

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΙΜΠΙΑΚΤΙΝΗΣ ΜΕΣΩ
ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ
ΚΥΚΛΟΠΡΟΠΑΝΙΩΣΗΣ**

ΓΚΡΙΜΠΟΥΡΑ ΝΕΦΕΛΗ

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2023

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

**ISOLATION AND SYNTHESIS OF NATURAL
PRODUCTS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY**

LABORATORY OF ORGANIC SYNTHESIS



MASTER THESIS

**SYNTHESIS OF COLIBACTIN WARHEAD ANALOGUES
VIA PHOTOCATALYTIC CYCLOPROPANATION
REACTION**

GRIBOURA NEFELI

Master thesis supervisor: Vassilikogiannakis Georgios

HERAKLION 2023

*Στη μαμά μου
που με στήριζε σε κάθε μου βήμα...*

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος (Επιβλέπων)
Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Στρατάκης Μανώλης
Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Νεοχωρίτης Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο για την δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω τη μεταπτυχιακή εργασία μου στο ερευνητικό του εργαστήριο καθώς και για την πολύτιμη υποστήριξή του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου το συγκεκριμένο θέμα.

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

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο και τη Δρ. Montagnon Tamsyn για την καθοδήγησή τους και την συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια της ερευνητικής μου προσπάθειας, καθώς οι συμβουλές τους συντέλεσαν σημαντικά στην εξέλιξη των εργαστηριακών μου δεξιοτήτων και στην επιτυχή ολοκλήρωση της εν λόγω εργασίας.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την υποψήφια διδάκτορα Μπόσβελη Άρτεμις, για την ανεκτίμητη και συνεχή βοήθεια, την καθοδήγηση της και την άποψη συνεργασία που είχαμε όλο αυτό το διάστημα τα οποία συνέβαλαν για την επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα ευχαριστήσω όλα τα πρώην και νυν μέλη του εργαστηρίου τον υποψήφιο διδάκτορα Ζαχίλα Γιάννη, τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Παπαδόπουλο Γιάννη, Αποστολίνα Λαμπρινή και Χότζα Στέλα καθώς και την προπτυχιακή φοιτήτρια Προφυλλίδου Αντωνία για τη βοήθεια τους, για το ευχάριστο και φιλικό κλίμα που διαμορφώσαμε μέσα στο εργαστήριο. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καμπουρόπουλο Γιάννη που μαζί ξεκινήσαμε την παρούσα εργασία και η βοήθειά του ήταν πολύ σημαντική κατά την διάρκεια αυτής.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να δώσω στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στην μαμά μου, που δεν είναι βρίσκεται πλέον κοντά μου, για την δύναμη που μου πρόσφερε προκειμένου να πραγματοποιήσω τους στόχους μου, αλλά και τους φίλους μου που βρίσκονται πάντα δίπλα μου.

Η παρούσα εργασία υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ – ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία (ΕΠΑνΕΚ) (κωδικός έργου: Τ2ΕΔΚ-02364).



Βιογραφικό Σημείωμα

Όνοματεπώνυμο	Γκριμπούρα Νεφέλη
Ημερομηνία γέννησης	10/09/1998
Τόπος γέννησης	Αμαρούσιο Αττικής, Ελλάδα
E-mail	nefeligr.98@gmail.com
Ιθαγένεια	Ελληνική

Εκπαίδευση

Απρίλιος 2021- Μάιος 2023

Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Οργανική Χημεία και στο πρόγραμμα “Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα” ΑΣΦΔ, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη. Τίτλος: Σύνθεση αναλόγων της κολιμπακτίνης μέσω φωτοκαταλυτικής αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης.

Φεβρουάριος 2020 - Αύγουστος 2020

Πτυχιακή άσκηση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του επίκουρου καθηγητή κ. Κωνσταντίνου Νεοχωρίτη. Τίτλος: Μελέτη της αντίδρασης Asinger και του σύνδρασμού της με άλλες αντιδράσεις πολλαπλών συστατικών (MCRs).

Σεπτέμβριος 2016 – Μάρτιος 2021

Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα. Βαθμός 7,17 / 10.

Διδακτική Εμπειρία

Οκτώβριος 2021-Φεβρουάριος 2022

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

Ιούλιος 2021

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

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά

Καλή γνώση Αγγλικών Επιπέδου B2.
ΚΡΑΤΙΚΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ
ΓΛΩΣΣΟΜΑΘΕΙΑΣ

Δημοσιεύσεις

1. **Griboura, N.**; Gatzonas, K.; Neochoritis, C. G. *Chemmedchem* **2021**, *16*, 1997.

Curriculum Vitae

Name **Griboura Nefeli**
Date of Birth 10/09/1998
Place of Birth Amarousio Attikis, Greece
E-mail nefeligr.98@gmail.com
Nationality Greek

Education

April 2021 - May 2023

M.Sc. in Organic Chemistry in the program “Isolation and Synthesis of Natural Products with Biological Activity” ASFD, Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor Georgios Vassilikogiannakis. Title: Synthesis of colibactin warhead analogues via photocatalytic cyclopropanation reaction.

February 2020 – August 2020

Undergraduate thesis at the Department of Chemistry of the University of Crete under the supervision of Assistant Professor Konstantinos Neochoritis. Title: Study of the Asinger reaction and its combination with other multicomponent reactions (MCRs).

September 2016 - March 2021

Bachelor degree in Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, Heraklion, Greece. Grade 7,17 / 10.

Teaching Experience

October 2021 - February 2022

Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry I, Department of Chemistry, University of Crete.

July 2021

Laboratory Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry II, Department of Chemistry, University of Crete.

Foreign Languages

English

Good knowledge of English at the Level of B2. STATE CERTIFICATE OF LANGUAGE LEARNING.

Publications

1. **Griboura, N.**; Gatzonas, K.; Neochoritis, C. G. *Chemmedchem* **2021**, *16*, 1997.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο **Κεφάλαιο 1** της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής παρουσιάζεται μία σύντομη εισαγωγή σχετικά με τις γενικές μεθόδους σύνθεσης του κυκλοπροπανικού δακτυλίου με τη χρήση του διωδομεθανίου και των διαζω-ενώσεων ως πηγών καρβενίου. Πέρα από τις κλασσικές μεθόδους περιγράφεται και η σύνθεσή του μέσω αντίδρασης φωτοκατάλυσης παρουσία ή απουσία μετάλλων μετάπτωσης και με τη χρήση των ίδιων αντιδραστηρίων. Επίσης, γίνεται αναφορά στην χρήση της εωσίνης ως φωτοκαταλύτη και των αντιδράσεων που προάγει. Τέλος, περιγράφεται η δομή της κολιμπακτίνης και η γενετοξική της δράση.

Στο **Κεφάλαιο 2** περιγράφεται ένας νέος και πράσινος τρόπος φωτοκαλυτικής κυκλοπροπανίωσης των 5-υλιδενο-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών. Οι κυκλοπροπανικοί δακτύλιοι που συντέθηκαν αποτελούν δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης. Για τη φωτοκατάλυση χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικά 1,1-διαλογονίδια, το διωδομεθάνιο και ο διβρωμοοξικός αιθυλεστέρας. Ως φωτοκαταλύτης χρησιμοποιείται η οργανική χρωστική εωσίνη. Επίσης, παρουσιάζεται η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων σ' ένα συνθετικό στάδιο ξεκινώντας από υποκατεστημένα φουράνια.

Στο **Κεφάλαιο 3** περιγράφονται όλες οι πειραματικές διαδικασίες για την σύνθεση των αρχικών φουρανικών υποστρωμάτων, των 5-υλιδενο-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών, καθώς και των επιθυμητών τελικών κυκλοπροπανιωμένων προϊόντων.

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

Λέξεις κλειδιά: Κυκλοπροπανίωση, φωτοκατάλυση, εωσίνη, διωδομεθάνιο, διβρωμοοξικός αιθυλεστέρας, δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης.

ABSTRACT

In **Chapter 1** of this master thesis, a brief introduction about the general methods of the cyclopropane ring synthesis using diiodomethane and diazo-compounds as carbene sources is presented. Besides, the classical methods, the synthesis of cyclopropanes via photocatalysis in the presence or absence of transition metals using the same reagents is also described. Moreover, the uses of organic dye eosin in organic synthesis are described. Finally, the structure of colibactin and its genotoxic action are discussed.

In **Chapter 2** a new and green method for the photocatalytic synthesis of cyclopropane rings from 5-ylidene-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones, which are structural analogs of colibactin warhead is presented. Two different 1,1-dihalides are used for the photocatalysis, diiodomethane and ethyl dibromoacetate. The organic dye eosin is used as the photocatalyst. Also, the one pot synthesis of colibactin warhead analogs starting from substituted furans is described.

In **Chapter 3** all the experimental procedures for the synthesis of the substituted furans, 5-ylidene-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones and the desired final cyclopropyl products are described.

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

Keywords: Cyclopropanation, photocatalysis, eosin, diiodomethane, ethyl dibromoacetate, colibactin warhead analogues.

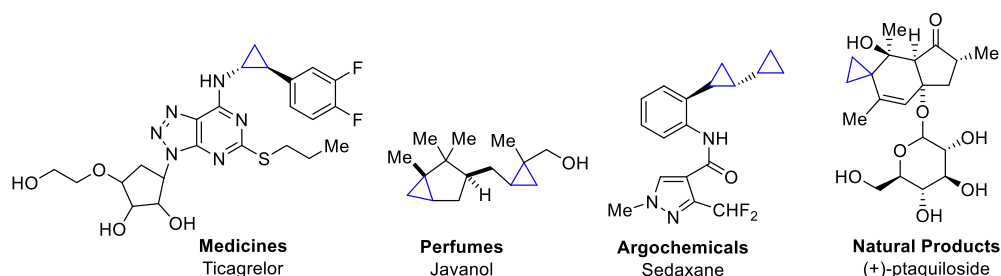
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	vi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	viii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή	1
1.1 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης του κυκλοπροπανικού δακτυλίου	1
1.2 Φωτοκαλύμενη σύνθεση του κυκλοπροπανικού δακτυλίου	6
1.3 Εωσίνη (Eosin).....	10
1.4 Κολιμπακτίνη	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Αποτελέσματα και συζήτηση	16
2.1 Σκοπός της εργασίας	16
2.2 Σύνθεση 5-υλιδενο-1 <i>H</i> -πυρρολ-2(5 <i>H</i>)-ονών	17
2.3 Διαμοριακή κυκλοπροπανίωση με διωδομεθάνιο	18
2.4 Διαμοριακή κυκλοπροπανίωση με διβρωμοοξικό αιθυλεστέρα	23
2.5 Σύνθεση σ' ένα στάδιο των 4-αζασπιρο[2.4]επτ-6-εν-5-ονών	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματικό μέρος.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Παράρτημα φασμάτων ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135, HSQC, και NOE	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

1.1 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης του κυκλοπροπανικού δακτυλίου

Ο κυκλοπροπανικός δακτύλιος είναι ο μικρότερος δακτύλιος που υπάρχει στην οργανική χημεία. Η δομή του είναι τριγωνική με τις γωνίες δεσμών μεταξύ των ατόμων άνθρακα-άνθρακα να είναι 60° . Ωστόσο ένας ιδανικός τετραεδρικός άνθρακας έχει γωνίες δεσμών άνθρακα-άνθρακα $109,5^\circ$. Στην απόκλιση αυτή οφείλεται το γεγονός ότι στο κυκλοπροπάνιο οι δεσμοί μεταξύ των ατόμων άνθρακα είναι κεκαμμένοι.¹ Λόγω της μεγάλης γωνιακής τάσης που έχει καθώς και του προσανατολισμού των τροχιακών του, οι δεσμοί άνθρακα-άνθρακα είναι πιο αδύναμοι σε σχέση με αυτούς που έχει ένα τυπικό αλκάνιο και γι' αυτό είναι πιο δραστικό.² Εξαιτίας της μοναδικής γεωμετρίας του και της υψηλής δραστικότητάς του, ο κυκλοπροπανικός δακτύλιος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δομικές μονάδες στη συνθετική και φαρμακευτική χημεία. Υπάρχει σε μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων, φαρμάκων, αγροχημικών καθώς και αρωμάτων παρουσιάζοντας έτσι ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων (Σχήμα 1.1).³ Η ενσωμάτωσή του σε βιολογικά δραστικά μόρια μπορεί να βελτιώσει τις φυσικοχημικές ιδιότητές τους, όπως είναι η βιοδιαθεσιμότητα, η μεταβολική σταθερότητα, η επιλεκτικότητα και η συγγένεια με το μόριο-στόχο.⁴ Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση άλλων κυκλοαλκανίων και άκυκλων ενώσεων μέσω αντιδράσεων επέκτασης δακτυλίου ή διάνοιξης δακτυλίου.⁵



Σχήμα 1.1: Παραδείγματα ενώσεων που περιέχουν τον κυκλοπροπανικό δακτύλιο.³

Αξίζει να αναφερθεί ότι η πρώτη αντίδραση σύνθεσης του κυκλοπροπανικού δακτυλίου πραγματοποιήθηκε από τον August Freud το 1881 μέσω μιας

¹ McMurry, J. E. *Organic Chemistry: 4th Edition*, Brooks/Cole, **1995**, 148.

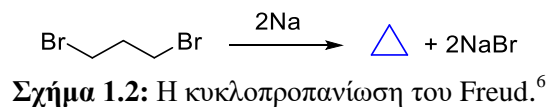
² Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2006**, 850.

³ (a) Chen, D. Y.-K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631; (b) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1.

⁴ (a) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625; (b) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.

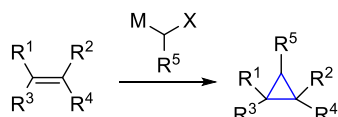
⁵ Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.

ενδομοριακής αντίδρασης Wurtz του 1,3-διβρωμοπροπανίου με μεταλλικό νάτριο (Σχήμα 1.2).⁶



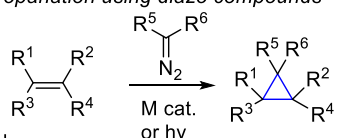
Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μετατροπή των αλκενίων σε κυκλοπροπάνια. Μια από αυτές είναι με τη χρήση αντιδραστηρίων τύπου καρβενίου (Σχήμα 1.3).⁷ Δύο αντιδράσεις που τα χρησιμοποιούν είναι η αντίδραση Simmons-Smith (Σχήμα 1.3a)^{7a-d,8} και η κυκλοπροπανίωση με τη χρήση διαζω-ενώσεων (Σχήμα 1.3b).^{7,9} Η τελευταία μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος περιλαμβάνει την καταλυόμενη ή και μη από μέταλλα μετάπτωσης αποσύνθεση των διαζω-ενώσεων απουσία ορατού φωτός.^{7d} Ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει την καταλυόμενη από ορατό φως αποσύνθεσή τους απουσία μετάλλων μετάπτωσης.¹⁰

a. Halomethylmetal-mediated cyclopropanations



M: Metal

b. Metal-catalyzed or metal-free without hv and metal-free with hv cyclopropanation using diazo compounds



M: Metal

Σχήμα 1.3: Μέθοδοι σύνθεσης των κυκλοπροπανικών δακτυλίων μέσω καρβενίων.^{7d}

Simmons-Smith κυκλοπροπανίωση

Ο πρώτος που παρατήρησε ότι η αντίδραση του διωδομεθανίου με ψευδάργυρο δίνει είδη ιωδιούχου ιωδομεθυλοψευδαργύρου ήταν ο Emschwiller το 1929.¹¹ Ωστόσο, πέρασαν 30 χρόνια μέχρι κάποιος να συνειδητοποιήσει την αξία αυτών των ειδών. Οι Simmons και Smith το 1958¹² ήταν οι πρώτοι χημικοί που

⁶ (a) Freund, A. *J. Prakt. Chem.* **1881**, 26, 367; (b) Freund, A. *Monatsh. Chem.* **1882**, 3, 625.

⁷ Επιλεγμένες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που αφορούν τη σύνθεση κυκλοπροπανίων: (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 997; (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041; (c) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Synthesis* **2014**, 46, 979; (d) Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Synthesis* **2019**, 51, 3947; (e) Herraiz, A. G.; Suero, M. G. *Synthesis* **2019**, 51, 2821; (f) Chen, Z.-L.; Xie, Y.; Xuan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 44, e202201066.

⁸ Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, 58, 1.

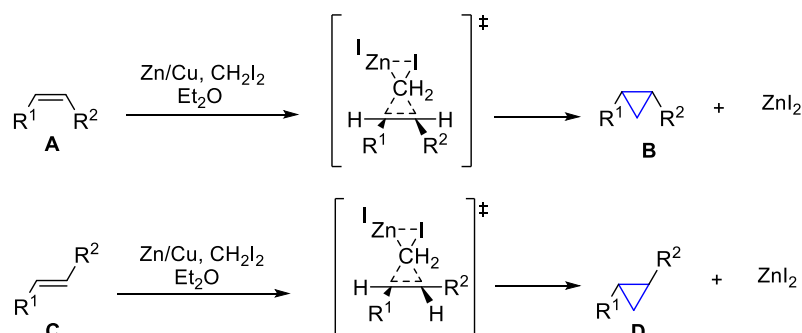
⁹ Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Intermolecular Metal Catalyzed Carbenoid Cyclopropanations, In Organic Reactions*, John Wiley & Sons, **2001**, 1.

¹⁰ Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5112.

¹¹ Emschwiller, G. *Compt. Rend.* **1929**, 188, 1555.

¹² (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323; (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.

χρησιμοποίησαν αυτό το αντιδραστήριο (IZnCH₂I) για τη στερεοεκλεκτική μετατροπή των αλκενίων σε κυκλοπροπάνια με υψηλές αποδόσεις. Αυτού του είδους οι κυκλοπροπανιώσεις είναι στερεοειδικές καθώς ένα *Z*-αλκένιο **A** δίνει ένα *cis*-κυκλοπροπάνιο **B** και ένα *E*-αλκένιο **C** δίνει ένα *trans*-κυκλοπροπάνιο **D**, ενώ η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω μιας “butterfly-type” μεταβατικής κατάστασης (Σχήμα 1.4).^{7a,8,13,14} Συγκεκριμένα, γίνεται μεταφορά του μεθυλενίου που προέρχεται από τον ιωδομεθυλοψευδάργυρο στον π-δεσμό ενός αλκενίου. Αυτή η μεταφορά έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό δύο νέων δεσμών C-C δίνοντας τα επιθυμητά κυκλοπροπάνια **B** και **D**.



Σχήμα 1.4: Η στερεοειδική κυκλοπροπανίωση αλκενίων Simmons-Smith.^{7a,8,13,14}

Η ευρεία χρήση της αντίδρασης Simmons–Smith προκύπτει από την μεγάλη ποικιλία των υποστρωμάτων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν καθώς και από τις λειτουργικές ομάδες που αυτά μπορούν να φέρουν.

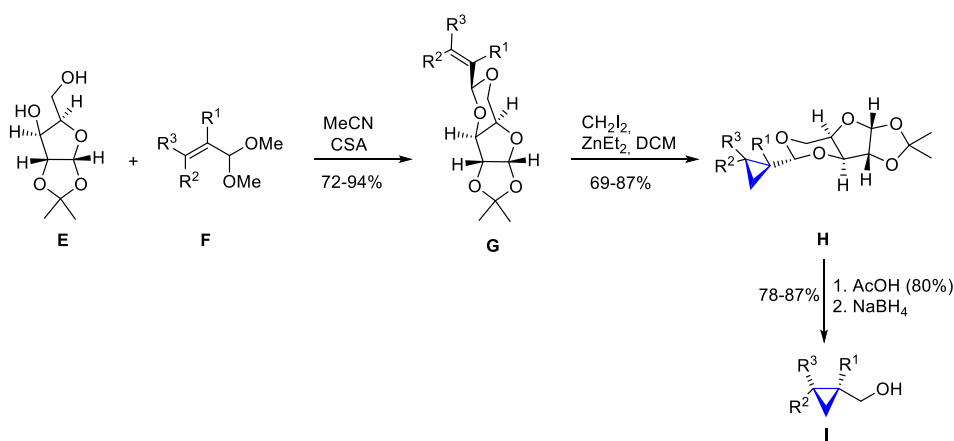
Για τη σύνθεση εναντιομερικών πλούσιων κυκλοπροπανικών δακτυλίων μέσω της αντίδρασης Simmons-Smith χρησιμοποιούνται χειρόμορφα αντιδραστήρια ή χειρόμορφοι καταλύτες.^{7b} Ορισμένα χειρόμορφα αντιδραστήρια είναι οι χειρόμορφοι αλλυλικοί και ενολικοί αιθέρες, οι αλλυλικές αμίνες και αλκοόλες, οι κετάλες, τα α,β-ακόρεστα καρβονυλικά παράγωγα και οι εναμίνες.^{7b} Πλέον οι ερευνητικές ομάδες έχουν προσανατολιστεί και στη χρήση εναλλακτικών χειρόμορφων αντιδραστηρίων όπως είναι τα σάκχαρα¹⁵ και τα χειρόμορφα εναμίδια.¹⁶ Στο Σχήμα 1.5 παρουσιάζεται

¹³ (a) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 1; (b) Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 83; (c) Boersma, J. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, **1984**, 823; (d) Zeller, K.-P., Gugel, H. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* Thieme, **1989**, 195; (e) Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 219; (f) Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* Wiley-VCH, **2001**, 85.

¹⁴ Πρόσφατες θεωρητικές μελέτες στην αντίδραση Simmons-Smith: (a) Fang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-Q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154; (b) Hermann, H.; Lohrenz, J. C. W.; Kühn, A.; Boche, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4109; (c) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **1998**, 927; (d) Dargel, T. K.; Koch, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 877; (e) Mareda, J.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6997.

¹⁵ (a) Vega-Pérez, J. M.; Perrián, I.; Vega, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1720; (b) Vega-Pérez, J. M.; Perrián, I.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1065; (c) Vega-Pérez, J. M.; Perrián, I.; Palo-Nieto, C.; Vega-Holm, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 81.

μα κυκλοπροπανίωση τύπου Simmons-Smith όπου η D-ξυλοφουρανόζη χρησιμοποιείται ως χειρόμορφο αντιδραστήριο για τη σύνθεση κυκλοπροπυλομεθανολών **I**.^{15a} Στο πρώτο βήμα της αντίδρασης προστίθεται στην 1,2-O-ισοπροπυλιδενο-D-ξυλοφουρανόζη **E** η διμεθυλακετάλη **F** προκειμένου να σχηματιστούν τα χειρόμορφα αντιδραστήρια **G**. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η κυκλοπροπανίωση Simmons-Smith με τη χρήση του διωδομεθανίου και του διαίθυλου ψευδαργύρου για το σχηματισμό των προϊόντων **H**. Στο τελευταίο βήμα, πραγματοποιείται διαχωρισμός του χειρόμορφου αντιδραστήριου από τον κυκλοπροπανικό δακτύλιο μέσω υδρόλυσης της κετάλης με οξικό οξύ και επακόλουθη αναγωγή με βοροϋδρίδιο του νατρίου σχηματίζοντας τις επιθυμητές κυκλοπροπυλομεθανόλες **I**.



Σχήμα 1.5: Σύνθεση κυκλοπροπυλομεθανολών μέσω της αντίδρασης Simmons-Smith.^{15a}

Κυκλοπροπανίωση με τη χρήση διαζω-ενώσεων απουσία μετάλλων μετάπτωσης

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (Σχήμα 1.3), η αποσύνθεση των διαζω-ενώσεων για το σχηματισμό καρβενίων μπορεί πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος περιλαμβάνει την καταλύσιμη από μέταλλα μετάπτωσης ή και μη αποσύνθεσή τους απουσία ορατού φωτός.^{7c,d} Ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει την καταλύσιμη από ορατό φως αποσύνθεσή τους απουσία μετάλλων μετάπτωσης.¹⁰ Η επαγόμενη από ορατό φως μεταφορά καρβενίου σε αλκένια εμφανίστηκε μόλις το 2018.¹⁰ Αυτή η στρατηγική χρησιμοποιεί το ελεύθερο καρβένιο κυρίως διαζω-ενώσεων ή ακυλοσιλανίων που προέρχεται από την ακτινοβόλησή τους με μπλε LEDs (Σχήμα 1.6a),^{7f,17m} προκειμένου να αντιδράσουν με τον διπλό δεσμό των

¹⁶ (a) Lu, T.; Hayashi, R.; Hsung, R. P.; DeKorver, K. A.; Lohse, A. G.; Song, Z.; Tang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3331; (b) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069.

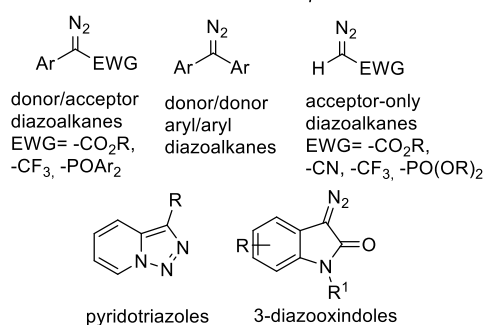
¹⁷ (a) Xiao, T.; Mei, M.; He, Y.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8865; (b) Jana, S.; Yang, Z.; Li, F.; Empel, C.; Ho, J.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5562; (c) Cheng, R.; Qi, C.; Wang, L.; Xiong, W.; Liu, H.; Jiang, H. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4890; (d) Cheng, X.; Cai, B.-G.; Mao, H.; Lu, J.; Li, L.; Wang, K.; Xuan, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4109; (e) Gallo, R. D. C.; Duarte, M.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y.; Deflon, V. M.; Jurberg, I. D. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8916; (f) Cai, B.-G.; Li, Q.; Zhang, Q.; Li, L.; Xuan, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5982; (g) Cai, B.-G.; Li, Q.; Empel, C.; Li, L.; Koenigs, R. M.; Xuan, J. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11129; (h) Jana, S. Pei, C.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13271; (i) Empel, C. Pei, C.; He, F.; Jana, S.; Koenigs R. M.,

αλκενίων ή των αρωματικών ενώσεων.¹⁰ Οι διαζω-ενώσεις που μπορούν να σχηματίσουν το επιθυμητό καρβένιο με ακτινοβόληση είναι τα δότες/δέκτες διαζωαλκάνια, πχ. οι αρυλοδιαζωοξικές ενώσεις,^{17a-g} τα άρυλο/άρυλο διαζωαλκάνια,^{17h-i} τα μονο-δέκτες διαζωαλκάνια^{17j-k} καθώς και άλλοι τύποι διαζω-ενώσεων, όπως τα πυριδοτριαζόλια και τα 3-διαζοοξινδόλια (Σχήμα 1.6b).^{7f,17l-m} Οι αρυλοδιαζωοξικές ενώσεις είναι οι πιο μελετημένες διαζω-ενώσεις για τη σύνθεση του καρβενίου.^{7f}

a. Carbene generation from irradiation of diazo compounds

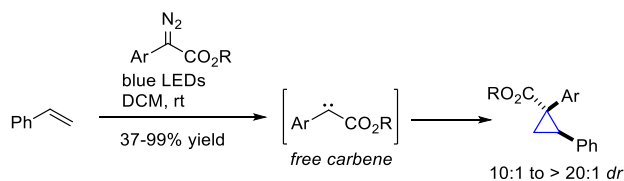


b. The different classes of diazo compounds



Σχήμα 1.6: Δημιουργία καρβενίου από την ακτινοβόληση διάφορων διαζω-ενώσεων.^{7f,17l-m}

Η πρώτη αντίδραση κυκλοπροπανίωσης μέσω φωτοχημικού σχηματισμού καρβενίων περιγράφηκε από την ερευνητική ομάδα των Jurberg και Davies το 2018.¹⁰ Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε κυκλοπροπανίωση στυρενίων με αρυλοδιαζωοξικές ενώσεις μέσω ακτινοβόλησης με blue LEDs. Οι αρυλοδιαζωοξικές ενώσεις μπορούν να απορροφήσουν σε μήκος κύματος 400-500 nm, δίνοντας το ενδιάμεσο ελεύθερο καρβένιο (Σχήμα 1.7).¹⁰ Το εξαιρετικά δραστικό αυτό καρβένιο παρουσία στυρενίου σχηματίζει τα επιθυμητά κυκλοπροπάνια μέσω μιας [2+1] αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης.



Σχήμα 1.7: Κυκλοπροπανίωση στυρενίου με αρυλοδιαζωοξικές ενώσεις.¹⁰

Chem. Eur. J. **2022**, 28, e202104397; (j) Cai, B.-G.; Yao, W. Z.; Li, L. Xuan, J. *Org. Lett.* **2022**, 24, 6647; (k) Zhu, K.; Cao, M.; Zhao, G.; Zhao, J.; Li, P. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5855; (l) Zhang, Z.; Yadagiri, D.; Gevorgyan, V. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 8399; (m) Zhao, S.; Chen, X.-X.; Gao, N.; Qian, M.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 7131.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα υποστρώματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι κυρίως το στυρένιο ή υποκατεστημένα στυρένια,^{10,18} αρωματικοί υδρογονάνθρακες,^{17m,19a} κυκλοοκτατετραένια^{19b} και ετεροαρωματικές ενώσεις.^{10,20}

1.2 Φωτοκαταλύομενη σύνθεση του κυκλοπροπανικού δακτυλίου

Γενικά, μια φωτοκαταλύομενη αντίδραση πραγματοποιείται συνδυάζοντας μια πηγή φωτός με έναν καταλύτη. Οι φωτοκαταλύτες όταν ακτινοβολούνται με φως διεγείρονται σε μια κατάσταση, η οποία ονομάζεται διεγερμένη και είναι πιο δραστική από την βασική τους. Μετά την ενεργοποίηση του φωτοκαταλύτη μπορούν να πραγματοποιηθούν τέσσερις μηχανισμοί.^{21,22} Ο πρώτος είναι η μεταφορά ατόμου πχ. μεταφορά ατόμου υδρογόνου (hydrogen atom transfer-HAT)²¹ όπου το άτομο μεταφέρεται από το υπόστρωμα στον διεγερμένο φωτοκαταλύτη, σχηματίζοντας έτσι μια ρίζα (Σχήμα 1.8a).^{21,22} Στον δεύτερο μηχανισμό πραγματοποιείται ομολυτική απομάκρυνση ενός ατόμου αλογόνου (halogen atom transfer-XAT),²² μέσω μιας ρίζας, για της οποίας τον σχηματισμό συμμετέχει η διεγερμένη κατάσταση του φωτοκαταλύτη (Σχήμα 1.8b).²² Στον τρίτο μηχανισμό, γίνεται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου (single electron transfer-SET) ανάμεσα στα υποστρώματα και τον καταλύτη, δημιουργώντας έτσι μια ρίζα κατιόντος ή ανιόντος αυτών των υποστρωμάτων (Σχήμα 1.8c).²¹ Στον τελευταίο μηχανισμό πραγματοποιείται μεταφορά ενέργειας (energy transfer-ET) από τον καταλύτη στο υπόστρωμα με αποτέλεσμα αυτό να διεγείρεται (Σχήμα 1.8d).²¹ Ένας από τους λόγους που η φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση με ορατό φως έχει αναπτυχθεί οφείλεται στο ότι είναι μια φιλική για το περιβάλλον μέθοδος για την ενεργοποίηση μορίων.²³

¹⁸ (a) Empel, C.; Koenigs, R. M. *J. Flow Chem.* **2020**, *10*, 157; (b) Xu, Y.; Lv, G.; Yan, K.; He, H.; Li, J. Luo, Y.; Lai, R.; Hai, L.; Wu, Y. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1945.

¹⁹ (a) Guo, Y.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8814; (b) Guo, Y.; Empel, C. Pei, C. Atodiresei, I.; Fallon, T.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5126.

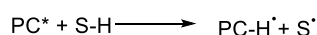
²⁰ (a) Zhang, X.; Du, C.; Zhang, H.; Li, X.-C.; Wang, Y.-L.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Synthesis* **2019**, *51*, 889; (b) Jana, S.; Li, F.; Empel, C.; Verspeek, D.; Asseva, P.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2586.

²¹ Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albin, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.

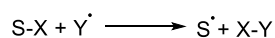
²² (a) Juliá, F.; Constantin, T.; Leonori, D. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292; (b) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.

²³ (a) Tay, N. E. S.; Lehnher, D.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2487; (b) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485; (c) Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925; (d) Yu, X. -Y.; Chen, J. -R.; Xiao, W. -J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.

a. Hydrogen atom transfer (HAT)



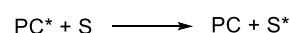
b. Halogen atom transfer (XAT)



c. Single electron transfer (SET)



d. Energy transfer (ET)



PC* = excited photocatalyst

S = substrate

X = halide

Y[·] = radical "abstractor"

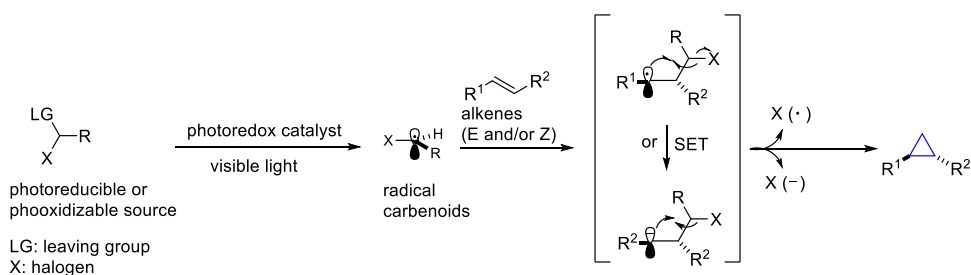
Σχήμα 1.8: Οι μηχανισμοί της φωτοκατάλυσης.^{21,22}

Ένας νέος τρόπος σύνθεσης των κυκλοπροπανίων από αλκένια είναι μέσω ακτινοβόλησής τους με ορατό φως παρουσία κάποιου φωτοκαταλύτη και με τη χρήση κατάλληλων αντιδραστηρίων. Και σε αυτού του είδους την κυκλοπροπανίωση χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια τύπου καρβενίου.^{7e,f} Η ικανότητα της φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης να παράγει ρίζες με κέντρο τον άνθρακα από αλκυλαλογονίδια μέσω ακτινοβόλησης ορατού φωτός έγινε γνωστή το 2008 και το 2009 από τις ερευνητικές ομάδες του MacMillan και του Stephenson αντίστοιχα.²⁴ Ωστόσο, η κυκλοπροπανίωση μέσω ριζών αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2015 και έκτοτε παρατηρήθηκε σημαντική εξέλιξη.²⁵

Στη κυκλοπροπανίωση μέσω ριζών, ο φωτοκαλύτης με ακτινοβόληση διεγείρεται και μεταβαίνει στη διεγερμένη κατάσταση του. Αυτή είναι περισσότερο οξειδοαναγωγική. Ένα από τα αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά αυτής της προσέγγισης είναι η ικανότητα δημιουργίας ριζών κατιόντων ή ανιόντων των υποστρομάτων μέσω μιας διεργασίας SET. Οι ρίζες αυτές στη συνέχεια, μετατρέπονται σε κλασσικές ρίζες με κέντρο τον άνθρακα και μπορούν να αντιδράσουν με τα αλκένια με εξαιρετική εκλεκτικότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό νέων ενδιάμεσων ριζών οι οποίες μπορούν να σχηματίσουν τον επιθυμητό κυκλοπροπανικό δακτύλιο με δύο τρόπους: είτε με ενδομοριακή 3-*exo-tet* κυκλοποίηση μέσω ριζών, είτε με αναγωγική/ανιονική 3-*exo-tet* κυκλοποίηση (Σχήμα 1.9).^{7e,f}

²⁴ (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77; (b) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756; (c) Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854.

²⁵ Zhang, Y.; Qian, R.; Zheng, X.; Zeng, Y.; Sun, J.; Chen, Y.; Ding, A.; Guo, H.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 54.



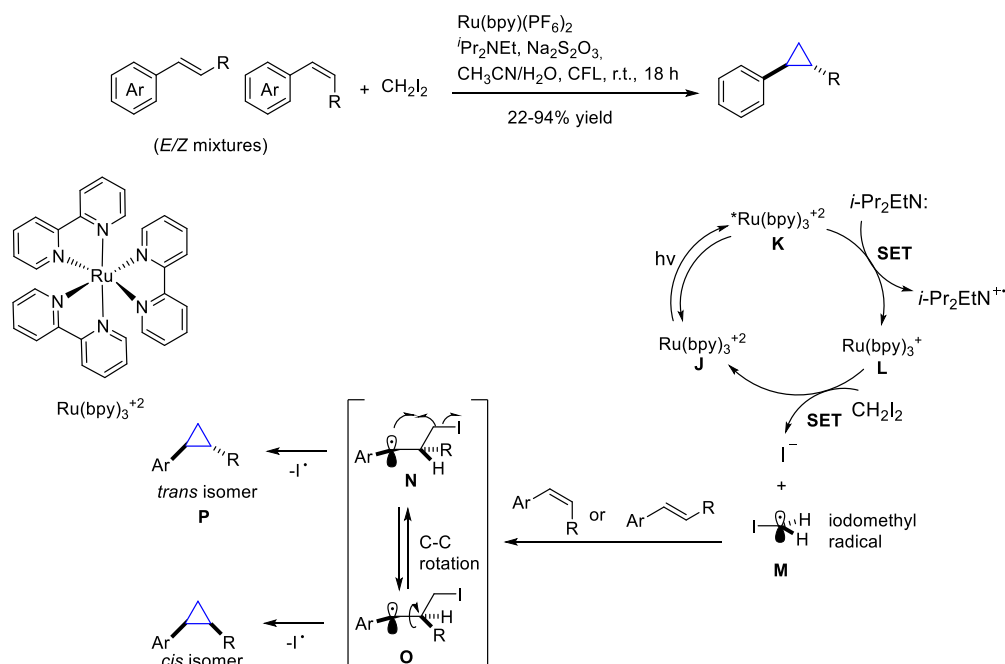
Σχήμα 1.9: Φωτοκαταλυόμενες κυκλοπροπανιώσεις με ρίζες καρβενίων.^{7e}

Φωτοκαταλυόμενη κυκλοπροπανίωση με ρίζα που προέρχεται από CH_2I_2

Η πρώτη φωτοκαταλυόμενη αντίδραση κυκλοπροπανίωσης με ρίζα που προέρχεται από το διωδομεθάνιο πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Suero το 2017.²⁶ Τα αλκένια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα β-υποκατεστημένα στυρένια ενώ ο φωτοκαταλύτης ήταν ο $[\text{Ru}(\text{bpy})_3][\text{PF}_6]_2$ (Σχήμα 1.10).²⁶ Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό αυτής της αντίδρασης είναι ότι το στυρένιο μπορεί να φέρει μια μεγάλη ποικιλία λειτουργικών ομάδων όπως είναι οι αλδεϋδομάδες, οι τριτοταγείς αμίνες και τα σουλφίδια.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.10. Ο καταλύτης ρουθηνίου **J** μετά από ακτινοβόληση με ορατό φως διεγείρεται. Μετά τη διέγερσή του, το $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **K** δρα ως οξειδωτικό μέσο, δηλαδή παίρνει ένα ηλεκτρόνιο από τη βάση N-δισοπροπυλαιθυλαμίνη (DIPEA) που είναι δότης ηλεκτρονίου με αποτέλεσμα να αναχθεί. Αυτή η μεταφορά ηλεκτρονίου πραγματοποιείται μέσω μιας SET διεργασίας και έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **L**. Το **L** είναι ένα ισχυρό αναγωγικό ($E_{\text{red(III/I)}} = -1.33 \text{ V vs SCE}$) και έτσι μπορεί να αναγεννήσει τον καταλύτη Ru^{2+} **J** και να κλείσει ο φωτοκαταλυτικός κύκλος. Κατά τη διάρκεια αυτής της αναγωγής μεταφέρεται ένα ηλεκτρόνιο στο CH_2I_2 ($E_{\text{red}} = -1.44 \text{ V vs SCE}$). Αυτή η δεύτερη SET διεργασία δημιουργεί την ανιονική ρίζα $[\text{CH}_2\text{I}_2]^-$, η οποία ακολούθως μετατρέπεται στη ρίζα $\cdot\text{CH}_2\text{I}$ **M**. Η ιωδομέθυλο ρίζα **M** προστίθεται στα αλκένια οδηγώντας στον σχηματισμό των ενδιάμεσων **N** και **O**. Τα **N** και **O** είναι σε ισορροπία μέσω περιστροφής του δεσμού C-C. Τέλος, το ενδιάμεσο **N** υφίσταται μια 3-exo-tet κυκλοποίηση με anti-προσανατολισμό των υποκαταστατών για να παραχθούν τα πιο σταθερά trans-κυκλοπροπάνια **P**. Ο λόγος που ευνοείται ο σχηματισμός του trans ισομερούς οφείλεται στο ότι δεν είναι στερεοχημικά παρεμποδισμένο, ενώ το cis λόγω του προσανατολισμού των υποκαταστατών του είναι.

²⁶ Del Hoyo, A. M.; Herráiz, A. G.; Suero, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1610.

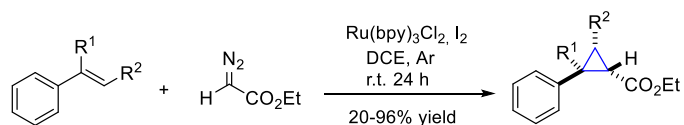


Σχήμα 1.10: Η πρώτη φωτοοξειδοαναγωγική κυκλοπροπανίωση με CH_2I_2 .²⁶

Η ίδια ερευνητική ομάδα ανέπτυξε μια ακόμη φωτοοξειδοαναγωγική αντίδραση κυκλοπροπανίωσης. Σε αυτή χρησιμοποιήθηκαν Michael-δέκτες²⁷ όπως είναι οι α,β -ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις, στις οποίες εφαρμόστηκαν οι ίδιες συνθήκες αντίδρασης που αναφέρθηκαν και παραπάνω. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτή τη κυκλοπροπανίωση χρησιμοποιήθηκε και το 1,1-διωδοαιθάνιο ως πηγή ρίζας.

Φωτοκαταλύμενη κυκλοπροπανίωση με διαζω ενώσεις

Όπως αναφέρθηκε και στη παράγραφο 1.1 το καρβένιο που προέρχεται από την ακτινοβόληση διάφορων κατηγοριών διαζω-ενώσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη κυκλοπροπανίωση υποκατεστημένων ή μη στυρενίων,^{10,18} πολυαρωματικών υδρογονανθράκων^{17m,19} και ετεροαρωματικών ενώσεων.^{10,20} Ένα παράδειγμα, φωτοκαταλύμενης κυκλοπροπανίωσης με τη χρήση διαζω-ενώσεων παρουσιάστηκε από την ερευνητική ομάδα του Li το 2018.²⁸ Συγκεκριμένα, η ερευνητική ομάδα του Li χρησιμοποίησε τον διαζωοξικό αιθυλεστέρα ως πηγή του καρβενίου για τη κυκλοπροπανίωση στυρενίων με τη χρήση του φωτοκαταλύτη $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (Σχήμα 1.11).²⁸



Σχήμα 1.11: Φωτοκαταλύμενη κυκλοπροπανίωση υποκατεστημένων στυρενίων με διαζωοξικό αιθυλεστέρα.²⁸

²⁷ Del Hoyo, A. M.; Suero, M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2122.

²⁸ Li, P.; Zhao, J.; Shi, L.; Wang, J.; Shi, X.; Li, F. *Nat. Comm.* **2018**, 9, 1972.

1.3 Εωσίνη (Eosin)

Η ποικιλία των φωτοκαταλυτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οργανική σύνθεση είναι μεγάλη, όπως είναι τα σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης και οι οργανικοί φωτοκαταλύτες.²⁹ Συγκεκριμένα, τα πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ιριδίου και του ρουθηνίου είναι οι πιο γνωστοί φωτοκαταλύτες που χρησιμοποιούνται λόγω των εξαιρετικών τους καταλυτικών ιδιοτήτων. Ωστόσο, το κόστος αυτών των συμπλόκων είναι υψηλό και οι δυνατότητές τους για αντιδράσεις μεγάλης κλίμακας βρίσκονται ακόμη υπό έρευνα.³⁰ Σε σύγκριση με τις τυπικές θερμικές αντιδράσεις και τις καταλυτικές αντιδράσεις με μέταλλα μετάπτωσης, η eosin Y και οι άλλες οργανικές χρωστικές παρουσιάζουν χαμηλότερο κόστος και είναι πιο φιλικές προς το περιβάλλον επειδή δεν είναι τοξικές, ενώ πιθανές στοιχειομετρικές ποσότητες χημικών αναγωγικών και οξειδωτικών, αλλά και εκκινητών ριζών δεν είναι απαραίτητες.³¹

Η eosin Y ή 2',4',5',7'-Τετραβρωμοφλουορεσκεΐνη είναι μια οργανική χρωστική που δεν φέρει κάποιο μέταλλο μετάπτωσης και η οποία εμφανίζει ισχυρή απορρόφηση στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Συγκεκριμένα, απορροφά στη περιοχή του πράσινου φωτός, εμφανίζοντας μια χαρακτηριστική κορυφή στο φάσμα UV-Vis στα 539 nm και έχοντας έναν μοριακό συντελεστή απορρόφησης $\epsilon = 60803 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

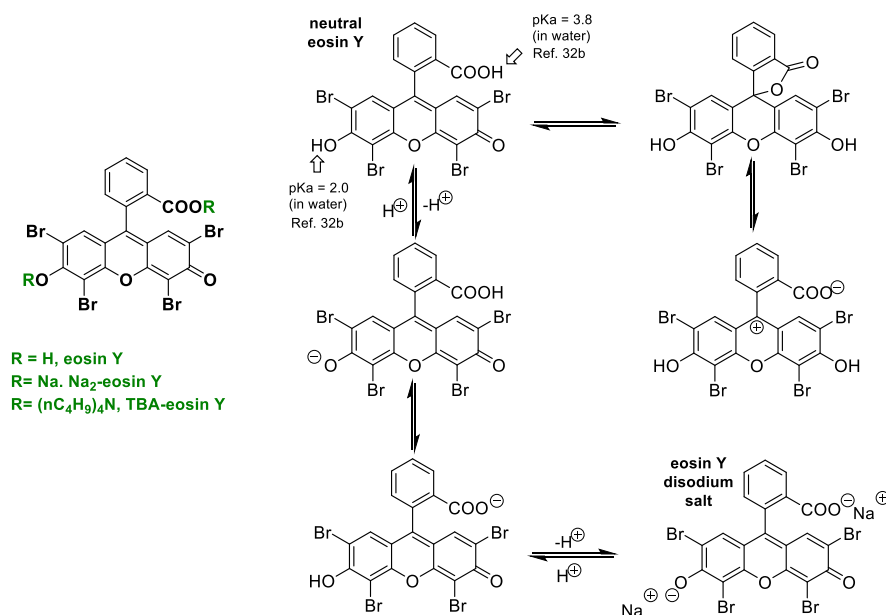
Από την οικογένεια της eosin, η eosin Y είναι ο πιο διαδεδομένος φωτοκαταλύτης ενώ, εμφανίζεται με δύο μορφές την ουδέτερη και το δινάτριο άλας της. Αυτές οι δύο μορφές βρίσκονται σε μια ταυτομερή οξεοβασική ισορροπία όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.12.³² Απόρροια ύπαρξης των παρακάτω ισορροπιών της eosin είναι ότι το μήκος κύματος και η ένταση της απορρόφησης εξαρτώνται τόσο από το pH όσο και από τον διαλύτη που χρησιμοποιείται.

²⁹ Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 355.

³⁰ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

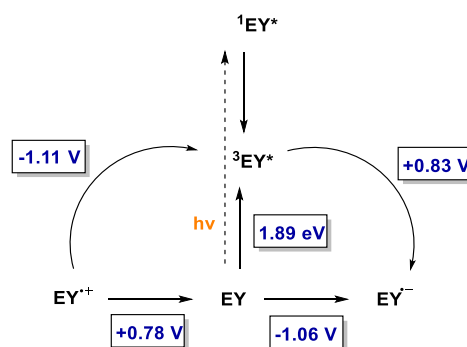
³¹ Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.

³² (a) Bosveli, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vasilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3303; (b) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.



Σχήμα 1.12: Οι διάφορες μορφές της eosin Y και οι σχετικές ταυτομερείς και οξεοβασικές ισορροπίες της.³²

Η eosin Y παρουσία φωτός διεγείρεται από την θεμελιώδη απλή κατάσταση της στη διεγερμένη απλή κατάσταση της ($^1[EY] - h\nu \rightarrow ^1[EY]^*$). Στη συνέχεια, υφίσταται μια ταχεία διασυστημική διασταύρωση (Intersystem Crossing ή αλλιώς ISC) και μεταβαίνει στη χαμηλότερης ενέργεια τριπλή κατάσταση της ($^1[EY]^* - ISC \rightarrow ^3[EY]^*$). Ο χρόνος ζωής της τριπλής κατάστασης είναι 24 ms.³³ Επιπρόσθετα, είναι πιο οξειδοαναγωγική σε σχέση με την βασική της κατάσταση της (Σχήμα 1.13).³⁴



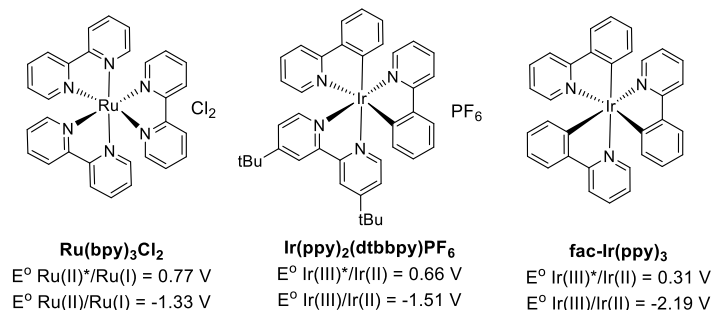
Σχήμα 1.13: Τα οξειδοαναγωγικά δυναμικά της Eosin Y σε CH₃CN-H₂O (1 : 1) στην απλή και τριπλή διεγερμένη κατάσταση.³⁴

Στο παρελθόν, η eosin έχει χρησιμοποιηθεί ως φωτοευαίσθητοποιητής σε διεργασίες ET για τη παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής

³³ Penzkofer, A.; Beidoun, A. *Chem. Phys.* **1993**, *177*, 203.

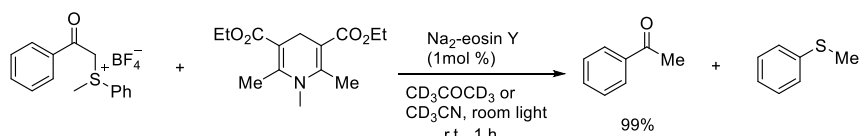
³⁴ (a) Lazarides, T.; McCormick, T.; Du, P.; Luo, G.; Lindley, B.; Eisenberg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9192; (b) Majek, M.; Filace, F.; Jacobi von Wangelin, A. *J. Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981.

κατάστασης.³⁵ Εξαιτίας, της ταχύτατης ανάπτυξης της φωτοκατάλυσης πλέον χρησιμοποιείται και σε ET αλλά και σε SET διεργασίες.³⁶ Παραδείγματα άλλων φωτοκαταλυτών που χρησιμοποιούνται σε SET διεργασίες παρουσιάζονται στο Σχήμα 1.14.²⁹



Σχήμα 1.14: Κοινά φωτοκαταλύτες ορατού φωτός, που χρησιμοποιούνται για SET διεργασίες και τα δυναμικά οξειδοαναγωγής τους.²⁹

Από τους πρώτους που χρησιμοποίησαν την eosin Y ήταν η ερευνητική ομάδα του Kellogg, πριν από τέσσερις δεκαετίες.³⁷ Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν το δινάτριο άλας της eosin Y (Na₂-eosin Y) σε συνδυασμό με ορατό φως για την αναγωγή αλάτων σουλφονίου η οποία πραγματοποιούταν σε μια ώρα (Σχήμα 1.15).³⁷ Πριν την χρήση της eosin Y, η αναγωγή των φαινόκυκλο αλάτων σουλφονίου με 1,4-διυδροπυριδίνες απαιτούσε δύο μέρες για να ολοκληρωθεί.



Σχήμα 1.15: Η αναγωγική αποθείωση του Kellogg.³⁷

Έκτοτε, οι οργανικές χρωστικές χρησιμοποιούνται στην μοντέρνα φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση με αυξανόμενους ρυθμούς. Η φωτοκατάλυση με τη χρήση της eosin Y έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό αντιδράσεων. Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις είναι η αναγωγή νιτροβενζολίων,³⁸ η οξείδωση βενζυλικών αλκοολών,³⁹ η αποθείωση,⁴⁰ η αποαλογόνωση,⁴¹ η υδροξυλίωση,⁴² η βορυλίωση,⁴³ η

³⁵ Επιλεγμένες βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν τη χρήση της eosin για τη παραγωγή μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης: (a) Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140; (b) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M., Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.

³⁶ Yang, D.-T.; Meng, Q. -Y.; Zhong, J.-J.; Xiang, M.; Liu, Q.; Wu, L.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7528.

³⁷ Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255.

³⁸ Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C. -H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082.

³⁹ Devari, S.; Rizvi, M. A.; Shah, B. A. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3294.

⁴⁰ Yadav, A. K.; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *New J. of Chem.* **2013**, *37*, 4119.

⁴¹ Neumann, M.; Földner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951.

⁴² Zou, Y.-Q.; Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Lu, L.-Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 784.

⁴³ Yu, J.; Zhang, L.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2625.

