

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Σύνθεση 4-μεθόξυ και 4-υδρόξυ-2-
κυκλοπεντενονών με φωτοξείδωση απλών
φουρανίων**

Σοφιαδής Εμμανουήλ

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

Ευχαριστίες

Έπειτα από κάθε ολοκλήρωση ενός στόχου είναι θεμιτός ίσως και αναγκαίος, εάν η μετατροπή των εμπειριών σε γνώση είναι επιθυμητή, ο συλλογισμός των πεπραγμένων του υποφαινόμενου με πνεύμα αυτοκριτικό και διάθεση αυτοβελτίωσης. Ο συλλογισμός, λοιπόν, αυτός είναι απαραίτητο να περιλαμβάνει και όλους εκείνους που στάθηκαν αρωγοί και υποστηρικτές στα πρώτα μου βήματα μέσα στο εργαστήριο για τους οποίους είμαι ευγνώμων.

Αρχικά οφείλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο για την εμπιστοσύνη και την ενθάρρυνση που μου έδειξε καθόλη την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακολουθως θα ήθελα να εκφράσω τις βαθιές μου ευχαριστίες προς τον Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο ο οποίος ήταν ο άνθρωπος που με μύησε στις τεχνικές και τα "μυστικά" του εργαστηρίου δείχνοντας υπομονή και κατανόηση για τα λάθη και σφάλματα μου, στήριξη και ενθάρρυνση για την ερμηνεία και εκλογίκευση αυτών και επιβράβευση για κάθε βήμα προόδου.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του εργαστηρίου (Αλφαβητικά) Αλεξοπούλου Ιωάννα, Κουριδάκη Αντωνία, Νούτσια Δημήτριο και Τριανταφυλλάκη Μύρωνα για την απεριόριστη υπομονή τους στα πρακτικά ζητήματα αλλά και για τις εποικοδομητικές συζητήσεις μας. Επίσης οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Δρ. Montagnon Tamsyn που ήταν πάντα πρόθυμη να ακούσει τις απορίες μου και να μου απαντήσει με τον πλέον απλό και εύστοχο τρόπο.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την οικογένεια μου για την πολύπλευρη στήριξη που μου παρέχει καθόλη την παραμονή μου στην Κρήτη καθώς η πολύτιμη αρωγή και ενθάρρυνσή της για την επίτευξη νέων και υψηλότερων στόχων αποτελεί πηγή δύναμης

Περιεχόμενα

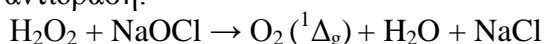
1. Προλόγιο.....	4
2. Συνθετική Προσέγγιση.....	9
3. Ανάλυση – Συζήτηση Αποτελεσμάτων.....	10
4. Πειραματικό Μέρος	
I. Γενικές Τεχνικές.....	16
II. Πειραματική Διαδικασία.....	16
5. Παράρτημα Φασμάτων NMR.....	25
6. Βιβλιογραφία.....	46

1. ΠΡΕΛΟΥΔΙΟ

Οξυγόνο απλής κατάστασης (Singlet Oxygen $^1\text{O}_2$)

Το 1928 και 1932 ο Mulliken^{1,2} περιέγραψε τα μοριακά τροχιακά και τους φασματοσκοπικούς όρους του O_2 τόσο για την βασική κατάσταση όσο και για τις διεγερμένες εισάγοντας έτσι το θεωρητικό υπόβαθρο για την ερμηνεία και κατανόηση των φωτοχημικών αντιδράσεων με O_2 (Σχήμα 1.1).

Έπειτα από περίπου 40 χρόνια ο Foote και ο Wexler απέδειξαν^{3,4,5} την φωτοχημική παραγωγή του $^1\text{O}_2$ πραγματοποιώντας δύο παράλληλα πειράματα. Στο πρώτο πείραμα υπέβαλαν το 2,5-διμεθυλοφουράνιο σε συνθήκες φωτοξείδωσης (O_2 , $h\nu$, φωτοευαισθητοποιητή) ενώ στο δεύτερο χρησιμοποιήθηκε $\text{NaOCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ καθώς ήταν γνωστό ότι κάτω από αυτές τις συνθήκες παράγεται $^1\text{O}_2$ σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:

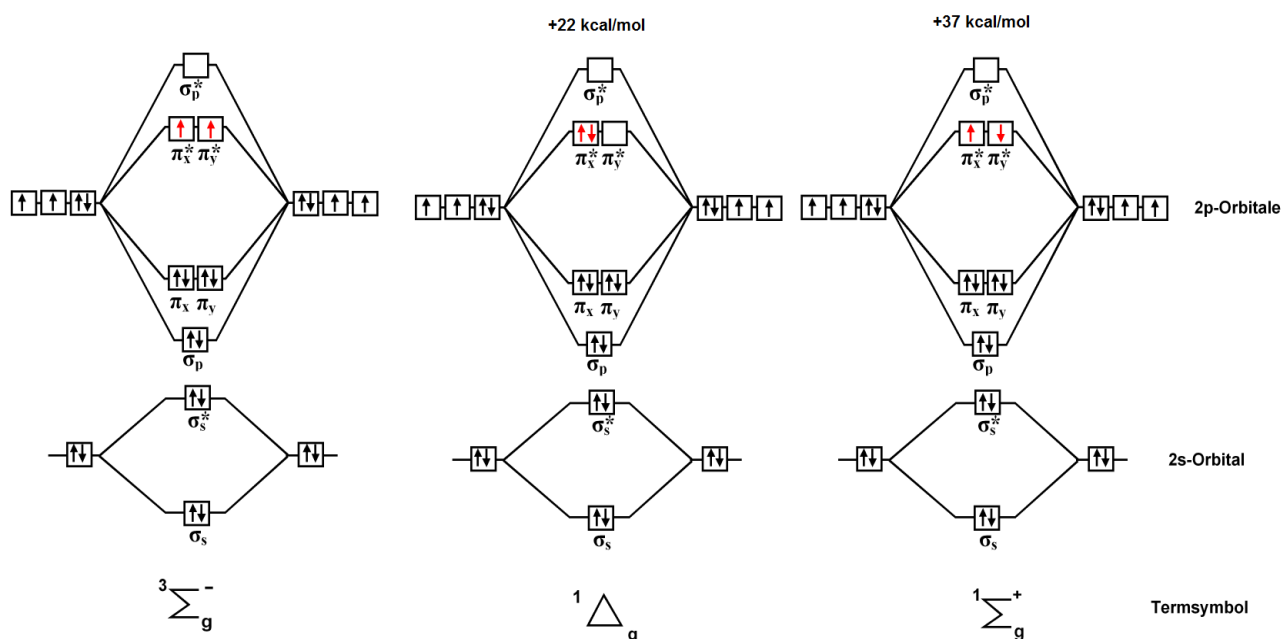


Τα προϊόντα των δύο αντιδράσεων ήταν όμοια, γεγονός που οδήγησε στην απόδειξη της δημιουργίας του $^1\text{O}_2$ κατά την φωτοξείδωση.

Η βασική ηλεκτρονιακή διαμόρφωση του μοριακού Οξυγόνου είναι $\text{KK}(2\sigma_u)^2(2\sigma_g)^2(3\sigma_g)^2(\pi_x)^2(\pi_y)^2(\pi^*_x)^1(\pi^*_y)^1$ και τα δύο ηλεκτρόνια σθένους του βρίσκονται στα εκφυλισμένα αντιδεσμικά μοριακά τροχιακά π^*_x και π^*_y (HOMO μοριακά τροχιακά). Το άθροισμα των spin τους είναι ($n = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$) με πολλαπλότητα spin ($S = 2n + 1 = 3$) οδηγώντας σε μία τριπλή κατάσταση. Ο φασματοσκοπικός όρος της βασικής κατάστασης είναι $^3\Sigma_g^-$.

Γενικά, η τριπλή κατάσταση ενός μορίου βρίσκεται χαμηλότερα ενεργειακά έναντι της απλής. Η ενεργειακή αυτή διαφορά των καταστάσεων οφείλεται κυρίως στις απωστικές κουλομπικές αλληλεπιδράσεις που δημιουργούνται μεταξύ των ηλεκτρονίων του ίδιου τροχιακού στην απλή κατάσταση.⁶

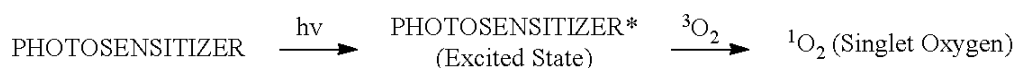
Για το μοριακό οξυγόνο, οι αμέσως υψηλότερης ενέργειας καταστάσεις (διεγερμένες καταστάσεις) εμφανίζουν πολλαπλότητα spin ίση με ένα. Οι φασματοσκοπικοί όροι που έχουν οι καταστάσεις αυτές είναι $^1\Delta_g$ για την πρώτη διεγερμένη και $^1\Sigma_g^+$ για την δεύτερη (Σχήμα 1.1). Η πρώτη διεγερμένη κατάσταση εμφανίζει μεγαλύτερο χρόνο ζωής έναντι της δεύτερης.



Σχήμα 1.1 : Ηλεκτρονιακές διαμορφώσεις του μοριακού Οξυγόνου

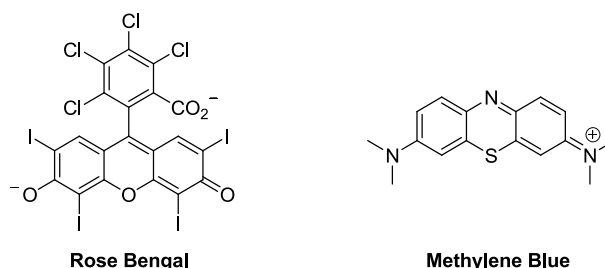
Η διέγερση του οξυγόνου $^3\Sigma_g^- \rightarrow ^1\Delta_g$ είναι απαγορευμένη λόγω των κανόνων επιλογής καθιστώντας έτσι αδύνατη την απευθείας διέγερση του από ακτινοβολία. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται φωτοευαισθητοποιητές οι οποίοι απορροφούν ακτινοβολία και στη συνέχεια την μεταφέρουν στο μοριακό οξυγόνο διεγείροντάς το στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση ($^1\Delta_g$).

Κατά την διέγερση ενός φωτοευαισθητοποιητή προκαλείται διέγερση ενός ηλεκτρονίου σθένους από το HOMO στο LUMO χωρίς αναστροφή του spin με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας απλής διεγερμένης κατάστασης (singlet excited state). Στην φάση αυτή μπορεί να λάβει χώρα ένα φαινόμενο που ονομάζεται διασυστηματική διασταύρωση (Intersystem crossing) κατά το οποίο το spin του διεγερμένου ηλεκτρονίου υφίσταται αναστροφή οδηγώντας έτσι σε μία τριπλή διεγερμένη κατάσταση από την οποία μπορεί να μεταφερθεί ενέργεια στο μοριακό οξυγόνο με αποτέλεσμα την διέγερση του (Σχήμα 1.2).



Σχήμα 1.2 : Διαδικασία διέγερσης μοριακού Οξυγόνου από φωτοευαισθητοποιητή

Χαρακτηριστικά μόρια φωτοευαισθητοποιητών είναι το Methylene Blue, Rose Bengal (Σχήμα 1.3), φλαβίνες, χλωροφύλλες κ.α. Η ικανότητα διέγερσης του μοριακού οξυγόνου που εμφανίζουν τα μόρια αυτά οφείλεται στο εκτενές συζυγιακό σύστημα διπλών – απλών δεσμών το οποίο οδηγεί σε μικρή ενεργειακή διαφορά HOMO – LUMO. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία ο φωτοευαισθητοποιητής που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Rose Bengal.

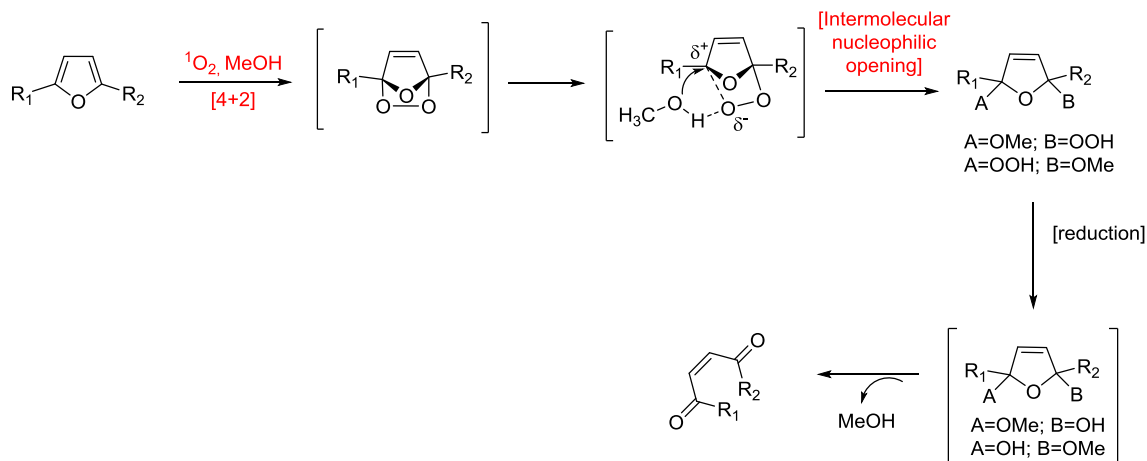


Σχήμα 1.3 : Δομή Rose Bengal και Methylene Blue

Αντιδράσεις του Οξυγόνου απλής κατάστασης με φουράνια

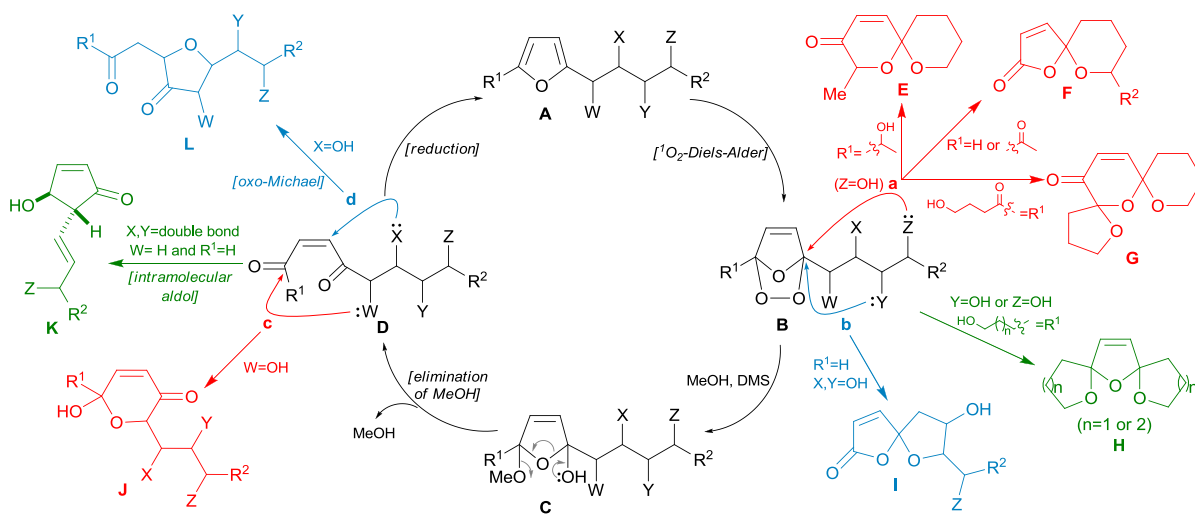
Το γεγονός ότι στην απλή διεγερμένη του κατάσταση διαθέτει ένα κενό μοριακό τροχιακό (ίσης ενέργειας με το HOMO), κάνει το μοριακό οξυγόνο πολύ καλό ηλεκτρονιόφιλο (διενόφιλο) και έτσι συμμετέχει εύκολα σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης. Η κύρια αντίδραση του $^1\text{O}_2$ με διένια είναι η [4+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης. Συγκεκριμένα στην παρούσα διπλωματική εργασία το ρόλο των διενίων έχουν τα φουρανικά υποστρώματα, η αντίδραση των οποίων με το $^1\text{O}_2$ οδηγεί στο σχηματισμό ενδιάμεσων ενδοϋπεροξειδίων (Σχήμα 1.4).

Το ενδοϋπεροξειδίο διανοίγεται τοποελεκτικώς από τον περισσότερο παρεμποδισμένο άνθρακα από πυρηνόφιλους διαλύτες όπως μεθανόλη, αιθανόλη και ισοπροπυλική αλκοόλη. Η εκλεκτικότητα αυτή οφείλεται στην σταθεροποίηση του μερικού θετικού φορτίου, που εμφανίζεται στον προσβαλλόμενο άνθρακα της μεταβατικής κατάστασης. Επίσης η διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου είναι στερεοεκλεκτική καθώς σχηματίζεται μόνο το *cis* ισομερές ως προς την αλκόξυ και την υπερόξυ ομάδα γεγονός που οφείλεται στον σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ της υδροξυλομάδας του πυρηνόφιλου διαλύτη και της υπερόξυ ομάδας.^{7,8} Αναγωγή του σχηματιζόμενου υπεροξειδίου οδηγεί στην αντίστοιχη ημιακετάλη, η οποία αυθόρμητα μετατρέπεται σε μια 1,4 ενεδιόνη (Σχήμα 1.4) με ταυτόχρονη αποβολή MeOH.⁹



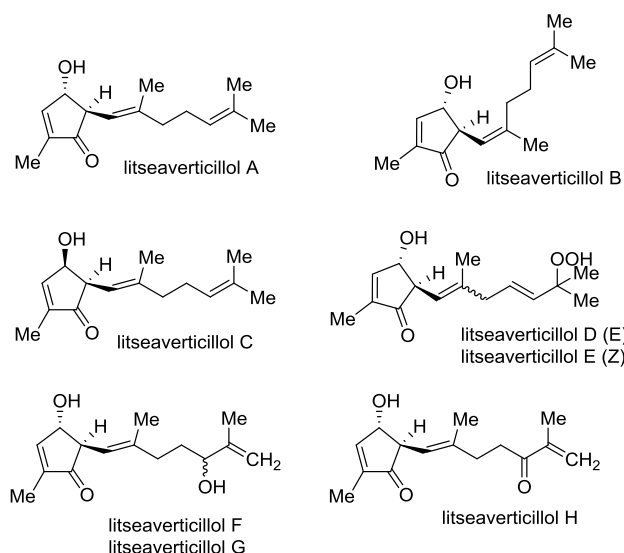
Σχήμα 1.4 : Πορεία μετατροπής φουρανίου σε 1,4–ενεδιόνη

Πληθώρα πολυξυγονομένων σκελετών βιολογικά δραστικών ενώσεων μπορούν να προκύψουν από τη φωτοξείδωση φουρανίων όπως έχει προταθεί και αποδειχθεί στο παρελθόν από την ερευνητική ομάδα του εργαστηρίου (Σχήμα 1.5)^{9,10,11}



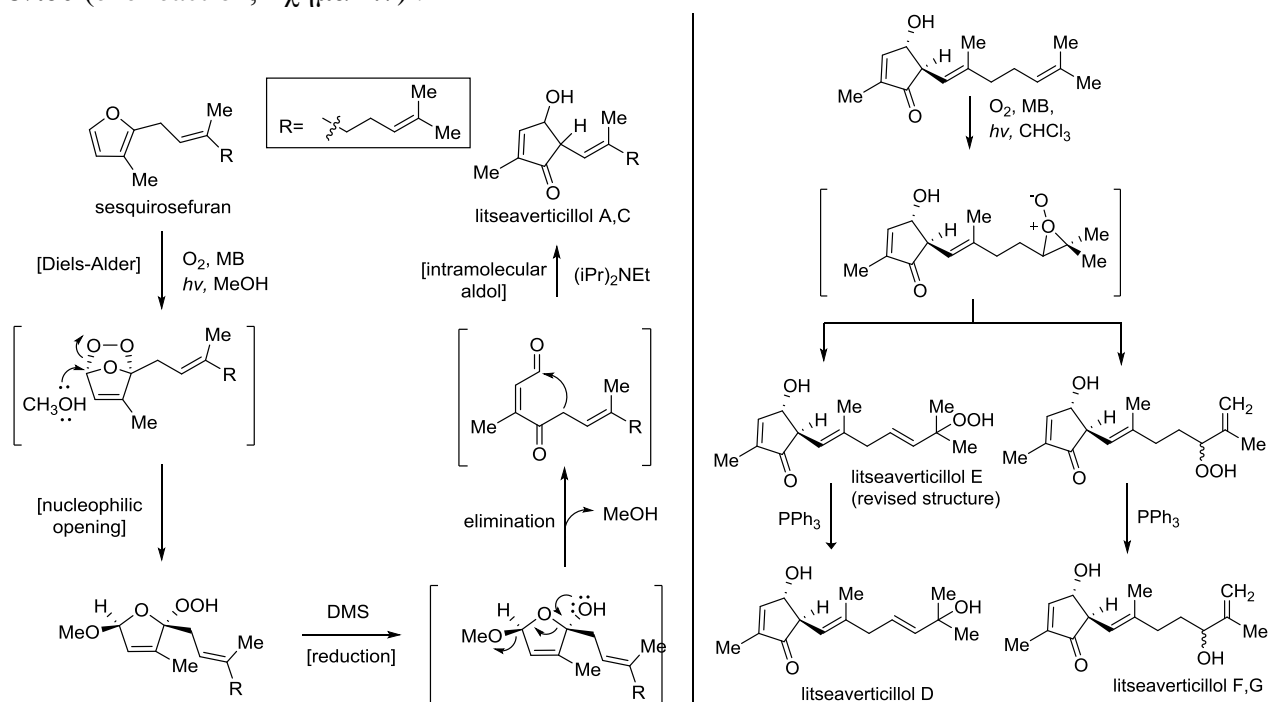
Σχήμα 1.5 : Πολυξυγονωμένοι σκελετοί βιολογικά ενεργών μορίων προερχόμενοι από φωτοξείδωση υποκατεστημένων φουρανίων

Στο ιστορικό του εργαστηρίου περιλαμβάνεται η σύνθεση των litseaverticillols A-G, I και J τα οποία εμφανίζουν δραστηριότητα ενάντια στον ιό HIV^{12,13,14}. Οι δομές των ενώσεων αυτών εμφανίζονται παρακάτω (Σχήμα 1.6).



Σχήμα 1.6 : Δομή των litseaverticillols A-G, I και J

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε (Σχήμα 1.7) περιελάμβανε την σύνθεση του sesquirosefuran, ένα 2,3 υποκατεστημένο φουράνιο, το οποίο υποβλήθηκε σε συνθήκες φωτοξείδωσης ακολουθούμενη από αναγωγή και απομάκρυνση ενός μορίου MeOH δίνοντας την 1,4 ενεδιόνη η οποία σε βασικές συνθήκες έδωσε μία ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση οδηγώντας στα litseaverticillols A και C (Σχήμα 1.7). Έπειτα το litseaverticillols A υποβλήθηκε σε συνθήκες φωτοξείδωσης δίνοντας έτσι τα litseaverticillols D, F και G μέσω μιας αντίδρασης ενίου (ene reaction, Σχήμα 1.7) .



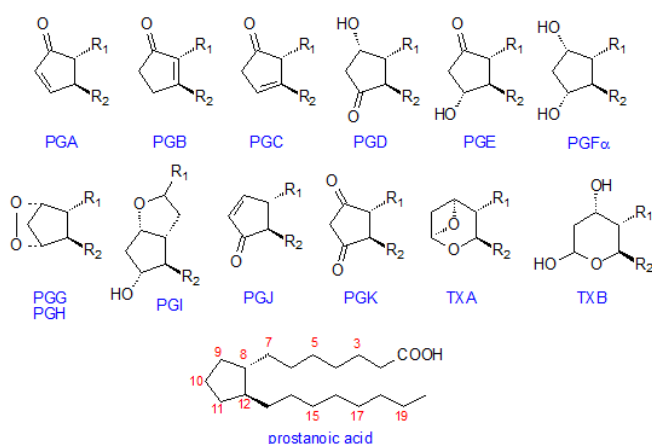
Σχήμα 1.7 : Συνθετική πορεία σχηματισμού των litseaverticillol A, C, D, F και G

Στα πλαίσια της εργασίας αυτής στόχος ήταν η γενίκευση της μεθοδολογίας και η εύρεση των ορίων της. Η σύνθεση 2,3 διυποκατεστημένων κυκλοπεντενονών με την παραπάνω μεθοδολογία απαιτεί την εκκίνηση της συνθετικής πορείας από 3,4 διυποκατεστημένα φουράνια γεγονός που περιορίζει την χρησιμότητα της καθώς η σύνθεση τέτοιου είδους φουρανίων είναι δύσκολη. Η μεθοδολογία που παρουσιάζεται παρακάτω αναιρεί τον περιορισμό αυτό κάνοντας την σύνθεση

προσταγλανδινικών σκελετών και άλλων φυσικών προϊόντων που φέρουν 2,3 διυποκατεστημένες κυκλοπεντενόνες εφικτή.

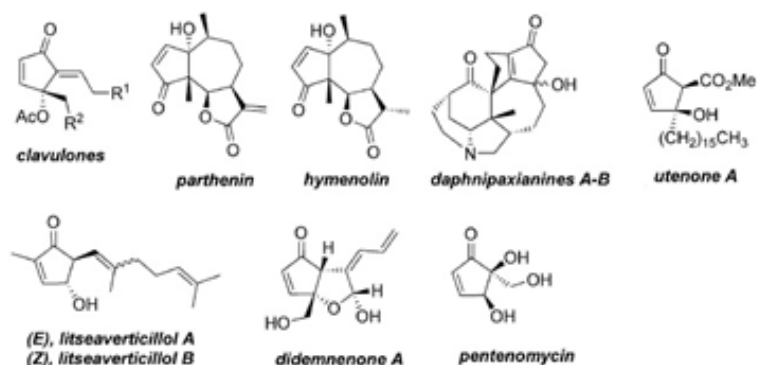
Δακτύλιοι 2-Κυκλοπεντενόνης στην Φύση

Μια μεγάλη κατηγορία φυσικών προϊόντων που φέρουν κυκλοπεντενικό δακτύλιο είναι οι προσταγλανδίνες. Μία προσταγλανδίνη είναι ένα λιπίδιο με 20 άνθρακες που περιέχει ένα πενταμελή δακτύλιο (Σχήμα 1.8). Οι προσταγλανδίνες εμφανίζουν μια ποικίλη ορμονική δράση μεταβάλλοντας τις δραστηριότητες τόσο των κυττάρων που τις συνθέτουν όσο και των γειτονικών μέσω δέσμευσης σε υποδοχείς με επτά διαμεμβρανικές έλικες (7TM). Για παράδειγμα, οι προσταγλανδίνες ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση, ρυθμίζουν τη ροή του αίματος σε συγκεκριμένα όργανα, ελέγχουν τη μεταφορά σιδήρου δια μέσου των μεμβρανών, τροποποιούν τη συναπτική μετάβαση, επάγουν τον πόνο και πυρετό, και πολλά άλλα.

