**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

# ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης**

**Σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών, πυριδαζινών και εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών εκκινούμενη από φωτοξείδωση φουρανίων**

**Σοφιαδής Εμμανουήλ**

**Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2016**

**UNIVERSITY OF CRETE**

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

**DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**Master Thesis**

# Synthesis 4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-ones, pyridazines and hexahydro-(1*H*)-pyrrolizines initiated by photooxidation of furans

**Sofiadis Emmanouil**

**Thesis Supervisor: Georgios Vassilikogiannakis**

**HERAKLEION 2016**

*Στην οικογένεια μου...*

*και*

*σε όλα αυτά που μας κάνουν να προχωρούμε*

*και να κυνηγούμε το όνειρο...*

# Εξεταστική Επιτροπή

**Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος**

Καθηγητής (επιβλέπων), Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Στρατάκης Εμμανουήλ**

Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Σμόνου Ιουλία**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

# ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Acknowledgment: The research leading to these thesis has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013)/ERC grant agreement no. 277588

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποδομή που μου παρείχε αλλά και για το θεωρητικό υπόβαθρο.

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας (European Research Council, ERC) συνέβαλε από οικονομικής άποψης καλύπτοντας τις οικονομικές μου ανάγκες τόσο σε προσωπικό επίπεδο αλλά και σε εργαστηριακό μέσω του έβδομου προγράμματος πλαισίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης (FP7/2007-2013)/ERC, αριθμός συμβολαίου 277588.

Ένα μεγάλο, από καρδιάς, ευχαριστώ στον υπεύθυνο Καθηγητή μου Δρ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη που αρχικά μου έδωσε την δυνατότητα να αποτελέσω μέλος του εργαστηρίου, που με τον δυναμισμό του με έκανε να προχωρώ και να μην απελπίζομαι και τέλος που με εισήγαγε στον κόσμο της Οργανικής Χημείας.

Οφείλω να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου που δέχτηκαν να αξιολογήσουν το παρόν δίπλωμα ειδίκευσης, Δρ. Μανώλη Στρατάκη και Δρ. Ιουλία Σμόνου.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο ο οποίος αποτέλεσε και αποτελεί μέντορα και αρωγό στην πορεία μου δείχνοντας με τρόπο εύστοχο και ακριβή τον πιο σύντομο και αποδοτικό δρόμο προς τον στόχο. Πολύ σημαντική παρουσία υπήρξε και η Δρ. Tamsyn Montagnon, αστείρευτη πηγή γνώσεων, τεχνικών και ιδεών υποδείκνυε πάντα με όμορφο τρόπο την πιο εύστοχη απάντηση σε κάθε πρόβλημα που προέκυπτε. Τέλος δε μπορώ να μην ευχαριστήσω την Δρ. Μαρία Τοφή η οποία υπήρξε πρόθυμη να μου λύσει οποιαδήποτε απορία.

Λένε πως φίλος είναι αυτός με τον οποίο περνάς το μεγαλυτερο μέρος της μέρας και σε κάνει να μην καταλαβαίνεις πότε αυτή πέρασε. Έτσι λοιπόν είναι μεγάλη μου χαρά που γνώρισα και έζησα δύο χρόνια παρέα με την Δρ. Αντωνία Κουριδάκη και τον Δρ. Δημήτριο Νούτσια.

Κατάφερα να συνεργαστώ, σε διαφορετικό βαθμό με τον καθένα και ομολογώ πως αποκόμισα ανεκτίμητης αξίας εμπειρίες. Η συμβολή και καθοδήγηση τους τόσο στην Χημεία όσο και στην προσωπική μου ζωή υπήρξε πολύ σημαντική. Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Μύρωνα Τριανταφυλλάκη και στον Γεώργιο Ιωάννου με τους οποίους έχω αναπτύξει μία πολύτιμη και ζωντανή σχέση και απολαμβάνω τους εποικοδομητικούς διαλόγους μας περί Χημείας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του τομέα Οργανικής Χημείας και κυρίως τα μέλη του εργαστηρίου του Δρ. Μανώλη Στράτακη καθώς λόγω της γειτνίασης έχουμε αναπτύξει μία στενή σχέση.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την Ηρώ Σπινθάκη που με την εκλογικευμένη προσέγγιση της σε κάθε ανησυχία μου με στηρίζει και μου δείχνει τον δρόμο της προσπάθειας. Μέσα από τις ατελείωτες συζητήσεις μας για όνειρα και στόχους κατάφερα να βρω μια αδερφή ψυχή, μία ομάδα να πορεύομαι.

Τέλος το πιο θερμό ευχαριστώ σε αυτούς που ανιδιοτελώς με στηρίζουν και μου δείχνουν αστείρευτη αγάπη και φροντίδα, την οικογένεια μου. Η βοήθεια τους πολύτιμη, το ενδιαφέρον τους ανεξάντλητο και οι συμβουλές τους ανεκτίμητες.

# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

**Μανώλης Ν. Σοφιαδής - Μεταπτυχιακός Φοιτητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης**

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** Τμήμα Χημείας **E-mail:** manosshaf@gmail.com

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βασιλικά Βουτών 71003,

Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 16 Απριλίου 1992

**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** Γιαννιτσά Πέλλης, Ελλάδα

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

**02/2014 - σήμερα:** Μεταπτυχιακός φοιτητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης. Μεταπτυχιακό πρόγραμμα με τίτλο "Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα" υπό την επίβλεψη του Καθ. Γεώργιου Βασιλικογιαννάκη. Χρηματοδότηση από το πρόγραμμα "Ιδέες" του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Έρευνας (ERC starting grant, SYNOXYGEN-277588)

**09/2010 - 02/2014:** Πτυχίο Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Ελλάδα). Βαθμός 8.89/10. Αποφοίτηση σε 3.5 χρόνια με την υψηλότερη επίδοση σε όλη την Σχολή Θετικών και Τεχνολογικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης. Ανάγνωση του όρκου της Σχολής κατά την τελετή Ορκομωσίας.

**09/2013 - 01/2014:** Εκπόνηση διπλωματικής εργασίας στο τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Καθ. Γεώργιου Βασιλικογιαννάκη με τίτλο "*Σύνθεση 4-μεθόξυ και 4-υδρόξυ κυκλοπεντενονών μέσω φωτοξείδωσης απλών φουρανίων*".

**07/2013 - 09/2013:** Πρακτική άσκηση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τμήμα Φαρκακολογίας.

**ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**10/2014 - 05/2015:** Βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Γενικής Χημείας.

## ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ - ΒΡΑΒΕΙΑ

**2010 - 2014:** Υποτροφία ΙΚΥ για προπτυχιακές σπουδές.

**2010 - 2014:** Βραβείο ΙΚΥ για άριστη επίδοση στις προπτυχιακές σπουδές.

**2015:** Βραβείο "Δρ. Μαρίας Χατζημαρινάκη" για μεταπτυχιακή έρευνα στην Οργανική Χημεία.

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: ECCE (B2)

Γερμανικά : Zertifikat (B1)

## ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

ECDL Core Certificate

ECDL Advanced Certificate

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; **Sofiadis, M**.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201–13205. "One-pot Transformation of Simple Furans into 4-Hydroxy-2-cyclopentenones in Water".
2. Kouridaki, A.; **Sofiadis, M.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *33*, 7240 - 7243. "Pectenotoxin's ABCDE Ring System: A Complex Target to Test the Potential of Singlet Oxygen Super Cascades as Tools for Synthesis".
3. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Sofiadis, M.**; Noutsias D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* doi: 10.1002/anie.201600988. "Photooxygenation of Furylalkylamines: An Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds".

# CURRICULUM VITAE

**Manolis N. Sofiadis – Graduate Student, University of Crete**

**ADDRESS:** Department of Chemistry **E-mail**: manosshaf@gmail.com

University of Crete

Vasilika Vouton 71003,

Heraklion, Crete, Greece

**DATE OF BIRTH:** April 16th, 1992 **PLACE OF BIRTH**: Giannitsa Pellas, Greece

## EDUCATION

**02/2014 – today:** Graduate student, Department of Chemistry, University of Crete in the graduate program titled: "Isolation and Synthesis of Bioactive Natural Products" supervision by Prof. Georgios Vassilikogiannakis. Financed by the program "Ideas" of the European Research Concil (ERC starting grant, SYNOXYGEN-277588).

**09/2010 – 02/2014:** B. Sc. in Chemistry, at the University of Crete (Greece). Grade 8.89/10, the highest grade awarded across the entire School of Natural and Technological Sciences (Valedictorian).

**09/2013–01/2014:** Undergraduate Research Thesis at the Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor Georgios Vassilikogiannakis titled: *"Synthesis of 4-methoxy and 4-hydroxy cyclopentenones via photoxidation of simple furans"*.

**07/2013 - 09/2013:** Training Placement in University Hospital of Heraklion (Department of Pharmacology).

## TEACHING EXPERIENCE

**10/2014 – 05/2015:** Teaching assistant in the undergraduate General Chemistry Laboratory.

## FELLOWSHIP - AWARDS

**2010 - 2014 :** IKY Fellowship for undergraduate studies.

**2015 :** Dr. Maria Hatzimarinaki award for graduate studies in Organic Chemistry.

## LANGUAGES

English : ECCE (B2)

German: Zertifikat (B1)

## COMPUTER SKILLS

ECDL Core Certificate

ECDL Advanced Certificate

## PUBLICATIONS

1. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; **Sofiadis, M**.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201–13205. "One-pot Transformation of Simple Furans into 4-Hydroxy-2-cyclopentenones in Water".
2. Kouridaki, A.; **Sofiadis, M.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015,** *33*, 7240 - 7243. "Pectenotoxin's ABCDE Ring System: A Complex Target to Test the Potential of Singlet Oxygen Super Cascades as Tools for Synthesis".
3. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Sofiadis, M.**; Noutsias D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* doi: 10.1002/anie.201600988. "Photooxygenation of Furylalkylamines: An Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds".

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πρώτο, εισαγωγικό κεφάλαιο, παρουσιάζονται αρχικά οι διεγερμένες καταστάσεις του μοριακού οξυγόνου και ο χημικός τους χαρακτήρας. Παρουσιάζονται επίσης χαρακτηριστικές αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1O_2$) και τρόποι παραγωγής του με βάση την βιβλιογραφία. Τέλος, περιγράφονται ορισμένες εφαρμογές του σε διάφορα επιστημονικά πεδία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται η ανάπτυξη μεθοδολογίας με βάση την οποία είναι δυνατή η σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών. Στάδιο κλειδί της συνολικής συνθετικής πορείας αποτελεί η φωτοξείδωση κατάλληλα υποκατεστημένων και μη προστατευμένων αμινοφουρανίων. Αρχικά παρουσιάζεται η σπουδαιότητα και βιολογική δράση των δομών αυτών και έπειτα η προσέγγιση με βάση την οποία έγινε εφικτή η σύνθεση πυρρολιζινών από αμινοφουράνια.

Στο τρίτο μέρος αναφέρεται η ανάπτυξη μεθοδολογίας κατά την οποία κατάλληλα υποκατεστημένα φουράνια μετασχηματίζονται σε διϋδροπυριδαζιν-(2*H*)-όνες και πυριδαζίνες μέσω μίας διαδοχικής αλληλουχίας αντιδράσεων εκκινούμενης από διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης. Στην αρχή του κεφαλαίου αναφέρεται η σπουδαιότητα και η δράση αυτών των ενώσεων καθώς επίσης και οι εφαρμογές τους.

**Λέξεις κλειδιά:** Διεγερμένο οξυγόνο, φωτοξείδωση φουρανίων, πυρρολιζιδίνες, πυρρολιζίνες, εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες, διϋδροπυριδαζιν-(2*H*)-όνες, πυριδαζίνες, ακόρεστες γ-λακτάμες, πυρρολιδινόνες.

# ABSTRACT

In the first chapter of this thesis, the electronic states of molecular oxygen and its chemistry are described. Distinctive reactions of singlet oxygen ($^1O_2$) are presented, followed by methods for generation of singlet oxygen in accordance with the literature. Applications of singlet oxygen in various scientific fields are also described.

In the second chapter, a general methodology is introduced regarding the transformation of furans into hexahydro-(1*H*)-pyrrolizines. The key step of the synthetic sequences is the photooxidation of unprotected amino-furans. At first, the importance and the biological activity of hexahydro-(1*H*)-pyrrolizines is delineated followed by the discussion of the newly developed methodology.

In the third chapter, a methodology is presented for the one-pot transformation of furans into dihydropyridazin-(2*H*)-ones and pyridazines. The importance and applications of such molecules are also mentioned in the beginning of the chapter.

**Key words:** Singlet oxygen, furan photooxidation, pyrrolizidines, pyrrolizines, hexahydro-(1*H*)-pyrrolizines, dihydropyridazin-(2*H*)-ones, pyridazines, unsaturated γ-lactams, pyrrolidinones.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ V

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ VII

ΠΕΡΙΛΗΨΗ XI

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ XV

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στην Χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης**

1.1 Ηλεκτρονιακές καταστάσεις του μοριακού οξυγόνου 1

1.2 Παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης 3

1.3 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης 5

1.4 Εφαρμογές του οξυγόνου απλής κατάστασης 8

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών μέσω φωτοξείδωσης αμινοφουρανίων**

2.1 Δομικά Χαρακτηριστικά 9

2.2 Απομόνωση - Δραστικότητα 11

2.3 Σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών 13

2.3.1 Σύνθεση της (±) – Isoretronecanol 13

2.3.2 Σύνθεση της (+) – Hyacinthacine $A_2$ 14

2.4 Βιοσύνθεση των αλκαλοειδών των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών 14

2.5 Σύνθεση 2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονών και 7a-υδρόξυ-2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7a*H*)-ονών από φουράνια. Αποτελέσματα και συζήτηση 15

2.6 Προηγούμενες συνθέσεις του φυσικού προϊόντος Heliotridane 21

2.6.1 Σύνθεση (+) - Heliotridane 21

2.6.2 Σύνθεση (-) - Heliotridane 22

2.7 Εφαρμογή της νέας μεθοδολογίας για την σύνθεση της Heliotridane 22

2.8 Συμπεράσματα 25

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών και πυριδαζινών μέσω φωτοξείδωσης φουρανίων.**

3.1 4,5-Διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες 26

3.2 Βιβλιογραφική σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών 27

3.3 Πυριδαζίνες 28

3.4 Σύνθεση πυριδαζινών 29

3.5 Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών και πυριδαζινών 30

3.6 Συμπεράσματα 33

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πειραματικό Μέρος**

4.1 Γενικές Τεχνικές 34

4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2 35

4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3 42

4.4 Παράρτημα φασμάτων $^{1}$H και $^{13}$C NMR 46

# Συντομογραφίες

Ac: Acetyl

Anh.: Anhydrous

Bu: Butyl

Bn: Benzyl

Bz: Benzoyl

CAN: Ceric Ammonium Nitrate

DCM: Dichloromethylene

DMAP: 4-Dimethylaminopyridine

DMF: Dimethylformamide

DMS: Dimethylsulfide

dppe: 1,2-Bis(diphenylphosphino) ethane

EA: Ethyl Acetate

Et: Ethyl

EWG: Electron Withdrawing Group

HQ: Hydroquinone

*i*-Pr: Isopropyl

Im.: Imidazole

LAH: Lithium Aluminum Hydride

MB: Methylene Blue

Me: Methyl

Ph: Phenyl

PMB: *para*-methoxybenzyl

PS: Photosensitizer

PTSA: *p*-Toluenesulfonic acid

*t*-Bu: *tert*-Butyl

Tf: Triflyl

TFA: Trifluoroacetic acid

THF: Tetrahydrofuran

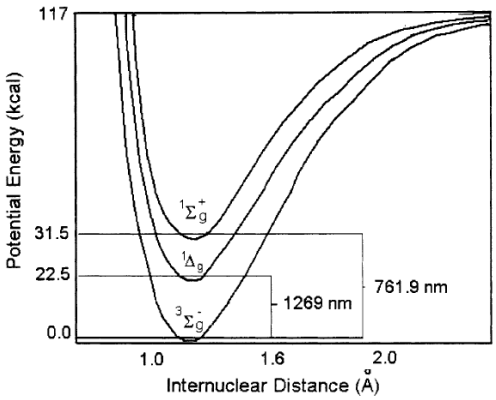
Ts:Tosyl

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Εισαγωγή στη Χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

### 1.1 Ηλεκτρονιακές καταστάσεις του μοριακού οξυγόνου

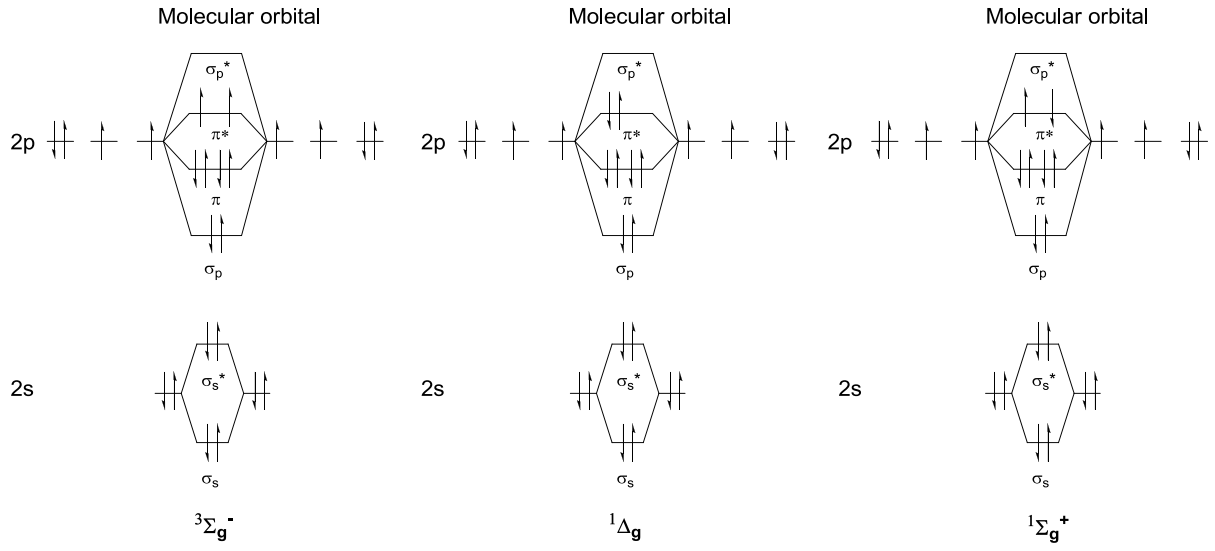
Το μοριακό οξυγόνο είναι ένα από τα πιο άφθονα στοιχεία στην Γη με ιδιαίτερη ηλεκτρονιακή δομή που του δίνει ξεχωριστές ιδιότητες (παραμαγνητική φύση κ.α.). Ένα σπάνιο χαρακτηριστικό, για μόριο βασικής κατάστασης, που εμφανίζει το οξυγόνο, είναι η τριπλή πολλαπλότητα spin ($^3\Sigma_g^-$), η οποία του δίνει χαρακτήρα δίριζου. Το 1928 ο Robert Mulliken[1] περιέγραψε για πρώτη φορά την ηλεκτρονιακή δομή του μοριακού οξυγόνου με τρόπο τέτοιο ώστε να ερμηνεύονται οι φυσικές και χημικές του ιδιότητες.




**Σχήμα 1.1:** Διάγραμμα δυναμικής ενέργειας των ηλεκτρονιακά διεγερμένων καταστάσεων του οξυγόνου.

Η πρώτη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση του μοριακού οξυγόνου (οξυγόνο απλής κατάστασης, Singlet Oxygen, $^1\Delta_g$) εμφανίζει σημαντικές διαφορές από την βασική κατάσταση με κυριότερη αυτή της πολλαπλότητας καθώς όλα τα ηλεκτρονία είναι συζευγμένα με αποτέλεσμα να έχει πολλαπλότητα ένα (2S+1=1, S: Ολικό spin). Το οξυγόνο απλής κατάστασης έχει ενέργεια 22.5 kcal/mol περισσότερη από τη βασική κατάσταση. Εμφανίζει ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα λόγω του κενού π* αντιδεσμικού τροχιακού και για το λόγο αυτό συμμετέχει σε αντιδράσεις με ηλεκτρονιακά πλούσια υποστρώματα.

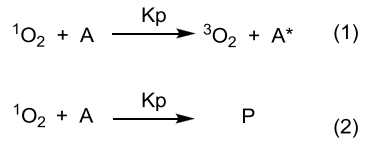
[1] Mulliken, R. S. *Nature* **1928**, *122*, 505.




**Σχήμα 1.2:** Διάγραμμα μοριακών τροχιακών της βασικής και των ηλεκτρονιακά διεγερμένων καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου.

Η δεύτερη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση του μοριακού οξυγόνου έχει φασματοσκοπικό όρο $^1\Sigma_g^+$ και ενέργεια 31.5 kcal/mol περισσότερη από τη βασική κατάσταση. Εμφανίζει πολύ μικρό χρόνο ζωής καθώς η μετάβαση προς το οξυγόνο απλής κατάστασης είναι δυνατή (με βάση τους φασματοσκοπικούς κανόνες μετάβασης) και άμεση. Έτσι ενώ η δεύτερη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση έχει χρόνο ζωής αμελητέο με βάση τους χρόνους αντίδρασης, το οξυγόνο απλής κατάστασης έχει σαφώς μεγαλύτερο χρόνο ζωής της τάξης μεγέθους nanoseconds έως microsecond παρουσία διαλύτη, ενώ στην αέρια φάση μέχρι και μερικά λεπτά. Ο λόγος που το οξυγόνο απλής κατάστασης έχει σχετικά μεγάλο χρόνο ζωής είναι ότι λόγω της πολλαπλότητας του (απλή) η διαδικασία αποδιέγερσης σε μοριακό οξυγόνο (τριπλή) είναι απαγορευμένη λόγω spin. Το οξυγόνο απλής κατάστασης μπορεί να αποδιεγερθεί με δύο τρόπους: Με φυσικό και με χημικό.[2] Στη πρώτη περίπτωση η αποδιέγερση γίνεται δυνατή είτε με την βοήθεια ενός δεύτερου μορίου (αποσβέστης) το οποίο απορροφά την ενέργεια του οξυγόνου μετατρέποντας το σε οξυγόνο βασικής κατάστασης, είτε με εκπομπή ακτινοβολίας στα 630 nm. Στην δεύτερη περίπτωση το οξυγόνο αντιδρά χημικά με κάποιο μόριο και έχουμε τον σχηματισμό προϊόντων.

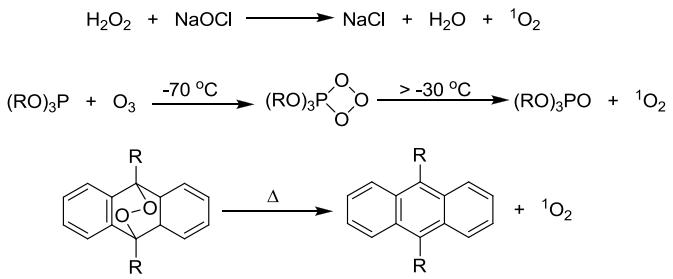
[2] a) Foote, C. S.; Wasserman, H. H.; Murray, R. W. (Eds.), Quenching of Singlet Oxygen in *Singlet Oxygen*, vol. 40, Academic Press, New York, **1979**. b) Bellus, D. Quenchers of Singlet Oxygen in *Singlet Oxygen*: Reactions with Organic Compounds and Polymers, John Wiley and Sons, New York, **1978**.




**Σχήμα 1.3:** Φυσική και χημική αποδιέγερση του $^1O_2$.

## 1.2 Παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

Η πρώτη αναφορά του οξυγόνου απλής κατάστασης γίνεται το 1924.[3] Μέχρι και το 1964 πίστευαν ότι το δραστικό ενδιάμεσο των φωτοευαισθητοποιούμενων οξειδώσεων ήταν ένα σύμπλοκο του οξυγόνου με τον φωτοευαισθητοποιητή παρά το γεγονός ότι από το 1931 ο Kautsky είχε αναφέρει[4] ότι πρόκειται για μια δραστική μορφή του μοριακού οξυγόνου που έχει την δυνατότητα να διαχέεται και να πραγματοποιεί οξειδώσεις μακριά από το σημείο παραγωγής του. Το 1964[5] οι Foote και Wexler απέδειξαν την παρουσία του οξυγόνου απλής κατάστασης σ' αυτού του είδους τις φωτοευαισθητοποιούμενες οξειδώσεις. Επίσης εκτός από την φωτοχημική παραγωγή του οξυγόνου απλής κατάστασης έχουν αναπτυχθεί και χημικοί τρόποι[6] παραγωγής του (Σχήμα 1.4).

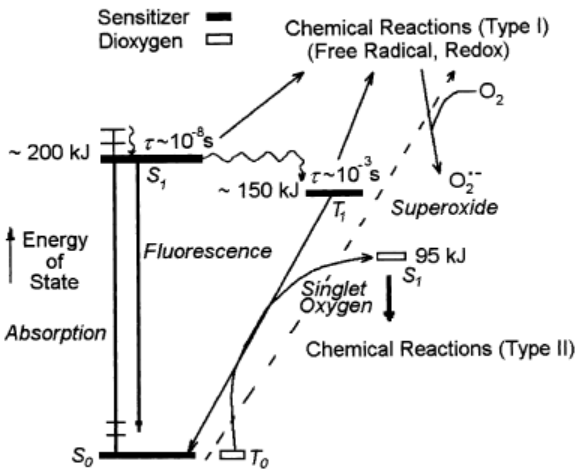



**Σχήμα 1.4:** Χημικοί τρόποι παραγωγής $^1O_2$.

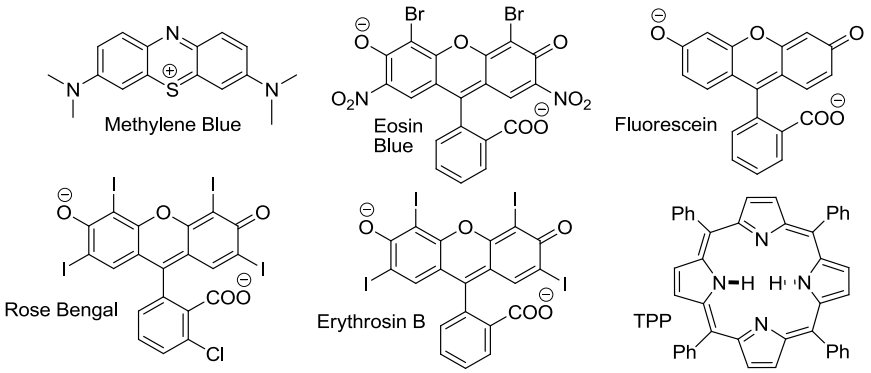
Η φωτοχημική παραγωγή του $^1O_2$ απαιτεί οξυγόνο, φως κατάλληλου μήκους κύματος και έναν φωτοευαισθητοποιητή (S) με δυνατότητα απορρόφησης της ενέργειας του φωτός και χρήση αυτής για την διέγερση του οξυγόνου βασικής κατάστασης. Ο φωτοευαισθητοποιητής διεγείρεται με απορρόφηση φωτός από την βασική του κατάσταση ($S_0$) σε μια απλή διεγερμένη κατάσταση ($S_n$) και στη συνέχεια αποδιεγείρεται στην χαμηλότερη απλή διεγερμένη κατάσταση ($S_1$, Σχήμα 1.5). Διασυστημική διασταύρωση (ISC, Intersystem Crossing) παράγει την τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή ($T_1$), η οποία έχει

[3] Wasserman, H. H.; Introductory remarks in: Wasserman H. H. ed. *Singlet Oxygen.* Vol. 40, Academic Press, New York, **1979**.
[4] a) Kautsky, H.; de Bruijn, H., *Naturwissenschaften* **1931**, *19*, 1043. b) Kautsky, H.; de Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1588.
[5] a) Wolf, S.; Foote, C. S.; Rebek, Jr J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7770. b) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879. c) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880. d) Corey, E. J.; Taylor, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3881.
[6] a) Murray, R. M.; Kaplan, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5358. b) Wasserman, H. H.; Scheffer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073. c) Wasserman, H. H.; Keehn, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 298.

μεγαλύτερο χρόνο ζωής από την απλή διεγερμένη $S_1$. Στο σημείο αυτό υπάρχουν δύο πιθανά μονοπάτια. Το πρώτο μονοπάτι (Τύπου I, Type I) περιλαμβάνει την μεταφορά είτε ατόμου υδρογόνου είτε ηλεκτρονίων μεταξύ της τριπλής κατάστασης του φωτοευαισθητοποιητή και ενός μορίου (διαλύτης ή υπόστρωμα) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών. Οι ρίζες αυτές μπορούν να αντιδράσουν με οξυγόνο βασικής κατάστασης με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ανιοντικής ρίζας του σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$). Το δεύτερο μονοπάτι (Τύπου II, Type II) περιλαμβάνει μια διαδικασία μεταφοράς ενέργειας από την τριπλή κατάσταση του φωτοειαισθητοποιητή ($T_1$) στο οξυγόνο βασικής κατάστασης ($T_0$) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1O_2$) και την αποδιέγερση του φωτοευαισθητοποιητή στην βασική του κατάσταση ($S_0$).




**Σχήμα 1.5:** Σχηματισμός $^1O_2$ υποβοηθούμενος από φωτοευαισθητοποιητή.

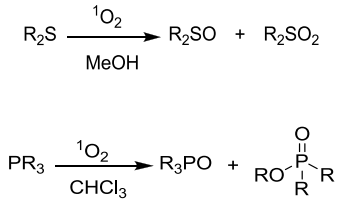



**Σχήμα 1.6:** Ενώσεις που δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές.

## 1.3 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης

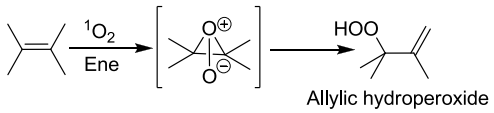
Λόγω του κενού π* τροχιακού το οξυγόνο απλής κατάστασης εμφανίζει ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα και αντιδρά με ηλεκτρονιακά πλούσια υποστρώματα. Μερικές από τις πιο χαρακτηριστικές του αντιδράσεις αναφέρονται παρακάτω:

1. Οξείδωση σουλφιδίων[7] και ενώσεων τρισθενούς φωσφόρου[8] όπως φωσφίνες και εστέρες του φωσφορώδους οξέος.




**Σχήμα 1.7:** Οξείδωση σουλφιδίων και φωσφινών από $^1O_2$.

2. Αντίδραση ενίου (ene reaction), κατά την οποία το $^1O_2$ αντιδρά με αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα, σχηματίζοντας αλλυλικά υπεροξείδια.[9] Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την συγκεκριμένη οξείδωση, όπως: σύγχρονος,[10] διπολικός[11] ή δίριζος[12] και ο μη αντιστρεπτός σχηματισμός ενός ενδιάμεσου υπερεποξειδίου.[13] Ο τελευταίος είναι ο γενικά αποδεκτός.