κυκλοποίηση,⁴⁴ η αλκυλίωση⁴⁵ και η αρυλίωση.⁴⁶ Από τις προαναφερθείσες αντιδράσεις προκύπτει μεγάλη ποικιλία προϊόντων και αυτό αποκαλύπτει τον σπουδαίο ρόλο της eosin Y στην οργανική σύνθεση.

1.4 Κολιμπακτίνη

Τα σώματα των ανθρώπων φιλοξενούν μικροοργανισμούς τα οποία επιδρούν τόσο στην υγεία όσο και στις ασθένειές τους. Εντός του εντέρου, ορισμένα στελέχη του *Escherichia coli* (*E. coli*) και άλλων *Enterobacteriaceae* διαθέτουν το *clb* ή *pks* βιοσυνθετικό γονιδιακό σύμπλεγμα (biosynthetic gene cluster, BGC).⁴⁷ Αυτό είναι υπεύθυνο για τη παραγωγή της γενοτοξίνης κολιμπακτίνη (colibactin), η οποία είναι ένας δευτερογενής μεταβολίτης.⁴⁷ Το 2006 η ερευνητική ομάδα του Oswald ήταν η πρώτη που αναγνώρισε το *clb*.^{47b} Τα βακτήρια που παράγουν την κολιμπακτίνη προκαλούν βλάβες στο DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων μέσω διάσπασης της διπλής έλικας του DNA (DNA double-strand breaks, DSBs). Η παρουσία της έχει συνδεθεί με τον σχηματισμό όγκων που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου (colorectal cancer, CRC) σε πειραματόζωα ποντικών.^{47b,48} Επιπλέον, ανιχνεύεται συχνά και σε ασθενείς με CRC.^{48a}

Η κολιμπακτίνη βιοσυντίθεται από κάποιους ανενεργούς δευτερογενείς μεταβολίτες που ονομάζονται προκολιμπακτίνες (precolibactins). Οι προκολιμπακτίνες περιέχουν μια *N*-ακυλιωμένη-*D*-ασπαραγίνη. Υδρόλυση αυτής της πλευρικής αλυσίδας από την ClbP (πεπτιδάση της colibactin) αποδίδει την ενεργή μορφή της κολιμπακτίνης.⁴⁹ Η κολιμπακτίνη δεν έχει απομονωθεί ακόμα άμεσα από τον οργανισμό που την παράγει. Οι γνώσεις των βιολόγων και των χημικών που την μελετούν σχετικά με τη δομή και τον μηχανισμό δράσης της έχουν προκύψει από μια σειρά συνναφών προσεγγίσεων. Αυτές περιλαμβάνουν βιοσυνθετικές και γενετικές μελέτες, ενζυμολογία, ζυμώσεις και απομονώσεις μεγάλης κλίμακας, χημική σύνθεση, σταθεροποίηση της κολιμπακτίνης μέσω αλκυλίωσης του DNA και

⁴⁴ (a) Srivastava, V. P.; Yadav, A. K.; Yadav, L. D. S. *Synlett* **2013**, *24*, 465; (b) Gu, L.; Jin, C.; Wang, W.; He, Y.; Yang, G.; Li, G. *Chem Commun* **2017**, *53*, 4203.

⁴⁵ Schwarz, J.; König, B. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743.

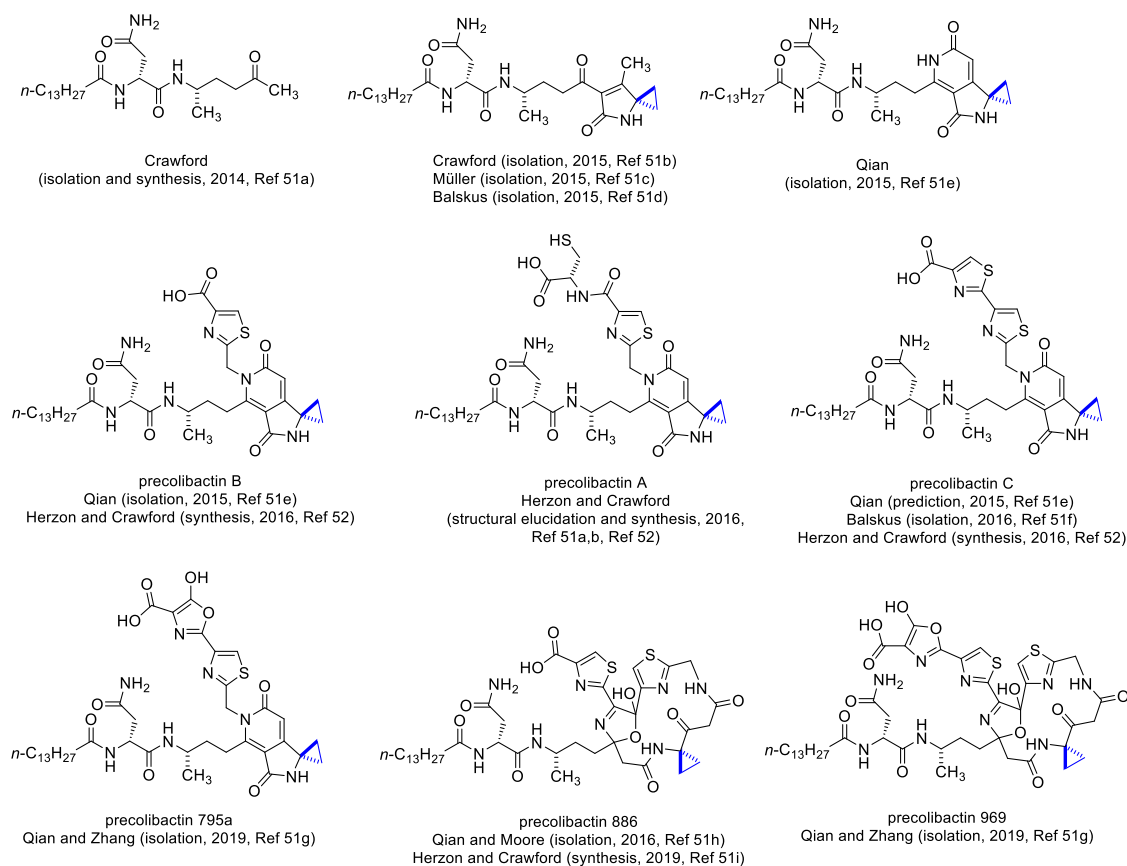
⁴⁶ Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958.

⁴⁷ (a) Putze, J.; Hennequin, C.; Nougayrède, J.-P.; Zhang, W.; Homburg, S.; Karch, H.; Bringer, M. A.; Fayolle, C.; Carniel, E.; Rabsch, W.; Oelschlaeger, T. A.; Oswald, E.; Forestier, C.; Hacker, J.; Dobrindt, U.; *Infect. Immun.* **2009**, *77*, 4696; (b) Nougayrède, J.-P.; Homburg, S.; Taieb, F.; Boury, M.; Brzuszkiewicz, E.; Gottschalk, G.; Buchrieser, C.; Hacker, J.; Dobrindt, U.; Oswald, E. *Science* **2006**, *313*, 848.

⁴⁸ (a) Arthur, J. C.; Perez-Chanona, E.; Mühlbauer, M.; Tomkovich, S.; Uronis, J. M.; Fan, T. J.; Campbell, B. J.; Abujamel, T.; Dogan, B.; Rogers, A. B.; Rhodes, J. M.; Stintzi, A.; Simpson, K. W.; Hansen, J. J.; Keku, T. O.; Fodor, A. A.; Jobin, C. *Science* **2012**, *338*, 120; (b) Tomkovich, S.; Yang, Y.; Winglee, K.; Gauthier, J.; Mühlbauer, M.; Sun, X.; Mohamadzadeh, M.; Liu, X.; Martin, P.; Wang, G. P.; Oswald, E.; Fodor, A. A.; Jobin, C. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 2620; (c) Cougnoux, A.; Dalmaso, G.; Martinez, R.; Buc, E.; Delmas, J.; Gibold, L.; Sauvanet, P.; Darcha, C.; Déchelotte, P.; Bonnet, M.; Pezet, D.; Wodrich, H.; Darfeuille-Michaud, A.; Bonnet, R. *Gut.* **2014**, *63*, 1932; (d) Bonnet, M.; Buc, E.; Sauvanet, P.; Darcha, C.; Dubois, D.; Pereira, B.; Déchelotte, P.; Bonnet, R.; Pezet, D.; Darfeuille-Michaud, A. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 859.

⁴⁹ Brotherton, C. A.; Balskus, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3359.

φασματομετρία μαζών σε συνδυασμό με επισήμανση σταθερών ισotόπων.⁵⁰ Στο Σχήμα 1.16 παρουσιάζονται μερικές από τις προκολιμπακτίνες που έχουν προβλεφθεί, απομονωθεί και συντεθεί τα τελευταία χρόνια.^{50,51,52}



Σχήμα 1.16: Δομές προβλεπόμενων, απομονωμένων και συντεθέντων προκολιμπακτινών.^{50,51,52}

Δύο γνωστοί αλκυλιωτικοί παράγοντες του DNA είναι τα φυσικά προϊόντα ιλουδίνες (illudins)⁵³ και ντουοκαρμυκίνες (duocarmycins, Σχήμα 1.17).⁵⁴ Αυτό οφείλεται στον κυκλοπροπανικό δακτύλιο που περιέχουν στο μόριο τους, ο οποίος μπορεί να δράσει ως ηλεκτρονιόφιλος κατά την αντίδρασή του με τις βάσεις του

⁵⁰ Wernke, K. M.; Xue, M.; Tirla, A.; Kim, C. S.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127280.

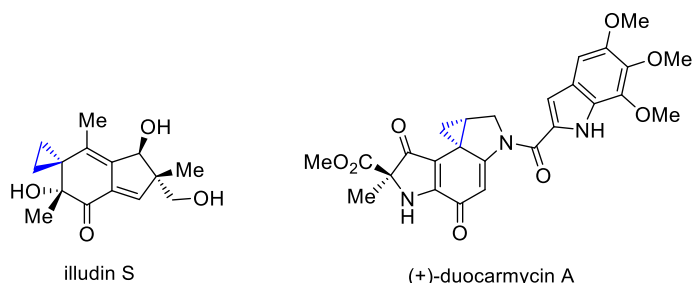
⁵¹ (a) Vizcaino, M. I.; Engel, P.; Trautman, E.; Crawford, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9244; (b) Vizcaino, M. I.; Crawford, J. M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 411; (c) Bian, X.; Plaza, A.; Zhang, Y.; Müller, R. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3154; (d) Brotherton, C. A.; Wilson, M.; Byrd, G.; Balskus, E. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1545; (e) Li, Z.-R.; Li, Y.; Lai, J. Y. H.; Tang, J.; Wang, B.; Lu, L.; Zhu, G.; Wu, X.; Xu, Y.; Qian, P.-Y. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 1715; (f) Zha, L.; Wilson, M. R.; Brotherton, C. A.; Balskus, E. P. *ACS. Chem. Biol.* **2016**, *11*, 1287; (g) Li, Z. -R.; Li, J.; Cai, W.; Lai, J. Y. H.; McKinnie, S. M. K.; Zhang, W. P.; Moore, B. S.; Zhang, W.; Qian, P. Y. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 880; (h) Li, Z. R.; Li, J.; Gu, J. P.; Lai, J. Y.; Duggan, B. M.; Zhang, W. P.; Li, Z. L.; Li, Y. X.; Tong, R. B.; Xu, Y.; Lin, D. H.; Moore, B. S.; Qian, P. Y. *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *10*, 773; (i) Healy, A. R.; Wernke, K. M.; Kim, C. S.; Lees, N. R.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 890.

⁵² Healy, A. R.; Vizcaino, M. I.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5426.

⁵³ Tanasova, M.; Sturla, S. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3578.

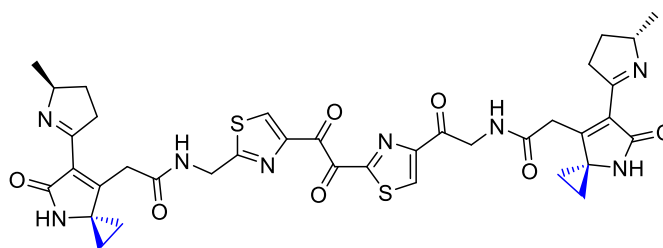
⁵⁴ Ghosh, N.; Sheldrake, H. M.; Searcey, M.; Pors, K. *Curr. Top. Med. Chem.* 2009, *9*, 1494.

DNA. Έτσι, σχηματίζονται ομοιοπολικές τροποποιήσεις γνωστές και ως προσαγωγές DNA (DNA adducts).⁵⁵ Η ανακάλυψη ότι οι προκολιμπακτίνες περιέχουν έναν κυκλοπροπανικό δακτύλιο στο μόριο τους, οδήγησε στην υπόθεση ότι η κολιμπακτίνη αλκυκλώνει το DNA μέσω αυτού.⁵⁶ Ωστόσο, τα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτήν την ιδέα είναι περιορισμένα.^{51b,d}



Σχήμα 1.17: Οι δομές των φυσικών προϊόντων illudin S και (+)-duocarmycin A.⁵⁶

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα η colibactin έχει αναγνωριστεί ως ένα ετεροδιμερές που περιέχει δύο ηλεκτρονιόφιλους κυκλοπροπανικούς δακτυλίους. Ο κάθε δακτύλιος είναι συζευγμένος με μια α,β-ακόρεστη λακτάμη, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με μια ιμίνη. Αυτό το τμήμα της κολιμπακτίνης χαρακτηρίζεται στη βιβλιογραφία ως colibactin warhead (κεφαλή της colibactin).^{51b,d} Επιπλέον, αποτελείται από δύο θειαζολικούς δακτυλίους, οι οποίοι χωρίζονται από δύο καρβονύλια (Σχήμα 1.18).



Σχήμα 1.18: Προτεινόμενη δομή της κολιμπακτίνης.

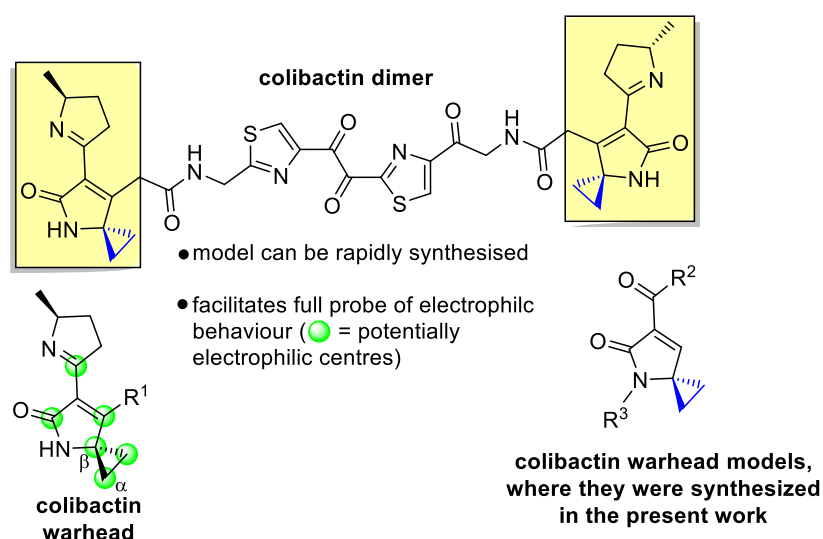
⁵⁵ Fu, D.; Calvo, J. A.; Samson, L. D. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 104.

⁵⁶ Wilson, M. R.; Jiang, Y.; Villata, P. W.; Stornetta, A.; Boudrea, P. D.; Carrá, A.; Brennan, C. A.; Chun, E.; Ngo, L.; Samson, L. D.; Engelward, B. P.; Garrett, W. S.; Balbo, S.; Balskus, E. P. *Science* **2019**, *363*, 709.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Αποτελέσματα και συζήτηση

2.1 Σκοπός της εργασίας

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το colibactin warhead αποτελείται από έναν κυκλοπροπανικό δακτύλιο, ο οποίος είναι συζευγμένος με μια α,β -ακόρεστη λακτάμη, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με μια μίνη (Σχήματα 1.18 και 2.1). Δεδομένου της εμπειρίας του εργαστηρίου στη χημεία των 1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών και των σχετικών ενώσεων τους,⁵⁷ θεωρήθηκε ότι μπορούμε να συμβάλουμε στις μελέτες που γίνονται σχετικά με την κατανόηση του μηχανισμού βιολογικής δράσης της colibactin.

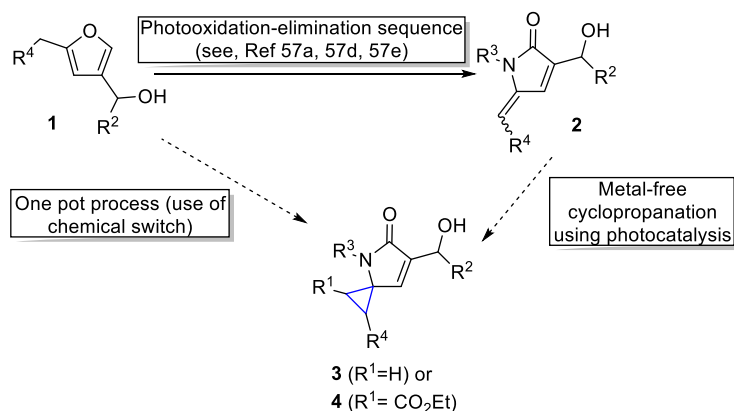


Σχήμα 2.1: Η δομή του διμερούς της colibactin και των ενώσεων μοντέλων που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύνθεση δομικών αναλόγων της colibactin warhead από υποκατεστημένα φουράνια. Για να επιτευχθεί αυτό αναπτύχθηκαν δύο νέες και εξαιρετικά αποτελεσματικές μέθοδοι κυκλοπροπανίωσης απουσία μετάλλων μετάπτωσης. Για τις κυλοπροπανιώσεις χρησιμοποιήθηκαν δύο 1,1-διαλογονίδια, το διωδομεθάνιο και ο διβρωμοοξικός αιθυλεστέρας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το διωδομεθάνιο έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε δύο παραδείγματα φωτοκαλυπτικής κυκλοπροπανίωσης.^{26,27} Αντίθετα, ο διβρωμοοξικός αιθυλεστέρας δεν έχει χρησιμοποιηθεί. Τα προϊόντα που συντέθηκαν χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια από την υποψήφια διδάκτορα κ. Μπόσβελι Άρτεμις στα πλαίσια της διδακτορικής της διατριβής προς αποσαφήνιση μηχανισμών που σχετίζονται με τη βιολογική δράση της colibactin.

⁵⁷ (a) Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596; (b) Sofiadis, M.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4523; (c) Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335; (d) Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200322; (e) Kalaitzakis, D.; Kampouropoulos, I.; Sofiadis, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 8085.

Στο Σχήμα 2.2 παρουσιάζεται η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε στην παρούσα εργασία για τη σύνθεση των επιθυμητών κυκλοπροπανικών προϊόντων **3** και **4** είτε από τις 5-υλιδενο-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-όνες **2**, είτε από τα υποκατεστημένα φουράνια **1** μέσα σ' ένα συνθετικό στάδιο.



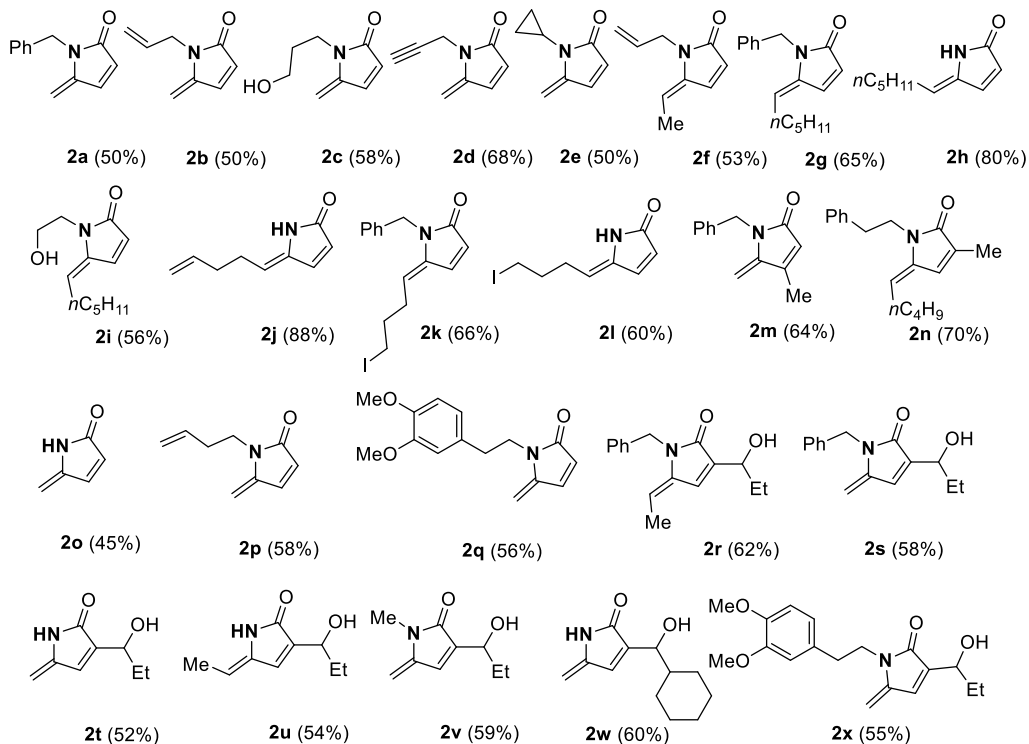
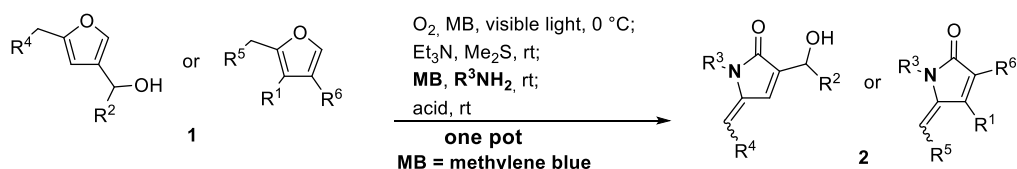
Σχήμα 2.2: Στρατηγικές ταχείας σύνθεσης δομικών αναλόγων της colibactin warhead.

2.2 Σύνθεση 5-υλιδενο-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση μιας πληθώρας 5-υλιδενο-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-ονών (ή γ-αλκυλιδένο-γ-λακταμών) **2** με τη χρήση συνθηκών που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες ερευνητικές εργασίες του εργαστηρίου (Σχήμα 2.3).^{57a,d,e}

Η αντίδραση ενός συνθετικού σταδίου ξεκίνησε με τη προσθήκη του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (1O_2) στα φουράνικα υποστρώματα τύπου **1**. Το 1O_2 παράγεται παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή κυανό του μεθυλενίου (methylene blue, MB) παρουσία ορατού φωτός. Η μετέπειτα αναγωγή (Me_2S) και η προσθήκη μιας πρωτοταγούς αμίνης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αντίστοιχης 4-πυρρολιν-2-όνης.⁵⁸ Στη συνέχεια, η 4-πυρρολιν-2-όνη υφίσταται μια δεύτερη αντίδραση οξείδωσης η οποία πραγματοποιείται με τη προσθήκη MB. Αυτή τη φορά δεν χρειάζεται η παρουσία φωτός, καθώς η θεμελιώδης κατάσταση του methylene blue δρα ως οξειδωτικό.^{58b} Μετά την οξείδωση, η 5-υδροξυ-1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-όνη (ή α,β-ακόρεστη γ-υδρόξυ λακτάμη) που σχηματίζεται κατεργάζεται με οξύ (PTSA ή φορμικό οξύ). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την απόσπαση ενός μορίου νερού και τον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος τύπου **2**.

⁵⁸ Βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις 4-πυρρολιν-2-όνες: (a) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 180; Για επιμέρους αναφορές: (b) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283; (c) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Ioannou, G. I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020; (d) Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Daskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1146; (e) Triantafyllakis, M.; Sfakianaki, K.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3631.



Σχήμα 2.3: Σύνθεση των 5-υλιδενοπυρρολ-2(5*H*)-ονών **2** μέσω μιας αντίδρασης ενός συνθετικού σταδίου φωτοξειδωσης-αμίνωσης-απόσπασης από τα φουράνια τύπου **1**.^{57a,d,e}

Όταν ο υποκαταστάτης $\text{R}^3 = \text{H}$, η γεωμετρία του διπλού δεσμού ευνοεί το σχηματισμό του *Z*-ισομερούς. Το *Z*-ισομερές σχηματίζεται αποκλειστικά για όλα τα προϊόντα τύπου **2** εκτός από τις περιπτώσεις των **2l** και **2u**, όπου παρατηρήθηκε μια αναλογία *Z*:*E* 4:1 ή 5:1 αντίστοιχα. Αντίθετα, όταν ο υποκαταστάτης $\text{R}^3 \neq \text{H}$, σχηματίζεται αποκλειστικά το *E*-ισομερές, εκτός από την περίπτωση του **2f** όπου παρατηρήθηκε μια αναλογία *E*:*Z* 17:1. Η συνολική απόδοση της αντίδρασης ενός συνθετικού σταδίου, που αποτελείται από τέσσερα επιμέρους βήματα κυμάνθηκε μεταξύ 45-88%.

2.3 Διαμοριακή κυκλοπροπανίωση με διωδομεθάνιο

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, η κυκλοπροπανίωση είναι από τις πιο μελετημένες αντιδράσεις στην οργανική χημεία, με μια σειρά από κλασικές παραλλαγές της να είναι γνωστές εδώ και πολύ καιρό.⁵⁹ Ένα από τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των κυκλοπροπανικών δακτυλίων είναι το

⁵⁹ Επιλεγμένες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που αφορούν την κυκλοπροπανίωση: a) Salaun, J. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1247; b) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11651; c) Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 7315.

διωδομεθάνιο. Αυτό οφείλεται στη διαθεσιμότητά και στην απλότητά του. Στη βιβλιογραφία, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το CH₂I₂ έχει χρησιμοποιηθεί για φωτοκαταλυτικές κυκλοπροπανιώσεις,^{26,27} οι οποίες καταλύονται από πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου. Στόχος είναι η ανάπτυξη μιας φωτοκαταλυτικής⁶⁰ κυκλοπροπανίωσης με CH₂I₂ και με τη χρήση μη μεταλλικών φωτοκαταλυτών για τη σύνθεση των δομικών αναλόγων της colibactin warhead.

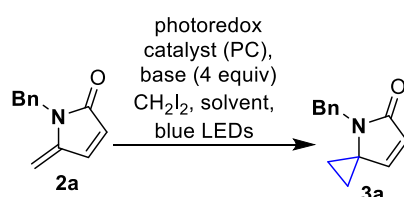
Αρχικά, πραγματοποιήθηκε εύρεση των βέλτιστων συνθηκών του μετασχηματισμού των υποστρωμάτων **2** στα κυκλοπροπανικά προϊόντα **3**. Για τη βελτιστοποίηση χρησιμοποιήθηκε το υπόστρωμα **2a**. Ξεκινώντας, από τον φωτοκαταλύτη [Ru(bby)₃]Cl₂ και διαλύτη MeCN (entry 1), διαπιστώθηκε ότι μέσα σε 1.5 ώρα το επιθυμητό προϊόν **3a** είχε σχηματιστεί, με το ποσοστό μετατροπής του **2a** να είναι 100% και με μια απόδοση της τάξεως του 80%. Χρήση του οργανοφωτοκαταλύτη EY.Na₂ (entry 2) απέδωσε το επιθυμητό προϊόν **3a** με ποσοστό μετατροπής του **2a** 100% και με μια απόδοση της τάξεως του 88%. Η αλλαγή στον διαλύτη από MeCN σε EtOH (entry 3) δεν επηρέασε ουσιαστικά τον χρόνο και την απόδοση της αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης. Επομένως, ως διαλύτης επιλέχθηκε ο διαλύτης αιθανόλη ως πιο πράσινη επιλογή.

Έχοντας καθορίσει τον φωτοκαταλύτη και τον διαλύτη, πραγματοποιήθηκε βελτιστοποίηση ως προς τα ισοδύναμα του διωδομεθανίου (entry 4 και 5). Διαπιστώθηκε ότι τα 1.2 ισοδύναμα (equiv.) CH₂I₂ δίνουν το **3a** με μια σχετικά καλή απόδοση ($\alpha = 69\%$). Επίσης, πραγματοποιήθηκαν πειράματα για τη μείωση του DIPEA από 4 ισοδύναμα σε 2 ισοδύναμα (entry 6, EY.Na₂ 5%) καθώς και της EY.Na₂ από 5% σε 2% (entry 7, 4 equiv. DIPEA). Και στις δύο περιπτώσεις το ποσοστό μετατροπής του **2a** ήταν 100%. Μάλιστα, η απόδοση στην περίπτωση της entry 7 (EY.Na₂ 2%) της αντίδρασης ήταν εξαιρετική (85%). Επιπλέον, η μείωση της ποσότητας της EY.Na₂ οδηγεί σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση των 2 ισοδυνάμων DIPEA (entry 6) το φάσμα ¹H-NMR του ακάθαρτου μείγματος της αντίδρασης δεν ήταν τόσο καθαρό όσο ήταν με τα 4 ισοδύναμα.

Δύο άλλοι οργανοφωτοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η Riboflavin και το 9,10-Dicyanoanthracene (entry 8 και 9). Παρότι αυτοί οι φωτοκαταλύτες μπορούν να προκαλέσουν μόνο οξείδωση και όχι αναγωγή παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **3a**. Ωστόσο, η απόδοση του προϊόντος ήταν λίγο χαμηλότερη σε σχέση με όταν χρησιμοποιείται η EY.Na₂. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν και διαφορετικές βάσεις όπως είναι το DABCO (entry 10 και 11), η τριφαινυλαμίνη (entry 12), η 4-μεθοξυ-*N,N*-διφαινυλοανιλίνη (entry 13) και 1,2,2,6,6-πενταμεθυλοπιπεριδίνη (entry 14). Παρατηρήθηκε ότι το επιθυμητό προϊόν

⁶⁰ Επιλεγμένες βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν τη φωτοχημική κυκλοπροπανίωση: (a) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037; (b) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840; (c) Jiang, Y.-M.; Liu, J.; Fu, Q.; Yu, Y.-M.; Yu, D.-G. *Synlett* **2021**, *32*, 378.

σχηματιστήκε μόνο στην περίπτωση της 1,2,2,6,6-πενταμεθυλοπιπεριδίνη (entry 14) αλλά με χαμηλότερη απόδοση της τάξεως του 63% σε σχέση με όταν χρησιμοποιείται το DIPEA. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση του DABCO πραγματοποιήθηκαν πειράματα και σε διαλύτη EtOH αλλά και σε MeCN, ωστόσο σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του **3a**. Ο λόγος που έγινε αυτό είναι εξαιτίας της μειωμένης διαλυτότητας του DABCO στην EtOH, ενώ στο MeCN παρατηρήθηκε πλήρης διάλυση του. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν πειράματα απουσία φωτός (entry 15), απουσία φωτοκαταλύτη (entry 16) και απουσία DIPEA (entry 17). Σε κανένα από αυτά δεν σχηματιστήκε το επιθυμητό προϊόν. Αυτό αποκαλύπτει ότι για να πραγματοποιηθεί η κυκλοπροπανίωση είναι απαραίτητη τόσο η ακτινοβολήση με ορατό φως όσο και η χρήση της EY.Na₂ καθώς και του DIPEA ως θυσιαστικού δότη ηλεκτρονίων.



PC1 EY.Na₂ ($E_{EY/EY^{\cdot-}}$ = -1.08 V)

PC3 Riboflavin ($E_{PC/PC^{\cdot-}}$ = -0.79 V)

PC2 [Ru(bpy)₃]Cl₂ (E_{III} = -1.33 V)

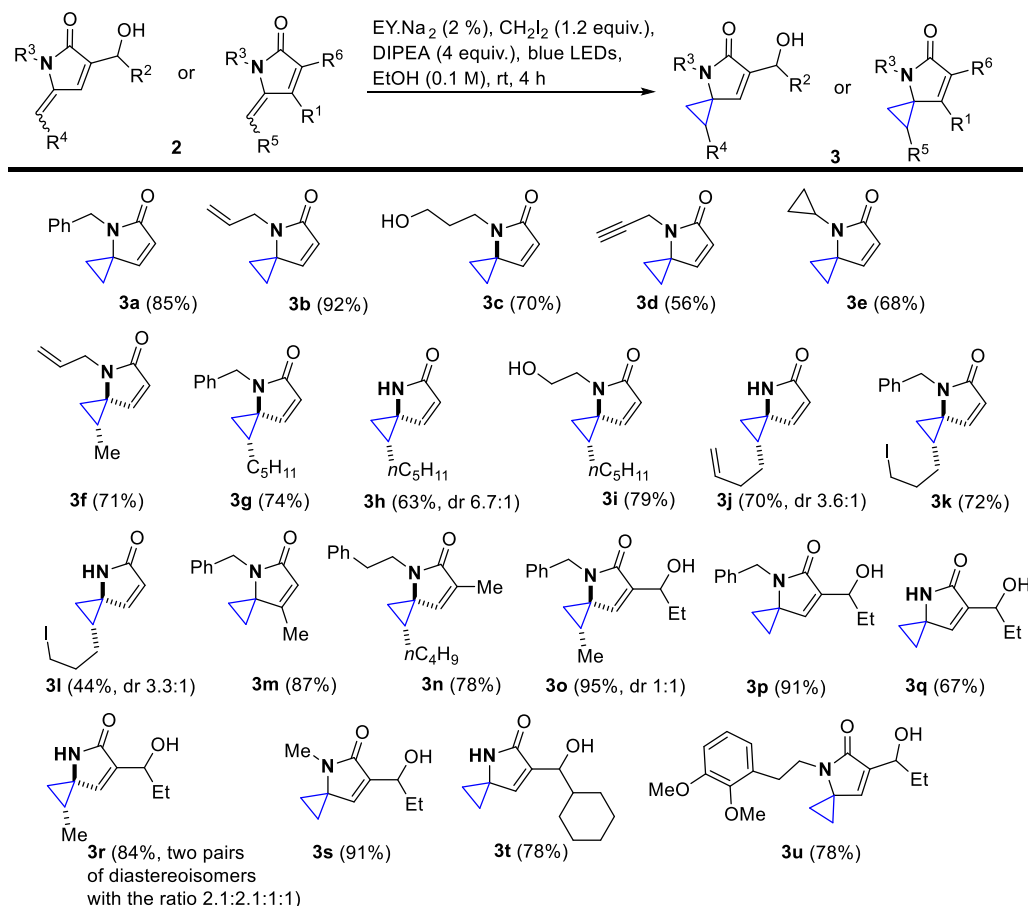
PC4 9,10-Dicyanoanthracene ($E_{PC/PC^{\cdot-}}$ = -0.91 V)

Entry	sm	PC (mol %)	solvent	CH ₂ I ₂ (eq)	base (4 eq)	time (h)	conv (%) ^[a]	yield of 3a (%) ^[b]
1	2a (100 mM)	PC2 (1%)	CH ₃ CN	2	DIPEA	1.5	100	60
2		PC1 (5%)	CH ₃ CN	2	DIPEA	2	100	88
3		PC1 (5%)	EtOH	2	DIPEA	2	100	78
4		PC1 (5%)	EtOH	1.5	DIPEA	2	100	80
5		PC1 (5%)	EtOH	1.2	DIPEA	2	100	75
6		PC1 (5%) ^[c]	EtOH	1.2	DIPEA	3	100	NM
7		PC1 (2%)	EtOH	1.2	DIPEA	2	100	85
8		PC3 (5%)	EtOH	1.2	DIPEA	16	100	81
9		PC4 (5%)	EtOH	1.2	DIPEA	16	100	78
10		PC1 (5%)	EtOH	1.2	DABCO	16	0	-
11		PC1 (2%)	CH ₃ CN	1.2	DABCO	16	0	-
12		PC1 (5%)	EtOH	1.2	Ph ₃ N	16	0	-
13		PC1 (5%)	EtOH	1.2	4-methoxy- <i>N,N</i> -diphenylaniline	16	0	-
14		PC1 (5%)	EtOH	1.2	1,2,2,6,6-pentamethyl piperidine	3	100	63
15		PC1 (2%) ^[d]	EtOH	1.2	DIPEA	16	0	-
16		-	EtOH	1.2	DIPEA	16	0	-
17		PC1 (2%)	EtOH	1.2	-	16	0	-

Πίνακας 2.1: Βελτιστοποίηση των συνθηκών της διαμοριακής κυκλοπροπανίωσης για τη σύνθεση του υποστρώματος **3a** από το **2a** σε κλίμακα 0.3 mmol. [a] Μετρήθηκε με ¹H-NMR από το άκαθαρο μείγμα της αντίδρασης. [b] Απόδοση προϊόντος. [c] Χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα DIPEA. Η αντίδραση δεν ήταν τόσο καθαρή όσο ήταν στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν 4 ισοδύναμα DIPEA. [d] Απουσία ακτινοβολήσης. NM: δεν μετρήθηκε.

Έχοντας προσδιορίσει τις βέλτιστες συνθήκες της φωτοκαλυπτικής αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης (2% EY.Na₂, EtOH ως διαλύτης, 1.2 equiv. CH₂I₂ και 4 equiv. DIPEA, entry 7) πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων **3** από τις γ-αλκυλιδένο-γ-λακτάμες **2**. Όλα τα προϊόντα **3** που έφεραν την σπειροκυκλική κυκλοπρόπυλο ομάδα απομονώθηκαν επιτυχώς σε γενικά καλές αποδόσεις (44 – 95%, Σχήμα 2.4). Αξίζει να αναφερθεί ότι για ορισμένα υποστρώματα χρειάστηκε

λίγο παραπάνω χρόνος ακτινοβολήσης (έως και 3 h) από αυτόν που αναφέρθηκε για το **2a** (2 h) για την πλήρη μετατροπή του αντιδρώντος τύπου **2**. Επομένως, για να εξασφαλιστεί η πλήρης μετατροπή για όλα τα υποστρώματα του τύπου **2**, όλες οι αντιδράσεις ακτινοβολήθηκαν για 3 h. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα παρατηρήθηκε πλήρης μετατροπή με βάση το TLC και τη φασματοσκοπία ¹H-NMR.

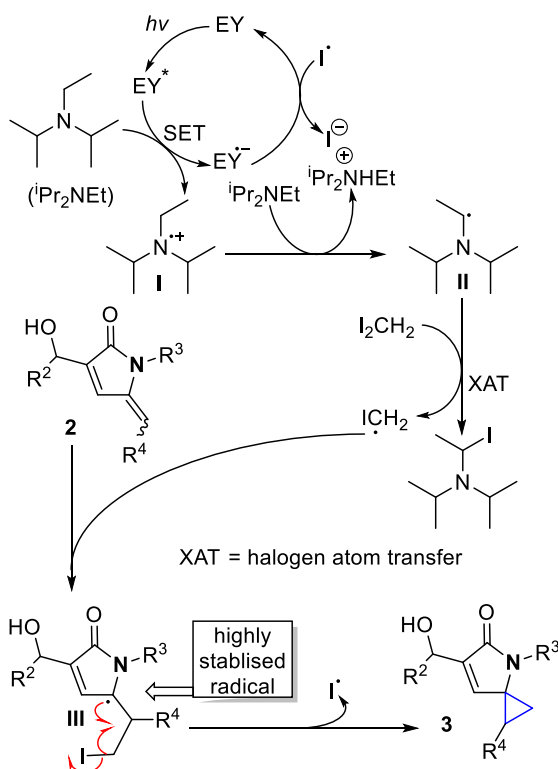


Σχήμα 2.4: Σύνθεση των 4-αζασπιρο[2.4]επτ-6-εν-5-ονών **3** μέσω μια νέας φωτοκαταλυτικής μεθόδου.

Όπως φαίνεται και από το Σχήμα 2.4 υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία στις λειτουργικές ομάδες που μπορούν να φέρουν τα υποστρώματα τύπου **2**. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα και υποστρώματα τα οποία φέρουν ένα πρωτοταγές ιωδίδιο (**3k** και **3l**).

Γενικά, όταν ο υποκαταστάτης $\text{R}^3 \neq \text{H}$, η αντίδραση ήταν εξαιρετικά διαστερεοεκλεκτική δίνοντας το προϊόν ως ένα μόνο διαστερεοϊσομερές. Εξαιρετική αποτελεί το **3o** όπου λήφθηκε ένα μίγμα διαστερεοϊσομερών με αναλογία 1:1, λόγω του προϋπάρχοντος στερεογονικού κέντρου. Αντίθετα, όταν ο υποκαταστάτης $\text{R}^3 = \text{H}$, παρατηρήθηκε ένα μείγμα διαστερεοϊσομερών όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.4. Τέλος, ορισμένα από τα προϊόντα συντέθηκαν επιτυχώς και σε λίγο μεγαλύτερη κλίμακα ξεκινώντας από 2 mmol αντιδρώντος. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια.

Το εξαιρετικά αρνητικό δυναμικό αναγωγής (E_{red}) του CH_2I_2 ($E_{\text{red}} = -1,44 \text{ V}$)²⁶ αποκλείει την άμεση ανάγωγη του δεσμού C-I από οποιονδήποτε από τους κοινούς φωτοκαταλύτες (είτε περιέχουν μέταλλα μετάπτωσης είτε είναι οργανικοί). Για παράδειγμα, η $\text{EY}^{\bullet-}$ έχει δυναμικό αναγωγής $E_{\text{EY}^{\bullet-}/\text{EY}} = -1,08 \text{ V}$, ενώ το Ru^+ έχει δυναμικό αναγωγής $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+ E_{\text{III/I}} = -1,33 \text{ V}$.^{30,32b} Σύμφωνα με την ερευνητική ομάδα του Leonori,⁶¹ οι φωτοκαταλυτικά παραγόμενες α-αμινοάλκυλο ρίζες (όπως είναι η ρίζα II στο Σχήμα 2.5) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εκκινητές για την παραγωγή ριζών με κέντρο τον άνθρακα από αλκυλο- ή αρυλαλογονίδια μέσω μεταφοράς ατόμων αλογόνου (XAT). Συνεπώς, το δύσκολο βήμα της αναγωγικής διάσπασης του δεσμού C-I από τον φωτοκαταλύτη θα μπορούσε να παρακαμφθεί μηχανιστικά (Σχήμα 2.5).



Σχήμα 2.5: Προτεινόμενος μηχανισμός για τη νέα μέθοδο κυκλοπροπανίωσης.

Η νέα μέθοδος κυκλοπροπανίωσης όπως φαίνεται και στον προτεινόμενο μηχανισμό συνδυάζει δύο γνωστούς μηχανισμούς φωτοκατάλυσης. Μια SET διεργασία από το DIPEA στην EY^* έχει ως αποτέλεσμα την αναγωγή της EY σε $\text{EY}^{\bullet-}$ και τη δημιουργία του $\text{DIPEA}^{\bullet+}$, το οποίο αποπρωτονιώνεται προς σχηματισμό της α-αμινοάλκυλο ρίζας ($\text{DIPEA} \rightarrow \text{I} \rightarrow \text{II}$). Έπειτα, πραγματοποιείται XAT από το CH_2I_2 στο **II** όπου δημιουργείται η ρίζα ICH_2^{\bullet} . Η ICH_2^{\bullet} προστίθεται στο υπόστρωμα **2** σχηματίζοντας την εξαιρετικά σταθεροποιημένη ενδιάμεση ρίζα **III**. Κυκλοποίηση αυτής της ρίζας αποδίδει τον επιθυμητό κυκλοπροπανικό δακτύλιο **3**.

⁶¹ Constantin, T.; Zanini, M.; Regni, A.; Sheikh, N. S.; Juliá, F.; Leonori, D. *Science* **2020**, 367, 1021.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω χρησιμοποιήθηκαν και οργανοφωτοκαταλύτες που προκαλούν μόνο οξείδωση και όχι αναγωγή (Πίνακας 2.1, entry 8 και 9) παρόλα αυτά παρατηρήθηκε σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν και διαφορετικές βάσεις πέρα από το DIPEA όπως είναι το DABCO (Πίνακας 2.1, entry 10 και 11), η τριφαιναλαμίνη (Πίνακας 2.1, entry 12), η 4-μεθοξυ-*N,N*-δифαινυλοανιλίνη (Πίνακας 2.1, entry 13) και 1,2,2,6,6-πενταμεθυλοπιπεριδίνη (Πίνακας 2.1, entry 14). Από τις βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν μόνο η 1,2,2,6,6-πενταμεθυλοπιπεριδίνη έχει α-υδρογόνα και μπορεί να δημιουργήσει την επιθυμητή α-αμινοάκυλο ρίζα και απέδωσε το σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **3a**. Παρότι το DABCO φέρει α-υδρογόνα είναι γνωστό στη βιβλιογραφία⁶² ότι δεν μπορεί να σχηματίσει την επιθυμητή ρίζα στη συγκεκριμένη θέση και εξ' αυτού του λόγου η αντίδραση δεν πραγματοποιείται. Αυτά τα πειράματα δείχνουν ο σχηματισμός των α-αμινοάκυλο ριζών είναι κρίσιμος για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Τέλος, από αυτά τα πειράματα γίνεται αντιληπτό ότι πράγματι ο προτεινόμενος μηχανισμός τόσο για την φωτοκαταλυτική κυκλοπροπανίωση με το διωδομεθάνιο όσο και για αυτή με τον διβρωμοξικό αιθυλεστέρα (βλέπε παρακάτω) είναι αυτός που παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.5

2.4 Διαμοριακή κυκλοπροπανίωση με διβρωμοξικό αιθυλεστέρα

Έχοντας συνθέσει μια μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων του τύπου **3** (Σχήμα 2.4) πραγματοποιήθηκε διεύρυνση της νέας μεθόδου κυκλοπροπανίωσης με τη χρήση διαφορετικών διαλογονιδίων αντί για διωδομεθάνιο.

Η ιδέα αφορούσε την εισαγωγή μιας ομάδας, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί είτε για επακόλουθες τροποποιήσεις του κυκλοπροπανικού δακτυλίου, είτε θα άλλαζε τα ηλεκτρονικά χαρακτηριστικά της κυκλοπροπανικής μονάδας. Ο διβρωμοξικός αιθυλεστέρας φαινόταν ένα ιδανικό υποψήφιο αντιδραστήριο. Στην βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ένα μόνο παράδειγμα χρήσης του σε κυκλοπροπανιώσεις,⁶³ με τη χρήση ινδίου. Ωστόσο, πρόκειται για ένα μεμονωμένο παράδειγμα. Αρκετές είναι οι ενώσεις του τύπου BrCX₂CO₂R (όπου X = ομάδα δέκτης ηλεκτρονίων και Y = ομάδα δέκτης ηλεκτρονίων ή H) που έχουν χρησιμοποιηθεί είτε για κυκλοπροπανιώσεις^{64a-d} είτε για δημιουργία μιας ρίζας μέσω φωτοκατάλυσης για μετέπειτα χρήση σε αντιδράσεις προσθήκης.^{64e-g}

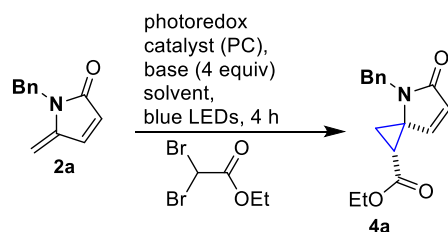
⁶² (a) Griller, D.; Howard, J. A.; Marriott, P. R.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 619; (b) Zheng, Z.-R.; Evans, D. H.; Nelsen, S. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1793.

⁶³ (a) Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, K.; Ikeda, T.; Butsugan, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2803; (b) Mebane, R. C.; Smith, K. M.; Rucker, D. R.; Foster, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1459.

⁶⁴ Επιλεγμένες βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν παραδείγματα κυκλοπροπανιώσεων με διαφορετικούς μηχανισμούς: (a) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886; (b) Rueping, M.; Sundén, H.; Hubener, L.; Sugiono, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2201; (c) Ide, K.; Furuta, M.; Tokuyama, H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9172; (d) Fischer, D.; M.; Lindner, H.; Auberg, W.; M.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 774; Βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν τη δημιουργία ρίζας μέσω φωτοκατάλυσης: (e) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875; (f) Tang, W.-K.; Feng, Y.-S.; Xu, Z.-W.; Cheng, Z.-F.; Xu, J. Dai, J.-J.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5501; (g) Nebe, M. M.; Loeper, D.; Fürmeyer, F.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2471.

Για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών του μετασχηματισμού των υποστρωμάτων **2** στα υποκατεστημένα κυκλοπροπανικά προϊόντα **4**, χρησιμοποιήθηκε το υπόστρωμα **2a**. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαλύτης Ir(ppy)₃ σε διαλύτη MeCN και 4 ισοδύναμα DIPEA (entry 1). Από το φάσμα ¹H-NMR διαπιστώθηκε ότι δεν σχηματίστηκε το επιθυμητό προϊόν και ότι το αρχικό υπόστρωμα είχε καταστραφεί. Ωστόσο, χωρίς τη χρήση του DIPEA (entry 2) στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης παρατηρήθηκε ότι αρχικό υπόστρωμα παρέμεινε αμετάβλητο. Χρήση των ίδιων συνθηκών αντίδρασης (entry 3, Πίνακας 2.2) με αυτές που είχαν χρησιμοποιηθεί με το CH₂I₂ (entry 3, Πίνακας 2.1) απέδωσαν το επιθυμητό προϊόν **4a** με ποσοστό μετατροπής του **2a** 100% και με μια απόδοση της τάξεως του 82%. Μείωση της ποσότητας της EY.Na₂ στο 2% καθώς και του διβρωμοοξικού αιθυλεστέρα στα 1.2 ισοδύναμα δεν επηρεάζει ουσιαστικά την απόδοση της αντίδρασης (80%, entry 4, Πίνακας 2.2).

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα πειράματα με τους διάφορους οργανοφωτοκαταλύτες (entry 5 και 6, Πίνακας 2.2) και τις διάφορες βάσεις (entry 7 – 11, Πίνακας 2.2) που πραγματοποιήθηκαν για την φωτοκαταλυτική κυκλοπροπανίωση με το διωδομεθάνιο πραγματοποιήθηκαν για την κυκλοπροπανίωση με τον διβρωμοοξικό αιθυλεστέρα και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν και πειράματα ελέγχου απουσία ακτινοβόλησης (entry 12), απουσία φωτοκαταλύτη (entry 13) και απουσία DIPEA (entry 14) όπου σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **4a**. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι για την επιτυχή φωτοκαταλυτική κυκλοπροπανίωση είναι απαραίτητη και η παρουσία των τριών αυτών παραγόντων.



PC1 EY.Na₂ ($E_{EY/EY^{\cdot-}} = -1.08$ V)

PC3 Riboflavin ($E_{PC/PC^{\cdot-}} = -0.79$ V)

PC5 Ir(ppy)₃ ($E_{III/II} = -2.19$ V & $E_{IV/III^*} = -1.73$ V)

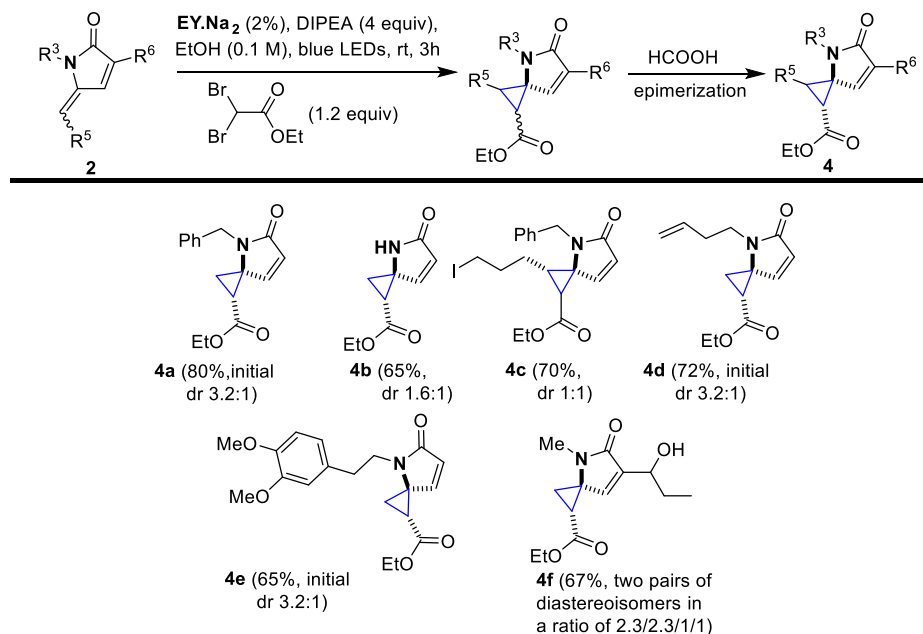
PC4 9,10-Dicyanoanthracene ($E_{PC/PC^{\cdot-}} = -0.91$ V)

Entry	sm	PC (mol %)	solvent	Br ₂ CHCO ₂ Et (eq)	base (4 eq)	time (h)	conv (%) ^[a]	yield of 4a (%) ^[b]
1		PC5 (0.5%)	CH ₃ CN	2.5	DIPEA	4	messy	-
2		PC5 (0.5%)	CH ₃ CN	2.5	-	4	0	-
3		PC1 (5%)	EtOH	2	DIPEA	3	100	82%
4		PC1 (2%)	EtOH	1.2	DIPEA	3	100	80%
5	2a	PC3 (5%)	EtOH	1.2	DIPEA	16	100	75
6	(100 mM)	PC4 (5%)	EtOH	1.2	DIPEA	16	100	70
7		PC1 (5%)	EtOH	1.2	DABCO	16	0	-
8		PC1 (2%)	CH ₃ CN	1.2	DABCO	16	0	-
9		PC1 (5%)	EtOH	1.2	Ph ₃ N	16	0	-
10		PC1 (5%)	EtOH	1.2	4-methoxy- <i>N,N</i> -diphenylaniline	16	0	-
11		PC1 (5%)	EtOH	1.2	1,2,2,6,6-pentamethyl piperidine	3	100	63
12		PC1 (2%) ^[c]	EtOH	1.2	DIPEA	16	0	-
13		-	EtOH	1.2	DIPEA	16	0	-
14		PC1 (2%)	EtOH	1.2	-	16	0	-

Πίνακας 2.2: Βελτιστοποίηση των συνθηκών της διαμοριακής αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης για τη σύνθεση του υποστρώματος **4a** από το **2a** σε κλίμακα 0.3 mmol.