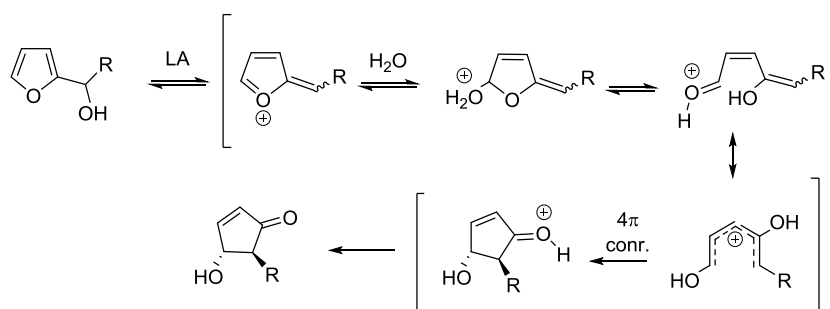


Σχήμα 1.8: Δομές των προσταγλανδινών

Εκτός από τις προσταγλανδίνες πρόσφατα στην βιβλιογραφία¹⁵ έχει τονιστεί η σπουδαιότητα πολλών φυσικών προϊόντων που φέρουν το 2-κυκλοπεντενικό σκελετό (Σχήμα 1.9). Τα υποκατεστημένα φουράνια έχουν ήδη αποτελέσει πολύτιμα πρόδρομα μόρια για την σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνων, χρησιμοποιώντας όμως ακραίες οξειδωτικές συνθήκες όπως *m*CPBA, Br₂, NBS και H₂O₂.¹⁶ Επίσης φουράνια με υδροξύλιο στην α-θέση του 2-αλκυλο υποκαταστάτη αποτελούν πολύτιμες πρόδρομες ενώσεις οι οποίες μπορούν να μετατραπούν στα επιθυμητά προϊόντα μέσω της αναδιάταξης Piancatelli (Σχήμα 1.10).¹⁷



Σχήμα 1.9: Ενδεικτικές δομές φυσικών προϊόντων με κυκλοπεντενικό σκελετό

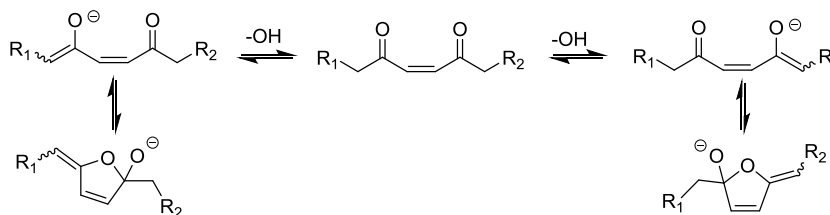


Σχήμα 1.10: Μηχανισμός αναδιάταξης Pincatelli

2. ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

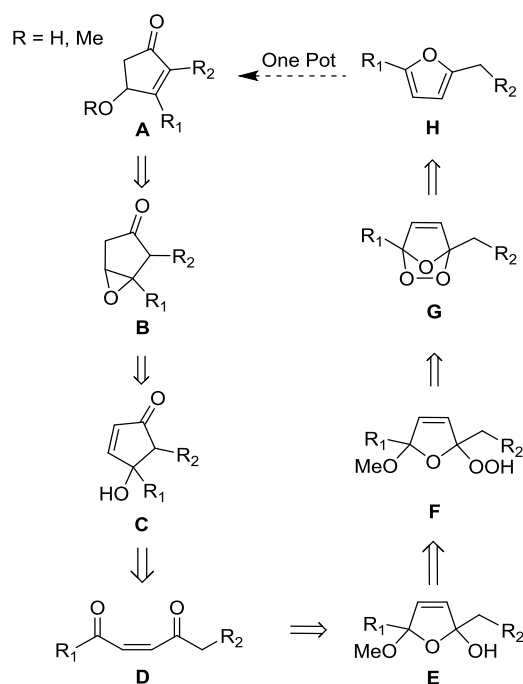
Στρατηγική για την σύνθεση 4-υδρόξυ-2-κυκλοπεντενονών και 4-μεθόξυ-2-κυκλοπεντενονών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Σχήμα 1.4) κατά την αναγωγή του υδροϋπεροξειδίου λαμβάνεται το υδρόξυ παράγωγο το οποίο αυθόρμητα μετατρέπεται στην αντίστοιχη 1,4-ενεδιόνη. Τα πρωτόνια σε α θέση ως προς την καρβονυλική ομάδα εμφανίζουν αυξημένη οξύτητα γεγονός που αποδίδεται στην σταθεροποίηση της ενολικής μορφής λόγω της συζυγίας της με τον προϋπάρχων διπλό δεσμό και της αυθόρμητης μετατροπής της στην κυκλική ημιακεταλική μορφή (Σχήμα 2.1).



Σχήμα 2.1 : Ενολικές μορφές της 1,4-ενεδιόνης

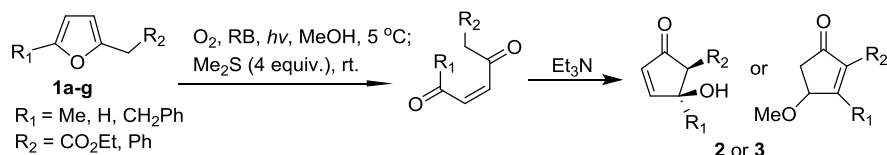
Η συλλογιστική πορεία που ακολουθήθηκε για τον σχηματισμό των 4-υδρόξυ-2-κυκλοπεντενονών και των αντίστοιχων 4-μεθόξυ αναλόγων του τύπου **A** (Σχήμα 2.2) περιλαμβάνει την φωτοξείδωση υποκατεστημένων φουρανίων **H** σε διαλύτη μεθανόλη, την διάνοιξη του ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου **G** από την μεθανόλη και την αναγωγή του ενδιάμεσου υπεροξειδίου **F** προς το υδρόξυ παράγωγο **E** το οποίο αυθόρμητα σχηματίζει την ακόρεστη 1,4-δικετόνη **D** (Σχήμα 2.2). Ενολοποίηση με χρήση βάσης οδηγεί σε ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση λαμβάνοντας το προϊόν **C** το οποίο έπειτα από μία ενδομοριακή οxa - Michael μετασχηματίζεται σε ένα εποξειδικό ενδιάμεσο **B** διάνοιξη του οποίου έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των επιθυμητών κυκλοπεντενονών **A** (Σχήμα 2.2). Η παρουσία ομάδων (π.χ. $R_2=CO_2Et$, $R_2=Ph$) που ευνοούν την ενολοποίηση, μπορεί να βοηθήσει στον τοποεκλεκτικό σχηματισμό του αλδολικού προϊόντος.



Σχήμα 2.2: Ρετροσυνθετική προσέγγιση για το σχηματισμό των 4-υδροξυ και 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών

3. ΑΝΑΛΥΣΗ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

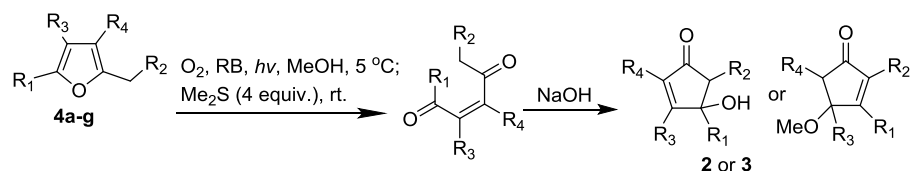
Αρχικά δοκιμάστηκαν φουρανικά υποστρώματα του τύπου **H** των οποίων η ενολική μορφή σταθεροποιείται (μέσω της εστερικής ομάδας ή της ομάδας φαινυλίου) και προκύπτει αρκετά εύκολα, ούτως ώστε να μελετηθεί αν μπορεί να υλοποιηθεί στην πράξη η ρετροσυνθετική προσέγγιση του Σχήματος 2.2. Βρέθηκε ότι τα συγκεκριμένα υποστρώματα (Πίνακας 1) έπειτα από τη φωτοξείδωση, αναγωγή και επίδραση ασθενούς βάσης (τριαιθυλαμίνη, 0.2-0.5 ισοδύναμα) σε θερμοκρασία δωματίου έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε πολύ καλή απόδοση αν ληφθεί υπόψιν η πολυπλοκότητα του όλου μετασχηματισμού. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα του Πίνακα 1, η αντίδραση παρουσίασε υψηλή τοποεκλεκτικότητα καθώς η αλδολική κυκλοποίηση πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά από την πλευρά της εστερικής ή την βενζυλικής ομάδας (**2a-c**, **3a-c**) γεγονός που εξηγείται από την υψηλή οξύτητα των α-υδρογόνων δίπλα στις ομάδες αυτές. Ακόμα και στην περίπτωση του υποστρώματος **1d** (το οποίο φέρει μία βένζυλο και μία εστερική ομάδα) η αντίδραση ολοκληρώθηκε αποκλειστικά από την πλευρά του εστέρα λόγω της υψηλότερης σταθεροποίησης της ενδιάμεσης ενολικής μορφής από την ομάδα αυτή. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι συνθήκες της αντίδρασης (δηλαδή τα ισοδύναμα και η ισχύ της βάσης) δεν είχαν καμία επίπτωση στην εστερική ομάδα αφήνοντας την ανέπαφη. Επίσης όλα τα υποστρώματα εμφάνισαν μικρούς χρόνους αντίδρασης (15 min - 12 h) καθώς και σχετικά υψηλές αποδόσεις καταλήγοντας στα επιθυμητά προϊόντα σε ένα και μόνο στάδιο (*one-pot*). Χαρακτηριστικό της τεχνολογίας αυτής είναι η υψηλή χημική καθαρότητα με την οποία ολοκληρώνεται η αντίδραση γεγονός το οποίο μειώνει σημαντικά τη δημιουργία αποβλήτων προσδίδοντας στην μέθοδο αυτή φιλικότητα προς το περιβάλλον αλλά και διευκόλυνση στην απομόνωση και καθαρισμό του προϊόντος. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε μικρό χρονικό διάστημα σχηματίζεται αποκλειστικά το υδρόξυ-παράγωγο του τύπου **2** ενώ σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης λαμβάνεται το αναδιαταγμένο μεθόξυ παράγωγο του τύπου **3**, γεγονός το οποίο εξηγείται αναλυτικά στον προτεινόμενο μηχανισμό παρακάτω (Σχήμα 3.4).

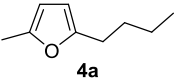
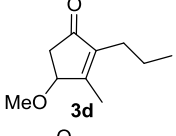
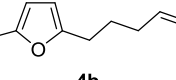
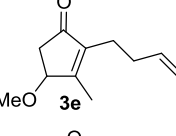
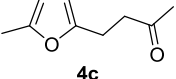
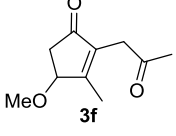

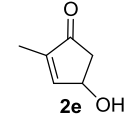
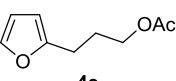
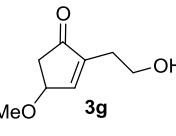
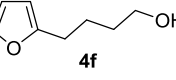
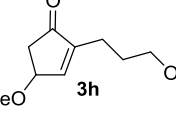
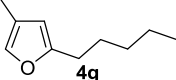
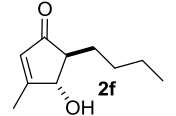


Entry	Substrate 1	Et ₃ N (equiv.)	Time with base	Product 2 or 3	Yield (%)
a		0.2	15min		70
b		0.5	4h		68
c		0.3	1h		85
d		0.5	12h		88
e		0.3	1h		87
f		0.5	12h		82
g		0.2	0.5h		55

Πίνακας 1. Σύνθεση των 2-κυκλοπεντενόνων **2a-d** και **3a-c** σε διαλύτη μεθανόλη

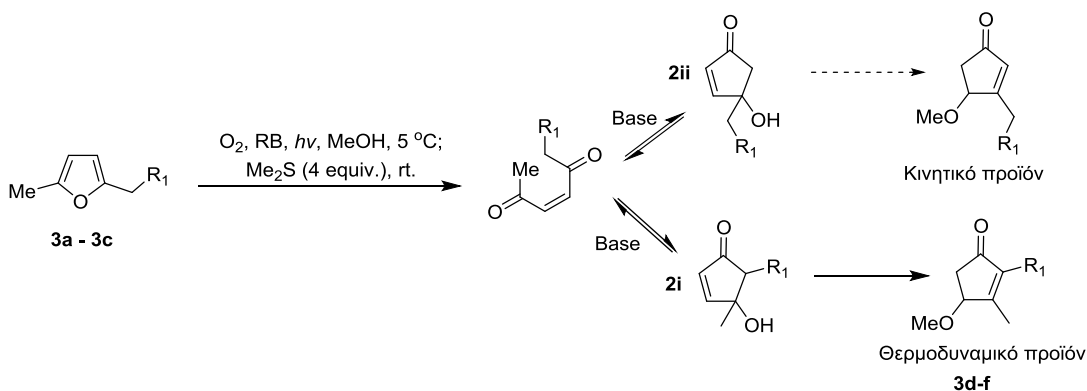
Έπειτα από την επιτυχία των προηγούμενων πειραμάτων δοκιμάστηκαν μη-ενεργοποιημένα υποστρώματα (δηλαδή χωρίς την παρουσία ομάδων που σταθεροποιούν την ενολική μορφή) κάτω από τις ίδιες συνθήκες φωτοξείδωσης χρησιμοποιώντας όμως ισχυρότερες βάσεις (όπως το NaOH Πίνακας 2). Η πρόκληση που έπρεπε να διερευνηθεί ήταν το γεγονός ότι στα μη συμμετρικά 2,5-διυποκατεστημένα υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν η ενολοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί και από τα δύο άκρα οδηγώντας σε μίγμα προϊόντων. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 η συγκεκριμένη μεθοδολογία εφαρμόστηκε με επιτυχία καθώς όλα τα υποστρώματα που δοκιμάστηκαν έδωσαν σαν μοναδικό προϊόν τις επιθυμητές 4-υδρόξυ ή 4-μεθόξυ-2-κυκλοπεντενόνες του τύπου **2** ή **3** αντίστοιχα.



Entry	Substrate 4	NaOH (equiv.)	Time with base	Product 2 or 3	Yield (%)
a		1.0	3h		72
b		1.0	3h		75
c		0.5	4h		65
d		0.5	1h		67
e		1.0	3h		60
f		0.5	3h		62
g		0.5	3h		72

Πίνακας 2. Σύνθεση των 2-κυκλοπεντενόνων **2e,f** και **3d-h** σε διαλύτη μεθανόλη

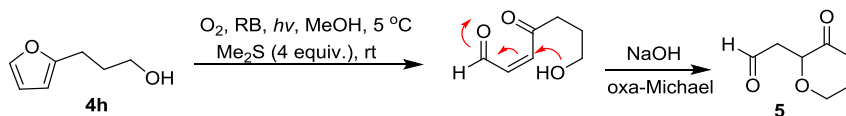
Στην περίπτωση των 2-μεθυλο-5-αλκυλο διυποκατεστημένων φουρανίων **4a-c** τα πιθανά προϊόντα έπειτα από την προσθήκη της βάσης είναι το κινητικό και το θερμοδυναμικό προϊόν (Σχήμα 3.1). Όμως αφήνοντας την αντίδραση για χρονικό διάστημα 3-4 h, το τελικό προϊόν ήταν μόνο το θερμοδυναμικό. Το γεγονός αυτό εξηγείτε από την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ των ενδιάμεσων **2i** και **2ii** κάτω από τις βασικές συνθήκες της αντίδρασης μέσω αντίστροφης αλδολικής. Από την ισορροπία αυτή το ενδιάμεσο **2i** είναι αυτό το οποίο τελικά μετατρέπεται στο σταθερότερο θερμοδυναμικό προϊόν, μέσω του ενδιάμεσου εποξειδίου που έχει αναφερθεί παραπάνω.



Σχήμα 3.1 Εκλεκτική σύνθεση των θερμοδυναμικά σταθερότερων προϊόντων **3d-f**.

Εντυπωσιακή είναι η περίπτωση του υποστρώματος **4c** όπου η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας το οδήγησε αποκλειστικά στην κυκλοπεντενόνη **3f** επιδεικνύοντας την υψηλή εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Συγκεκριμένα η παρουσία του ακραίου καρβονυλίου θα μπορούσε να οδηγήσει στο σχηματισμό παραπροϊόντων υπό τις βασικές συνθήκες της αντίδρασης.

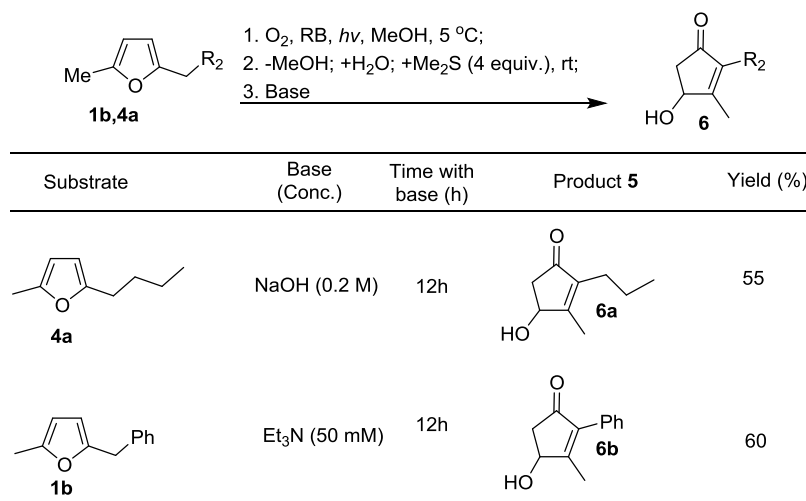
Στην περίπτωση του υποστρώματος **4e**, απαραίτητη ήταν η προστασία της υδροξυλομάδας με τη μορφή οξικού εστέρα καθώς αντίδραση του μη ακετυλιωμένου παραγώγου του **4e** οδήγησε στον σχηματισμό μεγάλου ποσοστού παραπροϊόντος **5** (Σχήμα 3.2). Αντιθέτως το προστατευμένο υπόστρωμα μετατράπηκε επιτυχώς στο υδρολυμένο (υπό της βασικής συνθήκες) επιθυμητό προϊόν **3g**.



Σχήμα 3.2 Σχηματισμός του παραπροϊόντος **5** από το μη ακετυλιωμένο ανάλογο του **4e**

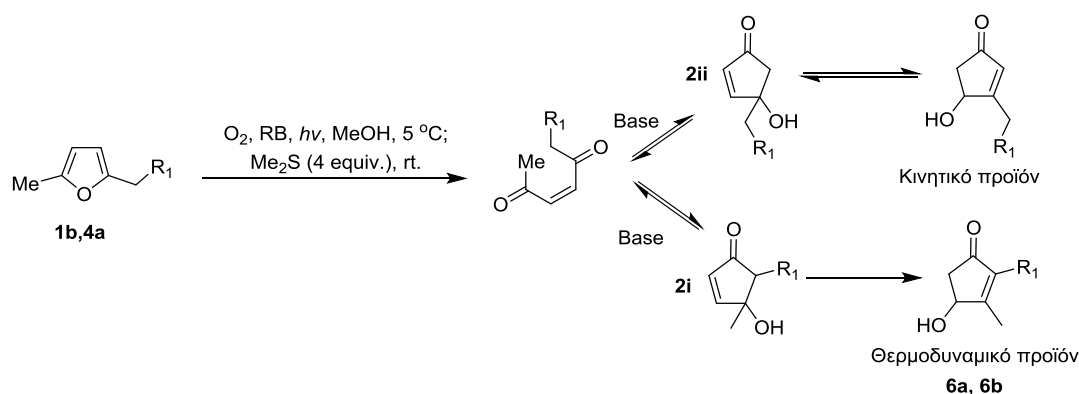
Τέλος στην περίπτωση των υποστρωμάτων **4d** και **4g**, τα οποία φέρουν meta υποκαταστάτες, λαμβάνονται σαν μοναδικά προϊόντα μόνο τα υδροξυ παράγωγα του τύπου **2e** και **2f** και όχι τα αναδιαταγμένα μεθόξυ παράγωγα του τύπου **3**. Μία ερμηνεία για το γεγονός αυτό είναι ότι τα υδροξυ προϊόντα **2e** και **2f** είναι θερμοδυναμικά σταθερά καθώς ο διπλός δεσμός είναι τριπποκατεστημένος ενώ στα αντίστοιχα αναδιαταγμένα προϊόντα του τύπου **3** θα ήταν διπποκατεστημένα.

Στη συνέχεια δοκιμάστηκε η παραπάνω μεθοδολογία σε διαφορετικό διαλύτη έχοντας σαν μοναδικό στόχο το σχηματισμό των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών. Για το λόγο αυτό ο διαλύτης της επιλογής μας ήταν το νερό η χρήση του οποίου είναι δυνατό να οδηγήσει στα επιθυμητά 4-υδροξυ προϊόντα του τύπου **3**. Η διαδικασία που πραγματοποιήθηκε ήταν ακριβώς η ίδια με τα προηγούμενα παραδείγματα του Πίνακα 1 και 2 με μοναδική διαφορά ότι μετά τη φωτοξείδωση σε μεθανόλη ο διαλύτης αντικαταστάθηκε από νερό και ακολούθησαν οι διαδοχικές προσθήκες αναγωγικού (Me_2S) και βάσης ($NaOH$, Et_3N σε τελικές συγκεντρώσεις 0.2 M και 50 mM αντίστοιχα). Τα υποστρώματα που επιλεχτήκαν ήταν τα **4a** και **1b** τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.



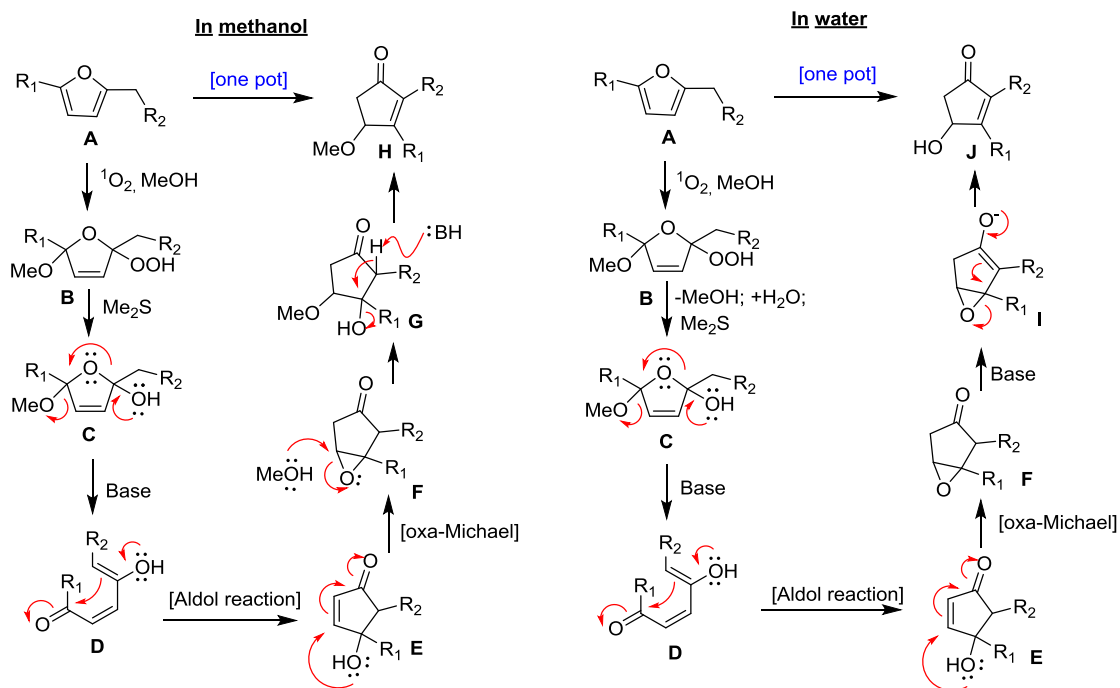
Πίνακας 3. Σύνθεση των 4-υδρόξυ 2-κυκλοπεντενονών **6a** και **6g** σε διαλύτη νερό

Στην περίπτωση του 2-μεθυλο-5-βούτυλο διυποκατεστημένου φουρανίου **4a** τα πιθανά προϊόντα είναι το κινητικό και το θερμοδυναμικό προϊόν (Σχήμα 3.3). Αυτό πράγματι έδειξε και η φασματοσκοπία ¹H NMR μετά τον πρόωρο τερματισμό της αντίδρασης (3h), με το κινητικό προϊόν να είναι το κύριο. Αφήνοντας την αντίδραση για χρονικό διάστημα 12h, το τελικό προϊόν ήταν μόνο το θερμοδυναμικό. Το γεγονός αυτό εξηγείται από την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ των δύο προϊόντων κάτω από τις βασικές συνθήκες της αντίδρασης η οποία τελικά καταλήγει στο ενεργειακά σταθερότερο προϊόν **6a**. Τα προϊόντα που ελήφθησαν στις περιπτώσεις αυτές ήταν αποκλειστικά τα υδρόξυ-παράγωγα καθώς η παρουσία νερού στην αντίδραση οδήγησε στην παραμονή του υδροξυλίου στο μόριο όπως εξηγείται αναλυτικά στον προτεινόμενο μηχανισμό του Σχήματος 3.4.