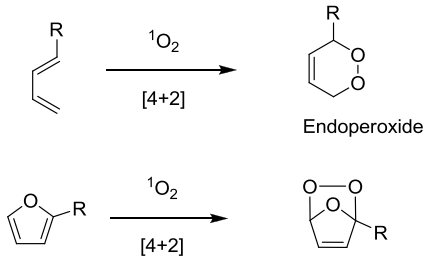



**Σχήμα 1.8:** Οξείδωση ολεφινών (αντίδραση ενίου) από $^1O_2$.

---

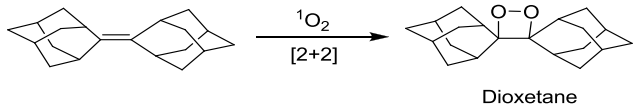
[7] Ando, W. *In Singlet Oxygen Reactions, modes and products*, CRC Press. Boca Raton FL. **1984**, Vol 3. Part 2.
[8] a) Holmes, R. R. *Pentacoordinated Phosphorous*, Vol. I-II, ACS Monograph 175, 176, Washington D.C., **1980**. b) Burkett, H. D.; Hill, W. E.; Worley, S. D. *Phosphorus and Sulfar* **1984**, *20*, 169.
[9] Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595.
[10] Gorman, A. A. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 205.
[11] Jefford, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 985.
[12] Harding, L. B.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 439.
[13] Grdina, M. B.; Orfanopoulos, M.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3111.

3. Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης με συζυγή διένια,[14] που οδηγούν στον σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού[15] με διατήρηση της στερεοδομής.




**Σχήμα 1.9:** Οξείδωση διενίων (αντίδραση [4+2]) από $^1O_2$.

4. Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια προς σχηματισμό ασταθών 1,2-διοξετανίων, τα οποία διασπώνται θερμικά προς καρβονυλικές ενώσεις.[16]




**Σχήμα 1.10:** Οξείδωση ολεφινών (αντίδραση [2+2]) από $^1O_2$.

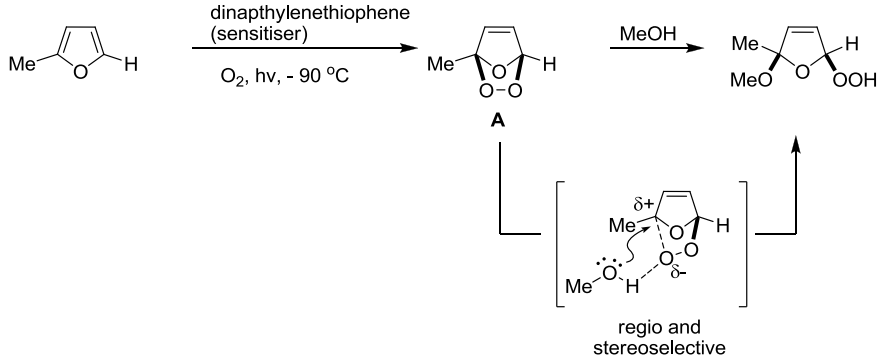
Το οξυγόνο απλής κατάστασης εμφανίζει ένα σημαντικό πλεονέκτημα ως οξειδωτικό καθώς έχει την ικανότητα να οξειδώνει χημειοεκλεκτικά αφήνοντας ανέπαφες αλκοόλες και αλδεΰδες. Επίσης πέρα απο χημειοεκλεκτικότητα εμφανίζει και τοποεκλεκτικότητα καθώς ανάλογα με την ηλεκτρονιακή πυκνότητα της λειτουργικής ομάδας είναι δυνατή η εκλεκτική οξείδωση.[17]

Τα φουράνια αντιδρούν με το οξυγόνο απλής κατάστασης σε μία αντίδραση *Diels-Alder* σχηματίζοντας το ενδοπεροξείδιο **A** (Σχήμα 1.11). Η διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου από αλκοολικούς διαλύτες γίνεται με τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα. Η τοποεκλεκτική διάνοιξη τοποθετεί την περόξυ ομάδα στον λιγότερο υποκατεστημένο άνθρακα ενώ την αλκόξυ στον πιο υποκατεστημένο. Αυτό οφείλεται στο ότι κατά την διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου από τον αλκοολικό διαλύτη ένας δεσμός άνθρακα-οξυγόνου διασπάται με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται μερικό θετικό φορτίο στον άνθρακα αυτό. Σπάει εκείνος ο δεσμός άνθρακα-οξυγόνου ο οποίος φέρει τον άνθρακα που μπορεί να σταθεροποιήσει καλύτερα το θετικό φορτίο. Ο άνθρακας ο οποίος σταθεροποιεί καλύτερα το θετικό φορτίο προσβάλλεται από τον

[14] Clennan, E. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1343.
[15] Woodward, R. B.; Hoffman, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.
[16] a) Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, **1972**, pp.180-198. b) Adam, W.; Liu, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1206. c) Bartlett, P. D.; Schapp, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3223.
[17] a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465. b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039. c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899.

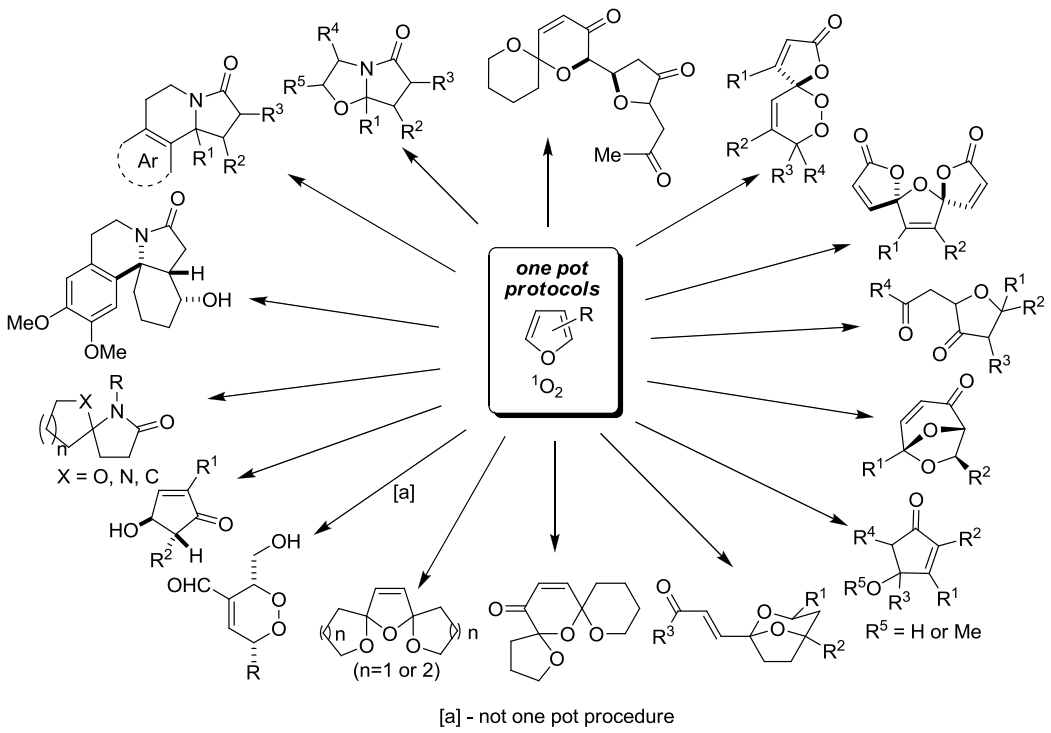
πυρηνόφιλο διαλύτη οδηγώντας στην τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Η στερεοεκλεκτική διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου τοποθετεί την περόξυ και την αλκόξυ ομάδα σε θέση *cis* μεταξύ τους. Αυτό οφείλεται στο ότι κατά την διάνοιξη αναπτύσσεται δεσμός υδρόγονου μεταξύ του αλκοολικού διαλύτη και του ενδοπεροξειδίου. Με άλλα λόγια η διάνοιξη γίνεται από την μεριά της υπεροξειδικής ομάδας οδηγώντας στην *cis* στερεοχημεία[18] (Σχήμα 1.11).

Τα φουράνια σε συνδυασμό με το οξυγόνο απλής κατάστασης είναι δυνατό να οδηγήσουν σε πληθώρα περίπλοκων δομικών μονάδων (Σχήμα 1.12). Η μεγάλη επιτυχία αυτής της συμμαχίας οφείλεται στην εύκολη σύνθεση υποκατεστημένων φουρανίων, στην εκλεκτική οξείδωση των φουρανίων από το οξυγόνο απλής κατάστασης και στη δυνατότητα παγίδευσης με διάφορους τρόπους των δραστικών ενδιαμέσων (π.χ. ενδοπεροξίδια) τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλο εύρος μοριακών δομών.[19]




**Σχήμα 1.11:** Τοπο- και διαστερεοεκλεκτική διάνοιξη οζονιδίων που προέρχονται από φωτοξείδωση φουρανίων.[18]

[18] a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057. b) Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Shulte-Elte, K.-H. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583.
[19] Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.




**Σχήμα 1.12:** Συνοπτική παρουσίαση των συνθετικών μεθοδολογιών με βάση το $^1O_2$ και φουράνια που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική μας ομάδα.[19]

## 1.4 Εφαρμογές του οξυγόνου απλής κατάστασης

Το οξυγόνο απλής κατάστασης βρίσκει εφαρμογή στη σύνθεση φυσικών προϊόντων,[19, 20] στην επεξεργασία υδατικών αποβλήτων, στις αγροτικές καλλιέργειες, καθώς οι τοξικές ιδιότητές του χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση ανεπιθύμητων οργανισμών και φυτών[21] και στην ιατρική μέσω της φωτοδυναμικής θεραπείας.[22]

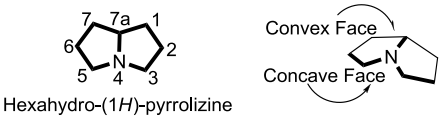
[20] Για μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα, βλέπε: a) Sammes, P. G.; Street, L. J. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1983**, 666. b) Sammes, P. G.; Street, L. J.; Whitby, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 281. c) Gryparis, C.; Lykakis, I. N.; Efe, C; Zaravinos, I. P.; Vidali, T.; Kladou, E.; Stratakis, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5655. d) Tang, Y.; Cole, K. P.; Buchanan, G. S.; Li, G.; Hsung R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1591.
[21] DeRosa, M. C.; Crutchley, R. *J. Coordin. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351.
[22] Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Henderson, B. W.; Jori, G.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Peng, Q. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

## Σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών μέσω φωτοξείδωσης αμινοφουρανίων

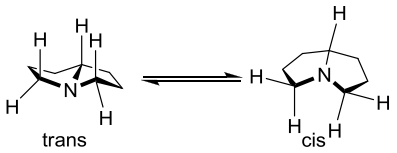
### 2.1 Δομικά χαρακτηριστικά

Οι εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες αποτελούνται από ένα δικυκλικό σύστημα συμπυκνωμένων 5-μελών δακτυλίων με το άζωτο στην ένωση αυτών.




**Σχήμα 2.1:** Δομή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

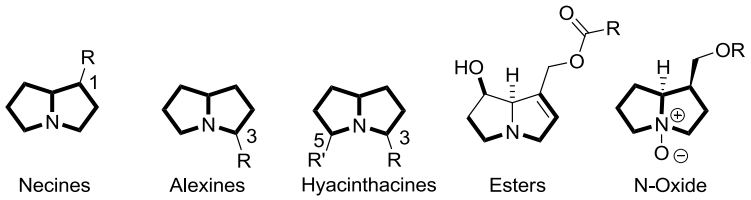
Ο σκελετός των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών απαντάται σε δύο ισομερείς διαμορφώσεις την *trans* και την *cis*, οι οποίες βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους.[23] Στερεοχημικοί παράγοντες επηρεάζουν την θέση της ισορροπίας μεταξύ των διαμορφωμερών. Μη υποκατεστημένες εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες βρίσκονται κυρίως στην *cis* μορφή καθώς η αντίστοιχη *trans* μορφή εμφανίζει γωνιακή τάση. Αντίθετα, στις 3,5-διυποκατεστημένες εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες, λόγω στερεοχημικών αλληλεπιδράσεων, η ισορροπία είναι μετατοπισμένη σε μεγαλύτερο βαθμό προς την *trans* διαμόρφωση. Η διαμόρφωση του δικυκλικού συστήματος έχει αντίκτυπο στην δραστικότητα των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών, καθώς όταν στην *cis*-διαμόρφωση οι ομάδες βρίσκονται στο εσωτερικό της σπηλιάς (concave) είναι λιγότερο προσβάσιμες στα αντιδραστήρια. Τέλος, η διαμόρφωση του σκελετού εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών επηρεάζει την βασικότητα των ενώσεων αυτών.[23]




**Σχήμα 2.2:** Διαμορφώσεις *trans* και *cis* σκελετού εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

[23] Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1721.

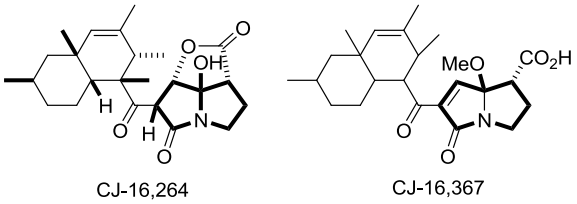
Τα αλκαλοειδή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών κατηγοριοποιούνται στις ομάδες του Σχήματος 2.3.




**Σχήμα 2.3:** Οικογένειες αλκαλοειδών εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

Η κατηγοριοποίηση των συγκεκριμένων αλκαλοειδών γίνεται με βάση τη θέση του υποκαταστάτη R. Η παρουσία υδροξυλομάδων δεν αποτελεί κριτήριο για την κατηγοριοποίηση των συγκεκριμένων αλκαλοειδών. Οι Necines κατηγοριοποιούνται περαιτέρω με βάση την παρουσία ή όχι ακορεστότητας στην θέση 1. Οι Alexines φέρουν τον υποκαταστάτη R στην θέση 3, ενώ οι Hyacinthacines αποτελούν την μόνη κατηγορία στην οποία υπάρχουν ανθρακικές ομάδες, στις θέσεις 3 και 5. Εστέρες των παραπάνω τριών ομάδων έχουν επίσης απομονωθεί με εντονότερη την παρουσία εστέρων Necines. Στην περίπτωση όπου οι εστέρες Necines φέρουν στη θέση 7 υδροξυλομάδα είναι δυνατός ο σχηματισμός μακροκυκλικού δακτυλίου. Τέλος, σε πολλές περιπτώσεις έχουν απομονωθεί και τα αντίστοιχα N-οξείδια.

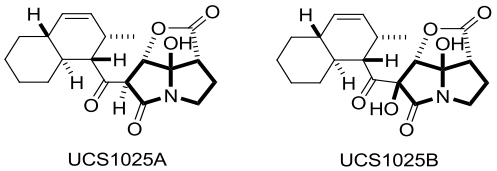
Τα τελευταία χρόνια έχουν απομονωθεί λακτάμες πυρρολιζινών οι οποίες φέρουν ενδιαφέροντα δομικά στοιχεία αλλά και αξιοσημείωτες βιολογικές δράσεις. Οι πρώτες λακτάμες πυρρολιζινών που απομονώθηκαν είναι οι CJ-16,264 και CJ-16,367 (Σχήμα 2.4) οι οποίες απομονώθηκαν από τον μύκητα CL39457[24] και εμφανίζουν σημαντική βιολογική δράση καθώς μειώνουν την ανάπτυξη των ανθεκτικών σε αντιβιοτικά Gram-positive αλλά και ορισμένων Gram-negative βακτηρίων.




**Σχήμα 2.4:** Δομές των CJ-16,264 και CJ-16,367.

[24] Sugie, Y.; Hirai, Y.; Kachi-Tonai, H.; Kim, Y.-J.; Kojima, Y.; Shiomi, Y.; Sugiura, A.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, N.; Brennan, L.; Duignan, J.; Huang, L. H.; Sutcliffe, J.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 917.

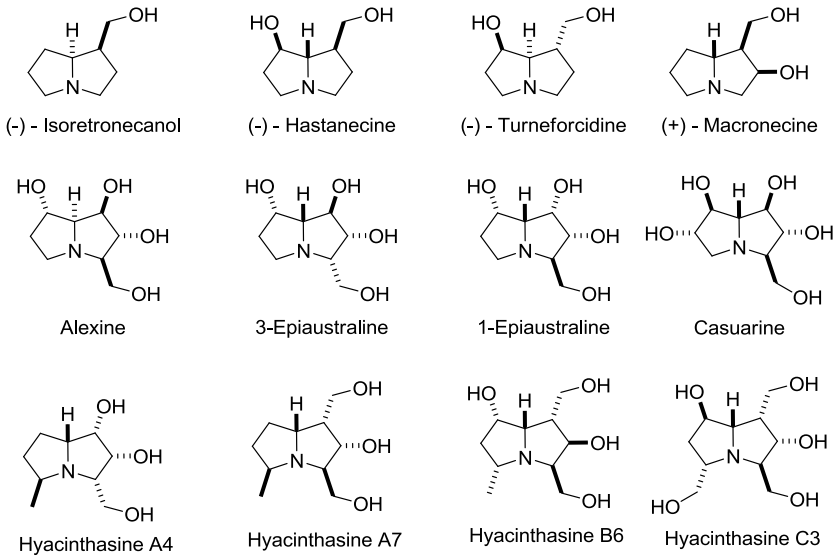
Λίγο αργότερα ακολούθησε η απομόνωση δύο ακόμα παρεμφερών φυσικών προϊόντων από τον μύκητα *Acremonium sp*. KY4917, τα οποία πήραν την ονομασία UCS1025A και B[25] (Σχήμα 2.5). Οι ενώσεις αυτές φέρουν αντιμικροβιακή δράση και αναστέλουν την δράση της τελομεράσης.




**Σχήμα 2.5:** Φυσικά προϊόντα UCS1025A και B.

## 2.2 Απομόνωση - Δραστικότητα

Τα αλκαλοειδή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών απομονώνονται από τις οικογένειες φυτών *Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Apiaceae, Convolvulaceae, Celestraceae, Proteaceae, Santalaceae, Sapotaceae, Ranunculaceae, Euphorbiaceae, Orchidaceae, Scrophulariaceae* και *Poaceae*.[26]




**Σχήμα 2.6:** Χαρακτηριστικά αλκαλοειδή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

Το 3% των ανθοφόρων φυτών παγκοσμίως φέρουν αλκαλοειδή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης, γεγονός που δείχνει την μεγάλη διάδοση τους στο φυτικό βασίλειο. Τα φυτά χρησιμοποιούν τις ενώσεις αυτές ως άμυνα εναντίον ξενιστών όπως έντομα και παράσιτα. Τα αλκαλοειδή εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης είναι οι πιο διαδεδομένες τοξικές ενώσεις που

[25] Nakai, R.; Ogawa, H.; Asai, A.; Ando, K.; Agatsuma, T.; Matsumiya, S.; Akinaga, S.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 294.
[26] a) Hartmann, T. *Planta* **1999**, *207*, 483. b) Reimann, A.; Nurhayati, N.; Backenköhler, A.; Ober, D. *The Plant Cell* **2004**, *16*, 2772. c) Koulman, A.; Seelinger, C.; Edwards, P. J. B.; Fraser, K.; Simpson, W.; Johnson, L.; Cao, M.; Rasmussen, S.; Lane, G. A. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1927. d) Ober, D.; Kaltenegger, E. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1687.

παράγονται από φυτά και εμφανίζουν ένα μεγάλο εύρος βιολογικών δράσεων. Σε μεγάλες δόσεις και χρόνους έκθεσης προκαλούν ηπατοτοξικότητα, καρκινογένεση, βλάβες στην καρδιά και στους πνεύμονες και μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο. Σε μικρότερες δόσεις εμφανίζουν βιολογικές δράσεις όπως αντισπασμολυτική, αναισθητική, αντιφλεγμονώδη δράση, αντιϊκή καθώς και αναστολή των γλυκοζιδασών.[27]

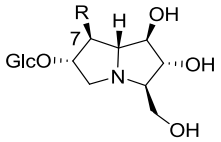
Οι γλυκοζιδάσες είναι ένζυμα που εμπλέκονται σε ένα μεγάλο εύρος βιολογικών διεργασιών όπως στην πέψη των υδατανθράκων, στην μετα-μεταφραστική επεξεργασία των γλυκοπρωτεϊνών και στον λυσοσωμικό καταβολισμό των γλυκο-παραγώγων.

Πολυϋδροξυλιωμένα αλκαλοειδή όπως τα αλκαλοειδή της εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης έχουν την ικανότητα να μιμούνται την δομή των σακχάρων στο ενεργό κέντρο των ενζύμων και να αναστέλλουν την δραστικότητα των τελευταίων. Σε φυσιολογικό pH τα πολυϋδροξυλιωμένα αλκαλοειδή απαντώνται στην πρωτονιωμένη τους μορφή. Τα πρωτονιωμένα αυτά παράγωγα των αλκαλοειδών είναι εν δυνάμει αναστολείς των γλυκοζιδασών λόγω της δομικής τους ομοιότητας με το ενδιάμεσο οξωνίου (Σχήμα 2.7) το οποίο δημιουργείται στο ενεργό κέντρο των ενζύμων.

Galactose oxonium ion  Mannose oxonium ion

**Σχήμα 2.7:** Το ενδιάμεσο οξώνιο το οποίο μοιάζει δομικά με την πρωτονιωμένη μορφή των αλκαλοειδών της εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης.

Η τρεχαλόζη[23] είναι το κύριο σάκχαρο στο αίμα των εντόμων το οποίο υδρολύεται αποδίδοντας γλυκόζη. Ως αποτέλεσμα της αναστολής της υδρόλυσης της τρεχαλόζης είναι η δημιουργία μίας νέας κατηγορίας παρασιτοκτόνων. Ένα παράγωγο της καζουαρίνης (Σχήμα 2.8) εμφανίζει δραστικότητα αναστολής της τρεχαλάσης με υψηλή εκλεκτικότητα έναντι άλλων υδρολασών. Η υποκατάσταση στη θέση 7 έχει δειχτεί ότι επηρεάζει δραστικά την ικανότητα της εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης να αναστέλλει την τρεχαλόζη με την ένωση που φέρει υδροξύλιο (R = OH, Σχήμα 2.8) να εμφανίζει την ισχυρότερη ικανότητα πρόσδεσης με το ένζυμο.




Casuarine 6-O-a-glucoside

**Σχήμα 2.8:** Αλκαλοειδές εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης με ικανότητα αναστολής γλυκοζιδάσης.

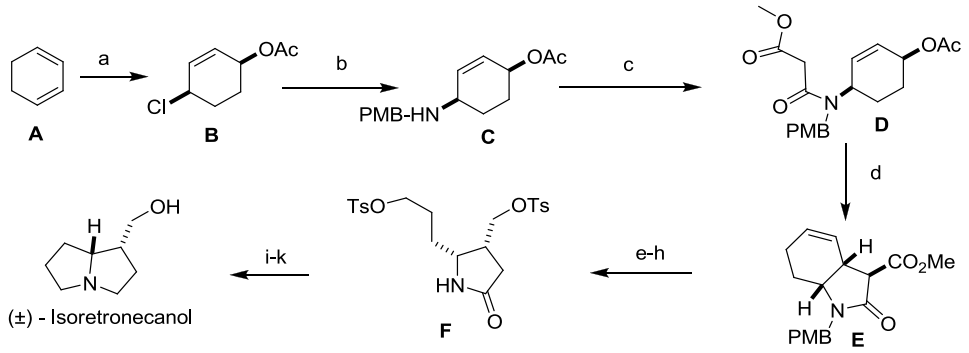
[27] Pyne, S. P.; Tang, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1393.

## 2.3 Σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών

Οι εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες αποδεδειγμένα εμφανίζουν μεγάλη βιολογική δράση και σε συνδυασμό με τη δομική ποικιλομορφία και πολυπλοκότητα τους έχουν αποτελέσει και συνεχίζουν να αποτελούν συνθετικό στόχο πολλών ερευνητικών ομαδων. Πληθώρα συνθετικών πορειών έχουν δημοσιευτεί[28] γεγονός που δείχνει το πόσο δημοφιλείς είναι οι εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες στην κοινότητα των συνθετικών χημικών.

### 2.3.1 Σύνθεση (±) – Isoretronecanol[29]

Στη συγκεκριμένη σύνθεση το διένιο **A** μετατρέπεται στην ένωση **B** η οποία κατεργάζεται με παρα-μεθοξυβενζυλαμίνη (PMB-$NH_2$) και προκύπτει η αλλυλική αμίνη **C** (Σχήμα 2.9). Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα προσβολή της αμινομάδας στο χλωρίδιο οξέος με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του αμιδίου **D**. Υπό βασικές συνθήκες σχηματίζεται ο εξαμελής δακτύλιος **E** σε μια αντίδραση $S_N2'$. Αποκαρβοξυλίωση, διϋδροξυλίωση, οξειδωτική διάσπαση του δακτυλίου, αναγωγή, τοζυλίωση και τέλος αποπροστασία έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αντίστοιχης λακτάμης **F**. Κυκλοποίηση υπό βασικές συνθήκες και αναγωγή του αμιδίου οδηγεί στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±) – Isoretronecanol σε 11 συνθετικά στάδια και συνολική απόδοση 39%.




a) LiCl, LiOAc, 1,4-benzoquinone, $Pd(OAc)_2$, AcOH, pentane; b) PMB-$NH_2$, $Pd(OAc)_2$, $PPh_3$, $PhCH_3$;
c) $MeO_2CCH_2COCl$, $Et_3N$, DCM, 0 °C; d) NaH, DMF, then $Pd(OAc)_2$, dppe, DMF, 50 °C; e) NaCl, DMSO, 155 °C;
f) $OsO_4$, $Me_3NO.2H_2O$, aq. THF then $NaIO_4$, MeOH then $NaBH_4$, MeOH; g) TsCl, $Et_3N$, DMAP, DCM;
h) CAN, aq. $CH_3CN$, 0 °C; i) NaH, THF, 0 °C to rt; j) $Bu_4NOAc$, NaI, THF, 55 °C; k) $LiAlH_4$, THF, 66 °C.

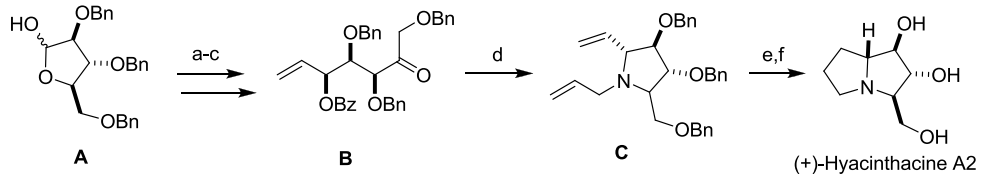
**Σχήμα 2.9:** Σύνθεση (±) – Isoretronecanol από Poli *et.al.*.

### 2.3.2 Σύνθεση της (+) – Hyacinthacine $A_2$[30]

Η σύνθεση εκκινείται από την ημιακετάλη **A**, η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με την ανοιχτή μορφή της (Σχήμα 2.10). Η τελευταία προσβάλεται από διβυνιλοψευδάργυρο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αλλυλικής αλκοόλης. Η αλκοόλη αντιδρά με βενζόυλο χλωρίδιο αποδίδοντας τον αντίστοιχο εστέρα. Έπειτα η δευτεροταγής αλκοόλη οξειδώνεται

[28] a) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep*. **1984**, *1*, 235. b) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 213. c) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 297. d) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 577. e) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 377. f) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 313. g) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 499. h) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 441.
[29] Lemaire, S.; Giambastiani, G.; Prestat, G.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 2840.
[30] Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. P. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1807.

προς την αντίστοιχη κετόνη **B**. Κατεργασία της κετόνης με αλλυλαμίνη και έπειτα αναγωγή της ιμίνης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αντίστοιχης δευτεροταγούς αμίνης η οποία κυκλοποιείται σχηματίζοντας την ένωση **C**. Αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης με τον καταλύτη Grubbs πρώτης γενιάς και υδρογόνωση οδηγεί στο φυσικό προϊόν (+) – Hyacinthacine $A_2$ σε 6 συνθετικά στάδια και συνοική απόδοση 11%.

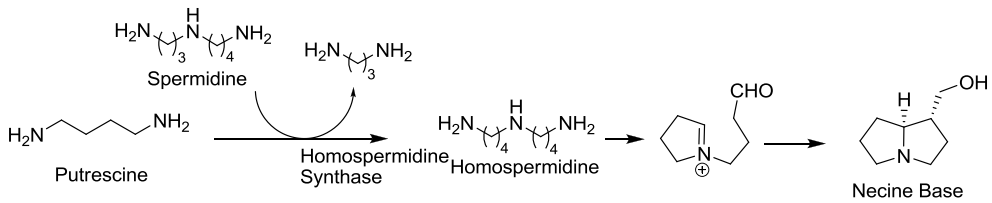



a) Divinylzinc, $MgBr_2$, THF; b) BzCl, $Bu_4NI$, NaOH, aq. DCM, 0 °C; c) $(CF_3CO)_2O$, DMSO, $Et_3N$, DCM, -78 °C to rt; d) Allylamine, AcOH, $NaBH_3CN$, MS 3Å, MeOH, 0-40 °C; e) Grubbs I, $PhCH_3$, 60 °C; f) $H_2$, Pd/C, aq. HCl, MeOH, THF.

**Σχήμα 2.10:** Σύνθεση της (+) – Hyacinthacine $A_2$ από Martin *et.al.*.

## 2.4 Βιοσύνθεση των Αλκαλοειδών των Εξάυδρο-(1*H*)-Πυρρολιζινών.

Τα αλκαλοειδή των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών βιοσυντίθενται[31] μέσω των πολυαμινών πουτρεσκίνη (putrescine) και σπερμιδίνη (spermidine, Σχήμα 2.11). Η πρώτη αποτελεί υπόστρωμα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών ενώ η δεύτερη αποτελεί ένα απανταχού παρόντα παράγοντα ανάπτυξης, ο οποίος εμπλέκεται σε πολλές διεργασίες των ευκαριωτικών οργανισμών. Και οι δυο αμίνες προέρχονται από το αμινοξύ αργινίνη. Η βιοσύνθεση των αλκαλοειδών εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών εκκινείται με τον σχηματισμό της ομοσπερμιδίνης (homospermidine, Σχήμα 2.11) από την πουτρεσκίνη και την σπερμιδίνη μέσω της συνθάσης της ομοσπερμιδίνης (Homospermidine synthase, HSS). Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα οξείδωση και σχηματίζεται το ιμινιακό ιόν, το οποίο μέσω μιας αντίδρασης κυκλοποίησης και στην συνέχεια αναγωγής δίνει τον σκελετό των Necines, ο οποίος μπορεί να παραγοντοποιηθεί περαιτέρω.



