

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Σύνθεση γ-αλκοξυ-βουτενολιδίων από  
φουράνια**

Προφυλλίδου Αντωνία

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2022

## Ευχαριστίες

Με το πέρας της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον υπεύθυνο καθηγητή μου, Δρ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο, για την ευκαιρία που μου έδωσε και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε ώστε να συμμετάσχω στο εργαστήριό του, καθώς και για την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησής μου μέσα σε αυτό. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον μεταδιδακτορικό ερευνητή Καλαϊτζάκη Δημήτριο για τις πολύτιμες οδηγίες και συμβουλές που μου προσέφερε όταν αυτές ήταν απαραίτητες. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθύτατα την υποψήφια διδάκτορα Άρτεμις Μπόσβελη για το σημαντικό κομμάτι του εργαστηριακού της χρόνου που αφιέρωσε στην εκπαίδευση μου, στην επίλυση των αποριών μου και γενικότερα στη διαμόρφωση και στην καθοδήγηση της εργαστηριακής μου πορείας, καθώς και για την κατανόηση και την υπομονή που έδειξε στα σφάλματά μου. Ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και στους μεταπτυχιακούς φοιτητές Καμπουρόπουλο Ιωάννη, Αποστολίνα Λαμπρινή και Γκριμπούρα Νεφέλη για το ενδιαφέρον τους και για τη βοήθεια που πρόθυμα μου παρείχαν όποτε την χρειάστηκα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υποστήριξή της σε όλους τους τομείς κατά την διάρκεια των σπουδών μου, καθώς και τα φιλικά μου πρόσωπα που στάθηκαν δίπλα μου όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

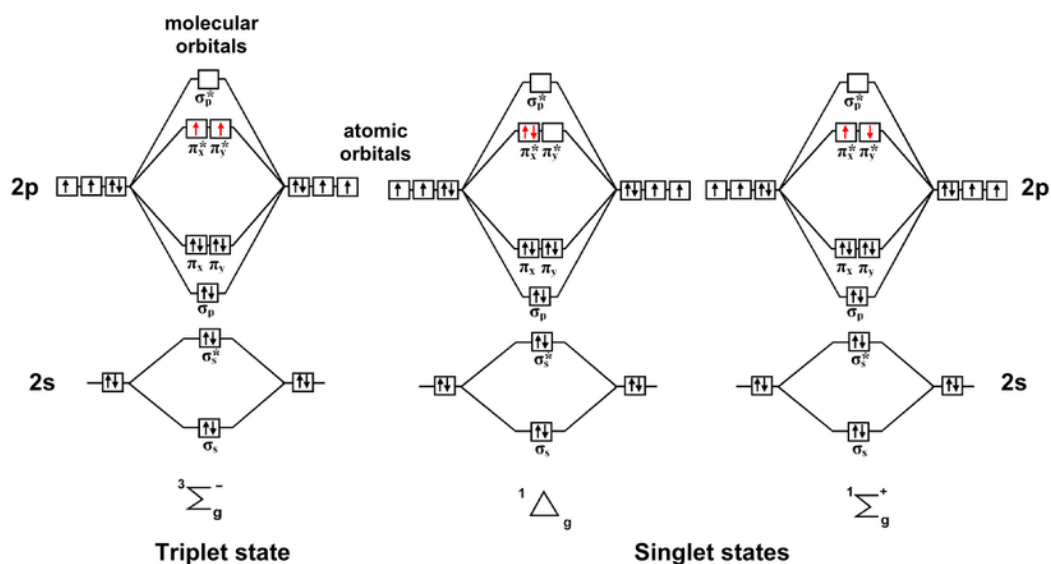
## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	1
1.1 Οξυγόνο Απλής Κατάστασης	1
1.2 Αντιδράσεις Οξυγόνου Απλής Κατάστασης	3
1.3 Βουτενολίδια	4
1.4 Μέθοδοι Σύνθεσης Βουτενολιδίων	5
2. Σκοπός Εργασίας	8
3. Ανάλυση-Συζήτηση Αποτελεσμάτων	9
4. Πειραματικό Μέρος	19
4.1 Γενικές Τεχνικές	19
4.2 Πειραματική Διαδικασία	19
4.2.1 Σύνθεση Φουρανίων	19
4.2.2 Σύνθεση γ-αλκοξυ-βουτενολιδίων	21
5. Παράρτημα NMR	26
6. Βιβλιογραφία	37

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Οξυγόνο Απλής Κατάστασης

Το οξυγόνο ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από τους Carl Wilhelm Scheele και Joseph Priestly στα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνα. Πρόκειται για το πιο διαδεδομένο στοιχείο στον φλοιό της γης, καθώς συνιστά σχεδόν το 50 % αυτού και διαδραματίζει κομβικό ρόλο στις μεταβολικές διεργασίες των ανωτέρων ζωικών και φυτικών οργανισμών.<sup>1</sup> Σύμφωνα με τη θεωρία των μοριακών τροχιακών, η ηλεκτρονιακή δομή του μοριακού οξυγόνου, O<sub>2</sub>, στη θεμελιώδη (<sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>-</sup>), στην πρώτη διεγερμένη (<sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>) και στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>) είναι αυτή που φαίνεται στην Εικόνα 1.

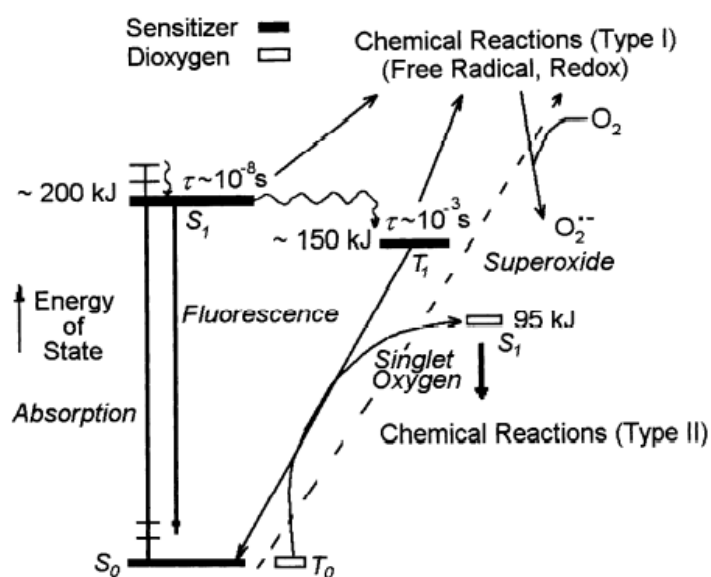


**Εικόνα 1.** Ηλεκτρονιακή δομή της εξωτερικής στοιβάδας του μοριακού οξυγόνου στη θεμελιώδη κατάσταση (<sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>-</sup>), στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση (<sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>) και στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>).

Σύμφωνα με την Εικόνα 1, η θεμελιώδης κατάσταση του μοριακού οξυγόνου περιγράφεται από τον φασματοσκοπικό όρο <sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>-</sup> (τριπλή πολλαπλότητα σπιν) και περιλαμβάνει δύο ασύζευκτα π\* ηλεκτρόνια παράλληλου σπιν, η πρώτη διεγερμένη κατάσταση από τον φασματοσκοπικό όρο <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> (απλή πολλαπλότητα σπιν) και περιλαμβάνει ένα ζεύγος π\* ηλεκτρονίων, ενώ η δεύτερη διεγερμένη κατάσταση από τον φασματοσκοπικό όρο <sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup> (απλή πολλαπλότητα σπιν) και περιλαμβάνει δύο ασύζευκτα π\* ηλεκτρόνια αντιπαράλληλου σπιν. Οι διεγερμένες καταστάσεις <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> και <sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup> βρίσκονται ενεργειακά υψηλότερα από την <sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>-</sup> κατά 22.5 και 31.5 kcal mol<sup>-1</sup> αντίστοιχα. Σχετικά με τους χρόνους ζωής αυτών, η κατάσταση <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> χαρακτηρίζεται από σχετικά μεγάλο χρόνο ζωής εξαιτίας του γεγονότος ότι η αποδιέγερση στην <sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>-</sup> είναι απαγορευμένη κατά σπιν, ενώ η κατάσταση <sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup> χαρακτηρίζεται από σχετικά

μικρό χρόνο ζωής εξαιτίας του γεγονότος ότι η αποδιέγερση στην  $^1\Delta_g$  είναι επιτρεπτή κατά σπιν.<sup>2</sup> Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο η κατάσταση  $^1\Delta_g$ , μόνο δηλαδή το οξυγόνο απλής κατάστασης ή συντομογραφικά το  $^1O_2$ , έχει αρκετά μεγάλο χρόνο ζωής προκειμένου να μπορέσει να λάβει μέρος σε χημικές αντιδράσεις μέσα σε διαλύματα.<sup>1</sup>

Αναφορικά με το  $^1O_2$ , αυτό βρέθηκε στο επίκεντρο των επιστημονικών ερευνών από το 1963 και ύστερα, όταν οι Ahsan Ullah Khan και Michael Kasha απέδωσαν την χημειοφωταύγεια που παρατηρείται κατά την αντίδραση του υπεροξειδίου του υδρογόνου με το υποχλωριώδες ιόν σε διάλυμα στην παραγωγή του  $^1O_2$ .<sup>2,3,4</sup> Η παραγωγή του  $^1O_2$  μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους, με τους κυριότερους από αυτούς να στηρίζονται σε χημικές αντιδράσεις ή σε φωτοχημικές μεθόδους. Αναφορικά με τη δεύτερη κατηγορία, αυτή περιλαμβάνει τη χρήση οξυγόνου, ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας κατάλληλου μήκους κύματος και ενός κατάλληλου φωτοευαίσθητοποιητή. Συγκεκριμένα, η ακτινοβολία του φωτοευαίσθητοποιητή με κατάλληλου μήκους κύματος φως έχει σαν αποτέλεσμα αυτός να διεγείρεται από τη θεμελιώδη κατάσταση απλής πολλαπλότητας σπιν  $S_0$  στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση απλής πολλαπλότητας σπιν  $S_1$ . Στη συνέχεια ο φωτοευαίσθητοποιητής μεταβαίνει μέσω εσωτερικής μεταπήδησης (intersystem crossing, ISC) στην πρώτη διεγερμένη τριπλή κατάσταση  $T_1$ . Ο χρόνος ζωής της  $T_1$  ( $\mu s$ ) είναι μεγαλύτερος από αυτόν της  $S_1$  (ns), με αποτέλεσμα κατά την σύγκρουση του  $T_1$  φωτοευαίσθητοποιητή με το  $^3\Sigma_g^- O_2$  να λαμβάνει χώρα μία διαδικασία μεταφοράς ενέργειας, η οποία διαδικασία οδηγεί τελικά στην παραγωγή  $^1O_2$  και  $S_0$  φωτοευαίσθητοποιητή.<sup>2</sup> Ο μηχανισμός αυτός παρουσιάζεται διαγραμματικά στην Εικόνα 2.

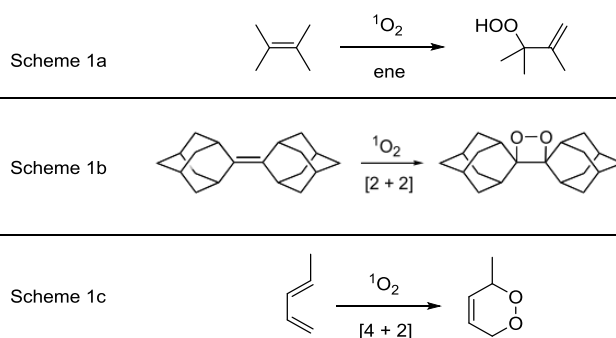


**Εικόνα 2.** Διαγραμματική παρουσίαση του μηχανισμού παραγωγής  $^1O_2$  μέσω φωτοχημικών μεθόδων.<sup>2</sup>

Η ποικιλία των μορίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν φωτοευαισθητοποιητές είναι μεγάλη και ενδεικτικά περιλαμβάνει οργανικές βαφές και αρωματικούς υδρογονάνθρακες, όπως το Methylene Blue, το Rose Bengal και το Eosin Blue, καθώς και πορφυρίνες, φθαλοκυανίνες και συναφή τετραπυρρολικά συστήματα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ένα μόριο φωτοευαισθητοποιητή παράγει τυπικά  $10^3$ - $10^5$  μόρια  $^1\text{O}_2$ .<sup>2</sup>

## 1.2 Αντιδράσεις Οξυγόνου Απλής Κατάστασης

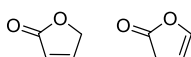
Οι αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχει το  $^1\text{O}_2$  διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αντιδράσεων του  $^1\text{O}_2$  αφορά αλκένια που χαρακτηρίζονται από μη ενεργοποιημένους διπλούς δεσμούς και τα προϊόντα της είναι αλλυλικά υδροϋπεροξειδία (Σχήμα 1a), τα οποία στη συνέχεια μπορούν να μετατραπούν σε συνθετικά πολύτιμες αλλυλικές αλκοόλες. Η δεύτερη κατηγορία αντιδράσεων περιλαμβάνει [2+2] κυκλοπροσθήκες σε αλκένια που είτε δε διαθέτουν αλλυλικά υδρογόνα ή αν διαθέτουν αλλυλικά υδρογόνα, αυτά πρέπει να είναι γεωμετρικά μη προσβάσιμα, καθώς και σε ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια.<sup>1,5</sup> Τα προϊόντα αυτής της κατηγορίας αντιδράσεων εμπίπτουν στα διοξετάνια (Σχήμα 1b) και είναι αρκετά ευαίσθητα και ασταθή.<sup>1</sup> Η τρίτη κατηγορία αντιδράσεων εμπεριέχει [4+2] κυκλοπροσθήκες σε 1,3-διένια και από αυτήν προκύπτουν ενδοϋπεροξειδία (Σχήμα 1c).<sup>1,5</sup> Παράδειγμα για κάθε μία από τις τρεις αυτές κατηγορίες αντιδράσεων παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.



είναι πολύ εύκολο να παρασκευαστούν μέσω αλκυλίωσης του φουρανικού ανιόντος κατά την αντίδρασή του με κάποιο ηλεκτρονιόφιλο ή μέσω κυκλοποίησης διαφόρων αλκυνίων που καταλύεται από χρυσό/άργυρο αντίστοιχα. Προχωρώντας στο δεύτερο χαρακτηριστικό, το  $^1\text{O}_2$  -παρόλο που είναι πολύ ισχυρό οξειδωτικό- παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα ως προς τις θέσεις των υποστρωμάτων με τις οποίες αντιδρά. Παραδείγματος χάριν, το  $^1\text{O}_2$  δεν αντιδρά με τα κετονικά και αλδεϋδικά καρβονύλια, αλλά ούτε και με τις υδροξυλομάδες των αλκοολών. Επομένως, εξαλείφεται η ανάγκη για συνεχή προστασία και αποπροστασία αυτών των ομάδων ή και για αυξομείωση της οξειδωτικής βαθμίδας αυτών, γεγονός που αφενός βελτιώνει τις αποδόσεις των συνθετικών πορειών για την παραλαβή πολυζυγονωμένων μορίων και αφετέρου καθιστά το  $^1\text{O}_2$  ένα πράσινο αντιδραστήριο (βέβαια στο τελευταίο συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως είναι η αφθονία του  $\text{O}_2$  στη φύση). Μία άλλη πτυχή της εκλεκτικότητας του  $^1\text{O}_2$  αφορά στην χημειοεκλεκτικότητα και στην τοποεκλεκτικότητα, οι οποίες απορρέουν από τις αξιοσημείωτες διαφορές στους ρυθμούς με τους οποίους το  $^1\text{O}_2$  αντιδρά με διαφορετικές ακόρεστες ομάδες. Τέλος, σχετικά με την ευελιξία των ενδιάμεσων ενδοϋπεροξειδίων, αυτή προκύπτει από το γεγονός ότι ανάλογα με την παρουσία ή όχι (πυρηνόφιλων) υποκαταστατών πάνω σε αυτά, με την επιλογή διαλύτη καθώς και με την παρουσία ή όχι άλλων αντιδραστηρίων, τα ενδοϋπεροξείδια μετατρέπονται σε διαφορετικά προϊόντα. Στο σημείο αυτό λοιπόν εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι η αντίδραση ανάμεσα σε φουράνια και στο  $^1\text{O}_2$  είναι εξαιρετικά ευέλικτη, εύχρηστη και διαθέτει τεράστιες συνθετικές δυνατότητες.<sup>5</sup>

### 1.3 Βουτενολίδια

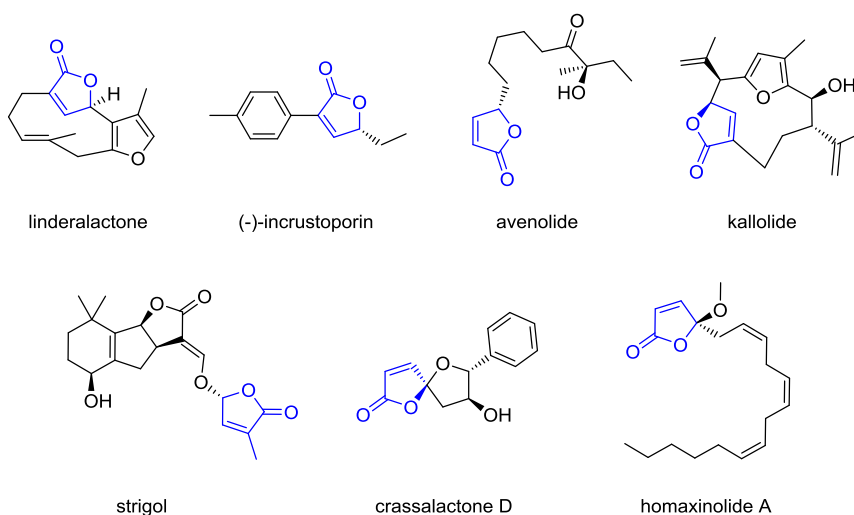
Ο όρος «βουτενολίδιο» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τόσο α,β- όσο και β,γ- ακόρεστες γ-λακτόνες, για να περιγράψει δηλαδή ακόρεστους πενταμελείς κυκλικούς εστέρες (Σχήμα 2)<sup>6</sup> και εισήχθη στη βιβλιογραφία για πρώτη φορά από τον Klobb το 1898.<sup>7</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το σύστημα των φουρανονών για την ονοματολογία των οργανικών ενώσεων αυτών, σύμφωνα με το οποίο τα α,β-ακόρεστα βουτενολίδια ή αλλιώς τα  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -βουτενολίδια αποτελούν φουραν-2(5H)-όνες (Σχήμα 2, αριστερά), ενώ τα β,γ-ακόρεστα βουτενολίδια ή αλλιώς τα  $\Delta^{\beta,\gamma}$ -βουτενολίδια αποτελούν φουραν-2(3H)-όνες (Σχήμα 2, δεξιά).<sup>7,8</sup> Είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι ανάμεσα στα δύο είδη βουτενολιδίων, μόνο τα α,β-ακόρεστα έχουν βρεθεί σε φυσικά προϊόντα.<sup>7</sup>



**Σχήμα 2.** Η βασική δομή ενός  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -βουτενολιδίου (αριστερά) και η βασική δομή ενός  $\Delta^{\beta,\gamma}$ -βουτενολιδίου (δεξιά).<sup>7,8</sup>

Όσον αφορά την υποκατάσταση των βουτενολιδίων, αυτή μπορεί να γίνει στη θέση α, β ή γ ή ακόμη και σε συνδυασμό αυτών, ενώ είναι δυνατόν να παρασκευαστούν τόσο πολυκυκλικά όσο και σπειροκυκλικά βουτενολίδια.

