

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΕΙΣ
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΜΕΝΩΝ 1,4-ΕΝΕΔΙΟΝΩΝ
ΕΚΚΙΝΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΟΡΑΤΟ ΦΩΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΙΝΑ ΛΑΜΠΡΙΝΗ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2022

**UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

GENERAL POSTGRADUATE PROGRAM

LABORATORY OF ORGANIC SYNTHESIS



MASTER THESIS

**PHOTOCATALYTIC CYCLIZATIONS OF MASKED 1,4-
ENEDIONES INDUCED BY VISIBLE LIGHT**

APOSTOLINA LAMPRINI-PANAGIOTA

Master Thesis Supervisor: Vassilikogiannakis Georgios

HERAKLION 2022

*Στην οικογένεια μου
που είναι πάντα δίπλα μου
και με στηρίζει σε κάθε μου βήμα.*

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος (Επιβλέπων)
Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Στρατάκης Μανώλης
Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Νεοχωρίτης Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε να εκπονήσω την μεταπτυχιακή μου εργασία στο εργαστήριο του, την ανάθεση του θέματος αλλά και την συνεχή στήριξη και διαθεσιμότητα του καθ' όλη τη διάρκεια αυτής μου της προσπάθειας.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον καθηγητή Μανώλη Στρατάκη και τον επίκουρο καθηγητή Κωνσταντίνο Νεοχωρίτη, που δέχτηκαν να αξιολογήσουν το παρόν δίπλωμα ειδίκευσης.

Εν συνεχεία, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στο Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο για την καθοδήγηση, την άποψη συνεργασία και τις αμέτρητες επιστημονικού ενδιαφέροντος συζητήσεις που είχαμε και με βοήθησαν στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Montagnon Tamsyn, η οποία ήταν πάντα πρόθυμη με τις πολύτιμες συμβουλές της και την πολυετή εμπειρία της να συμβάλλει στην εξέλιξη των εργαστηριακών μου ικανοτήτων αλλά και στην διεύρυνση των γνώσεων μου.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω θερμά την υποψήφια διδάκτορα Μπόσβελι Αρτεμης για την ανεκτίμητη βοήθεια της όλο αυτό το διάστημα αλλά και το ιδιαίτερο κλίμα συνεργασίας που είχαμε δημιουργήσει. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα πρώην και νυν μέλη του εργαστηρίου, τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Γιάννη Καμπουρόπουλο, Νεφέλη Γκριμπούρα, Γιάννη Παπαδόπουλο, αλλά και την προπτυχιακή φοιτήτρια Προφυλλίδου Αντωνία για το ευχάριστο και πολύ φιλικό κλίμα που είχαμε διαμορφώσει.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένεια μου για την συνεχή συμπαράστασή τους, δίνοντας μου θάρρος και δύναμη για την επίτευξη των στόχων μου, αλλά και στους φίλους μου που βρίσκονται πάντα δίπλα μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: **Λαμπρινή-Παναγιώτα Αποστολίνα**

Ημερ. Γέννησης: 12/08/1997

Τόπος Γέννησης: Λάρισα, Ελλάδα

Ιθαγένεια: Ελληνική

Email: panagiotaap@gmail.com

Εκπαίδευση

Οκτώβριος 2020-Οκτώβριος 2022

Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Οργανική Χημεία στο “Γενικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα”, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Γ. Βασιλικογιαννάκη. Τίτλος: Φωτοκαταλυτική κυκλοποίηση προστατευμένων 1,4-ενεδιονών εκκινούμενες από ορατό φως.

Σεπτέμβριος 2019-Οκτώβριος 2019

Πρακτική άσκηση στο Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Ερευνητικής και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη, υπό την επίβλεψη του Δρ. Α. Μακρή.

Οκτώβριος 2018-Σεπτέμβριος 2019

Πτυχιακή άσκηση στο Τμήμα Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, υπό την επίβλεψη του Επικ. Καθηγητή Π. Αγγαρίδη. Τίτλος: “Σύνθεση, κρυσταλλογραφικός χαρακτηρισμός και μελέτη των φωτοφυσικών ιδιοτήτων φωταυγών

συμπλόκων d10 μετάλλων με φωσφίνες και 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol”.

Σεπτέμβριος 2015-Νοέμβριος 2019

Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Βαθμός 8,01/10).

Διδακτική εμπειρία

Ιούλιος 2022-Αύγουστος 2022

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

Ιούλιος 2022-Αύγουστος 2022

Βοηθός στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας II, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά: Άριστη γνώση (C2) – Certificate of Proficiency in English, University of Michigan

Γαλλικά: Προχωρημένη γνώση (C1) – Certificat Pratique de Langue Française Sorbonne C1, Sorbonne Université

Γερμανικά: Καλή γνώση (B2) – Goethe Zertifikat B2

Συνέδρια

22-23/11/2019: 3^ο Συνέδριο Χημείας Μεταπτυχιακών και Προπτυχιακών φοιτητών ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

08-09/12/2018: 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο φοιτητών Φαρμακευτικής, Θεσσαλονίκη

11-13/10/2018: 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αλεξανδρούπολη

Δημοσιεύσεις

Apostolina, L.-P.; Bosveli, A.; Profyllidou, A.; Montagnon, T.; Tsopanakis, V.; Kaloumenou, M.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Multi-photocatalyst cascades: From simple furans to fused butyrolactones and substituted cyclopentanones (submitted)

CURRICULUM VITAE

Personal information

Name **Lamprini-Panagiota Apostolina**

Date of Birth 12/08/1997

Place of Birth Larisa, Greece

Nationality Greek

E-mail panagiotaap@gmail.com

Education

October 2020-October 2022 M.Sc. in Organic Chemistry at the “General Postgraduate Program”, Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis. Thesis title: Photocatalytic cyclizations of masked 1,4-enediones induced by visible light.

September 2019-October 2019 Internship at the Institute of Applied Biosciences, Centre for Research and Technology Hellas (CERTH), under the supervision of Dr. A. Makris.

October 2018-September 2019 Bachelor Thesis at the Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, under the supervision of Assistant Professor P. Angaridis. Thesis title: Synthesis, crystallographic characterization and study of photophysical properties of luminescent d10 metal complexes with phosphines and 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol.

September 2015- November 2019 B.Sc. in Chemistry, Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki (Grade:8,01/10).

Teaching experience

July 2022-August 2022 Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry I, Department of Chemistry, University of Crete.

July 2022-August 2022 Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Inorganic Chemistry II, Department of Chemistry, University of Crete.

Language skills

English: Excellent (C2) – Certificate of Proficiency in English, University of Michigan

French: Advanced (C1) – Certificat Pratique de Langue Française Sorbonne C1, Sorbonne Université

German: Upper Intermediate (B2) – Goethe Zertifikat B2

Conferences

22-23/11/2019: 3rd Chemistry Congress Postgraduate and Undergraduate Students AUTH, Thessaloniki

08-09/12/2018: 3rd Panhellenic Congress of Pharmaceutical students, Thessaloniki

11-13/10/2018: 16th Panhellenic Congress of Clinical Chemistry, Alexandroupoli

Publications

Apostolina, L.-P.; Bosveli, A.; Profyllidou, A.; Montagnon, T.; Tsopanakis, V.; Kaloumenou, M.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Multi-photocatalyst cascades: From simple furans to fused butyrolactones and substituted cyclopentanones (submitted)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο **Κεφάλαιο 1** της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής περιέχεται μία σύντομη εισαγωγή για τη χημεία του διεγερμένου οξυγόνου ($^1\text{O}_2$), αλλά τις κατηγορίες αντιδράσεων που συμμετέχει. Επίσης, γίνεται αναφορά για τη χρήση του methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή και στις οξειδοαναγωγικές του ιδιότητες, καθώς και παρουσιάζονται οι βασικές αρχές της φωτοκατάλυσης και τα πιθανά μηχανιστικά μονοπάτια. Τέλος, περιγράφονται οι δομές των βουτενολιδίων και των βουτυρολακτονών.

Στο **Κεφάλαιο 2** περιγράφεται η ήπια, μη τοξική και *in situ* σύνθεση βουτενολιδίων από φωτοξειδωμένα υποκατεστημένα φουράνια με τη χρήση βάσης ή/και θειολών, καθώς και ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης. Επιπλέον, εφαρμόζοντας την προαναφερθείσα μεθοδολογία ακολουθούμενη από φωτοκαταλύσιμη κυκλοποίηση, παρουσιάζεται η σύνθεση ενός σταδίου των β,γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών. Παράλληλα, αποκαλύπτεται η ιδιότητα του methylene blue να δρα ως οξύ κατά Lewis, η οποία αξιοποιείται για την σύνθεση υποκατεστημένων κυκλοπεντανονών.

Στο **Κεφάλαιο 3** περιγράφονται όλες οι πειραματικές διαδικασίες για την σύνθεση των αρχικών φουρανικών υποστρωμάτων, αλλά και των επιθυμητών τελικών προϊόντων.

Στο **Κεφάλαιο 4** παρουσιάζονται όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR των ενώσεων.

Λέξεις κλειδιά: Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο, μπλε του μεθυλενίου, φωτοκατάλυση, βουτενολίδια, γ-σπειροακεταλικά βουτενολίδια, β,γ-συμπυκνωμένες βουτυρολακτόνες, κυκλοπεντανόνες.

ABSTRACT

In **Chapter 1** of this dissertation a brief introduction about singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) chemistry and its synthetic usefulness is presented. Moreover, a reference is made to the methylene blue as a photosensitizer and its redox potentials, but also the basic principles of photocatalysis and its possible mechanistic pathways are depicted. Finally, the structures of butenolides and butyrolactones are described.

In **Chapter 2**, a new and mild method for in situ butenolide synthesis starting from photooxygenated substituted furans and mediated by base or/and thiols is described, as well as its possible mechanism. The previous protocol has been merged with subsequent photocatalytic cyclizations to achieve rare multi-photocatalyst cascades affording various fused butyrolactones. Last but not least, ground state Lewis acid activity for methylene blue has been unveiled and then exploited in the synthesis of substituted cyclopentanones.

In **Chapter 3** all the experimental procedures for the synthesis of the starting materials and the desired final products are described thoroughly.

In **Chapter 4** all the NMR spectroscopy data of the compounds are given.

Keywords: singlet oxygen, methylene blue, photocatalysis, butenolides, γ -spirocyclic butenolides, fused butyrolactones, cyclopentanones.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

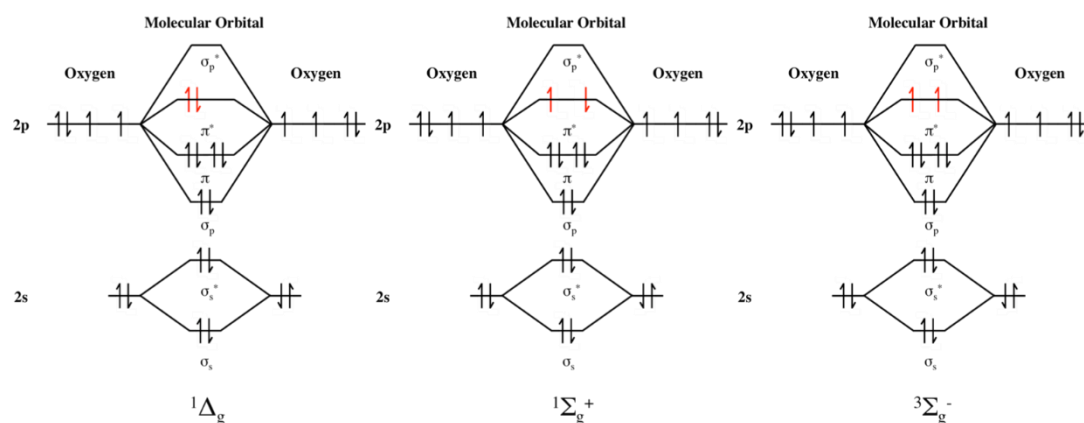
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	vi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	x
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή	1
1.1 Οξυγόνο απλής κατάστασης	1
1.2 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης.....	3
1.3 Κυανό του μεθυλενίου (methylene blue, MB).....	5
1.4 Φωτοκατάλυση.....	6
1.5 Βουτενολίδια και βουτυρολακτόνες.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Αποτελέσματα και συζήτηση	13
2.1 Σκοπός της εργασίας	13
2.2 Σύνθεση βουτενολιδίων και γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων.....	14
2.3 Σύνθεση β,γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών	18
2.4 Σύνθεση κυκλοπεντανονών.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Πειραματικό μέρος	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Παράρτημα φασμάτων ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HSQC, HMBC και NOE	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή

1.1 Οξυγόνο απλής κατάστασης

Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης παρά το γεγονός ότι ανακαλύφθηκε το 1924,^{1a} μελετήθηκε περαιτέρω σε εργαστηριακό επίπεδο μετά το 1963, όταν οι Khan και Kasha^{1b} απέδωσαν την χημειοφωταύγεια του υποχλωριώδους υπεροξειδίου στην απελευθέρωση οξυγόνου απλής κατάστασης. Οι εφαρμογές του ¹O₂ ποικίλλουν, με κάποια ενδεικτικά παραδείγματα να είναι η χρήση του ως ζιζανιοκτόνο και εντομοκτόνο, στην αποστείρωση του αίματος, στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου καθώς και στην οργανική σύνθεση.^{1c}

Οι ιδιότητες και η συμπεριφορά του οξυγόνου αντανακλώνται από την ηλεκτρονιακή του δομή. Σε αντίθεση με πολλά μόρια, η θεμελιώδης κατάσταση του οξυγόνου είναι εκείνη που η πολλαπλότητα του spin είναι 3.² Η ηλεκτρονιακή διέγερση του μοριακού οξυγόνου από τη ³Σ_g⁻ μπορεί να οδηγήσει σε δύο πιθανές διεγερμένες καταστάσεις, ¹Δ_g και ¹Σ_g⁺ με ενέργειες 95 kJ/mol και 158 kJ/mol αντίστοιχα^{1c} (Σχήμα 1).



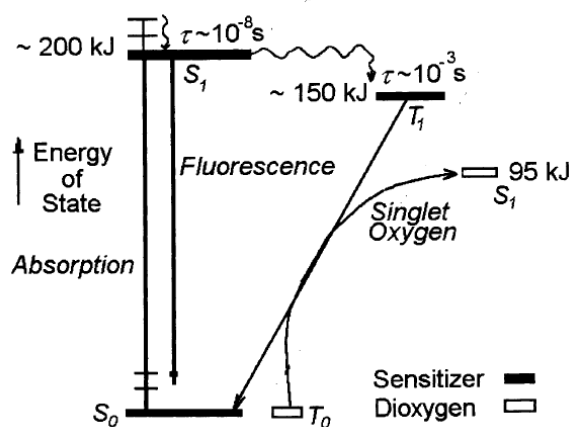
Σχήμα 1. Ηλεκτρονιακή δομή της εξωτερικής στοιβάδας του μοριακού οξυγόνου στη θεμελιώδη (³Σ_g⁻), πρώτη διεγερμένη (¹Δ_g) και δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (¹Σ_g⁺).

¹ (a) Wasserman, H. H.; Introductory remarks in: Wasserman H. H. ed. *Singlet Oxygen*. Vol. 40, Academic Press **1979**. (b) Khan, A. U.; Kasha, M. J. *Chem. Phys.* **1963**, 39, 2105. (c) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 351.

² Paterson, M. J.; Christiansen, O.; Jensen, F.; Ogilby, P. *Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 1136.

Η μετάβαση από τη πρώτη απλή διεγερμένη κατάσταση στη τριπλή θεμελιώδη κατάσταση ($^1\Delta_g \rightarrow ^3\Sigma_g^-$) είναι απαγορευμένη κατά spin, συνεπώς το οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\Delta_g$) έχει μεγάλο χρόνο ζωής. Το γεγονός ότι η $^1\Delta_g$ ηλεκτρονιακή κατάσταση έχει ένα κενό HOMO τροχιακό την καθιστά ένα πολύ καλό ηλεκτρονιόφιλο.

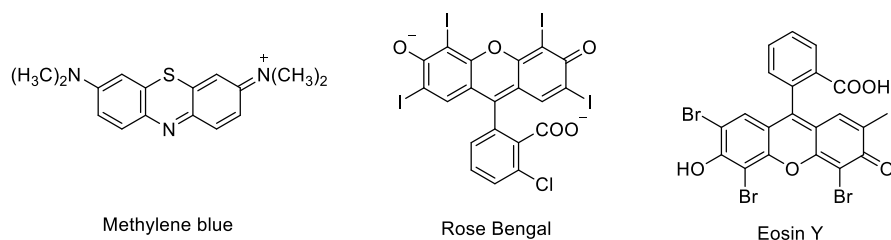
Για να πραγματοποιηθεί όμως η διέγερση του μοριακού οξυγόνου είναι απαραίτητη η παρουσία ακτινοβολίας κατάλληλου μήκους κύματος καθώς και ενός φωτοευαίσθητοποιητή. Η διαδικασία λοιπόν ξεκινάει με την απορρόφηση ακτινοβολίας από το φωτοευαίσθητοποιητή, ο οποίος μεταπίπτει από την θεμελιώδη κατάσταση S_0 στη διεγερμένη S_1 και μέσω της διασυστηματικής διασταύρωσης (intersystem crossing) μεταβαίνει στη τριπλή κατάσταση T_1 . Ο χρόνος ζωής της T_1 είναι μεγαλύτερος (μs) από το χρόνο της S_1 (ns) επιτρέποντας σε αυτή τη διεγερμένη κατάσταση να αντιδράσει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την σύγκρουση της T_1 του φωτοευαίσθητοποιητή με την $^3\Sigma_g^-$ του O_2 και τη μεταφορά ενέργειας, οδηγώντας στην παραγωγή του οξυγόνου απλής κατάστασης και στην επαναφορά στη θεμελιώδη κατάσταση του φωτοευαίσθητοποιητή (Σχήμα 2).^{1c}



Σχήμα 2. Διαγραμματική αναπαράσταση της παραγωγής οξυγόνου απλής κατάστασης με φωτοευαίσθητοποιητή.^{1c}

Όσον αφορά τους φωτοευαίσθητοποιητές υπάρχει μία μεγάλη ποικιλία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Ανάμεσα τους περιλαμβάνονται οργανικές χρωστικές όπως το methylene blue, το rose Bengal και η eosin blue (Σχήμα 3), καθώς και πορφυρίνες,

φθαλοκυανίνες και σύμπλοκα μεταβατικών μετάλλων όπως είναι τα πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου Ru(II) και του οσμίου Os(II).^{1c}

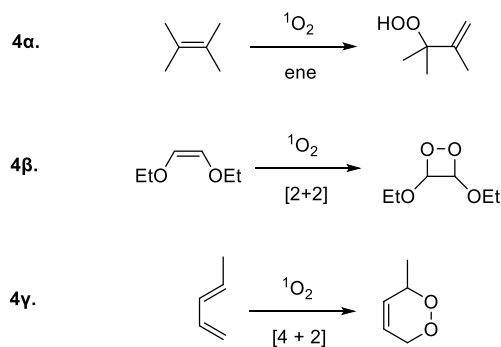


Σχήμα 3. Οργανικοί φωτοευαισθητοποιητές.

1.2 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης

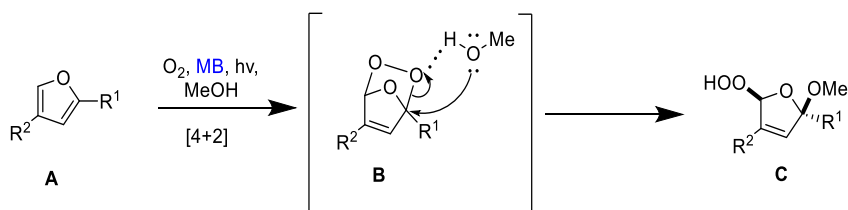
Οι κυριότερες κατηγορίες αντιδράσεων που συμμετέχει το $^1\text{O}_2$ με οργανικά υποστρώματα είναι τρεις. Η πρώτη κατηγορία αφορά την αντίδραση ενίου με αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα (ene reaction), στην οποία παράγονται αλλυλικά υδροϋπεροξειδία που μπορούν να μετατραπούν σε συνθετικά χρήσιμες αλλυλικές αλκοόλες (Σχήμα 4α). Η δεύτερη αντίδραση αφορά την κυκλοπροσθήκη [2+2], η οποία πραγματοποιείται σε αλκένια που είναι ηλεκτρονιακά πλούσια και δε διαθέτουν αλλυλικά υδρογόνα ή αν διαθέτουν είναι γεωμετρικά μη προσβάσιμα. Τα διοξετάνια είναι προϊόντα αυτής της κατηγορίας και είναι αρκετά ασταθή και ευαίσθητα (Σχήμα 4β). Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει την [4+2] κυκλοπροσθήκη με 1,3-διένια, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων, τα οποία είναι σχετικά ασταθή ενδιάμεσα, όμως μπορούν να μετατραπούν μέσω διαφόρων συνθετικών διαδικασιών σε χρήσιμα οξυγονωμένα προϊόντα (Σχήμα 4γ).³

³ (a) Clennan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 6665. (b) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595. (c) Prein, M.; Adam, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477. (d) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.



Σχήμα 4. Παραδείγματα για τρεις κατηγορίες αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$.

Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στη τρίτη κατηγορία αντιδράσεων καθώς αποτελεί το πρώτο βήμα σε όλες τις αντιδράσεις που θα παρουσιαστούν. Πιο συγκεκριμένα, το οξυγόνο απλής κατάστασης μαζί με υποκατεστημένα φουράνια στο ρόλο του 1,3-διενίου πραγματοποιεί [4+2] κυκλοπροσθήκη οδηγώντας στο σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων (Σχήμα 5).⁴ Η διάνοιξη του ενδιαμέσου ενδοϋπεροξειδίου **B** από πυρηνόφιλους διαλύτες (π.χ. MeOH) είναι σε μεγάλο βαθμό τόπο- και στερεοεκλεκτική οδηγώντας συνήθως την μεθόξυ ομάδα σε cis θέση ως προς την υδροϋπερόξυ ομάδα, ενώ η πυρηνόφιλη προσβολή γίνεται συνήθως στον πιο υποκατεστημένο άνθρακα.⁴



Σχήμα 5. [4+2] κυκλοπροσθήκη του $^1\text{O}_2$ με υποκατεστημένα φουράνια ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη διάνοιξη από MeOH.⁴

Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης εξηγείται από την σταθεροποίηση του ενδιαμέσου, το οποίο έχει καρβοκατιοντικό χαρακτήρα (οξώνιο), ενώ η cis

⁴ (a) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880. (b) Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K. -H. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583. (c) Gollinck, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057. (d) Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 469. (e) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.

στερεοχημεία έχει αποδοθεί στο σχηματισμό δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στην υπερόξυ ομάδα και την προσβάουσα αλκοόλη.⁴

1.3 Κυανό του μεθυλενίου (methylene blue, MB)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω για τη διέγερση του μοριακού οξυγόνου στην απλή κατάσταση είναι απαραίτητη η παρουσία ενός φωτοευαισθητοποιητή και στην συγκεκριμένη εργασία θα μας απασχολήσει το κυανό του μεθυλενίου. Η πλήρης χημική του ονομασία κατά IUPAC είναι 3,7-bis (dimethylamino)-phenothiazin-5-ium chloride, ενώ είναι γνωστό και ως methylthioninium chloride. Συντέθηκε για πρώτη φορά από το Heinrich Caro το 1876 και αργότερα αναγνωρίστηκε για τη φυσική του ικανότητα να βάφει.^{5a} Πρόκειται για μία χρωστική μπλε χρώματος, μη τοξική που είναι θετικά φορτισμένη και ανήκει στη οικογένεια των θειαζινών.^{5b} Εκτός από την εφαρμογή του στη βιομηχανία της κλωστοϋφαντουργίας και στην οργανική σύνθεση, το methylene blue επιτελεί σημαντικό έργο και στην ιατρική με τη χρήση του στη φωτοδυναμική θεραπεία ενάντια στο καρκίνο αλλά και ως φαρμακευτική ουσία με αντιβακτηριακές, αντι-υικές ιδιότητες, καθώς επίσης και δράση κατά της ελονοσίας,⁶ και της μεθαιμοσφαιριναιμίας.^{5a}

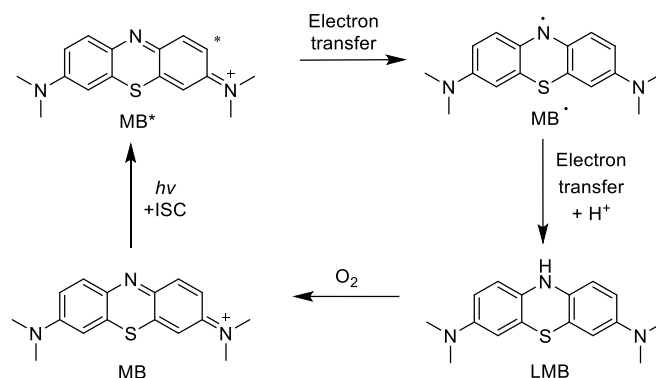
Αναφορικά με την οργανική σύνθεση, το MB έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως οξειδωτικό κυρίως στη φωτοκατάλυση, όπου η οξείδωση πραγματοποιείται παρουσία φωτός και μιας τριτοταγούς αμίνης (δότη ηλεκτρονίου). Ωστόσο, η θεμελιώδης κατάσταση του MB έχει επίσης οξειδωτική ικανότητα, η οποία έχει αναφερθεί για την οξείδωση κατάλληλων υποστρωμάτων όπως είναι οι υδατάνθρακες και το ασκορβικό οξύ.⁷ Η διαδικασία της φωτοαναγωγής του MB προς το άχρωμο leuco-methylene blue (LMB), το οποίο μπορεί να οξειδωθεί από το οξυγόνο και να επιστρέψει στην αρχική του κατάσταση (Σχήμα 6) είναι πολύ γνωστή. Μελέτες με flash photolysis έδειξαν ότι η φωτοαναγωγή συμβαίνει μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίων και πρωτονίου στο

⁵ (a) Patel, R. I.; Sharma, A.; Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1694. (b) Zhang, W.; Caldarola, M.; Pradhan, B.; Orrit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3566.

⁶ Khan, I.; Saeed, K.; Zekker, I.; Zhang, B.; Hendi, A. H.; Ahmad, A.; Ahmad, S.; Zada, N.; Ahmad, H.; Shah, L. A.; Shah, T.; Khan, I. *Water* **2022**, *14*, 242.

⁷ (a) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283. (b) Aguirre-Soto, A.; Lim, C.-H.; Hwang, A. T.; Musgrave, C. B.; Stansbury, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7418. (c) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530. (d) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286. (e) Mills, A.; Lawrie, K.; McFarlane, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 421. (f) Kayser, R. H.; Young, R. H. *Photochem. Photobiol.* **1976**, *24*, 395.

ηλεκτρονικά διεγερμένο MB (MB*) παράγοντας μία ημιανηγμένη μορφή του MB (MB[•]) ως ενδιάμεσο (Σχήμα 6).^{7d}



Σχήμα 6. Φωτοεπαγόμενος οξειδοαναγωγικός κύκλος του MB παρουσία οξυγόνου.

1.4 Φωτοκατάλυση

Η ολοένα και αυξανόμενη απαίτηση στο τομέα της συνθετικής χημείας για περισσότερο βιώσιμες μεθόδους ενέπνευσε τους χημικούς να αναπτύξουν πιο φιλικά προς το περιβάλλον συνθετικά μονοπάτια προκειμένου να παράγουν χρήσιμα χημικά προϊόντα.⁸ Πρωτοπόρος αυτής της ιδέας ήταν ο Ιταλός χημικός Giacomo Ciamician, ο οποίος στις αρχές του προηγούμενου αιώνα συνειδητοποίησε ότι το φως είναι μια ανεξάντλητη πηγή ενέργειας που μπορεί να αξιοποιηθεί για οργανικές αντιδράσεις.⁹ Έτσι λοιπόν, η ικανότητα της φύσης να απορροφά την ηλιακή ενέργεια μέσω των χρωμοφόρων και να την μετατρέπει σε χημική ενέργεια αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για πολλές ερευνητικές ομάδες.¹⁰ Η μίμηση της φυσικής φωτοσύνθεσης σε εργαστηριακό επίπεδο βρίσκει ποικίλες εφαρμογές όπως π.χ. σε αντιδράσεις πολυμερισμού¹¹ και στη

⁸ Zhou, Q. Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.

⁹ Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385.

¹⁰ (a) Gust, D.; Moore, T. A. *Science* **1989**, *244*, 35. (b) Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163. (c) Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 198. (d) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 26.

¹¹ (a) Corrigan, N.; Yeow, J.; Judzewitsch, P.; Xu, J.; Boyer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5170. (b) Zivic, N.; Kuroishi, P. K.; Dumur, F.; Gimes, D.; Dove, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10410. (c) Chen, M.; Zhong, M.; Johnson, J. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10167.

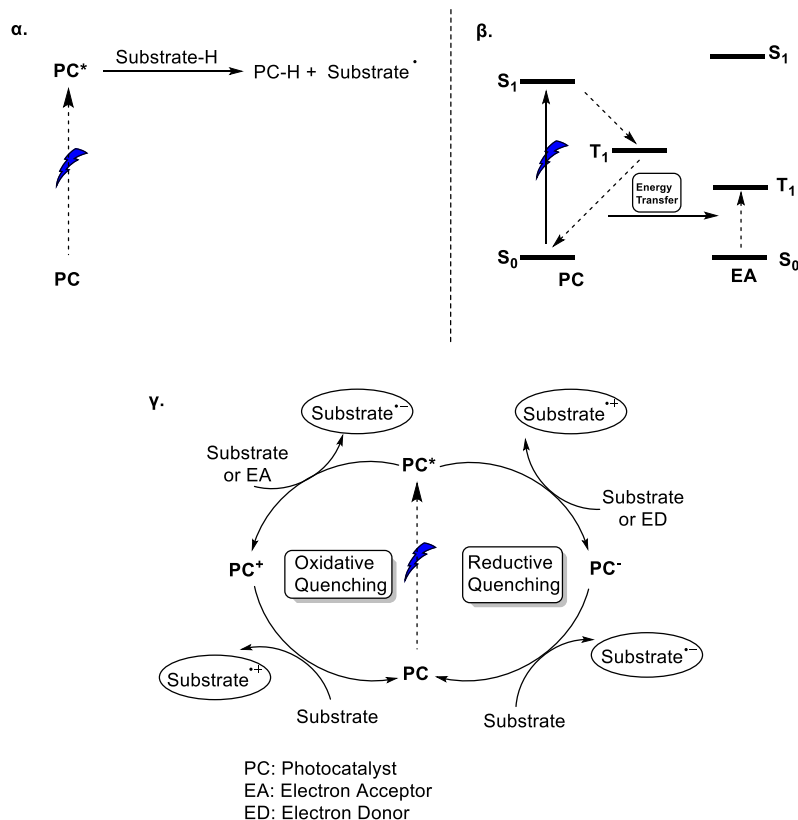
φωτοφαρμακευτική, στην οποία σχεδιάζονται και μελετώνται φάρμακα που η ενεργοποίησή τους ελέγχεται με το φως.¹²

Με τον όρο φωτοκατάλυση περιγράφονται μετασχηματισμοί που απαιτούν τη χρήση φωτός ως πηγή ενέργειας, καθώς και καταλυτικές ποσότητες φωτοκαταλυτών.¹³ Πιο συγκεκριμένα, κατά την απορρόφηση ακτινοβολίας ο φωτοκαταλύτης διεγείρεται από τη θεμελιώδη του κατάσταση (PC) και μεταπίπτει στη πρώτη διεγερμένη απλή κατάσταση (PC*), η οποία έχει πολύ μικρό χρόνο ζωής. Έπειτα μέσω διασυστηματικής διασταύρωσης (Intersystem Crossing, ISC) μεταβαίνει στη τριπλή κατάσταση T₁ (triplet state), η οποία έχει μεγαλύτερο χρόνο ζωής και ευθύνεται για τη δραστηριότητα του καταλύτη.

Τα μηχανιστικά μονοπάτια με τα οποία μπορεί να αλληλεπιδράσει ο φωτοκαταλύτης με ένα υπόστρωμα είναι τρία. Αρχικά, είναι δυνατή η μεταφορά ατόμου, για παράδειγμα υδρογόνου, από το υπόστρωμα στον φωτοκαταλύτη οδηγώντας στο σχηματισμό ρίζας (Σχήμα 7α). Ένα δεύτερο πιθανό μονοπάτι είναι η μεταφορά ενέργειας από το φωτοευαισθητοποιητή στο υπόστρωμα, το οποίο δεν είναι ικανό να απορροφήσει το ίδιο τη δοθείσα ενέργεια (Σχήμα 7β). Τελευταίο μονοπάτι αποτελεί η μεταφορά ηλεκτρονίου από ή προς το υπόστρωμα, έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή κατιοντικής ή ανιοντικής ρίζας (Σχήμα 7γ).¹³ Στη παρούσα εργασία, εκτός από τη δημιουργία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου ¹O₂ που βασίζεται στη μεταφορά ενέργειας, θα μας απασχολήσει το τελευταίο μονοπάτι διότι πραγματοποιείται μεταφορά ηλεκτρονίου από μία τριτοταγή αμίνη στο διεγερμένο φωτοκαταλύτη προκαλώντας τον να δράσει ως οξειδοαναγωγικό μέσο στο καταλυτικό κύκλο.

¹² Lerch, M. M.; Hansen, M. J.; van Dam, G. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10978.

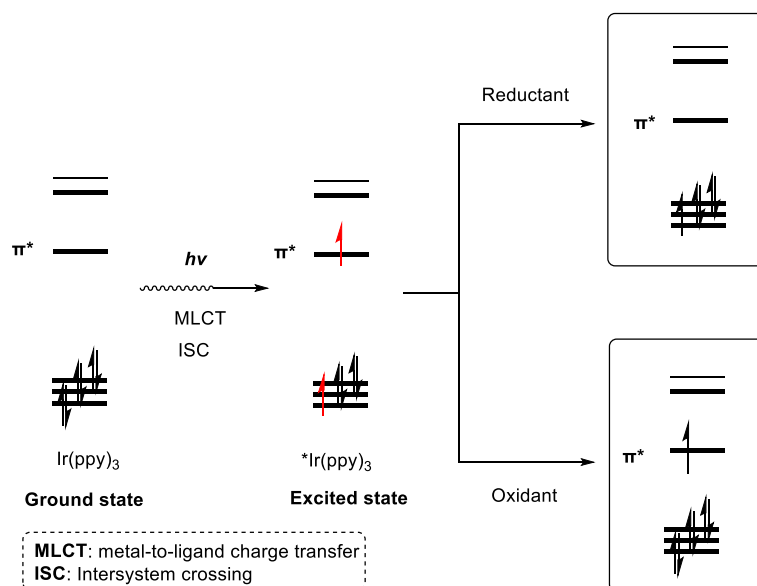
¹³ Marzo, L.; Pagire, S.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.



Σχήμα 7. Μηχανιστικά μονοπάτια φωτοκατάλυσης.

Προκειμένου να γίνει κατανοητή η οξειδοαναγωγική ικανότητα του φωτοκαταλύτη είναι αναγκαία η επεξήγηση του διαγράμματος των μοριακών τροχιακών του. Ο φωτοκαταλύτης στη διεγερμένη τριπλή κατάσταση διαθέτει ένα υψηλής ενέργειας ηλεκτρόνιο σ' ένα π^* τροχιακό που εντοπίζεται στο ligand και ένα κενό σ' ένα τροχιακό που βρίσκεται στο κέντρο του μετάλλου. Επομένως, η T_1 κατάσταση του φωτοκαταλύτη είναι έτοιμη να δώσει το υψηλής ενέργειας ηλεκτρόνιο από το π^* τροχιακό του ligand, δρώντας ως αναγωγικό μέσο, αλλά και να δεχτεί ένα ηλεκτρόνιο στη χαμηλής ενέργειας σπή του μετάλλου δρώντας ως οξειδωτικό μέσο (Σχήμα 8).¹⁴ Επιπρόσθετα, η οξειδωτική και αναγωγική ισχύ ενός φωτοκαταλύτη αποτυπώνεται στις τιμές των πρότυπων δυναμικών (E^0). Όσο πιο υψηλό είναι το δυναμικό αναγωγής $E^0_{(\text{αναγωγής})}$ τόσο καλύτερο οξειδωτικό μέσο είναι ο φωτοκαταλύτης, ενώ όσο χαμηλότερο είναι το δυναμικό αναγωγής $E^0_{(\text{αναγωγής})}$ τόσο καλύτερα δρα ως αναγωγικό μέσο.

¹⁴ Twilton, J.; Le, C. C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1.



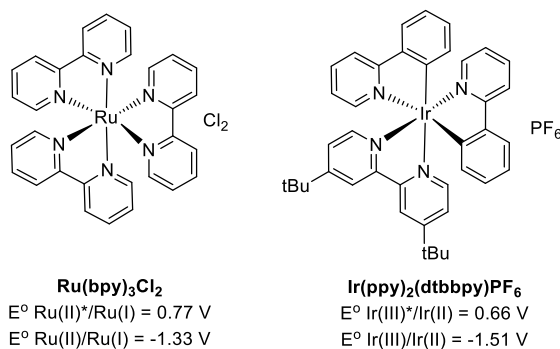
Σχήμα 8. Διαγραμματική αναπαράσταση μοριακών τροχιακών του φωτοκαταλύτη Ir(ppy)₃ στη βασική και διεγερμένη κατάσταση, η οποία συμπεριφέρεται είτε ως οξειδωτικό είτε ως αναγωγικό.¹⁴

Αναφορικά με τους φωτοκαταλύτες οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενοι είναι τα πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου και του ιριδίου, τα οποία έχουν την ικανότητα να απορροφούν ακτινοβολία στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος και να δίνουν σταθερές και μακρόχρονες φωτοδιεγερμένες καταστάσεις (Σχήμα 9).¹⁵ Επιπλέον παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον λόγω της ευκολίας σύνθεσής τους, της σταθερότητάς τους σε θερμοκρασία δωματίου και των εξαιρετικών φωτοαναγωγικών ιδιοτήτων τους.¹⁶ Μεγάλη ποικιλία παρουσιάζεται όμως και στους οργανικούς φωτοκαταλύτες όπως είναι το methylene blue και το rose Bengal, που αναφέρθηκαν παραπάνω, δίνοντας σε κάποιες περιπτώσεις μια πιο «πράσινη» εναλλακτική στην επιστημονική κοινότητα.¹⁷

¹⁵ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

¹⁶ Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.

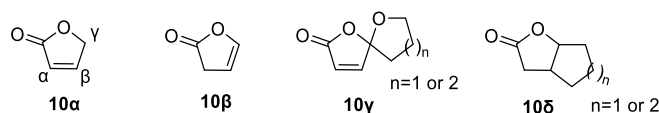
¹⁷ Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4384.



Σχήμα 9. Κοινί φωτοκαταλύτες και τα δυναμικά οξειδοαναγωγής τους.

1.5 Βουτενολίδια και βουτυρολακτόνες

Ο όρος “βουτενολίδιο” χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Klobb το 1900 προκειμένου να περιγράψει τις α,β- και β,γ- ακόρεστες λακτόνες, ανάλογα με τη θέση του διπλού δεσμού (Σχήμα 10α και 10β). Στη βιβλιογραφία οι α,β-ακόρεστες λακτόνες έχουν αναφερθεί και ως Δ^{α,β}-βουτενολίδια ή φουραν-2(5H)-όνες, ενώ οι β,γ-ακόρεστες λακτόνες ως Δ^{β,γ}-βουτενολίδια ή φουραν-2(3H)-όνες αντίστοιχα.¹⁸ Η υποκατάσταση στα βουτενολίδια μπορεί να γίνει στην α, β ή γ θέση, αλλά και σε συνδυασμό αυτών. Πολύ διαδεδομένα είναι τα γ-σπειροακεταλικά βουτενολίδια και οι β, γ-συμπυκνωμένες βουτυρολακτόνες (Σχήμα 10γ και 10δ).

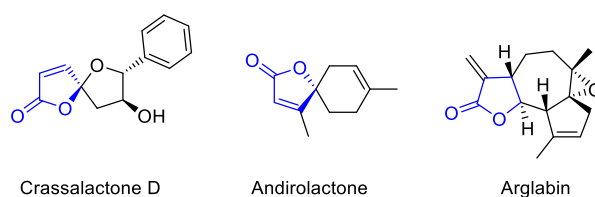


Σχήμα 10. α) Βασική δομή α,β-ακόρεστης λακτόνης, β) β,γ-ακόρεστης λακτόνης, γ) γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων και δ) β, γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών.

Στη παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν συνθέσεις γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων και βουτυρολακτονών, συνεπώς είναι απαραίτητη η περαιτέρω επεξήγηση των όρων, καθώς και η αναφορά κάποιων ενδεικτικών εφαρμογών. Τα σπειροακεταλικά βουτενολίδια εμφανίζουν φυτοτοξική, αντιβιοτική, αντιφλεγμονώδη,

¹⁸ (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 625. (b) Klobb, T. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1254. (c) Klobb, T. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**, 389.

αντική, αντιμικροβιακή και αντικαρκινική δράση.¹⁹ Χρησιμοποιούνται ευρέως ως δομικές μονάδες για τη σύνθεση αλκαλοειδών, τερπενίων και πολλών ακόμη οικογενειών βιοδραστικών φυσικών προϊόντων.¹⁹ Αντίστοιχα, οι βουτυρολακτόνες έχουν παρόμοιες εφαρμογές με τα γ-σπειροακεταλικά βουτενολίδια και αποτελούν ενδιαφέρουσες δομές για σχεδίαση πιθανών φαρμάκων.²⁰ Στο Σχήμα 11 παρατίθενται κάποια παραδείγματα φυσικών προϊόντων που περιέχουν γ-σπειροακεταλικό βουτενολίδιο, γ-σπειροκυκλικό βουτενολίδιο και β,γ-συμπυκνωμένη βουτυρολακτόνη. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η andirolactone εμφανίζει αντιβιοτική και κυτταροτοξική δράση²¹ ενώ το διμεθυλάμινο παράγωγο του arglabin βρίσκεται στη πρώτη φάση κλινικών δοκιμών λόγω της πολλά υποσχόμενης δράσης του ενάντια σε διάφορους τύπους καρκίνου καθώς και της βελτιωμένης υδατοδιαλυτότητας του σε σχέση με το αρχικό φυσικό προϊόν, γεγονός το οποίο διευκολύνει τη πιθανή χορήγηση του φαρμάκου δια του στόματος.²⁰



Σχήμα 11. Παραδείγματα βιολογικά δραστικών φυσικών προϊόντων που περιέχουν γ-σπειροακεταλικό βουτενολίδιο, γ-σπειροκυκλικό βουτενολίδιο και β,γ-συμπυκνωμένη βουτυρολακτόνη.

Λαμβάνοντας υπόψιν λοιπόν την αξιοσημείωτη βιολογική δραστηριότητα των βουτενολιδίων και των βουτυρολακτονών, είναι λογικό να βρίσκεται στο επίκεντρο της προσοχής πολλών ερευνητικών ομάδων η εύρεση νέων μεθόδων σύνθεσης τους. Τα φουράνια είναι χρήσιμα πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση βουτενολιδίων. Ο μετασχηματισμός αυτός με διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης είναι γνωστός στη βιβλιογραφία^{4d,22} και περιλαμβάνει τη φωτοξείδωση του φουρανίου **A** προς το

¹⁹ Mandal, S.; Thirupathi, B. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5287.

²⁰ Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285.

²¹ Yadav, P.; Pratap, R.; Ram, V. J. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1377.

²² (a) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480. (b) Ghogare, A. A.; Greer, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994. (c) Makarova, A. S.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. *Synthesis* **2018**, *50*, 3059. (d) Bao, J.; Tian, H.; Yang, P.; Deng, J.; Gui, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 339. (e) Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *J. Org.*

αντίστοιχο υδροϋπεροξείδιο **C** (Σχήμα 5), ακολουθούμενη από αφυδάτωση του **C** προς σχηματισμό του επιθυμητού βουτενολιδίου. Το τελευταίο αυτό στάδιο προϋποθέτει είτε μια αντίδραση θραυσματοποίησης που συνεπάγεται την χρήση φουρανίων που φέρουν κατάλληλες λειτουργικές ομάδες, είτε χαμηλές θερμοκρασίες, ή τοξικές συνθήκες αντίδρασης (π.χ. πυριδίνη, Ac_2O ή χρήση διοξανίου ως διαλύτη).^{4d,22} Για το λόγο αυτό, ένας από τους στόχους του εργαστηρίου είναι η εύρεση ενός πιο πράσινου και βιώσιμου τρόπου για το προβληματικό μετασχηματισμό που περιγράφηκε παραπάνω.

Chem. **2016**, *81*, 4406. (f) Pazos, G.; Pérez, M.; Gándara, Z.; Gómez G.; Fall, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7750.

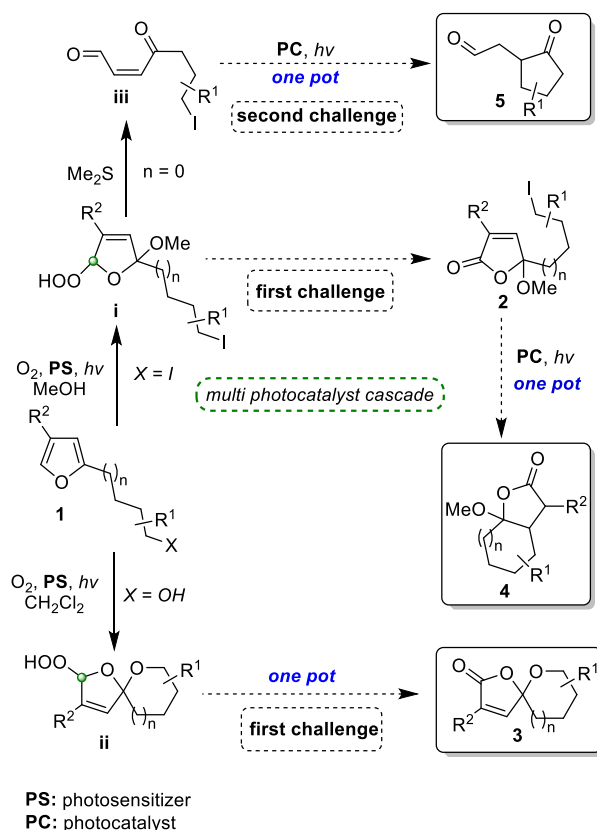
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Αποτελέσματα και συζήτηση

2.1 Σκοπός της εργασίας

Αντιλαμβανόμενοι την βιολογική αξία των βουτενολιδίων και βουτυρολακτονών, στόχος της παρούσας εργασίας είναι η εύρεση μιας νέας μεθοδολογίας σύνθεσης τους, η οποία να προσεγγίζει τους στόχους της πράσινης και βιώσιμης χημείας. Η συνθετική προσέγγιση στηρίζεται στη φωτοξείδωση υποκατεστημένων φουρανίων σε MeOH αποδίδοντας τα αντίστοιχα υδροϋπεροξειδία (**i**, Σχήμα 12). Η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για τη μετατροπή των ενδιάμεσων υδροϋπεροξειδίων **i** και **ii** προς τα αντίστοιχα βουτενολίδια **2** και γ-σπειροακεταλικά βουτενολίδια **3** με τη προσθήκη βάσης ή/και θειόλης πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τη κα. Προφυλλίδου Αντωνία στα πλαίσια της διπλωματικής της εργασίας, όπου και αναφέρονται εκτενώς.²³ Κάποια προκαταρκτικά πειράματα έχουν επίσης πραγματοποιηθεί το 2017 στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας του κ. Τσοπανάκη Βασίλη.²⁴ Στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας θα παρουσιαστεί, σε πρώτη φάση, η επέκταση της μεθοδολογίας για τη σύνθεση γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων τύπου **3** (Σχήμα 12). Σε δεύτερη φάση, θα παρουσιαστεί η αξιοποίηση του ιωδιδίου της πλευρικής αλυσίδας του βουτενολιδίου τύπου **2** για τη φωτοκαταλυτική σύνθεση των β,γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών τύπου **4**, καθώς και η πραγματοποίηση του μετασχηματισμού αυτού σ' ένα συνθετικό στάδιο ξεκινώντας από φουράνια τύπου **1** και με τη χρήση δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτών. Τέλος, θα παρουσιαστεί η προσπάθεια φωτοκαταλυτικού μετασχηματισμού της 1,4-ενεδιόνης τύπου **iii**, η οποία επίσης έχει προέλθει από το ενδιάμεσο **i** (μέσω αναγωγής), προς κυκλοπεντανόνη τύπου **5**. Ο τρόπος επίλυσης του προβληματικού αυτού μετασχηματισμού (**iii**→**5**), έφερε στην επιφάνεια και αξιοποίησε συνθετικά την ιδιότητα της βασικής κατάστασης του methylene blue να συμπεριφέρεται ως οξύ κατά Lewis.

²³ Προφυλλίδου, Α. Διπλωματική εργασία. Σύνθεση γ-αλκοξυ-βουτενολιδίων από φουράνια, *Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης*, **2022**.

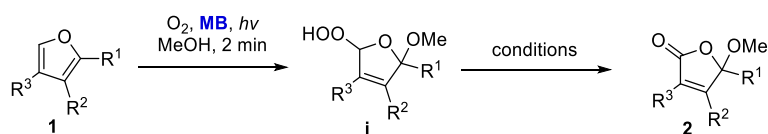
²⁴ Τσοπανάκης, Β. Διπλωματική Εργασία. Σύνθεση γ-μεθόξυ-βουτενολιδίων από υποκατεστημένα φουράνια μέσω ενεργοποίησης από οξυγόνο απλής κατάστασης. *Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης*, **2017**.



Σχήμα 12. Προτεινόμενη πορεία σύνθεσης βουτενολιδίων τύπου **2** και **3**, δικυκλικών βουτυρολακτονών τύπου **4** και κυκλοπεντανονών τύπου **5**.

2.2 Σύνθεση βουτενολιδίων και γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων

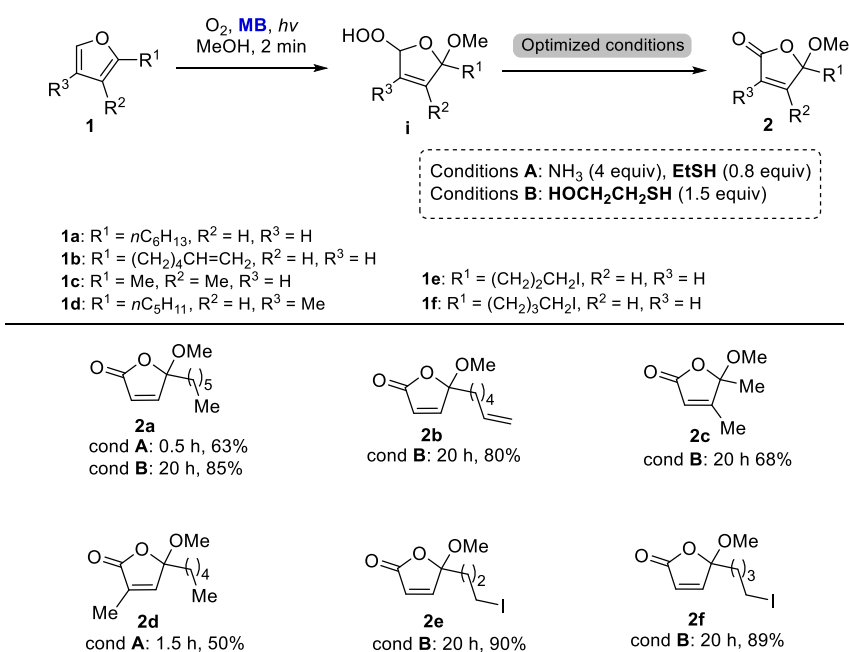
Αρχικά ο πρώτος μας στόχος ήταν η εκλεκτική μετατροπή του υδροϋπεροξειδίου **i** σε βουτενολίδιο **2** κάτω από ήπιες συνθήκες (Σχήμα 13).