Σχήμα 3.3 Εκλεκτική σύνθεση των θερμοδυναμικά σταθερότερων 4-υδρόξυ 2-κυκλοπεντενονών **6a,b** στο νερό.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός όλων των μετασχηματισμών που περιγράφηκαν παραπάνω παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.4.



Σχήμα 3.4 Προτεινόμενος μηχανισμός

Αρχικά λαμβάνει χώρα φωτοοξειδωση του φουρανίου **A** σε μεθανόλη παρουσία φωτοευαίσθητοποιητή (Rose Bengal) και οξυγόνου προς σχηματισμό του υδροπεροξειδίου. Η αναγωγή από το διμέθυλο σουλφίδιο (Me₂S) παράγει την ημιακετάλη **C** η οποία αποβάλλοντας ένα μόριο μεθανόλης μετατρέπεται στην ενεδιόνη **D**. Η προσθήκη βάσης οδηγεί σε μία ενδομοριακή αλδολική αντίδραση δίνοντας το **E**. Ενδομοριακή oxa-Michael αποδίδει το εποξειδίο **F** το οποίο προσβάλλεται από τον διαλύτη (MeOH) σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **G** το οποίο και αφυδατώνεται καταλήγοντας στην 4-μεθόξυ-2-κυκλοπεντενόνη **H**.

Ομοίως στο νερό λαμβάνεται το ενδιάμεσο **F** το οποίο μέσω του ενολικού ανιόντος **I** οδηγείται στο τελικό προϊόν **J** με εσωτερική διάνοιξη του εποξειδίου.

Συνοψίζοντας, με τη χρήση του οξυγόνου απλής κατάστασης και ξεκινώντας από απλά υποκατεστημένα φουράνια επιτεύχθηκε η σύνθεση σε ένα και μόνο στάδιο (*one-pot*) των 4-υδρόξυ-2-κυκλοπεντενόνων και 4-μεθόξυ-2-κυκλοπεντενόνων. Η σύνθεσή τους είναι υψίστης σπουδαιότητας καθώς οδηγεί άμεσα στην πρόδρομη δομή των προσταγλανδινών καθώς και σε πληθώρα άλλων φυσικών προϊόντων με ενδιαφέρουσα βιολογική δραστηριότητα. Επίσης η χρήση οξυγόνου απλής κατάστασης (¹O₂) αποτελεί μια ήπια μέθοδο οξείδωσης καθώς αφήνει ανέπαφες άλλες λειτουργικές ομάδες όπως για παράδειγμα διπλούς δεσμούς. Όλες οι αντιδράσεις γίνονται σε θερμοκρασία δωματίου και ολοκληρώνονται σε 15 λεπτά έως 12 ώρες αυξάνοντας έτσι τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης συνθετικής τεχνολογίας. Τέλος το γεγονός ότι οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε ένα στάδιο (*one-pot*) προσδίδει στη συγκεκριμένη μεθοδολογία σπουδαία χαρακτηριστικά συγκριτικά με αυτές πολλών σταδίων, όπως μεγαλύτερες ολικές αποδόσεις, εξοικονόμηση χρόνου, εξοικονόμηση διαλυτών και αποφυγή μεγάλου όγκου αποβλήτων (καθώς δεν απαιτείται η απομόνωση των ενδιάμεσων).

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Γενικές Τεχνικές

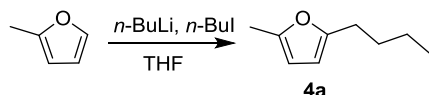
Η απόσταξη του διαλύτη THF πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/Βενζοφαινόνης. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερες εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασία καθαρισμού. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρακολούθησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειικού Δημητρίου (Cerium (IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H₂O (94 ml), π. H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O) (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5g). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0,040-0,063 mm) και καθορισμένο σύστημα διαλυτών έκλουσης.

Τα φάσματα NMR πάρθηκαν σε όργανα Bruker AMX-500 και Bruker MSL-300 τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλληλου μη-δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = απλή, d = διπλή, t = τριπλή, q = τετραπλή, m = πολλαπλή, dd = διπλή της διπλής, dt = διπλής της τριπλής, td = τριπλή της διπλής, br = ευρεία .

II. Πειραματική Διαδικασία

Παρασκευή Φουρανίων

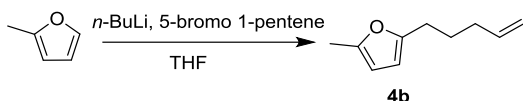
Οι παρακάτω ενώσεις έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με ήδη δημοσιευμένες πειραματικές διαδικασίες: **4c**,^{18a} **4f**,^{18b} **1c** και **4g**,^{18c} **1a**.^{18d}



2-Μέθυλο-5-βούτυλοφουράνιο (4a)

Σε διάλυμα του 2-μεθυλοφουρανίου (575 μ L, 6.5 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα n-BuLi (3.7 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 5.8 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη ενός διαλύματος 1-ιωδοβουτανίου (500 μ L, 4.4 mmol) σε THF (1mL) στους 0 °C. Ακολουθεί ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl (15 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (15 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν είναι πολύ καθαρό και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Απόδοση 90% (546 mg).

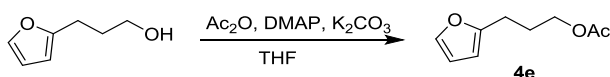
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 150.0, 105.7, 105.0, 30.3, 27.7, 22.3, 13.8, 13.5 ppm.



2-Μέθυλο-5-(πεντ-4-ενυλο)φουράνιο (4b)

Σε διάλυμα του 2-μεθυλοφουρανίου (420 μL , 4.7 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (2.6 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 4.2 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη του 5-βρώμοπεντενίου (350 μL , 3.0 mmol) neat στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (15 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν είναι πολύ καθαρό και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Απόδοση 92% (414 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (s, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.03 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.72 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.3, 150.1, 138.3, 114.8, 105.7, 105.3, 33.2, 27.4, 27.3, 13.5 ppm.

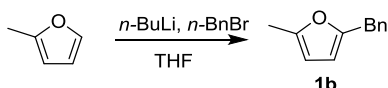


Οξικό 3-(φουράν-2-υλ)προπύλιο (4e)

Σε διάλυμα της 3-(φουράν-2-υλ)προπαν-1-ολης (92 mg, 0.73 mmol) σε EA (5 mL) προστίθενται K_2CO_3 (120 mg, 0.88 mmol), DMAP (καταλυτικά) και οξικός ανυδρίτης (94 μL , 1.0 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NaHCO_3 (5 mL), εκχύλιση με Et_2O (2x5 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό μιας και ήταν πολύ καθαρό. Απόδοση 95% (116 mg).

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3): δ = 7.26 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (m, 2H) ppm;

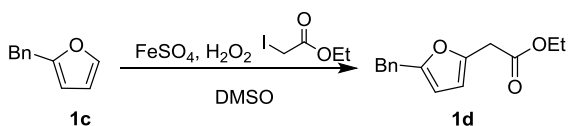
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.2, 154.9, 141.1, 110.1, 105.2, 63.6, 27.1, 24.5, 21.0 ppm.



2-Μέθυλο-5-βενζυλοφουράνιο (1b)

Σε διάλυμα του 2-μεθυλοφουρανίου (530 μL , 6.0 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (2.8 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 4.5 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 20 λεπτά στους 0 °C. Κατόπιν πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη του βενζυλοβρωμιδίου (415 μL , 3.5 mmol) neat στους 0 °C και το διάλυμα αναδεύεται για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα απομακρύνεται ο διαλύτης στον ρότορα και αφήνεται στην συνέχεια επί 5 ώρες στην αντλία για να απομακρυνθεί το εναπομείναν βενζυλοβρωμίδιο. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl (15 mL), εκχύλιση με Et_2O (15 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 100:1). Απόδοση 80% (482 mg).

^1H NMR (500 MHz, CHCl_3): δ = 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 152.7, 150.9, 138.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 106.9, 106.0, 34.5, 13.5 ppm.



Οξικό 2-(5-βενζυλοφουράν-2-υλο) αιθύλιο (1d)

Σε διάλυμα του 2-βένζυλοφουρανίου (475 mg, 3.0 mmol) σε DMSO (15 mL) προστίθεται ιωδο-οξικός-αιθυλεστέρας (44 μ L, 0,375 mmol), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (53 mg, 0,19 mmol) και στάγδην υδατικό διάλυμα H_2O_2 30% wt. (72 μ L, 0.71 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Η προσθήκη επαναλαμβάνεται 4 φορές κάθε 20 λεπτά με τις ακόλουθες ποσότητες ιωδο-οξικού αιθυλεστέρα, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ και H_2O_2 30% wt αντιστοίχως :

Πρώτη φορά : (36 μ L, 0,3 mmol), (42 mg, 0.15 mmol), (57 μ L, 0,56 mmol)

Δεύτερη φορά : (27 μ L, 0.23 mmol), (31 mg, 0.11 mmol), (46 μ L, 0,45 mmol)

Τρίτη φορά : (18 μ L, 0.15 mmol), (21 mg, 0,075 mmol), (31 μ L, 0,3 mmol)

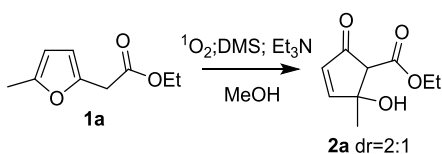
Τέταρτη φορά : (3 μ L, 0.075 mmol), (16 mg, 0,056 mmol), (15 μ L, 0,15 mmol)

Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 3 επιπλέον ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NaCl (15 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (3x20 mL) έπειτα η οργανική φάση εκχυλίζεται με απιονισμένο νερό (3x20ml) ακολουθούμενη από ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 40:1). Απόδοση 50% (138 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.15 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.4, 153.9, 146.5, 138.0, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 126.3, 108.5, 107.1, 60.9, 34.3, 34.1, 14.0 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών και 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών σε μεθανόλη.

Διάλυμα του φουρανικού υποστρώματος (0.5 mmol) σε μεθανόλη (6 mL) παρουσία καταλυτικής ποσότητας Rose Bengal ακτινοβολείται με ορατό φως για 5 λεπτά ενώ ταυτόχρονα διέρχεται O_2 με ομαλή ροή. Στην συνέχεια προστίθενται 4 ισοδύναμα Me_2S και έπειτα από 45 λεπτά η αναγωγή έχει ολοκληρωθεί όπως φαίνεται από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Ακολουθεί προσθήκη 0,5-1,2 ισοδυνάμων βάσης (Et_3N ή NaOH) και η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 3-12 ώρες (έλεγχος με TLC). Στο μίγμα προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (10 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3x10 mL). Έπειτα από το διαχωρισμό των δυο φάσεων, η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας).

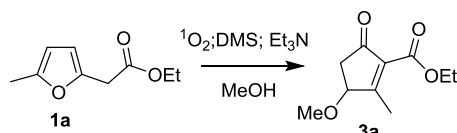


2-Υδροξυ-2-μέθυλο-5-οξοκυκλοπεντ-3-ενικό αιθύλιο (2a)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1a** (84 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me_2S (146 μ L, 2 mmol) και Et_3N (14 μ L, 0.1 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 15 λεπτά όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας

2:1) σαν μίγμα δυο διαστερομερών με αναλογία 2:1 με το *trans* να είναι το κύριο προϊόν όπως έδειξαν πειράματα nOe. Απόδοση 70% (64 mg).

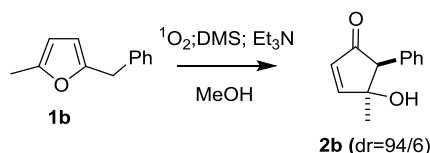
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H for major), 7.42 (d, $J=5.6$ Hz, 1H for minor), 6.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H for minor), 6.14 (d, $J=5.6$ Hz, 1H for major), 4.24 (q, $J=7.2$, 2H for major), 4.22 (m, 2H for minor), 3.74 (s, -OH, for major), 3.48 (s, 1H for minor), 3.41 (s, 1H for major), 2.67 (s, -OH, for minor), 1.55 (s, 3H for major), 1.52 (s, 3H for minor), 1.31 (t, $J=7.2$, 3H for major), 1.29 (t, $J=7.2$, 3H for minor) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 200.8 (minor), 200.0 (major), 168.4 (major), 168.2 (minor), 167.7 (major), 165.6 (minor), 132.1 (minor), 131.9 (major), 78.9 (minor), 77.2 (major), 64.4 (minor), 62.5 (major), 62.2 (major), 61.4 (minor), 27.4 (major), 24.2 (minor), 14.2 (minor), 14.1 (major) ppm.



3-Μεθόξυ-2-μεθυλο-5-οξοκυκλοπεντ-1-ενικό αιθύλιο (3a)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1a** (84 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me_2S (146 μL , 2 mmol) και Et_3N (35 μL , 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 4 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 3:1). Απόδοση 68% (67 mg).

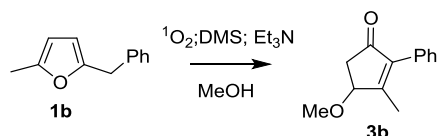
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.36 (dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J_1=18.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 198.9, 179.3, 162.8, 133.9, 79.3, 61.1, 57.6, 41.3, 15.7, 14.2 ppm.



4-Υδρόξυ-4-μεθυλο-5-φαινυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (2b)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1b** (86 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me_2S (146 μL , 2 mmol) και Et_3N (21 μL , 0.15 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 1 ώρα όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 1:1). Κύριο προϊόν είναι το *trans* με βάση πειράματα nOe. Απόδοση 85% (80 mg).

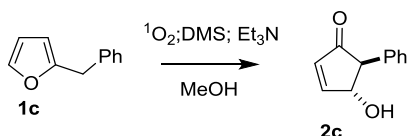
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.07 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 205.9, 165.3, 135.2, 132.3, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.4, 80.4, 65.5, 25.8 ppm.



4-Μεθόξυ-3-μεθυλο-2-φαινυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (3b)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1b** (86 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me₂S (146 μL, 2 mmol) και Et₃N (35 μL, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 12 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 1:1). Απόδοση 88% (89 mg).

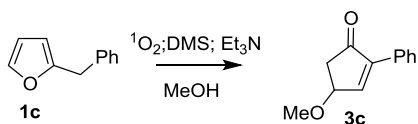
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (dd, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*₁=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.45 (dd, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=2.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (dd, *J*₁=18.1 Hz, *J*₂=6.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*₁=18.1 Hz, *J*₂=2.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.2, 168.2, 141.8, 130.8, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 79.7, 57.3, 41.0, 15.0 ppm.



4-Υδροξυ-5-φαινυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (2c)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1c** (79 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me₂S (146 μL, 2 mmol) και Et₃N (21 μL, 0.15 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 1 ώρα όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν που απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 1:2) ήταν το *trans* όπως έδειξαν πειράματα nOe. Απόδοση 87% (76 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.35 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 3.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.39 (brs, -OH, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.3, 161.6, 136.7, 134.5, 128.9 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 79.0, 62.1 ppm.

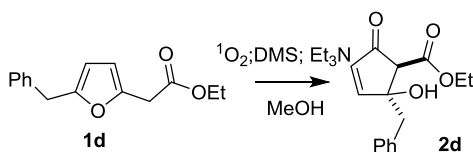


4-Μεθόξυ-2-φαινυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (3c)¹⁹

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1c** (79 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me₂S (146 μL, 2 mmol) και Et₃N (35 μL, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 12 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 3:1). Απόδοση 82 % (77 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 4.61 (dt, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90 (dd, *J*₁=18.2 Hz, *J*₂=6.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J*₁=18.2 Hz, *J*₂=2.3 Hz, 1H) ppm;

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.5, 154.1, 144.8, 130.5, 129.1, 128.5 (2C), 127.5 (2C), 76.1, 57.0, 42.8 ppm.

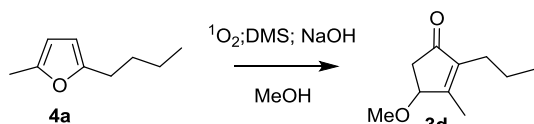


2-Βενζυλο-2-υδροξυ-5-οξοκυκλοπεντ-3-ενικό αιθύλιο (2d)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1d** (122 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστίθενται Me₂S (146 μL, 2 mmol)

και Et₃N (14 μL, 0.1 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 30 λεπτά όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν που απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 3:1) ήταν το *trans* γεγονός που αποδείχθηκε με πειράματα nOe. Απόδοση 55% (71 mg).

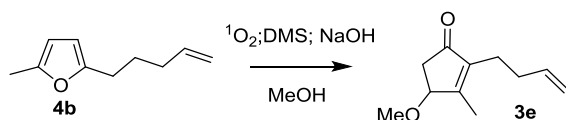
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.17 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.17 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.10 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 199.5, 168.5, 166.1, 135.1, 132.7, 130.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 79.9, 62.1, 60.1, 46.3, 14.0 ppm.



4-Μεθοξυ-3-μεθυλο-2-προπυλκυκλοπεντ-2-ενονη (3d)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4a** (69 mg 0.5 mmol), σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me₂S (146 μL, 2 mmol) και NaOH (20 mg, 0.5 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 3 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 5:1). Απόδοση 72% (60 mg).

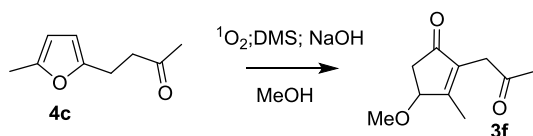
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.31 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (dd, *J*₁=18.1 Hz, *J*₂=5.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J*₁=18.1 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 0.88 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.1, 167.0, 142.8, 79.8, 57.0, 40.5, 24.8, 21.4, 14.0, 13.9 ppm.



2-(Βουτ-3-ενυλο)-4-μεθοξυ-3-μεθυλκυκλοπεντ-2-ενονη (3e)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4b** (75 mg, 0.5 mmol), σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me₂S (146 μL, 2 mmol) και NaOH (20 mg, 0.5 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 3 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 4:1). Απόδοση 75% (67 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.61 (dd, *J*=18.1 Hz, *J*₂=5.7 Hz, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.15 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 204.9, 167.4, 142.0, 137.7, 115.2, 79.7, 56.9, 40.5, 32.0, 22.5, 14.0 ppm.

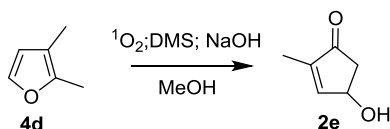


4-Μεθοξυ-3-μεθυλο-2-(2-οξοπροπυλ)κυκλοπεντ-2-ενονη (3f)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4c** (76 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me₂S (146 μL, 2 mmol) και NaOH (10 mg, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 4 ώρες όπως

διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 2:1). Απόδοση 65% (59 mg).

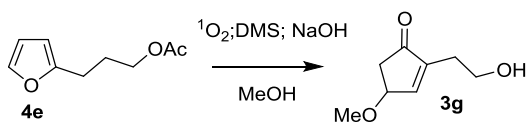
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.40 (d, J =5.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (d, J =16.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J =16.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 =18.2 Hz, J_2 =5.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J_1 =18.2 Hz, J_2 =1.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 203.9, 203.7, 170.5, 136.1, 79.8, 57.0, 40.2, 37.6, 29.9, 14.4 ppm.



4-Υδροξύ-2-μεθυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (2e)²⁰

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4d** (48 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και NaOH (10 mg, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 1 ώρα όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 2:1). Απόδοση 67% (37 mg).

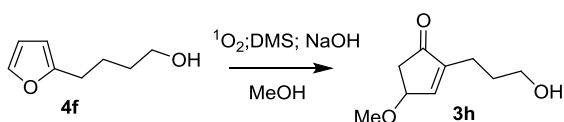
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.81 (dd, J_1 =18.6 Hz, J_2 =6.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J_1 =18.6 Hz, J_2 =2.0 Hz, 1H), 1.81 (t, J =1.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 206.5, 156.7, 143.7, 68.5, 44.5, 9.9 ppm.



2-(2-Υδροξυαιθυλο)-4-μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενόνη (3g)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4e** (84 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και NaOH (20 mg, 0.5 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 3 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 2:1). Απόδοση 60% (47 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (bs, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.73 (dd, J_1 =18.4 Hz, J_2 =5.8, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (dd, J_1 =18.4 Hz, J_2 =1.9 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 206.5, 156.1, 145.7, 76.9, 60.7, 57.0, 41.6, 28.7 ppm.

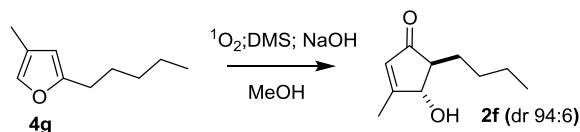


2-(3-Υδροξυπροπυλ)-4-μεθοξυκυκλοπεντ-2-ενόνη (3h)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4f** (70 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και NaOH (10 mg, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 3 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 2:1). Απόδοση 62% (53 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.62 (t, J =6.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.73 (dd, J_1 =18.3 Hz, J_2 =5.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, J_1 =18.3 Hz, J_2 =1.9 Hz, 1H), 2.32 (t, J =7.5 Hz,

2H), 1.75 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.2, 154.4, 148.0, 76.8, 61.6, 57.0, 41.6, 30.8, 20.7$ ppm.



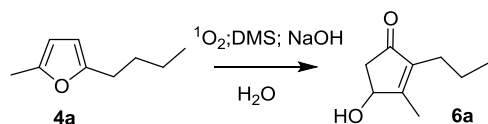
5-Βουτυλ-4υδροξυ-3-μεθυλοκυκλοπεντ-2-ενόνη (2f)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4g** (76 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και NaOH (10 mg, 0.25 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 3 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 2:1) και πειράματα nOe έδειξαν ότι είναι το *trans* ισομερές. Απόδοση 72% (60 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.91$ (m, 1H), 4.42 (brs, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.1, 175.2, 130.6, 78.9, 56.0, 29.4, 28.6, 22.8, 15.7, 13.9$ ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών σε νερό

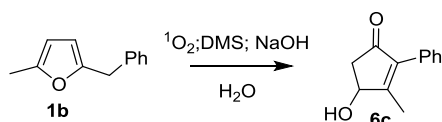
Διάλυμα υποστρώματος (0.5 mmol) σε μεθανόλη (6 mL) φωτοξειδώνεται 5 λεπτά παρουσία φωτοευαισθητοποιητή (rose bengal) και οξυγόνου. Στην συνέχεια το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και προστίθεται νερό (10 mL, 50 mM τελική συγκέντρωση). Έπειτα από την επίτευξη πλήρους διάλυσης προστίθενται 4 ισοδύναμα DMS και σε διάστημα 20 λεπτών ολοκληρώνεται η αναγωγή όπως φαίνεται από το TLC. Στην συνέχεια προστίθεται βάση (NaOH ή Et_3N σε τελική συγκέντρωση 0.2 M και 50 mM αντίστοιχα) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες. Έπειτα από την αλοκλήρωση της αντίδρασης η υδατική φάση εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3x10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας).



4-Υδροξυ-3-μεθυλο-2-προπυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (6a)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **4a** (69 mg 0.5 mmol) και απομάκρυνση της MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και NaOH (80 mg, 2 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 12 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 3:1). Απόδοση 55% (42 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.72$ (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=18.4$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 2.26, (dd, $J_1=18.4$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.4, 168.4, 142.2, 71.6, 44.4, 24.9, 21.4, 14.0, 13.6$ ppm.

