ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΟΠΟΙΗΣΗ 1-ΒΕΝΖΥΛΟ-1Η-ΠΥΡΡΟΛ-2(3*H*)-ΟΝΩΝ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΦΩΤΟΞΕΙΔΩΣΗ ΦΟΥΡΑΝΙΩΝ

ΦΟΥΡΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Υπεύθυνος καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2016

Ευχαριστίες

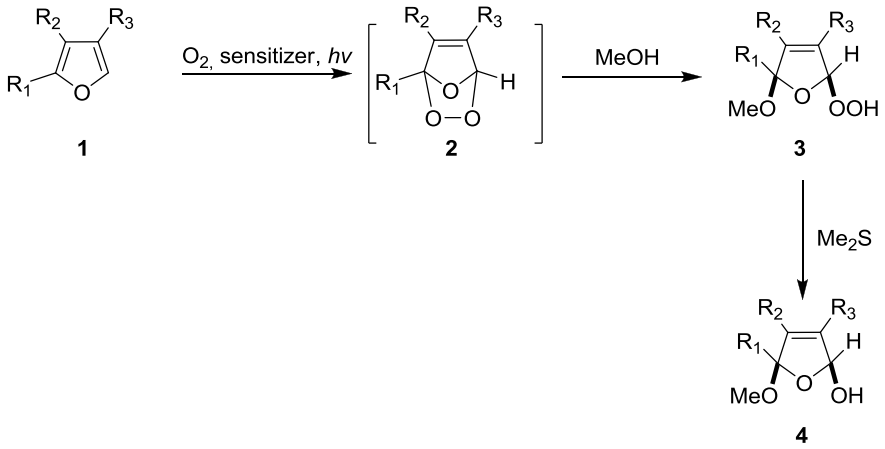
Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο που μου επέτρεψε να πραγματοποιήσω την διπλωματική εργασία στο εργαστήριο του και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Ευχαριστώ το τμήμα Χημείας για την υλικοτεχνική υποδομή που μου παρείχε. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Μύρωνα Τριανταφυλλάκη για την καθοδήγηση και την υπομονή του απέναντι στην αδεξιότητα μου όσο μάθαινα. Όλες οι αντιδράσεις που αναφέρονται σε αυτή την διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκαν υπό την πλήρη καθοδήγηση του. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Μανώλη Σοφιαδή για το κέφι του, την θετική του διάθεση και την προθυμία του να βοηθήσει όποτε τον χρειαζόμουν.

Περίληψη

Το περιεχόμενο της παρούσας εργασίας μπορεί να χωριστεί σε 2 υποενότητες. Στο πρώτο μέρος παρουσιάζεται μια συνθετική προσέγγιση μιμητών των προσταγλανδινών E_2, με βάση τη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου. Στο δεύτερο μέρος αναφέρεται μια νέα αντίδραση έτερο-Diels Alder μιας 2-πυρρολιδινόνης, που συντίθεται εύκολα από φωτοξείδωση απλών φουρανίων, με α,β-ακόρεστες καρβολυλικές ενώσεις.

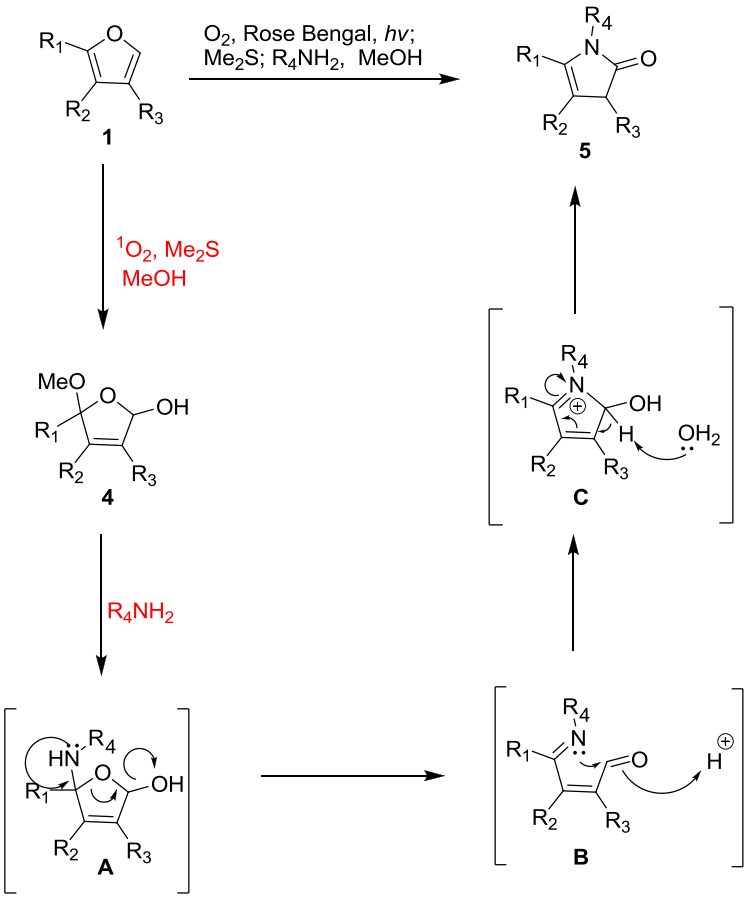
Εισαγωγή

Είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι η αντίδραση υποκατεστημένων φουρανίων τύπου **1** με το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο αποδίδει ενδοπεροξείδια τύπου **2** (Σχήμα 1). Εφόσον η αντίδραση γίνει σε διαλύτη μεθανόλη το ενδοπεροξείδιο διανοίγεται τόπο- και στερεοεκλεκτικά σχηματίζοντας υδροϋπεροξείδια τύπου **3**.[1] Αναγωγή αυτού με διμέθυλο σουλφίδιο (Me_2S) αποδίδει ποσοτικά παράγωγα τύπου **4**.



Σχήμα 1. Φωτοξείδωση φουρανίων σε διαλύτη μεθανόλη.

Σε μια πορεία που αναπτύχθηκε προηγούμενα στο εργαστήριο,[2] οι ημιακετάλες τύπου **4** αντιδρούν με μια πρωτοταγή αμίνη παράγοντας τις ακόρεστες λακτάμες τύπου **5**. Η μετατροπή αυτή γίνεται μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού (Σχήμα 2) αλλά πρακτικά είναι πολύ εύκολη, καθώς μιλάμε για αντίδραση ενός συνθετικού σταδίου ξεκινώντας από φουράνια τύπου **1**.



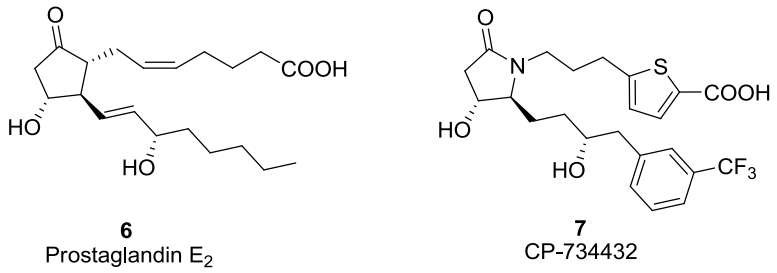
Σχήμα 2. Σύνθεση ακόρεστων λακταμών τύπου **5**.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ E_2 (PGE_2)

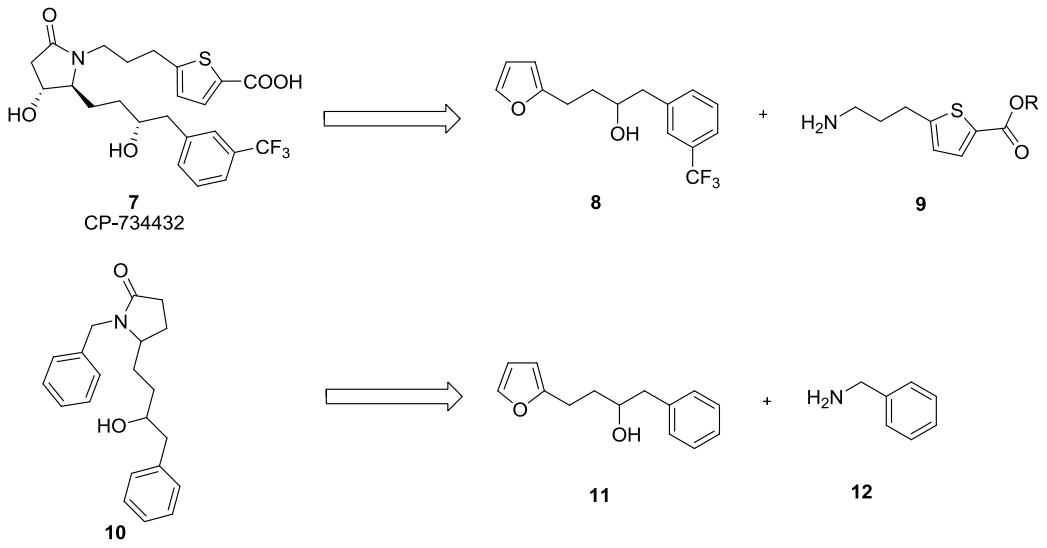
Η ένωση CP-734432 (**7**) που φαίνεται στην Εικόνα 1 έχει δειχθεί ότι έχει παρόμοια δράση με την προσταγλανδίνη Ε2.[3,4] Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε να αναπτυχθεί μια μεθοδολογία σύνθεσης της, που να στηρίζεται στην χημεία του $^1O_2$ από ένα μόριο τύπου **5**.

