ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη της καταλυτικής δράσης του Μπλε του Μεθυλενίου στον μετασχηματισμό φουρανίων σε 2,5-διμεθόξυ-2,5-διϋδροφουράνια.

Καλούμενου Μαρία Υπεύθυνος Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

~ Ηράκλειο 2020 ~

<u>Ευχαριστίες</u>

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής. Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την υποστήριξη, αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με το να με δεχθεί στο εργαστήριό του για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον μεταδιδακτορικό ερευνητή κ. Καλαϊτζάκη Δημήτρη, η καθοδήγηση και οι συμβουλές του οποίου καθ' όλη τη διάρκεια της πραγματοποίησης της διπλωματικής μου εργασίας ήταν καθοριστικής σημασίας.

Ιδιαίτερα ευγνώμων είμαι, ακόμη, προς τον υποψήφιο διδάκτορα Σοφιαδή Μανόλη, για τη συνεχή βοήθεια που μου προσέφερε, την ατέρμονη υπομονή του, τον χρόνο που αφιέρωσε, καθώς και τις ιδιαίτερα χρήσιμες συμβουλές που μου έδωσε, τόσο κατά τη διάρκεια της εκπόνησης, όσο και κατά τη συγγραφή της πτυχιακής εργασίας.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω, επιπλέον, τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου, τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Σφακιανάκη Καλλιόπη και Ιωάννη Σαρρή, την υποψήφια διδάκτορα Άρτεμη Μποσβέλη, καθώς και την κ. Montagnon Tamsyn, για τη βοήθειά τους να προσαρμοστώ στο εργαστήριο, για την υπομονή τους, αλλά και τις συμβουλές τους όταν αυτές χρειάζονταν.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου, για όλη την υποστήριξη, την ενθάρρυνση και τη συμπαράσταση που μου έχει προσφέρει καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου στη Κρήτη.

1. <u>Εισαγωγή</u>

1.1 Δεσμός Χαλκογονιδίων: προέλευση και παράγοντες που τον επηρεάζουν

Τα άτομα της Ομάδας VI, ονομαζόμενα Χαλκογονίδια (Ch), χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να αναπτύσσουν μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις κατά τις οποίες το ομοιοπολικά δεσμευμένο χαλκογονίδιο δρα είτε ως βάση, είτε ως οξύ κατά Lewis. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ωστόσο, παρουσιάζει το δεύτερο είδος αλληλεπίδρασης, το οποίο καλείται δεσμός χαλκογονιδίου (Chalcogen Bonding, ChB) ή αλληλεπίδραση σ-οπής χαλκογονιδίου (σ-Hole Interaction).¹⁻³ Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την IUPAC, ως δεσμός χαλκογονιδίου ορίστηκε πρόσφατα η συνολική ελκτική αλληλεπίδραση μεταξύ μιας ηλεκτρονιόφιλης περιοχής ενός ατόμου χαλκογονιδίου ενός μορίου και μιας πυρηνόφιλης περιοχής του ίδιου ή άλλου μορίου.^{4.5}

Ο δεσμός χαλκογονιδίου συμβολίζεται ως R–Ch/D…LB/A, όπου R οποιαδήποτε ομάδα, Ch το χαλκογονίδιο, το οποίο δρα ως δότης δεσμού (Donor) και LB η βάση Lewis, η οποία αποτελεί τον δέκτη του δεσμού (Acceptor).^{1,6} Σημειώνεται πως η βάση Lewis μπορεί να είναι ανιόν, μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων ουδέτερου ατόμου, ρίζα ή π – σύστημα.^{7,8}

Η ικανότητα αυτή ενός χαλκογονιδίου να αλληλεπιδρά με μια βάση Lewis, δεχόμενο ηλεκτρονιακή πυκνότητα από αυτήν, ερμηνεύεται μέσω δύο κύριων προσεγγίσεων. Σύμφωνα με την πρώτη από αυτές, το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων ενός ατόμου–ηλεκτρονιοδότη (A) αλληλεπιδρά με το σ* αντιδεσμικό μοριακό τροχιακό του ομοιοπολικά δεσμευμένου χαλκογονιδίου, αλληλεπίδραση η οποία συμβολίζεται ως $n(A) \rightarrow \sigma^*(Ch-R)$.^{2,9} Η μεταφορά αυτή φορτίου (charge transfer, CT) στο σ* αντιδεσμικό μοριακό τροχιακό τροχιακό τροχιακό (LUMO) του δεσμού Ch-R οδηγεί σε επιμήκυνση του ομοιοπολικού αυτού δεσμού.^{3,10}



Εικόνα 1.1 : Αριστερά: τοποθεσία σ-οπών (μπλε κύκλοι, $Φ_1 \approx 180^\circ$, $Φ_2 \approx 70^\circ$) σε ηλεκτρονιακά φτωχό άτομο χαλκογονιδίου (EWG: electron-withdrawing group). Δεξιά: ηλεκτροστατικό δυναμικό μοριακής επιφάνειας του μορίου SF₂ (μπλε: ηλεκτρονιακά φτωχή, κόκκινη: ηλεκτρονιακά πλούσια περιοχή).¹¹

Ο δεύτερος τρόπος ερμηνείας αναφέρει πως παρατηρείται μια ανισότροπη κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του χαλκογονιδίου, η οποία οφείλεται στην πόλωση μέρους του ηλεκτρονιακού φορτίου του χαλκογονιδίου προς τη δεσμική περιοχή του κάθε σ ομοιοπολικού δεσμού που αυτό σχηματίζει. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο σχηματισμός περιοχών χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας περίπου στην προέκταση των υπαρχόντων σ ομοιοπολικών δεσμών του χαλκογονιδίου, οι οποίες καλούνται σ – οπές (σ-holes) και με τις οποίες αλληλεπιδρά η βάση Lewis.^{3,4,7} Στην περίπτωση των χαλκογονιδίων, λόγω του

σχηματισμού δύο σ ομοιοπολικών δεσμών,¹ αναπτύσσονται δύο σ-οπές, οι οποίες έχουν την τάση να απωθούνται μεταξύ τους και, συνεπώς, δεν είναι απολύτως αντιδιαμετρικές ως προς τους ομοιοπολικούς δεσμούς. Η τοποθεσία των σ-οπών επηρεάζεται, επίσης, από το ενδομοριακό περιβάλλον, καθώς όσο πιο συνωστισμένο και μη συμμετρικό είναι, τόσο περισσότερο οι σ-οπές αποκλίνουν.¹² Είναι αξιοσημείωτο πως ο όρος σ-οπή, αρχικά, αναφερόταν στην περιοχή του ατόμου με θετικό ηλεκτροστατικό δυναμικό, ωστόσο έπειτα επαναπροσδιορίσθηκε ως η περιοχή χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας, μιας και το θετικό δυναμικό δεν υποδηλώνει απαραιτήτως ηλεκτρονιακά φτωχή περιοχή, λόγω πιθανής συνεισφοράς του πυρήνα σε αυτό.^{3,12,13}

Μια τρίτη προσέγγιση που χρησιμοποιείται βιβλιογραφικά, αποδίδει την όξινη συμπεριφορά των χαλκογονιδίων στην ύπαρξη σ-οπών στα (μερικώς) άδεια σ* αντιδεσμικά τροχιακά των ομοιοπολικών δεσμών του χαλκογονιδίου, συνδυάζοντας τις δύο παραπάνω θεωρίες.^{6,7} Σημειώνεται πως αντίστοιχης φύσεως αλληλεπιδράσεις αναπτύσσουν, επίσης, τα άτομα των ομάδων IV,V και VII (halogen bonding)^{3,6}, ενώ από τα χαλκογονίδια, μελετώνται για την ανάπτυξη δεσμού χαλκογονιδίου τα S, Se και Te, με το οξυγόνο να αποτελεί εξαίρεση, καθώς δεν διαθέτει περιοχές με έλλειψη ηλεκτρονιακής πυκνότητας.^{11,14}