Τα βουτενολίδια αποτελούν μέρος του σκελετού μία ευρύτατης ποικιλίας φυσικών προϊόντων τα οποία παρουσιάζουν διάφορες επιθυμητές ιδιότητες και βιοδραστησιότητες.<sup>6,9</sup> Παραδείγματα αποτελούν η λιντεραλακτόνη (linderalactone), η οποία προστατεύει τα ηπατικά κύτταρα από την οξειδωτική καταστροφή,<sup>9</sup> η (-)-ινκρουστοπορίνη ((-)-incrustoporin), η οποία είναι ισχυρός παρεμποδιστής της ανάπτυξης παθογόνων μυκήτων,<sup>9</sup> η αβενολίδα (avenolide), η οποία παρουσιάζει αντιβιοτική δράση,<sup>6</sup> καθώς και η καλλολίδα (kallolide), η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση.<sup>6</sup> Ανάμεσα στις διάφορες ομάδες βουτενολιδίων, τα γ-αλκοξυ-βουτενολίδια έχουν προσελκύσει ιδιαίτερα το επιστημονικό ενδιαφέρον. Παραδείγματα φυσικών γ-αλκοξυ-βουτενολιδίων, τα οποία μάλιστα είναι βιολογικώς ενεργά, αποτελούν η στριγκόλη (strigol), η οποία αποτελεί φυτική ορμόνη που φαίνεται να εμπλέκεται στη συμβίωση των ριζών του φυτού με ωφέλιμους μύκητες,<sup>10</sup> η κρασσαλακτόνη D (crassalactone D), η οποία παρουσιάζει αντικαρκινική δράση,<sup>11</sup> καθώς και η χομαξινολίδα A (homaxinolide A), η οποία δρα ενάντια στα δερματικά καρκινικά κύτταρα.<sup>12</sup> Οι δομές όλων αυτών των μορίων παρουσιάζονται στο Σχήμα 3. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν βρεθεί φυσικά βουτενολίδια με φυτοτοξική, κυτταροτοξική, αντική, αντιμικροβιακή, και αντιψωριακή δράση.<sup>8,13</sup>



**Σχήμα 3.** Βιολογικώς δραστικά φυσικά προϊόντα που περιλαμβάνουν τον βουτενολιδικό δακτύλιο στη δομή τους.<sup>6,9,10-12</sup>

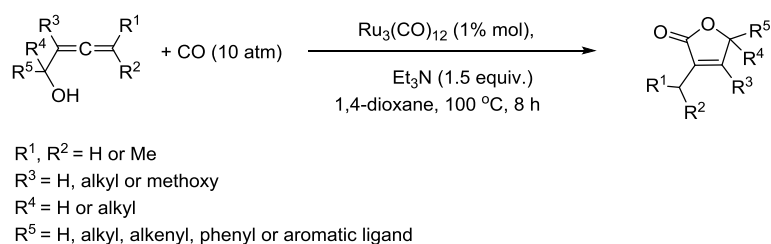
#### 1.4 Μέθοδοι Σύνθεσης Βουτενολιδίων

Με δεδομένο τον ενεργό βιολογικό ρόλο των βουτενολιδίων και τις ευεργετικές ιδιότητές τους, η εύρεση νέων μεθόδων σύνθεσης βουτενολιδίων συνεχίζει να απασχολεί εκτενώς και



να βρίσκεται στο επίκεντρο πληθώρας επιστημονικών ερευνών. Παρόλα αυτά, οι μέθοδοι σύνθεσης βουτενολιδίων που είναι διαθέσιμες σήμερα παρουσιάζουν σημαντικά μειονεκτήματα. Στα μειονεκτήματα αυτά αρχικά συγκαταλέγεται η ανάγκη εξασφάλισης συνθηκών υψηλής πίεσης ή/και θερμοκρασίας, γεγονός που καθιστά τις αντίστοιχες συνθετικές μεθόδους μη πρακτικές, οικονομικά ασύμφορες και περιβαλλοντικά επιβαρυντικές. Ακόμη, δύο επιπλέον μειονεκτήματα αποτελούν η χρήση τοξικών διαλυτών και αντιδραστηρίων, η οποία βρίσκεται εκτός των πλαισίων της πράσινης χημείας, καθώς και η έλλειψη γενικότητας όσον αφορά τη θέση των υποκαταστατών.

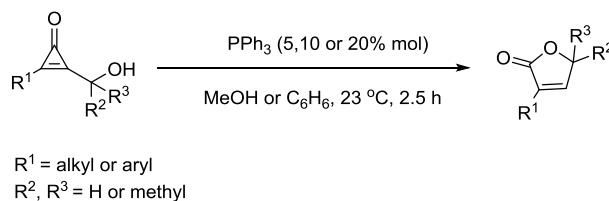
Η μέθοδος που προτείνει η ερευνητική ομάδα του S. Takahashi για τη σύνθεση βουτενολιδίων στηρίζεται στη χρήση υποκατεστημένων αλλενυλικών αλκοολών.<sup>14</sup> Συγκεκριμένα, τα υποστρώματα αυτού του τύπου θα πρέπει να υποβληθούν σε CO πίεσης 10 atm, παρουσία Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv.) και καταλυτικής ποσότητας του συμπλόκου Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> (1% mol) σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο και στους 100 °C για 8 h (Σχήμα 4). Το αποτέλεσμα είναι η παραλαβή βουτενολιδίων με σχεδόν ποσοτικό τρόπο.



**Σχήμα 4.** Μέθοδος σύνθεσης βουτενολιδίων από υποκατεστημένες αλλενυλικές αλκοόλες.<sup>14</sup>

Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι αποτελεσματική με μονο-, δι- και τριποκατεστημένες, καθώς και με πρωτοταγείς, δευτεροταγείς αλλά και τριτοταγείς αλλενυλικές αλκοόλες. Επιπλέον, όπως διαπιστώθηκε σε μελέτες της δραστηριότητας των αλλενυλικών αλκοολών ως προς τη συγκεκριμένη αντίδραση, όταν ο υποκαταστάτης R<sup>5</sup> είναι αρωματικός, τότε μπορεί να φέρει με τη σειρά του ομάδες όπως Cl-, Br-, MeO-, MeS- και Me<sub>2</sub>N-, ενώ σε άλλη περίπτωση μπορεί ακόμη και να πρόκειται για κυκλοπενταδιενυλικό ανιόν συμπλοκοποιημένο με Fe ή και για αλκενυλο υποκαταστάτη.<sup>14</sup> Καθίσταται λοιπόν εμφανές πως ενώ πρόκειται για μία αρκετά γενική μέθοδο με μεγάλη ανεκτικότητα ως προς τους υπάρχοντες υποκαταστάτες, εντούτοις παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα (εφαρμογή έντονων συνθηκών και χρήση καρκινογόνου διαλύτη).

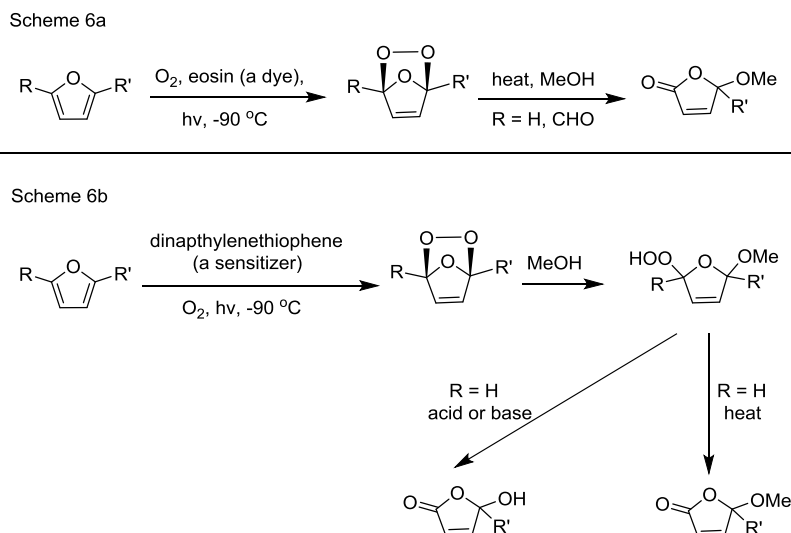
Σύμφωνα με μία μεταγενέστερη μέθοδο, βουτενολίδια μπορούν να συντεθούν από υποκατεστημένες υδροξυμεθυλοκυκλοπροπενόνες. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε διαλύτη MeOH ή C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, παρουσία καταλυτικής ποσότητας PPh<sub>3</sub> στους 23 °C και για 2.5 h προς σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων (Σχήμα 5).<sup>9</sup>



**Σχήμα 5.** Μέθοδος σύνθεσης βουτενολιδίων από υδροξυμεθυλοκυκλοπροπενόνες.<sup>9</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αρυλο υποκαταστάτες  $\text{R}^1$  μπορεί να είναι είτε δότες είτε δέκτες ηλεκτρονιακής πυκνότητας, ενώ είναι επίσης εφικτό ο  $\text{R}^1$  να είναι ετεροκυκλικός θειοφαινοϊκός δακτύλιος. Στην περίπτωση δε που ο  $\text{R}^1$  είναι αλκυλο υποκαταστάτης, τότε μπορεί να είναι ένας κορεσμένος αλεικυκλικός ή ένας αλειφατικός (ευθύγραμμος ή διακλαδισμένος) υδρογονάνθρακας ή ακόμη και να φέρει κάποια πυρηνόφιλη ομάδα.<sup>9</sup> Είναι λοιπόν εύληπτο ότι πρόκειται για μία πολύ ήπια και αρκετά γενική μέθοδο, με το μειονέκτημά της να είναι ότι δεν είναι δυνατόν να παράξει βουτενολίδια με β υποκατάσταση (Σχήμα 5), κάτι που οφείλεται στη φύση του υποστρώματος που χρησιμοποιείται. Για τη σύνθεση λοιπόν ενός β-υποκατεστημένου βουτενολιδίου μέσω αυτής της μεθόδου απαιτούνται επιπλέον συνθετικά βήματα.

Προχωρώντας στη σύνθεση των γ-αλκοξυ-βουτενολιδίων, για την περιγραφή των βασικών συνθετικών μεθόδων που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία, είναι απαραίτητο να γίνει αναφορά στη συνεισφορά των χημικών Günther Schenck και Christopher S. Foote (Σχήμα 6).<sup>5</sup> Αναλυτικότερα, ο G. Schenck, πέραν του ότι έδειξε πως το προϊόν της φωτοοξειδωσης των φουρανίων είναι ένα ενδοϋπεροξειδίο (χωρίς βέβαια να γνωρίζει ότι το  $^1\text{O}_2$  είναι αυτό που επάγει την αντίδραση), παρατήρησε ότι αν το ενδοϋπεροξειδίο αυτό θερμανθεί σε διαλύτη MeOH, τότε παράγεται ένα γ-μεθοξυ- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -βουτενολίδιο (Σχήμα 6a).<sup>5,15</sup> Λίγα χρόνια αργότερα, ο C. S. Foote εισήγαγε ένα επιπλέον ενδιάμεσο στον βασικό μηχανισμό του G. Schenck, επισημαίνοντας ότι το αρχικό ενδοϋπεροξειδίο υφίσταται πυρηνόφιλη προσβολή από τον διαλύτη MeOH προς σχηματισμό του υδροϋπεροξειδίου που απεικονίζεται στο Σχήμα 6b.<sup>5,16</sup> Έπειτα, σε μία κοινή δημοσίευση των δύο χημικών, προτάθηκε ότι αν το ενδιάμεσο υδροϋπεροξειδίο αυτό κατεργαστεί με μία βάση ή με ένα οξύ, τότε μετατρέπεται σε ένα γ-υδροξυ- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -βουτενολίδιο (Σχήμα 6b).<sup>5,17</sup>



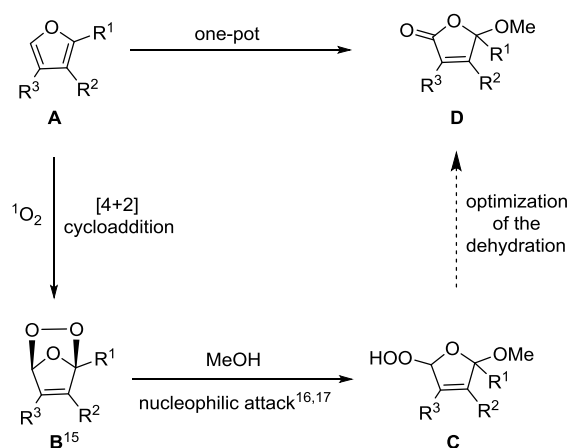
**Σχήμα 6.** 6a: Εργασία του G. Schenck σχετικά με τη φωτοοξειδωση των φουρανίων και με τους μετέπειτα μετασχηματισμούς των προκύπτόντων ενδοϋπεροξειδίων.<sup>5,15</sup> 6b: Εισαγωγή ενός ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου από τον C. S. Foote, το οποίο σχηματίζεται μέσω πυρηνόφιλης διάνοιξης του ενδοϋπεροξειδίου από την MeOH.<sup>5,16,17</sup>

Έκτοτε, έχουν καταβληθεί πολλές προσπάθειες για τη βελτιστοποίηση της μετατροπής των ενδιάμεσων υδροϋπεροξειδίων σε γ-αλκοξυ-Δ<sup>α,β</sup>-βουτενολίδια. Στο πλαίσιο αυτό, μία από τις κυριότερες συνθετικές μεθόδους που έχουν προταθεί για να επιτευχθεί αποδοτικά η μετατροπή αυτή, στηρίζεται στην χρήση py (πυριδίνης) και Ac<sub>2</sub>O και σε ορισμένες περιπτώσεις και DMAP.<sup>11,18,19</sup> Παρόλο που η μέθοδος αυτή παρουσιάζει μεγάλη ανεκτικότητα ως προς τους υποκαταστάτες του φουρανικού υποστρώματος, δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι περιλαμβάνει τη χρήση μίας πολύ τοξικής βάσης.

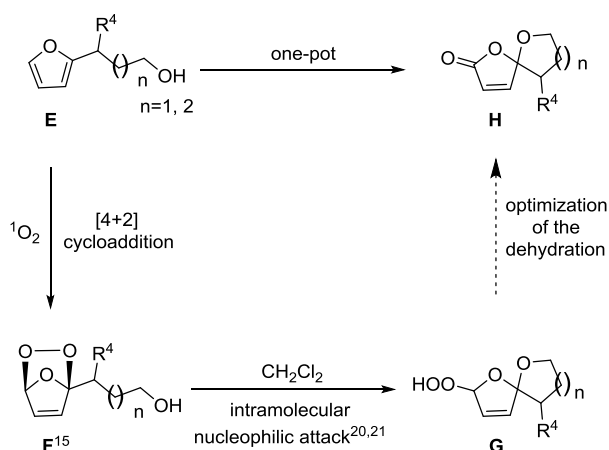
## 2. Σκοπός Εργασίας

Με δεδομένες τις ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες των γ-αλκοξυ-Δ<sup>α,β</sup>-βουτενολιδίων, καθώς και τους περιορισμούς των υφιστάμενων μεθόδων σύνθεσής τους, στόχος της παρούσας εργασίας υπήρξε η εύρεση μίας όσο το δυνατόν γενικότερης και αποτελεσματικότερης μεθόδου για τη σύνθεσή τους, η οποία να εντάσσεται στα πλαίσια της πράσινης χημείας. Γνωρίζοντας λοιπόν ότι κατά την αντίδραση του φωτοχημικά παραγόμενου <sup>1</sup>O<sub>2</sub> και ενός φουρανίου παράγεται ένα ενδοϋπεροξειδίο,<sup>15</sup> το οποίο σε κατάλληλο πυρηνόφιλο διαλύτη (αλκοόλη)<sup>16,17</sup> ή παρουσία κατάλληλου υποκαταστάτη<sup>20,21</sup> μετασχηματίζεται σε υδροϋπεροξειδίο, καταβλήθηκε προσπάθεια για τη βελτιστοποίηση της μετατροπής του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου αυτού στο αντίστοιχο γ-αλκοξυ-Δ<sup>α,β</sup>-βουτενολίδιο (Σχήμα 7). Για την επίτευξη του σκοπού αυτού διερευνήθηκε η δυνατότητα χρήσης μίας βάσης ή/και μίας θειόλης.<sup>22</sup>

Scheme 7a



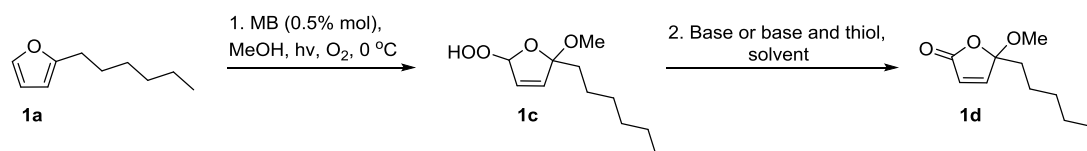
Scheme 7b



**Σχήμα 7.** Πορεία σύνθεσης  $\gamma$ -αλκοξυ-βουτενολιδίων από υποκατεστημένα φουράνια. 7a: Φουρανικά υποστρώματα με υποκαταστάτη στη θέση 2 που δε φέρει υδροξυλομάδα. 7b: Φουρανικά υποστρώματα με υποκαταστάτη στη θέση 2 που φέρει υδροξυλομάδα οδηγούν στη σύνθεση  $\gamma$ -σπειροακεταλικών βουτενολιδίων.