Σχήμα 13. Γενικό σχήμα μετατροπής των υποκατεστημένων φουρανίων **1** σε βουτενολίδια **2**.

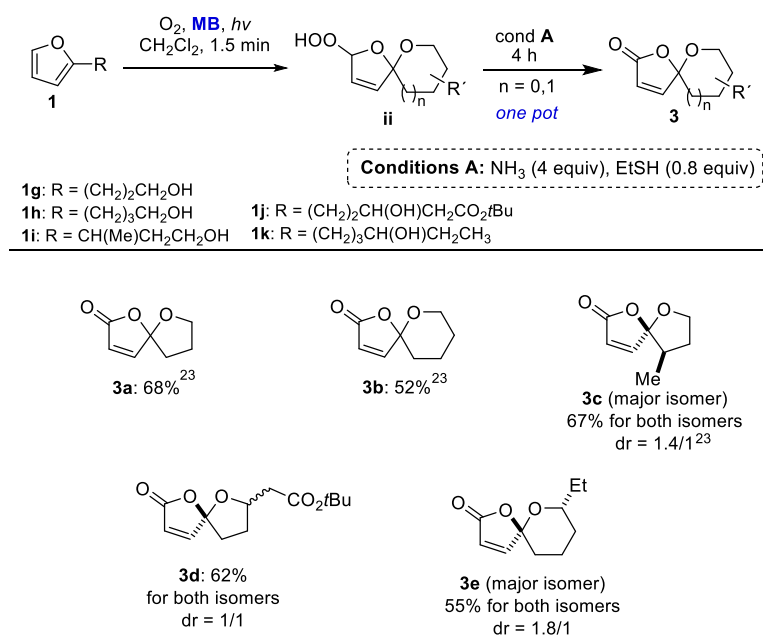
Η διερεύνηση των βέλτιστων συνθηκών πραγματοποιήθηκε με το 2-εξυλοφουράνιο (**1a**, Σχήμα 14). Το υπόστρωμα φωτοξειδώθηκε σε μεθανόλη ακτινοβολούμενο από ορατό φως και παρουσία του methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή, αποδίδοντας το επιθυμητό υδροϋπεροξείδιο **i**. Στη συνέχεια, το **i** υποβλήθηκε σε πειράματα με διάφορες βάσεις ή/και θειόλες προκειμένου να

βελτιστοποιηθεί το στάδιο μετατροπής του **i** σε βουτενολίδιο **2**.²³ Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας²³ έδειξαν ότι οι βέλτιστες συνθήκες είναι η χρήση 4 equiv NH₃ και 0.8 equiv EtSH σε MeOH, με την αντίδραση να ολοκληρώνεται στα 30 min σχηματίζοντας το βουτενολίδιο **2a** σε απόδοση 63% (Σχήμα 14). Η απόδοση βελτιώθηκε σημαντικά με την χρήση 1.5 equiv 2-mercaptoethanol (BME) απουσία βάσης φτάνοντας το 85%, ελαττώνοντας όμως το ρυθμό της αντίδρασης καθώς ολοκληρώθηκε σε 24 ώρες. Έτσι λοιπόν οι βελτιστοποιημένες συνθήκες εφαρμόστηκαν σε μία σειρά υποστρωμάτων αποδίδοντας τα βουτενολίδια **2a-2f** όπως φαίνονται στο Σχήμα 14 και αποτελούν μέρος της διπλωματικής εργασίας της Προφυλλίδου Αντωνίας.²³



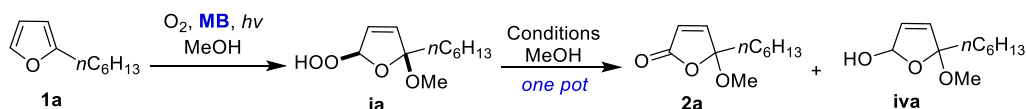
Σχήμα 14. Σύνθεση βουτενολιδίων τύπου **2** από υποκατεστημένα φουράνια τύπου **1**.²³

Έχοντας ολοκληρώσει την σύνθεση των προϊόντων **2a-2f**, αποφασίστηκε να επεκταθεί η μελέτη μας στη σύνθεση γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων από φουρανικά υποστρώματα τα οποία διέθεταν μια υδροξυλομάδα στην πλευρική τους αλυσίδα. Προκειμένου να αποφευχθεί ο ανταγωνισμός ανάμεσα στη διαμοριακή και ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή για την διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου τύπου **B** (Σχήμα 5), το στάδιο της φωτοξείδωσης πραγματοποιήθηκε σε CH₂Cl₂ αντί για MeOH. Έτσι λοιπόν, εφαρμόζοντας τις συνθήκες A (4 equiv NH₃ και 0.8 equiv EtSH) στα φωτοξειδωμένα υποστρώματα τύπου **ii** συντέθηκαν σε 4 ώρες τα επιθυμητά προϊόντα **3a-3e** με αποδόσεις 52-68% (Σχήμα 15).



Σχήμα 15. Σύνθεση γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων τύπου **3** από φουράνια τύπου **1**.

Προκειμένου να διερευνηθεί ο μηχανισμός μετατροπής του **ia** στο προϊόν **2a** (Σχήμα 16) πραγματοποιήθηκαν κάποια επιπλέον πειράματα.



Σχήμα 16. Πορεία σύνθεσης του βουτενολιδίου **2a** από το φουράνιο **1a**.

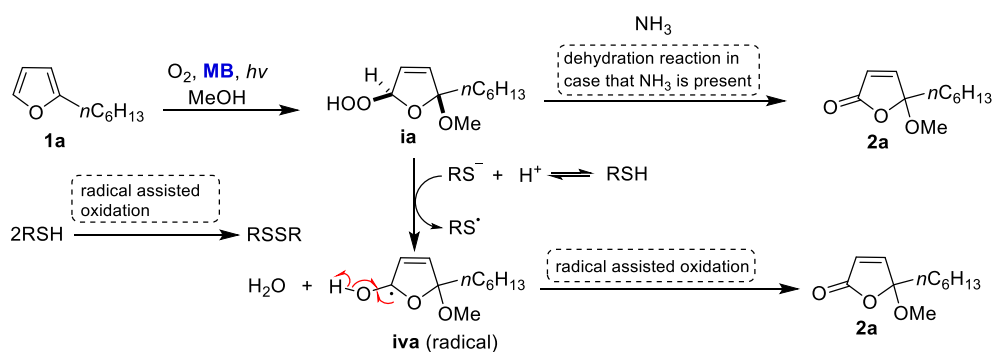
Από προηγούμενες μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας, είχε διαπιστωθεί ότι η παρουσία φωτοευαισθητοποιητή και οξυγόνου δεν παίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο για την επίτευξη της αντίδρασης.^{23,24} Απεναντίας όταν στο καθαρό **ia** (Σχήμα 16) εφαρμόστηκαν οι συνθήκες **B** η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μόλις 3 ώρες αντί για 24 ώρες, πράγμα που αποδόθηκε στην ικανότητα του **MB** να παγιδεύει τις ρίζες ή/και να συναρμόζεται με το υπόστρωμα (ανάλυση στη σελ.23). Η τελευταία υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι όταν η πειραματική διαδικασία ξεκινούσε χρησιμοποιώντας το rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή για την φωτοξείδωση των φουρανίων και χωρίς κανένα χρωματογραφικό καθαρισμό του ενδιάμεσου **ia**, η αντίδραση επίσης ολοκληρωνόταν σε μόλις 3 ώρες. Σε όλα τα παραπάνω πειράματα

(είτε ως μια one pot διαδικασία ξεκινώντας από το φουράνιο, είτε ξεκινώντας από το καθαρό **ia**), μαζί με τη θειόλη που δεν αντέδρασε, παρατηρήθηκε επίσης μέσω ¹H-NMR ο σχηματισμός του αντίστοιχου δισουλφιδίου (RSSR).

Παρακολουθώντας την πορεία της αντίδρασης μέσω ¹H-NMR έγινε αντιληπτό ότι ο ρυθμός σχηματισμού του ενδιάμεσου **iva**, ήταν ανάλογος με το ρυθμό σχηματισμού του **2a**. Για παράδειγμα, στις αντιδράσεις με τη 2-μερκαπτοαιθανόλη παρουσία του MB, ο ρυθμός σχηματισμού του **iva** ήταν χαμηλός, γεγονός το οποίο οδηγεί στην μείωση του ρυθμού σχηματισμού του **2a** (χρόνος αντίδρασης: 20 ώρες). Όταν η ίδια αντίδραση διενεργήθηκε με 2-μερκαπτοαιθανόλη και καθαρό **ia**, ο ρυθμός σχηματισμού του **iva** ήταν πολύ υψηλότερος, το οποίο οδηγούσε και στην επιτάχυνση της παραγωγής του επιθυμητού προϊόντος **2a** (χρόνος αντίδρασης: 3 ώρες). Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η αντίδραση προχωρά μέσω του ενδιάμεσου **iva**.

Προτείνεται λοιπόν ότι η μετατροπή αυτή συμβαίνει με ένα μηχανισμό ριζών, ξεκινώντας από την αναγωγή του υπεροξειδίου **ia** στην ημιακετάλη **iva** με μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το ανιόν της θειόλης, και στη συνέχεια οξείδωση του άνθρακα, μέσω της αφαίρεσης ενός ατόμου υδρογόνου και παραγωγή του βουτενολιδίου **2a** (Σχήμα 17).

Το γεγονός ότι δεν είναι αναγκαία η παρουσία βάσης (NH₃) όταν η θειόλη που χρησιμοποιείται είναι η 2-μερκαπτοαιθανόλη, πιθανότατα να οφείλεται στη μεγαλύτερη οξύτητα της 2-μερκαπτοαιθανόλης (pK_a=9.6) σε σχέση με την αιθανοθειόλη (pK_a=10.6). Κατά πάσα πιθανότητα η αποπρωτονίωση της θειόλης αυξάνει τη ταχύτητα της αντίδρασης. Προσθήκη καθαρής ημιακετάλης **iva** στο διάλυμα της αντίδρασης, μία ώρα μετά την προσθήκη της θειόλης, οδηγεί και πάλι στην παρατήρηση μόνο του τελικού προϊόντος **2a** υπό τις συνθήκες B και μετά από 24 ώρες αντίδρασης. Αντιθέτως, όταν το καθαρό **iva** κατεργάστηκε με 2-μερκαπτοαιθανόλη σε MeOH δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του προϊόντος **2a**. Οι παρατηρήσεις αυτές είναι σε συμφωνία με τον προτεινόμενο μηχανισμό του Σχήματος 17.



Σχήμα 17. Πιθανός μηχανισμός για τη μετατροπή του **ia** στο βουτενολίδιο **2a**.

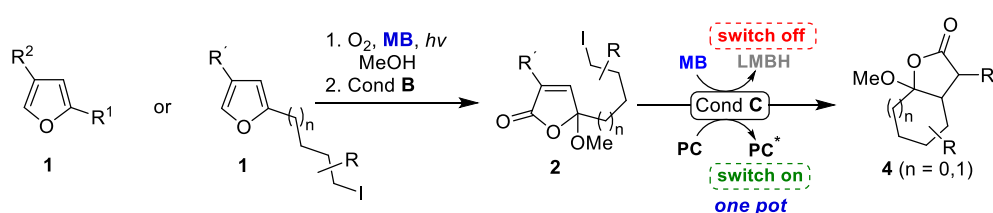
2.3 Σύνθεση β,γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών

Επόμενος μας στόχος αποτέλεσε η εφαρμογή των βελτιστοποιημένων συνθηκών για τη σύνθεση βουτενολιδίων τύπου **2** τα οποία φέρουν άτομο ιωδιδίου στην πλευρική αλυσίδα R¹ (Σχήμα 18) και στη συνέχεια η χρήση της φωτοκατάλυσης προκειμένου να αποκτήσουμε πρόσβαση σε μια ακόμη σημαντική κατηγορία ενώσεων, τις β,γ-συμπυκνωμένες βουτυρολακτόνες. Η μελέτη ξεκίνησε από το **1e** (Σχήμα 18), το οποίο με τις βέλτιστες συνθήκες μετατράπηκε σε βουτενολίδιο **2e**. Το συγκεκριμένο βουτενολίδιο διαθέτει μια ομάδα ιωδιδίου σε κατάλληλη θέση ώστε να επιτελέσει την επιθυμητή φωτοκαταλυτική κυκλοποίηση και τελικά να οδηγήσει στο σχηματισμό της λακτόνης **4a** (Σχήμα 18).

Έτσι λοιπόν, στο **2e**, το οποίο δεν έχει υποστεί κανένα χρωματογραφικό καθαρισμό στο προηγούμενο στάδιο, προστέθηκε φωτοκαταλύτης [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ (PC, 0.5%) και DIPEA (4 equiv) σε CH₃CN, και ακτινοβολήθηκε με LED μπλε φως (συνθήκες C). Έχοντας την εμπειρία από προηγούμενη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας, αναμέναμε ότι ο άλλος φωτοκαταλύτης (MB) που προέρχεται από προηγούμενο στάδιο δεν θα επιδράσει αρνητικά στην αντίδραση διότι θα επέλθει η γρήγορη απενεργοποίηση του από το DIPEA και η μετατροπή του στην άχρωμη μορφή του (LMBH).²⁵ Πράγματι, παρατηρήθηκε ότι 1 ώρα μετά την έναρξη του σταδίου της φωτοκατάλυσης το μπλε χρώμα του MB είχε εξαφανιστεί, ενώ μετά από 24 ώρες η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί αποδίδοντας το επιθυμητό προϊόν **4a** (απόδοση 67%, Σχήμα 18). Αυτό το πρωτόκολλο

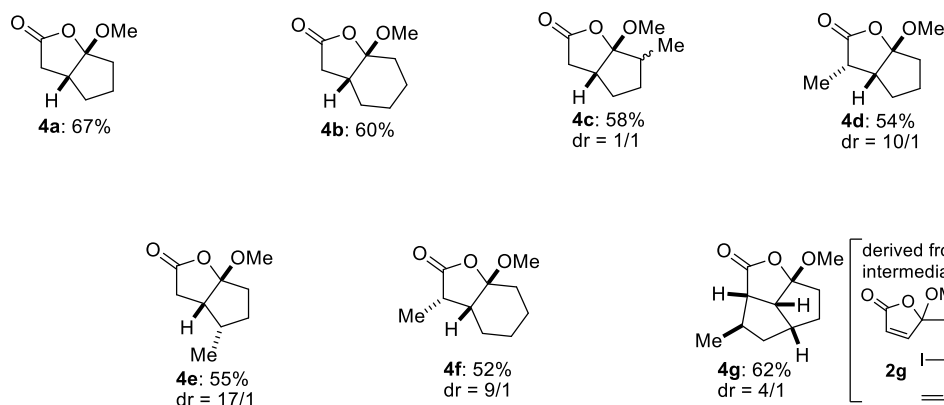
²⁵ Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335.

εφαρμόστηκε σε ένα πλήθος φουρανοάλκυλο ιωδιδίων (**1f**, **1l-1o**), και σε κάθε περίπτωση σχηματιζόταν η επιθυμητή λακτόνη τύπου **4** ως μοναδικό προϊόν με ικανοποιητικές αποδόσεις (προϊόντα **4b-4f**, 52-67%). Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση αποδείχτηκε το υπόστρωμα **1p** το οποίο είχε ένα ακραίο διπλό δεσμό στη πλευρική αλυσίδα. Στο τελευταίο βήμα της φωτοκατάλυσης το βουτενολίδιο **2g** (Σχήμα 18) υπό τις συνθήκες C πραγματοποιεί την 5-εξο κυκλοποίηση σχηματίζοντας τη αναμενόμενη β,γ-συμπυκνωμένη βουτυρολακτόνη όπως συνέβη και σε όλα τα προηγούμενα υποστρώματα, αλλά ο εναπομείναντας διπλός δεσμός συμμετείχε σε μία ακόμη 5-εξο κυκλοποίηση αποδίδοντας το πολυκυκλικό προϊόν **4g** με απόδοση 62% (Σχήμα 19).

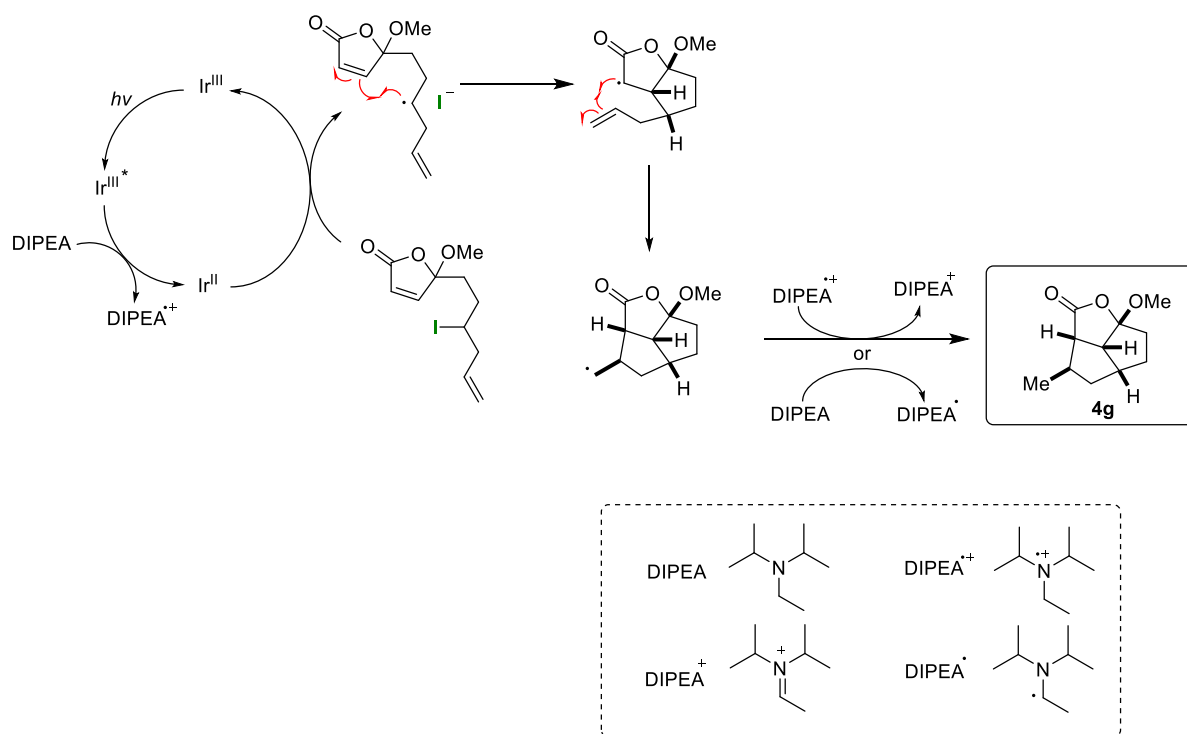


- 1e:** R¹ = (CH₂)₂CH₂I, R² = H
1f: R¹ = (CH₂)₃CH₂I, R² = H
1l: R¹ = CH(Me)CH₂CH₂I, R² = H
1m: R¹ = (CH₂)₂CH₂I, R² = Me
1n: R¹ = (CH₂)₂CH(I)CH₃, R² = H
1o: R¹ = (CH₂)₃CH₂I, R² = Me
1p: R¹ = (CH₂)₂CH(I)CH₂CH=CH₂, R² = H

Conditions C
 PC (0.5 mol%), DIPEA 4 equiv, blue Leds, MeCN, 24 h
 PC: [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]PF₆



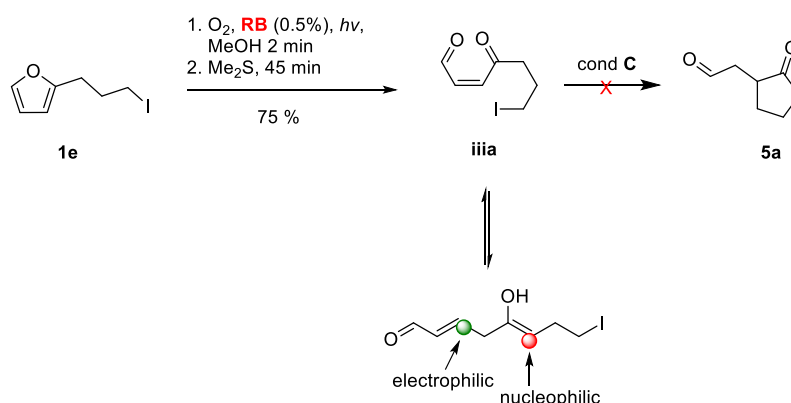
Σχήμα 18. Σύνθεση δικυκλικών βουτυρολακτονών **4a-4g** από τα φουρανικά υποστρώματα **1e-1p**.



Σχήμα 19. Μηχανισμός σχηματισμού του πολυκυκλικού προϊόντος **4g**.

2.4 Σύνθεση κυκλοπεντανονών

Μετά την επιτυχή σύνθεση ενός σταδίου των βουτυρολακτονών **4a-4g** δοκιμάστηκε η εφαρμογή του πρωτοκόλλου για την σύνθεση κυκλοπεντανονών τύπου **5** μέσω φωτοκαταλυτικής μετατροπής του **iii** (Σχήμα 20). Οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν με το φουρανοάλκυλο ιωδίδιο **1e**, το οποίο μέσω φωτοξειδωσης, χρησιμοποιώντας το rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή σε MeOH και έπειτα αναγωγής με Me₂S οδήγησε στο ενδιάμεσο **iiia** (Σχήμα 20). Ωστόσο, όταν εφαρμόστηκαν οι συνθήκες C στο **iiia** (είτε ως μέρος μιας διαδικασίας ενός σταδίου είτε μετά από χρωματομαγραφικό καθαρισμό του ενδιαμέσου **iiia**), το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν περίπλοκο, γεγονός το οποίο μπορεί να αποδοθεί στη δραστηριότητα του μορίου καθώς διαθέτει τόσο πυρηνόφιλες όσο και ηλεκτρονιόφιλες θέσεις (Σχήμα 20). Το επιθυμητό κυκλοπεντανονικό προϊόν **5a** δεν παρατηρήθηκε.



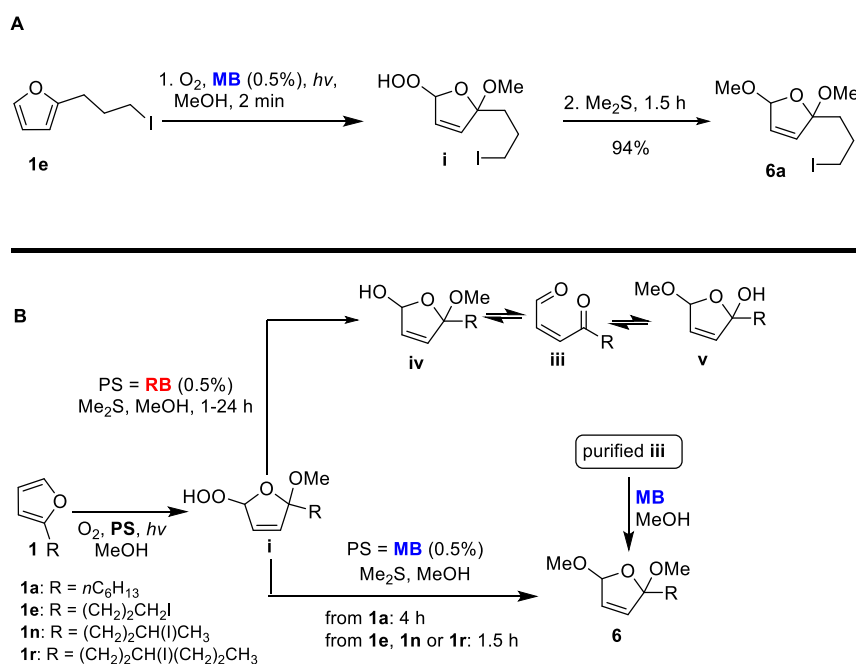
Σχήμα 20. Ανεπιτυχής εφαρμογή των συνθηκών C στο **iiiia** στην προσπάθεια για την σύνθεση της κυκλοπεντανόνης **5a**.

Σε μία προσπάθεια τροποποίησης του πειράματος χρησιμοποιήθηκε το methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητής για την αρχική φωτοξείδωση και προς μεγάλη μας έκπληξη έπειτα από την αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου τύπου **i** με Me_2S σχηματίστηκε η διμεθόξυ ένωση **6a** (1.5 ώρα, απόδοση 94%, Σχήμα 21A). Όποιο φουρανικό υπόστρωμα δοκιμάστηκε είχε την τάση να σχηματίζει διμεθόξυ ενώσεις τύπου **6** μετά την αναγωγή με το Me_2S (Σχήμα 21B). Το γεγονός ότι χρησιμοποιώντας το rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή προέκυπτε ένα μίγμα προϊόντων **iii**, **iv** και **v** στη MeOH (με χρωματογραφικό καθαρισμό απομονωνόταν μόνο το **iii**), ενώ με MB απέδιδε το διμεθόξυ προϊόν **6a**, μας οδήγησε στη περαιτέρω διερεύνηση της αντίδρασης (Σχήμα 21B).

Υποθέσαμε ότι ίσως πρόκειται για σχηματισμό ενός συμπλόκου μεταξύ των ενδιαμέσων και του MB, το οποίο βοηθάει στο σχηματισμό ενώσεων τύπου **6**. Αυτή η συμπεριφορά δεν έχει σχέση με το στάδιο της φωτοξείδωσης καθώς τα διμεθόξυ προϊόντα τύπου **6** παρατηρούνται και με καθαρισμένες ενώσεις τύπου **i**. Πιο συγκεκριμένα όταν οι καθαρές ενώσεις τύπου **iii** κατεργάστηκαν με 0.5% MB σε MeOH παρατηρήθηκε ο σχηματισμός των ίδιων προϊόντων τύπου **6**. Μεγάλο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η τάση για χαμηλότερους ρυθμούς αντίδρασης όσο αυξάνεται η ποσότητα του MB.²⁶ Παραδείγματος χάριν, με το υπόστρωμα **1e** ξεκινώντας τη διαδικασία με 1% MB η αντίδραση ολοκληρωνόταν σε 2.5 ώρες και σε

²⁶ Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στην τάση του MB να σχηματίζει διμερή όταν αυξάνεται η συγκέντρωσή του: (a) Rabinowitch, E.; Epstein, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 69. (b) Bergmann, K.; O'Konski, C. T. *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2169.

5 ώρες με 5% MB (μετά την αναγωγή με DMS), ενώ σε μόλις 1.5 ώρα με 0.5% MB. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η συναρμογή του MB δημιουργεί παρεμποδίσεις στο υπόστρωμα και μειώνει το ρυθμό της αντίδρασης. Ωστόσο, όταν η διαδικασία ξεκινά με το rose Bengal ως φωτοευαίσθητοποιητή, ο σχηματισμός των προϊόντων τύπου **6** δεν παρατηρήθηκε ούτε μετά από 24 ώρες.

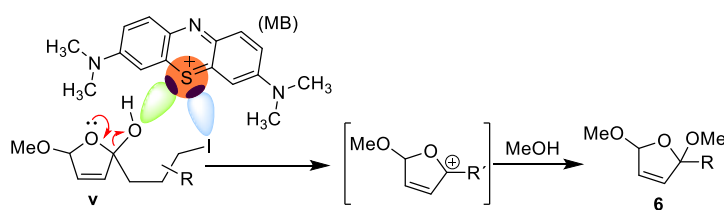


Σχήμα 21. Α) Σχηματισμός διμεθόξυ ένωσης **6a** παρουσία του MB. Β) Προϊόντα αναγωγής με βάση το φωτοευαίσθητοποιητή που επιλέγεται.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι όταν το αρχικό φουράνιο περιέχει μια πλούσια ηλεκτρονιακά ομάδα στη πλευρική αλυσίδα, όπως είναι μια ομάδα ιωδίου (**1e**, **1n**, **1r**, Σχήμα 21), η αντίδραση επιταχύνεται περαιτέρω (1.5 ώρα για ολοκλήρωση) συγκριτικά με το υπόστρωμα **1a** (4 ώρες για ολοκλήρωση). Επιπλέον, όταν προστίθεται καταλυτική ποσότητα Et₃N (3% σε σχέση με το αρχικό φουράνιο) στο διάλυμα της αντίδρασης μετά την φωτοξείδωση και πριν την προσθήκη του DMS, δεν παράγονται διμεθόξυ προϊόντα τύπου **6**. Υποθέτουμε ότι η ομάδα αζώτου της Et₃N συναρμόζεται ισχυρά με το MB αναστέλλοντας έτσι την καταλυτική δραστηριότητά του.

Προτείνουμε λοιπόν ότι το MB στη θεμελιώδη του κατάσταση λειτουργεί ως ένα οξύ κατά Lewis στο σκοτάδι (ground state complex). Συμπλοκοποιείται διδοντικά και πιο ισχυρά όταν υπάρχουν ηλεκτρονιακά πλούσιες ομάδες (π.χ. ιωδίδια) στη πλευρική

αλυσίδα των ενδιάμεσων τύπου **v**, υποβοηθώντας έτσι το σχηματισμό του αντίστοιχου οξωνίου, το οποίο προσβάλλεται από την MeOH, παράγοντας τα προϊόντα τύπου **6** (Σχήμα 22). Μέχρι στιγμής αυτή η ιδιότητα δεν ήταν γνωστή για το MB,²⁷ αλλά γενικότερα έχει παρατηρηθεί σε ενώσεις που περιέχουν χαλκογονίδια. Πιο συγκεκριμένα, ως δεσμός χαλκογονιδίου ορίζεται η ελκτική αλληλεπίδραση μεταξύ μιας ηλεκτρονιόφιλης περιοχής ενός ατόμου χαλκογονιδίου ενός μορίου και της πυρηνόφιλης περιοχής του ίδιου ή άλλου μορίου. Η ανισότροπη κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας οδηγεί στο σχηματισμό ηλεκτροθετικών περιοχών που καθιστούν το άτομο του χαλκογονιδίου να υιοθετήσει ένα ρόλο οξέος κατά Lewis.²⁸ Από θεωρητικούς υπολογισμούς έχει βρεθεί ότι το πιο θετικά φορτισμένο άτομο στο MB είναι το άτομο του θείου,²⁹ γεγονός που υποστηρίζει την πρόταση μας αναφορικά με την αλληλεπίδραση του MB με δεσμό χαλκογονιδίου.



Σχήμα 22. Προτεινόμενη αλληλεπίδραση της βασικής κατάστασης του MB με το ενδιάμεσο **v**.

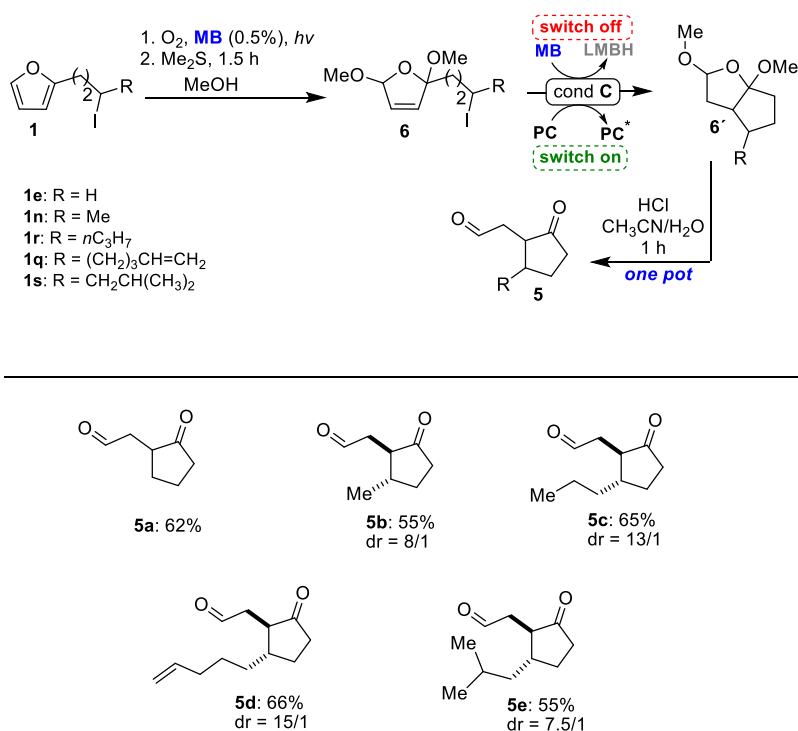
Προκειμένου να αποκτήσουμε πρόσβαση στις ενώσεις τύπου **5** μετά την πρώτη αποτυχημένη προσπάθεια (Σχήμα 20), αποφασίστηκε να αξιοποιήσουμε την ιδιότητα του MB να δρα ως οξύ κατά Lewis. Γι' αυτό στο καθαρό **6a** (R=H, Σχήμα 23) εφαρμόστηκαν οι φωτοκαταλυτικές συνθήκες C και επιτυχώς πραγματοποιήθηκε η κυκλοποίηση του αποδίδοντας το προϊόν **6a'** (απόδοση: 70%). Έπειτα το ενδιάμεσο

²⁷ Παρόμοιες αλληλεπιδράσεις αλλά σε μη-συνθετικό περιεχόμενο έχουν παλαιότερα προταθεί: (a) Nassar, S. J. M.; Wills, C.; Harriman, A. *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 1042. (b) Klimov, A. D.; Lebedkin S. F.; Emokhonov, V. N. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* **1992**, *68*, 191. (c) Temeepresertkij, P.; Iwaoka, M.; Iwamori, S. *Molecules* **2021**, *26*, 7029. (d) Huo, J.; Luo, B.; Chen, Y. *ACS Omega* **2019**, *4*, 22504.

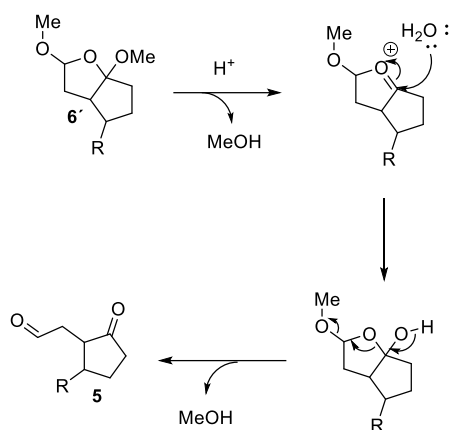
²⁸ (a) Vogel, L.; Wonner, P.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1880. (b) Mahmudov, K. T.; Kopylovich, M. N.; Guedes da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. L. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 10121. (c) Bamberger, J.; Ostler, F.; Mancheño, O. G. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5198.

²⁹ (a) Mills, A.; Hazafy, D.; Parkinson, J.; Tuttle, T.; Hutchings, M. G. *Dyes Pigm.* **2011**, *88*, 149. (b) Katafias, A.; Lipińska, M.; Strutyński, K. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2010**, *101*, 251.

(6a') υδρολύθηκε με υδατικό διάλυμα HCl σχηματίζοντας τελικά την επιθυμητή κυκλοπεντανόνη **5a** (απόδοση: 90%) σύμφωνα με το γενικό μηχανισμό που παρουσιάζεται στο Σχήμα 24. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι όλη η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί σ' ένα συνθετικό στάδιο, ξεκινώντας από απλά φουράνια χωρίς κανένα χρωματογραφικό καθαρισμό των ενδιάμεσων ενώσεων. Το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε σε ποικίλα φουρανοάκυλο ιωδιδίων (**1e**, **1n**, **1r**, **1q** και **1s**), και σε κάθε περίπτωση σχηματιζόταν η επιθυμητή διυποκατεστημένη κυκλοπεντανόνη με απόδοση 55-66% (Σχήμα 23). Παράλληλα, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα τελικά προϊόντα παρά την αρχικά *cis* στερεοχημεία τους, μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό τους επιμεριζόταν στο σταθερότερο θερμοδυναμικά *trans* ισομερές (*dr*=7.5/1-15/1).



Σχήμα 23. Σύνθεση των κυκλοπεντανονών **5a-5e** σε ένα συνθετικό στάδιο από φουράνια.



Σχήμα 24. Μηχανισμός υδρόλυσης με υδατικό διάλυμα HCl των ενώσεων **6'** στα προϊόντα τύπου **5**.

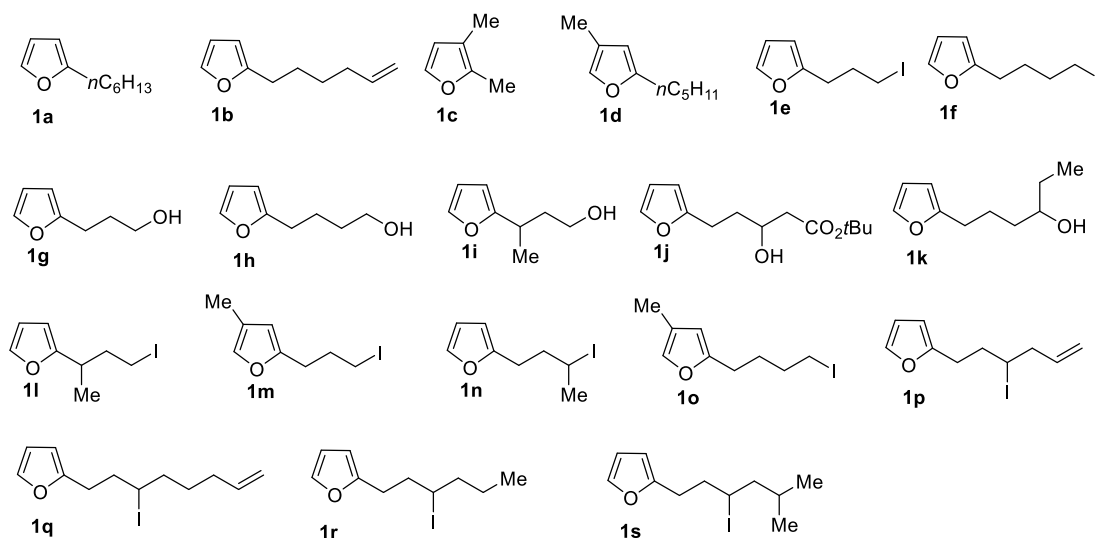
Συνοψίζοντας, στη παρούσα εργασία αναπτύχθηκε ένα πρωτόκολλο διαδοχικών φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων για τη μετατροπή απλών και εύκολα προσβάσιμων φουρανίων σε δικυκλικές βουτυρολακτόνες και υποκατεστημένες κυκλοπεντανόνες. Τέλος, παρουσιάστηκε μια νέα ιδιότητα του MB να δρα ως οξύ κατά Lewis στη θεμελιώδη του κατάσταση.³⁰

³⁰ Η δουλειά που παρουσιάστηκε στη συγκεκριμένη διατριβή έχει υποβληθεί για δημοσίευση: Apostolina, L.-P.; Bosveli, A.; Profyllidou, A.; Montagnon, T.; Tsopanakis, V.; Kaloumenou, M.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Πειραματικό μέρος

Τα δεδομένα NMR λήφθηκαν στα 500 MHz για ^1H και στα 125 MHz για ^{13}C . Τα δεδομένα HRMS καταγράφηκαν σε αναλυτή Orbitrap ενός LTQ Orbitrap XL και σε ένα Q-Exactive Plus Orbitrap MS, χρησιμοποιώντας ESI (electron spray ionization).

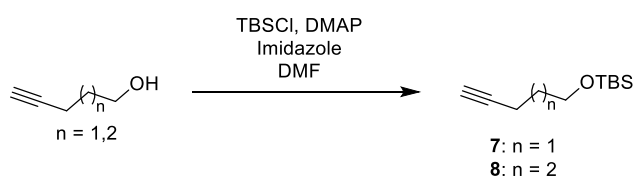
Φουρανικά υποστρώματα



Η ένωση **1c** είναι εμπορικά διαθέσιμη. Οι ακόλουθες ενώσεις συντέθηκαν βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας: **1a**,³¹ **1b**,³² **1d**,³³ **1e – 1h**,³⁴ **1i**,³⁵ **1j**,³⁴ **1k**,²⁵ **1l**,³⁵ και **1n**.²⁵

Σύνθεση υποστρωμάτων **1m**, **1o**, **1p**, **1q**, **1r** και **1s**

Σύνθεση των ενώσεων **7** και **8**



³¹ Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304.

³² Kalaitzakis, D.; Kampouropoulos, I.; Sofiadis, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 8085.

³³ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8868.

³⁴ Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 400.

³⁵ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 4605.

→ 1:2) ώστε να απομονωθεί η διόλη **12** (381 mg, 70%) ή **13** (389 mg, 68%) ως ένα ελαφρώς κίτρινο έλαιο.

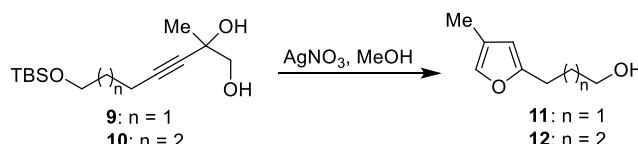
7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylhept-3-yne-1,2-diol (**9**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.62 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.55 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.27 (brs, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.23 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 84.4, 81.9, 70.6, 68.4, 61.4, 31.5, 25.8 (3C), 25.5, 18.2, 14.9, -5.4 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₄H₂₉O₃Si: 273.1880 [M+H]⁺; βρέθηκε 273.1880.

8-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-3-yne-1,2-diol (**10**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.59 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.57 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.04 (brs, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.20 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 84.8, 81.9, 70.7, 68.5, 62.6, 31.8, 25.9 (3C), 25.6, 25.0, 18.4, 18.2, -5.4 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₅H₃₁O₃Si: 287.2037 [M+H]⁺; βρέθηκε 287.2041.

Σύνθεση των ενώσεων **11** και **12**



Σε διάλυμα της αντίστοιχης διόλης (2 mmol, 544 mg για τη **9** ή 572 mg για τη **10**) σε MeOH (4 mL) προστέθηκε AgNO₃ (340 mg, 2 mmol). Το προκύπτον μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε απουσία φωτός σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να υποδειχθεί η απουσία της αρχικής διόλης με ανάλυση TLC (20 ώρες). Μετά την συμπύκνωση του διαλύματος υπό κενό, προστέθηκε CH₂Cl₂ (4 mL) και το μίγμα διηθήθηκε μέσω ενός στρώματος celite ώστε να απομακρυνθούν τα περισσότερα αλάτια του αργύρου. Ο διαλύτης για ακόμη μία φορά συμπυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) ώστε να απομονωθεί η ένωση **11** (213 mg, 76%) ή **12** (240 mg, 78%) ως άχρωμα έλαια.

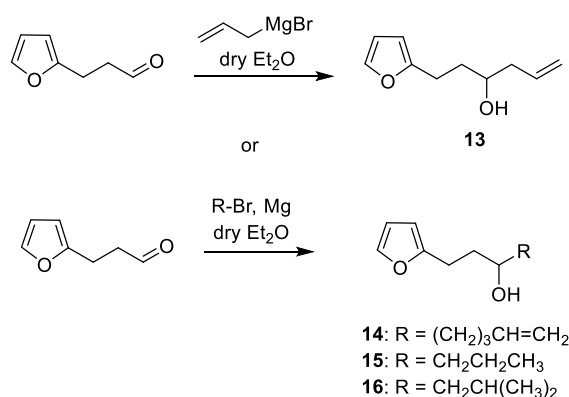
3-(4-methylfuran-2-yl)propan-1-ol (**11**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.05 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.66 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.98 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.87 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.5, 137.4, 120.4, 107.8, 62.0, 30.9, 24.3, 9.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₈H₁₂NaO₂: 163.0730 [M+Na]⁺; βρέθηκε 163.0729.

4-(4-methylfuran-2-yl)butan-1-ol (**12**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.05 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.65 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 156.0, 137.3, 120.4, 107.7, 62.6, 32.1, 27.7, 24.2, 9.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₉H₁₅O₂: 155.1067 [M+H]⁺; βρέθηκε 155.1068.

Σύνθεση των αλκοολών 13-16



Για την **13**: Σε ένα διάλυμα της 3-(φουρανο-2-υλ)προπανάλης³⁶ (150 mg, 1.21 mmol) σε άνυδρο αιθέρα (6 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, ένα διάλυμα αλλυλμαγνήσιο βρωμιδίου (0.79 mL, 2 M σε άνυδρο THF, 1.58 mmol) προστέθηκε στάγδην. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και για επιπλέον 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από την ανάλυση TLC (1 ώρα), το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C και ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL) προστέθηκε στάγδην. Το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με Et₂O (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) ώστε να απομονωθεί η αλκοόλη **13** ως ένα άχρωμο έλαιο. Απόδοση 83% (167 mg).

Για τις **14-16**: Σε μία δίλιμη σφαιρική φιάλη εξοπλισμένη με ένα μαγνητικό αναδευτήρα, ψυκτήρα και μία προσθετική φιάλη, προστέθηκαν φρέσκα λειοτριβημένα ρινίσματα μαγνησίου (6 mmol, 146 mg), άνυδρος Et₂O (2 mL) και καταλυτική ποσότητα ιωδίου. Ένα διάλυμα του αντίστοιχου βρωμιδίου (4 mmol, 474 μL του 5-βρωμο-1-πεντενίου για την ένωση **14**, ή 364 μL του 1-βρωμοπροπανίου για την ένωση **15**, ή 435 μL του 1-βρωμο-2-μεθυλοπροπανίου για την ένωση **16**), σε άνυδρο Et₂O (5 mL) προστέθηκε στάγδην στη φιάλη ενώ το μίγμα θερμαινόταν ήπια με κάθετο ψυκτήρα. Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης του βρωμιδίου, το μίγμα θερμάνθηκε για ακόμη 10 λεπτά. Έπειτα, το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C και το διάλυμα 3-(φουρανο-2-υλ)προπανάλης (248 mg, 2 mmol) σε άνυδρο Et₂O (2 mL) προστέθηκε στάγδην και το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από την ανάλυση TLC (1 ώρα), το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C και ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL) προστέθηκε στάγδην. Το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με Et₂O (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός

³⁶ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3714.

αιθυλεστέρας = 1:0 → 3:1) ώστε να απομονωθεί η αντίστοιχη αλκοόλη ως ένα άχρωμο έλαιο. Απόδοση 82% (318 mg) για το **14**, 85% (285.6 mg) για το **15**, 75% (273 mg) για το **16**.

1-(furan-2-yl)hex-5-en-3-ol (13)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.7, 140.8, 134.5, 118.2, 110.1, 104.9, 69.8, 41.9, 34.9, 24.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₅O₂: 167.1067 [M+H]⁺; βρέθηκε 167.1068.

1-(furan-2-yl)oct-7-en-3-ol (14)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 5.00 (dq, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.8, 140.9, 138.6, 114.6, 110.1, 104.9, 71.0, 36.9, 35.6, 33.6, 24.8, 24.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₂H₁₉O₂: 195.1380 [M+H]⁺; βρέθηκε 195.1377.

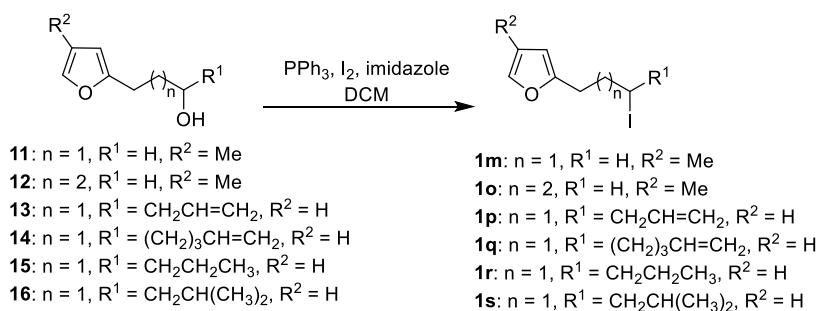
1-(furan-2-yl)hexan-3-ol (15)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.29 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.9, 140.8, 110.1, 104.8, 70.8, 39.6, 35.6, 24.2, 18.7, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₇O₂: 169.1223 [M+H]⁺; βρέθηκε 169.1222.

1-(furan-2-yl)-5-methylhexan-3-ol (16)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.29 (m, 1H), 6.27 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.41 (ddd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, $J_3=5.5$ Hz, 1H), 1.26 (ddd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=4.3$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.9, 140.8, 110.1, 104.8, 69.2, 46.7, 36.1, 24.6, 24.2, 23.3, 22.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₁H₁₉O₂: 183.1380 [M+H]⁺; βρέθηκε 183.1378.

Σύνθεση των ιωδιδίων **1m**, **1o** – **1s**



Σε ένα διάλυμα της αντίστοιχης αλκοόλης (1.0 mmol, 140 mg για την ένωση **11**, ή 154 mg για την ένωση **12**, ή 166 mg για την ένωση **13**, ή 194 mg για την ένωση **14**, ή 168 mg για την ένωση **15**, ή 182 mg για την ένωση **16**) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (5 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 °C, προστέθηκαν PPh_3 (341 mg, 1.3 mmol) και I_2 (330 mg, 1.3 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 λεπτά. Στη συνέχεια, προστέθηκε το ιμιδαζόλιο (170 mg, 2.5 mmol) στην ίδια θερμοκρασία και το προκύπτον διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον 1.5 ώρα. Αφού ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC, ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα $Na_2S_2O_3$ (5 mL) προστέθηκε και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) ώστε να απομονωθούν τα ιωδιδια ως ελαφρώς κίτρινα έλαια. Απόδοση 78% (195 mg) για το **1m**, 80% (211 mg) για το **1o**, 82% (226.3 mg) για το **1p**, 75% (228 mg) για το **1q**, 79% (219.6 mg) για το **1r**, 72% (210.2 mg) για το **1s**.

2-(3-iodopropyl)-4-methylfuran (**1m**)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.06 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.19 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.12 (quint, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J=1.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 154.0, 137.8, 120.5, 108.6, 31.7, 28.7, 9.7, 5.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $C_8H_{12}IO$: 250.9927 $[M+H]^+$; βρέθηκε 250.9927.

2-(4-iodobutyl)-4-methylfuran (**1o**)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.06 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.20 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 155.3, 137.4, 120.3, 107.8, 32.7, 28.8, 26.8, 9.7, 6.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $C_9H_{14}IO$: 265.0084 $[M+H]^+$; βρέθηκε 265.0081.

2-(3-iodohex-5-en-1-yl)furan (**1p**)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.31 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 5.81 (ddt, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 154.2, 141.1, 136.0, 117.8,

110.1, 105.6, 44.7, 37.9, 35.5, 28.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₄IO: 277.0084 [M+H]⁺; βρέθηκε 277.0080.

2-(3-iodooct-7-en-1-yl)furan (1q)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=10.2 Hz, *J*₃=6.7 Hz, 1H), 5.01 (dq, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 154.3, 141.1, 138.1, 115.0, 110.1, 105.6, 39.9, 38.7, 38.1, 32.8, 28.6, 28.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₂H₁₈IO: 305.0397 [M+H]⁺; βρέθηκε 305.0391.

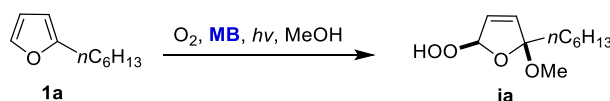
2-(3-iodohexyl)furan (1r)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 154.4, 141.0, 110.1, 105.5, 42.6, 38.7, 38.2, 28.1, 22.6, 13.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₆IO: 279.0240 [M+H]⁺; βρέθηκε 279.0236.