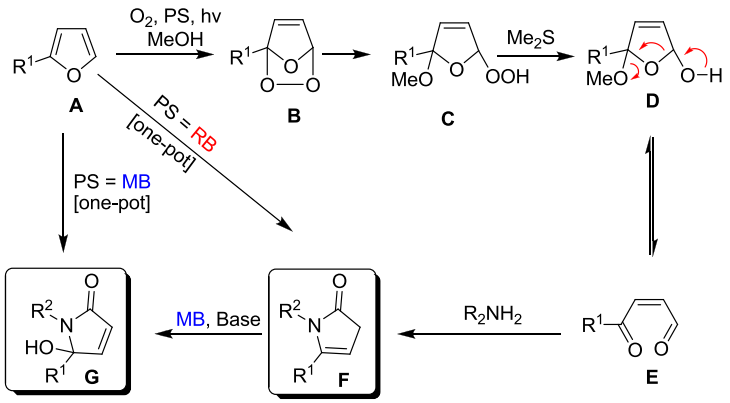

**Σχήμα 2.11:** Μονοπάτι βιοσύνθεσης των αλκαλοειδών των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

[31] a) Robins, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 375. b) Robins, D. J. *Experientia* **1991**, *47*, 1118. c) Spenser, I. D. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 453.

## 2.5 Σύνθεση 2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονών και 7a-υδρόξυ-2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7a*H*)-ονών από φουρανία. Αποτελέσματα και συζήτηση.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί (Σχήμα 1.12) η ερευνητική μας ομάδα έχει αναπτύξει μία σειρά από μεθοδολογίες του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου με βάση τις οποίες είναι δυνατή η σύνθεση πληθώρας σύνθετων μοριακών δομών από κατάλληλα υποκατεστημένα φουράνια.

Πιο συγκεκριμένα είναι δυνατή η σύνθεση 2-πυρρολιδινονών **F**[32] και *α,β*-ακόρεστων *γ*-υδρόξυ *γ*-λακταμών **G**[33] χρησιμοποιώντας κατάλληλα υποκατεστημένα φουράνια και οξυγόνο απλής κατάστασης (Σχήμα 2.12).



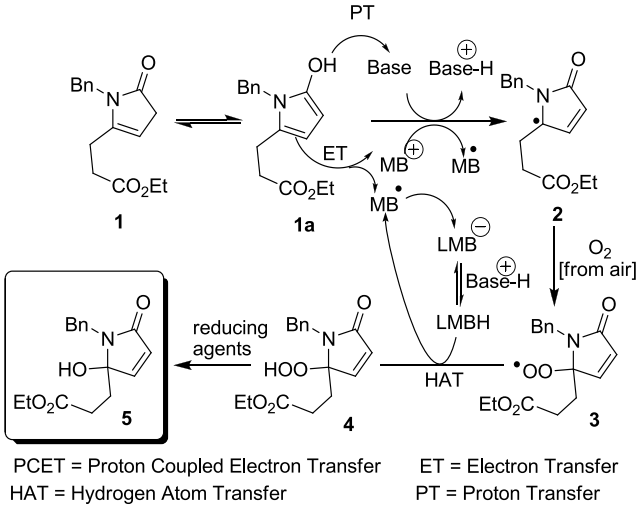

**Σχήμα 2.12:** Σύνθεση 2-πυρρολιδινονών[32] και *α,β*-ακόρεστων *γ*-υδρόξυ *γ*-λακταμών[33] μέσω φωτοξείδωσης φουρανίων.

Η διαδικασία εκκινείται με την φωτοξείδωση του φουρανίου **A** (Σχήμα 2.12) από το οξυγόνο απλής κατάστασης, το οποίο παράγεται με τη βοήθεια κάποιου φωτοευαισθητοποιητή (PS= RB ή MB). Έπειτα από μία σειρά διαδοχικών αντιδράσεων η ακόρεστη δικαρβονυλική ένωση **E** αντιδρά με τη προστιθέμενη πρωτοταγή αμίνη με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της 2-πυρρολιδινόνης **F**.[32] Τέτοιου είδους δομές μπορούν να παραγοντοποιηθούν περαιτέρω ανάλογα με την φύση των $R^1$ και $R^2$ προς σχηματισμό δικυκλικών λακταμών τύπου Meyers,[32] σκελετών των αλκαλοειδών erythrina,[34] 1-αζασπειροκυκλικών μορίων,[35] καθώς και συμπυκνωμένων τρικυκλικών σκελετών.[36]

Οι 2-πυρρολιδινόνες τύπου **F** (Σχήμα 2.12) μπορούν με καταλυτική ποσότητα MB και οξυγόνο βασικής κατάστασης να οξειδωθούν προς τις αντίστοιχες *α,β*-ακόρεστες *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμες **G**.[33] Η διαδικασία λαμβάνει χώρα μέσω της ενολικής μορφής της 2-πυρρολιδινόνης

[32] Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 8868.
[33] Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.
[34] Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3714.
[35] Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 400.
[36] Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardají, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem.−Eur. J*. **2013**, *19*, 10119.

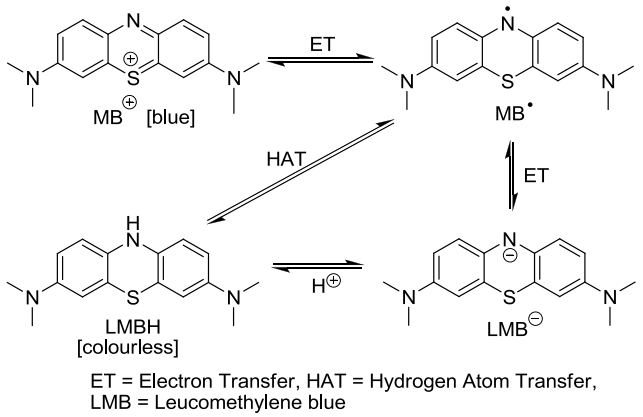
**1** (Σχήμα 2.13) η οποία συμμετέχει σε μία αντίδραση συζευγμένης μεταφοράς πρωτονίου και ηλεκτρονίου (PCET). Το πρωτόνιο της ενόλης **1a** αποσπάται από την βάση ενώ ένα ηλεκτρόνιο μεταφέρεται στο $MB^+$ το οποίο μετατρέπεται στο $MB^\bullet$ αποδίδοντας την σταθερή ρίζα **2**. Η ρίζα αυτή παγιδεύεται από το μοριακό οξυγόνο σχηματίζοντας την υπερόξυ ρίζα **3**. Μεταφορά ατόμου υδρογόνου από το LMBH στην υπερόξυ ρίζα αποδίδει το υδροπεροξείδιο **4** και $MB^\bullet$, διατηρώντας έτσι τον καταλυτικό κύκλο. Αναγωγή του υδροπεροξειδίου **4** σχηματίζει τις *α,β*-ακόρεστες *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμες **5**.




**Σχήμα 2.13:** Μηχανισμός οξείδωσης της 2-πυρρολιδινόνης προς *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη.[33]

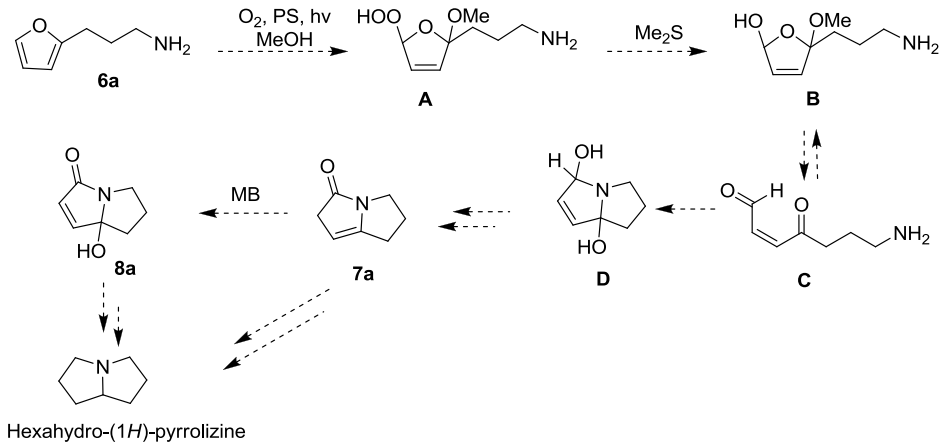
Το methylene blue είναι μία ετεροκυκλική αρωματική ένωση ικανή να απορροφά έντονα ορατό φως. Χρησιμοποιείται ευρέως ως φωτοευαισθητοποιητής καθώς εμφανίζει υψηλή κβαντική απόδοση[37] (φ=0.5) με αποτέλεσμα να μετατρέπει αποδοτικά το οξυγόνο βασικής κατάστασης σε οξυγόνο απλής κατάστασης. Επιπρόσθετα το methylene blue μπορεί να δράσει ως οξειδοαναγωγικός παράγοντας τόσο από την διεγερμένη του μορφή όσο και από την βασική του κατάσταση[38] (Δυναμικό οξειδοαναγωγής E= 10 mV). Στο παρακάτω Σχήμα 2.14 παρουσιάζονται οι διάφορες μορφές του MB και οι αλληλομετατροπές τους.

[37] Detty, M. R.; Merkel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3845.
[38] Rao, P. S.; Hayon, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1287.




**Σχήμα 2.14:** Διάφορες μορφές του Methylene Blue (MB).

Με βάση τις μεθοδολογίες που παρουσιάστηκαν παραπάνω και δεδομένης της μεγάλης σημασίας των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών προτείνεται η μελέτη ενός συνθετικού σχεδίου το οποίο θα περιλαμβάνει την ενδομοριακή αντίδραση μιας πρωτοταγούς αμίνης με τον φωτοξειδωμένο φουρανικό δακτύλιο (Σχήμα 2.15). Με βάση το πλάνο αυτό θα ήταν δυνατή η μετατροπή του φουρανικού δακτυλίου σε ένα συνθετικό στάδιο στο δικυκλικό σύστημα των εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών υπό την μορφή των ενώσεων **7a** και **8a**. Οι ενώσεις **7a** και **8a** θα μπορούσαν να μετατραπούν, έπειτα από αναγωγή, στις αντίστοιχες εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνες.

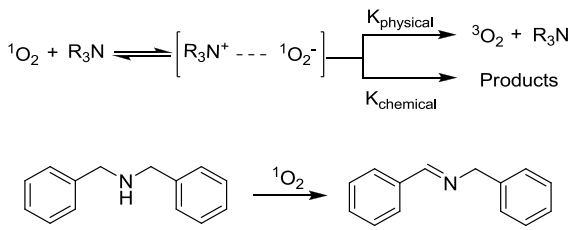



**Σχήμα 2.15:** Νέο συνθετικό σενάριο για την σύνθεση εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών.

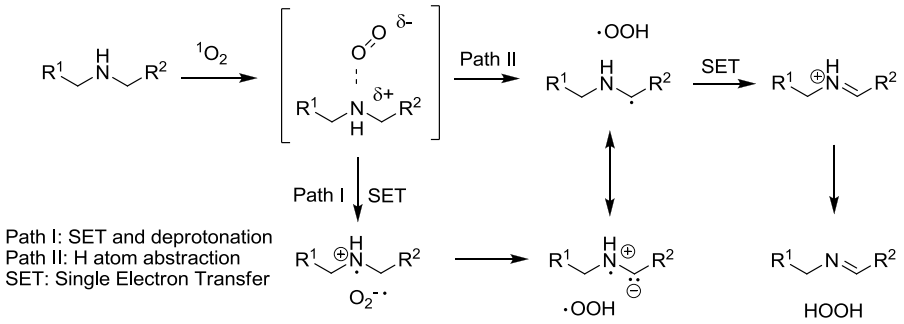
Το κατάλληλο υπόστρωμα είναι μία φούρυλο αμίνη (**6a**, Σχήμα 2.15). Η αμινομάδα θα πρέπει να είναι στη *γ*-θέση της πλευρικής αλυσίδας που βρίσκεται στην 2-θέση του φουρανικού δακτυλίου ούτως ώστε να είναι δυνατός ο σχηματισμός των συμπυκνωμένων 5-μελών δακτυλίων. Το συνθετικό σχέδιο έχει ως σημείο εκκίνησης την φωτοξείδωση του φουρανικού δακτυλίου από το οξυγόνο απλής κατάστασης και την διάνοιξη του ενδιαμέσου ενδοπεροξειδίου με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ένωσης **A**. Αναγωγή της υδροπερόξυ ομάδας **A** θα οδηγήσει στον σχηματισμό της **B**. Η ένωση **B** βρίσκεται σε ισορροπία με την

ανοιχτή μορφή της (ακόρεστη δικαρβονυλική ένωση) **C**. Προσβολή της αμινομάδας στις καρβονυλικές ομάδες θα οδηγήσει στην ένωση **D** η οποία έπειτα απο αφυδάτωση θα οδηγήσει στην ένωση **7a**. Η τελευταία μπορεί να οξειδωθεί από MB και οξυγόνο απλής κατάστασης στην αντίστοιχη *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη **8a**. Η **7a** και η **8a** μπορούν έπειτα από υδρογόνωση και αναγωγή να σχηματίσουν την εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνη.

Είναι γνωστό ότι οι αμίνες είναι δυνατό να αποσβέσουν το οξυγόνο απλής κατάστασης είτε με φυσικό τρόπο είτε με χημικό[2] (Σχήμα 2.16). Κατά την χημική απόσβεση λαμβάνει χώρα χημική αντίδραση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας σειράς από πιθανά προϊόντα[39] (Σχήμα 2.17). Με βάση το γεγονός αυτό γεννάται εύλογα το ερώτημα κατά πόσο είναι δυνατή η χημειοεκλεκτική φωτοξείδωση του φουρανικού δακτυλίου παρουσία της πρωτοταγούς αμίνης, χωρίς αυτή να είναι προστατευμένη.



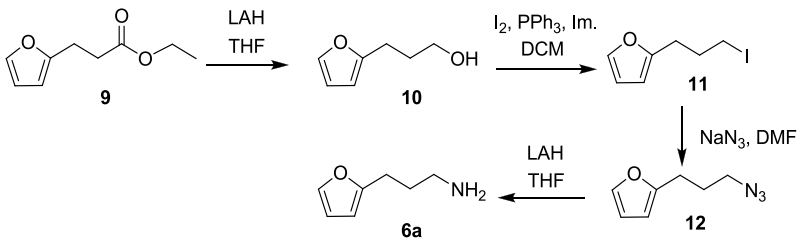

**Σχήμα 2.16:** Οξείδωση αμινών από $^1O_2$.




**Σχήμα 2.17:** Προτεινόμενος μηχανισμός οξείδωσης αμινών από $^1O_2$.[39c]

Για την μελέτη του συνθετικού σχεδίου (Σχήμα 2.15) απαιτήθηκε η σύνθεση της **6a**. Η σύνθεση της **6a** ξεκινά από τον εστέρα **9** (Σχήμα 2.18) ο οποίος ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο και σχηματίζεται η αλκοόλη **10**. Η αλκοόλη **10** υφίσταται ιωδίωση και το αντίστοιχο ιωδίδιο **11** μετατρέπεται στο αζίδιο **12**. Τέλος, το αζίδιο **12** ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της **6a**.

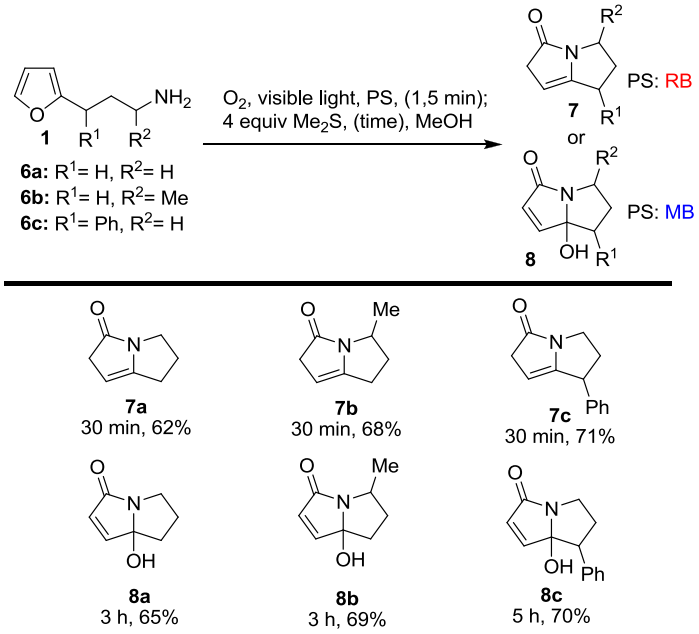
[39] a) Encinas, M. V.; Lemp, E.; Lissi, E. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1987**, *2*, 1125. b) Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568. c) Ushakov, D. B.; Plutschack, M. B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 1.




**Σχήμα 2.18:** Σύνθεση του αμινοφουρανίου **6a**.

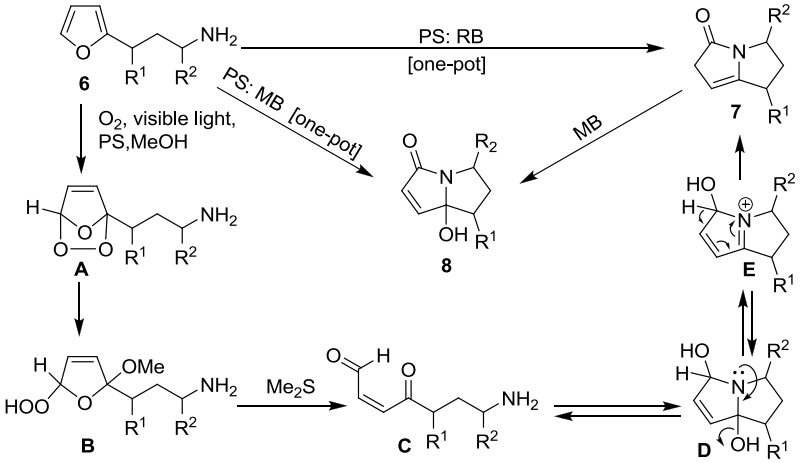
Διάλυμα του αμινοφουράνιου **6a** (0.5 mmol) σε 12.5 mL MeOH (40 mM) το οποίο περιέχει καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή (RB, 0.1 mM) ακτινοβολήθηκε με λάμπα ορατού φωτός (300 W) για 2 λεπτά. Αναγωγή του παραγόμενου υδροπεροξειδίου με περίσσεια $Me_2S$ αποδίδει αποκλειστικά το προϊόν **7a** σε μόλις 30 λεπτά. Στην περίπτωση όπου σαν φωτοευαισθητοποιητής χρησιμοποιήθηκε το methylene blue (MB, 3 mol%, 1.2 mM) ήταν δυνατή η περαιτέρω οξείδωση της ένωσης **7a** και ο σχηματισμός της **8a**. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τα εμπορικά διαθέσιμα αμινοφουράνια **6b** και **6c** που φέρουν υποκατάσταση στη θέση 1 και 3 αντίστοιχα της πλευρικής αλυσίδας, τόσο κατά την φωτοξείδωση με RB όσο και με MB (Σχήμα 2.19). Στην περίπτωση της **8c** απαιτήθηκε η προσθήκη $Et_3N$ (0.3 eq) μετά το στάδιο της αναγωγής. Η $Et_3N$ όπως ξέρουμε ήδη ευνοεί[33] τον σχηματισμό της ενολικής μορφής της ένωσης **8c** μέσω της οποίας λαμβάνει χώρα η οξείδωση (PCET).

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά καθίσταται φανερό ότι το οξυγόνο απλής κατάστασης οξειδώνει χημειοεκλεκτικά τον φουρανικό δακτύλιο έναντι της αμινομάδας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι αποφεύγεται η προστασία της πρωτοταγούς αμίνης.




**Σχήμα 2.19:** Σύνθεση 2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονών και 7a-υδρόξυ-2,3-δίυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7a*H*)-ονών με φωτοξείδωση απλών φουρανίων.

Ο μηχανισμός που προτείνεται ξεκινά με την φωτοξείδωση του φουρανικού δακτυλίου από το οξυγόνο απλής κατάστασης σε μία αντίδραση *Diels-Alder* αποδίδοντας το αντίστοιχο ενδοπεροξείδιο **A** (Σχήμα 2.20), το οποίο διανοίγεται από τον διαλύτη της φωτοξείδωσης (MeOH), αποδίδοντας την ένωση **B**. Στην συνέχεια έπειτα από αναγωγή και αποβολή MeOH λαμβάνεται η ακόρεστη δικαρβονυλική ένωση **C**. Προσβολή της αμίνης αρχικά στην κετόνη και μετέπειτα στην αλδεϋδη έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της **D** και μετασχηματισμό της προς το ιμινιακό κατιόν **E** το οποίο μετασχηματίζεται στην πυρρολιδινόνη **7**. Η περαιτέρω οξείδωση της 2-πυρρολιδινόνης **7** προς την *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη **8** γίνεται παρουσία MB σύμφωνα με το μηχανισμό που έχει ήδη περιγραφεί στο Σχήμα 2.13.




**Σχήμα 2.20:** Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των **7** και **8**.

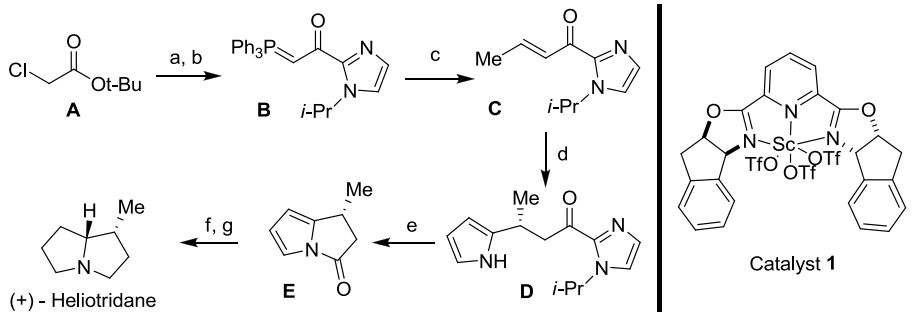
## 2.6 Προηγούμενες σύνθεσεις του φυσικού προϊόντος Heliotridane

Το φυσικό προϊόν Heliotridane (Σχήμα 2.21) είναι ένα αλκαλοειδές εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των Necines. Αποτελείται από ένα σκελετό εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης υποκατεστημένο από μία μεθυλομάδα στην θέση 1 σε σχέση *trans* με το υδρογόνο της ένωσης των δύο δακτυλίων. Με άλλα λόγια η μεθυλομάδα βρίσκεται μέσα στην κοίλη επιφάνεια. Απομονώνεται από τις οικογένειες φυτών *Senecio, Heliotrofiiuna, Crotalaria, Erechtites* και *Trichodesma.*[40]

Πληθώρα συνθέσεων της Heliotridane[41] έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια και δύο από αυτές παρουσιάζονται παρακάτω.

### 2.6.1 Σύνθεση (+) - Heliotridane

Στην σύνθεση της ερευνητικής ομάδας του Evans[42] ο χλωροεστέρας **A** (Σχήμα 2.21) μετατρέπεται στο αντίστοιχο σταθεροποιημένο υλίδιο **B**, το οποίο έπειτα από αντίδραση Wittig με ακεταλδεΰδη σχηματίζει την αντίστοιχη α,β-ακόρεστη κετόνη **C**. Εναντιοεκλεκτική αντίδραση Michael με καταλύτη σκανδίου έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της κετόνης **D**, η οποία έπειτα από μια αντίδραση κυκλοποίησης σχηματίζει τη δικυκλική ένωση **E** η οποία ανάγεται σε δύο στάδια με αποτέλεσμα την σύνθεση της (+) - Heliotridane σε 10 συνθετικά στάδια και συνολική απόδοση 52%.




(a) (1-isopropyl-1*H*-imidazol-2-yl) lithium, THF; (b) (i) $PPh_3$, $C_6H_6$, reflux; (ii) aq. $NaHCO_3$; (c) $CH_3CHO$, $C_6H_6$, rt to 80 °C; (d) pyrrole, 2 mol%, catalyst **1**, 4 Å MS, $CH_3CN$, 40 °C (95% ee); (e) MeOTf, 4 Å MS, $CH_3CN$ then *i*-$Pr_2NEt$; (f) $H_2$, 5% $Rh/Al_2O_3$, EtOH (dr = 90 : 10); (g) $LiAlH_4$, THF then $Na_2SO_4.10H_2O$.

**Σχήμα 2.21:** Σύνθεση (+) - Heliotridane από τους Evans και Fandrick.

---

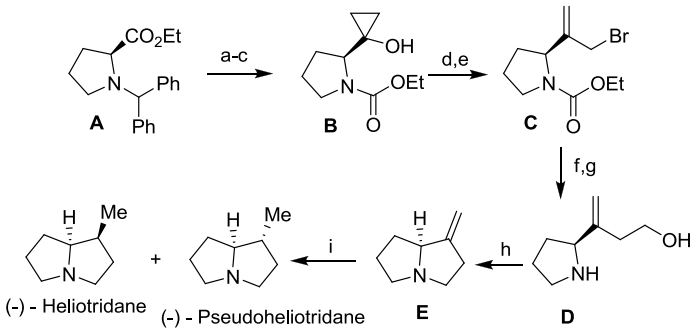
[40] Leonard, N. J.; Felley, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1758.

[41] a) Kim, S.-H.; Kim, S.-I.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6771. b) Pandey, G.; Reddy, G. D.; Chakrabarti, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 219. c) Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2485. d) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1371. f) Noritake, S.; Shibata, N.; Nomura, Y.; Huang, Y.-Y.; Matsnev, A.; Nakamura, S.; Toru, T.; Cahard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3599. g) Kawai, H.; Kusuda, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324. h) Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666.

[42] Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.

### 2.6.2 Σύνθεση της (-) - Heliotridane

Η σύνθεση της (-) - Heliotridane από τους Kulinkovich και Lysenko[43] εκκινείται από τον αμινοεστέρα **A**, ο οποίος κυκλοπροπανιώνεται και στη συνέχεια ο κυκλοπροπανικός δακτύλιος διανοίγεται με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του αλλυλικου βρωμιδίου **C**. Στην συνέχεια λαμβάνει χώρα επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας, καθώς το οργανοψευδαργυρικό ενδιάμεσο προσβάλει την φορμαλδεύδη. Η παραγόμενη αλκοόλη **D** υφίσταται χλωρίωση με αποτέλεσμα την αυθόρμητη κυκλοποίηση και σχηματισμό του σκελετού της εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζίνης **E**. Τέλος, αναγωγή του διπλού δεσμού έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση της (-) – Heliotridane σε 9 συνθετικά στάδια και συνολική απόδοση 24%, συνοδευόμενη από το διαστερεομερές της (+) – Pseudoheliotridane σε αναλογία 11:1.

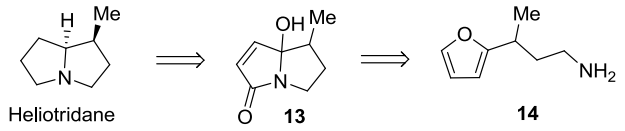



(a) EtMgBr, Ti(O*i*-Pr)$_4$, Et$_2$O; (b) H$_2$, Pd(OH$_2$)/C, MeOH; (c) ClCO$_2$Et, Et$_3$N, CH$_2$Cl$_2$; (d) MsCl, Et$_3$N, Et$_2$O; (e) MgBr$_2$.Et$_2$O, CHCl$_3$, Et$_2$O, reflux; (f) Zn, (HCHO)$_n$, THF, reflux; (g) aq.KOH, reflux; (h) PPh$_3$, CCl$_4$, Et$_3$N, DMF; (i) NaBH$_4$, NiCl$_2$.6H$_2$O, MeOH (products isolated as picrate salts).

**Σχήμα 2.22:** Σύνθεση της (-) - Heliotridane από Kulinkovich και Lysenko.

## 2.7 Εφαρμογή της νέας μεθοδολογίας για την σύνθεση της Heliotridane

Με βάση την μεθοδολογία που αναπτύχθηκε παραπάνω (Σχήμα 2.19) προτείνεται η σύνθεση της Heliotridane σύμφωνα με την ρετροσυνθετική πορεία του Σχήματος 2.23.



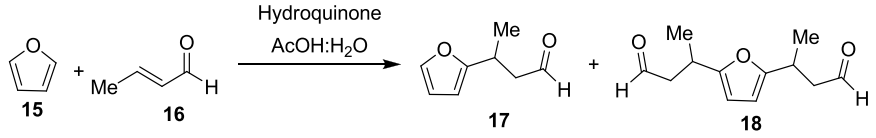

**Σχήμα 2.23:** Ρετροσυνθετική ανάλυση της Heliotridane.

Σύμφωνα με αυτήν η Heliotridane θα μπορούσε να προέλθει από την *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη **13**, προϊόν φωτοξείδωσης του αντίστοιχου αμινοφουρανίου **14**.

Στόχος μας, λοιπόν, ήταν η σύνθεση του αμινοφουρανίου **14**. Η αρχική προσέγγιση περιελάμβανε την αντίδραση μεταξύ του φουρανίου **15** και της κροτοναλδεΰδης **16** σε αυτόκλειστο δοχείο. Έπειτα από λεπτομερή έρευνα των συνθηκών δεν κατέστη δυνατή η

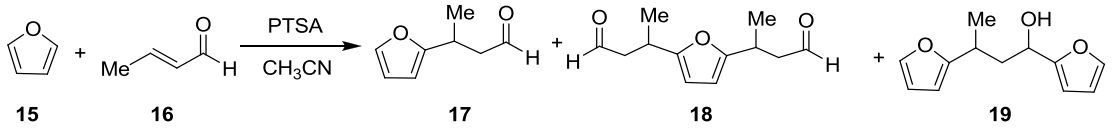
[43] Lysenko, I. L.; Kulinkovich, O. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 70.

σύνθεση της επιθυμητής αλδεΰδης **17** ως αποκλειστικό προϊόν, καθώς είτε σχηματιζόταν σε σημαντικό ποσοστό προϊόν διϋποκατάστασης **18**, είτε η αλδεϋδη δεν αντιδρούσε εξ' ολοκλήρου (Σχήμα 2.24).