Εικόνα 1.2 : Αύξηση των σ- οπών για βαρύτερα και περισσότερο πολώσιμα άτομα.¹

Ανεξαρτήτως του τρόπου ερμηνείας του όξινου χαρακτήρα του χαλκογονιδίου, η ισχύς του δεσμού γαλκογονιδίου επηρεάζεται από συγκεκριμένους παράγοντες. Η αύξηση της πολωσιμότητας και η μείωση της ηλεκτραρνητικότητας του χαλκογονιδίου οδηγούν στον ευκολότερο διαχωρισμό του ηλεκτρονιακού του φορτίου – άρα και σε μεγαλύτερη έλλειψη ηλεκτρονιακής πυκνότητας της σ-οπής^{3,9,10} - καθώς επίσης και στην μικρότερη ενεργειακή διαφορά των σ(Ch) και σ*(Ch) μοριακών τροχιακών², οπότε σε κάθε περίπτωση η ισχύς της αυξάνεται.^{2,3,9,10} αλληλεπίδρασης Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει, επιπλέον, η ηλεκτραρνητικότητα των ομοιοπολικά δεσμευμένων με το χαλκογονίδιο ατόμων, αφού όσο μεγαλύτερη είναι αυτή, τόσο μεγαλύτερη και ηλεκτρονιακά φτωχότερη καθίσταται η σ-οπή.^{1,3}

1.2 Οργανοκατάλυση μέσω δεσμού χαλκογονιδίων

Οι δεσμοί χαλκογονιδίων και αλογόνων είναι γνωστοί εδώ και πολλά χρόνια, ωστόσο, ειδικά οι δεσμοί χαλκογονιδίων, άρχισαν να μελετώνται και να χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια.⁹ Συναντώνται σε πλήθος σημαντικών πεδίων, όπως η κρυσταλλική μηχανική στερεάς κατάστασης^{1,5,11}, η επιστήμη των υλικών¹¹, η φαρμακευτική^{1,5,11} και η υπερμοριακή χημεία¹, η οργανική σύνθεση (π.χ. δυνατότητα εκλεκτικότητας)^{1,8}, ενώ χρησιμοποιούνται και για την χημική αναγνώριση ανιόντων^{5,15}. Τα τελευταία χρόνια

Κατά την ανάπτυξη οργανικών καταλυτών αξιοποιείται πλήθος μη ομοιοπολικών ελκτικών ή απωστικών αλληλεπιδράσεων, μεταξύ των οποίων συχνά περιλαμβάνονται αλληλεπιδράσεις ιόντος-ιόντος, ιόντος-διπόλου, διπόλου-διπόλου και δεσμοί υδρογόνου. Συγκεκριμένα, η κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου αποτελεί ένα πολύ καλά μελετημένο πεδίο, το οποίο έχει συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση των υποκείμενων καταλυτικών μηχανισμών. Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις μέσω δεσμών υδρογόνου περιορίζονται σε υποστρώματα που φέρουν σκληρά/hard άτομα, αποκλείοντας υποστρώματα με μαλακά/soft άτομα-δέκτες δεσμού. Συνεπώς, τα χαλκογονίδια, αλλά και τα αλογόνα, τα οποία παρουσιάζουν διακυμάνσεις ως προς την πολωσιμότητα και το μέγεθος των τροχιακών, αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική για τον σχεδιασμό καινοτόμων οργανοκαταλυτών.¹

Πιο συγκεκριμένα, οι δεσμοί χαλκογονιδίων, καθώς και αλογόνων, εμφανίζουν μια σειρά χαρακτηριστικών, που τους καθιστούν ιδιαίτερα σημαντικούς στο πεδίο της οργανοκατάλυσης. Τα χαλκογονίδια, ως μαλακά/soft οξέα Lewis, καθιστούν δυνατή τη χρήση μαλακών/soft αρχικών αντιδραστηρίων.¹ Οι αλληλεπιδράσεις σ-οπής των χαλκογονιδίων, επιπλέον, διαθέτουν υψηλότερο βαθμό κατευθυντικότητας σε σχέση με τον δεσμό υδρογόνου, καθώς απαιτούν γωνία περίπου 180° μεταξύ της σ-οπής και της βάσης Lewis.^{1,9,11} Ο δεσμός υδρογόνου είναι λιγότερο κατευθυντικός, μιας και το Η αλληλεπιδρά μέσω του 1s τροχιακού του.¹ Παράλληλα, οι δεσμοί χαλκογονιδίων, χαρακτηρίζονται ως περισσότερο υδρόφοβοι σε σχέση με τον δεσμό υδρογόνου, καθιστώντας δυνατή την κατάλυση σε άπολα μέσα¹¹, ενώ επηρεάζονται λιγότερο από τις μεταβολές του pH και τις επιδράσεις του διαλύτη.⁵ Μια σημαντική ιδιότητα που καθιστά τον δεσμό χαλκογονιδίων κατάλληλο για χρήση στην οργανοκατάλυση είναι, τέλος, η σταθεροποίηση καταλυτικών ενδιαμέσων, λόγω της ισχυρής πρόσδεσης του χαλκογονιδίου στο αρχικό υπόστρωμα, άρα και της δημιουργίας σταθερών προ-οργανωμένων δομών.¹

Τα τελευταία χρόνια, έχουν επιτευχθεί σε σημαντικό βαθμό ο σχεδιασμός και η σύνθεση κατάλληλων καταλυτών βασισμένων σε δεσμούς χαλκογονιδίων για χρήση σε διαλύματα, παρόλους τους γεωμετρικούς περιορισμούς που υπάρχουν, αλλά και την προτύτερη αξιοποίηση των δεσμών χαλκογονιδίων κυρίως σε εφαρμογές στερεάς κατάστασης. Στην Εικόνα 1.3 παρουσιάζονται δύο δομές – πρότυπα των καταλυτών που έχουν σχεδιαστεί.¹



Εικόνα 1.3 : Δομές – μοντέλα που εξετάζονται στην οργανοκατάλυση.¹

Βιβλιογραφικά παραδείγματα οργανοκαταλυτών βασισμένων στις αλληλεπιδράσεις σ-οπών χαλκογονιδίων υπάρχουν πολλά.^{1,9} Στη συνέχεια, παρουσιάζονται ορισμένα από αυτά. Τα διθειενοθειοφαίνια, DTT (dithienothiophene) του Σχήματος 1.1 χρησιμοποιήθηκαν ως οργανικοί καταλύτες για την αναγωγή κινολινών και ιμινών μέσω του Hantzsch ester, με το διιμίδιο του διθειενοθειοφαινίου του Σχήματος 1.1 (DDI) να εμφανίζει την αποτελεσματικότερη καταλυτική δράση, επιταχύνοντας την αντίδραση περισσότερο από χίλιες φορές.^{1,11}

Στο Σχήμα 1.2 παρουσιάζεται ο σχηματισμός ενός επταμελούς Ν-ετεροκυκλικού συστήματος, μέσω αντίδρασης κυκλοποίησης ενός ινδολίου με μια β-κετοαλδεΰδη. Η αντίδραση πραγματοποιείται χάρη στην ικανότητα του καταλύτη να ενεργοποιεί την καρβονυλική ομάδα μέσω δεσμού χαλκογονιδίου, σε τρία διαφορετικά διαδοχικά βήματα (συμπύκνωση ινδολίου με β-κετοαλδεΰδη, προσθήκη Michael, αλδολική συμπύκνωση).^{1,16}



Σχήμα 1.1 : Υδρογόνωση κινολινών και ιμινών καταλυόμενη από αλληλεπίδραση σ-οπής χαλκογονιδίου.¹

Σχήμα 1.2 : Αντίδραση κυκλοποίησης ινδολίου – β-κετοαλδεΰδης, καταλυόμενη από αλληλεπίδραση σ-οπής χαλκογονιδίου.¹

