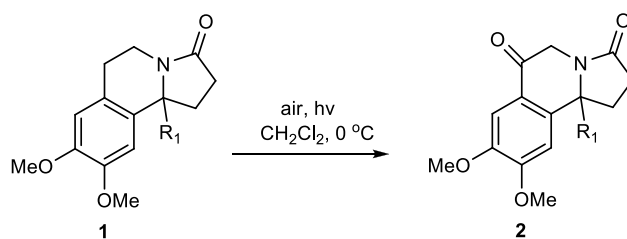


Εικόνα 16: Αντίδραση σχηματισμού του υποστρώματος **1b**

Η σύνθεση αυτού του υποστρώματος πραγματοποιείται σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία όπου χρησιμοποιούνται, το 2-(4-ιωδοβούτυλο)-φουράνιο **A2** (48 mg, 0.192 mmol), MeOH (3.5 mL, 0.055 M), RB (1%, 2 mg), Me_2S (56 μL , 0.768 mmol) καθώς επίσης και 3,4-διμεθόξυ-φαιναίθυλαμίνης (38.8 μL , 0.23 mmol), TFA (44 μL , 0.576 mmol) και CH_2Cl_2 (2 mL). Το τελικό προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 1:1). Απόδοση 66% (54 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.56 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.32 (ddd, $J_1=13.2$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, $J_3=1.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J_1=16.1$ Hz, $J_2=11.9$ Hz, $J_3=6.8$ Hz 1H), 2.67 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 1.36 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 147.9 (2C), 134.5, 124.6, 111.5, 107.9, 63.6, 56.2, 55.9, 40.6, 34.6, 33.1, 32.1, 31.2, 27.7, 25.1, 6.3 ppm.

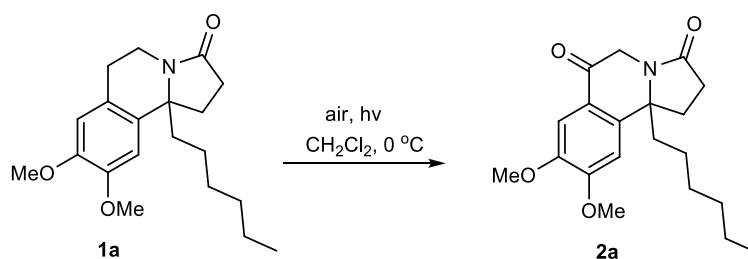
3.4 Γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης οξειδωμένων λακταμών τύπου 2



Εικόνα 17: Αντίδραση σχηματισμού των προϊόντων τύπου 2

Αρχικά, σε vial προστίθεται ποσότητα του υποστρώματος **1** μαζί με διαλύτη CH_2Cl_2 (20 mM). Το vial τοποθετείται σε παγόλουτρο έτσι ώστε η θερμοκρασία να διατηρείται στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ καθ'όλη τη διάρκεια της αντίδρασης. Το διάλυμα ακτινοβολείται με λυχνία Xe για το χρονικό διάστημα που απαιτείται, υπό συνεχή ανάδευση παρουσία αέρα. Η αντίδραση ελέγχεται μέσω TLC ενώ η ολοκλήρωσή της επιβεβαιώνεται με φάσμα ^1H NMR. Τελικά το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό και το οξειδωμένο προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης.

10b-hexyl-8,9-dimethoxy-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (**2a**)



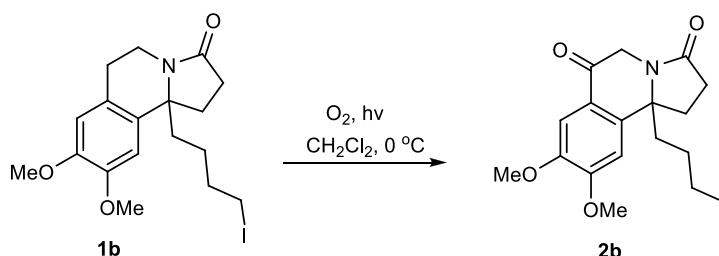
Εικόνα 18: Αντίδραση σχηματισμού του προϊόντος **2a**

Οι οξειδωμένη λακτάμη **2a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφεται παραπάνω χρησιμοποιώντας την λακτάμη **1a** (23 mg, 0.07 mmol), και CH_2Cl_2 (3.5 mL). Η αντίδραση ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα 2 h. Το τελικό προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 2:1). Απόδοση 53% (12.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.86 (d, $J=19.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (d, $J=19.3$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 8H), 0.85 (t, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.4, 173.1, 154.5, 148.6, 143.9, 122.5, 108.5, 106.2, 63.7, 56.3, 56.1, 46.3, 41.7, 31.6, 31.1, 30.3, 29.3, 24.6, 22.5, 14.0 ppm.