**Σχήμα 2.24:** Σχηματιζόμενα προϊόντα σε αυτόκλειστο δοχείο.

Στη συνέχεια δοκιμάστηκε, σύμφωνα με παρόμοια αντίδραση στη βιβλιογραφία,[44] αντίδραση του φουρανίου με την κροτοναλδεΰδη παρουσία καταλυτικής ποσότητας οξέος (PTSA•$H_2O$) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος ως κύριο προϊόν. Ακολούθησε μια σειρά από αντιδράσεις στην προσπάθεια βελτίωσης τόσο της απόδοσης της αντίδρασης ως προς το επιθυμητό προϊόν **17**, όσο και της μείωσης των παραπροϊόντων (Πίνακας 2.1). Οι βέλτιστες συνθήκες περιλαμβάνουν την χρήση 15 eq φουρανίου, 3 mol% PTSA•$H_2O$ σε διαλύτη $CH_3CN$ (0.35 M).



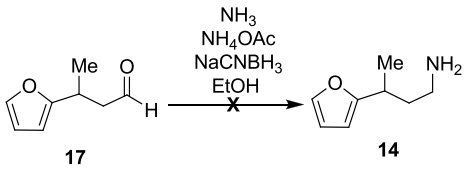

| **15** (eq) | Acid | Solvent and Concentration of **16** (M) | Time (h) | Unreacted **16** (%) | **17** (%) | **18** (%) | **19** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.5 | PTSA 13 mol% | $CH_3CN$ 0.35 M | 2 | 50 | 10 | 40 | - |
| 5[a] | PTSA 13 mol% | $CH_3CN$ 0.35 M | 2 | 50 | 20 | 30 | - |
| 5 | PTSA 13 mol% | $CH_3CN$ 0.35 M | 2 | 50 | 20 | 30 | - |
| 5 | PTSA, 3 mol% | $CH_3CN$ 0.35 M | 2 | 20 | 80 | - | - |
| 5 | PTSA, 3 mol% | $CH_3CN$ 1 M | 2 | 20 | 50 | 30 | - |
| 5 | PTSA, 3 mol% | DMF 0.35 M | 2 | Major | - | - | - |
| 5 | PTSA, 3 mol% | DCM 0.35 M | 2 | Major | - | - | - |
| 5 | PTSA, 3 mol% | MeOH 0.35 M | 2 | Major | - | - | - |
| **15** | **PTSA, 3 mol%** | **$CH_3CN$** 0.35 M | **2.5** | **-** | **90** | **-** | **10** |
| 15 | TFA, 10 mol% | THF 0.35 M | 24 | Major | - | - | - |
| 15 | TFA, 10 mol% | Neat | 24 | Major | - | - | - |
| 15 | TFA, 10 mol% | MeOH 0.35 M | 24 | Major | - | - | - |

[a] Προστέθηκαν 0.2 eq Hydroquinone.

**Πίνακας 2.1:** Μελέτη της όξινα καταλυόμενης αντίδρασης Michael.

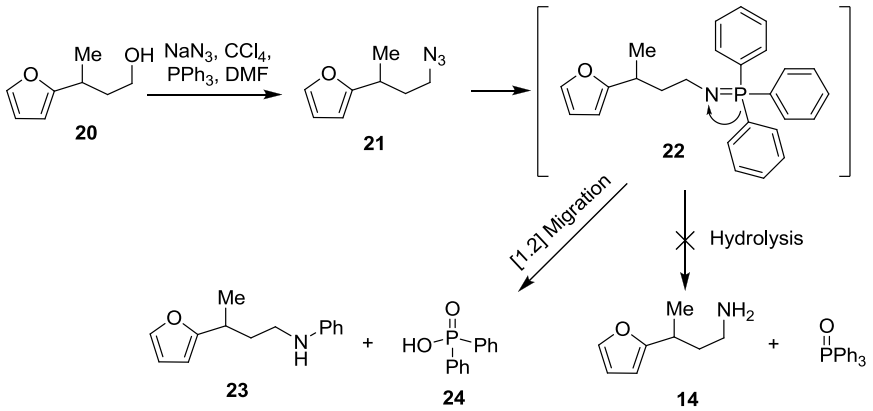
[44] Dyker, G.; Muth, E.; Stephen, A.; Hashmi, K.; Ding, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1247.

Έπειτα από την σύνθεση της επιθυμητής αλδεΰδης **17** επιχειρήθηκε η απευθείας μετατροπή της στην επιθυμητή αμίνη **14** σε μία αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης με συνθήκες γνωστές στην βιβλιογραφία[45] (Σχήμα 2.25), χωρίς όμως επιτυχία.




**Σχήμα 2.25:** Προσπάθεια αναγωγικής αμίνωσης της φούρυλο-αλδεΰδης **17**.

Στη συνέχεια ακολουθήθηκε άλλη τακτική, η οποία περιελάμβανε την μετατροπή της αλδεΰδης στην αντίστοιχη αλκοόλη και μετέπειτα απευθείας μετατροπή της αλκοόλης στην επιθυμητή αμίνη **14**. Λόγω της μεγάλης πτητικότητας της αλδεΰδης αποφασίστηκε η απευθείας αναγωγή της με $NaBH_4$, χωρίς δηλαδή την απομόνωση της. Με τον τρόπο αυτό η αλκοόλη **20** συντέθηκε σε ένα συνθετικό στάδιο από τα **15** και **16** με συνολική απόδοση 56%. Η αλκοόλη στη συνέχεια υποβλήθηκε σε συνθήκες αμίνωσης[46] χωρίς όμως τα επιθυμητά αποτελέσματα καθώς στο ενδιάμεσο ιμινοφωσφοράνιο **22** (Σχήμα 2.26) που σχηματίζεται πραγματοποιείται μετατόπιση της φαινυλικής ομάδας από τον φώσφορο προς το ιμινικό άζωτο με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ένωσης **23** και του διφαινυλοφωσφινικού οξέος **24** τα οποία ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR.



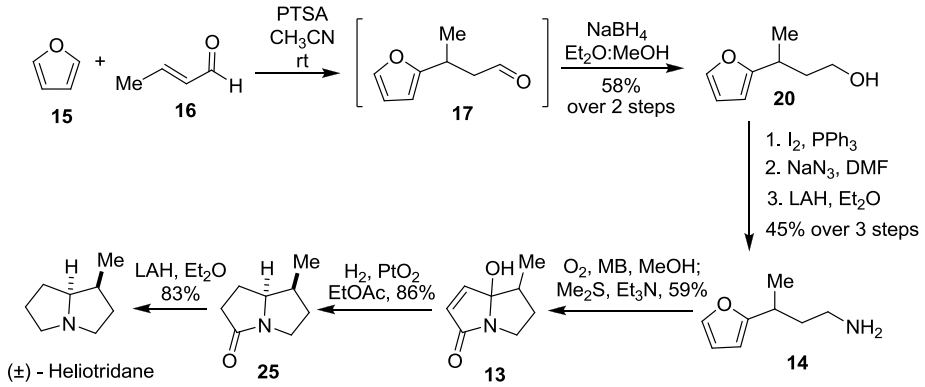

**Σχήμα 2.26:** Προσπάθεια μετατροπής της αλκοόλης **20** στην αμίνη **14** σε ένα στάδιο.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα αποφασίστηκε η μετατροπή της αλκοόλης **20** στην αμίνη **14** να γίνει μέσω ενός σταδιακού πρωτοκόλλου. Έτσι, η αλκοόλη μετατράπηκε στο αντίστοιχο ιωδίδιο το οποίο λόγω της πτητικότητας του δεν απομονώθηκε και μετατράπηκε στο αζίδιο **21**. Το αζίδιο **21** δεν απομονώθηκε καθώς ήταν εξίσου πτητικό με το ιωδίδιο, οπότε και υποβλήθηκε σε αναγωγή με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο σχηματίζοντας το επιθυμητό αμινοφουράνιο **14** (Σχήμα 2.27).

---

[45] Dangerfield, E. M.; Plunkett, C. H.; Win-Mason, A. L.; Stocker, B. L.; Timmer, M. S. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5470.
[46] Vidya Sagar Reddy, G.; Venkat Rao, G.; Subramanyam, R. V. K.; Iyengar, D. S. *Syn. Comm.* **2000**, *30*, 2233.

Έπειτα από την επιτυχή σύνθεση του αμινοφουρανίου **14** το τελευταίο υποβλήθηκε σε συνθήκες φωτοξείδωσης (RB, MeOH, *hν*), αποδίδοντας το αντίστοιχο προϊόν τύπου **7** (Σχήμα 2.19) το οποίο αποδείχτηκε αρκετά ευαίσθητο για περαιτέρω παραγοντοποίηση. Έτσι αλλάζοντας τον φωτοευαισθητοποιητή της φωτοξείδωσης από RB σε MB και με προσθήκη $Et_3N$ και περίσσειας $Me_2S$ σχηματίστηκε σε ένα και μόνο στάδιο η *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη **13**, ως μίγμα δύο διαστερεομερών σε αναλογία 2:1 με απόδοση 59% (Σχήμα 2.27). Στη συνέχεια η *α,β*-ακόρεστη *γ*-υδρόξυ *γ*-λακτάμη υδρογονώθηκε[47] αποδίδοντας την λακτάμη **25** ως μίγμα 2 διαστερεομερών σε αναλογία 10:1 και απόδοση 86%. Τέλος, η λακτάμη **25** ανάγεται με την επίδραση λιθιοαργιλιοϋδριδίου με αποτέλεσμα την σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±) - Heliotridane σε 6 συνθετικά στάδια και με συνολική απόδοση 15%.




**Σχήμα 2.27:** Σύνθεση της Heliotridane.

## 2.8 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, παρουσιάστηκε μια νέα μεθοδολογία με βάση την οποία είναι δυνατή η σύνθεση σκελετών εξάυδρο-(1*H*)-πυρρολιζινών ξεκινώντας από αμινοφουράνια και οξυγόνο απλής κατάστασης. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η σύνθεση του συμπυκνωμένου δικυκλικού συστήματος γίνεται σε υψηλές αποδόσεις και σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο. Η μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος Heliotridane σε 6 μόνο στάδια και με 11% συνολική απόδοση. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η μεθοδολογία δεν απαιτεί την χρήση προστατευτικών ομάδων[48] λόγω της εκλεκτικής οξείδωσης με $^1O_2$ του φουρανικού δακτυλίου σε σχέση με την πρωτοταγή αμινομάδα. Η οικονομία σταδίων, που προκύπτει από τις διαδοχικές αντιδράσεις σε συνδυασμό με την οικονομία ατόμων και τα φιλικά προς το περιβάλλον χαρακτηριστικά του διεγερμένου οξυγόνου, είναι σύμφωνα με τα κριτήρια της ιδανικής σύνθεσης.[49]

---

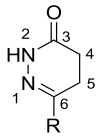
[47] Kim, S. H.; Kim, S. I.; Lai, S.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6771.
[48] Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193.
[49] Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010. b) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

## Σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών και πυριδαζινών μέσω φωτοξείδωσης φουρανίων

### 3.1 4,5-Διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες

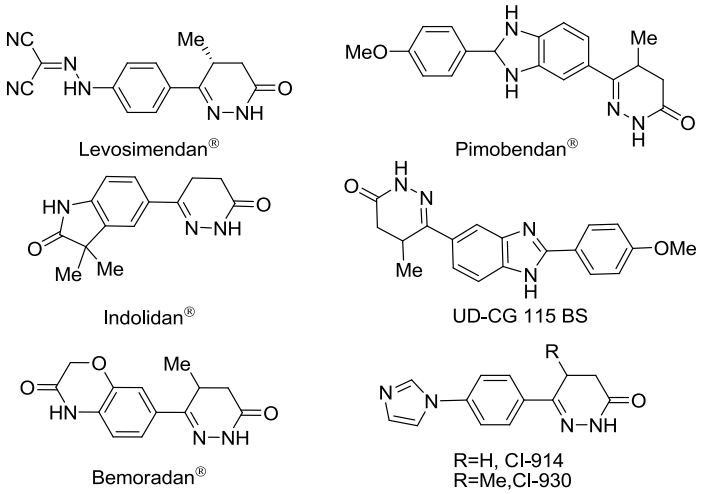
Ο ετεροκυκλικός σκελετός των 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών φαίνεται παρακάτω.




4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-one

**Σχήμα 3.1:** Δομή 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών.

Πληθώρα διϋδροπυριδαζινονικών σκελετών με μεγάλο εύρος υποκαταστατών έχει συντεθεί και μελετηθεί.[50] Αξιοσημείωτο είναι το ότι ο 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονικός σκελετός είναι φαρμακοφόρος ομάδα, ομάδα δηλαδή που προσδίδει σε ενώσεις βιολογική δράση. Ενώσεις που φέρουν πυριδαζινονικό σκελετό παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες και ποικίλες βιολογικές δράσεις.[51] Την σημαντικότερη βιολογική δράση φέρεται να έχουν διϋδροπυριδαζινόνες όπου R: άρυλο (Σχήμα 3.1).




**Σχήμα 3.2:** Χαρακτηριστικές 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες με βιολογική δράση.

---

[50] a) Verdouw, P. D.; Hartog, J. M.; Duncker, D. J.; Roth, W.; Saxena. P. R. *Eur. J. Pharmacol*. **1986**, *126*, 21. b) Demirayak, S.; Karaburun, A. C.; Beis, R. *Eur. J. Med. Chem*. **2004**, *39*, 108. c) Siddiqui, A. A.; Mishra, R.; Shaharyar, M. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 2283. d) Robertson, D. W.; Krushinski, J. H.; Beedle, E. E.; Wyss, V.; Pollock, G. D.; Wilson, H.; Kauffman, R. F.; Hayes, J. S. *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 1832.

[51] a) Lee, S. G.; Kim, J. J.; Kweon, D. H.; Kang, Y. J.; Cho, S. D.; Kim, S. K.; Yoon, Y. J. *Curr. Med. Chem*. **2004**, *8*, 1463. b) Abouzid, K.; Hakeem, M. A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Bioorg. Med. Chem*. **2008**, *16*, 382. c) Abou-Zeid, K. A. M.; Youssef, K. M.; Shaaban, M. A.; El-Telbany, F. A.; Al-Zanfaly, S. H. *Egypt. J. Pharm. Sci*. **1998**, *38*, 319.

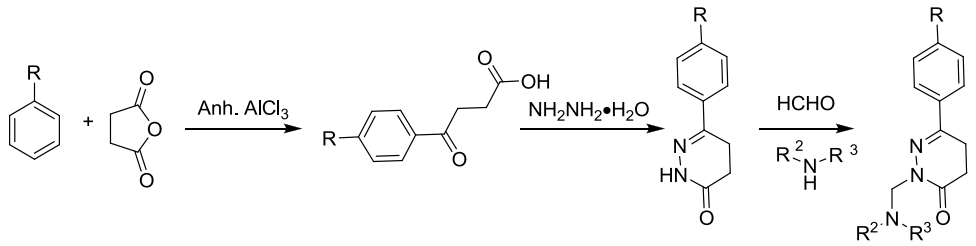
Ενδεικτικά αναφέρονται δράσεις όπως: Αντικαταθλιπτική, αντιϋπερτασική, αντιθρομβωτική, αντισπασμολυτική, καρδιοτονωτική, αντιβακτηριδιακή, διουρητική, αντι-HIV και αντικαρκινική. Λόγω του μεγάλου εύρους βιολογικών δράσεων οι 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες αποτελούν στόχο συνθετικών προσπαθειών αλλά και βιολογικών μελετών.

Μία σειρά ενώσεων που φέρουν τον 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονικό σκελετό έχουν δει το πράσινο φως από τον Food and Drug Administration (*FDA*) (Σχήμα 3.2) και διατίθενται στην αγορά με τις παρακάτω ονομασίες:

- Levosimendan®
- Primobendan®
- Indolidan®
- Bemoradan®

### 3.2 Προηγούμενες συνθέσεις 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών

Κατά κύριο λόγο οι άρυλο-4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες συντίθενται[52] από κάποια αρωματική ένωση και ηλεκτρικό ανυδρίτη παρουσία καταλυτικής ποσότητας $AlCl_3$, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του αντίστοιχου κέτο-οξέος (Σχήμα 3.3). Τέλος το κέτο-οξύ κατεργάζεται με ένυδρη υδραζίνη με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονικού δακτυλίου ο οποίος μπορεί να παραγοντοποιηθεί περαιτέρω (Σχήμα 3.3).

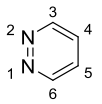



**Σχήμα 3.3:** Σύνθεση διϋδροπυριδαζινονών από Shaharyar *et.al.*.

[52] Siddiqui, A. A.; Mishra, R.; Shaharyar, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2283.

### 3.3 Πυριδαζίνες

Από δομικής άποψης οι πυριδαζίνες αποτελούνται από ένα εξαμελή ετεροκυκλικό αρωματικό δακτύλιο ο οποίος φαίνεται παρακάτω.



pyridazine

**Σχήμα 3.4:** Δομή πυριδαζινών.

Πυριδαζινικοί σκελετοί αποτελούν πολύτιμες δομικές μονάδες καθώς ενώσεις που τους περιέχουν εμφανίζουν βιολογική δράση[53] όπως αντιβακτηριδιακή, αντιϊκή, αντικαρκινική και αντιφλεγμονώδη (Σχήμα 3.5). Επίσης αποτελούν συνθετικά εργαλεία για την σύνθεση άλλων ετεροκυκλικών μορίων[54] (Σχήμα 3.6). Βρίσκουν εφαρμογή στην φυσικοργανική Χημεία,[55] παρουσιάζουν ωφέλιμες ιδιότητες στην γεωργία (Σχήμα 3.7)[56] και πολλά υποσχόμενες ιδιότητες στην χημεία υλικών (Σχήμα 3.8).[57]

Η αναστολή της κινάσης p38 (mitogen activated protein kinase, MAPK) έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής των προ-φλεγμωνωδών κυτοκινών (TNF-a, IL-1B) των οποίων η συσσώρευση εκκινεί μία σειρά από διαδοχικές αντιδράσεις με αποτέλεσμα την φλεγμονή και την καταστροφή του ιστού σε ασθένειες όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, ασθένεια του Crohn's και ψωρίαση.[58] Η αναστολή, λοιπόν, της κινάσης p38 αποτελεί μια εν δυνάμει θεραπεία κατά της φλεγμονής. Έχει δειχθεί ότι 3,4,6–τριϋποκατεστημένες πυριδαζίνες (Σχήμα 3.5) παρουσιάζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αναστολή της κινάσης p38 αποτελώντας έτσι ένα παράδειγμα εφαρμογής των βιολογικών δράσεων των πυριδαζινών.

---

[53] a) Suhadolnik, R. J. "Nucleoside Antibiotics", Wiley-Interscience, New York, 1970. b) Benson, S. C.; Palabrica, C. A.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4610. c) Rohet, F.; Rubat, C.; Coudert, P.; Couquelet, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 655. d) Tucker, J. A.; Allwine, D. A.; Grega, K. C.; Barbachyn, M. R.; Klock, J. L.; Adamski, J. L.; Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Conradi, R. A.; Burton, P. S.; Jensen, R. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3723. e) Gyoten, M.; Nagaya, H.; Fukuda, S.; Ashida, Y.; Kawano, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 122. f) Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y. Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungate, R.; Dominguez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2409.

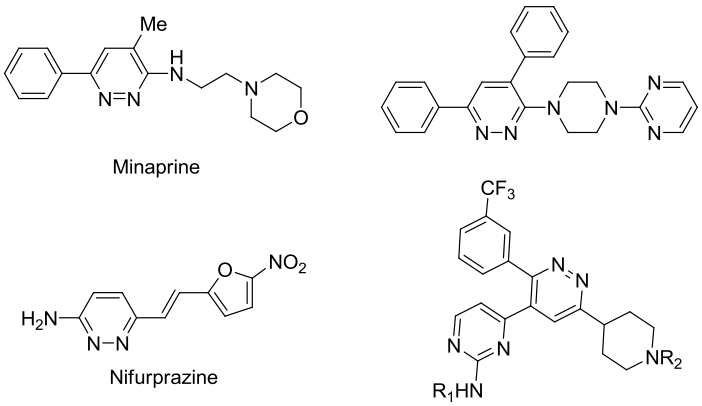
[54] a) Ellis, G. P. In *Synthesis of Fused Heterocycles*; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1987; pp 226-239. b) Naud, S.; Pipelier, M.; Viault, G.; Adjou, A.; Huet, F.; Legoupy, S.; Aubertin, A. M.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3296. c) Boger, D. L.; Zhang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4230.

[55] a) Carboni, R. A.; Lindesey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342. b) Wijnen, J. W.; Zavarise, S.; Engberts, J. B. F. N.; Charton, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2001. c) Sauer, J.; Heldmann, D. K.; Hetzenegger, J.; Krauthan, J.; Sichert, H.; Schuster, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2885. d) Yu, Z.-X.; Dang, Q.; Wu, Y.-D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6029.

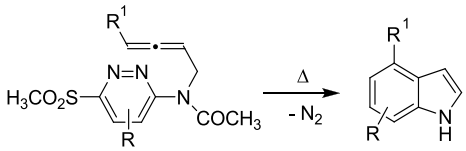
[56] Maes, B. U. W.; Lemière, G. L. F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* **2008**, *8*, 1.

[57] a) Volonterio, A.; Moisan, L.; Rebek, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3733. b) Mann, E.; Moisan, L.; Hou, J.-L.; Rebek, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 903.

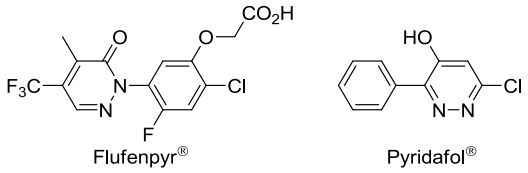
[58] Tamayo, N.; Liao, L.; Goldberg, M.; Powers, D.; Tudor, Y.-Y.; Yu, V.; Wong, L. M.; Henkle, B.; Middleton, S.; Syed, R.; Harvey, T.; Jang, G.; Hungatea, R.; Domingueza, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2409.



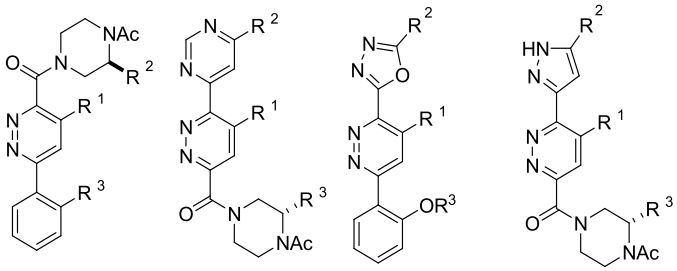

**Σχήμα 3.5:** Πυριδαζίνες που εμφανίζουν φαρμακευτική δράση.




**Σχήμα 3.6:** Εφαρμογή των πυριδαζινών στην σύνθεση.




**Σχήμα 3.7:** Πυριδαζίνες με ωφέλιμες ιδιότητες στην γεωργία.



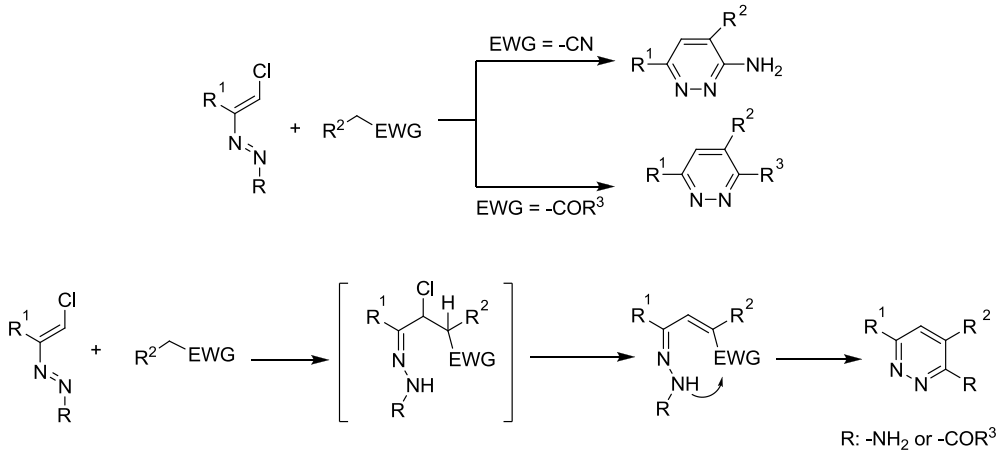

**Σχήμα 3.8:** Πυριδαζίνες με εφαρμογες στην χημεία υλικών.

### 3.4 Σύνθεση πυριδαζινών

Σύμφωνα με την μεθοδολογία που αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Santeusanio[59] είναι δυνατή η σύνθεση πυριδαζινών από 4-χλώρο-1,2-διαζα-1,3-βουταδιένιο και ενεργοποιημένες μεθυλενικές ομάδες παρουσία βάσης. Η διαδικασία εκκινείται με την προσβολή της μεθυλενικής ομάδας στο ακόρεστο χλωρίδιο με αποτέλεσμα τον σχηματισμό

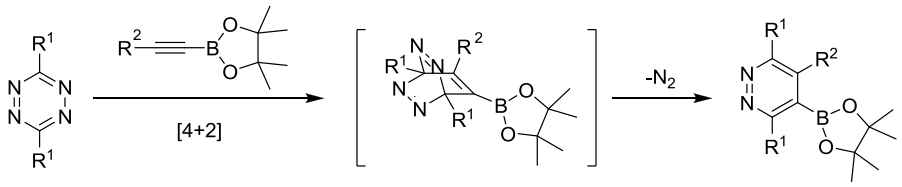
[59] Attanasi, O. A.; Favi, G.; Filippone, P.; Perrulli, F. R.; Santeusanio, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 309.

ενός διενίου (Σχήμα 3.9). Στη συνέχεια, ενδομοριακή προσβολή του αζώτου στην λειτουργική ομάδα EWG οδηγεί στον σχηματισμό της πυριδαζίνης.




**Σχήμα 3.9:** Σύνθεση πυριδαζινών από την ερευνητική ομάδα Santeusanio.

Η ερευνητική ομάδα του Harrity[60]ανέπτυξε μια μεθοδολογία κατά την οποία συντέθηκαν πυριδαζινικοί βορονικοί εστέρες σε ένα στάδιο από συμμετρικές τετραζίνες και αλκύνυλο βορονικούς εστέρες (Σχήμα 3.10).



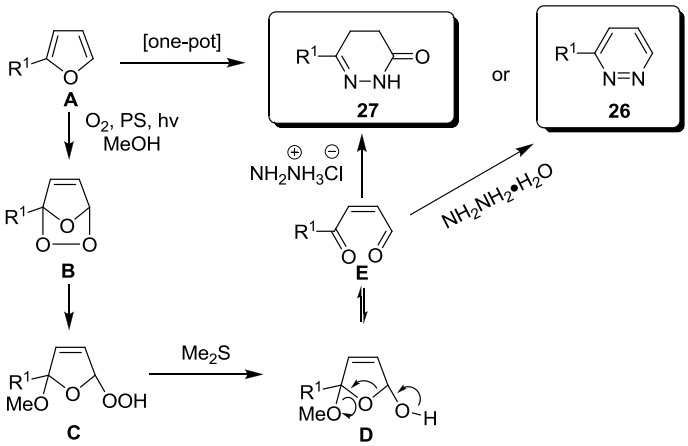

**Σχήμα 3.10:** Σύνθεση πυριδαζινικών βορονικών εστέρων από την ερευνητική ομάδα του Harrity.

### 3.5 Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών και πυριδαζινών

Παρότι η σύνθεση πυριδαζινών με φωτοξείδωση φουρανίων είναι ήδη γνωστή στη βιβλιογραφία[61] στην συγκεκριμένη εργασία προτείνεται να διευρυνθεί η δυνατότητα σύνθεσης και 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών. Το σενάριο μας περιλαμβάνει την προσθήκη υδροχλωρικής υδραζίνης αντί ένυδρης υδραζίνης στην ενδιάμεση ενεδιόνη **E** (Σχήμα 3.11). Όπως αναμένεται προσθήκη της ένυδρης υδραζίνης έχει ως αποτέλεσμα τον αποκλειστικό σχηματισμό της πυριδαζίνης **26** (R = Pentyl, Σχήμα 3.11). Αντίθετα, όταν η ένυδρη υδραζίνη αντικαταστάθηκε με υδροχλωρική υδραζίνη λαμβάνεται αποκλειστικά η διϋδροπυριδαζινόνη

[60] Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3889.
[61] a) Lichtenthaler, F.; Brust, E.; Cuny, E. *Green Chem.* **2001**, *3*, 201. b) Cermola, F.; Lesce, M. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10694.

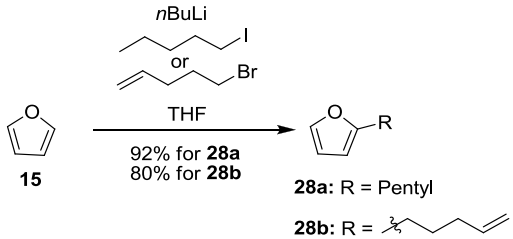
**27** (R = Pentyl, Σχήμα 3.11). Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι μία μικρή διαφοροποίηση στην μορφή της υδραζίνης έχει μεγάλο αντίκτυπο στο τελικό αποτέλεσμα της αντίδρασης.




**Σχήμα 3.11:** Διάγραμμα συνοπτικής παρουσίασης της νέας μεθοδολογίας.

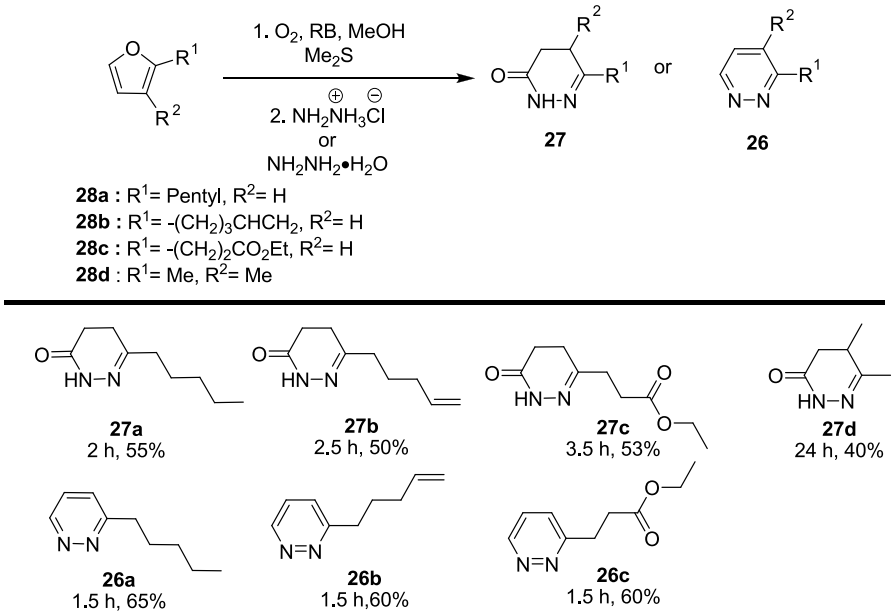
Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα μία σειρά από άλκυλο-φουράνια συντέθηκε και κατεργάστηκε τόσο με ένυδρη όσο και υδροχλωρική υδραζίνη μετά από την φωτοξείδωσή τους.