Ανάλογα του δι(βενζοϊμιδαζολίου) (bis(benzimidazole)) εμφανίζουν, επίσης, καταλυτική δράση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.3, όπου το 1-χλωροϊσοχρωμάνιο αντιδρά με έναν σίλυλο ενολικό αιθέρα, προς τον αντίστοιχο εστέρα, με τον καταλύτη να προσδένεται διδοντικά στο άτομο χλωρίου.¹



Σχήμα 1.3 : Αντίδραση του 1-χλωροϊσοχρωμανίου με μία σίλυλο κετενο ακετάλη καταλυόμενη μέσω δεσμού χαλκογονιδίου.¹

1.3 Κυανό του μεθυλενίου (Methylene Blue)

Το Μπλε του Μεθυλενίου (Methylene Blue, MB) είναι μια ετεροκυκλική αρωματική ένωση, η δομή της οποίας φαίνεται στο Σχήμα 1.4. Πρόκειται για μια συνθετική, μη τοξική, θετικά φορτισμένη θειαζινική χρωστική, έντονου μπλε χρώματος.^{17,18} Η πλήρης χημική ονομασία της είναι 3,7-bis (Dimethylamino) phenazathionium chloride, ενώ, απλούστερα, είναι γνωστή και ως Tetramethylthionine chloride. Συντέθηκε πρώτη φορά το 1876 από τον Heinrich Caro για χρήση στην βιομηχανία της κλωστοϋφαντουργίας και, έκτοτε, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στους τομείς της χημείας, της βιολογίας και της ιατρικής.¹⁹ Εκτός από την εφαρμογή του methylene blue ως χρωστική, χαρακτηριστικά παραδείγματα άλλων εφαρμογών αποτελούν η χρήση του ως φωτοευαισθητοποιητής στην φωτοδυναμική θεραπεία,^{20,21} αλλά και την οργανική σύνθεση,²² ως φαρμακευτική ουσία (αντιβακτηριδιακές, αντι-ιικές ιδιότητες, δράση κατά της ελονοσίας κ.α.)^{18,20} αλλά και ως οξειδοαναγωγικός δείκτης σε βιοχημικές μελέτες.¹⁷



Σχήμα 1.4 : Η δομή του methylene blue και οι δομές συντονισμού του.^{21,23}

Οι ποικίλες εφαρμογές του methylene blue βασίζονται κυρίως σε δύο βασικές ιδιότητές του. Αφενός, δρα ως φωτοευαισθητοποιητής για την παραγωγή διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης (singlet oxygen, ¹O₂), καθιστώντας δυνατή την φωτοξείδωση οργανικών και βιολογικών υποστρωμάτων^{21,22,24-28} και, αφετέρου, διαθέτει οξειδοαναγωγικές ιδιότητες, οι οποίες το καθιστούν χρήσιμο στον τομέα της ηλεκτροχημείας¹⁷, αλλά και της οργανικής χημείας²⁸. Συχνότερα χρησιμοποιούμενη είναι η φωτοαναγωγή του προς το άχρωμο

Leukomethylene Blue (LMB), με διέγερση της χρωστικής σε μια τριπλή διεγερμένη κατάσταση (triplet methylene blue) και, έπειτα, πρόσληψη ενός πρωτονίου και δύο ηλεκτρονίων (Σχήμα 1.5).^{17,,28} Ωστόσο, οξειδοαναγωγικό δυναμικό διαθέτει και η θεμελιώδης κατάσταση του μορίου (Σχήμα 1.6), γεγονός που του επιτρέπει να δρα καταλυτικά μέσω της οξειδοαναγωγής αντίδρασής του, όπως έχει μελετηθεί σε παλαιότερες ερευνητικές εργασίες του εργαστηρίου.²⁴⁻²⁷ Σημειώνεται πως, στα σχήματα 1.5 και 1.6, το MB· αποτελεί ημιανηγμένο ενδιάμεσο.²⁸



Σχήμα 1.5 : Φωτοεπαγώμενος οξειδοαναγωγικός κύκλος του methylene blue, παρουσία οξυγόνου.²⁸ **Σχήμα 1.6 :** Οξειδοαναγωγικοί μετασχηματισμοί του methylene blue στη θεμελιώδη του κατάσταση.²⁴

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας, μελετήθηκε μια επιπλέον πιθανή ιδιότητα του methylene blue[•] η ικανότητά του να δρα ως δότης δεσμού χαλκογονιδίου, μέσω του ατόμου θείου που φέρει. Όπως αναφέρεται βιβλιογραφικά, η ύπαρξη θετικού φορτίου στο χαλκογονίδιο ή η σύζευξη του χαλκογονιδίου με π-συζυγιακό σύστημα, ενισχύει την ανάπτυξη αλληλεπίδρασης σ-οπής.⁸ Συχνά, αναπτύσσονται δεσμοί χαλκογονιδίων μέσω ετεροκυκλικών αρωματικών δομών, στις οποίες είναι ενσωματωμένο το άτομο χαλκογονιδίου, καθώς σε τέτοιου τύπου δομές ενισχύεται η πολωσιμότητα του χαλκογονιδίου και, κατ' επέκταση, η ικανότητά του να δρα ως δότης αλληλεπίδρασης σ-οπής.⁹ Συνεπώς, το κατιοντικό ετεροκυκλικό αρωματικό σύστημα του methylene blue και το θετικό φορτίο που προσδίδεται στο άτομο θείου (Σχήμα 1.4) αναμένεται να ενισχύουν την ανάπτυξη δεσμού χαλκογονιδίου μεταξύ του ατόμου θείου και μιας βάσης Lewis.

2. Πειραματική προσέγγιση

Το methylene blue έχει αποτελέσει ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια σε προηγούμενες ερευνητικές εργασίες του εργαστηρίου, κατά τις οποίες έχει αξιοποιηθεί πρωτίστως η ικανότητά του να δρα ως φωτοευαισθητοποιητής για την παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης,^{22,29,30} ενώ, πιο πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκε και για τις οξειδοαναγωγικές του ιδιότητες.²⁴⁻²⁷

Παράλληλα, η οξείδωση μόνο ή δι–υποκατεστημένων φουρανικών υποστρωμάτων μέσω [4+2] αντίδρασης κυκλοπροσθήκης με διεγερμένο μοριακό οξυγόνο έχει αποτελέσει μια από τις βασικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί στο ιστορικό του εργαστηρίου, με στόχο την σύνθεση ποικίλων σημαντικών πολυοξυγονωμένων δομών. Παρουσία μεθανόλης ως διαλύτη, το οζονίδιο **B** που αρχικά σχηματίζεται από την φωτοξείδωση του φουρανίου τύπου **A**, υπόκειται σε πυρηνόφιλη διάνοιξη προς το αντίστοιχο υδροϋπεροξείδιο **C**, από την περισσότερο υποκατεστημένη πλευρά του. Κατόπιν προσθήκης του αναγωγικού διμεθυλοσουλφιδίου, Me₂S, (DMS) προκύπτει η ημιακετάλη τύπου **D**, η οποία, έπειτα από απόσπαση μεθανόλης, μετατρέπεται σε μια 1,4-δικαρβονυλική ένωση **E** (Σχήμα 2.1).³¹⁻³⁴ Στην περίπτωση ενός δι-υποκατεστημένου αρχικού φουρανίου (Σχήμα 2.2) στις θέσεις 2 και 5, η πιθανότητα μεθοξυλίωσης στις δύο θέσεις θα είναι η ίδια, οπότε αναμένεται να προκύπτουν οι δύο πιθανές ημιακετάλες **D**₁' και **D**₂', οι οποίες έπειτα από απομάκρυνση μεθανόλης, οδηγούν στην ίδια 1,4-ενεδιόνη.



Σχήμα 2.1 : Φωτοξείδωση απλών μονοϋποκατεστημένων φουρανίων μέσω αντίδρασης με διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης, προς την αντίστοιχη 1,4-δικαρβονυλική ένωση **E**.