2-(3-iodo-5-methylhexyl)furan (1s)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=0.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 154.4, 141.1, 110.1, 105.5, 49.7, 39.0, 36.8, 28.2, 28.1, 22.5, 21.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₁H₁₈IO: 293.0397 [M+H]⁺; βρέθηκε 293.0392.

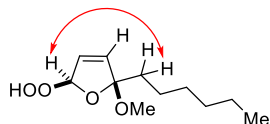
2-hexyl-5-hydroperoxy-2-methoxy-2,5-dihydrofuran (ia)



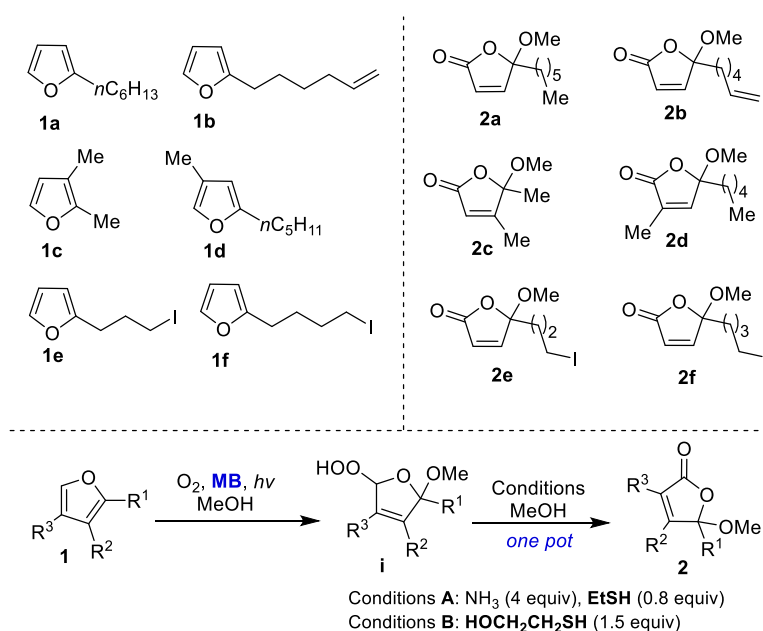
Το 2-εξυλο-φουράνιο **1a** (152 mg, 1 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (12.5 mL, 80 mM) που περιέχει καταλυτικές ποσότητες methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (0.3 mg, 0.001 mmol). Έπειτα το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (6 λεπτά), ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) ώστε να απομονωθεί ένα μόνο διαστερεοϊσομερές της ένωσης **ia** ως άχρωμο έλαιο. Απόδοση 85% (183.6 mg)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.71 (s, 1H), 6.05 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 8H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 136.1, 127.0, 115.0, 109.4, 50.7, 38.7, 31.6, 29.2, 23.7, 22.5, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$: 239.1254 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Βρέθηκε 239.1251.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE



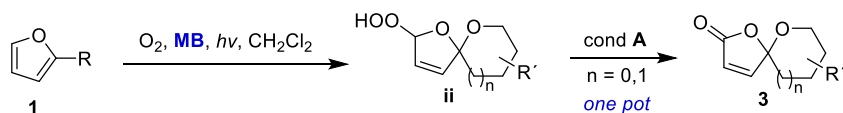
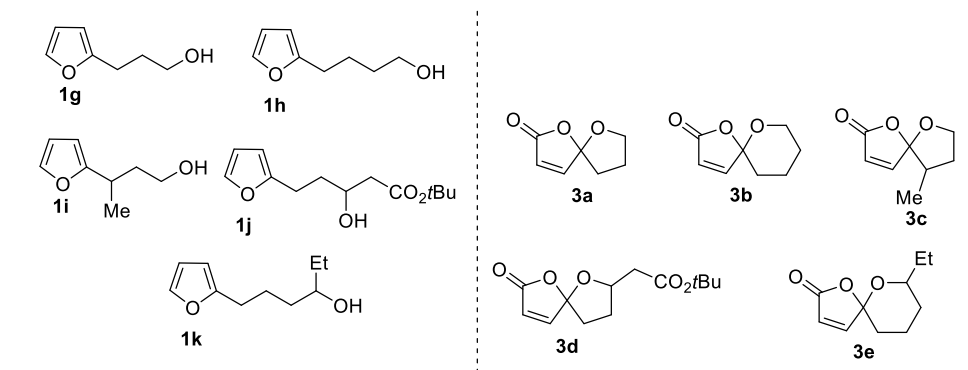
Γενικές πειραματικές συνθήκες για τη μετατροπή των φουρανίων 1 σε βουτενολίδια 2



Η πειραματική διαδικασία για τα προϊόντα **2a–2f** καθώς και τα αντίστοιχα δεδομένα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR παρατίθενται στην διπλωματική εργασία της Αντωνίας Προφυλλίδου.²³

Γενικές πειραματικές συνθήκες για τη μετατροπή των φουρανίων 1 σε γ-σπειροακεταλικά βουτενολίδια 3

Τα προϊόντα **3a–3c** παρατίθενται στην διπλωματική εργασία της Αντωνίας Προφυλλίδου.²³

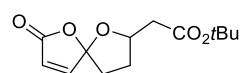


Conditions A: NH_3 (4 equiv), **EtSH** (0.8 equiv)

Αναφορικά με τα προϊόντα **3d** και **3e**: Το αντίστοιχο φουράνιο τύπου **1** (0.2 mmol, 48 mg για **1j**, 33.6 mg για **1k**) διαλύθηκε σε CH_2Cl_2 (4 mL, 50 mM) περιέχοντας καταλυτική ποσότητα methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (0.2%, 0.1 mg, 4×10^{-4} mmol). Έπειτα το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (1.5 λεπτό), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στο ρότορα. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε μεθανόλη (4 mL) και προστέθηκε υδατικό διάλυμα NH_3 (14.8 M, 54 μL , 0.8 mmol) και αιθανοθειόλη (12 μL , 0.16 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (4 ώρες). Ακολούθησε συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1) ώστε να απομονωθούν τα προϊόντα **3d** και **3e** ως ελαφρώς κίτρινα έλαια.

Η αντίδραση επίσης πραγματοποιήθηκε και σε κλίμακα 1 mmol για το φουράνιο **1g** (**1g** \rightarrow **3a**) οδηγώντας σε παρόμοια αποτελέσματα.

tert-butyl 2-(7-oxo-1,6-dioxaspiro[4.4]non-8-en-2-yl)acetate (**3d**)



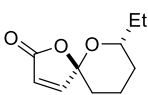
Η αντίδραση απέδωσε ένα 1/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερεοϊσομερών του **3d**. Απόδοση 62% (31.5 mg).

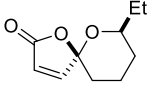
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.10 (d, $J=5.7$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 6.13 (d, $J=5.7$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 4.76 (m, 1H για το ένα ισομερές), 4.65 (ddt, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, $J_3=6.5$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.75 (dd, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.59 (dd, $J_1=15.1$ Hz, $J_2=6.3$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.56 (dd, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.48 (m, 1H για το ένα ισομερές), 2.44 (dd, $J_1=15.1$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.36 (m, 1H για το ένα ισομερές), 2.30-2.19 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 2.02 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.90 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.45 (s, 9H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125

MHz, CDCl₃): 170.0 (ένα ισομερές), 169.8 (1C για τα δύο ισομερή), 169.4 (ένα ισομερές), 151.8 (δύο ισομερή), 124.4 (ένα ισομερές), 124.2 (ένα ισομερές), 114.3 (δύο ισομερή), 81.1 (ένα ισομερές), 81.0 (ένα ισομερές), 79.4 (ένα ισομερές), 78.3 (ένα ισομερές), 42.5 (ένα ισομερές), 41.5 (ένα ισομερές), 36.3 (ένα ισομερές), 34.4 (ένα ισομερές), 30.1 (ένα ισομερές), 29.2 (ένα ισομερές), 28.1 (3C για τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (TOF ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₈NaO₅, 277.1046; βρέθηκε 277.1043.

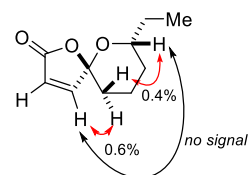
7-ethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one (3e)

Η αντίδραση απέδωσε ένα 1.8/1 μίγμα διαχωρίσιμων διαστεροϊσομερών του **3e**. Απόδοση 55% και για τα δύο ισομερή (20.2 mg).

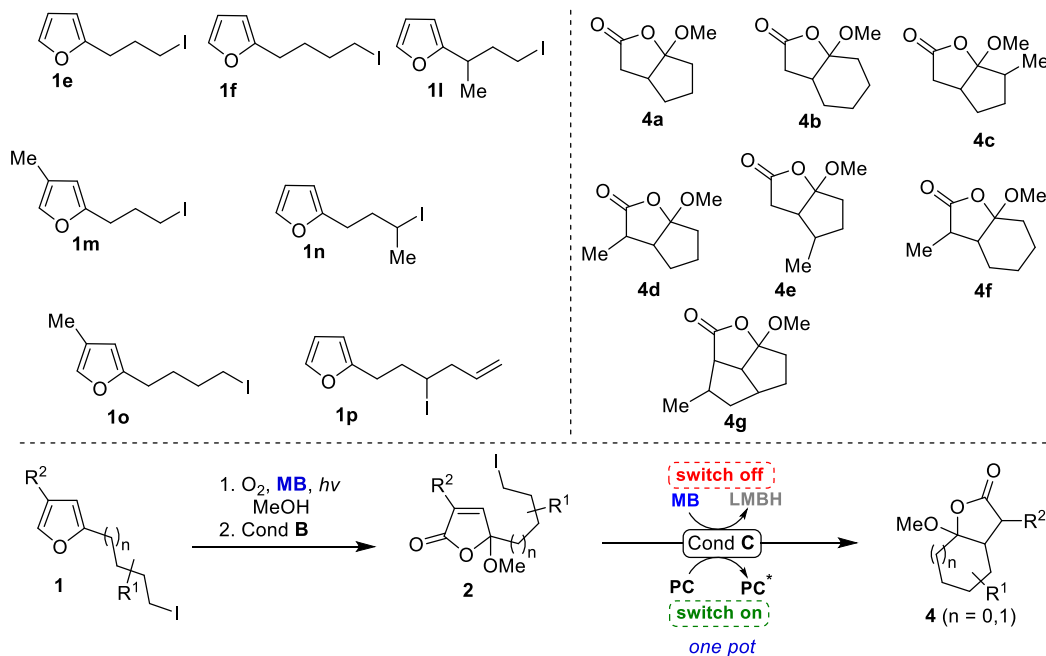
 Κύριο ισομερές (12.9 mg): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.12 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.97 (qt, *J*₁=13.2 Hz, *J*₂=4.2 Hz, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.89 (t, *J*=7.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.7, 154.5, 122.8, 107.5, 76.0, 32.0, 29.2, 28.8, 19.3, 9.4 ppm.

 Δετερεύον ισομερές (7.3 mg) : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.38 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.2, 153.5, 122.8, 107.4, 77.1, 31.6, 28.2, 27.6, 17.4, 10.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₄NaO₃: 205.0835 [M+Na]⁺; βρέθηκε 205.0835.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για το κύριο ισομερές.



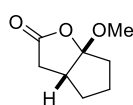
Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση ενός σταδίου των β,γ-συμπυκνωμένων βουτυρολακτονών του τύπου 4 από 2-ιωδοαλκυλοφουράνια 1



Το 2-ιωδοαλκυλο-φουράνιο τύπου **1** (0.2 mmol, 47.2 mg για το **1e**, 50 mg για το **1f** ή **1l** ή **1m** ή **1n**, 52.8 mg για το **1o**, 55.2 mg για το **1p**) διαλύθηκε σε μεθανόλη (4 mL, 50 mM) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue ως φωτοευαίσθητοποιητή (0.2%, 0.1 mg, 4×10^{-4} mmol). Έπειτα το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετεύεται ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (3 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και η 2-μερκαπτοαιθανόλη (21 μ L, 0.3 mmol) προστέθηκε. Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι η ανάλυση TLC να δείξει τον πλήρη σχηματισμό του βουτενολιδίου τύπου **2** (20 ώρες). Το υπόλειμμα αραιώθηκε σε άνυδρο CH_3CN (2 mL) και προστέθηκε $[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ (0.5%, 0.9 mg, 0.001 mmol). Στο διάλυμα διοχετεύθηκε ήπια αργό με χρήση μπαλονιού, υπό μορφή φυσαλίδων, για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστέθηκε DIPEA (139 μ L, 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας ταινίες LED μπλε φωτός (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) μέχρι την πλήρη κατανάλωση του αρχικής ένωσης **2**, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (24 ώρες). Το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν τύπου **4** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1 \rightarrow 15:1 για όλες τις ενώσεις τύπου **4**). Όλα τα προϊόντα τύπου **4** απομονώθηκαν ως ελαφρώς κίτρινα έλαια.

Η αντίδραση επίσης πραγματοποιήθηκε και σε κλίμακα 1 mmol για το φουράνιο **1e** (**1e** \rightarrow **4a**) οδηγώντας σε παρόμοια αποτελέσματα.

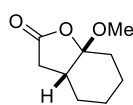
6a-methoxyhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (4a)



Η αντίδραση απέδωσε ένα μοναδικό διαστερεοϊσομερές του **4a**. Απόδοση 67% (20.9 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.41 (s, 3H), 2.94 (dd, $J_1=18.5$ Hz, $J_2=9.8$ Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.30 (dd, $J_1=18.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J_1=13.2$ Hz, $J_2=9.8$ Hz, $J_3=7.3$ Hz, 1H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.47 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 176.5, 121.4, 52.2, 42.6, 36.2, 34.9, 32.6, 23.6 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$, 157.0859; βρέθηκε 157.0860.

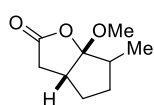
7a-methoxyhexahydrobenzofuran-2(3H)-one (4b)



Η αντίδραση απέδωσε ένα μοναδικό διαστερεοϊσομερές του **4b**. Απόδοση 60% (20.4 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.34 (s, 3H), 2.94 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 2.40 (dt, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J_1=11.2$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.36 (qt, $J_1=12.6$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H), 1.24 (qt, $J_1=12.6$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 1.08 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 177.2, 108.8, 49.4, 40.5, 36.8, 29.9, 29.5, 22.9, 21.7 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$, 171.1016; βρέθηκε 171.1017.

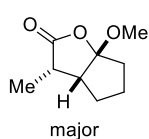
6a-methoxy-6-methylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (4c)



Η αντίδραση απέδωσε μίγμα 1/1 αδιαχώριστων διαστερεοϊσομερών του **4c**. Απόδοση 58% (19.7 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.37 (s, 3H, ένα ισομερές), 3.36 (s, 3H, ένα ισομερές), 2.96 (dd, $J_1=18.7$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, 1H, ένα ισομερές), 2.93 (dd, $J_1=18.2$ Hz, $J_2=9.3$ Hz, 1H, ένα ισομερές), 2.73 (m, 1H, ένα ισομερές), 2.65 (m, 1H, ένα ισομερές), 2.46 (m, 1H, ένα ισομερές), 2.33-2.27 (m, 1H, δυο ισομερή), 2.24 (m, 1H, ένα ισομερές), 2.12 (m, 1H, ένα ισομερές), 2.00 (m, 1H, ένα ισομερές), 1.91 (m, 1H, ένα ισομερές), 1.84 (m, 1H, ένα ισομερές), 1.46 (m, 1H, δυο ισομερή), 1.36 (m, 1H, δυο ισομερή), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, ένα ισομερές), 1.00 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, ένα ισομερές) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 176.7 (ένα ισομερές), 176.7 (ένα ισομερές), 122.0 (ένα ισομερές), 120.6 (ένα ισομερές), 51.7 (ένα ισομερές), 51.6 (ένα ισομερές), 43.0 (ένα ισομερές), 40.5 (ένα ισομερές), 40.3 (ένα ισομερές), 39.3 (ένα ισομερές), 37.3 (ένα ισομερές), 36.9 (ένα ισομερές), 31.6 (ένα ισομερές), 31.3 (ένα ισομερές), 31.1 (ένα ισομερές), 29.7 (ένα ισομερές), 13.7 (ένα ισομερές), 13.5 (ένα ισομερές) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_3$, 193.0835; βρέθηκε 193.0835.

6a-methoxy-3-methylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (4d)

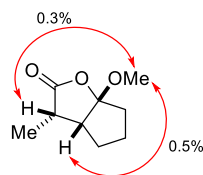


Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 5/1 διαχωρίσιμων διαστεροϊσομερών του **4d**. Αυτός ο λόγος αυξήθηκε σε 10/1 μετά το καθαρισμό. Απόδοση 54% (18.4 mg).

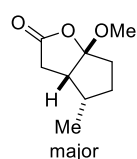
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.41 (s, 3H), 3.00 (quint, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.60 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.97 (d, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 179.2, 118.8,

52.3, 48.1, 37.4, 33.9, 25.8, 23.7, 10.9 ppm; HRMS (TOF ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_9H_{15}O_3$, 171.1016; βρέθηκε 171.1014.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE



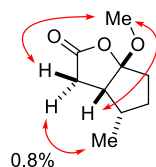
6a-methoxy-4-methylhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one (4e)



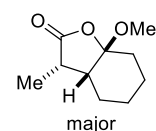
Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 5/1 διαχωρίσιμων διαστεροϊσομερών του **4e**. Αυτός ο λόγος αυξήθηκε σε 17/1 μετά το καθαρισμό. Απόδοση 55% (18.7 mg).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.40 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.50 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 176.5, 121.4, 52.0, 45.8, 35.1 (2C), 31.7, 29.4, 15.3 ppm; HRMS (TOF ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_9H_{15}O_3$, 171.1016; βρέθηκε 171.1014.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE



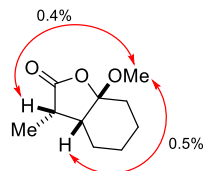
7a-methoxy-3-methylhexahydrobenzofuran-2(3H)-one (4f)



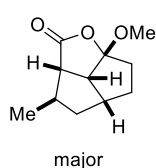
Η αντίδραση απέδωσε μίγμα 9/1 αδιαχώριστων διαστεροϊσομερών του **4f**. Απόδοση 52% (19.1 mg).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.32 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.19 (dt, $J_1=12.4$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.47 (td, $J_1=13.6$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.11 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.92 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 180.1, 106.7, 49.4, 44.8, 39.2, 29.6, 25.5, 23.0, 21.7, 8.7 ppm; HRMS (TOF ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{10}H_{17}O_3$, 185.1172; βρέθηκε 185.1171.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE



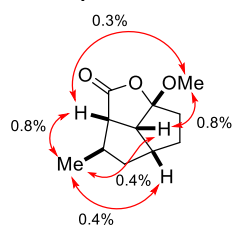
6a-methoxy-3-methyloctahydro-2H-pentaleno[1,6-bc]furan-2-one (4g)



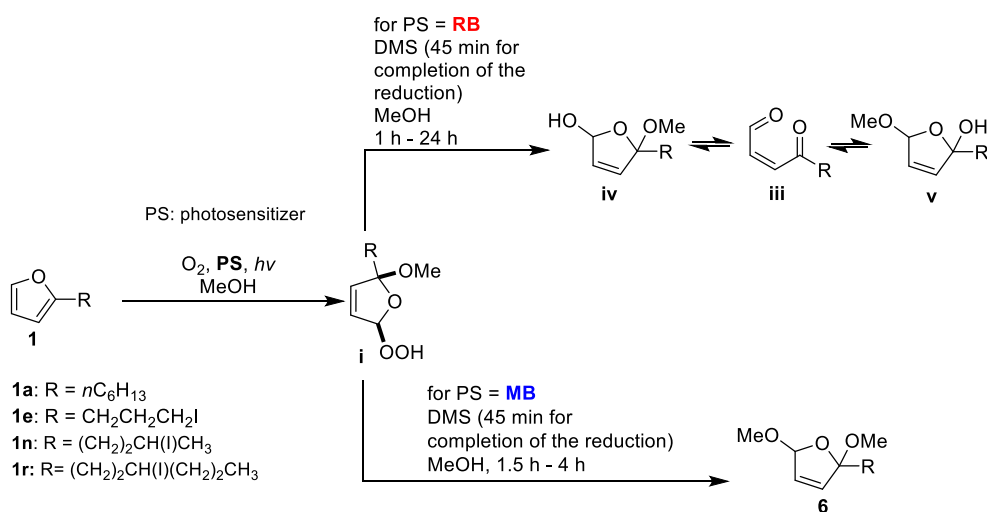
Η αντίδραση απέδωσε μίγμα 4/1 αδιαχώριστων διαστερεοϊσομερών του **4g**. Απόδοση 62% (19.1 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 3.38 (s, 3H για το κύριο), 3.36 (s, 3H για το δευτερεύον), 3.02 (t, $J=9.4$ Hz, 1H για το κύριο), 2.96 (m, 2H για το δευτερεύον), 2.79 (m, 1H για το κύριο), 2.73 (dd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H για το κύριο), 2.72 (m, 1H για το δευτερεύον), 2.55 (m, 1H για το κύριο), 2.36 (m, 1H για το δευτερεύον), 2.27 (m, 1H για το κύριο), 2.23 (t, $J=7.3$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 2.14 (m, 1H για το δευτερεύον), 2.05-1.90 (m, 2H για το κύριο και 2H για το δευτερεύον), 1.70 (ddd, $J_1=13.1$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, $J_3=3.9$ Hz, 1H για το κύριο), 1.59 (m, 1H για το δευτερεύον), 1.51 (dt, $J_1=13.1$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, 1H για το κύριο), 1.40 (m, 1H για το κύριο), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 3H για το δευτερεύον), 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3H για το κύριο), 0.98 (m, 1H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 179.6 (κύριο), 177.0 (δευτερεύον), 119.7 (κύριο), 118.9 (δευτερεύον), 54.9 (δευτερεύον), 54.2 (κύριο), 53.1 (κύριο), 52.1 (κύριο), 51.7 (δευτερεύον), 49.7 (δευτερεύον), 43.9 (κύριο), 43.2 (δευτερεύον), 41.4 (δευτερεύον), 40.8 (κύριο), 40.6 (κύριο), 40.1 (δευτερεύον), 36.4 (κύριο), 35.3 (δευτερεύον), 29.6 (δευτερεύον), 29.0 (κύριο), 20.9 (κύριο), 14.8 (δευτερεύον) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$, 197.1172; βρέθηκε 197.1171.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για το κύριο διαστερομερές

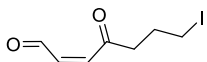


Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των προϊόντων τύπου **6** και **iii-v**

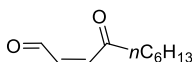


Το αντίστοιχο φουράνιο τύπου **1** (0.1 mmol 15.2 mg για το **1a**, 23.6 mg για το **1e**, 25 mg για το **1n**, 30.4 mg για το **1r**) διαλύθηκε σε μεθανόλη (2 mL, 50 mM) που περιέχει καταλυτική ποσότητα του φωτοευαισθητοποιητή (0.5%, 5×10^{-4} mmol, 0.16 mg για το **MB** στη περίπτωση των υποστρωμάτων **1a**, **1e**, **1n** και **1r**, ή 0.5 mg για το **RB** για τα υποστρώματα **1a** και **1e**). Έπειτα το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε το DMS (30 μ L, 0.4 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά μέχρι την πλήρη αναγωγή του αντίστοιχου υδροϋπεροξειδίου τύπου **i**, όπως επιβεβαιώθηκε με ανάλυση TLC. Η αντίδραση αναδεύτηκε περαιτέρω στην ίδια θερμοκρασία και παρακολουθούνταν με ανάλυση TLC και $^1\text{H-NMR}$. Όταν χρησιμοποιήθηκε το **RB** ως φωτοευαισθητοποιητής παρακολουθήθηκε η πορεία της αντίδρασης από 1-24 ώρες μέχρι τη πλήρη αναγωγή του **i** από το DMS. Σε κάθε περίπτωση η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα των προϊόντων τύπου **iii**, **iv** και **v**. Μετά την πλήρη απομάκρυνση του διαλύτη (MeOH), απομονώθηκαν ενώσεις τύπου **iii** ως μοναδικά προϊόντα. Ομοίως, παρακολουθήθηκε η αντίδραση χρησιμοποιώντας το **MB** ως φωτοευαισθητοποιητή αποδίδοντας ως αποκλειστικό προϊόν τις ενώσεις τύπου **6**. Στην περίπτωση όπου $\text{R} = \text{nC}_6\text{H}_{13}$, η αντίδραση ολοκληρώθηκε στις 4 ώρες, εν αντιθέσει με όταν $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{I}$ ή $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{I})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ή $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{I})\text{CH}_3$ που ολοκληρώθηκε σε μόλις 1.5 ώρα. Όλα τα προϊόντα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με Et_3N , πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 15:1). Η Z διαμόρφωση των προϊόντων τύπου **iii** επιβεβαιώθηκε από την τιμή της σταθεράς σύζευξης J (11.8 Hz) μεταξύ των βινυλικών πρωτονίων.

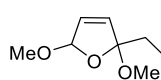
(Z)-7-iodo-4-oxohept-2-enal (**iiia**)

 Απόδοση 75% (18.9 mg).
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 10.23 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J_1=11.8$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.17 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 198.8, 192.3, 139.4, 138.3, 43.9, 26.7, 5.6 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{INaO}_2$, 274.9539; βρέθηκε 274.9537.

(Z)-4-oxodec-2-enal (**iiib**)

 Απόδοση 72% (12.1 mg).
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 10.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J_1=11.8$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 6H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 200.7, 192.5, 140.3, 137.8, 43.6, 31.5, 28.7, 23.5, 22.4, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$, 191.1042; βρέθηκε 191.1042.

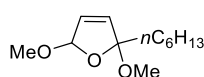
2-(3-iodopropyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (6a)



Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 1.6/1 αδιαχώριστων διαστεροϊσομερών του **6a**. Απόδοση 94% (28.0 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.04 (m, 1H για το κύριο και 1H για το δευτερεύον), 5.87 (m, 1H για το κύριο και 1H για το δευτερεύον), 5.73 (m, 1H για το δευτερεύον), 5.44 (m, 1H για το κύριο), 3.50 (s, 3H για το κύριο), 3.45 (s, 3H για το δευτερεύον), 3.20 (m, 2H για το κύριο και 2H για το δευτερεύον), 3.17 (s, 3H για το κύριο), 3.10 (s, 3H για το δευτερεύον), 2.00-1.82 (m, 4H για το κύριο και 4H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 133.4 (δευτερεύον), 133.0 (κύριο), 131.3 (δευτερεύον), 131.1 (κύριο), 114.6 (δευτερεύον), 113.4 (κύριο), 108.2 (δευτερεύον), 107.0 (κύριο), 56.2 (κύριο), 55.6 (δευτερεύον), 50.3 (κύριο), 49.7 (δευτερεύον), 40.0 (δευτερεύον), 39.9 (κύριο), 28.2 (κύριο), 28.0 (δευτερεύον), 7.1 (δευτερεύον), 6.6 (κύριο) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{IO}_3$, 299.0139; βρέθηκε 299.0134.

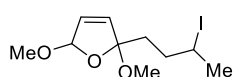
2-hexyl-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (6b)



Η αντίδραση απέδωσε ένα 1.6/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστεροϊσομερών του **6b**. Απόδοση 92% (19.7 mg). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε κλίμακα του 1 mmol από το φουράνιο **1a** (**1a** → **5a**) και τα αποτελέσματα ήταν ίδια. Το ίδιο προϊόν σχηματίστηκε όταν το καθαρό **iiib** (0.1 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (2 mL) που περιέχει 0.5% MB (0.16 mg). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 4 ώρες ανάδευσης.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.03 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.01 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το κύριο), 5.90 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 5.87 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το κύριο), 5.74 (s, 1H για το δευτερεύον), 5.45 (s, 1H για το κύριο), 3.51 (s, 3H για το κύριο), 3.46 (s, 3H για το δευτερεύον), 3.19 (s, 3H για το κύριο), 3.11 (s, 3H για το δευτερεύον), 1.78 (m, 2H για το κύριο και 2H για το δευτερεύον), 1.43-1.22 (m, 8H για το κύριο και 8H για το δευτερεύον), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H για το κύριο και 3H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 133.7 (δευτερεύον), 133.3 (κύριο), 130.8 (δευτερεύον), 130.6 (κύριο), 115.5 (δευτερεύον), 114.3 (κύριο), 108.1 (δευτερεύον), 107.0 (κύριο), 56.1 (κύριο), 55.4 (δευτερεύον), 50.2 (κύριο), 49.7 (δευτερεύον), 39.4 (δευτερεύον), 38.9 (κύριο), 31.8 (κύριο), 31.7 (δευτερεύον), 29.4 (κύριο και δευτερεύον), 23.9 (κύριο), 23.7 (δευτερεύον), 22.5 (κύριο και δευτερεύον), 14.0 (κύριο και δευτερεύον) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$, 237.1461; βρέθηκε 237.1459.

2-(3-iodobutyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (6c)

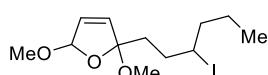


Η αντίδραση απέδωσε ένα 1/1/1/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστεροϊσομερών του **6c** (31.3 mg, 92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.04 (dt, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H για δύο ισομερή), 6.03 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H για δύο ισομερή), 5.88 (m, 1H για δύο ισομερή), 5.86 (m, 1H για δύο ισομερή), 5.74 (t, $J=1.1$ Hz, 1H για δύο ισομερή), 5.44 (m, 1H για δύο ισομερή), 4.18 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 3.50 (s, 3H για δύο ισομερή), 3.46 (s, 3H για ένα ισομερές), 3.45 (s, 3H για ένα ισομερές), 3.18 (s, 3H για δύο ισομερή), 3.10 (s, 3H για δύο ισομερή), 2.05-1.93 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.91 (d, $J=6.9$ Hz, 3H για

όλα τα ισομερή), 1.89-1.66 (m, 3H για όλα τα ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 133.4 (δύο ισομερή), 133.0 (δύο ισομερή), 131.3 (ένα ισομερές), 131.2 (ένα ισομερές), 131.1 (δύο ισομερή), 114.6 (δύο ισομερή), 113.4 (δύο ισομερή), 108.2 (δύο ισομερή), 107.1 (ένα ισομερές), 107.0 (ένα ισομερές), 56.2 (δύο ισομερή), 55.5 (δύο ισομερή), 50.3 (δύο ισομερή), 49.7 (δύο ισομερή), 39.2 (δύο ισομερή), 39.1 (δύο ισομερή), 37.2 (δύο ισομερή), 37.1 (ένα ισομερές), 37.0 (ένα ισομερές), 30.3 (ένα ισομερές), 30.2 (ένα ισομερές), 29.8 (ένα ισομερές), 29.7 (ένα ισομερές), 28.9 (δύο ισομερή), 28.8 (δύο ισομερή) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{INaO}_3$, 335.0115; βρέθηκε 335.0111.

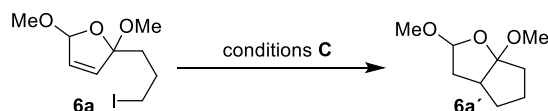
2-(3-iodohexyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (**6d**)



Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 1.6/1.6/1/1 αδιαχώριστων διαστεροεισομερών του **6d**. Απόδοση 92% (31.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.04 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 5.88 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 5.74 (m, 1H για δύο ισομερή), 5.44 (m, 1H για δύο ισομερή), 4.13 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 3.50 (s, 3H για δύο ισομερή), 3.46 (s, 3H για ένα ισομερές), 3.45 (s, 3H για ένα ισομερές), 3.18 (s, 3H για δύο ισομερή), 3.10 (s, 3H για δύο ισομερή), 2.04 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.95-1.77 (m, 4H για όλα τα ισομερή), 1.65 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.55 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.41 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H για όλα τα ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 133.4 (δύο ισομερή), 133.1 (δύο ισομερή), 131.2 (δύο ισομερή), 131.1 (δύο ισομερή), 114.8 (ένα ισομερές), 114.7 (ένα ισομερές), 113.5 (δύο ισομερή), 108.1 (δύο ισομερή), 107.0 (δύο ισομερή), 56.2 (δύο ισομερή), 55.5 (δύο ισομερή), 50.3 (δύο ισομερή), 49.7 (δύο ισομερή), 42.8 (ένα ισομερές), 42.7 (ένα ισομερές), 42.6 (ένα ισομερές), 42.5 (ένα ισομερές), 39.7 (ένα ισομερές), 39.5 (ένα ισομερές), 39.3 (ένα ισομερές), 39.2 (ένα ισομερές), 39.0 (ένα ισομερές), 38.9 (δύο ισομερή), 38.8 (ένα ισομερές), 34.9 (δύο ισομερή), 34.7 (ένα ισομερές), 34.6 (ένα ισομερές), 22.7 (όλα τα ισομερή), 13.2 (όλα τα ισομερή) ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{INaO}_3$, 363.0428; βρέθηκε 363.0423.

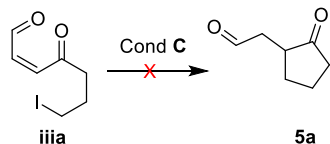
Σύνθεση της κυκλοπεντανόνης **5a** από τη διμεθόξυ ένωση **6a**



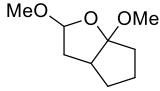
Η ένωση **6a** (0.1 mmol, 30 mg), που προέκυψε από το φουράνιο **1e** χρησιμοποιώντας το MB ως φωτοευαισθητοποιητή, διαλύθηκε σε άνυδρο CH_3CN (1 mL) και προστέθηκε $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (0.5%, 0.5 mg, 0.0005 mmol). Στο διάλυμα διοχετεύθηκε ήπια αργό με χρήση μπαλονιού, υπό μορφή φυσαλίδων, για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστέθηκε DIPEA (70 μL , 0.4 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας ταινίες LED μπλέ φωτός (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) μέχρι την πλήρη κατανάλωση του αρχικής ένωσης **6a**, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (24 ώρες). Το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν τύπου **6a'** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη

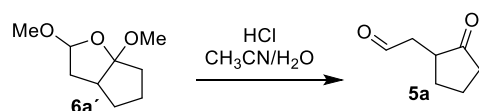
με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 30:1). Απόδοση 70% (12 mg), 2/1 μίγμα διαστεροϊσομερών, ελαφρώς κίτρινο έλαιο.

Οι ίδιες συνθήκες εφαρμόστηκαν στην ένωση **iiia**, όμως η αντίδραση ήταν περίπλοκη και το επιθυμητό προϊόν **5a** δεν παρατηρήθηκε.



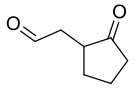
2,6a-dimethoxyhexahydro-2H-cyclopenta[b]furan (6a')

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.12 (dd, *J*₁=5.7 Hz, *J*₂=2.4 Hz, 1H για το δευτερεύον), 5.09 (dd, *J*₁=5.6 Hz, *J*₂=1.1 Hz, 1H για το κύριο), 3.39 (s, 3H για το κύριο), 3.38 (s, 3H για το κύριο και 3H για το δευτερεύον), 3.28 (s, 3H για το δευτερεύον), 2.64 (m, 1H για το κύριο), 2.40 (m, 1H για το δευτερεύον), 2.33 (ddd, *J*₁=13.2 Hz, *J*₂=9.5 Hz, *J*₃=5.6 Hz, 1H για το δευτερεύον), 2.27 (ddd, *J*₁=13.4 Hz, *J*₂=9.2 Hz, *J*₃=1.1 Hz, 1H για το κύριο), 2.00 (m, 1H και για τα δύο ισομερή), 1.93 (m, 1H για το δευτερεύον), 1.90-1.77 (m, 1H για το κύριο και 2H για το δευτερεύον), 1.76-1.68 (m, 2H για το κύριο), 1.67-1.53 (m, 2H για το κύριο και 3H για το δευτερεύον), 1.39 (m, 1H για το κύριο) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 122.0 (κύριο), 121.6 (δευτερεύον), 107.0 (κύριο), 106.9 (δευτερεύον), 55.4 (δευτερεύον), 55.0 (κύριο), 51.2 (κύριο), 50.6 (δευτερεύον), 45.7 (κύριο), 44.2 (δευτερεύον), 40.4 (κύριο), 39.2 (δευτερεύον), 37.0 (δευτερεύον), 36.1 (κύριο), 32.5 (δευτερεύον), 32.0 (κύριο), 23.8 (δευτερεύον), 23.7 (κύριο) ppm; HRMS (TOF ESI): [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₇O₃, 173.1172; βρέθηκε 173.1172.

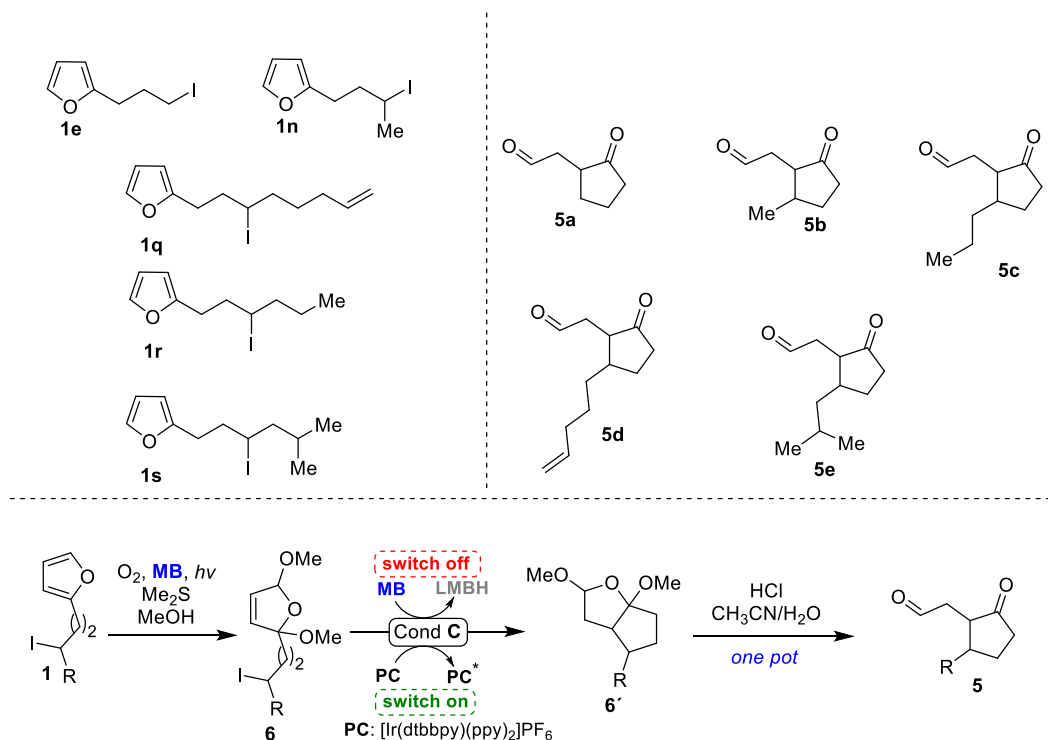


Το προϊόν **6a'** (12 mg, 0.07 mmol) διαλύθηκε σε CH₃CN (0.7 mL) και προστέθηκε ένα υδατικό διάλυμα HCl (0.1 M, 70 μL). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (1 ώρα), ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (1 mL) προστέθηκε αργά σε θερμοκρασία δωματίου, και το μίγμα εκχυλίστηκε με Et₂O (2 x 1 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με Na₂SO₄, διηθήκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προϊόν **5a** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1). Απόδοση 90% (8 mg), ελαφρώς κίτρινο έλαιο.

2-(2-oxocyclopentyl)acetaldehyde (5a)

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 219.3, 200.1, 43.7, 43.6, 37.2, 29.5, 20.8 ppm; HRMS (TOF ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₇H₁₀NaO₂, 149.0573; βρέθηκε 149.0574.

Γενική πειραματική διαδικασία για one pot σύνθεση των κυκλοπεντανονών τύπου 5 από ιωδοάλκυλο φουράνια τύπου 1

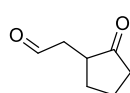


Το αντίστοιχο ιωδο-αλκυλο φουράνιο τύπου **1** (0.2 mmol, 47.2 mg για **1e**, 50 mg για **1n**, 60.8 mg για **1q**, 55.6 mg για το **1r**, 58.4 mg για **1s**) διαλύθηκε σε μεθανόλη (4 mL, 50 mM) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (0.5%, 10^{-3} mmol, 0.3 mg). Έπειτα το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φουσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε το DMS (60 μ L, 0.8 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά μέχρι την πλήρη αναγωγή του αντίστοιχου υδροϋπεροξειδίου τύπου **i**, όπως επιβεβαιώθηκε με ανάλυση TLC. Η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για ακόμη 1.5 ώρα. Μετά τον πλήρη σχηματισμό του προϊόντος τύπου **6** (όπως επιβεβαιώθηκε με ανάλυση TLC), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα αραιώθηκε με άνυδρο CH_3CN (2 mL). Έπειτα, προστέθηκε $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ (0.5%, 0.9 mg, 0.001 mmol). Στο διάλυμα διοχετεύθηκε ήπια αργά με χρήση μπαλονιού, υπό μορφή φουσαλίδων, για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστέθηκε DIPEA (139 μ L, 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας ταινίες LED μπλε φωτός (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) μέχρι την πλήρη κατανάλωση του αρχικής ένωσης **6**, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC και $^1\text{H-NMR}$ (24 ώρες). Μετά το σχηματισμό του προϊόντος τύπου **6'**, προστέθηκε ένα υδατικό διάλυμα HCl (0.5 M, 2 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Η πορεία της αντίδρασης παρακολούθηθηκε με ανάλυση tlc. Στη συνέχεια, ένα κορεσμένο υδατικό

διάλυμα NaHCO₃ (2 mL) προστέθηκε αργά στην ίδια θερμοκρασία και το μίγμα εκχυλίστηκε με Et₂O (2x 3 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν με Na₂SO₄, διηθήθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Τα προϊόντα τύπου **5** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1).

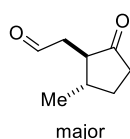
Αυτό το one pot πρωτόκολλο εφαρμόστηκε σε κλίμακα του 1 mmol από το φουράνιο **1e** παρέχοντας τα ίδια αποτελέσματα.

2-(2-oxocyclopentyl)acetaldehyde (**5a**)



Απόδοση 62% (15.6 mg). Τα δεδομένα για την ένωση **5a** παρατίθενται παραπάνω.

2-(2-methyl-5-oxocyclopentyl)acetaldehyde (**5b**)

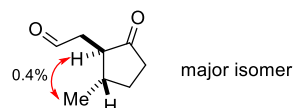


Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 4/1 διαστεροϊσομερών του **5b**. Μετά το χρωματογραφικό καθαρισμό, η αναλογία ανεστράφη σε 1/5. Αυτή η αναστροφή είναι αποτέλεσμα του επιμερισμού στη silica και όχι διαχωρισμός, καθώς τα διαστεροϊσομερή είναι μη διαχωρίσιμα. Απόδοση

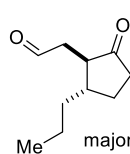
55% (28 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) για το κύριο ισομερές: 9.79 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) για το κύριο ισομερές: 218.8, 200.2, 51.5, 41.9, 37.4, 37.2, 29.8, 19.1 ppm; HRMS (TOF ESI): [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₃O₂, 141.0910; βρέθηκε 141.0912.

Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για το κύριο διαστερομερές



2-(2-oxo-5-propylcyclopentyl)acetaldehyde (**5c**)

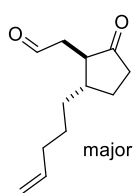


Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 4.2/1 διαστεροϊσομερών του **5c**. Μετά το χρωματογραφικό καθαρισμό, η αναλογία ανεστράφη σε 1/13. Αυτή η αναστροφή είναι αποτέλεσμα του επιμερισμού στη silica και όχι διαχωρισμός, καθώς τα διαστεροϊσομερή είναι μη διαχωρίσιμα. Απόδοση

65% (21.8 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.78 (s, 1H), 2.78 (ddd, *J*₁=18.3 Hz, *J*₂=5.4 Hz, *J*₃=1.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J*₁=18.3 Hz, *J*₂=5.3 Hz, *J*₃=0.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.92 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 218.9, 200.1, 50.2, 42.2, 41.9, 37.1, 36.7, 27.4, 20.2, 14.2 ppm; HRMS (TOF ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₇O₂, 169.1223; βρέθηκε 169.1224.

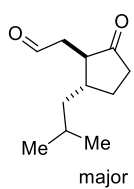
2-(2-oxo-5-(pent-4-en-1-yl)cyclopentyl)acetaldehyde (5d)



Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 4.2/1 διαστεροϊσομερών του **5d**. Μετά το χρωματογραφικό καθαρισμό, η αναλογία ανεστράφη σε 1/15. Αυτή η αναστροφή είναι αποτέλεσμα του επιμερισμού στη silica και όχι διαχωρισμός, καθώς τα διαστεροϊσομερή είναι μη διαχωρίσιμα. Απόδοση 66% (25.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9.78 (s, 1H), 5.79 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.78 (ddd, $J_1=18.3$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, $J_3=0.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J_1=18.3$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.28 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 218.8, 200.1, 138.4, 114.8, 50.2, 42.2, 41.9, 37.1, 33.8 (2C), 27.4, 26.2 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$, 195.1380; βρέθηκε 195.1377.