10b-(4-iodobutyl)-8,9-dimethoxy-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (2b)



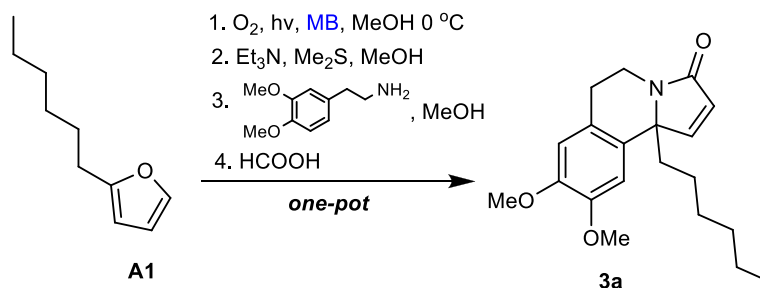
Εικόνα 19: Αντίδραση σχηματισμού του προϊόντος **2b**

Οι οξειδωμένη λακτάμη **2b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφεται παραπάνω χρησιμοποιώντας την λακτάμη **1b** (25.3 mg, 0.06 mmol), CH_2Cl_2 (3 mL). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε χρονικό διάστημα 4 h. Το τελικό προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 1:1). Απόδοση 69% (18 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.88 (d, $J=19.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (d, $J=19.5$ Hz), 3.16 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 1H) ppm.