Σχήμα 2.2 : Φωτοξείδωση απλών διϋποκατεστημένων φουρανίων μέσω αντίδρασης με διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης, προς την αντίστοιχη 1,4-ενεδιόνη **E**'.

Έχοντας παρατηρήσει σε προηγούμενα πειράματα πως, κατά την πραγματοποίηση της παραπάνω διαδικασίας με τη χρήση του methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή, προέκυπτε ως παραπροϊόν το αντίστοιχο 2,5-διμεθοξυ διϋδροφουράνιο, θεωρήθηκε σκόπιμο να

διερευνηθεί περαιτέρω η πιθανή συμμετοχή του methylene blue στο σχηματισμό των διμεθόξυ παραγώγων και, συγκεκριμένα, η πιθανή καταλυτική δράση του methylene blue, μέσω ανάπτυξης δεσμού χαλκογονιδίου με ομάδα–βάση Lewis του εκάστοτε φουρανικού υποκαταστάτη.

Για τον σκοπό αυτό, μελετήθηκε μια σειρά μονο- και διϋποκατεστημένων φουρανικών υποστρωμάτων τύπου **A** και **A**', αντίστοιχα, οι υποκαταστάτες των οποίων επιλέχθηκαν αρχικά έτσι ώστε, ανάλογα με την λειτουργική ομάδα που έφεραν, να διαφέρουν ως προς την ικανότητά τους να δρουν ως βάσεις Lewis, άρα και ως δέκτες δεσμού χαλκογονιδίου. Κάθε αρχικό φουρανικό υπόστρωμα κατεργάστηκε όπως περιγράφεται στα Σχήματα 2.1 και 2.2 (φωτοξείδωση και προσθήκη Me₂S, σε διαλύτη MeOH), με τη διαφορά πως η αντίδραση κάθε φορά τερματιζόταν (μέσω συμπύκνωσης) όταν παρατηρούνταν πλήρης μετατροπή της ημιακετάλης στο αντίστοιχο 2,5–διμεθοξυ διϋδροφουράνιο. Ο χρόνος τερματισμού της αντίδρασης αναμένεται να επηρεάζεται καθοριστικά από την ικανότητα του υποκαταστάτη να δέχεται δεσμό χαλκογονιδίου από το άτομο θείου του methylene blue και μάλιστα να μειώνεται, όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα αυτή.

3. Αποτελέσματα - Ανάλυση Αποτελεσμάτων

Στην Εικόνα 3.1 παρουσιάζονται τα φουρανικά υποστρώματα που εξετάστηκαν ως προς την ικανότητα ανάπτυξης δεσμού χαλκογονιδίου με το άτομο θείου του methylene blue. Η ικανότητα της εκάστοτε λειτουργικής ομάδας να δρα ως βάση Lewis αποδείχθηκε να αποτελεί βασική παράμετρο, ωστόσο, τα φουρανικά υποστρώματα επιλέχθηκαν έτσι ώστε να εξετασθούν παράλληλα δύο επιπλέον παράγοντες· η επίδραση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας του φουρανικού υποκαταστάτη, καθώς και η ύπαρξη δεύτερου υποκαταστάτη – και συγκεκριμένα μεθυλίου – στην θέση 5 του φουρανικού δακτυλίου.

Αρχικά, προσδιορίστηκε η ελάχιστη ποσότητα methylene blue που επαρκούσε για την φωτοξείδωση και την πιθανή κατάλυση της δεύτερης μεθοξυλίωσης του φουρανίου. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε το φουράνιο **1a** (1 eq), το οποίο αντέδρασε όπως αναγράφεται στον Πίνακα 3.1, με το methylene blue να προστίθεται σε ποσοστό 2 mol% (0.02 eq), 0.5 mol% (0.005 eq) και 0.25 mol% (0.0025 eq). Και οι τρεις αντιδράσεις αφέθηκαν overnight ώστε να ολοκληρωθούν, ενώ η πρώτη από αυτές χρειάστηκε να αφεθεί για δύο ώρες περισσότερο. Δεδομένου ότι με τη μεταβολή της ποσότητας του methylene blue δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον χρόνο ολοκλήρωσης της αντίδρασης, όλα τα επόμενα πειράματα πραγματοποιήθηκαν με την ελάχιστη επαρκή καταλυτική ποσότητα methylene blue των 0.002 eq (0.2 mol%). Σημειώνεται πως η διάρκεια της φωτοξείδωσης επιλέχθηκε να είναι τα 2 min, χρόνος που προσδιορίστηκε μέσω ελέγχου με TLC. Επιπλέον, η προσθήκη του methylene blue πραγματοποιούνταν μέσω stock διαλύματος, ώστε η πολύ μικρή ποσότητα αυτού να προστίθεται με ακρίβεια.



Εικόνα 3.1 : Φουρανικά υποστρώματα που εξετάστηκαν ως προς την ικανότητα ανάπτυξης δεσμού χαλκογονιδίου με το άτομο θείου του methylene blue.

		MeO R ₁ O R ₂ -	MB, Me ₂	S, MeOH, RT	→ MeO →		
	0)-type intermediate	2 cis/trans				
Substrate	MB%	Product (cis,trans)		Time	Conversion	Yield (%)	Ratio of stereoisomers
1a	2	H MeO OMe	2a	overnight (+ 2 h extra)	100%	-	-
1a	0.5	H O OMe	2a	overnight	100%	-	-
1a	0.25	H O OMe	2a	overnight	100%	92	1 : 0.62
1b	0.2	H O OMe	_ 2b	3 h 30 min	100%	96	1 : 0.68
1c	0.2		' 2c	5 h 35 min	100%	91	1 : 0.70
1d	0.2	Me MeO OMe	2d	1 h 30 min	100%	_*	1 : 0.84
1e	0.2	Me MeO OMe	~ 2e	1 h	100%	87	1 : 0.95
1f	0.2	Me O Ph MeO OMe	2f	22 h	100%	81	1 : 0.56
1g	0.2		2g	4 h 10 min	100%	96	1 : 0.64

Πίνακας 3.1 : Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων. *Η απόδοση δεν υπολογίστηκε λόγω της αποικοδόμησης του προϊόντος.

Έπειτα, μελετήθηκε η σειρά των ιωδιδίων **1b-1e** της Εικόνας 3.1. Έχοντας προσδιορίσει πλέον τις βέλτιστες συνθήκες για την πραγματοποίηση της αντίδρασης και παρατηρώντας πως ο χρόνος αντίδρασης του **1b** ήταν πολύ μικρότερος σε σχέση με αυτόν του **1a**, ελέγχθηκε, στη συνέχεια, η επίδραση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας του υποκαταστάτη στον χρόνο ολοκλήρωσης της αντίδρασης, μιας και οι τυχόν μεταβολές του χρόνου θα ήταν ευκολότερα παρατηρήσιμες. Από τον Πίνακα 3.1 γίνεται εμφανές πως όσο

μειώνεται το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας του ιωδο-υποκαταστάτη (1b vs 1c), τόσο γρηγορότερα ολοκληρώνεται η αντίδραση. Στη συνέχεια, για να ελεγχθεί η επίδραση δεύτερου υποκαταστάτη στην 5 θέση του φουρανικού δακτυλίου, μελετήθηκε το υπόστρωμα 1e. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μικρότερο χρόνο σε σχέση με το αντίστοιχο μονοϋποκατεστημένο φουράνιο 1b. Η ύπαρξη δύο υποκαταστατών αναμένεται να επιταχύνει την αντίδραση. Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.1, στη περίπτωση του 5-υποκατεστημένου ενδιαμέσου \mathbf{D}'' , σχηματίζεται πιο αποτελεσματικά το καρβοκατιόν \mathbf{F}'' , καθώς και στις δύο περιπτώσεις είναι τριτοταγές, αλλυλικό και α ως προς ετεροάτομο. Στην περίπτωση ενός μονοϋποκατεστημένου φουρανίου, το αντίστοιχο καρβοκατιόν θα ήταν δευτεροταγές αντί τριτοταγές. Αξίζει να σημειωθεί πως από τη σύγκριση των 1d και 1e, το δεύτερο, με το μεγαλύτερο μήκος αλυσίδας του ιωδο-υποκαταστάτη, οδήγησε σε γρηγορότερο τερματισμό της αντίδρασης. Τέλος, σε κάθε περίπτωση, οι αντιδράσεις των ιωδιδίων 1b-1e ολοκληρώθηκαν σε πολύ λιγότερο χρόνο σε σχέση με αυτήν της ολεφίνης **1a** για methylene blue 0.2%. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι το ιώδιο αποτελεί μαλακή βάση και το θείο μαλακό οξύ, επομένως, η μεταξύ τους αλληλεπίδραση ευνοείται, καθιστώντας το ιώδιο ικανό να προσφέρει αποτελεσματικότερα ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο άτομο θείου σε σγέση με τον διπλό δεσμό.