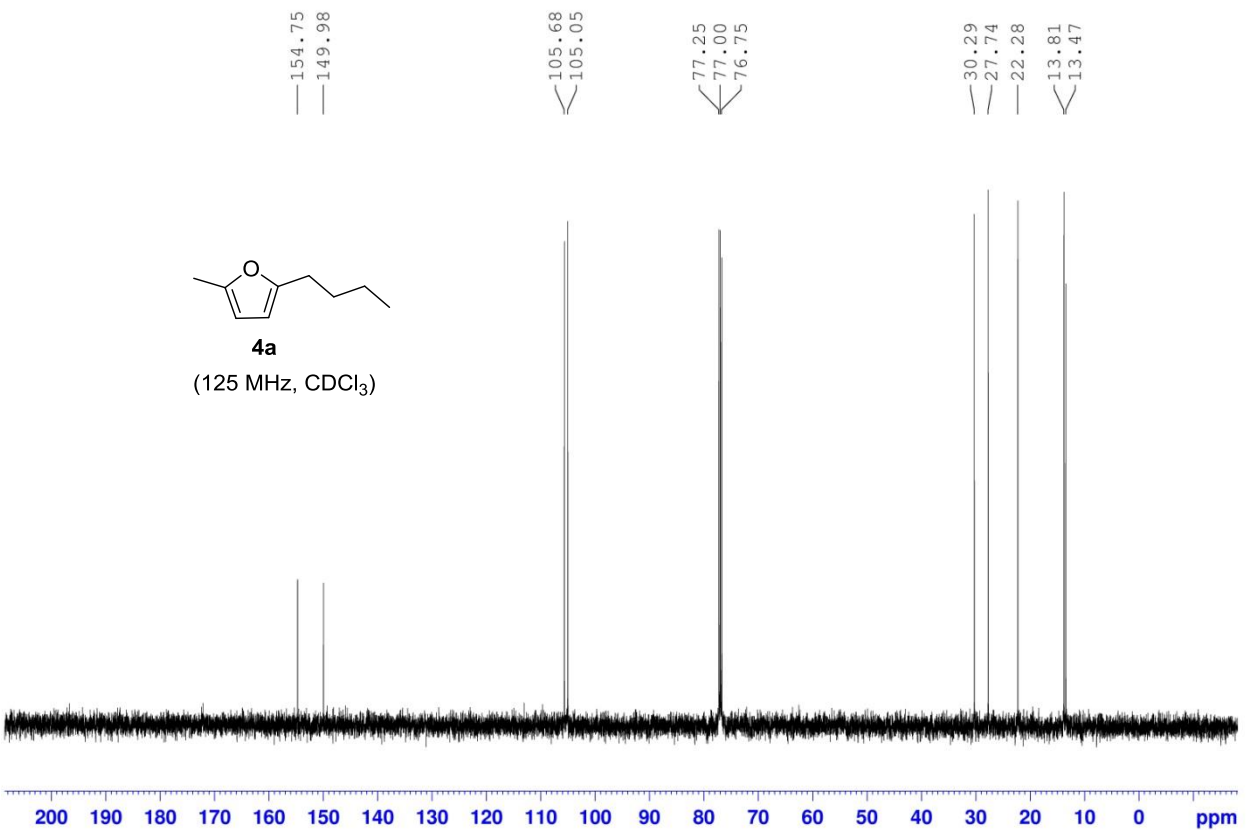
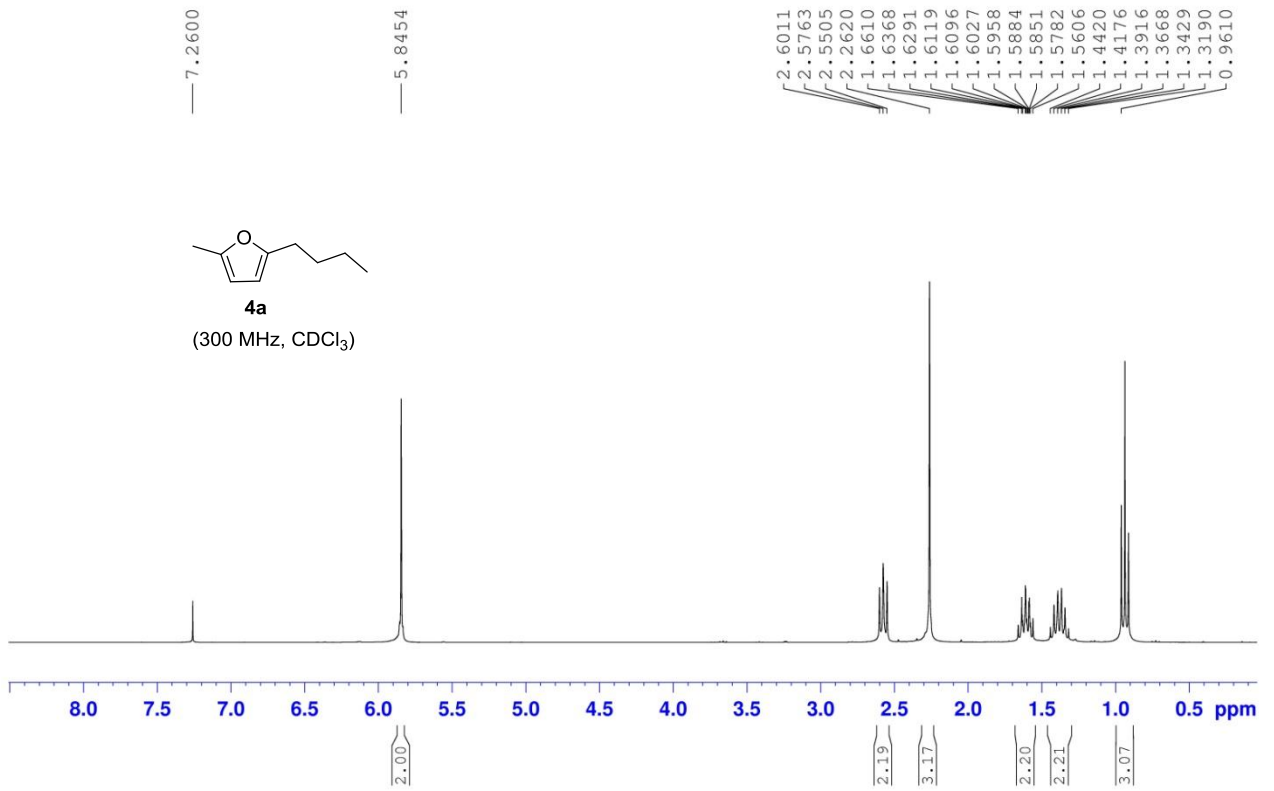


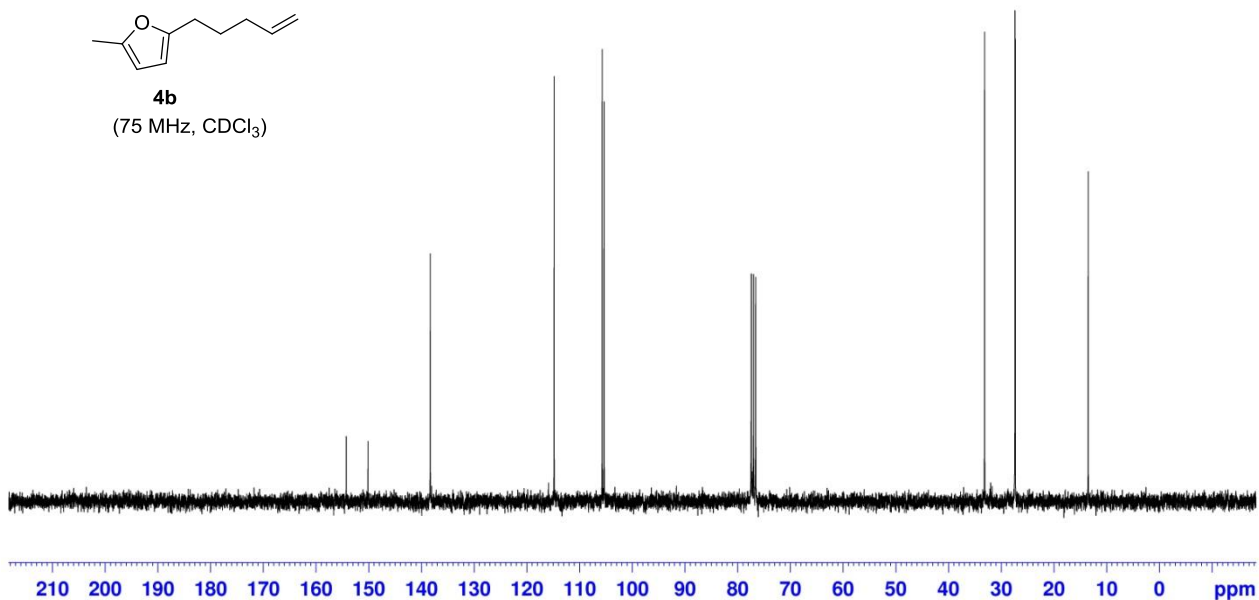
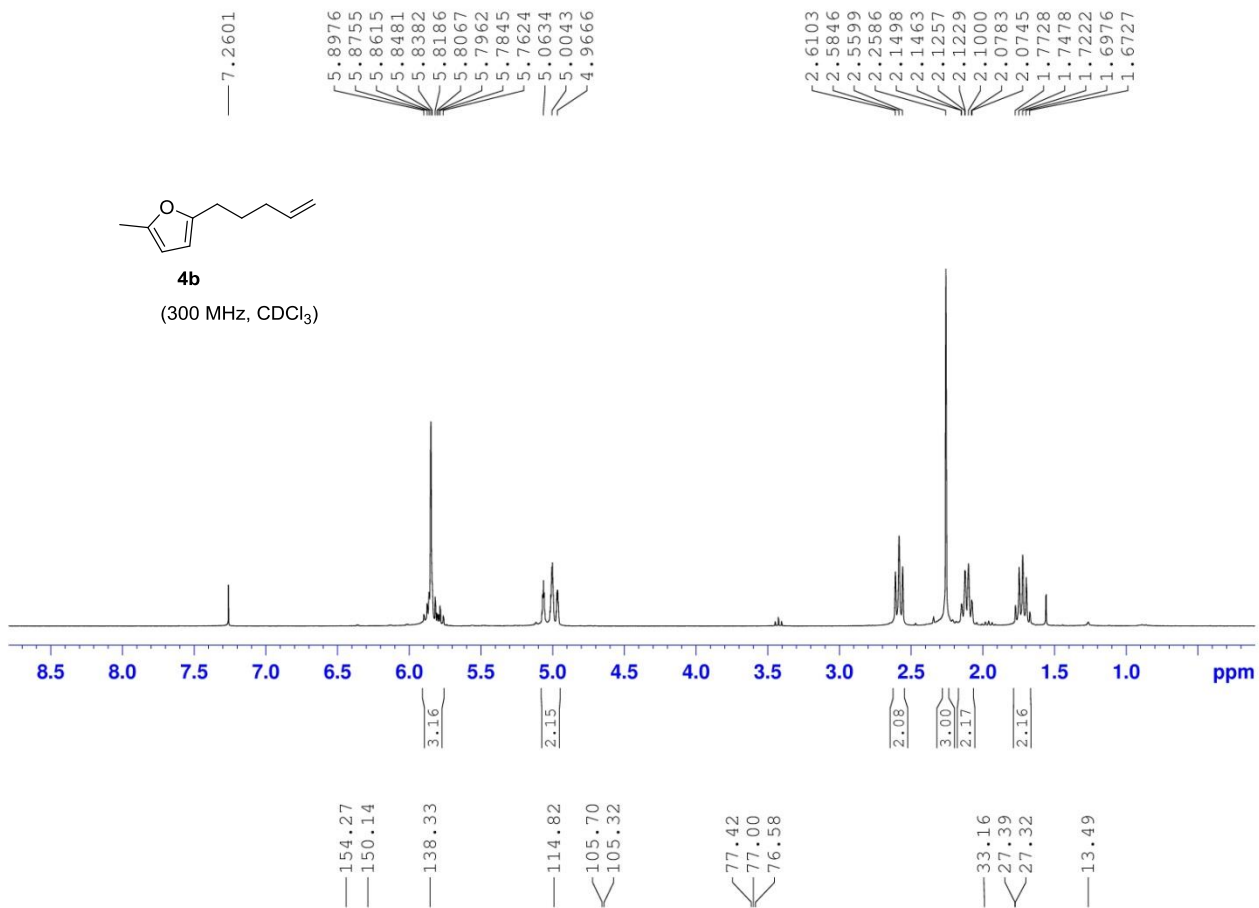
4-Υδροξυ-3-μεθυλ-2-φαινυλκυκλοπεντ-2-ενόνη (**6c**)

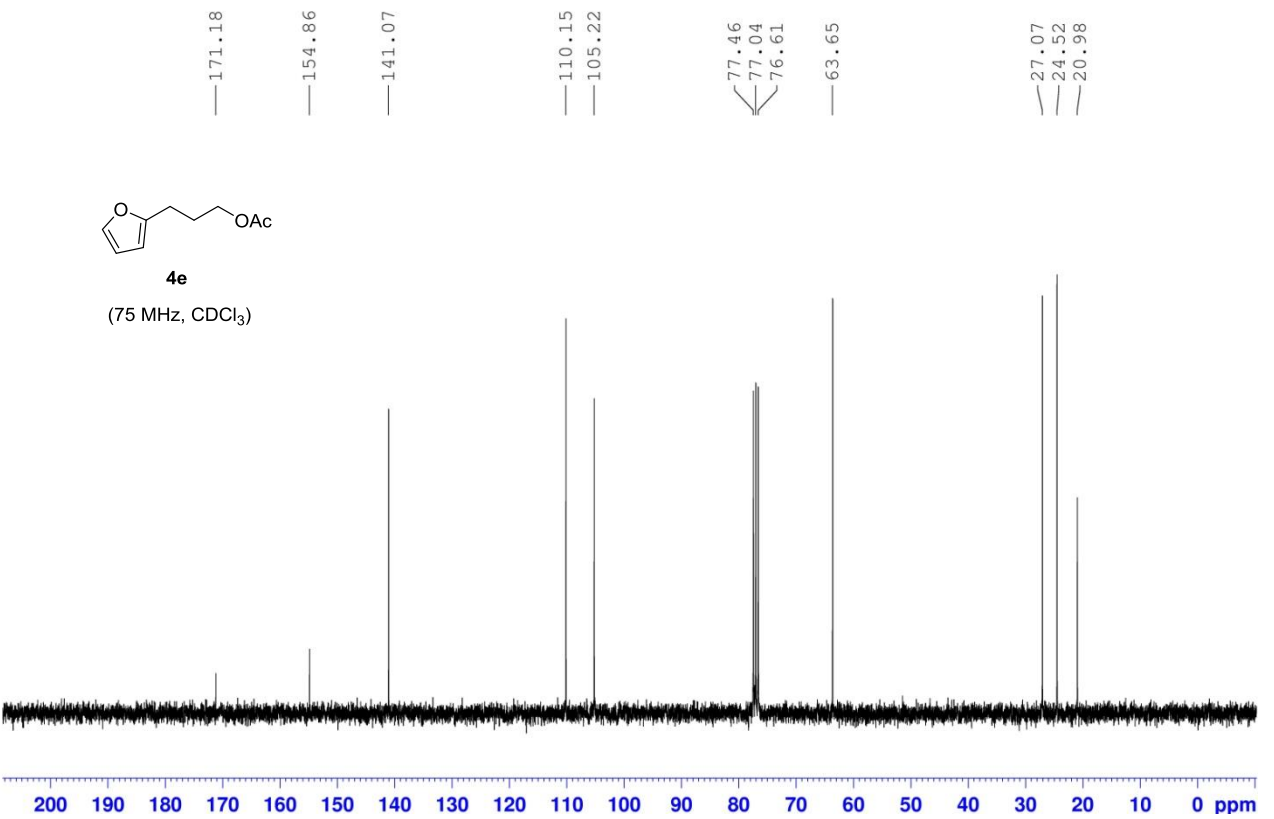
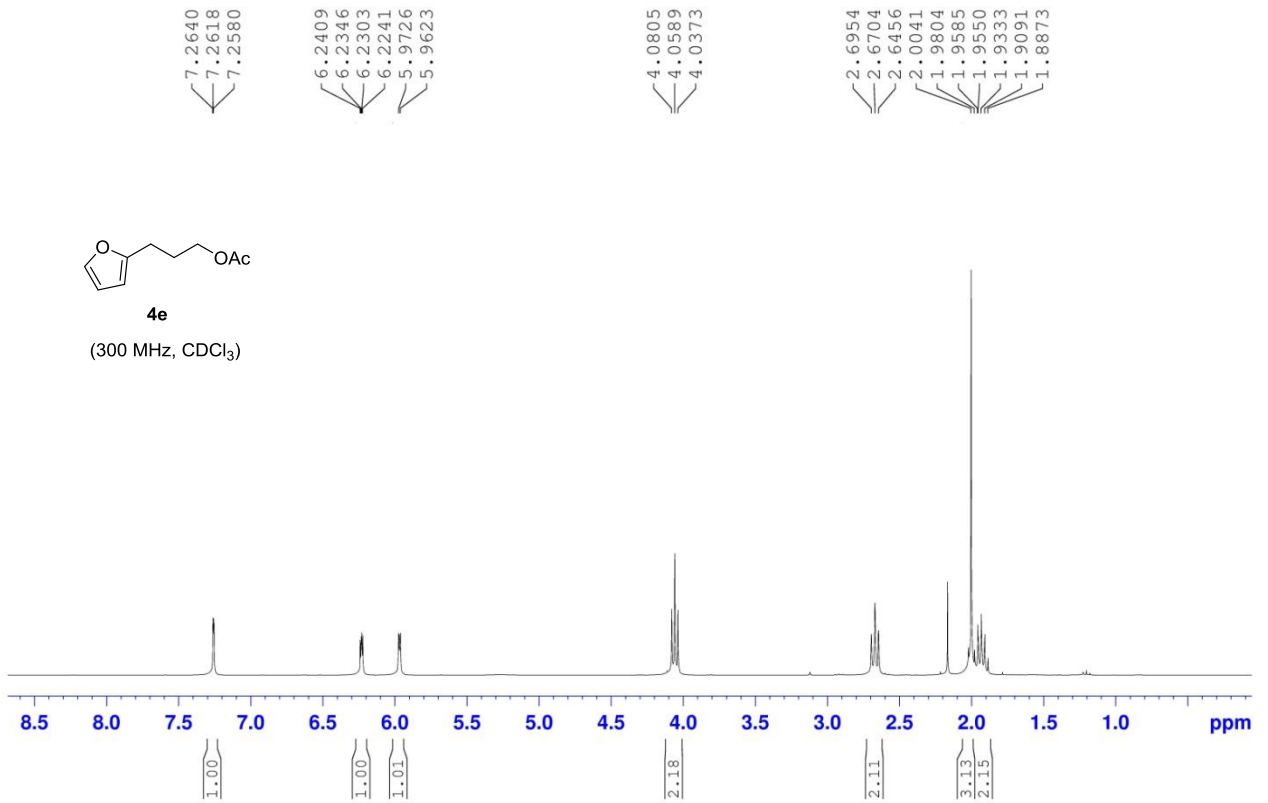
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία όπου έπειτα από φωτοξείδωση του **1b** (83 mg, 0.5 mmol) και απομάκρυνση της MeOH (6 mL) προστέθηκαν Me_2S (146 μL , 2 mmol) και Et_3N (70 μL , 0.5 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από 12 ώρες όπως διαπιστώθηκε από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας 1:1). Απόδοση 60% (58 mg).

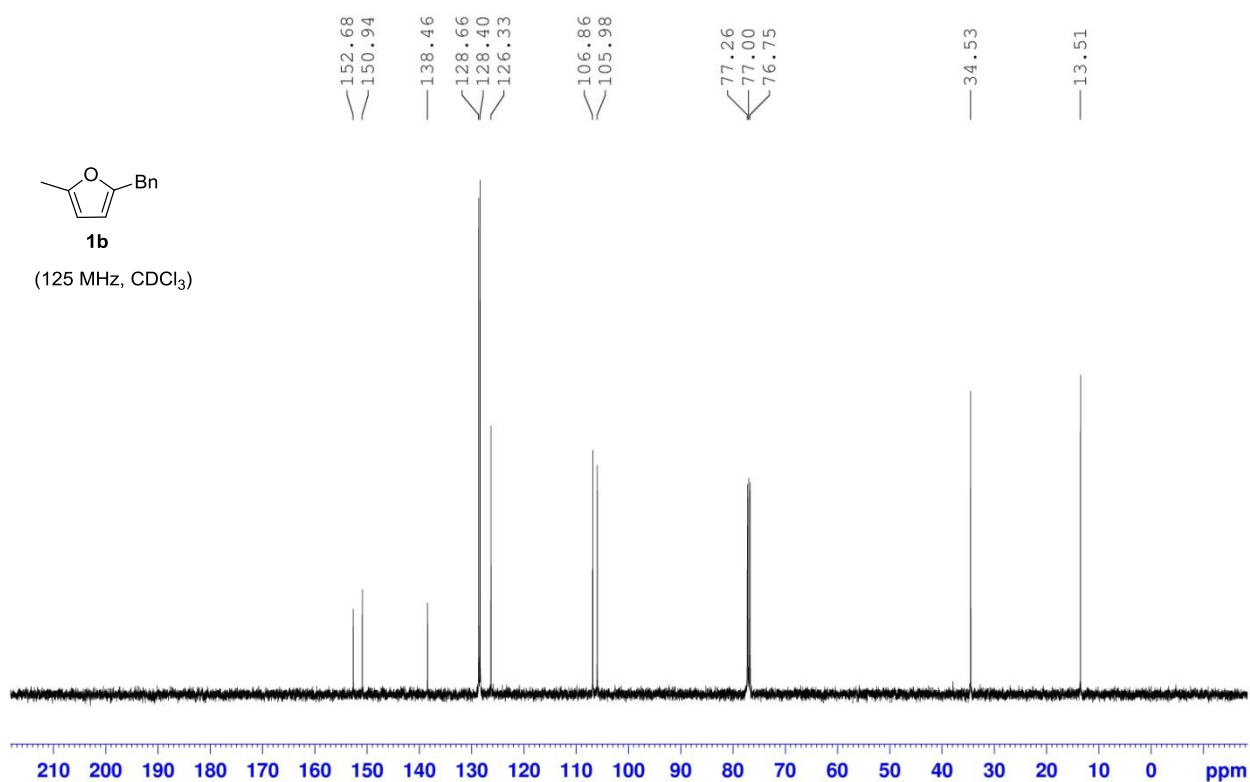
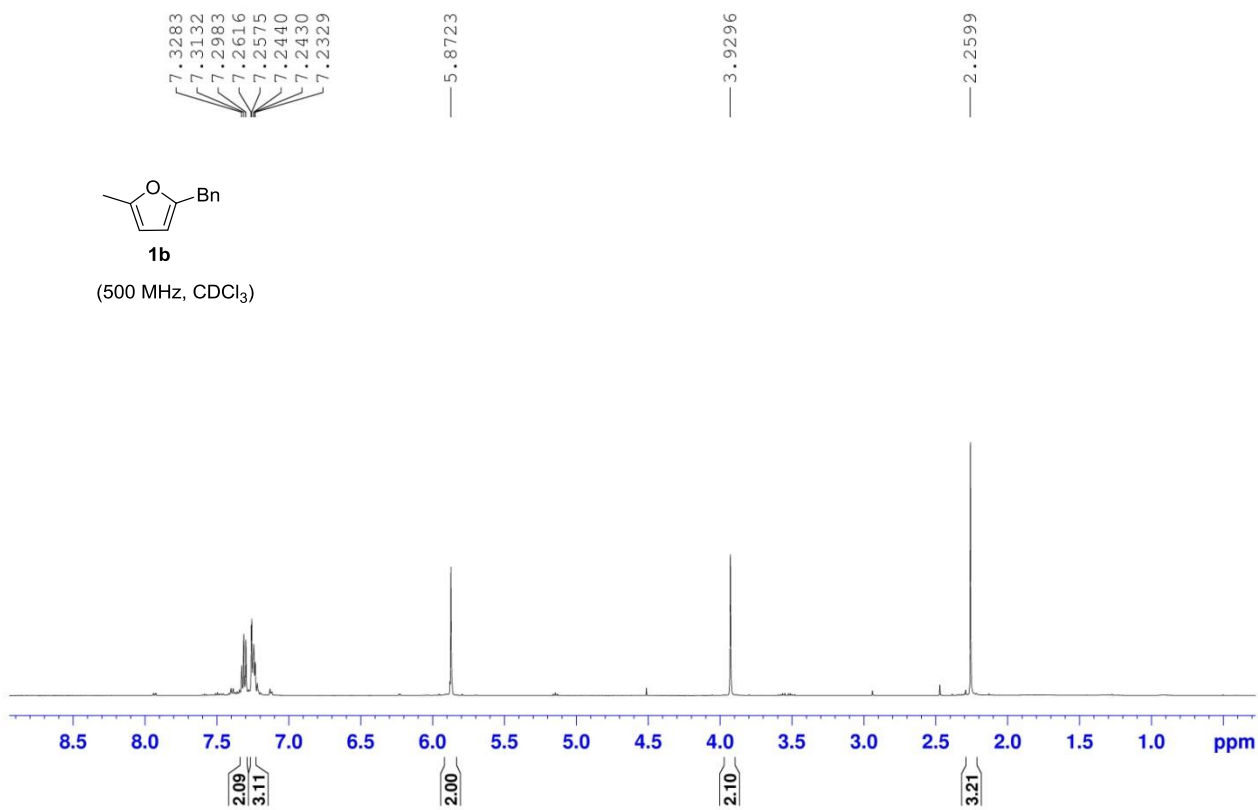
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=7.1$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.93 (dd, $J_1=18.4$ Hz, $J_2=6.3$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J_1=18.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 203.5, 169.6, 141.2, 130.8, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 71.5, 44.7, 14.6 ppm.