### 3. Ανάλυση-Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Το υπόστρωμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση των συνθηκών υπό τις οποίες το ενδιάμεσο **C** μπορεί να μετατραπεί στο προϊόν **D** ήταν το 2-εξυλοφουράνιο (**1a**). Τα πειράματα που διενεργήθηκαν με αυτό το υπόστρωμα για την βελτιστοποίηση του δεύτερου σταδίου (μετατροπή του **1c** στο **1d**) συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

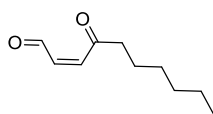


Entry	sm	base	EtSH	solvent	time	conv (%) <sup>[a]</sup>	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>1a</b> (50 mM)	4 equiv. n-BuNH <sub>2</sub>	-	MeOH	24 h	100	NM
2		4 equiv. MeNH <sub>2</sub>	-	MeOH	24 h	20	NM
3		4 equiv. NH <sub>3</sub>	-	MeOH	24 h	46	NM
4 <sup>[c]</sup>		4 equiv. NH <sub>3</sub>	-	MeOH	24 h	75	NM
5 <sup>[d]</sup>		4 equiv. NH <sub>3</sub>	-	MeOH	24 h	100	NM
6		8 equiv. NH <sub>3</sub>	-	MeOH	24 h	52	NM
		+ 8 equiv. NH <sub>3</sub> <sup>[c]</sup>	-	MeOH	24 h	100	
7		4 equiv. NH <sub>3</sub>	1 equiv.	MeOH	1.5 h	100	45
8		4 equiv. NH <sub>3</sub>	1 equiv.	CH <sub>3</sub> CN	25 min	100	NM
9		4 equiv. NH <sub>3</sub>	1 equiv.	i-PrOH	25 min	100	48
10		2 equiv. NH <sub>3</sub>	1 equiv.	MeOH	3 h	100	45
11		2 equiv. NH <sub>3</sub>	1.5 equiv.	MeOH	3 h	100	NM
12		4 equiv. NH <sub>3</sub>	0.8 equiv.	i-PrOH	25 min	100	56
<b>13</b>	<b>4 equiv. NH<sub>3</sub></b>	<b>0.8 equiv.</b>	<b>MeOH</b>	<b>25 min</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	

**Πίνακας 1.** Πειράματα εύρεσης βέλτιστων συνθηκών για την μετατροπή του ενδιάμεσου **1c** στο προϊόν **1d**. [a] Μετρήθηκαν από τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των crude. [b] Μετρήθηκε μετά από χρωματογραφίας στήλης. NM: Not measured. [c] 200 mM για το δεύτερο στάδιο μετά από κατάλληλη συμπύκνωση. [d] 500 mM για το δεύτερο στάδιο μετά από κατάλληλη συμπύκνωση.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, τα πρώτα πειράματα που διενεργήθηκαν με το υπόστρωμα **1a** περιλάμβαναν τη χρήση μόνο βάσης στο δεύτερο στάδιο (entries 1-6). Αρχικά, με την προσθήκη n-BuNH<sub>2</sub> (entry 1), το ενδιάμεσο υδροϋπεροξειδίου **1c** δεν μετατράπηκε αποδοτικά στο βουτενολίδιο **1d**, αφού σχηματίστηκε πληθώρα παραπροϊόντων σε μεγάλες ποσότητες. Έπειτα, η προσθήκη MeNH<sub>2</sub> (entry 2), οδήγησε επίσης σε σχηματισμό πολλών παραπροϊόντων, ενώ ακόμα και μετά από 24 h αντέδρασε μόνο το 20% του υδροϋπεροξειδίου **1c**. Με την προσθήκη NH<sub>3</sub> (entry 3), η αντίδραση ήταν πολύ πιο καθαρή, αφού δεν υπήρχαν άλλα προϊόντα εκτός από το επιθυμητό. Παρόλα αυτά, η αντίδραση δεν ολοκληρώθηκε σε 24 h, αφού σε αυτό το χρονικό διάστημα αντέδρασε το 46% του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου **1c**. Για αυτόν τον λόγο επιλέξαμε στη συνέχεια να διερευνήσουμε περαιτέρω την δυνατότητα της NH<sub>3</sub> να μας οδηγήσει στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Στα πλαίσια της διερεύνησης αυτής διεξήχθησαν πειράματα για την μελέτη της επίδρασης της

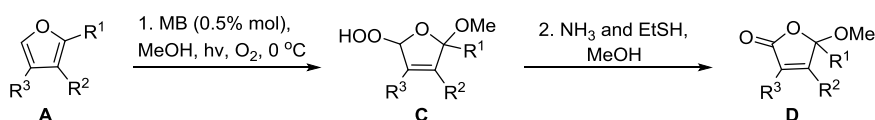
συγκέντρωσης του υποστρώματος ή/και των ισοδυνάμων της  $\text{NH}_3$  (entries 4-6). Τα πειράματα αυτά μας έδειξαν ότι η αποκλειστική χρήση  $\text{NH}_3$  για την παραλαβή του επιθυμητού βουτενολιδίου **1d** χωρίς την παρουσία σημαντικής ποσότητας παραπροϊόντων δεν ήταν δυνατή. Ως εκ τούτου, προχωρήσαμε στη συνδυαστική χρήση  $\text{NH}_3$  και μίας θειόλης, της EtSH.<sup>22</sup> Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η χρήση 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 1 equiv. EtSH σε διαλύτη MeOH είχε σαν αποτέλεσμα τη μετατροπή του **1c** στο **1d** σε 1.5 h και με απόδοση 45% λόγω σχηματισμού παραπροϊόντος (entry 7). Στα πλαίσια των προσπαθειών μείωσης του παραπροϊόντος αυτού δοκιμάστηκε η χρήση των διαλυτών  $\text{CH}_3\text{CN}$  και *i*-PrOH (entries 8 και 9 αντίστοιχα), διατηρώντας σταθερά τα ισοδύναμα της  $\text{NH}_3$  και της EtSH σε σχέση με την περίπτωση του entry 7. Αυτό που παρατηρήθηκε στην περίπτωση του  $\text{CH}_3\text{CN}$  ήταν η διάνοιξη του δακτυλίου προς σχηματισμό αλδεϋδικού παραπροϊόντος, οπότε ο διαλύτης αυτός απορρίφθηκε, ενώ στην περίπτωση της *i*-PrOH παρατηρήθηκε μία ελαφριά βελτίωση σε σχέση με την MeOH, αφού το προϊόν **1d** απομονώθηκε με απόδοση 48%, λόγω της παρουσίας του ίδιου παραπροϊόντος με την περίπτωση του entry 7. Ακολούθησαν πειράματα σε διαλύτη MeOH ξανά, στα οποία μεταβλήθηκαν τα ισοδύναμα της  $\text{NH}_3$  ή και της EtSH (entries 10 και 11), το αποτέλεσμα των οποίων ήταν η μετατροπή του **1c** σε **1d** και παραπροϊόν, ίδιο με αυτό των entries 7 και 9. Ωστόσο, από την αντιπαραβολή των δύο πειραμάτων αυτών και συγκεκριμένα από την αύξηση της ποσότητας του παραπροϊόντος στην περίπτωση του 1.5 equiv. EtSH σε σχέση με το 1 equiv. EtSH, αντιληφθήκαμε ότι μάλλον η ποσότητα της EtSH που χρησιμοποιείται σχετίζεται με την ποσότητα του παραπροϊόντος που σχηματίζεται. Μάλιστα, υποθέσαμε ότι είναι πιθανό η  $\text{NH}_3$  να αποπρωτονιώνει την EtSH, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του ανιόντος της τελευταίας και επακόλουθη πυρηνόφιλη προσβολή σε ένα από τα ηλεκτρονιόφιλα κέντρα άνθρακα της ανοικτής μορφής που απεικονίζεται στο Σχήμα 8.



**Σχήμα 8.** Ανοικτή ενδιάμεση μορφή που πιθανώς προσβάλλεται από το ανιόν της EtSH προς σχηματισμό παραπροϊόντος.

Έχοντας λοιπόν παρατηρήσει ότι μάλλον η EtSH ευθύνεται για το παραπροϊόν και ότι η *i*-PrOH ενδεχομένως να αποτελεί βελτίωση σε σχέση με την MeOH, διεξήχθη πείραμα με 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH σε διαλύτη *i*-PrOH (entry 12). Το αποτέλεσμα ήταν η ολοκλήρωση της αντίδρασης σε 25 min και η σημαντική ελάττωση του παραπροϊόντος, με αποτέλεσμα την αύξηση της απόδοσης στο 56%. Τέλος, η χρήση 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη MeOH και η αντίδραση ολοκληρώθηκε και πάλι στα 25

min και με απόδοση 60% (entry 13). Έχοντας λοιπόν βελτιστοποιήσει τις συνθήκες μετατροπής του υποστρώματος **1a** στο προϊόν **1d**, αναφορικά με το δεύτερο στάδιο, προχωρήσαμε στην εφαρμογή των πειραματικών συνθηκών αυτών σε μία σειρά άλλων υποστρωμάτων. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.



- 2a: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
 3a: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
 4a: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
 5a: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>  
 6a: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H

Entry	sm <sup>[a]</sup>	NH <sub>3</sub>	EtSH	time	conv (%) <sup>[b]</sup>	yield (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>2a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	25 min	100	65
2	<b>3a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	25 min	100	61
3	<b>4a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	25 min	100	NM
<b>4</b>		<b>4 equiv.</b>	<b>0.6 equiv.</b>	<b>1 h</b>	<b>100</b>	<b>58</b>
5	<b>5a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	24 h	80	NM
6		4 equiv.	1 equiv.	72 h	100	NM
<b>7</b>		<b>4 equiv.</b>	<b>1.5 equiv.</b>	<b>1.5 h</b>	<b>100</b>	<b>49</b>
8	<b>6a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	24 h	100	67

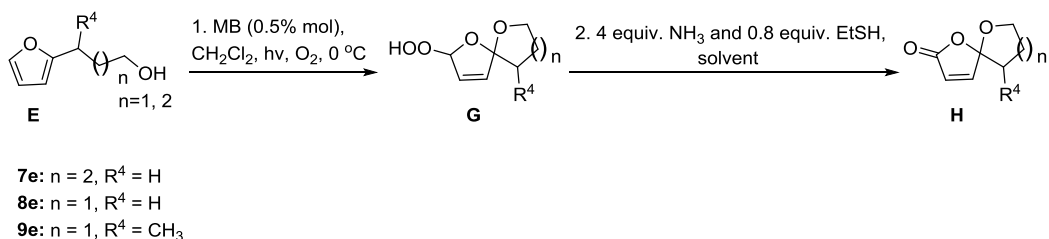
**Πίνακας 2.** Εφαρμογή των βέλτιστων συνθηκών για το δεύτερο στάδιο στα υποστρώματα **2a-6a** και απαραίτητες τροποποιήσεις στις συνθήκες αυτές. [a] Συγκέντρωση υποστρώματος: 50 mM. [b] Μετρήθηκαν από τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των crude. [c] Μετρήθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης. NM: Not measured.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, τα υποστρώματα **2a** και **3a** συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο με το υπόστρωμα **1a** αναφορικά με τα ισοδύναμα NH<sub>3</sub> και EtSH, τον χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της αντίδρασης και την παρουσία μικρής ποσότητας παραπροϊόντος (entries 1 και 2). Από το γεγονός αυτό εξάγεται το συμπέρασμα ότι η παρουσία αλογόνου (ιωδίου) στον υποκαταστάτη R<sup>1</sup> καθώς και μικρές τροποποιήσεις του μήκους της αλυσίδας του υποκαταστάτη R<sup>1</sup> δεν επηρεάζουν την αντίδραση. Προχωρώντας στο υπόστρωμα **4a**, επειδή παρατηρήθηκε ότι χρησιμοποιώντας 4 equiv. NH<sub>3</sub> και 0.8 equiv. EtSH (entry 3) σχηματίζεται περισσότερο παραπροϊόν από ότι με τα υποστρώματα **1a-3a**, διεξήχθη πείραμα όπου η ποσότητα της EtSH μειώθηκε στα 0.6 equiv. (entry 4). Το αποτέλεσμα ήταν η ελάττωση της ποσότητας παραπροϊόντος σε σημαντικό βαθμό με ταυτόχρονη αύξηση του χρόνου αντίδρασης στην 1 h. Έχοντας μελετήσει έναν αριθμό

μονοϋποκατεστημένων υποστρωμάτων (**1a-4a**), εξετάστηκαν στη συνέχεια κάποια διυποκατεστημένα υποστρώματα. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε ένα φουράνιο που φέρει υποκαταστάτες στις θέσεις 2 και 4 (**5a**) και ένα φουράνιο που φέρει υποκαταστάτες στις θέσεις 2 και 3 (**6a**). Αναφορικά με το υπόστρωμα **5a**, όταν αυτό υποβλήθηκε στις βελτιστοποιημένες συνθήκες (entry 5), η αντίδραση δεν ολοκληρώθηκε στις 24 h. Για αυτόν τον λόγο πραγματοποιήθηκαν δύο επιπλέον πειράματα αυξάνοντας την ποσότητα της EtSH στο 1 equiv. (entry 6) και στο 1.5 equiv. (entry 7). Με τη χρήση 1 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 72 h, ενώ με τη χρήση 1.5 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1.5 h. Και στις δύο περιπτώσεις ανιχνεύθηκαν παραπλήσιες ποσότητες παραπροϊόντος, οπότε σαν βέλτιστες συνθήκες θεωρήθηκαν αυτές του entry 7. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι με αυτό το υπόστρωμα παρατηρήθηκε αύξηση της ποσότητας του παραπροϊόντος, κάτι που αποτυπώθηκε άλλωστε και στην απόδοση (49%). Σχετικά με το υπόστρωμα **6a**, όταν αυτό υποβλήθηκε στις βελτιστοποιημένες συνθήκες, η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 24 h και δεν έδωσε παραπροϊόν (entry 8). Από την εξέταση λοιπόν των υποστρωμάτων **5a** και **6a** φάνηκε ότι τα διυποκατεστημένα υποστρώματα απαιτούν περισσότερο χρόνο για να μετατραπούν σε προϊόντα, κάτι που ενδεχομένως οφείλεται σε παράγοντες στερεοχημικής παρεμπόδισης.

Έχοντας ολοκληρώσει τη μελέτη των υποστρωμάτων **1a-6a**, ακολούθησε διερεύνηση της δυνατότητας παραλαβής των γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων **7h-9h** από τα φουράνια **7e-9e**. Για να αποφευχθεί ο ανταγωνισμός ανάμεσα στις διαδικασίες της διαμοριακής και της ενδομοριακής πυρηνόφιλης προσβολής προς διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδιακού ενδιάμεσου τύπου **F** (Σχήμα 7b), το στάδιο της φωτοοξείδωσης πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> αντί για MeOH. Έπειτα από μία σειρά πειραμάτων βελτιστοποίησης του σταδίου της φωτοοξείδωσης, καταλήξαμε στα 1.25 min ως απαιτούμενο χρόνο φωτοοξείδωσης για το υπόστρωμα **7e** και στο 1 min ως απαιτούμενο χρόνο φωτοοξείδωσης για τα υποστρώματα **8e** και **9e**. Αναφορικά με το δεύτερο στάδιο, τα αποτελέσματα της διερεύνησης των κατάλληλων συνθηκών για τον σχηματισμό των γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων **7h-9h** από τα ενδιάμεσα υδροϋπεροξείδια **7g-9g** παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

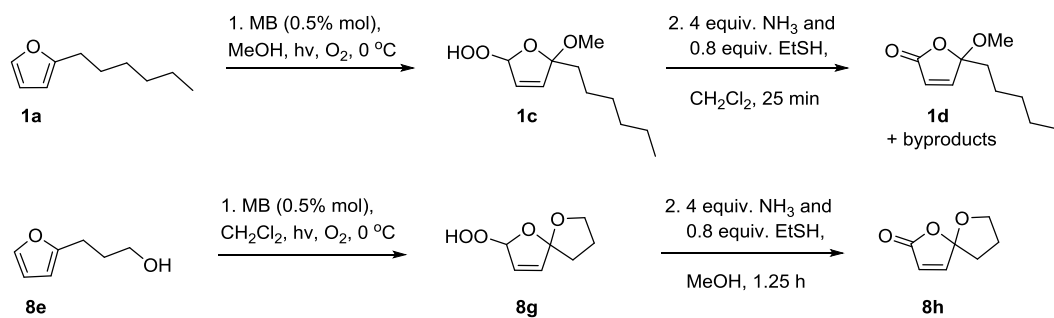




Entry	sm <sup>[a]</sup>	NH <sub>3</sub>	EtSH	solvent	time	conv (%) <sup>[b]</sup>	yield (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>7e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	100	48
2	<b>8e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 min	100	53
3	<b>9e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 h	100	NM
4		<b>4 equiv.</b>	<b>0.8 equiv.</b>	<b>MeOH</b>	<b>5 h</b>	<b>100</b>	<b>51</b>

**Πίνακας 3.** Εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για τα υποστρώματα **7e-9e** αναφορικά με το δεύτερο στάδιο. [a] Συγκέντρωση υποστρώματος: 50 mM. [b] Μετρήθηκαν από τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των crude. [c] Μετρήθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης. NM: Not measured.