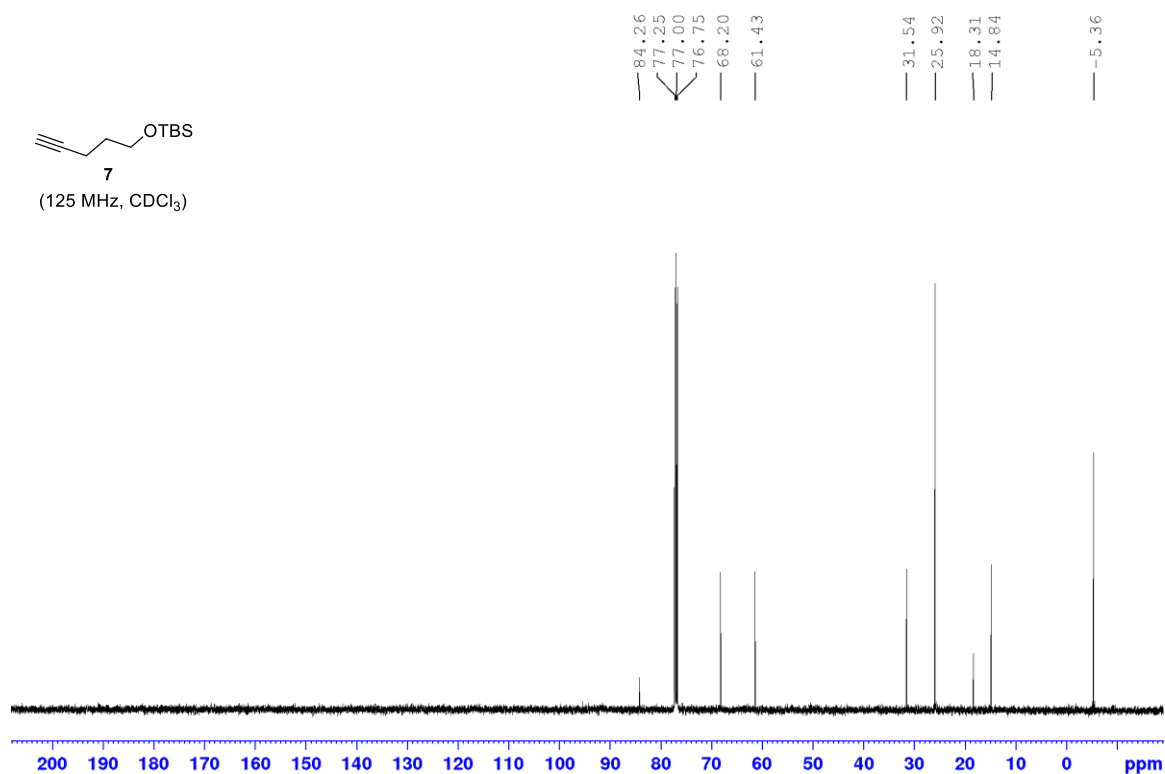
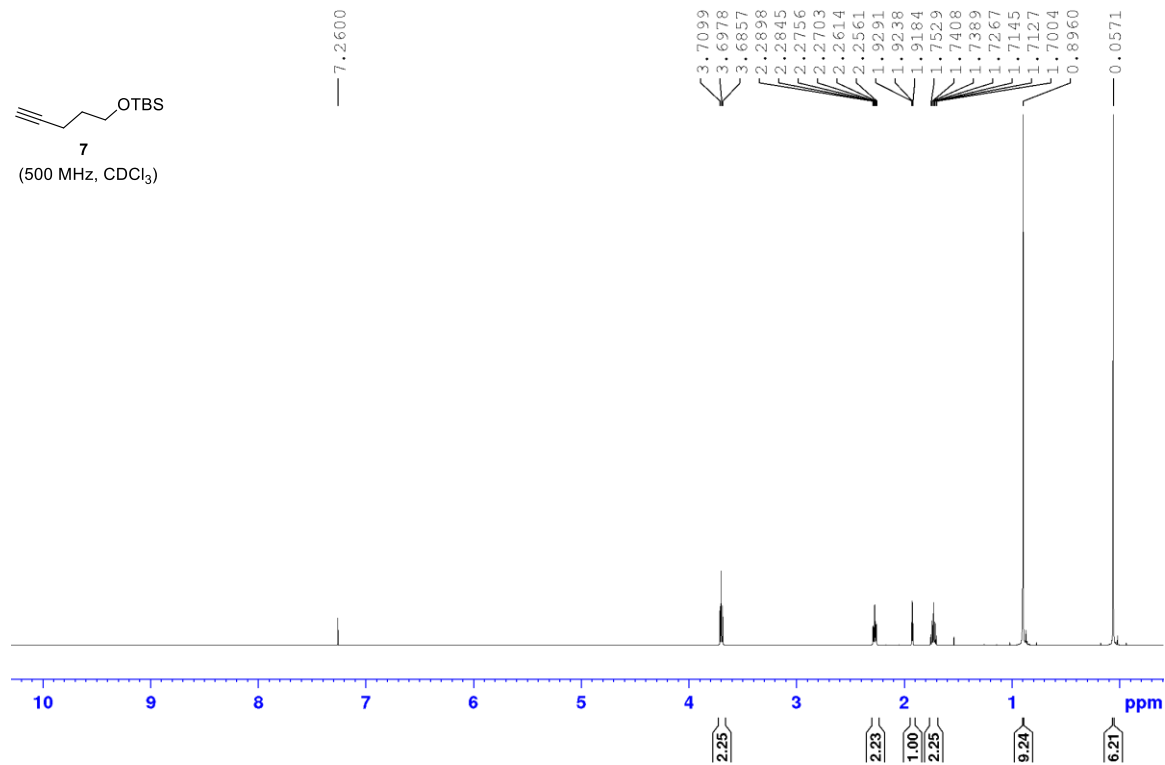
2-(2-isobutyl-5-oxocyclopentyl)acetaldehyde (5e)

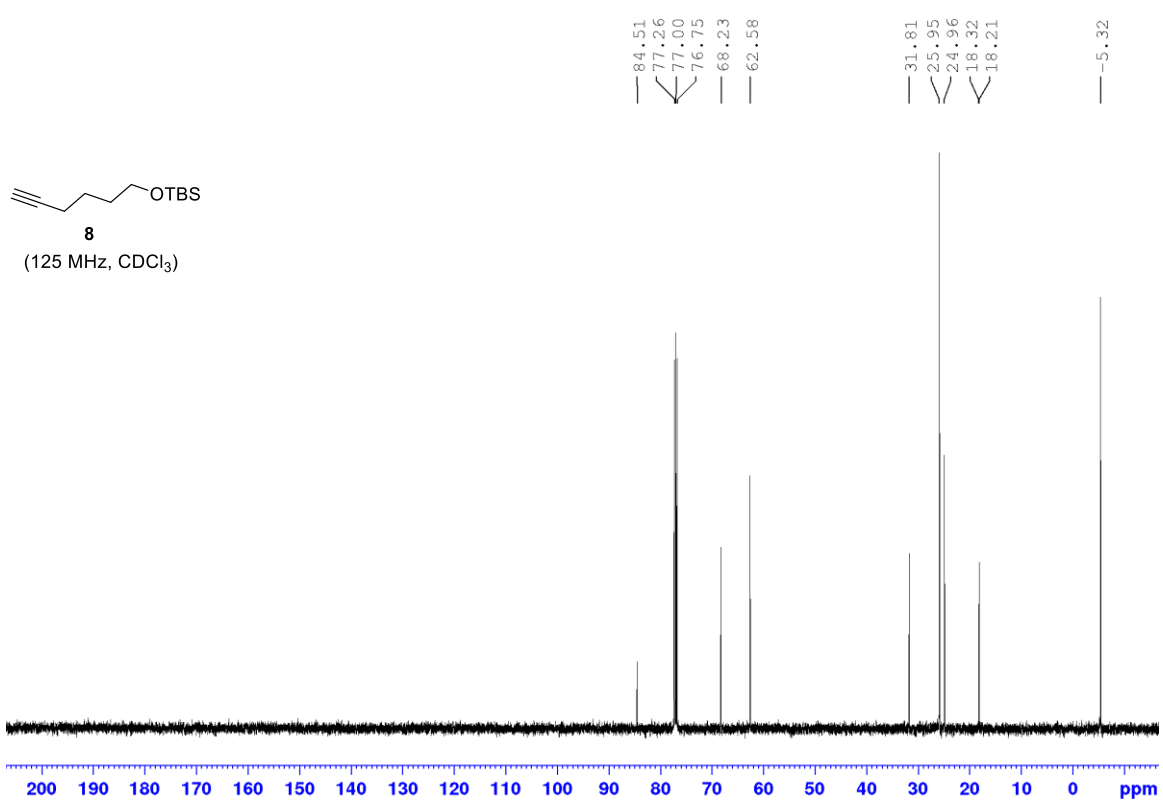
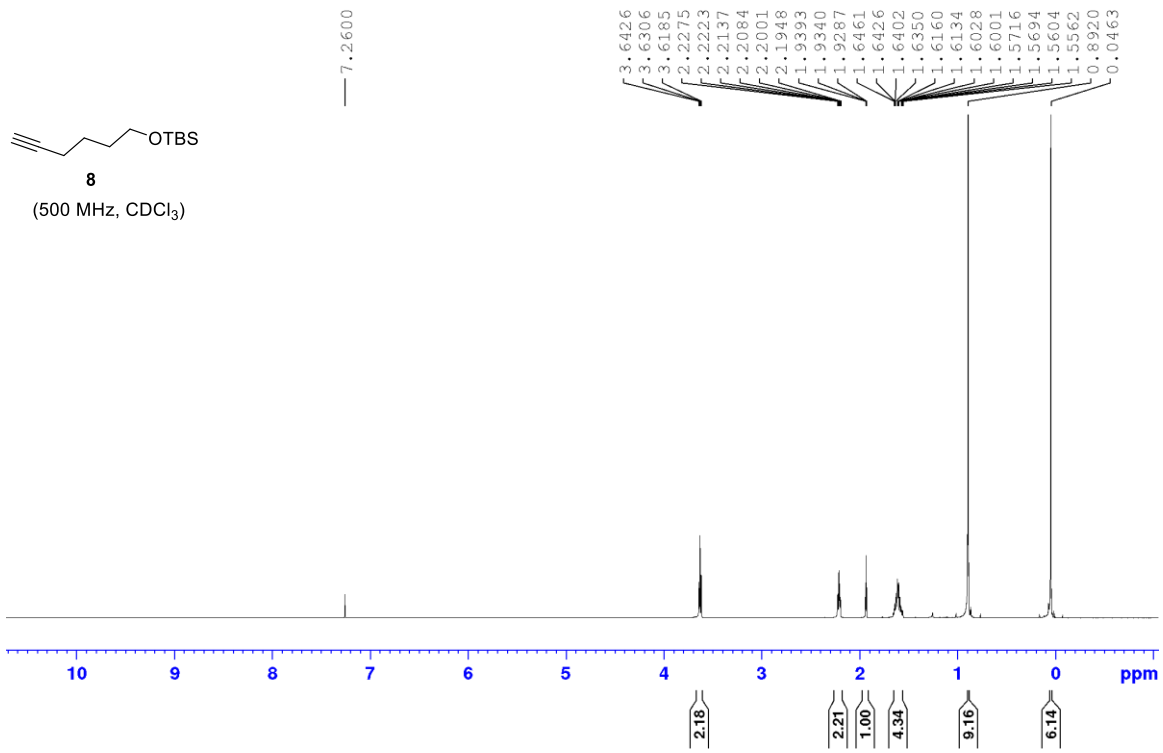


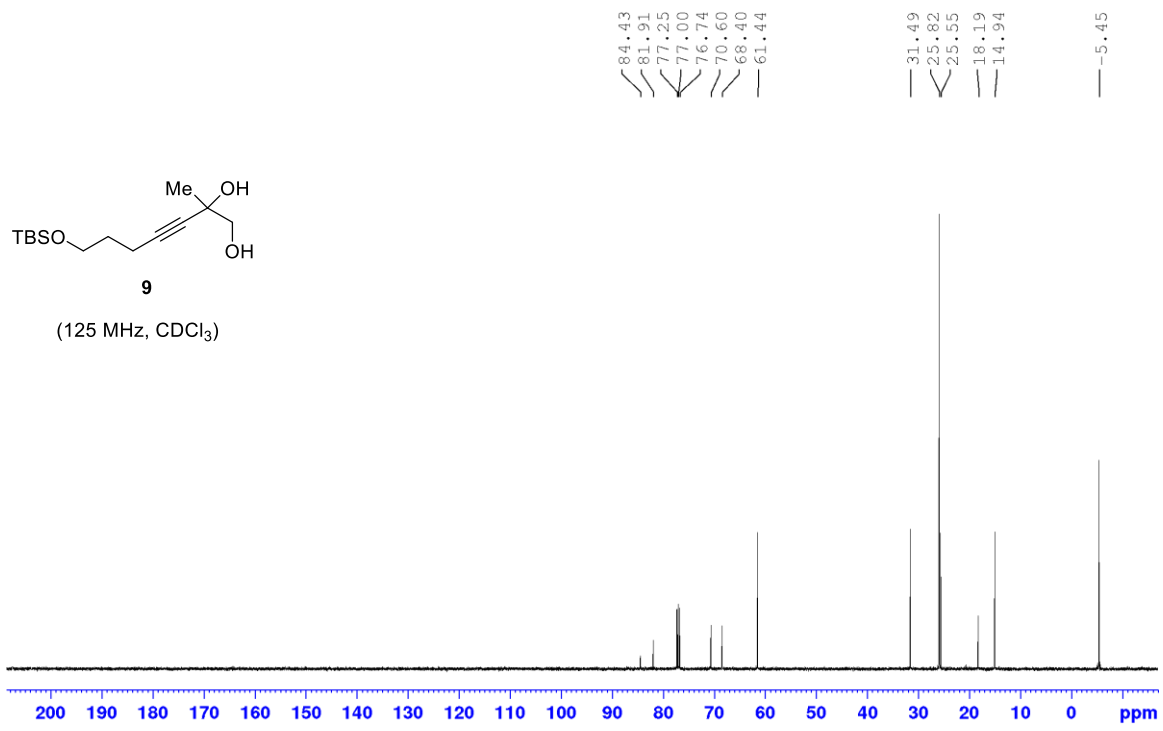
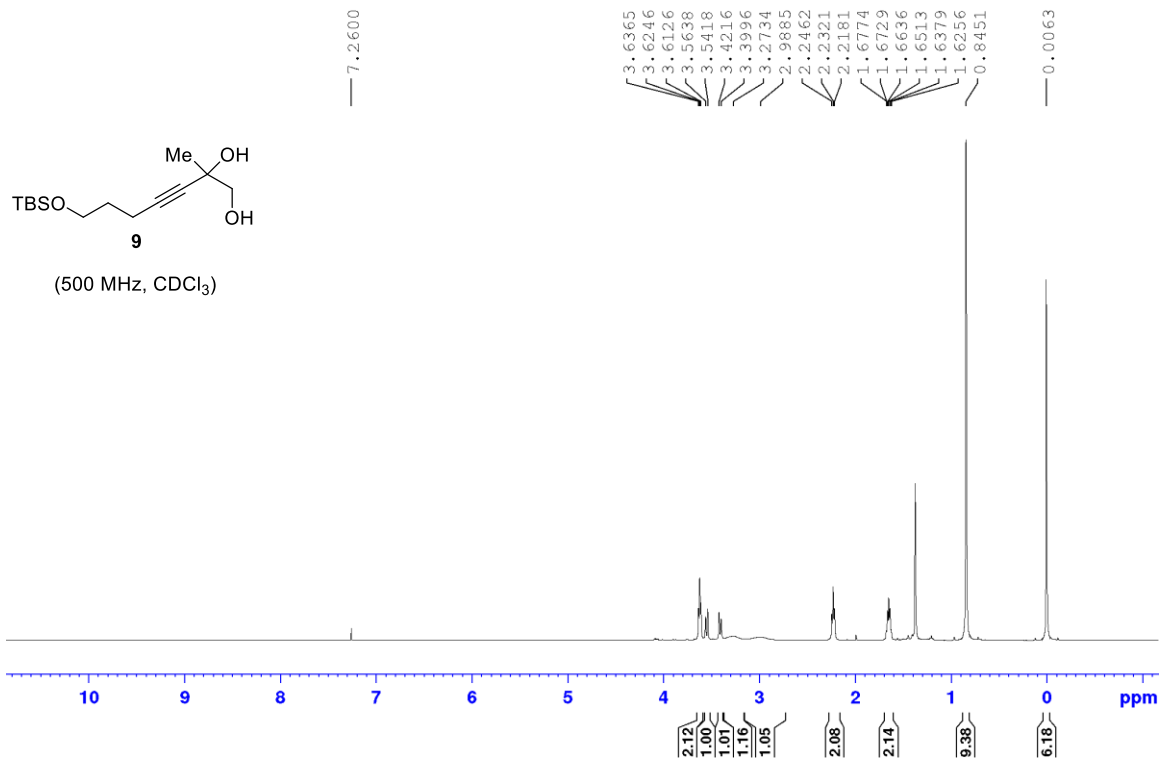
Η αντίδραση απέδωσε ένα μίγμα 3/1 διαστεροϊσομερών του **5e**. Μετά το χρωματογραφικό καθαρισμό, η αναλογία ανεστράφη σε 1/7.5. Αυτή η αναστροφή είναι αποτέλεσμα του επιμερισμού στη silica και όχι διαχωρισμός, καθώς τα διαστεροϊσομερή είναι μη διαχωρίσιμα. Απόδοση 55% (20.0 mg).

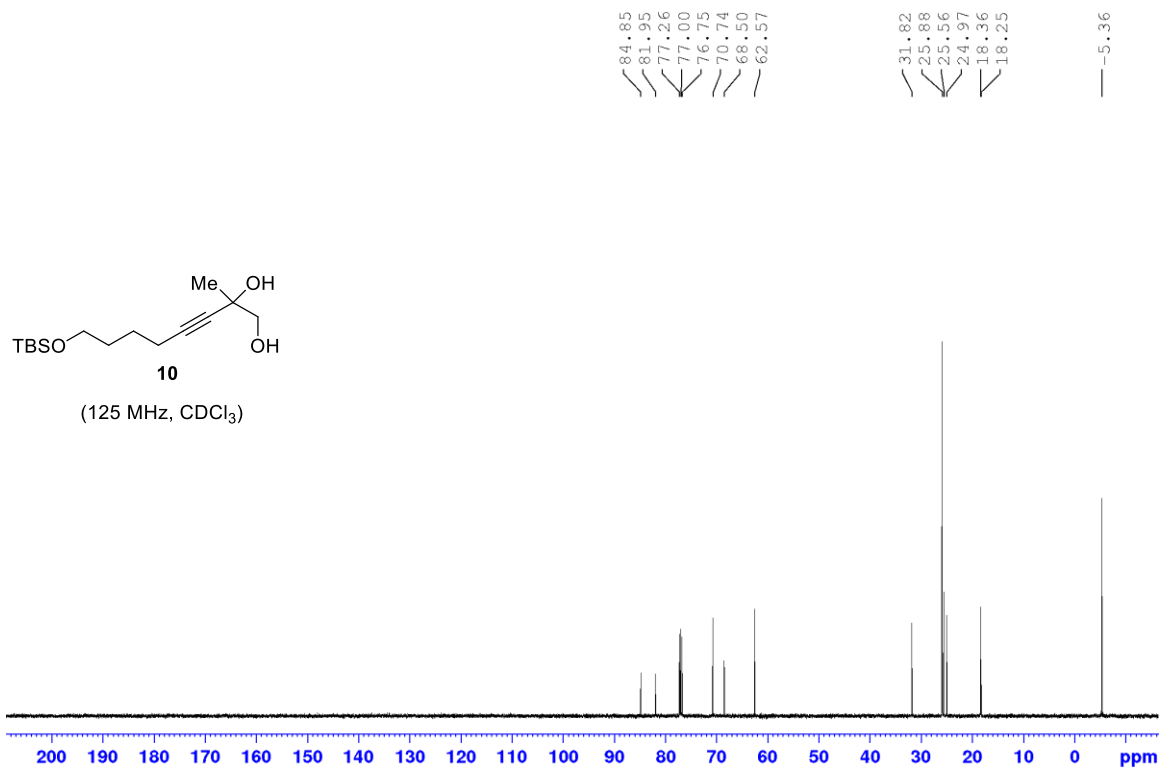
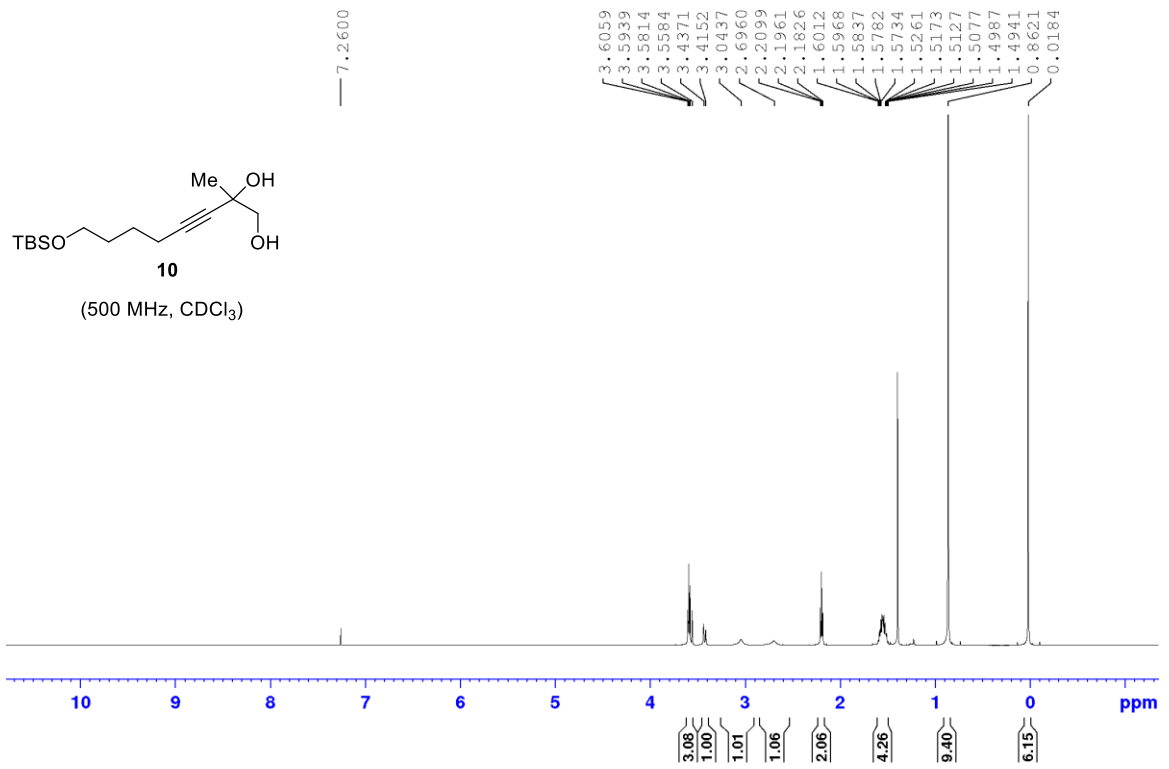
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9.78 (s, 1H), 2.77 (dd, $J_1=18.3$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1=18.3$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 218.8, 200.1, 50.7, 44.2, 42.2, 40.0, 37.1, 27.6, 25.6, 23.9, 21.6 ppm; HRMS (TOF ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$, 205.1199; βρέθηκε 205.1198.

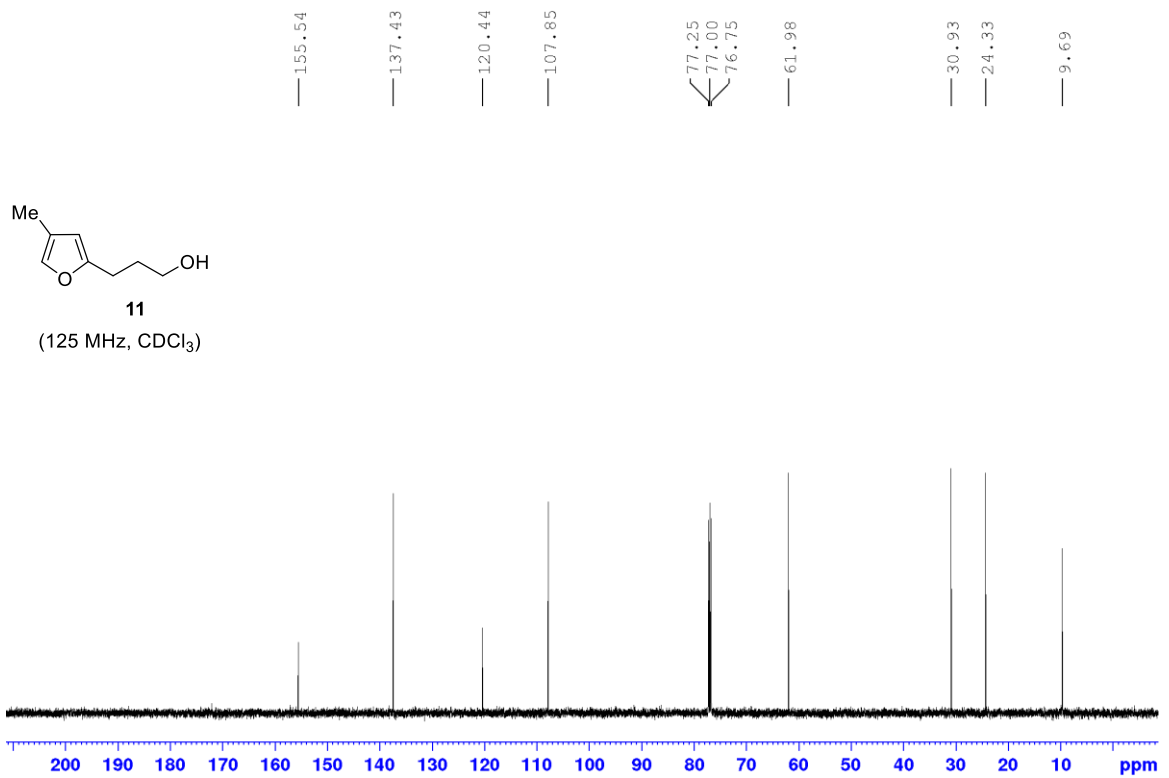
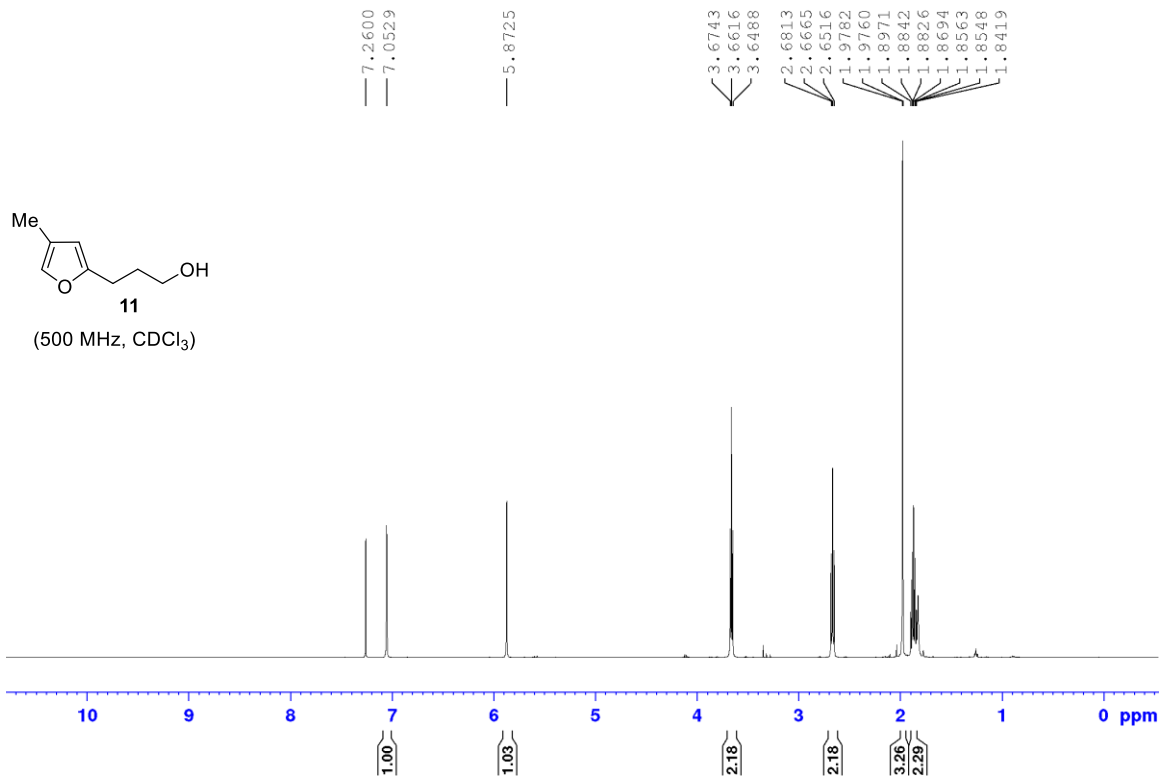
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Παράρτημα φασμάτων $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC και NOE

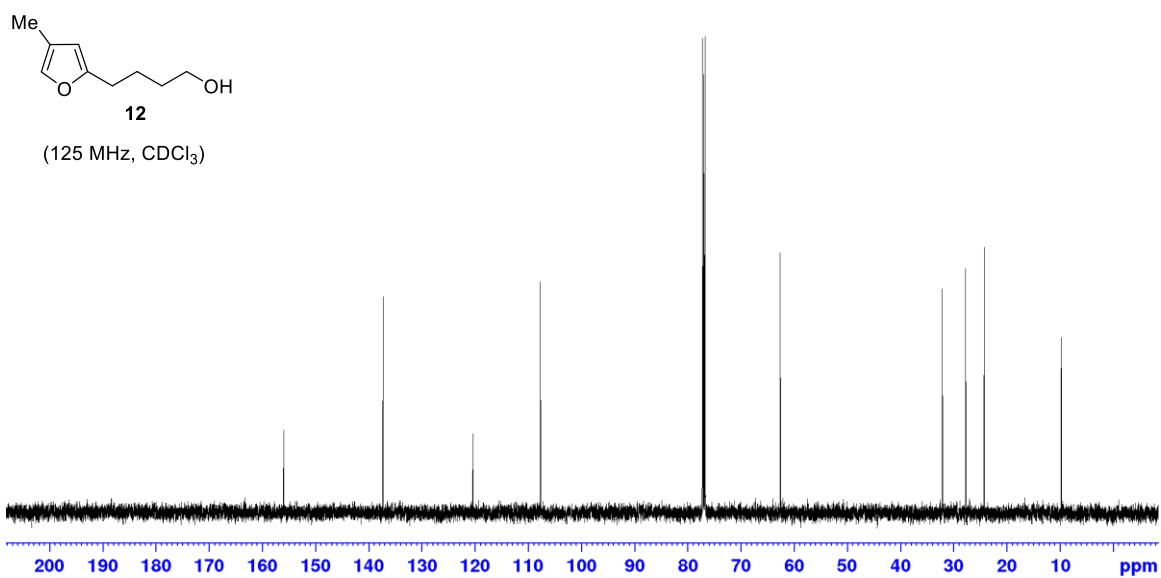
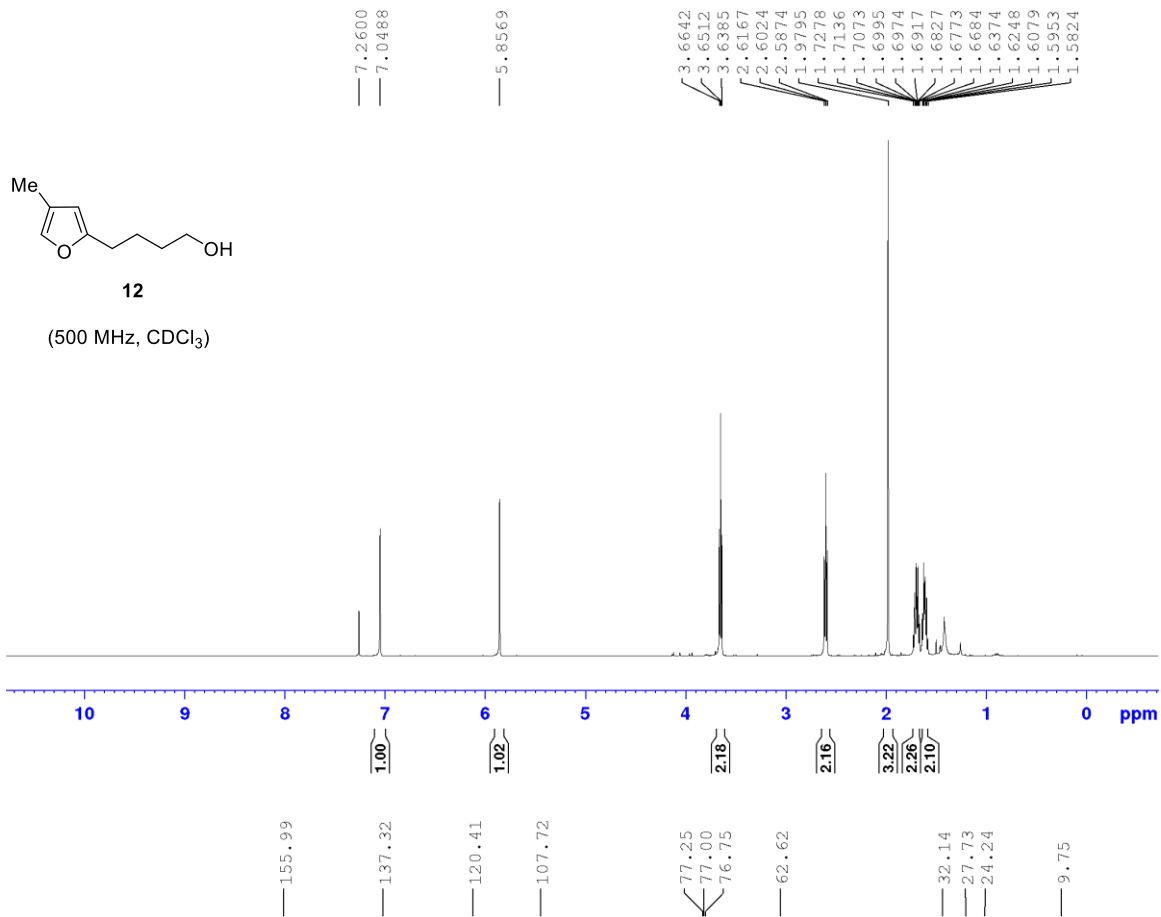




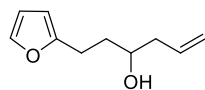






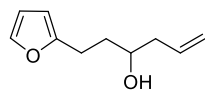
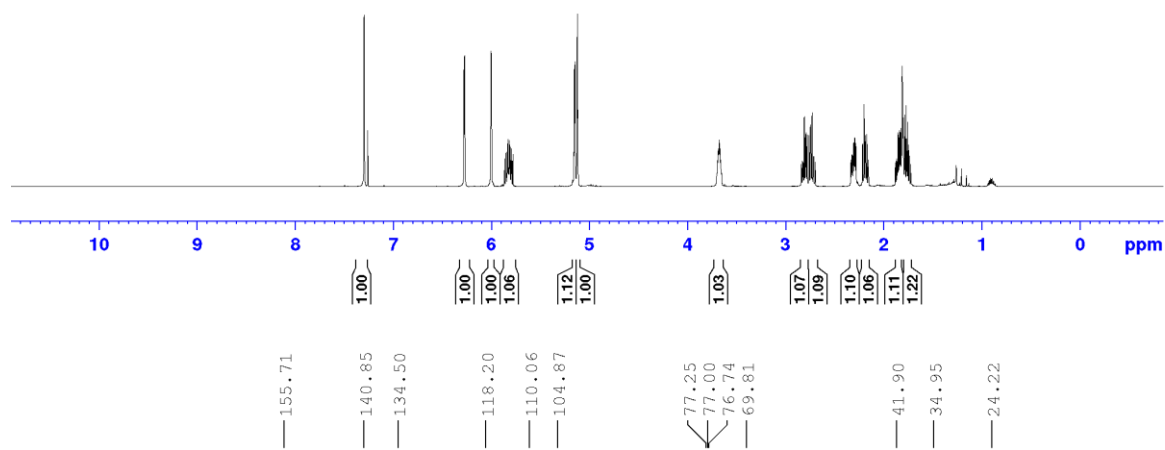


7.2998
7.2984
7.2962
7.2948
7.2600
6.2793
6.2755
6.2731
6.2693
6.0058
6.0042
5.9995
5.9979
5.8639
5.8507
5.8484
5.8353
5.8314
5.8289
5.8157
5.8130
5.8094
5.7961
5.7938
5.7806
5.1529
5.1496
5.1471
5.1451
5.1240
5.1216
5.1188
3.6937
3.6860
3.6780
3.6701
3.6623
2.7981
2.7918
2.7802
2.7453
2.7304
2.7143
2.3344
2.3056
2.2870
2.2845
2.2818
2.2176
2.2158
2.2003
2.1850
2.1568
1.8540
1.8457
1.8218
1.7992
1.7707
1.7536



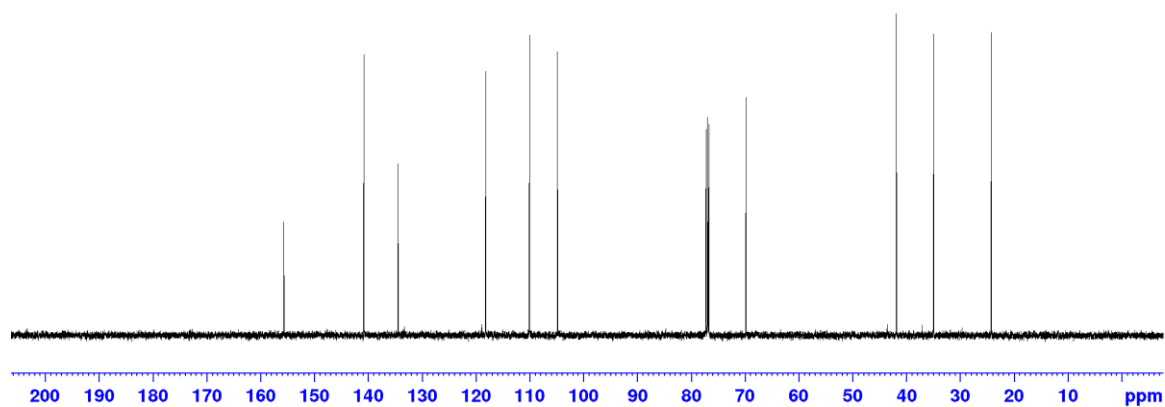
13

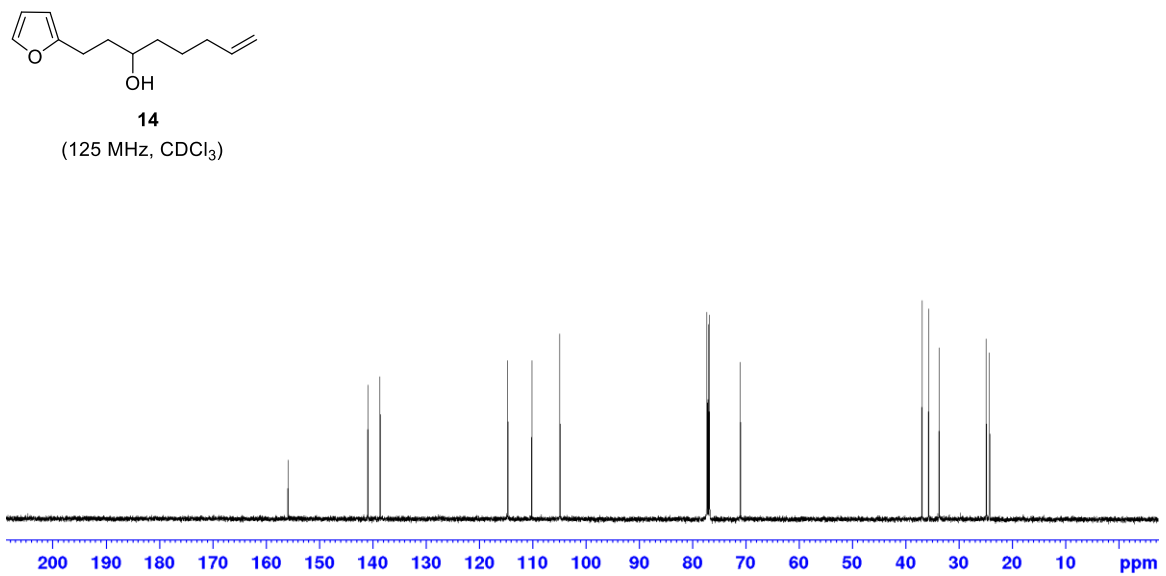
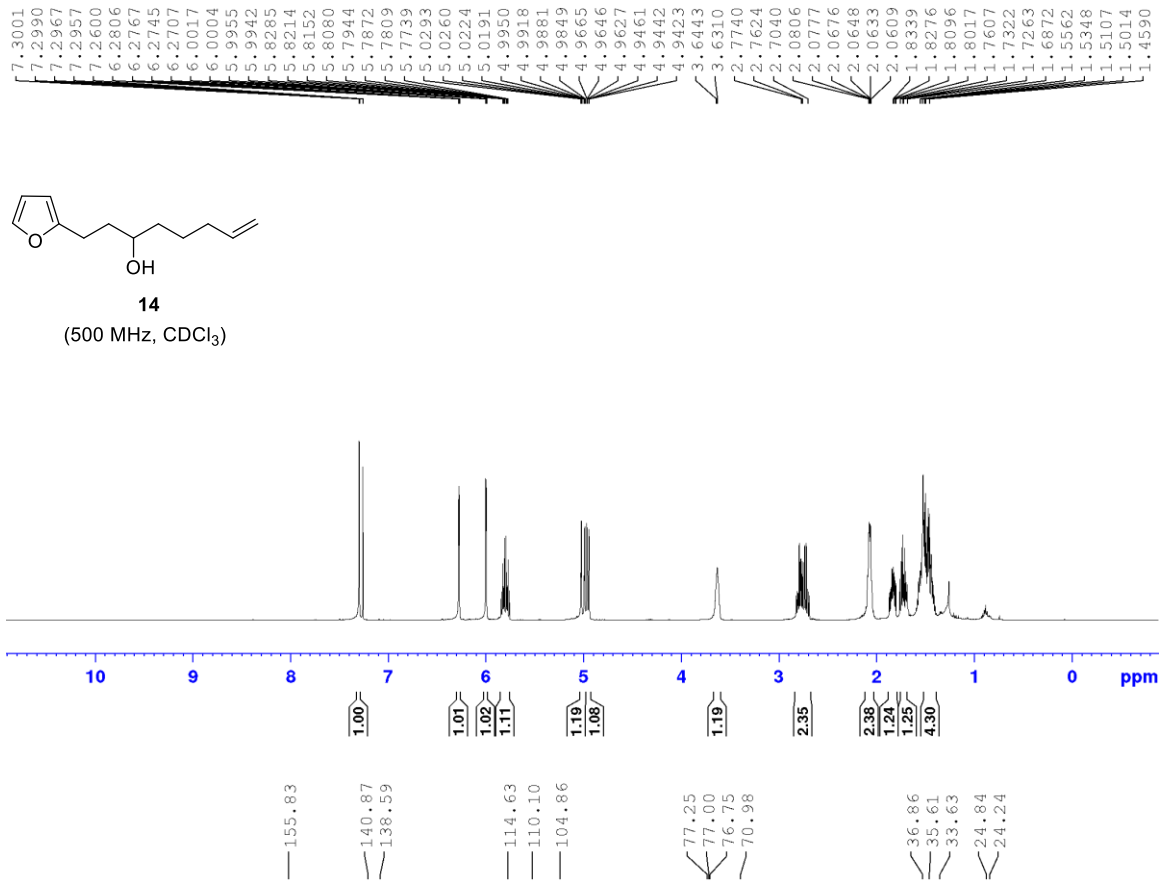
(500 MHz, CDCl₃)

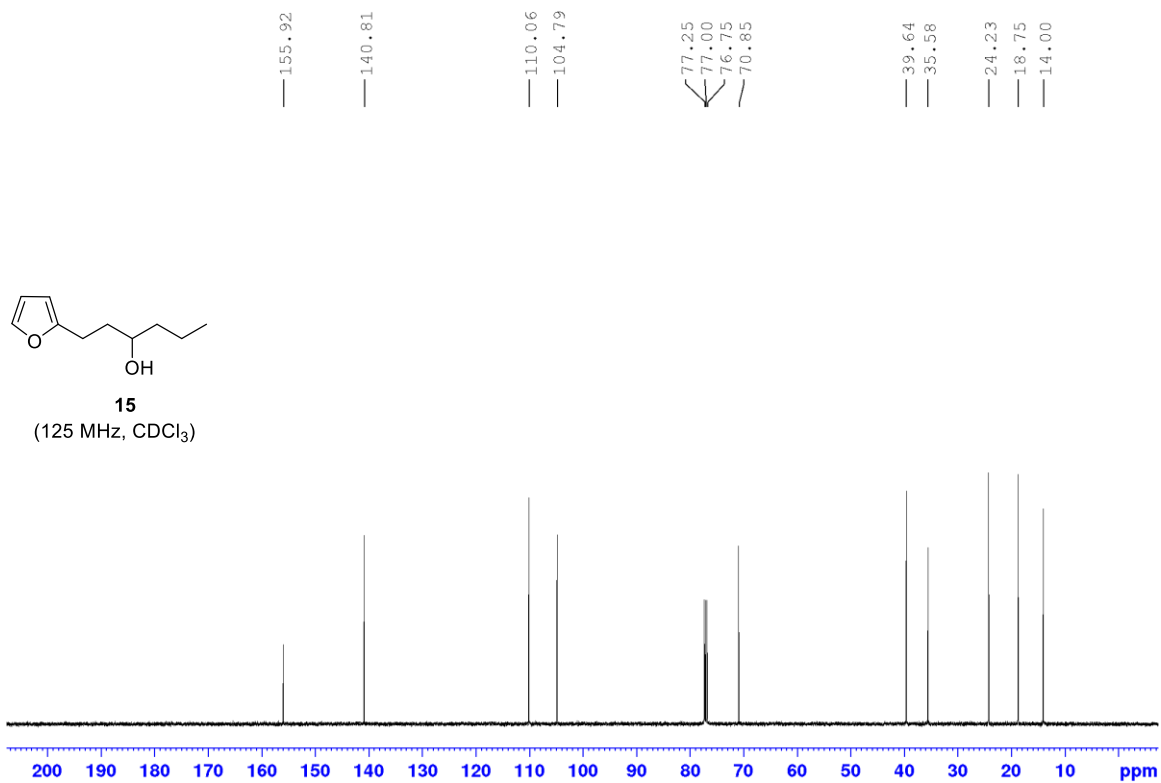
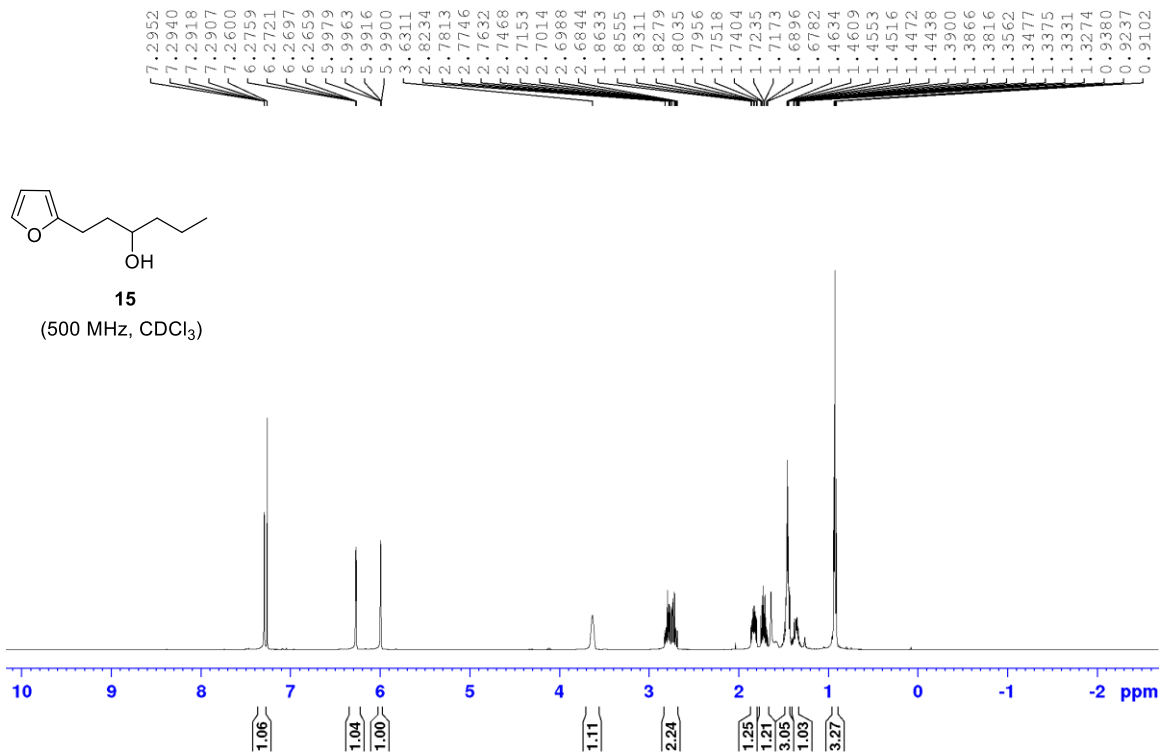


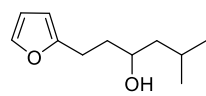
13

(125 MHz, CDCl₃)



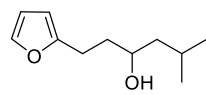
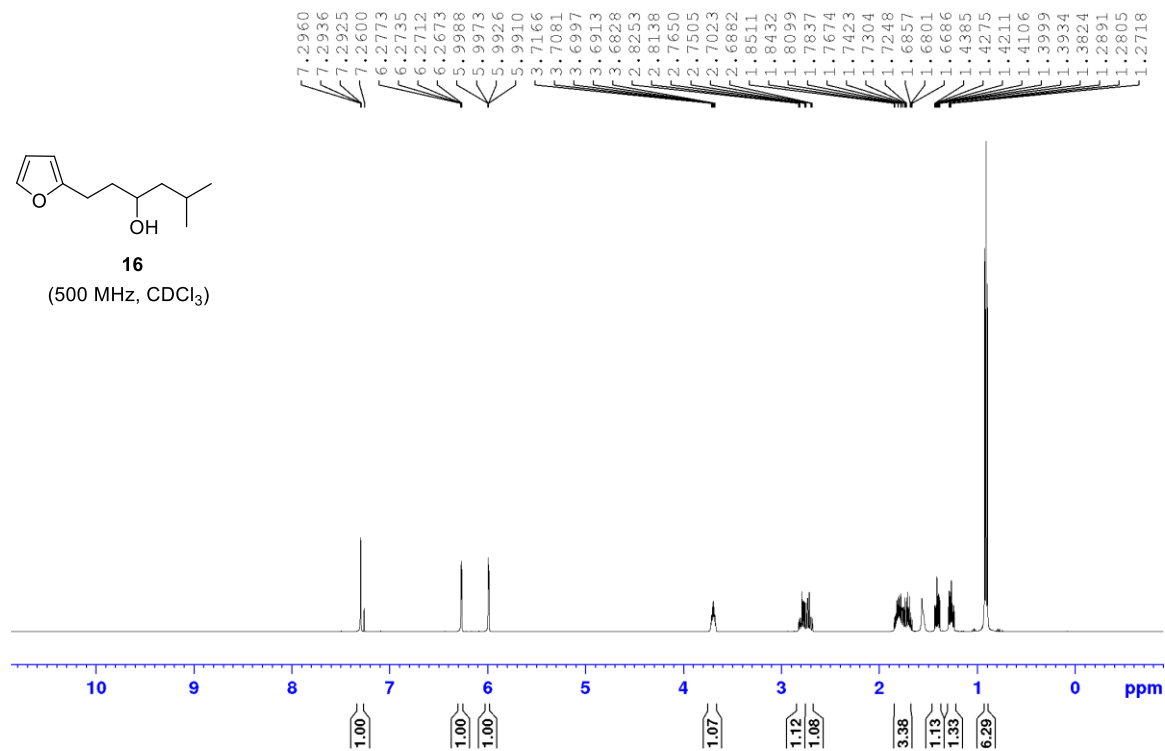






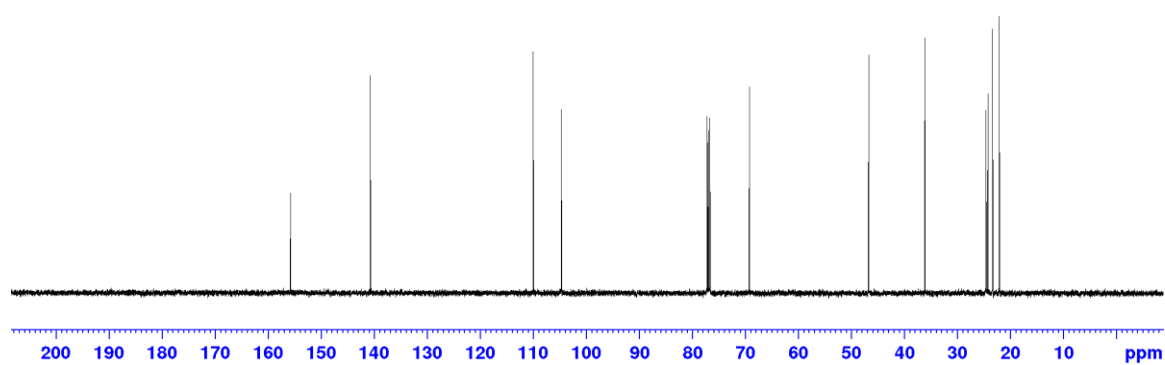
16

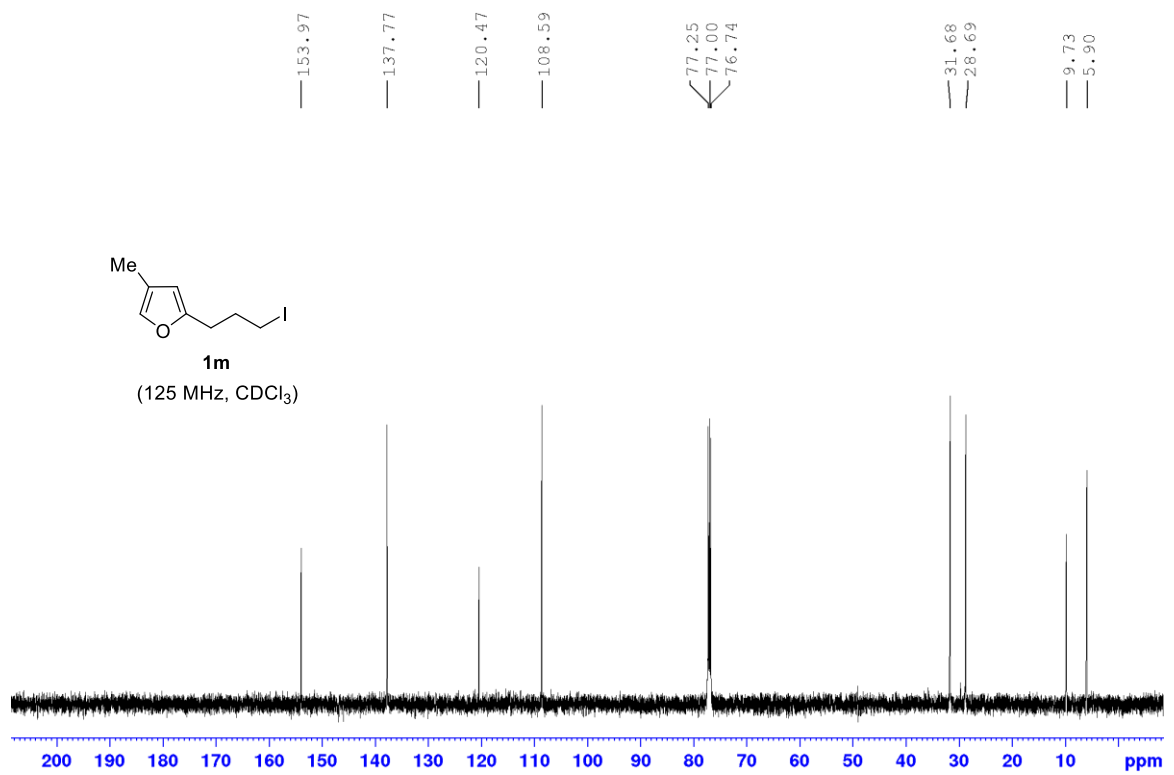
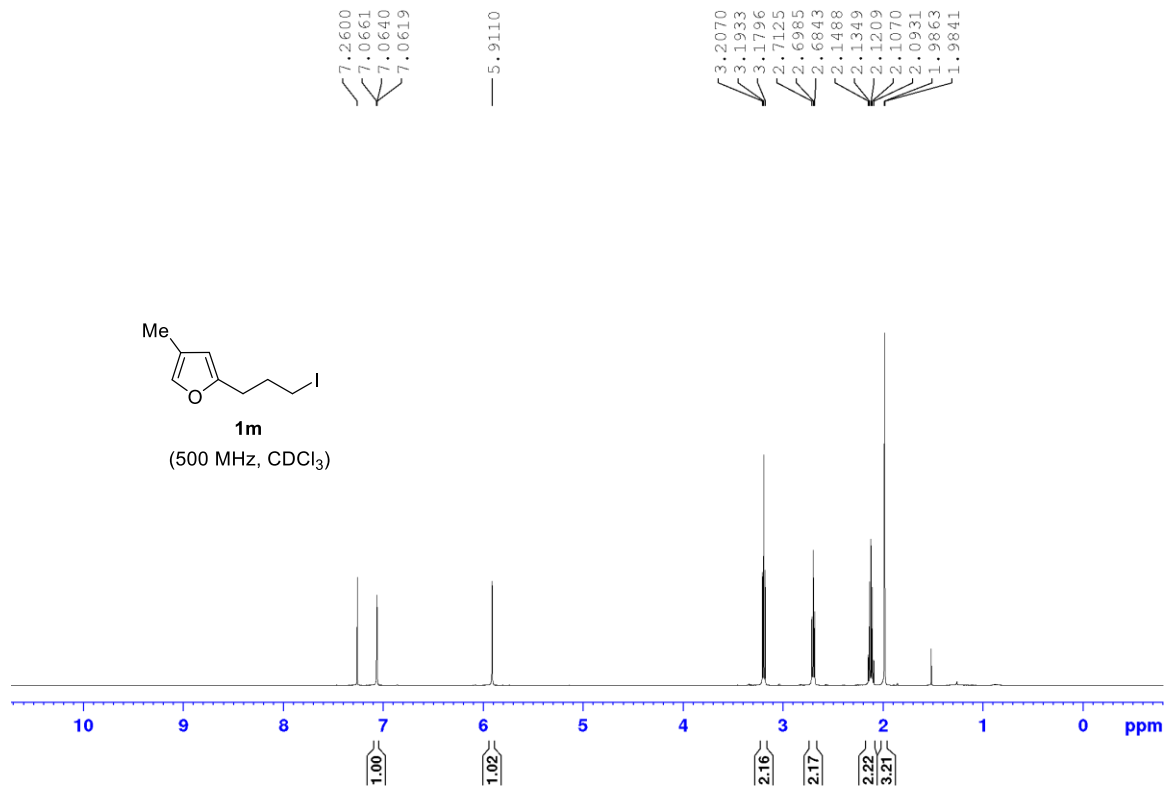
(500 MHz, CDCl₃)