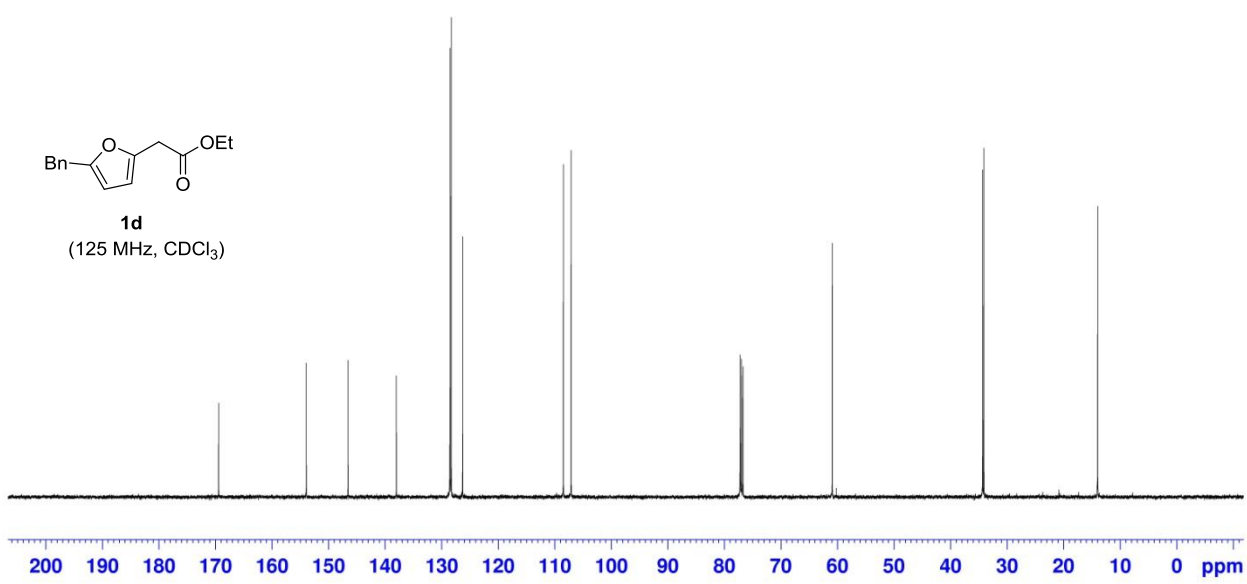
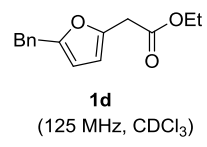
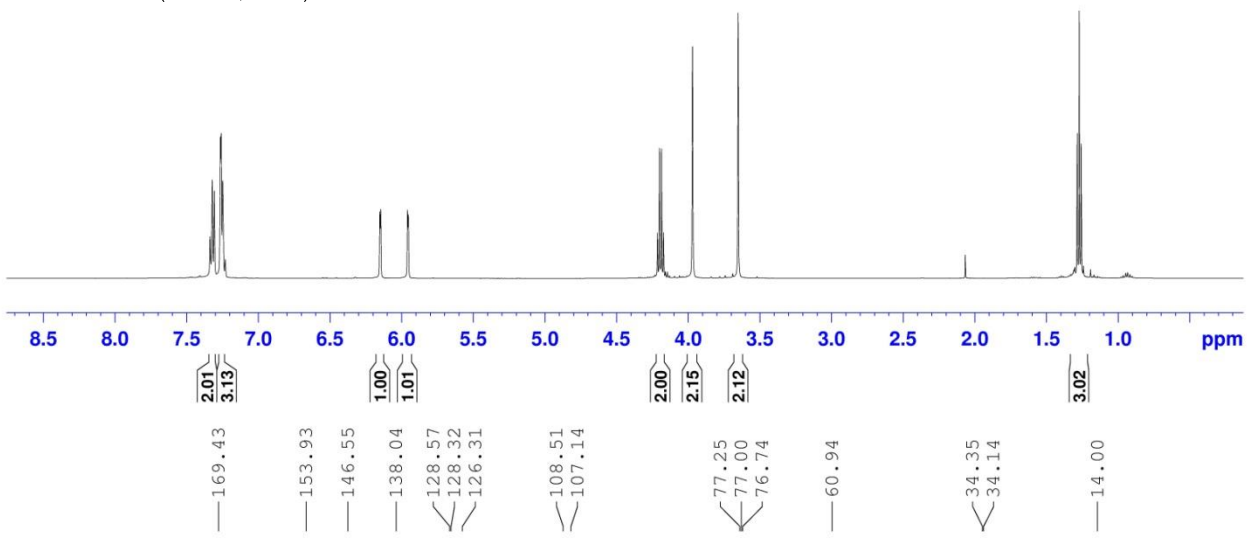
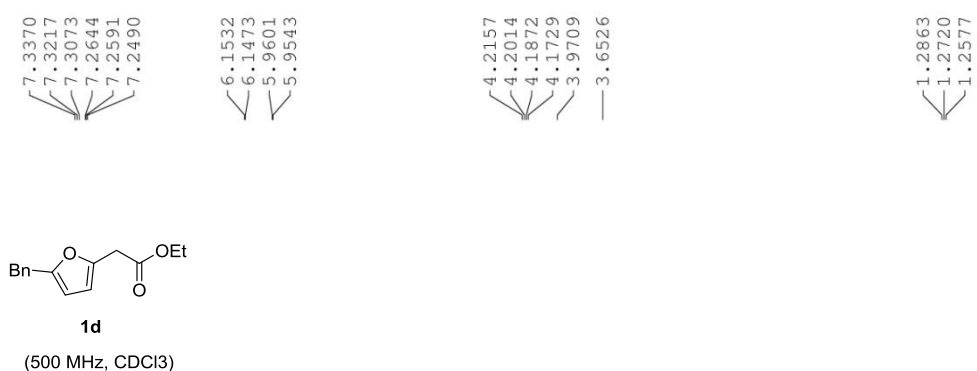
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR

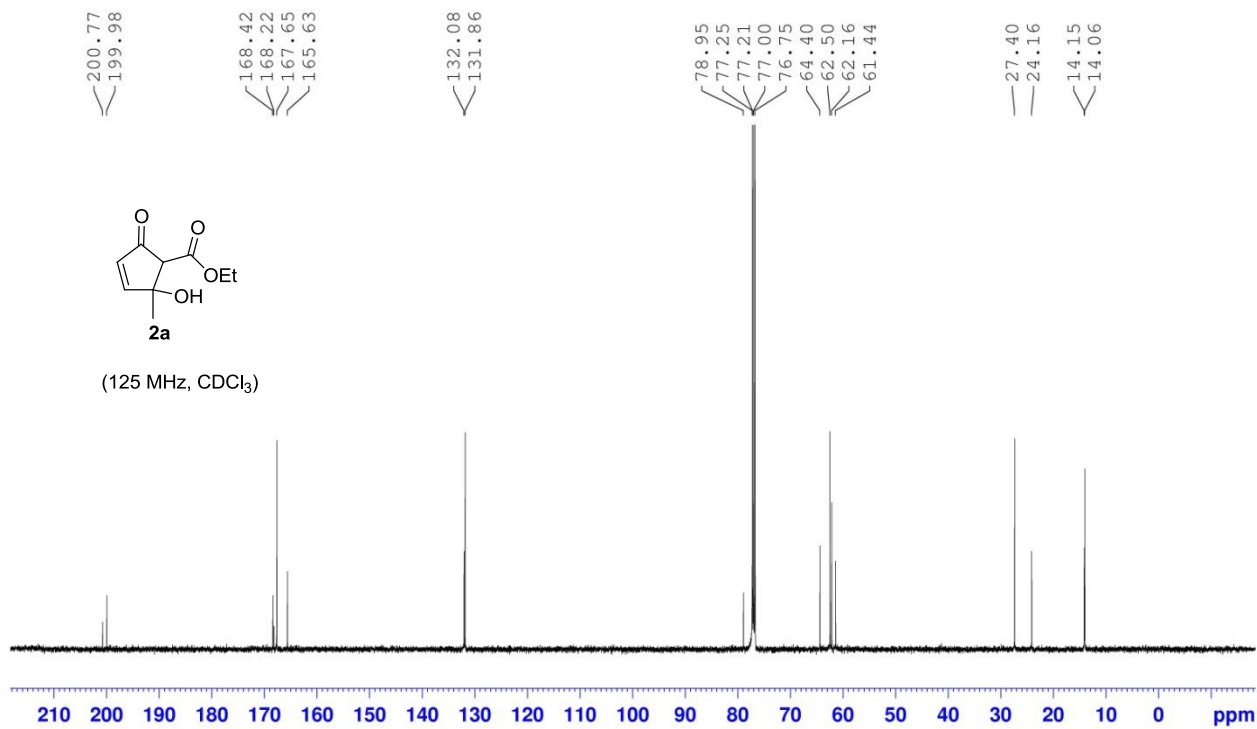
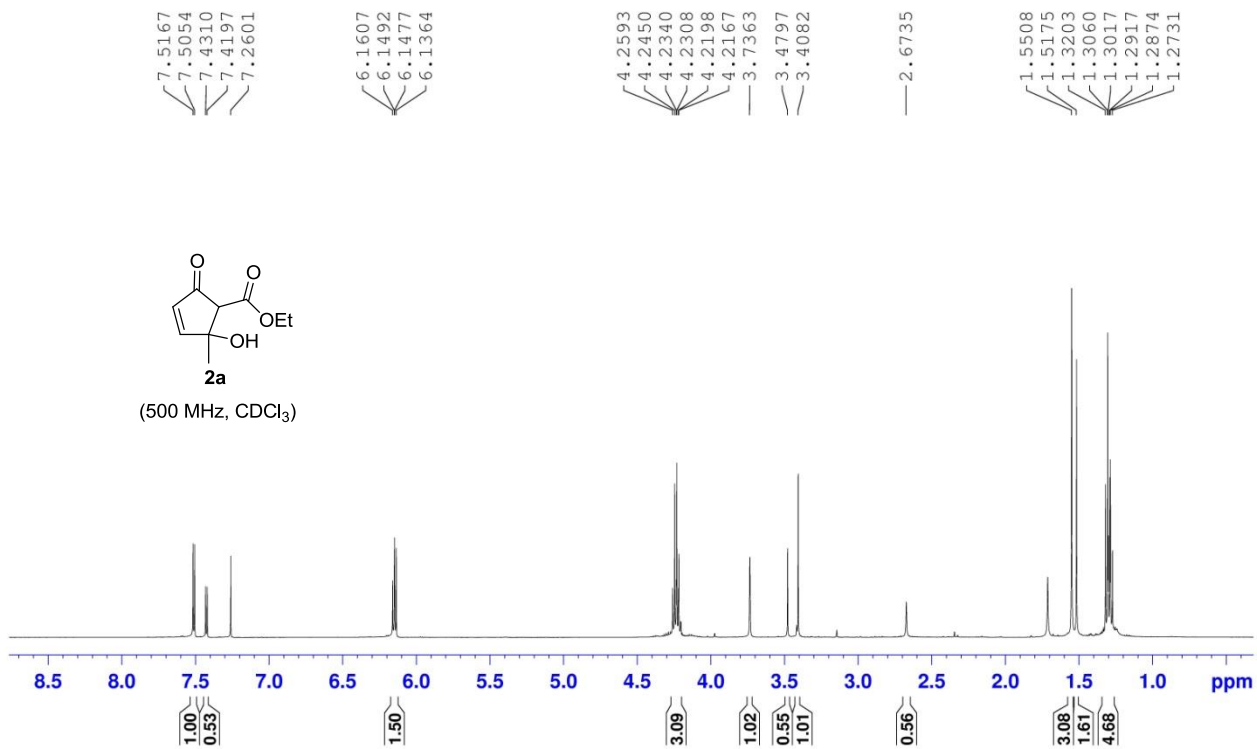


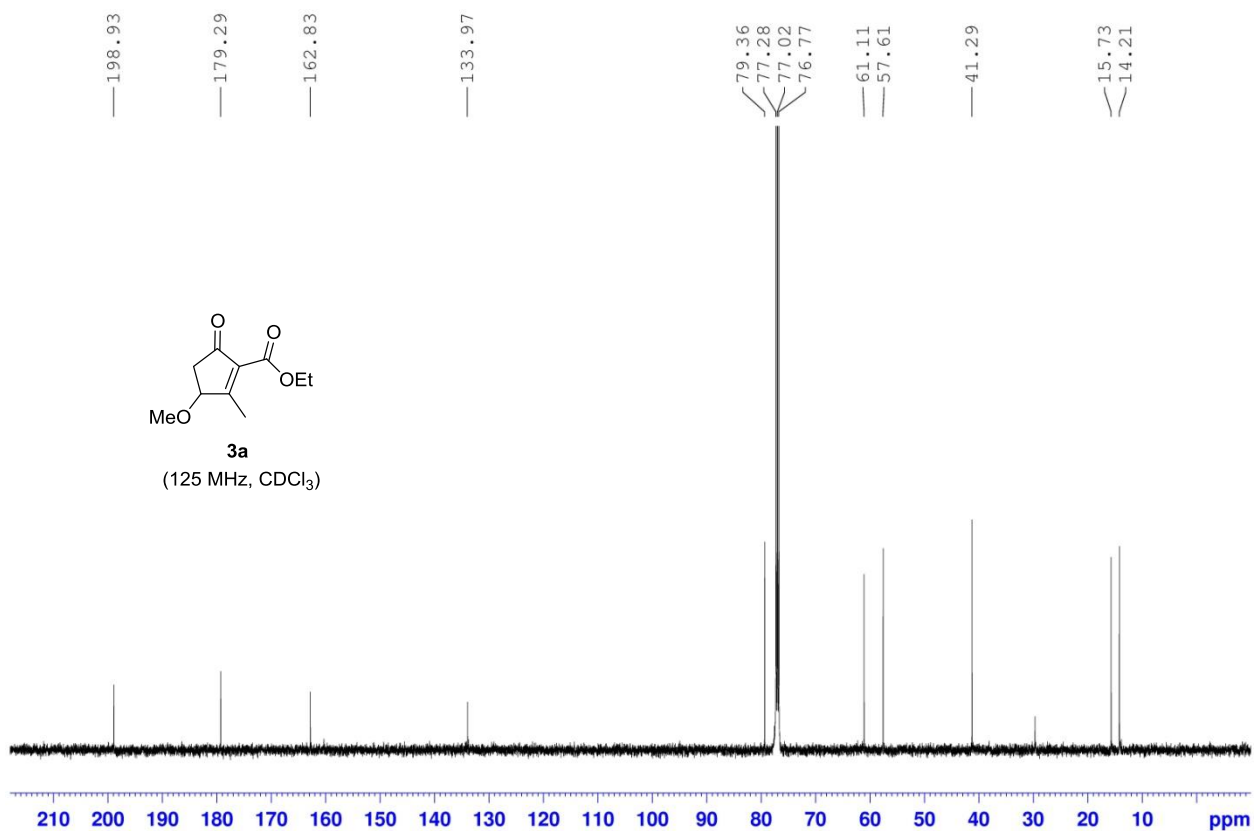
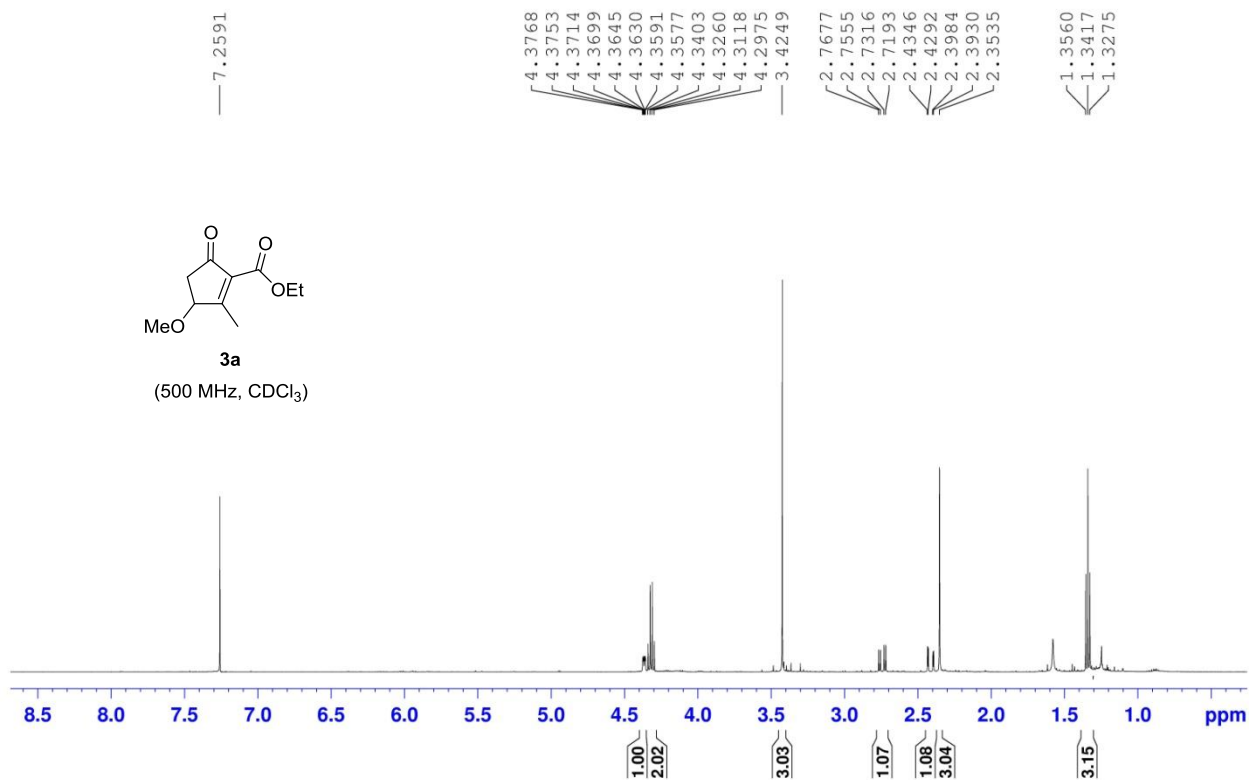


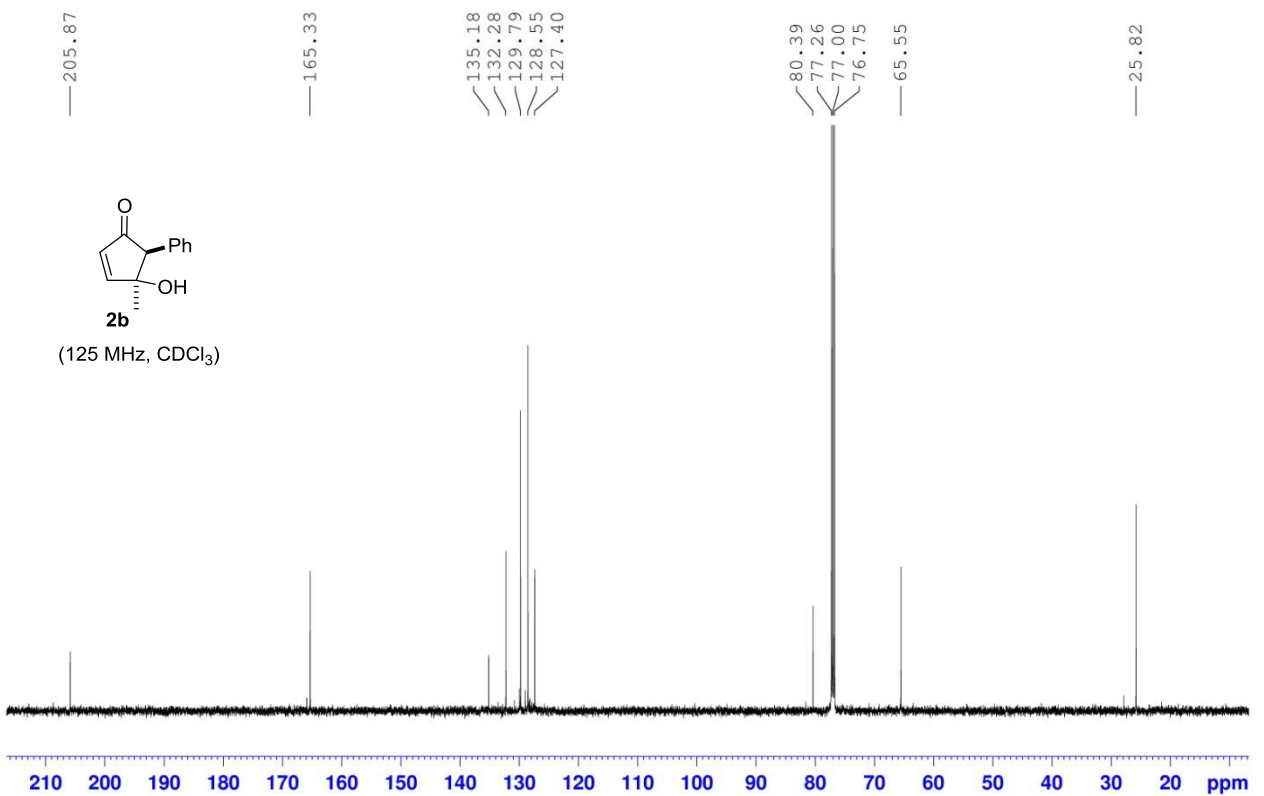
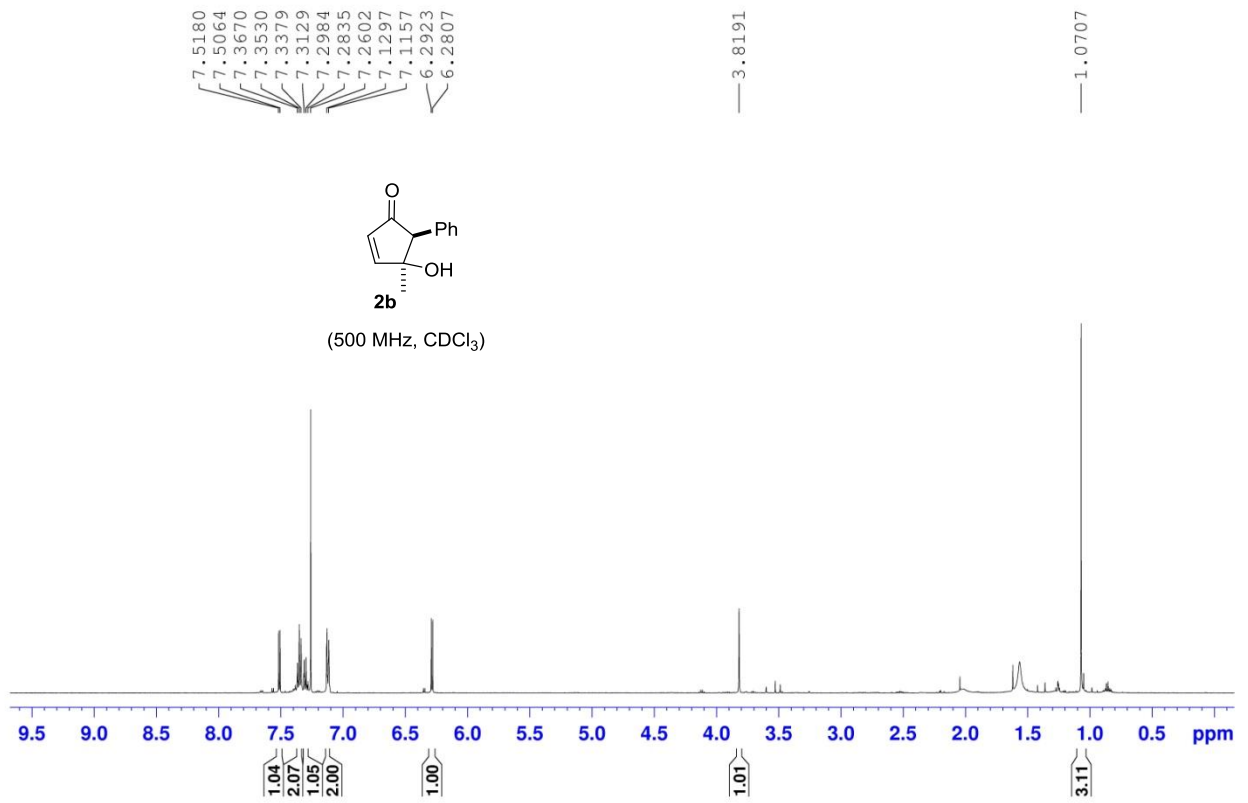


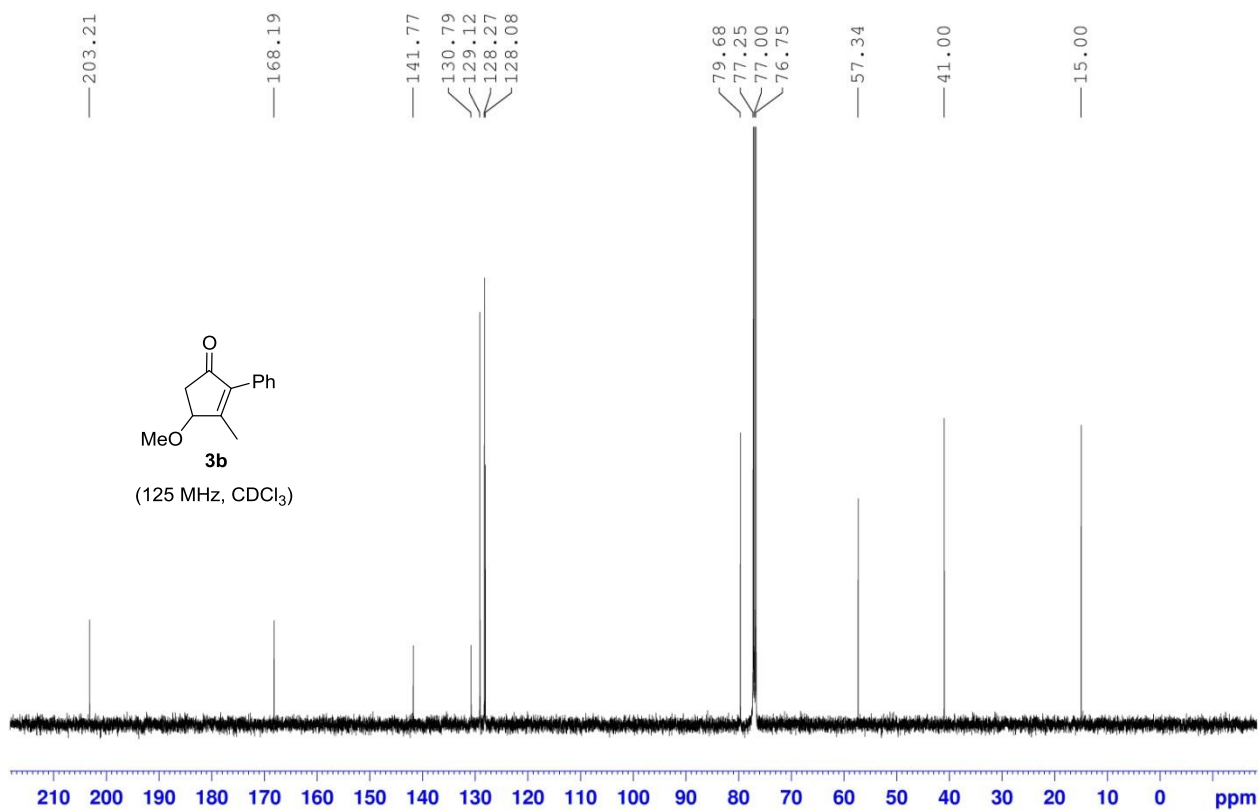
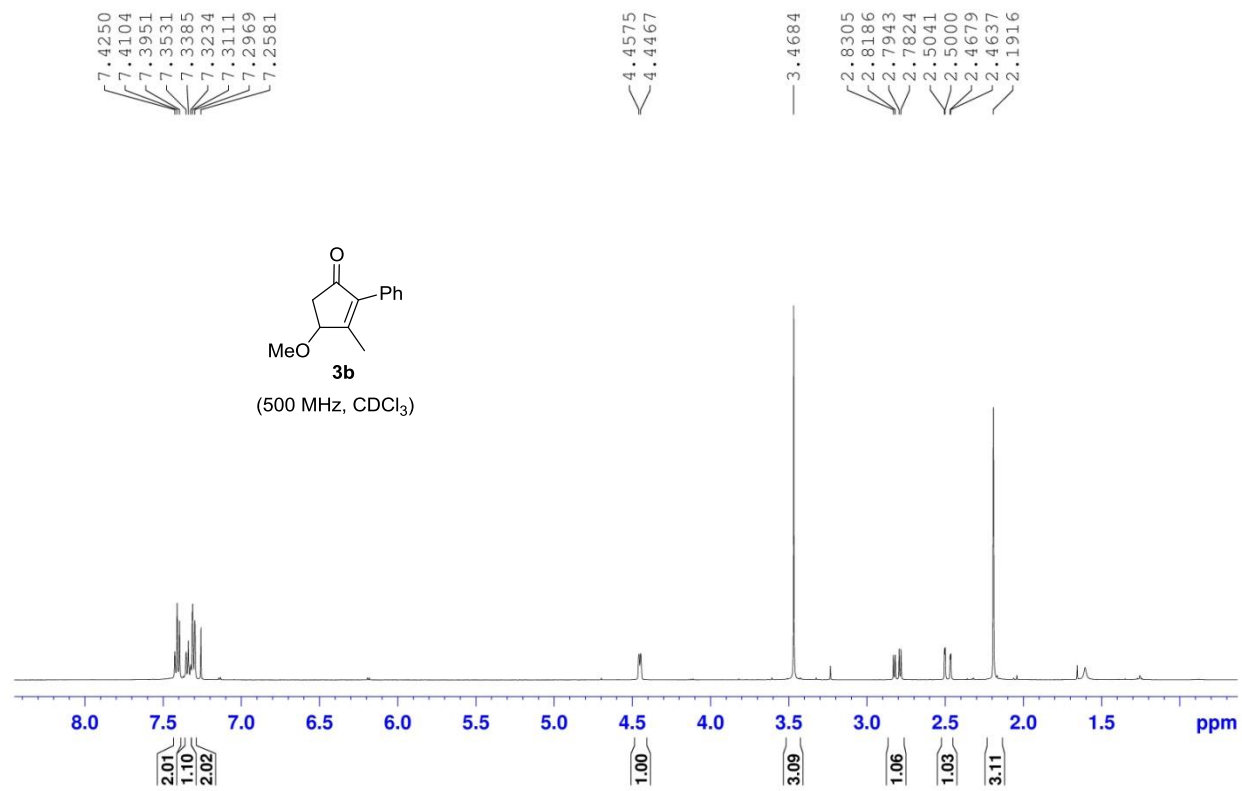