Το φουράνιο **28a** συντέθηκε από αλκυλίωση του φουρανίου με ιωδοπεντάνιο (Σχήμα 3.12). Το **28b** συντέθηκε με βάση την βιβλιογραφία[62] με αλκυλίωση του φουρανίου με 5-βρώμο 1-πεντένιο. Τέλος, τα φουράνια **28c** και **28d** (Σχήμα 3.13) ήταν εμπορικά διαθέσιμα. Όλα τα αλκυλοφουράνια έδωσαν 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνες όταν κατεργάστηκαν με υδροχλωρική υδραζίνη αμέσως μετά την φωτοξείδωση και πυριδαζίνες όταν κατεργάστηκαν με ένυδρη υδραζίνη μετά την φωτοξείδωση. Οι χρόνοι των αντιδράσεων ήταν μικροί και οι αποδόσεις ικανοποιητικές όπως φαίνεται παρακάτω στο Σχήμα 3.13.



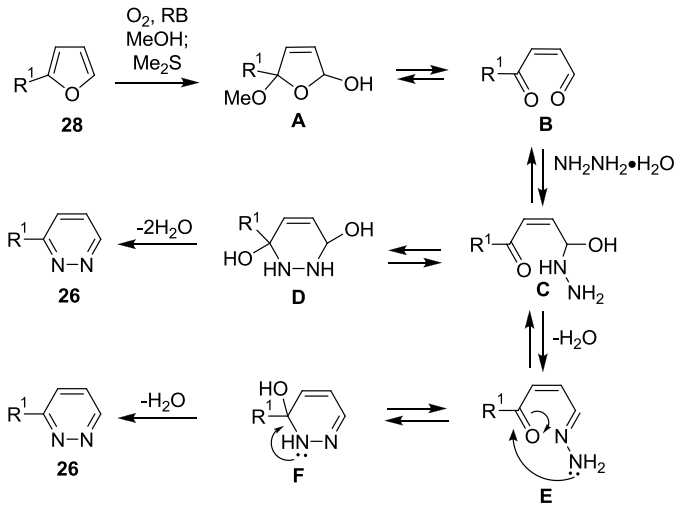

**Σχήμα 3.12:** Σύνθεση φουρανίων **28a** και **28b**.

[62] Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201.



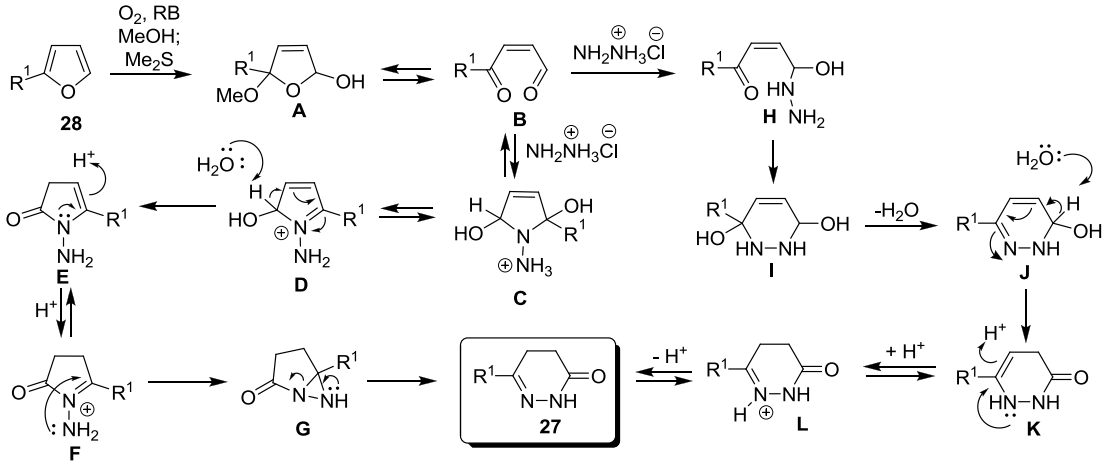

**Σχήμα 3.13:** Πίνακας αποτελεσμάτων.

Ο μετασχηματισμός των φουρανίων στις πυριδαζίνες **26** (Σχήμα 3.14) εκκινείται από την φωτοξείδωση του φουρανίου **28** το οποίο έπειτα από αναγωγή δίνει το ενδιάμεσο **A** το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με την ανοιχτή ενεδιόνη **B**. Η ενεδιόνη **B** παρουσία ένυδρης υδραζίνης μετατρέπεται στην αντίστοιχη ένωση **C** η οποία μπορεί να μετατραπεί στην πυριδαζίνη **26** μέσω δύο πιθανών μηχανισμών. Στην πρώτη πορεία η **C** μετατρέπεται στην κυκλική ένωση **D** η οποία αφυδατώνεται με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της πυριδαζίνης **26**. Στην δεύτερη πορεία η ένωση **C** μετατρέπεται στην αντίστοιχη ιμίνη **E**. Προσβολή του καρβονυλίου από το πρωτοταγές άζωτο της υδραζονικής ομάδας αποδίδει το ενδιάμεσο **F** το οποίο αφυδατώνεται σχηματίζοντας την πυριδαζίνη **26**.




**Σχήμα 3.14:** Προτεινόμενοι πιθανοί μηχανισμοί σύνθεσης πυριδαζινών **26**.

Η σύνθεση των 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών **27** ξεκινά από την φωτοξείδωση του φουρανίου **28** και έπειτα από αναγωγή λαμβάνεται το ενδιάμεσο **A** (Σχήμα 3.15) το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με την ενεδιόνη **B** όπως ακριβώς και προηγουμένως. Η ενεδιόνη **B** μπορεί να μετατραπεί σε 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνη μέσω δύο πιθανών μηχανισμών. Κατά την πρώτη πορεία η ενεδιόνη **B** παρουσία υδροχλωρική υδραζίνης μετατρέπεται στην κυκλική ένωση **C** η οποία αφυδατώνεται προς την **D**. Το ενδιάμεσο **D** μετατρέπεται στην πυρρολιδινόνη **E** και έπειτα από πρωτονίωση σχηματίζεται το ιμινιακό κατιόν **F**. Προσβολή του κατιόντος από το πρωτοταγές άζωτο οδηγεί στον σχηματισμό της διαζιριδίνης **G** η οποία έπειτα από αναδιάταξη μετατατρέπεται στην 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-όνη **27**. Στην δεύτερη πορεία η ενεδιόνη **B** παρουσία υδροχλωρικής υδραζίνης μετατρέπεται στην ένωση **H** η οποία κυκλοποιείται προς την **I**. Η ένωση **I** αφυδατώνεται μερικώς αποδίδοντας την **J** η οποία μετασχηματίζεται στην **K**. Τέλος, η εναμίνη **K** ισομερίζεται στην τελική ιμίνη **27** υπό όξινες συνθήκες.




**Σχήμα 3.15:** Προτεινόμενοι πιθανοί μηχανισμοί σύνθεσης διϋδροπυριδαζινονών **27**.

### 3.6 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, παρουσιάστηκε μία νέα μεθοδολογία με βάση την οποία είναι δυνατή η σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών και πυριδαζινών μέσω φωτοξείδωσης υποκατεστημένων φουρανίων. Η μεθοδολογία οδηγεί σε διαφορετικά προϊόντα ανάλογα με τη μορφή της υδραζίνης που χρησιμοποιείται. Είναι πολύ πιθανόν ότι η υδροχλωρική υδραζίνη λειτουργεί ως μονοπροστατευμένη υδραζίνη (ένα πυρηνόφιλο άζωτο) και οδηγεί στην σύνθεση 4,5-διϋδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονών, ενώ η ένυδρη υδραζίνη (δύο πυρηνόφιλα άζωτα) οδηγεί στην σύνθεση πυριδαζινών. Τέλος, η μεθοδολογία εμφανίζει ικανοποιητικές αποδόσεις και μικρούς σχετικά χρόνους αντίδρασης.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

## Πειραματικό Μέρος

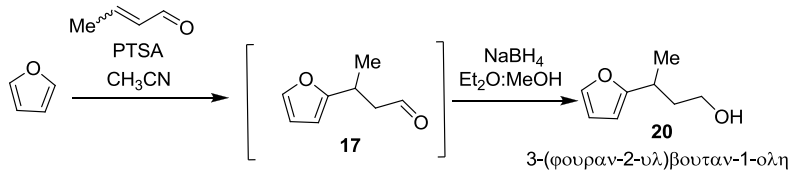
### 4.1 Γενικές Τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών $Et_2O$ και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Η ξήρανση του $CH_2Cl_2$ έγινε με κολώνα $SiO_2$ και αποθηκεύτηκε σε δοχείο με molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολουθήθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρατήρησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημήτριου (cerium(IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιείχε $H_2O$ (94 mL), πυκνό $H_2SO_4$ (6 mL), $Ce(SO_4)_2{\cdot}(H_2O)$ (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου ως σύστημα εμφάνισης, το οποίο παρασκευάστηκε με προσθήκη $KMnO_4$ (3 g), $K_2CO_3$ (20 g) και 5% υδατικό διάλυμα NaOH (5 mL), σε $H_2O$ (300 mL). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης $SiO_2$ (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0.040–0.063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλουσης.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 ($^1$H, $^{13}$C, COSY, NOE, NOESY, HSQC, HMBC) και Bruker MSL-300 ($^1$H, $^{13}$C), τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p=pentet, m = multiplet, br = broad.

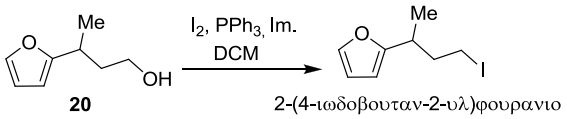
## 4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2

Οι ενώσεις **10** και **11** συντέθηκαν με βάση την βιβλιογραφία.[33]




Σε διάλυμα φουρανίου (207 mmol, 15 mL) σε DCM (22 mL) προστίθεται κροτοναλδεΰδη (13.8 mmol, 1.1 mL) και καταλυτική ποσότητα PTSA•$H_2O$ (3 mol%, 0.41 mmol, 77 mg). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 2.5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια στο διάλυμα προστέθηκε $Et_2O$ (30 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (10 mL). Η οργανική φάση εκχυλίστηκε με $H_2O$ (5 x 10 mL) και ξηράνθηκε με $Na_2SO_4$. Στο αιθερικό διάλυμα της αλδεΰδης που προέκυψε προστέθηκε MeOH (10 mL) και $NaBH_4$ (16.3 mmol, 620 mg) στους 0 $^oC$. Έπειτα από 20 λεπτά το διάλυμα εκχυλίστηκε με $H_2O$ (5 x 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και ξηράνθηκε με $Na_2SO_4$. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα απο χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 40:1 → 20:1) απομονώθηκε η αλκοόλη **15** με απόδοση 58% (1.12 g).

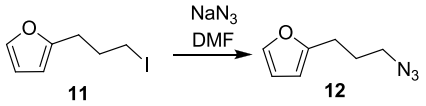
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (dd, $J_1$ = 1.8, $J_2$ = 0.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1$ = 3.2, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (d, $J$ = 3.2 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.28 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9, 140.8, 109.9, 103.7, 60.9, 38.7, 29.9, 19.3 ppm.




Σε διάλυμα της 3-(φουραν-2-υλο)βουταν-1-όλης **20** (1.12 g, 8 mmol) σε ξηρό DCM (30 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (12 mmol, 817 mg), ιώδιο (9.6 mmol, 2.44 g) και το διάλυμα ψύχεται στους 0 $^oC$. Στη συνέχεια προστίθεται αργά η $PPh_3$ (9.6 mmol, 2.52 g) στην ίδια θερμοκρασία και αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα από 40 λεπτά προστίθεται κορεσμένο διάλυμα $Na_2S_2O_3$ και το διάλυμα αναδεύεται ώσπου να γίνει διαυγές (15 λεπτά). Στη συνέχεια η οργανική φάση εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και ξηραίνεται με $Na_2SO_4$. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε με προσοχή λόγω της μεγάλης πτητικότητας του ιωδιδίου και ακολούθησε χρωματογραφικός καθαρισμός (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας 100%). Το ιωδίδιο υποβλήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς την απομάκρυνση του διαλύτη έκλουσης. Για την λήψη φασμάτων NMR η αντίδραση

πραγματοποίηθηκε εκ νέου και απομακρύνθηκε με προσοχή ο διαλύτης αποδίδοντας μικρή αλλά ικανή ποσότητα για τον χαρακτηρισμό του ιωδιδίου.

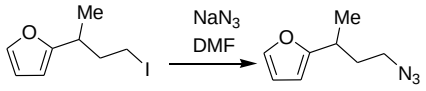
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1$ = 3.1, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H), 6.03 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J_1$ = 9.7, $J_2$ = 7.9, $J_3$ = 6.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, $J_1$ = 9.7, $J_2$ = 7.5 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.26 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.3, 141.1, 109.9, 104.5, 39.5, 34.1, 18.6, 4.3 ppm.




2-(3-αζιδοπροπυλ)φουρανιο

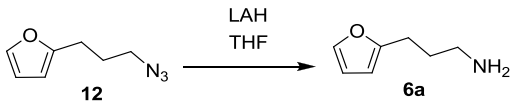
Σε ξηρό DMF προστίθεται $NaN_3$ (2.11 g, 32.4 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθεται το ιωδίδιο (2.5 g, 10.8 mmol) διαλυμένο σε ξηρό DMF (10 mL) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Έπειτα προστίθεται $Et_2O$ (40 mL) και πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με $H_2O$ (5 x 20 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με $Na_2SO_4$. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνεται το αζίδιο **12** (1.39 g, 9.2 mmol) το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Απόδοση 85% .

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (dd, $J_1$ = 1.8, $J_2$ = 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1$ = 3.1, $J_2$ = 1.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, $J_1$ = 3.1, $J_2$ = 0.8 Hz, 1H), 3.32 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154.4, 141.2, 110.1, 105.5, 50.6, 27.4, 25.0 ppm.




2-(4-αζιδοβουταν-2-υλ)φουρανιο

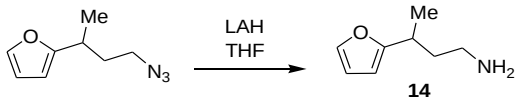
Για την αζιδίωση του παραπάνω ιωδιδίου (διάλυμα σε πετρελαϊκό αιθέρα) ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με παραπάνω ($NaN_3$ 14.4 mmol, 936 mg, DMF 10 mL) αλλά χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης για τις εκχυλίσεις THF. Το διάλυμα THF και πετρελαϊκού αιθέρα που προέκυψε υποβλήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς συμπύκνωση.




3-(φουραν-2-υλ)προπυλ-1-αμινη

Σε αιώρημα του $LiAlH_4$ (350 mg, 9.2 mmol) σε ξηρό THF (20 mL) προστίθεται διάλυμα του αζιδίου **12** (1.39 g, 9.2 mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (10 mL) στάγδην στους 0 $^oC$. Παρατηρείται βίαιη έκλυση αερίου αζώτου. Στη συνέχεια το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα από 10 λεπτά προστίθεται DCM (20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού νατρίου καλίου. Εφαρμόζεται ανάδευση έως το διάλυμα να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια η υδατική φάση εκχυλίζεται με DCM (3 x 20 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ξηραίνονται με $Na_2SO_4$. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνεται η αμίνη **6a** (1.03 g, 8.3 mmol), απόδοση 90%.

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J_1$ = 3.1, $J_2$ = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 2.72 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.17 (brs, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 140.8, 110.0, 104.8, 41.6, 32.0, 25.3 ppm.

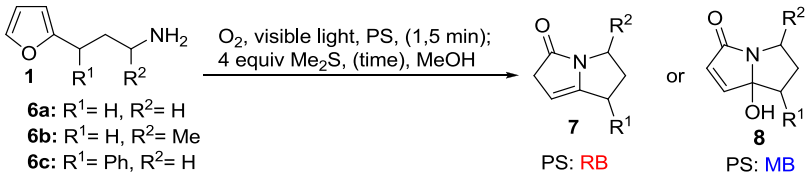



3-(φουραν-2-υλ)βουτυλ-1-αμινη

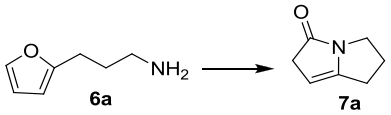
Για την αναγωγή του παραπάνω αζιδίου εφαρμόστηκε η ίδια πειραματική διαδικασία με παραπάνω με μόνη αντίθεση ότι το $LiAlH_4$ (7.2 mmol, 274 mg) προστέθηκε σε δόσεις στο διάλυμα του αζιδίου σε THF. Η αμίνη υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαικός αιθέρας:$Et_2O$:$NH_{3(aq)}$ 14.8M = 1:1:0.1 → $CHCl_3$:MeOH:$NH_{3(aq)}$ 14.8M = 90:1:0.1). Απόδοση 45% σε τρία στάδια (300 mg).

$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, $J_1$ = 3.1, $J_2$ = 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.64 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.21 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2, 140.7, 109.9, 103.5, 40.0, 39.9, 30.8, 19.3 ppm.

**Γενική Διαδικασία φωτοξείδωσης αλκυλοφουρανίων**



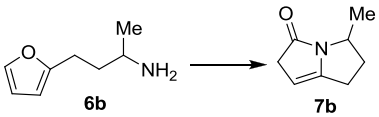

Το αλκυλοφουράνιο (0.5 mmol, 62 mg για το **6a**, 70 mg για το **6b**, 100 mg για το **6c**) διαλύθηκαν σε MeOH (12.5 mL, 40 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (0.1 mM) ή methylene blue (3 mol%, 1.2 mM). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων (2 λεπτά), τα διαλύματα επανέρχονται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη $Me_2S$ (2.0 mmol, 146 μL). Οι αντιδράσεις αφέθηκαν υπό ανάδευση για 30 λεπτά για τα προϊόντα **7a**, **7b** και **7c** και 3 ώρες για τα **8a** και **8b** και 5 ώρες για το **8c** (συγκεκριμένα για την **8c** προστέθηκε, πριν το $Me_2S$, $Et_3N$ 0.15 mmol, 21 μL). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης τα διαλύματα συμπυκνώθηκαν και τα προϊόντα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με $Et_3N$, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 2:1 για **7a**, **7b** και 3:1 για το **7c**, silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:$Et_2O$ = 1:1 για **8a**, **8b** και 2:1 για **8c**).




2,3-Διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονη

Απόδοση 62% (38 mg).

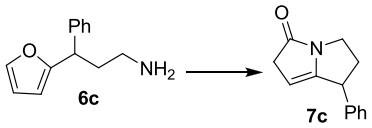
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.81 (m, 1H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.27 (m, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.5, 148.2, 93.3, 43.2, 40.2, 27.5, 23.6 ppm.




3-Μεθυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονη

Απόδοση 68% (46 mg).

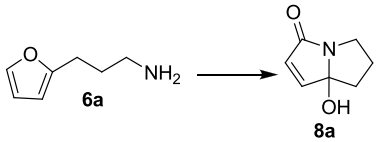
$^1$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 4.75 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.56-2.37 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.5, 148.4, 92.8, 49.0, 43.3, 35.5, 22.2, 19.1 ppm.




1-Φαινυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(6*H*)-ονη

Απόδοση 71% (71 mg).

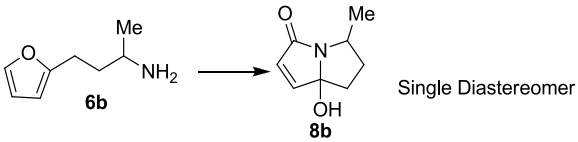
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 4.77 (q, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71 (ddd, $J_1$ = 11.6, $J_2$ = 8.2, $J_3$ = 3.6 Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J_1$ = 11.4, $J_2$ = 8.4, $J_3$ = 7.1 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (dq, $J_1$ = 12.6, $J_2$ = 8.4 Hz, 1H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.5, 150.9, 139.8, 128.8 (2C), 127.5 (2C), 127.2, 94.8, 43.0, 42.8, 39.9, 37.6 ppm.




7a-Υδροξυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7aH)-ονη

Απόδοση 65% (45 mg).

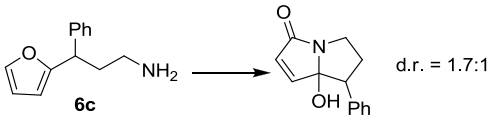
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 7.08 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 5.88 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.28 (ddd, $J_1$ = 11.6, $J_2$ = 8.9, $J_3$ = 3.0 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.24 (m, 1H) 2.09 (ddd, $J_1$ = 12.7, $J_2$ = 7.0, $J_3$ = 1.8 Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J_1$ = 12.7, $J_2$ = 11.6, $J_3$ = 8.3 Hz, 1H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.2, 150.1, 126.5, 98.4, 41.7, 33.9, 28.2 ppm.




7a-Υδροξυλ-3-μεθυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7aH)-ονη

Απόδοση 69% (53 mg).

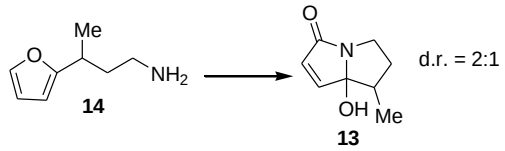
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 5.89 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.79 (brs, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.12 (dd, $J_1$ = 12.6, $J_2$ = 6.6 Hz, 1H), 1.55 (td, $J_1$ = 12.6, $J_2$ = 7.8 Hz, 1H), 1.37 (d, $J$ = 6.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.4, 149.6, 126.8, 98.7, 51.7, 36.7, 34.3, 22.9 ppm.




7a-Υδροξυλ-1-φαινυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7a*H*)-ονη

Απόδοση 70% (75 mg).

$^1$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 7.37 (m, 1H for major plus 2H for minor), 7.26 (m, 1H for major plus 3H for minor), 7.20 (m, 1H for major), 7.02 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H for major), 6.99 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for minor), 6.57 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for major), 6.00 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for minor), 5.68 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for major), 3.93 (ddd, $J_1$ = 11.7, $J_2$ = 8.5, $J_3$ = 7.0 Hz, 1H for major), 3.59 (dd, $J_1$ = 7.8, $J_2$ = 3.8 Hz, 1H for major), 3.57-3.47 (m, 2H for minor), 3.43 (ddd, $J_1$ = 11.7, $J_2$ = 8.8, $J_3$ = 5.0 Hz, 1H for major), 3.13 (brs, 1H for major), 3.05 (m, 1H for minor), 2.95 (m, 1H for minor), 2.88 (m, 1H for major), 2.77 (brs, 1H for minor), 2.54 (m, 1H for minor), 2.40 (m, 1H for major) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 173.9 (1C for minor), 173.3 (1C for major), 149.4 (1C for minor), 149.0 (1C for major), 139.5 (1C for major), 136.0 (1C for minor), 128.8 (2C for major plus 2C for minor), 128.5 (2C for minor), 127.7 (1C for minor), 127.5 (2C for major), 127.3 (1C for major), 127.2 (1C for minor), 127.1 (1C for major), 101.6 (1C for major), 97.9 (1C for minor), 51.7 (1C for minor), 51.3 (1C for major), 41.6 (1C for major), 41.1 (1C for minor), 34.6 (1C for major), 33.1 (1C for minor) ppm.

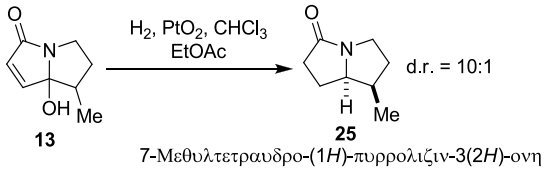



7a-Υδροξυλ-1-μεθυλ-2,3-διυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-5(7aH)-ονη

Στην περίπτωση του αμινοφουρανίου **14** (2 mmol, 278 mg) εφαρμόστηκε η ίδια πειραματική διαδικασία με παραπάνω (MeOH 31 mL, 65 mM, MB 3 mol%, 19 mg, 1.9 mM, $Et_3N$ 0.6 mmol, 83 μL, $Me_2S$ 2.0 mmol, 580 μL) και 5 ώρες ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης ο διαλύτης απομακρύνθηκε και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με $Et_3N$, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 1:1). Απόδοση (180 mg) 59%.

$^1$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 7.02 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for minor), 6.92 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for major), 5.94 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for major), 5.89 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H for minor), 3.43 (m, 1H for major), 3.36 (m, 1H for minor), 3.25 (m, 1H for minor plus 1H for major), 2.71 (m, 1H for major), 2.36 (m, 1H for major), 2.29 (m, 2H for minor), 1.84 (m, 1H for major), 1.76 (m, 1H for minor), 1.13 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H for minor), 0.67 (d, $J$ = 7.2 Hz, 3H for major) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.0 (1C for minor), 173.8 (1C for major), 149.5 (1C for minor), 148.5 (1C for major), 128.0 (1C for major), 126.8 (1C for minor), 101.5 (1C for

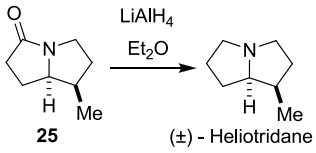
major), 98.4 (1C for minor), 41.2 (1C for minor), 40.5 (1C for minor), 39.9 (1C for major), 38.6 (1C for major), 35.9 (1C for minor), 34.6 (1C for major), 15.7 (1C for major), 12.5 (1C for minor) ppm.




7-Μεθυλτετραυδρο-(1*H*)-πυρρολιζιν-3(2*H*)-ονη

Σε διάλυμα της λακτάμης **13** (130 mg, 0.85 mmol) σε ξηρό EtOAc (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε $PtO_2$ (20 mol%, 40 mg) και $CHCl_3$ (136 μL, 1.7 mmol). Το μίγμα υφίσταται απαέρωση στους -78 $^oC$ και στην συνέχεια εφαρμόστηκε ατμόσφαιρα $H_2$ με χρήση μπαλονιού για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Απόδοση λακτάμης **25** 86% (102 mg) ως μίγμα διαστερεομερών σε αναλογία 10:1 με κύριο το επιθυμητό διαστερεομερές του οποίου τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.[45]

$^1$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 3.95 (td, $J_1$ = 7.4, $J_2$ = 5.4 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J_1$ = 16.7, $J_2$ = 9.8, $J_3$ = 2.7 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.79 (d, $J$ = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.9, 64.4, 39.2, 34.9, 34.6, 32.9, 20.8, 13.3 ppm.



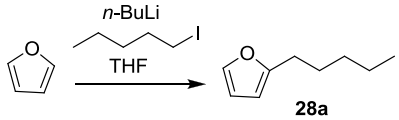

Σε αιώρημα $LiAlH_4$ (2.6 mmol, 100 mg) σε ξηρό $Et_2O$ (1 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 $^oC$ προστίθεται στάγδην διάλυμα της **25** (0.65 mmol, 90 mg) σε $Et_2O$ (1 mL). Το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για μία ώρα. Έπειτα το αιώρημα ψύχεται με παγόλουτρο και προστίθεται DCM (2 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού νατρίου καλίου (0.5 mL) στάγδην. Αναδεύεται μέχρι να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια το μίγμα φιλτράρεται από ένα στρώμα $Na_2SO_4$ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός. Απόδοση 83% (67 mg). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ταυτίζονται με αυτά της βιβλιογραφίας.[42]

$^1$H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ 3.45 (m, 1H), 3.20 (ddd, $J_1$ = 10.1, $J_2$ = 7.0, $J_3$ = 3.1 Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J_1$ = 11.0, $J_2$ = 9.5, $J_3$ = 6.2 Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J_1$ = 11.0, $J_2$ = 7.4, $J_3$ = 3.4 Hz, 1H), 2.45 (td, $J_1$ = 9.8, $J_2$ = 6.2 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60

(m, 1H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.97 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 68.3, 56.3, 54.3, 35.6, 31.8, 26.5, 26.4, 14.9 ppm.

### 4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3

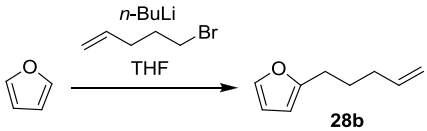
Τα φουράνια **28c** και **28d** είναι εμπορικά διαθέσιμα.




**28a**
2-πεντυλφουρανιο

Σε ξηρό THF (10 mL) προστίθεται φουράνιο (800 μL, 11 mmol) και το διάλυμα ψύχεται με παγόλουτρο. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (6.25 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 10 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση στους 0 $^{o}$C για 30 λεπτά. Έπειτα στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται το πεντυλοιωδίδιο (990 μL, 7.58 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα $NH_4Cl$ (10 mL) και αιθέρας (10 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται ξανά με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται και τέλος ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) για να απομονωθούν 960 mg του φουρανίου **28a** (92%).

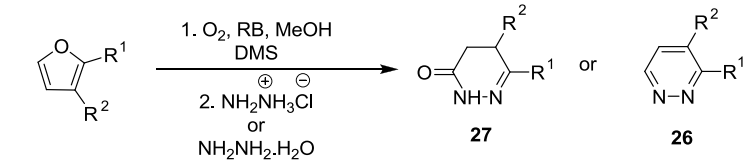
$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.27 (t, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 5.96 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 2.60 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.89 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.6, 140.6, 110.0, 104.5, 31.4, 28.0, 27.7, 22.4, 14.0 ppm.




**28b**
2-(πεντ-4-ενυλ)φουρανιο

Σε ξηρό THF (10 mL) προστίθεται φουράνιο (480 μL, 6.6 mmol) και το διάλυμα ψύχεται με παγόλουτρο. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (3.75 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 6 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση στους 0 $^{o}$C για 30 λεπτά. Έπειτα, στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται το βρωμίδιο (352 μL, 3.0 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα $NH_4Cl$ (10 mL) και αιθέρας (10 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται ξανά με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται και τέλος ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) για να απομονωθούν 330 mg φουρανίου **28b** (80%).

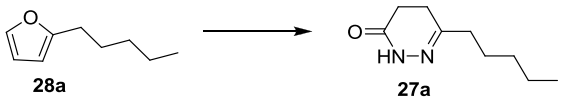
$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1$ = 2.9, $J_2$ = 1.3 Hz, 1H), 5.98 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.03 (dq, $J_1$ = 17.2, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, $J_1$ = 10.1, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H), 2.64 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 1.75 (p, $J$ = 7.5 Hz, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1, 140.7, 138.2, 114.9, 110.0, 104.8, 33.1, 27.3, 27.2 ppm.