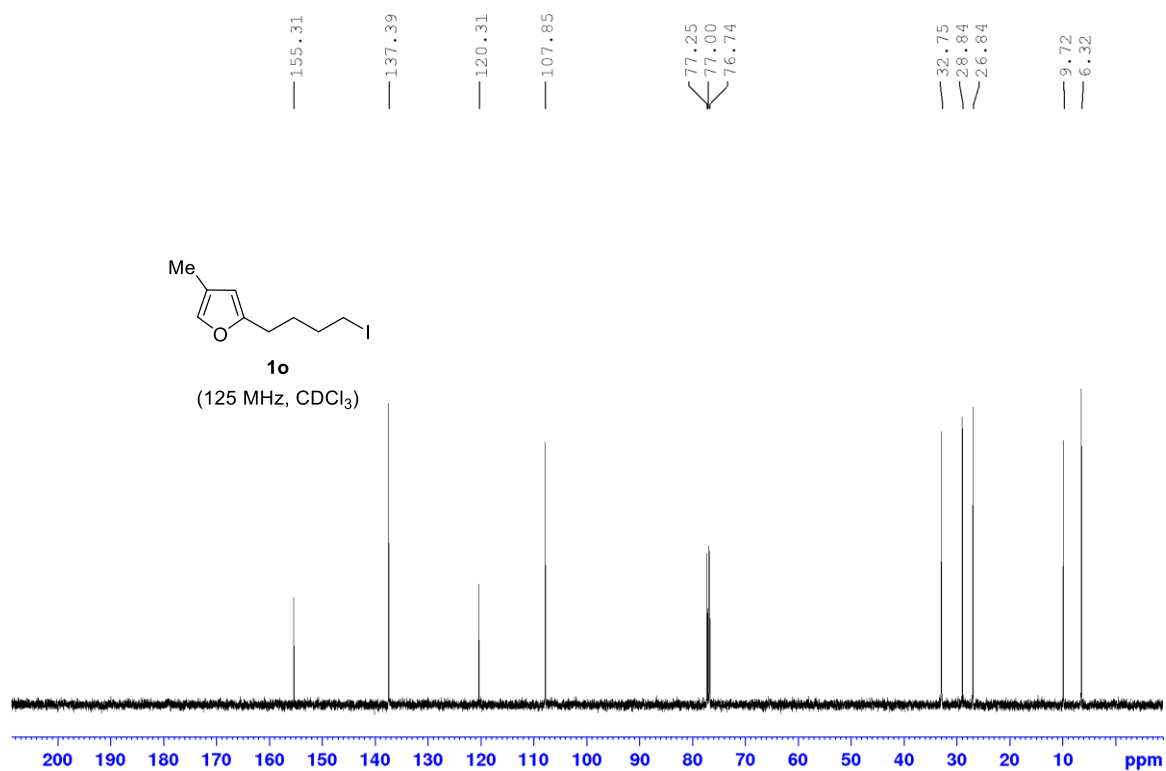
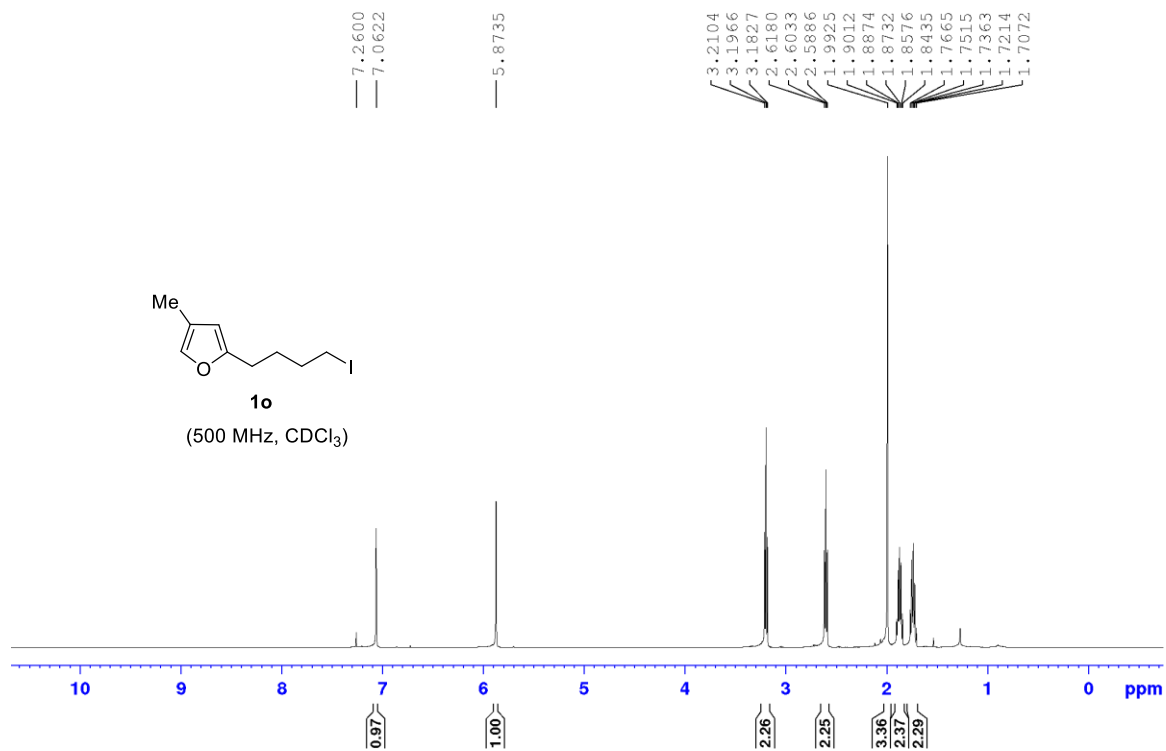


16

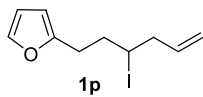
(125 MHz, CDCl₃)



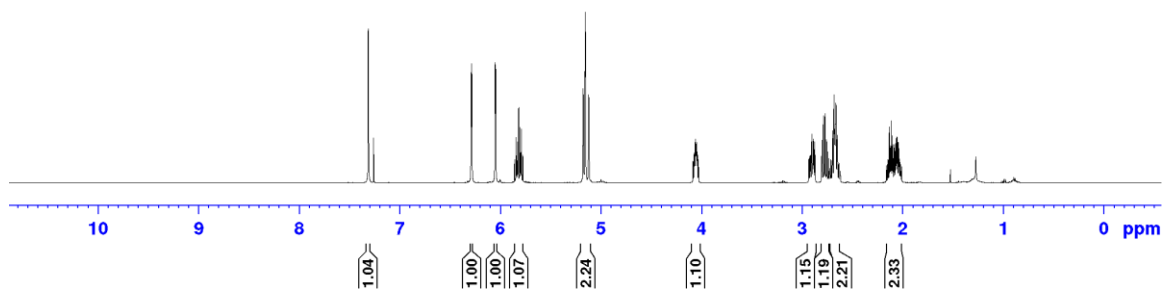




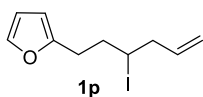
7.3156
7.3141
7.3120
7.3105
7.2600
6.2919
6.2881
6.2857
6.2819
6.0535
6.0520
6.0472
6.0457
5.8581
5.8444
5.8376
5.8307
5.8240
5.8104
5.8037
5.7968
5.7900
5.7763
5.1789
5.1773
5.1757
5.1737
5.1587
5.1560
5.1530
5.1499
5.1250
5.1221
5.1189
5.1159
4.0645
4.0576
4.0504
4.0309
2.9318
2.9212
2.9151
2.9025
2.8908
2.8846
2.8741
2.8028
2.7872
2.7718
2.7567
2.7409
2.6825
2.6640
2.6621
2.1033
2.0965
2.0859
2.0486
2.0400



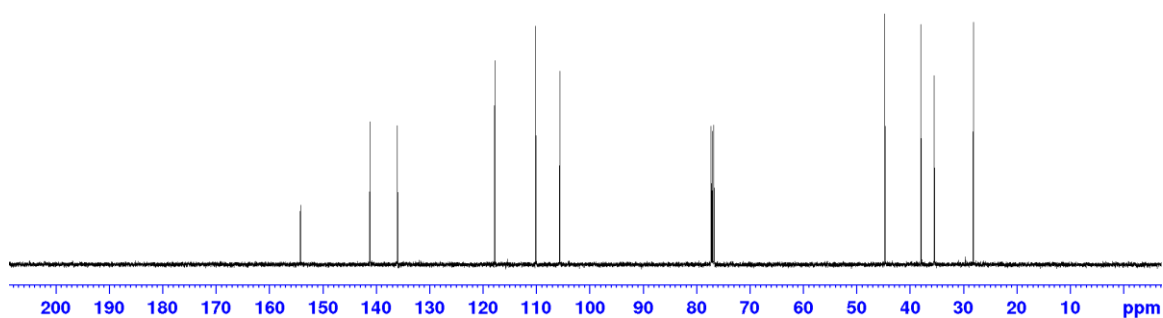
1p
(500 MHz, CDCl₃)

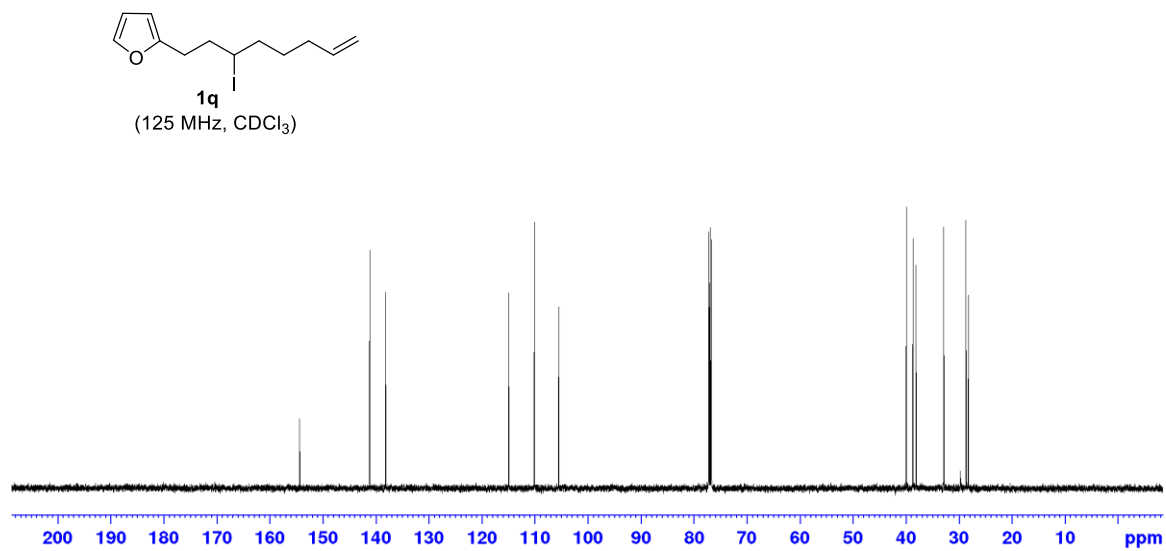
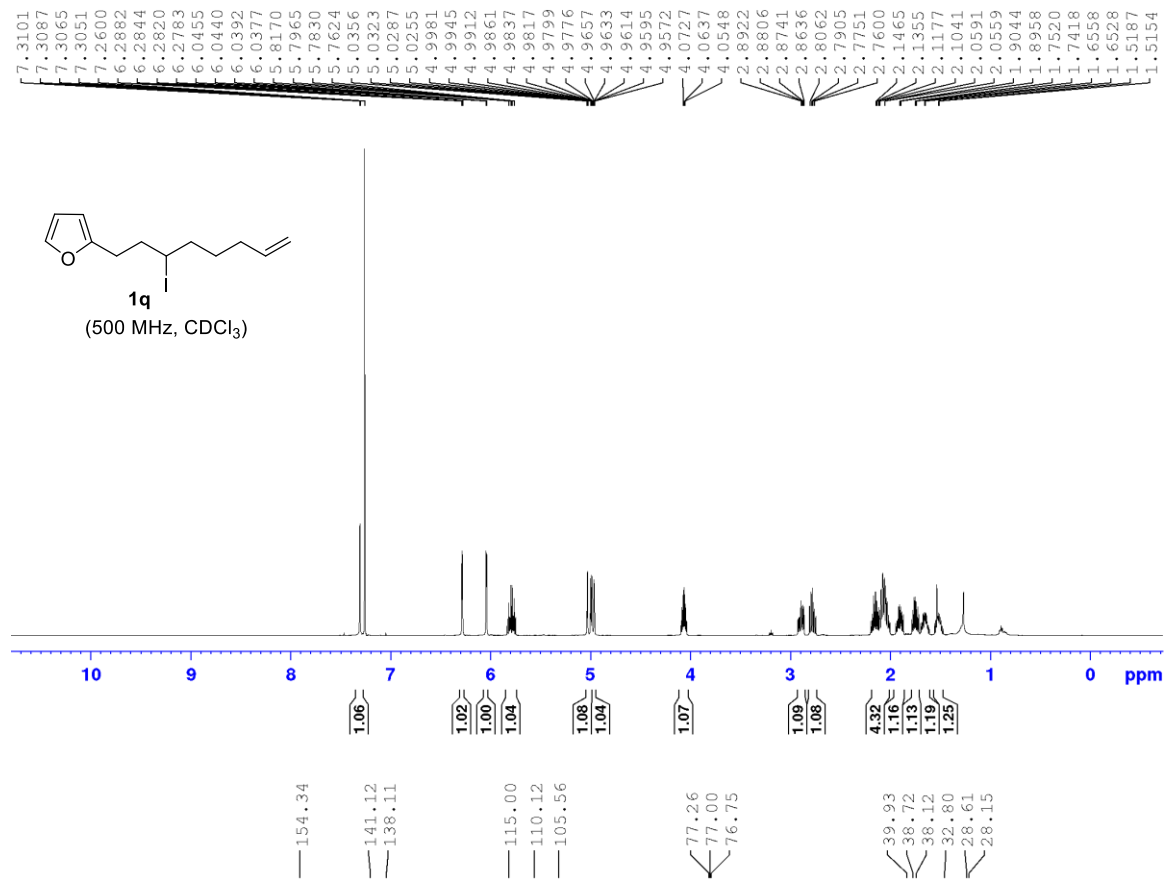


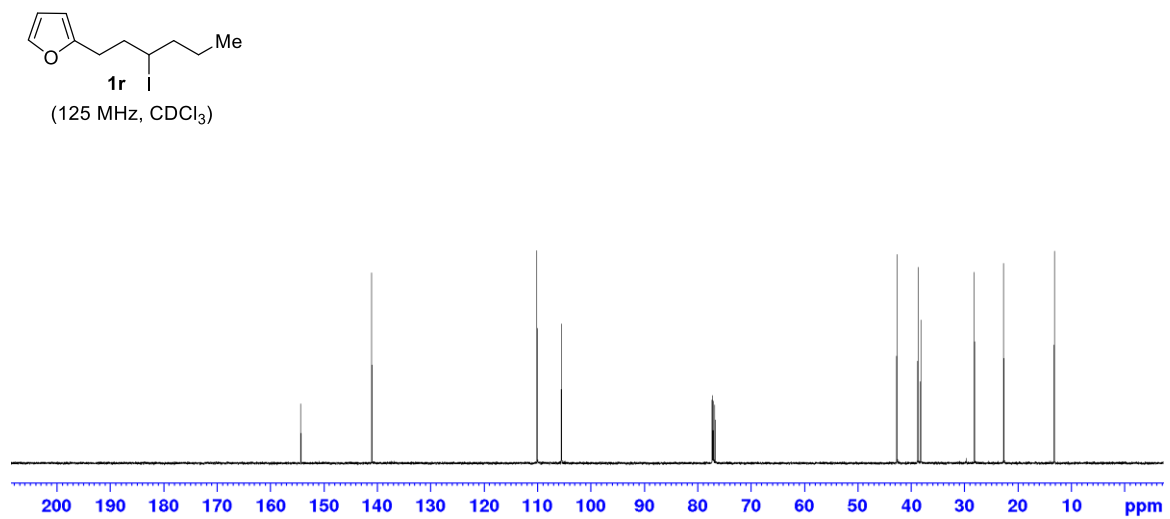
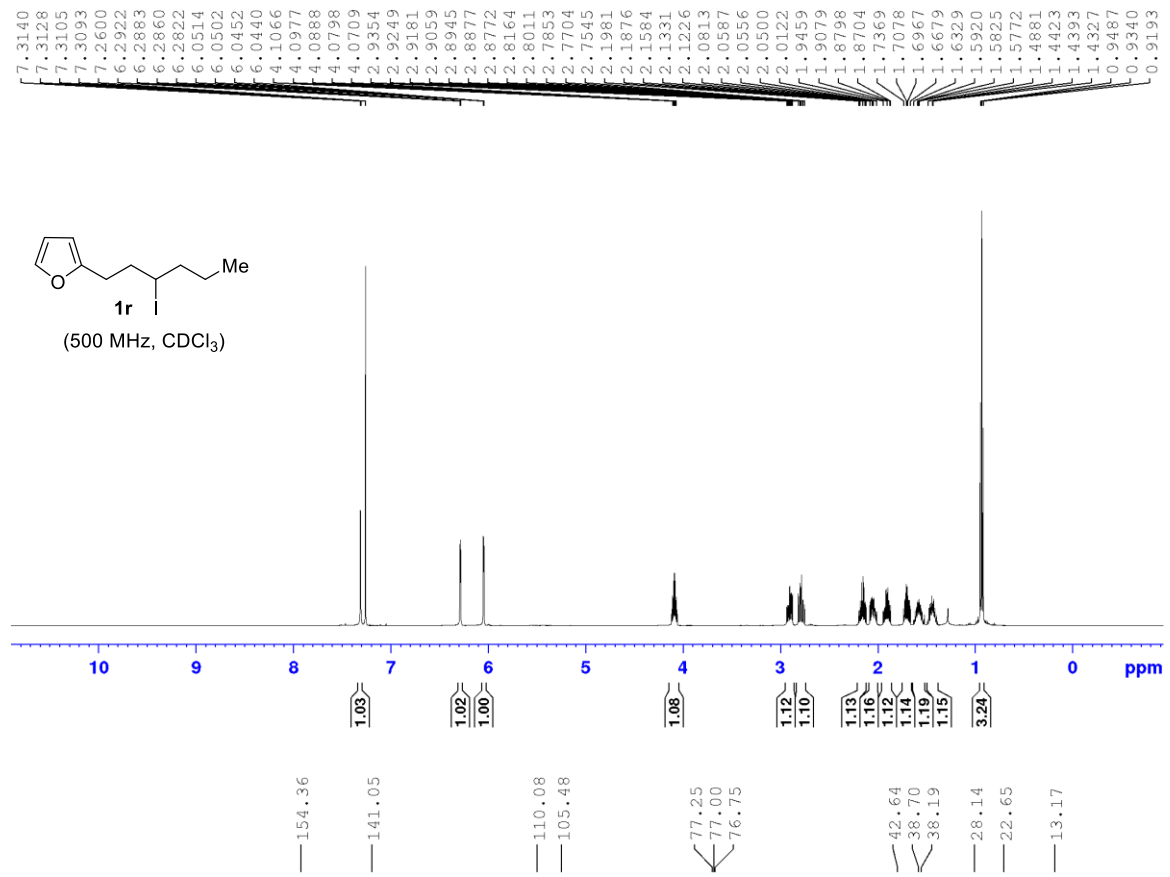
154.20
141.14
136.02
117.80
110.11
105.60
77.25
77.00
76.75
44.70
37.94
35.47
28.13

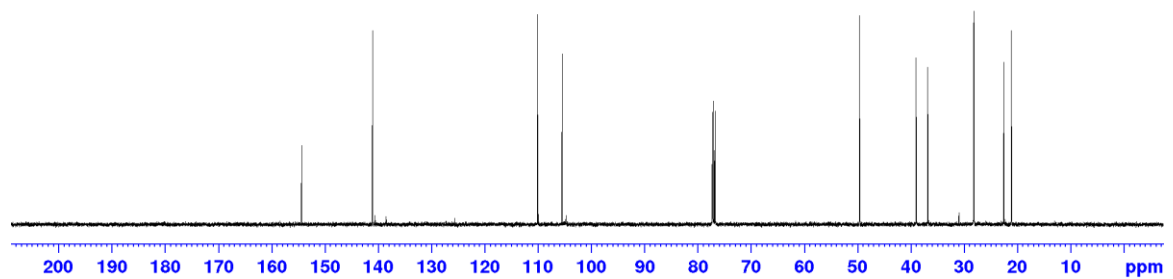
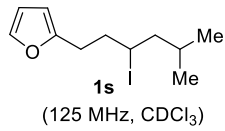
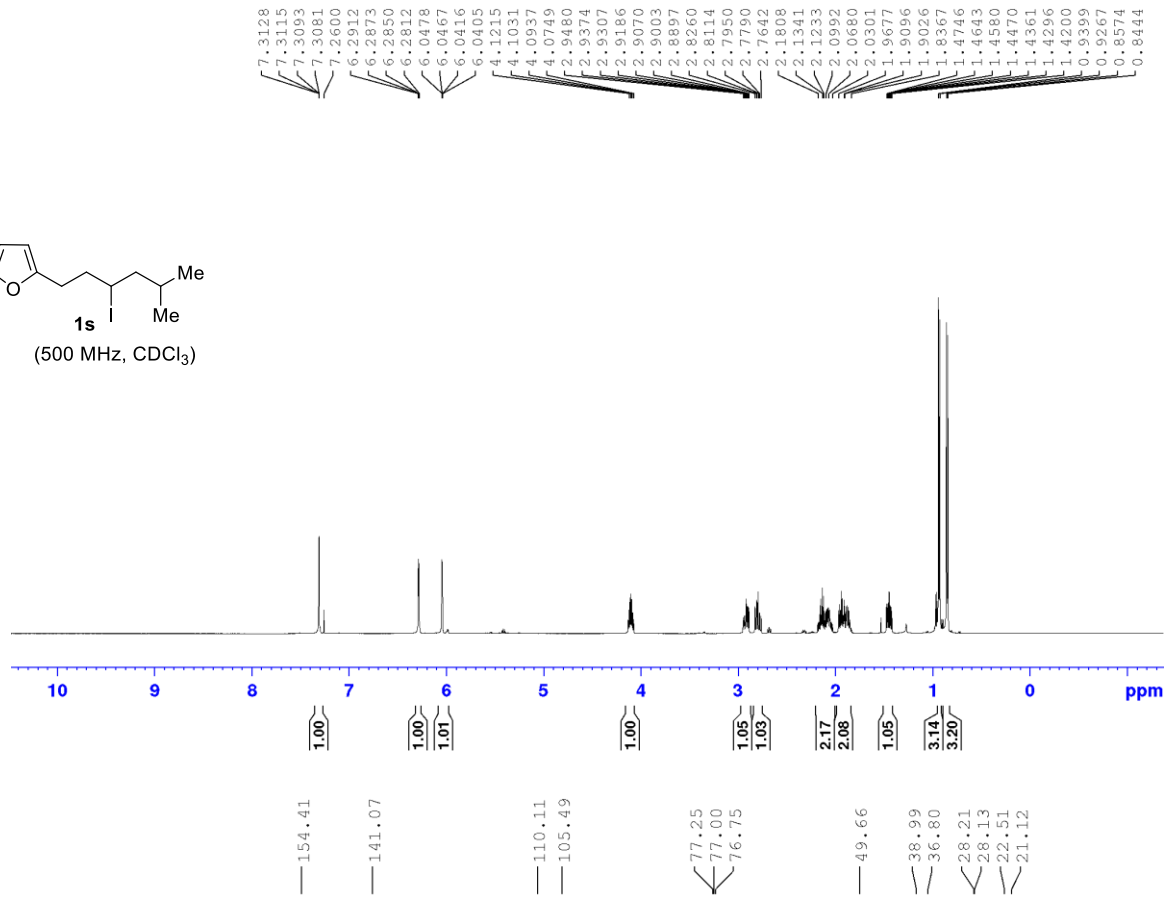
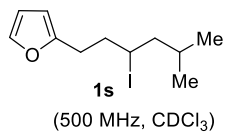


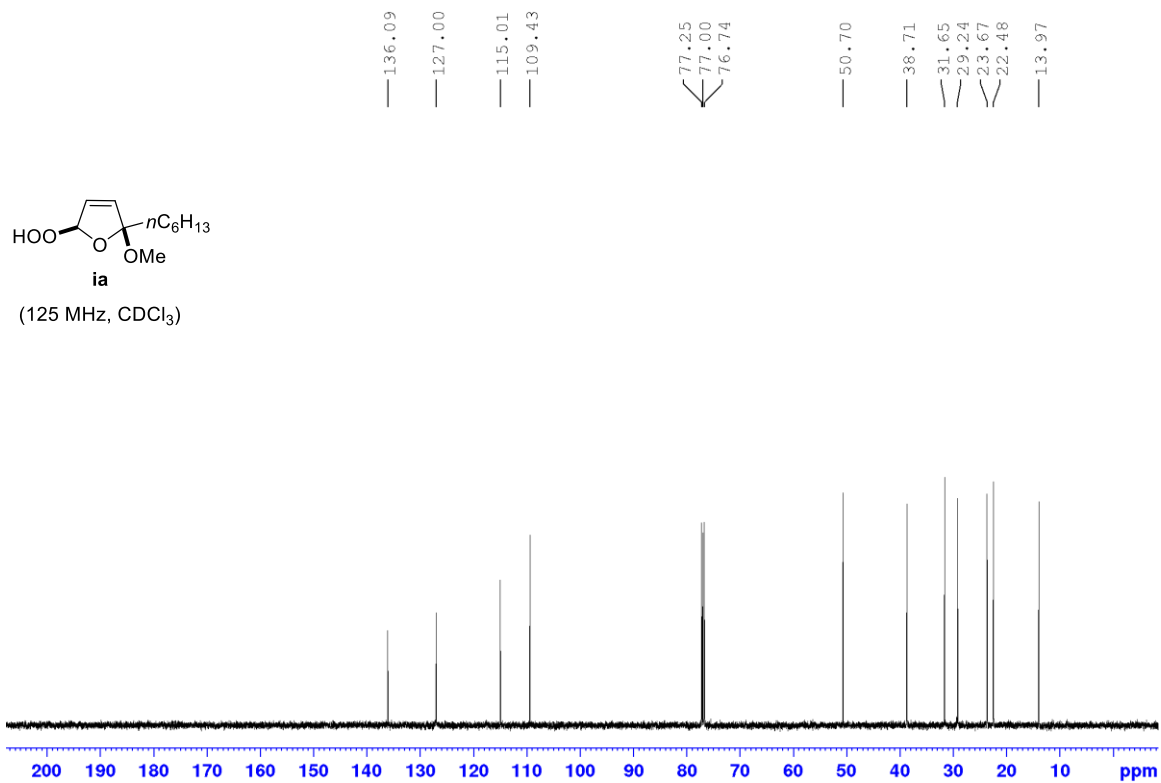
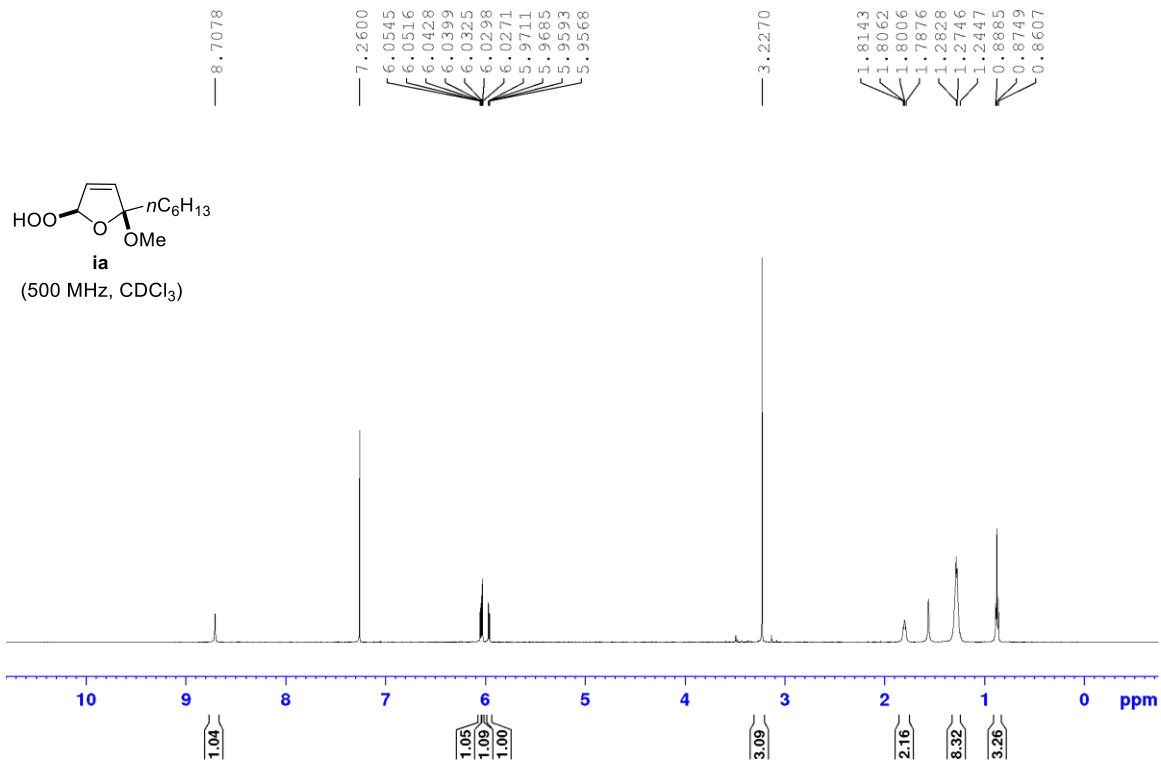
1p
(125 MHz, CDCl₃)



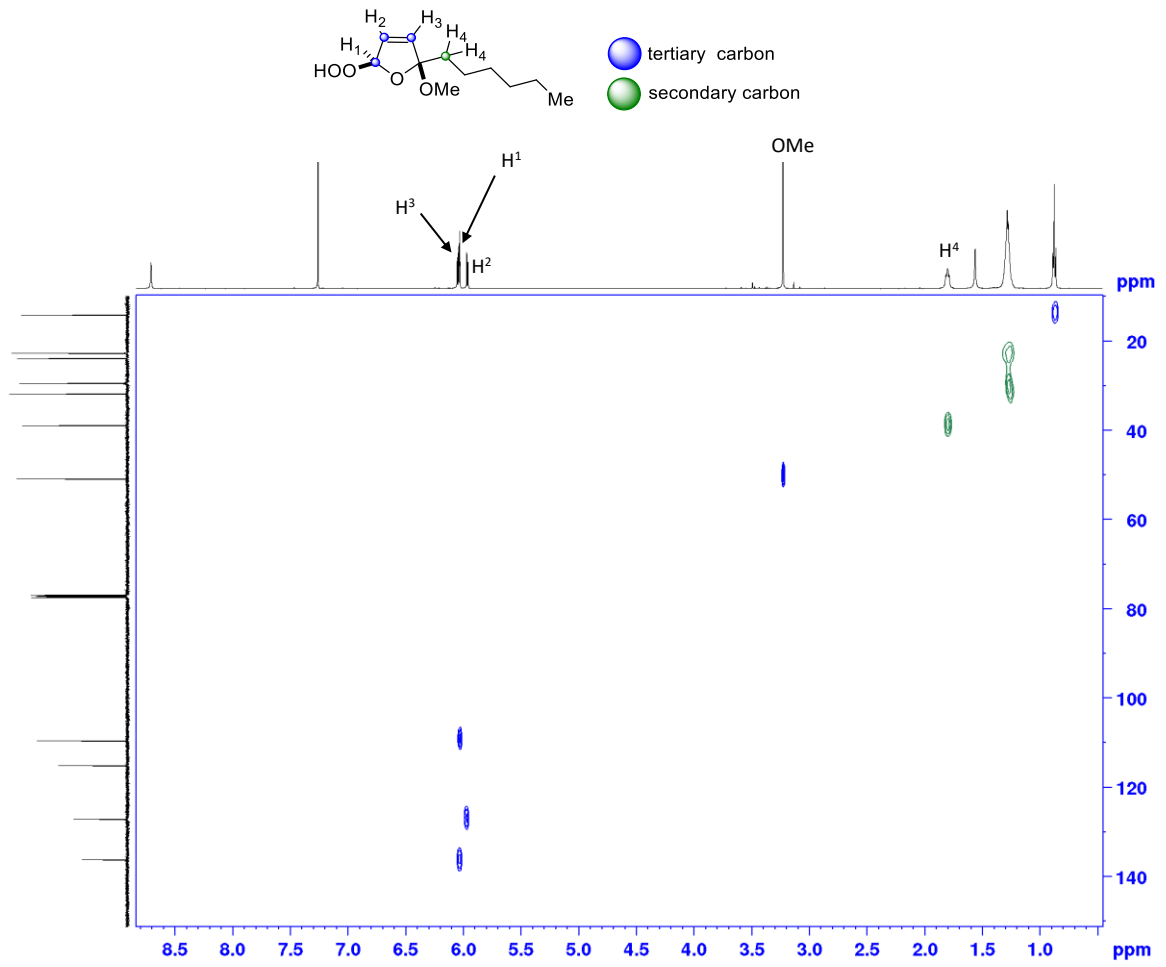




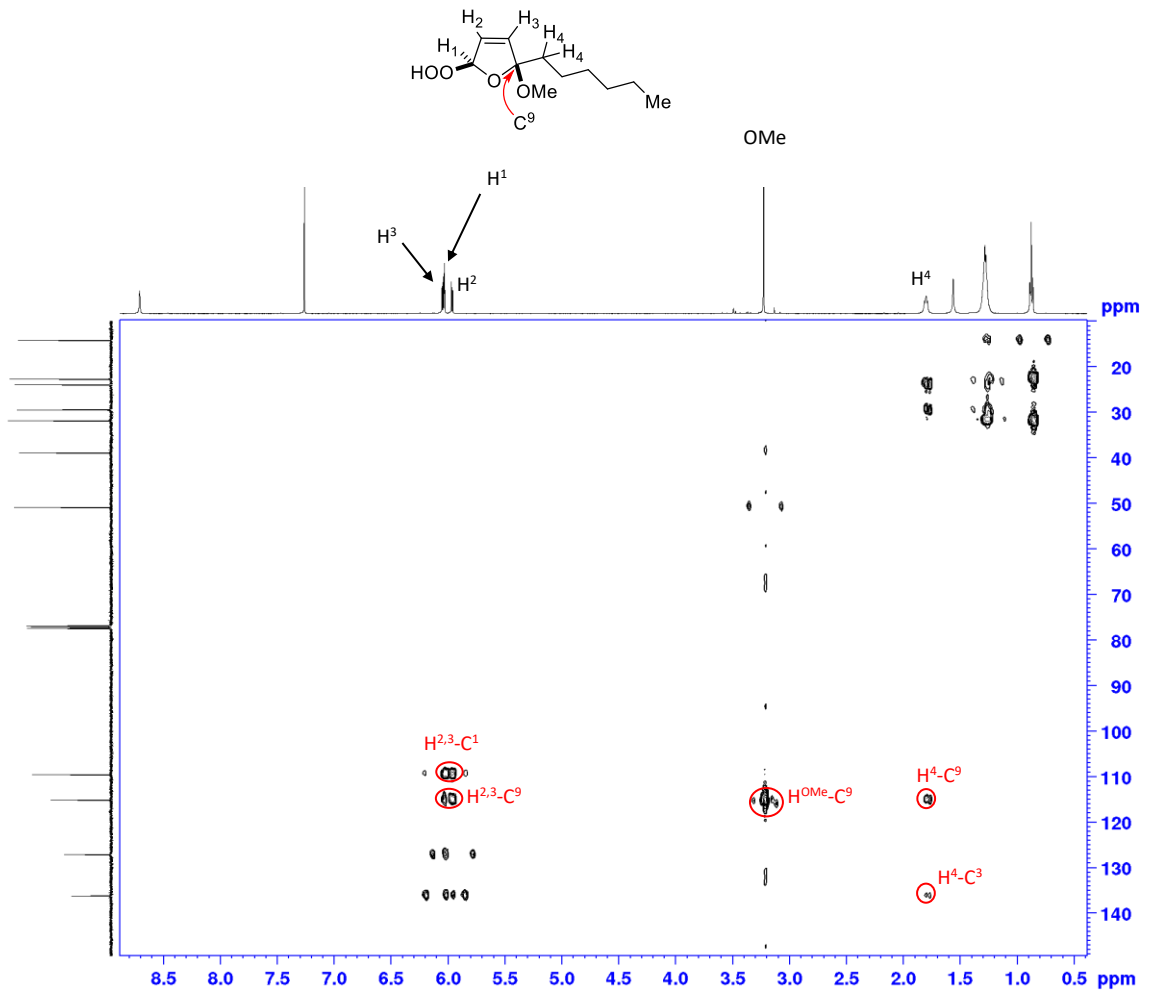




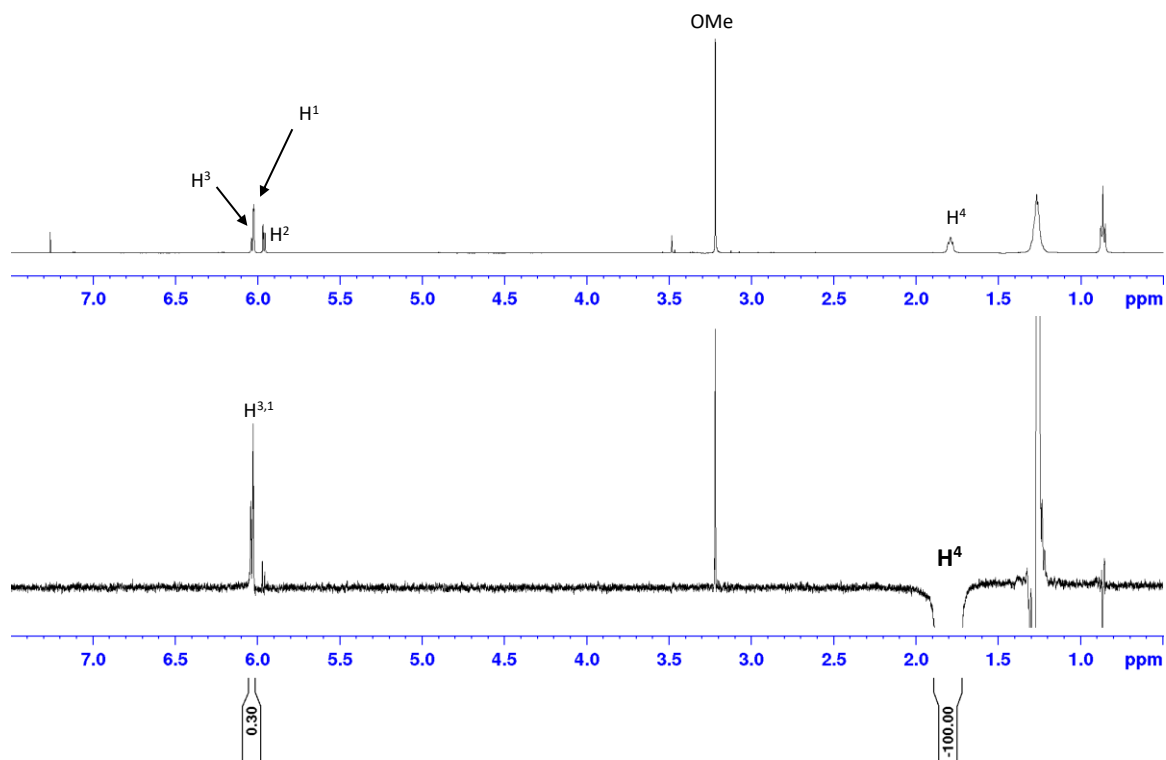
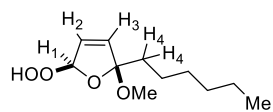
HSQC της ένωσης ia

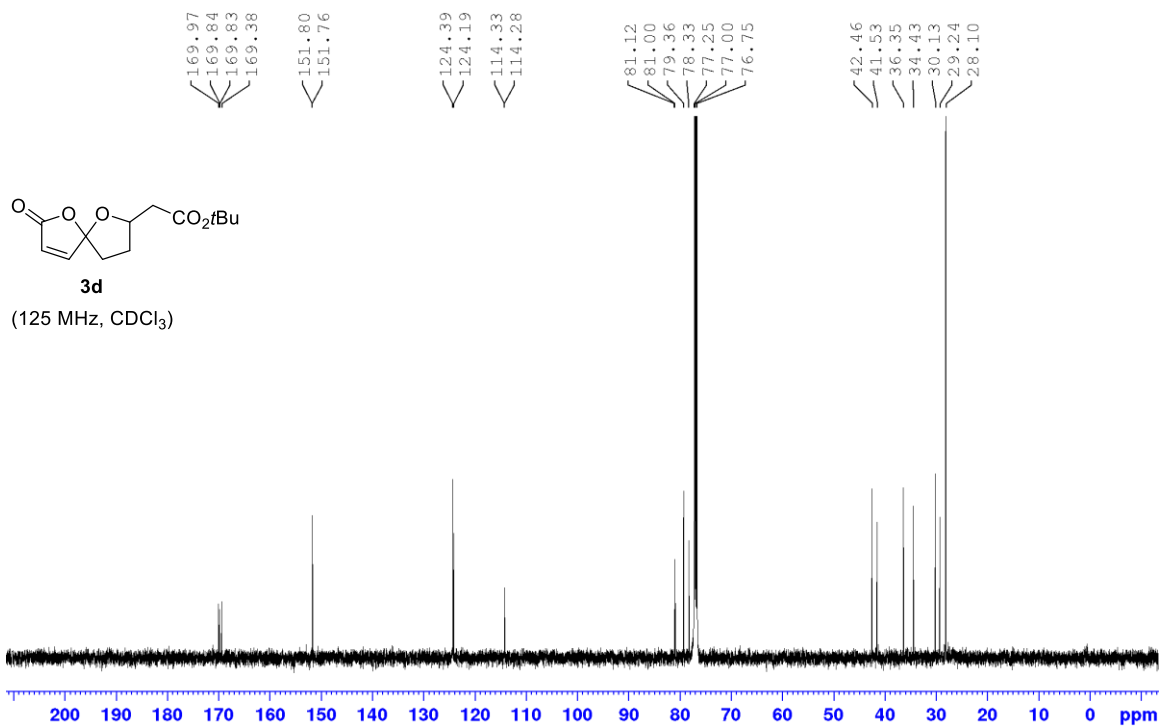
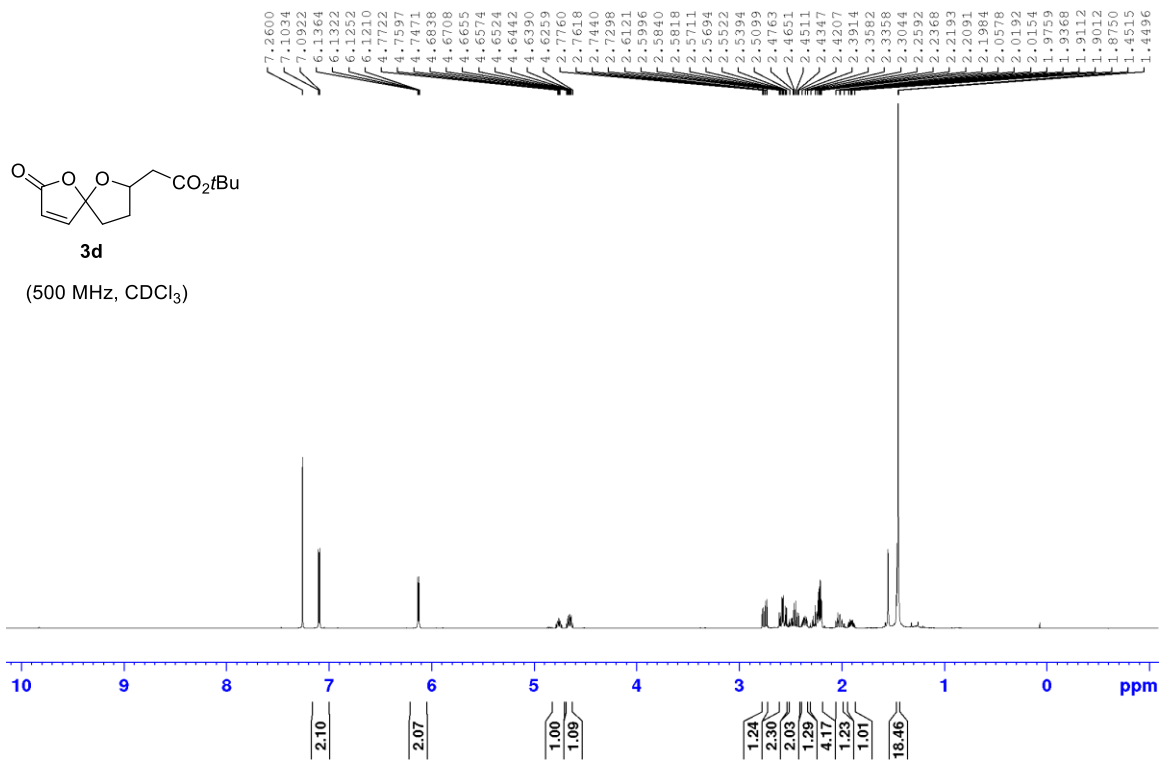