[a] Μετρήθηκε με ¹H-NMR από το άκαθαρο μείγμα της αντίδρασης. [b] Απόδοση απομονωμένου προϊόντος. [c] Απουσία ακτινοβολήσης.

Έχοντας προσδιορίσει τις βέλτιστες συνθήκες της φωτοκαταλυτικής αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης (2% EY.Na₂, EtOH ως διαλύτης, 1.2 equiv. διβρωμοοξικού αιθυλεστέρα και 4 equiv. DIPEA, entry 4) πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων **4** από τις γ-αλκυλιδένο-γ-λακτάμες **2**. Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 2.2 είναι δυνατόν να γίνει αλλαγή από CH₂I₂ σε διβρωμοοξικό αιθυλεστέρα για τη φωτοκαλυτική κυκλοπροπανίωση. Μάλιστα χρησιμοποιούνται οι ίδιες συνθήκες αντίδρασης και στις δύο περιπτώσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο διβρωμοοξικός αιθυλεστέρας δεν έχει ξαναχρησιμοποιηθεί για τη φωτοκαλυτική σύνθεση κυκλοπροπανικών δακτυλίων. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.6 υπάρχει και πάλι ποικιλία στις λειτουργικές ομάδες που μπορούν να φέρουν τα αρχικά υποστρώματα **2**.



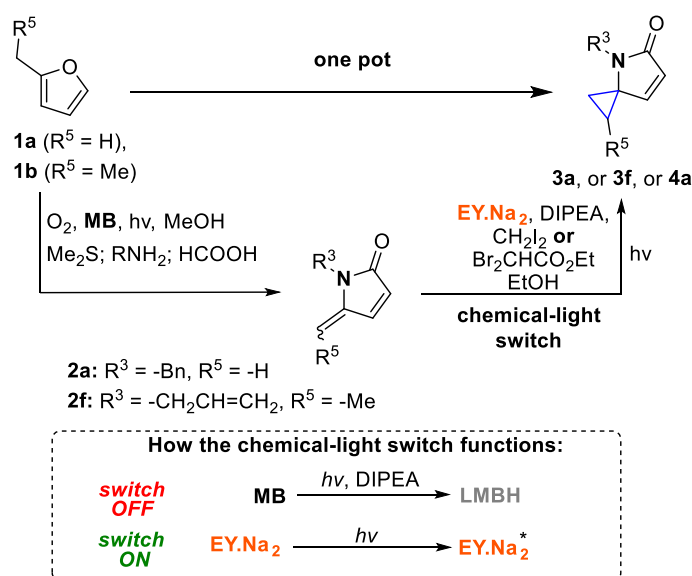
Σχήμα 2.6: Σύνθεση των 4-αζασπιρο[2.4]επτ-6-εν-5-ονών **4** μέσω της νέας μεθοδολογίας κυκλοπροπανίωσης με αντικατάσταση του CH_2I_2 με διβρωμοξικό αιθυλεστέρα.

Αρχικά οι 4-αζασπιρο[2.4]επτ-6-εν-5-όνες **4** σχηματίστηκαν ως μείγματα διαστερομερών με διάφορες αναλογίες. Τα **4a** – **4e** είχαν σχηματιστεί ως δύο διαστεροϊσομερή, ενώ το **4f** ήταν το μόνο προϊόν που σχηματίστηκε ως μίγμα τεσσάρων διαστεροϊσομερών λόγω του προϋπάρχοντος στερεογονικού κέντρου. Μετά την φωτοκαταλυτική αντίδραση κυκλοπροπανίωσης, τα άκαθαρτα μείγματα των προϊόντων αυτής κατεργάστηκαν με φορμικό οξύ. Επομένως, τα προϊόντα **4a**, **4d** και **4e** επιμερίστηκαν επιτυχώς και από μείγματα διαστεροϊσομερών κατέληξαν σε ένα μόνο διαστεροϊσομερές το οποίο ήταν το κύριο διαστερομερές της φωτοκαλυτικής αντίδρασης. Τα διαστερομερή μείγματα των **4b** και **4c** δεν επιμερίστηκαν κατά την επεξεργασία με φορμικό οξύ. Το **4f** δεν κατεργάστηκε με φορμικό οξύ προκειμένου να αποφευχθεί η εστεροποίηση της ελεύθερης υδροξυλομάδας. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα επιθυμητά προϊόντα **4** μετά τον επιμερισμό λήφθηκαν από καλές έως υψηλές αποδόσεις (65 - 80%, Σχήμα 2.6). Τέλος, ορισμένα από τα προϊόντα συντέθηκαν επιτυχώς και σε λίγο μεγαλύτερη κλίμακα έως και 2 mmol του αντιδρώντος. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια.

2.5 Σύνθεση σ' ένα στάδιο των 4-αζασπιρο[2.4]επτ-6-εν-5-ονών

Έχοντας αναπτύξει επιτυχώς τις δύο καινούργιες μεθόδους κυκλοπροπανίωσης θεωρήθηκε ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σε πρωτόκολλα σύνθεσης ενός σταδίου των προϊόντων τύπου **3** ή **4** απευθείας από τα φουρανικά υποστρώματα **1**. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, έπρεπε να συνδυαστούν δύο φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις, χωρίς τον επιμέρους καθαρισμό των ενδιάμεσων παρουσία δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτών. Οι διαδοχικοί

φωτοκαταλυτικοί μετασχηματισμοί⁶⁵ είναι αρκετά σπάνιοι και συνήθως βασίζονται σε έναν μόνο φωτοκαταλύτη. Κατά τη χρήση διαφορετικών φωτοκαταλυτών εμφανίζεται ασυμβατότητα μεταξύ τους λόγω διασταυρούμενης απόσβεσης. Πρόσφατα το εργαστήριο μας ανέπτυξε έναν διακόπτη χημικής απενεργοποίησης, κατά τον οποίο μια αμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετατρέψει το MB από τη φωτοδραστική του μορφή στην άχρωμη ανηγμένη και φωτοκαταλυτικά ανενεργή του μορφή, που είναι το μπλε του λευκομεθυλενίου (LMBH) μέσω δύο διαδοχικών SET αναγωγών.^{57c,d} Μόλις το MB απενεργοποιηθεί μέσω της μετατροπής του σε LMBH, ο δεύτερος φωτοκαταλύτης (EY.Na₂) μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω ακτινοβολήσης με φως. Η ιδέα αυτή εφαρμόστηκε επιτυχώς και στην παρούσα εργασία. Συγκεκριμένα, τα φουράνια (**1a** ή **1b**) μπόρεσαν να μετατραπούν απευθείας με τη χρήση ενός πρωτοκόλλου ενός συνθετικού σταδίου στα σπειροκυκλικά κυκλοπροπανικά προϊόντα (**3a**, **3f** ή **4a**, Σχήμα 2.7).



Σχήμα 2.7: Συνδυασμός δύο φωτοκαταλυτικών διεργασιών για τη σύνθεση των κυκλοπροπανίων **3** ή **4** απευθείας από υποστρώματα φουρανίου **1** μέσα σ' ένα συνθετικό στάδιο.

Συνοψίζοντας, στη παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αναπτύχθηκαν δύο νέες φωτοκαταλυτικές κυκλοπροπανιώσεις απουσία μετάλλων μετάπτωσης που χρησιμοποιούν τον πράσινο διαλύτη EtOH και επεκτείνουν τις χρήσεις της οργανικής χρωστικής eosin στην οργανική σύνθεση. Οι κυκλοπροπανιώσεις πραγματοποιούνται μέσω ενός μηχανισμού XAT. Μέσω αυτού μπορεί να επιτραπεί η χρήση 1,1-διαλογονιδίων για φωτοκαταλυτικές κυκλοπροπανιώσεις μέσω ριζών, καθώς αυτά έχουν δυναμικά αναγωγής τα οποία αποκλείουν την άμεση αναγωγή τους από φωτοκαταλύτες και ειδικότερα την eosin. Τα προϊόντα που συντέθηκαν αποτελούν δομικά ανάλογα της colibactin warhead και υποβλήθηκαν σε περαιτέρω τροποποιήσεις. Αυτές θα παρουσιαστούν από την υποψήφια διδάκτορα κ. Μπόσβελι Άρτεμις στα πλαίσια της διδακτορικής της διατριβής.

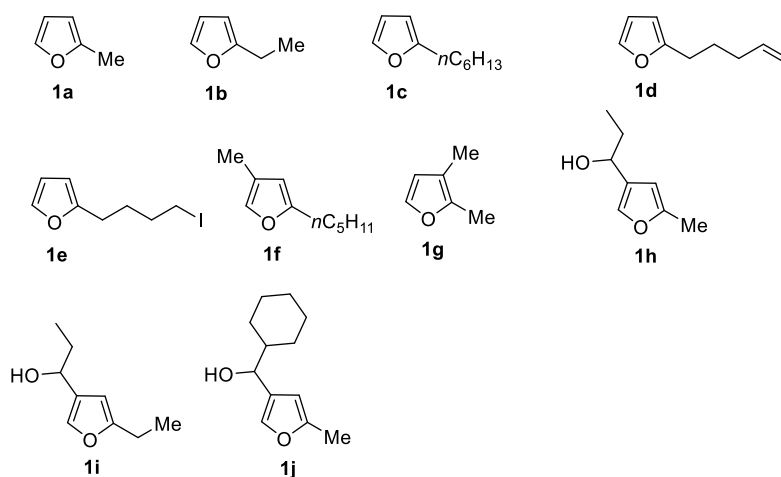
⁶⁵ Chen, J.-R.; Yan, D.-M.; Wei, Q.; Xiao, W.-J. *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 148.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματικό μέρος

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Η λυχνία για τις φωτοοξειδώσεις ήταν η xenon Variac Eimac Cermax 300W. Για τη χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC) χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια silica gel (60F-254). Μέσω UV ακτινοβολίας πραγματοποιήθηκε η οπτική παρατήρηση των πλακιδίων ενώ για την εμφάνιση των πλακιδίων έγινε χρήση όξινου διαλύματος φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημητρίου IV (cerium (IV) sulfate). Η εμφάνιση γινόταν μετά από εμφύσηση του πλακιδίου στο διάλυμα και τοποθέτηση του σε θερμαινόμενη πλάκα. Συγκεκριμένα, το διάλυμα εμφάνισης αποτελείται από H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂.H₂O (1.0 g) και φωσφομολυβδαινικό οξύ (1.5 g). Οι ευαίσθητες στην υγρασία και στον αέρα αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα Ar. Ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, ενώ, ως υλικό πλήρωσής της χρησιμοποιήθηκε SiO₂ (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm). Για την έκλυση γινόταν επιλογή του κατάλληλου συστήματος διαλυτών ανάλογα με την πολικότητα του προϊόντος καθώς και των τυχόν παραπροϊόντων.

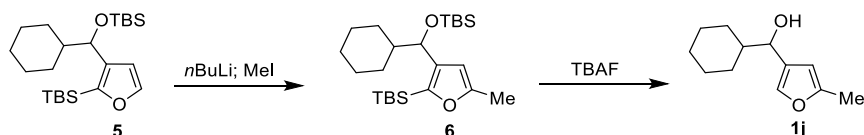
Τα δεδομένα NMR λήφθηκαν στα φασματομετρα 500 MHz για ¹H και στα 125 MHz για ¹³C. Οι κορυφές των φασμάτων ¹H NMR αναθέτονται ως απλή (singlet - s), διπλή (doublet - d), τριπλή (triplet - t), τετραπλή (quartet - q), πενταπλή (quintet - quint), πολλαπλή (multiplet - m), ευρύς (broad - br), διπλή της διπλής (doublet of doublets - dd), διπλή της τριπλής (doublet of triplets - dt), διπλή της τετραπλής (doublet of quartets - dq), τριπλή της διπλής (triplet of doublets - td) και τριπλή της τριπλής (triplet of triplets - tt). Τα δεδομένα HRMS καταγράφηκαν σε αναλυτή Orbitrap ενός LTQ Orbitrap XL και σε Q-Exactive Plus Orbitrap MS, χρησιμοποιώντας ESI (electron spray ionization) για τον ιοντισμό.

Φουρανικά υποστρώματα



Οι ενώσεις **1a**, **1b** και **1g** είναι εμπορικά διαθέσιμες. Οι ακόλουθες ενώσεις συντέθηκαν βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας: **1c**,⁶⁶ **1d**,⁶⁷ **1e**,⁶⁸ **1f**,⁶⁹ **1h**,^{57b} **1i**.^{57b}

Πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση του φουρανικού υποστρώματος cyclohexyl(5-methylfuran-3-yl)methanol (**1j**)



Σε διάλυμα του φουρανίου **5**^{57b} (4.0 mmol, 1.63 g) σε άνυδρο THF (20 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 °C προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (3.25 mL, 5.2 mmol, 1.6 M in hexanes). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια, προστέθηκε το μέθυλο ιωδίδιο στους 0 °C. Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αφέθηκε υπό ανάδευση για ακόμη δύο ώρες. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, (όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC), έγινε κατεργασία με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL). Έπειτα, προστέθηκε Et₂O (30 mL) και οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν. Η οργανική φάση εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (2× 10 mL) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaOH (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) αποδίδοντας το προϊόν **6** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 1.62 g, 96%).

tert-butyl((2-(tert-butyl)dimethylsilyl)-5-methylfuran-3-yl)(cyclohexyl)methoxy dimethylsilane (6**)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 (s, 1H), 4.41 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.91 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.17-1.03 (m, 5H), 0.94 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.17 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.2, 150.2, 141.9, 106.2, 72.1, 46.7, 30.3, 28.0, 26.8 (3C), 26.6 (2C), 26.3, 25.9 (3C), 18.2, 17.6, 13.8, -4.4, -4.8, -4.9 (2C) ppm.

Σε ένα διάλυμα που περιέχει το αντίστοιχο φουράνιο **6** (3.84 mmol, 1.62 g) σε DMSO:THF (1:2 v/v, 30 mL) προστέθηκε το TBAF (15.3 mL, 15.3 mmol, 1 M in THF) σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους 80 °C και αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (2 h), το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et₂O (50 mL). Η οργανική φάση

⁶⁶ Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304.

⁶⁷ Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 400.

⁶⁸ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardají, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10119.

⁶⁹ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.

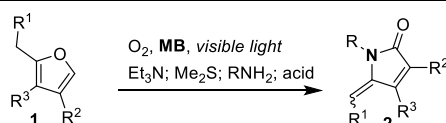
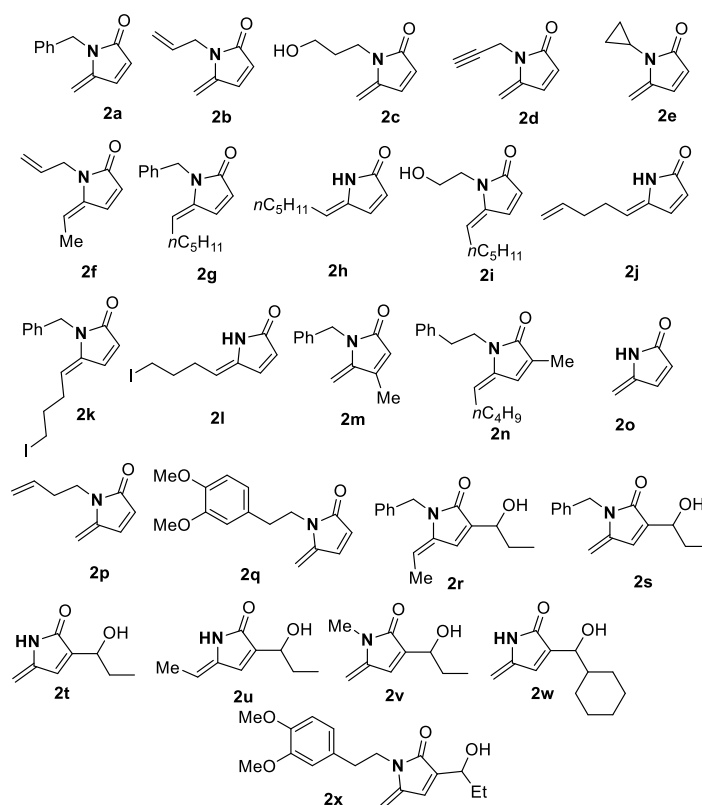
εγκυλίστηκε με απιονισμένο νερό (3× 30 mL) και έπειτα με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaOH (20 mL). Στη συνέχεια, η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 30:1) αποδίδοντας το προϊόν **1j** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 603 mg, 81%).

cyclohexyl(5-methylfuran-3-yl)methanol (**1j**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.29 (dd, *J*₁=6.9 Hz, *J*₂=3.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.60 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 152.7, 137.7, 128.6, 104.7, 71.8, 43.9, 29.2, 28.7, 26.4, 26.1, 26.0, 13.6 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των υποστρομάτων τύπου 2

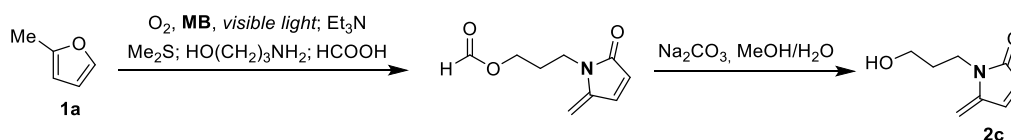
Οι ακόλουθες ενώσεις συντέθηκαν βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας: (**2a**, **2b**, **2e**, **2f**, **2g**, **2q**),^{57e} (**2h**, **2j**)^{57d} και (**2k**, **2l**).^{58b}



Το αντίστοιχο φουράνιο τύπου **1** (2 mmol, 177 μL για το **1a**, 211 μL για το **1b**, 304 mg για το **1c**, 272 mg για το **1d**, 500 mg για το **1e**, 304 mg για το **1f**, 211 μL για το

1g, 280 mg για το **1h**, 308 mg για το **1i** και 388 mg για το **1j**) διαλύθηκε σε μεθανόλη (25 mL, 80 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (6.4 mg, 0.02 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από μια λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με ανάλυση TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (10 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε Et₃N (11 μL, 0.08 mmol) και έπειτα Me₂S (590 μL, 8 mmol). Με την ολοκλήρωση της αναγωγής (40 λεπτά, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα methylene blue (6.4 mg, 0.02 mmol), ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη (2.2 mmol, 240 μL βενζιλαμίνης για τα **2m**, **2r** και **2s**, 167 μL 3-άμινο-1-προπανόλης για το **2c**, 141 μL προπαργυλαμίνης για το **2d**, 133 μL αιθανολαμίνης για το **2i**, 277 μL φαιναιθυλαμίνης για το **2n**, 156 mg 3-βουτεν-1-αμίνης για το **2p**, 371 μL 3,4-διμεθόξυ-φαιναιθυλαμίνης για το **2x**, στη περίπτωση της αμμωνίας και της μεθυλαμίνης χρησιμοποιήθηκαν 4 mmol, 270 μL ενός υδατικού διαλύματος αμμωνίας με 14.8 M για τα **2o**, **2t**, **2u** and **2w**, και 345 μL ενός υδατικού διαλύματος μεθυλαμίνης 11.6 M για το **2v**). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC και ¹H-NMR), ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Στη συνέχεια, προστέθηκε άνυδρο DCM (15 mL) ακολουθούμενο από PTSA.H₂O (76 mg, 0.4 mmol). Στην περίπτωση του **2i** προστέθηκε μεγαλύτερη ποσότητα PTSA.H₂O (760 mg, 4 mmol). Σε κάθε περίπτωση, το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι τη πλήρη κατανάλωση του αρχικού υποστρώματος, η οποία διαπιστώθηκε με ανάλυση TLC (30 λεπτά ή 1 ώρα στη περίπτωση του προϊόντος **2i**). Έπειτα, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

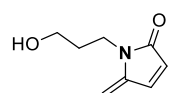
Οι ενώσεις **2i**, **2n** και **2r** δεν είχαν συντεθεί προηγουμένως και σε κάθε περίπτωση η αντίδραση οδήγησε στον αποκλειστικό σχηματισμό των *E*-ακόρεστων προϊόντων. Στη περίπτωση του **2u**, η αντίδραση οδήγησε στον σχηματισμό της *Z*-ακόρεστης ένωσης ως το κύριο προϊόν.



Στην περίπτωση του **2c**, προστέθηκε HCOOH (2 mL ως διαλύτης) αντί για PTSA.H₂O και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι τη πλήρη κατανάλωση του αρχικού υποστρώματος, η οποία υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (1 h). Στη συνέχεια, το HCOOH απομακρύνθηκε υπό κενό και ο φορμικός εστέρας που παράχθηκε χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς καθαρισμό. Ο φορμικός εστέρας διαλύθηκε σε MeOH (15 mL) και έπειτα προστέθηκε ένα υδατικό

διάλυμα Na₂CO₃ (παρασκευάστηκε με διάλυση 212 mg, 2 mmol Na₂CO₃ σε 1 mL απιονισμένου νερού). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από την κατανάλωση του φορμικού εστέρα (υποδείχθηκε με ανάλυση TLC, 1.5 h), προστέθηκε απιονισμένο νερό (15 mL). Στη συνέχεια, προστέθηκε DCM (2× 30 mL) και το προκύπτον μείγμα εκχυλίστηκε. Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν **2c** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1).

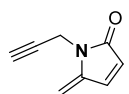
1-(3-hydroxypropyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2c**)



Το προϊόν **2c** συντέθηκε σύμφωνα με τη πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας το **2c** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 177.5 mg, 58%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.0 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.90 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.79 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (brs, 1H), 1.77 (quin, *J*=6.0 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 145.2, 137.4, 124.8, 97.4, 58.3, 34.9, 30.9 ppm.

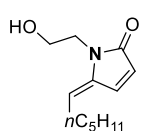
5-methylene-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2d**)



Το προϊόν **2d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 13:1) αποδίδοντας το **2d** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 180.9 mg, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*₁=5.8 Hz, *J*₂=1.4 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.91 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 2.20 (t, *J*=2.5 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 144.1, 137.7, 124.5, 97.7, 77.7, 71.7, 28.0 ppm.

(*E*)-5-hexylidene-1-(2-hydroxyethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2i**)

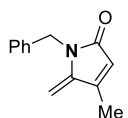


Το προϊόν **2i** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας το *E* ισομέρες του **2i** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 234 mg, 56%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*₁=5.8 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H), 5.53 (td, *J*₁=8.2 Hz, *J*₂=1.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 2.88 (brs, 1H), 2.34 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.47 (quin, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.34-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, *J*=6.9 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 139.7, 132.7, 123.9, 116.3, 61.5, 42.1, 31.2, 29.8, 27.6, 22.4, 13.9 ppm.

1-benzyl-4-methyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2m**)

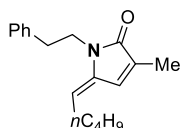
Το προϊόν **2m** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica



gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1) αποδίδοντας το **2m** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 254.7 mg, 64%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.99 (m, 1H), 4.79 (m, 3H), 4.71 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J=1.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 147.2, 146.7, 137.3, 128.6 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 121.3, 93.5, 42.8, 12.0 ppm.

(E)-3-methyl-5-pentylidene-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2n)



Το προϊόν **2n** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1) αποδίδοντας το *E* ισομέρες του **2n** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 376.6 mg, 70%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 5.16 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.24 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J=1.3$ Hz, 3H), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 138.9, 138.2, 133.4, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 126.5, 126.4, 112.5, 40.7, 35.2, 32.4, 27.1, 22.1, 13.8, 11.0 ppm.

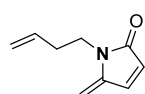
5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2o)



Το προϊόν **2o** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το **2o** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 85.5 mg, 45%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (brs, 1H), 6.99 (dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.87 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 143.9, 138.3, 126.1, 98.7 ppm.

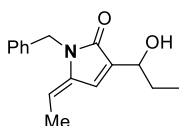
1-(but-3-en-1-yl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2p)



Το προϊόν **2p** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 7:1) αποδίδοντας το **2p** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 172.8 mg, 58%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.16 (ddd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, $J_3=0.5$ Hz, 1H), 5.76 (ddt, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=6.9$ Hz, 1H), 5.04 (dq, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.89 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 145.4, 137.0, 134.7, 125.0, 117.0, 96.3, 38.3, 32.9 ppm.

(E)-1-benzyl-5-ethylidene-3-(1-hydroxypropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2r)

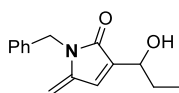


Το προϊόν **2r** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με

χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1) αποδίδοντας το *E* ισομερές του **2r** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 318.7 mg, 62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.39 (q, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.20 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.88 (d, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.03 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 138.6, 138.3, 137.3, 128.6 (2C), 127.3, 126.8 (2C), 125.1, 110.7, 69.3, 42.6, 29.0, 13.1, 9.7 ppm.

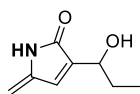
1-benzyl-3-(1-hydroxypropyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2s**)



Το προϊόν **2s** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1) αποδίδοντας το **2s** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 281.9 mg, 58%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.07 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.02 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 143.8, 139.4, 136.9, 130.0, 128.6 (2C), 127.4, 127.0 (2C), 97.6, 69.0, 42.7, 28.8, 9.7 ppm.

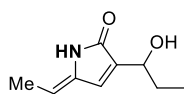
3-(1-hydroxypropyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2t**)



Το προϊόν **2t** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:4 → 0:100) αποδίδοντας το **2t** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 159.1 mg, 52%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.13 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 142.2, 140.7, 131.0, 98.5, 68.7, 28.9, 9.6 ppm.

(*Z*)-5-ethylidene-3-(1-hydroxypropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**2u**)

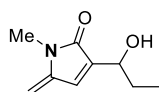


Το προϊόν **2u** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:4 → 0:100) αποδίδοντας ως μείγμα 5/1 *Z/E* ισομερών το **2u** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 180.4 mg, 54%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 8.56 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 7.03 (s, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.67 (s, 1H για το κύριο ισομερές), 5.57 (q, *J*=7.5 Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 5.33 (q, *J*=7.5 Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 4.56-4.49 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.29 (d, *J*=5.4 Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 3.28 (d, *J*=5.4 Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.94 (d, *J*=7.5 Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.93 (d, *J*=7.5 Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 1.85-1.73 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 1.00 (t, *J*=7.5 Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 3H για το κύριο ισομερές) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (κύριο), 171.5 (δευτερεύον), 139.4 (δευτερεύον), 137.9 (κύριο), 137.6 (κύριο), 137.2 (δευτερεύον), 131.1 (κύριο), 125.8 (δευτερεύον), 112.4

(κύριο), 112.1 (δευτερεύον), 69.1 (δευτερεύον), 69.0 (κύριο), 29.0 (δευτερεύον συν κύριο), 13.2 (κύριο), 13.1 (δευτερεύον), 9.7 (δευτερεύον συν κύριο) ppm.

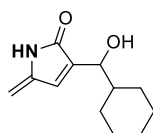
3-(1-hydroxypropyl)-1-methyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2v)



Το προϊόν **2v** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το **2v** ως καφέ έλαιο (απόδοση = 197 mg, 59%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.61 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 145.1, 139.9, 129.3, 96.1, 68.9, 28.8, 25.1, 9.6 ppm.

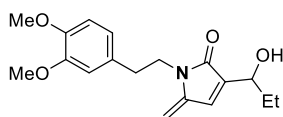
3-(cyclohexyl(hydroxy)methyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2w)



Το προϊόν **2w** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το **2w** ως λευκό στερεό (απόδοση = 248.4 mg, 60%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.97 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.92 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 142.1, 139.6, 131.9, 98.0, 72.7, 43.0, 29.4, 27.7, 26.3, 26.1, 25.9 ppm.

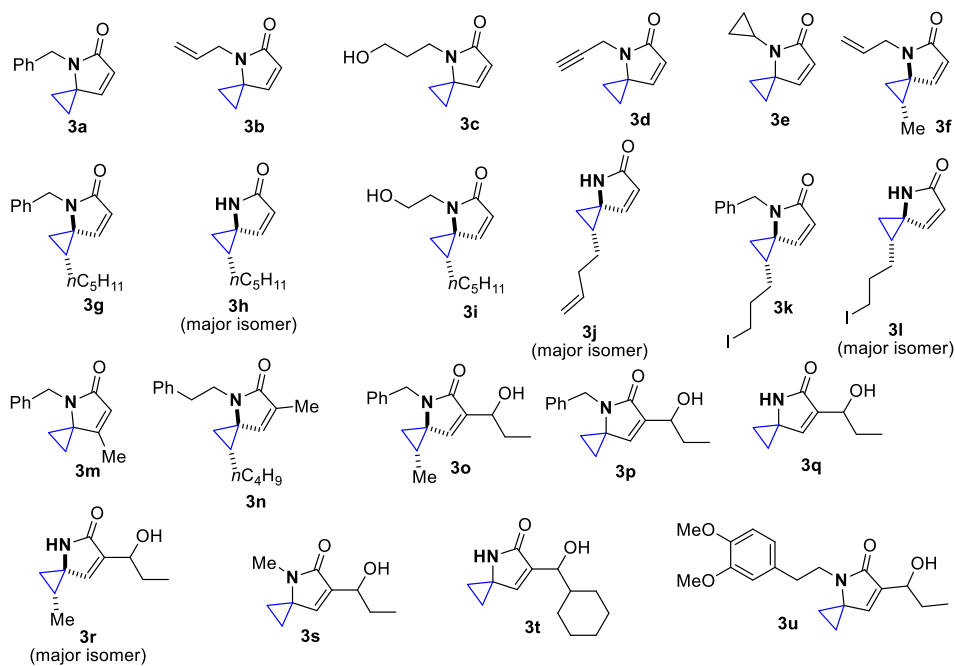
1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(1-hydroxypropyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2x)



Το προϊόν **2x** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας το **2x** ως άσπρο στερεό (απόδοση = 348.7 mg, 55%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.05 (brs, 1H), 2.82 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 149.0, 147.8, 144.0, 139.5, 131.0, 129.6, 120.7, 112.2, 111.4, 96.4, 69.0, 55.9 (2C), 40.8, 34.4, 28.9, 9.6 ppm.

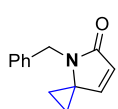
Γενική πειραματική διαδικασία για την φωτοκαταλυτική κυκλοπροπανίωση των ενώσεων τύπου 2 προς τις ενώσεις τύπου 3



Σε διάλυμα των ενώσεων τύπου 2 (0.3 mmol, 55.5 mg για το **2a**, 40.5 mg για το **2b**, 45.9 mg για το **2c**, 39.9 mg για το **2d**, 40.5 mg για το **2e**, 44.7 mg για το **2f**, 76.5 mg για το **2g**, 49.5 mg για το **2h**, 62.7 mg για το **2i**, 44.7 mg για το **2j**, 105.9 mg για το **2k**, 78.6 mg για το **2l**, 59.7 mg για το **2m**, 80.7 mg για το **2n**, 77.1 mg για το **2r**, 72.9 mg για το **2s**, 45.9 mg για το **2t**, 50.1 mg για το **2u**, 50.1 mg για το **2v**, 62.1 mg για το **2w** και 95.1 mg για το **2x**) σε άνυδρη EtOH (3 mL, 100 mM), σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκαν ο φωτοκαταλύτης EY.Na₂ (2%, 4.2 mg, 0.006 mmol) και το CH₂I₂ (29 μL, 0.36 mmol) και διοχετεύθηκε ήπια ροή αργού, υπό μορφή φυσαλίδων, (με μπαλόνι) για 10 λεπτά, με σκοπό την απαέρωση του διαλύματος. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε το DIPEA (209 μL, 1.2 mmol). Έπειτα, το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας μπλε LEDs (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) και υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία. Αφού ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (3 ώρες), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου 3 καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης.

Το ίδιο πρωτόκολο πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη κλίμακα της τάξεως του 1 mmol για τις **2a** και **2s** και τα αποτελέσματα ήταν πολύ παρόμοια (163 mg για το **3a**, 82 % και 225 mg για το **3p**, 88%).

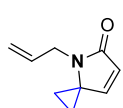
4-benzyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3a)



Το προϊόν **3a** συντέθηκε από το **2a** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 3:1) αποδίδοντας το **3a** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 50.7 mg, 85%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.28 ($J=5.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.17 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 150.3, 137.6, 128.6 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 124.6, 48.2, 41.6, 9.5 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$, 200.1070; βρέθηκε, 200.1071.

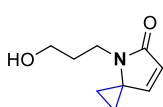
4-allyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3b)



Το προϊόν **3b** συντέθηκε από το **2b** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας το **3b** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 41.1 mg, 92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.74 (ddt, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, $J_3=5.1$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.81 (dt, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.24 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 150.1, 133.7, 124.6, 116.1, 48.0, 40.5, 9.5 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}$, 150.0913; βρέθηκε, 150.0912.

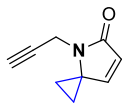
4-(3-hydroxypropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3c)



Το προϊόν **3c** συντέθηκε από το **2c** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1 → 1:3) αποδίδοντας το **3c** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 35.1 mg, 70%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (d, $J=5.8$ Hz 1H), 6.20 (d, $J=5.8$ Hz 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.55 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.34 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 150.4, 124.3, 58.0, 48.0, 34.0, 32.1, 9.7 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$, 168.1019; βρέθηκε, 168.1020.

4-(prop-2-yn-1-yl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3d)

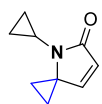


Το προϊόν **3d** συντέθηκε από το **2d** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 2:1) αποδίδοντας το **3d** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 24.7 mg, 56%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.30 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 150.7, 124.4, 78.7, 71.2, 48.1, 27.2, 9.4 (2C) ppm; HRMS

(Orbitrap ESI): $[M+Na]^+$ υπολογίστηκε για C_9H_9NNaO , 170.0576; βρέθηκε, 170.0577.

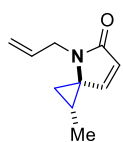
4-cyclopropyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3e)



Το προϊόν **3e** συντέθηκε από το **2e** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το **3e** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 30.4 mg, 68%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.10 (tt, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.77 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.5, 149.9, 125.1, 49.4, 20.4, 9.3 (2C), 4.3 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+Na]^+$ υπολογίστηκε για $C_9H_{11}NNaO$, 172.0733; βρέθηκε, 172.0733.

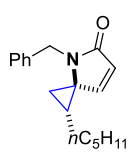
4-allyl-1-methyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3f)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2f** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3f** ως ένα μόνο διαστερεοϊσομερές. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το **3f** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 34.7 mg, 71%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.76 (ddt, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, $J_3=5.1$ Hz, 1H), 5.09 (dq, $J_1=10.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 5.03 (dq, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 3.85 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=5.1$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H), 3.78 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=5.1$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.13 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 147.7, 133.9, 125.7, 115.9, 52.1, 40.5, 18.1, 18.0, 15.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_{10}H_{14}NO$, 164.1070; βρέθηκε, 164.1071.

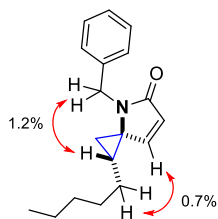
4-benzyl-1-pentyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3g)



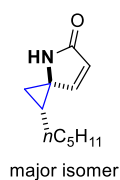
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2g** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3g** ως ένα μόνο διαστερεοϊσομερές. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 9:1 \rightarrow 8:1) αποδίδοντας το **3g** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 59.7 mg, 74%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.43 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.21 (m, 4H), 1.10 (m, 3H), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 148.1, 137.8, 128.6 (2C), 127.1, 126.7 (2C), 125.4, 52.1, 41.6, 31.1, 30.7, 28.7, 24.0, 22.4, 17.1, 13.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_{18}H_{24}NO$, 270.1852; βρέθηκε, 270.1855.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE για την ένωση **3g**



1-pentyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**3h**)

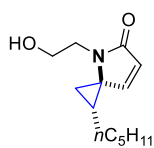


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2h** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3h** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστερεοϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 2:1) αποδίδοντας ένα 6.7/1 μείγμα

διαστερεοϊσομερών του **3h** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 33.8 mg, 63%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 7.89 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 6.93 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.77 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.14 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.03 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.79 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.60 (dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.60 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.54-1.43 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 1.42-1.30 (m, 3H για τα δύο ισομερή), 1.30-1.22 (m, 4H για τα δύο ισομερή), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.0 (δευτερεύον), 173.9 (κύριο), 152.7 (δευτερεύον), 149.6 (κύριο), 125.9 (κύριο), 123.8 (δευτερεύον), 49.6 (δευτερεύον), 49.5 (κύριο), 31.3 (και τα δύο ισομερή), 31.1 (κύριο), 30.1 (δευτερεύον), 28.8 (και τα δύο ισομερή), 27.0 (κύριο), 25.1 (δευτερεύον), 22.5 (και τα δύο ισομερή), 19.9 (κύριο), 18.5 (δευτερεύον), 13.9 (και τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$, 180.1383; βρέθηκε, 180.1381.

4-(2-hydroxyethyl)-1-pentyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**3i**)

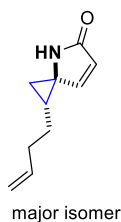


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2i** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3i** ως ένα μόνο διαστερεοϊσομερές. Το προϊόν καθαρίστηκε με

χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας το **3i** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 52.8 mg, 79%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.23 (dt, $J_1=14.9$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, 1H), 3.17 (dt, $J_1=14.9$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 148.3, 125.3, 62.5, 51.9, 42.3, 31.3, 30.8, 28.8, 24.0, 22.4, 17.0, 13.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, 224.1645; βρέθηκε, 224.1644.

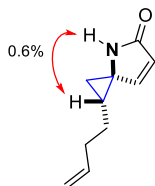
1-(but-3-en-1-yl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**3j**)



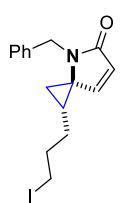
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2j** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3j** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστερεοϊσομερών. Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:1) αποδίδοντας ένα 3.6/1 μείγμα διαστερεοϊσομερών του **3j** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 34.2 mg, 70%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 8.40 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 6.92 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.76 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.14 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.03 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 5.76 (m, 1H και για τα δύο ισομερή), 4.98 (m, 2H και για τα δύο ισομερή), 2.11 (m, 2H και για τα δύο ισομερή), 1.84 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.72 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.65-1.49 (m, 3H και για τα δύο ισομερή), 1.25 (m, 1H και για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.3 (δευτερεύον), 174.0 (κύριο), 152.6 (δευτερεύον), 149.4 (κύριο), 137.6 (δευτερεύον), 137.4 (κύριο), 126.1 (κύριο), 123.9 (δευτερεύον), 115.3 (κύριο), 115.2 (δευτερεύον), 49.7 (δευτερεύον), 49.5 (κύριο), 33.2 (και τα δύο ισομερή), 30.6 (κύριο, 29.4 (δευτερεύον), 26.4 (κύριο), 24.6 (δευτερεύον), 19.8 (κύριο), 18.3 (δευτερεύον) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$, 164.1070; βρέθηκε, 164.1070.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE για την ένωση **3j**



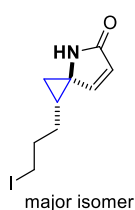
4-benzyl-1-(3-iodopropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**3k**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2k** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3k** ως ένα μόνο διαστερεοϊσομερές. Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας το **3k** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 79.3 mg, 72%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.49 (dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.14 (dd, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 147.5, 137.7, 128.7 (2C), 127.3, 126.7 (2C), 125.9, 51.8, 41.7, 32.5, 31.3, 22.6, 16.7, 5.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{INO}$, 368.0506; βρέθηκε, 368.0499.

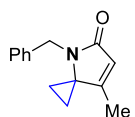
1-(3-iodopropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3l)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2l** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3l** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστεροϊσομερών. Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:2) αποδίδοντας ένα 3.3/1 μείγμα διαστεροϊσομερών του **3l** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 36.6 mg, 44%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 8.05 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 6.97 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.77 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.17 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.05 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 3.18 (m, 2H και για τα δύο ισομερή), 1.95-1.86 (m, 2H για το κύριο ισομερές), 1.86-1.77 (m, 2H και για τα δύο ισομερή), 1.68 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 1.65 (dd, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.61-1.57 (m, 1H και για τα δύο ισομερή), 1.55 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.31 (dd, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.27 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (δευτερεύον συν κύριο), 152.4 (δευτερεύον), 149.2 (κύριο), 126.4 (κύριο), 124.1 (δευτερεύον), 49.4 (δευτερεύον συν κύριο), 33.1 (δευτερεύον), 32.7 (κύριο), 31.6 (κύριο), 30.9 (δευτερεύον), 25.6 (κύριο), 23.9 (δευτερεύον), 19.6 (κύριο), 18.2 (δευτερεύον), 6.0 (κύριο), 5.5 (δευτερεύον) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}$, 278.0036; βρέθηκε, 278.0037.

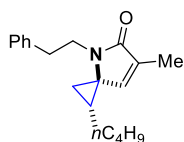
4-benzyl-7-methyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3m)



Το προϊόν **3m** συντέθηκε από το **2m** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας το **3m** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 55.6 mg, 87%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.02 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.79 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.08 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 158.6, 138.1, 128.6 (2C), 127.1, 126.8 (2C), 120.8, 49.3, 41.9, 11.5, 9.1 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}$, 236.1046; βρέθηκε, 236.1044.

1-butyl-6-methyl-4-phenethyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3n)

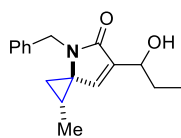


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2n** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3n** ως ένα μόνο διαστεροϊσομερές. Το προϊόν καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 11:1 → 9:1) αποδίδοντας το **3n** ως κίτρινο στερεό (απόδοση = 66.2 mg, 78%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.46 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J_1=14.4$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, $J_3=6.6$ Hz, 1H), 3.14 (ddd, $J_1=14.4$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, $J_3=6.9$ Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 1.97 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.41-1.30 (m,

4H), 1.27-1.18 (m, 4H), 0.92 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 140.1, 139.4, 133.7, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 126.4, 49.3, 40.9, 34.8, 31.3, 30.4, 22.5, 22.3, 15.7, 13.9, 11.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}$, 284.2009; βρέθηκε, 284.2008.

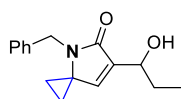
4-benzyl-6-(1-hydroxypropyl)-1-methyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3o)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2r** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3o** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστερεοϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 \rightarrow 4:1) αποδίδοντας ένα 1/1 μείγμα διαστερεοϊσομερών του **3o** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 77.2 mg, 95%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H και τα δύο ισομερή), 7.23 (m, 1H και τα δύο ισομερή), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H και τα δύο ισομερή), 6.64 (d, $J=1.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 6.63 (d, $J=1.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 4.54 (m, 1H και τα δύο ισομερή), 4.45 (d, $J=16.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 4.42 (s, 2H για το ένα ισομερές), 4.40 (d, $J=16.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 3.71 (brs, 1H και για τα δύο ισομερή), 1.84 (m, 3H και τα δύο ισομερή), 1.68 (m, 1H και τα δύο ισομερή), 1.40 (m, 1H και τα δύο ισομερή), 1.17 (d, $J=6.1$ Hz, 3H και τα δύο ισομερή), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H και τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (δύο ισομερή), 139.8 (ένα ισομερές), 139.7 (ένα ισομερές), 139.1 (ένα ισομερές), 139.0 (ένα ισομερές), 137.4 (δύο ισομερή), 128.6 (2C και για τα δύο ισομερή), 127.3 (δύο ισομερή), 126.8 (2C και για τα δύο ισομερή), 69.6 (ένα ισομερές), 69.5 (ένα ισομερές), 50.9 (δύο ισομερή), 41.7 (δύο ισομερή), 28.8 (ένα ισομερές), 28.6 (ένα ισομερές), 17.7 (2C και τα δύο ισομερή), 15.4 (δύο ισομερή), 9.9 (δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, 272.1645; βρέθηκε, 272.1642.

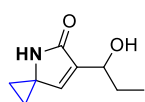
4-benzyl-6-(1-hydroxypropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3p)



Το προϊόν **3p** συντέθηκε από το **2s** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1 \rightarrow 3:1) αποδίδοντας το **3p** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 70.2 mg, 91%).

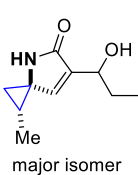
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.45 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 142.2, 138.1, 137.3, 128.7 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 69.4, 46.7, 41.7, 28.7, 9.9, 9.3 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 258.1489; βρέθηκε, 258.1486.

6-(1-hydroxypropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3q)



Το προϊόν **3q** συντέθηκε από το **2t** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:3) αποδίδοντας το **3q** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 33.6 mg, 67%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (brs, 1H), 6.51 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 143.9, 138.8, 69.1, 43.6, 28.8, 12.0 (2C), 9.8 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₉H₁₄NO₂, 168.1019; βρέθηκε, 168.1019.

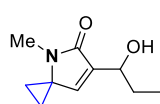
6-(1-hydroxypropyl)-1-methyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3r)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2u** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **3r** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα τεσσάρων διαστερεοϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας ένα μείγμα δύο ζευγών διαστερεοϊσομερών του **3r** με αναλογία 2.1/2.1/1/1, ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 45.6 mg, 84%).

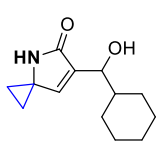
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (brs, 1H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 7.90 (brs, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 6.64 (m, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 6.47 (m, 1H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 4.46 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 3.66 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.78 (m, 3H για όλα τα ισομερή), 1.58 (dd, *J*₁=9.5 Hz, *J*₂=5.7 Hz, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 1.48 (dd, *J*₁=9.5 Hz, *J*₂=5.7 Hz, 1H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 1.26 (d, *J*=6.2 Hz, 3H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 1.23 (d, *J*=6.3 Hz, 3H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 1.17 (dd, *J*₁=7.5 Hz, *J*₂=5.7 Hz, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 1.13 (t, *J*=6.5 Hz, 1H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H για όλα τα ισομερή) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (1C για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 173.2 (1C για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 144.6 (1C για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 141.2 (1C για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 139.6 (1C για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 137.4 (1C για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 69.4 (1C για το ένα ισομερές του κυρίως ζεύγους), 69.3 (1C για το ένα ισομερές του κυρίως ζεύγους), 69.1 (1C για το ένα ισομερές του δευτερεύοντος ζεύγους), 69.0 (1C για το ένα ισομερές του δευτερεύοντος ζεύγους), 48.0 (1C για όλα τα ισομερή), 28.9 (1C για το ένα ισομερές του κυρίως ζεύγους), 28.8 (1C για τρία ισομερή), 20.7 (1C για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 20.4 (1C για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 19.1 (1C για όλα τα ισομερή), 15.7 (1C για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 14.6 (1C για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 9.8 (1C για όλα τα ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₀H₁₆NO₂, 182.1176; βρέθηκε, 182.1175.

6-(1-hydroxypropyl)-4-methyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3s)



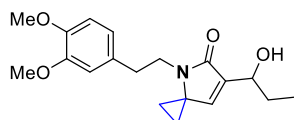
Το προϊόν **3s** συντέθηκε από το **2v** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας το **3s** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 49.4 mg, 91%).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.68 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 141.2, 138.6, 69.4, 58.1, 46.7, 28.7, 23.5, 9.8, 9.6 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₀H₁₆NO₂, 182.1176; βρέθηκε, 182.1174.

6-(cyclohexyl(hydroxy)methyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3t)



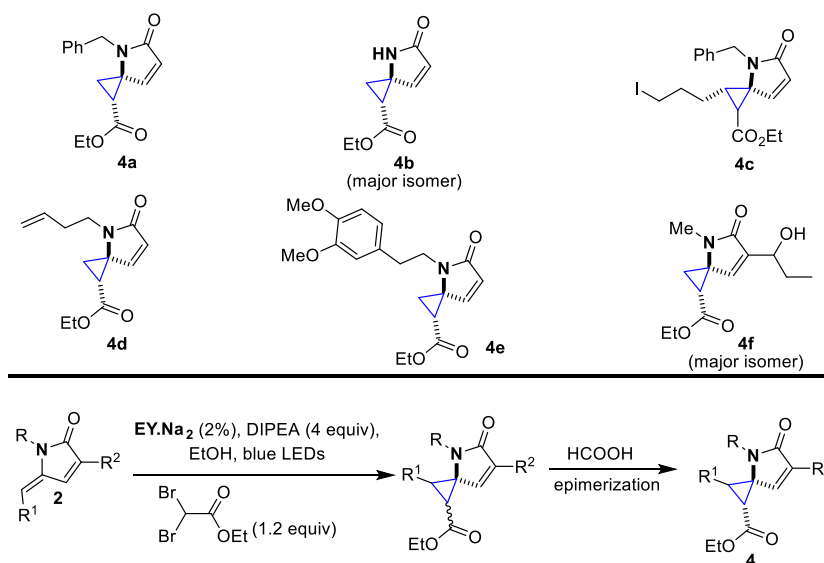
Το προϊόν **3t** συντέθηκε από το **2w** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1 → 1:2) αποδίδοντας το **3t** ως κίτρινο στερεό (απόδοση = 51.7 mg, 78%).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (brs, 1H), 6.48 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.23 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.27-1.07 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 144.9, 137.4, 73.1, 43.7, 42.9, 29.5, 28.0, 26.4, 26.1, 26.0, 12.1, 12.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₃H₂₀NO₂, 222.1489; βρέθηκε, 222.1486.

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-(1-hydroxypropyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (3u)



Το προϊόν **3u** συντέθηκε από το **2x** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:1) αποδίδοντας το **3u** ως κίτρινο στερεό (απόδοση = 77.4 mg, 78%).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.40 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.67 (brs, 1H), 3.20 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.13 (s, 4H), 1.01 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 149.1, 147.8, 141.7, 138.4, 131.6, 120.7, 112.3, 111.5, 69.4, 55.9 (2C), 46.2, 40.8, 34.1, 28.8, 9.8, 8.9 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₉H₂₆NO₄, 332.1856; βρέθηκε, 332.1855.

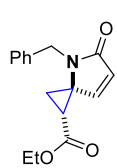
Γενική πειραματική διαδικασία για την φωτοκαταλυτική κυκλοπροπανίωση των ενώσεων τύπου **2** προς τις ενώσεις τύπου **4**



Σε διάλυμα των ενώσεων τύπου **2** (0.3 mmol, 55.5 mg για το **2a**, 28.5 mg για το **2o**, 105.9 mg για το **2k**, 44.7 mg για το **2p**, 77.7 mg για το **2q** και 50.1 mg για το **2v**) σε άνυδρη EtOH (3 mL, 100 mM), σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκαν ο φωτοκαταλύτης EY.Na₂ (2%, 4.2 mg, 0.006 mmol) και ο διβρωμοξικός αιθυλεστέρας (46.5 μL, 0.36 mmol) και διοχετεύθηκε ήπια ροή αργού, υπό μορφή φυσαλίδων, (με μπαλόνι) για 10 λεπτά, με σκοπό την απαέρωση του διαλύματος. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε το DIPEA (209 μL, 1.2 mmol). Έπειτα, το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας μπλε LEDs (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) και υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία. Αφού ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC (3 ώρες), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Σύμφωνα με το ¹H-NMR φάσμα του ακατέργαστου μείγματος της αντίδρασης, η φωτοκαλυτική αντίδραση οδήγησε στο σχηματισμό δύο διαστερεοϊσομερών προϊόντων τύπου **4** (μόνο στη περίπτωση του προϊόντος **4f**, σχηματίστηκαν τέσσερα διαστερεοϊσομερή λόγω του προϋπάρχοντος στερεογονικού κέντρου). Στη συνέχεια, προστέθηκε HCOOH (1 mL, εκτός από το προϊόν **4f** προκειμένου να αποφευχθεί η εστεροποίηση της ελεύθερης υδροξυλομάδας) και το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τη συμπύκνωση του διαλύματος υπό κενό, παρατηρήθηκε με φασματοσκοπία ¹H-NMR ότι τα προϊόντα **4a**, **4d** και **4e** είχαν επιμεριστεί σε ένα μόνο διαστερεοϊσομερές, το οποίο ήταν το κύριο διαστερομερές της φωτοκαταλυτικής αντίδρασης. Στη περίπτωση των **4b** και **4c** η αναλογία δεν μεταβλήθηκε μετά την κατεργασία με HCOOH. Όλα τα προϊόντα τύπου **4** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης.