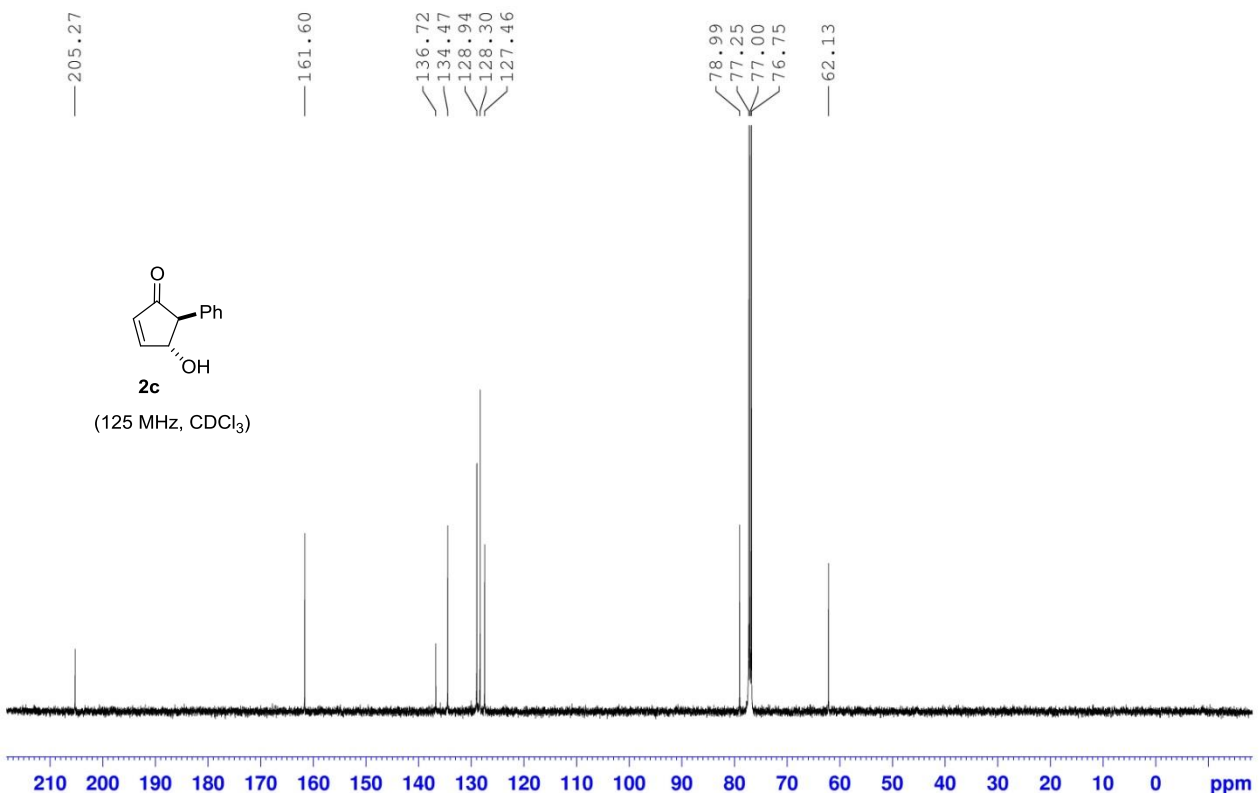
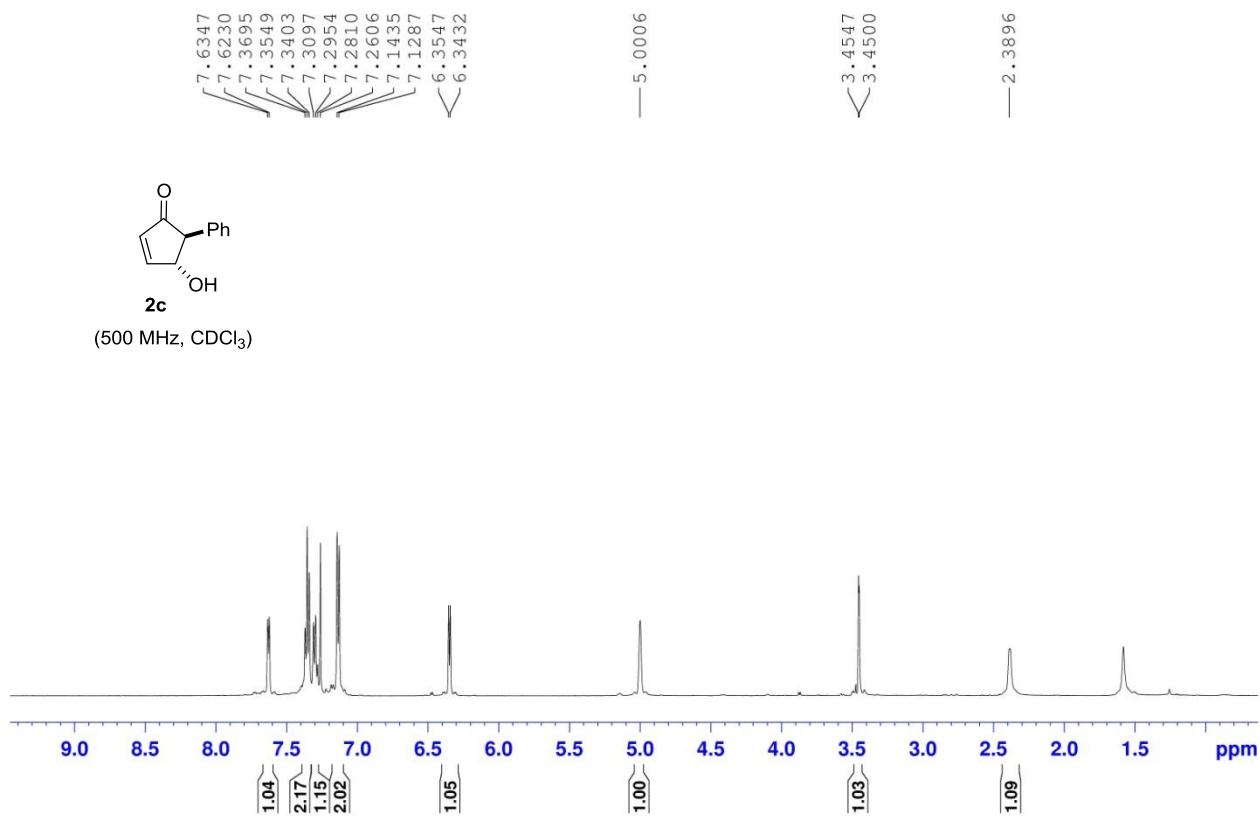


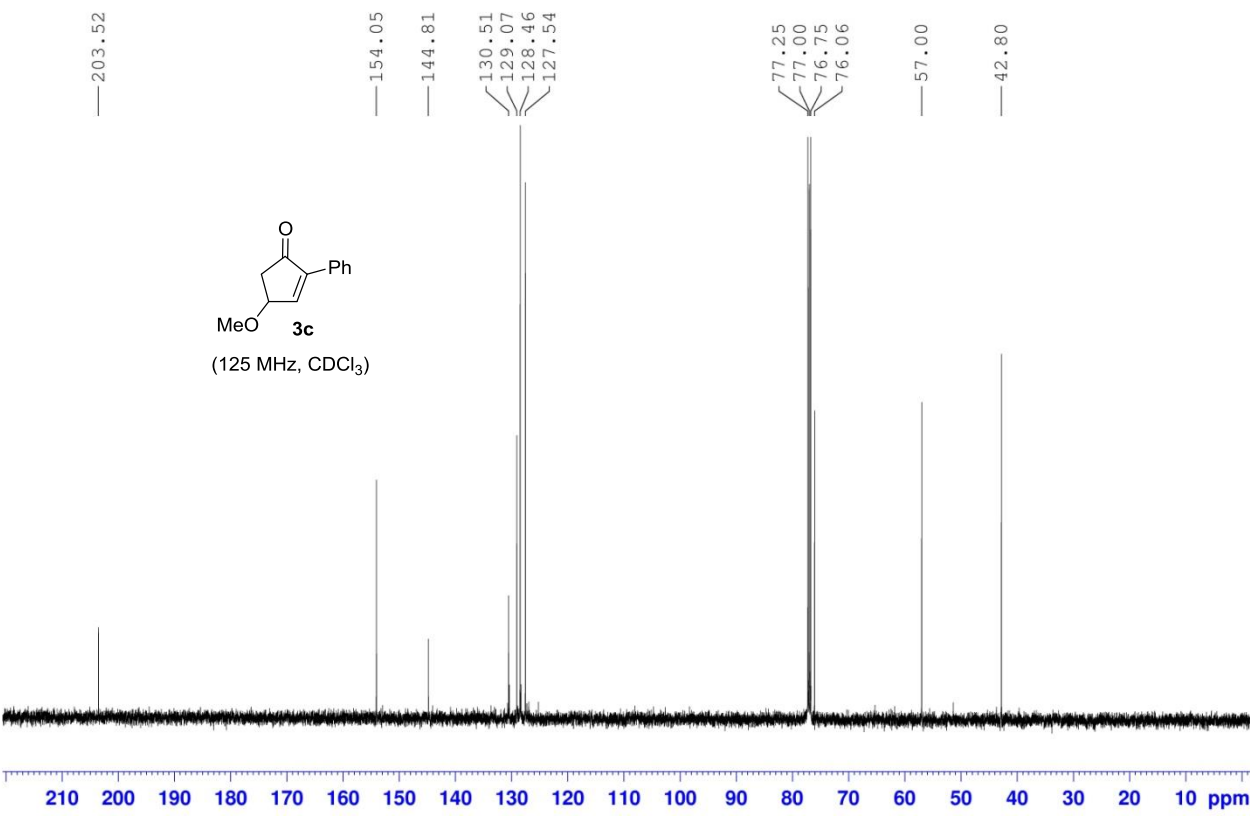
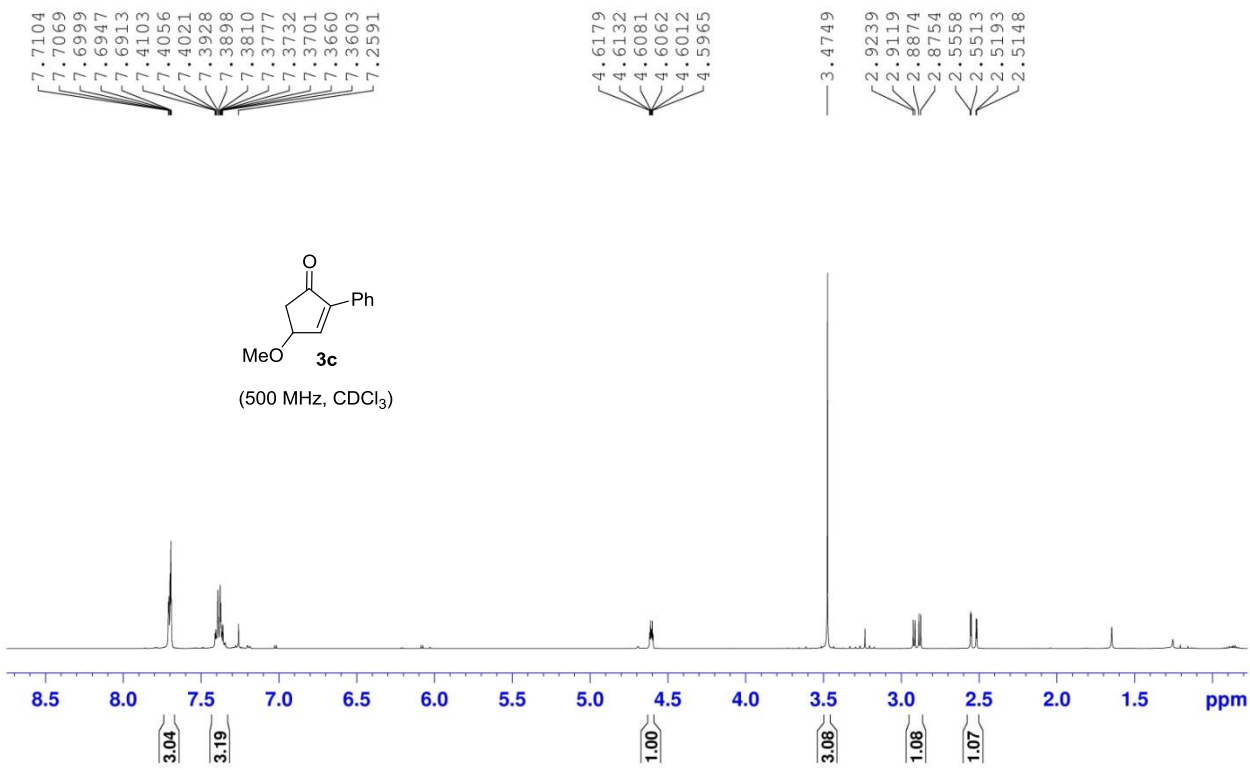


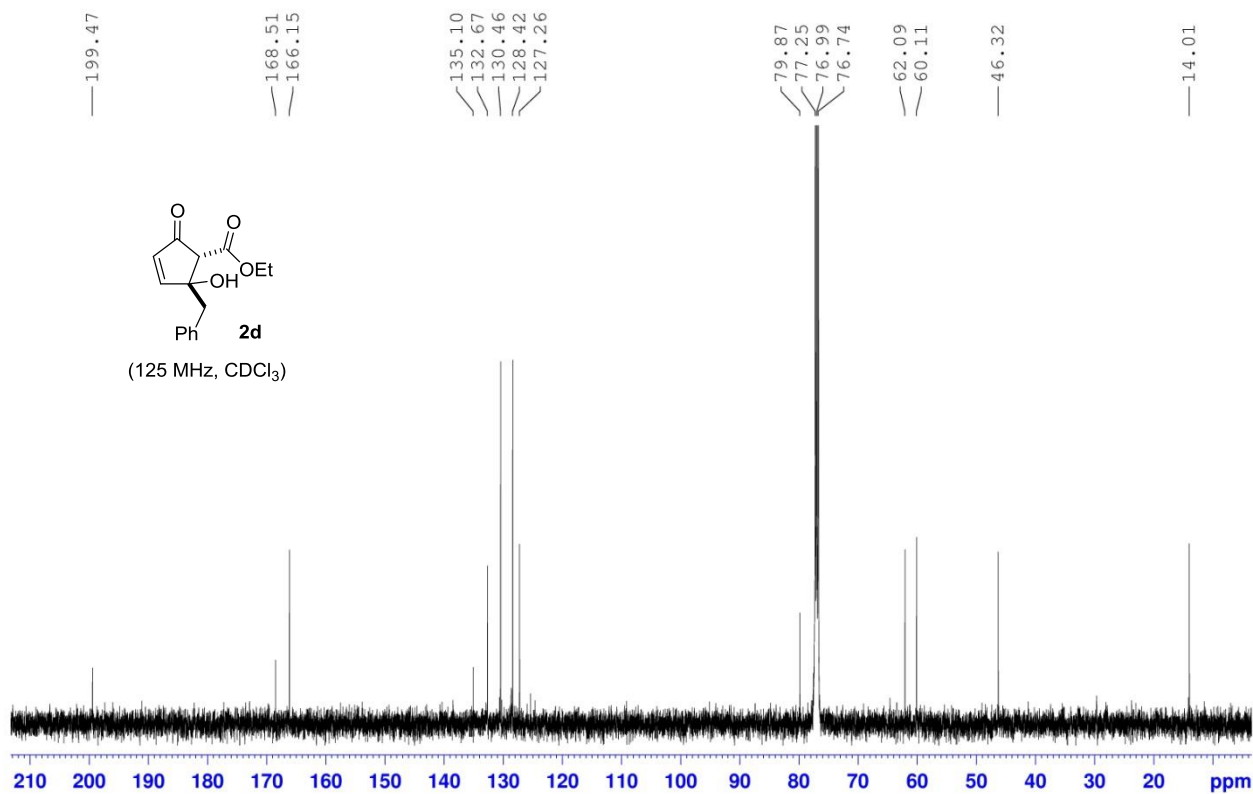
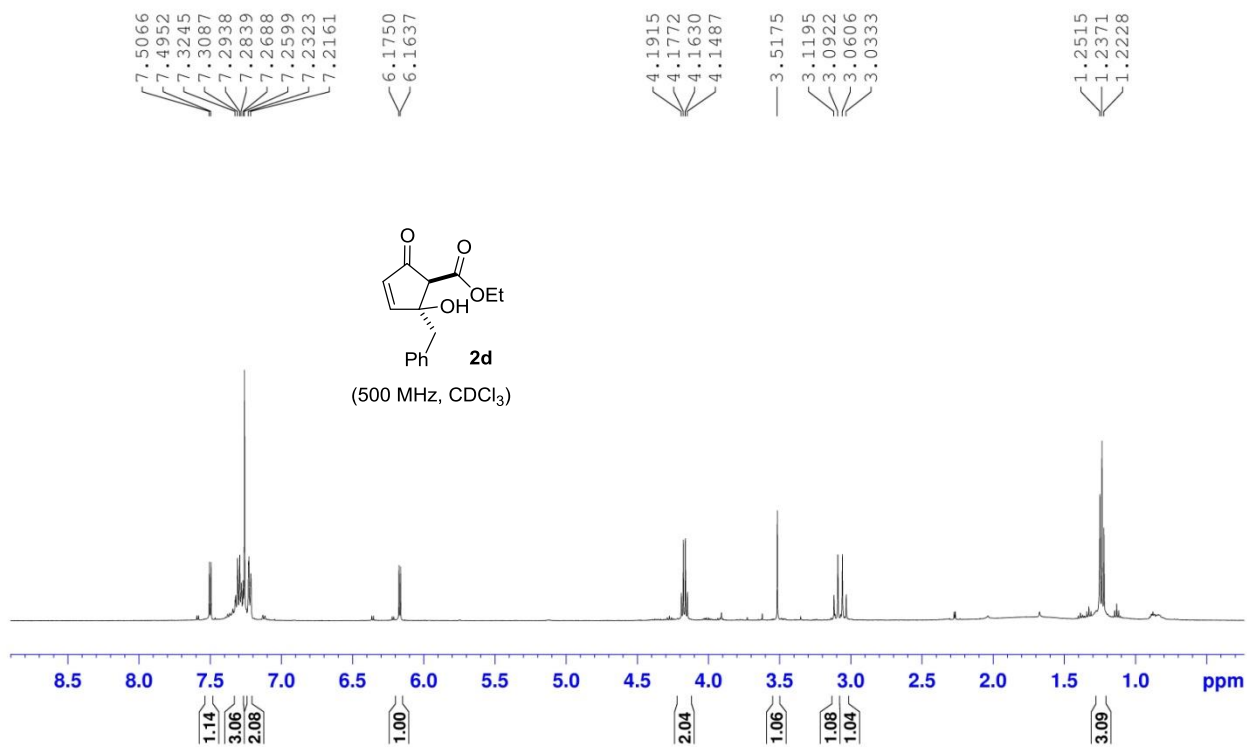


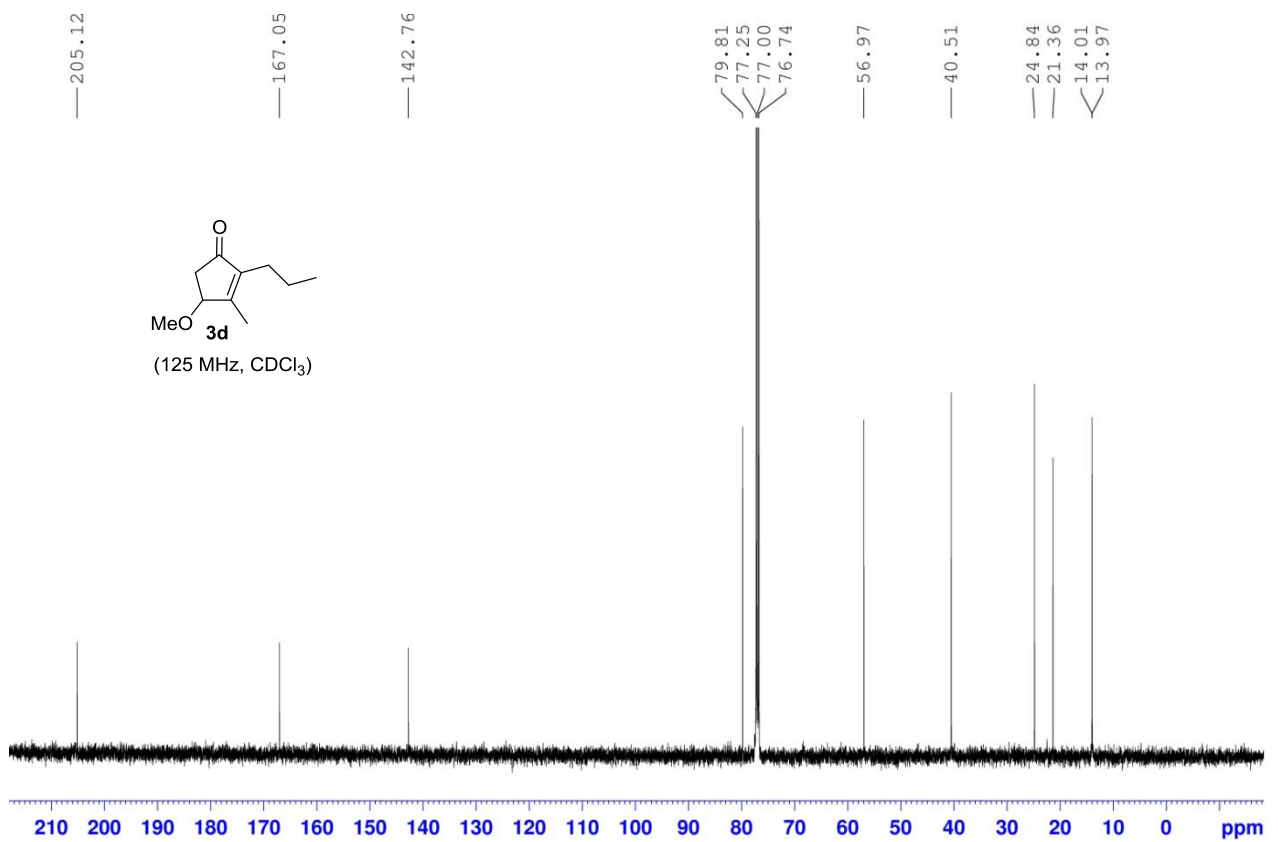
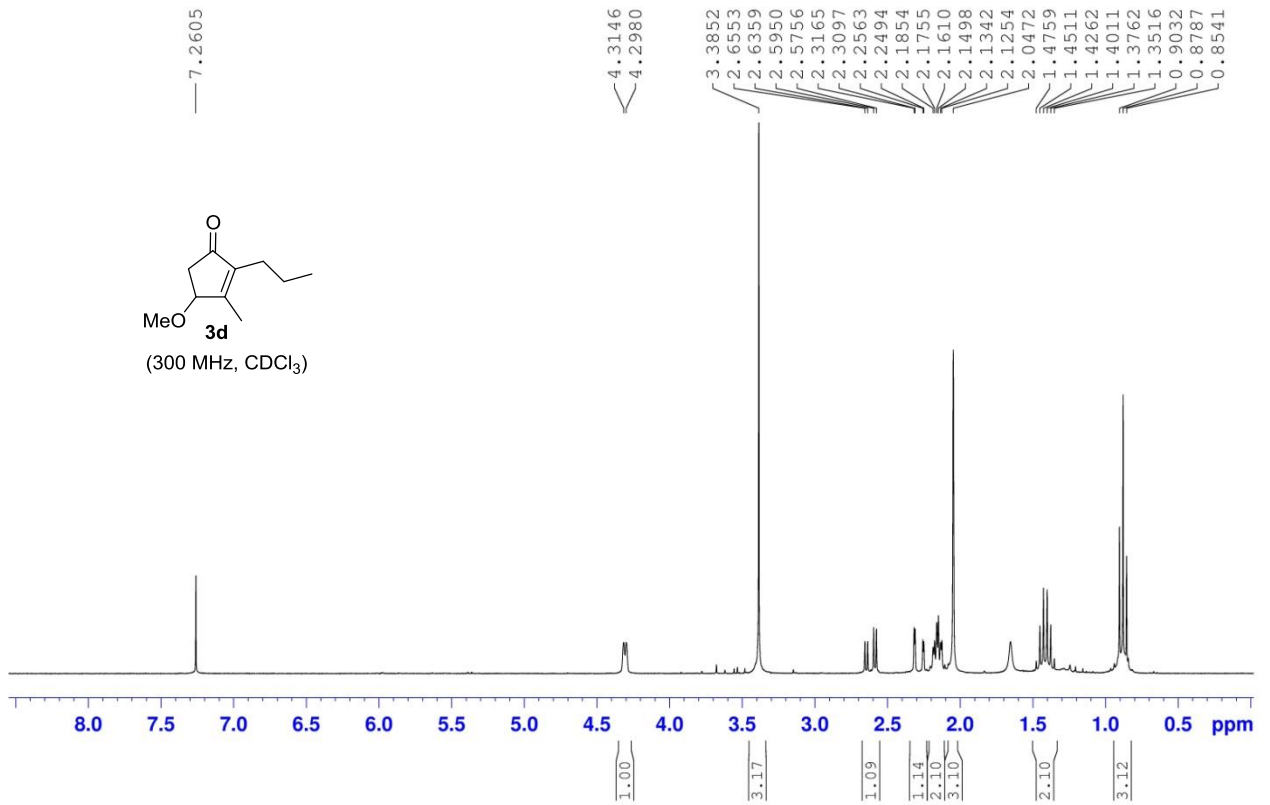