Συνθετική πορεία

Η ένωση που παρουσιάζεται στην Εικόνα 1 υποθέτουμε ότι μπορεί να παραχθεί από την αντίδραση ενός φουρανίου με μία αμίνη τα οποία θα έχουν τις κατάλληλες αλυσίδες ενσωματωμένες πάνω τους. Για τι δοκιμές επιχειρήθηκε να φτιαχτεί ένα απλούστερο μόριο (**10**, Σχήμα 3).

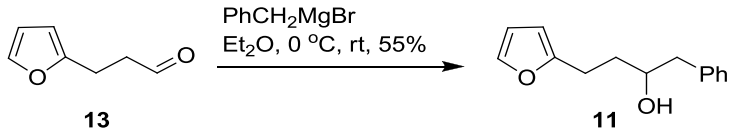


Εικόνα 1. Προσταγλανδίνη E_2 και CP-734432.



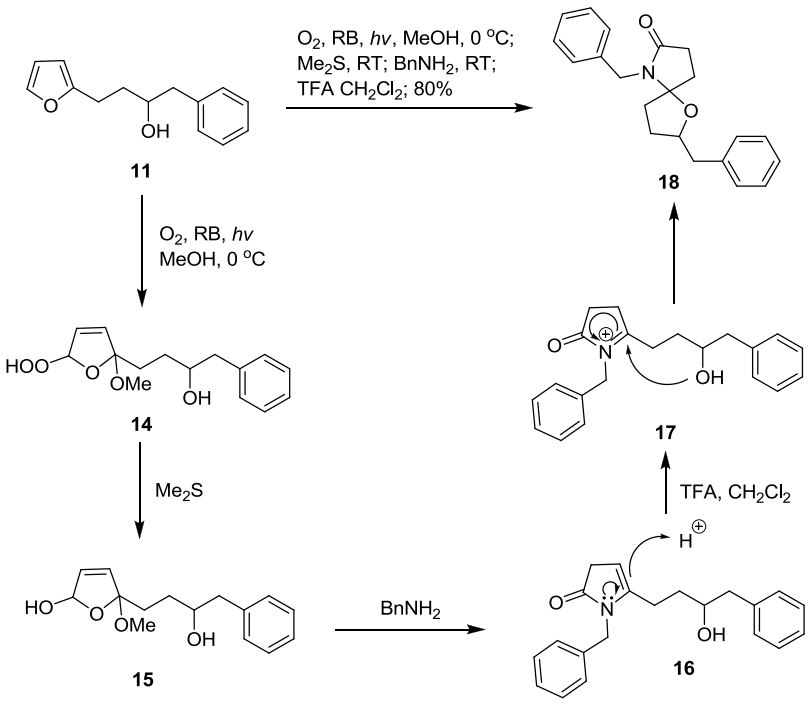
Σχήμα 3. Ρετροσυνθετική ανάλυση.

Η παρασκευή του **11** ξεκίνησε με αντίδραση Grignard στην αλδεΰδη **13** (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Σχηματισμός της αλκοόλης **11** με αντίδραση Grignard.

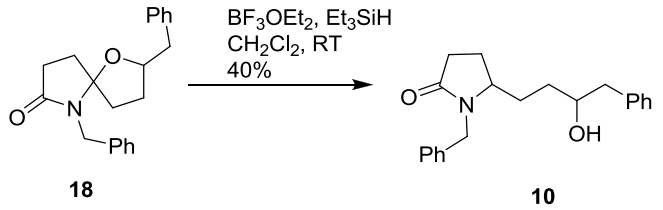
Η αλκοόλη **11** αφού απομονώθηκε φωτοξειδώθηκε με φωτοευαισθητοποιητή Rose Bengal (στα σχήματα εμφανίζεται σαν RB) στους 4 ^{0}C για 5 λεπτά με διαλύτη μεθανόλη και προέκυψε το υδροϋπεροξείδιο **14** (Σχήμα 5). Στην συνέχεια προστέθηκε Me_2S για αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου **14**, και βενζυλαμίνη για να παραχθεί η 2-πυρρολιδινόνη **16**. Η μεθανόλη αντικαταστάθηκε από CH_2Cl_2 και προστέθηκε TFA προς παραγωγή της ένωσης **18** με 80% απόδοση. Ο σχηματισμός της ενδιάμεσης σπιρολακτάμης **18** πραγματοποιήθηκε με βάση το γεγονός ότι πρόκειται για ένα σταθερό μόριο που είναι εύκολο να περαστεί από κολώνα χωρίς τον φόβο διάσπασης.



Σχήμα 5. Σύνθεση της σπιρολακτάμης **18**.

Στο σημείο αυτό δοκιμάστηκαν διάφορες μέθοδοι για την αναγωγή της ένωσης **18**. Δοκιμάστηκε CF_3COOH με Et_3SiH σαν αναγωγικό αλλά η αντίδραση δεν πέτυχε. Στην συνέχεια δοκιμάστηκε $BF_3.OEt_2$ και Et_3SiH και απομονώθηκε το επιθυμητό προϊόν **10** (Σχήμα 6), ως μίγμα δύο διαστερεομερών, μετά από 3 μέρες, συνοδευόμενο από μία μεγάλη ποσότητα ενός μη ταυτοποιημένου παραπροϊόντος.

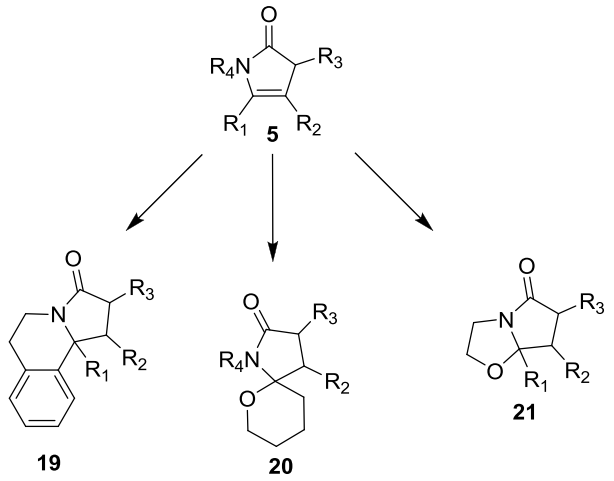
Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενθαρρυντικά για την μελλοντική σύνθεση του CP-734432 στη βάση της συγκεκριμένης ρετροσυνθετικής ανάλυσης (Σχήμα 3).



Σχήμα 6. Αναγωγή της σπιρολακτάμης **18**.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 1-ΒΕΝΖΥΛΟ-1Η-ΠΥΡΡΟΛ-2(3*H*)-ΟΝΩΝ ΜΕ α,β-ΑΚΟΡΕΣΤΕΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Οι λακτάμες τύπου **5** είναι χρήσιμα συνθετικά ενδιάμεσα αφού με περαιτέρω επεξεργασία μπορούν να οδηγήσουν γρήγορα και εύκολα σε πληθώρα σκελετών φυσικών προϊόντων ή βιολογικά δραστικών ενώσεων (Σχήμα 7).[1,2,5]

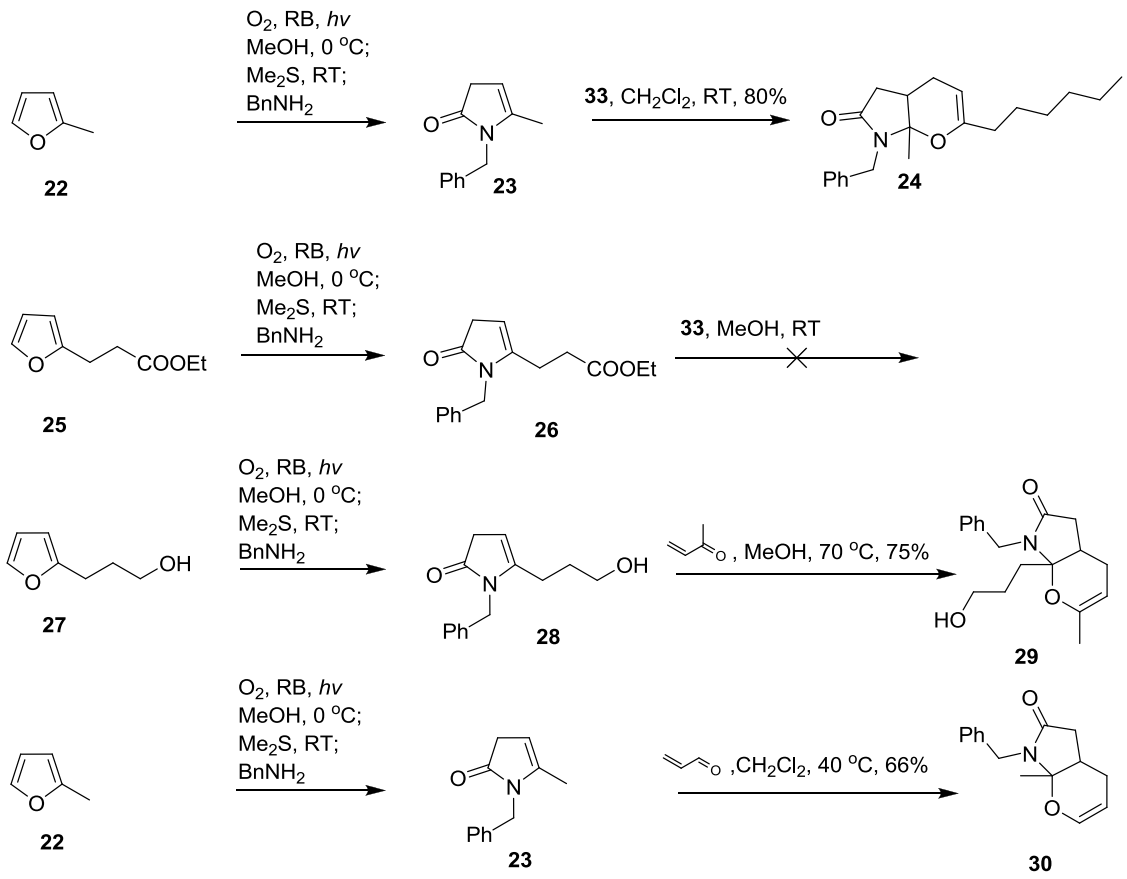


Σχήμα 7. Γνωστοί μετασχηματισμοί της 2-πυρρολιδινόνης τύπου **5**.

Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε η έτερο-Diels-Alder αντίδραση των ακόρεστων λακταμών τύπου **5** με α,β-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις. Η αντίδραση αυτή έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του υποψήφιου διδάκτορα Μύρωνα Τριανταφυλλάκη και στην παρούσα εργασία δοκιμάστηκαν διάφορα φουρανικά υποστρώματα και πραγματοποιήθηκαν κάποια πειράματα για να βρεθούν οι ιδανικές συνθήκες για τον συγκεκριμένο μετασχηματισμό.

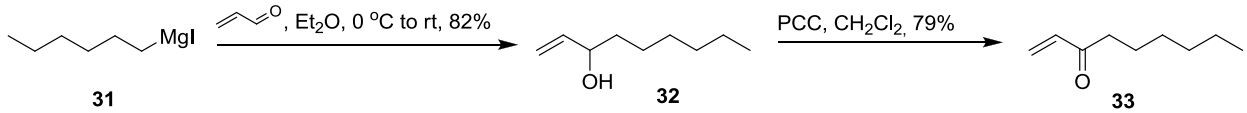
Αποτελέσματα

Οι αντιδράσεις που δοκιμάστηκαν είναι αυτές που παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.



Σχήμα 8. Αντιδράσεις 1-βένζυλο-1Η-πυρρολ-2(3*H*)-ονών με α,β-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις.

Τα φουράνια **22** και **25** είναι εμπορικά διαθέσιμα ενώ το φουράνιο **27** υπήρχε στο εργαστήριο από προηγούμενη σύνθεση του μέσω αναγωγής του **25**. Το υπόστρωμα **33** συντέθηκε με μία αντίδραση Grignard μεταξύ ακρολεΐνης και 1-εξυλομαγνησιοιωδιδίου ακολουθούμενη από οξείδωση της παραγώμενη αλκοόλης **32** (Σχήμα 9). Η οξείδωση πραγματοποιήθηκε τόσο με PCC όσο και με μέθοδο Swern. Και οι δύο είναι εξίσου αποτελεσματικές.



Σχήμα 9. Σύνθεση της κετόνης **33**.

Οι πορείες που ακολουθήθηκαν στο Σχήμα 8 περιλαμβάνουν σε πρώτη φάση την φωτοξείδωση κάποιου υποκατεστημένου φουρανίου και στην συνέχεια την επεξεργασία του με Me_2S για 45 λεπτά και βενζυλαμίνη για άλλα 45 λεπτά προς σχηματισμό των αντίστοιχων 1-βένζυλο-1H-πυρρολ-2(3*H*)-ονών. Ακολούθησε αντίδραση των ενδιαμέσων 2-πυρρολιδινών (**23**, **26**, **28**, Σχήμα 8) με διαφορετικές α,β-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις, σε διαφορετικούς διαλύτες και θερμοκρασίες. Παρότι τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά δεν είναι ακόμα εφικτό να έχομε ασφαλή συμπεράσματα για τις ιδανικές συνθήκες και τα όρια του συγκεκριμένου μετασχηματισμού.

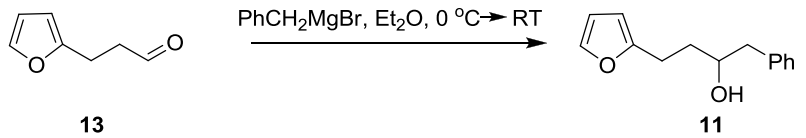
Πειραματικό μέρος

Γενικές τεχνικές

Η απόσταξη του Et_2O πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Όπου αναφέρονται ξηρές συνθήκες συνήθως εννοείται σύστημα μονωμένο με septum, τεφλόν και parafilm, μπαλόνι με αργό καθώς και ξηρά αντιδραστήρια και διαλύτες. Όλα τα γυαλικά ξηραίνονται στον φούρνο πριν την αντίδραση. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη δυνατή καθαρότητα. Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimac Cermax 300W. Οι αντιδράσεις παρακολουθήθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60 F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρακολούθησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος/θειικού Δημητρίου (Cerium (IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H_2O (94 ml), πυκνό H_2SO_4 (6 ml), $Ce(SO_4)_2{\bullet}H_2O$ (1,0 g) και phosphomolybdic acid (1,5 g). Χρησιμοποιήθηκε επίσης διάλυμα $KMnO_4$ ως διάλυμα εμφάνισης. Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO_2 (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0,040-0,063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλουσης.

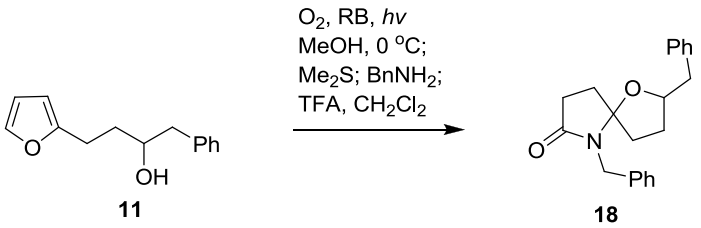
Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 και Bruker MSL-300 τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad.

Πειραματική διαδικασία



Σε προξηραμένη δίλαιμη φιάλη εφοδιασμένη με ψυκτήρα και κάτω από ατμόσφαιρα αργού τοποθετήθηκε το Mg (220.9 mg, 2.2 mmol) το οποίο πρωτύτερα λειοτριβήθηκε σε πορσελάνινο γουδί. Προστέθηκε άνυδρος Et_2O (12 ml) και καταλυτική ποσότητα I_2 (1-2 κόκκους). Προστέθηκε λίγο από το διαλυμένο σε άνυδρο Et_2O βρωμίδιο (1.41 g, 8.16 mmol σε τελικό όγκο 1 ml) και το διάλυμα θερμάνθηκε ελαφρά με πιστολάκι υπό ανάδευση. Το χρώμα έγινε γκρι και από το Mg βγαίνανε ήπια φυσαλίδες. Η προσθήκη συνεχίστηκε υπό ανάδευση αργά ώστε ο βρασμός να διατηρηθεί ήπιος. Αφού η προσθήκη ολοκληρώθηκε το μίγμα θερμάνθηκε για επιπλέον 15 λεπτά. Στην συνέχεια ψύχθηκε στους 0 ^{0}C, προστέθηκε το διάλυμα της αλδεΰδης (**13**, 513 mg, 1 mmol) σε άνυδρο Et_2O (2 ml) και η αντίδραση αφέθηκε για ανάδευση σε RT για μισή ώρα. Όταν η αντίδραση ολοκληρώθηκε σύμφωνα με TLC, προστέθηκε αργά κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 ml) και πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με Et_2O (2x15 ml). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με $MgSO_4$. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 30:1 → 5:1, 55%)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28 (m, 6H), 6.30 (dd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.84 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.7, 140.9, 138.2, 129.4, 128.6, 126.5, 110.1, 104.9, 71.8, 44.0, 35.0, 24.4 ppm.



Διάλυμα της ένωσης **11** (89 mg, 0.39 mmol) σε MeOH (10 ml) που περιείχε καταλυτική ποσότητα RB (10^{-4} M), σαν φωτοευαισθητοποιητή, ακτινοβολήθηκε με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 0 ^{o}C ενώ O_2 διερχόταν από αυτό, ακριβώς πριν και κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος παρατηρήθηκε μετά από 5 λεπτά ακτινοβόλησης, σύμφωνα με το TLC. Στην συνέχεια προστέθηκε περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (120 μl, 2 mmol) και το

διάλυμα αφέθηκε σε ανάδευση για 45 λεπτά μετά το πέρας των οποίων προστέθηκε η βενζυλαμίνη (54 μl, 0.6 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 45 λεπτά ακόμα. Ακολούθως η MeOH αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (4 ml) και προστέθηκε TFA (31.4 μl, 0.41 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε για ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ισομοριακή ποσότητα Et_3N (56.8 μl, 0.41 mmol) προστέθηκε για την εξουδετέρωση του οξέος και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 10:1 → 3:1) για να απομονωθεί η ένωση **18** (91 mg, 80%) σαν μίγμα 2 μη διαχωρίσημων διαστερεομερών σε αναλογία περίπου 1:1.

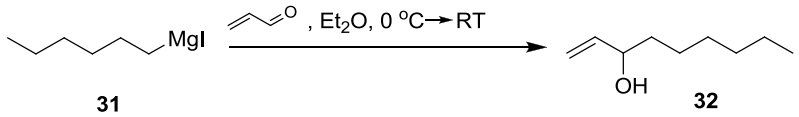
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 – 7.18 (m, 20H, 2 diastereomers), 4.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 1 diastereomer), 4.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1 diastereomer), 4.31 – 4.26 (m, 1H, 1 diastereomer), 4.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1 diastereomer), 4.11 – 4.06 (m, 1H, 1diastereomer), 3.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1 diastereomer), 2.93 – 2.88 (m, 2H, 2 diastereomers), 2.78 – 2.59 (m, 4H, 2 diastereomers), 2.48 – 2.40 (m, 2H, 2 diastereomers), 2.26 – 2.21 (m, 1H, 1 diastereomer), 2.17 – 1.93 (m, 7H, 2 diastereomers), 1.85 – 1.60 (m, 6H, 2 diastereomers) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.8, 175.1, 138.5, 138.3, 137.6, 137.6, 129.6, 129.3, 128.2, 128.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 126.3, 101.1, 100.5, 80.6, 78.6, 42.7, 42.4, 42.2, 40.8, 35.0, 34.9, 34.6, 33.9, 30.5, 30.1, 29.2, 29.1 ppm.