**28a :** $R^1$= Pentyl, $R^2$= H
**28b :** $R^1$= -$(CH_2)_3CHCH_2$, $R^2$= H
**28c :** $R^1$= -$(CH_2)_2CO_2Et$, $R^2$= H
**28d :** $R^1$= Me, $R^2$= Me

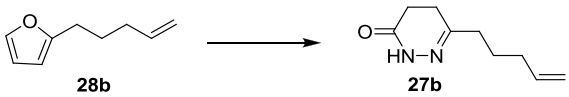
Το αλκυλοφουράνιο (0.3 mmol, 41 mg για το **28a**, 40 mg για το **28b**, 50.7 mg για το **28c**, 29 mg για το **28d**) διαλύθηκε σε MeOH (6.0 mL, 50 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal ($10^{-4}$ M σε MeOH). Στο διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολούνταν με λάμπα Variac Eimac Cermax 300W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων (5' για το **28a**, 3' για το **28b**, 2' για το **28c**, 5' για το **28d**), τα διαλύματα επανέρχονται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη $Me_2S$ (1.2 mmol, 85 μL). Στη συνέχεια προστίθεται $NH_2NH_3Cl$ (19.6 mg, 0.3 mmol για το **28a**,**d** 23.6 mg, 0.36 mmol για το **28b**,**c**) ή $NH_2NH_2.H_2O$ (14 μL, 0.3 mmol για τα **28a-c**). Οι αντιδράσεις αφέθηκαν υπό ανάδευση (2 ώρες για το **27a**, 2.5 ώρες για το **27b**, 3.5 ώρες για το **27c**, 24 ώρες για το **27d** και 1.5 ώρες για τα **26a-c**). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης τα διαλύματα συμπυκνώθηκαν και τα προϊόντα καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη από $Et_3N$, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 1:1 για το **27a,b,d**, 1:2 για το **27c** 2:1 και τα **26a,b** και 1:1 για το **26c**.

Αποδόσεις: 28 mg, 55% για το **27a**; 25 mg, 50% για το **27b**; 31.5 mg, 53% για το **27c**; 15 mg, 40% για το **27d**; 29.3 mg, 65% για το **26a**; 26.5 mg, 60% για το **26b**; 32 mg, 60% για το **26c**.



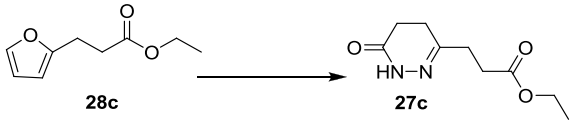

6-Πεντυλ-4,5-διυδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονη

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (s,1H), 2.44 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5, 156.2, 36.5, 31.3, 26.2, 25.7, 24.6, 22.3, 13.9 ppm.



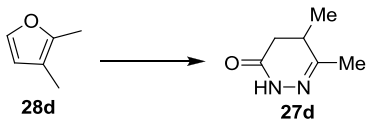

6-(Πεντ–4–ενυλ)–4,5–διυδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονη

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.02 (dq, $J_1$ = 17.1, $J_2$ = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.4, 155.7, 137.8, 115.3, 35.8, 33.1, 26.2, 25.1, 24.7 ppm.



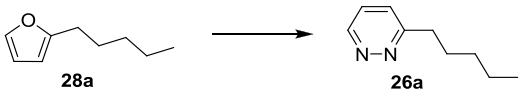

Αιθυλ 3-(6-οξο-1,4,5,6-τετραυδροπυριδαζι–3–υλ)προπιονυλεστερας

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 172.6, 167.2, 153.6, 60.6, 31.0, 29.9, 26.1, 25.4, 14.2 ppm.




5,6-Διμεθυλ-4,5-διυδροπυριδαζιν-3(2*H*)-ονη

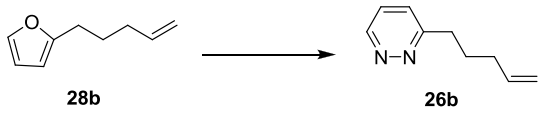
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (br, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.0, 156.6, 33.8, 31.4, 21.0, 15.7 ppm.




3-Πεντυλπυριδαζινη

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ: 9.02 (dd, $J_1$ = 4.8, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J_1$ = 8.4, $J_2$ = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J_1$ = 8.4, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.35

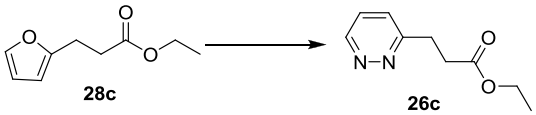
(m, 4H), 0.88 (t, $J$ = 5.3 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 164.1, 149.5, 126.3, 126.1, 36.3, 31.4, 29.3, 22.4, 13.9 ppm.




**28b** **26b**

3-(Πεντ-4-ενυλ)πυριδαζινη

$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (dd, $J_1$ = 4.9, $J_2$ = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1$ = 8.4, $J_2$ = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J_1$ = 8.4, $J_2$ = 1.6 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 2.97 (t, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 2.13 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 1.88 (p, $J$ = 7.9 Hz, 2H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 163.7, 149.5, 137.9, 126.3, 126.2, 115.2, 35.7, 33.1, 28.6 ppm.

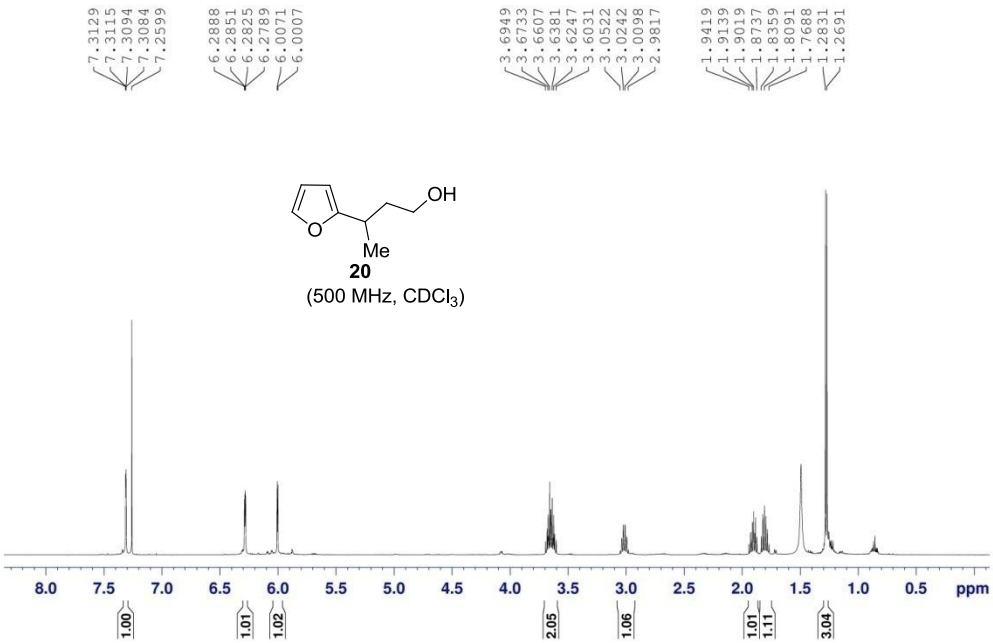


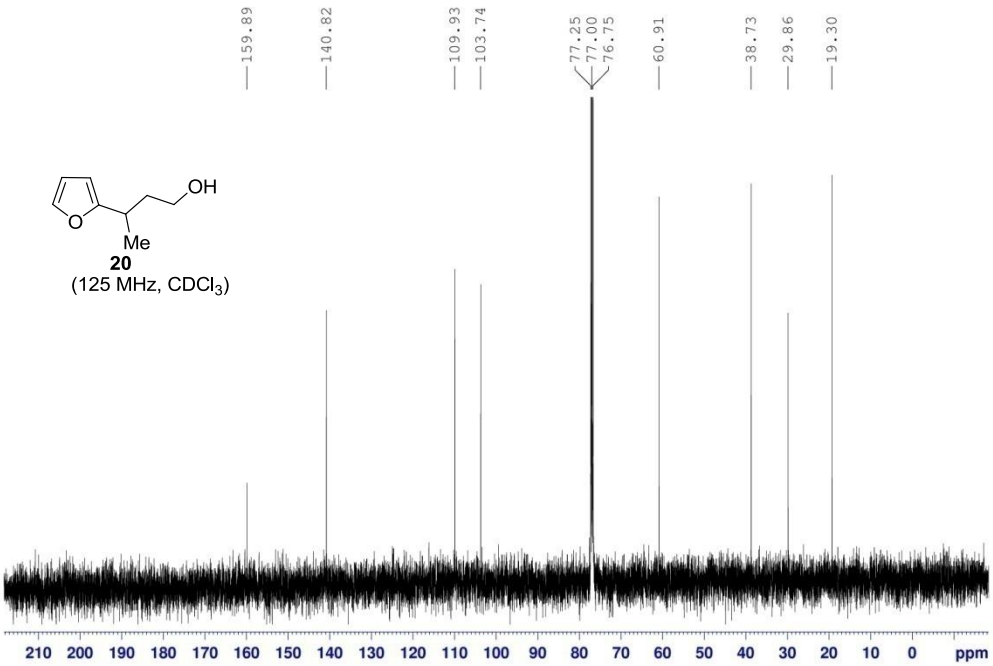

**28c** **26c**

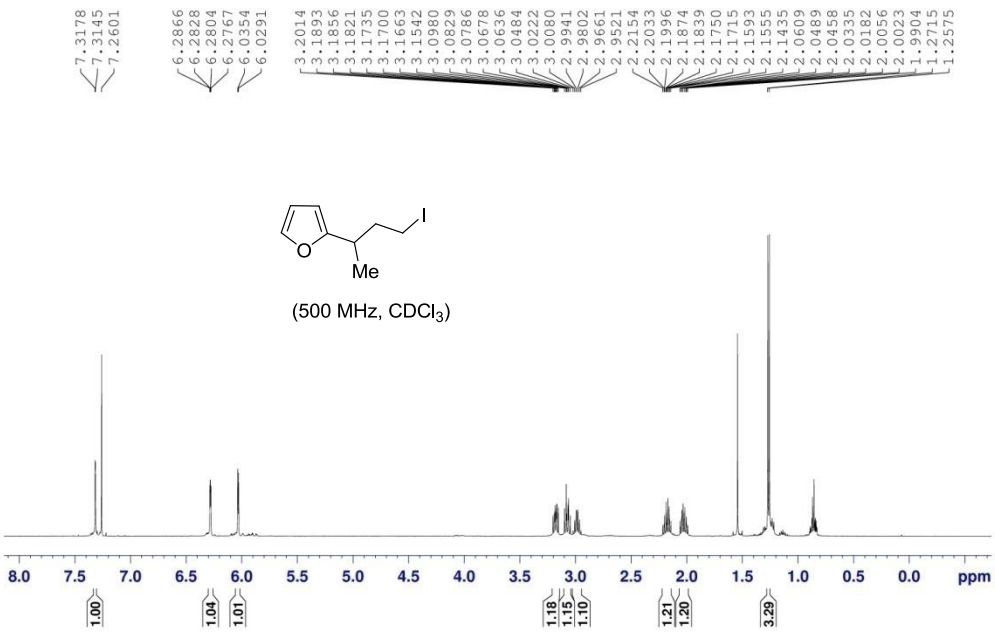
Αιθυλ 3-(πυριδαζιν-3-υλ)προπιονυλεστερας

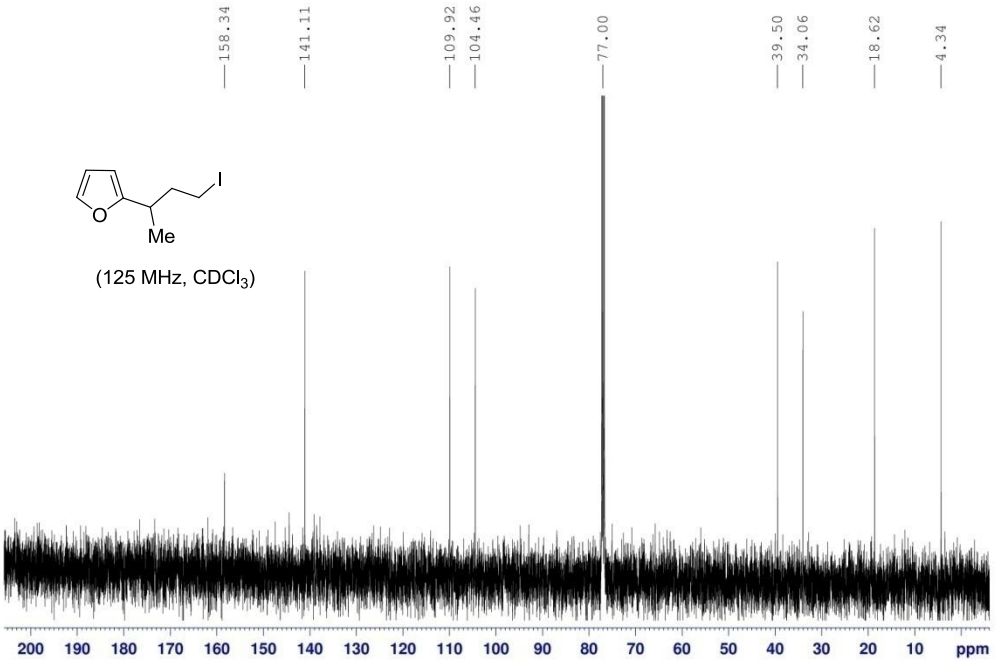
$^{1}$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, $J_1$ = 4.1, $J_2$ = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.11 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}$C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 172.6, 162.0, 149.8, 126.8, 126.3, 60.6, 32.9, 31.1, 14.1 ppm.

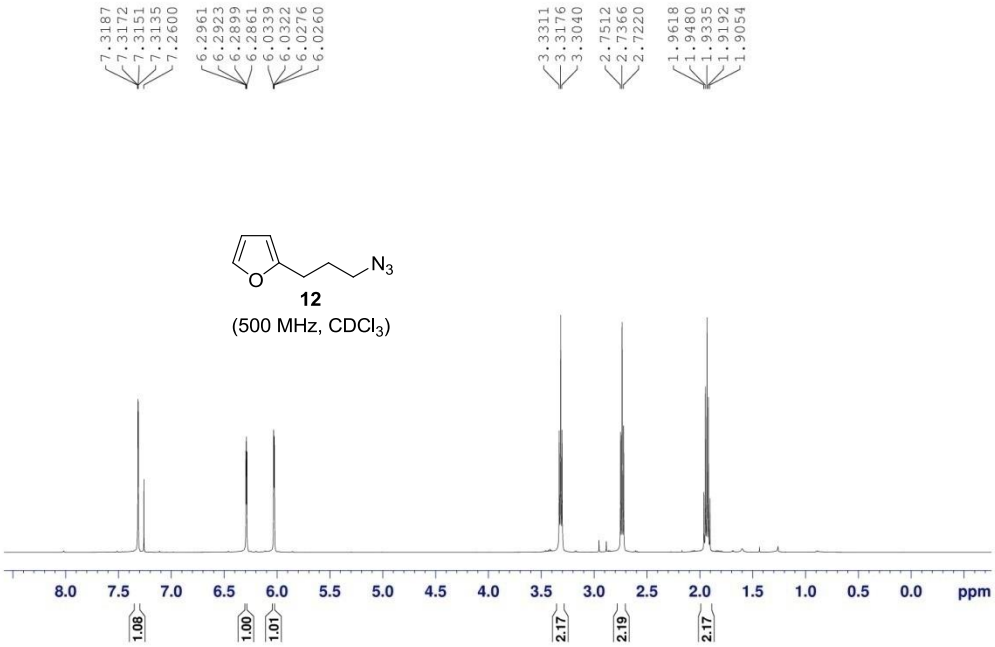
## 4.4 Παράρτημα Φασμάτων $^{1}$H και $^{13}$C NMR

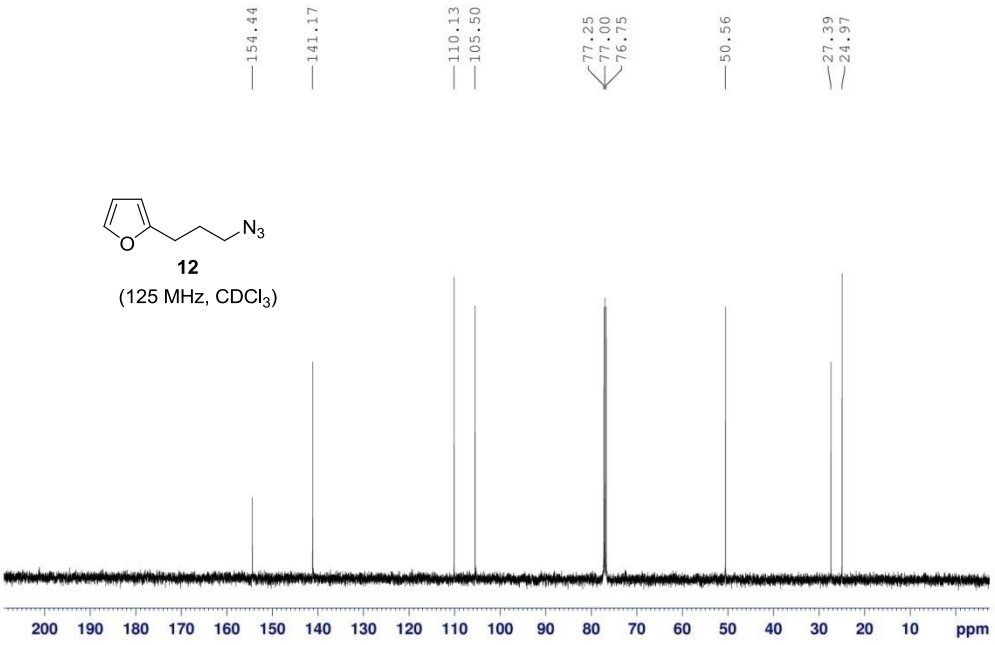


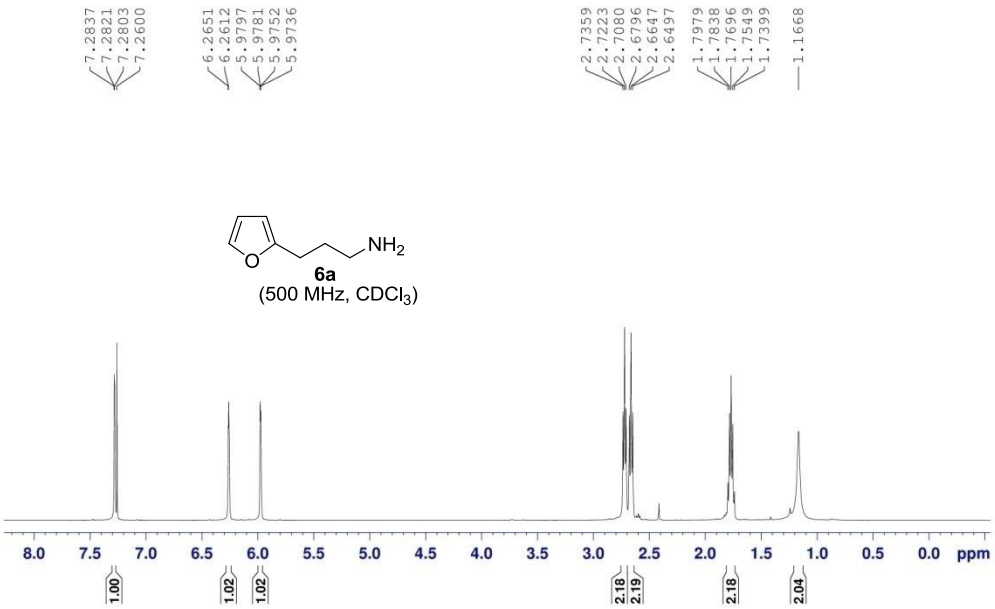



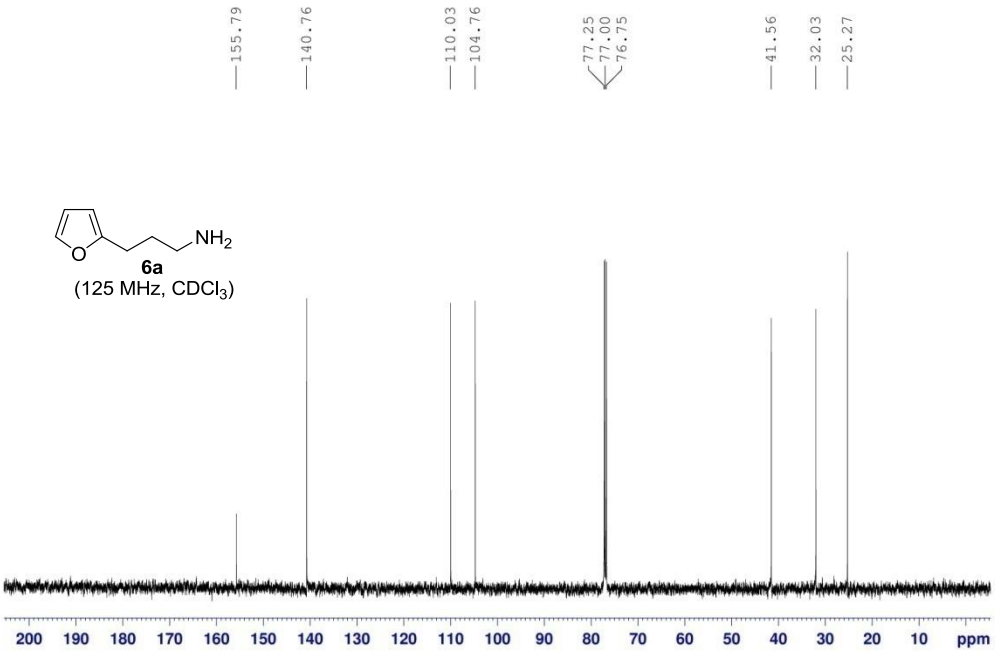

7.3178
7.3145
7.2601
6.2866
6.2828
6.2804
6.2767
6.0354
6.0291
3.2014
3.1893
3.1856
3.1821
3.1735
3.1700
3.1663
3.1542
3.0980
3.0829
3.0786
3.0678
3.0636
3.0484
3.0222
3.0080
2.9941
2.9802
2.9661
2.9521
2.2154
2.2033
2.1996
2.1874
2.1839
2.1750
2.1715
2.1593
2.1555
2.1435
2.0609
2.0489
2.0458
2.0335
2.0182
2.0056
2.0023
1.9904
1.2715
1.2575
I
O
Me
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.00
1.04
1.01
1.18
1.15
1.10
1.21
1.20
3.29

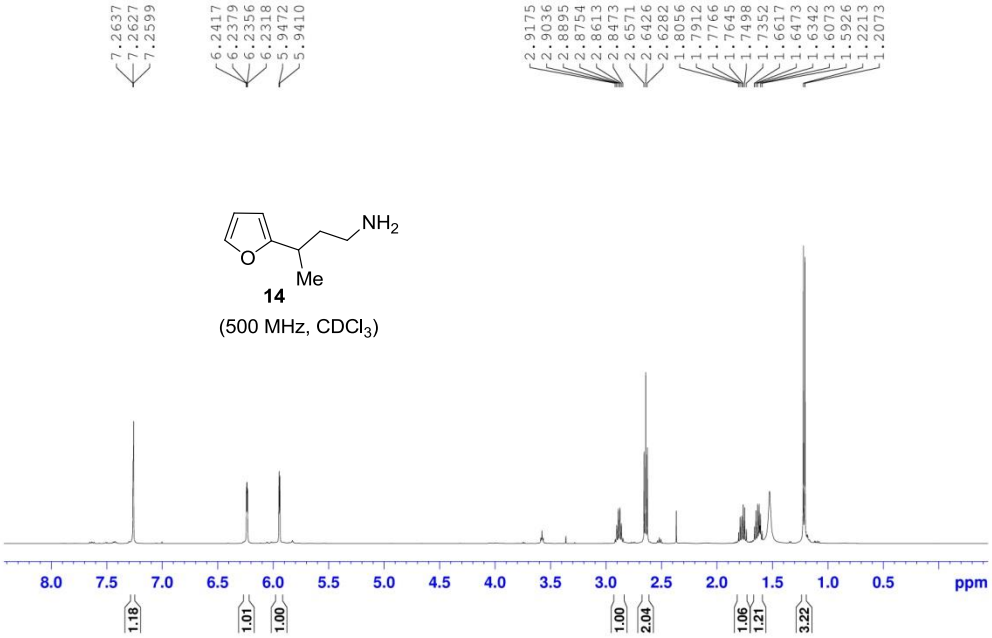

158.34
141.11
109.92
104.46
77.00
39.50
34.06
18.62
4.34
I
O
Me
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

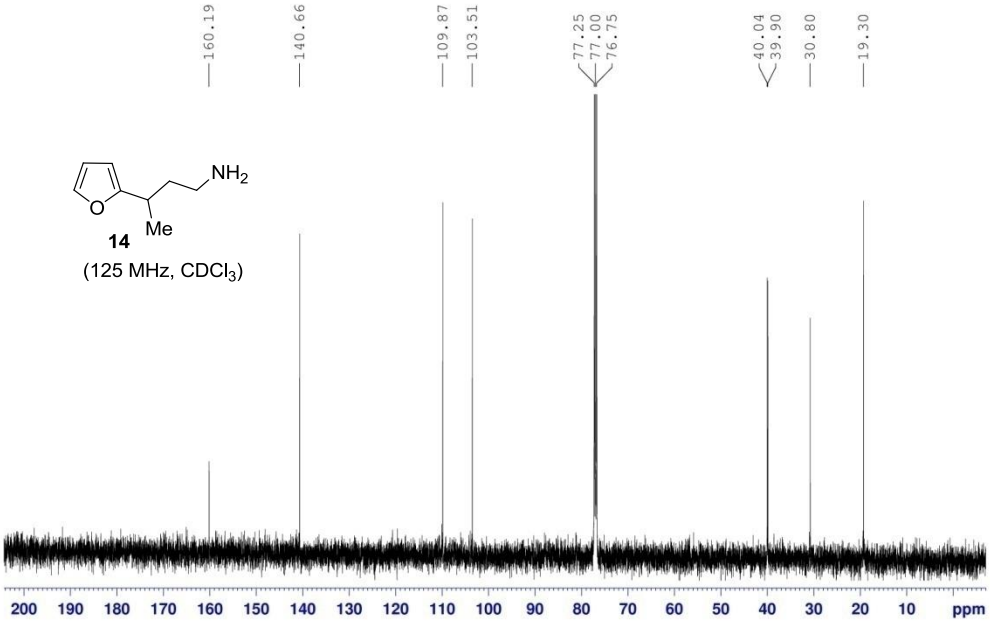

7.3187
7.3172
7.3151
7.3135
7.2600
6.2961
6.2923
6.2899
6.2861
6.0339
6.0322
6.0276
6.0260
3.3311
3.3176
3.3040
2.7512
2.7366
2.7220
1.9618
1.9480
1.9335
1.9192
1.9054
N3
O
12
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.08
1.00
1.01
2.17
2.19
2.17

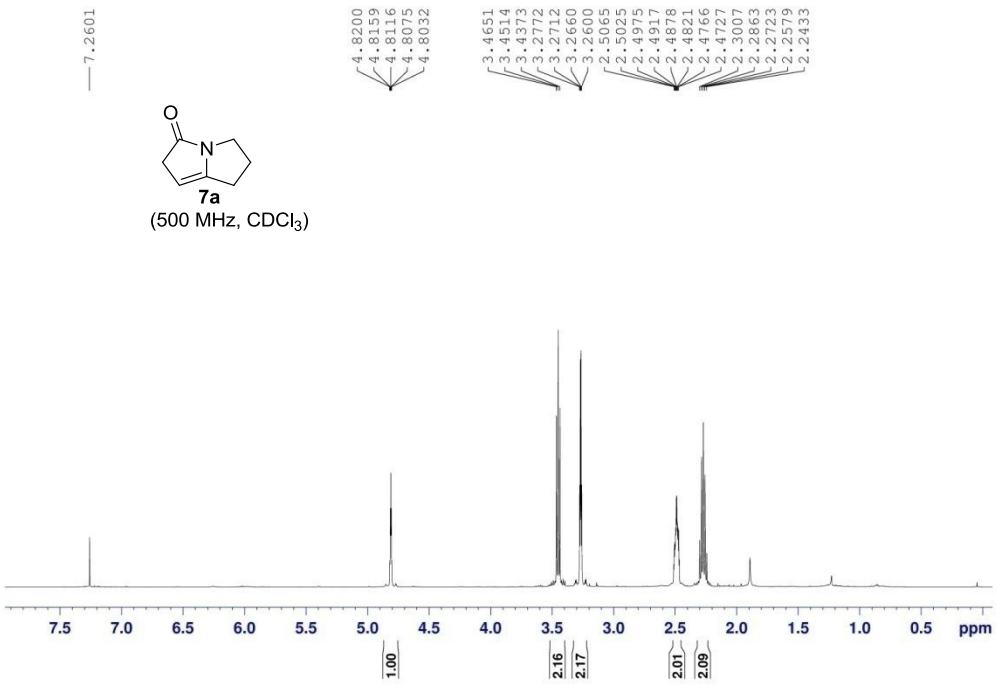

154.44
141.17
110.13
105.50
77.25
77.00
76.75
50.56
27.39
24.97
N3
O
12
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

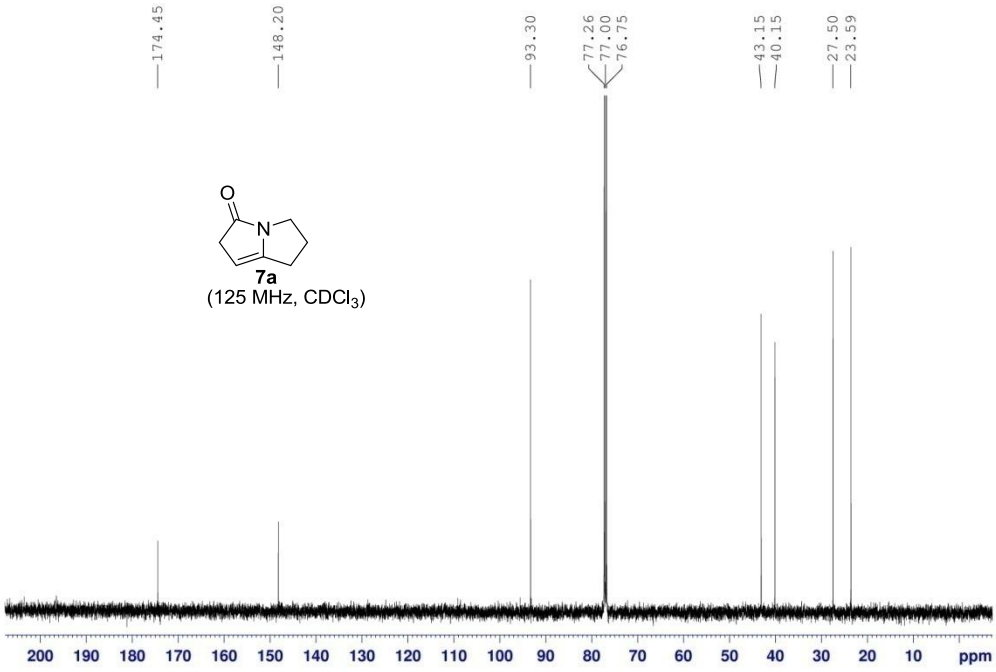

7.2837
7.2821
7.2803
7.2600
6.2651
6.2612
5.9797
5.9781
5.9752
5.9736
2.7359
2.7223
2.7080
2.6796
2.6647
2.6497
1.7979
1.7838
1.7696
1.7549
1.7399
1.1668
NH2
O
6a
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.00
1.02
1.02
2.18
2.19
2.18
2.04