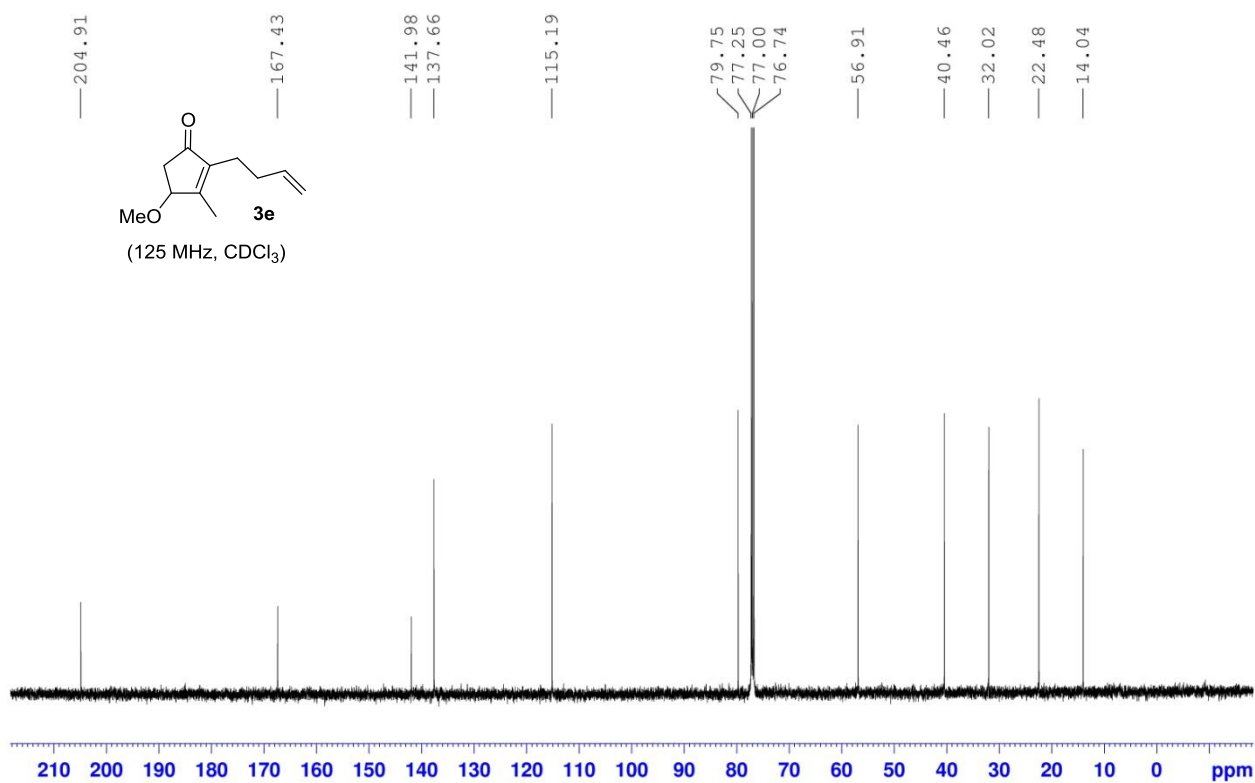
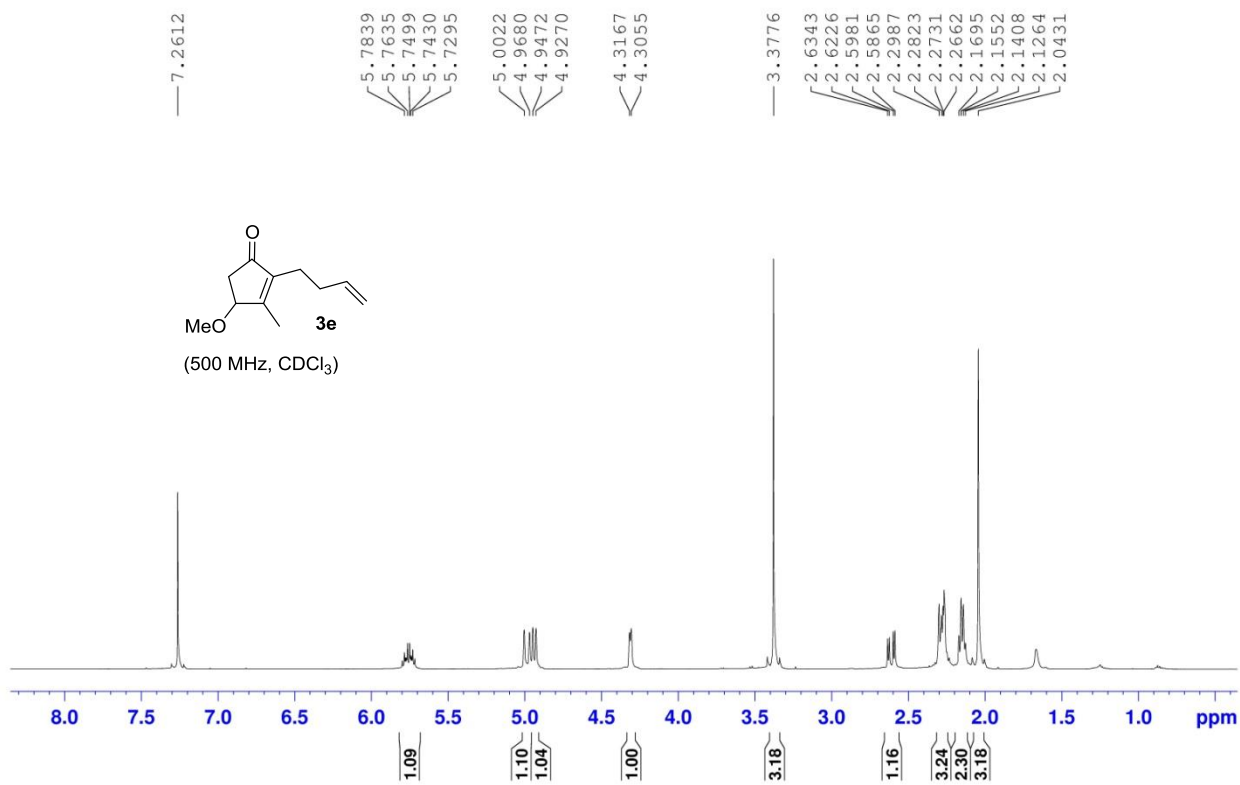


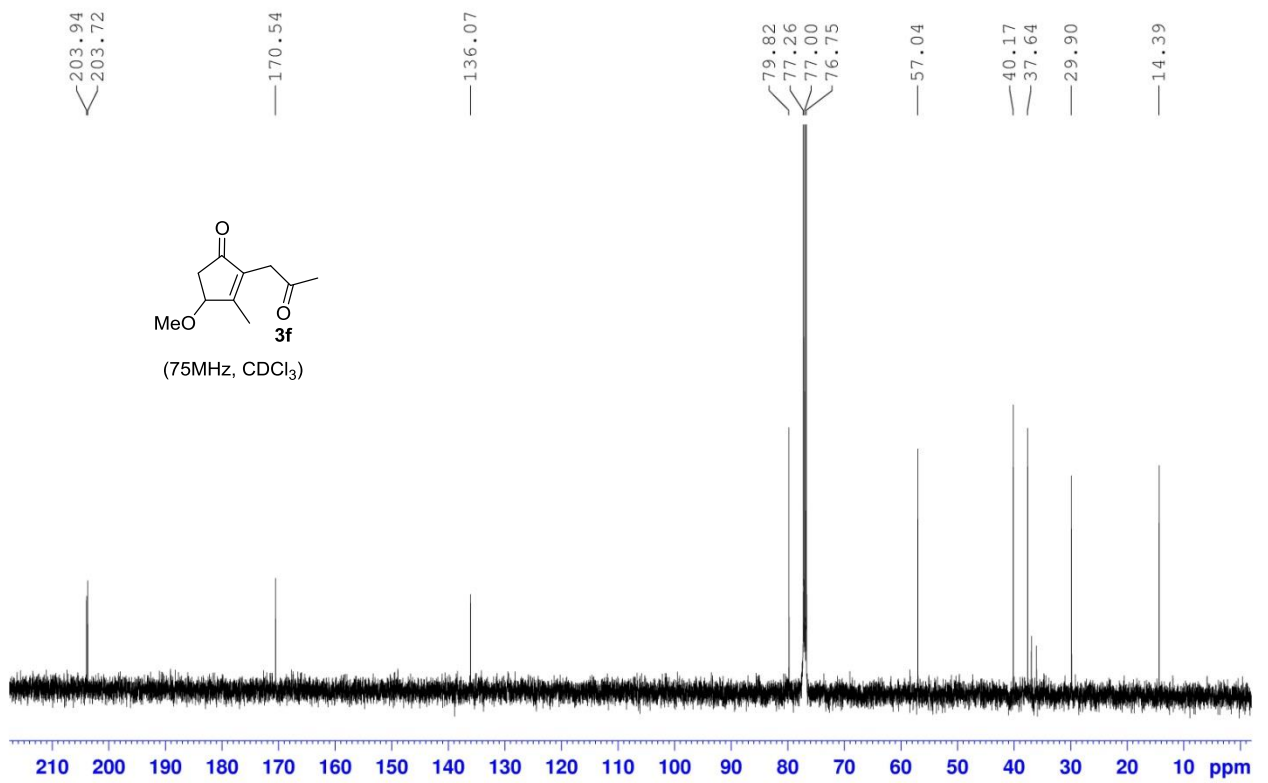
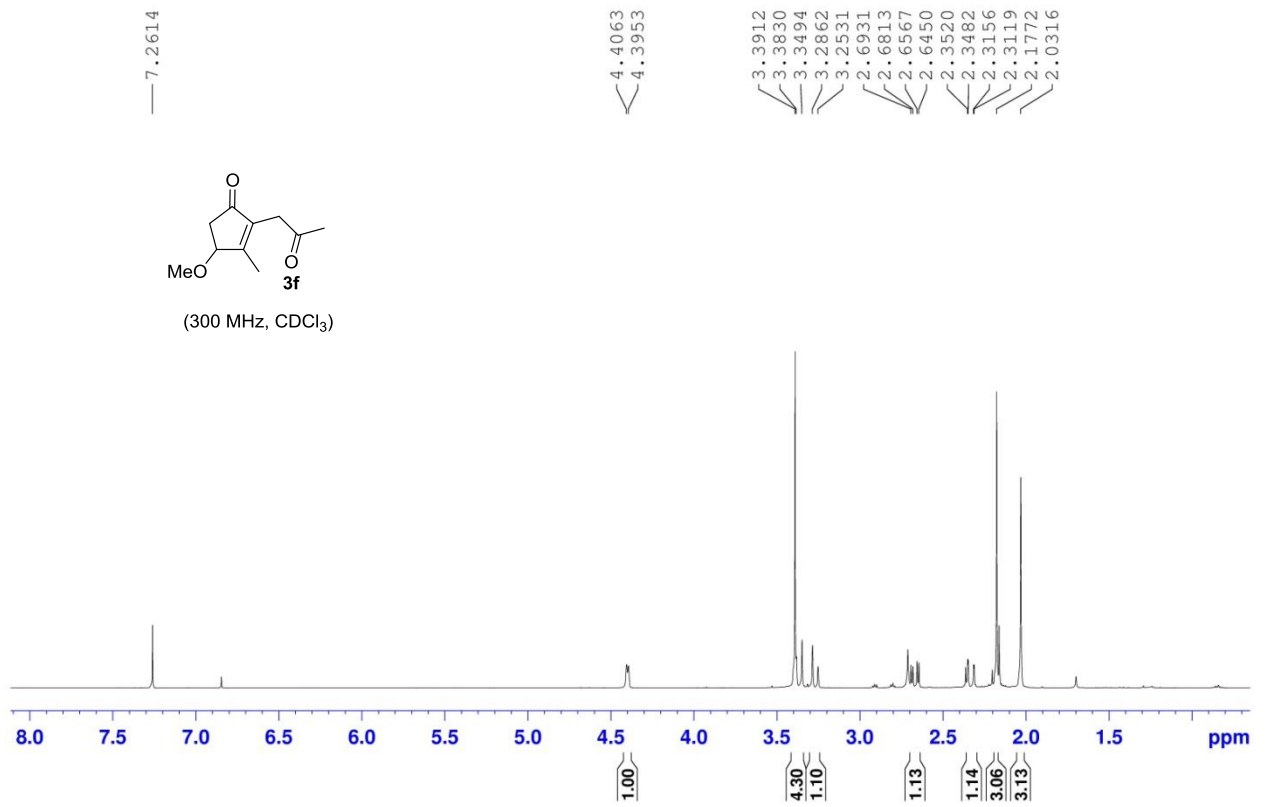


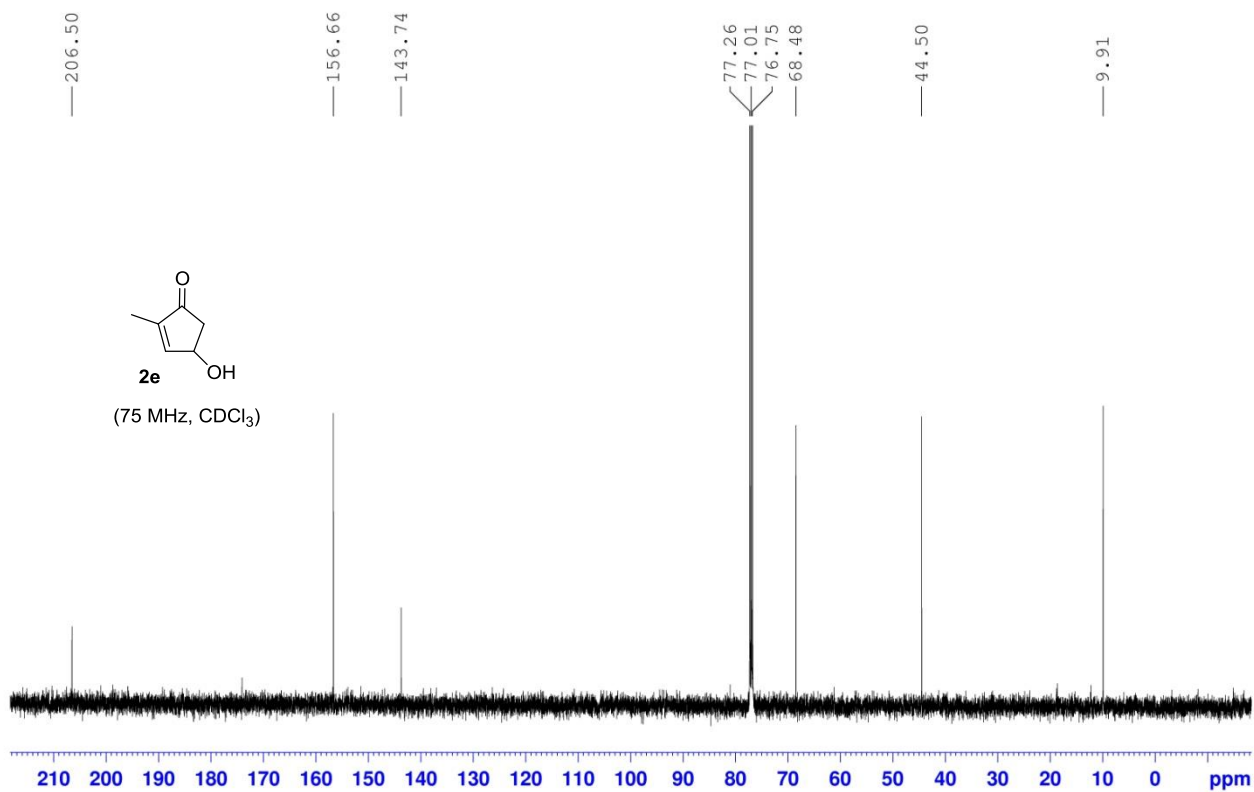
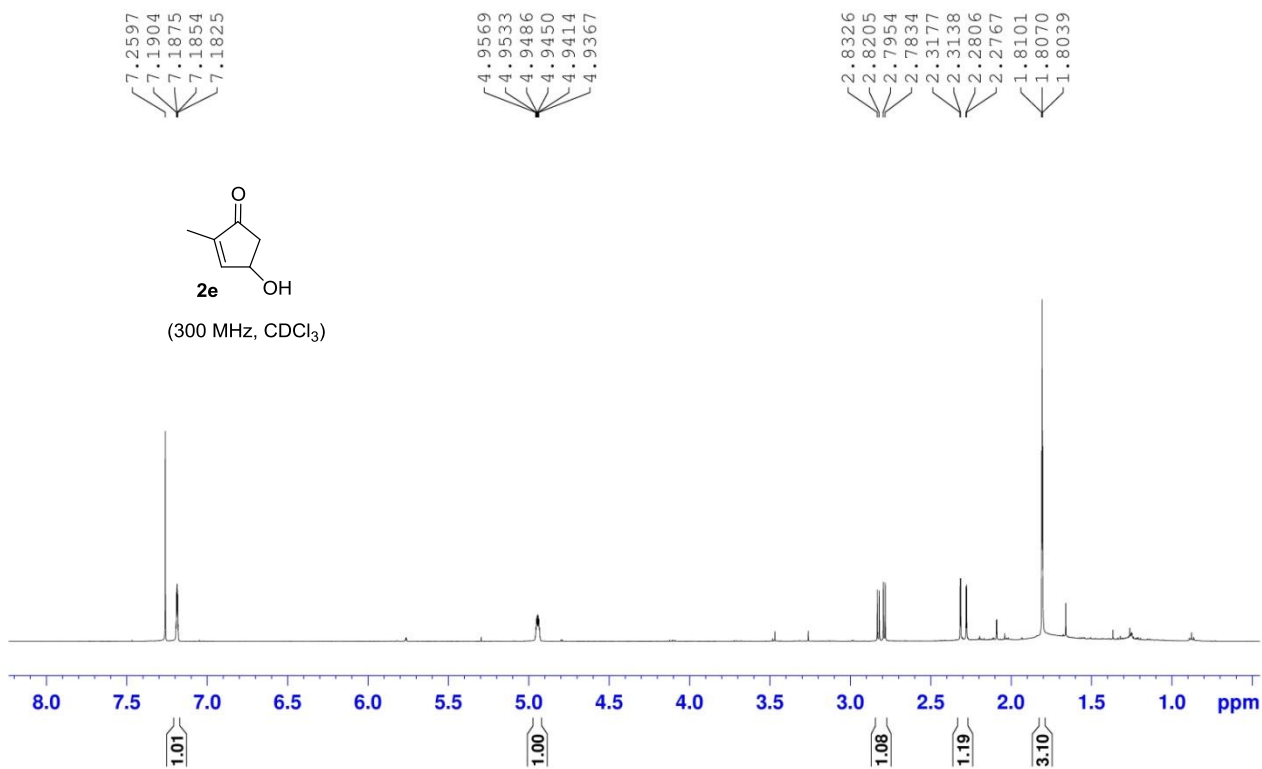


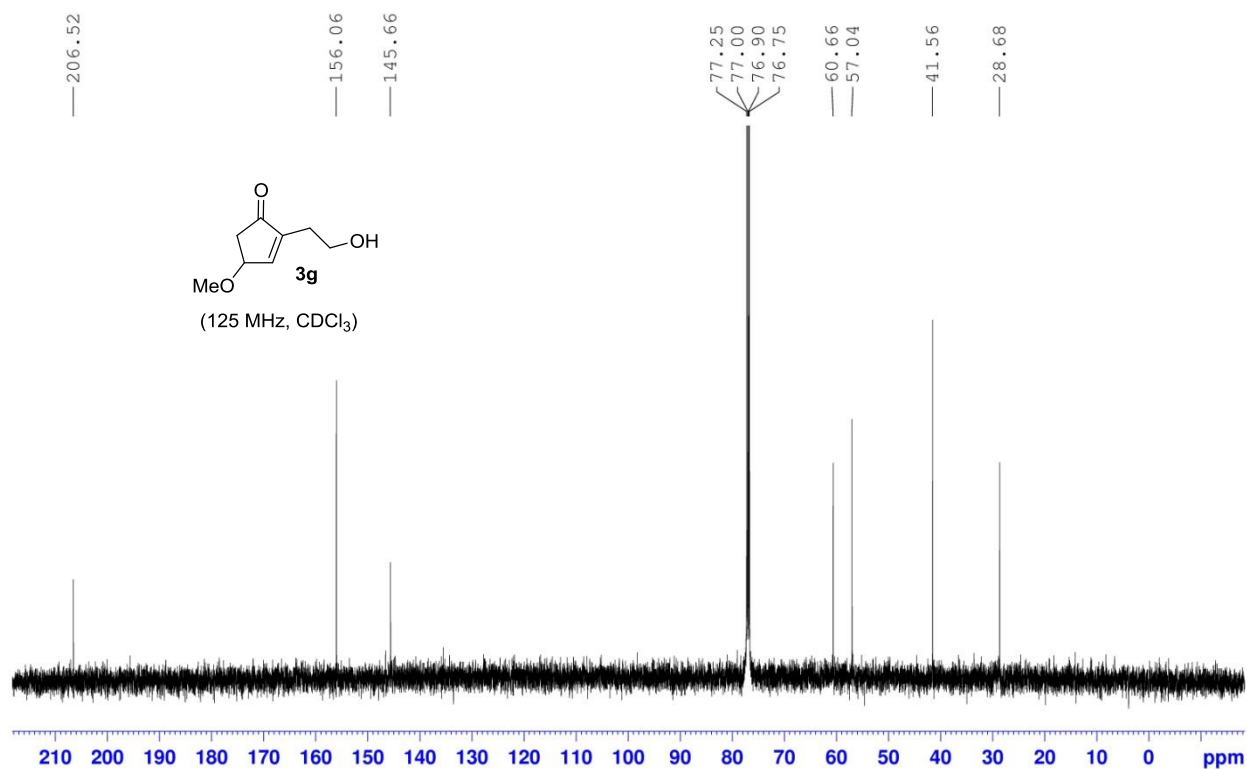
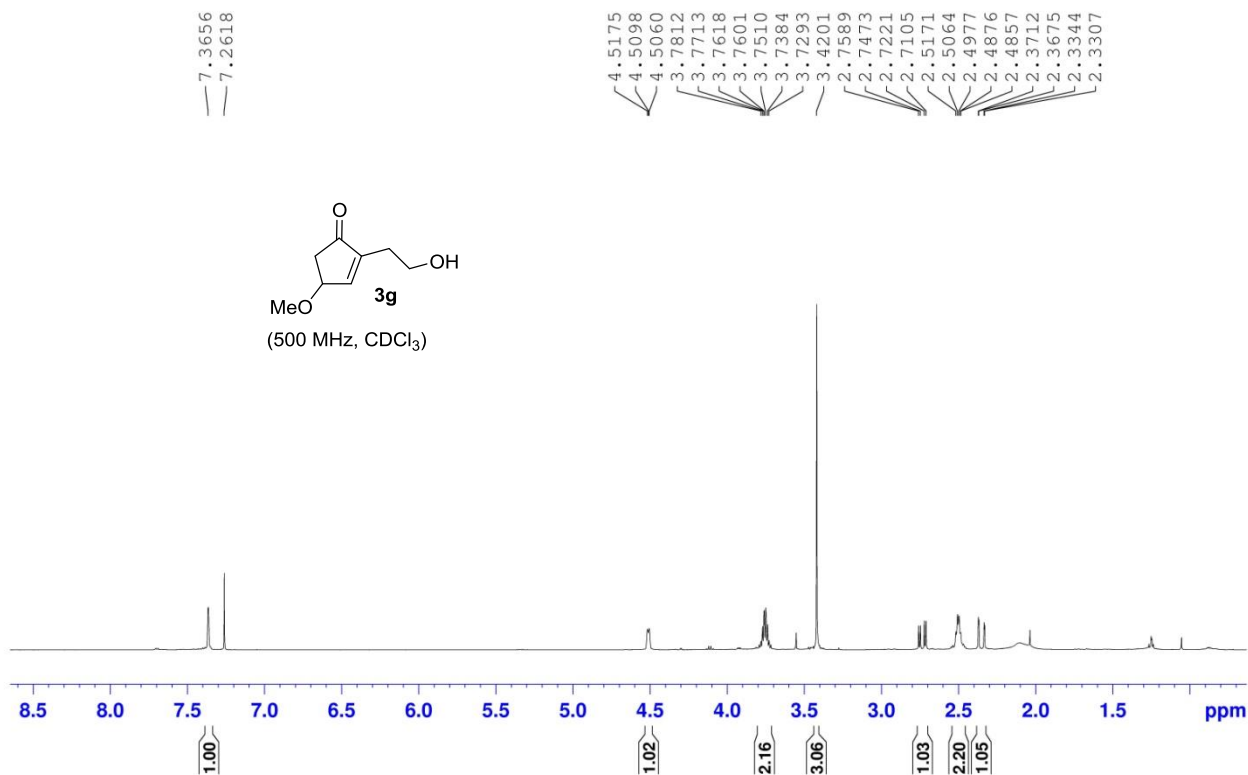