18 **10**

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ξηρές συνθήκες. Αρχικά η λακτάμη (**18**, 66 mg, 0.21 mmol) διαλύθηκε σε 1 ml CH_2Cl_2 και στην συνέχεια προστέθηκε το BF_3•OEt_2 (155.5 μl, 1.26 mmol) και το Et_3SiH (301.9 μl, 1.89 mmol). Το χρώμα αρχικά είναι κίτρινο και στην πορεία γίνεται καφέ. Η αντίδραση αφέθηκε για 3 μέρες. Όταν η αντίδραση τελείωσε, σύμφωνα με το TLC, το υπόλειμμα αραιώθηκε με CH_2Cl_2 (5 ml) και πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με $NaHCO_3$ (2x4 ml). Το μίγμα ξηράνθηκε με $MgSO_4$. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 15:1 → 2:1) για να απομονωθεί το **19** ως μίγμα 2 διαστερεομερών σε αναλογία 1:1 (28.3 mg, 40%).

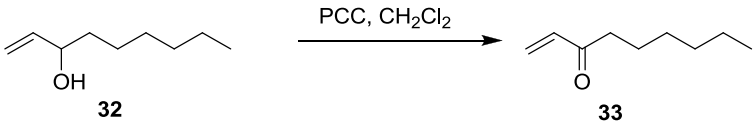
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.27 (m, 20H, 2 diastereomers), 5.00 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1 diastereomer), 4.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1 diastereomer, 4.06 (d, *J* = 15.0, 1H, 1 diastereomer), 4.03 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1 diastereomer), 3.75 (m, 2H, 2 diastereomers), 3.50 (m, 2H, 2 diastereomers), 2.80 (m, 2H, 2 diastereomers), 2.63 (m, 2H, 2 diastereomers), 2.48 (m, 4H, 2 diastereomers), 2.12 (m, 2H, 2

diastereomers), 1.97 (m, 1H, 1 diastereomer), 1.71 (m, 7H, 2 diastereomers), 1.43 (m, 6H, 2 diastereomers) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.3, 175.3, 139.9, 136.6, 136.6, 129.3, 128.7, 128.6, 128.6, 128.0, 127.5, 127.5, 126.7, 72.4, 72.0, 57.2, 56.8, 44.3, 44.2, 44.1, 31.2, 30.2, 29.0, 28.6, 23.7 ppm.

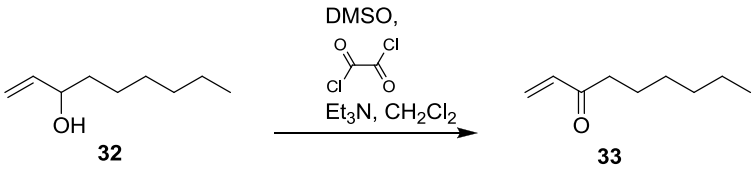


Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε όπως η προηγούμενη Grignard που περιγράφηκε παραπάνω (**13** → **11**). Οι ποσότητες που χρησιμοποιηθήκαν είναι 802 μl (12 mmol) ακρολεΐνη, 3.54 ml (24 mmol) ιωδοεξάνιο, 875 mg (36 mmol) μαγνήσιο και 40 ml ξηρού Et_2O ως διαλύτης. Όταν η αντίδραση ολοκληρώθηκε, σύμφωνα με TLC, προστέθηκε αργά κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 ml). Τέλος μετά την ξήρανση και την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό απομονώθηκε η αλκοόλη **32** (1.4 g, 82%) η οποία χρησιμοποιήθηκε χωρίς περεταίρω καθαρισμό.

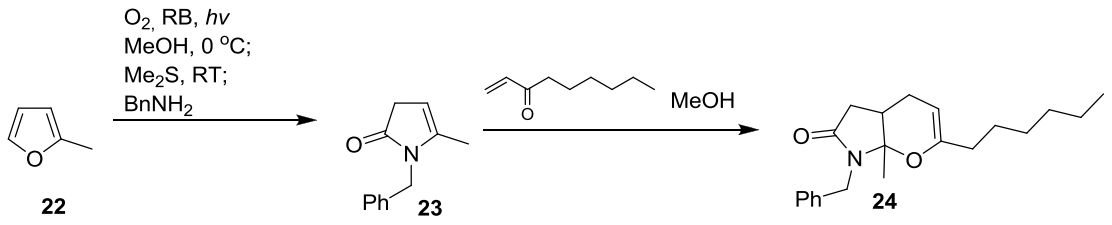
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.89 (m, 1H), 5.22 (dt, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 1.3, 1H), 4.09 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 141.3, 114.5, 73.3, 37.1, 31.8, 29.2, 25.3, 22.6, 14.1 ppm.



Σε ξηρές συνθήκες η αλκοόλη **32** (540 mg, 3.80 mmol) διαλύθηκε σε CH_2Cl_2 (15 ml) και προστέθηκε το PCC (1.22 g, 5.68 mmol). Μετά από 2 ώρες ανάδευση η αντίδραση τελείωσε, σύμφωνα με το TLC, οπότε και πραγματοποιήθηκε διήθηση υπό κενό. Στο χωνί είχε τοποθετηθεί λίγο βαμβάκι και από πάνω silica. Η σφαιρική πλύθηκε με $Na_2S_2O_5$ για να μετατραπεί το Cr^{6+} (μαύρο) σε Cr^{3+} (πράσινο). Στην συνέχεια το χωνί ξεπλύθηκε με νερό και ακετόνη. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 20:1 → 3:1) για να απομονωθεί η κετόνη **33** (429 mg, 79%).

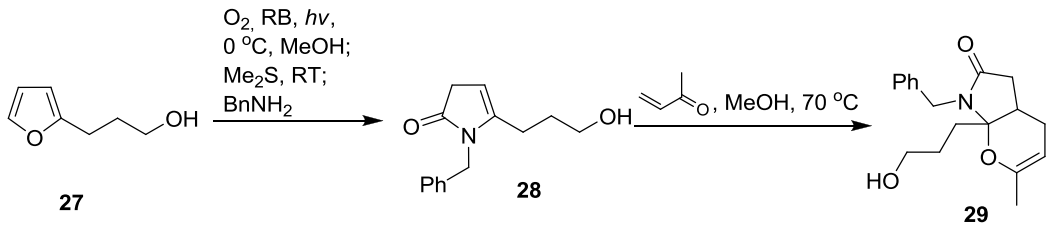


Σφαιρική φιάλη, που φέρει διαλυμένο οξάλυλο χλωρίδιο (631 μl, 7.34 mmol) σε CH_2Cl_2 (2 ml), ψύχθηκε στους -78 ºC. Στην συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα DMSO (367 μl, 10.8 mmol) σε CH_2Cl_2 (4 ml, η προσθήκη διήρκησε περίπου 10 λεπτά). Το σύστημα αναδεύτηκε για 10 λεπτά και στην συνέχεια προστέθηκε στάγδην η αλκοόλη **32** (550 mg, 3.86 mmol) διαλυμένη σε CH_2Cl_2 (2 ml, η προσθήκη διήρκησε περίπου 5 λεπτά). Το διάλυμα αφέθηκε για 15 λεπτά σε ανάδευση, προστέθηκε τριαιθυλαμίνη (4 ml, 29 mmol) και επανήλθε σε θερμοκρασία δωματίου όπου και αφέθηκε για μισή ώρα. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 30:1 → 5:1) για να απομονωθεί η κετόνη **33** (473 mg, 86%).



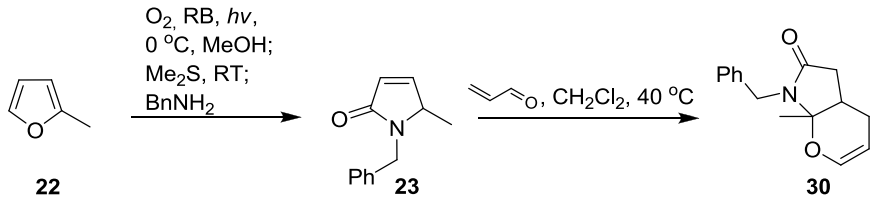
Η φωτοξείδωση πραγματοποιήθηκε όπως περιγράφτηκε πιο πάνω (**11** → **18**) χρησιμοποιώντας 44.1 μl (0.05 mmol) φουρανίου **22** σε 10 ml μεθανόλη. Η διάρκεια της ακτινοβόλησης ήταν 5 λεπτά. Στην συνέχεια προστέθηκε DMS (146 μl, 2 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 45 λεπτά. Ύστερα προστέθηκε βενζυλαμίνη (54.6 μl, 0.50 mmol) και αναδεύτηκε για άλλα 45 λεπτά. Τέλος, προστέθηκε η κετόνη **33** (210 μl, 1.5 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε για μία μέρα να αντιδράσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 10:1) για να απομονωθεί το **24** (131 mg, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 – 7.21 (m, 5H), 4.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 4H), 1.99 (dd, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.1, 153.2, 138.7, 128.3, 126.5, 126.9, 92.1, 91.1, 42.8, 36.1, 34.9, 33.9, 31.6, 28.7, 26.6, 22.9, 22.6, 20.9, 14.1 ppm.