Το ίδιο πρωτόκολο πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη κλίμακα της τάξεως του 1 mmol για την ένωση **2a** και τα αποτελέσματα ήταν πολύ παρόμοια (209 mg of **4a**, 77%).

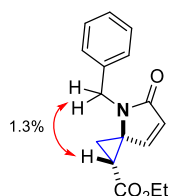
Ethyl 4-benzyl-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4a**)



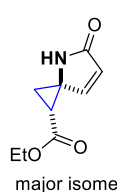
Το προϊόν **4a** συντέθηκε από το **2a** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας ένα 3.2/1 μείγμα διαστεροϊσομερών. Κατεργασία με HCOOH οδήγησε στο σχηματισμό ενός μόνο διαστεροϊσομερούς μέσω επιμερίωσης. Αυτό το διαστεροϊσομερές ήταν ίδιο με το κύριο διαστεροϊσομερές που προέκυψε από την φωτοκαταλυτική αντίδραση. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 7:1) αποδίδοντας το **4a** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 65 mg, 80%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 2.45 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 1.61 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 170.3, 146.0, 136.9, 128.8 (2C), 127.5, 126.8 (2C), 126.4, 61.4, 53.7, 41.9, 23.8, 15.2, 14.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$, 272.1281; βρέθηκε, 272.1278.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE για την ένωση **4a**



Ethyl 5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4b**)

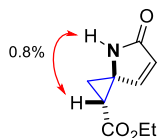


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2o** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **4b** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστεροϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας ένα μείγμα 1.6/1 διαστεροϊσομερών του **4b** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 35.3 mg, 65%).

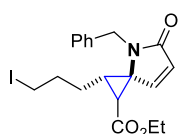
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 7.23 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.76 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.70 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.19 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.15 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 4.20 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 4.17 (m, 2H για το κύριο ισομερές), 2.57 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 2.42 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.05 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 2.00 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.85 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.73 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.29 (t, $J_1=7.1$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.27 (t, $J_1=7.1$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (κύριο), 172.5 (δευτερεύον), 170.9 (δευτερεύον), 170.4 (κύριο), 148.4 (δευτερεύον), 147.6 (κύριο), 127.4 (δευτερεύον), 126.9 (κύριο), 61.7 (δευτερεύον), 61.4 (κύριο), 51.1 (κύριο), 50.4 (δευτερεύον), 26.7 (κύριο), 25.2

(δευτερεύον), 17.8 (κύριο) 17.5 (δευτερεύον), 14.1 (και τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_9H_{12}NO_3$, 182.0812; βρέθηκε, 182.0812.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE για την ένωση **4b**



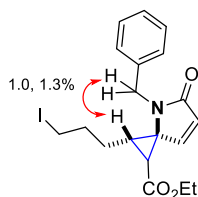
Ethyl 4-benzyl-2-(3-iodopropyl)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4c**)



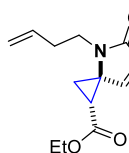
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2k** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **4c** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα διαστεροϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας ένα μείγμα 1/1 διαστεροϊσομερών του **4c** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 92.2 mg, 70%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J=6.1$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 7.30 (m, 3H για το ένα ισομερές συν 2H για το άλλο), 7.22 (m, 1H για το ένα ισομερές), 7.13 (m, 2H και για τα δύο ισομερή), 6.84 (d, $J=6.1$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 6.44 (d, $J=6.1$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 6.39 (d, $J=6.1$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 5.22 (d, $J=16.3$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 4.86 (d, $J=16.3$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 4.53 (d, $J=16.3$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 4.15-4.05 (m, 2H για τα δύο ισομερή συν 1H για το ένα ισομερές), 2.91 (m, 2H για το ένα ισομερές), 2.78 (m, 2H για το ένα ισομερές), 2.54 (d, $J=9.9$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.47 (m, 1H για το ένα ισομερές), 2.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 1.97 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.88 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.82 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.72 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.63 (m, 2H για το ένα ισομερές), 1.44-1.30 (m, 2H για το ένα ισομερές συν 1H για το άλλο), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H για το ένα ισομερές), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H για το ένα ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (ένα ισομερές), 170.8 (ένα ισομερές), 169.1 (ένα ισομερές), 168.8 (ένα ισομερές), 146.7 (ένα ισομερές), 143.9 (ένα ισομερές), 138.2 (ένα ισομερές), 137.3 (ένα ισομερές), 128.9 (2C για το ένα ισομερές), 128.7 (2C για το ένα ισομερές), 127.6 (ένα ισομερές), 127.2 (ένα ισομερές), 127.0 (ένα ισομερές), 126.9 (ένα ισομερές), 126.8 (2C για ένα ισομερές), 126.6 (2C για ένα ισομερές), 61.7 (ένα ισομερές), 61.2 (ένα ισομερές), 58.7 (ένα ισομερές), 56.5 (ένα ισομερές), 43.6 (ένα ισομερές), 41.7 (ένα ισομερές), 33.4 (ένα ισομερές), 32.6 (ένα ισομερές), 31.6 (ένα ισομερές), 30.3 (ένα ισομερές), 28.3 (ένα ισομερές), 28.2 (ένα ισομερές), 27.8 (ένα ισομερές), 24.6 (ένα ισομερές), 14.1 (δύο ισομερή), 5.5 (ένα ισομερές), 4.9 (ένα ισομερές) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_{19}H_{23}INO_3$, 440.0717; βρέθηκε, 440.0713.

Αντιπροσωπευτική συσχέτιση NOE για τα δύο ισομερή της ένωσης **4c**



Ethyl 4-(but-3-en-1-yl)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4d**)

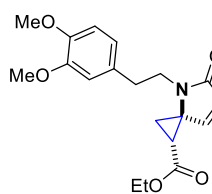


Το προϊόν **4d** συντέθηκε από το **2p** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας ένα 3.2/1 μείγμα διαστερεοϊσομερών. Κατεργασία με HCOOH οδήγησε στο σχηματισμό ενός μόνο διαστερεοϊσομερούς μέσω επιμερίωσης. Αυτό το

διαστερεοϊσομερές ήταν ίδιο με το κύριο διαστερεοϊσομερές που προέκυψε από την φωτοκαταλυτική αντίδραση. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας το **4d** ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 50.8 mg, 72%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=6.9$ Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.51 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.02 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.3, 145.3, 134.7, 126.8, 117.3, 61.5, 53.1, 38.3, 32.9, 24.0, 15.1, 14.2 ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$, 236.1281; βρέθηκε, 236.1279.

Ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4e**)

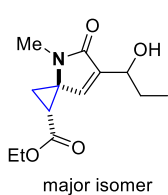


Το προϊόν **4e** συντέθηκε από το **2q** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας ένα 3.2/1 μείγμα διαστερεοϊσομερών. Κατεργασία με HCOOH οδήγησε στο σχηματισμό ενός μόνο διαστερεοϊσομερούς μέσω επιμερίωσης. Αυτό το διαστερεοϊσομερές ήταν πανομοιότυπο με το

κύριο διαστερεοϊσομερές από την φωτοκαταλυτική αντίδραση. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας το **4e** ως κίτρινο στερεό (απόδοση = 67.3 mg, 65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.24 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.17 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 1.83 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.39 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.2, 149.1, 147.9, 145.6, 131.5, 126.7, 120.6, 112.2, 111.4, 61.4, 55.9 (2C), 53.2, 41.2, 34.0, 23.7, 14.8, 14.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$, 346.1649; βρέθηκε, 346.1646.

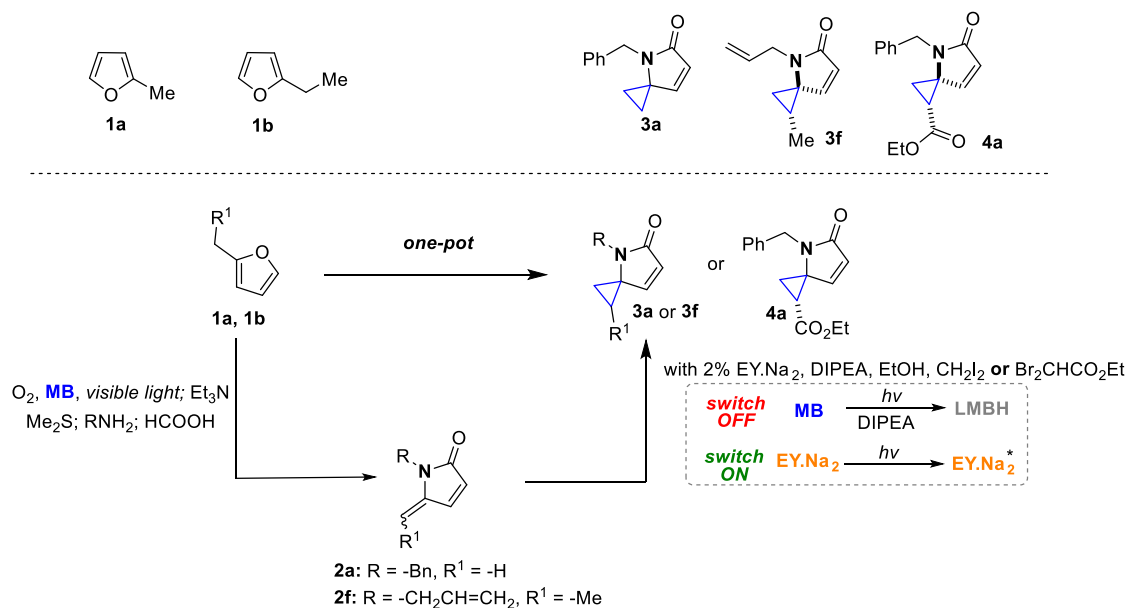
Ethyl 6-(1-hydroxypropyl)-4-methyl-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (**4f**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε από το **2v** σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω αποδίδοντας το **4f** ως ένα αδιαχώριστο μείγμα τεσσάρων διαστεροϊσομερών. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1→1:1) αποδίδοντας το **4f** ως ένα μείγμα δύο ζευγών διαστεροϊσομερών με αναλογία 2.3/2.3/1/1 ως κίτρινο έλαιο (απόδοση = 50.8 mg, 67%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (d, $J=1.3$ Hz, 1H για ένα κύριο ισομερές), 6.87 (d, $J=1.3$ Hz, 1H για ένα κύριο ισομερές), 6.35 (d, $J=1.3$ Hz, 1H για ένα δευτερεύον ισομερές), 6.35 (d, $J=1.3$ Hz, 1H για ένα δευτερεύον ισομερές), 4.45 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 4.16 (m, 2H για όλα τα ισομερή), 3.57-3.43 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 2.89 (s, 3H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 2.71 (s, 3H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 2.46 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 2.32 (m, 2H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 1.97 (t, $J=6.9$ Hz, 1H για το κύριο ζεύγος των ισομερών), 1.79-1.66 (m, 3H για όλα τα ισομερή), 1.25 (m, 3H για όλα τα ισομερή), 0.98 (m, 3H για το δευτερεύον ζεύγος των ισομερών), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H για το κύριο ζεύγος των ισομερών) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 172.2, 170.5, 170.2, 168.7, 168.7, 140.9, 140.8, 140.4, 140.2, 139.7, 139.7, 137.0, 136.9, 69.4, 69.2, 69.0, 68.9, 61.6, 61.4, 53.8, 52.3, 28.6, 28.4, 28.4, 27.3, 27.3, 25.7, 25.7, 23.7, 23.1, 14.1, 14.1, 13.2, 9.7, 9.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$, 276.1206; βρέθηκε, 276.1205.

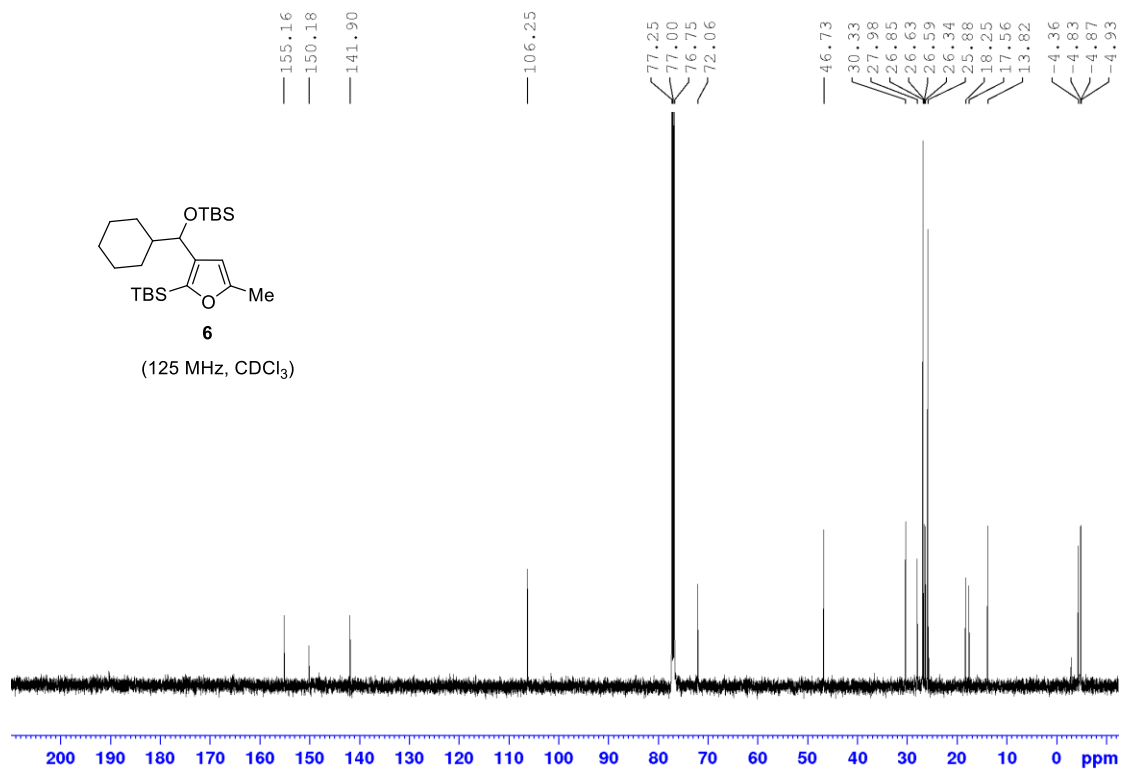
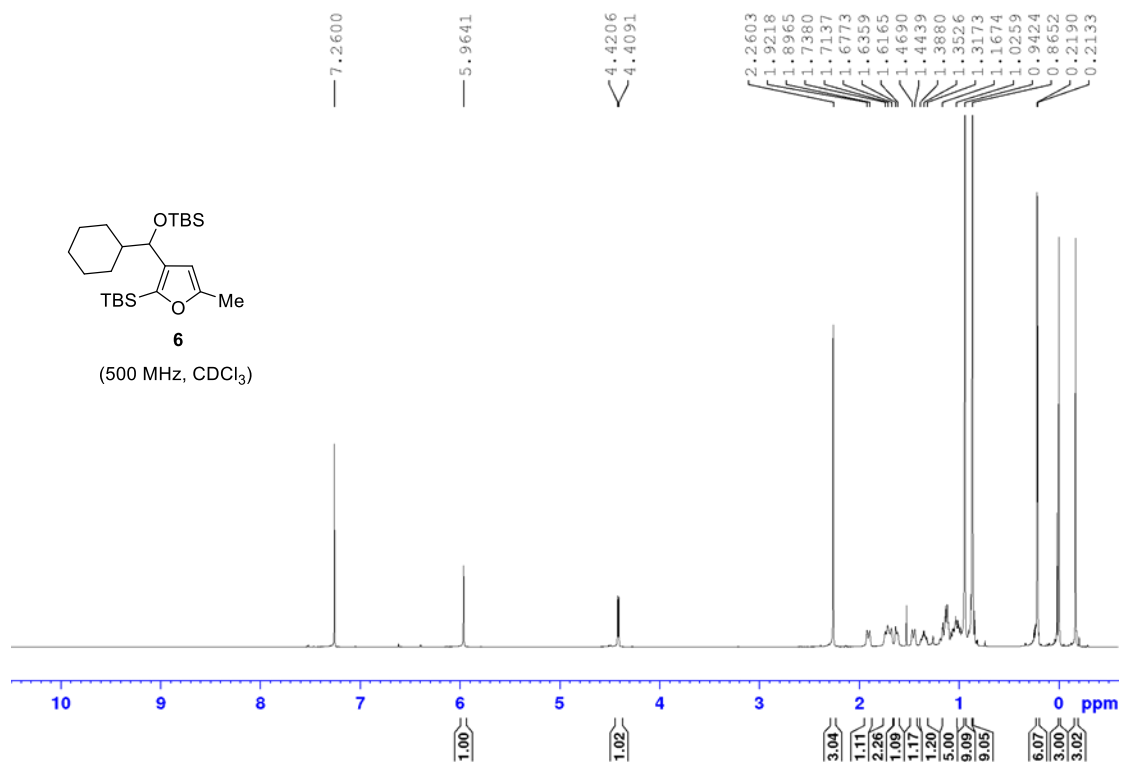
Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση μέσα σ' ένα στάδιο των προϊόντων **3a**, **3f** και **4a** από τα αντίστοιχα φουράνια

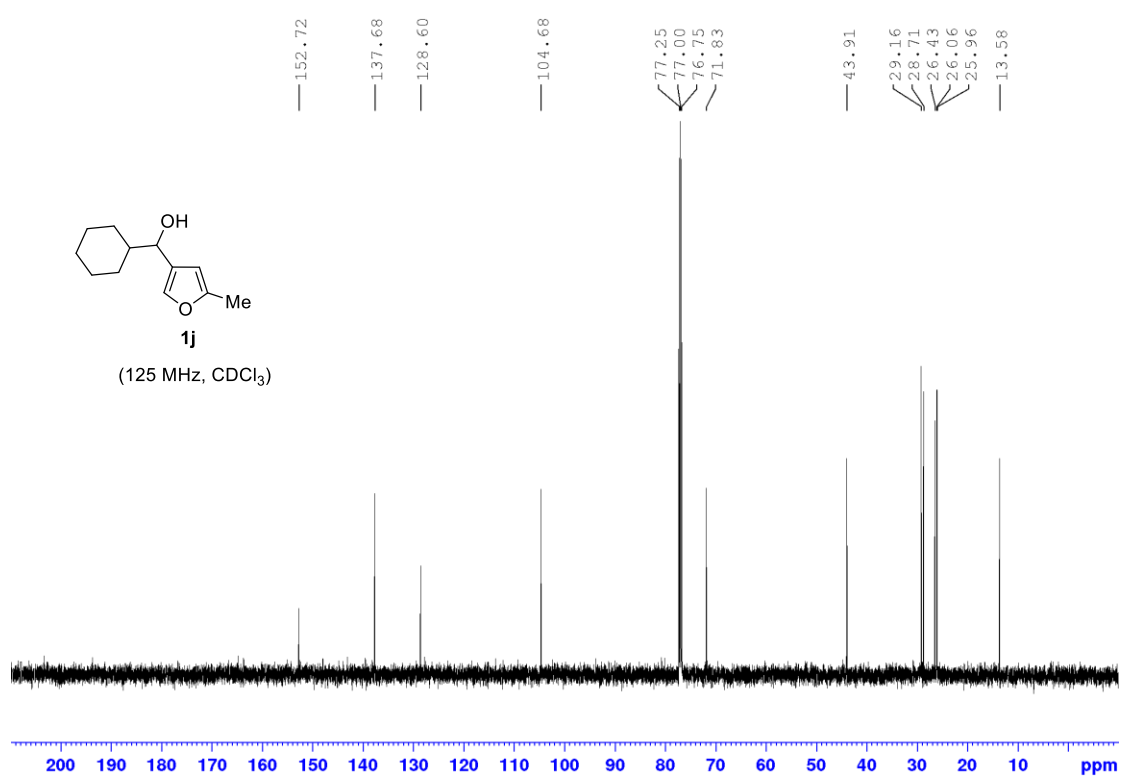
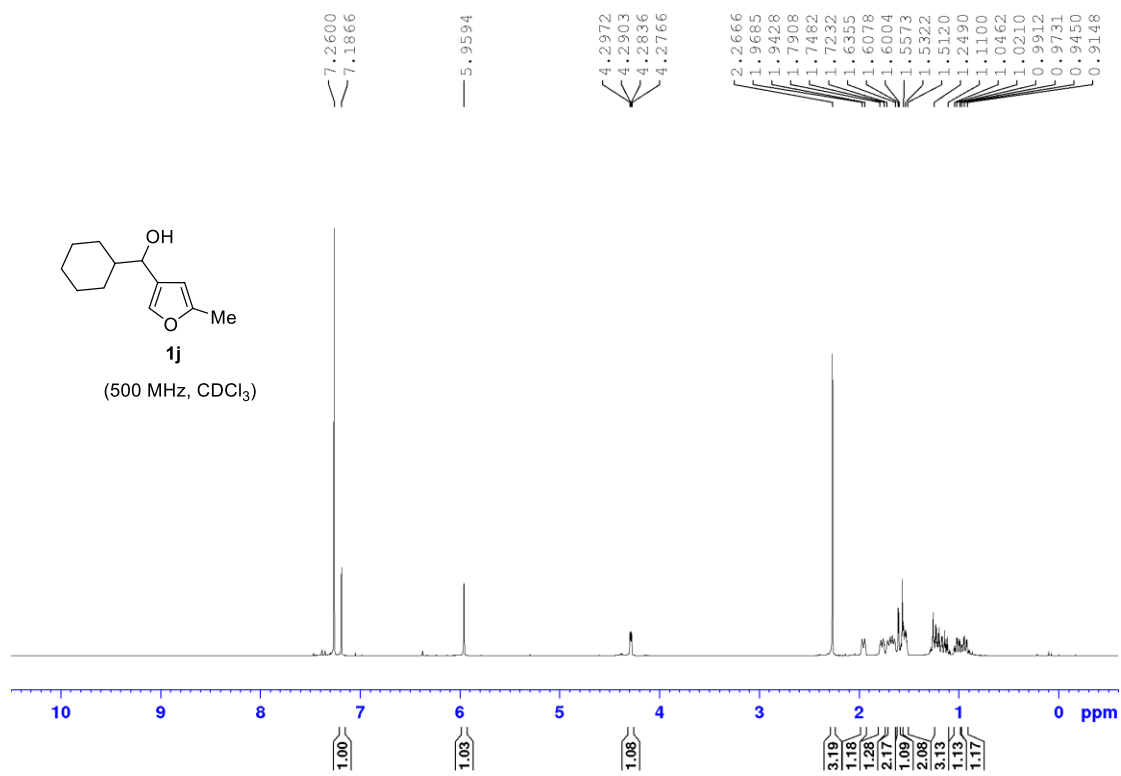


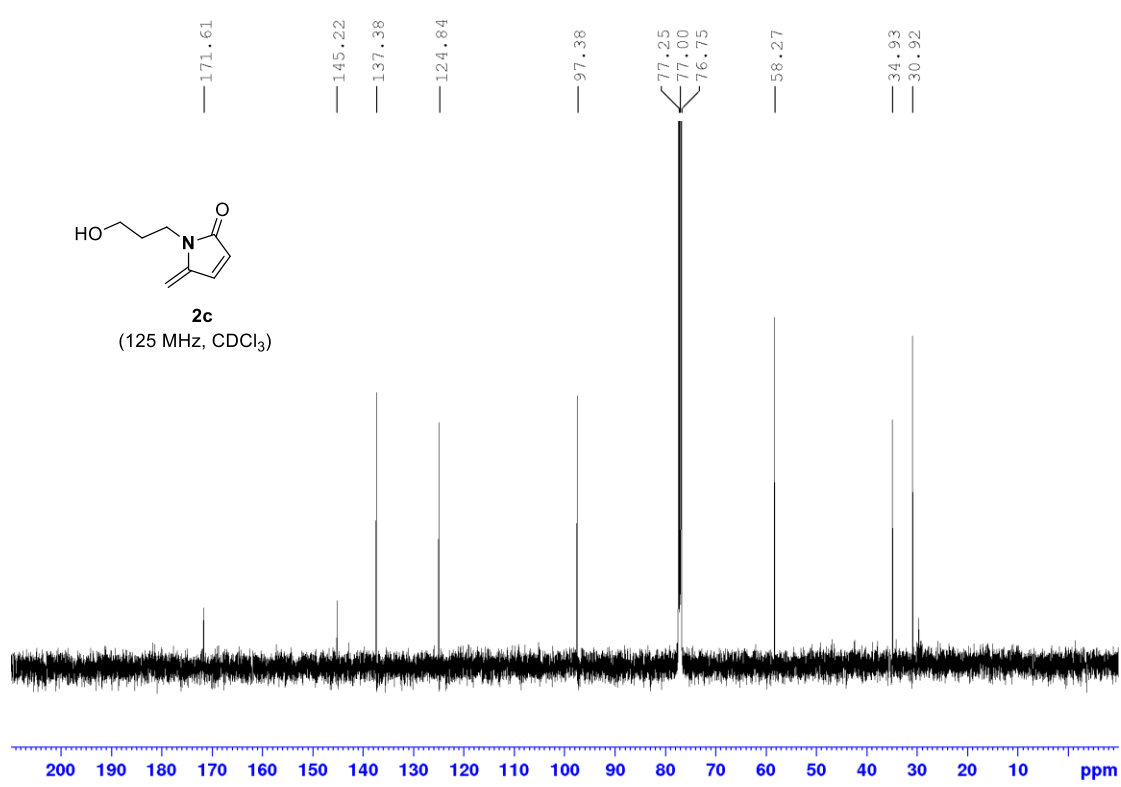
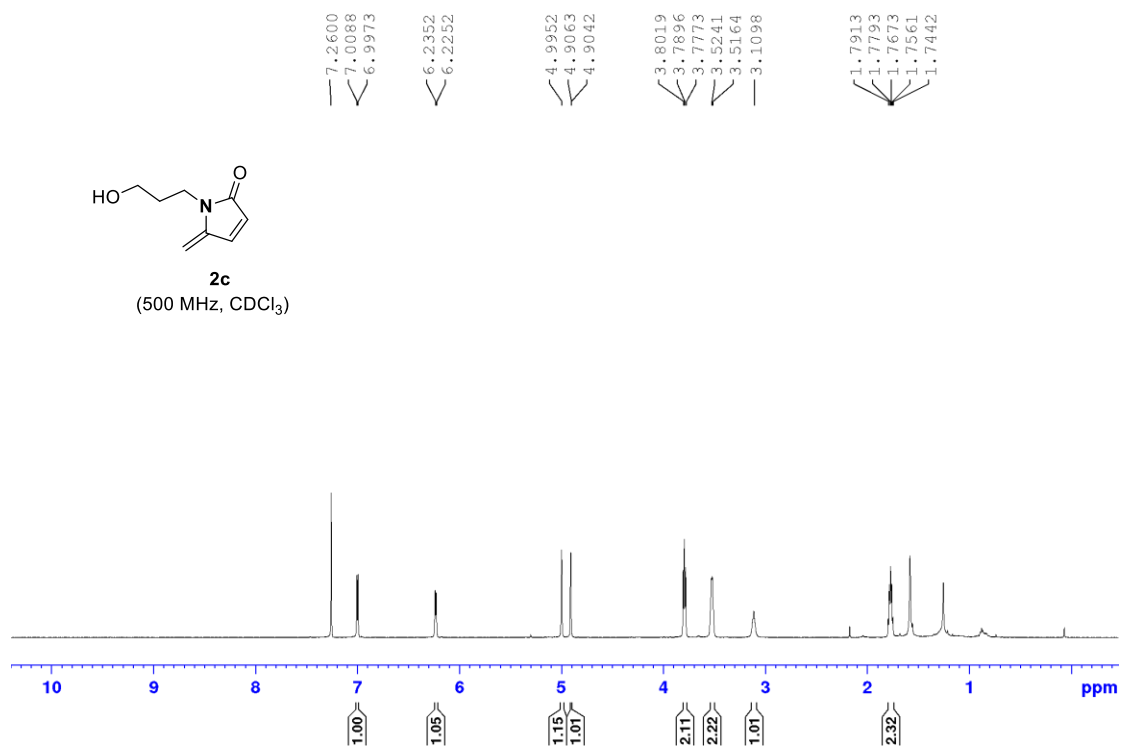
Το αντίστοιχο φουράνιο τύπου **1** (0.5 mmol, 44.3 μL για το **1a** και 52.8 μL για το **1b**) διαλύθηκε σε μεθανόλη (6.7 mL, 75 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (1.6 mg, 0.005 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, ενώ αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με ανάλυση TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (4 min), το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε Et_3N (2.8 μL , 0.02 mmol) και έπειτα Me_2S (146 μL , 2 mmol). Με την ολοκλήρωση της αναγωγής (40 λεπτά, ανάλυση με TLC), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα methylene blue (1.9 mg, 0.006 mmol), ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη (0.55 mmol, 60 μL βενζυλαμίνης για το **2a** ή 41.2 μL αλλυλαμίνης για το **2f**). Το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (υποδείχθηκε με ανάλυση TLC και $^1\text{H-NMR}$), ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό χαμηλή πίεση (συμπεριλαμβανομένης αντλίας υψηλού κενού). Στη συνέχεια, το ακάθαρτο μείγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε HCOOH (0.5 mL) και το διάλυμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αφυδάτωσης (30 λεπτά, υποδείχθηκε με ανάλυση TLC και $^1\text{H-NMR}$), το HCOOH απομακρύνθηκε υπό κενό. Έπειτα, το ακάθαρτο προϊόν του τύπου **2** διαλύθηκε σε άνυδρη EtOH (5 mL). Ο φωτοκαταλύτης $\text{EY}\cdot\text{Na}_2$ (2%, 0.01 mmol, 6.9 mg) και το CH_2I_2 (48.4 μL , 0.6 mmol, για το **3a** ή το **3f**) ή το $\text{Br}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ (77.6 μL , 0.6 mmol, για το **4a**) προστέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου και διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, αέριο αργό (με μπαλόνι) για 10 λεπτά, με σκοπό την απαέρωση του διαλύματος. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε το DIPEA (348.4 μL , 2 mmol). Το διάλυμα ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας μπλε LEDs (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) και υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία μέχρι τη πλήρη κατανάλωση του αρχικού υποστρώματος **2** όπως υποδείχθηκε με ανάλυση TLC και $^1\text{H-NMR}$. Αφού ολοκληρώθηκε η αντίδραση (4 ώρες), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **3** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης. Αποδόσεις: **3a** 47.7 mg (48%), **3f** 38.3 mg (47%, ένα διαστερεοϊσομερές). Στη περίπτωση της αντίδρασης προς το σχηματισμό του **4a**, μετά τη φωτοκαταλυτική αντίδραση, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και προστέθηκε HCOOH (1.5 mL). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Μετά τη συμπύκνωση του διαλύματος υπό κενό, παρατηρήθηκε με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$ ότι τα προϊόντα **4a** επιμερίστηκαν σε ένα διαστερεοϊσομερές το οποίο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης. Απόδοση: **4a** 42 mg (31%, ένα διαστερεοϊσομερές).

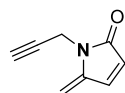
Το ίδιο πρωτόκολο πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη κλίμακα της τάξεως του 1 mmol για το φουράνιο **1a** για το σχηματισμό του προϊόντος **3a** και τα αποτελέσματα ήταν πολύ παρόμοια (91 mg, 46%).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Παράρτημα φασμάτων ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135, HSQC και NOE

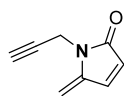
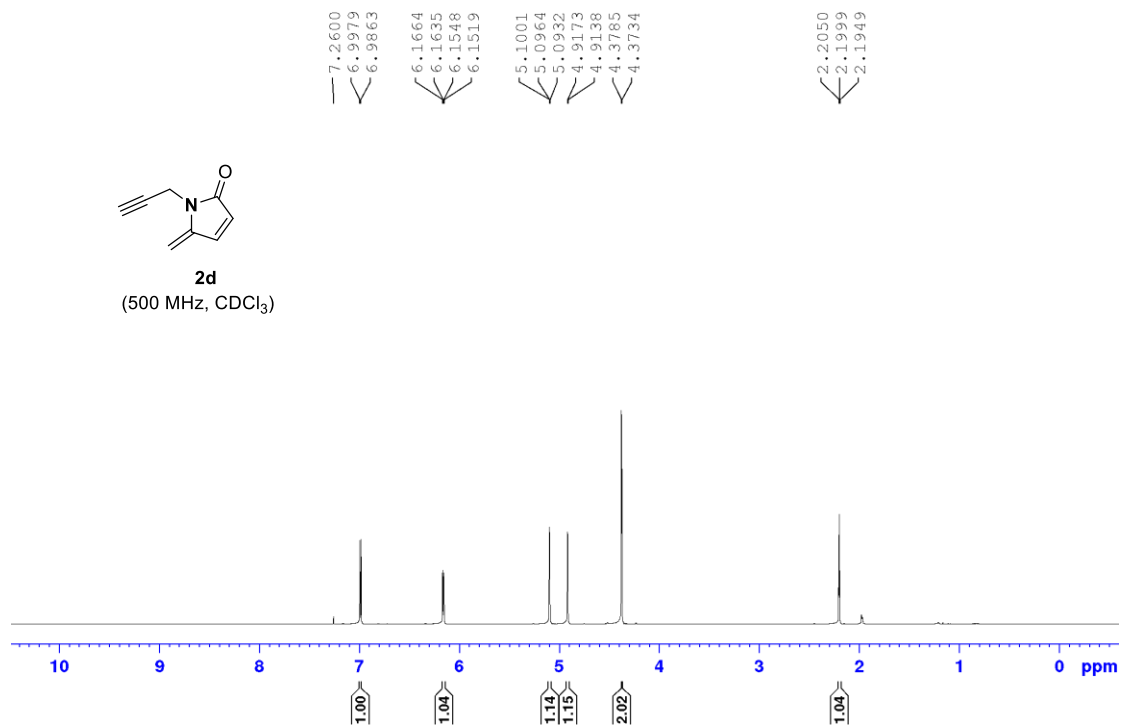




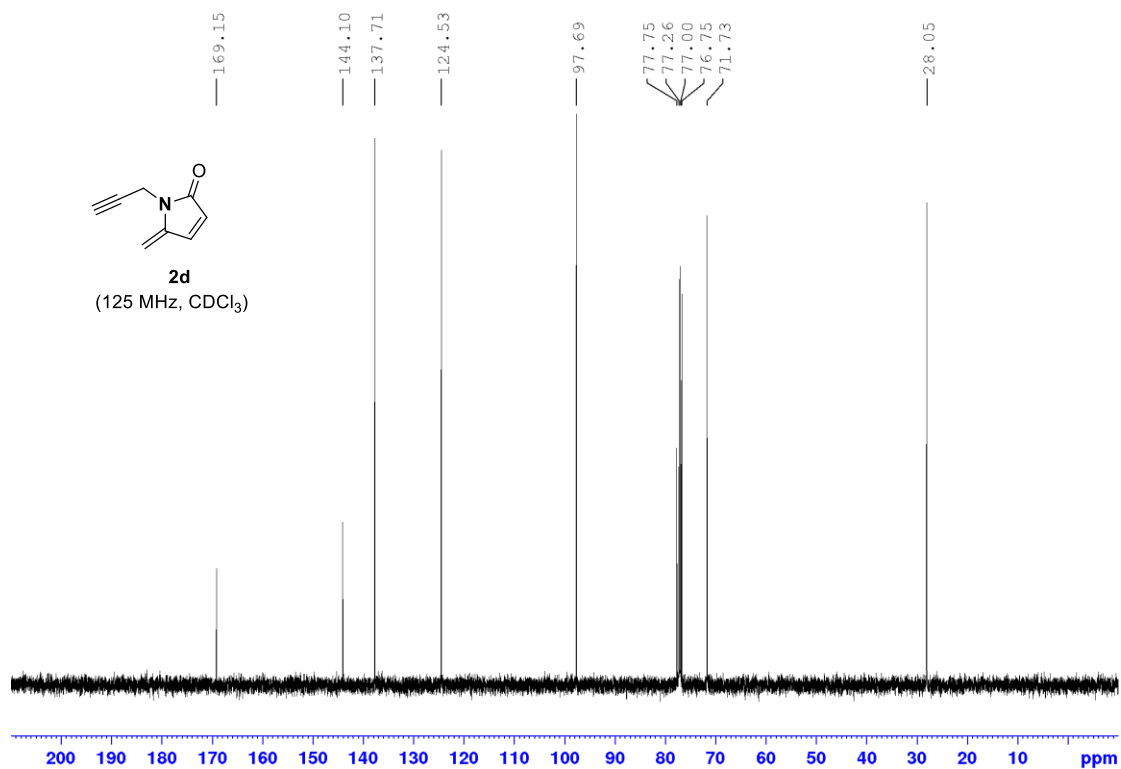


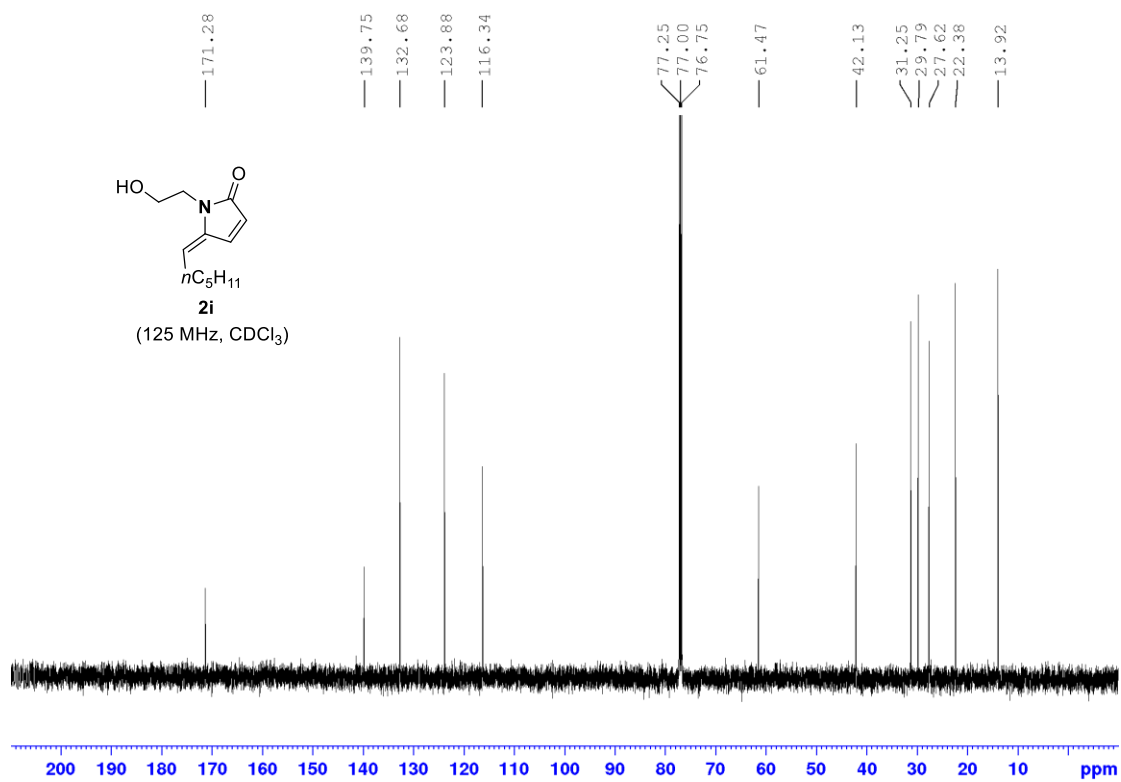
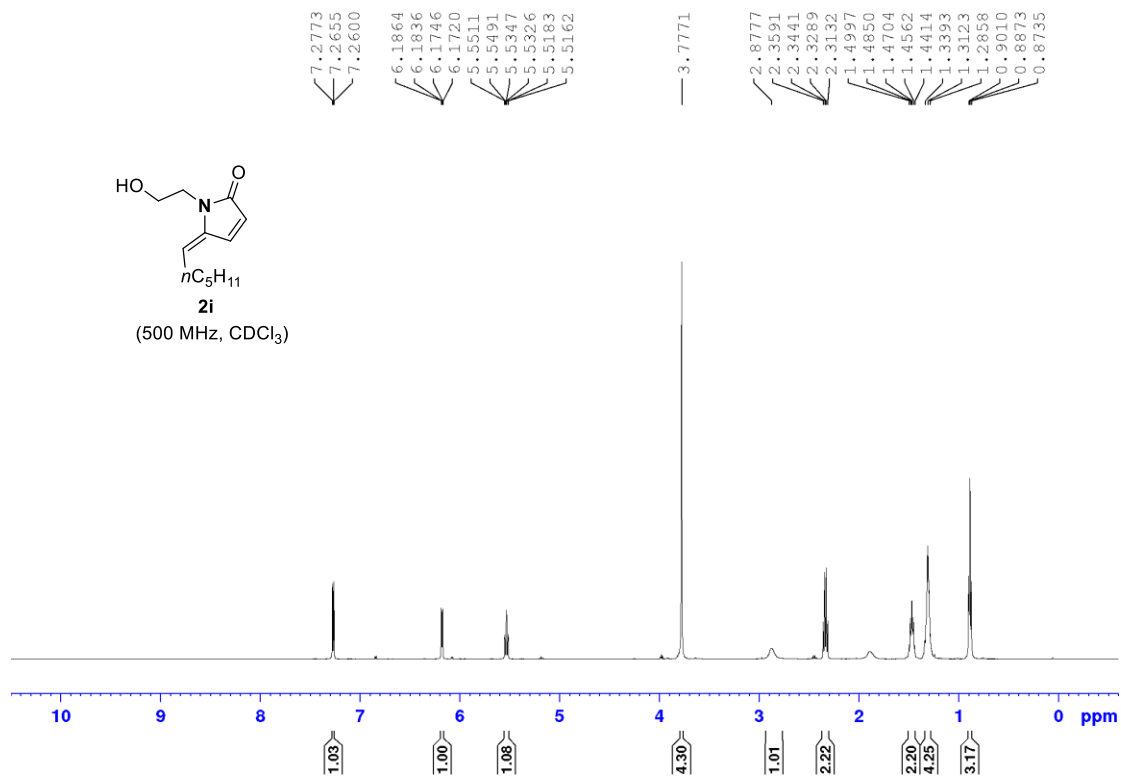


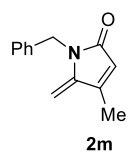
2d
(500 MHz, CDCl₃)



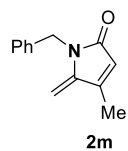
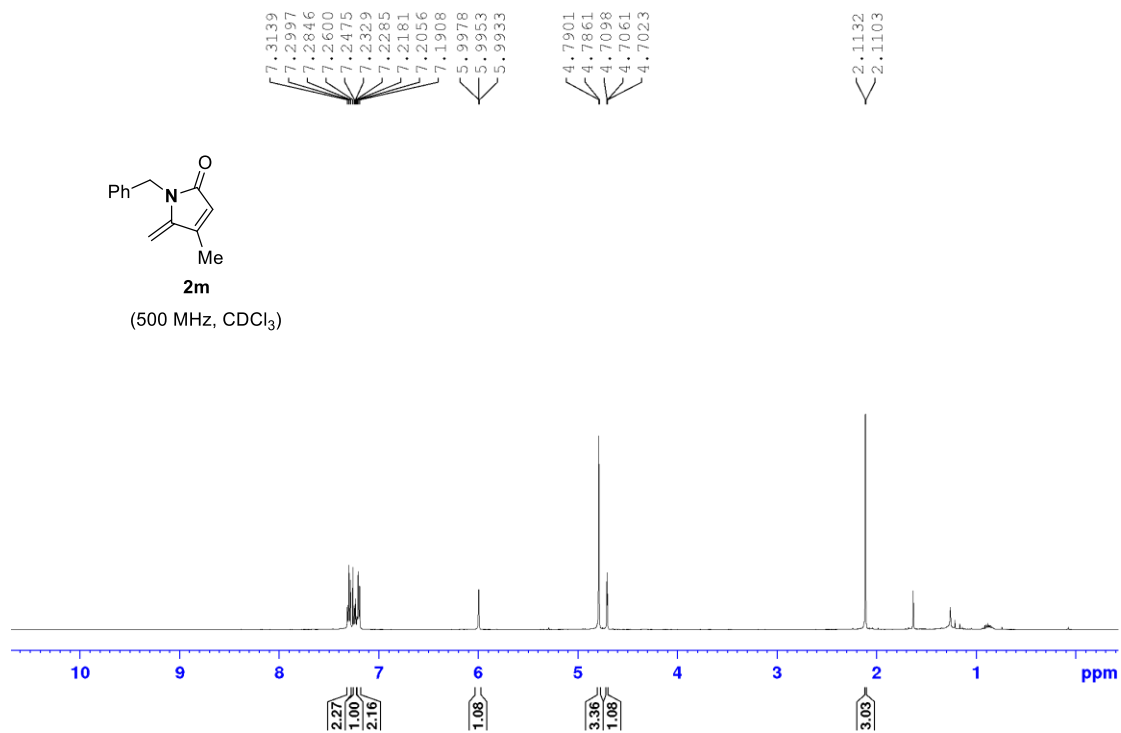
2d
(125 MHz, CDCl₃)



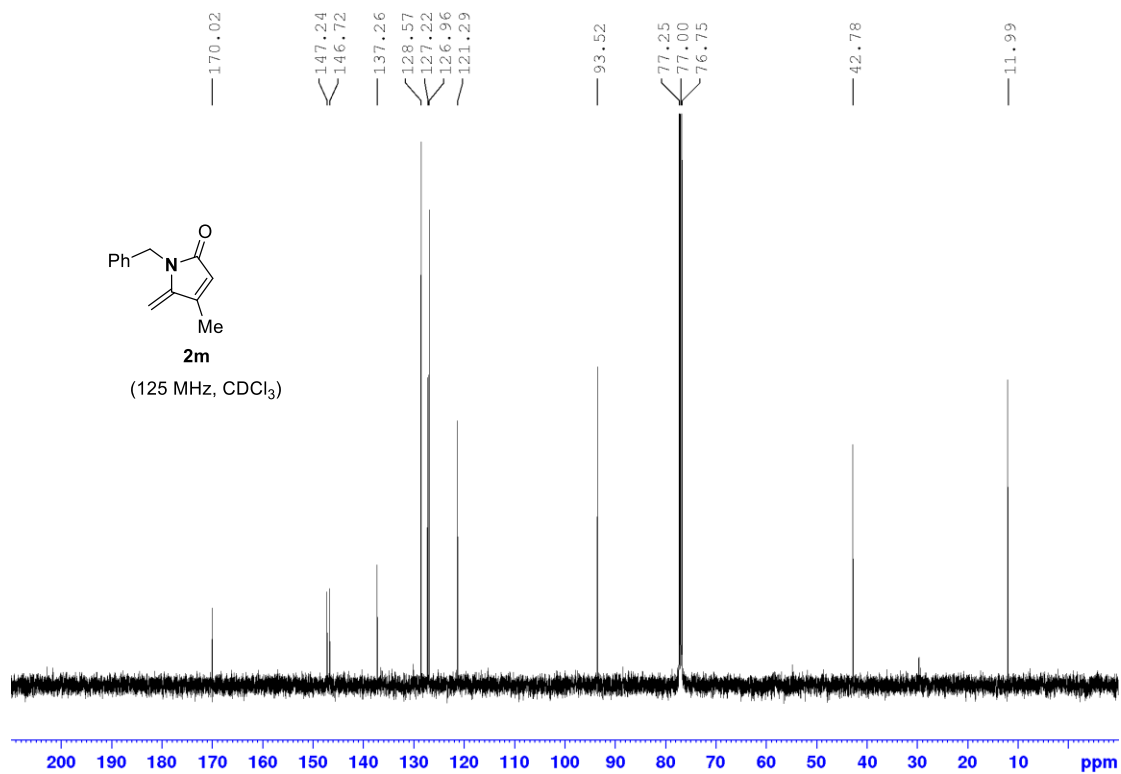


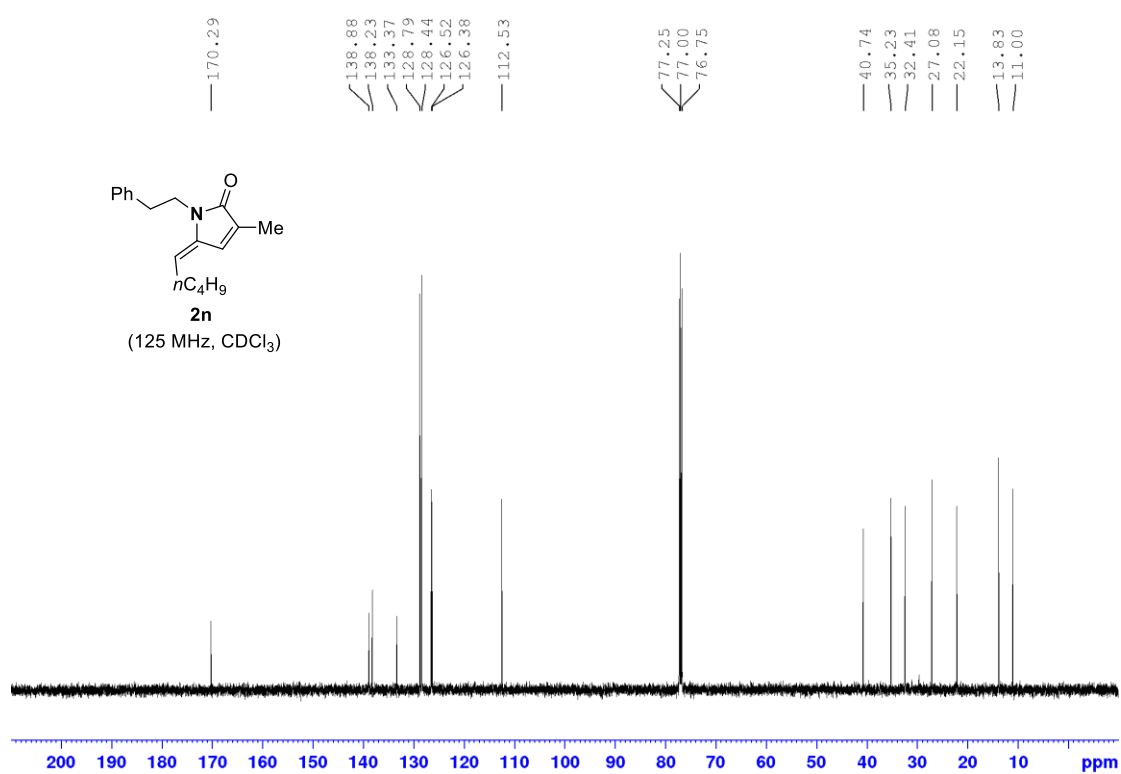
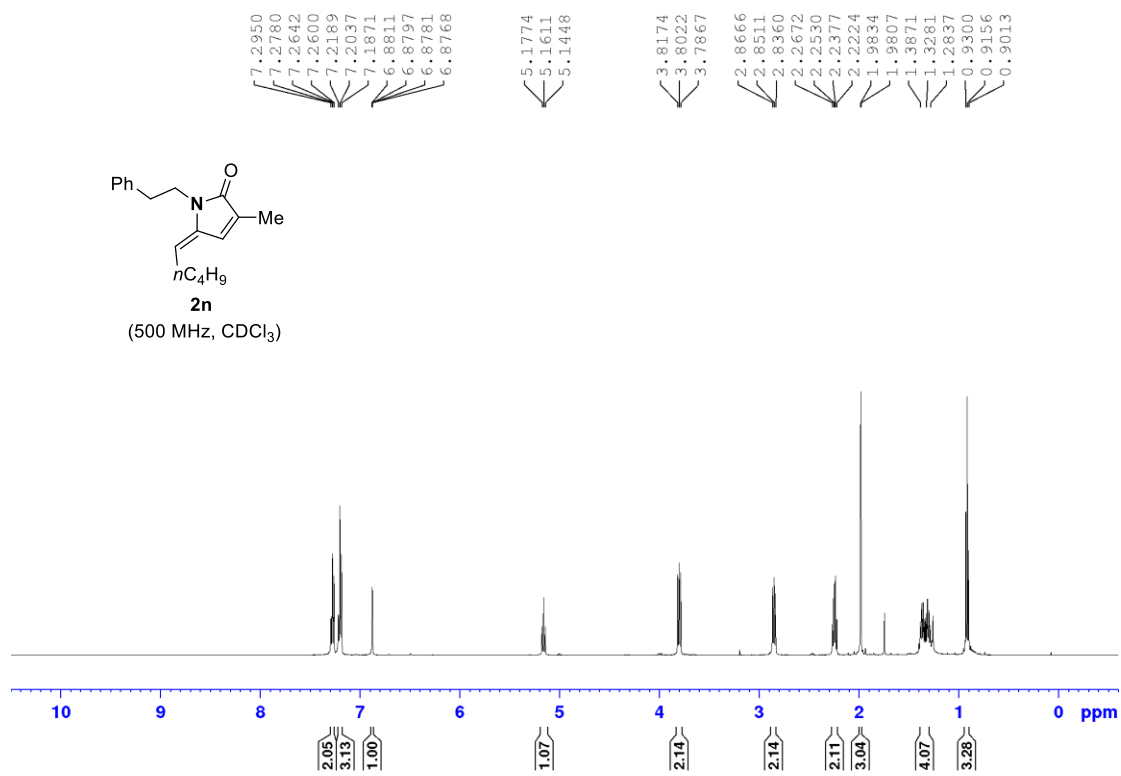


(500 MHz, CDCl₃)