Σχήμα 3.1 : Φωτοξείδωση απλών διϋποκατεστημένων φουρανίων μέσω αντίδρασης με διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης, προς το αντίστοιχο 2,5 – διμεθοξυλιωμένο φουράνιο G''.

Κατόπιν, μελετήθηκε το φουρανικό υπόστρωμα **1f**. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 3.1, ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης ήταν αρκετά μεγαλύτερος από αυτούς των **1b-1e** υποστρωμάτων. Δεδομένης της ικανότητας του βενζολικού δακτυλίου να δρα ως δότης ηλεκτρονιακής πυκνότητας μέσω του π συστήματός του (βάση Lewis), θα αναμενόταν τερματισμός της αντίδρασης σε χρόνο μικρότερο από τον παρατηρούμενο. Ο μεγαλύτερος, από τον αναμενόμενο, χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης, επομένως, αποδίδεται στο πολύ μικρό μήκος της ανθρακικής αλυσίδας.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε η ίδια αντίδραση χρησιμοποιώντας ως αρχικό φουρανικό υπόστρωμα το **1g**. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι σε όλες τις προηγούμενες αντιδράσεις το φουρανικό υπόστρωμα έφερε στην πλευρική αλυσίδα ομάδα ικανή να δρα ως βάση Lewis, καθώς και ότι ο εξυλο-υποκαταστάτης δεν έχει την ικανότητα αυτή, αναμενόταν ο χρόνος δεύτερης μεθοξυλίωσης για το **1g** να είναι αρκετά μεγαλύτερος από όλους τους προηγούμενους. Ο χρόνος στον οποίο ολοκληρώθηκε η αντίδραση δεύτερης μεθοξυλίωσης ήταν μεγαλύτερος από τις αντιδράσεις των υποστρωμάτων για τα οποία φάνηκε να αναπτύσσεται δεσμός χαλκογονιδίου, με εξαίρεση το υπόστρωμα **1c**. Το γεγονός ότι ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης του **1g** δεν είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτούς των υπόλοιπων αντιδράσεων θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από τη πιθανή ανάπτυξη διαμοριακών αλληλεπιδράσεων τύπου διασποράς μεταξύ της έξυλο- αλυσίδας και του π-αρωματικού συστήματος του methylene blue, μέσω των οποίων θα διευκολύνεται η προσέγγιση του methylene blue στην υδροξυλομάδα της ημιακετάλης.

Στο Σχήμα 3.2 παρουσιάζεται ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο το methylene blue θα μπορούσε να δρα καταλυτικά. Ανάπτυξη δεσμού χαλκογονιδίου μεταξύ του ατόμου θείου και της βάση Lewis του φουρανικού υποκαταστάτη πιθανότατα διευκολύνει την προσέγγιση του methylene blue στην υδροξυλομάδα της ημιακετάλης, άρα και την ανάπτυξη δεσμού χαλκογονιδίου μεταξύ του θείου και του οξυγόνου αυτής, γεγονός που επιταχύνει το αργό στάδιο της αντίδρασης. Μετέπειτα προσβολή του ενδιάμεσου καρβοκατιόντος από την μεθανόλη θα οδηγεί στον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου διϋδροφουρανίκού υποκαταστάτη πάνω από τα τρία άτομα άνθρακα, άρα και της απόστασης της ομάδας/βάσης Lewis από την υδροξύλομάδα, μειώνει την ικανότητα του ατόμου θείου να αναπτύσσει ταυτόχρονα δεύτερο δεσμό χαλκογονιδίου με το υδροξύλιο – άρα και την ικανότητά του να δρα καταλυτικά – καθώς αυτό θα οδηγούσε σε κυκλικό ενδιάμεσο με περισσότερα από επτά άτομα στον σχηματιζόμενο δακτύλιο.



Σχήμα 3.2 : Πιθανός καταλυτικός μηχανισμός του methylene blue.

4. Πειραματικό Μέρος

4.1 Γενικές Τεχνικές

Οι φωτοξειδώσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση λυχνίας ξένου variac eimac cermax 300W. Ο έλεγχος των αντιδράσεων πραγματοποιούνταν μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδος (TLC), κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια silica gel (60F-254). Η οπτική παρατήρηση των πλακιδίων TLC γινόταν μέσω UV ακτινοβολίας. Η εμφάνιση αυτών πραγματοποιούνταν με εμβάπτιση του πλακιδίου σε όξινο διάλυμα Φωσφομολυβδαινικού οξέος/Θειϊκού δημητρίου (Phosphomolybdic acid/Cerium (IV) sulfate) και τοποθέτηση αυτού σε θερμαντική πλάκα. Το διάλυμα εμφάνισης περιείχε H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂.H₂O (1.0 gr) και H₃[P(Mo₃O₁₀)₄]·H₂O (1.5 gr). Το THF υπέστη απόσταξη παρουσία Να/Βενζοφαινόνης. Ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, για την οποία χρησιμοποιήθηκε υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) και κατάλληλο σύστημα διαλυτών έκλουσης, ανάλογο της πολικότητας του επιθυμητού προϊόντος και των παραπροϊόντων. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν στον μέγιστο βαθμό καθαρότητας. Τέλος, όλα τα φάσματα NMR λήφθηκαν σε όργανα Bruker Avance – III 500 και Bruker Avance – 300.

4.2 Σύνθεση αντιδρώντων φουρανίων τύπου 1

Tα υποστρώματα 2-(4-Pentenyl)furan (**1a**),³⁵ 2-(3-Iodopropyl)furan (**1b**),³⁵ 2-(4-Iodobutyl)furan (**1c**),³⁵ 2-(3-Iodopropyl)-5-methylfuran (**1e**),³⁵ 2-Benzyl-5-methylfuran (**1f**)³⁶ και 2-Hexylfuran (**1g**)³⁷ συντέθηκαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Σύνθεση των 2-(2-Iodoethyl)-5-methylfuran (1d) και 2-(3-Iodopropyl)-5-methylfuran (1e)

2-(2-Iodoethyl)-5-methylfuran (1d)

$$\begin{array}{ccc} Me & & & \\ & &$$

Για τον σχηματισμό του υποστρώματος **1d** πραγματοποιήθηκε ιωδίωση της αλκοόλης **3**. Συγκεκριμένα, 3 mL διαλύτη ξηρού DCM (0.2 M αλκοόλης (I)) τοποθετήθηκαν σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη, στην οποία χορηγούνταν αέριο αργό, και σε αυτόν διαλύθηκαν, υπό ανάδευση, ιμιδαζόλιο (0.17 g, 2.5 mmol, 2.5 ισοδύν.) και τριφαινυλο φωσφίνη (0.22 g, 1.2 mmol, 1.2 ισοδύν.). Έπειτα από τοποθέτηση του διαλύματος σε παγόλουτρο, προστέθηκε μοριακό ιώδιο (0.30 g, 1.2 mmol, 1.2 ισοδύν.) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, η αλκοόλη (**3**, 0.13 g, 1 mmol, 1 ισοδύν.) διαλύθηκε σε 2 mL ξηρό DCM και προστέθηκε στάγδην. Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση, και ελέγχθηκε μέσω TLC σε 30 min, οπότε και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της. Η αντίδραση τερματίστηκε με προσθήκη ποσότητας κορεσμένου διαλύματος Na₂S₂O₃ για την εξουδετέρωση της περίσσειας I₂ και στη συνέχεια προστέθηκε ποσότητα DCM ίση με την ποσότητα διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε για την αντίδραση. Έπειτα από ισχυρή ανάδευση για 10 λεπτά, η οργανική φάση διαχωρίστηκε και εκπλύθηκε με ποσότητα νερού και διαλύματος Brine. Πραγματοποιήθηκε ξήρανση με Na₂SO₄ και προσεκτική συμπύκνωση. Ο καθαρισμός πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο). Απόδοση 74 % (174 mg).