Η φωτοξείδωση πραγματοποιήθηκε όπως περιγράφτηκε πιο πάνω με 63.1 mg (0.5 mmol) του φουρανίου **27** διαλυμένο σε 10 ml μεθανόλη. Μετά από 5 λεπτά ακτινοβόλησης, προστέθηκε DMS (146 μl, 2 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε να αναδεύεται για 45 λεπτά. Μετά το πέρας αυτού του χρόνου προστέθηκε η βενζυλαμίνη (55 μl, 0.5 mmol) ακολουθούμενη από ανάδευση για άλλα 45 λεπτά. Στην σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε ψυκτήρας, προστέθηκε βουτενόνη (125 μl, 1.5 mmol) και το έλαιο στο οποίο η φιάλη ήταν εμβαπτισμένη θερμάνθηκε στους 70 ºC. Το σύστημα αναδεύτηκε για 12 ώρες. Όταν η αντίδραση τελείωσε, σύμφωνα με το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 4:1 → 1:3) για να απομονωθεί η **29** (114 mg, 75%).

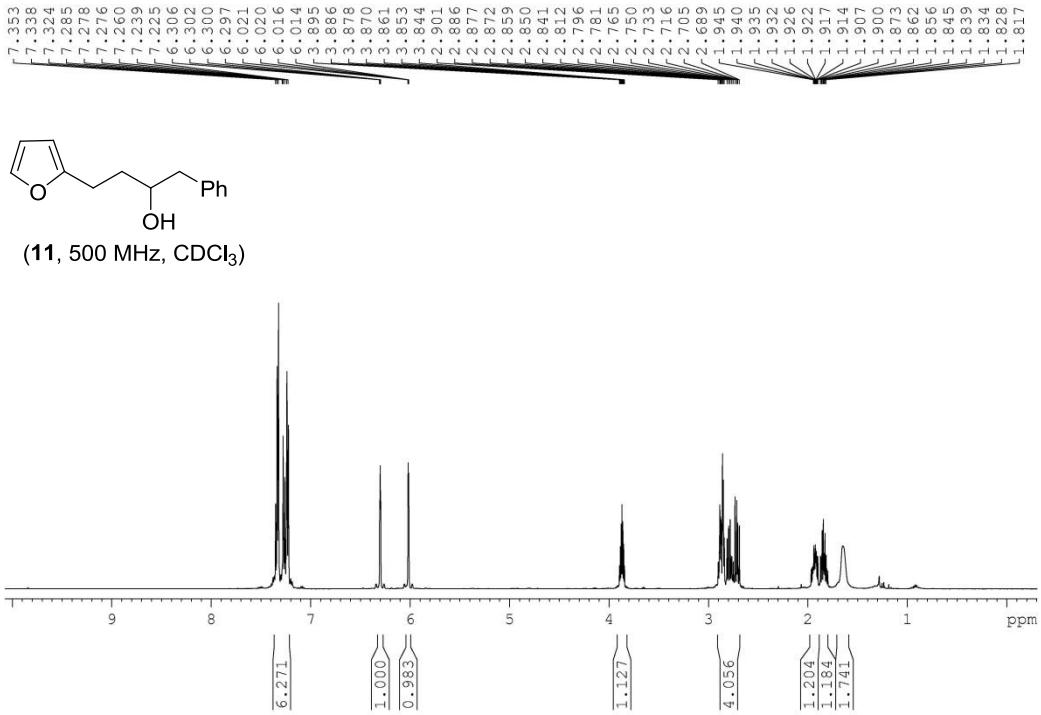
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28 (m, 5H), 4.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.10 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.2, 150.1, 138.6, 128.3, 128.0, 127.1, 95.4, 93.3, 62.0, 42.0, 35.5, 32.6, 32.2, 26.6, 22.0, 19.6 ppm.



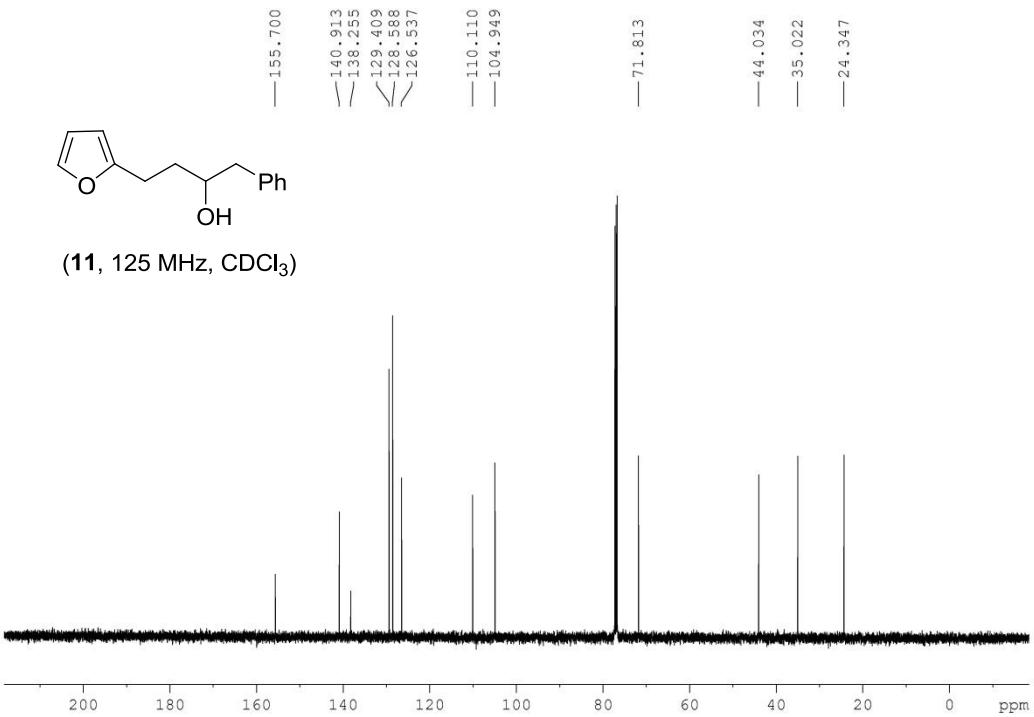
Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας την ίδια πειραματική διαδικασία με την προηγούμενη με τη διαφορά ότι η μεθανόλη αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 πριν την προσθήκη της ακρολείνης. Οι ποσότητες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: μεθυλοφουράνιο (**22**) 41.0 mg (0.5 mmol), DMS 146 μl (2 mmol), βενζυλαμίνη 55 μl (0.5 mmol) και ακρολεΐνη 100 μl (1.5 mmol). Όταν η αντίδραση τελείωσε, σύμφωνα με το TLC, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας 5:1 → 1:2) για να απομονωθεί το **30** (95 mg, 66%)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 – 7.21 (m, 5H), 6.29 (dd, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 1.5, 1H), 4.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.22 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.36 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.1, 142.2, 138.5, 128.4, 127.4, 127.0, 96.2, 91.4, 42.8, 36.4, 34.8, 22.6, 20.1 ppm.

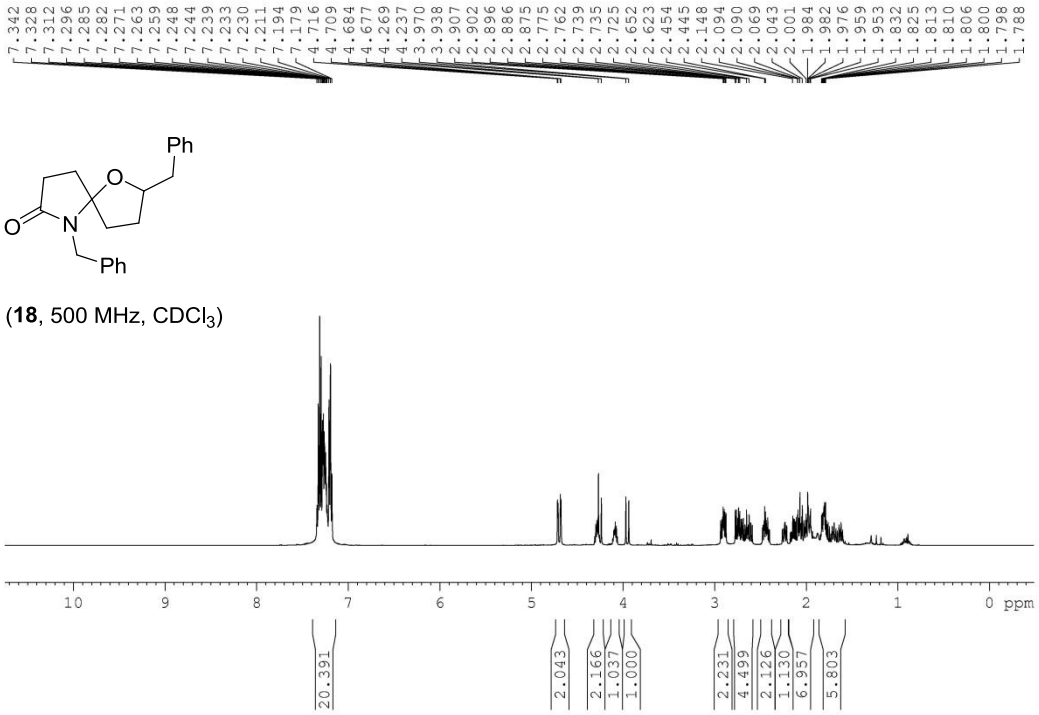
Παράρτημα φασμάτων ^{1}H- και ^{13}C-NMR