HMBC της ένωσης ia

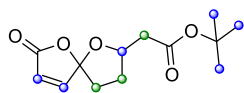


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE της ένωσης 1a



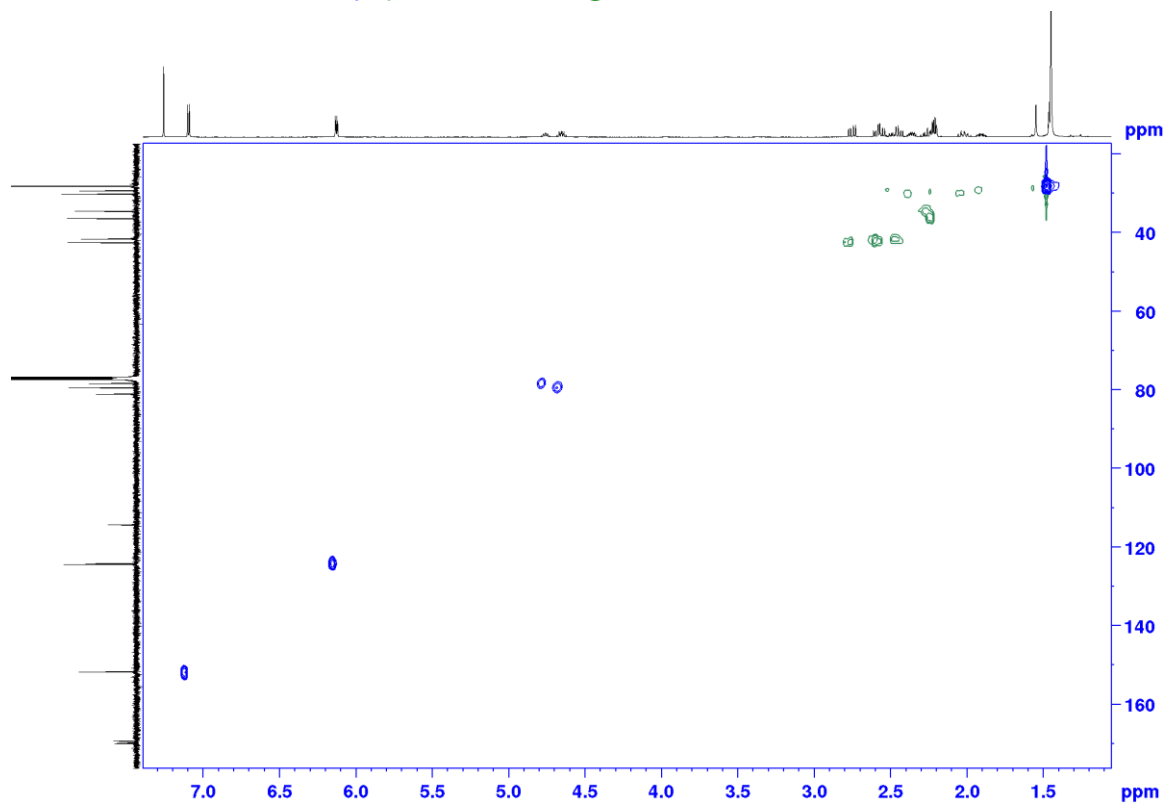


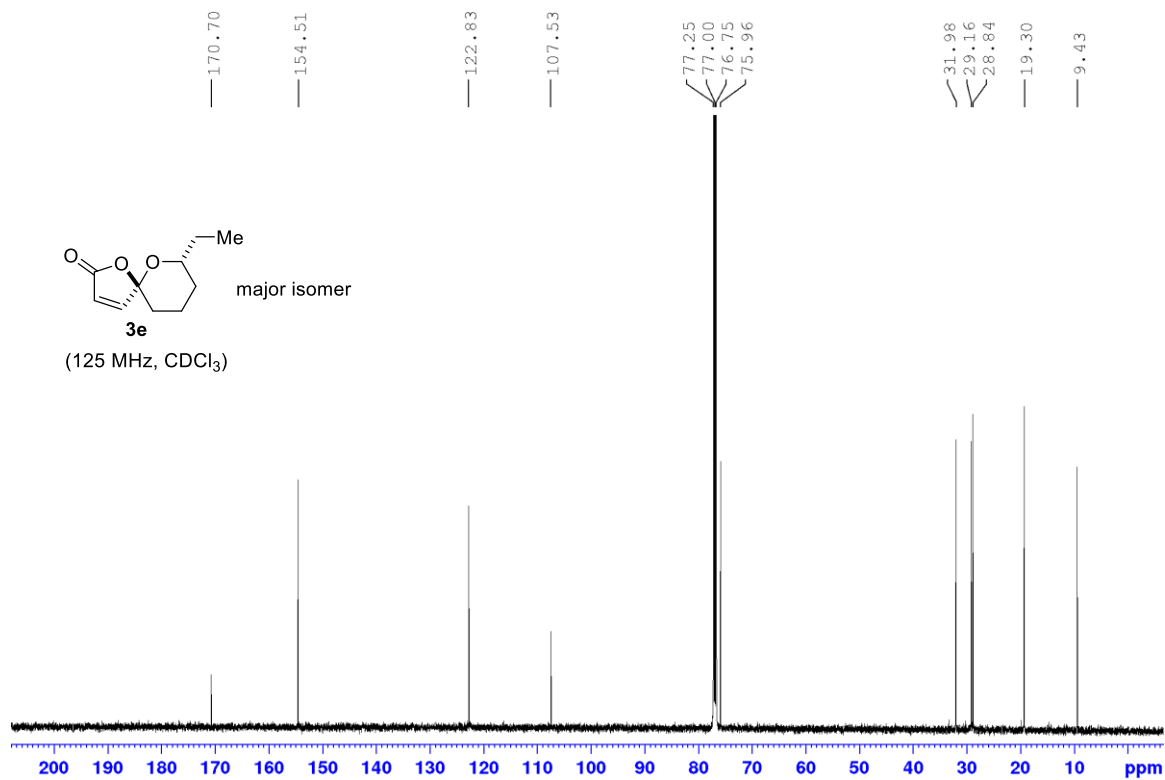
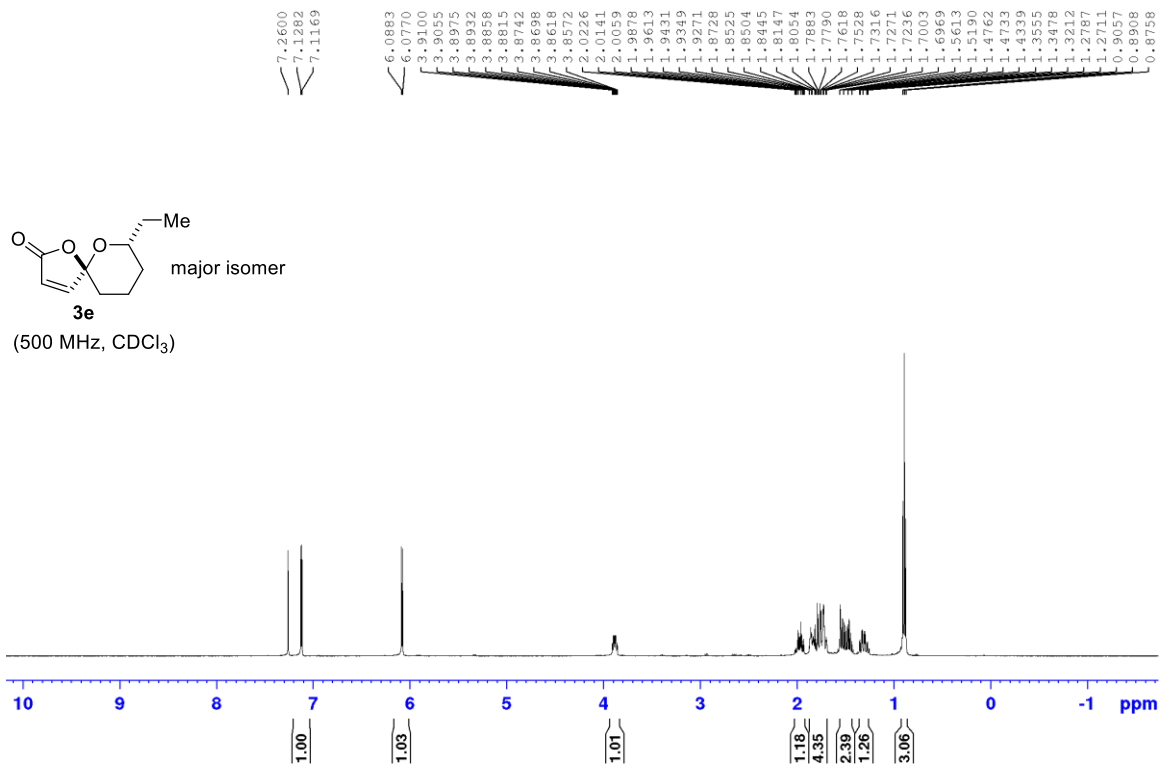
HSQC της ένωσης 3d



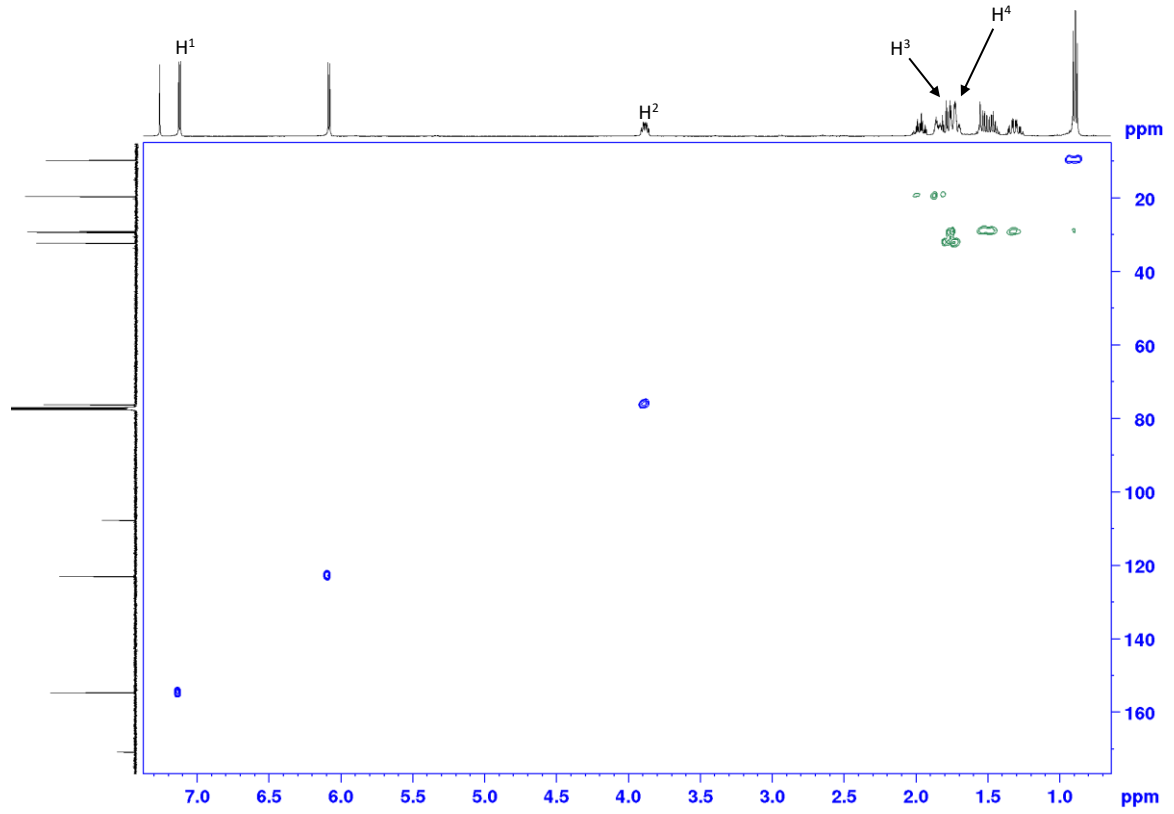
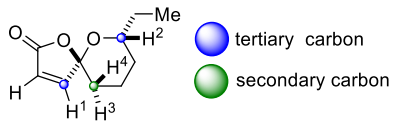
● tertiary , primary carbon

● secondary carbon

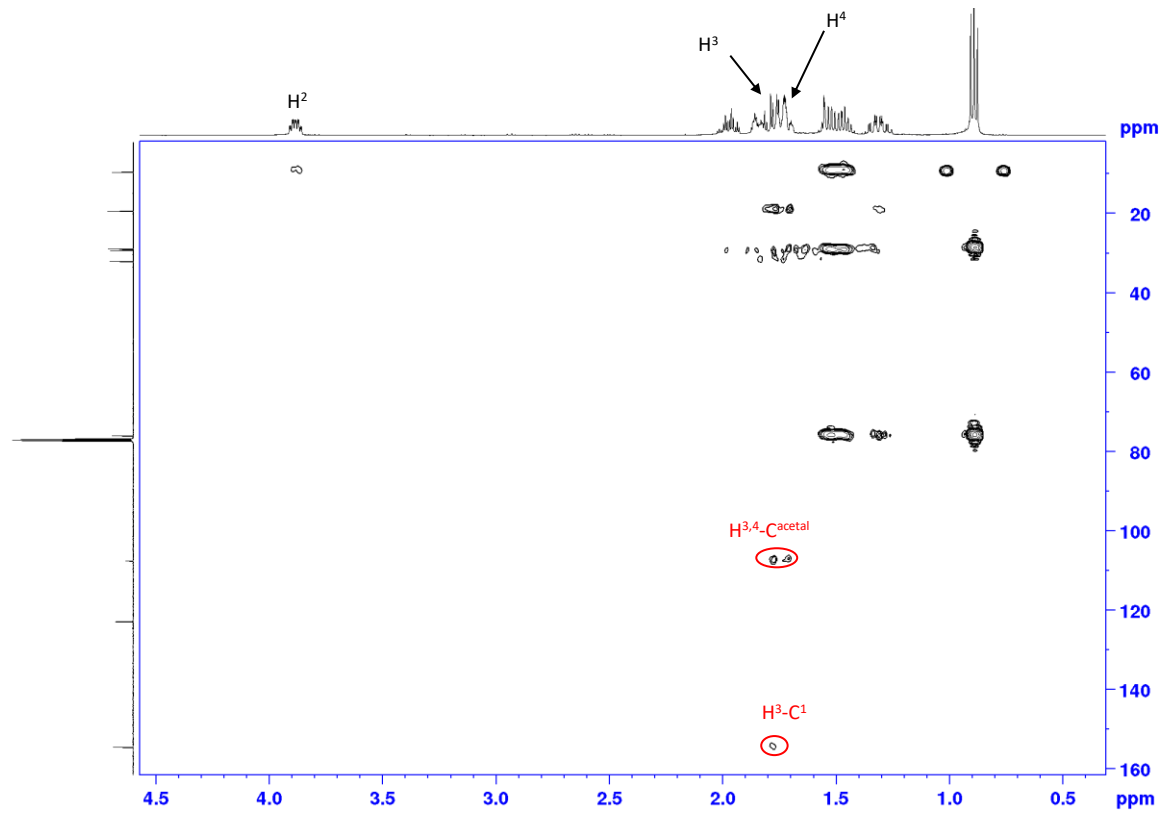
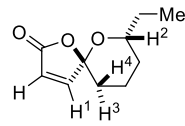




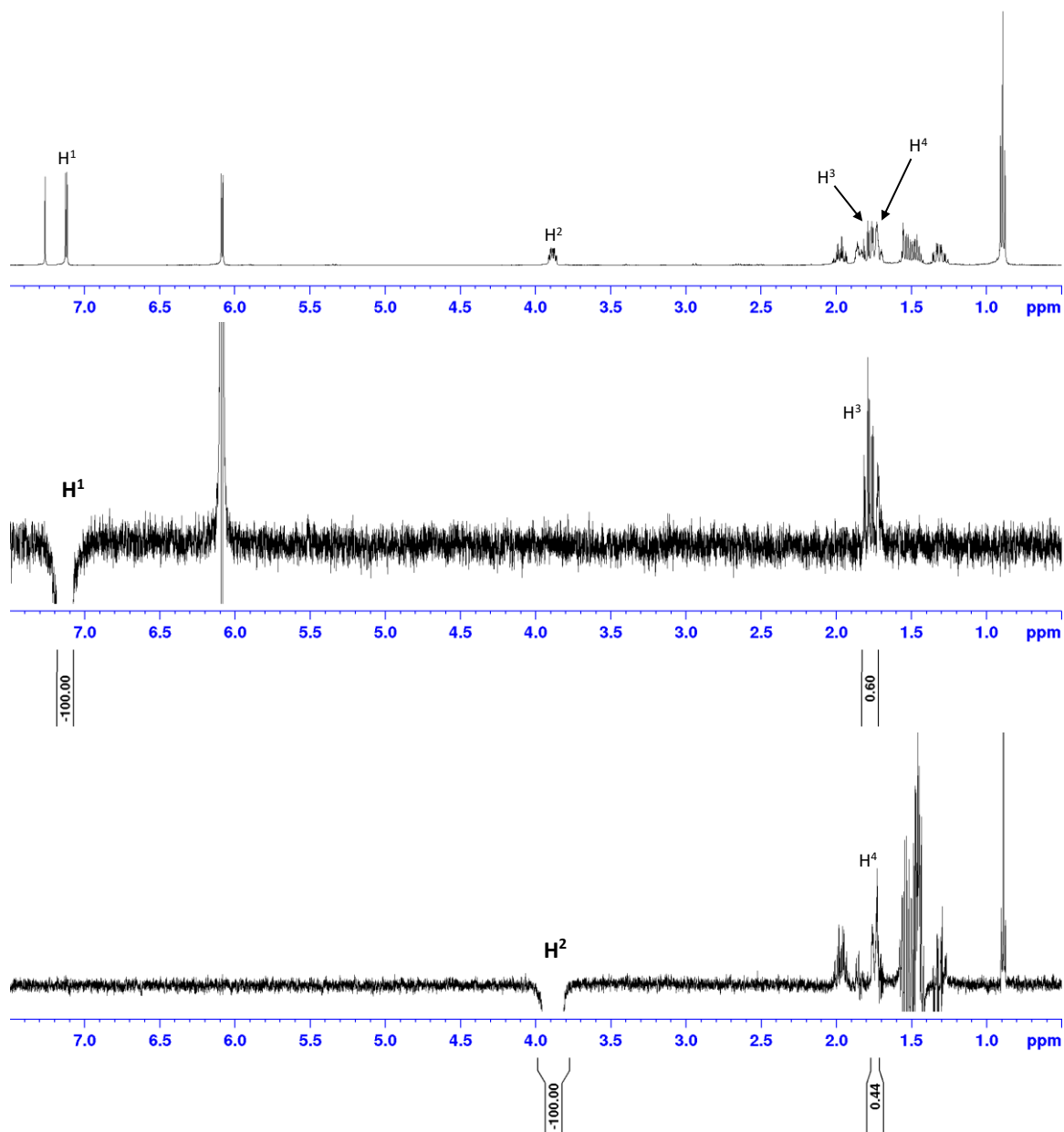
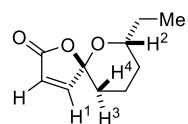
HSQC του κύριου ισομερούς της ένωσης 3e

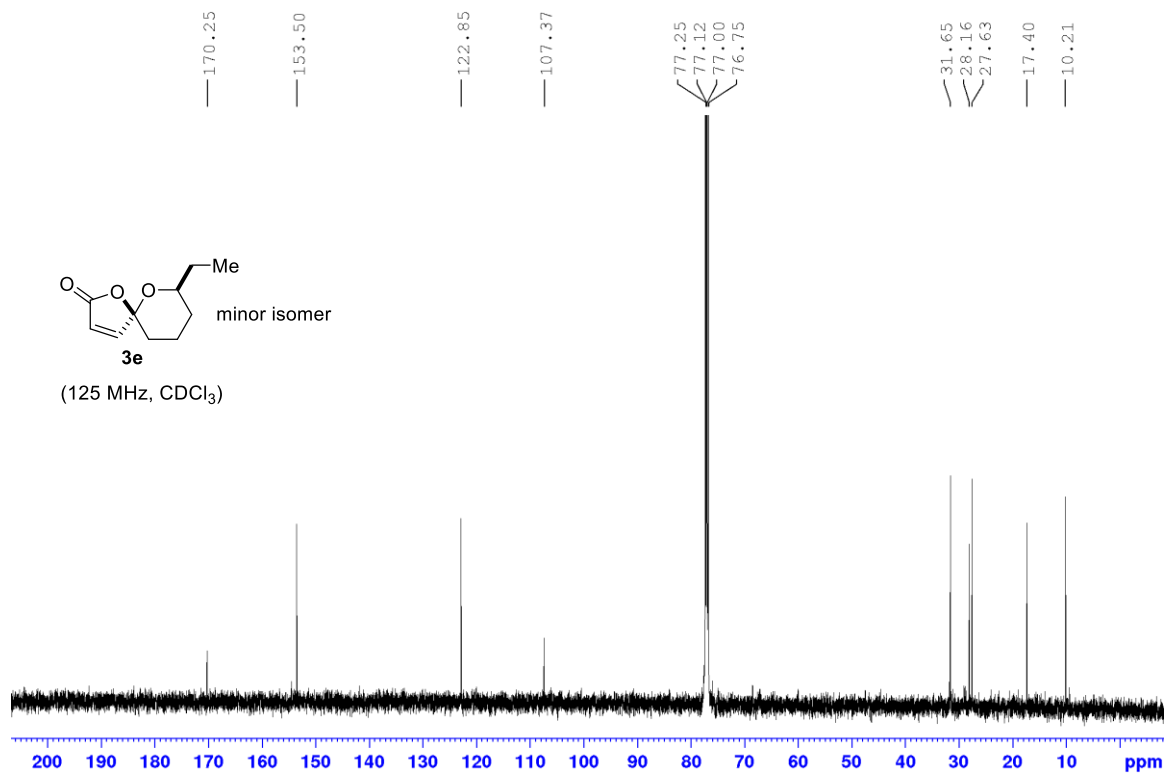
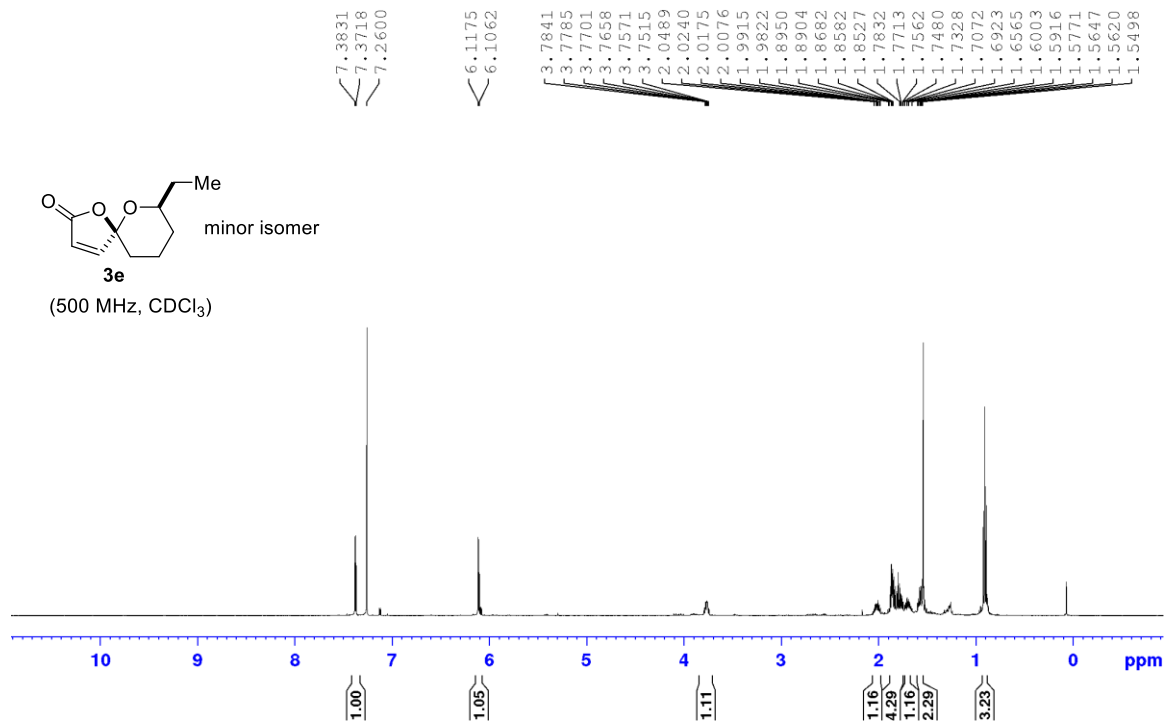


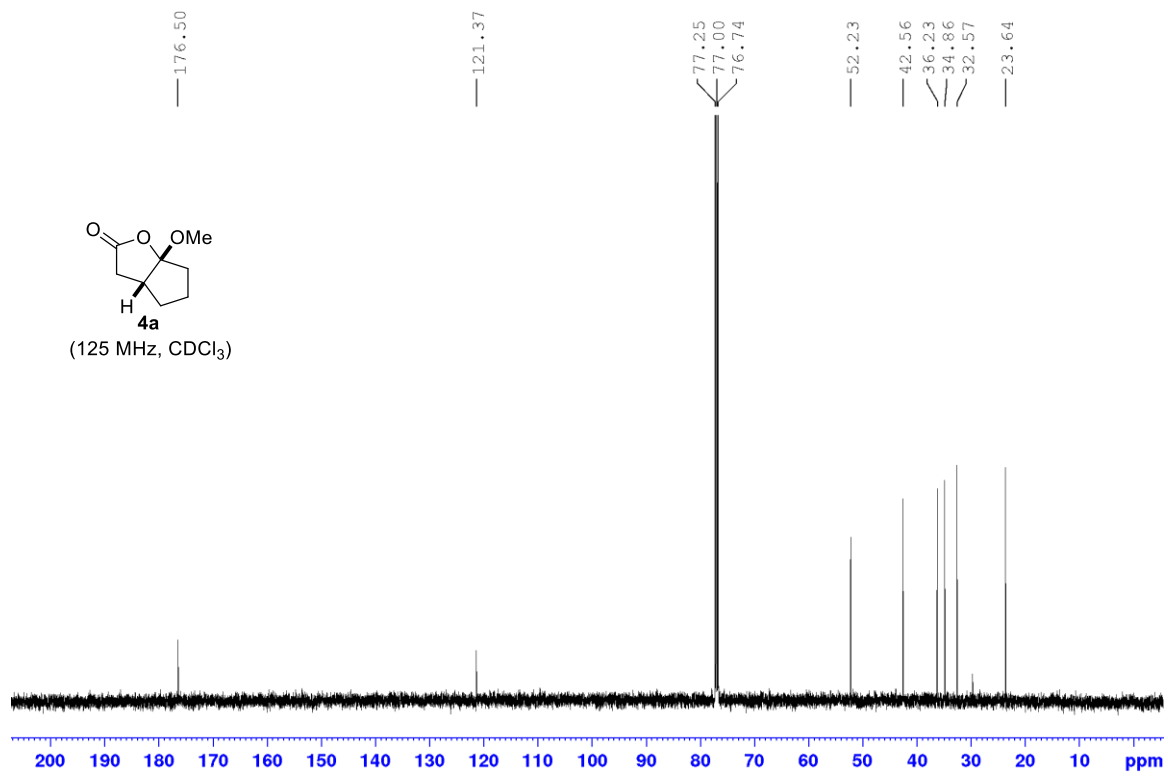
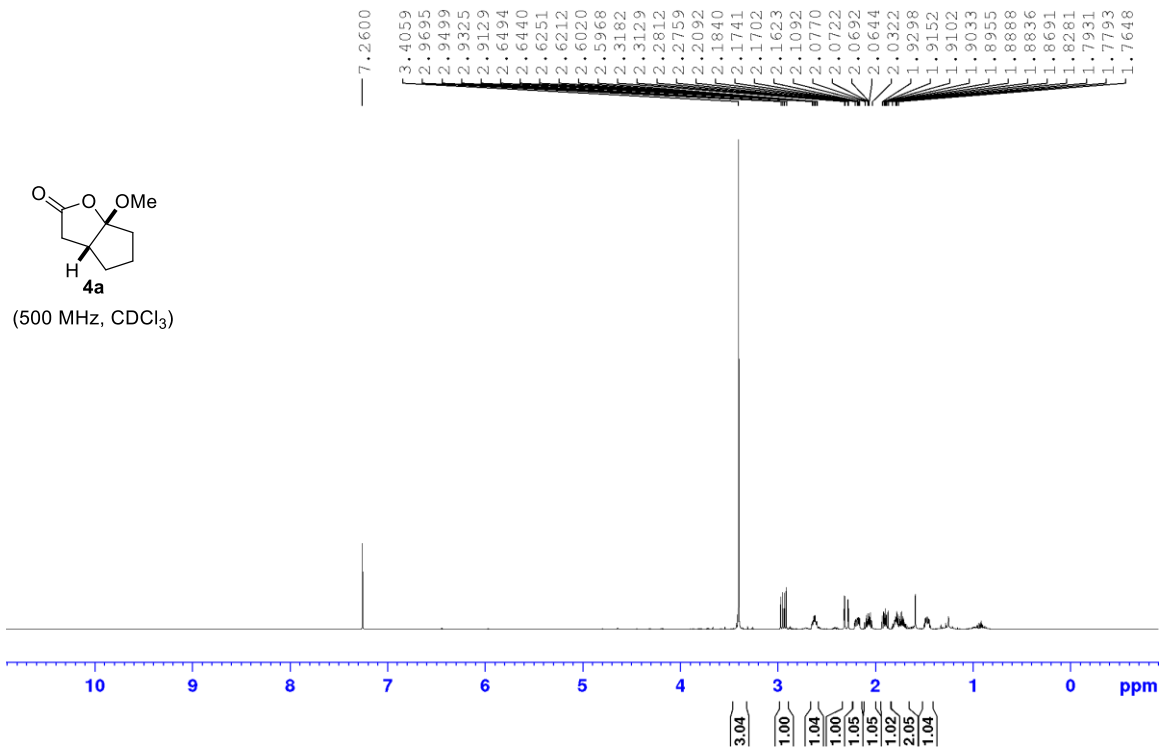
HMBC για το κύριο ισομερές της ένωσης 3e

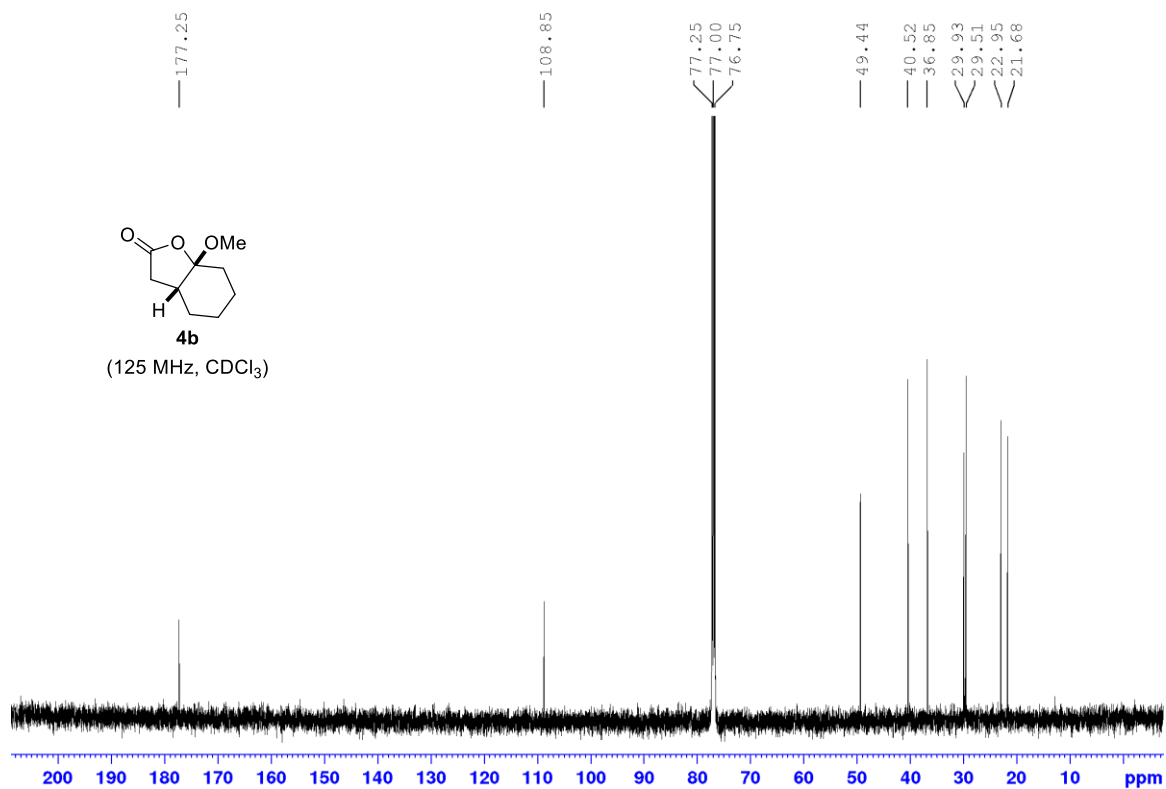
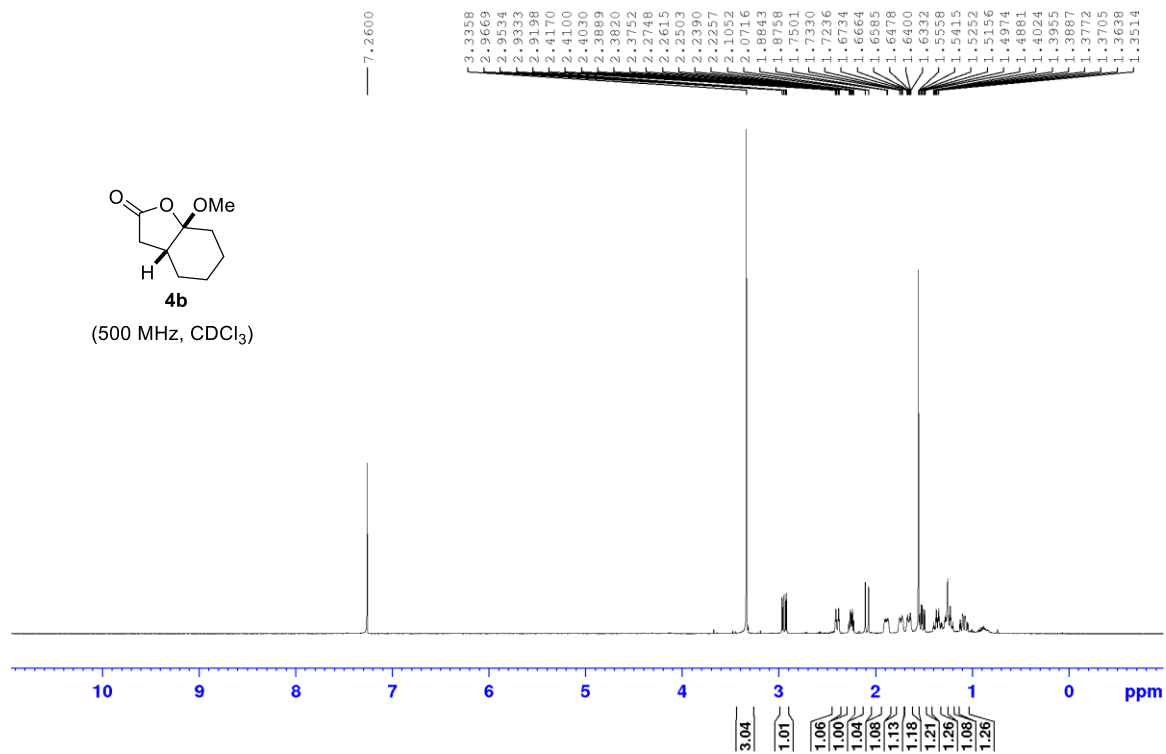


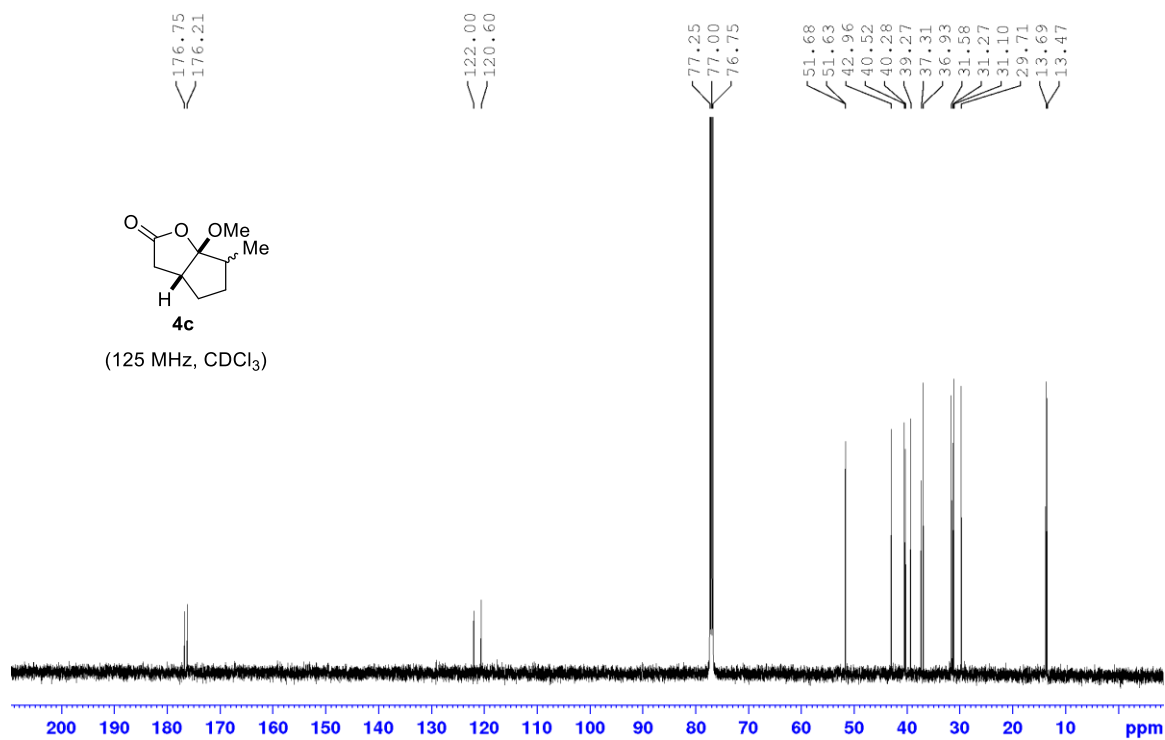
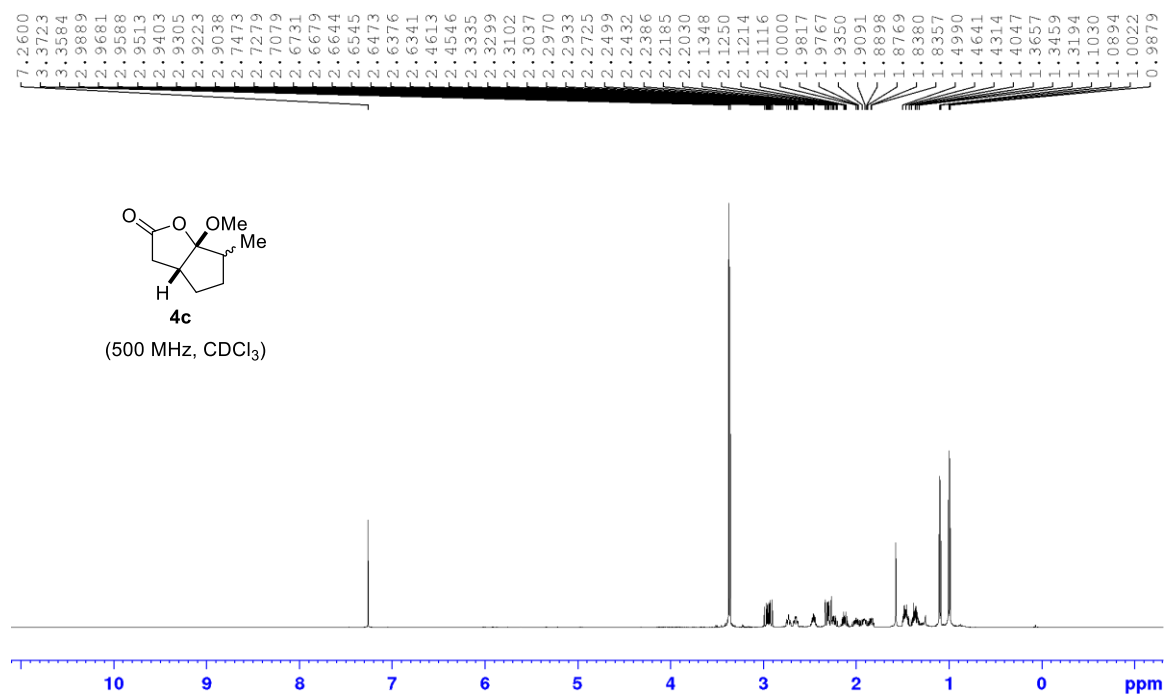
Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για το κύριο ισομερές της ένωσης 3e

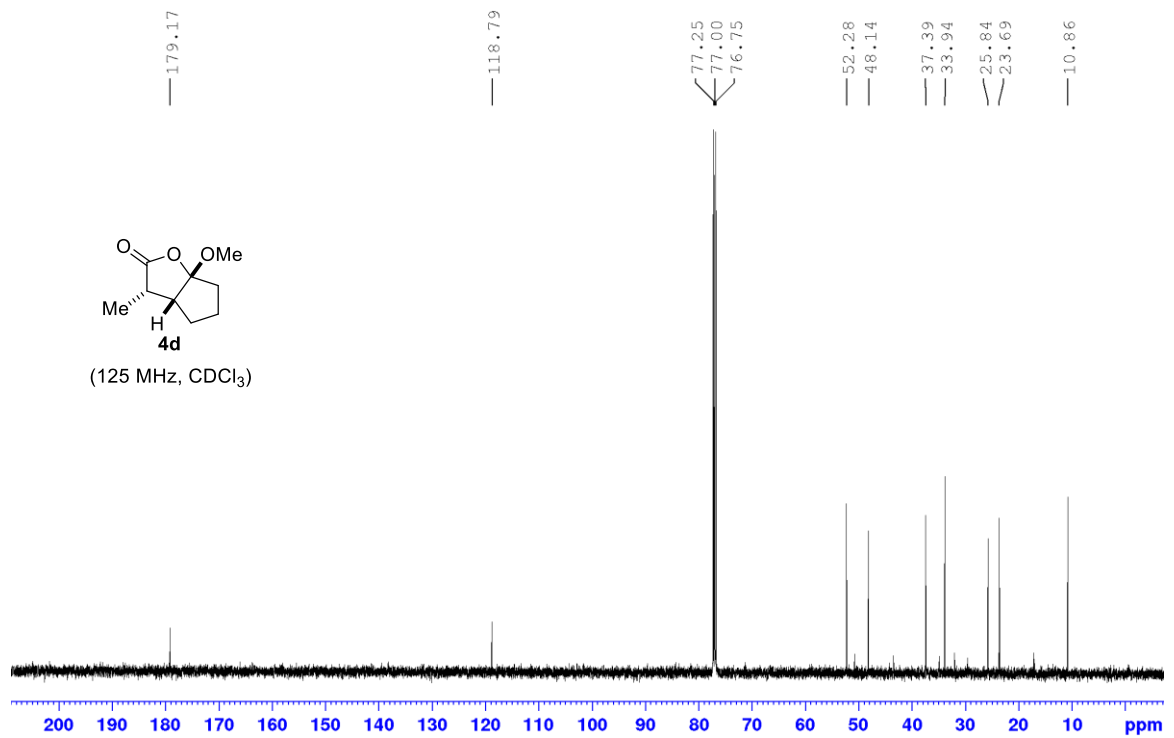
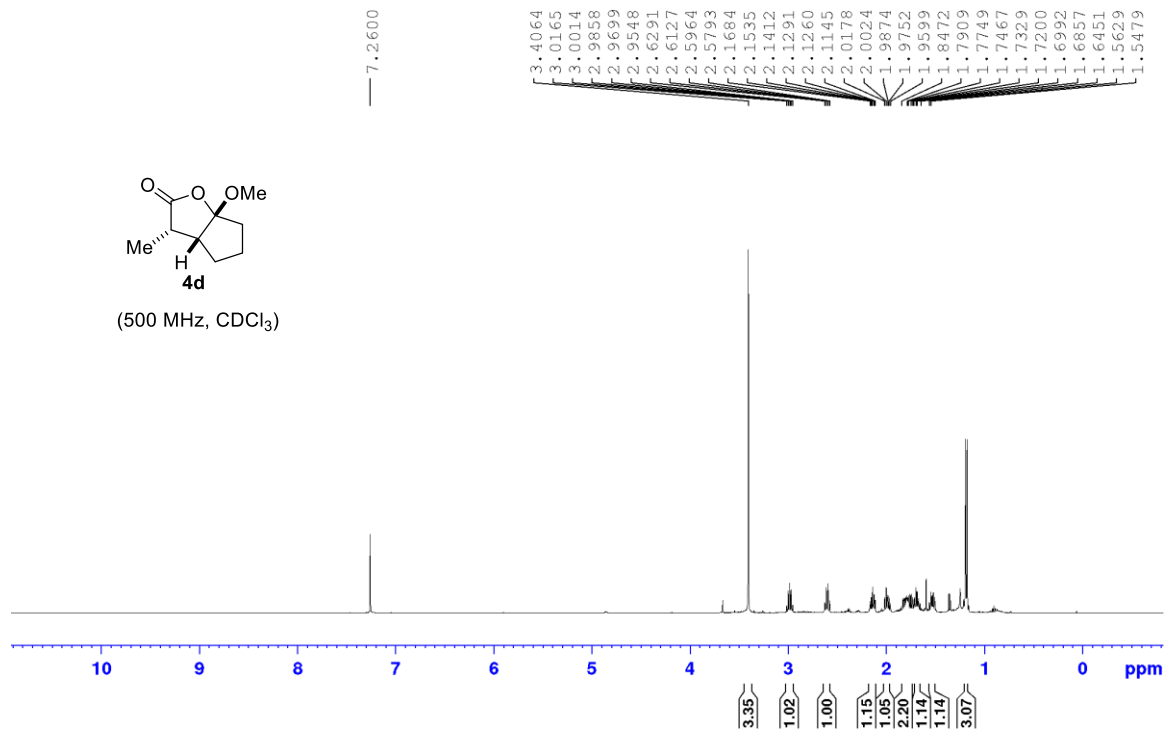




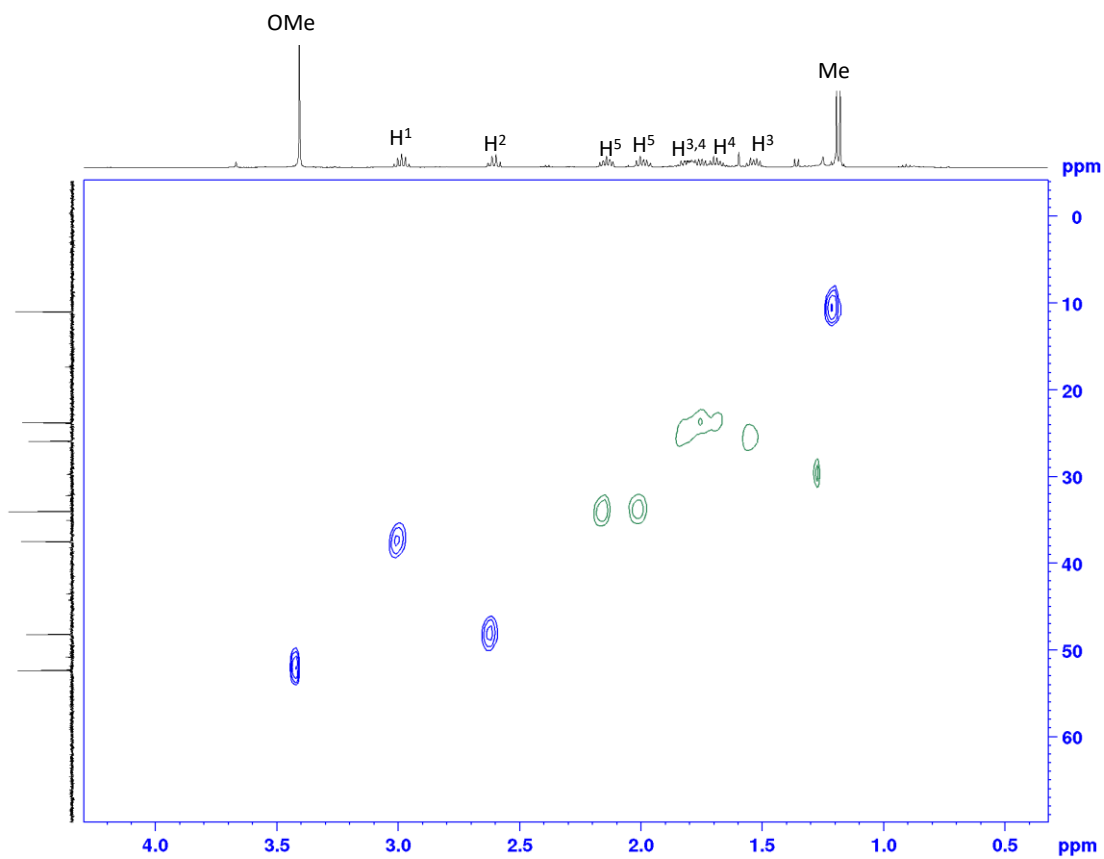
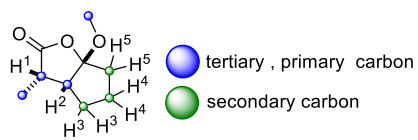




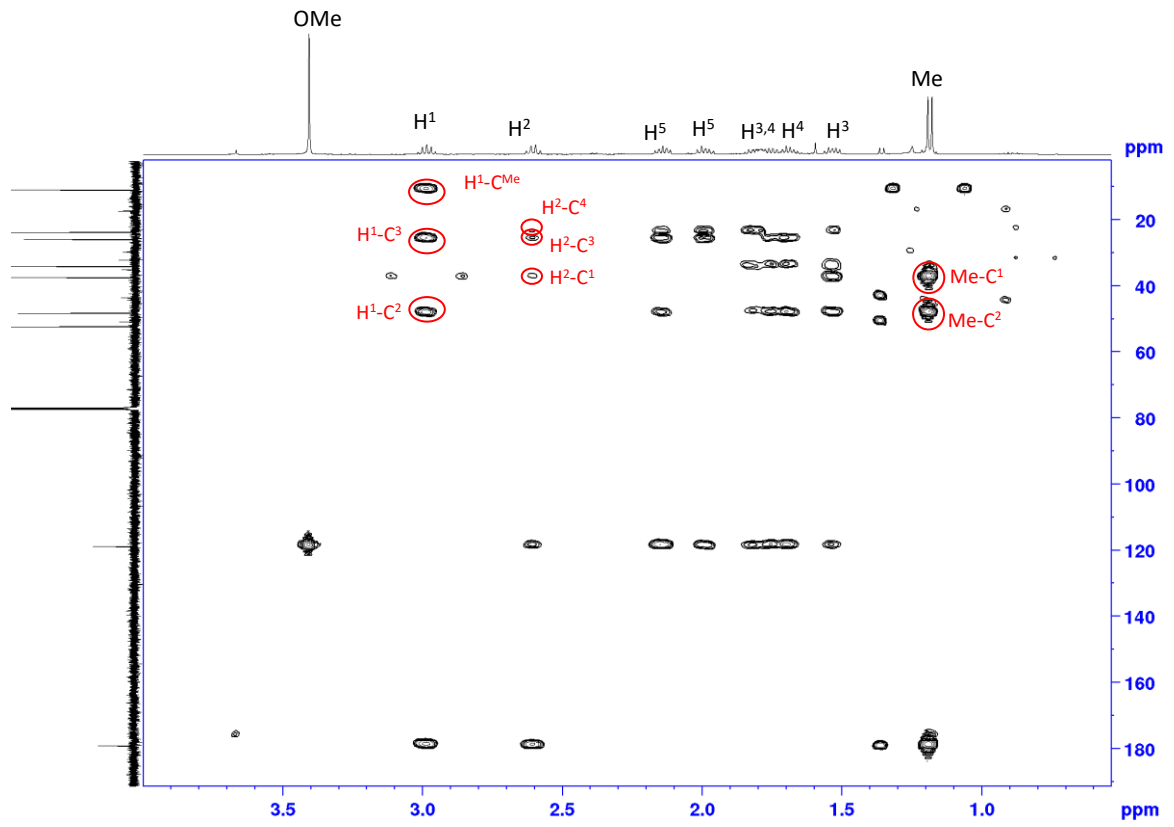
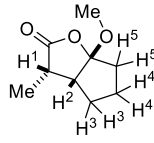




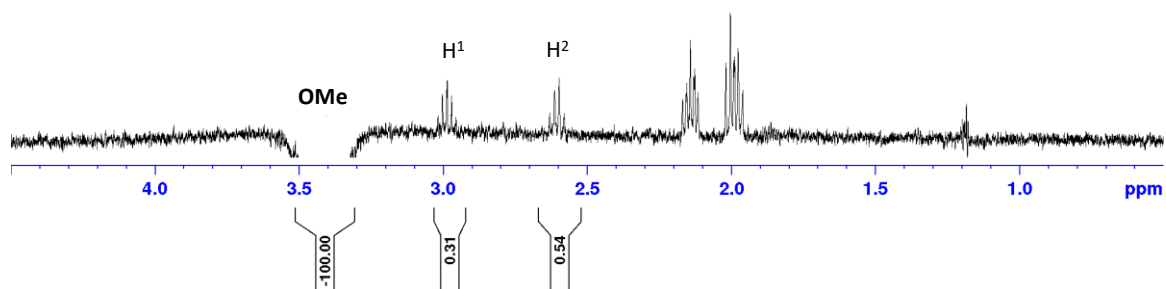
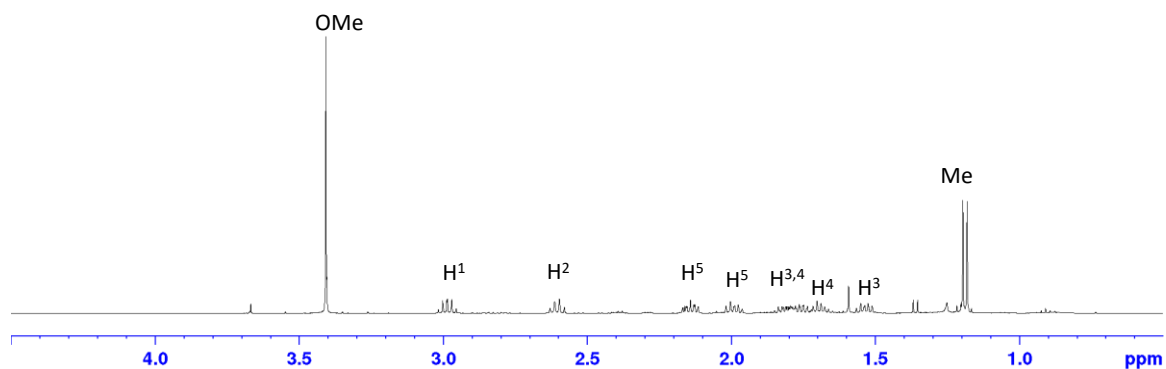
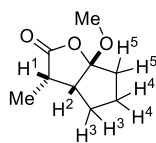
HSQC της ένωσης 4d