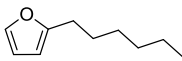
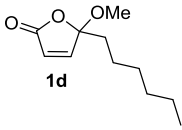
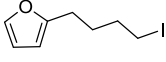
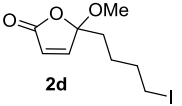
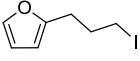
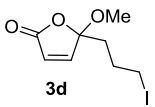
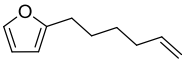
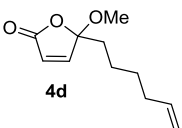
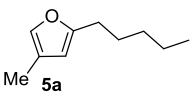
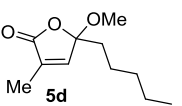

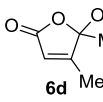
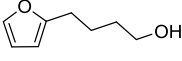
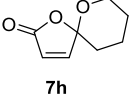
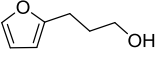
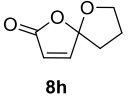
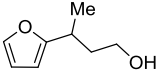
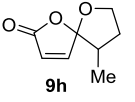
Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, η χρήση 4 equiv. NH<sub>3</sub> και 0.8 equiv. EtSH σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> για την παραλαβή του **7h** από το **7e**, είχε σαν αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της αντίδρασης σε 3 h και την παρουσία μικρής ποσότητας παραπροϊόντος (entry 1). Προχωρώντας στο υπόστρωμα **8e**, η χρήση 4 equiv. NH<sub>3</sub> και 0.8 equiv. EtSH σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> είχε σαν αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της αντίδρασης σε 25 min και την παρουσία και πάλι μικρής ποσότητας παραπροϊόντος (entry 2). Στην περίπτωση του υποστρώματος **9e**, η χρήση 4 equiv. NH<sub>3</sub> και 0.8 equiv. EtSH σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> είχε σαν αποτέλεσμα η αντίδραση να ολοκληρωθεί σε 5 h παρουσία μικρής ποσότητας παραπροϊόντος (entry 3). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η χρήση του CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> σαν διαλύτη είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό κάποιων οξειδωμένων παραπροϊόντων της EtSH, τα οποία δεν ήταν δυνατόν να απομακρυνθούν από το προϊόν **9h**. Επειδή λοιπόν τα οξειδωμένα αυτά αιθανοθειολικά παραπροϊόντα δεν σχηματίζονταν όταν σαν διαλύτης είχε χρησιμοποιηθεί η MeOH (υποστρώματα **1a-6a**), το πείραμα πραγματοποιήθηκε διεξάγοντας το δεύτερο βήμα σε διαλύτη MeOH (entry 4). Το αποτέλεσμα ήταν ότι η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 5 h απουσία των οξειδωμένων αυτών παραπροϊόντων.



**Σχήμα 9.** Πειράματα μελέτης της επίδρασης του διαλύτη στην απόδοση.

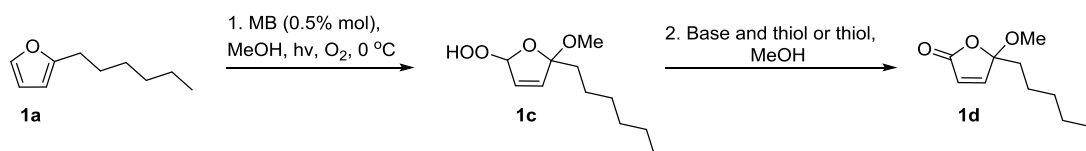
Η μελέτη των υποστρωμάτων **7e-9e** έδειξε ότι η οξείδωση των ενδιαμέσων τύπου **G** προς τα βουτενολίδια τύπου **H** είναι εφικτό να λάβει χώρα τόσο σε διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  όσο και σε διαλύτη  $\text{MeOH}$ . Το γεγονός αυτό υπήρξε αφορμή για την διεξαγωγή δύο επιπλέον πειραμάτων σχετικά με την χρήση των διαλυτών (Σχήμα 9). Τα πειράματα αυτά είχαν σαν στόχο την διαπίστωση τυχόν μεταβολών (βελτιώσεων) στις αποδόσεις. Στην περίπτωση λοιπόν του υποστρώματος **1a**, η διεξαγωγή του δεύτερου βήματος σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv.  $\text{EtSH}$ , είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλέον παραπροϊόντων. Αναφορικά με το υπόστρωμα **8e**, η διεξαγωγή του δεύτερου βήματος σε  $\text{MeOH}$ , χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv.  $\text{EtSH}$ , είχε σαν αποτέλεσμα την παραλαβή του προϊόντος **8h** σε απόδοση 46%, έναντι του 53% που λήφθηκε όταν το δεύτερο βήμα πραγματοποιήθηκε σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Κατά τον τρόπο αυτόν συμπεράναμε ότι η αλλαγή του διαλύτη από  $\text{MeOH}$  σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  για τα υποστρώματα **1a-6a** ανάμεσα στο πρώτο και στο δεύτερο στάδιο δε θα ήταν ωφέλιμη ως προς τη βελτίωση των αποδόσεων.

Συνοψίζοντας, οι βέλτιστες συνθήκες μετατροπής των υποστρωμάτων **1a-6a** και **7e-9e** στα προϊόντα **1d-6d** και **7h-9h** αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας  $\text{NH}_3$  και  $\text{EtSH}$  για το δεύτερο στάδιο, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 4.

substrate	NH <sub>3</sub>	EtSH	solvent	reaction time	product	yield
 <b>1a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	MeOH	25 min	 <b>1d</b>	60%
 <b>2a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	MeOH	25 min	 <b>2d</b>	65%
 <b>3a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	MeOH	25 min	 <b>3d</b>	61%
 <b>4a</b>	4 equiv.	0.6 equiv.	MeOH	1 h	 <b>4d</b>	58%
 <b>5a</b>	4 equiv.	1.5 equiv.	MeOH	1.5 h	 <b>5d</b>	49%
 <b>6a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	MeOH	24 h	 <b>6d</b>	67%
 <b>7e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	 <b>7h</b>	48%
 <b>8e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 min	 <b>8h</b>	53%
 <b>9e</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	MeOH	5 h	 <b>9h</b>	51%

**Πίνακας 4.** Βέλτιστες συνθήκες του δεύτερου σταδίου της σύνθεσης βουτενολιδίων από φουράνια.

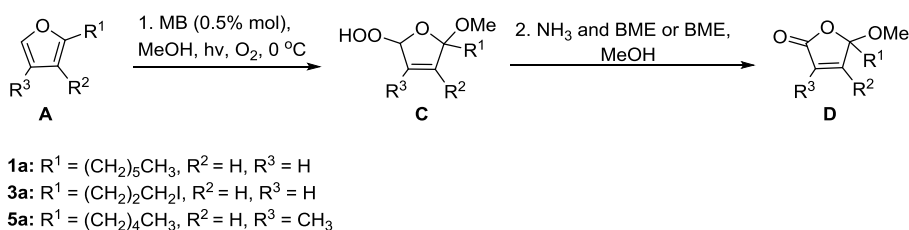
Με το πέρας της μελέτης όλων των υποστρωμάτων, διεξήχθησαν κάποια επιπλέον πειράματα για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τον μηχανισμό μετατροπής των ενδιάμεσων υδροϋπεροξειδίων **C** στα γ-μεθοξυ-βουτενολίδια **D**, χρησιμοποιώντας σαν υπόστρωμα το **1a**. Τα πειράματα αυτά παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 5.



Entry	sm	NH <sub>3</sub>	thiol	time	conv (%) <sup>[a]</sup>	yield (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	<b>1a</b> (50 mM)	4 equiv.	0.8 equiv. EtSH	1 h	62	NM
2		-	1.5 equiv. EtSH	1 h	0	NM
				3 h	0	
				24 h	19	
3		-	1.5 equiv. BME	1 h	30	72
				3 h	53	
				24 h	100	

**Πίνακας 5.** Μηχανιστικά πειράματα. [a] Μετρήθηκαν από τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των crude. [b] Μετρήθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης. NM: Not measured. [c] Πριν την προσθήκη της βάσης και της θειόλης έγινε αντικατάσταση της MeOH από νέα ποσότητα MeOH, μη κορεσμένης σε O<sub>2</sub> λόγω φωτοοξειδωσης, και απομάκρυνση του O<sub>2</sub> με Ar.

Αρχικά, τα πειράματα αυτά έδειξαν ότι το O<sub>2</sub> βοηθά στην επιτάχυνση της αντίδρασης (entry 1). Η αποκλειστική χρήση 1.5 equiv. EtSH έδειξε ότι ο ρόλος της NH<sub>3</sub> είναι κινητικός, ότι δηλαδή η NH<sub>3</sub> συνδράμει στην κινητική επιτάχυνση της αντίδρασης, αφού απουσία της ο ρυθμός της αντίδρασης ελαττώνεται σημαντικά (entry 2). Για την περαιτέρω επιβεβαίωση αυτού του συμπεράσματος, διεξήχθη ένα επιπλέον πείραμα, στο οποίο η EtSH αντικαταστάθηκε από την BME (β-μερκαπτοαιθανόλη, entry 3). Το πείραμα αυτό έδειξε ότι, σε αντίθεση με την αποκλειστική χρήση 1.5 equiv. EtSH, η αποκλειστική χρήση 1.5 equiv. BME οδηγεί σε ολοκλήρωση της αντίδρασης σε 24 h. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ναί μεν η αποκλειστική χρήση 1.5 equiv. BME απαιτεί σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τη συνδυαστική χρήση 4 equiv. NH<sub>3</sub> και 0.8 equiv. EtSH (entry 13 Πίνακα 1) για την ολοκλήρωση της αντίδρασης, αλλά οδηγεί σε αύξηση της απόδοσης στο 72% έναντι του 60%. Η αύξηση της απόδοσης αυτής αποδόθηκε στην απουσία παραπροϊόντος. Το αποτέλεσμα του πειράματος αυτού υπήρξε έναυσμα για τη διενέργεια μίας σειράς επιπρόσθετων πειραμάτων, τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και συζητούνται παρακάτω.



Entry	sm <sup>[a]</sup>	NH <sub>3</sub>	BME	time	conv (%) <sup>[b]</sup>	yield (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>1a</b>	4 equiv.	0.8 equiv.	5 h	100	NM
2	<b>3a</b>	-	<b>1.5 equiv.</b>	<b>24 h</b>	<b>100</b>	<b>89</b>
3	<b>5a</b>	-	1.5 equiv.	24 h	100	30

**Πίνακας 6.** Πειράματα με αντικείμενο τη διερεύνηση της δυνατότητας μετατροπής των ενδιάμεσων τύπου **C** σε προϊόντα τύπου **D** χρησιμοποιώντας BME. [a] Συγκέντρωση υποστρώματος: 50 mM. [b] Μετρήθηκαν από τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των crude. [c] Μετρήθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης. NM: Not measured.

Στον Πίνακα 5 φαίνεται ότι η αποκλειστική χρήση BME είναι πολύ πιο αποτελεσματική από άποψη χρόνου στη μετατροπή του ενδιάμεσου **1c** στο προϊόν **1d** (entry 3) από ότι η αποκλειστική χρήση EtSH (entry 2). Ωστόσο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, η συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και BME (entry 1) είναι σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH. Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ενδιάμεσο **3c**, όταν χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά 1.5 equiv. BME, μετατράπηκε στο προϊόν **3d** με απόδοση 89% (entry 2 Πίνακα 6), έναντι του 61% που λήφθηκε με τη συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH. Τέλος, σχετικά με το ενδιάμεσο **5c**, όταν χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά 1.5 equiv. BME για την μετατροπή του στο προϊόν **5d**, παρατηρήθηκε σχηματισμός παραπροϊόντος, το οποίο διέφερε από αυτό που εμφανίστηκε κατά την συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH. Η απόδοση με την οποία απομονώθηκε το βουτενολίδιο **5d** μετά την αποκλειστική χρήση BME ήταν ίση με 30% (entry 3 Πίνακα 6), παρατηρήθηκε δηλαδή ελάττωση σε σχέση με τη συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η αποκλειστική χρήση 1.5 equiv. BME για το δεύτερο στάδιο δύναται να οδηγήσει σε αυξημένες αποδόσεις για τα μονοϋποκατεστημένα υποστρώματα (όπως το **3a**) σε σχέση με τη συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH. Δε συμβαίνει ωστόσο το ίδιο με το διυποκατεστημένο υπόστρωμα **5a**.

Συνοψίζοντας, στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε one-pot σύνθεση, από απλά φουράνια, μίας σειράς γ-μεθοξυ-βουτενολιδίων με διάφορους τύπους υποκατάστασης, καθώς και κάποιων γ-σπειροακεταλικών βουτενολιδίων. Η σύνθεση αυτή αποτελείται από δύο στάδια. Το πρώτο από αυτά περιλαμβάνει τη χρήση του <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, ενώ το δεύτερο στηρίζεται είτε στη συνδυαστική χρήση NH<sub>3</sub> και EtSH ή στην αποκλειστική χρήση BME. Το γεγονός ότι η σύνθεση αυτή έγινε one-pot και χρησιμοποιώντας σαν αντιδραστήρια το φωτοχημικά

παραγόμενο  $^1\text{O}_2$  και την απλή βάση  $\text{NH}_3$  ή/και μία θειόλη σε θερμοκρασία δωματίου συνεπάγεται εξοικονόμηση χρόνου, διαλυτών και χημικών και καθιστά τη μέθοδο αυτή πρακτική, οικονομική και φιλική προς το περιβάλλον. Βέβαια, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι απαιτείται περισσότερη μελέτη για τη διαλεύκανση του μηχανισμού του δεύτερου σταδίου της μεθόδου καθώς και για τη βελτιστοποίηση των αποδόσεων που λαμβάνονται με συγκεκριμένα υποστρώματα.

## 4. Πειραματικό Μέρος

### 4.1 Γενικές Τεχνικές

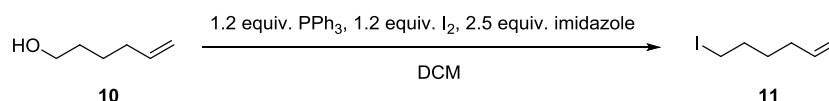
Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερες εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασία καθαρισμού. Η λάμπα ορατού φωτός που χρησιμοποιήθηκε στις φωτοοξειδώσεις ήταν τύπου xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν είτε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) ή με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR. Στην περίπτωση του TLC, η οπτική εμφάνιση πραγματοποιήθηκε σε πρώτο στάδιο με χρήση ακτινοβολίας UV, και σε δεύτερο στάδιο με εμβάπτιση των πλακιδίων του TLC σε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειικού δημητρίου (cerium (IV) sulfate), ακολουθούμενη από τοποθέτηση πάνω σε θερμαινόμενη πλάκα. Το διάλυμα εμφάνισης περιείχε  $\text{H}_2\text{O}$  (94 mL), π.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6 mL),  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})$  (1.0 g) και φωσφομολυβδαινικό οξύ (1.5 g). Ο καθαρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιήθηκε με υλικό πλήρωσης  $\text{SiO}_2$  (silica gel 60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) και καθορισμένο σύστημα διαλυτών έκλουσης, επιλεγμένο βάσει της πολικότητας των προϊόντων. Τα φάσματα NMR ( $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ ) λήφθηκαν σε όργανο Bruker AMX-500, το οποίο βαθμονομήθηκε με χρήση του δευτεριωμένου διαλύτη χλωροφόρμιο ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = απλή, d = διπλή, t = τριπλή, q = τετραπλή, m = πολλαπλή, td = τριπλή της διπλής, ddt = διπλή της διπλής της τριπλής, dq = διπλή της τετραπλής.

### 4.2 Πειραματική Διαδικασία

#### 4.2.1 Σύνθεση Φουρανίων

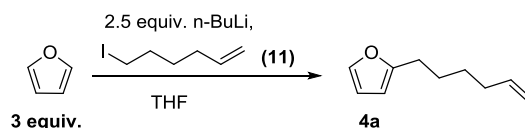
Τα φουράνια **1a**,<sup>23</sup> **2a**,<sup>24</sup> **3a**,<sup>24</sup> **5a**,<sup>25</sup> **7e**,<sup>26</sup> **8e**<sup>24</sup> και **9e**<sup>27</sup> συντέθηκαν σύμφωνα με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές μεθόδους. Το φουράνιο **4a** συντέθηκε όπως περιγράφεται παρακάτω, ενώ τέλος το φουράνιο **6a** ήταν εμπορικώς διαθέσιμο.

## 6-iodohex-1-ene (11)



Σε διάλυμα της αλκοόλης **10** (240  $\mu$ L, 2 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους 0 °C, προστέθηκαν PPh<sub>3</sub> (630 mg, 2.4 mmol) και I<sub>2</sub> (610 mg, 2.4 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 5 min. Στη συνέχεια προστέθηκε imidazole (340 mg, 5 mmol) στην ίδια θερμοκρασία. Το προκύπτον διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάδευση αυτού για 1.5 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η οποία διαπιστώθηκε μέσω TLC, στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε ένα κορεσμένο διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) και πραγματοποιήθηκε ανάδευση για 30 min. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν μεταξύ τους και η οργανική φάση ξηράνθηκε με χρήση Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) προς παραλαβή του ιωδιδίου **11** με τη μορφή υποκίτρινου ελαίου (327.6 mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.79 (ddt,  $J_1=17.0$  Hz,  $J_2=10.3$  Hz,  $J_3=6.7$  Hz, 1H), 5.02 (dq,  $J_1=17.0$  Hz,  $J_2=1.7$  Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.19 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 138.1, 115.0, 32.9, 32.6, 29.7, 6.8 ppm.

## 2-(hex-5-en-1-yl)furan (4a)



Σε διάλυμα φουρανίου (342  $\mu$ L, 4.7 mmol) σε άνυδρο THF (4.5 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους 0 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (2.44 mL, 1.6 M σε hexane, 3.9 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 min στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκε αργά διάλυμα του ιωδιδίου **11** (327.6 g, 1.56 mmol) σε άνυδρο THF (1.5 mL). Στη συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάδευση για 1 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η οποία διαπιστώθηκε μέσω TLC, στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (4 mL) και το προκύπτον μείγμα εκχυλίστηκε με Et<sub>2</sub>O (10 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε από την υδατική, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) προς παραλαβή του φουρανίου **4a** με τη μορφή υποκίτρινου ελαίου (163.8 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29 (dd,  $J_1=1.8$  Hz,  $J_2=0.8$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J_1=3.0$  Hz,  $J_2=1.8$  Hz, 1H), 5.97 (dd,  $J_1=3.0$  Hz,  $J_2=0.8$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J_1=17.0$  Hz,

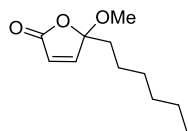
$J_2=10.3$  Hz,  $J_3=6.7$  Hz, 1H), 5.00 (dq,  $J_1=17.0$  Hz,  $J_2=1.7$  Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.63 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 156.3, 140.7, 138.7, 114.5, 110.0, 104.6, 33.5, 28.4, 27.8, 27.5 ppm.