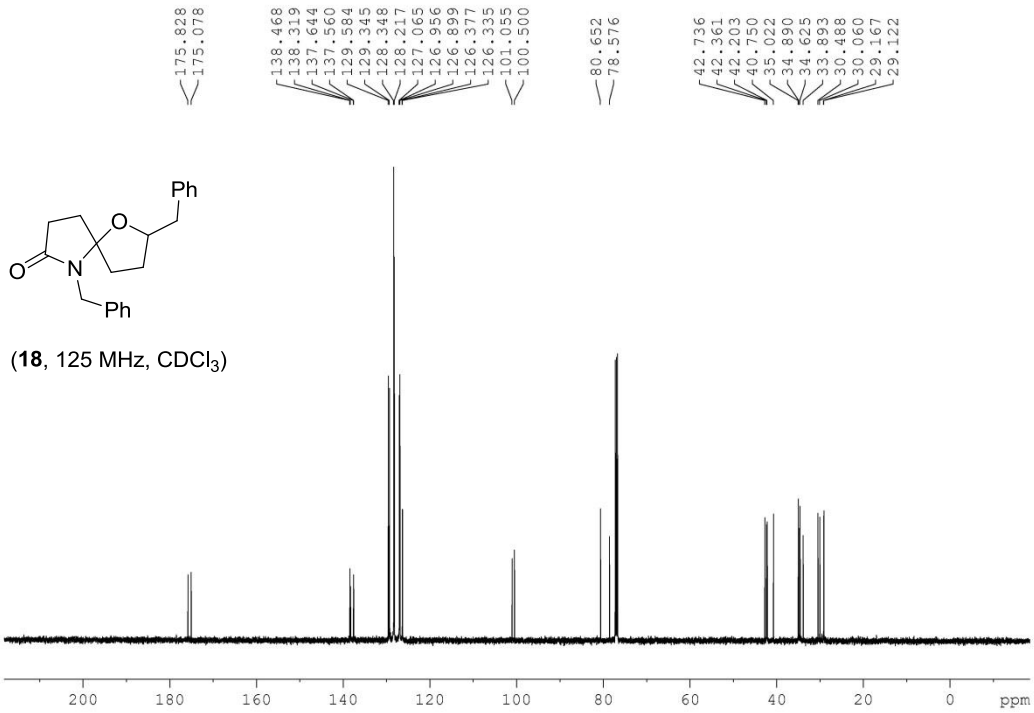


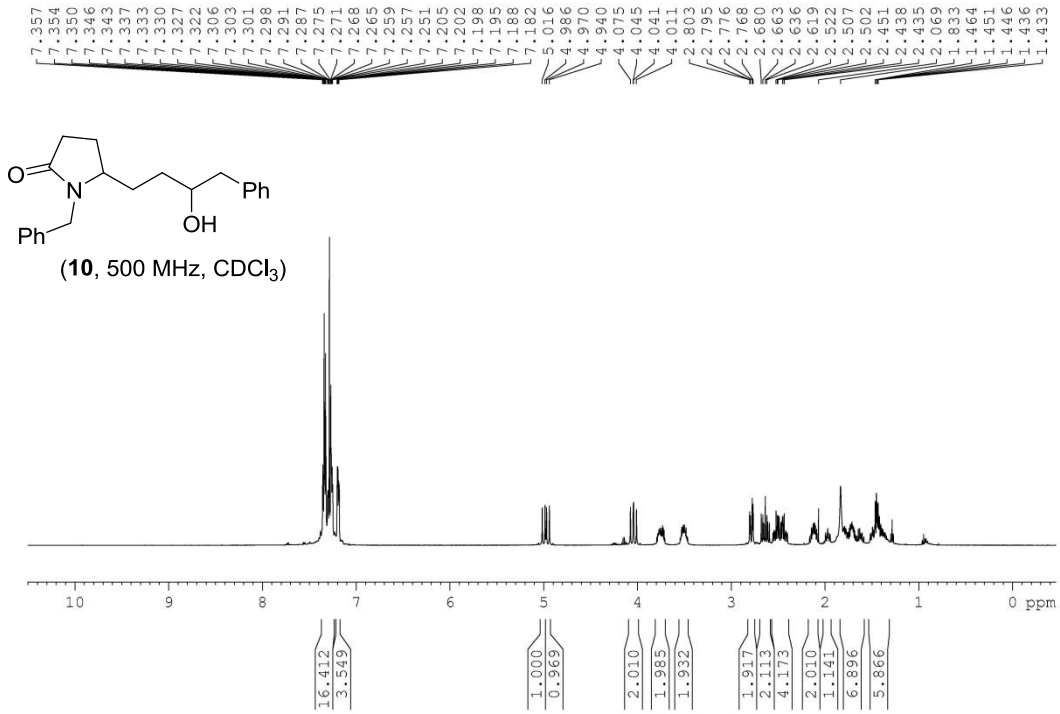
(**11**, 500 MHz, $CDCl_3$)



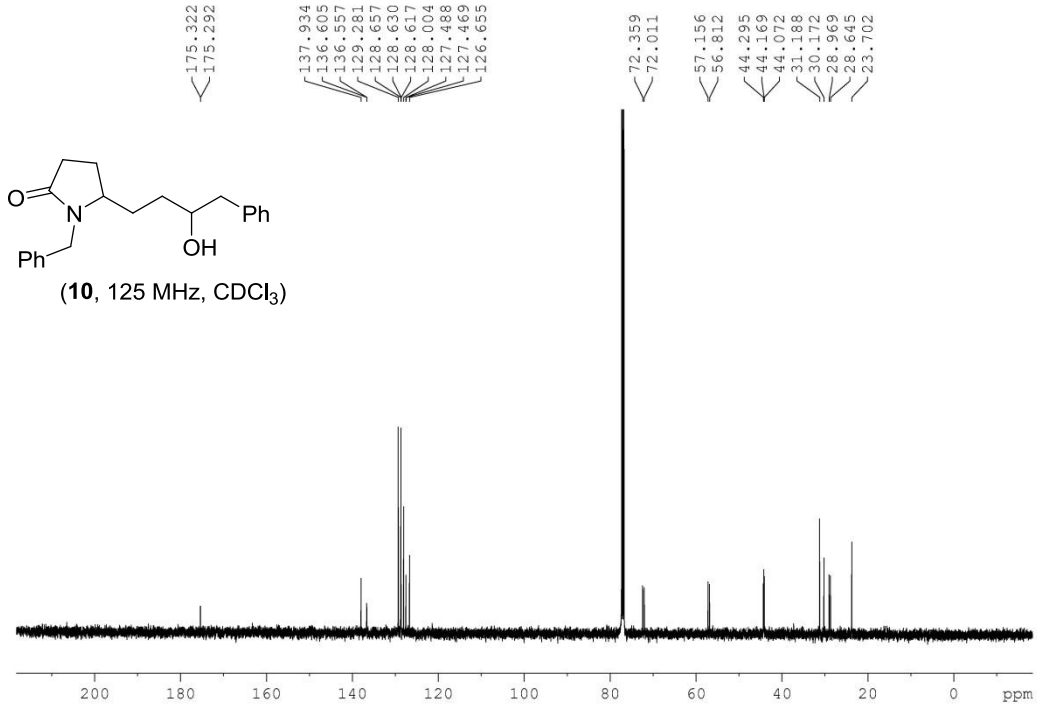
(**11**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.342 7.328 7.312 7.296 7.285 7.282 7.271 7.263 7.259 7.248 7.244 7.239 7.233 7.230 7.211 7.194 7.179 4.716 4.709 4.684 4.677 4.269 4.237 3.970 3.938 2.907 2.902 2.896 2.886 2.875 2.775 2.762 2.739 2.735 2.725 2.652 2.623 2.454 2.445 2.148 2.094 2.090 2.069 2.043 2.001 1.984 1.982 1.976 1.959 1.953 1.832 1.825 1.813 1.810 1.806 1.800 1.798 1.788
Ph
O
N
O
Ph
(18, 500 MHz, CDCl3)
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm
20.391
2.043
2.166
1.037
1.000
2.231
4.499
2.126
1.130
6.957
5.803

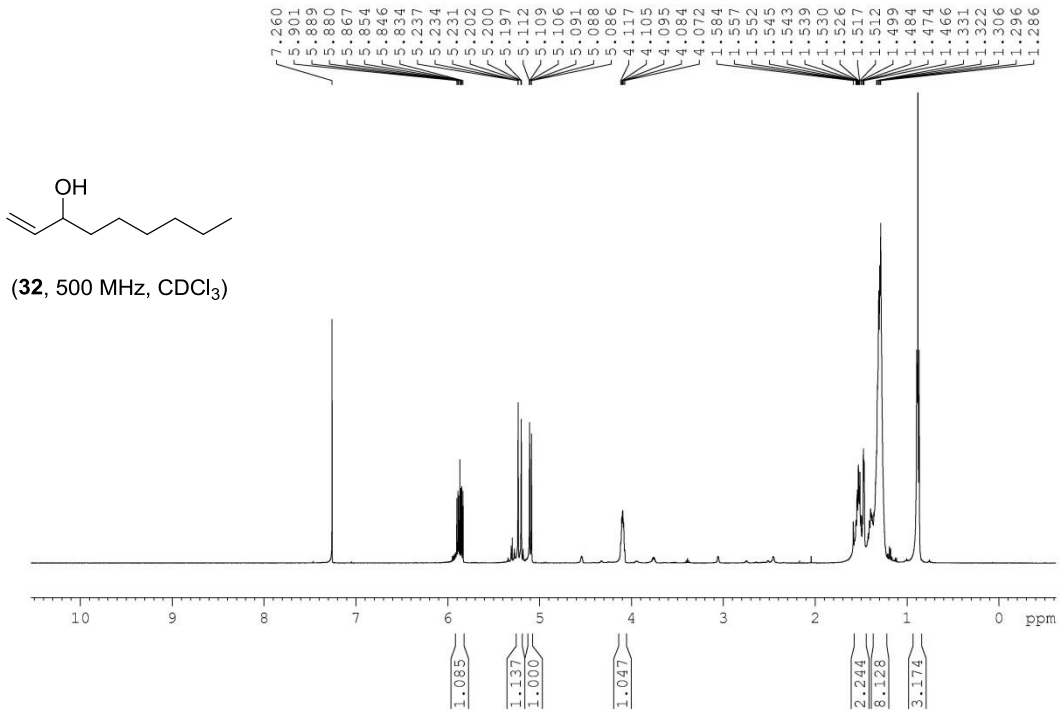

175.828 175.078
138.468 138.319 137.644 137.560 129.584 129.345 128.348 128.217 127.065 126.956 126.899 126.377 126.335 101.055 100.500
80.652 78.576
42.736 42.361 42.203 40.750 35.022 34.890 34.625 33.893 30.488 30.060 29.167 29.122
Ph
O
N
O
Ph
(18, 125 MHz, CDCl3)
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm



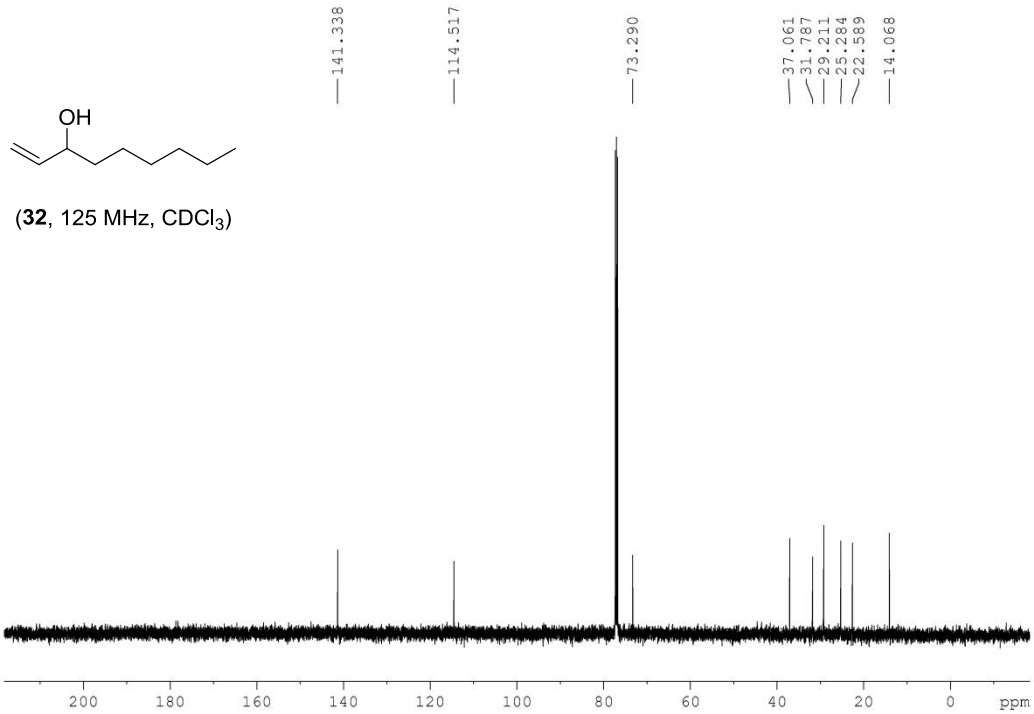
(**10**, 500 MHz, $CDCl_3$)



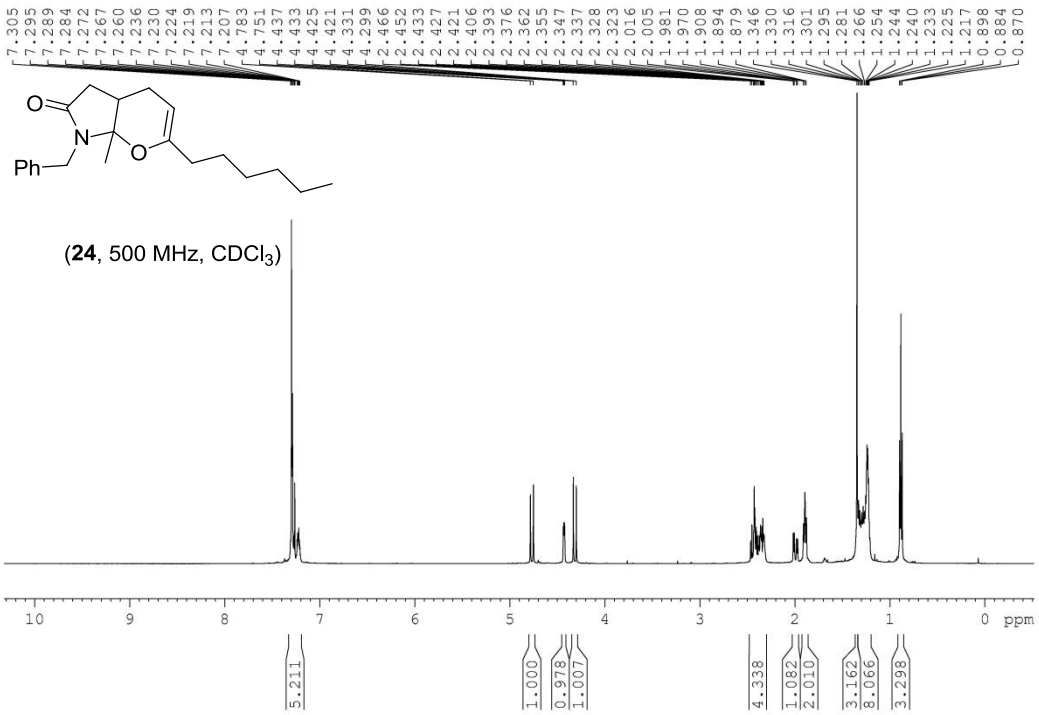
(**10**, 125 MHz, $CDCl_3$)



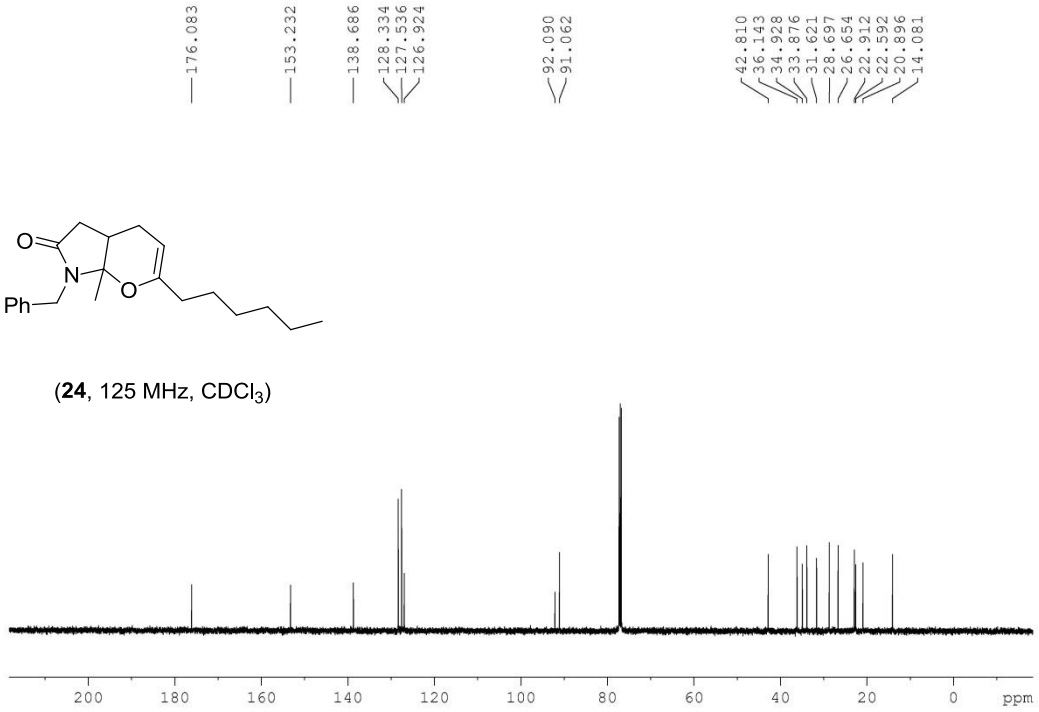
(**32**, 500 MHz, $CDCl_3$)