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃)</u>: δ = 5.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl₃)</u>: 152.1, 151.1, 107.0, 106.0, 32.8, 13.5, 2.4.

tert-Butyl(3-(furan-2-yl)propoxy)dimethylsilane (5)

Σε φιάλη στην οποία χορηγούνταν αέριο αργό προστέθηκε ιμιδαζόλιο (2.2 g, 32.34 mmol, 2 ισοδύν.) και καταλυτική ποσότητα 4-διμεθυλαμινο πυριδίνης (0.4 g, 3.2 mmol, 0.2 ισοδύν.). Έπειτα, το *tert*-βούτυλο διμέθυλο σίλυλο χλωρίδιο (TBS-Cl, 3.66 g, 24.26 mmol, 1.5 ισοδύν.) διαλύθηκε σε 25 mL ξηρό DMF και το διάλυμα προστέθηκε στη φιάλη, η οποία στη συνέχεια τοποθετήθηκε σε παγόλουτρο. Ακολούθησε προσθήκη του διαλύματος της αλκοόλης (4, 2.05 g, 16.2 mmol), σε ξηρό DMF (15 mL). Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση και ελέγχθηκε μέσω TLC σε μία ώρα, οπότε και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της. Ακολούθησε προσθήκη 5 mL μεθανόλης και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 20 λεπτά, ώστε να εξουδετερωθεί τυχόν περίσσεια TBS-Cl. Με το πέρας του χρόνου, πραγματοποιήθηκε προσθήκη με 50 mL διαιθυλαιθέρα και εκπλύσεις της οργανικής φάσης με 20 mL νερό και 20 mL διάλυμα Brine. Έπειτα από απομάκρυνση της υγρασίας από την οργανική φάση, με χρήση ξηραντικού Na₂SO₄, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1. Απόδοση 75 % (2.9 g).

<u>¹H</u> NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (dd, J_I = 1.7 Hz, J_2 = 0.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J_I = 3.1 Hz, J_2 = 0.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (quint, J = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; <u>¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3)</u>: δ = 156.0, 140.7, 110.0, 104.7, 62.2, 31.1, 25.9 (3C), 24.3, 18.3, -5.3 ppm.

tert-Butyldimethyl(3-(5-methylfuran-2-yl)propoxy)silane (6)

1.9 g (8 mmol, 1 ισοδύν.) του φουρανίου 5 διαλύθηκαν σε ξηρό THF (40 mL). Έπειτα από τοποθέτηση της φιάλης σε παγόλουτρο για περίπου 10 λεπτά, προστέθηκαν στάγδην n-BuLi (5 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 8 mmol, 1 ισοδύν.) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 λεπτά. Ακολούθησε προσθήκη ιωδομεθανίου (2.49 mL, 40 mmol, 5 ισοδύν.). Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση και ελέγχθηκε μέσω TLC έπειτα από 2 ώρες, οπότε και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της. Για εξουδετέρωση της περίσσειας ιωδομεθανίου, προστέθηκαν τριαιθυλαμίνη (5.83 mL, 40 mmol, 5 ισοδύν.) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 15 λεπτά. Κατόπιν, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl_(aq) (2 mL) για την εξουδετέρωση τυχόν περίσσειας *n*-BuLi, ενώ, έπειτα από προσθήκη διαιθυλαιθέρα (40 mL), πραγματοποιήθηκαν εκχυλίσεις με νερό (1x10 mL) και έπειτα, με Brine (1x10 mL). Έπειτα από απομάκρυνση της υγρασίας από την οργανική φάση, με χρήση ξηραντικού Na₂SO₄, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 20:1. Απόδοση 69 % (1.4 g).

¹<u>H</u> NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; ¹³<u>C</u> NMR (125 <u>MHz, CDCl₃):</u> δ = 154.2, 150.1, 105.7, 105.3, 62.3, 31.2, 25.9 (3C), 24.4, 18.3, 13.5, -5.33 ppm.

3-(5-Methylfuran-2-yl)propan-1-ol (7)



Διάλυμα της ένωσης **6** (1.32 g, 5.18 mmol, 1 ισοδύν.) σε ξηρό THF (26 mL) προστέθηκε σε φιάλη, στην οποία παρεχόταν αέριο αργό. Αφού η φιάλη τοποθετήθηκε σε παγόλουτρο, προστέθηκαν tetrabutylammonium fluoride (διάλυμα TBAF 1M σε εξάνιο, 7.78 mL, 7.78 mmol, 1.5 ισοδύν.). Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση και ελέγχθηκε μέσω TLC σε 1 ώρα και 30 λεπτά, οπότε και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της. Κατόπιν, προστέθηκε νερό (10 mL) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για περίπου 5 λεπτά. Ακολούθησαν διαχωρισμός των φάσεων και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με διχλωρομεθάνιο (3x30 mL) και ακολούθησε καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1). Απόδοση 96 % (696 mg).

<u>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> δ = 5.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (brs, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.86

(quint, J = 7.3 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.6$, 150.2, 105.7, 105.5, 61.8, 31.0, 24.3, 13.3 ppm.

2-(3-Iodopropyl)-5-methylfuran (1e)



Για τον σχηματισμό του υποστρώματος **1e** πραγματοποιήθηκε ιωδίωση της αλκοόλης **7**. Συγκεκριμένα, 3 mL διαλύτη ξηρού DCM (0.2 M αλκοόλης (I)) τοποθετήθηκαν σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη, στην οποία χορηγούνταν αέριο αργό, και σε αυτόν διαλύθηκαν, υπό ανάδευση, ιμιδαζόλιο (0.17 g, 2.5 mmol, 2.5 ισοδύν.) και τριφαινυλο φωσφίνη (0.22 g, 1.2 mmol, 1.2 ισοδύν.). Έπειτα από τοποθέτηση του διαλύματος σε παγόλουτρο, προστέθηκε μοριακό ιώδιο (0.30 g, 1.2 mmol, 1.2 ισοδύν.) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, η αλκοόλη (**7**, 0.14 g, 1 mmol, 1 ισοδύν.) διαλύθηκε σε 2 mL ξηρό DCM και προστέθηκε στάγδην. Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση, και ελέγχθηκε μέσω TLC σε 30 min, οπότε και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της. Η αντίδραση τερματίστηκε με προσθήκη ποσότητας κορεσμένου διαλύματος Na₂S₂O₃ για την εξουδετέρωση της περίσσειας I₂ και στη συνέχεια προστέθηκε ποσότητα DCM ίση με την ποσότητα διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε για την αντίδραση. Έπειτα από ισχυρή ανάδευση για 10 λεπτά, η οργανική φάση διαχωρίστηκε και εκπλύθηκε με ποσότητα νερού και διαλύματος Brine. Πραγματοποιήθηκε ξήρανση με Na₂SO₄ και προσεκτική συμπύκνωση. Ο καθαρισμός πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο). Απόδοση 72 % (180 mg).

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> δ = 5.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 3.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H) ppm; ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl₃):</u> δ = 152.1, 150.7, 106.4, 105.8, 31.8, 28.7, 13.5, 6.1 ppm.