3.5 Σύνθεση της ακόρεστης λακτάμης **3a**

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

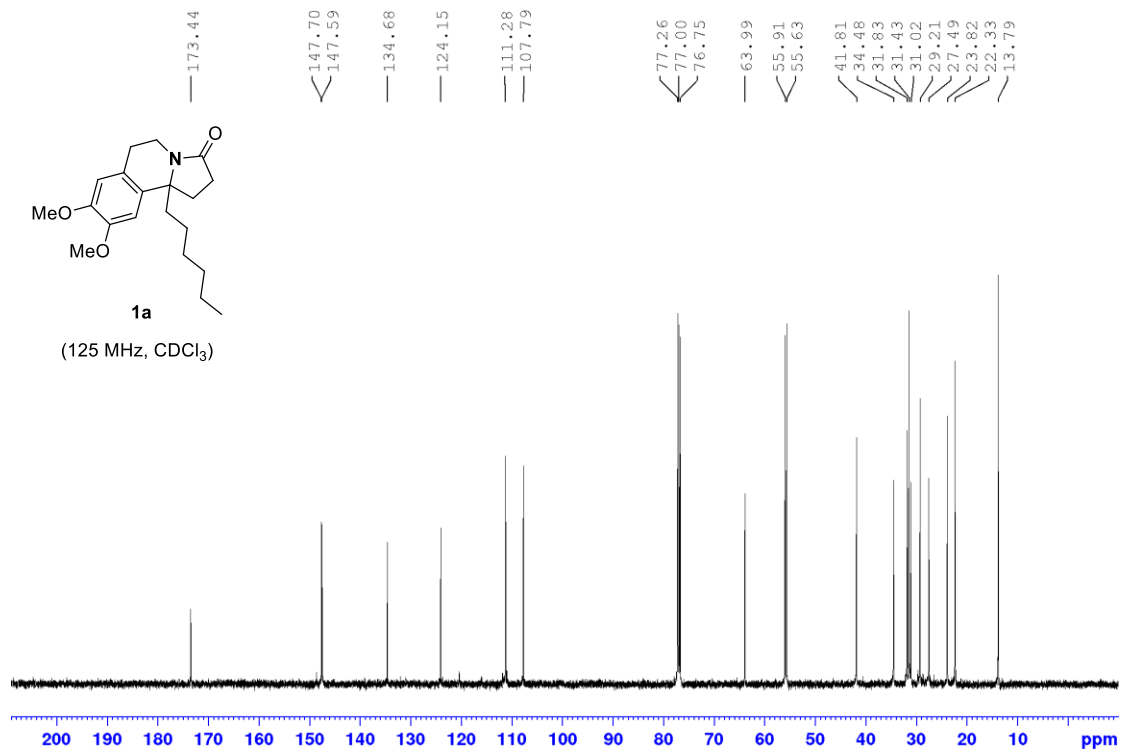
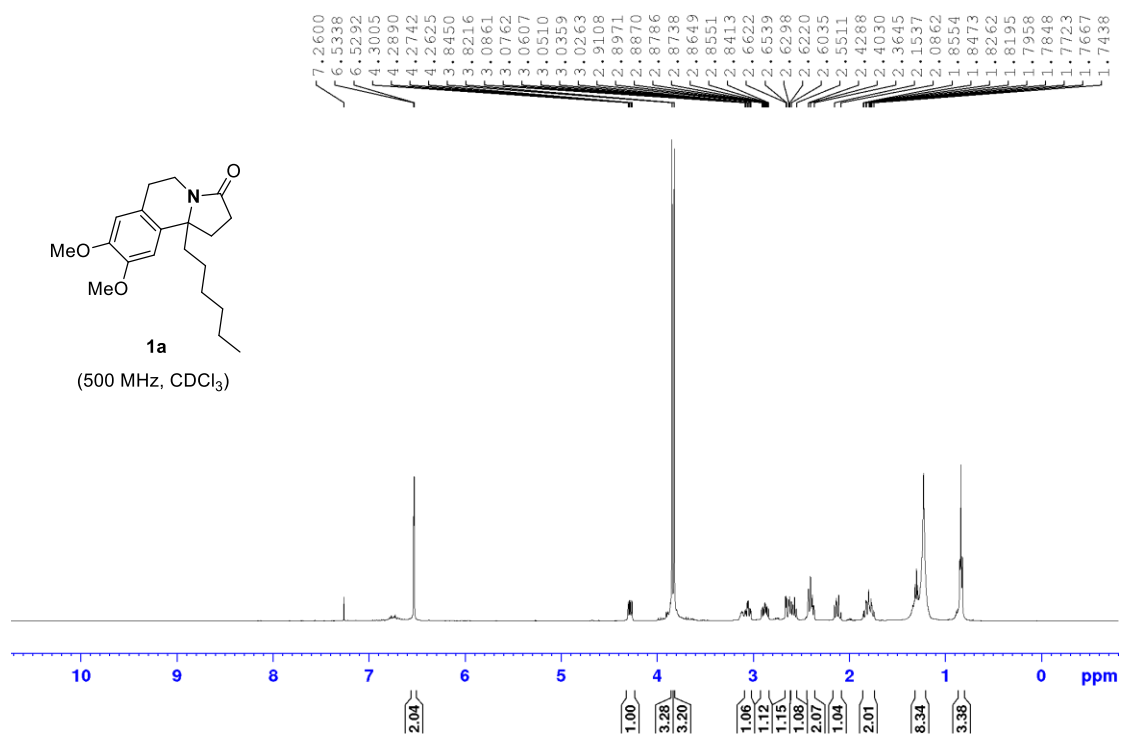