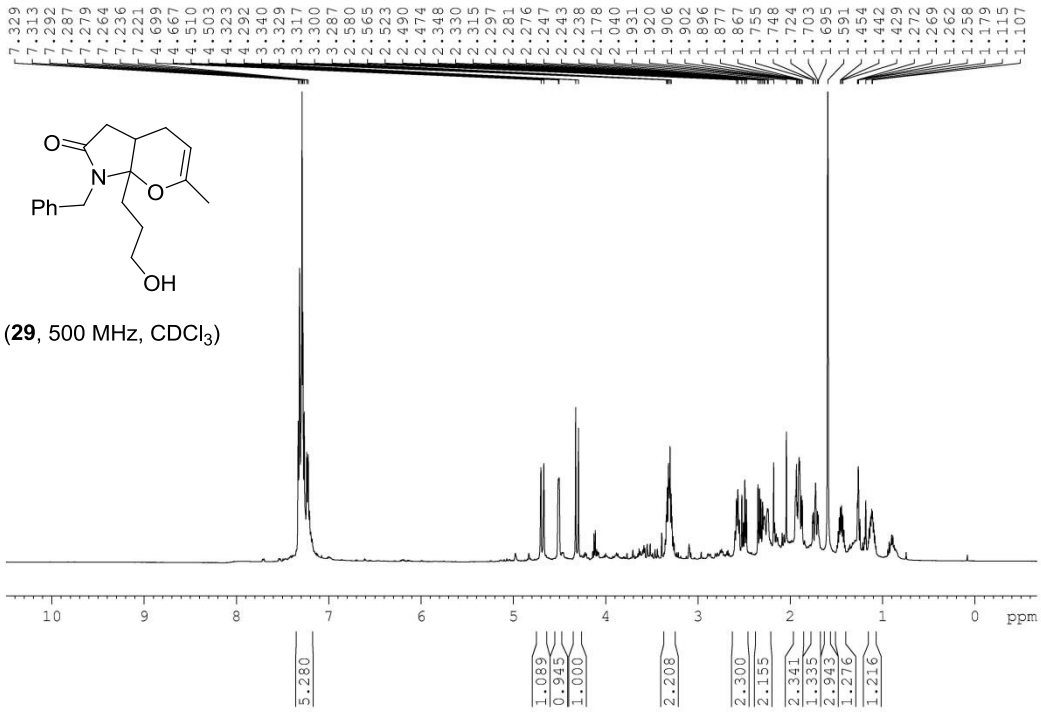
(**32**, 125 MHz, $CDCl_3$)



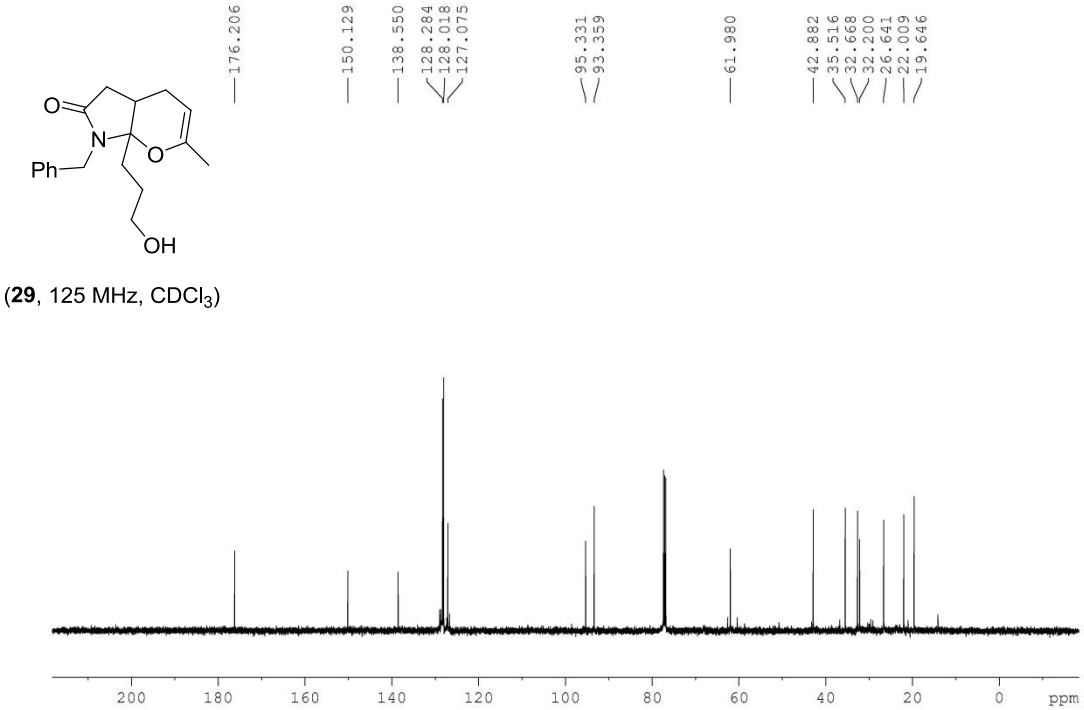
(**24**, 500 MHz, $CDCl_3$)



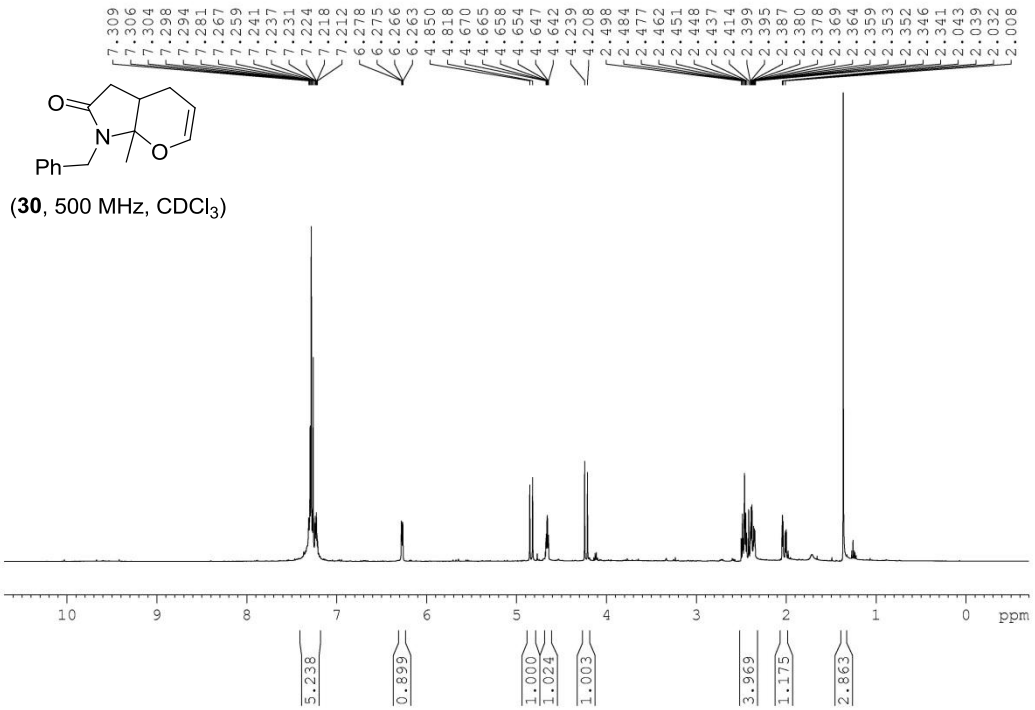
(**24**, 125 MHz, $CDCl_3$)



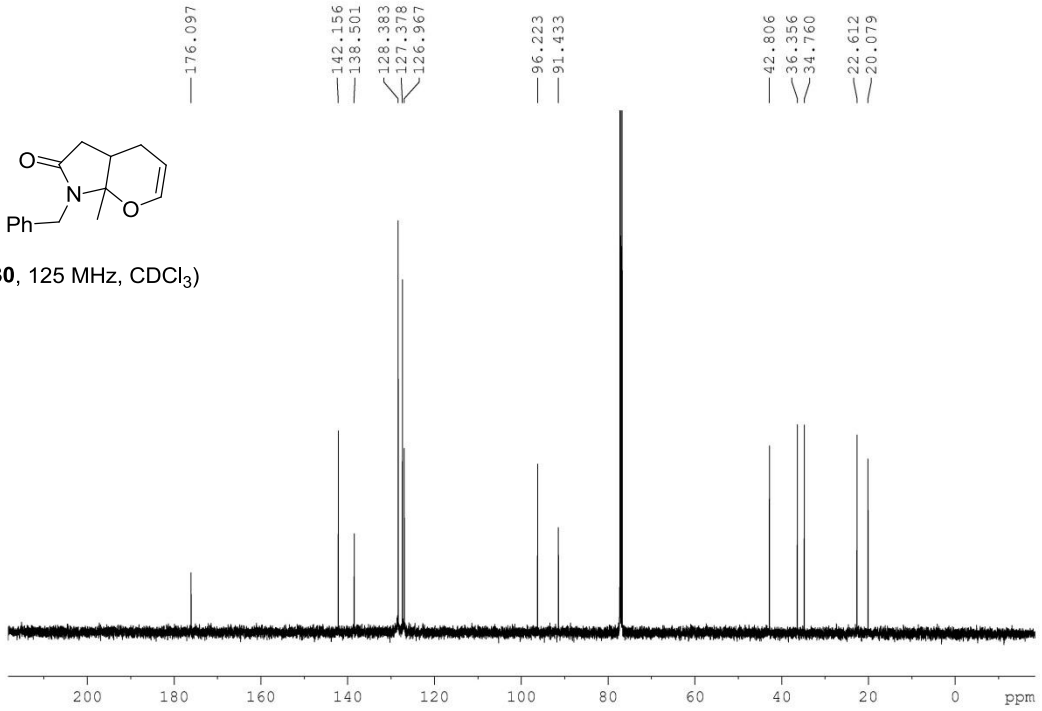
(**29**, 500 MHz, $CDCl_3$)



(**29**, 125 MHz, $CDCl_3$)



(**30**, 500 MHz, $CDCl_3$)



(**30**, 125 MHz, $CDCl_3$)

Βιβλιογραφία

1. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun* **2014**, *40*, 15480.
2. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.
3. Nair, S. K.; Matthews, J. J.; Cripps, S. J.; Ma C.; Dovalsantos, E. Z.; Grubbs, A. W.; Sach, N. W.; Hoeve, W.; Koster, H.; Flahive, E. J.; Tanis, S. P.; Renner, M.; Wiltenburg, J. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 1451.
4. Hu, K-Z,; Ma J.; Qiu, S.; Zheng, X.; Huang, P-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1790.
5. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardaji, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur J.* **2013**, *19*, 10119.