#### 4.2.2 Σύνθεση $\gamma$ -αλκοξυ-βουτενολιδίων

##### Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των προϊόντων τύπου **D** ( $\gamma$ -μεθοξυ-βουτενολίδια **1d-6d**)

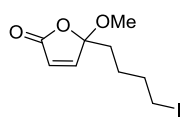
Ποσότητα φουρανικού υποστρώματος (**1a-6a**) ίση με 0.1 mmol ζυγίζεται σε vial, στο οποίο κατόπιν προστίθενται 0.2 mg (0.5% mol) του φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue. Το μείγμα διαλύεται σε 2 mL MeOH ( $C = 50$  mM) και το προκύπτον διάλυμα υποβάλλεται σε ακτινοβολία με ορατό φως και με ταυτόχρονη συνεχή διοχέτευση  $\text{O}_2$  στους  $0^\circ\text{C}$  για 2 min. Η ολοκλήρωση της φωτοοξειδωσης ελέγχεται με TLC. Έπειτα προστίθενται 4 equiv.  $\text{NH}_3$  (27  $\mu\text{L}$ ) και 0.6-1.5 equiv. EtSH (4.4-11.1  $\mu\text{L}$ ) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση στα 300 rpm σε θερμοκρασία δωματίου για 25 min-24 h. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με  $^1\text{H NMR}$ . Ακολουθεί απομόνωση του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας silica gel σαν στατική φάση και μείγμα petroleum ether/EtOAc κατάλληλης αναλογίας σαν κινητή φάση, στο οποίο έχουν προστεθεί μερικές σταγόνες  $\text{Et}_3\text{N}$  για την εξουδετέρωση της οξύτητας της στατικής φάσης.

##### 5-hexyl-5-methoxyfuran-2(5H)-one (**1d**)



Το προϊόν **1d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 25 min. Το προϊόν **1d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 50:1  $\rightarrow$  20:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (11.9 mg, 60%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.12$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 6H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0, 153.5, 124.8, 111.3, 51.1, 37.0, 31.5, 29.1, 23.2, 22.5, 14.0$  ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ , 221.1148; found 221.1145.

##### 5-(4-iodobutyl)-5-methoxyfuran-2(5H)-one (**2d**)

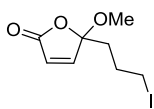


Το προϊόν **2d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 25 min. Το προϊόν **2d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 25:1  $\rightarrow$  20:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (19.2 mg, 65%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.14$  (d,  $J = 5.7$  Hz,



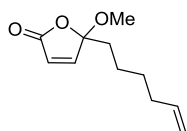
1H), 6.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.7, 153.3, 125.0, 110.8, 51.1, 35.9, 33.0, 24.3, 5.9$  ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}_3$ , 296.9982; found 296.9981.

#### 5-(3-iodopropyl)-5-methoxyfuran-2(5H)-one (3d)



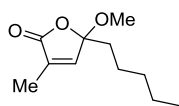
Το προϊόν **3d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 25 min. Το προϊόν **3d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 50:1  $\rightarrow$  20:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (17.2 mg, 61%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.5, 153.2, 125.1, 110.2, 51.2, 38.1, 27.2, 5.7$  ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{INaO}_3$ , 304.9645; found 304.9644.

#### 5-(hex-5-en-1-yl)-5-methoxyfuran-2(5H)-one (4d)



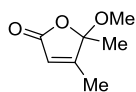
Το προϊόν **4d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.6 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1 h. Το προϊόν **4d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether  $\rightarrow$  petroleum ether : EtOAc = 30:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (11.4 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.12$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.77 (ddt,  $J_1 = 16.9, J_2 = 10.2, J_3 = 6.6$  Hz, 1H), 4.99 (dq,  $J_1 = 17.1, J_2 = 1.9$  Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.9, 153.5, 138.4, 124.8, 114.7, 111.2, 51.1, 36.8, 33.4, 28.7, 22.7$  ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$ , 197.1172; found 197.1170.

#### 5-methoxy-3-methyl-5-pentylfuran-2(5H)-one (5d)



Το προϊόν **5d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 1.5 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 1.5 h. Το προϊόν **5d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 50:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (9.7 mg, 49%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.71$  (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.96 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.5, 145.9, 133.7, 109.2, 50.9, 37.2, 31.7, 23.0, 22.4, 13.9, 10.5$  ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ , 199.1329; found 199.1326.

### 5-methoxy-4,5-dimethylfuran-2(5H)-one (6d)

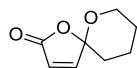


Το προϊόν **6d** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Χρησιμοποιώντας 4 equiv.  $\text{NH}_3$  και 0.8 equiv. EtSH η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 24 h. Το προϊόν **6d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether  $\rightarrow$  petroleum ether : EtOAc = 25:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (9.5 mg, 67%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.88 (q,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.00 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.8, 166.0, 119.1, 109.2, 50.6, 22.4, 12.4 ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$ , 143.0703; found 143.0704.

### Γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των προϊόντων τύπου **H** ( $\gamma$ -σπειροακεταλικά βουτενολίδια **7h-9h**)

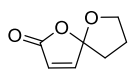
Ποσότητα φουρανικού υποστρώματος (**7e-9e**) ίση με 0.1 mmol ζυγίζεται σε vial, στο οποίο κατόπιν προστίθενται 0.2 mg (0.5% mol) του φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue. Το μείγμα διαλύεται σε 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $C$  = 50 mM) και το προκύπτον διάλυμα υποβάλλεται σε ακτινοβόληση με ορατό φως και με ταυτόχρονη συνεχή διοχέτευση  $\text{O}_2$  στους  $0^\circ\text{C}$  για 1 min ή για 1.25 min. Η ολοκλήρωση της φωτοοξειδωσης ελέγχεται με TLC. Έπειτα προστίθενται 4 equiv.  $\text{NH}_3$  (27  $\mu\text{L}$ ) και 0.8 equiv. EtSH (5.9  $\mu\text{L}$ ) στον ίδιο διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ή γίνεται αντικατάσταση του διαλύτη με MeOH και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση στα 300 rpm σε θερμοκρασία δωματίου για 25 min-5 h. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με  $^1\text{H NMR}$ . Ακολουθεί απομόνωση του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας silica gel σαν στατική φάση και μείγμα petroleum ether/EtOAc κατάλληλης αναλογίας σαν κινητή φάση, στο οποίο έχουν προστεθεί μερικές σταγόνες  $\text{Et}_3\text{N}$  για την εξουδετέρωση της οξύτητας της στατικής φάσης.

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



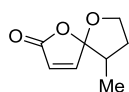
Το προϊόν **7h** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω, με τη φωτοοξειδωση να διαρκεί 1.25 min και με το δεύτερο στάδιο να πραγματοποιείται σε διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  και να απαιτεί 3 h. Το προϊόν **7h** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  15:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (7.4 mg, 48%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (td,  $J_1$  = 11.5,  $J_2$  = 3.3 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.5, 154.2, 123.0, 106.8, 65.0, 32.1, 24.1, 19.0 ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$ , 155.0703; found 155.0703.

### 1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-en-2-one (**8h**)



Το προϊόν **8h** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω, με τη φωτοοξειδωση να διαρκεί 1 min και με το δεύτερο στάδιο να πραγματοποιείται σε διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  και να απαιτεί 25 min. Το προϊόν **8h** καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 25:1 → 15:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (7.4 mg, 53%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (td,  $J_1$  = 8.6,  $J_2$  = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9, 151.8, 124.3, 114.5, 70.6, 35.4, 24.2 ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3$ , 141.0546; found 141.0549.

### 9-methyl-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-en-2-one (**9h**)



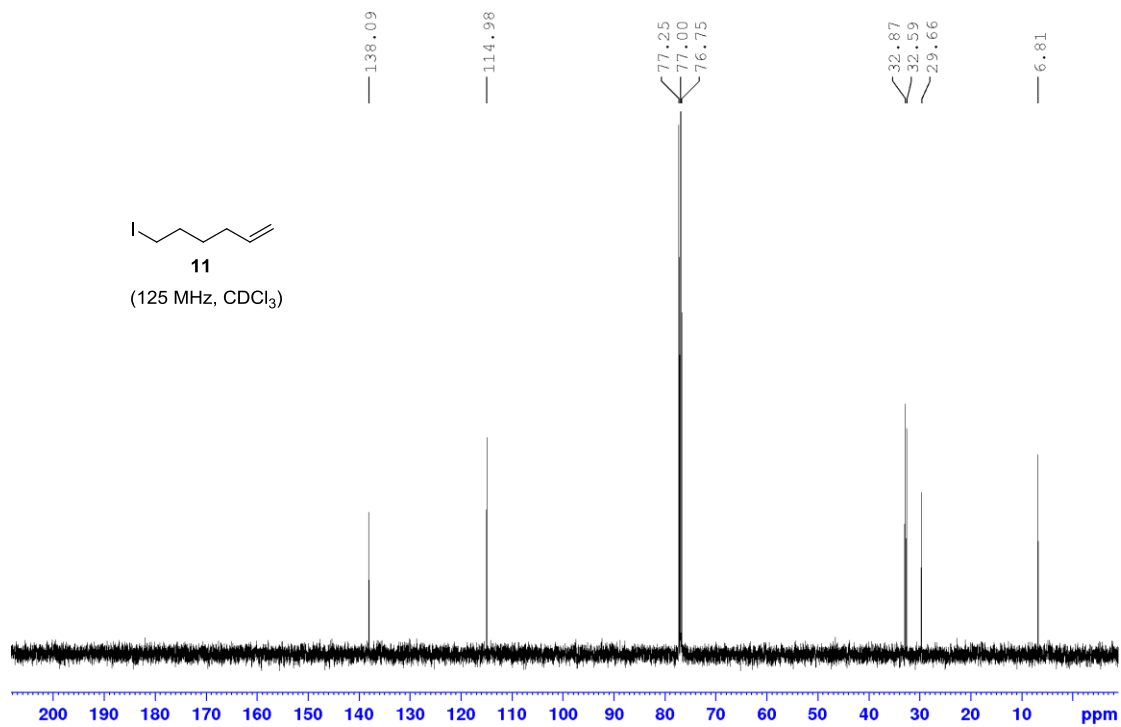
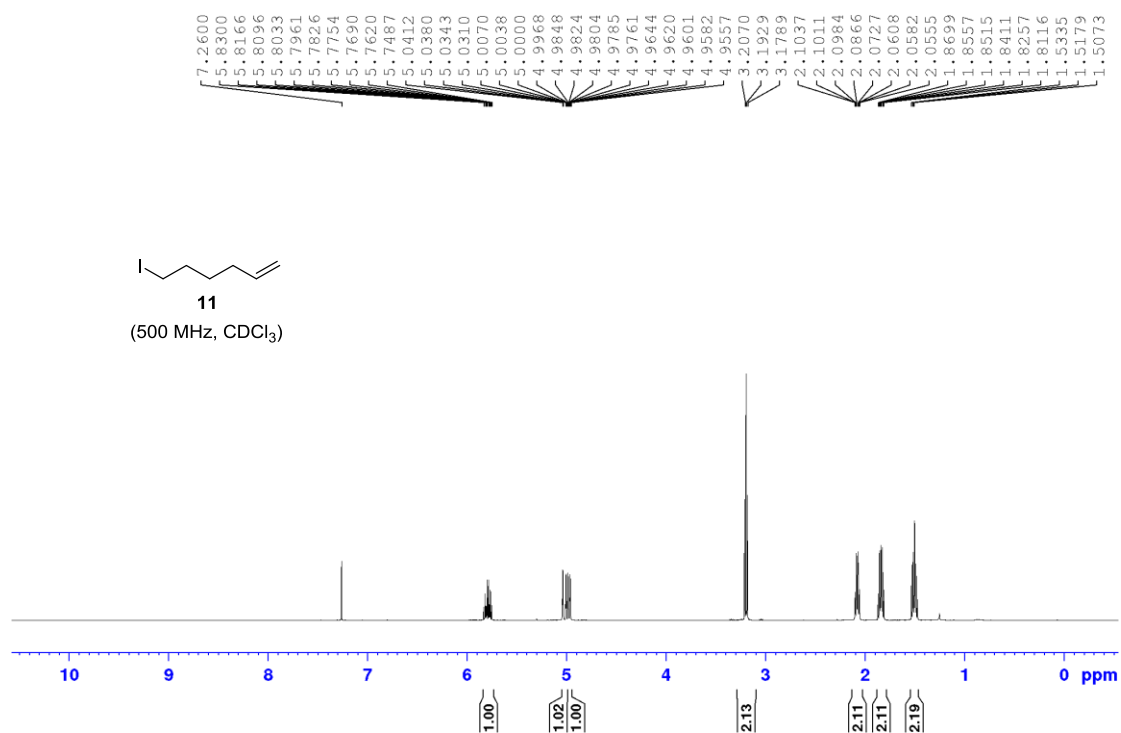
Το προϊόν **9h** συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω, με τη φωτοοξειδωση να διαρκεί 1 min και με το δεύτερο στάδιο να πραγματοποιείται σε διαλύτη MeOH και να απαιτεί 5 h. Το προϊόν **9h** (μείγμα δύο διαστερομερών σε αναλογία 3/2) καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether : EtOAc = 16:1 → 14:1) προς παραλαβή υποκίτρινου ελαίου (7.9 mg, 51%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.17 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 7.03 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 6.18 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 6.18 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 4.26-4.16 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές, 1H για το κύριο ισομερές), 4.03 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 2.59-2.48 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 2.36 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 2.26 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.99 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.78 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 0.99 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H για το κύριο ισομερές) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.0 (κύριο), 169.9 (δευτερεύον), 151.2 (κύριο), 150.4 (δευτερεύον), 125.1 (κύριο), 125.0 (δευτερεύον), 117.1 (δευτερεύον), 115.4 (κύριο), 69.2 (δευτερεύον), 69.1 (κύριο), 42.2 (δευτερεύον), 41.2 (κύριο), 32.3 (δευτερεύον), 31.6 (κύριο), 16.4 (δευτερεύον), 11.6 (κύριο) ppm. HRMS (TOF ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$ , 155.0703; found 155.0704.

### Εναλλακτική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των προϊόντων **1d**, **3d** και **5d**

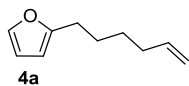
Όμοια με τη γενική πειραματική διαδικασία για τη σύνθεση των προϊόντων **1d-6d**, με τη διαφορά ότι στο δεύτερο στάδιο χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά 1.5 equiv. BME (10.5  $\mu\text{L}$ ,  $\beta$ -μερκαπτοαιθανόλη) και η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 24 h. Επιπλέον, προτού διεξαχθεί ο καθαρισμός των προϊόντων με χρωματογραφία στήλης, προηγήθηκε εκχύλιση με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  σαν οργανική φάση και νερό (4 x 2 mL), διαχωρισμός της οργανικής φάσης από την υδατική, ξήρανση της οργανικής φάσης με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , φιλτράρισμα και συμπύκνωση υπό κενό. Αναφορικά με την εκχύλιση, αυτή αποσκοπούσε στην απομάκρυνση των οξειδωμένων

παραπροϊόντων της ΒΜΕ, τα οποία λόγω της παρουσίας υδροξυλομάδας σε αυτά είναι πολύ πολικά. Ακολουθώντας την πειραματική μέθοδο αυτή, το βουτενολίδιο **1d** συντέθηκε με απόδοση 72% (14.3 mgr), το βουτενολίδιο **3d** με απόδοση 89% (25.1 mgr), ενώ το βουτενολίδιο **5d** με απόδοση 30% (5.9 mgr).

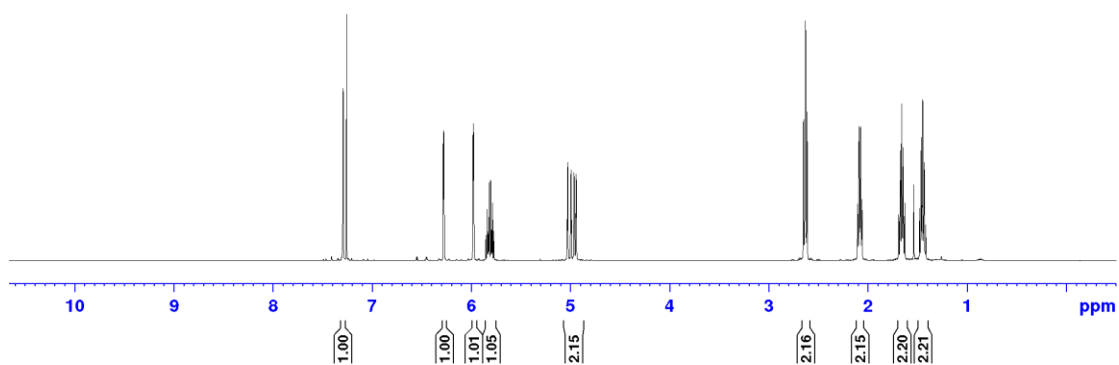
## 5. Παράρτημα NMR



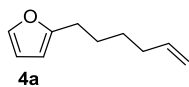
7.2974  
7.2961  
7.2939  
7.2925  
7.2600  
6.2801  
6.2764  
6.2740  
6.2702  
5.9783  
5.9766  
5.9720  
5.9704  
5.8358  
5.8152  
5.8017  
5.7945  
5.7812  
5.0297  
5.0264  
5.0225  
5.0193  
4.9954  
4.9922  
4.9883  
4.9851  
4.9631  
4.9608  
4.9586  
4.9567  
4.9543  
4.9428  
4.9404  
4.9383  
4.9363  
4.9339  
2.6440  
2.6290  
2.6138  
2.1062  
2.1036  
2.1010  
2.0895  
2.0744  
2.0631  
2.0605  
2.0580  
1.6897  
1.6747  
1.6592  
1.6439  
1.6286  
1.4777  
1.4621  
1.4522  
1.4474  
1.4358  
1.4320  
1.4172



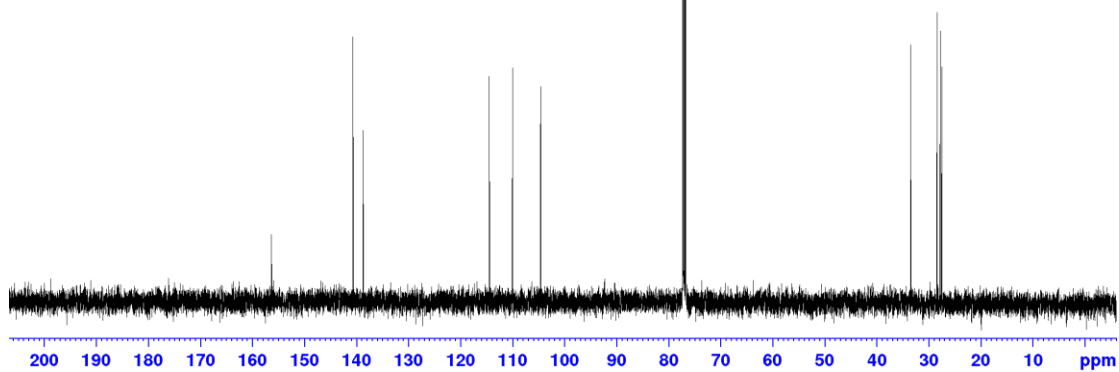
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