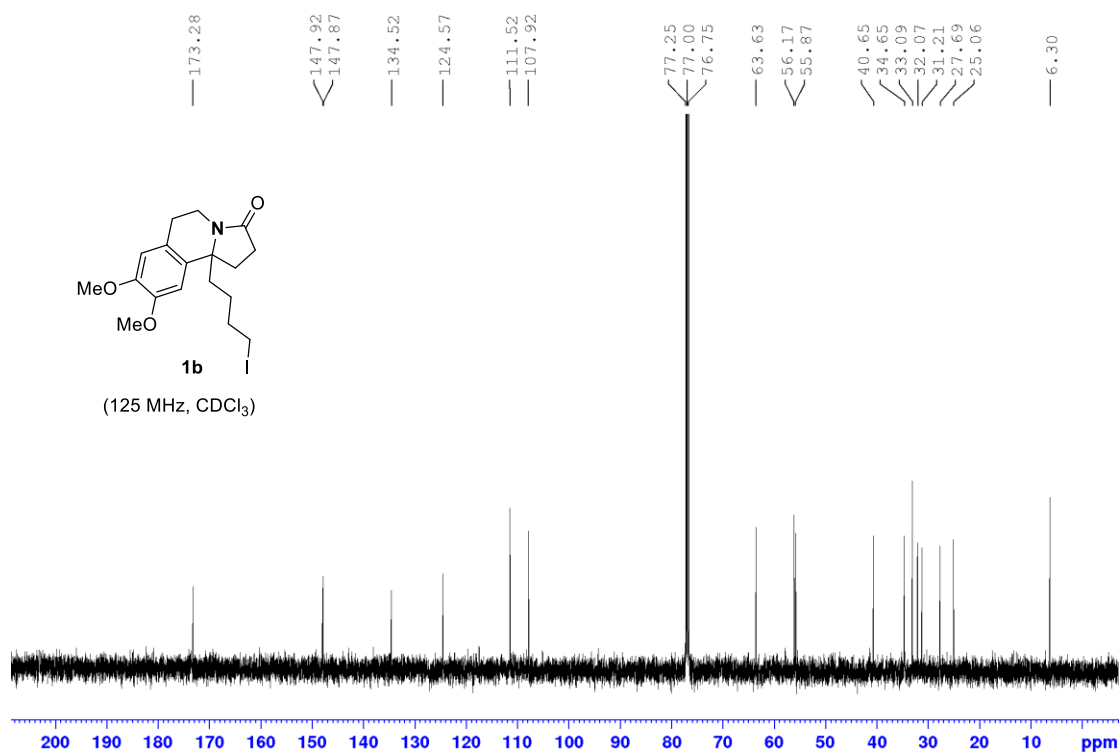
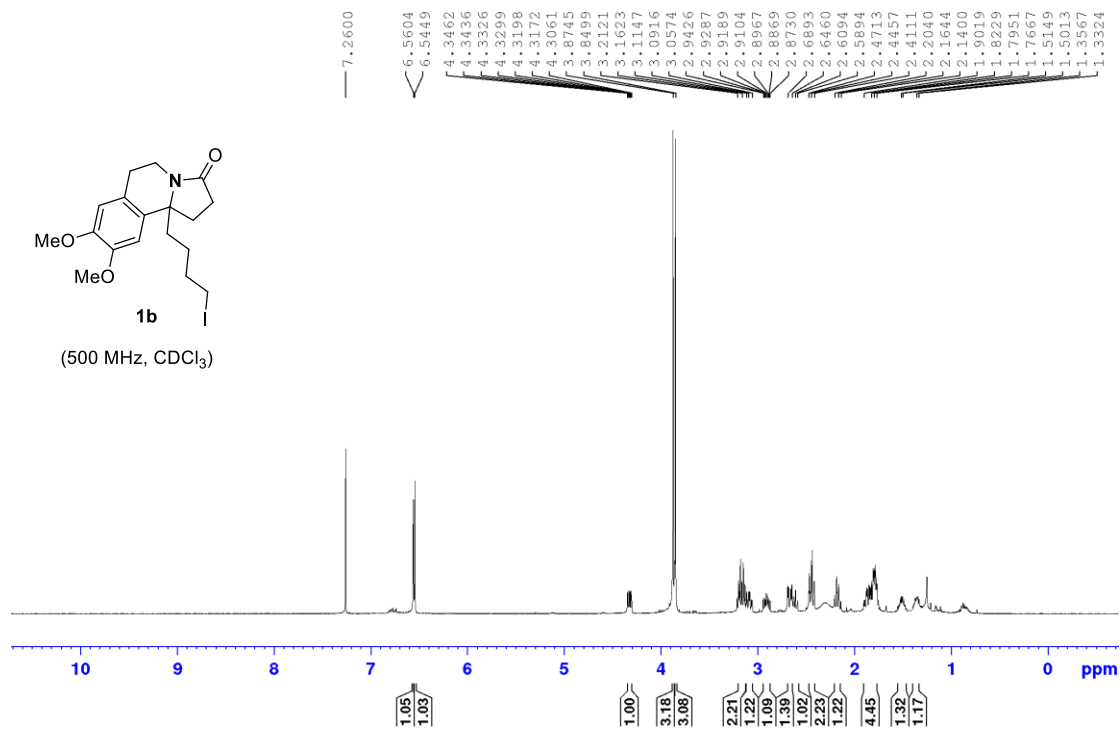
Εικόνα 20: Αντίδραση σχηματισμού του υποστρώματος **3a**