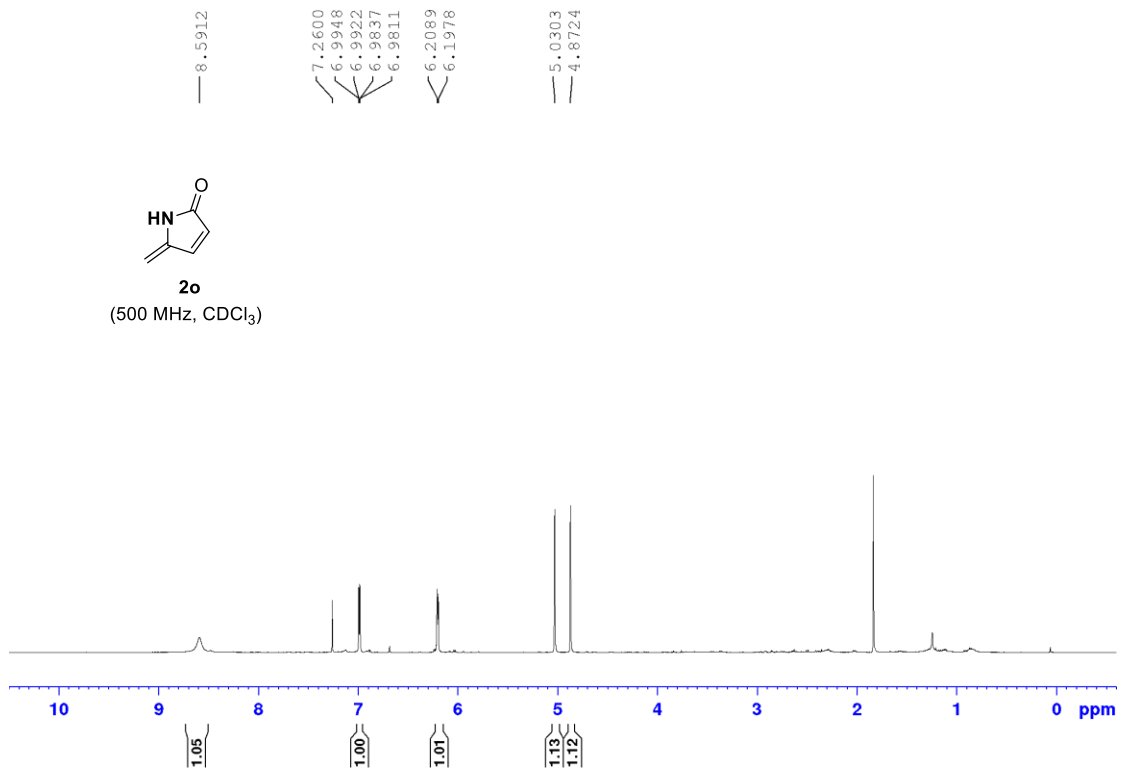
(125 MHz, CDCl₃)



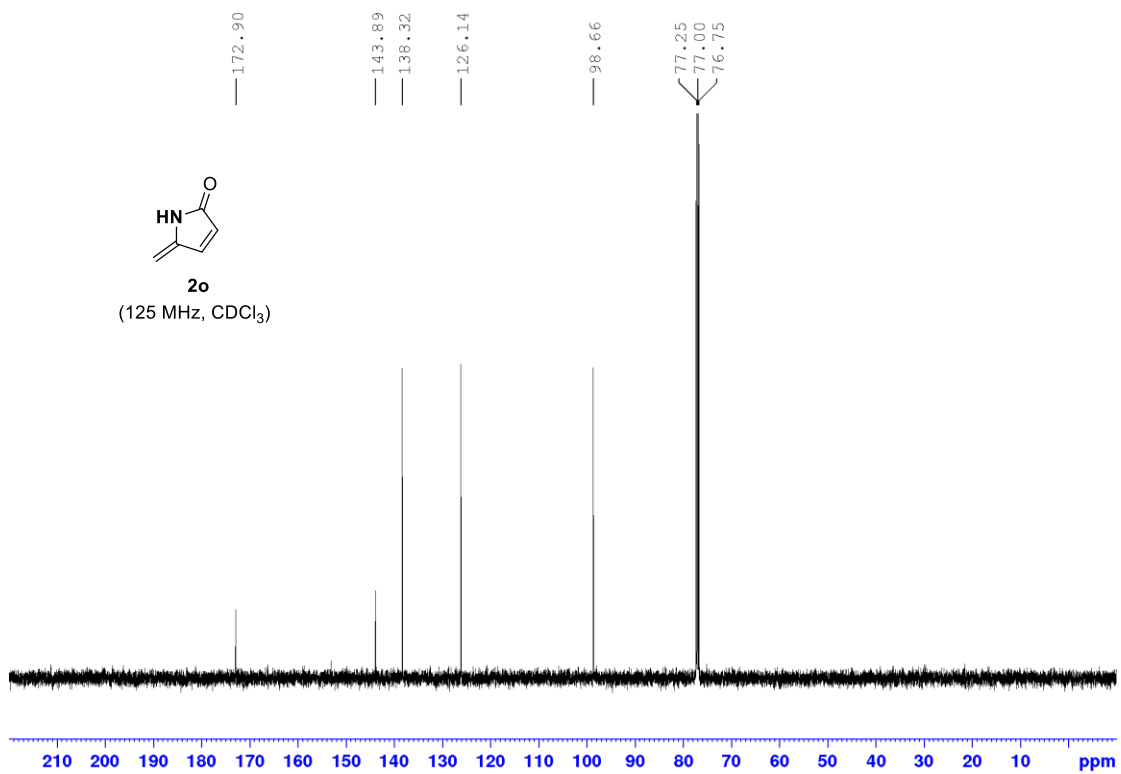


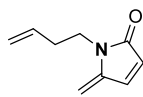


2o
(500 MHz, CDCl₃)

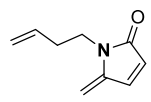
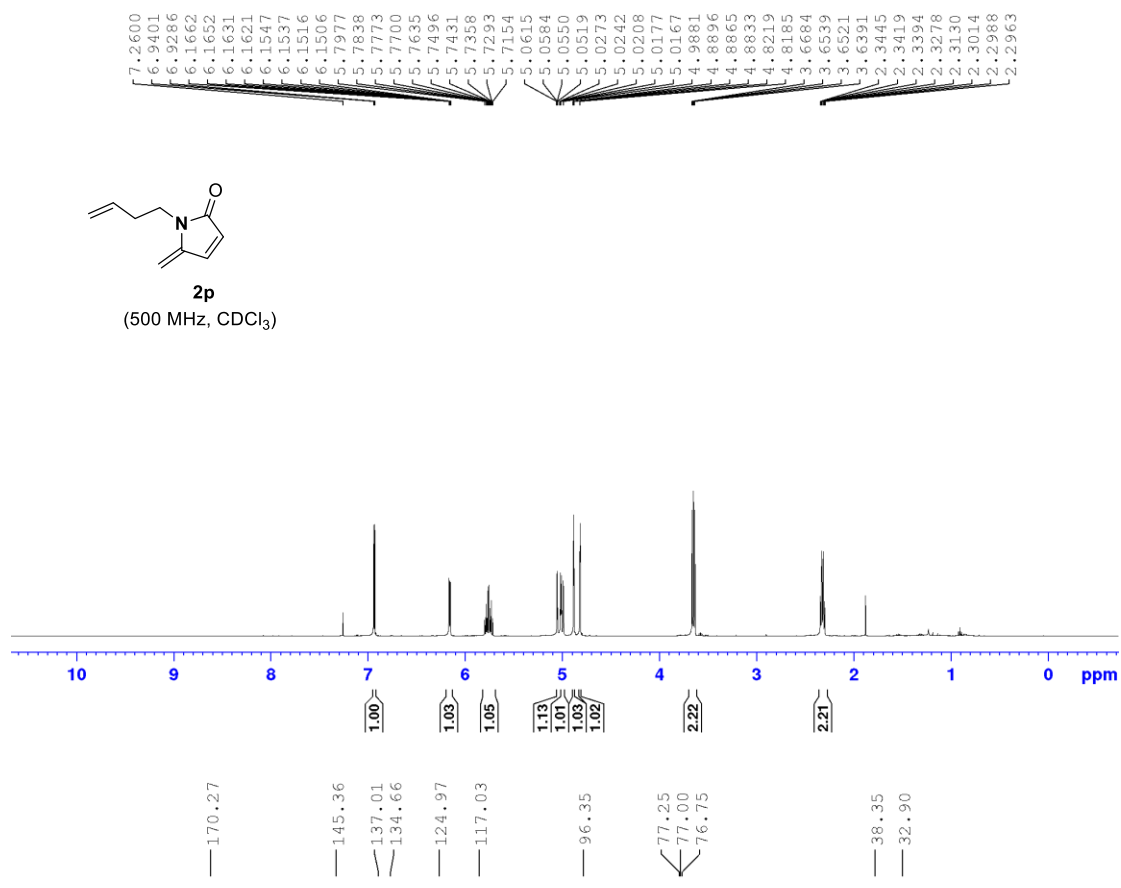


2o
(125 MHz, CDCl₃)

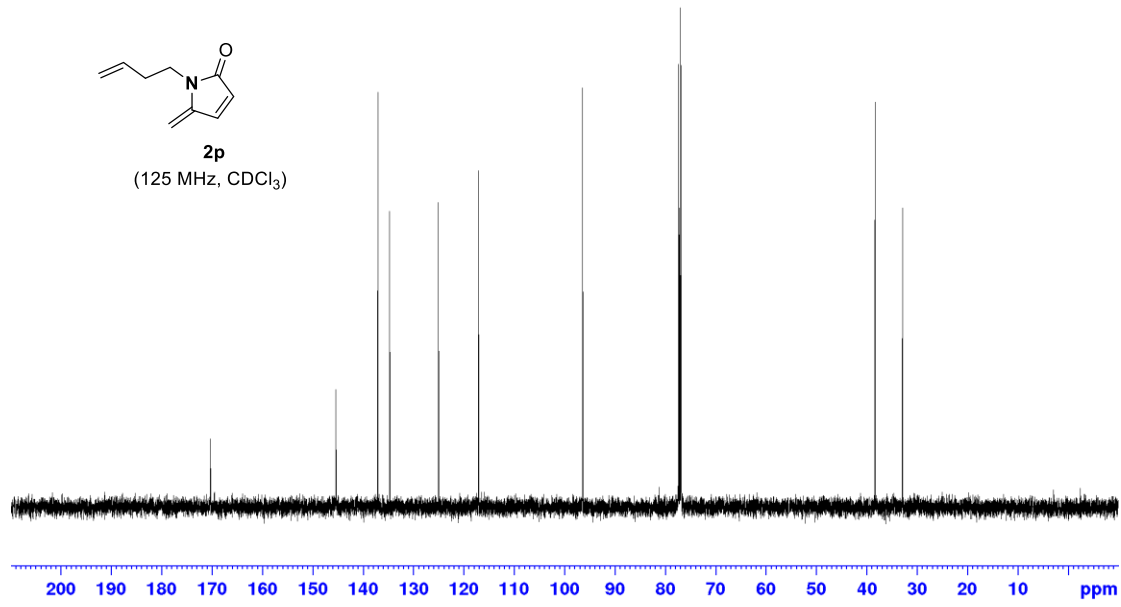


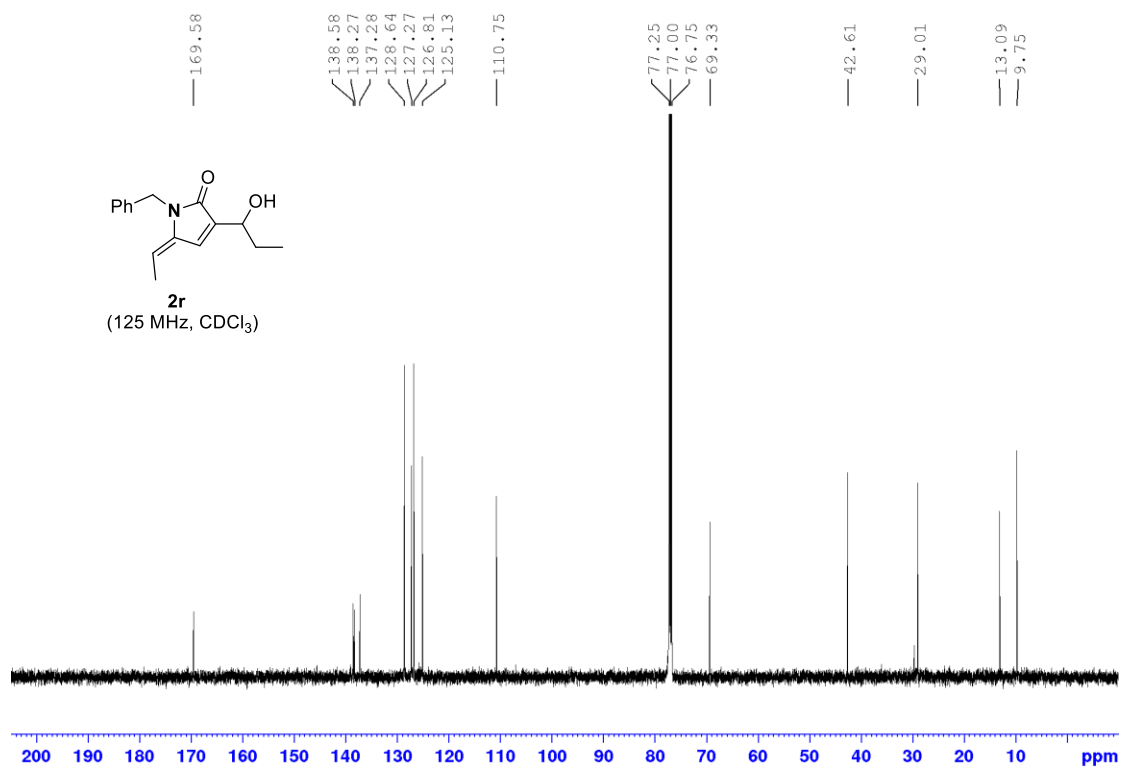
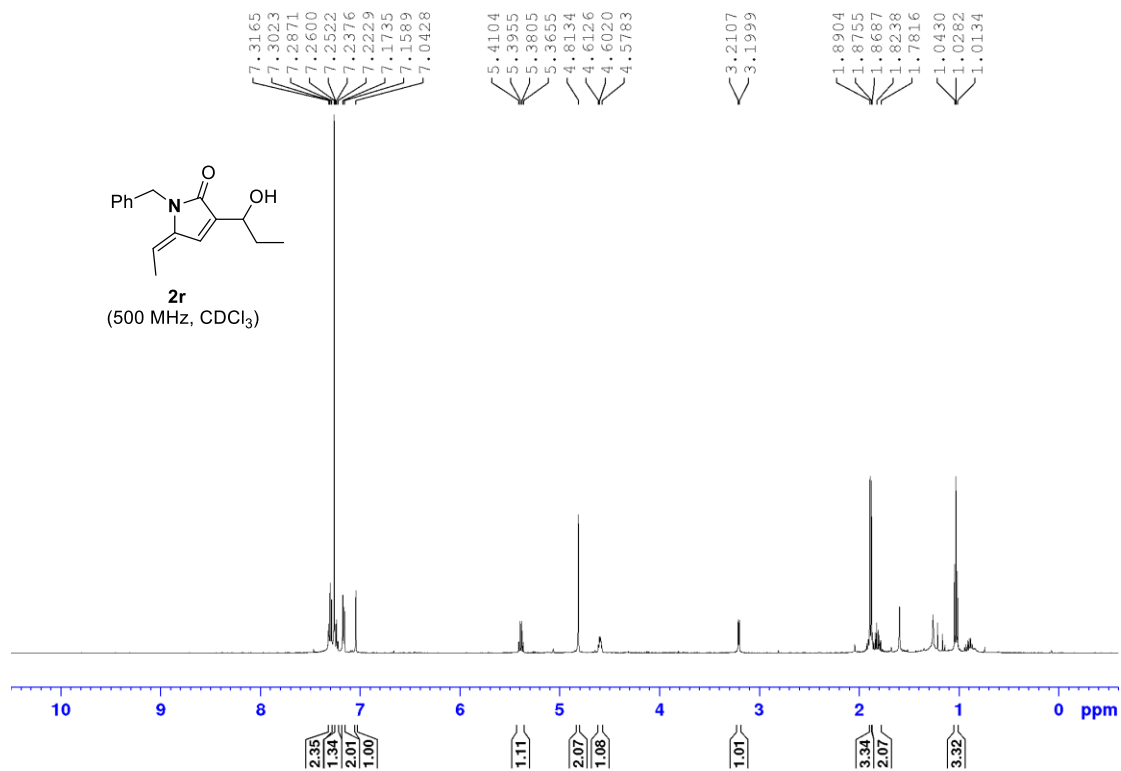


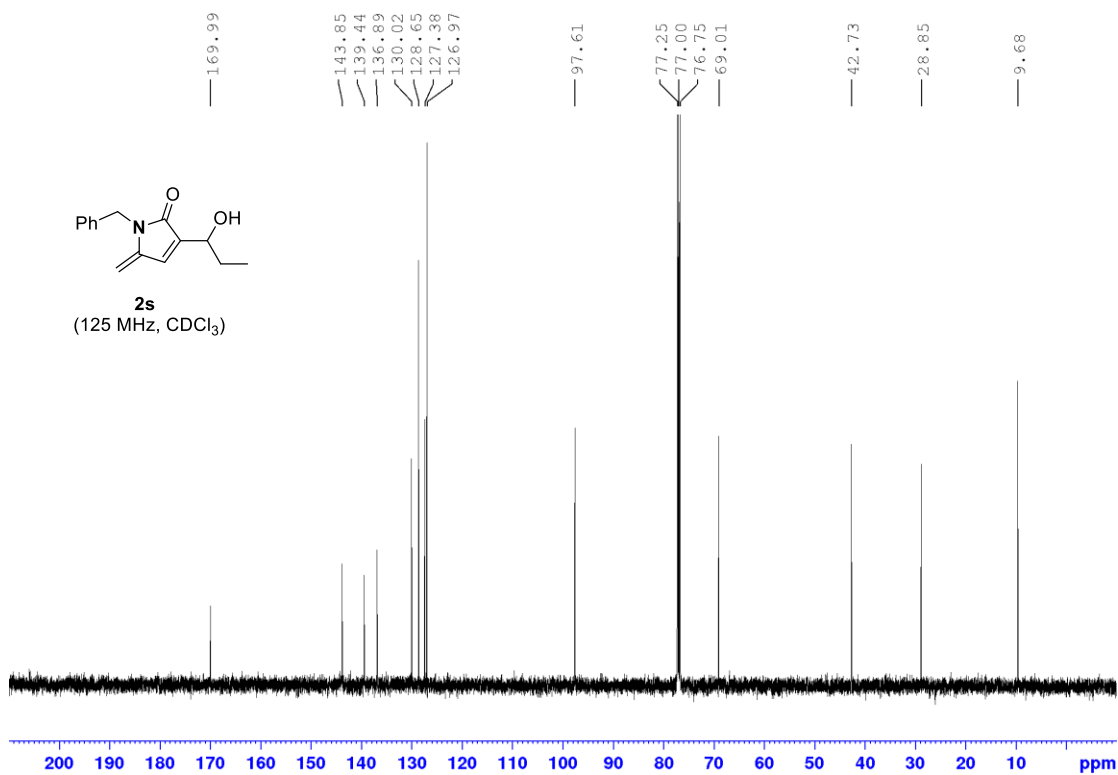
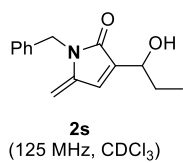
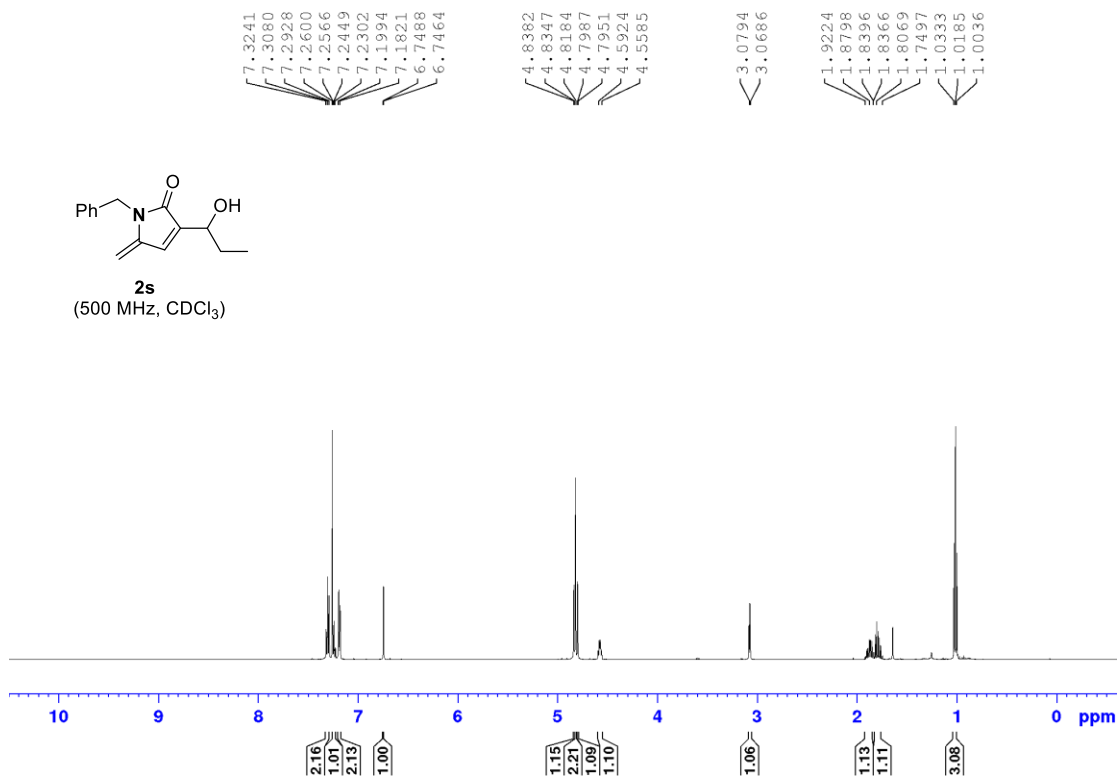
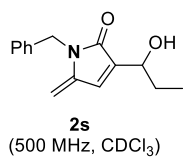
2p
(500 MHz, CDCl₃)

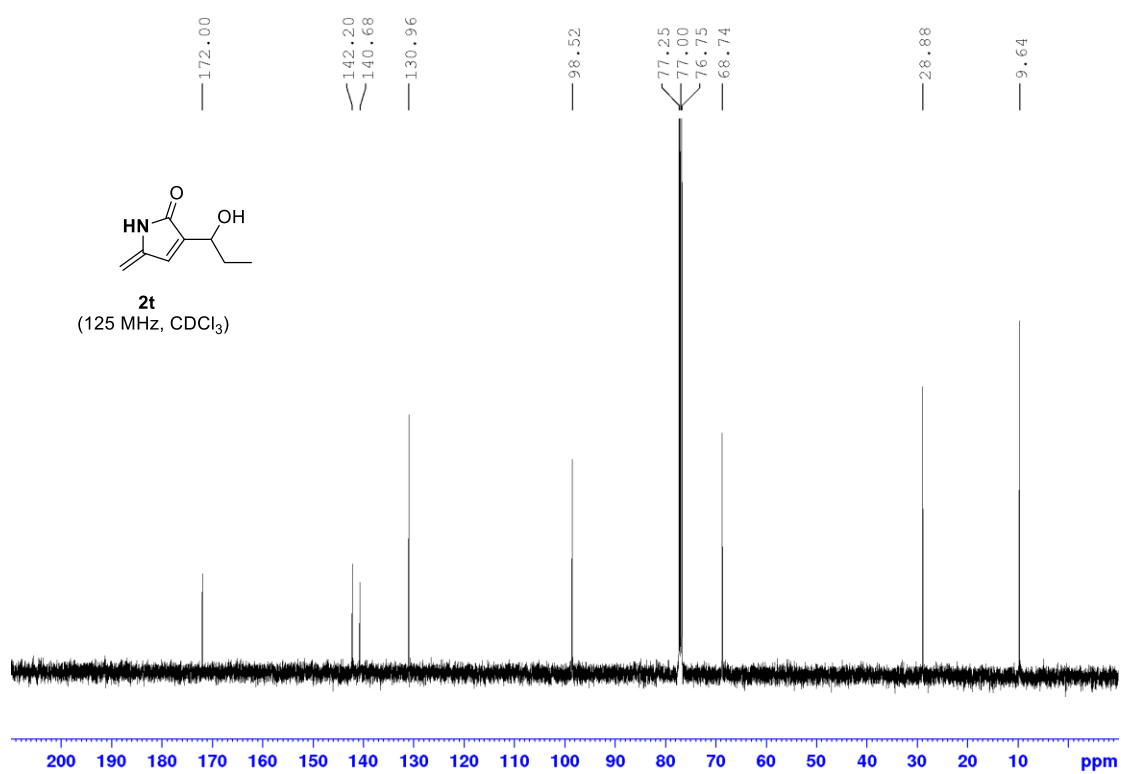
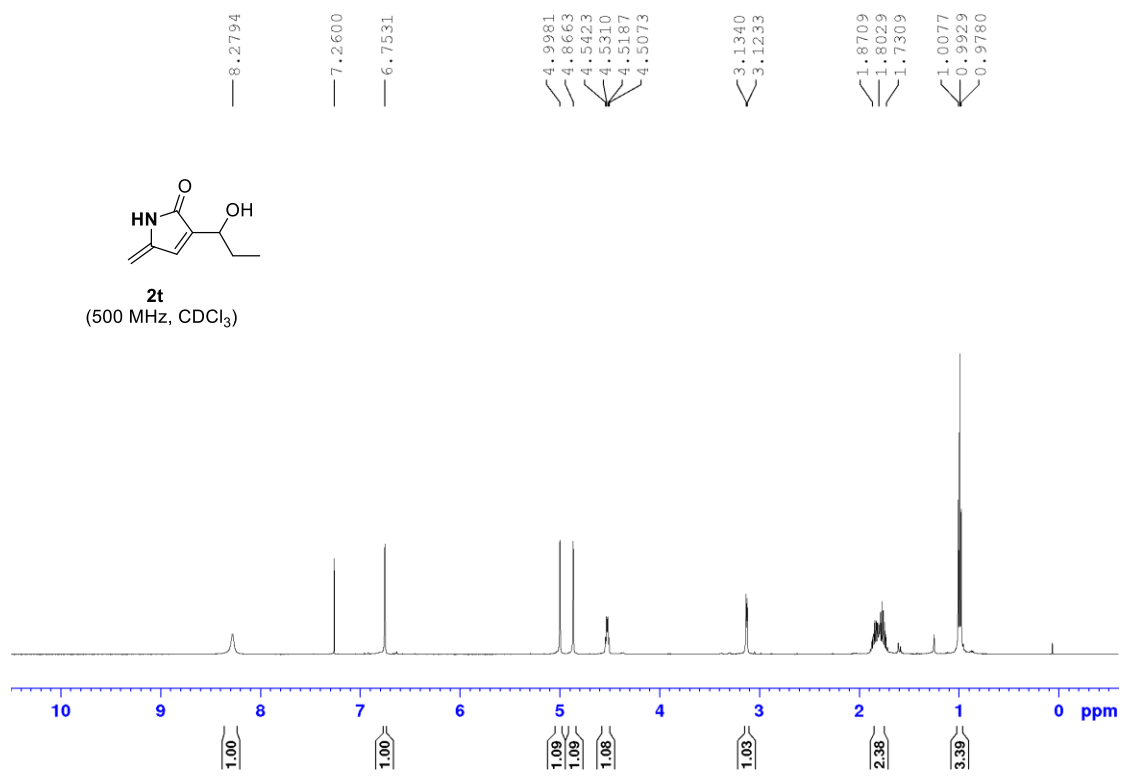


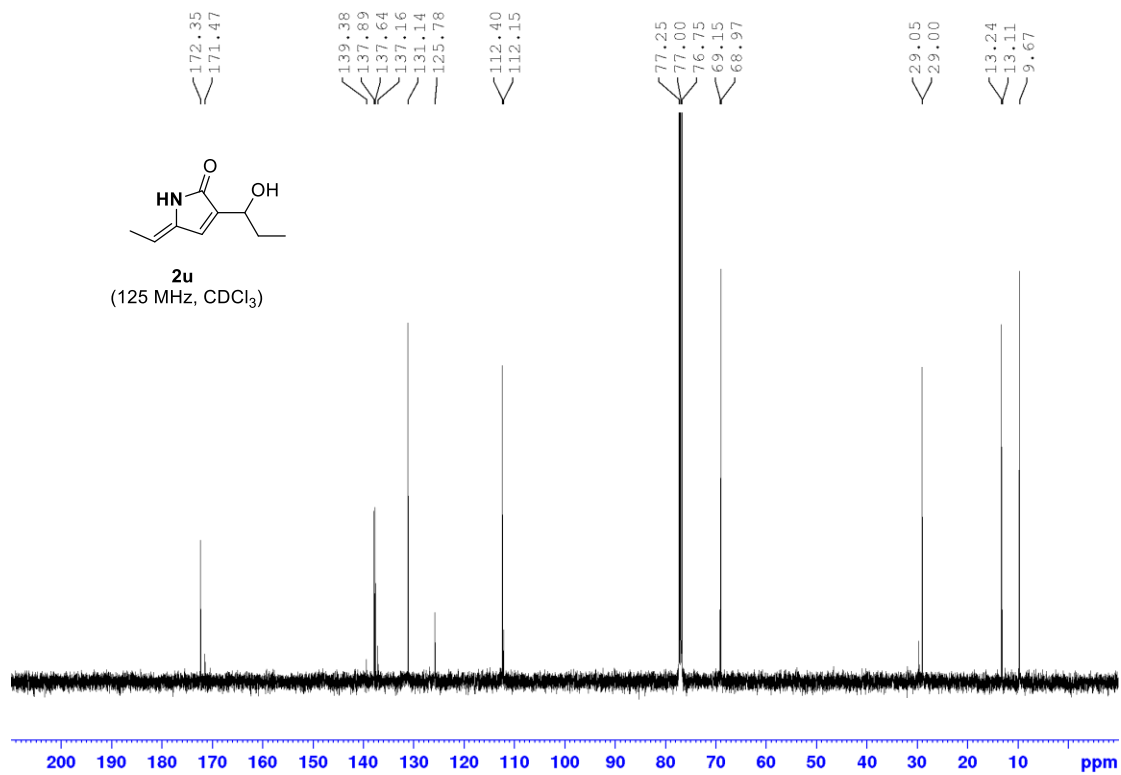
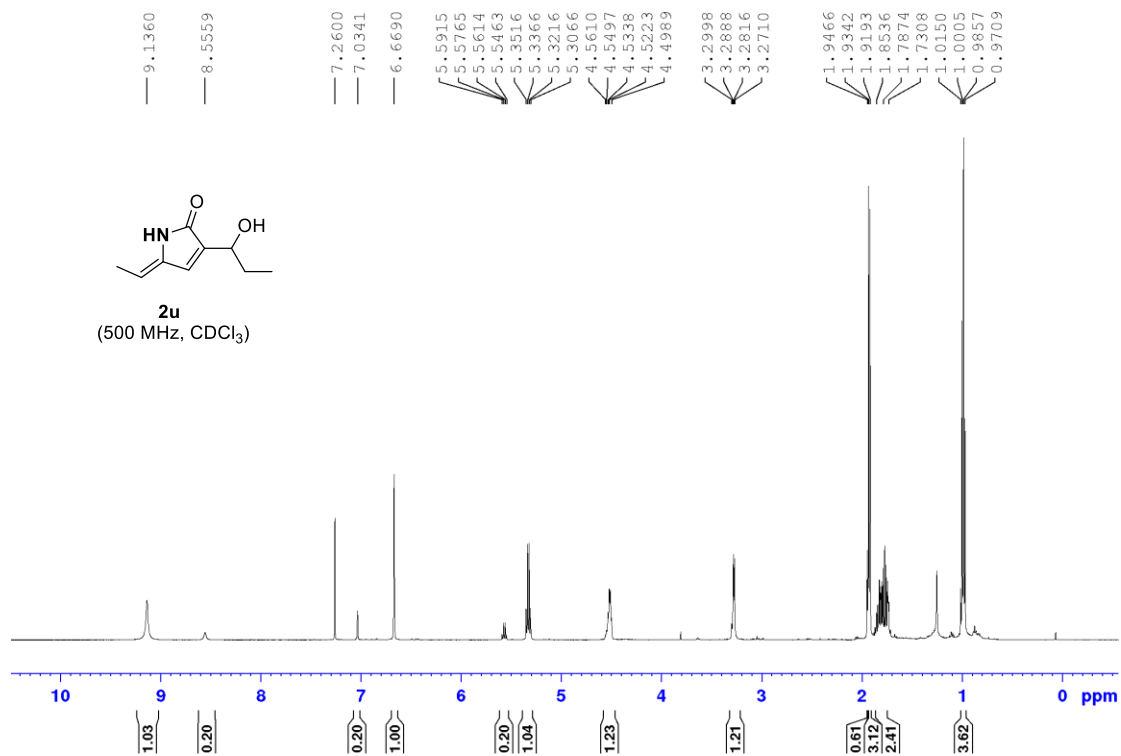
2p
(125 MHz, CDCl₃)

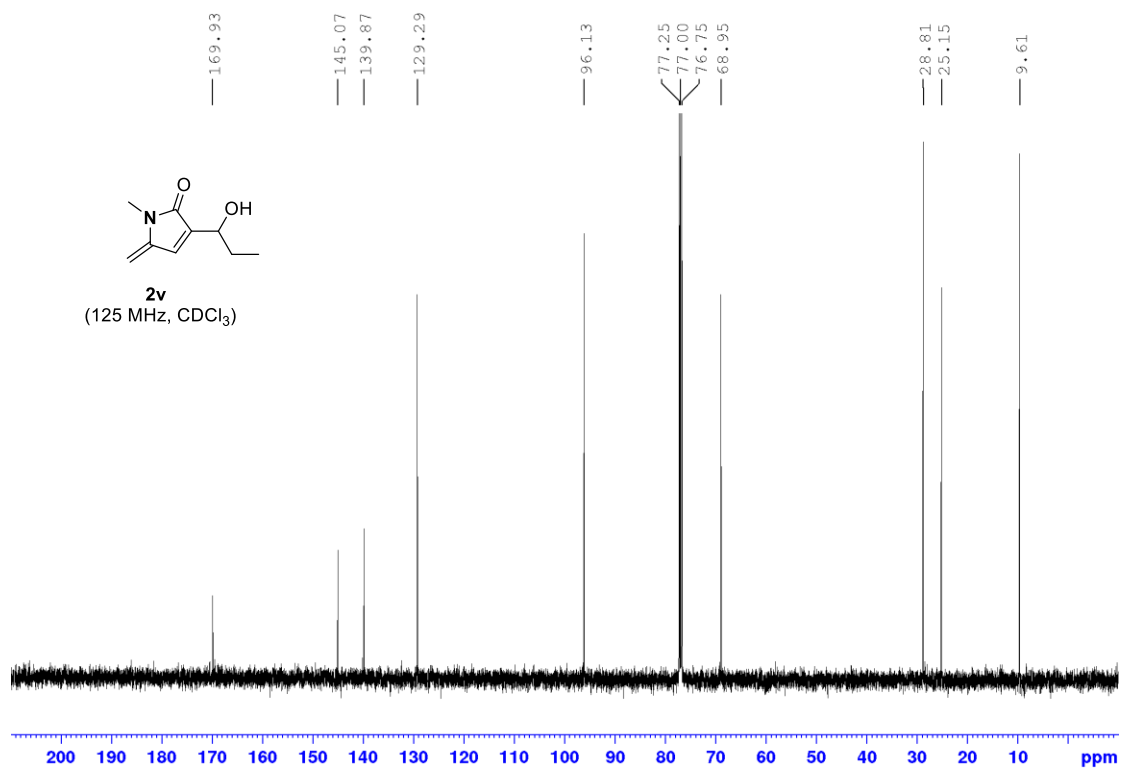
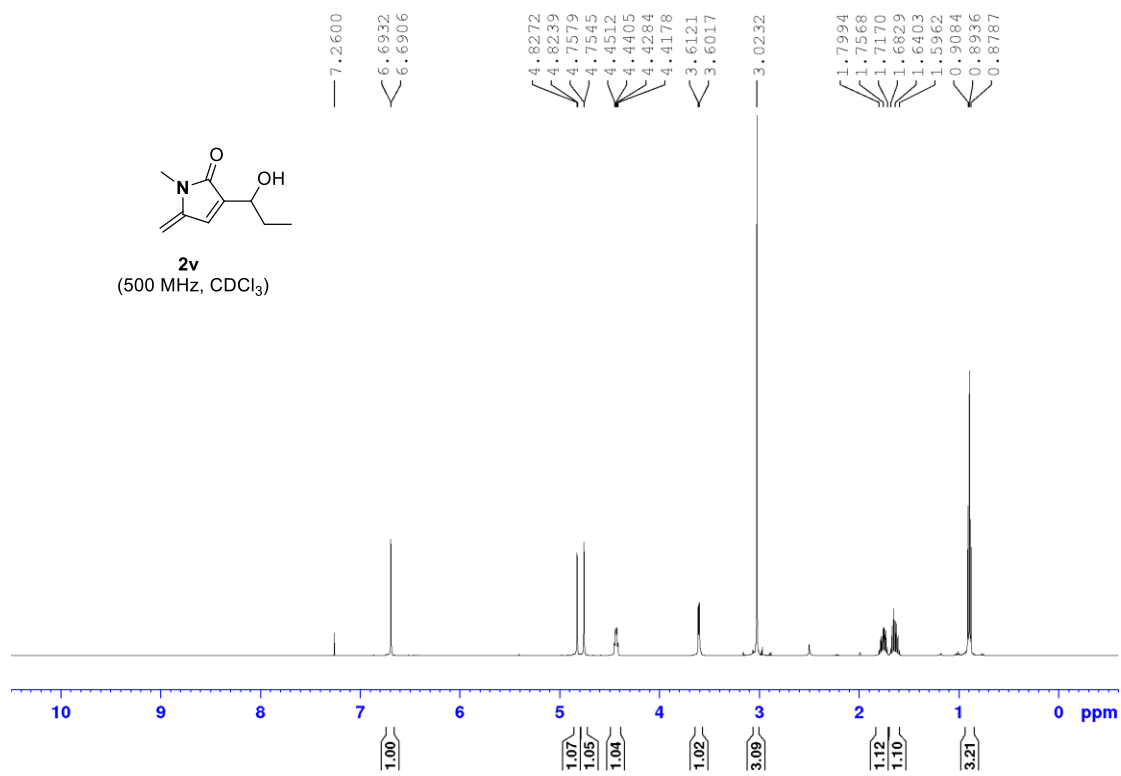


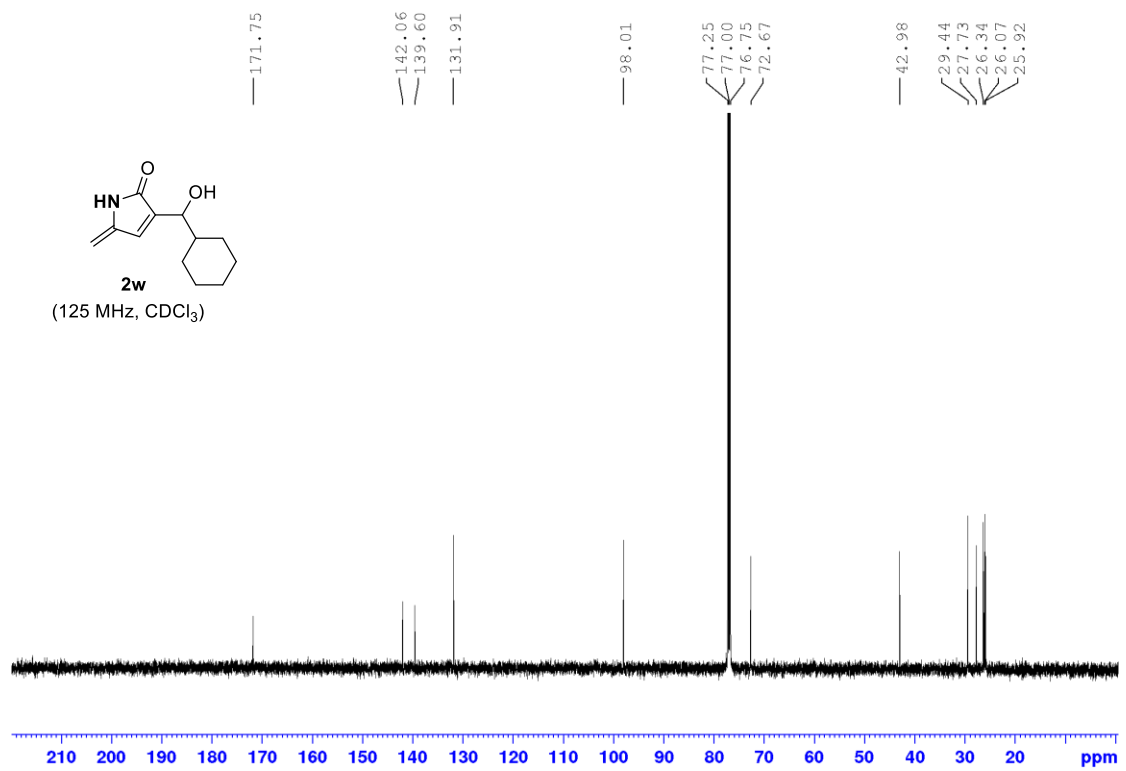
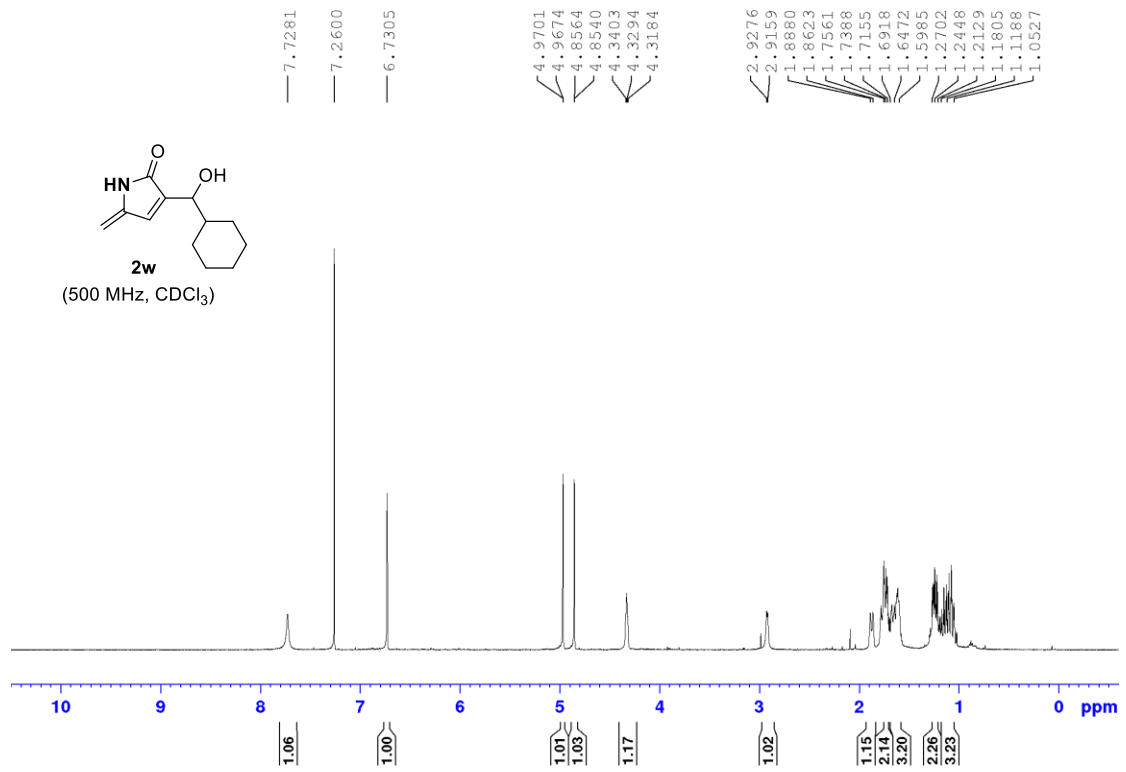


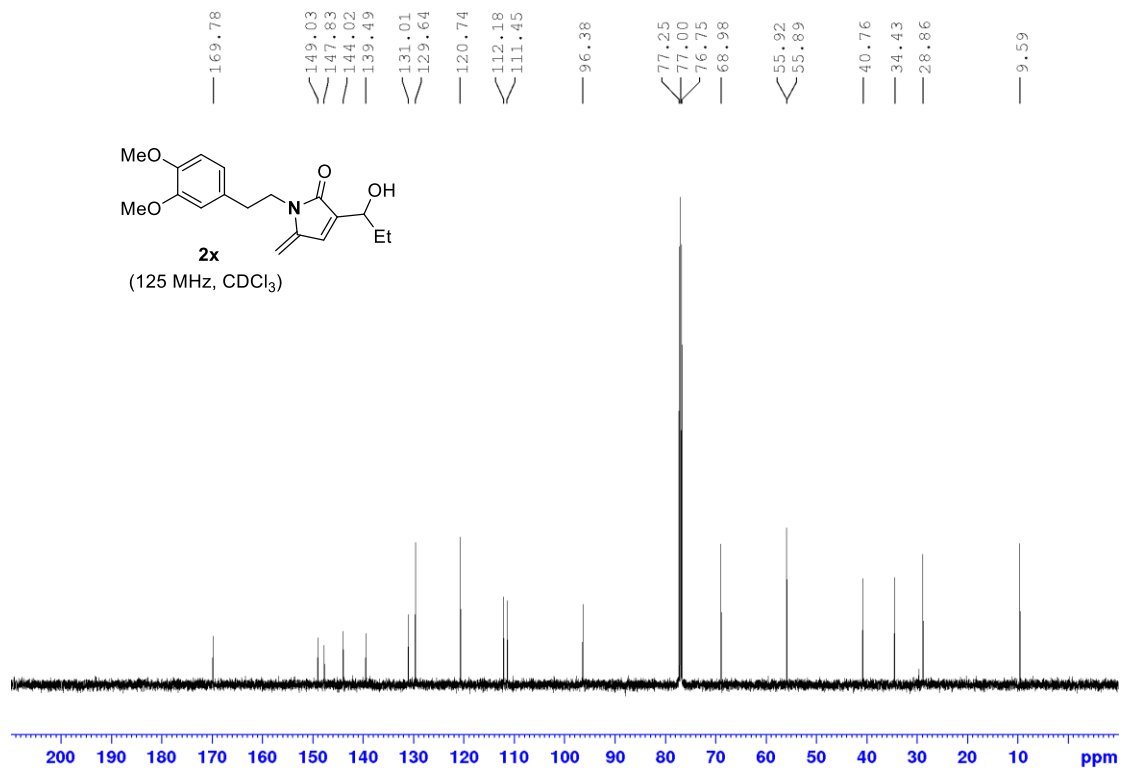
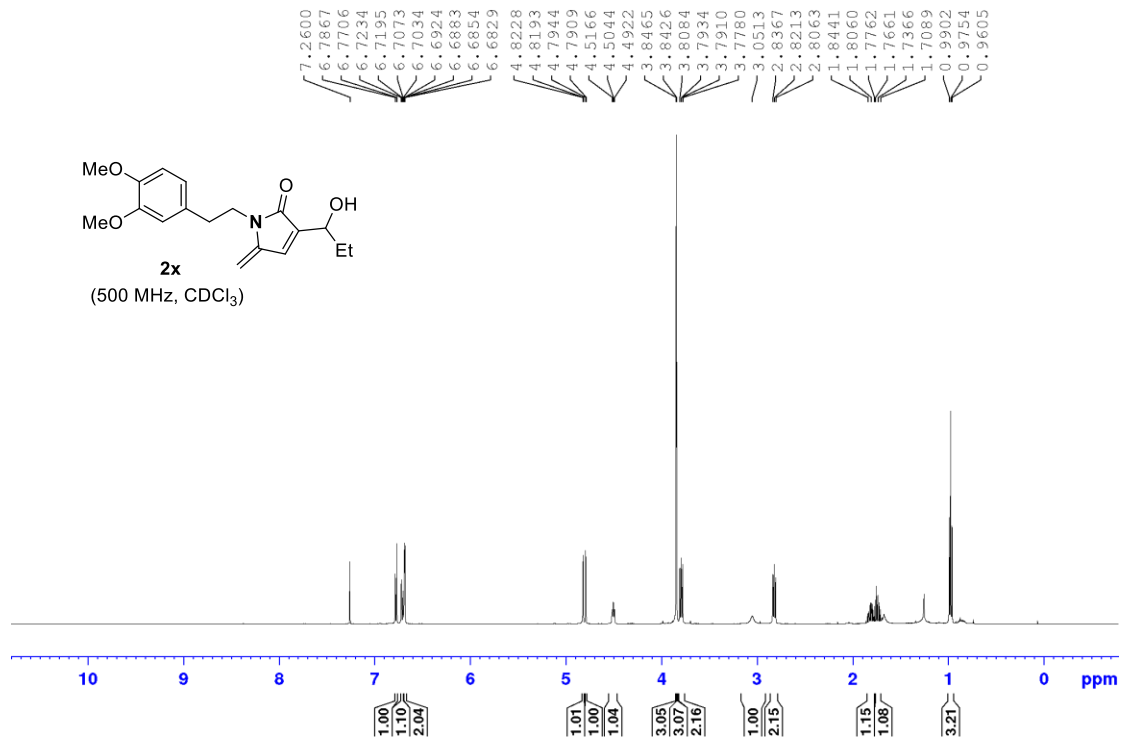


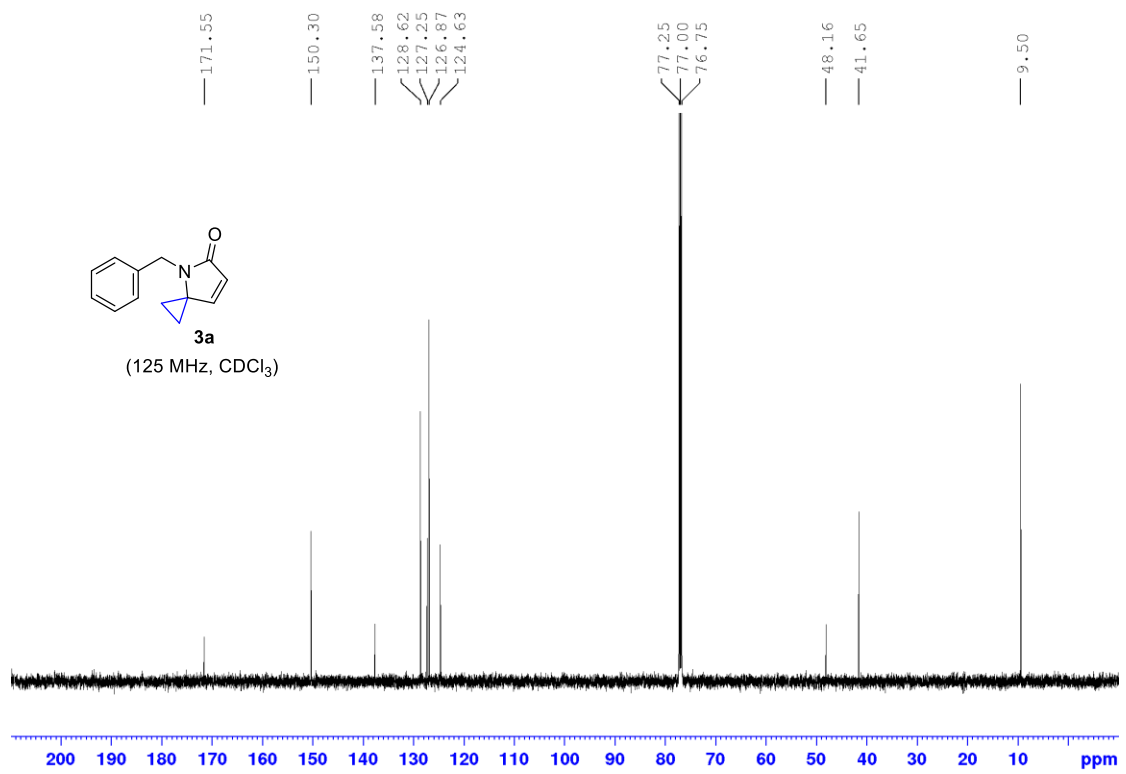
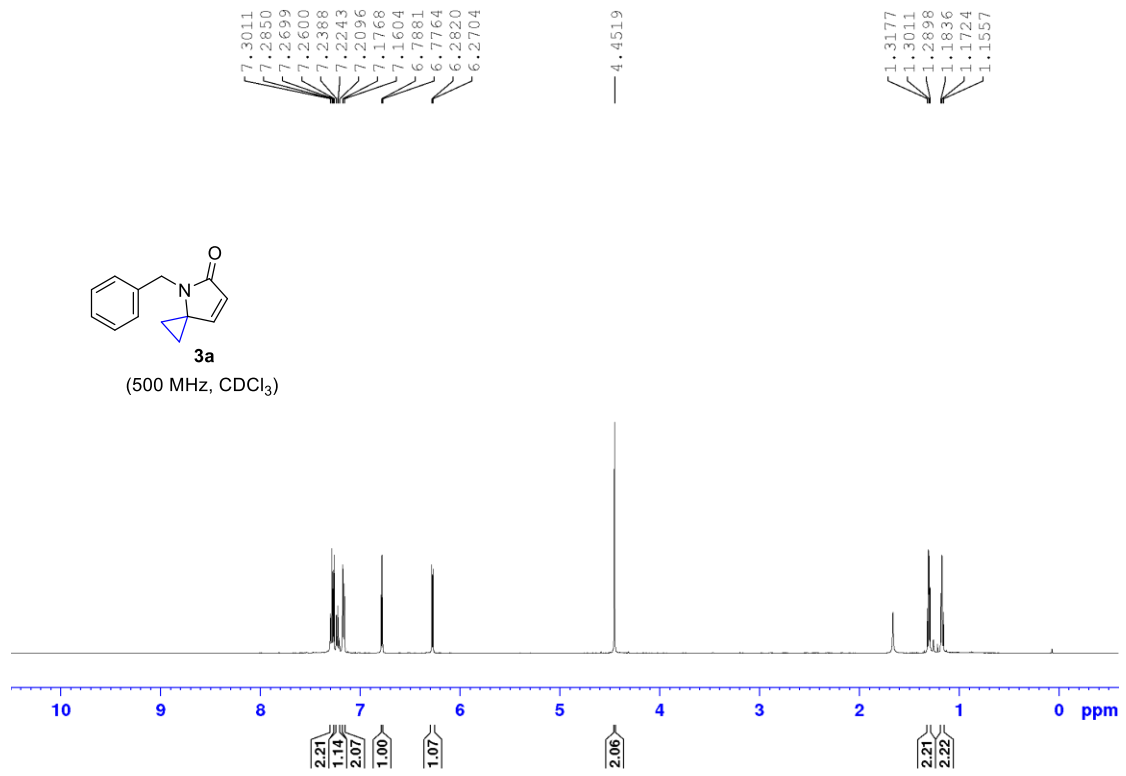