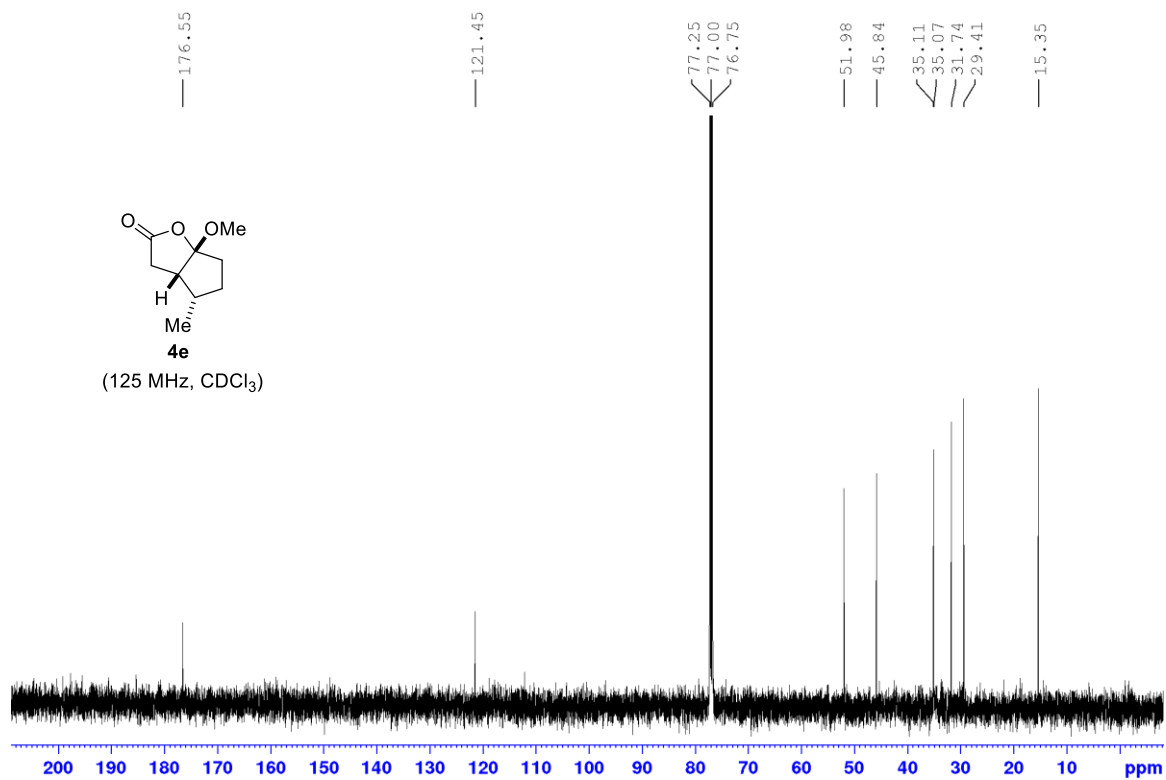
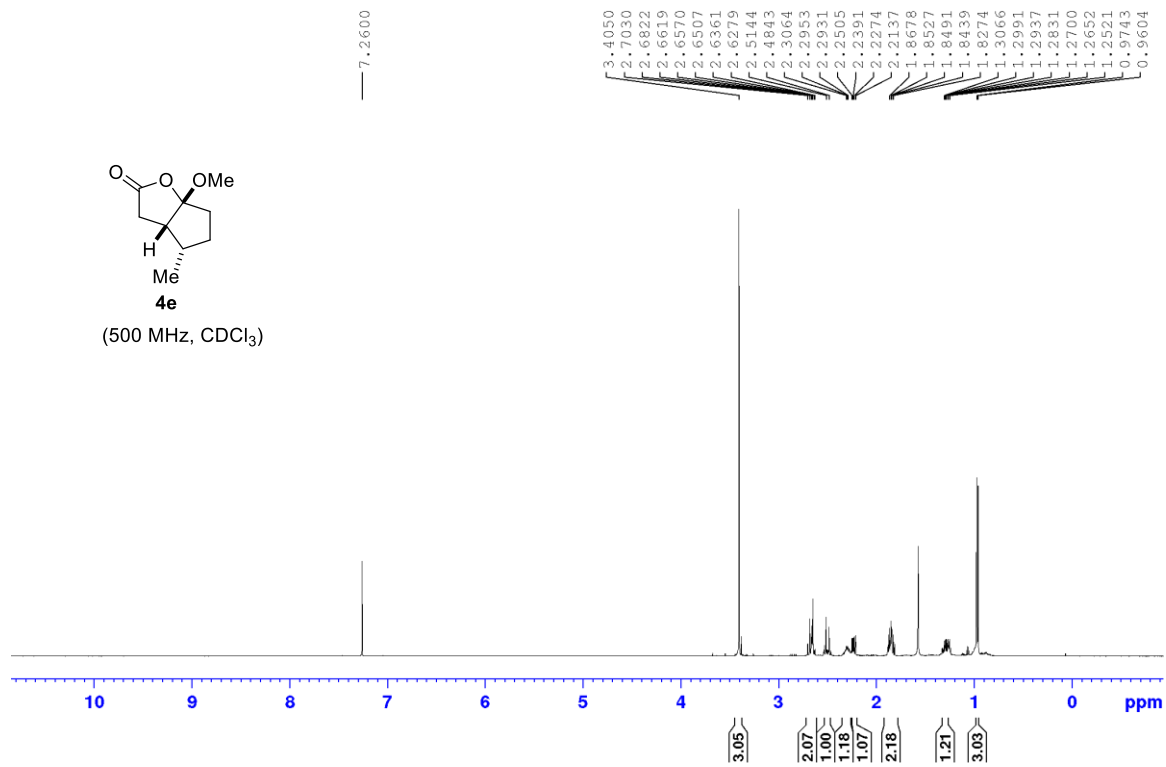


HMBC της ένωσης 4d

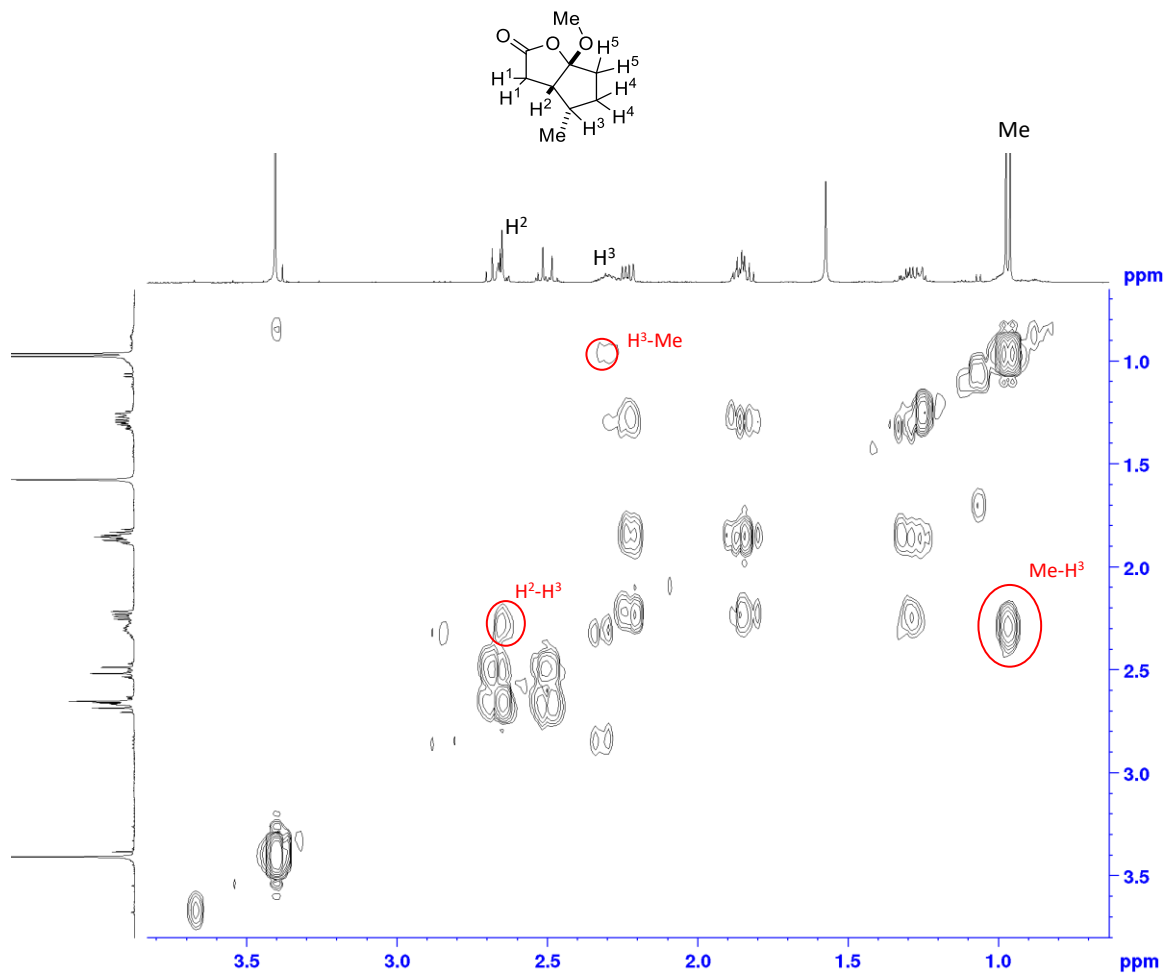


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE της ένωσης 4d

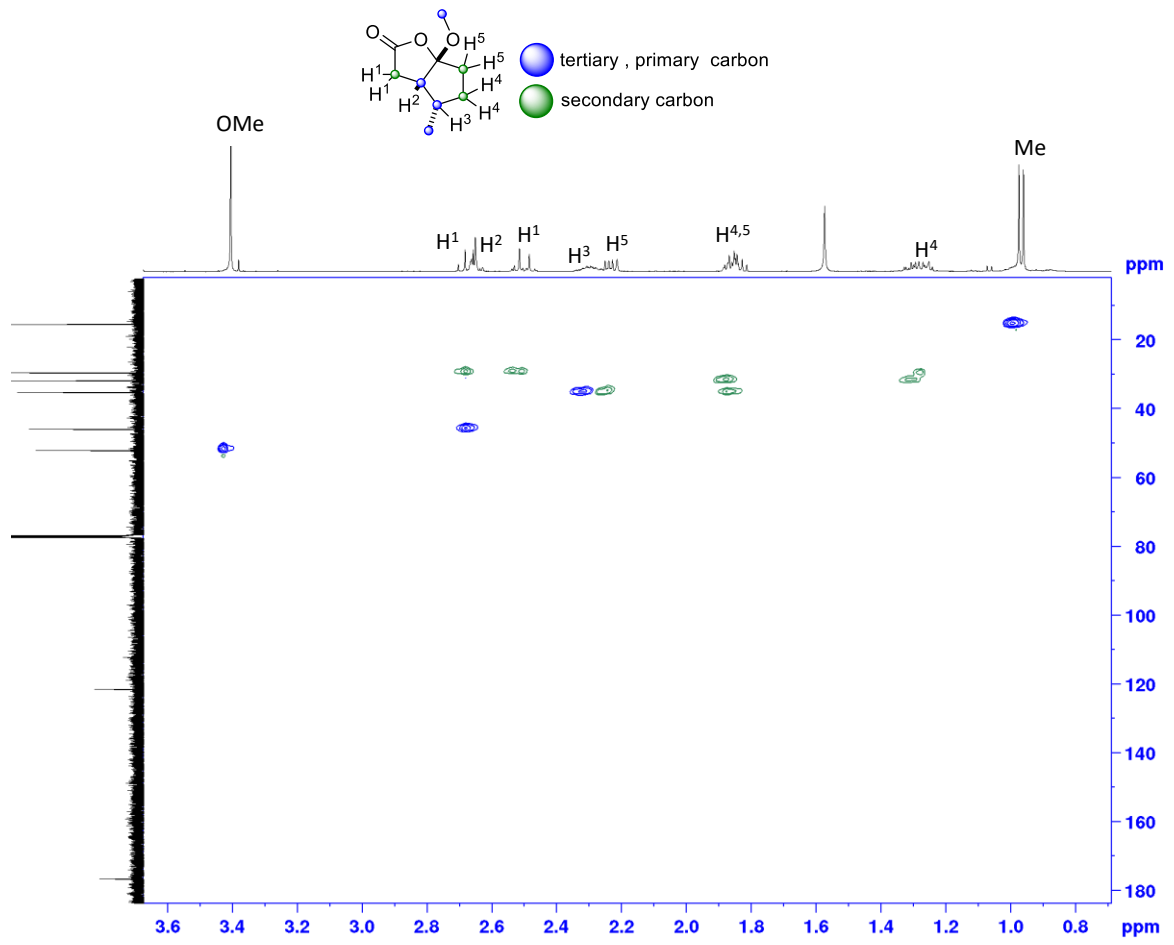




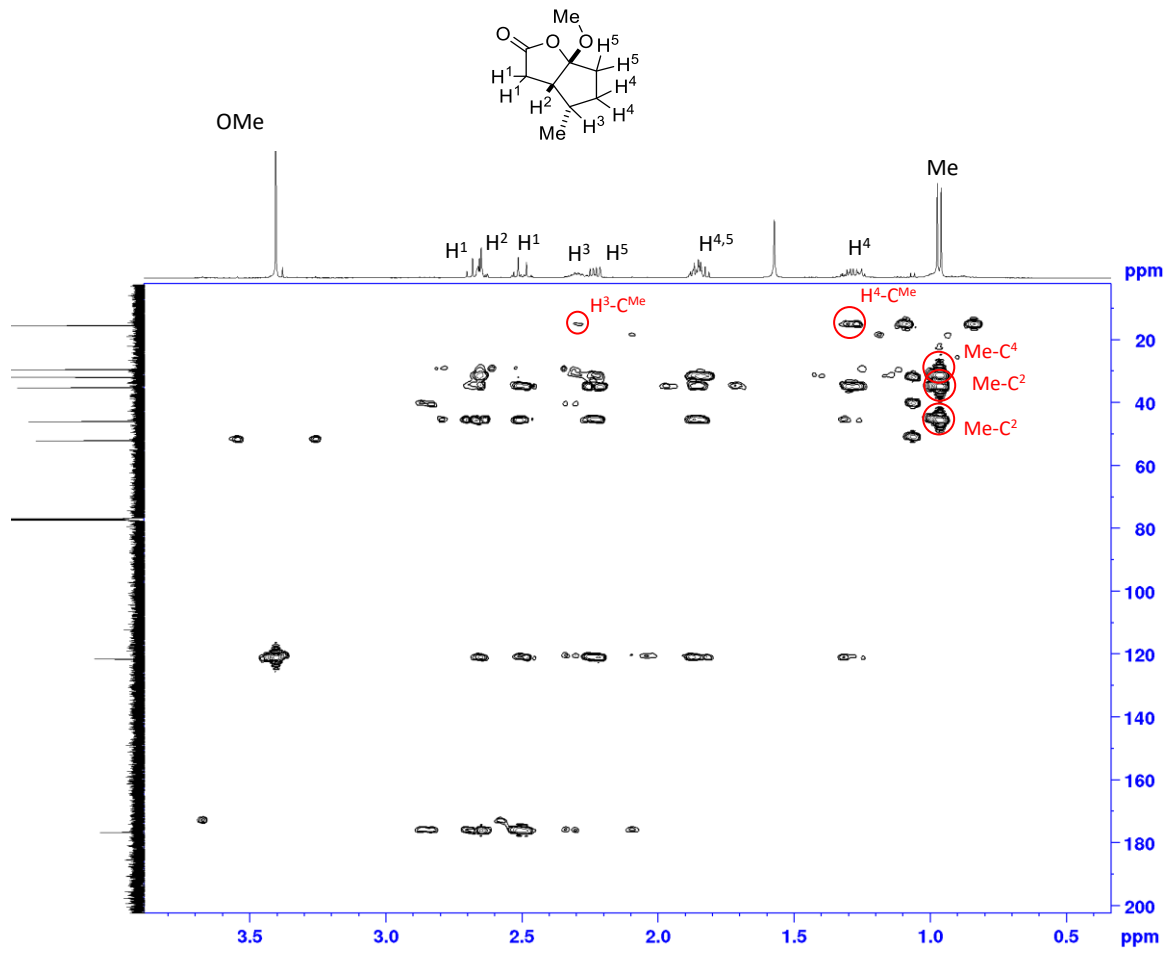
COSY της ένωσης 4e



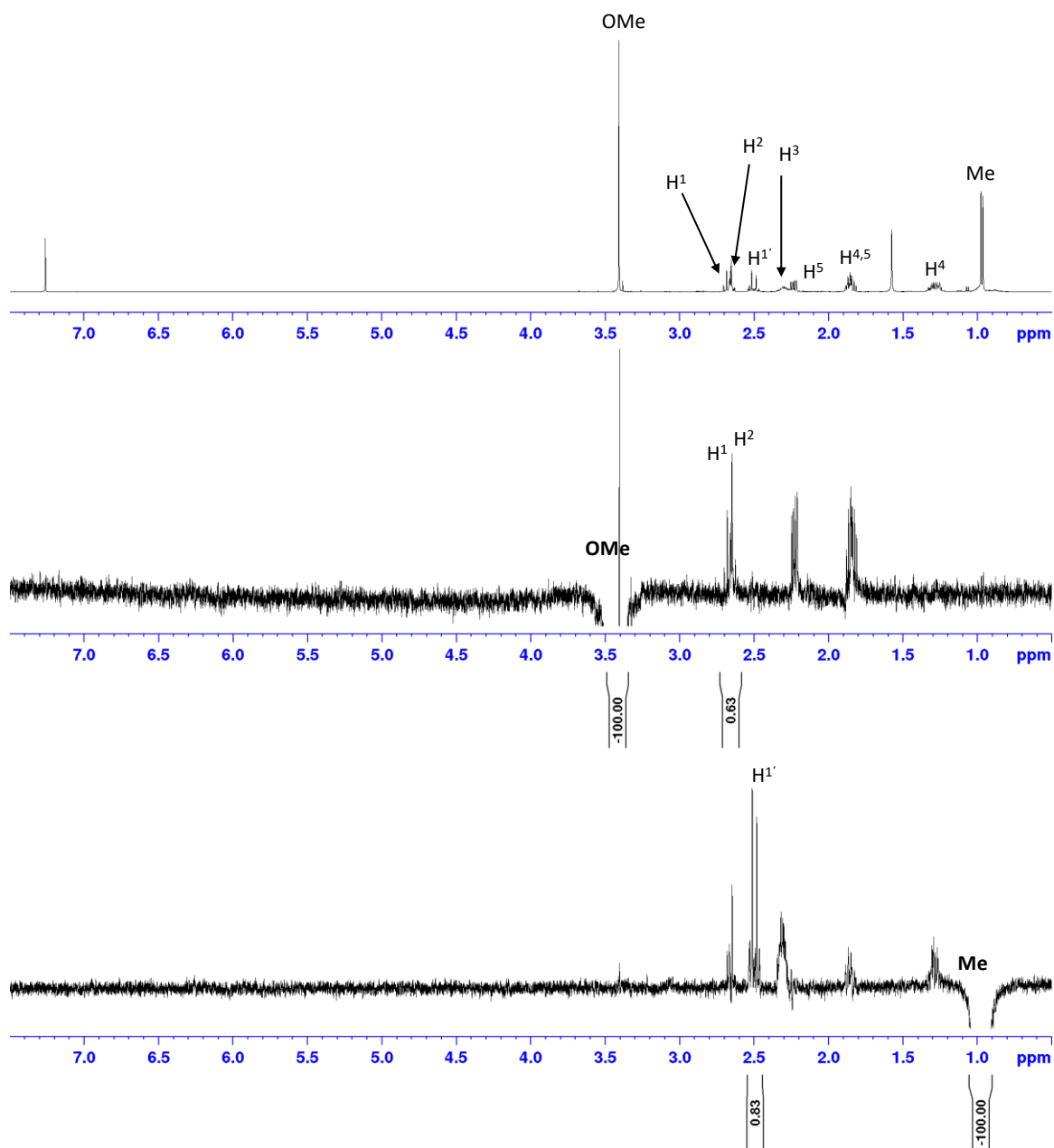
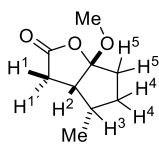
HSQC της ένωσης 4e

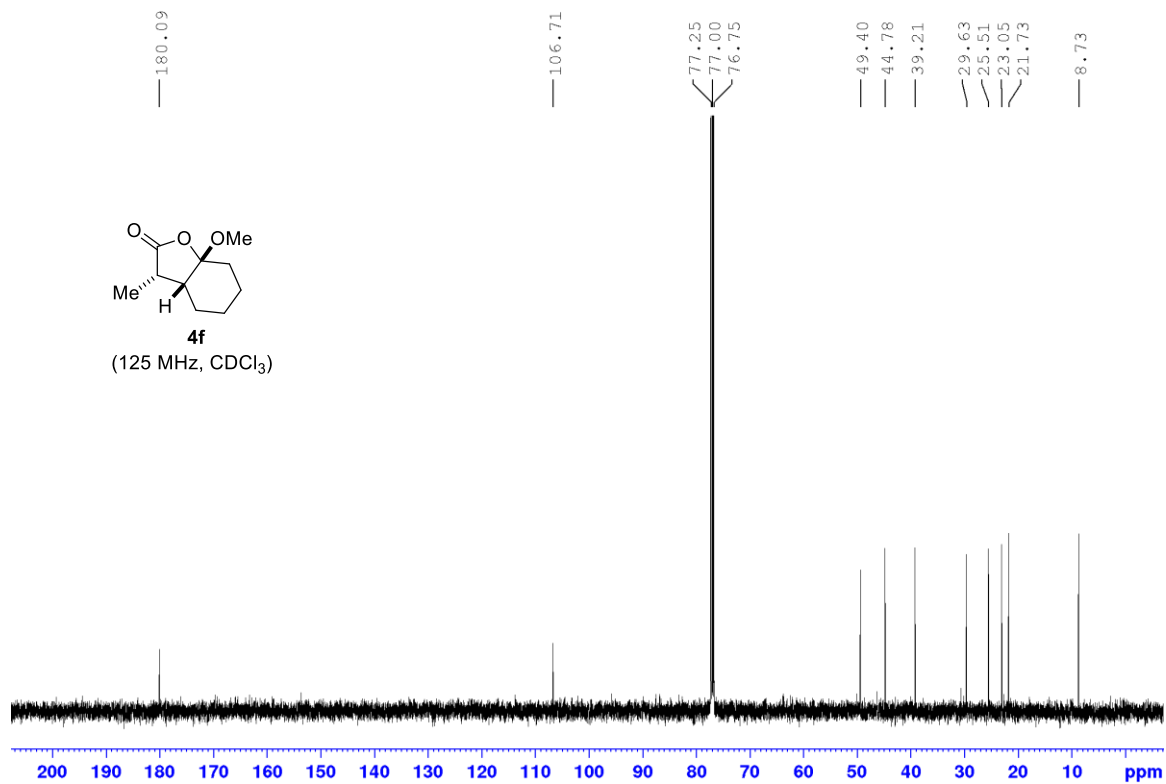
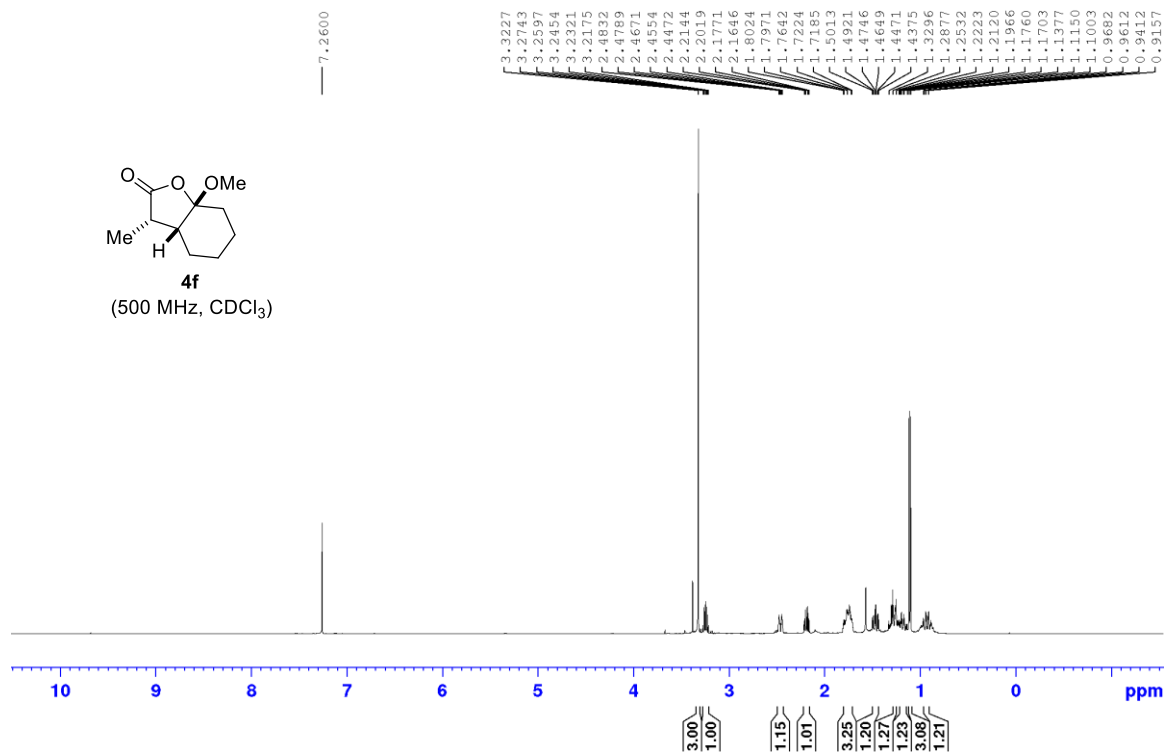


HMBC της ένωσης 4e

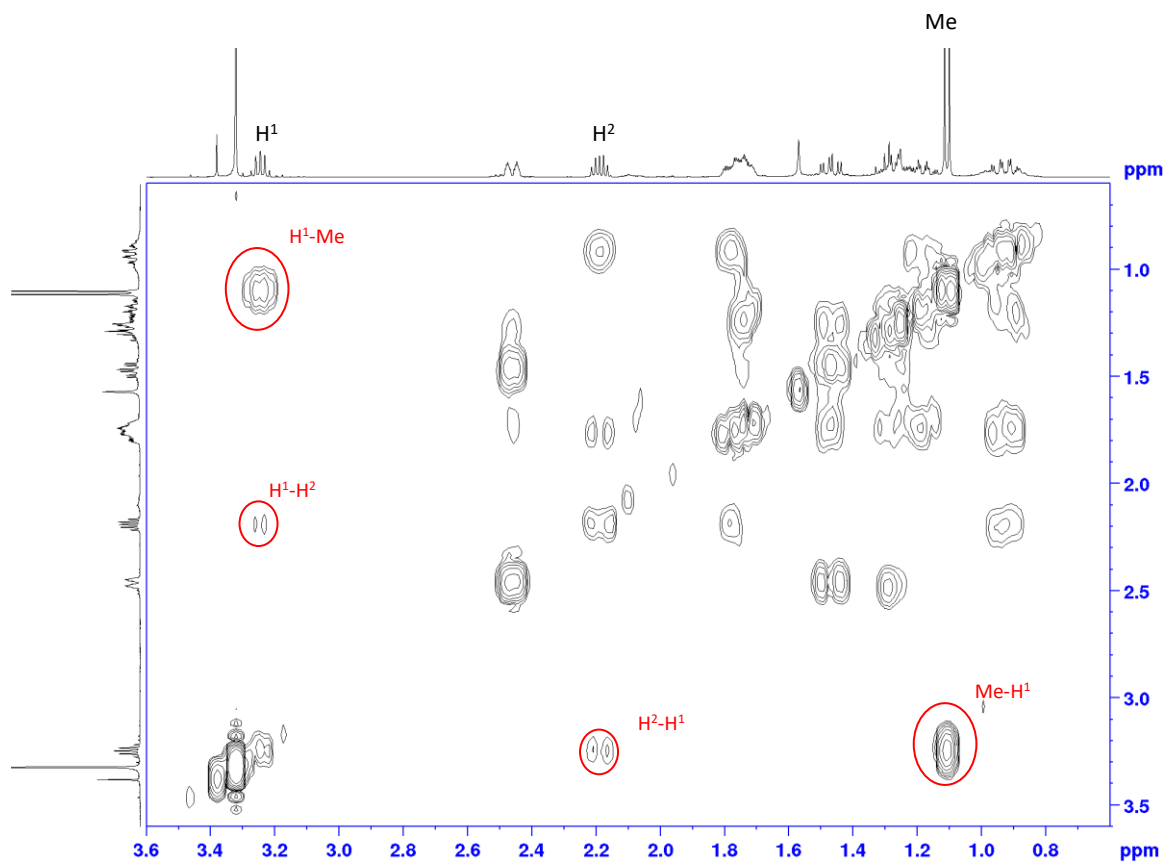
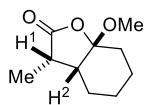


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE της ένωσης 4e

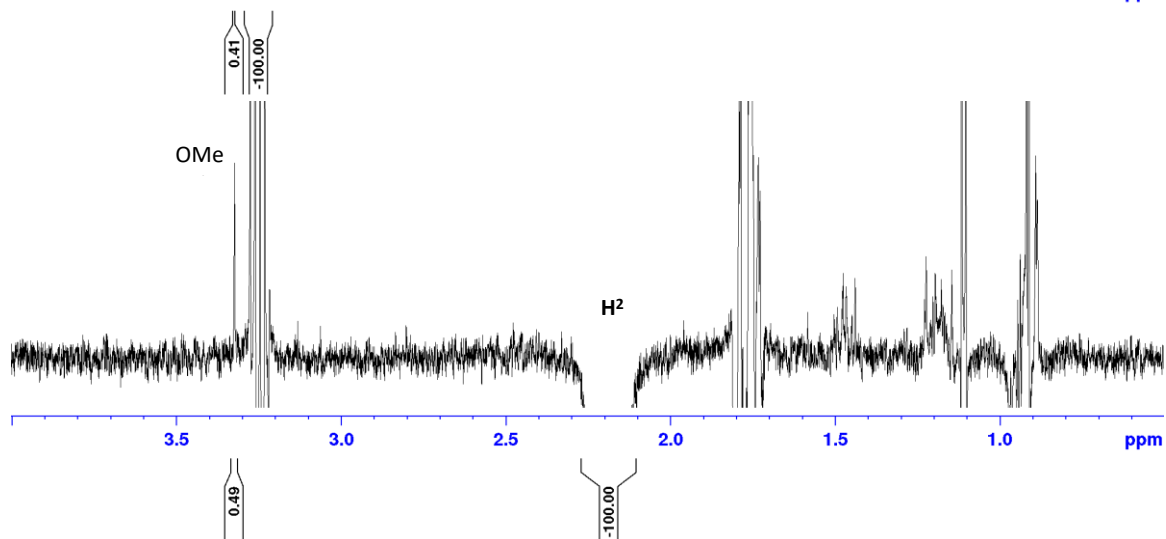
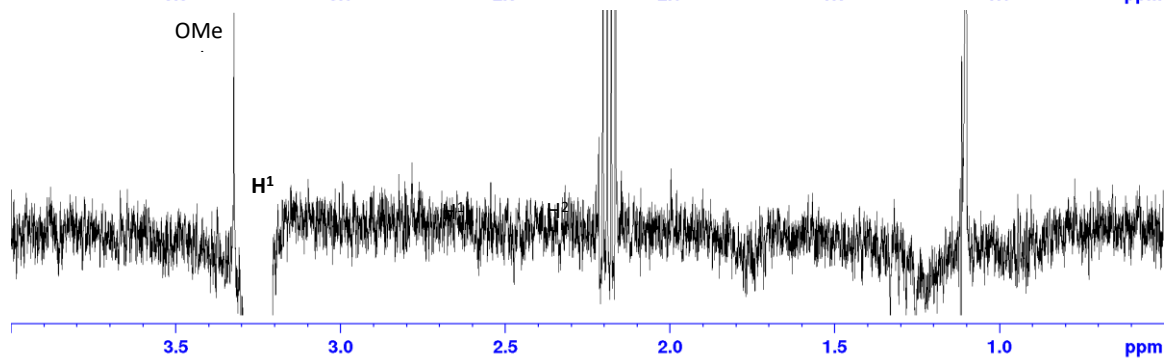
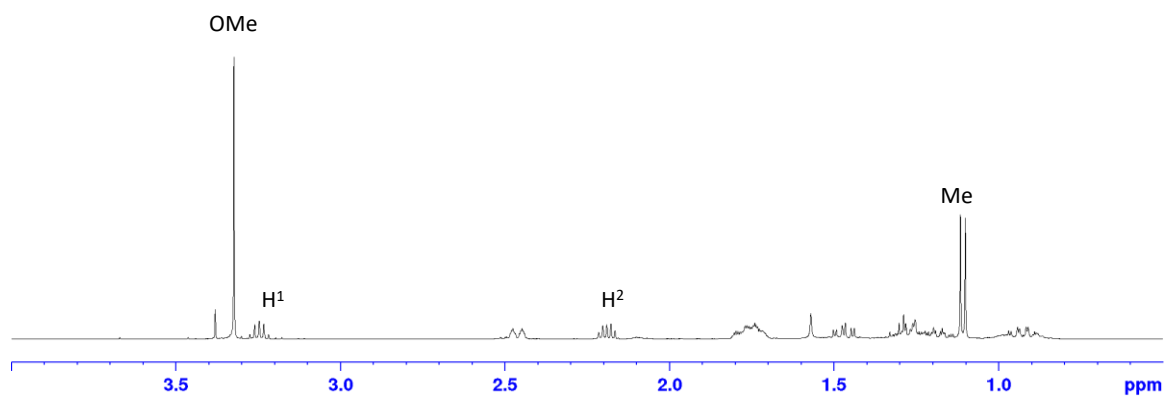
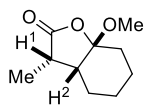


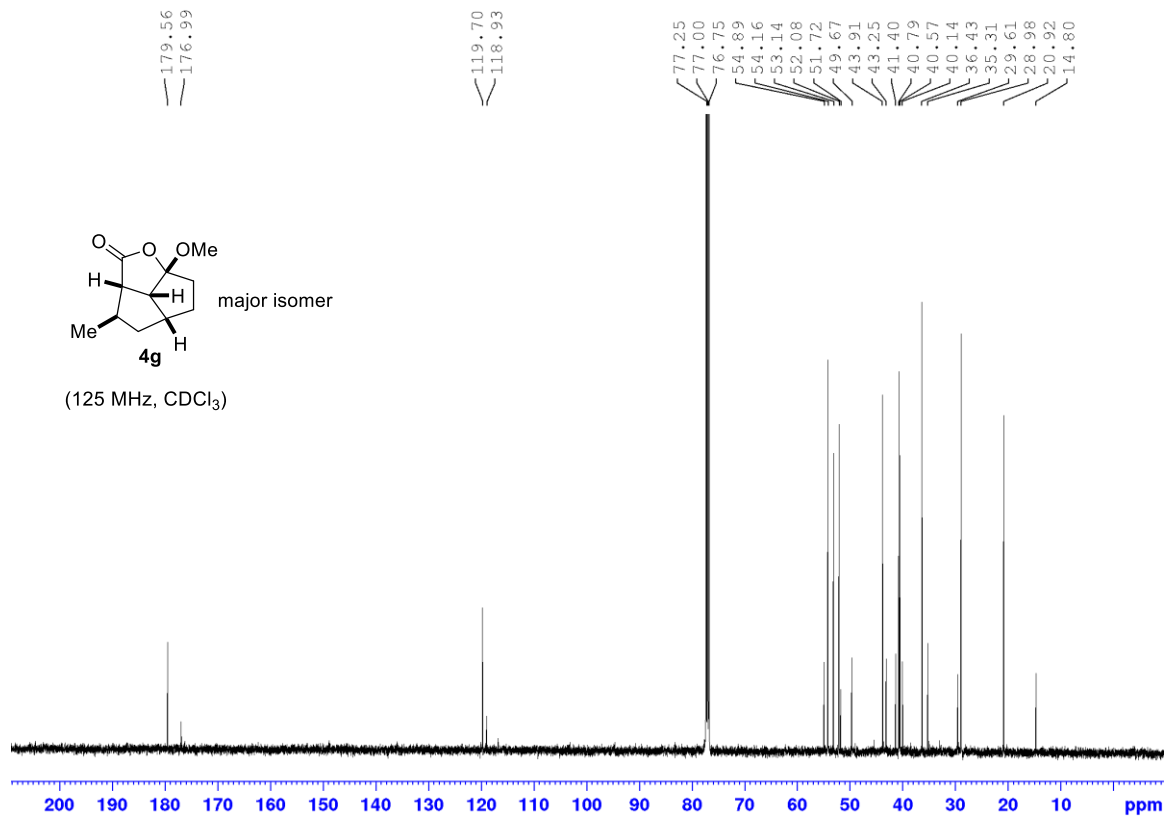
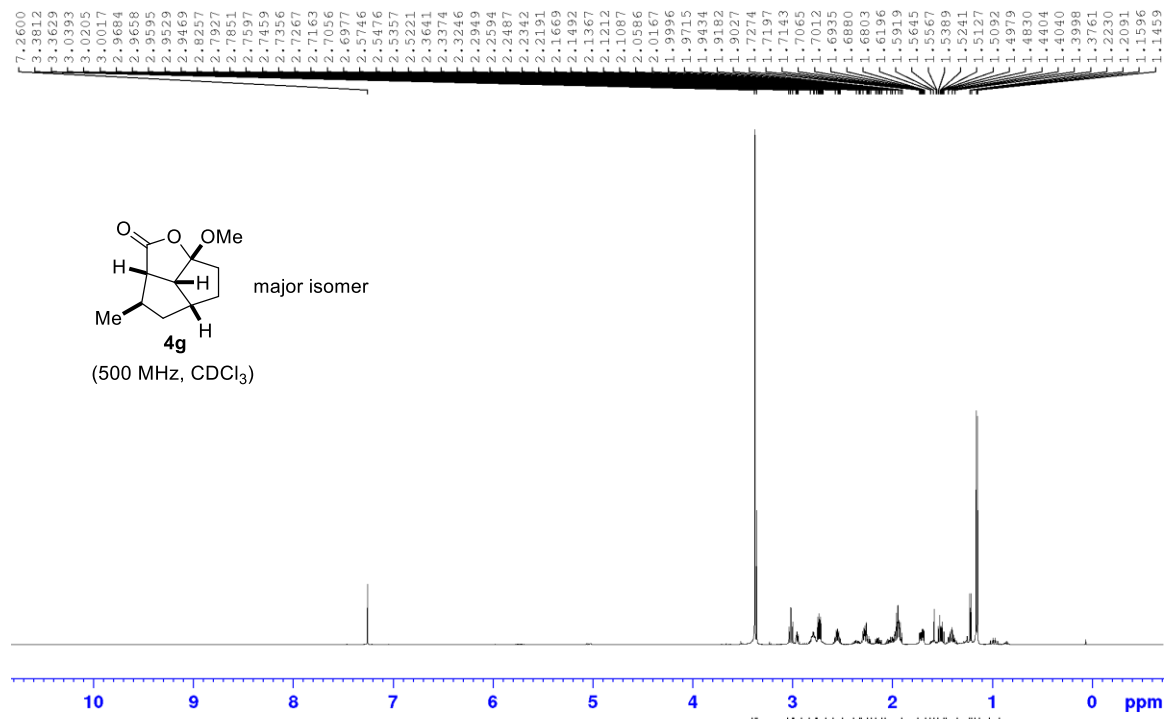


COSY της ένωσης 4f

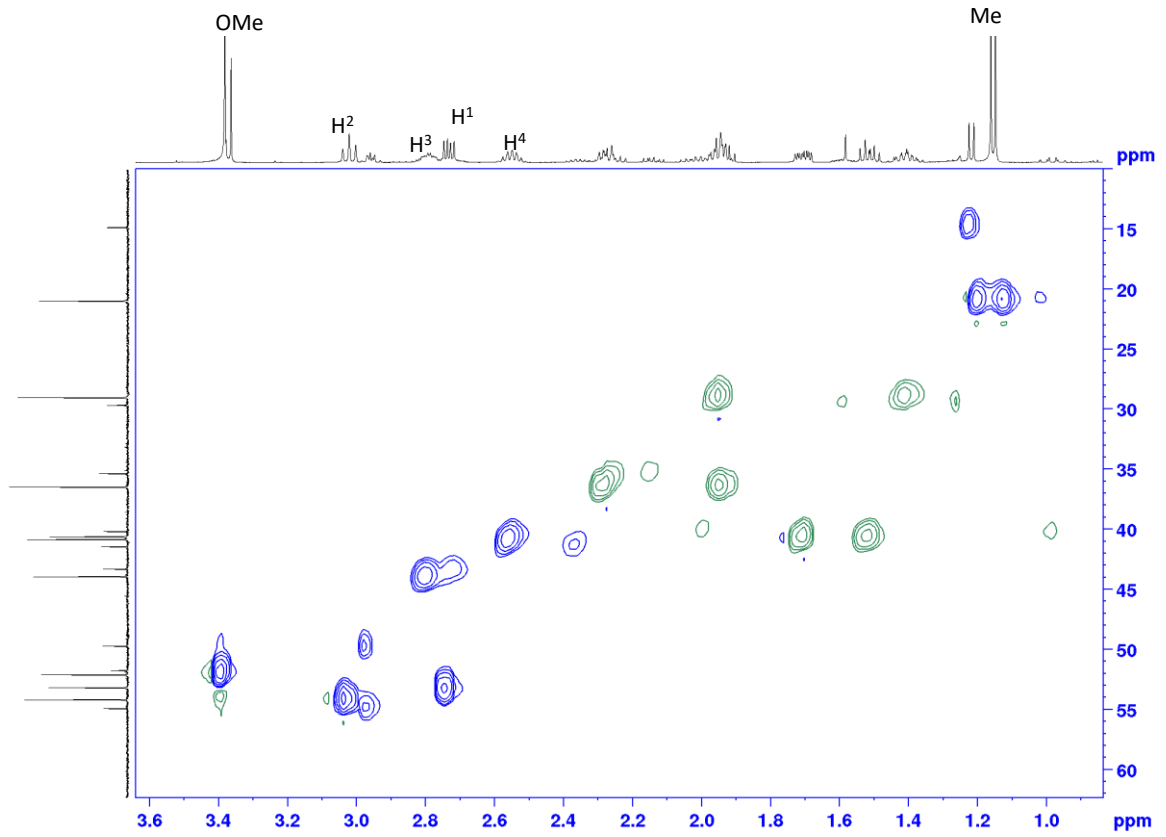
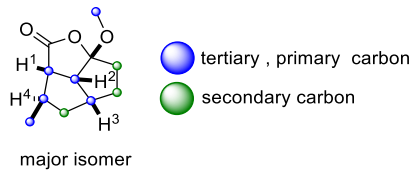


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE της ένωσης 4f

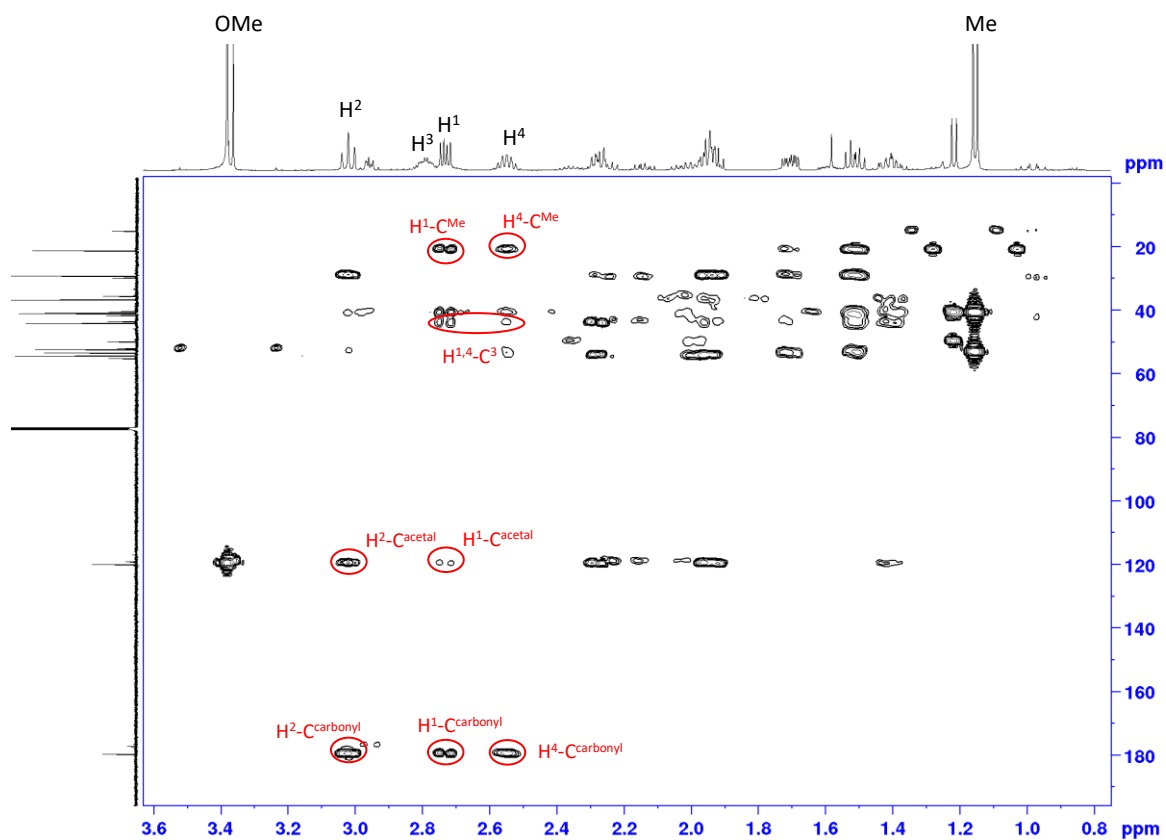
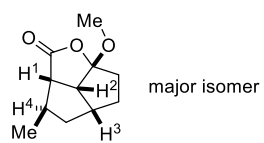




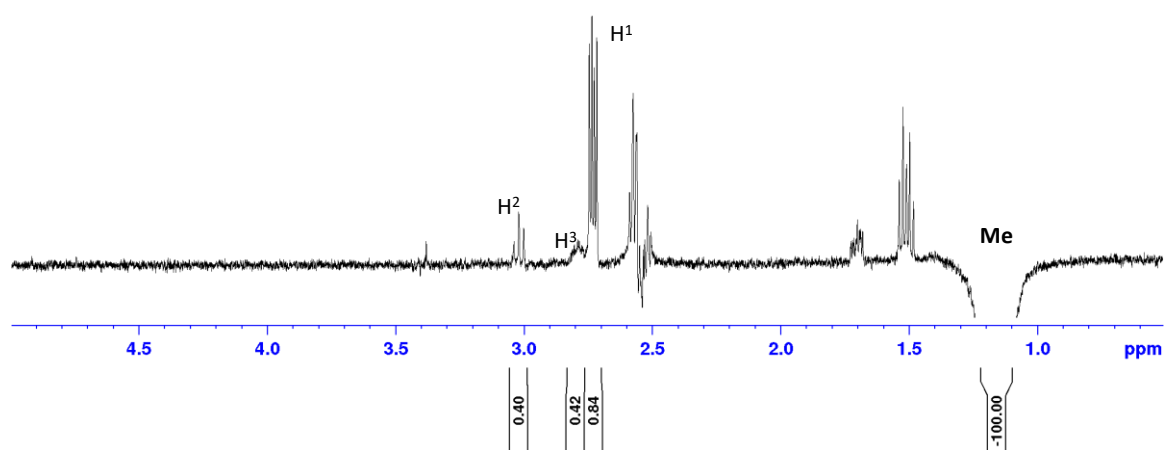
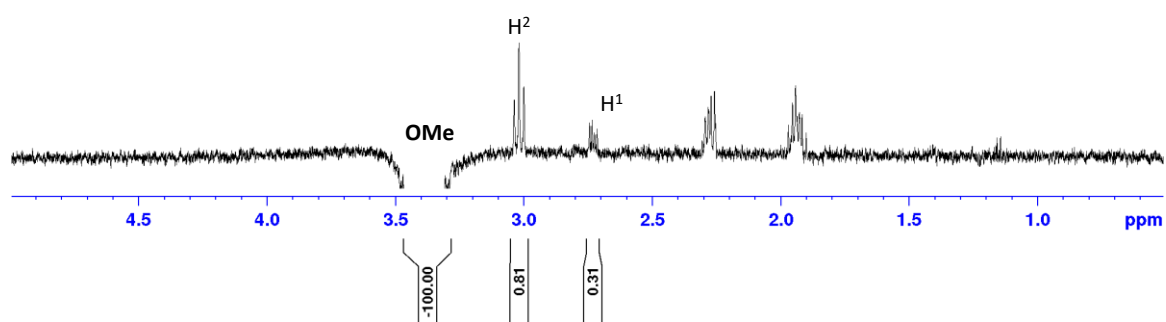
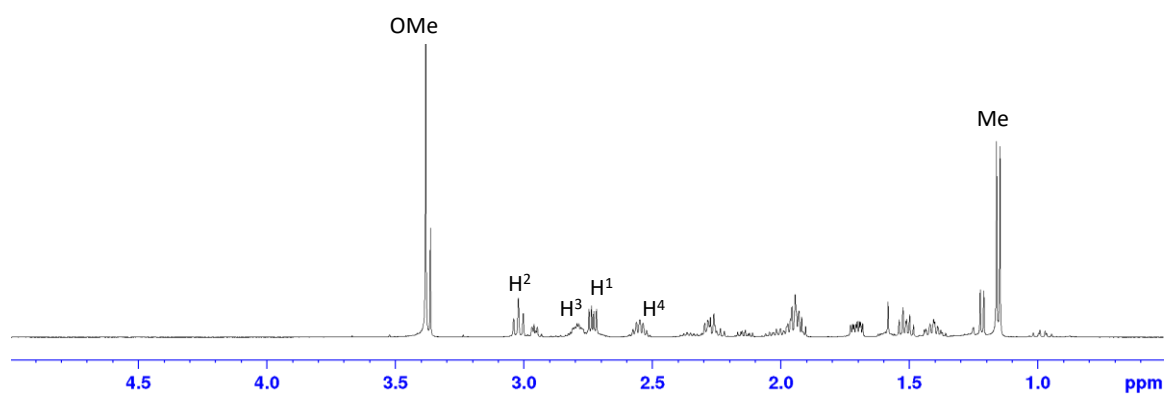
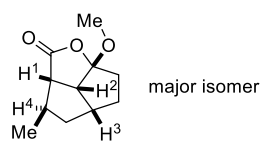
HSQC της ένωσης 4g