4.3 Πειραματική διαδικασία σύνθεσης 2,5-διμεθοξυλιωμένων διϋδροφουρανίων τύπου 2

Γενική πειραματική διαδικασία



Σε vial ζυγίζεται αρχικά ποσότητα του εκάστοτε φουρανίου τύπου **1** (0.1 mmol, 1 ισοδύν.) και, έπειτα, σε αυτό προστίθενται 2 mL stock διαλύματος methylene blue σε διαλύτη μεθανόλη, συγκέντρωσης 10⁻⁴ M (0.002 ισοδύν.). Στη συνέχεια, το διάλυμα τοποθετείται σε παγόλουτρο και, με ταυτόχρονη ομαλή παροχή αερίου οξυγόνου, ακτινοβολείται με λυχνία variac eimac cermax 300W για 2 λεπτά. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Αφού το διάλυμα επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται το αναγωγικό Me₂S (29.2 μL, 4 ισοδύν.) και η αντίδραση αφήνεται να ολοκληρωθεί, υπό ανάδευση, προς τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου. Η πορεία της αντίδρασης και ο χρόνος ολοκλήρωσής της παρατηρούνται μέσω TLC. Η ολοκλήρωση αυτής επιβεβαιώνεται με λήψη φάσματος ¹Η NMR. Έπειτα από συμπύκνωση πραγματοποιείται ο καθαρισμός του εκάστοτε προϊόντος, με σκοπό την απομάκρυνση του υπολείμματος διμεθυλοσουλφοξειδίου (Me₂SO). Κατάλληλο σύστημα οργανικών διαλυτών (Petroleum Ether – Ethyl acetate = 10 mL : 2 mL), 7 mL νερού και 0.5 mL κορεσμένου διαλύματος ΝaHCO₃ προστίθενται στο συμπυκνωμένο υπόλειμμα της αντίδρασης, για την εκχύλιση του επιθυμητού προϊόντος στην οργανική φάση απομονώνεται και υφίσταται απλή διήθηση μέσω διέλευσης από τμήμα βαμβακιού, με χρήση πιπετοκολώνας.

Substrate	Me ₂ S	MB%	Time	Days of MB stock	Product (cis,trans)		Yield (%)
1b	νέο	0.2	3 h 30 min	0		2b	96
1b	παλιό	0.2	5 h	0		2b	51
1f	νέο	0.2	22 h	0	Me O Ph MeO OMe	2f	81
1f	νέο	0.2	24 h	6	Me O Ph MeO OMe	2f	81

Πίνακας 4.1 : Πίνακας χρόνου αντίδρασης, προϊόντος και απόδοσης αντιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν με παλαιό και νέο διάλυμα Me₂S, καθώς και με παλαιό και φρέσκο διάλυμα methylene blue για δεδομένο σε κάθε περίπτωση υπόστρωμα.

Σημειώνεται πως, για την επίτευξη επαναληψιμότητας, αλλά και μικρότερων χρόνων αντίδρασης, κρίθηκε απαραίτητη η χρήση ξηρού Me₂S και ξηρού MB. Αντίδραση του **1b** υποστρώματος με υψηλής παλαιότητας και προσφάτως παρασκευασμένο διάλυμα Me₂S οδήγησε σε σημαντική διαφορά τόσο στο χρόνο αντίδρασης, όσο και στην απόδοση. Παράλληλα, διαφορά στον χρόνο ολοκλήρωσης της αντίδρασης του υποστρώματος **1f** με χρήση διαλύματος methylene blue παρασκευασμένο αμέσως πριν την αντίδραση και ίδιο διάλυμα έξι ημερών, παρατηρήθηκε πως στη πρώτη περίπτωση η αντίδραση γρηγορότερα.

2,5-Dimethoxy-2-(4-pentenyl)-2,5-dihydrofuran (2a)



Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου **2a** ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν φουράνιο **1a** (13.6 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (29.2 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση αφέθηκε overnight για να ολοκληρωθεί. Ο καθαρισμός του προϊόντος πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1). Απόδοση: 92% (18 mg) Αναλογία στερεοϊσομερών 1:0.62.

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 6.02$ (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H minor), 6.00 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, major), 5.88 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H, minor), 5.85 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H, minor), 5.85 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, major), 5.81-5.73 (m, 1H for each isomer), 5.72 (t, J = 0.9 Hz, 1H, minor), 5.43 (t, J = 1.1 Hz, 1H, major), 5.00-4.91 (m, 2H for each isomer) 3.49 (s, 3H, major), 3.44 (s, 3H, minor), 3.18 (s, 3H, major), 3.10 (s, 3H, minor), 2.04 (quint, J = 7.6 Hz, 2H for each isomer), 1.78 (m, 2H for each isomer), 1.50 (m, 2H, minor), 1.37 (m, 2H, major); $\frac{13}{2}$ NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.6$, 138.5, 133.6, 133.2, 130.9, 130.7, 115.3, 114.6, 114.5, 114.2, 108.1, 107.0, 56.1, 55.4, 50.2, 49.6, 38.4, 38.6, 33.7 (2C), 23.2, 23.0.

2-(2-Iodoethyl)-2,5-dimethoxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran (2d)



Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου 2d ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν φουράνιο 1d (47.2 mg, 0.2 mmol), methylene blue (4 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (58 μL, 0.8 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 90 min. Με την πάροδο του χρόνου, το χρώμα αυτού μετατράπηκε από κιτρινωπό σε σκούρο καφέ και από τη λήψη ¹Η NMR φάσματος επιβεβαιώθηκε η αποσύνθεση του προϊόντος, γεγονός που υποδεικνύει την ευαισθησία της ένωσης. Συνεπώς, δεν ήταν εφικτό να υπολογιστεί η αντίστοιχη απόδοση της αντίδρασης, ούτε να ληφθεί φάσμα ¹³C NMR. Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.84.

¹<u>H</u> NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.01$ (m, 2H), 5.87 (m, 2H), 3.32 (s, 3H, minor), 3.25 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 3H, major), 3.11 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 1.58 (s, 3H, major), 1.49 (s, 3H, minor) ppm

2-(3-Iodopropyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (2b)



Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου **2b** ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν φουράνιο **1b** (23.6 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (29 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 3 h και 30 min. Απόδοση: 96% (28 mg). Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.68.

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 6.05$ (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H, minor), 6.03 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, major), 5.87 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H, minor), 5.44 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H, major), 3.50 (s, 3H, major), 3.46 (s, 3H, minor), 3.20 (m, 4H), 3.19 (s, 3H, major), 3.10 (s, 3H, minor), 2.04-1.85 (m, 8H) ppm; ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl_3)</u>: $\delta = 133.4$ (minor), 133.0 (major), 131.3 (minor), 131.2 (major), 114.6 (minor), 113.4 (major), 108.2 (minor), 107.1 (major), 56.2 (major), 55.7 (minor), 50.3 (major), 49.7 (minor), 40.0 (minor), 39.9 (major), 28.3 (major), 28.0 (minor), 7.2 (minor), 6.6 (major) ppm.

2-(3-Iodopropyl)-2,5-dimethoxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran (2e)

Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου **2e** ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν φουράνιο **1e** (25.0 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (29 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1 h. Απόδοση: 87% (27 mg). Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.95.

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> δ = 5.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, minor), 5.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, major), 3.32 (s, 3H, major), 3.27 (s, 3H, major), 3.26 (s, 3H, minor), 3.21 (m, 4H), 3.16 (s, 3H, minor), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 6H), 1.58 (s, 3H, minor), 1.49 (s, 3H, major) ppm; ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl₃):</u> δ = 134.7 (major), 134.6 (minor), 131.8 (major), 131.5 (minor), 113.4 (major), 112.3 (major), 111.2 (minor), 110.4 (minor), 50.2 (major), 50.12 (minor), 50.09 (2C), 39.5 (minor), 38.8 (major), 28.3 (major), 27.9 (minor), 23.6 (minor), 23.5 (major), 7.3 (minor), 6.8 (major) ppm.