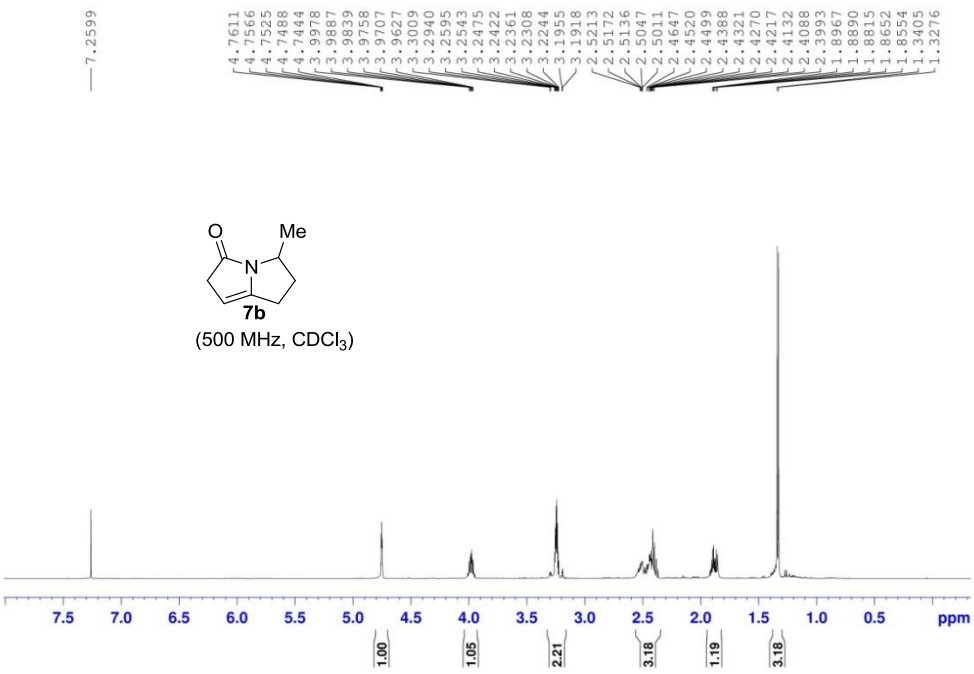

155.79
140.76
110.03
104.76
77.25
77.00
76.75
41.56
32.03
25.27
NH2
O
6a
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

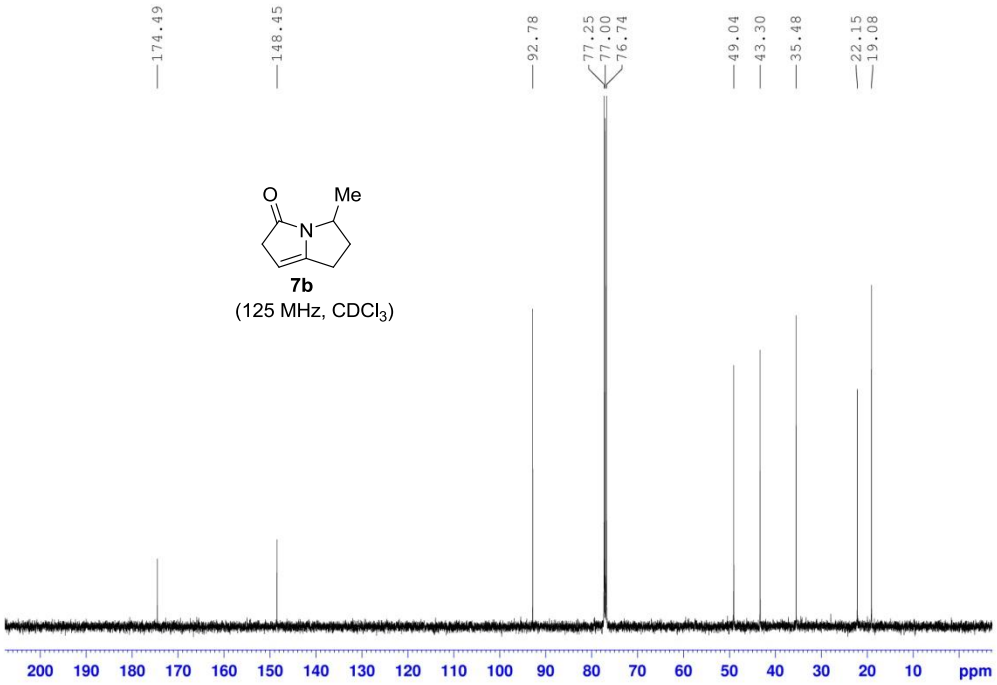

7.2637
7.2627
7.2599
6.2417
6.2379
6.2356
6.2318
5.9472
5.9410
2.9175
2.9036
2.8895
2.8754
2.8613
2.8473
2.6571
2.6426
2.6282
1.8056
1.7912
1.7766
1.7645
1.7498
1.7352
1.6617
1.6473
1.6342
1.6073
1.5926
1.2213
1.2073
NH2
O
Me
14
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.18
1.01
1.00
1.00
2.04
1.06
1.21
3.22

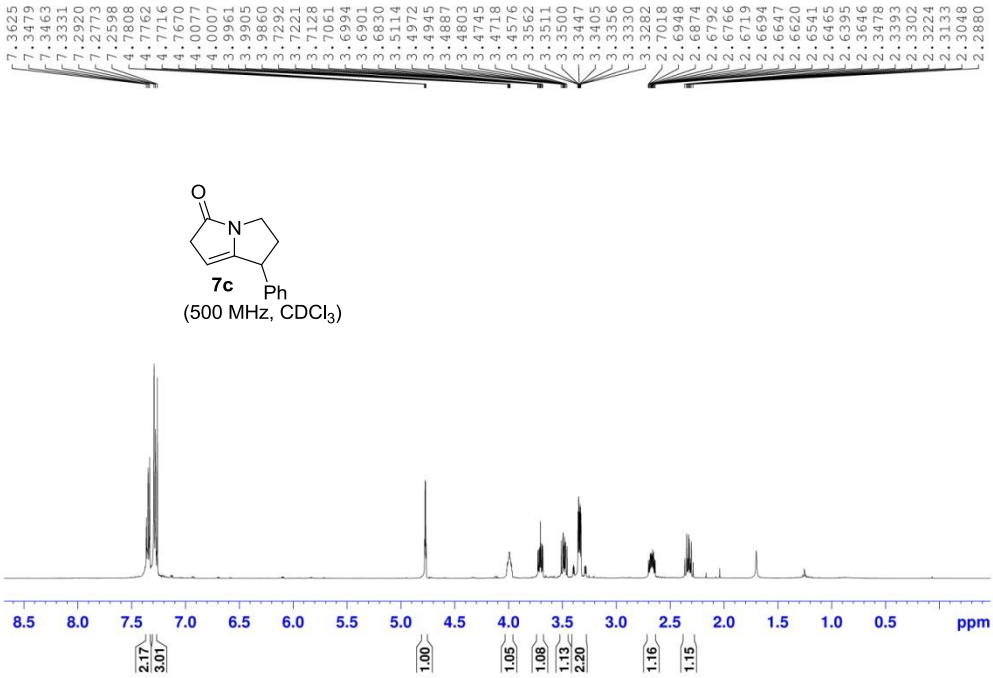

160.19
140.66
109.87
103.51
77.25
77.00
76.75
40.04
39.90
30.80
19.30
NH2
O
Me
14
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

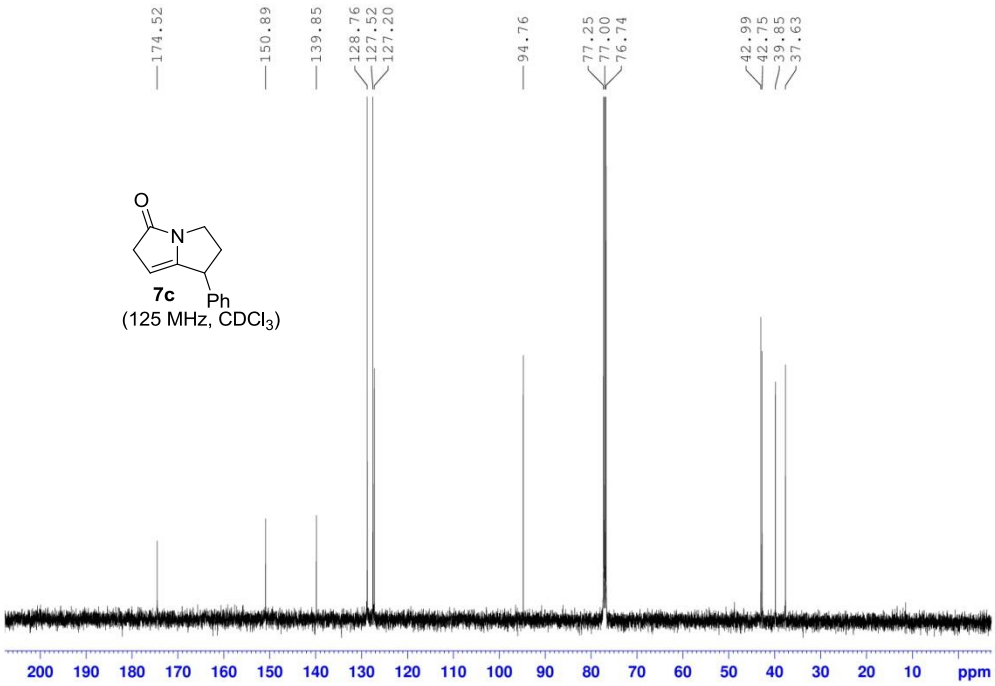

7.2601
4.8200
4.8159
4.8116
4.8075
4.8032
3.4651
3.4514
3.4373
3.2772
3.2712
3.2660
3.2600
2.5065
2.5025
2.4975
2.4917
2.4878
2.4821
2.4766
2.4727
2.3007
2.2863
2.2723
2.2579
2.2433
O
N
7a
(500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
2.16
2.17
2.01
2.09

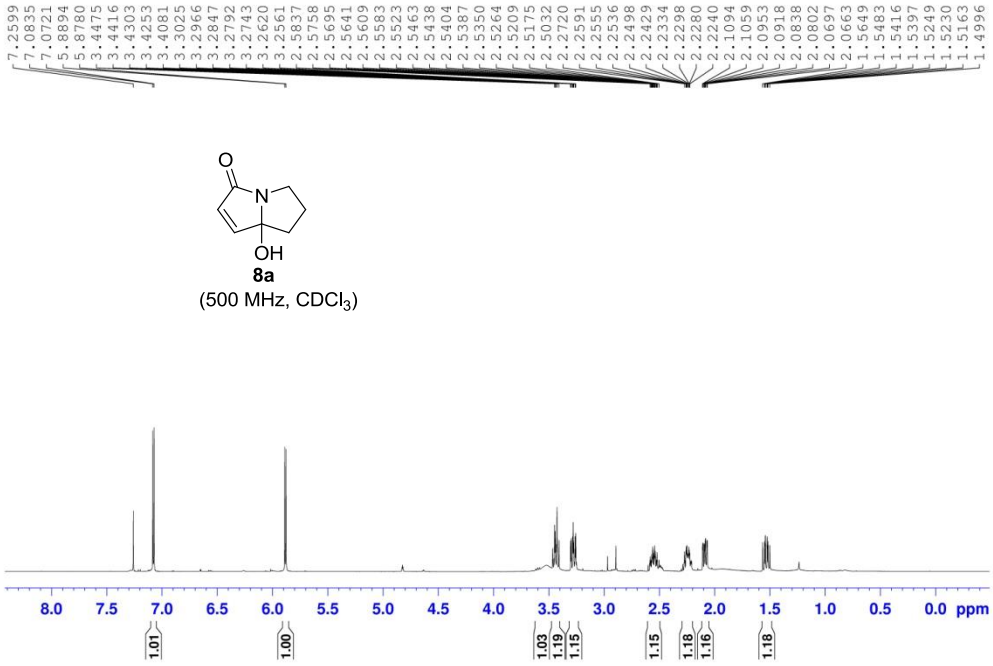

174.45
148.20
93.30
77.26
77.00
76.75
43.15
40.15
27.50
23.59
O
N
7a
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm


7.2599
4.7611
4.7566
4.7525
4.7488
4.7444
3.9978
3.9887
3.9839
3.9758
3.9707
3.9627
3.3009
3.2940
3.2595
3.2543
3.2475
3.2422
3.2361
3.2308
3.2244
3.1955
3.1918
2.5213
2.5172
2.5136
2.5047
2.5011
2.4647
2.4520
2.4499
2.4388
2.4321
2.4270
2.4217
2.4132
2.4088
2.3993
1.8967
1.8890
1.8815
1.8652
1.8554
1.3405
1.3276
O
Me
N
7b
(500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.05
2.21
3.18
1.19
3.18

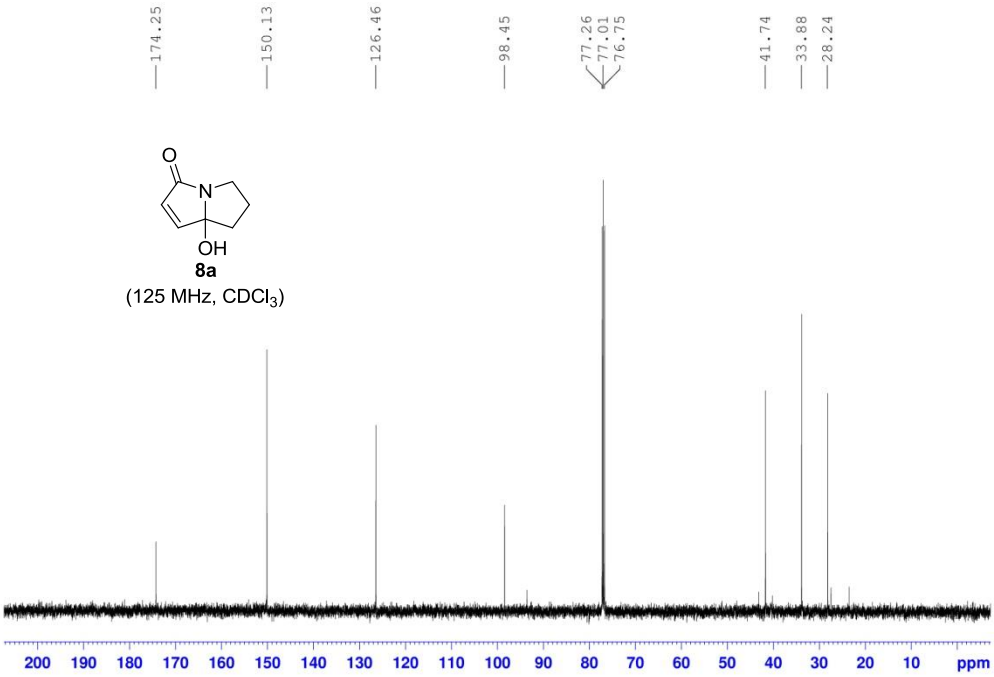

174.49
148.45
92.78
77.25
77.00
76.74
49.04
43.30
35.48
22.15
19.08
O
Me
N
7b
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm


7c
Ph
(500 MHz, CDCl3)
ppm

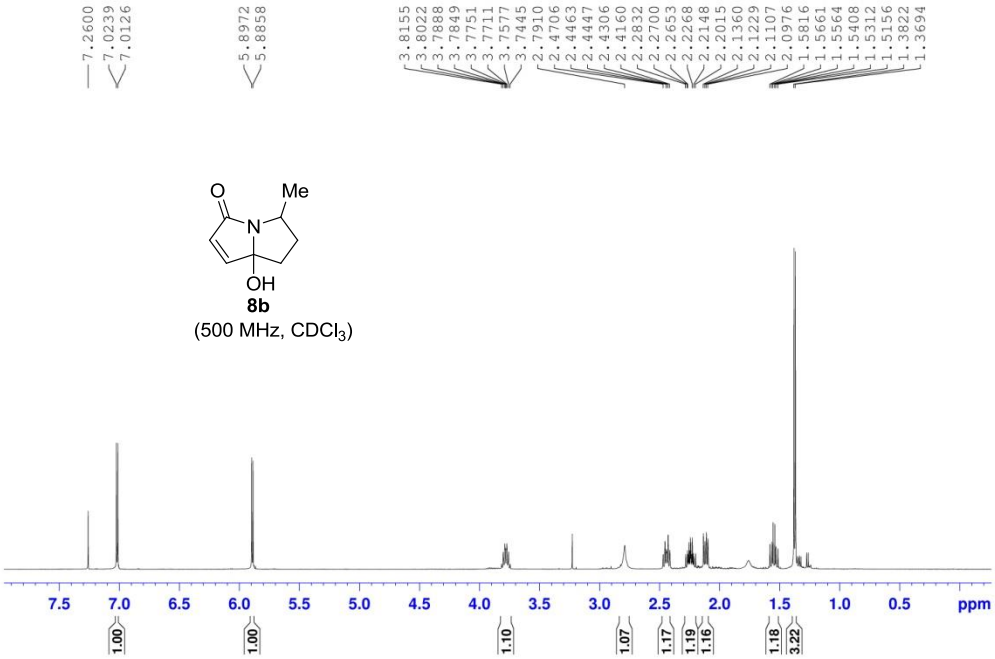

7c
Ph
(125 MHz, CDCl3)
ppm

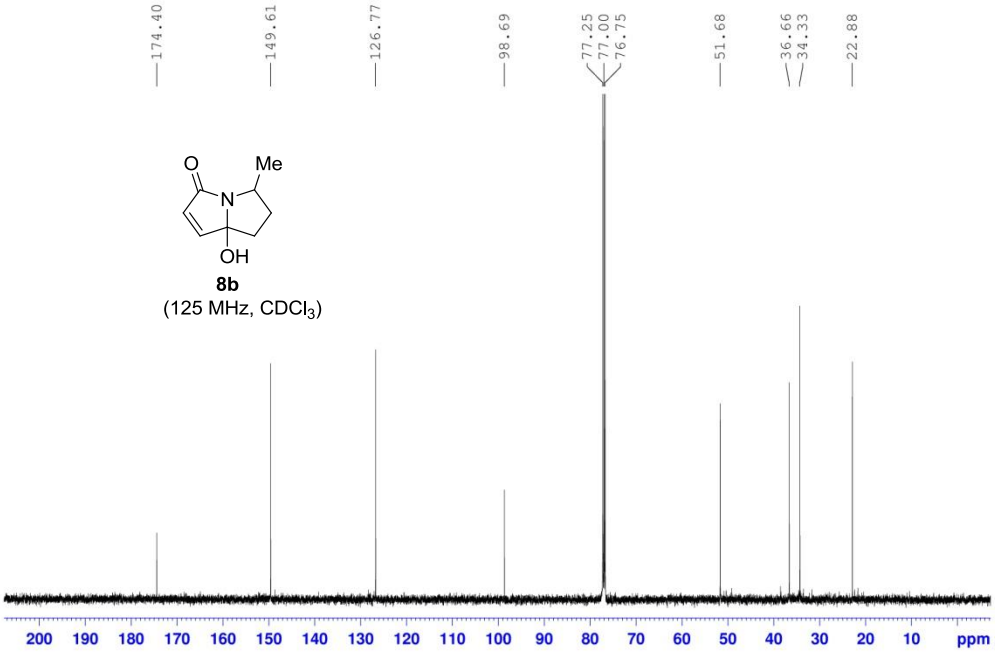


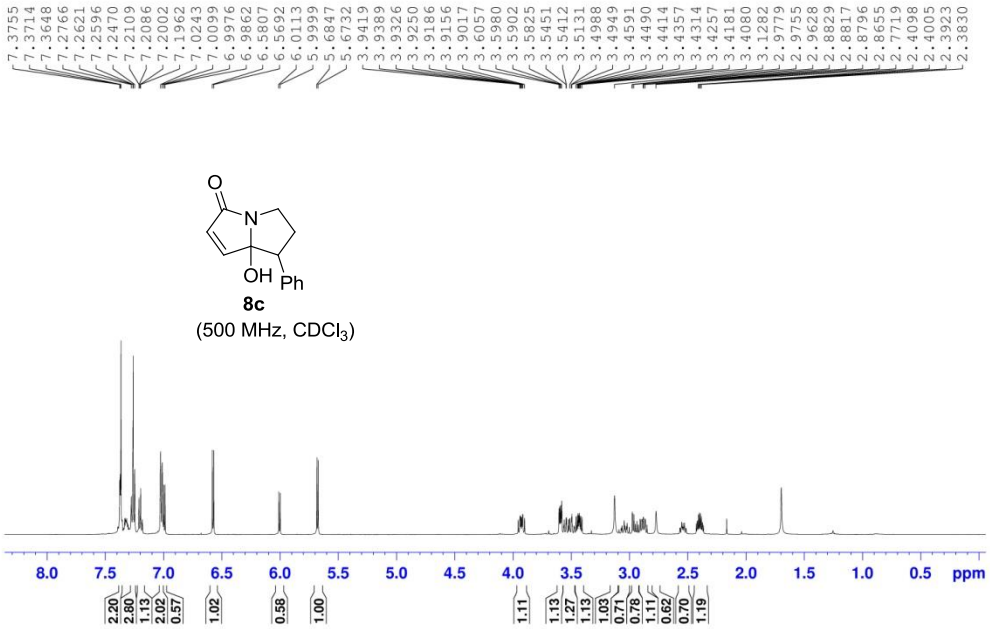

**8a**
(500 MHz, $CDCl_3$)

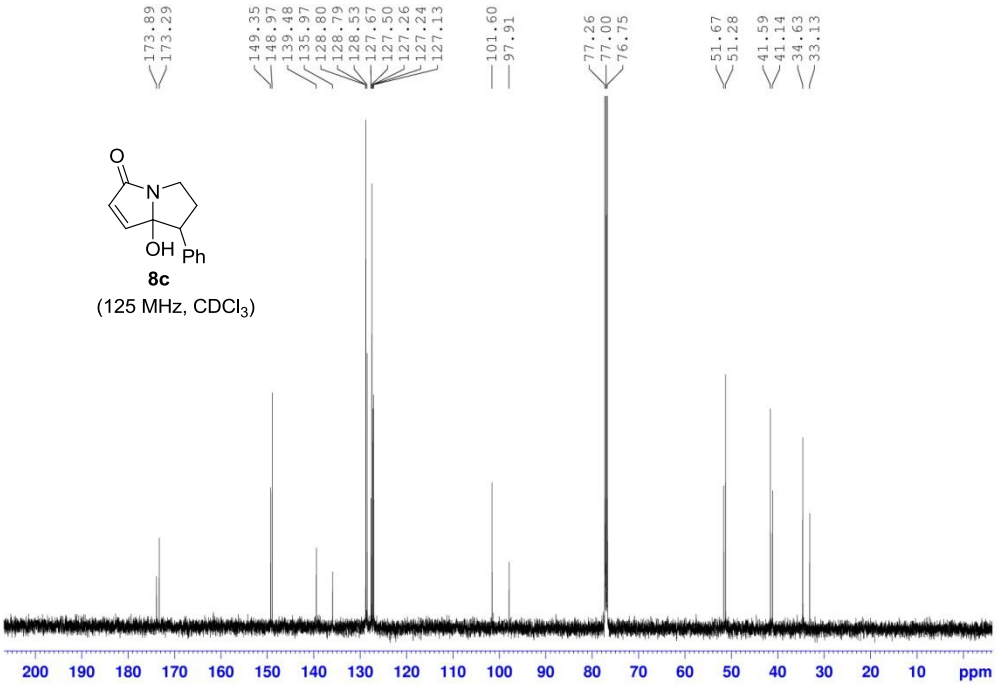


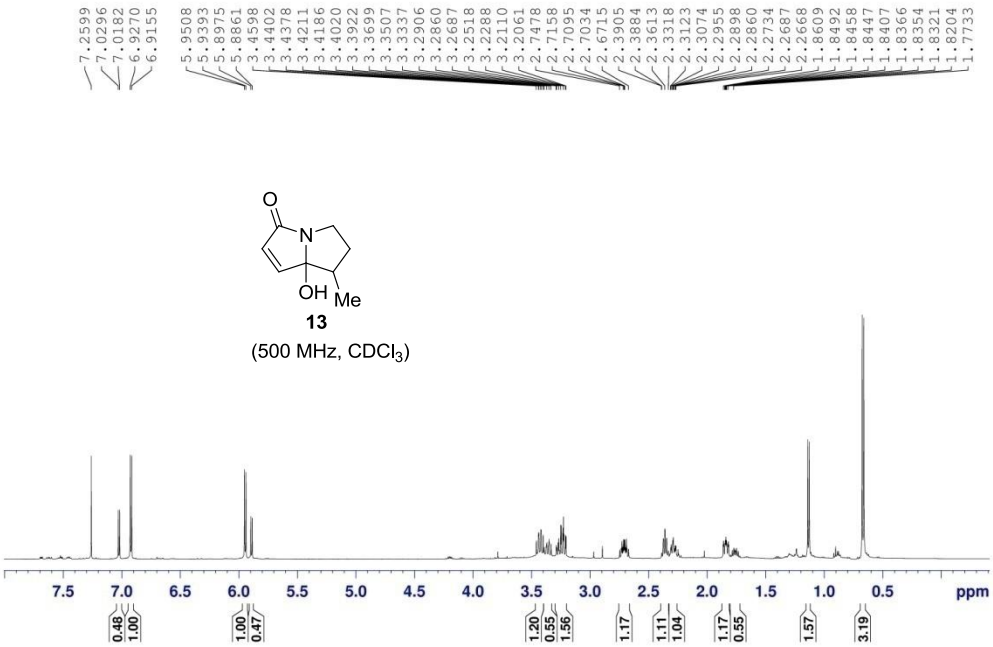

**8a**
(125 MHz, $CDCl_3$)

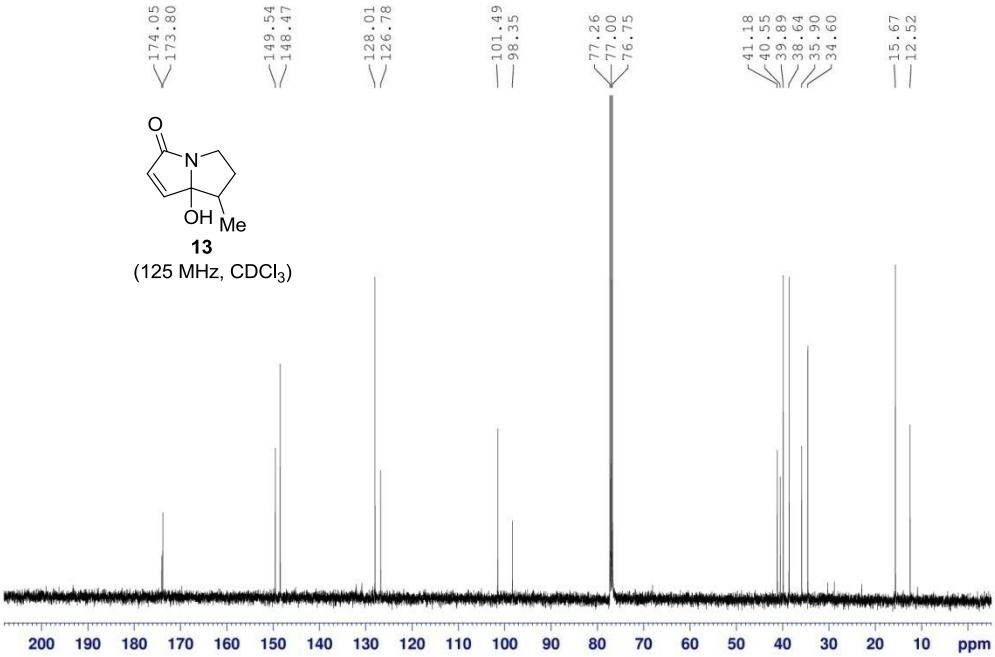

7.2600
7.0239
7.0126
5.8972
5.8858
3.8155
3.8022
3.7888
3.7849
3.7751
3.7711
3.7577
3.7445
2.7910
2.4706
2.4463
2.4447
2.4306
2.4160
2.2832
2.2700
2.2653
2.2268
2.2148
2.2015
2.1360
2.1229
2.1107
2.0976
1.5816
1.5661
1.5564
1.5408
1.5312
1.5156
1.3822
1.3694
O
Me
N
OH
8b
(500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.00
1.10
1.07
1.17
1.19
1.16
1.18
3.22

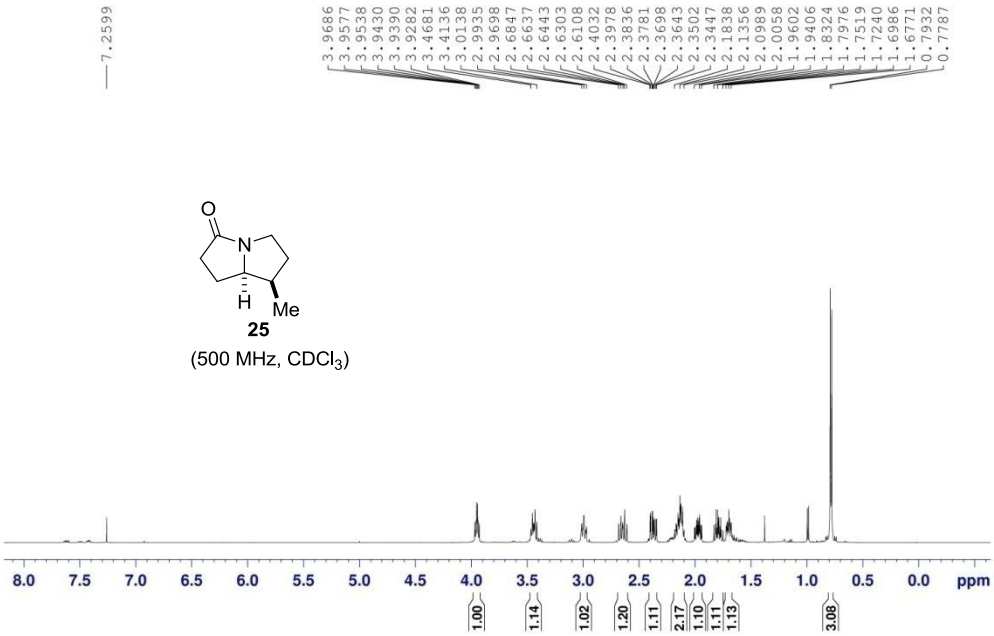

174.40
149.61
126.77
98.69
77.25
77.00
76.75
51.68
36.66
34.33
22.88
O
Me
N
OH
8b
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