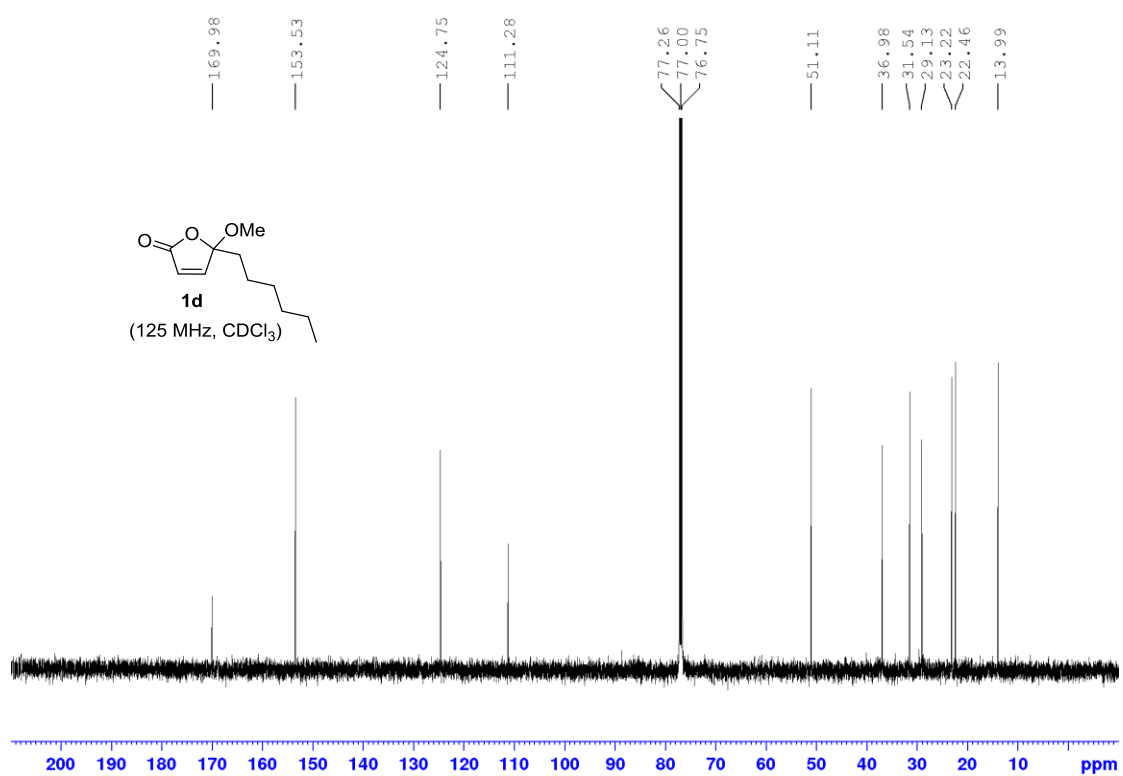
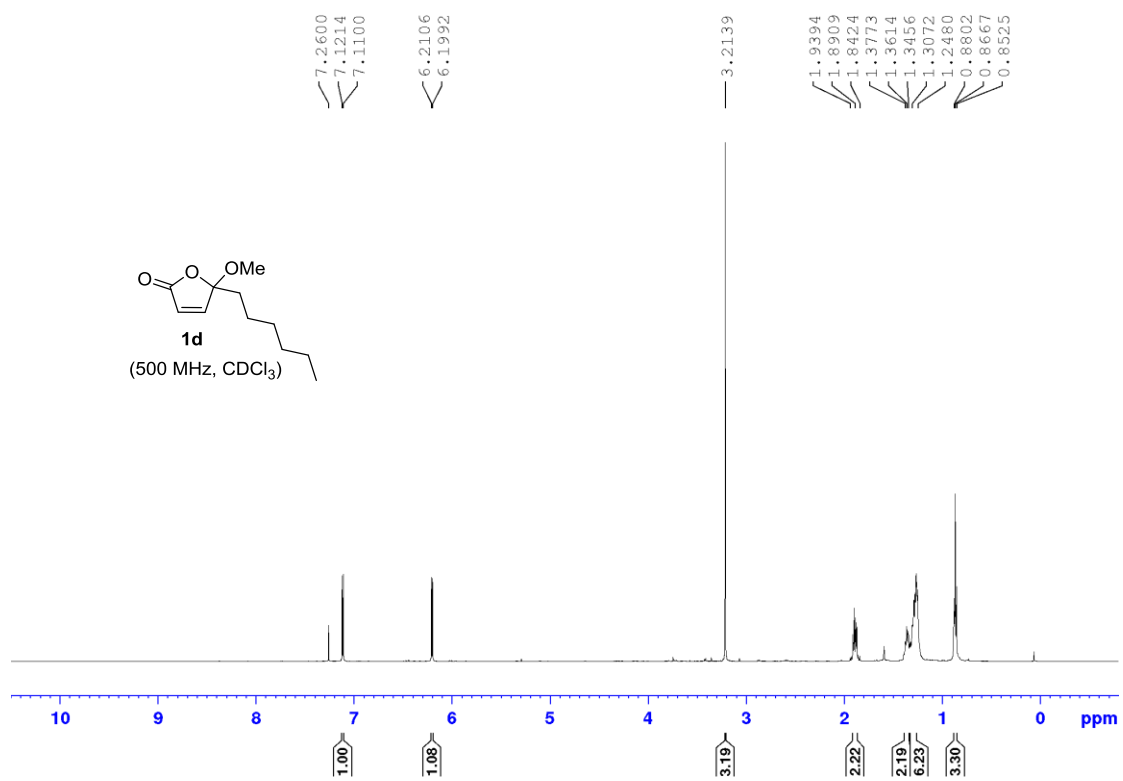


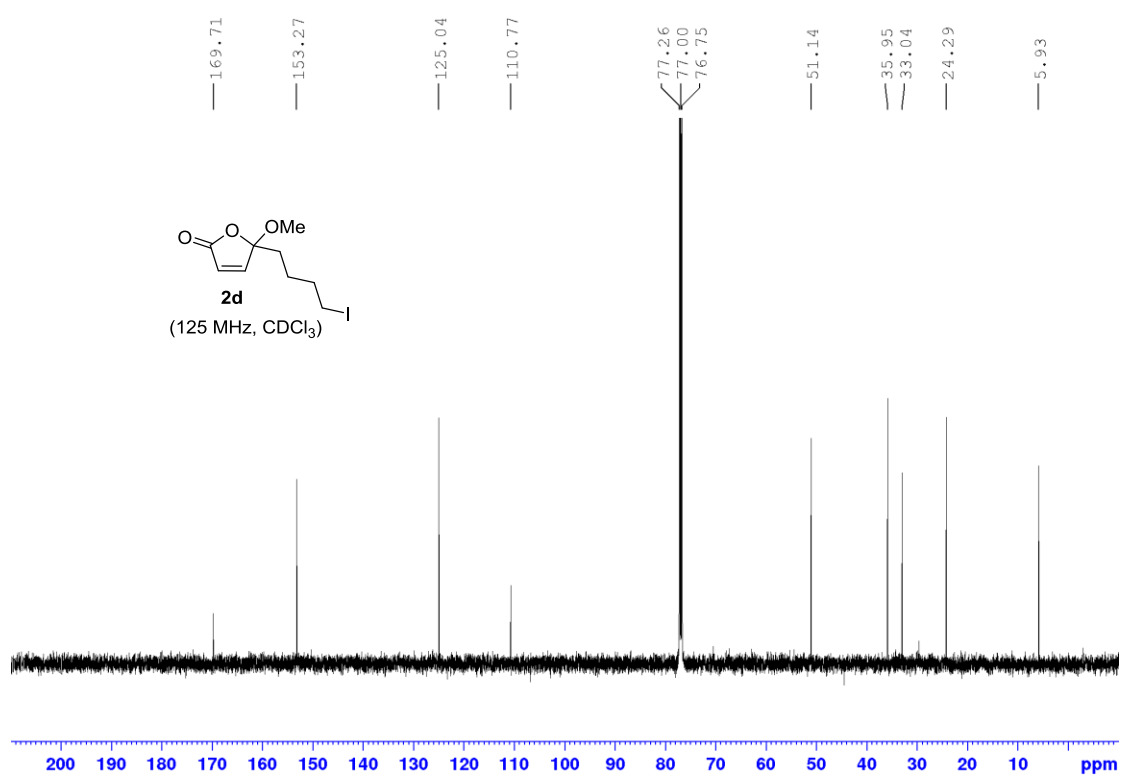
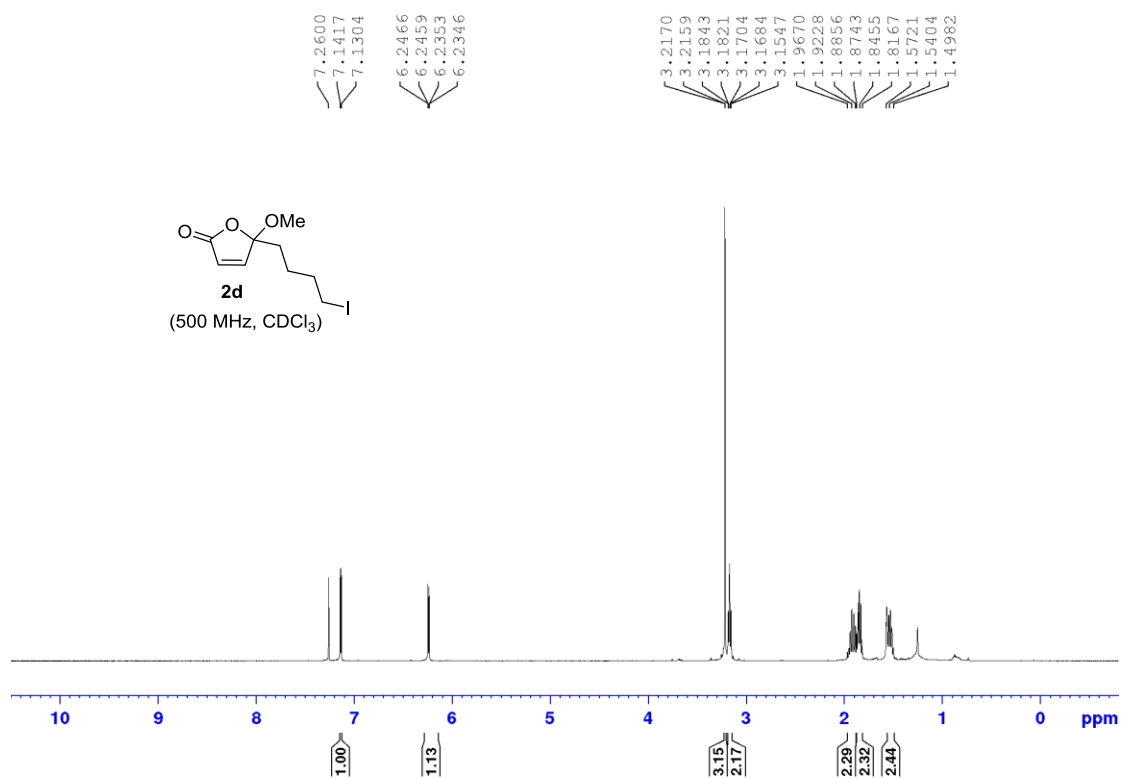
156.35  
140.67  
138.72  
114.48  
110.02  
104.61  
77.25  
77.00  
76.75  
33.47  
28.38  
27.80  
27.49



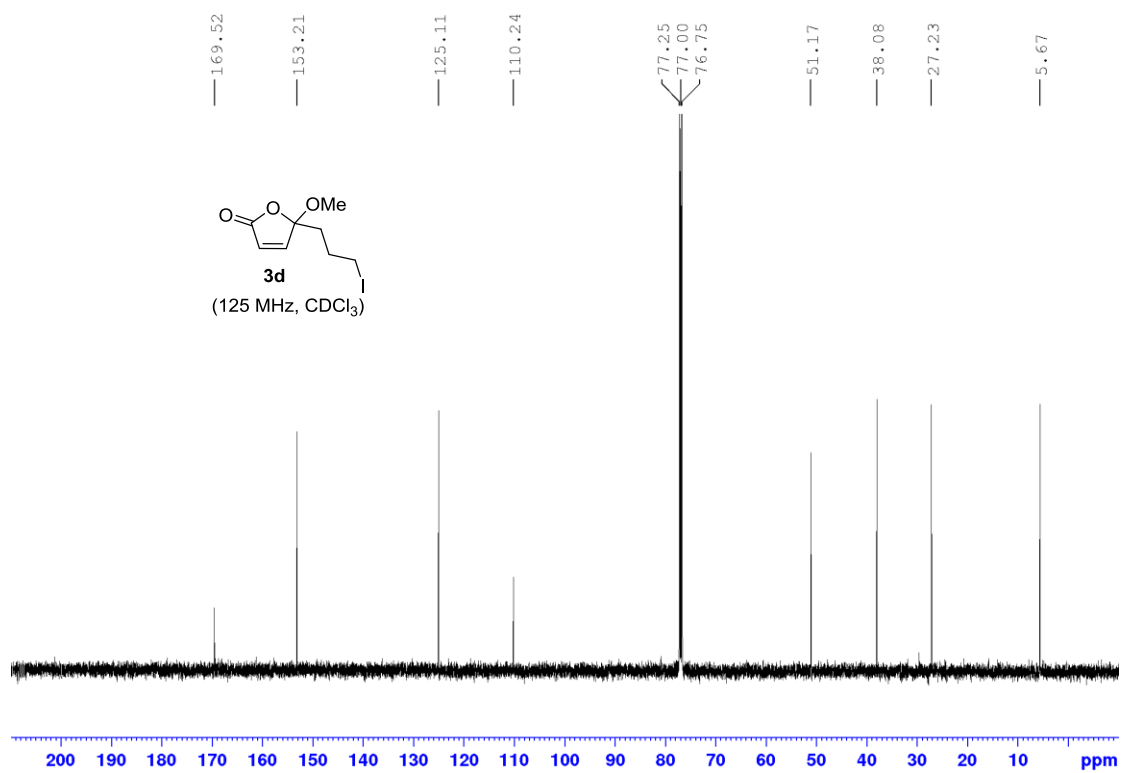
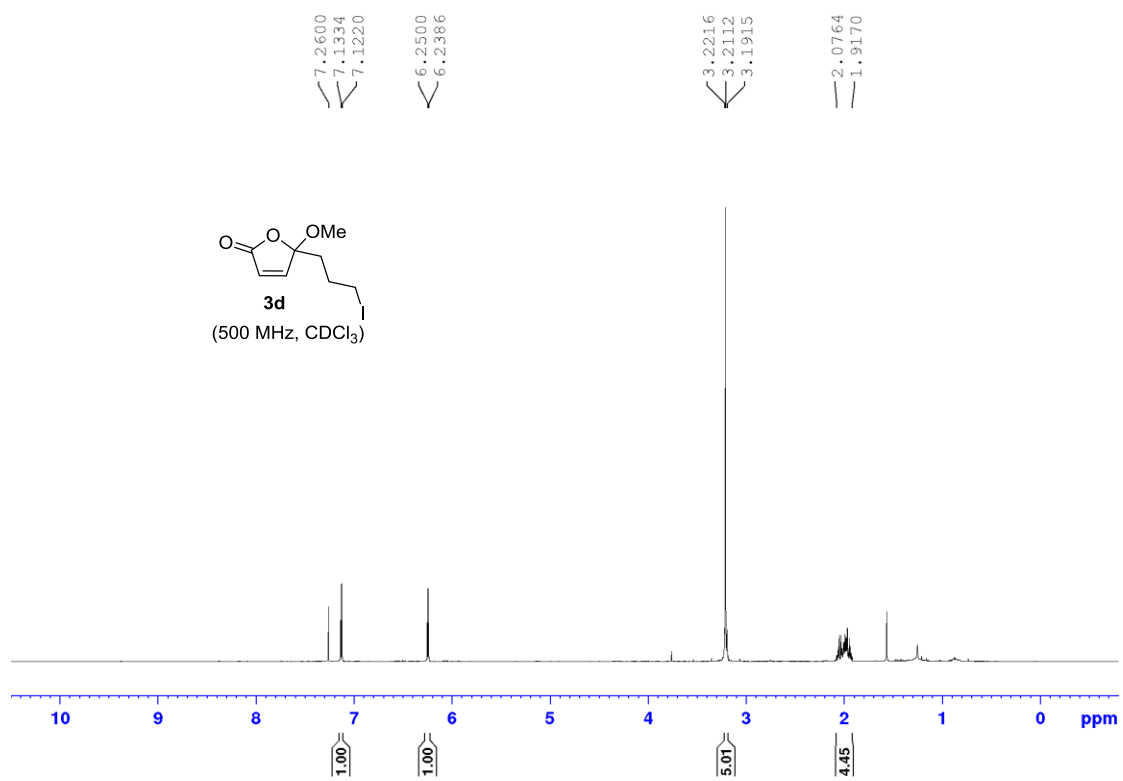
(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