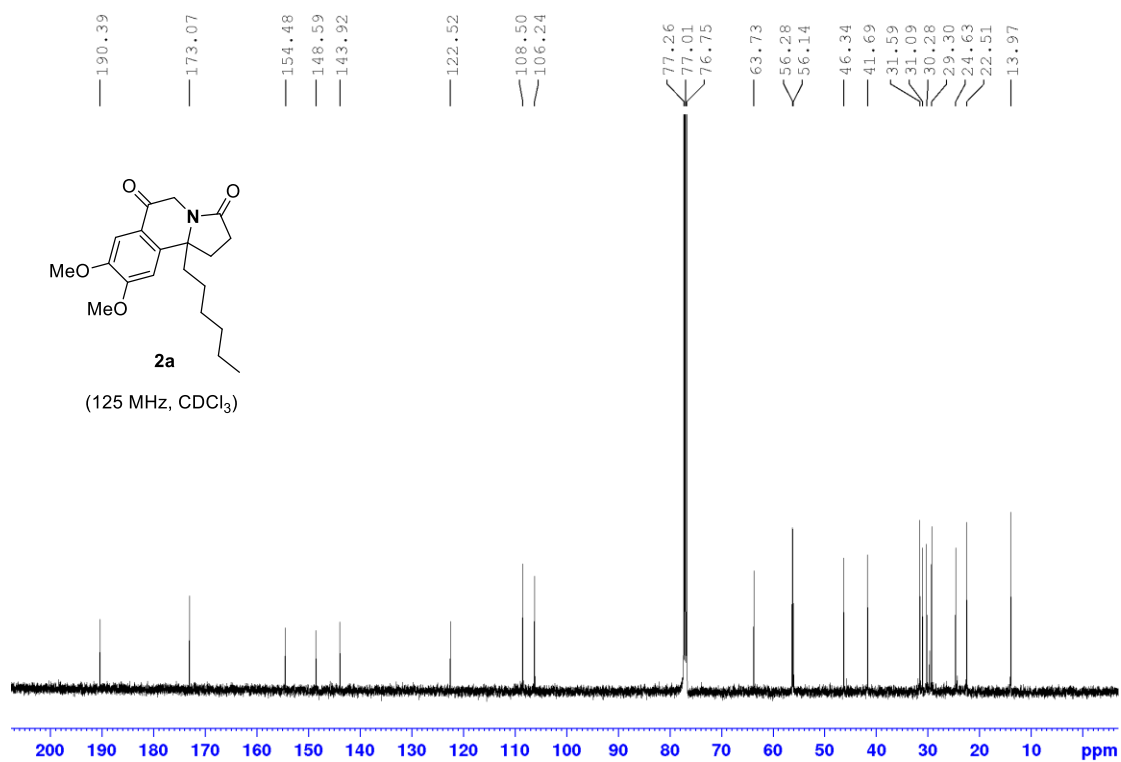
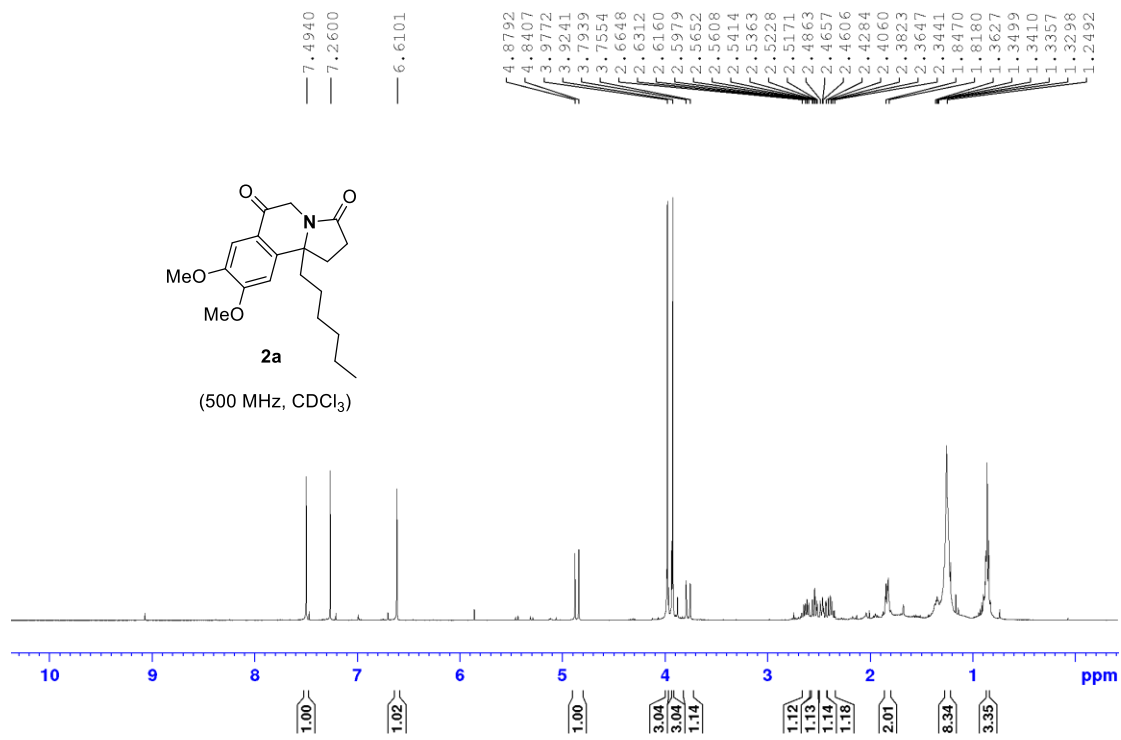
Το υπόστρωμα αυτό συντίθεται από το 2-εξυλοφουράνιο. Σε vial προστίθενται το φουράνιο **A1** (228 mg, 1.5 mmol), MB (4.8 mg, 1%) και MeOH (24 mL). Το διάλυμα ακτινοβολείται με λυχνία Xe για 15 min υπό συνεχή παροχή (bubbling) οξυγόνου. Η θερμοκρασία διατηρείται στους 0 °C με παγόλουτρο κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης. Στη συνέχεια προστίθενται Me₂S (438 μL, 6 mmol) μαζί με Et₃N (8 μL, 4%) και η αντίδραση αφήνεται για 40 min σε θερμοκρασία δωματίου υπό συνεχή ανάδευση. Έπειτα προστίθενται επιπλέον MB (7.2 mg, 1.5%) καθώς και η 3,4-διμεθύλυ-φαιναιθυλαμίνη (303 μL, 1.2 mmol). Η αντίδραση αφήνεται για επιπλέον 2.5 h ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα από τη συμπύκνωση του διαλύματος υπό κενό, προστίθεται HCOOH (0.5 mL) και η αντίδραση αναδεύεται για 1 h. Η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται μέσω TLC ενώ η ολοκλήρωση της επιβεβαιώνεται με φάσμα ¹H NMR. Τελικά το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό και το οξειδωμένο προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 3:1).