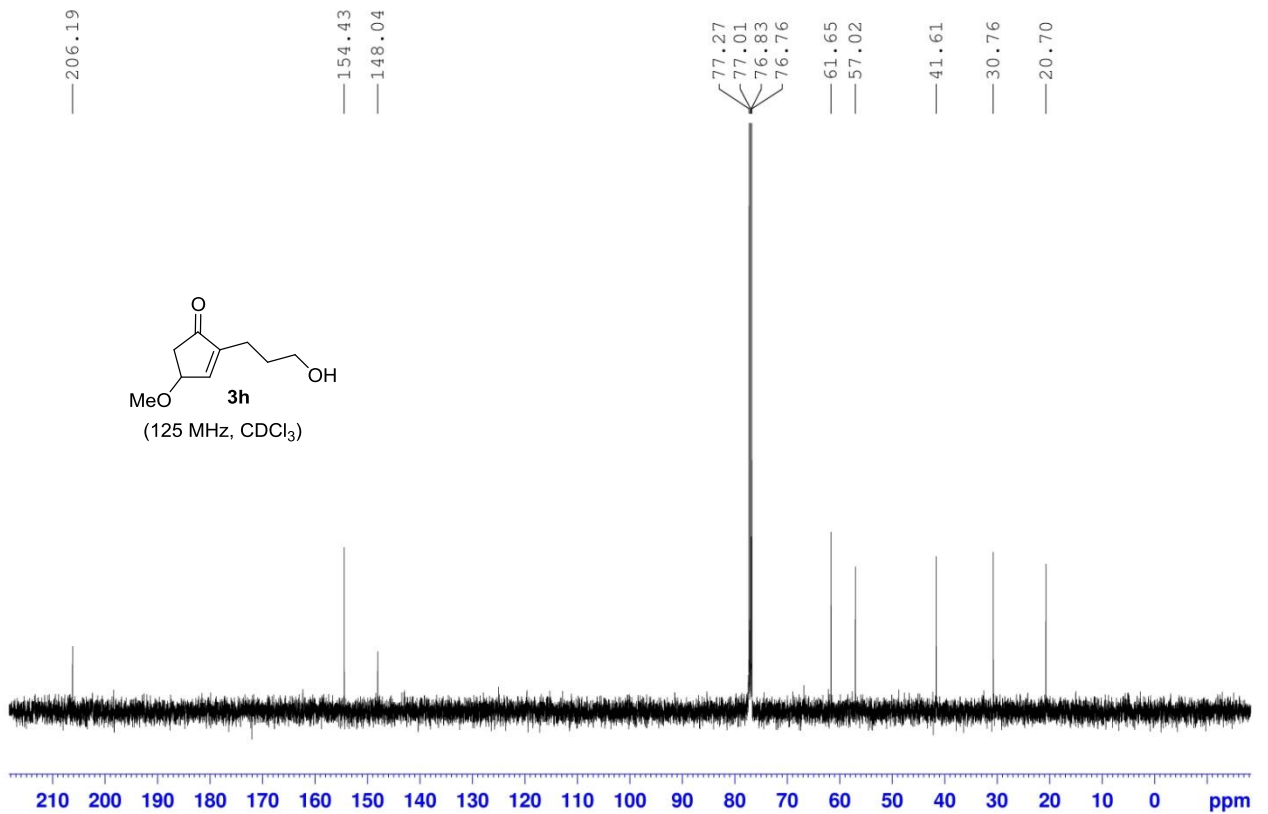
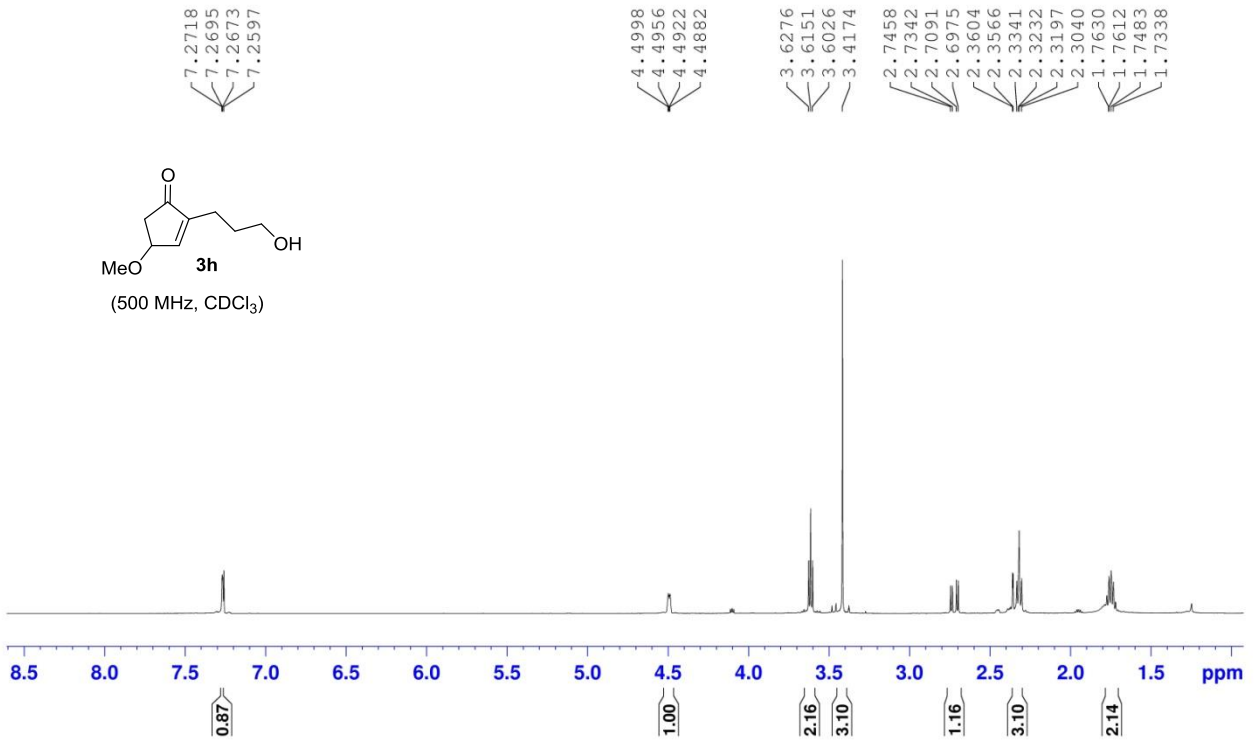


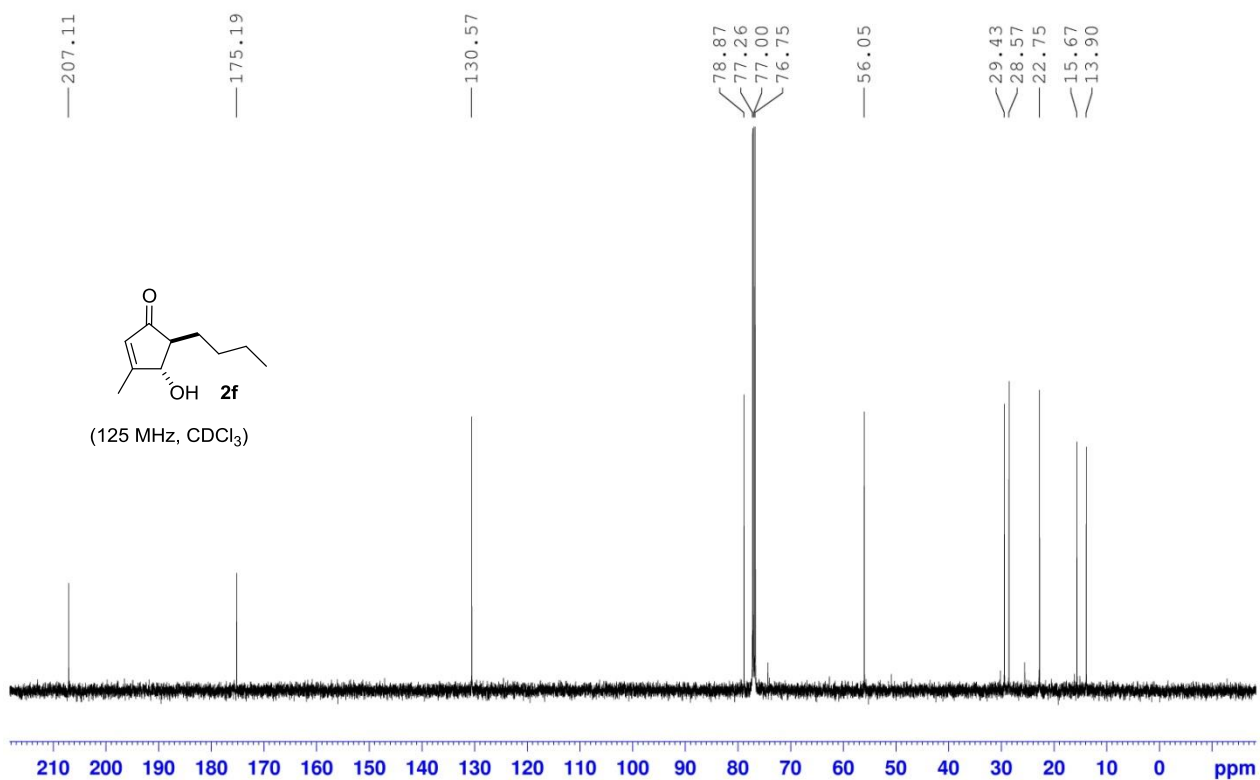
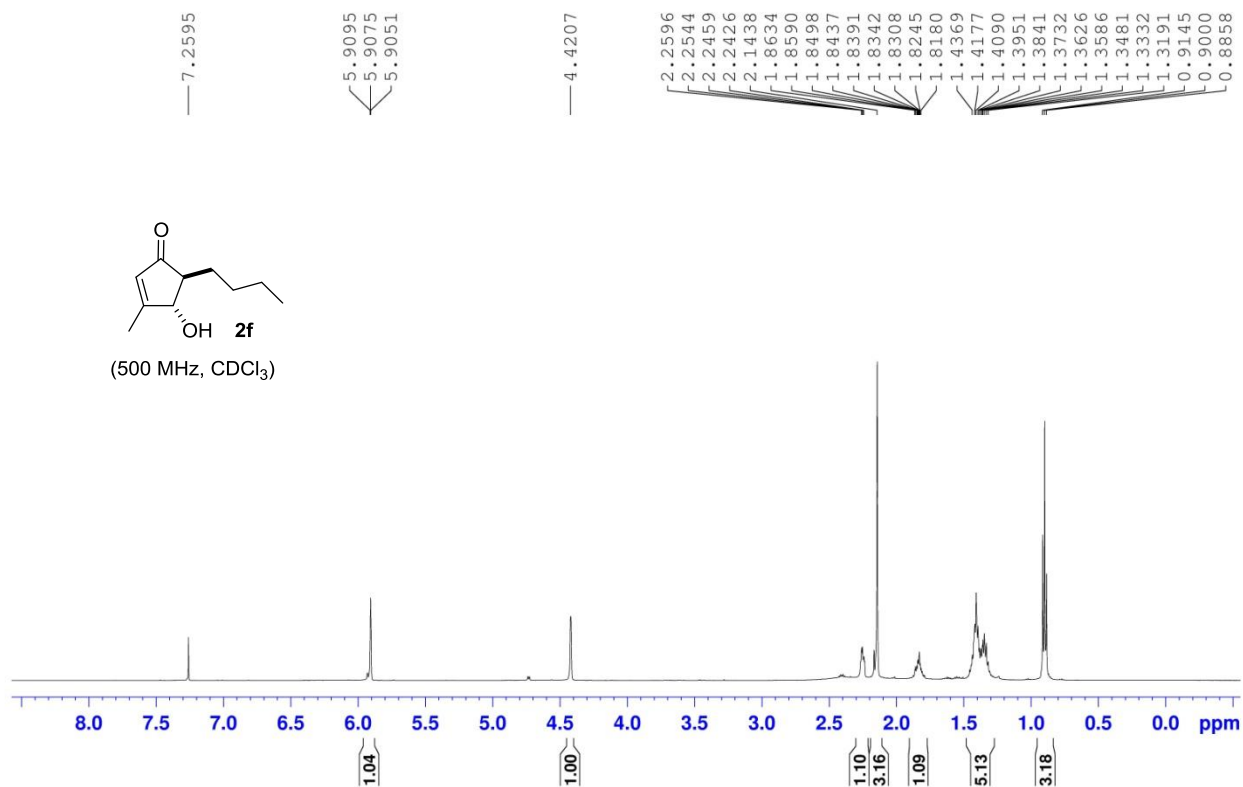


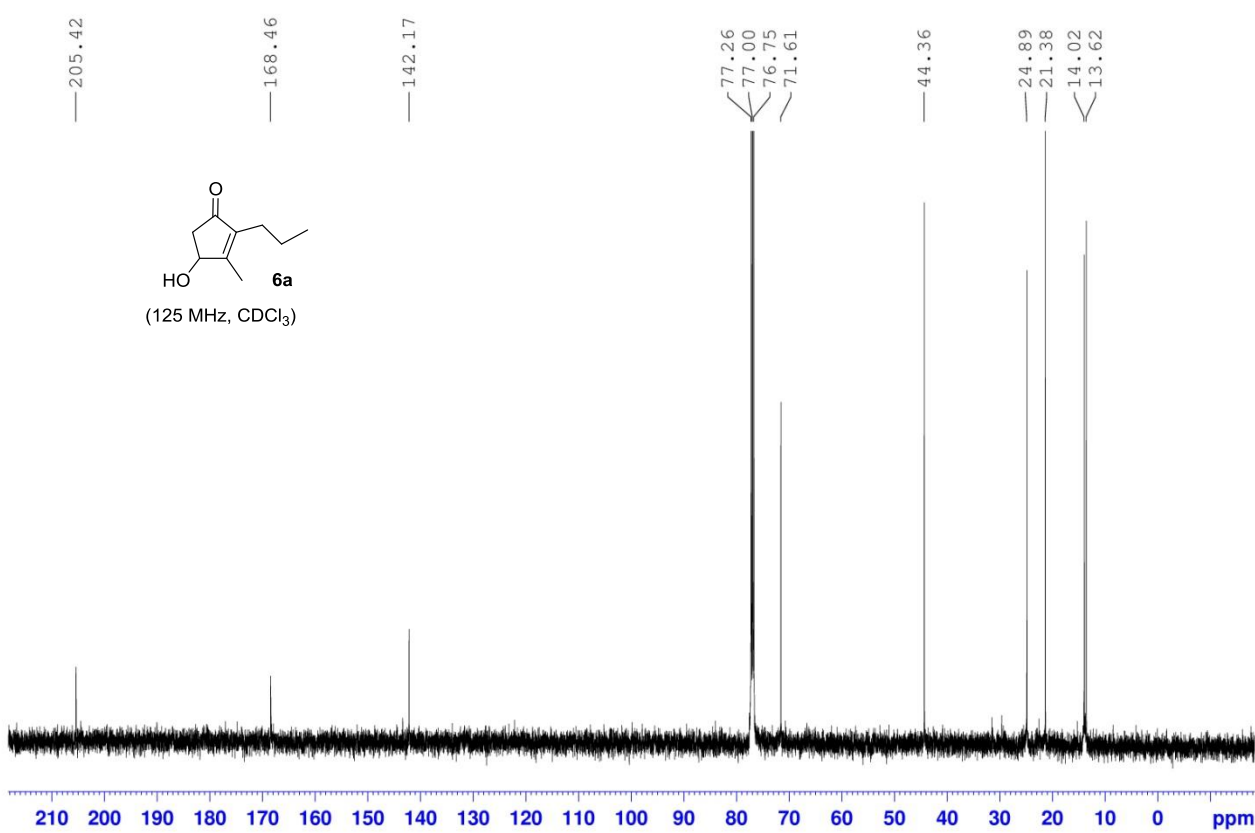
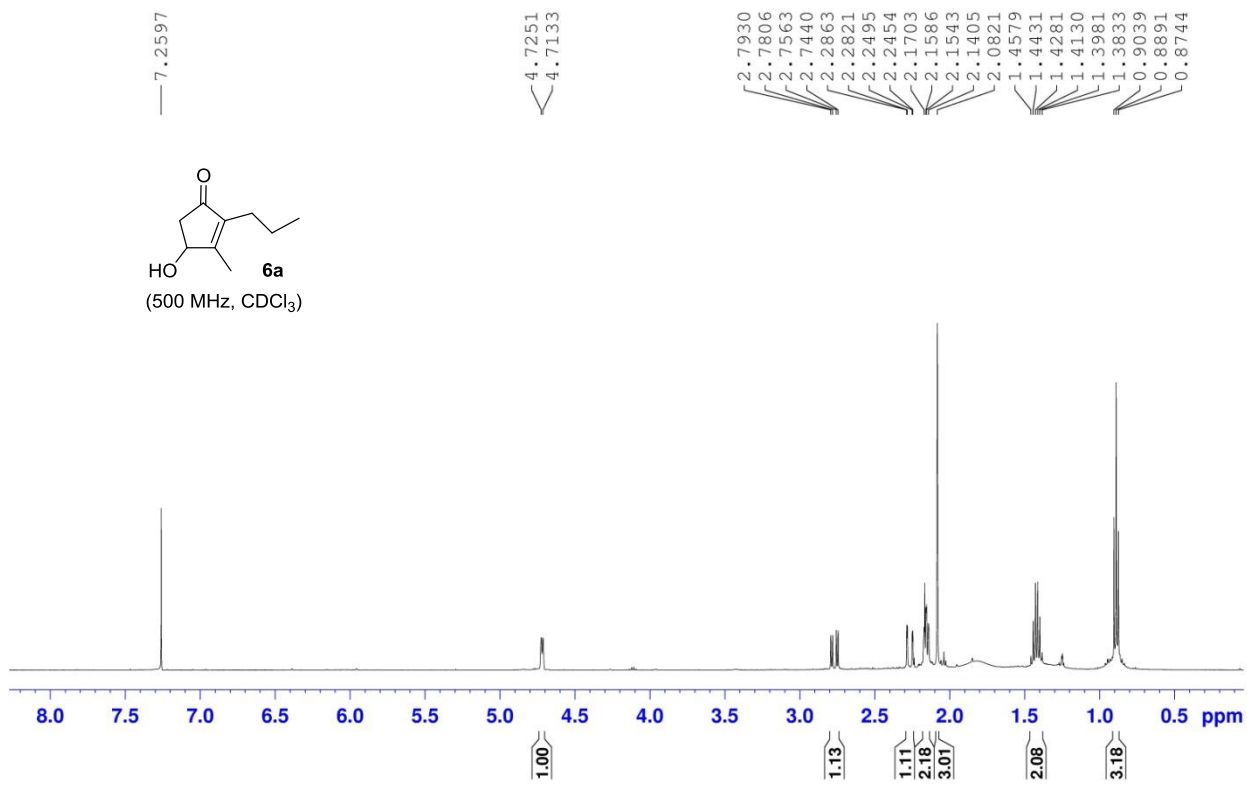


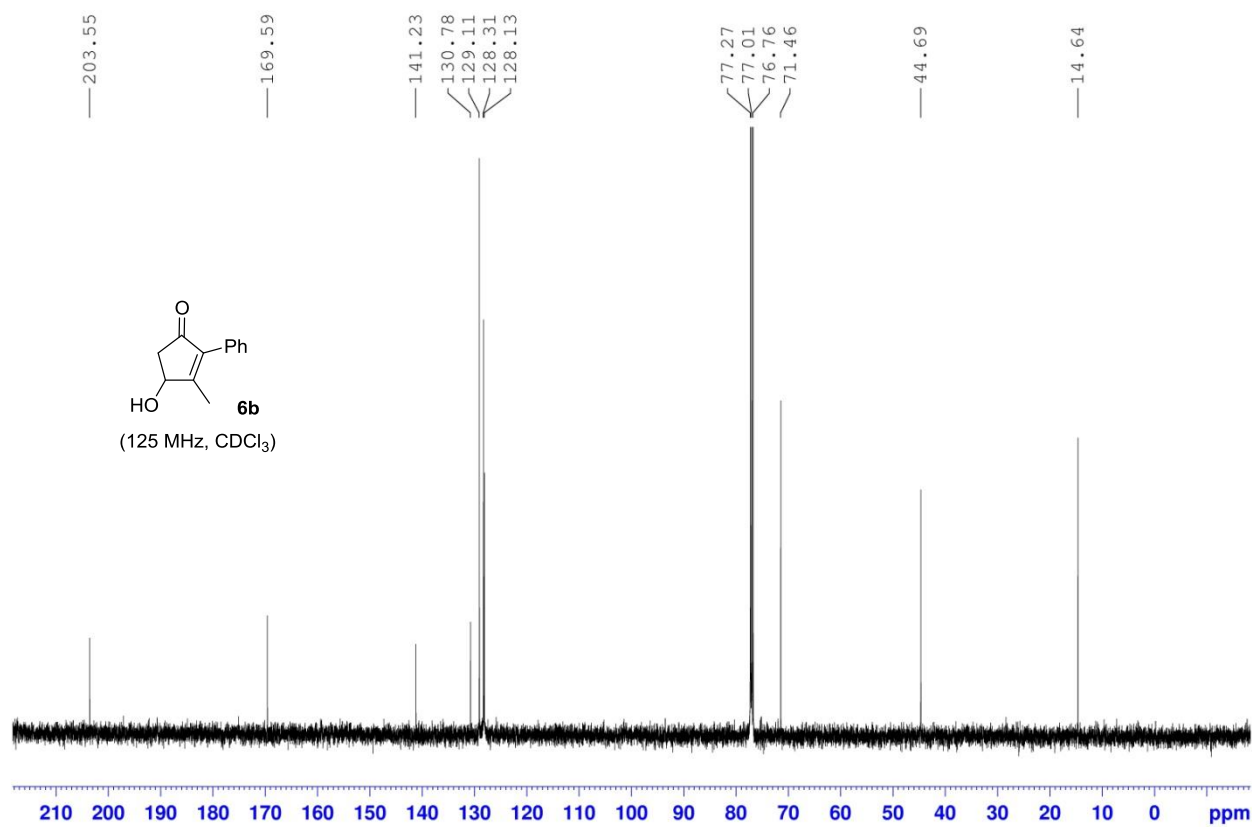
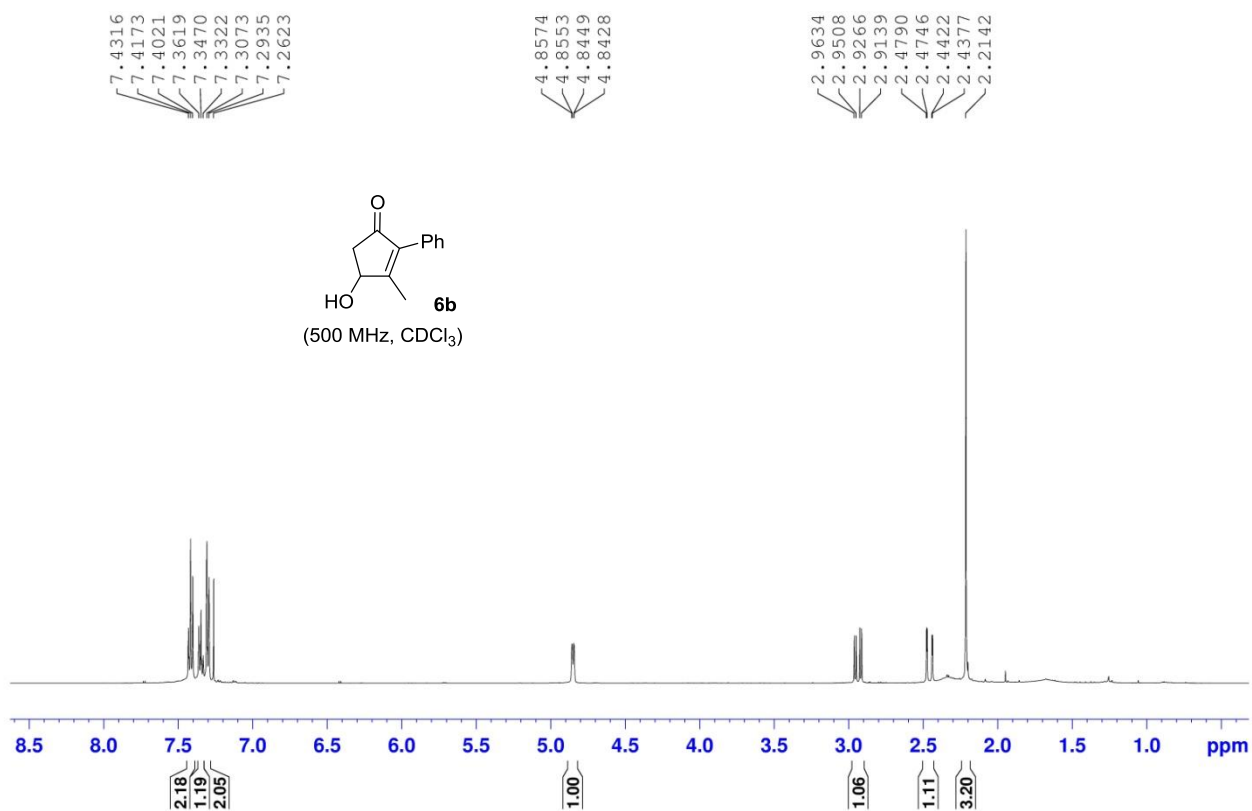












5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mulliken, R. S. Interpretation of the Atmospheric Oxygen Bands: Electronic Levels of the Oxygen Molecule, *Nature* **1928**, *122*, 505
2. Mulliken, R. S. The Interpretation of Band Spectra: Part III. Electron Quantum Numbers and States of Molecules and Their Atoms. *Rev. Mod. Phys.* **1932**, *4*, 54
3. Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879
4. Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880
5. Foote, C. S. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104
6. Atkins, P. W. *Physical Chemistry*, Oxford University Press, 1989, σελ.104
7. Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 469
8. Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057
9. Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001
10. Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031
11. Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308
12. Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5623
13. Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039 – 2042
14. Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899
15. Roche, S.; Aitken, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *28*, 5339
16. a) Mulzer, J.; Giester, G.; Gilbert, M. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1560; b) Adembri, G.; Giorgi, G.; Lampariello, R. L.; Paoli, M. L.; Sega, A. *J. Chem Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 2649; c) Caddick, S.; Khan, S.; Frost, L. M.; Smith, N. J.; Cheunga, S.; Pairaudeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953; d) Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867.
17. a) Piutti, C.; Quartieri, F. *Molecules* **2013**, *18*, 12290; b) Faza, O. N.; López, C. S.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 4324; c) Piancatelli, G. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1735; d) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3555
18. a) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2374; b) Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green. Chem.* **2012**, *14*, 601; c) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868; d) Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Montagnon, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 259.
19. Tanaka, K.; Fu, C.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8078
20. Tanis, P. S.; Robinson, D. E.; McMills, C. M.; Watts, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 22