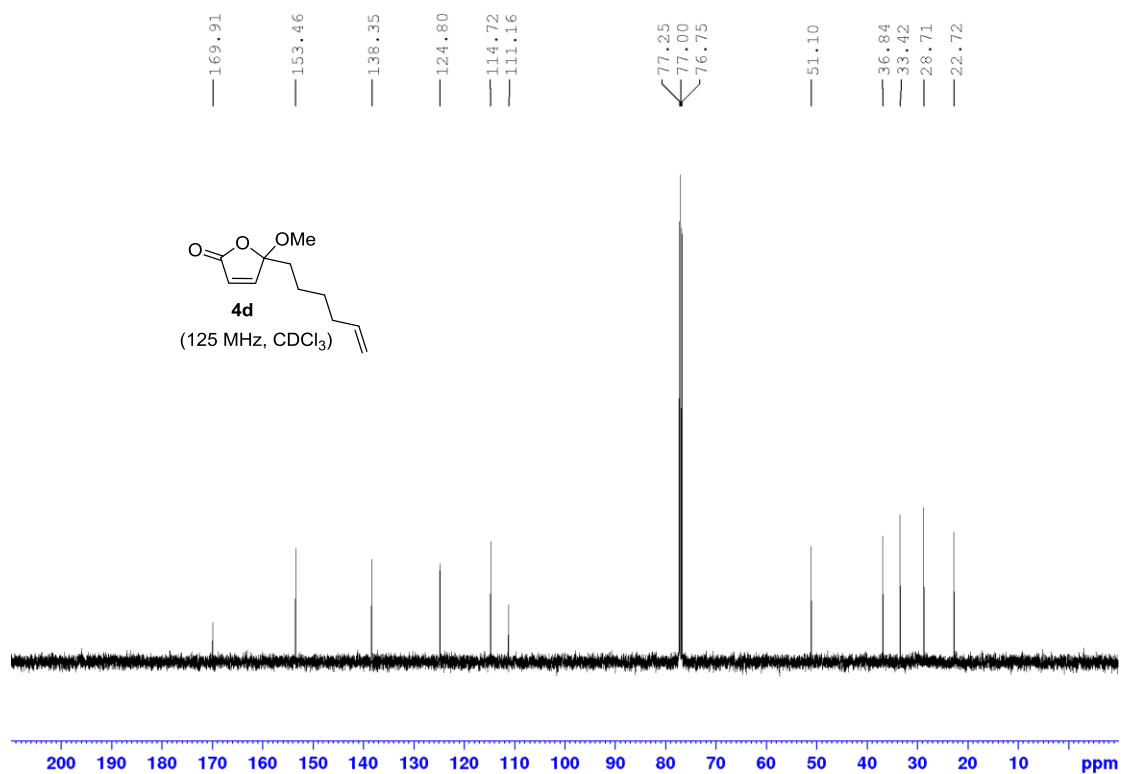
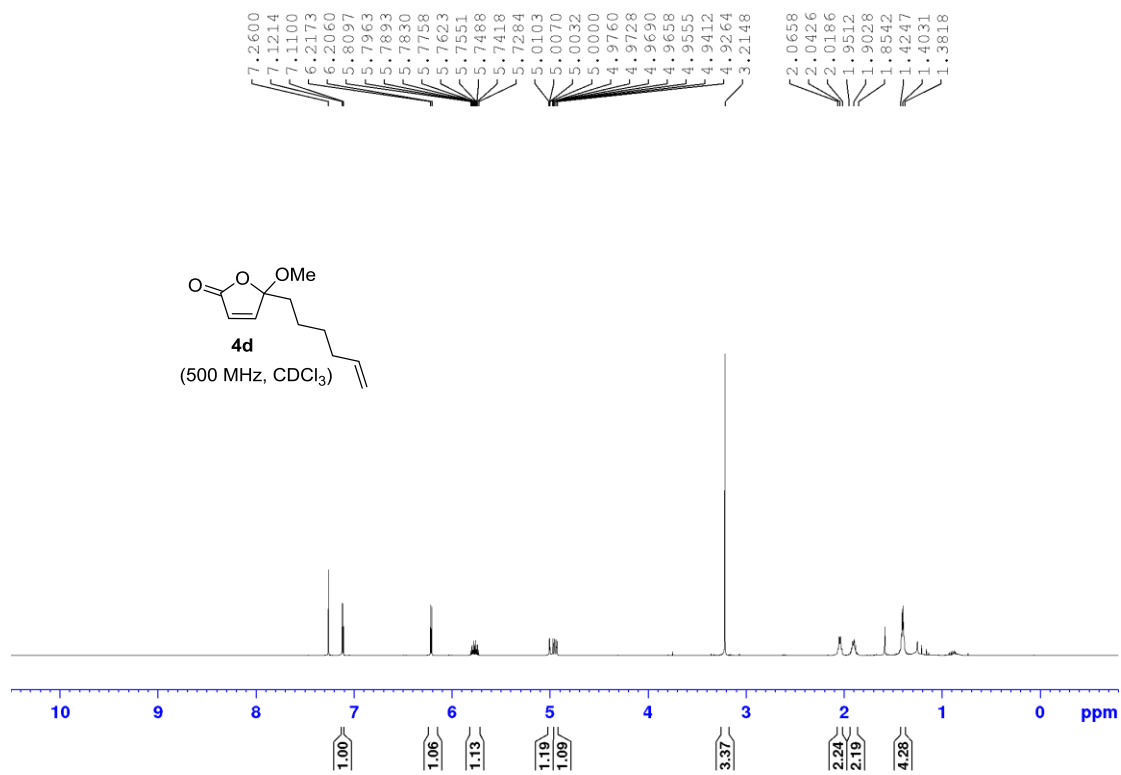


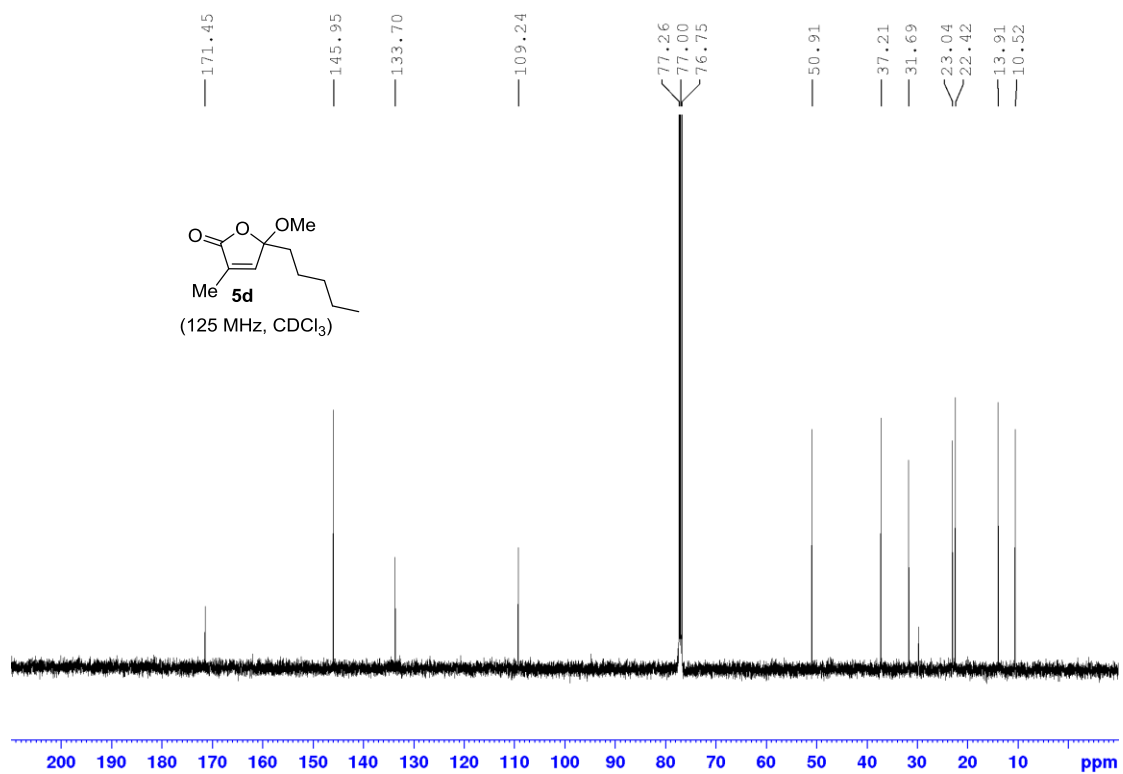
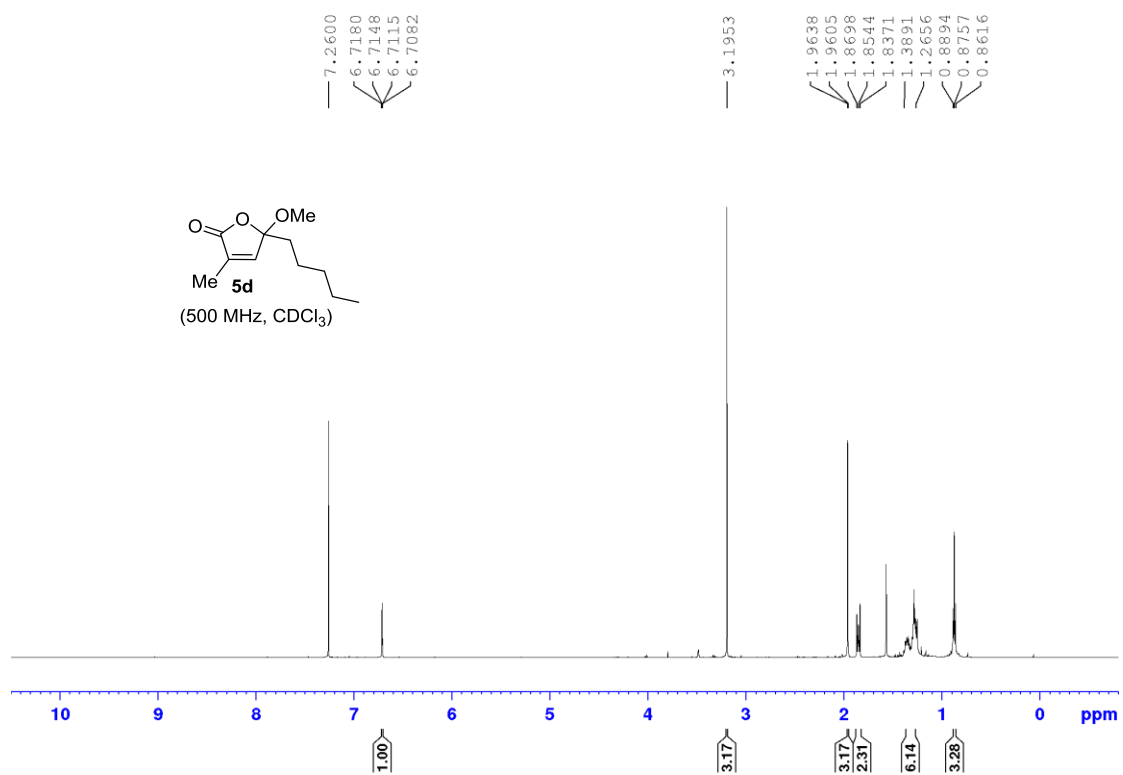


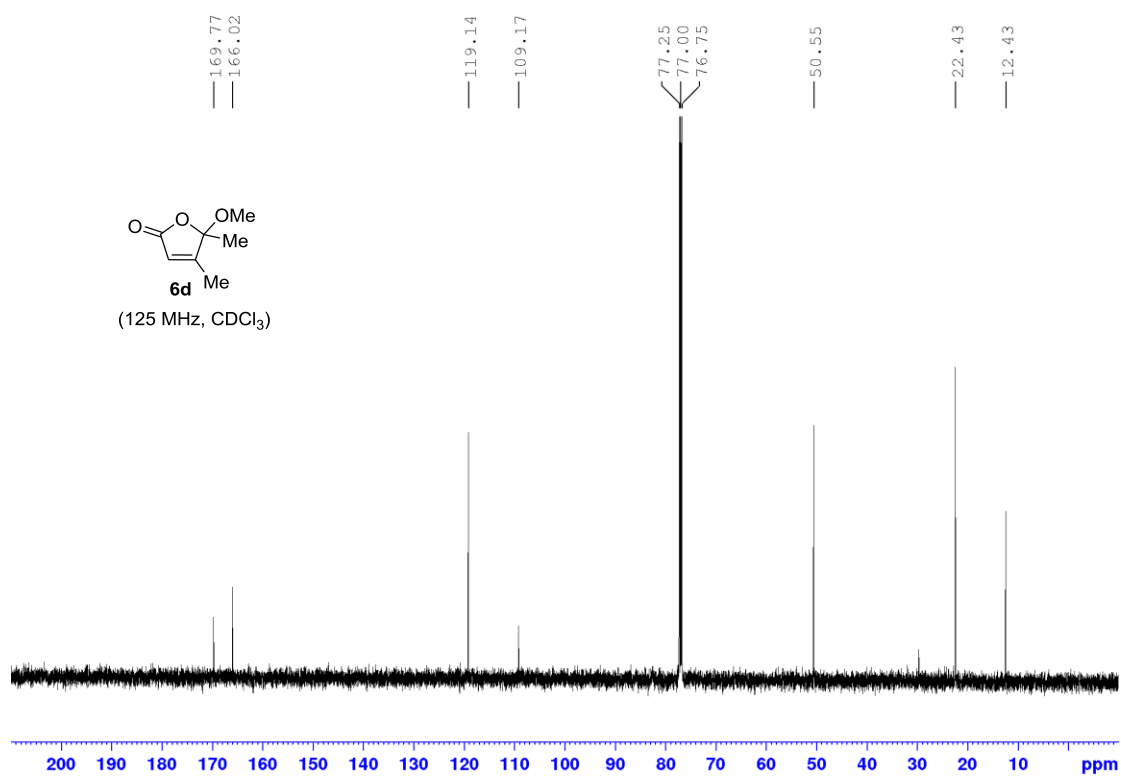
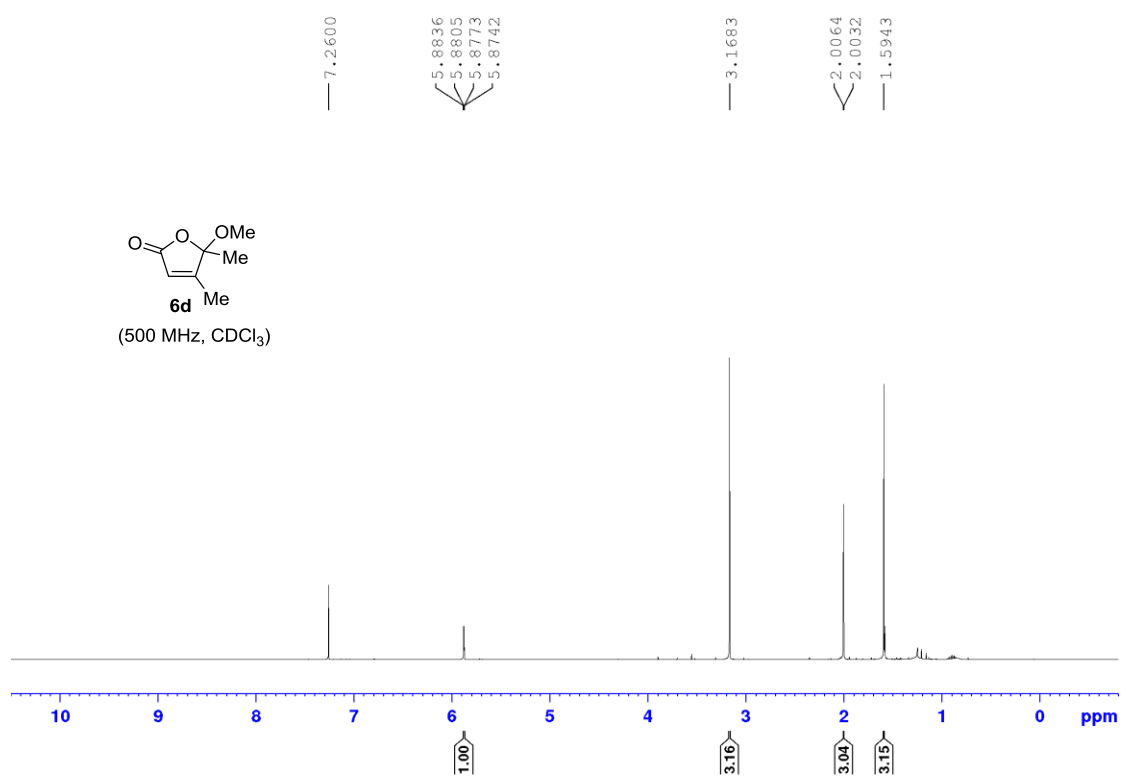