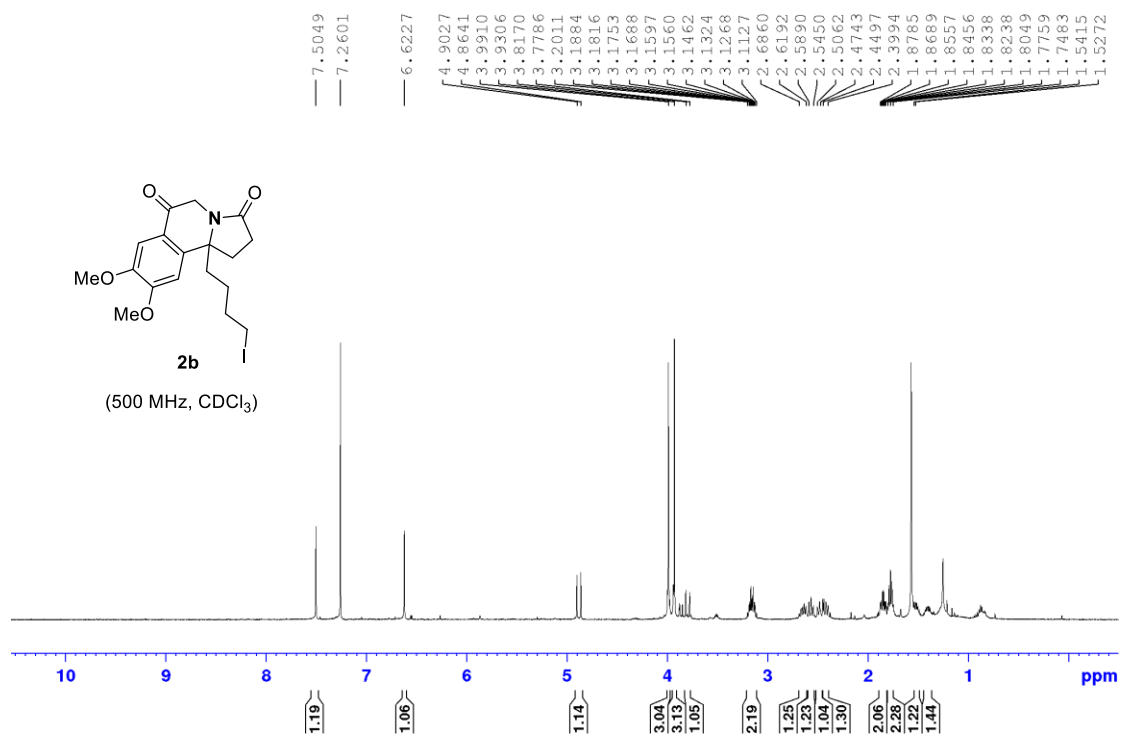
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.12 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*₁=13.1 Hz, *J*₂=6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (td, *J*₁=13.1 Hz, *J*₂=4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J*₁=16.2 Hz, *J*₂=11.9 Hz, *J*₃=6.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*₁=16.2 Hz, *J*₂=4.5 Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 6H), 1.08 (m, 2H), 0.82 (t, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 152.0, 148.0, 147.5, 129.5, 125.9, 125.0, 112.0, 109.1, 68.5, 56.1, 55.8, 38.8, 34.6, 31.5, 29.1, 28.9, 23.0, 22.4, 13.9 ppm.