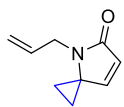




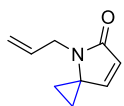
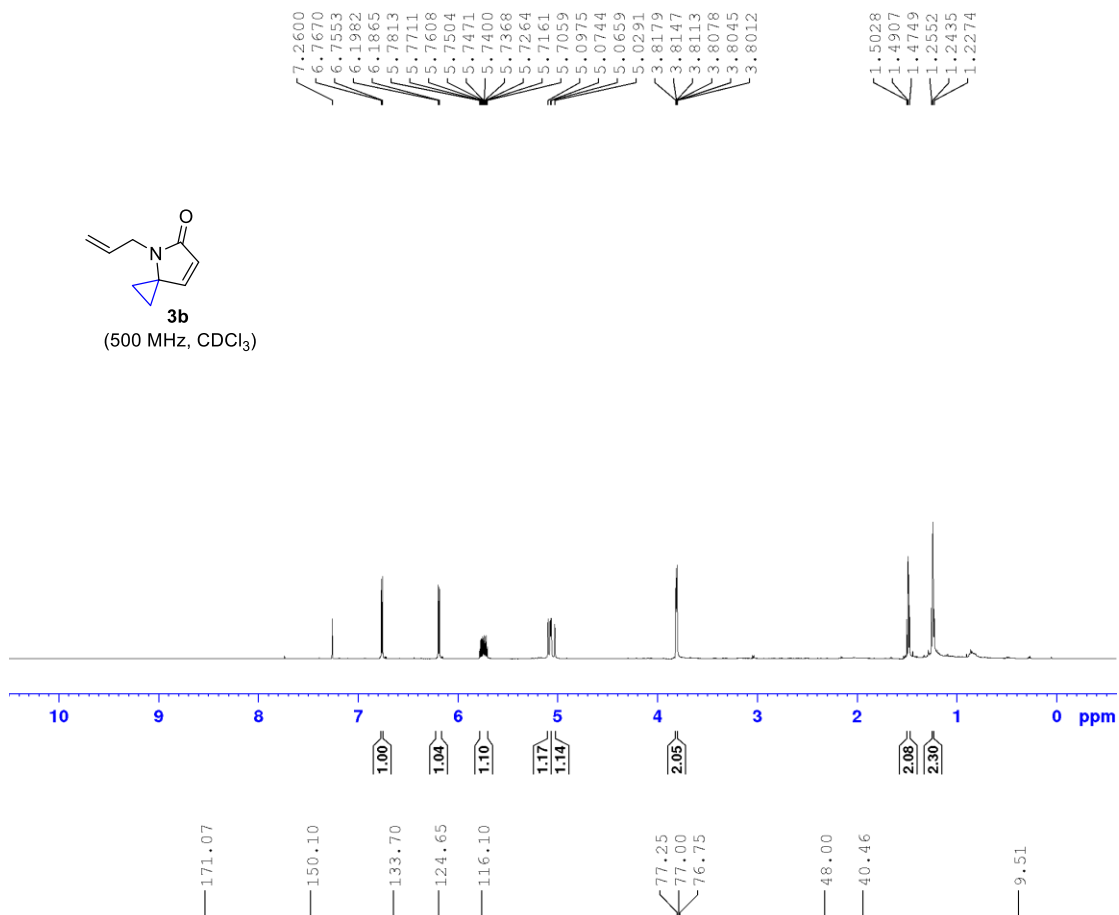




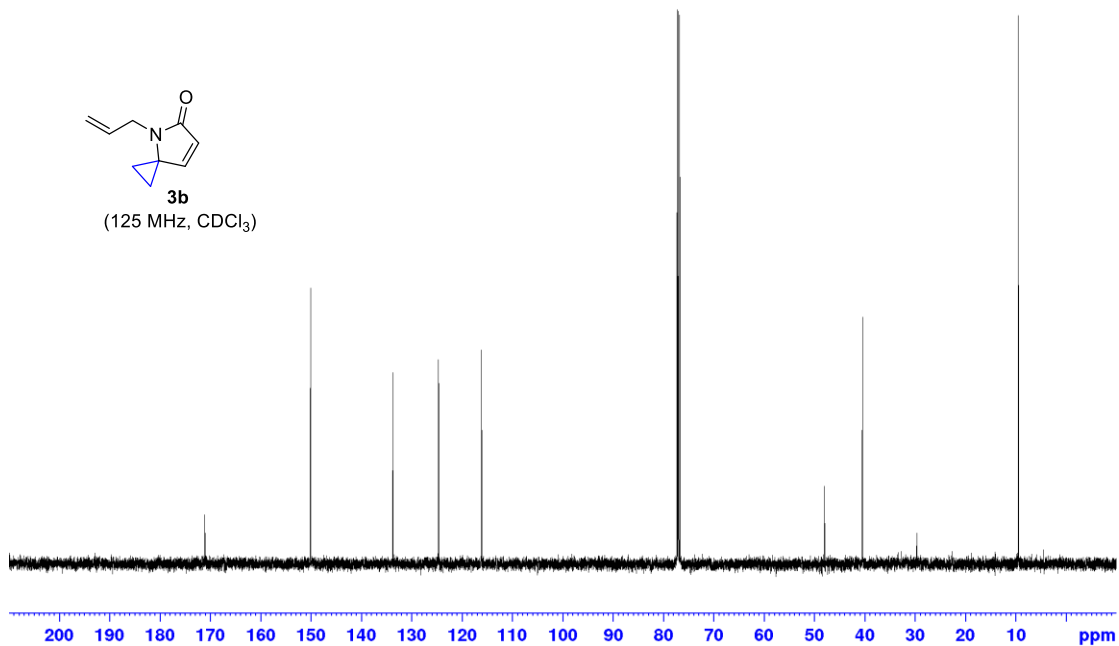


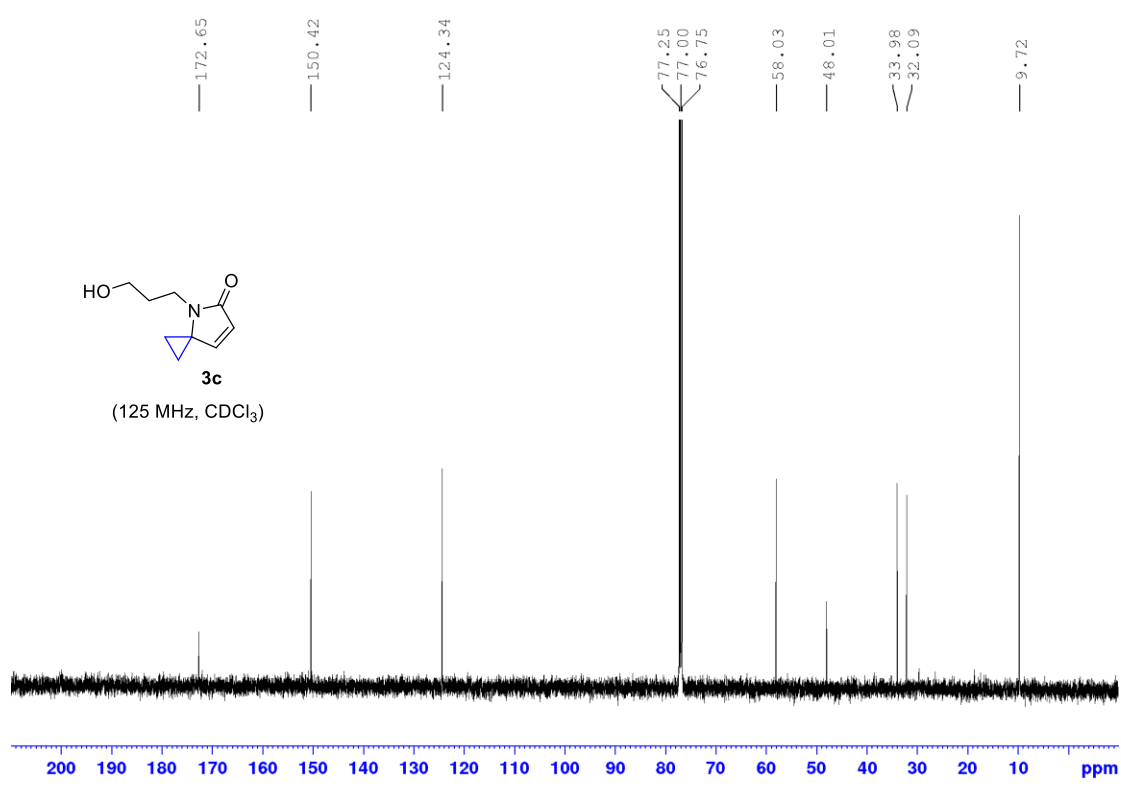
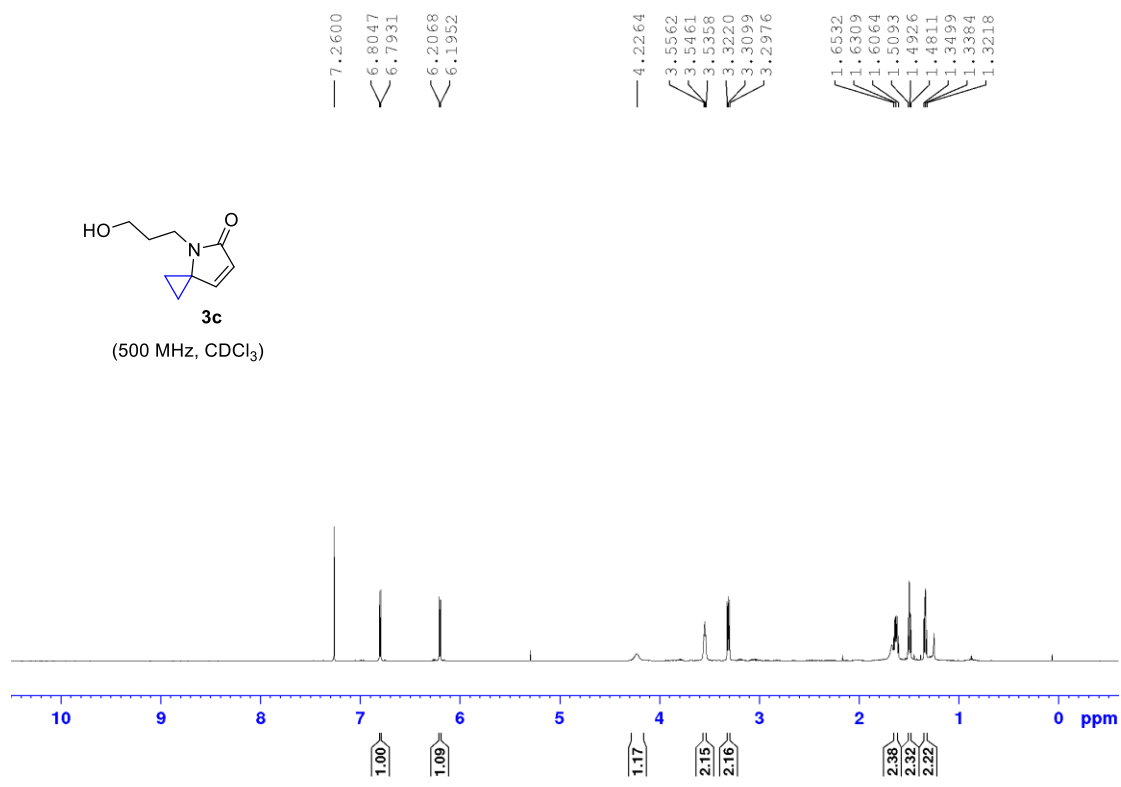


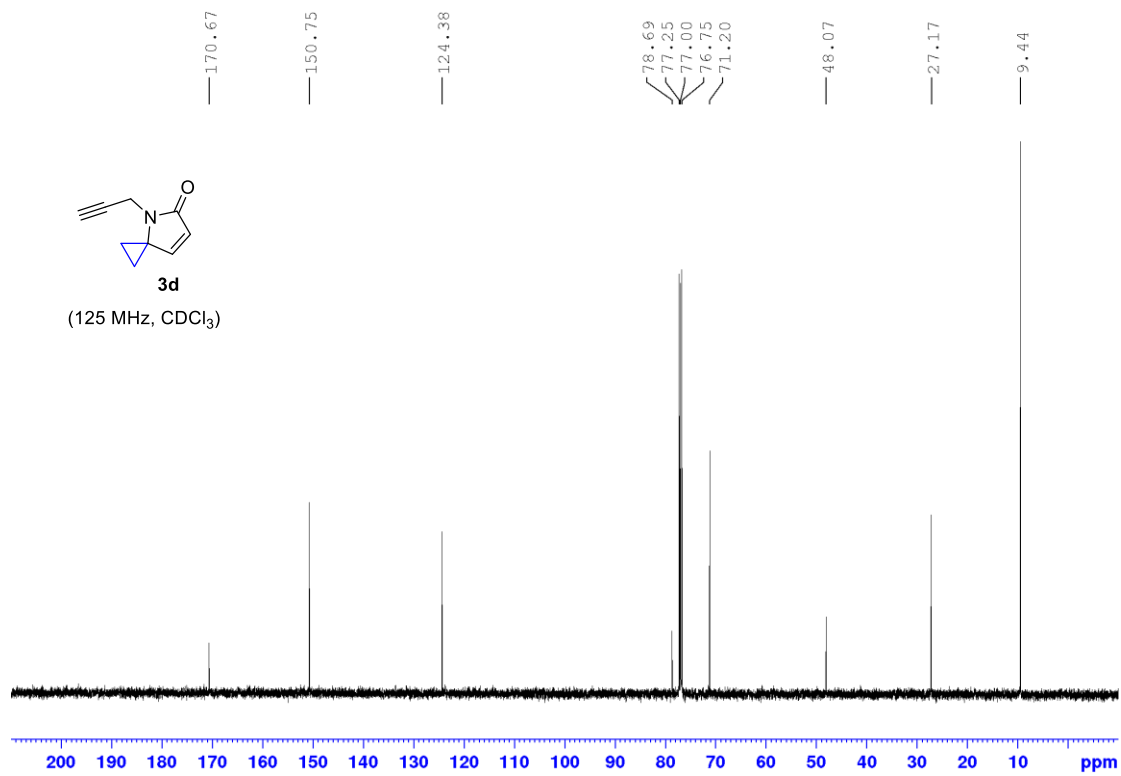
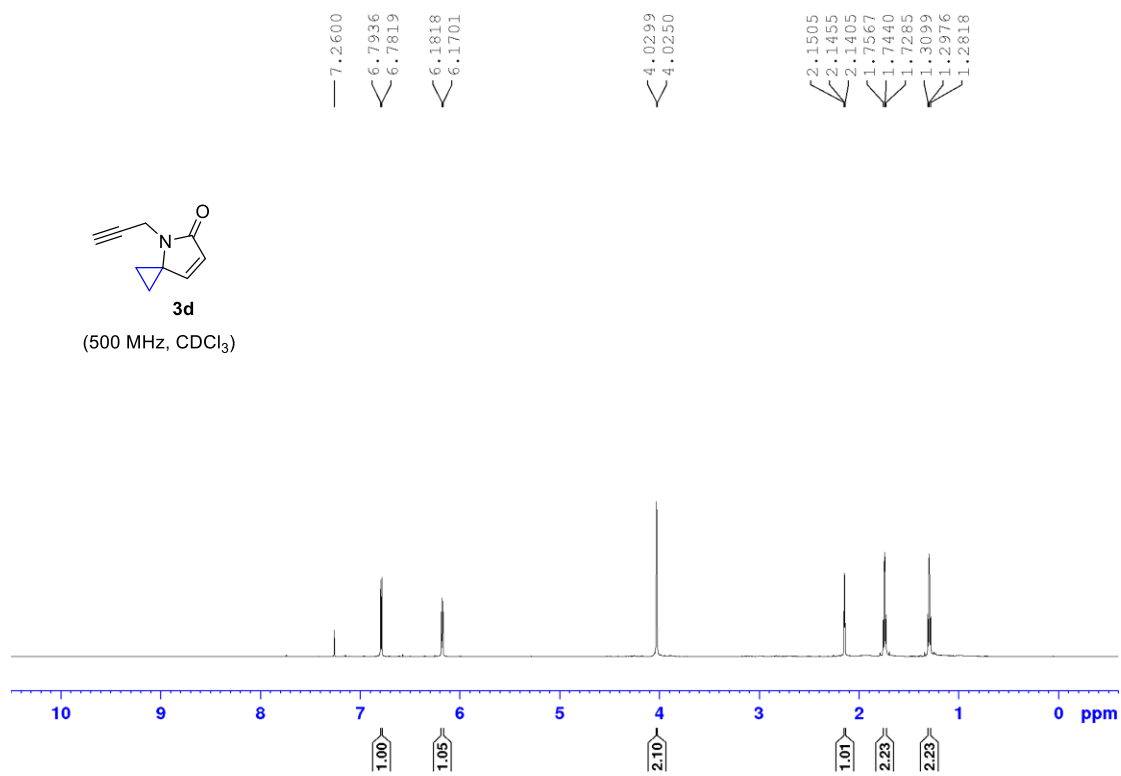
3b
(500 MHz, CDCl₃)

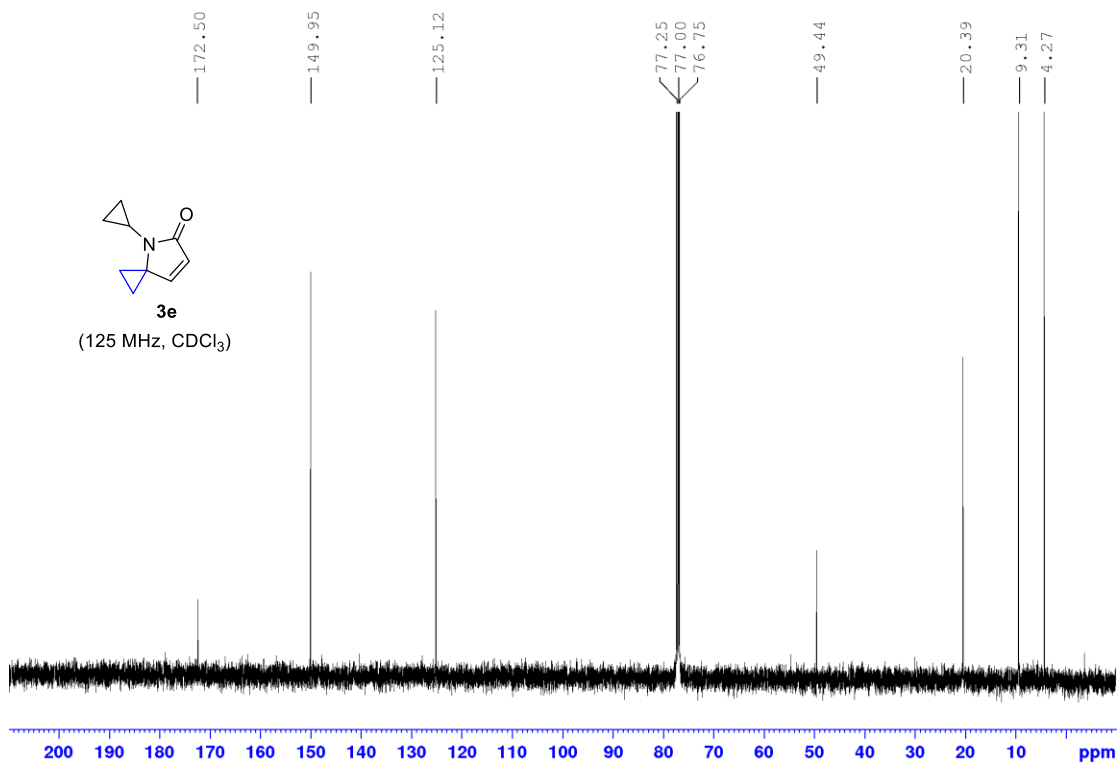
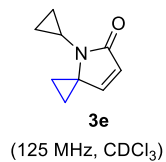
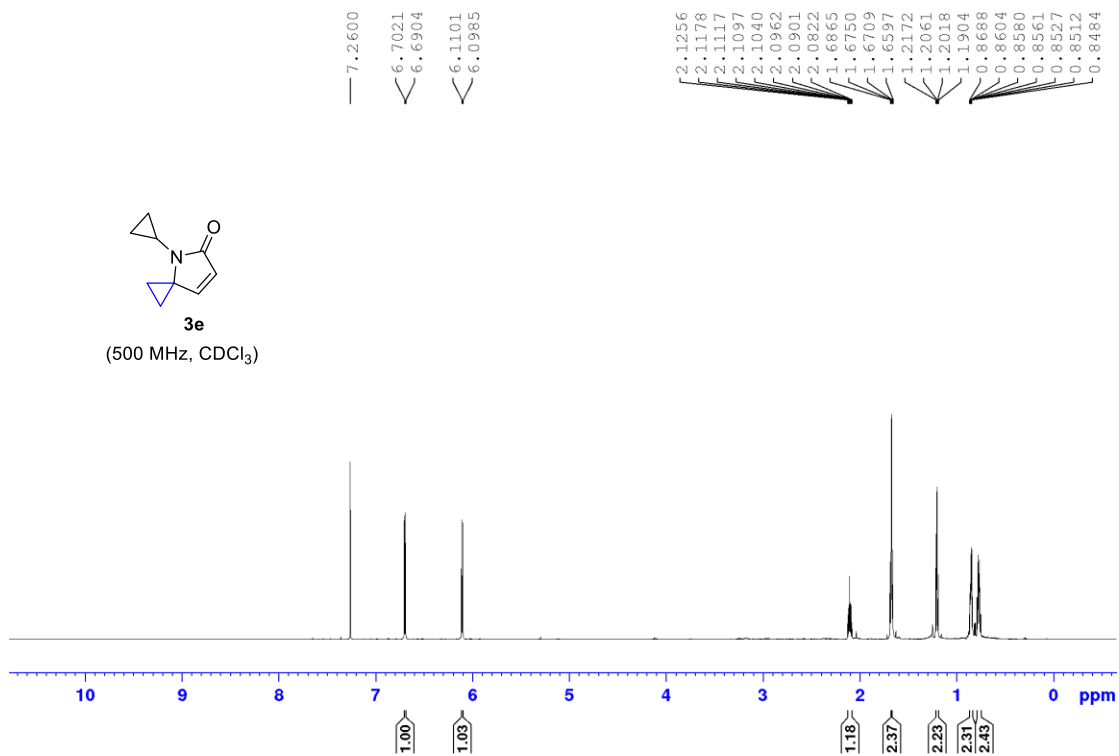
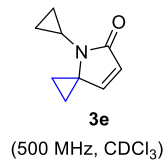


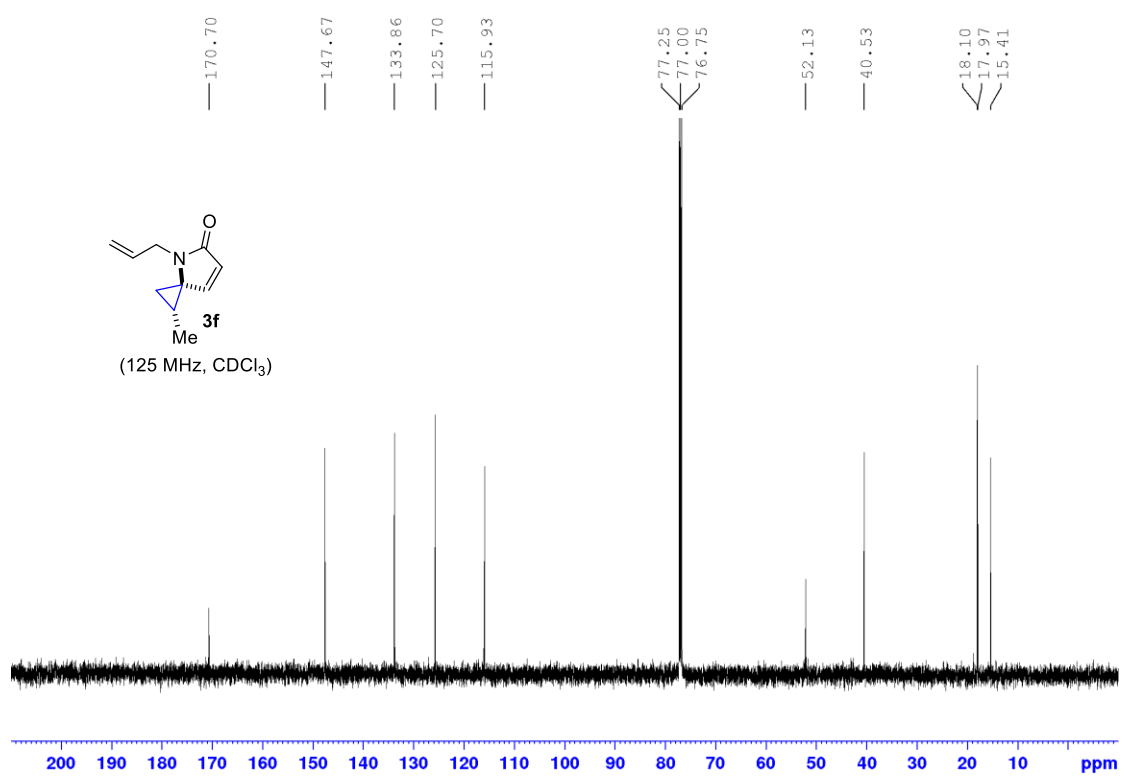
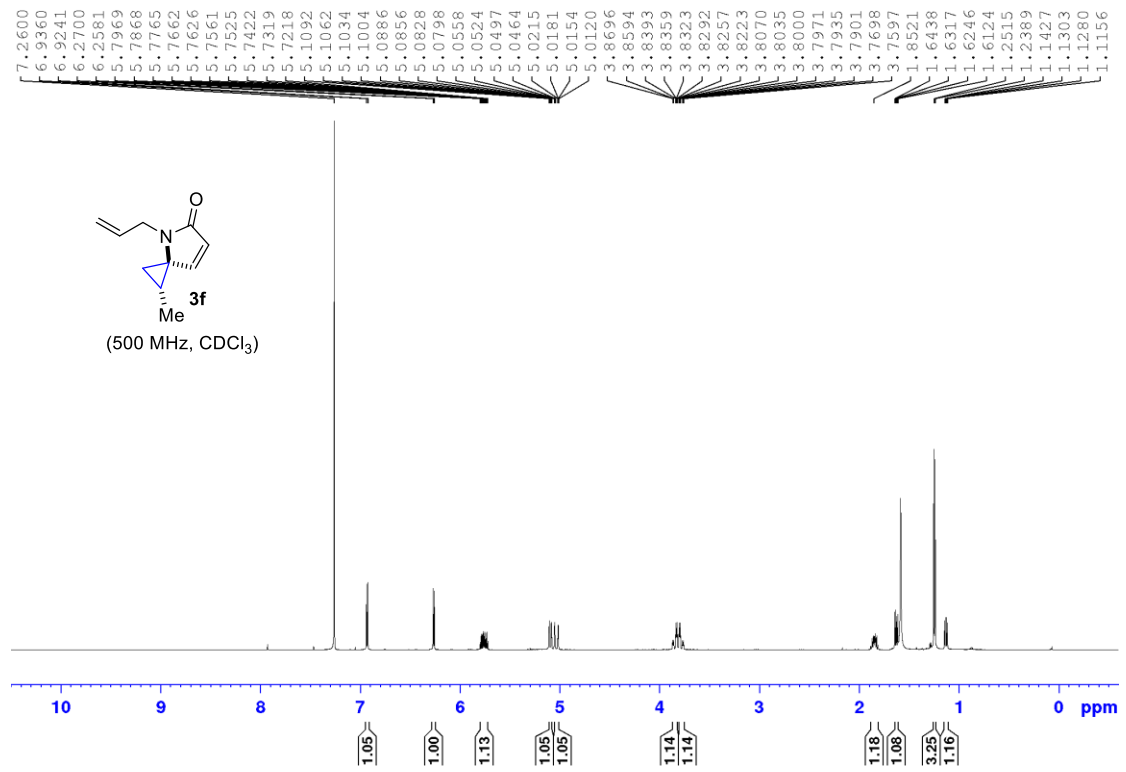
3b
(125 MHz, CDCl₃)

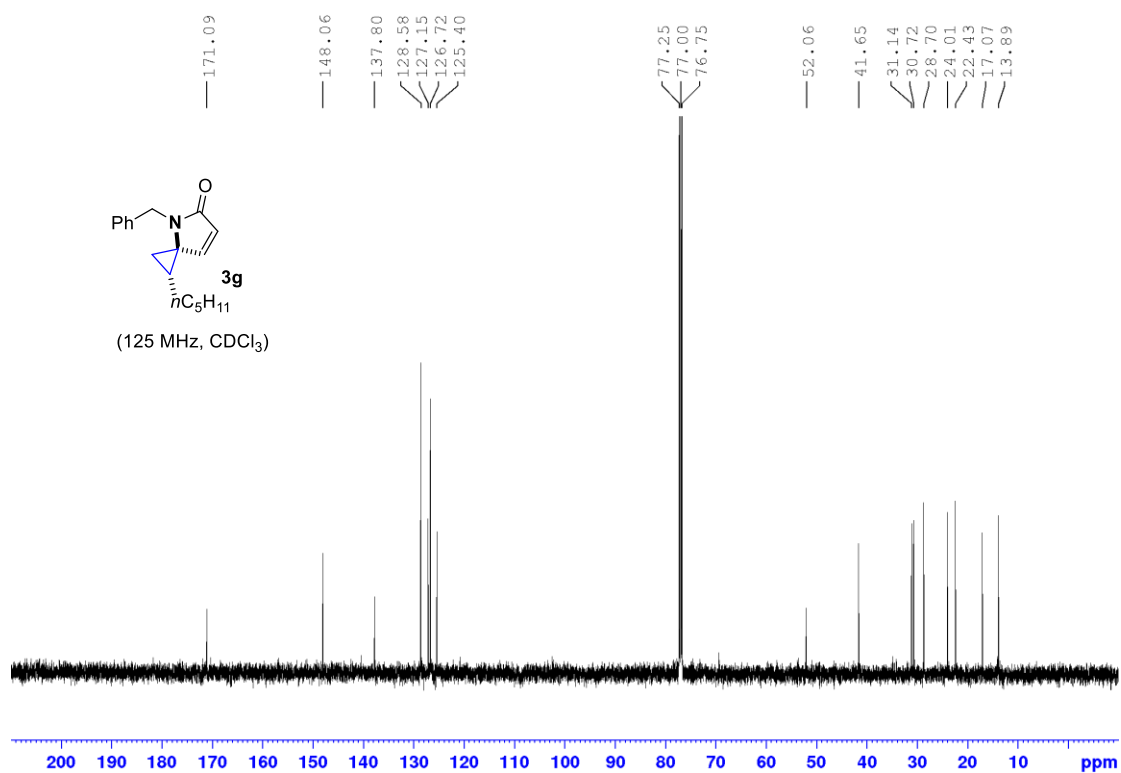
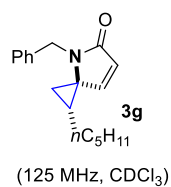
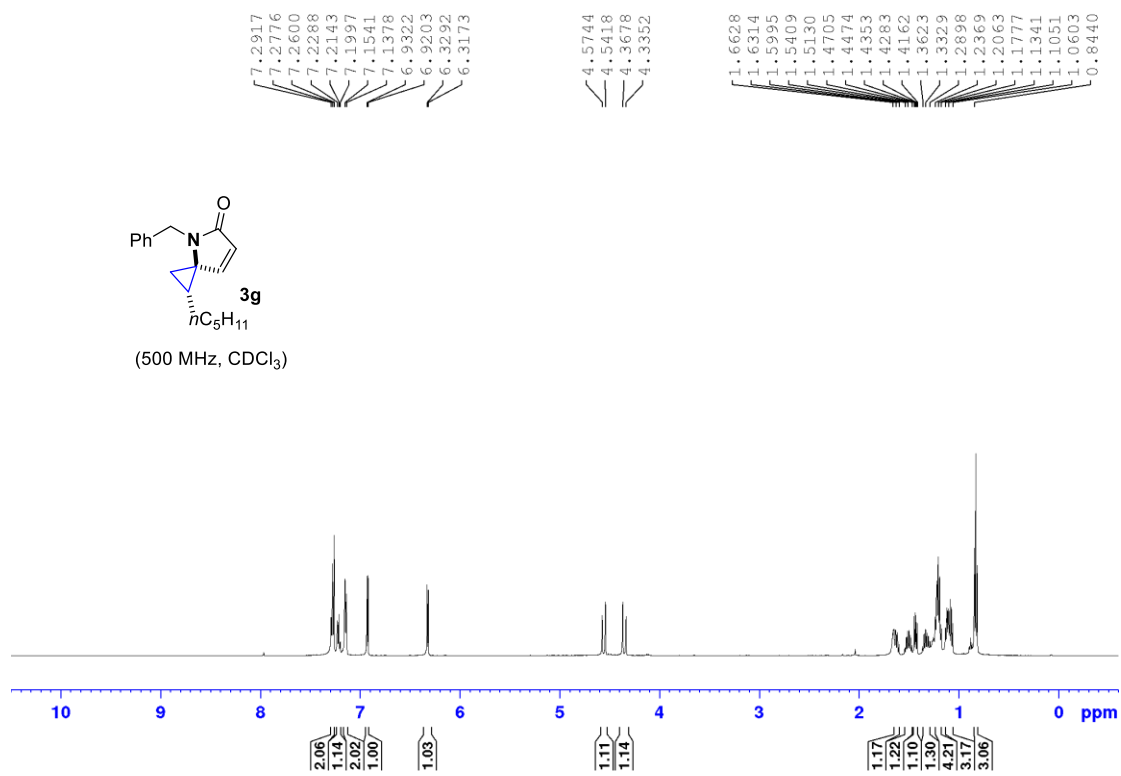
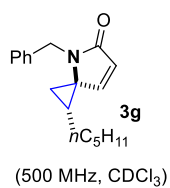




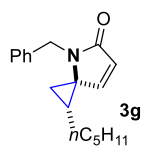




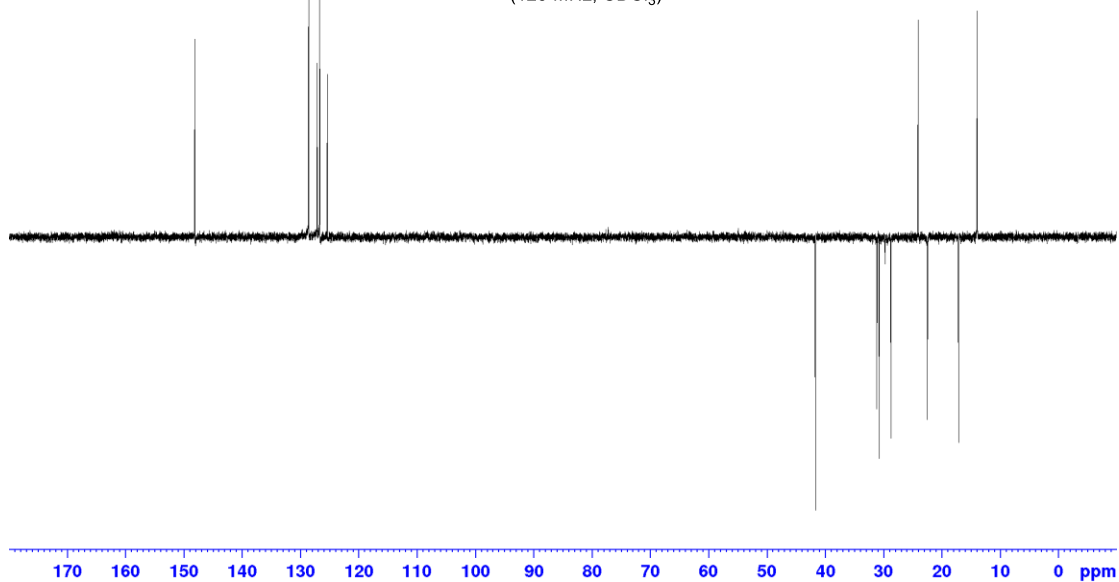




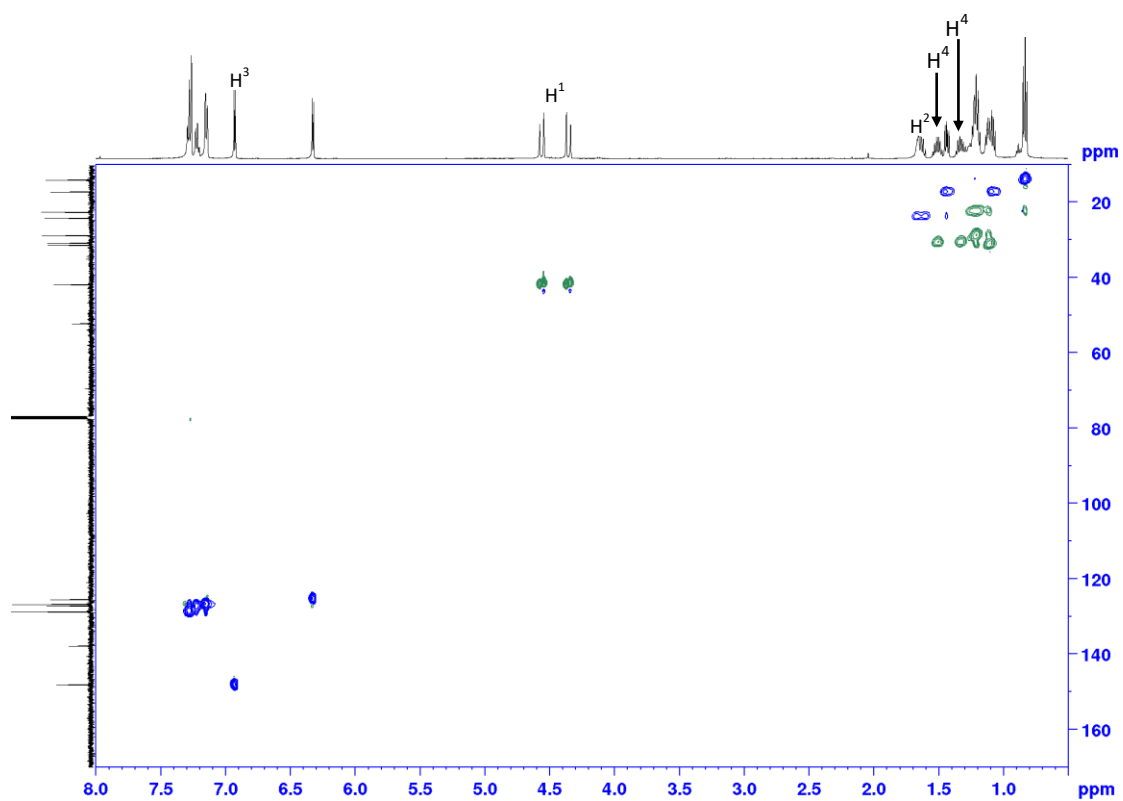
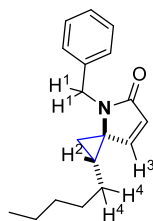
DEPT-135 της ένωσης 3g



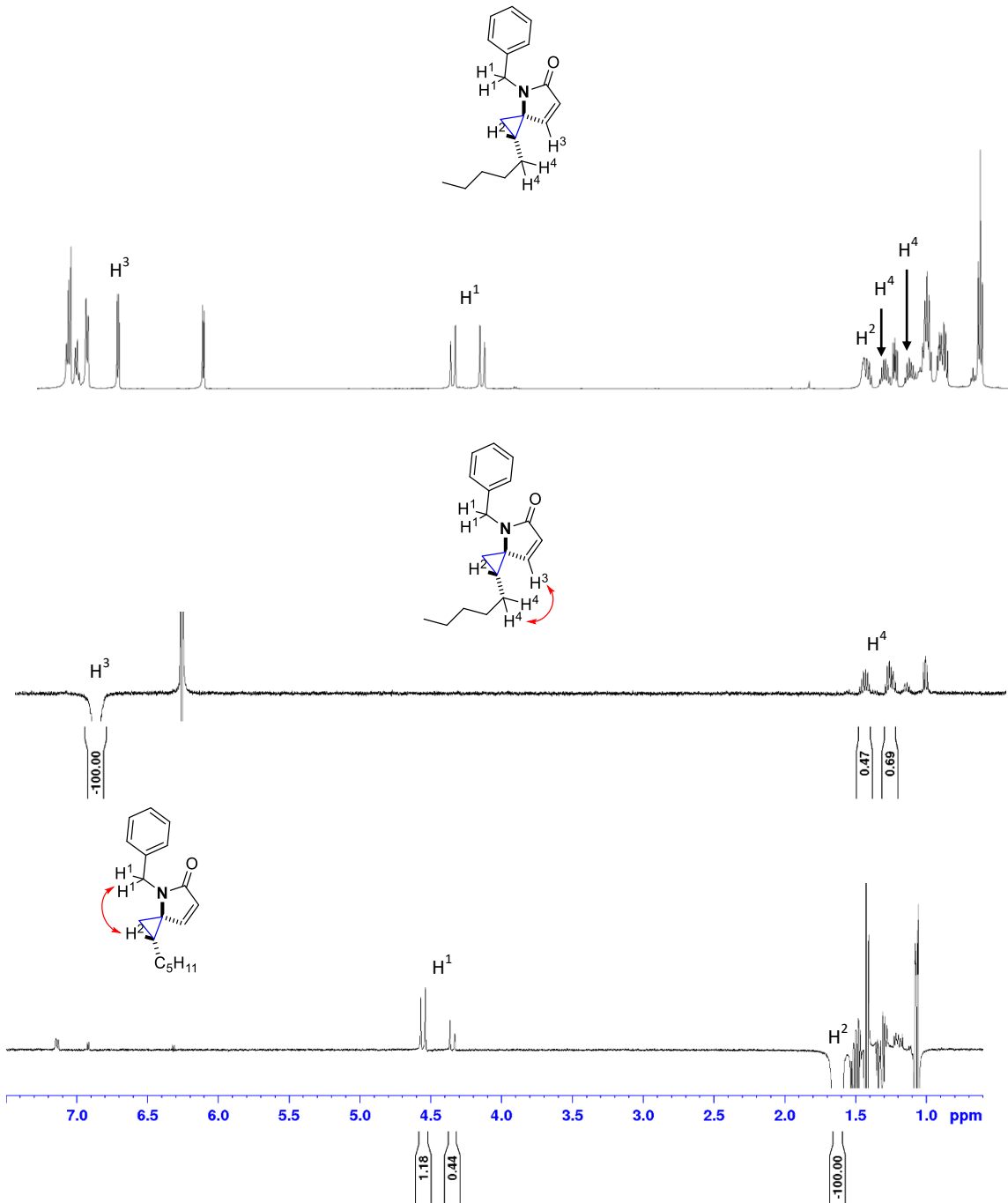
(125 MHz, CDCl_3)

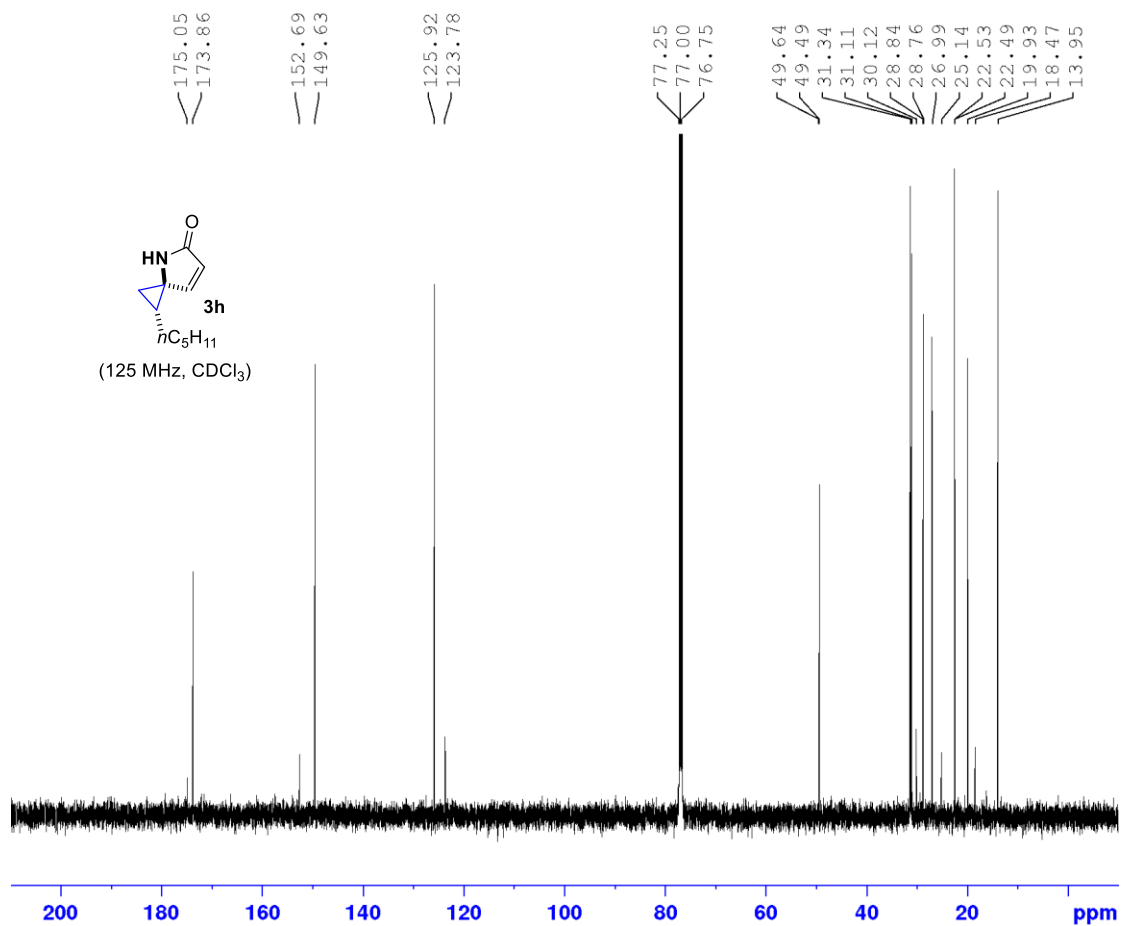
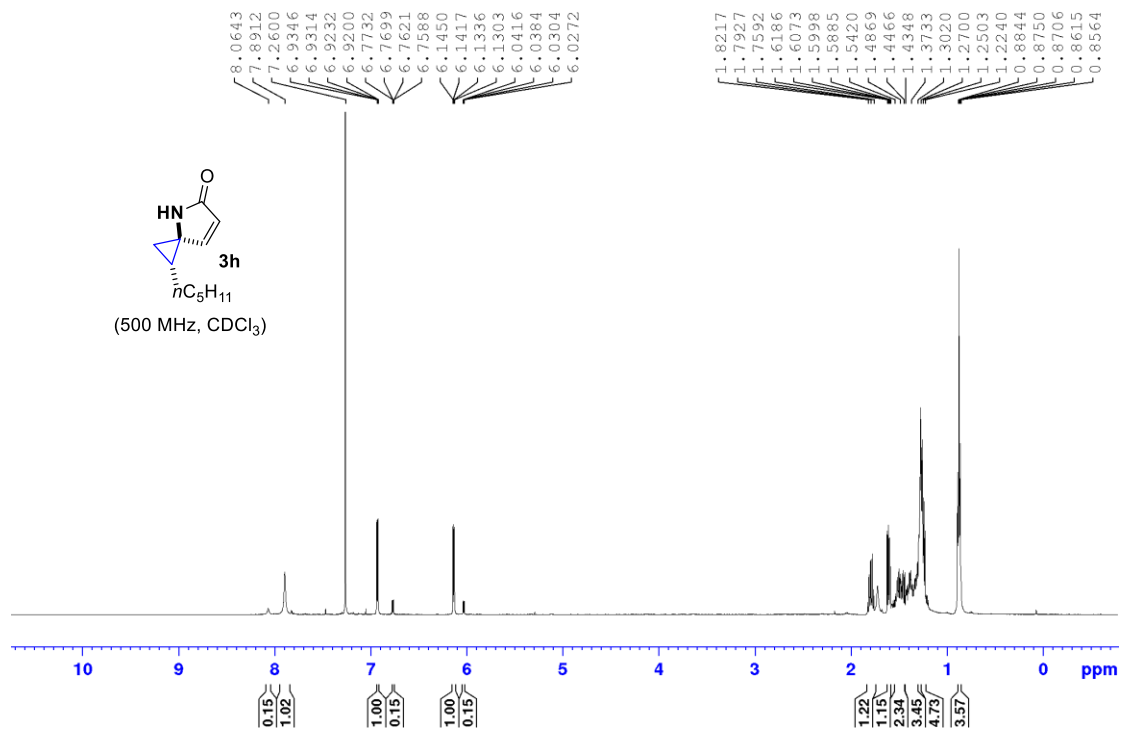