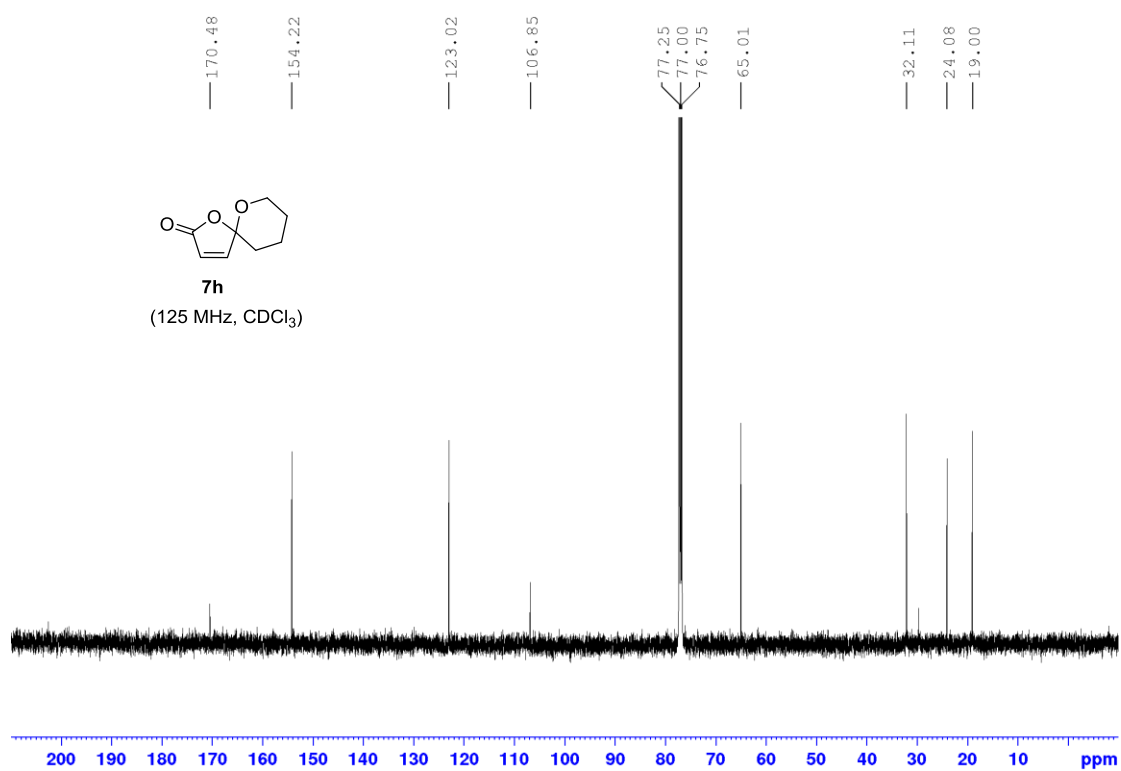
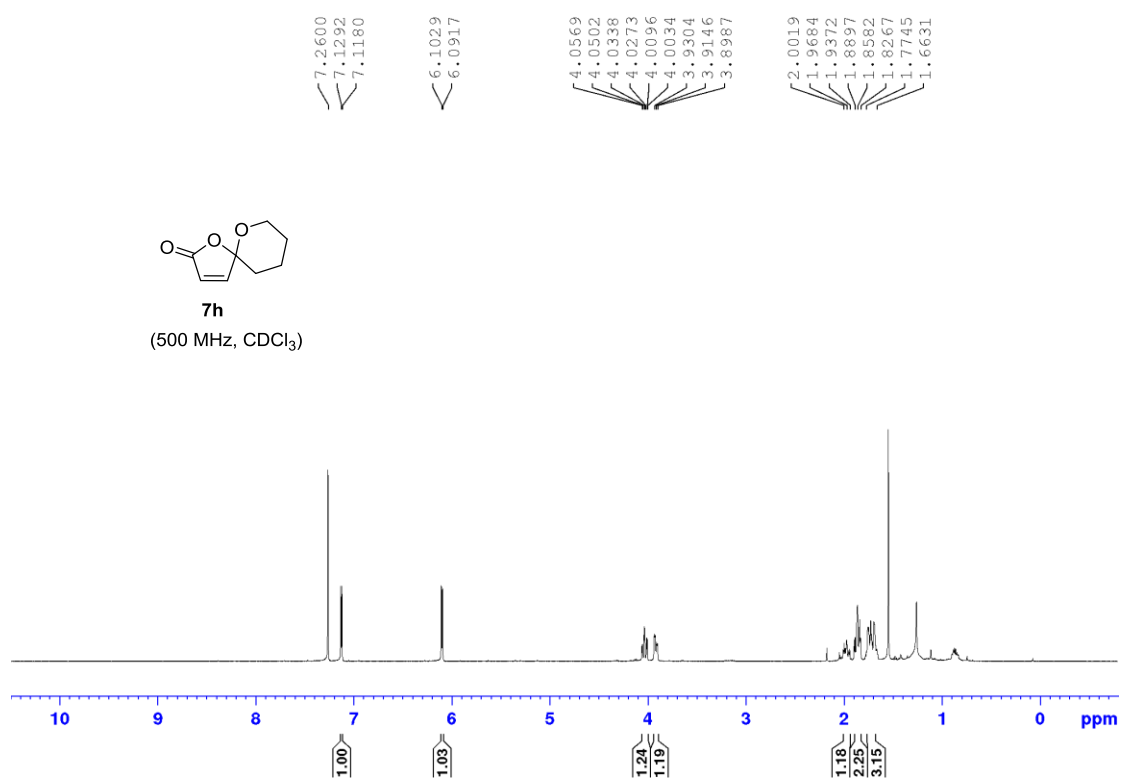


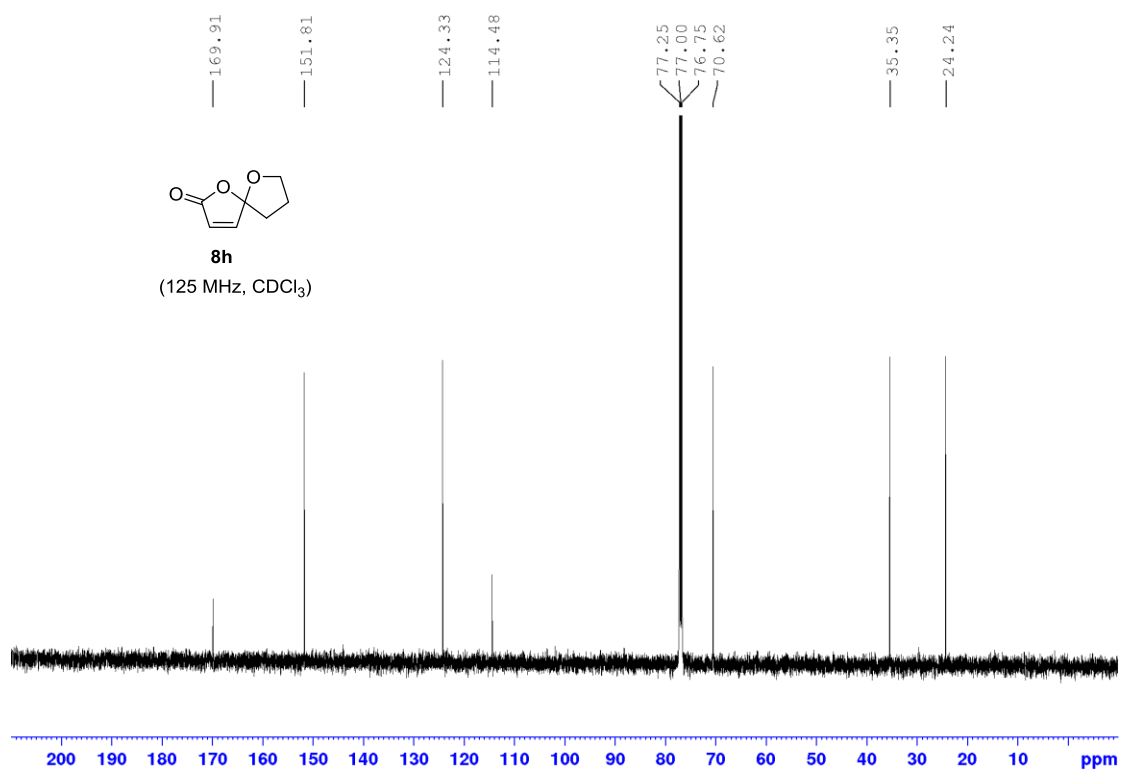
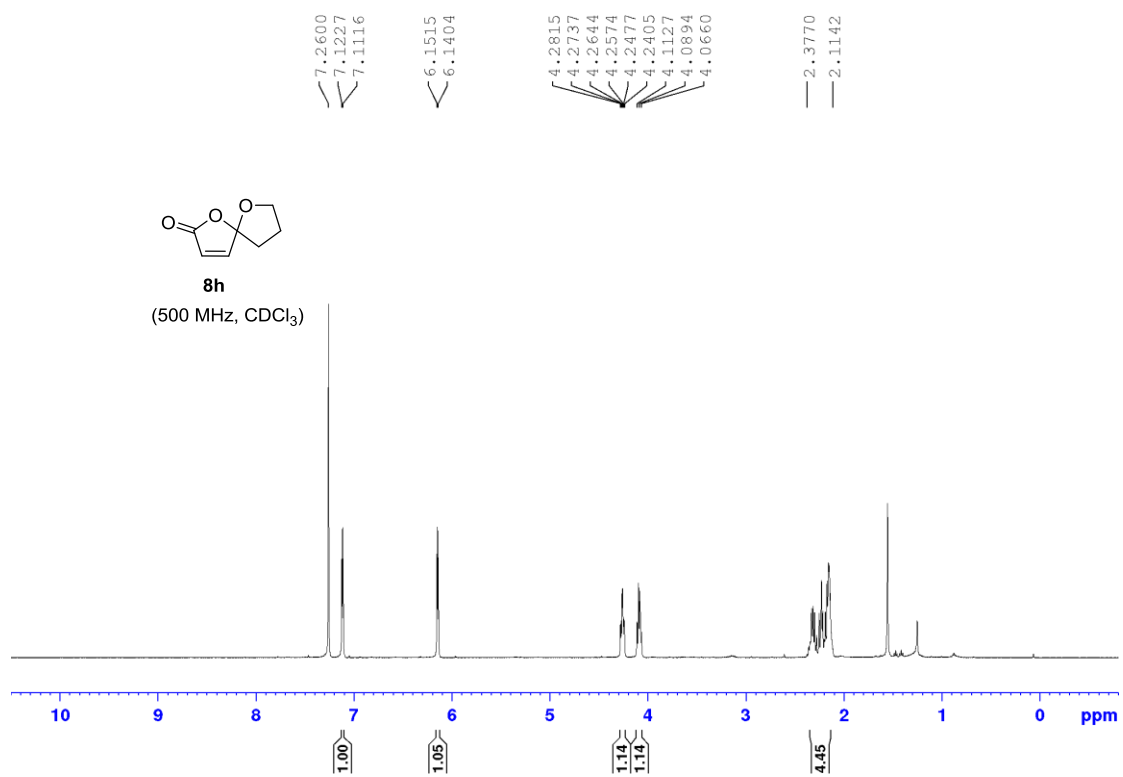


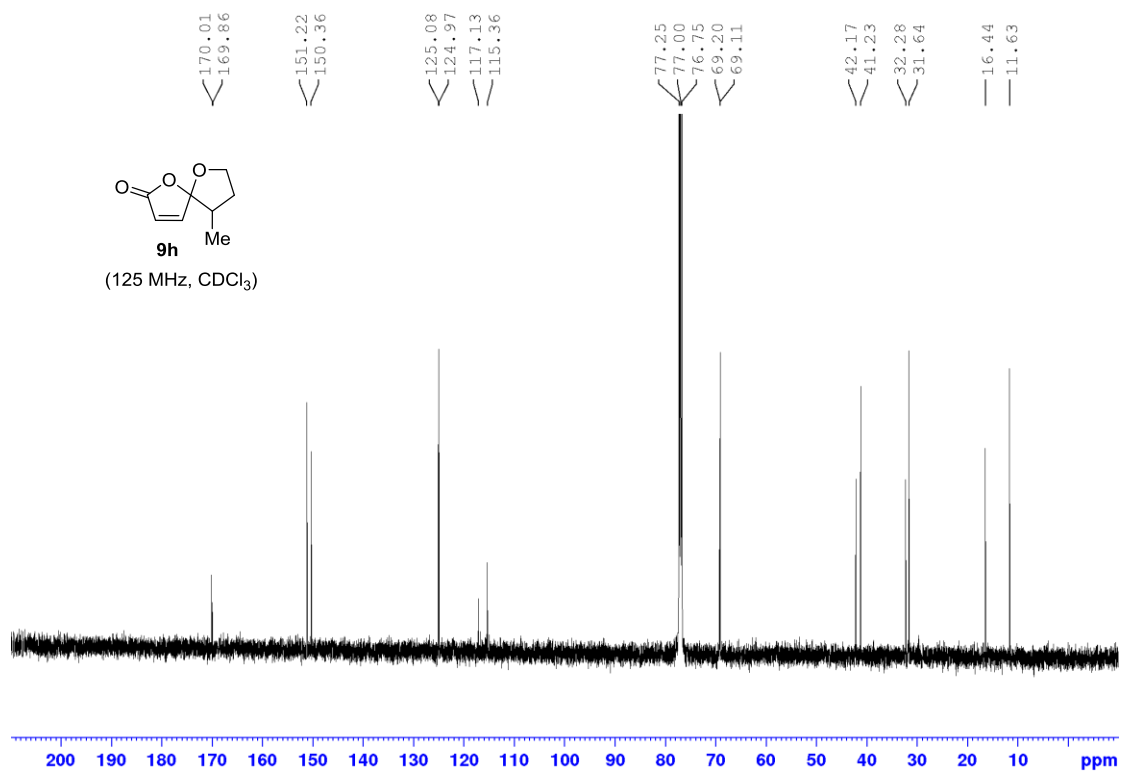
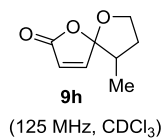
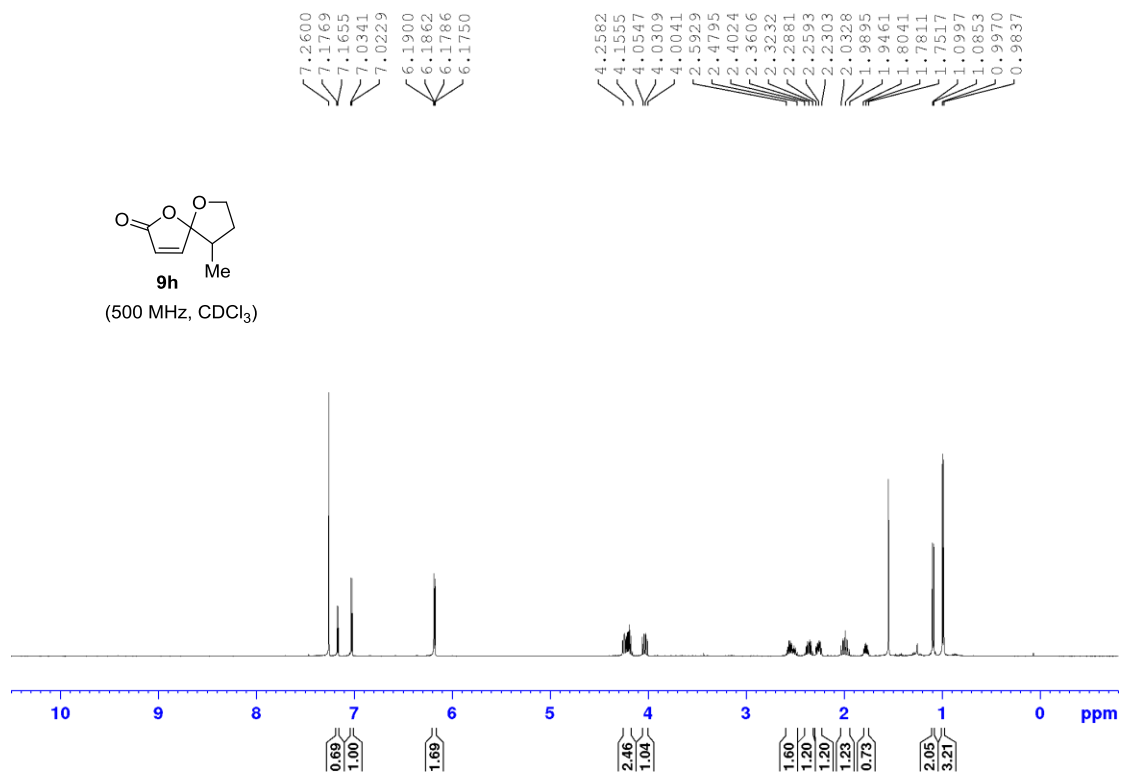
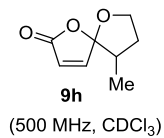












## 6. Βιβλιογραφία

1. Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in singlet oxygen chemistry. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 6665-6691.
2. DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351-371.
3. Khan, A. U.; Kasha, M. Red Chemiluminescence of Molecular Oxygen in Aqueous Solution. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2105-2106.
4. Khan, A. U. The Discovery of the Chemical Evolution of Singlet Oxygen. Some Current Chemical, Photochemical, and Biological Applications. *Int. J. Quantum Chem.* **1991**, *39*, 251-267.
5. Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. Furans and Singlet Oxygen – Why there is more to come from this powerful partnership. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480-15498.
6. Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. Catalytic Asymmetric Synthesis of Butenolides and Butyrolactones. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502-10566.
7. Rao, Y. S. Recent Advances in the Chemistry of Unsaturated Lactones. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625-694.
8. Mandal, S.; Thirupathi, B. Strategies for the construction of  $\gamma$ -spirocyclic butenolides in natural product synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5287-5314.
9. Nguyen, S. S.; Ferreira, A. J.; Long, Z. G.; Heiss, T. K.; Dorn, R. S.; Row, R. D.; Prescher, J. A. Butenolide Synthesis from Functionalized Cyclopropanones. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8695-8699.
10. Humphrey, A. J.; Beale, M. H. Strigol: Biogenesis and physiological activity. *Phytochemistry*. **2006**, *67*, 636-640.
11. Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.  $\gamma$ -Spiroketal  $\gamma$ -Lactones from 2-( $\gamma$ -Hydroxyalkyl)furans: Syntheses of epi-Pyrenolides D and Crassalactone D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4556-4559.
12. Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Lee, D. S.; Jung, J. H. New Cytotoxic Metabolites from a Marine Sponge *Homaxinella* sp. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 721-724.
13. Nagarapu, L.; Kumar, U. N.; Upendra, P.; Bantu, R. Simple, Convenient Method for the Synthesis of Substituted Furan-2(5H)-one Derivatives Using Tin(II) Chloride. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2139-2148.
14. Yoneda, E.; Zhang, S. W.; Zhou, D. Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. Ruthenium-Catalyzed Cyclocarbonylation of Allenyl Alcohols and Amines: Selective Synthesis of Lactones and Lactams. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571-8576.



15. Schenck, G. O. Photochemische Reaktionen II. Über die unsensibilisierte und photosensibilisierte Autoxydation von Furanen. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 156-176.
16. Foote, C. S.; Wexler, S. Olefin Oxidations with Excited Singlet Molecular Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3879-3880.
17. Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K.-H. Photosensitized oxygenation of alkyl-substituted furans. *Tetrahedron.* **1967**, 23, 2583-2599.
18. Naya, K.; Shimizu, M.; Nishio, H.; Takeda, M.; Oka, S.; Hirota, K. The Photosensitized Oxygenation of Furanoeremophilanes. III. The Transformations to the Skeletally Isomeric Lactones from Furanofukinol. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1071-1080.
19. Fall, Y.; Vidal, B.; Alonso, D.; Gómez, G. Synthesis of seven-membered oxacycles. Part 2: The furan approach. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4467-4469.
20. Feringa, B. L.; Butselaar, R. J. A photo-oxidative analogue of the clauson-kaas reaction. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1941-1942.
21. Feringa, B. L.; Butselaar, R. J. A dynamic chemiluminescent process. Cyclic and acyclic pathways in the photooxidative decarbonylation of 5-methylfurfural. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1193-1196.
22. Διπλωματική εργασία Τσοπανάκη Βασιλείου με τίτλο: Σύνθεση γ-μεθόξυ-βουτενολιδίων από υποκατεστημένα φουράνια μέσω ενεργοποίησης από οξυγόνο απλής κατάστασης. Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, 2017.
23. Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Singlet-Oxygen-Initiated Tandem Transformation of 2-Hexyl-furan to the Natural Alkaloids Glochidine and Glochidicine. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 3304-3306.
24. Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. One-pot synthesis of 1-azaspiro frameworks initiated by photooxidation of simple furans. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 400-402.
25. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. A Versatile Synthesis of Meyers' Bicyclic Lactams from Furans: Singlet-Oxygen-Initiated Reaction Cascade. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2012**, 51, 8868-8871.
26. Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Using Air, Light, Water and Spirulina To Access a Wide Variety of Polyoxygenated Compounds. *Green Chem.* **2012**, 14, 601-604.
27. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Photooxygenation of Furylalkylamines: Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4605-4609.