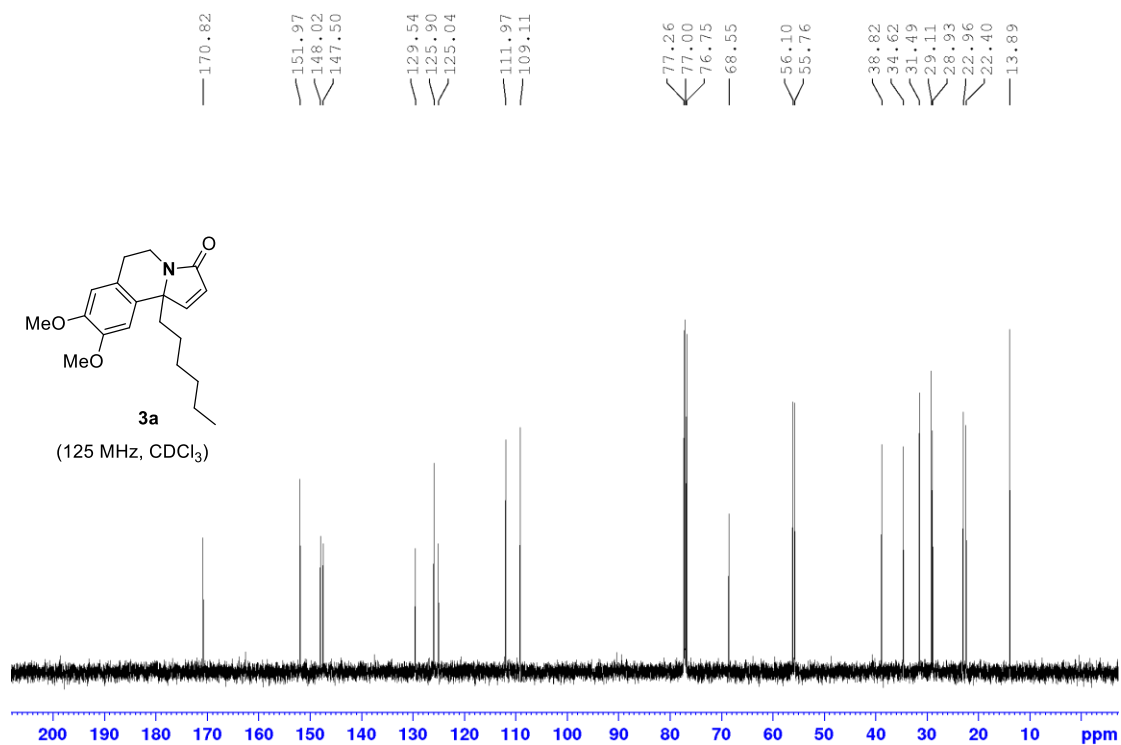
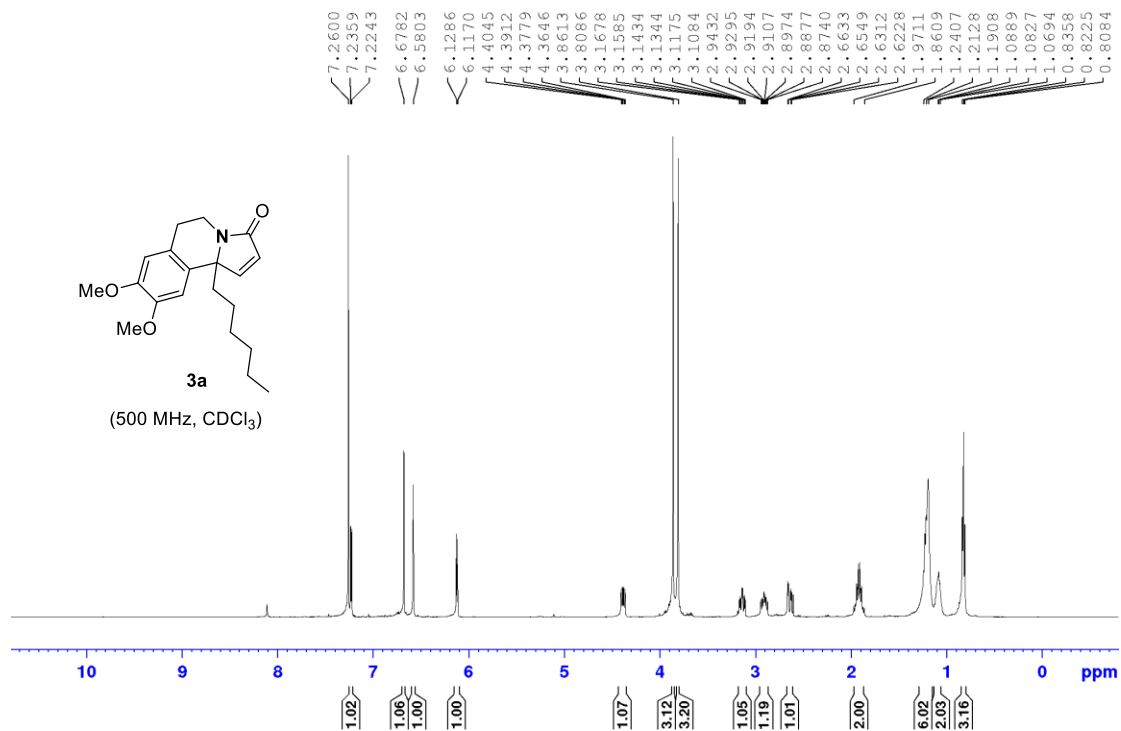
3.6 Παράρτημα φασμάτων NMR