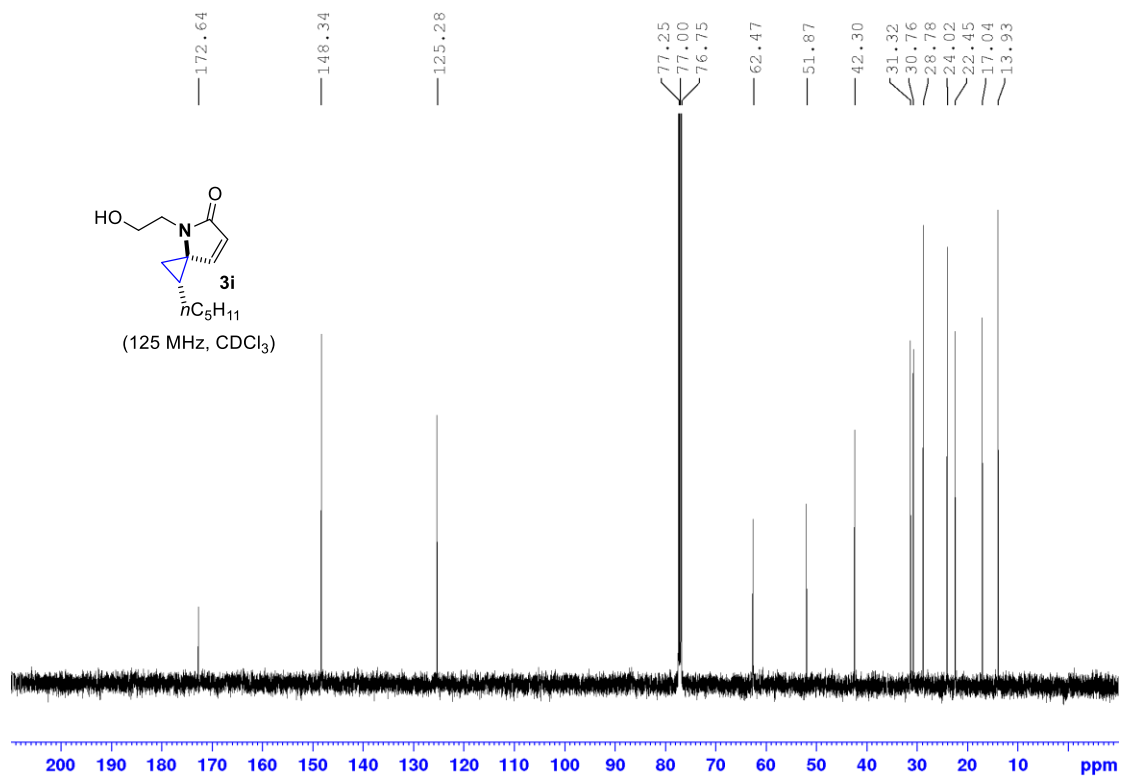
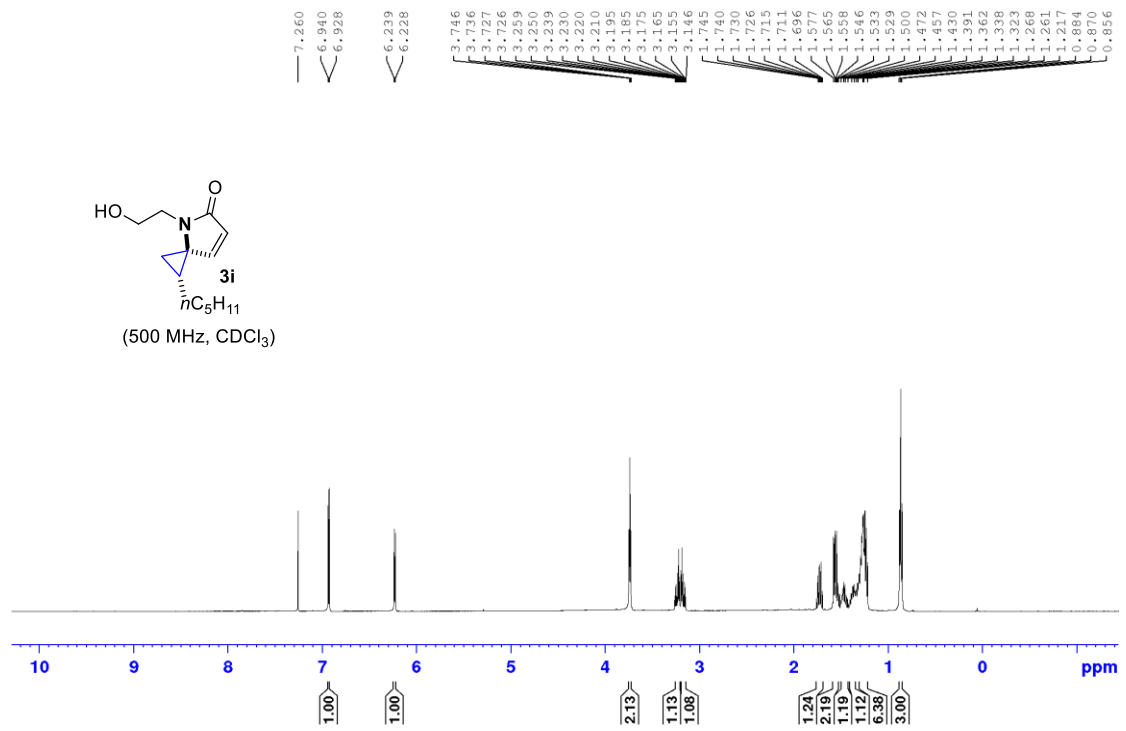
Συσχετίσεις HSQC της ένωσης 3g

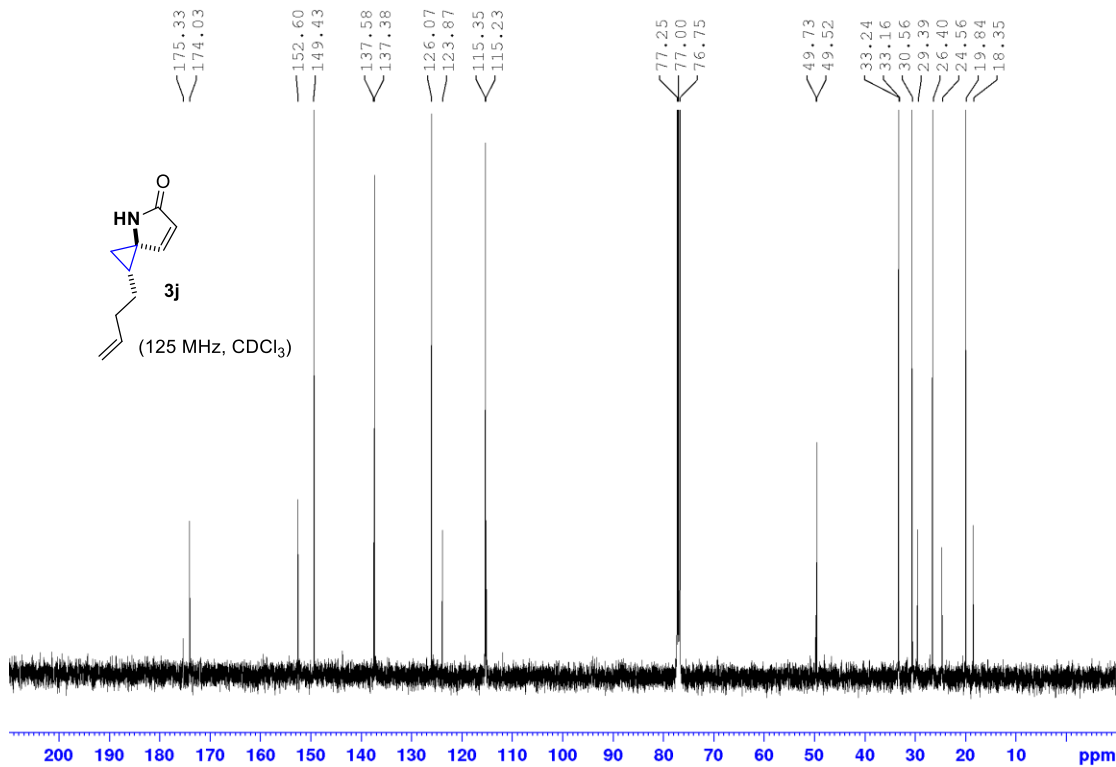
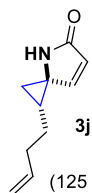
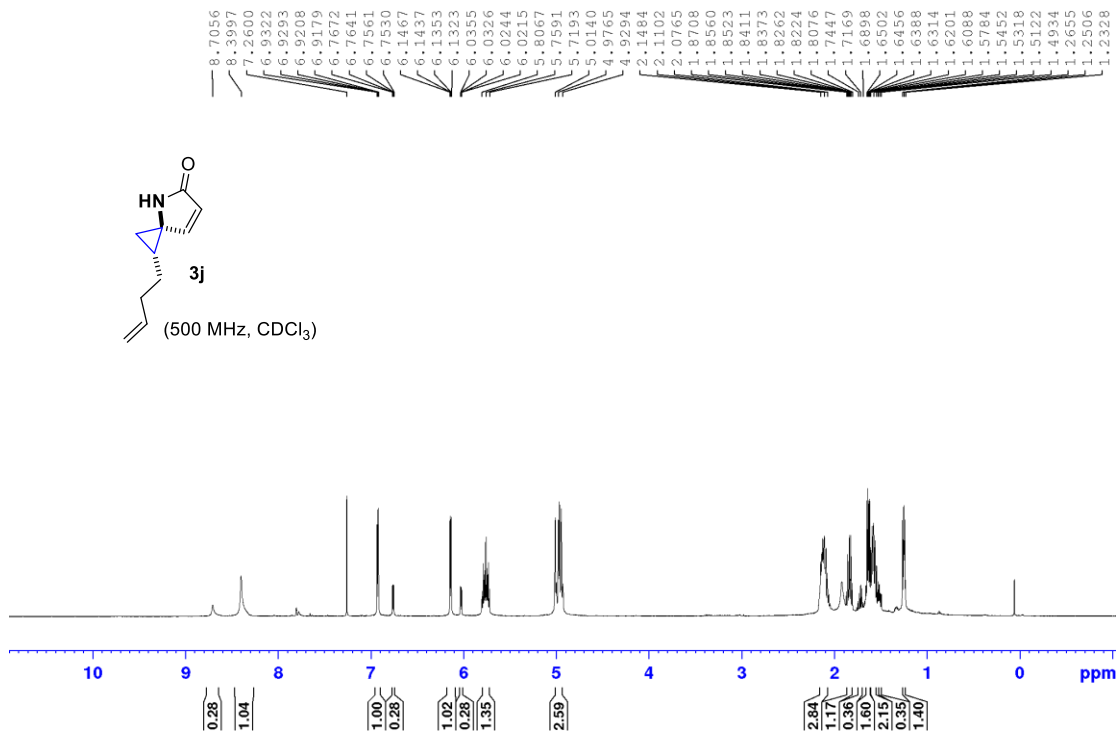
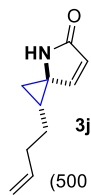


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για την ένωση 3g

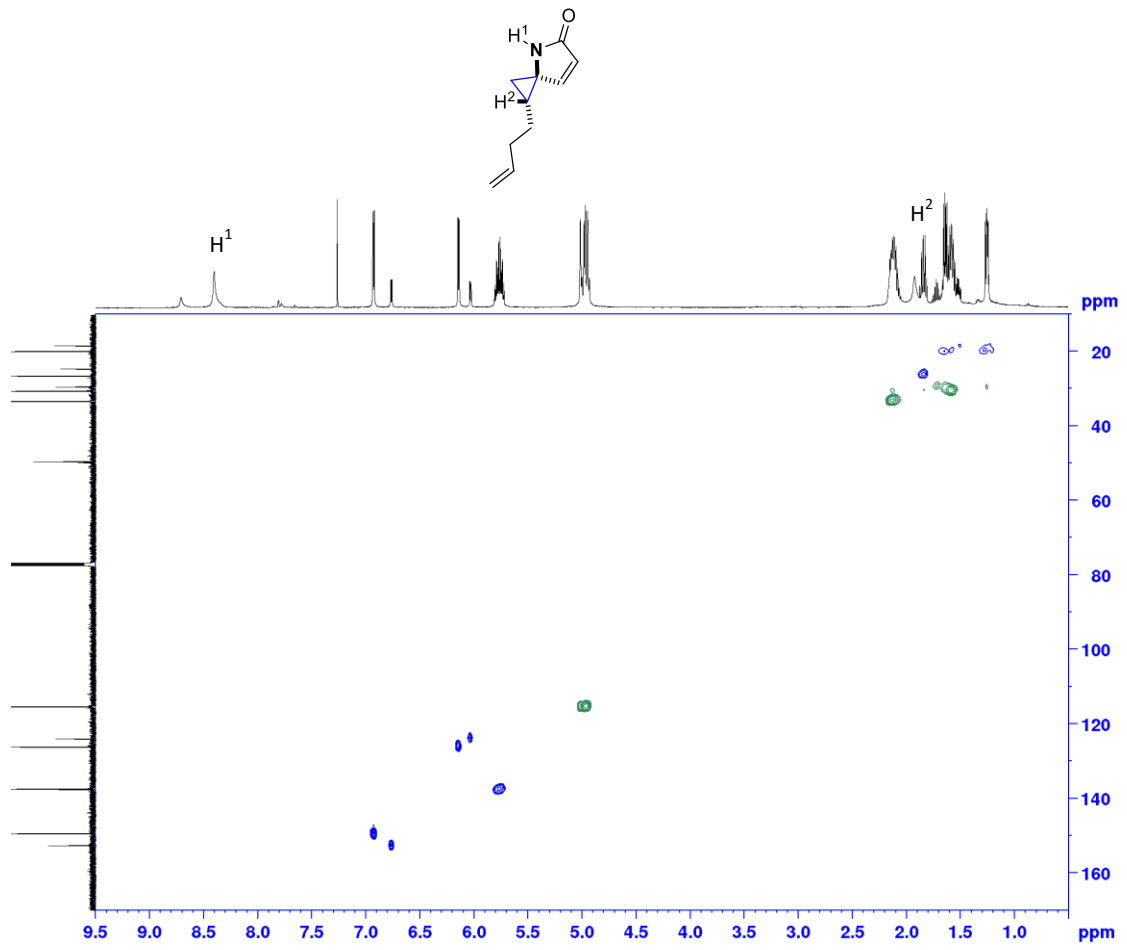




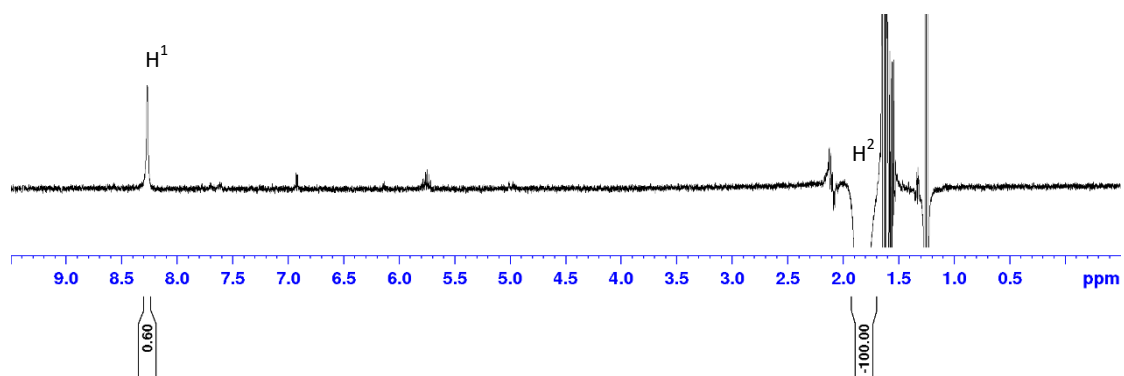
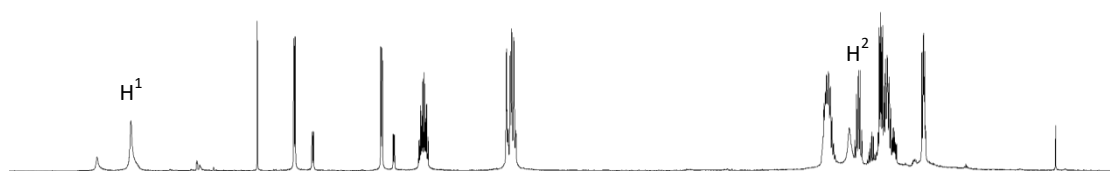
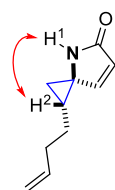


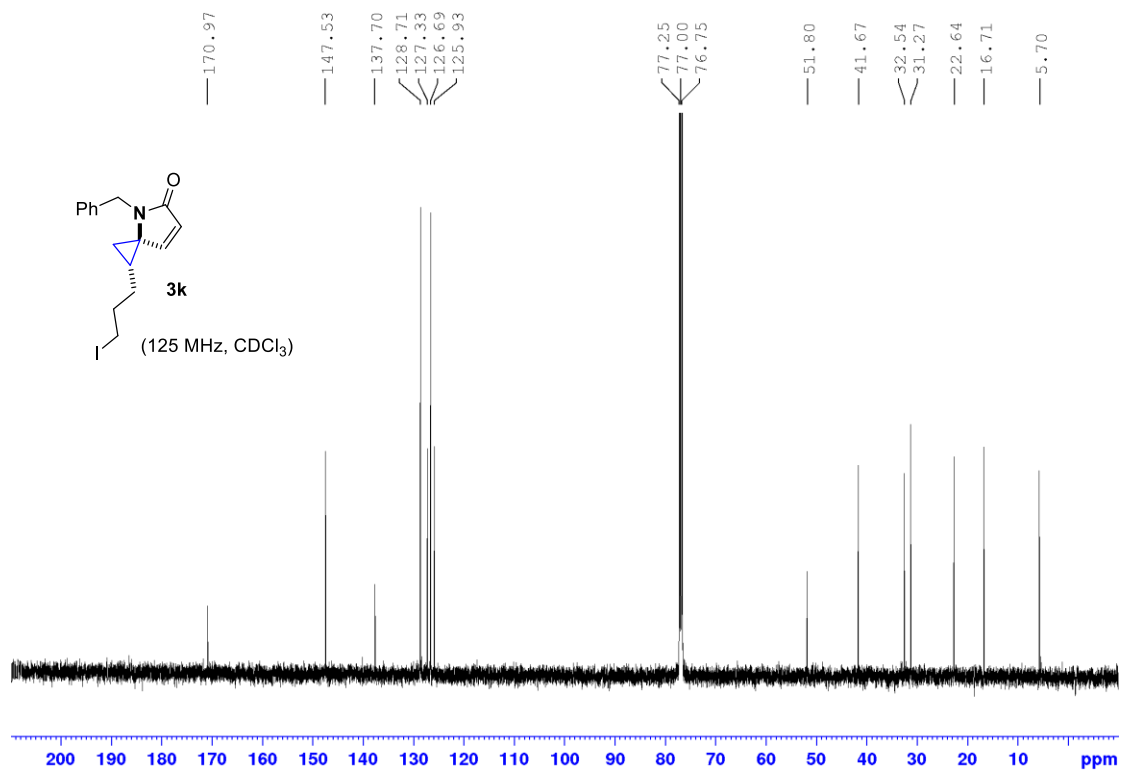
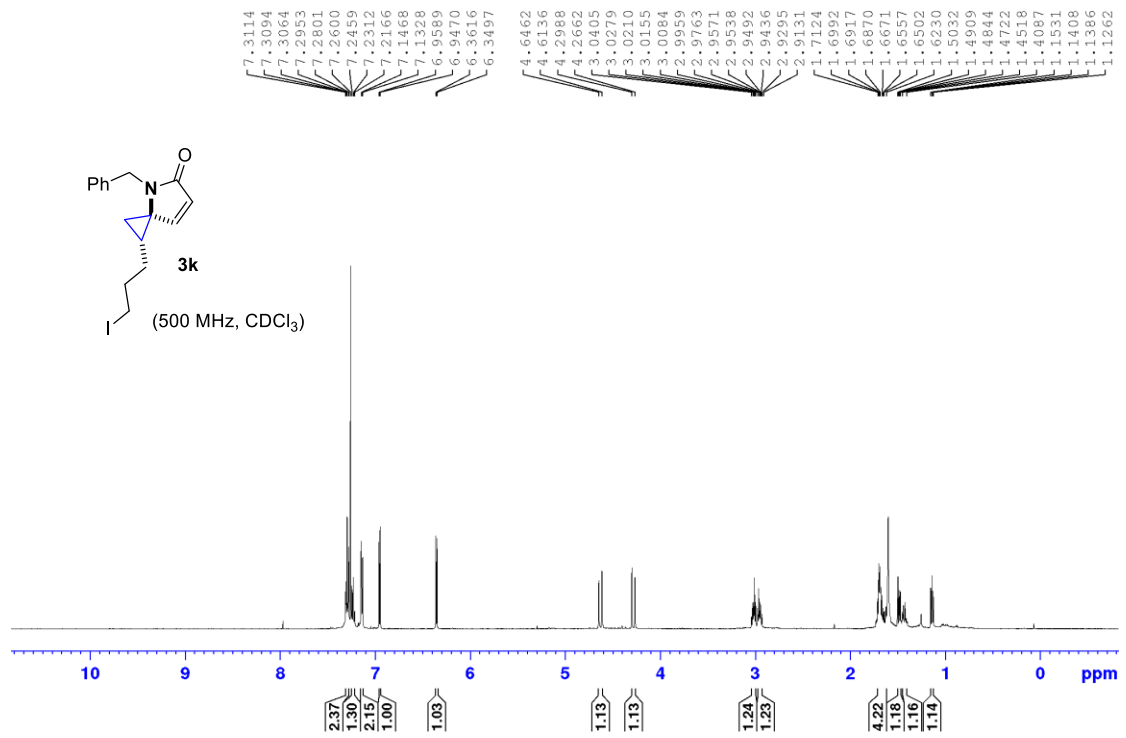


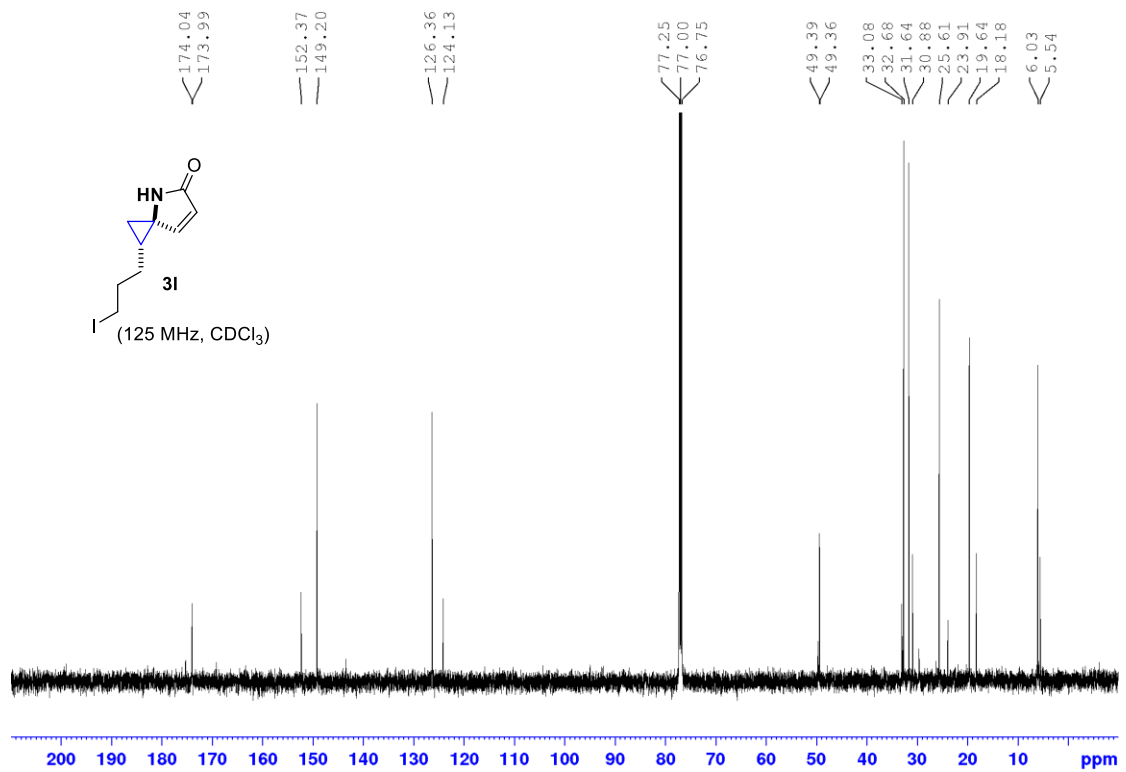
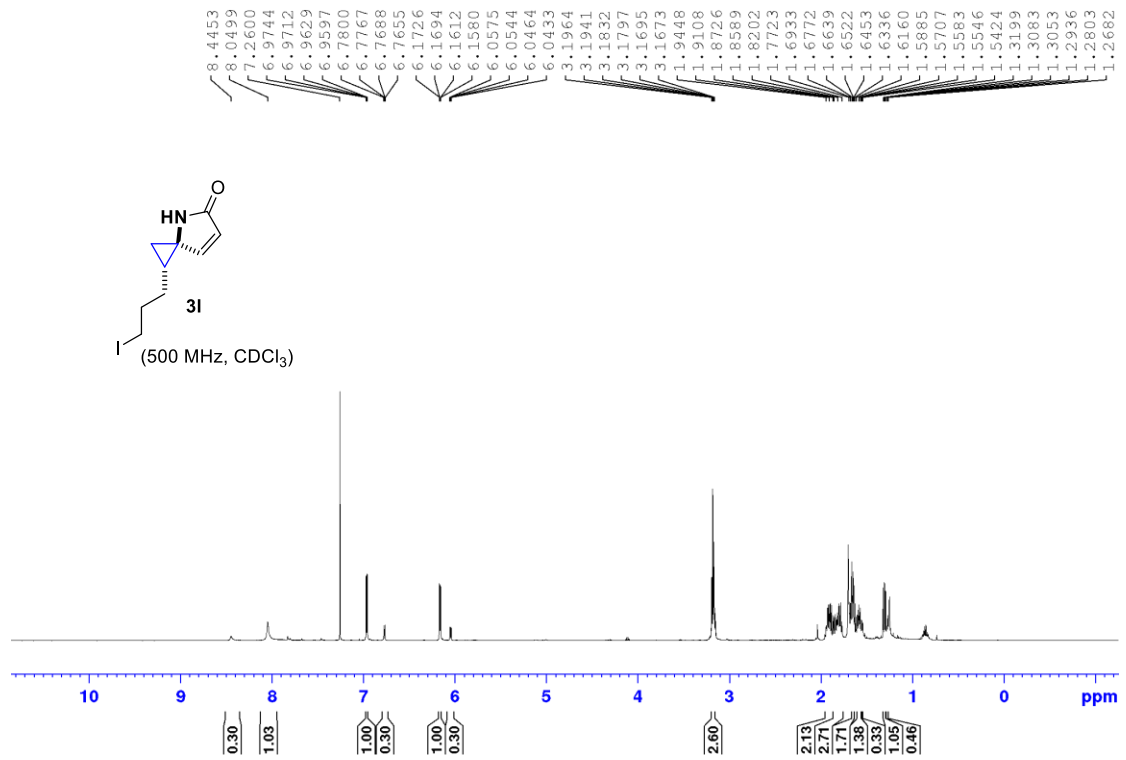
Συσχετίσεις HSQC της ένωσης 3j

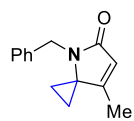


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για την ένωση 3j

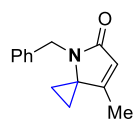
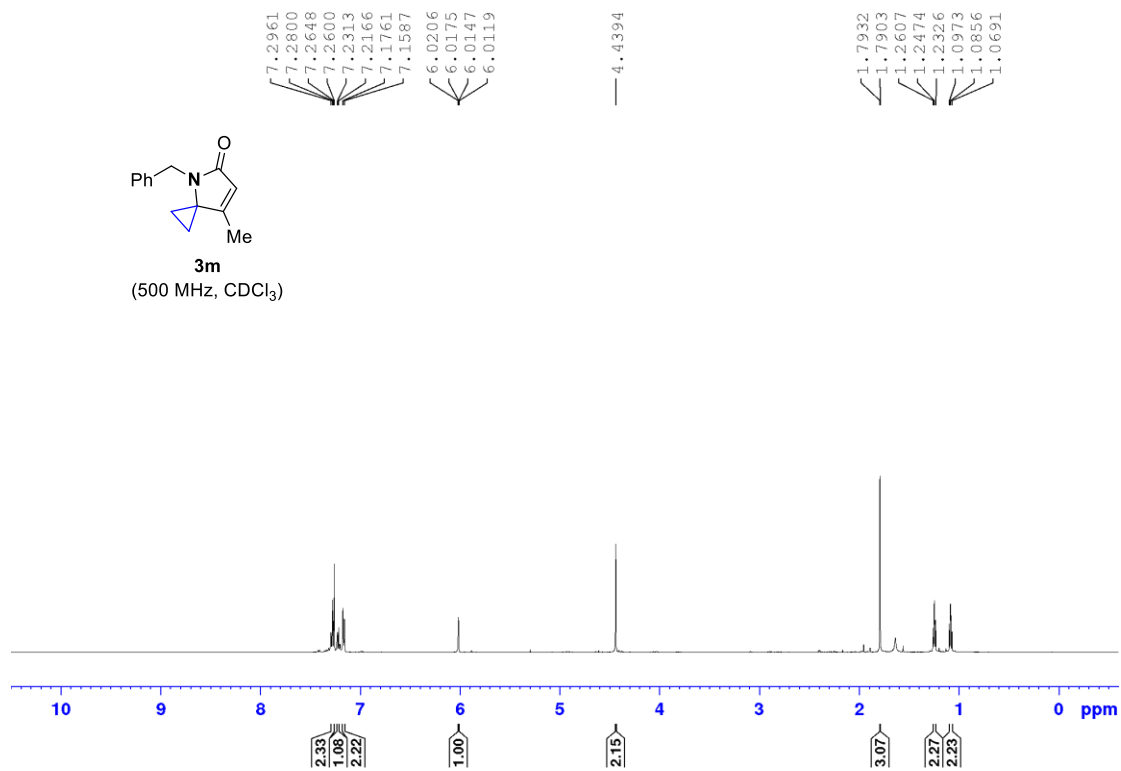




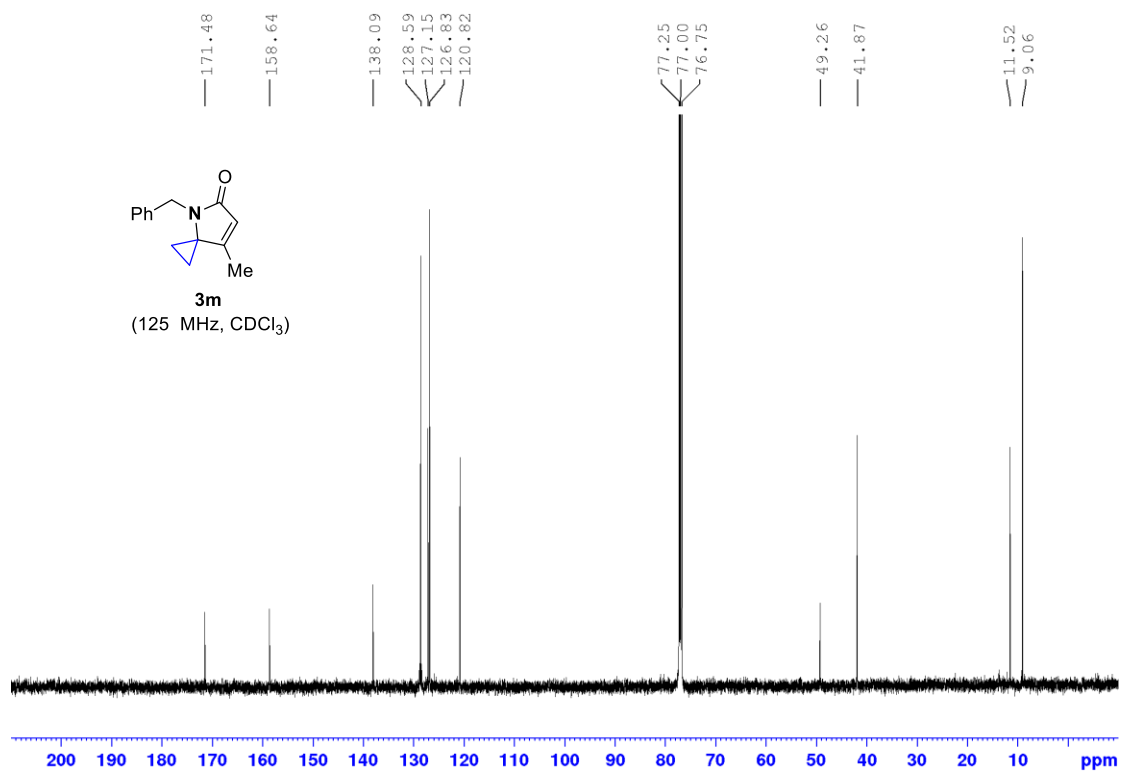


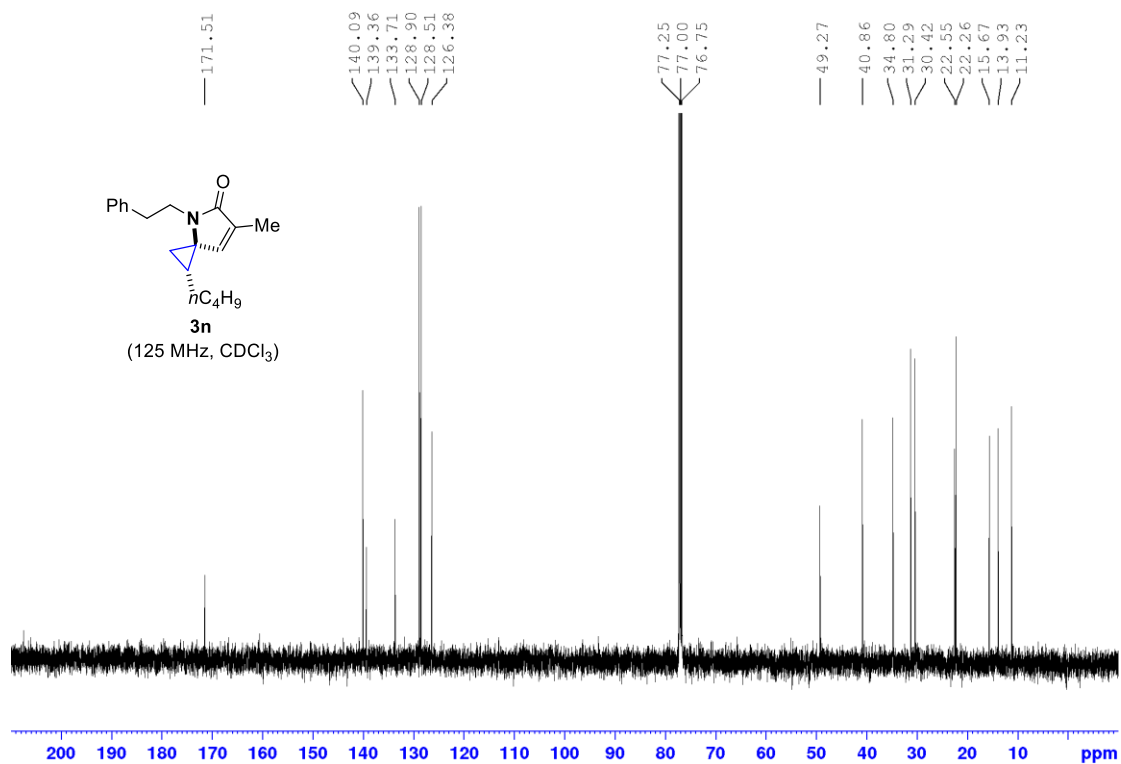
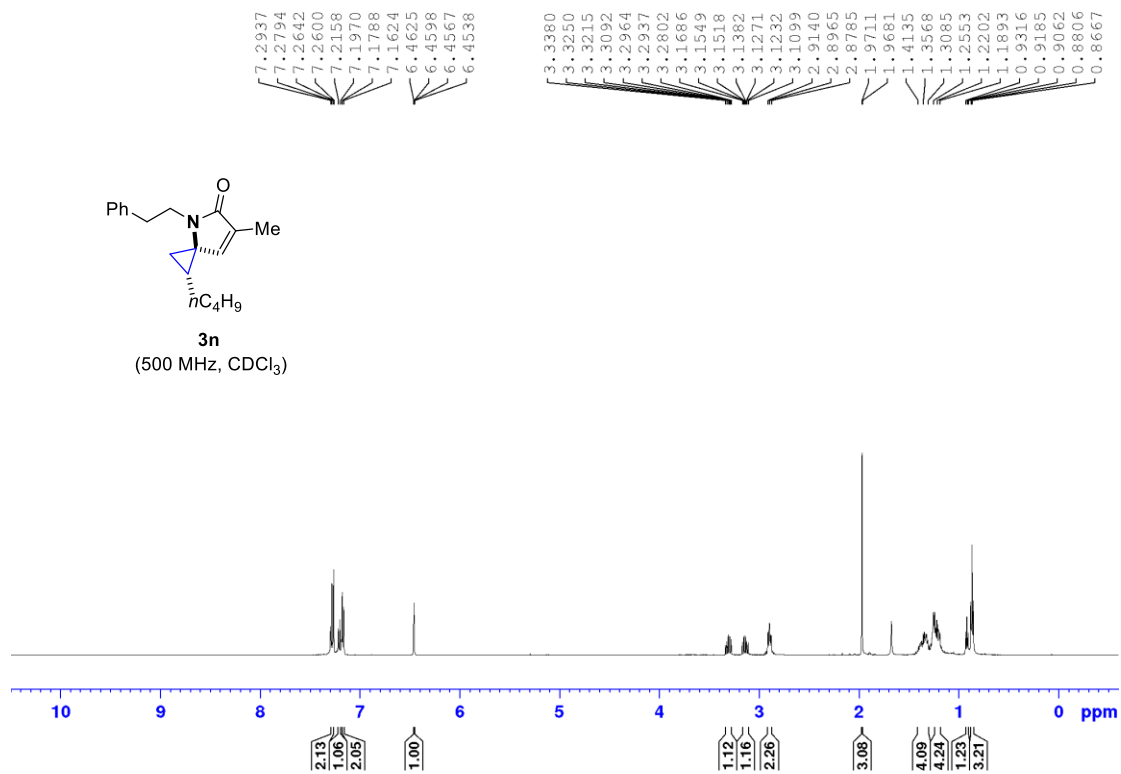


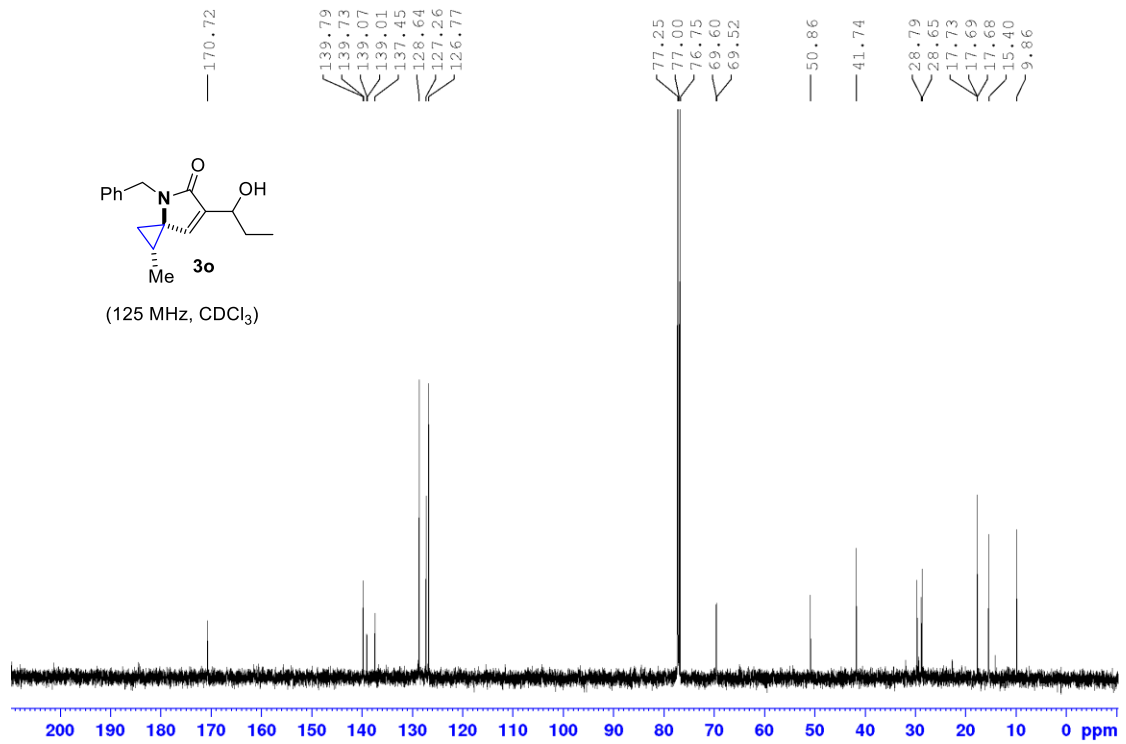
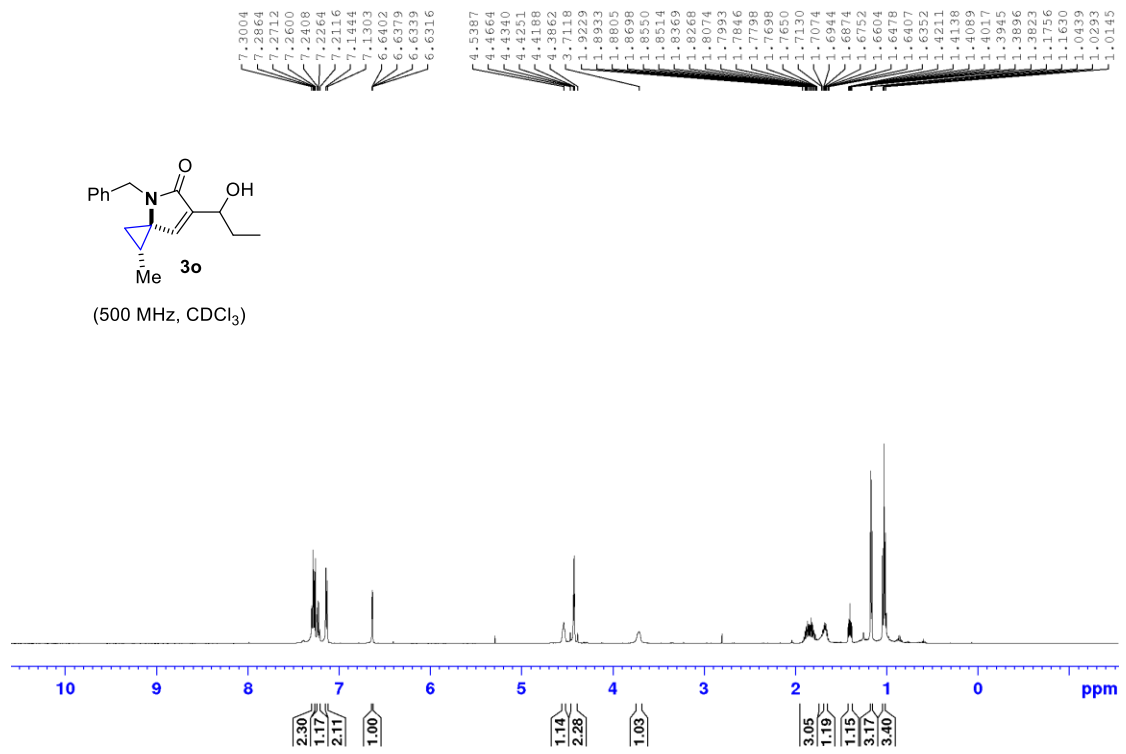
3m
(500 MHz, CDCl₃)

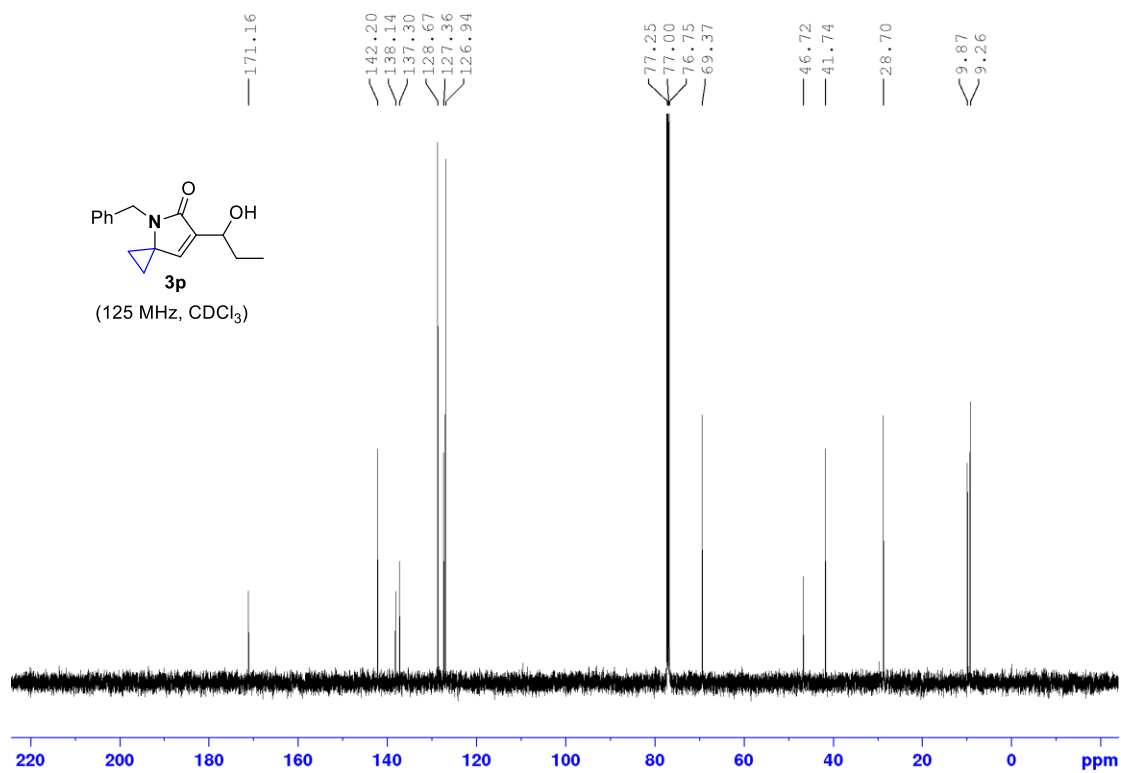
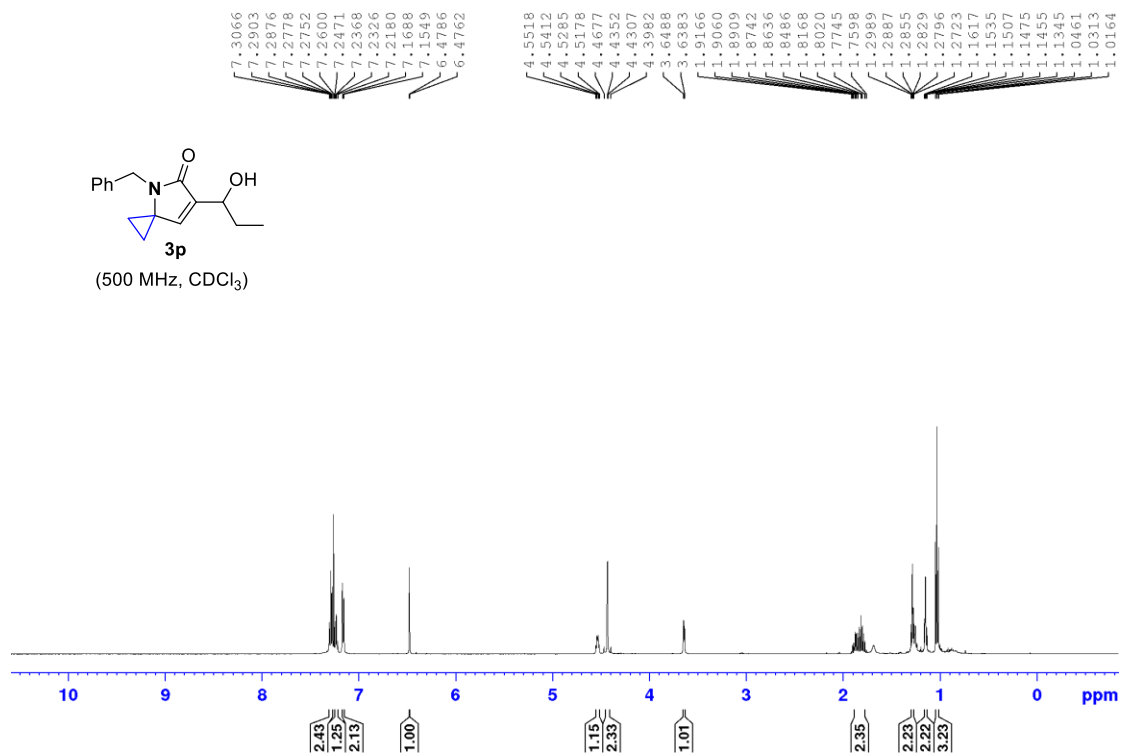


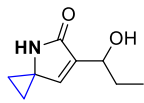
3m
(125 MHz, CDCl₃)





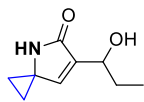
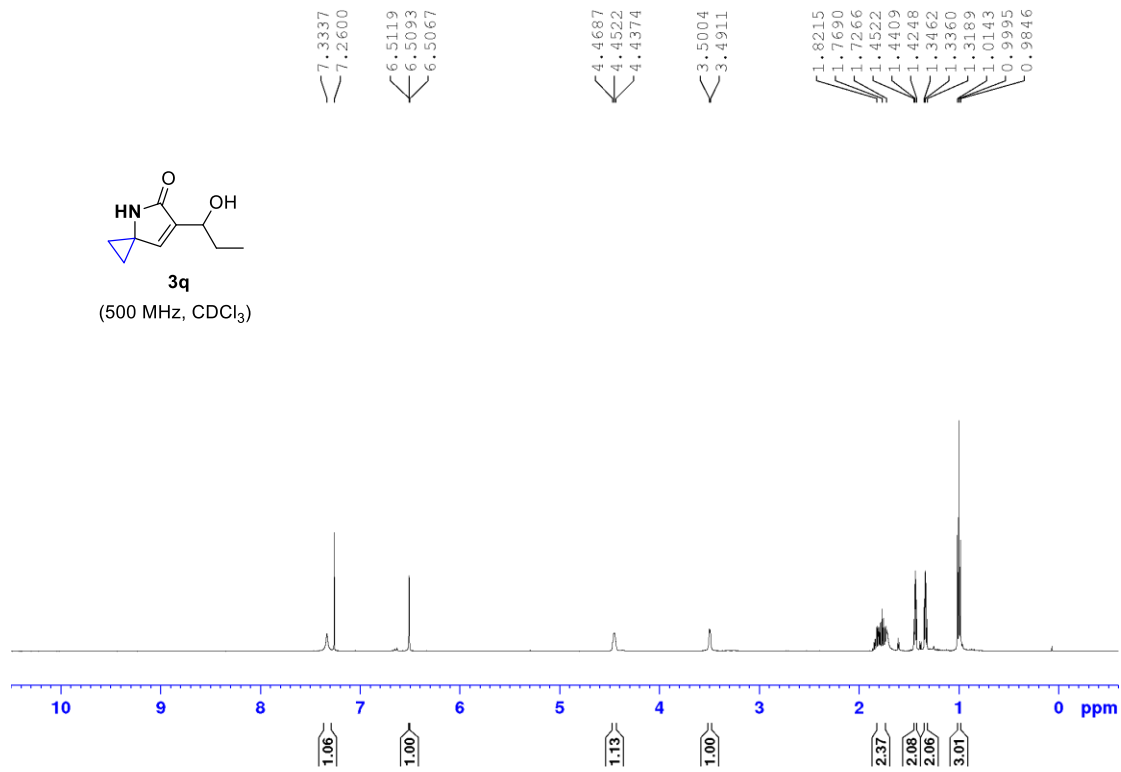