2-(4-Iodobutyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (2c)



Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου 2c ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν φουράνιο 1c (25.0 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (29 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 5 h και 35 min. Απόδοση: 91% (28 mg). Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.70.

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 6.04$ (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 2H), 5.89 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H, minor), 5.87 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, major), 5.73 (t, J = 1.1 Hz, 1H, minor), 5.46 (t, J = 1.0 Hz, 1H, major), 3.50 (s, 3H, major), 3.46 (s, 3H, minor) 3.19 (s, 3H, major), 3.16 (m, 4H), 3.10 (s, 3H, minor), 1.82 (m, 8H), 1.51 (m, 2H) 1.40 (m, 2H) ppm; ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 133.4$ (minor), 133.0 (major), 131.1 (minor), 131.0 (major), 115.1 (minor), 113.9 (major), 108.1 (minor), 107.0 (major), 56.2 (major), 55.6 (minor), 50.3 (major), 49.7 (minor), 38.1 (minor), 37.7 (major), 33.6 (minor), 33.5 (major), 24.9 (major), 24.8 (minor), 6.7 (2C) ppm.

2-Benzyl-2,5-dimethoxy-5-methyl-2,5-dihydrofuran (2f)

Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου **2f** ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε φουράνιο **1f** (17.2 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10⁻⁴ M, 0.2 mol%) και Me₂S (29 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η φωτοξείδωση πραγματοποιήθηκε για 1 min, ώστε να μην καταστραφεί το υπόστρωμα λόγω πιθανής οξείδωσης των πρωτονίων της βενζυλικής θέσης. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 24 h. Απόδοση: 81% (19 mg). Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.56.

¹<u>H</u> NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (m, 10H, major and minor), 5.96 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, minor), 5.80 (m, 2H major and 1H minor), 3.35 (s, 3H, major), 3.31 (s, 3H, major), 3.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, major), 3.24 (s, 3H, minor), 3.20 (s, 3H, minor), 3.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, major), 3.06 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, minor), 3.05 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, minor), 1.59 (s, 3H, minor), 1.05 (s, 3H, major) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 136.4 (minor), 136.0 (major), 134.7 (major), 134.5 (minor), 131.9 (minor), 126.40 (minor), 113.6 (minor), 112.9

(major), 111.4 (minor), 110.8 (major), 50.3 (major), 50.2 (2C), 50.0 (major), 45.3 (minor), 44.2 (major), 23.6 (minor), 22.6 (major) ppm.

2-Hexyl-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (2g)



Για τον σχηματισμό του διμεθοξυλιωμένου παραγώγου **2g** ακολουθήθηκε η γενική πειραματική διαδικασία, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε φουράνιο **1g** (15.2 mg, 0.1 mmol), methylene blue (2 mL stock διαλύματος σε MeOH 10^{-4} M, 0.2 mol%) και Me₂S (29 μL, 0.4 mmol, 4 ισοδύν.). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 4 h και 10 min. Απόδοση: 96% (20 mg), Αναλογία στερεοϊσομερών 1 : 0.64.

¹<u>H NMR (500 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 6.03$ (d, J = 5.9 Hz, 1H, minor), 6.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H, major), 5.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H, minor), 5.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H, major), 5.74 (s, 1H, minor), 5.45 (s, 1H, major), 3.51 (s, 3H, major), 3.45 (s, 3H, minor), 3.19 (s, 3H, major), 3.11 (s, 3H, minor), 1.78 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H, major), 1.39 (m, 2H) 1.28 (m, 6H major and 7H minor), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 6H) ppm; ¹³<u>C NMR (125 MHz, CDCl₃):</u> $\delta = 133.7$ (minor), 133.3 (major), 130.8 (minor), 130.6 (major), 115.5 (minor), 114.4 (major), 108.1 (minor), 107.1 (major), 56.1 (major), 55.4 (minor), 50.2 (major), 49.7 (minor), 39.4 (minor), 38.9 (major), 31.8 (major), 31.7 (minor), 29.4 (minor), 29.4 (major), 23.9 (major), 23.7 (minor), 22.6 (2C), 14.1 (2C) ppm.

5. Παράρτημα Φασμάτων ¹Η και ¹³C NMR

























6. Βιβλιογραφία

- 1. Bamberger, J.; Ostler, F.; Garcva Mancheño O. Chem. Cat. Chem. 2019, 11, 5198-5211
- Kremer, A.; Fermi, A.; Biot, N.; Wouters, J.; Bonifazi, D. Chem. Eur. J. 2016, 22, 5665– 5675
- 3. Politzer, P.; Murray, J.; Clark, T. Phys. Chem. Chem. Phys. 2013, 15, 11178-11189
- 4. Montaña, A. ChemistrySelect 2017, 2, 9094–9112
- Navarro-García, E.; Galmés, B.; Velasco, M.; Frontera, A.; Caballero, A. Chem. Eur. J. 2020, 26, 1–9
- 6. Bauzá, A; Mooibroek, T.; Frontera, A. Chem. Phys. Chem. 2015, 16, 2496-2517
- Strakova, K.; Assies, L.; Goujon, A.; Piazzolla, F.; Humeniuk, H.; Matile, S. *Chem. Rev.* 2019, 119, 10977–11005
- Mahmudov, K.; Kopylovich, M.; Guedes da Silva, F.; Pombeiro A. *Dalton Trans.* 2017, 46, 10121–10138
- 9. Vogel L.; Wonner P.; Huber S. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 1880–1891
- Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo G. *Chem. Rev.* 2016, *116*, 2478–2601.
- Benz, S.; Lólpez-Andarias, J.; Mareda, J.; Sakai, N.; Matile, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 812–815
- Politzer, P.; Murray, J.; Clark, T.; Resnati G. Phys. Chem. Chem. Phys. 2017, 19, 32166– 32178
- 13. Lim, J.; Beer, P. Chem 2018, 4, 731-783
- 14. Breugst, M.; Von der Heiden, D.; Schmauck, J. Synthesis 2017, 49, 3224-3236
- 15. Selvakumar, K.; Singh, H. Chem. Sci. 2018, 9, 7027-7042
- Wang, W.; Zhu, H.; Liu, S.; Zhao, Z.; Zhang, L.; Hao, J.; Wang, Y. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 9175–9179.
- 17. Zhang, W.; Caldarola, M.; Pradhan, B.; Orrit, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 3566-3569
- Elowni, E.; Fadl Ahmad, M.; Abdelnabi, G.; Badawi, R. Open Veterinary Journal 2019, 9(2), 172–176
- Lo, J.; Darracq, M.; Clark, R. *The Journal of Emergency Medicine* 2014, 46, (No. 5) 670–679
- Vardevanyan, P.; Antonyan, A.; Parsadanyan, M.; Shahinyan, M.; Mikaelyan, S. Biophysical Reviews and Letters 2019, 14, 17–25
- 21. Junqueira, H.; Severino, D.; Dias, L.; Gugliotti, M.; Baptista, M. Phys. Chem. Chem. Phys., **2002**, *4*, 2320–2328

- Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron*, 2006, 62, 5308 – 5317
- Li, Z.; Chang, P.H.; Jiang, W. T.; Jean, J. S.; Hong, H. Chemical Engineering Journal 2011, 168, 1193–1200
- Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6283–6287
- 25. Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2015, 17, 3596–3599
- Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 4605–4609
- Kalaitzakis, D.; Daskalakis, K.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2019, 21, 5467–5470
- 28. Pitre, S.; McTiernan, C.; Ismaili, H.; Scaiano, J. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 13286– 13289
- Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett.
 2009, 11, 4556–4559
- Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 537–541
- Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 2031–2039
- Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Green Chem. 2012, 14, 601–604
- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardají, N.; Vassilikogiannakis, G. Chem. Eur. J. 2013, 19, 10119–10123
- Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* 2014, 50, 15480–15498.
- 35. Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. Chem. Commun., 2014, 50, 400-402
- Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 13201-13205
- Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Eur. J. Org. Chem. 2016, 3304-3306