4. Πηγές – Βιβλιογραφία

- 1) Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F. *Active Oxygen in Chemistry*, Blackie Academic & Professional, 1995; pp. 1-2.
- 2) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G; *Inorganic Chemistry*, 2nd ed., Pearson Prentice-Hall 2005, p.35.
- 3) Cotton, F. A; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., John Wiley 1988, pp.452.
- 4) Atkins, P.; de Paula, J.; *Atkins' Physical Chemistry*, 8th ed., W.H.Freeman, 2006, pp. 482-483.
- 5) Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1758.
- 6) Greer, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 797-804.
- 7) Vassilikogiannakis, G. *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 385-387.
- 8) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480-15498.
- 9) O'Connor, S.E; *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*, Elsevier, 2010, pp. 977–1007.
- 10) Memariani, Z.; Gorgi, N.; Moeini, R.; Hosein, F.M. *Traditional uses, In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Phytonutrients in Food*, Woodhead Publishing, 2020, pp. 23-66.
- 11) Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335-4341.
- 12) Ersmark, K.; Del Valle, J.; Hanessian, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1202-1223.
- 13) Amer, M.; Shamma, A. J.; Freyer, J. *Nat. Prod.* **1991**, *54*, 329-363.
- 14) Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520-4526.
- 15) Lanhui, R.; Lianyue, W.; Ying, L.; Guosong, L.; Shuang, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2078-2081.
- 16) Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1493-1498.
- 17) Prier, C. K; Rankic D. A.; MacMillan, W. C. D *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- 18) Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998, p.30.
- 19) Tolba, A. H.; Vávra, F.; Chudoba, J.; Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *10*, 1579-1585.
- 20) Rusch, F.; Schober, J. C.; Brasholz, M. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2881-2884.
- 21) Isobe, K.; Mohri, K.; Takeda, N.; Suzuki, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem Pharm Bull.* **1994**, *42*, 197-203.

- 22) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardají, N.; Vassilikogiannakis, G.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10119-10123.
- 23) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283-6287.
- 24) Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *20*, 3304-3306.
- 25) Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 400-402.