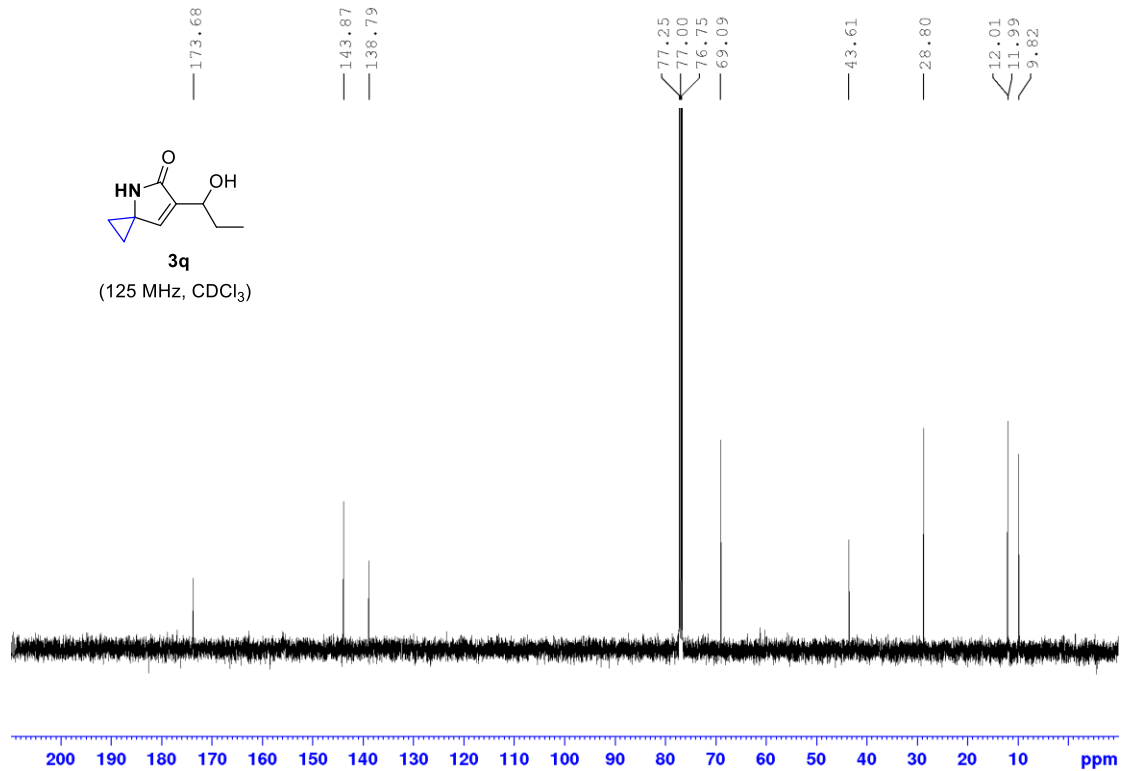
3q

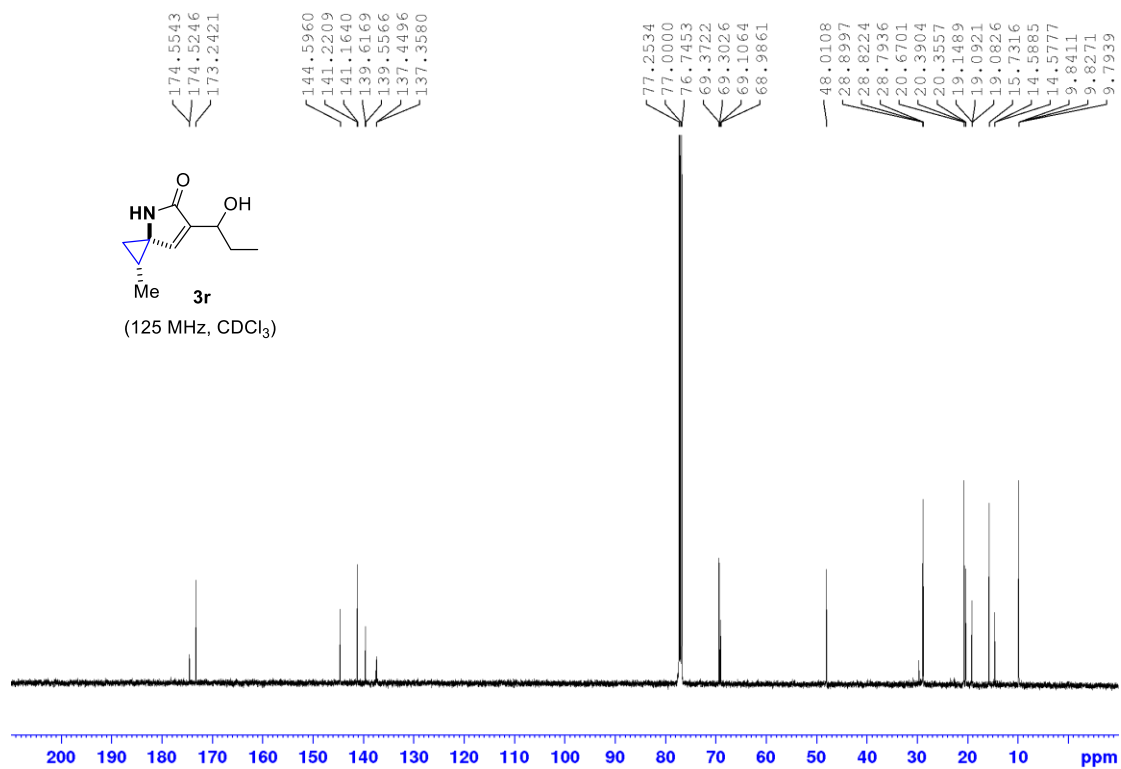
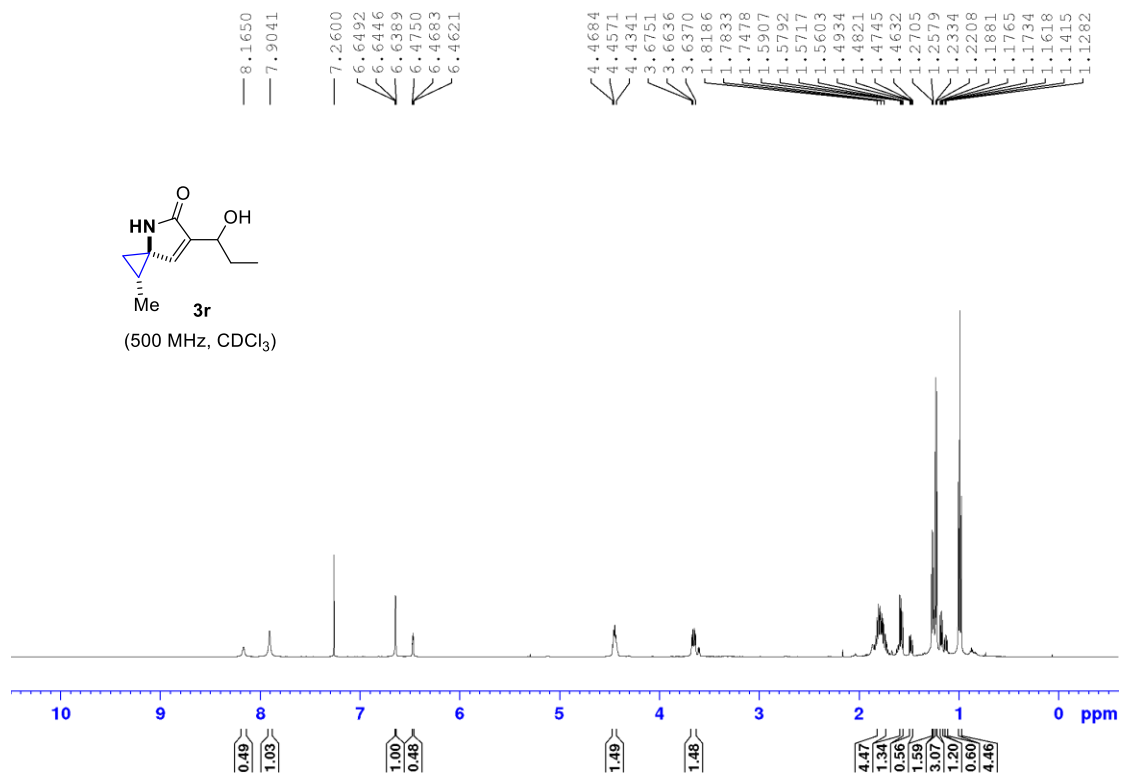
(500 MHz, CDCl₃)

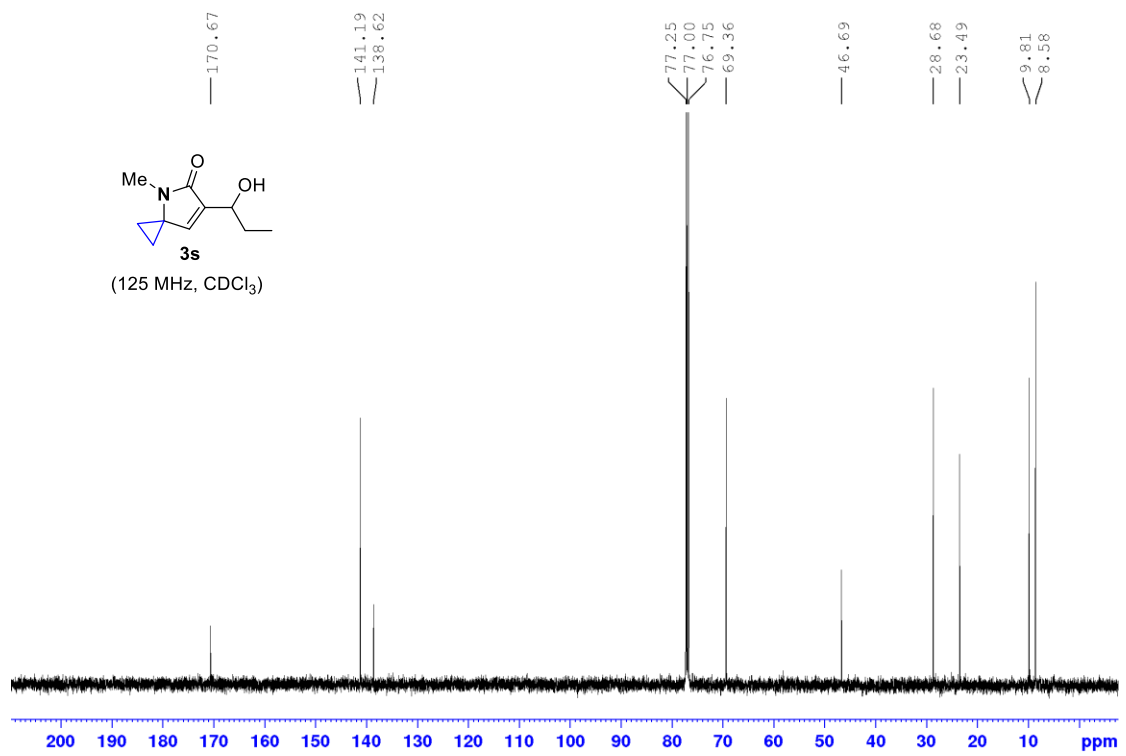
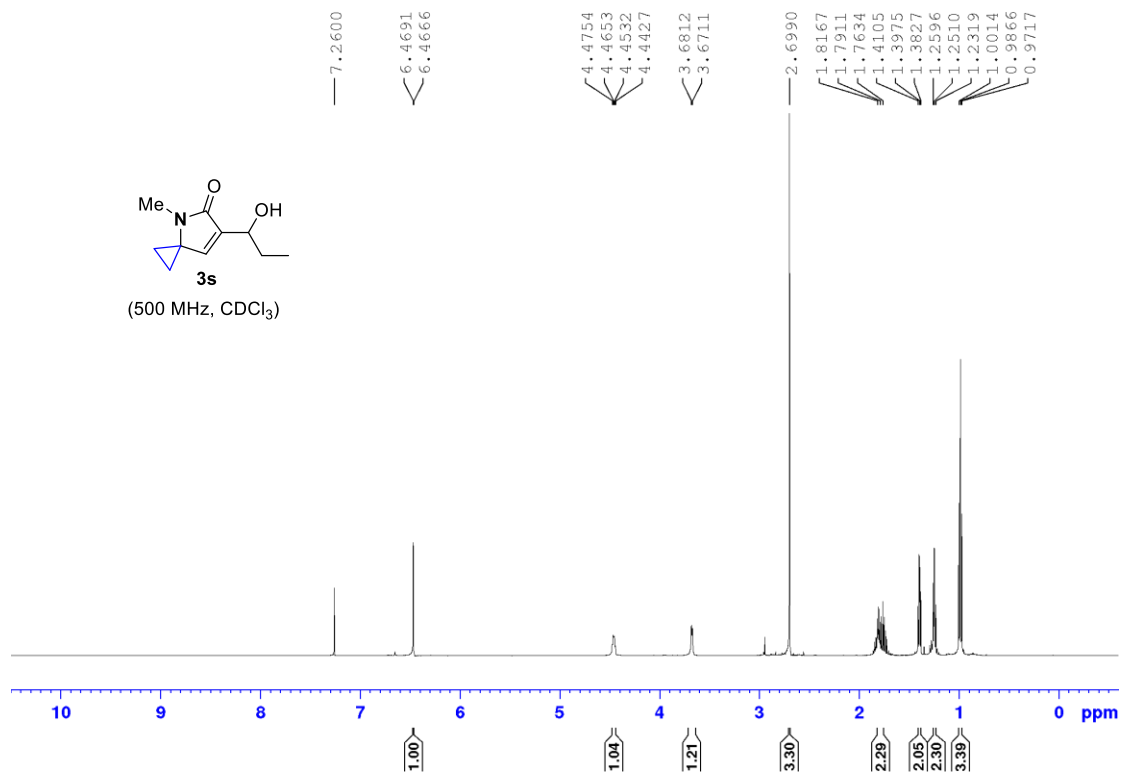


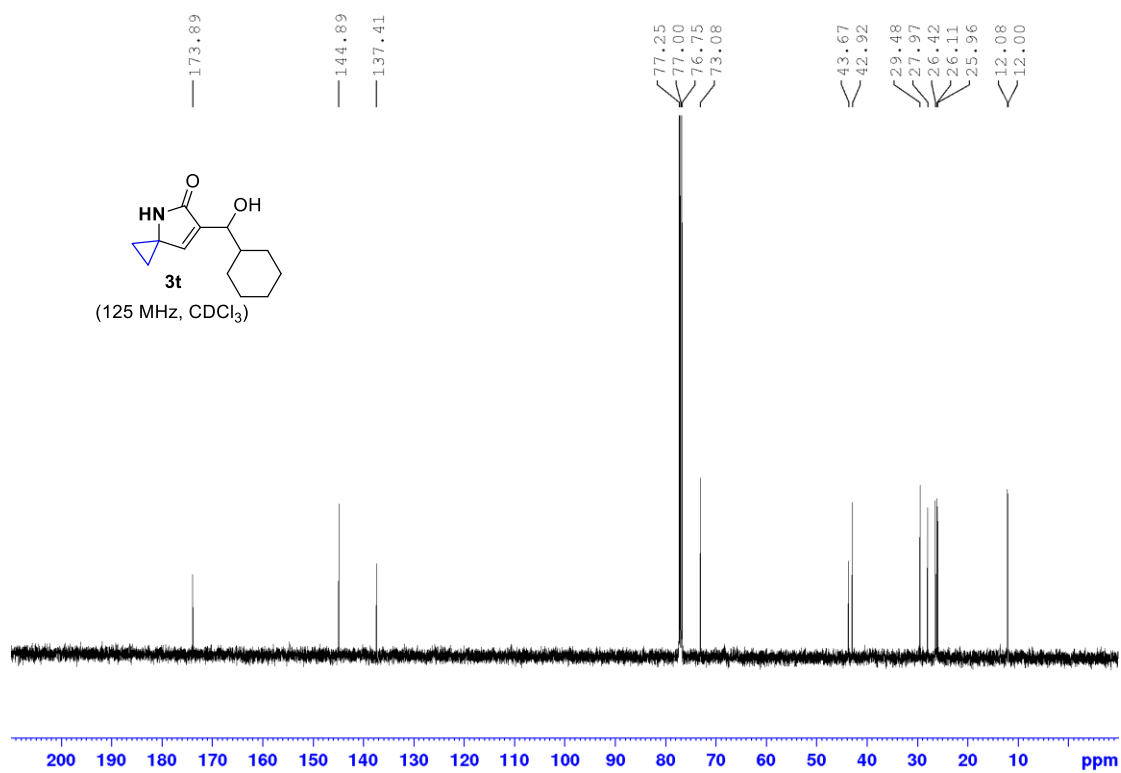
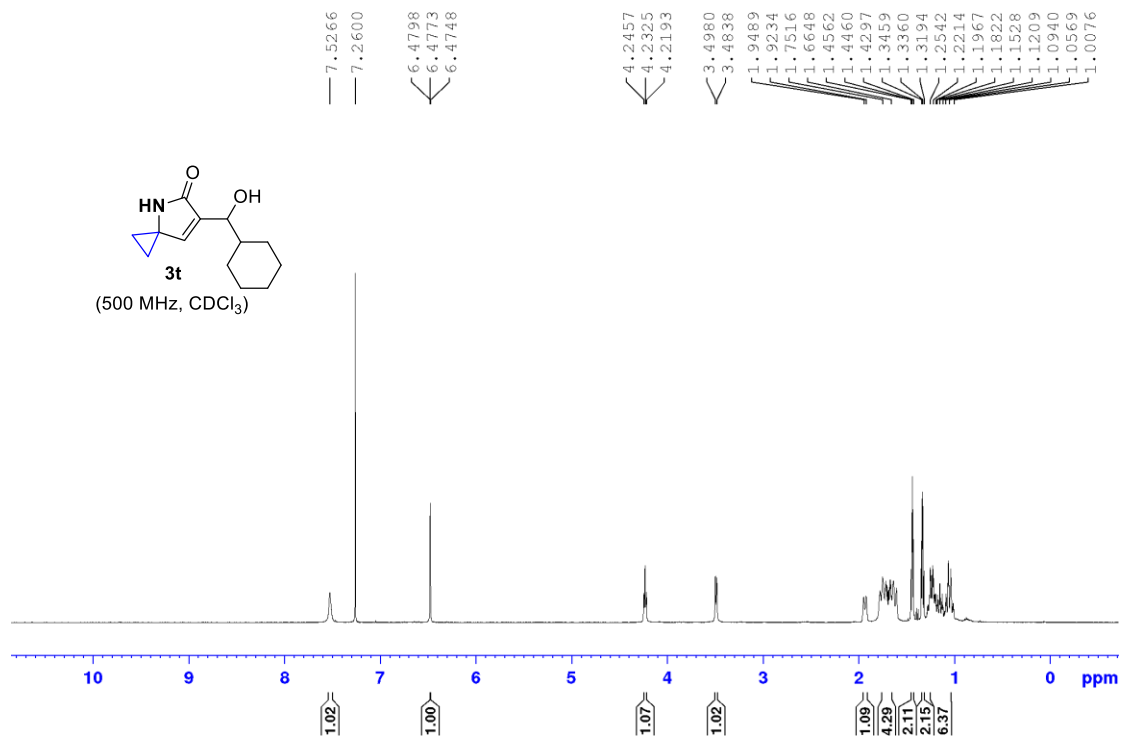
3q

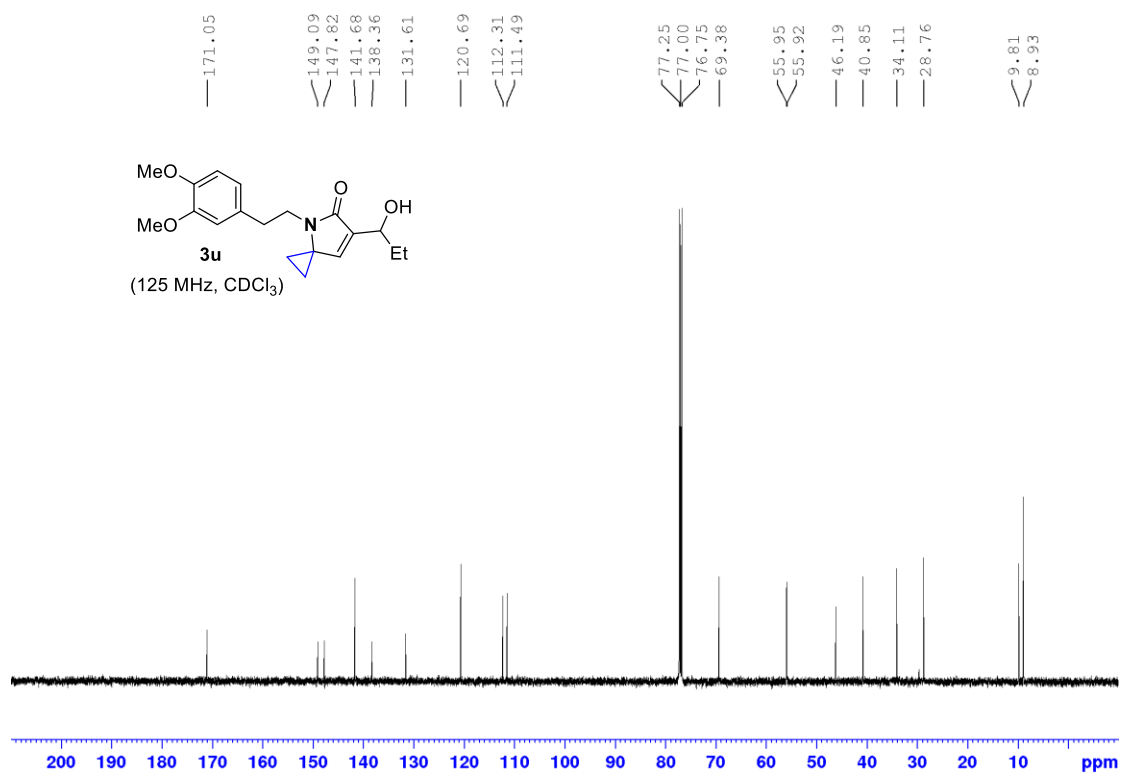
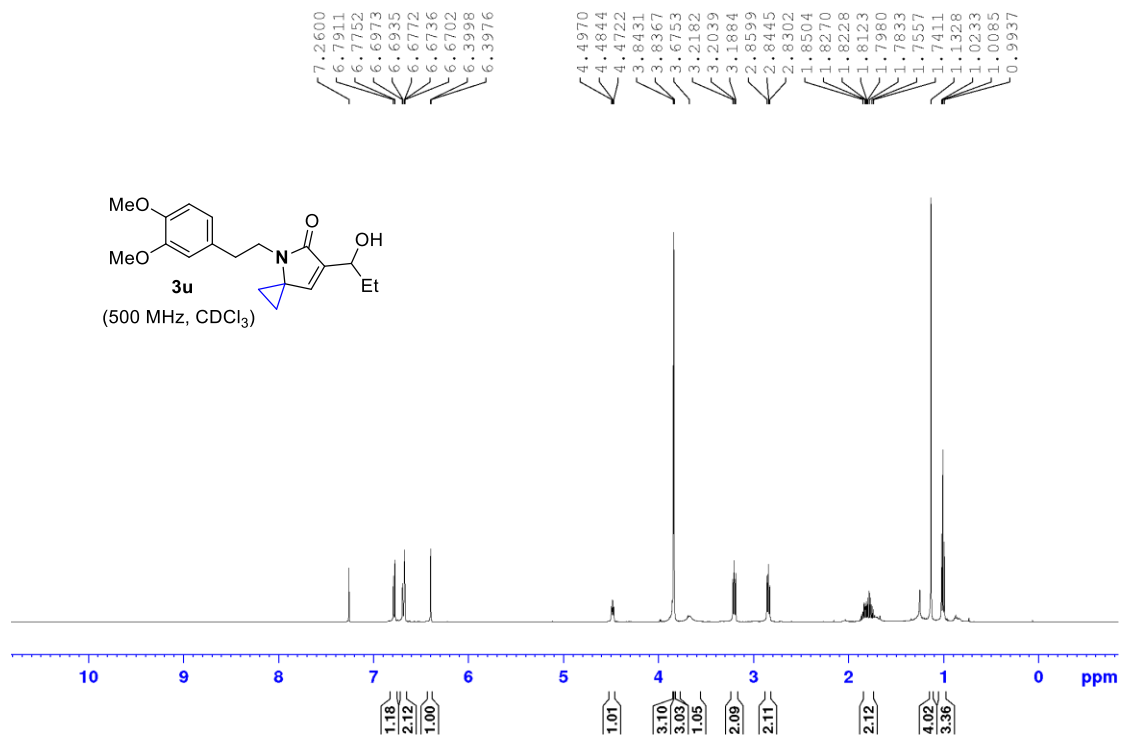
(125 MHz, CDCl₃)

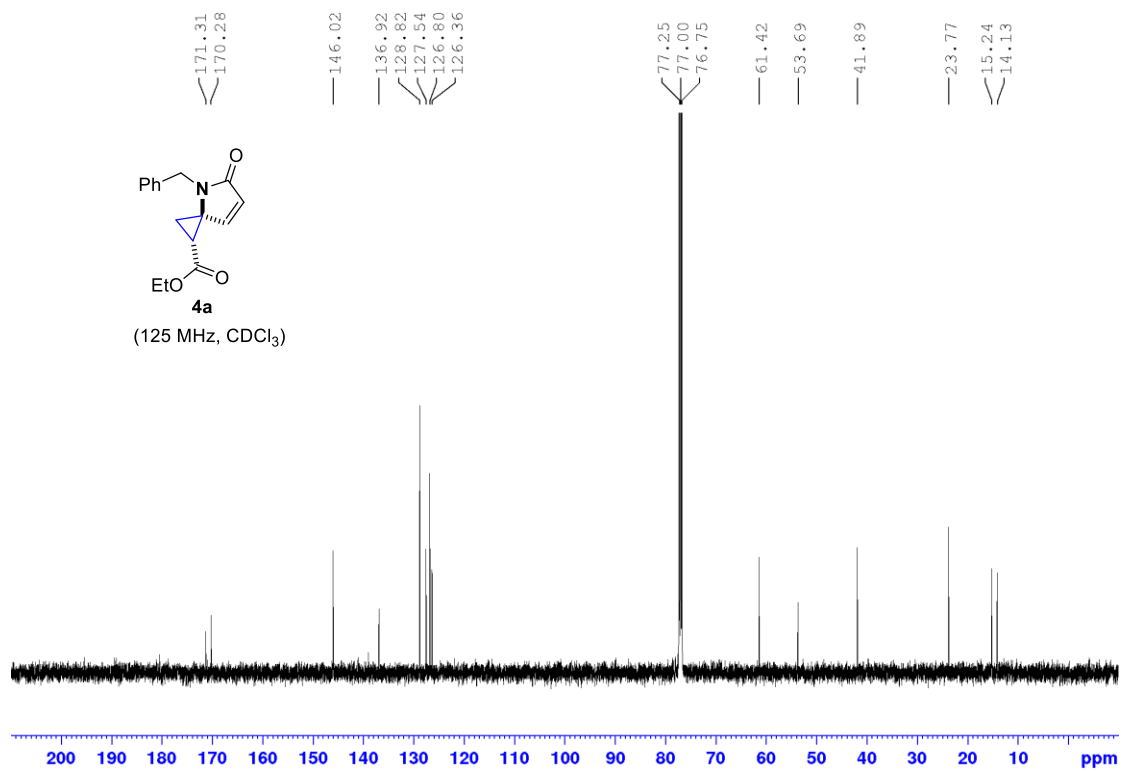
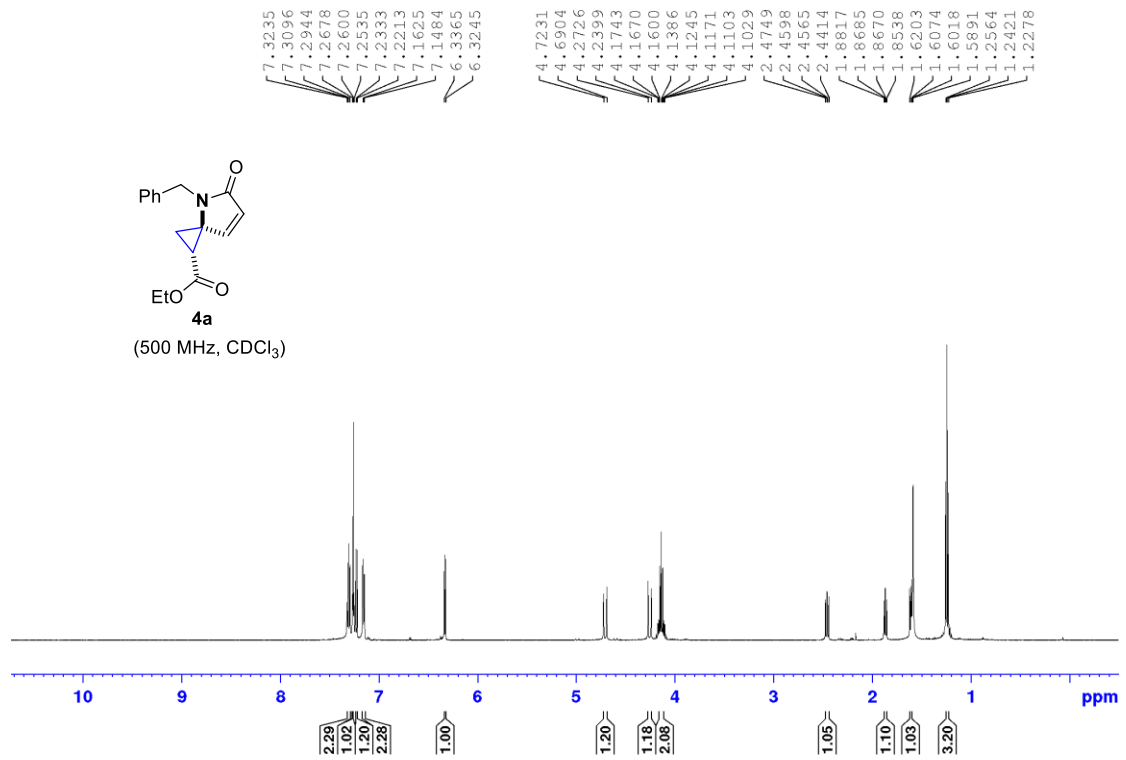




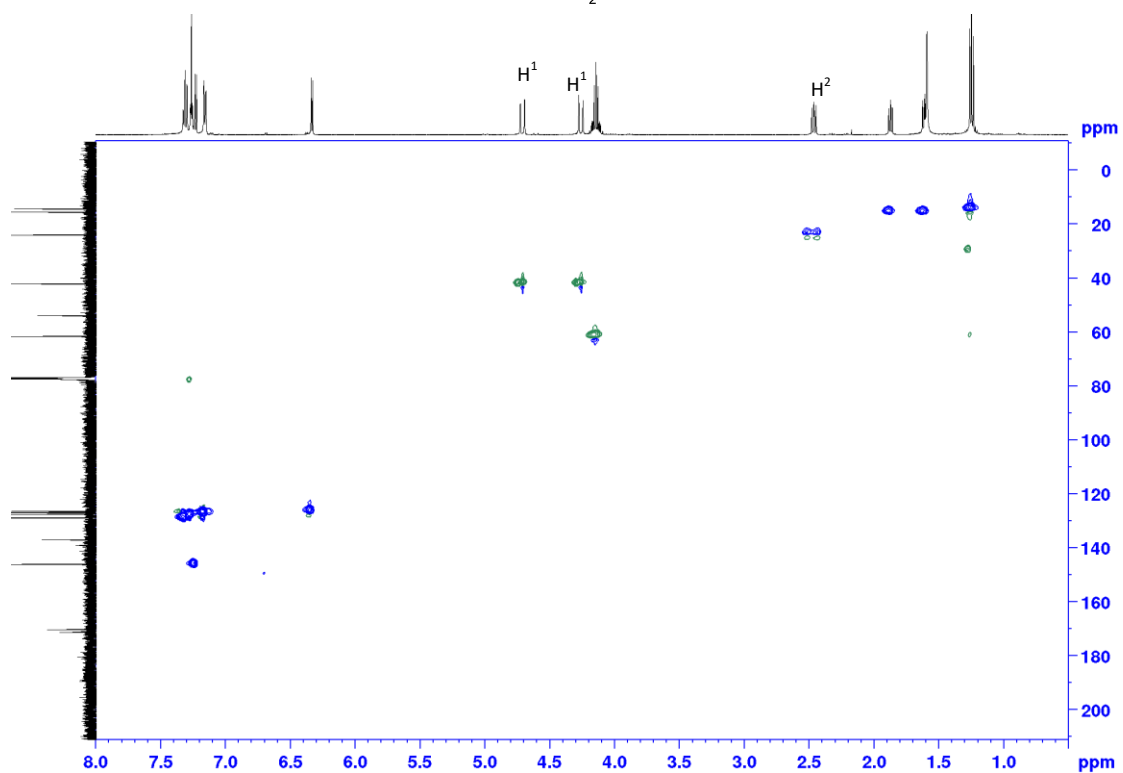
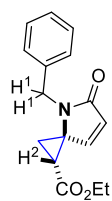




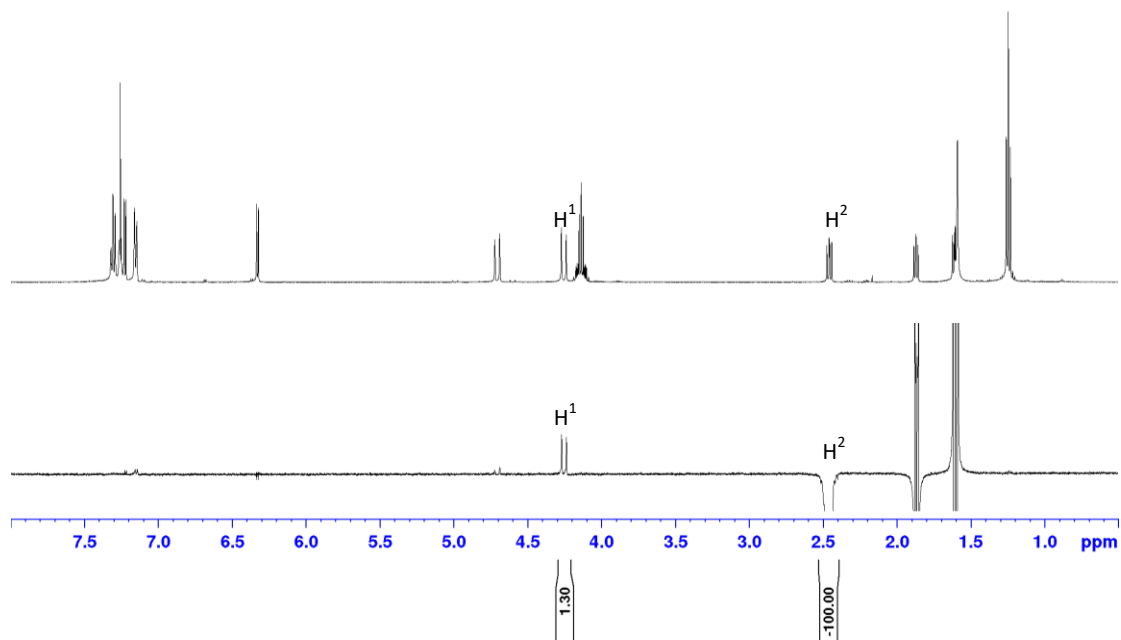
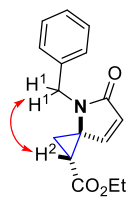


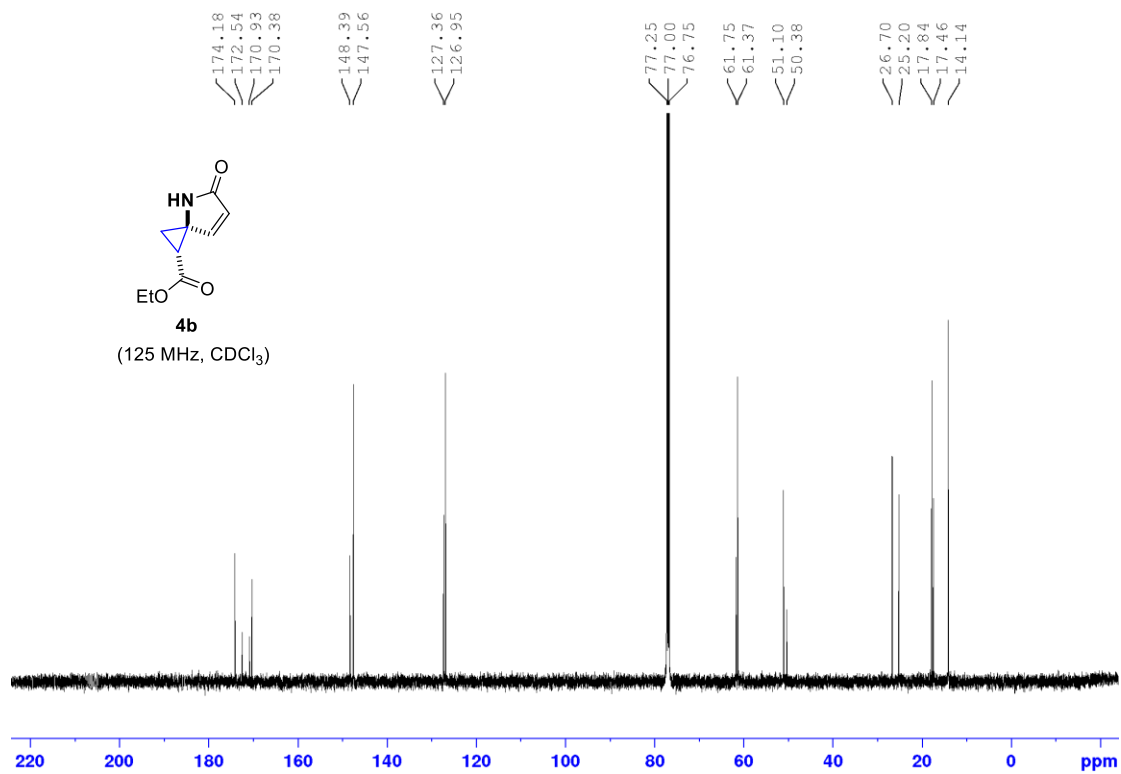
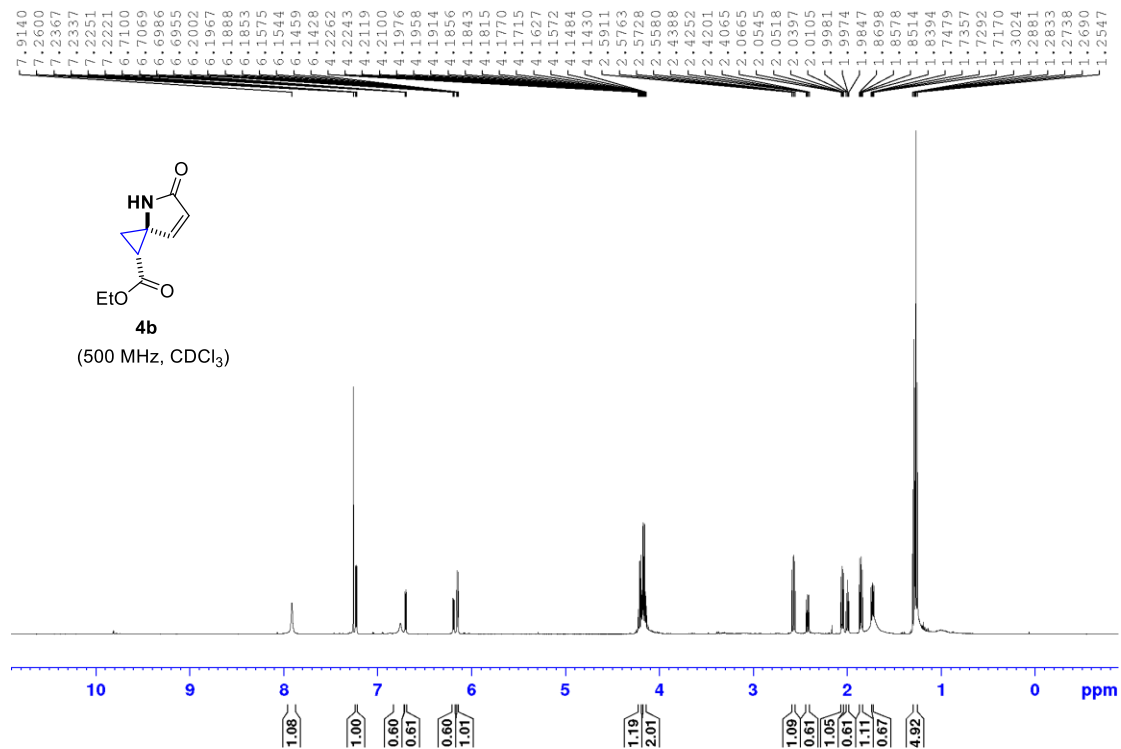


Συσχετίσεις HSQC της ένωσης 4a

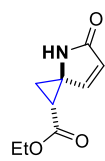


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για την ένωση 4a

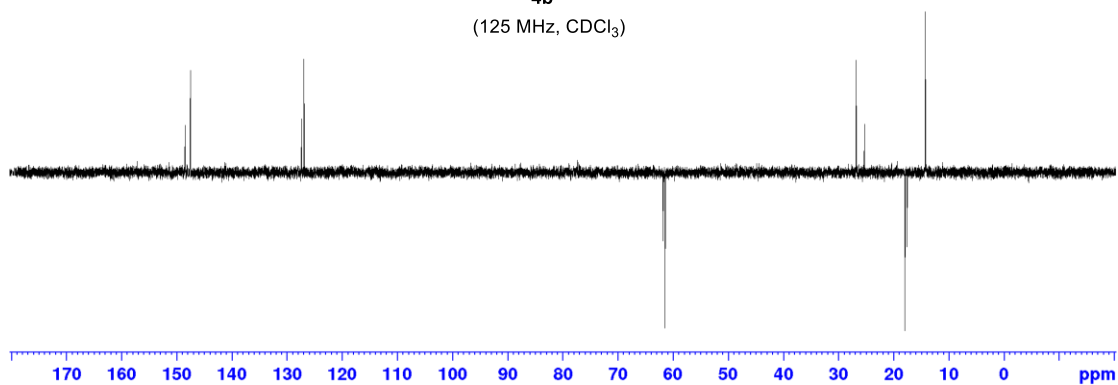




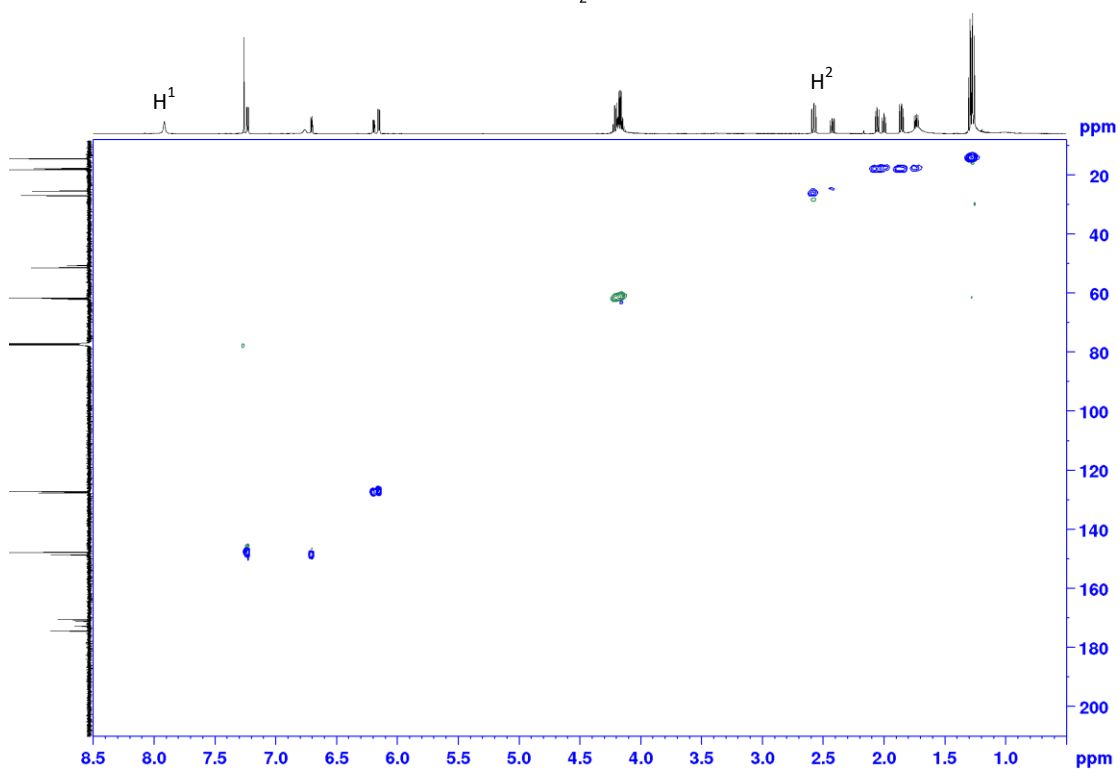
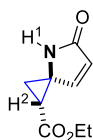
DEPT-135 της ένωσης 4b



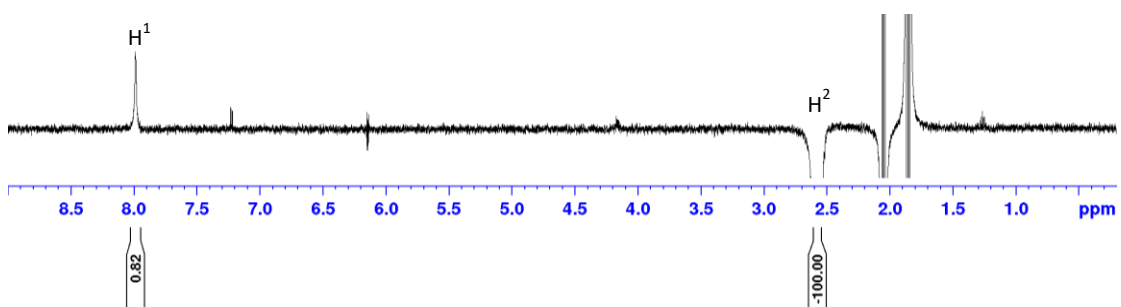
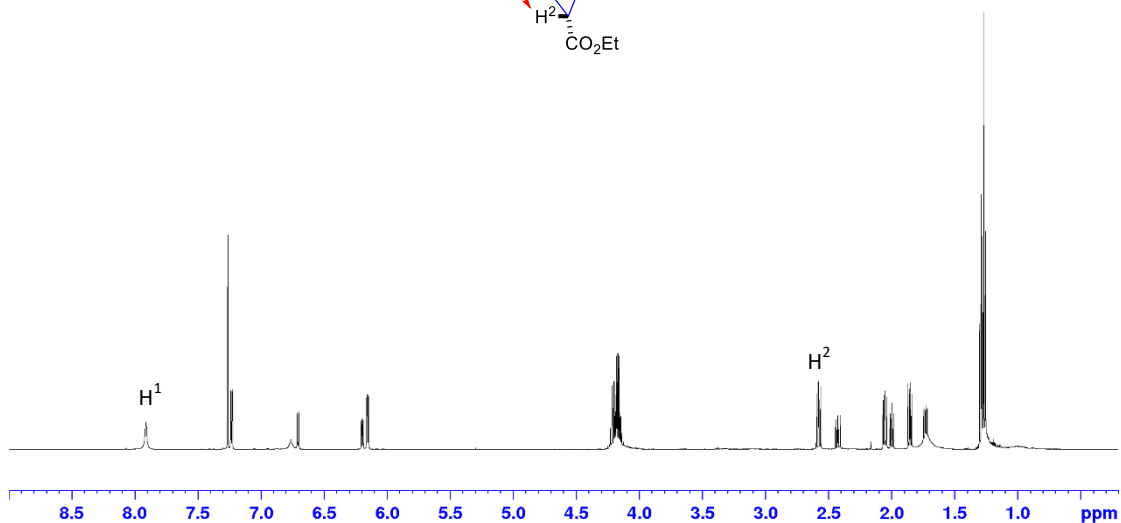
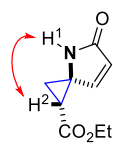
(125 MHz, CDCl₃)

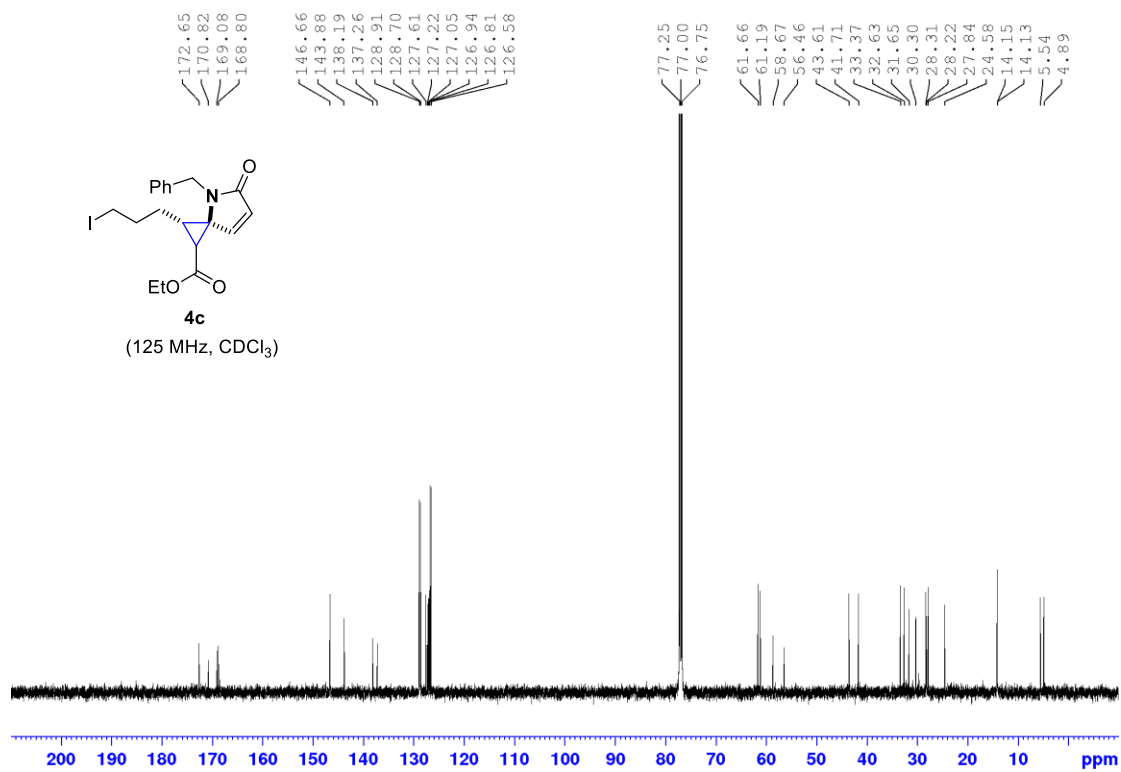
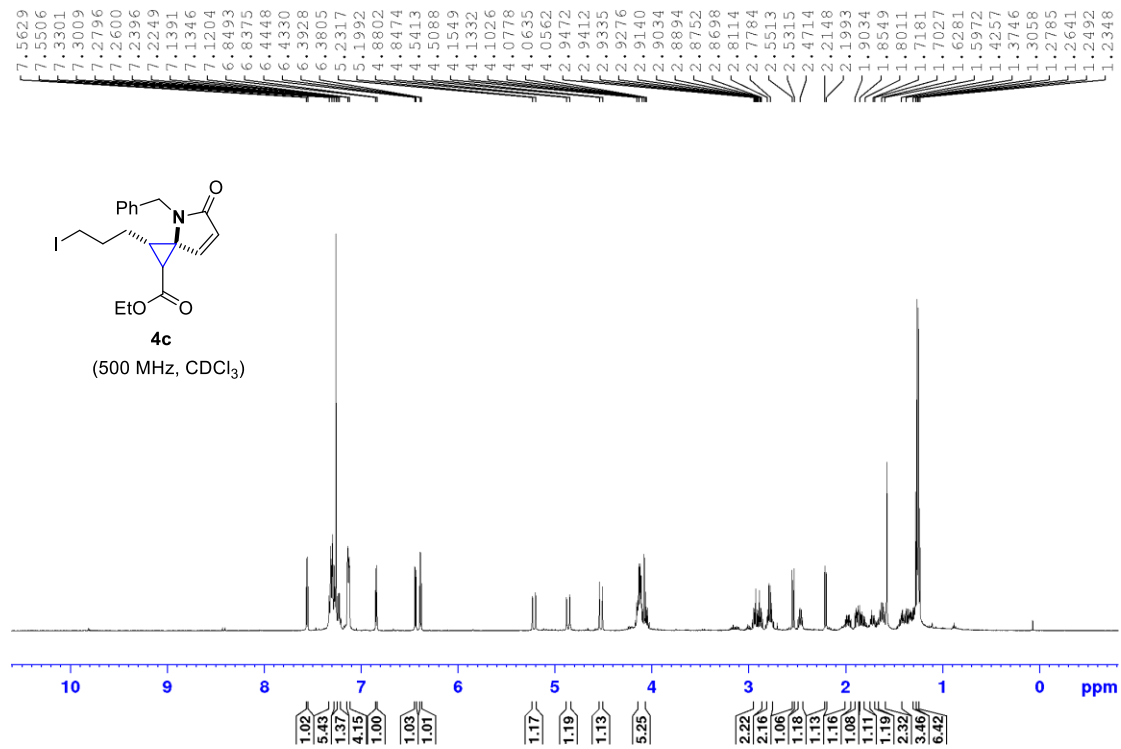


Συσχετίσεις HSQC της ένωσης 4b

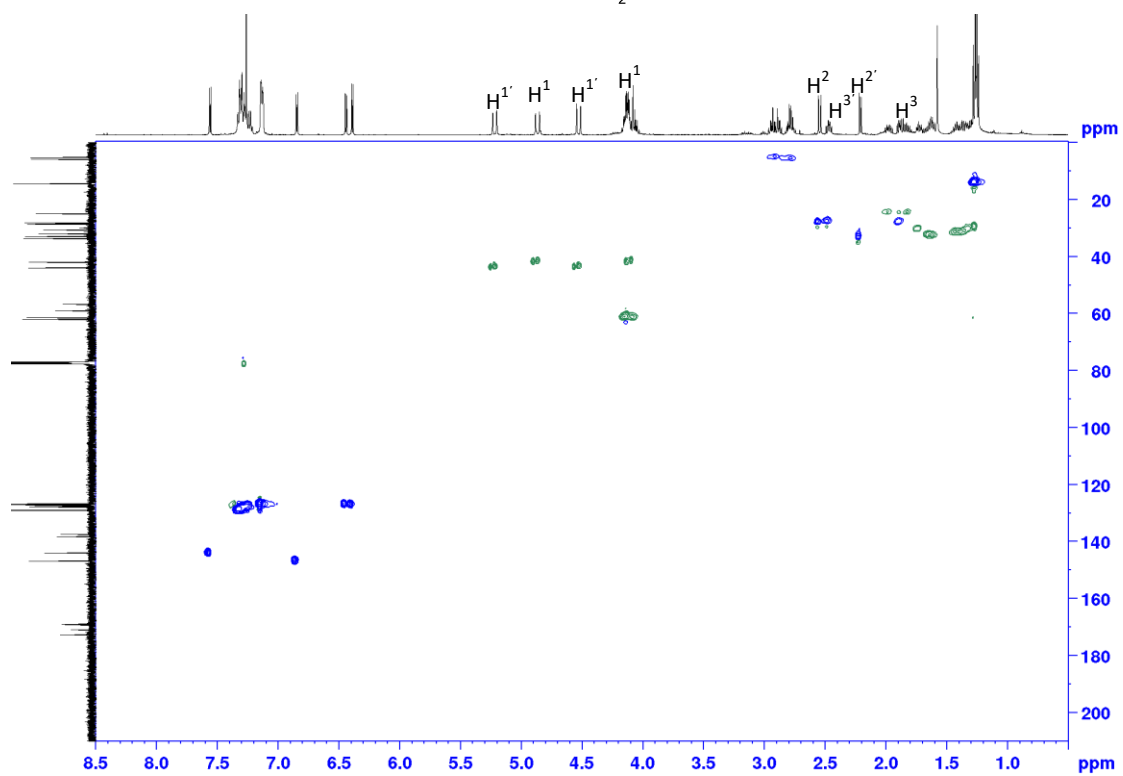
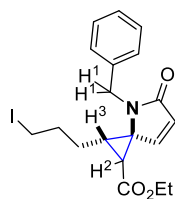


Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για το κύριο ισομερές της ένωσης 4b





Συσχετίσεις HSQC της ένωσης 4c



Αντιπροσωπευτικές συσχετίσεις NOE για την ένωση 4c