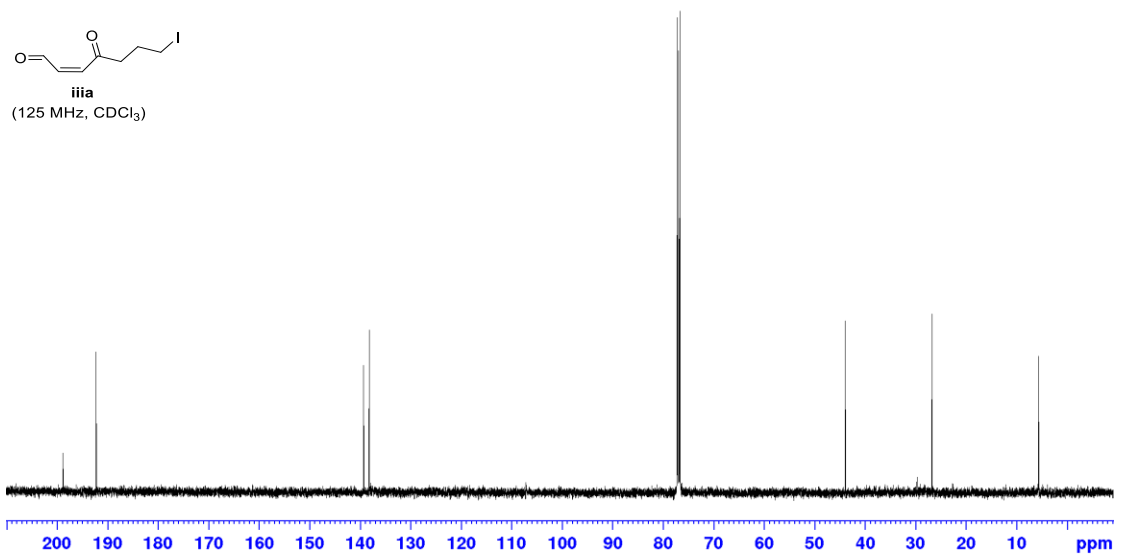
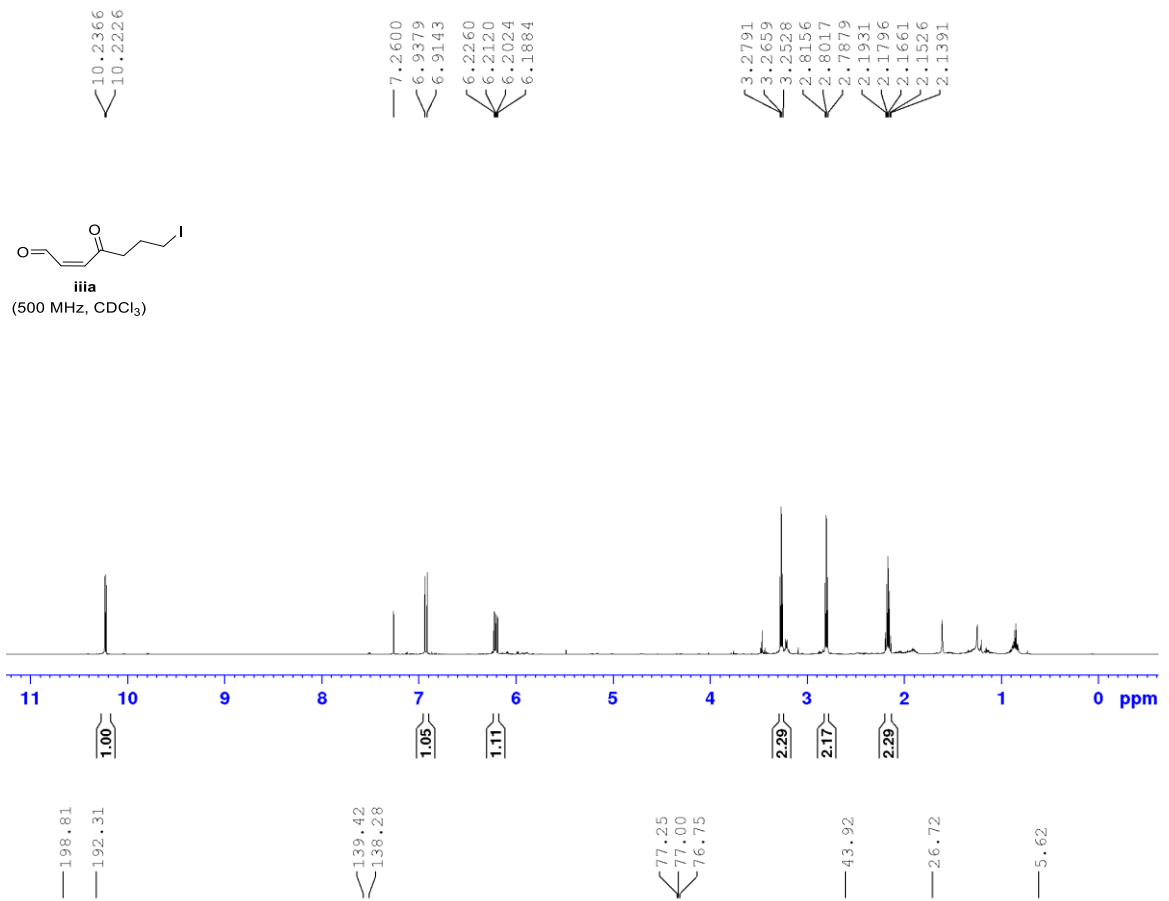


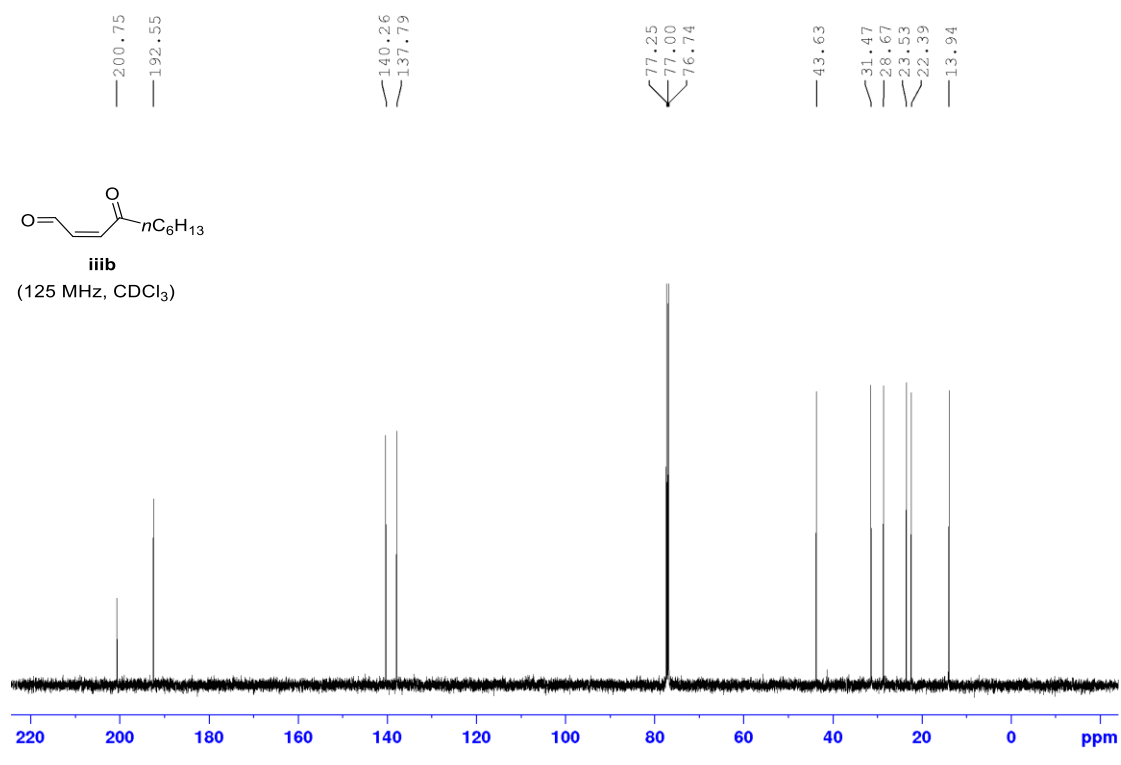
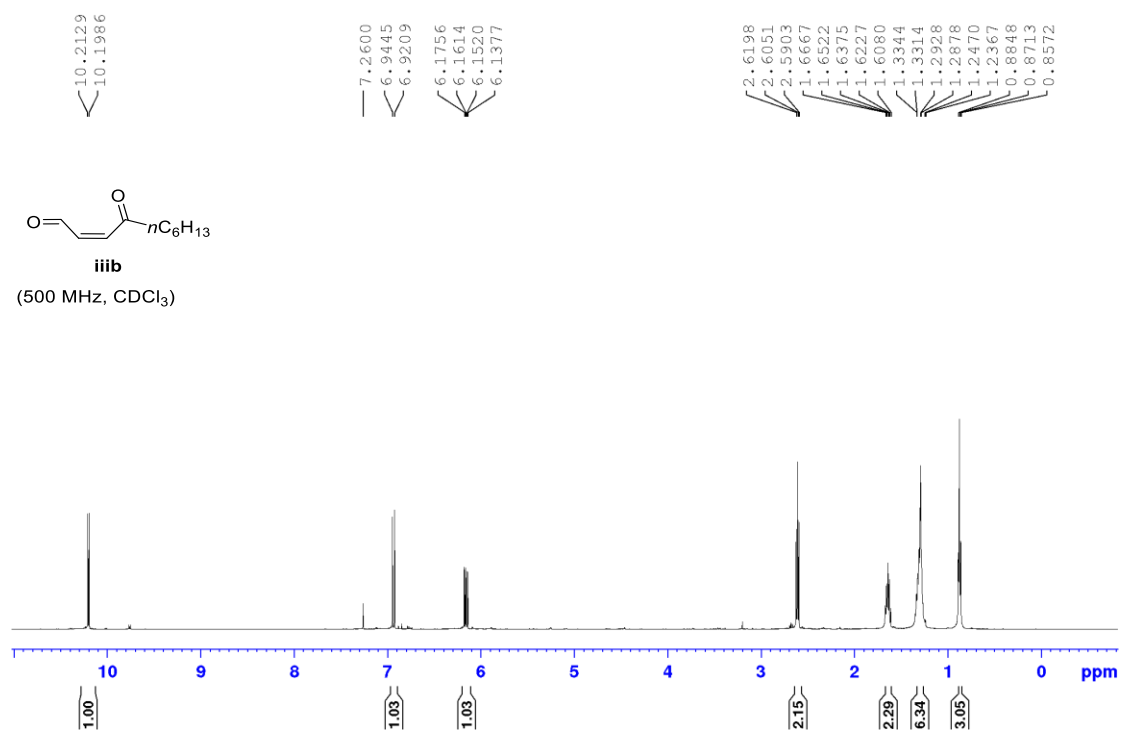
HMBC της ένωσης 4g

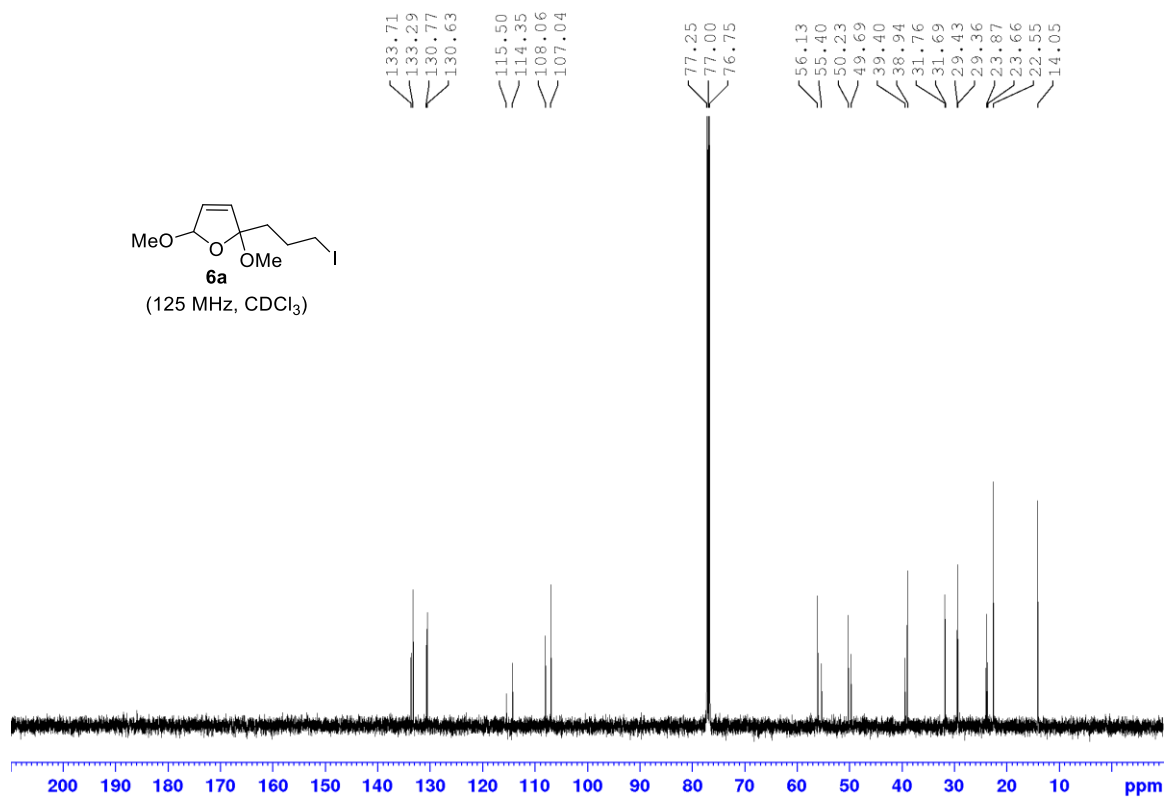
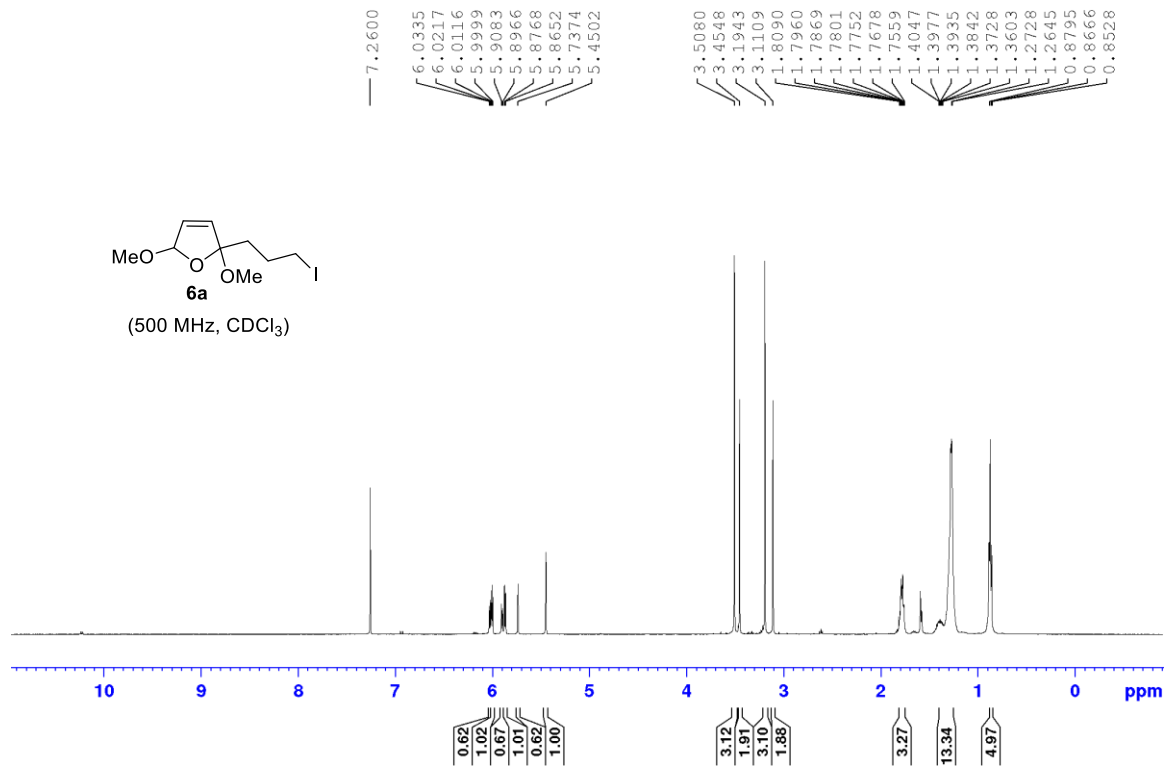


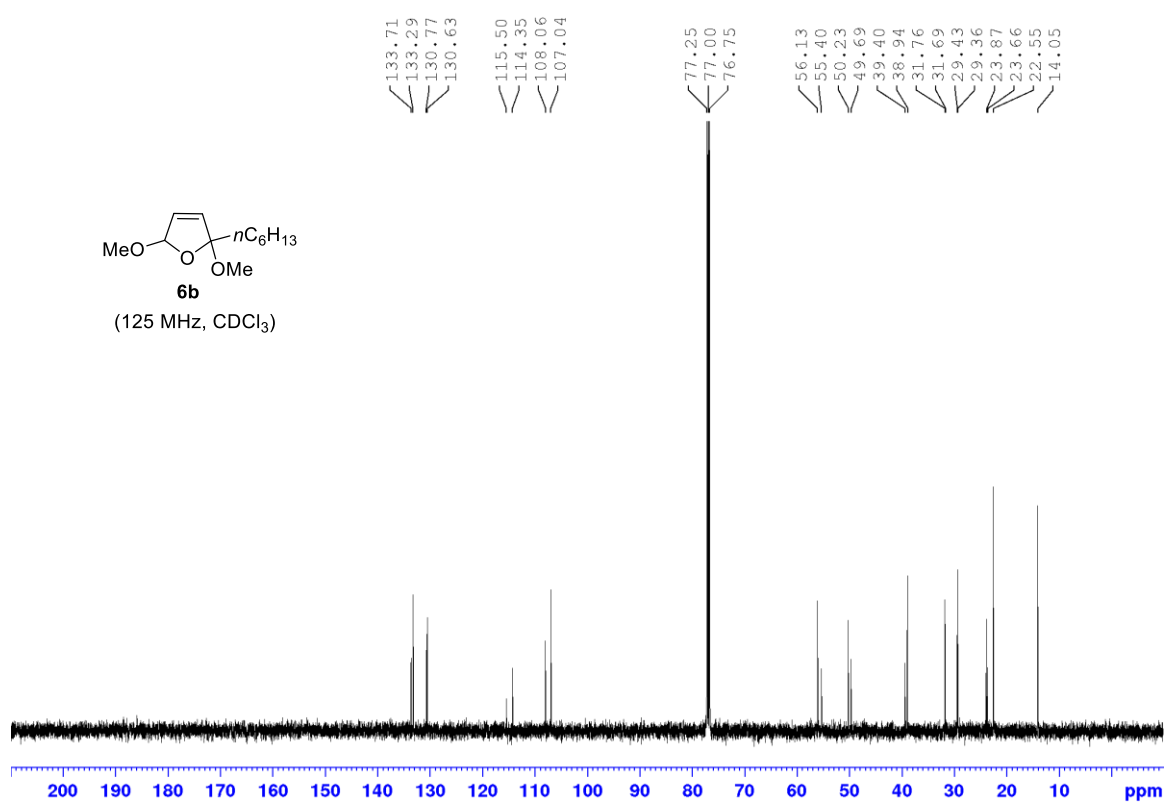
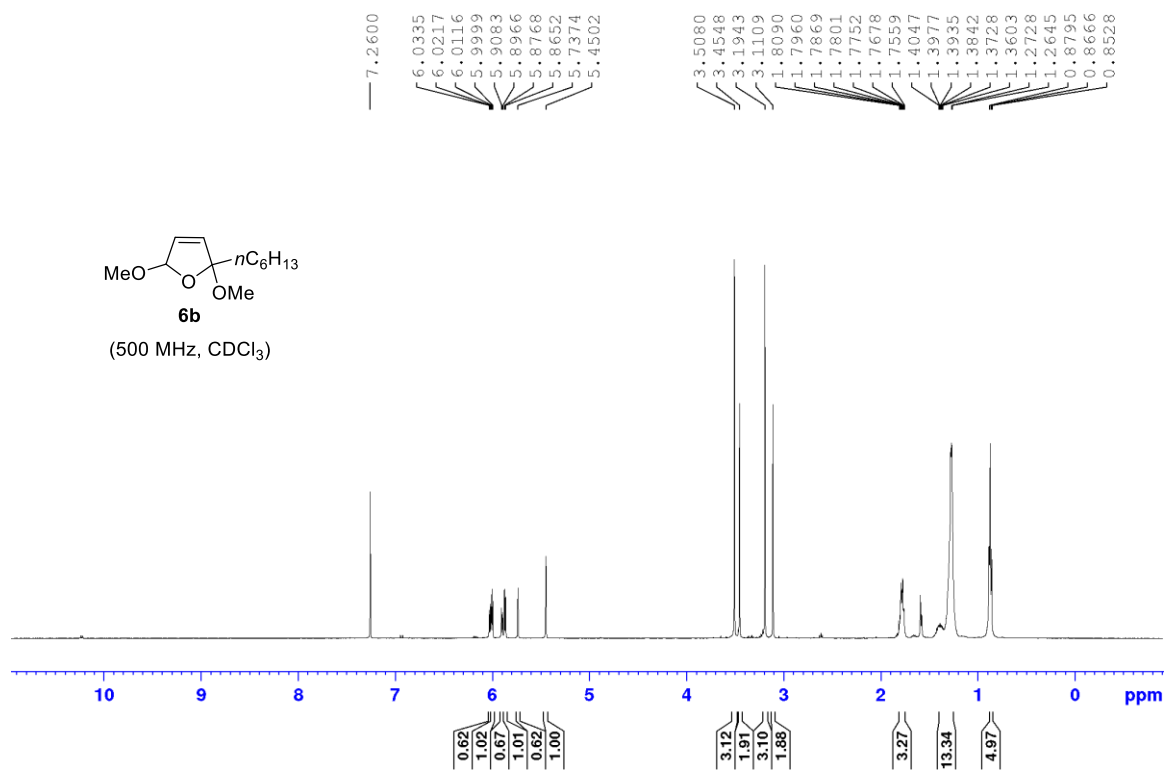
Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE του κύριου ισομερούς της ένωσης 4g

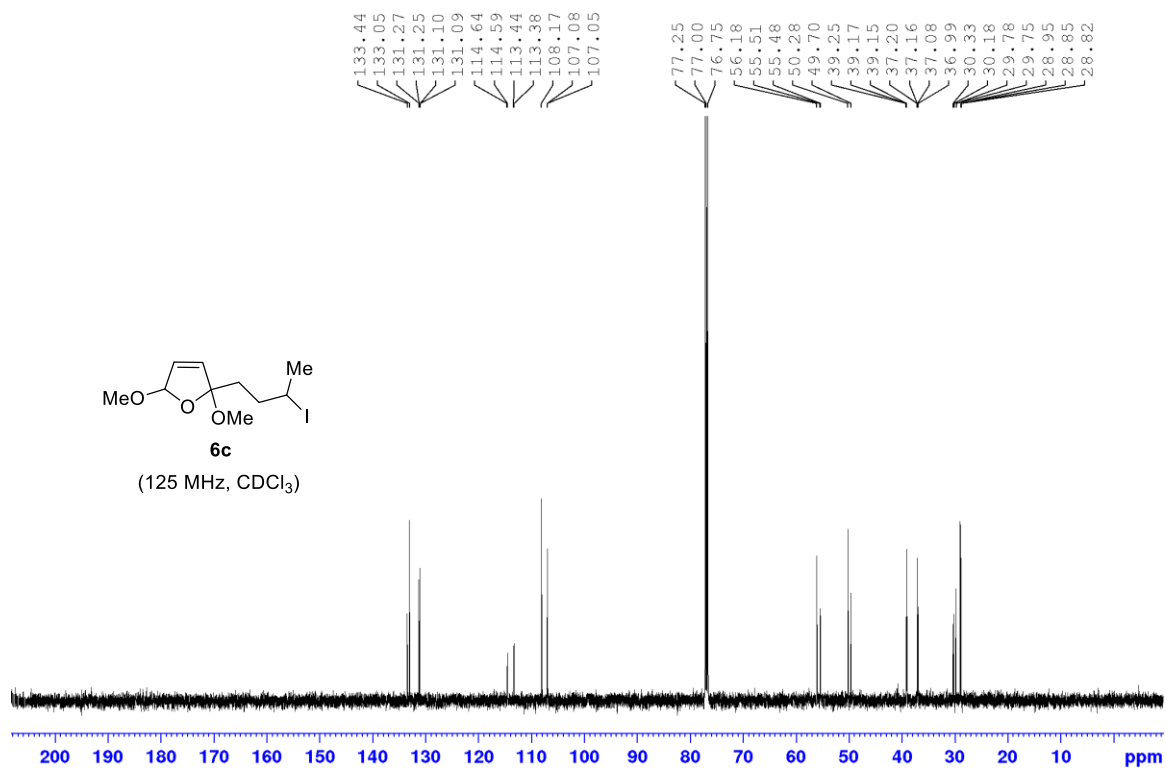
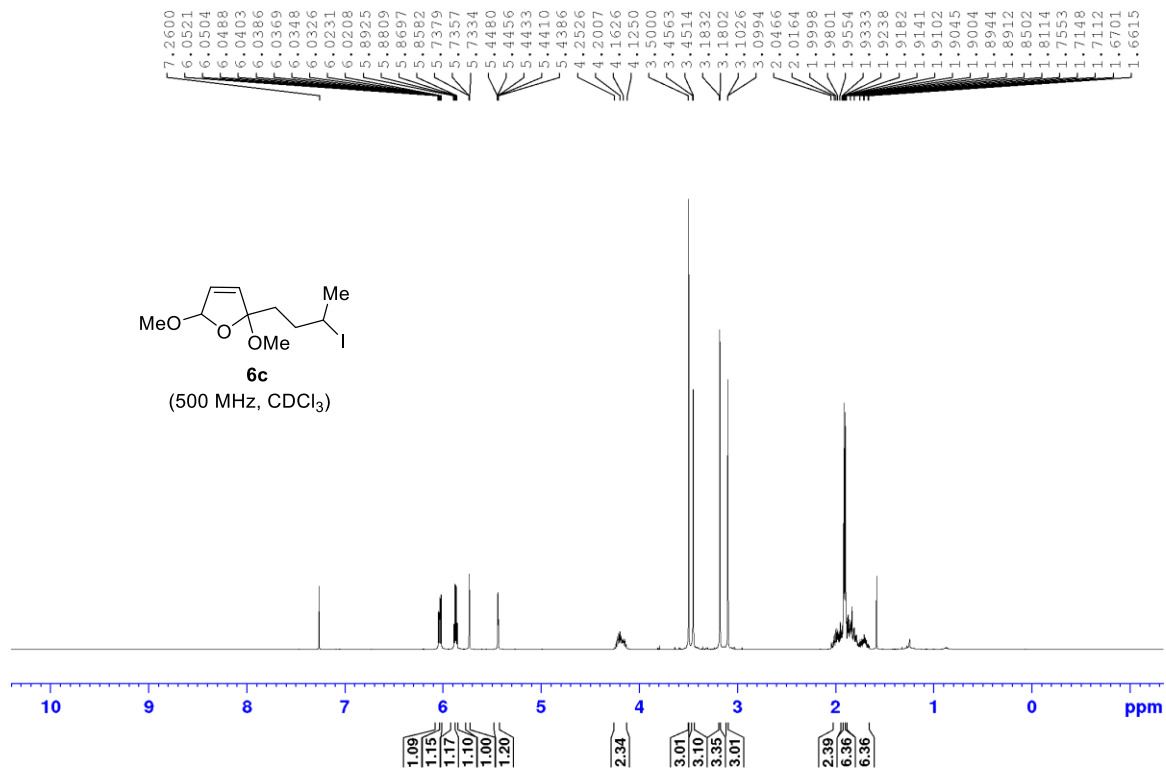


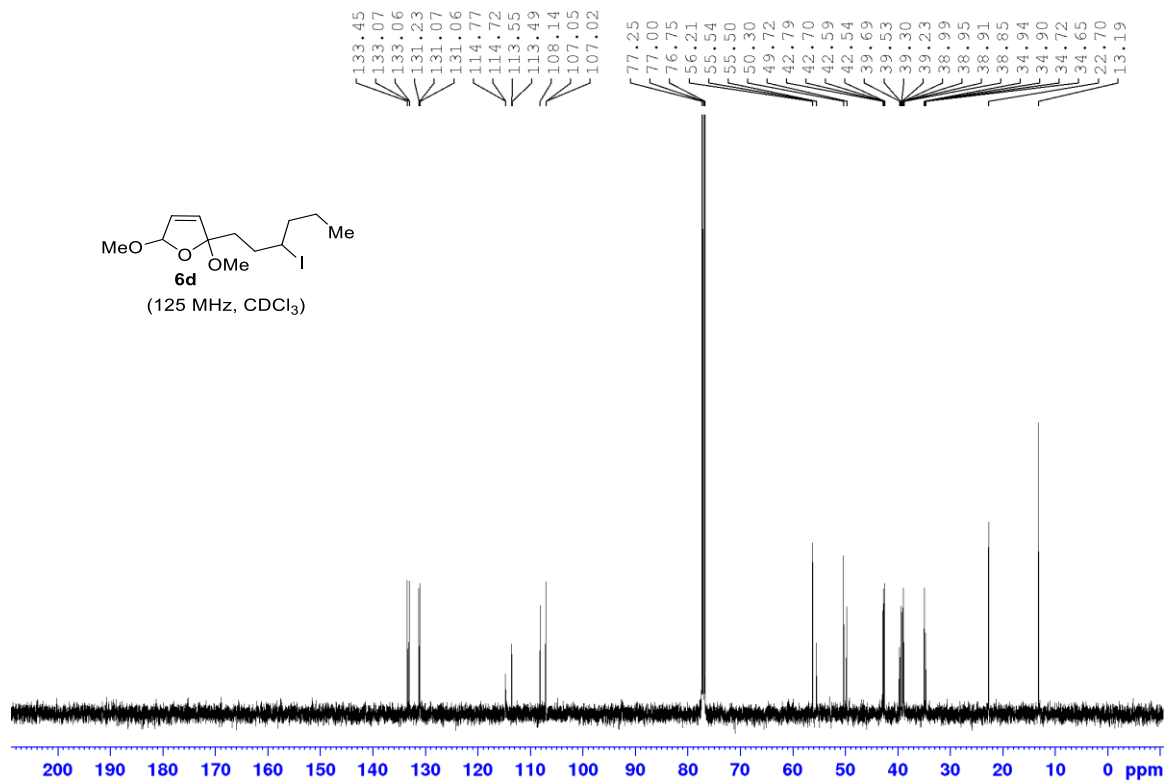
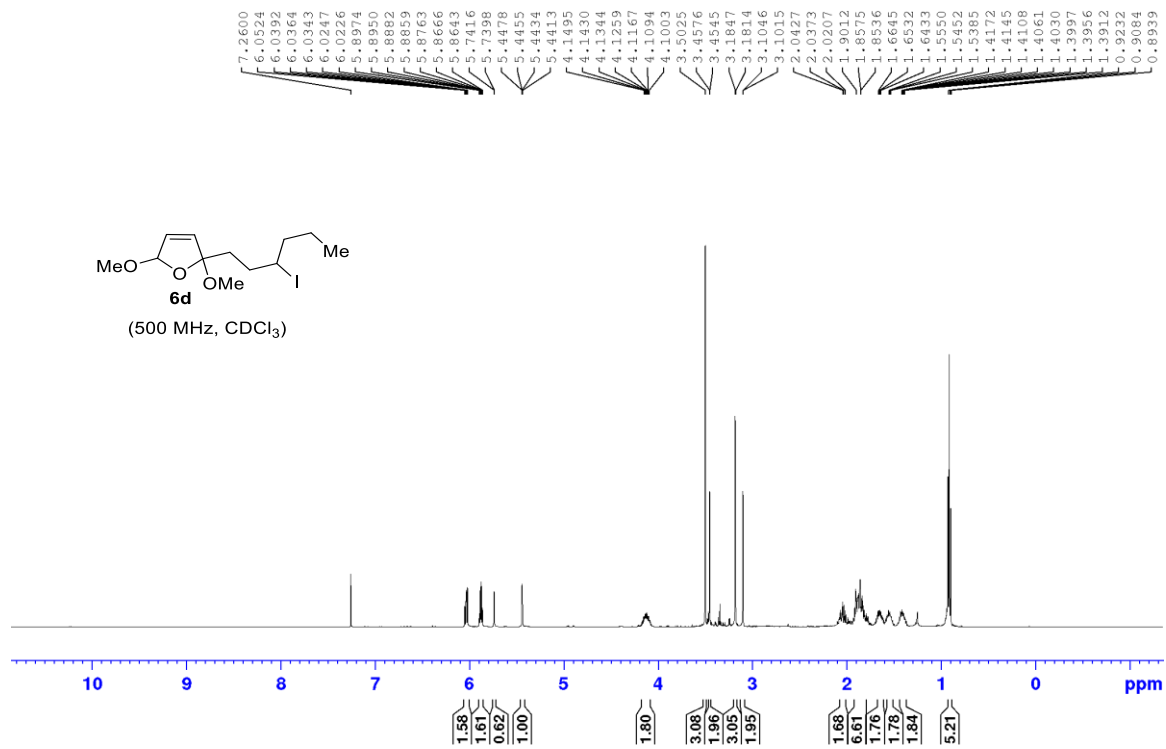


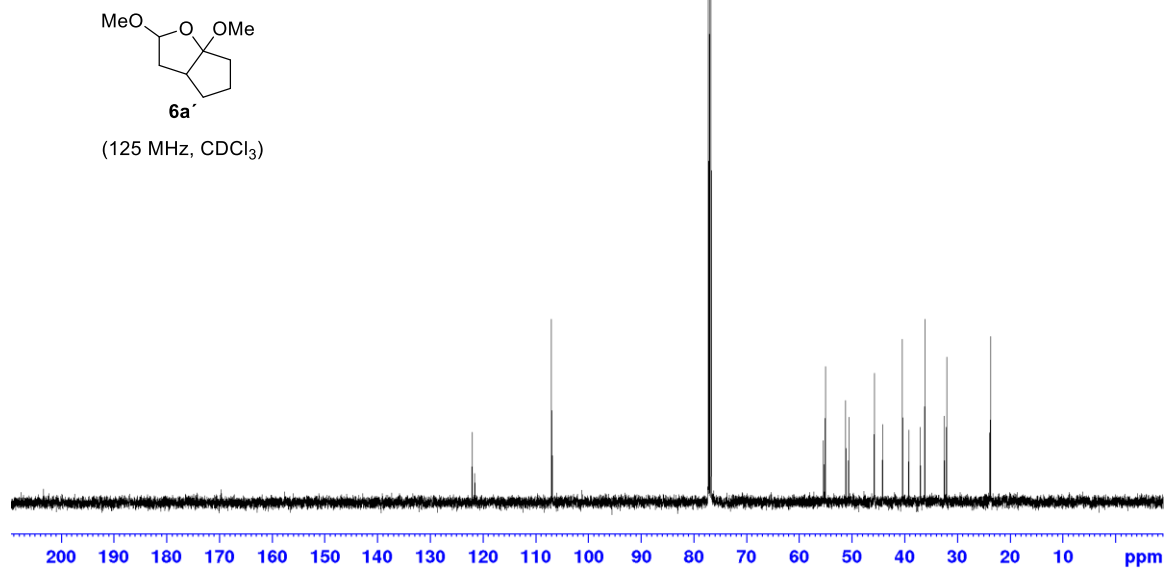
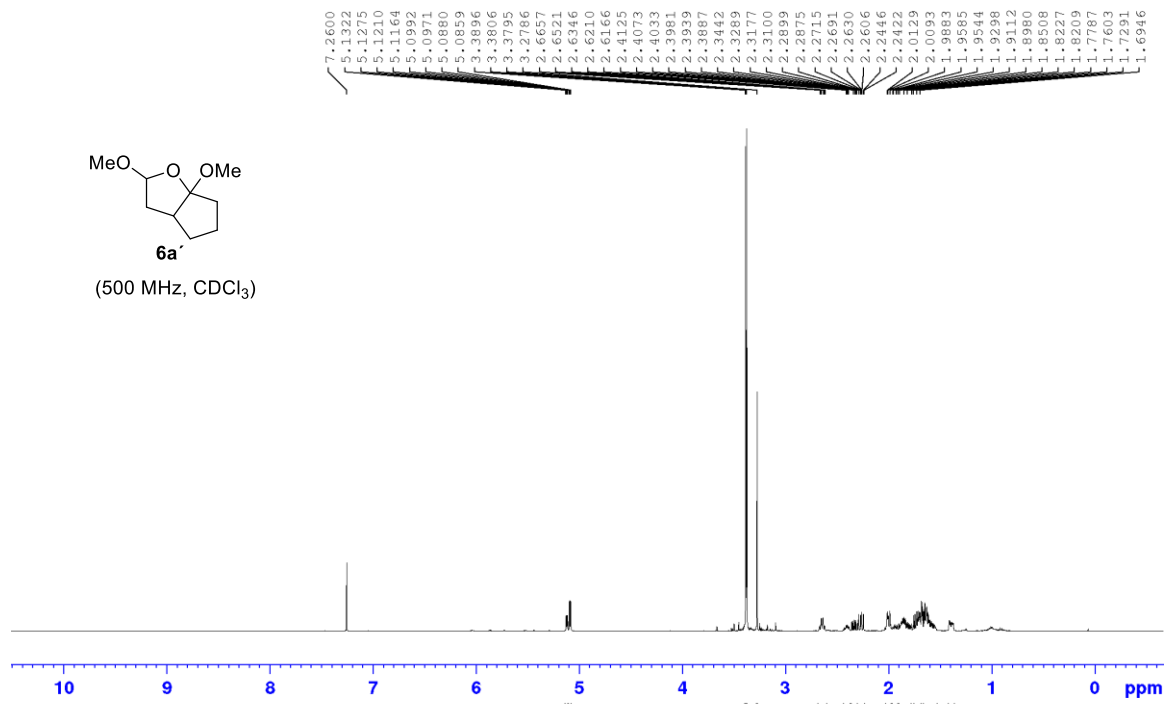




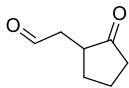






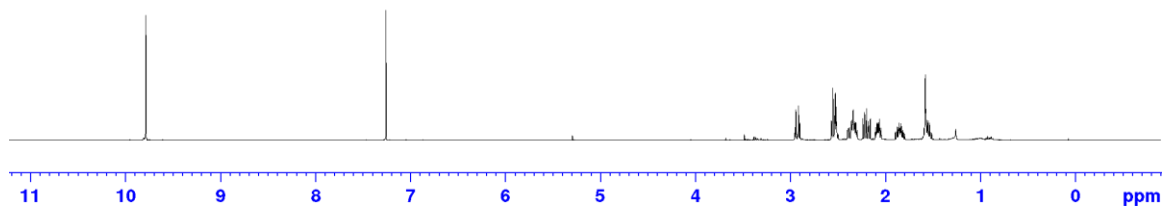


9.7881
7.2600
2.9503
2.9367
2.9096
2.9084
2.9048
2.8951
2.5639
2.5618
2.5486
2.5291
2.5211
2.5136
2.5063
2.3539
2.3512
2.3481
2.3343
2.3327
2.3191
2.3156
2.3061
2.2310
2.2132
2.2091
2.1915
2.1753
2.1713
2.1534
2.0986
2.0851
2.0810
2.0768
2.0726
2.0680
2.0635
2.0593
2.0553
2.0416
1.8676
1.8545
1.8514
1.8476
1.8456
1.8418
1.8375
1.8345
1.8325
1.8285
1.8248
1.8152
1.8116
1.5741
1.5679
1.5537
1.5439
1.5302



5a

(500 MHz, CDCl₃)



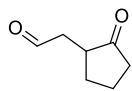
— 219.35

— 200.07
1.04

77.25
77.00
76.75

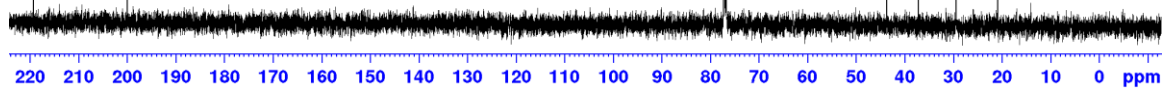
1.00
2.02
2.10
1.12
1.08
1.13
1.16

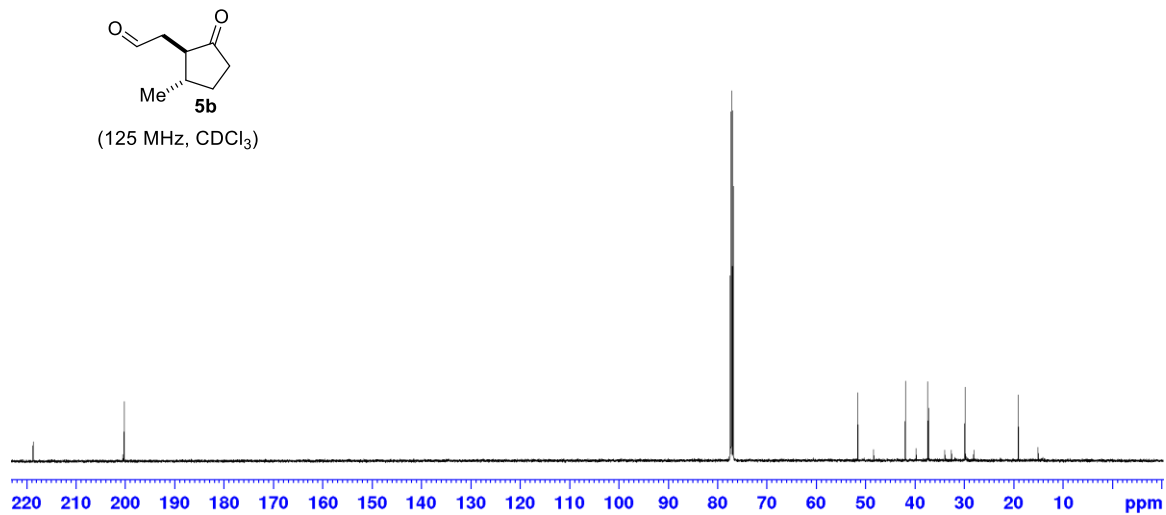
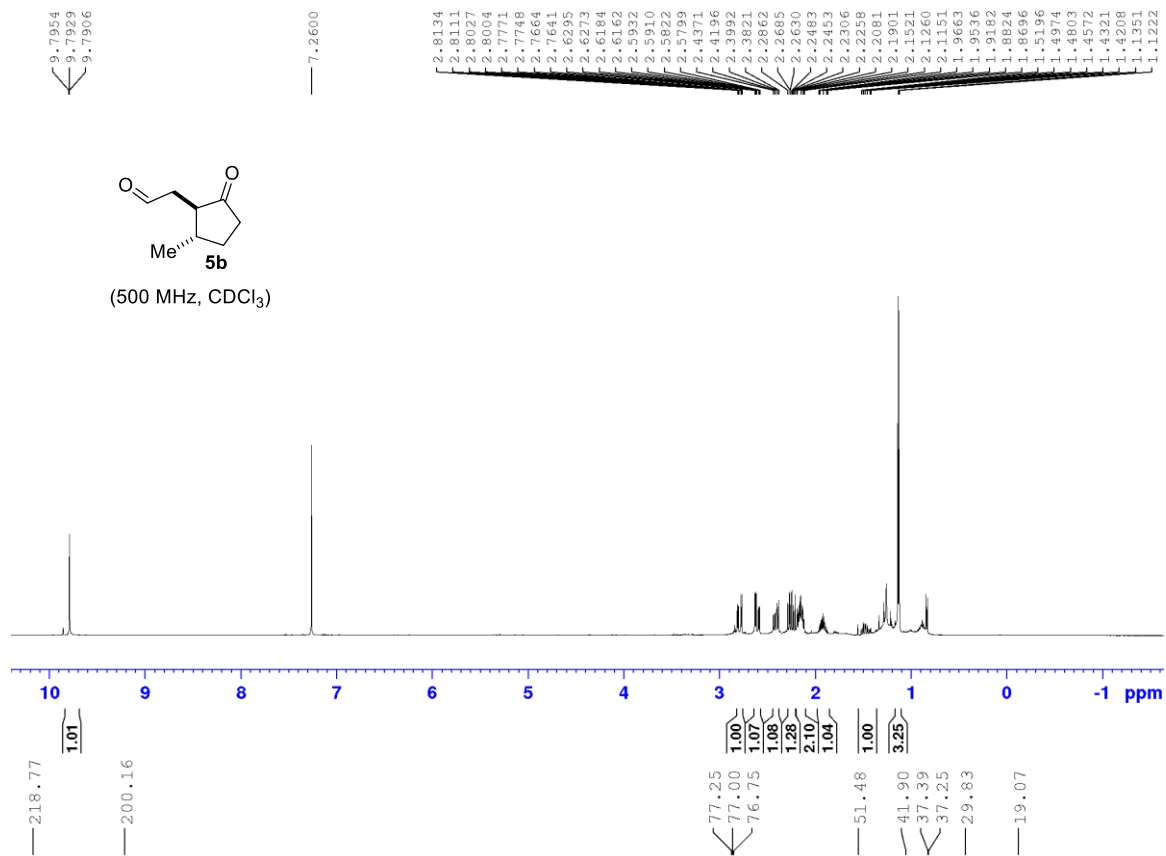
43.73
43.65
37.21
29.49
20.82



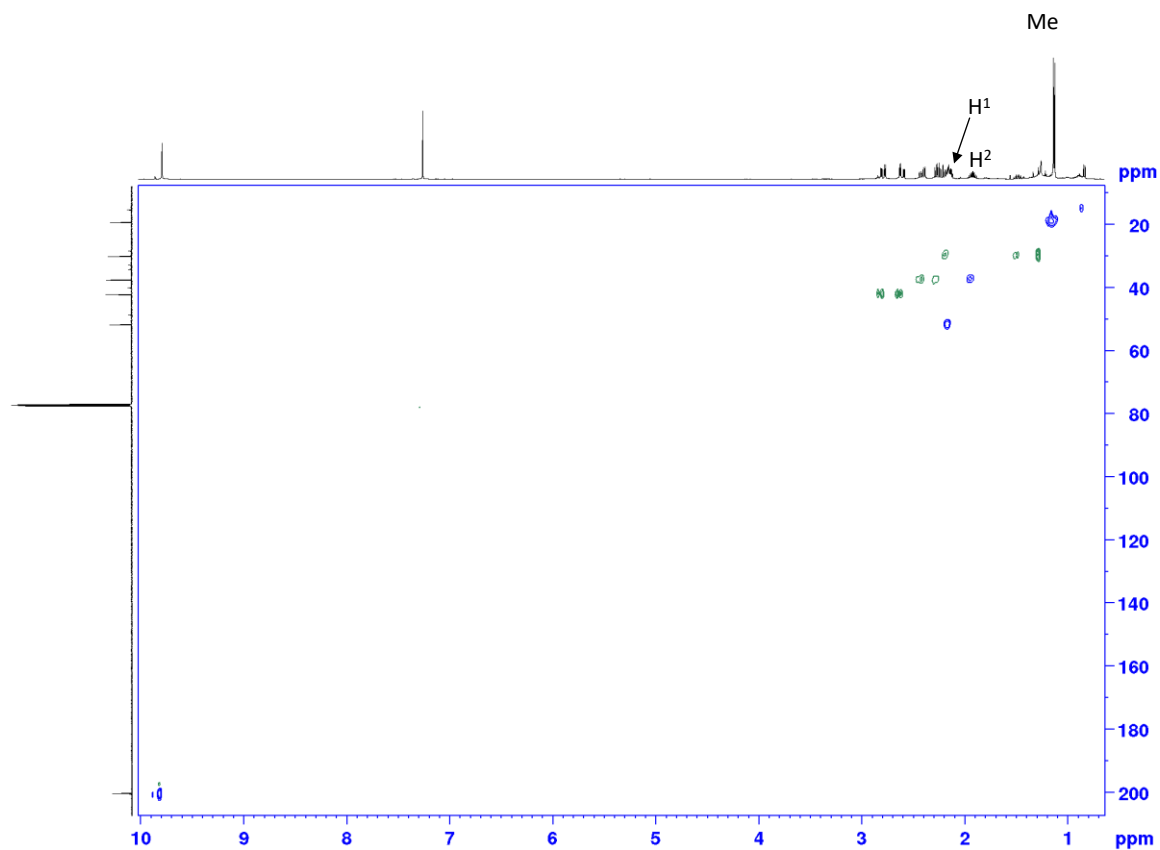
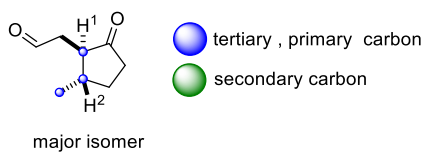
5a

(125 MHz, CDCl₃)

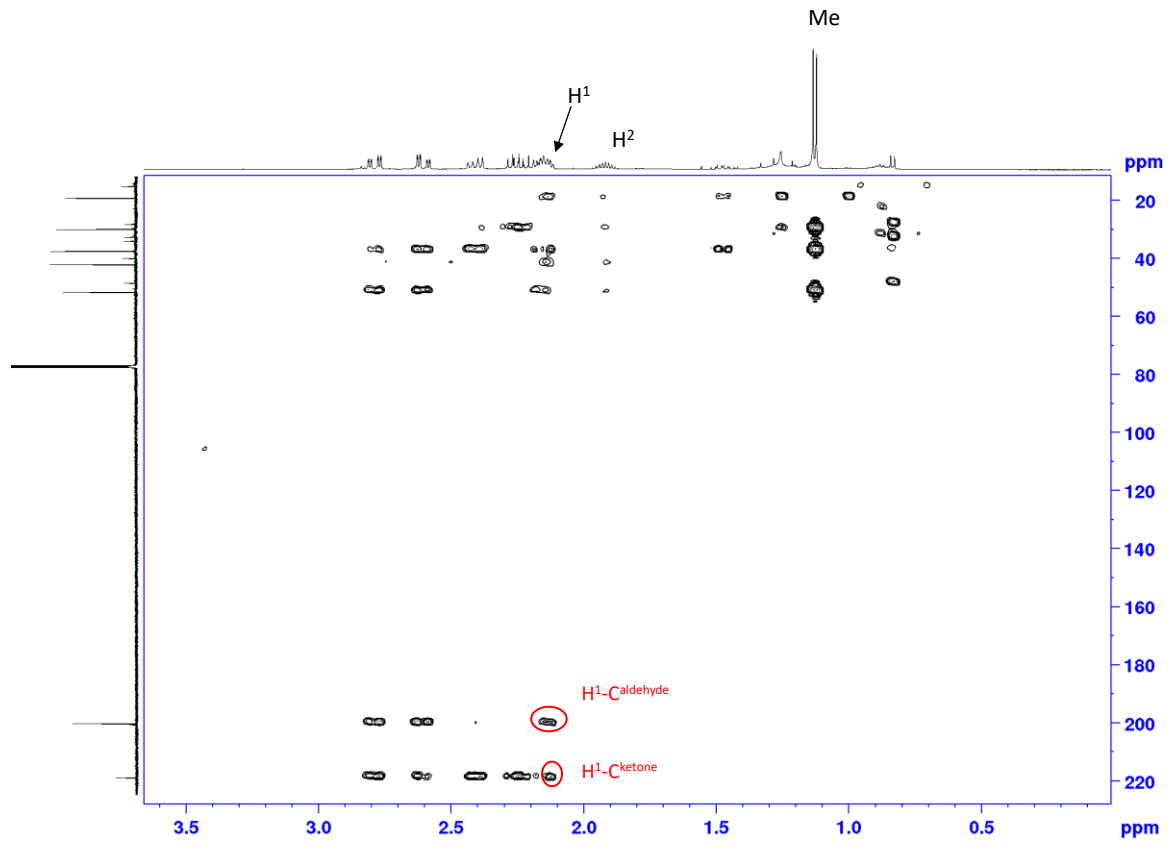
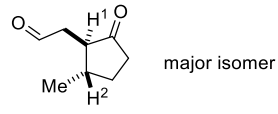




HSQC της ένωσης 5b



HMBC της ένωσης 5b



Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE του κύριου ισομερούς της ένωσης 5b