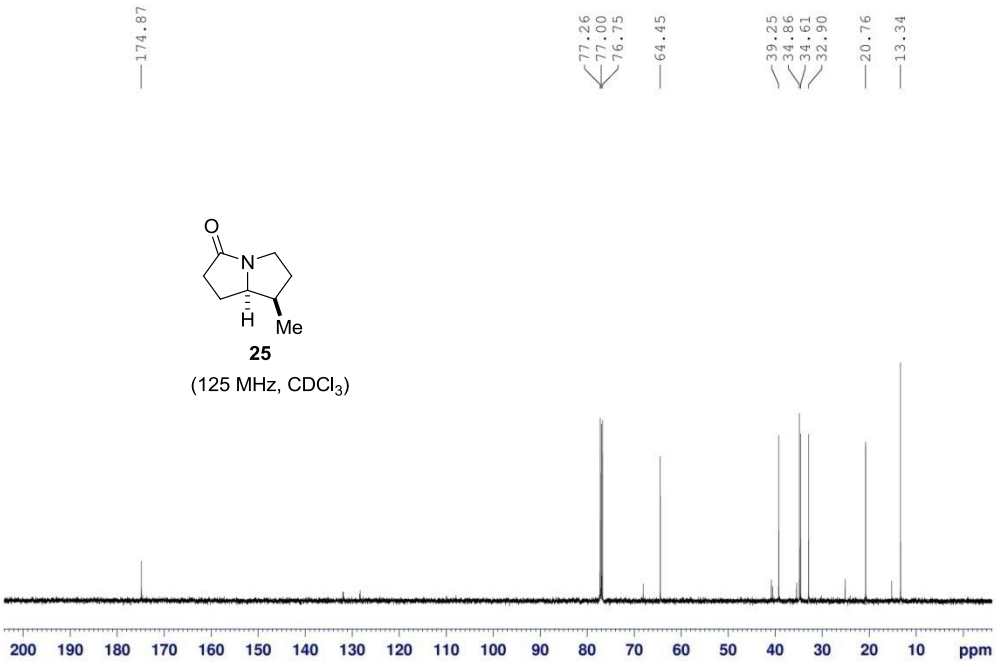

7.3755
7.3714
7.3648
7.2766
7.2621
7.2596
7.2470
7.2109
7.2086
7.2002
7.1962
7.0243
7.0099
6.9976
6.9862
6.5807
6.5692
6.0113
5.9999
5.6847
5.6732
3.9419
3.9389
3.9326
3.9250
3.9186
3.9156
3.9017
3.6057
3.5980
3.5902
3.5825
3.5451
3.5412
3.5131
3.4988
3.4949
3.4591
3.4490
3.4414
3.4357
3.4314
3.4257
3.4181
3.4080
3.1282
2.9779
2.9755
2.9628
2.8829
2.8817
2.8796
2.8655
2.7719
2.4098
2.4005
2.3923
2.3830
O
N
OH
Ph
8c
(500 MHz, CDCl3)
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
2.20
2.80
1.13
2.02
0.57
1.02
0.58
1.00
1.11
1.13
1.27
1.13
1.03
0.71
0.78
1.11
0.62
0.70
1.19

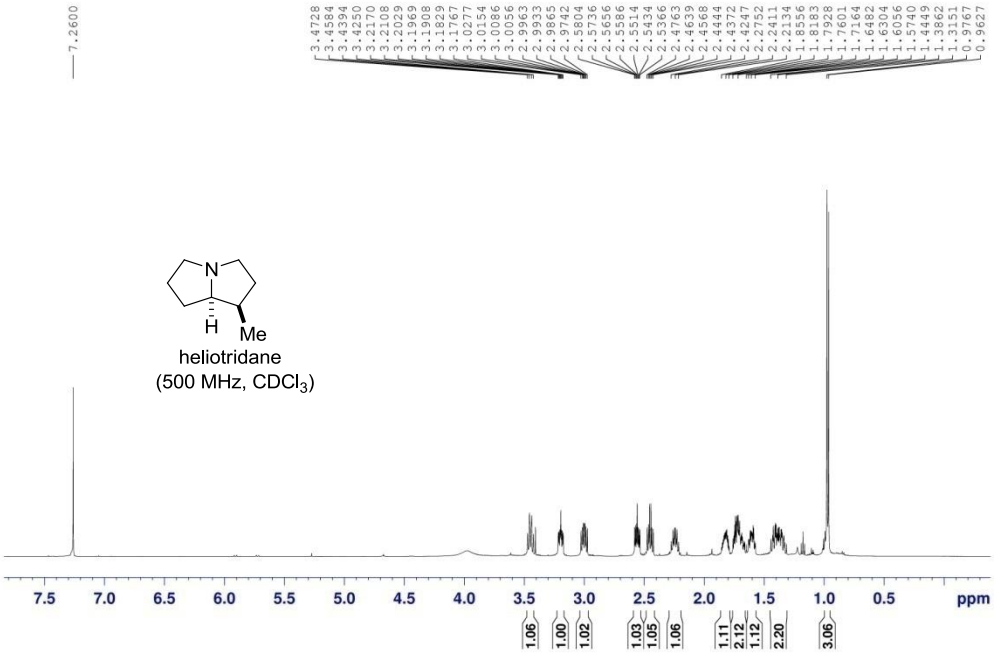

173.89
173.29
149.35
148.97
139.48
135.97
128.80
128.79
128.53
127.67
127.50
127.26
127.24
127.13
101.60
97.91
77.26
77.00
76.75
51.67
51.28
41.59
41.14
34.63
33.13
O
N
OH
Ph
8c
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

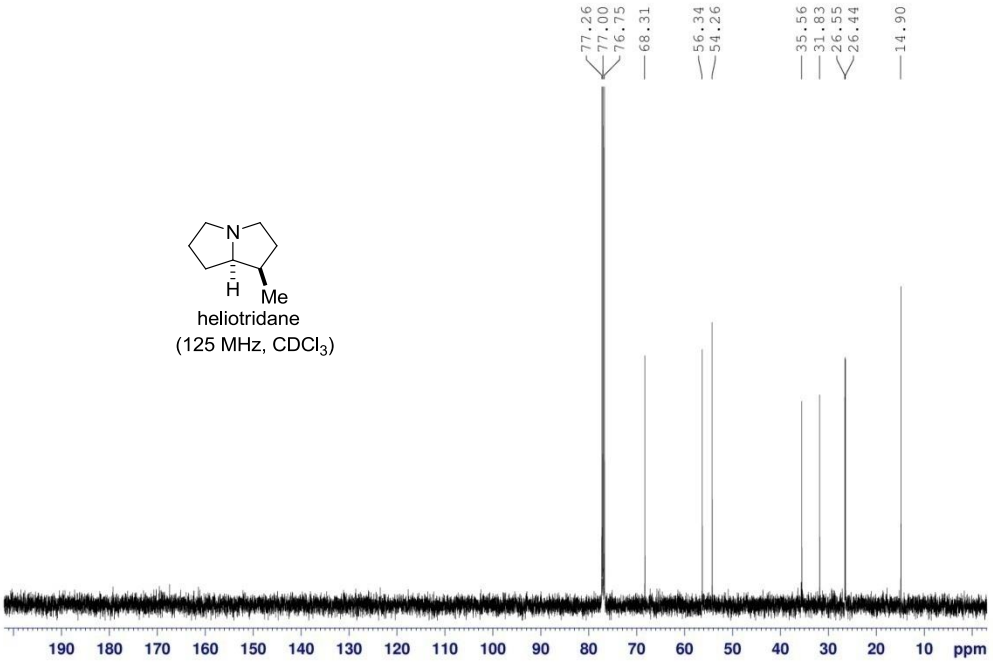

7.2599
7.0296
7.0182
6.9270
6.9155
5.9508
5.9393
5.8975
5.8861
3.4598
3.4402
3.4378
3.4211
3.4186
3.4020
3.3922
3.3699
3.3507
3.3337
3.2906
3.2860
3.2687
3.2518
3.2288
3.2110
3.2061
2.7478
2.7158
2.7095
2.7034
2.6715
2.3905
2.3884
2.3613
2.3318
2.3123
2.3074
2.2955
2.2898
2.2860
2.2734
2.2687
2.2668
1.8609
1.8492
1.8458
1.8447
1.8407
1.8366
1.8354
1.8321
1.8204
1.7733
O
N
OH
Me
13
(500 MHz, CDCl3)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
0.48
1.00
1.00
0.47
1.20
0.55
1.56
1.17
1.11
1.04
1.17
0.55
1.57
3.19

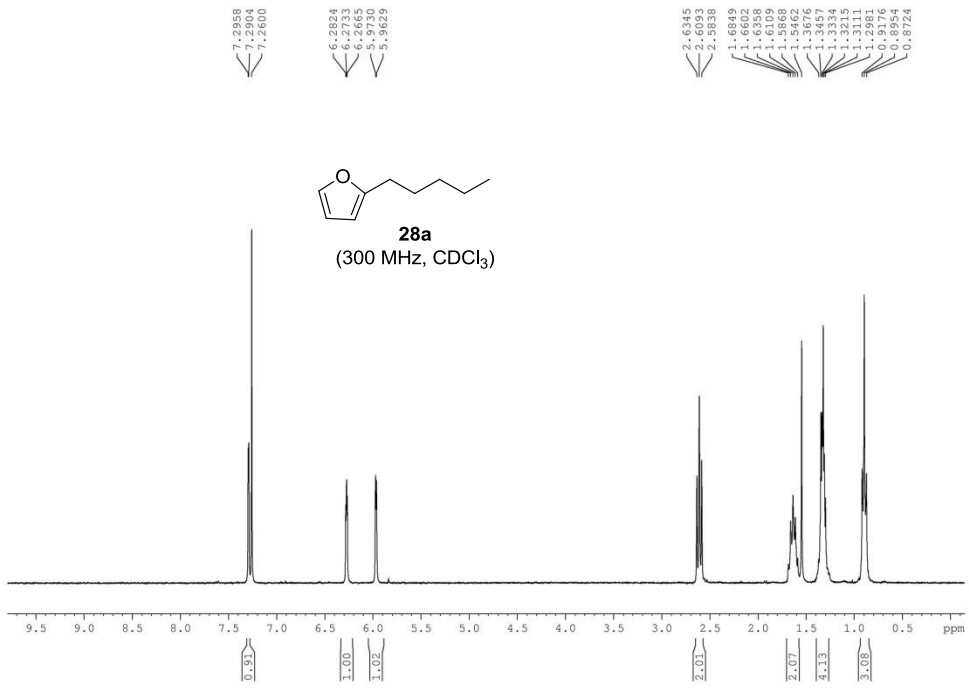

174.05
173.80
149.54
148.47
128.01
126.78
101.49
98.35
77.26
77.00
76.75
41.18
40.55
39.89
38.64
35.90
34.60
15.67
12.52
O
N
OH
Me
13
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

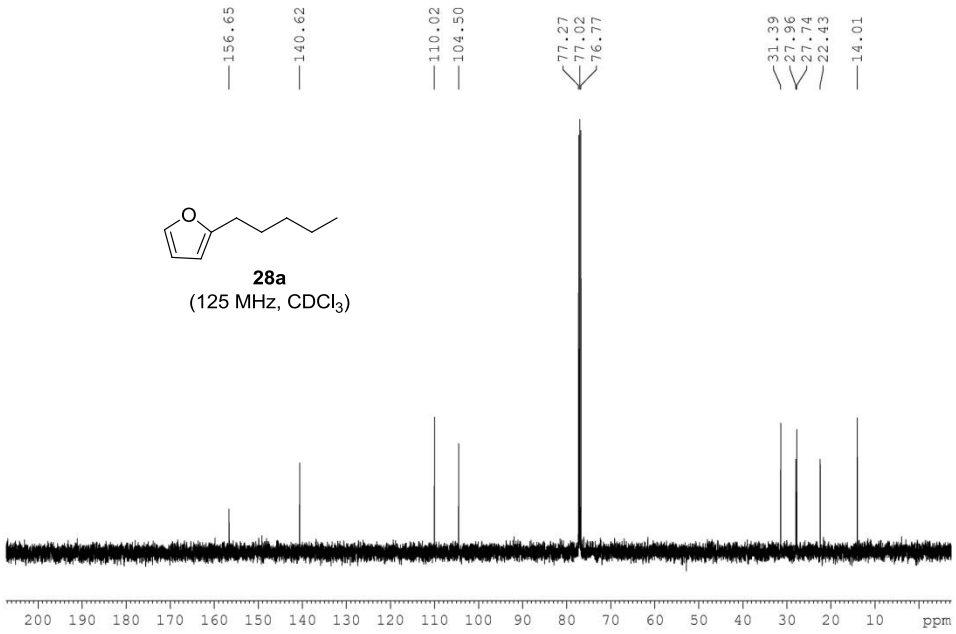

7.2599
3.9686
3.9577
3.9538
3.9430
3.9390
3.9282
3.4681
3.4136
3.0138
2.9935
2.9698
2.6847
2.6637
2.6443
2.6303
2.6108
2.4032
2.3978
2.3836
2.3781
2.3698
2.3643
2.3502
2.3447
2.1838
2.1356
2.0989
2.0058
1.9602
1.9406
1.8324
1.7976
1.7519
1.7240
1.6986
1.6771
0.7932
0.7787
O
N
H
Me
25
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
1.00
1.14
1.02
1.20
1.11
2.17
1.10
1.11
1.13
3.08

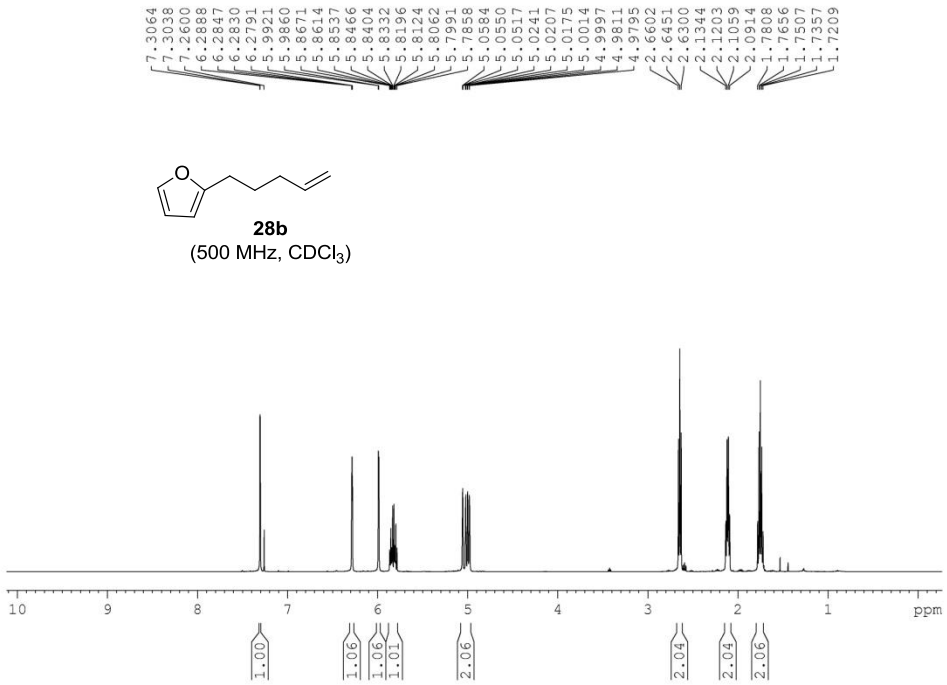

174.87
77.26
77.00
76.75
64.45
39.25
34.86
34.61
32.90
20.76
13.34
O
N
H
Me
25
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

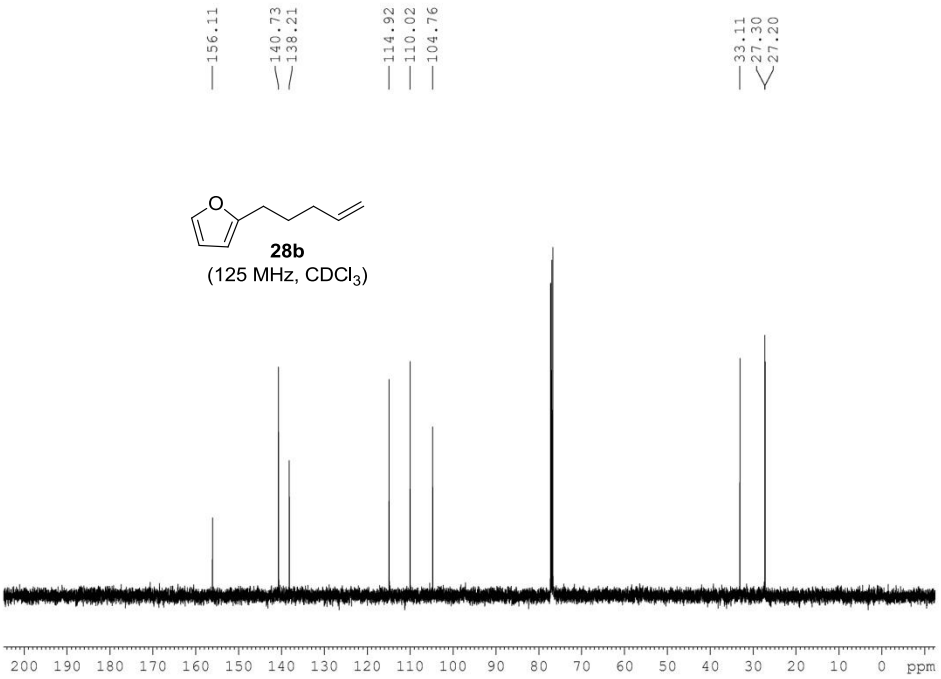

7.2600
3.4728
3.4584
3.4394
3.4250
3.2170
3.2108
3.2029
3.1969
3.1908
3.1829
3.1767
3.0277
3.0154
3.0086
3.0056
2.9963
2.9933
2.9865
2.9742
2.5804
2.5736
2.5656
2.5586
2.5514
2.5434
2.5366
2.4763
2.4639
2.4568
2.4444
2.4372
2.4247
2.2752
2.2411
2.2134
1.8856
1.8183
1.7928
1.7601
1.7164
1.6482
1.6304
1.6056
1.5740
1.4449
1.3862
1.3151
0.9767
0.9627
N
H
Me
heliotridane
(500 MHz, CDCl3)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
1.06
1.00
1.02
1.03
1.05
1.06
1.11
2.12
1.12
2.20
3.06

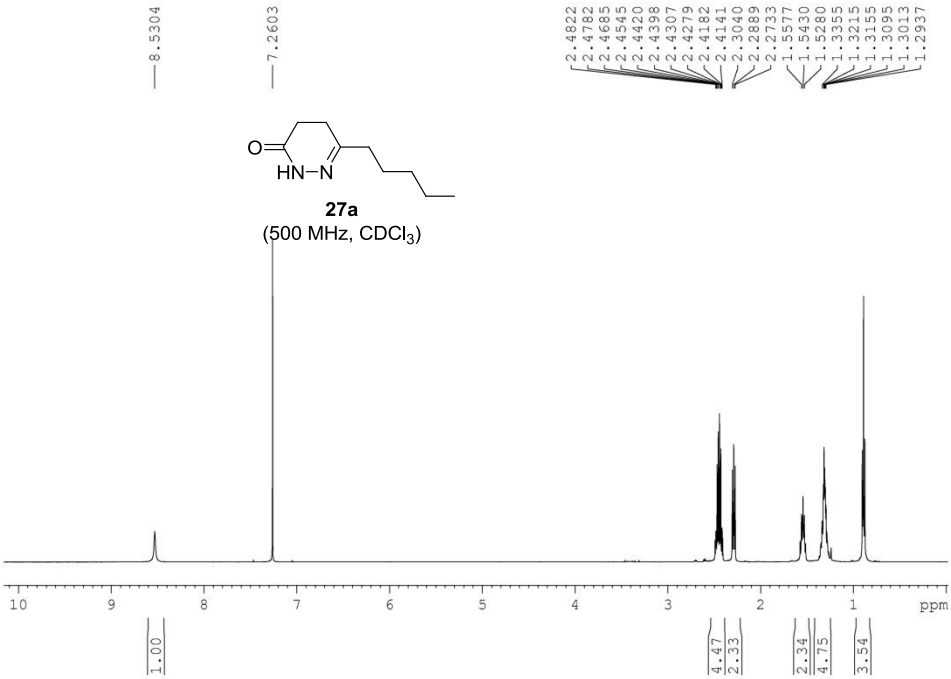

77.26
77.00
76.75
68.31
56.34
54.26
35.56
31.83
26.55
26.44
14.90
N
H
Me
heliotridane
(125 MHz, CDCl3)
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

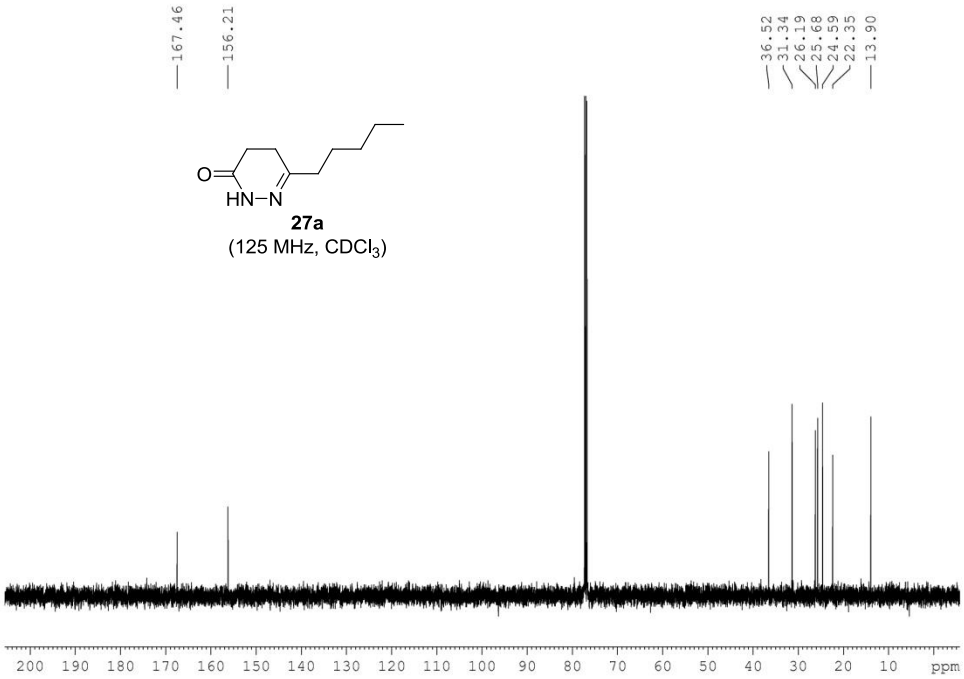

7.2958
7.2904
7.2600
6.2824
6.2733
6.2665
5.9730
5.9629
2.6345
2.6093
2.5838
1.6849
1.6602
1.6358
1.6109
1.5868
1.5462
1.3676
1.3457
1.3334
1.3215
1.3111
1.2881
0.9176
0.8954
0.8724
O
28a
(300 MHz, CDCl3)
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
0.91
1.00
1.02
2.01
2.07
4.13
3.08

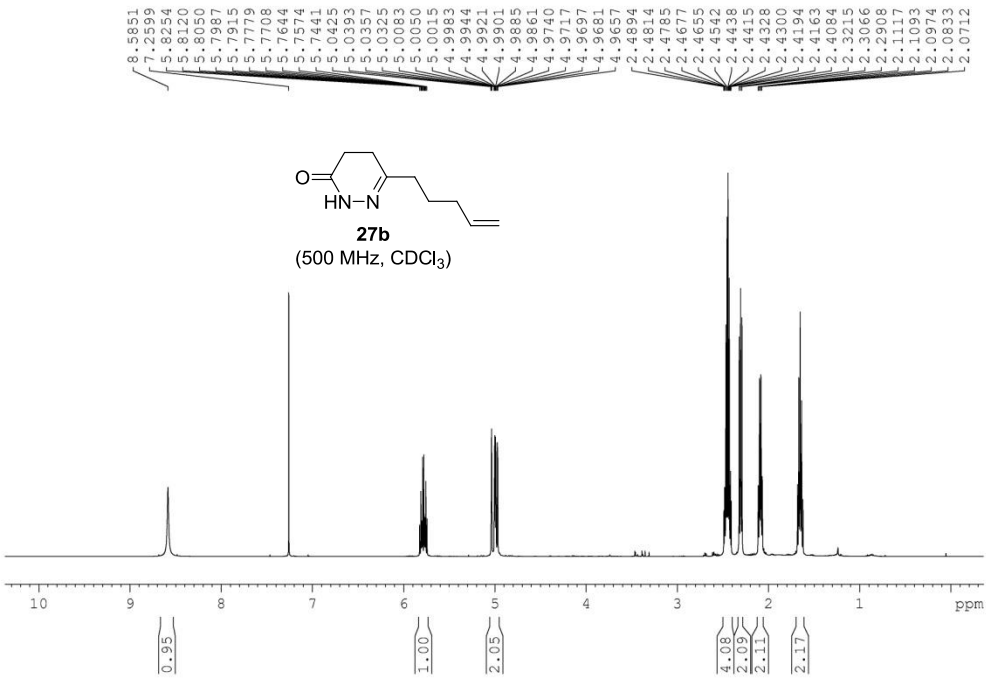

156.65
140.62
110.02
104.50
77.27
77.02
76.77
31.39
27.96
27.74
22.43
14.01
O
28a
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

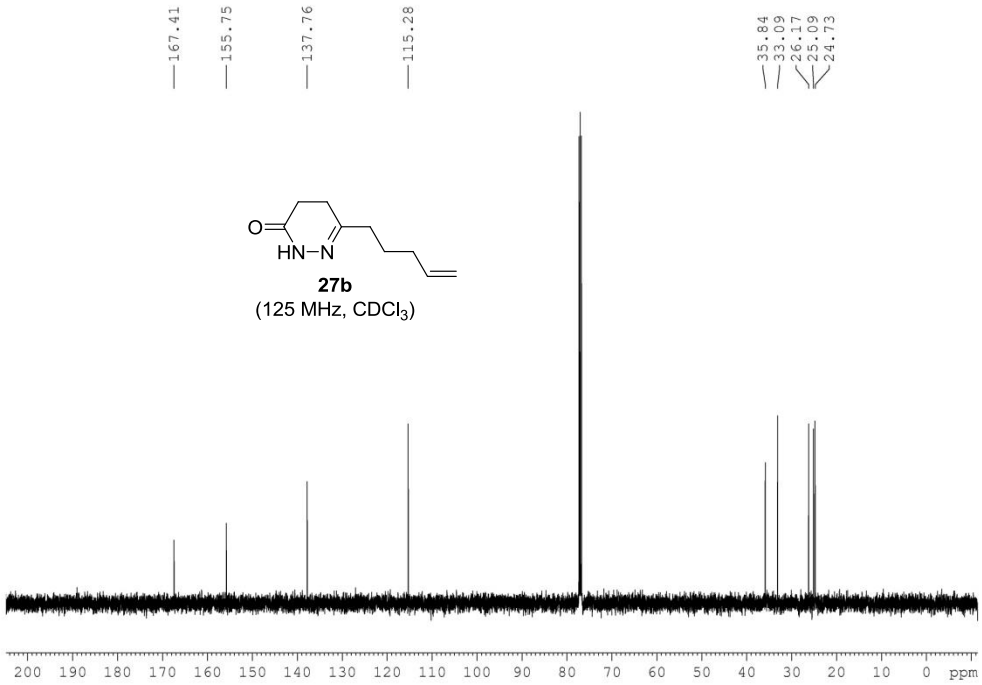

7.3064
7.3038
7.2600
6.2888
6.2847
6.2830
6.2791
5.9921
5.9860
5.8671
5.8614
5.8537
5.8466
5.8404
5.8332
5.8196
5.8124
5.8062
5.7991
5.7858
5.0584
5.0550
5.0517
5.0241
5.0207
5.0175
5.0014
4.9997
4.9811
4.9795
2.6602
2.6451
2.6300
2.1344
2.1203
2.1059
2.0914
1.7808
1.7656
1.7507
1.7357
1.7209
O
28b
(500 MHz, CDCl3)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm
1.00
1.06
1.06
1.01
2.06
2.04
2.04
2.06

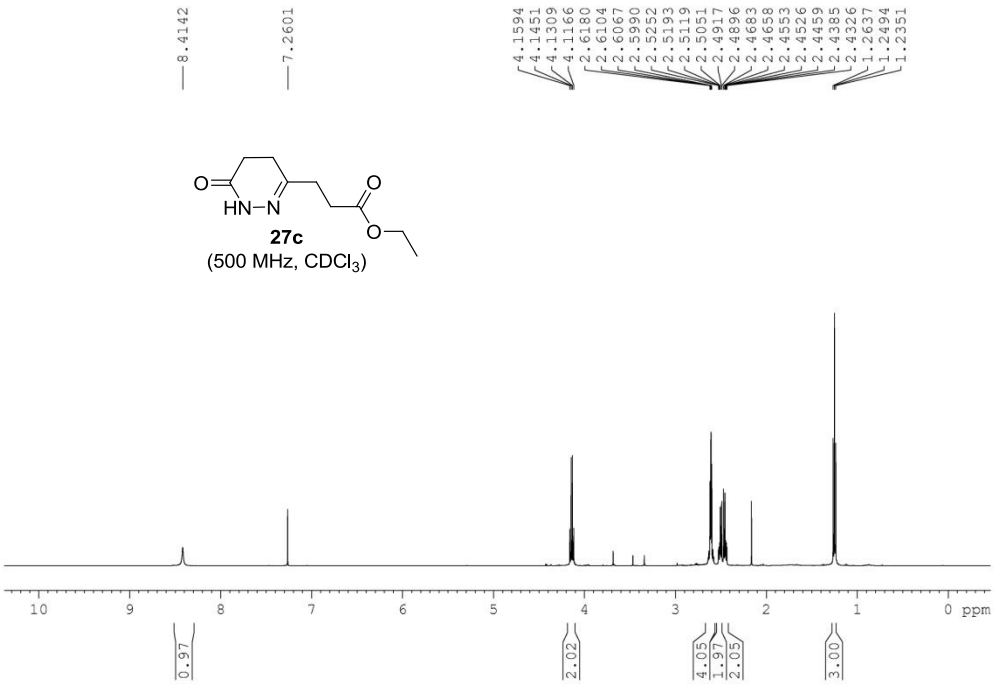

156.11
140.73
138.21
114.92
110.02
104.76
33.11
27.30
27.20
O
28b
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

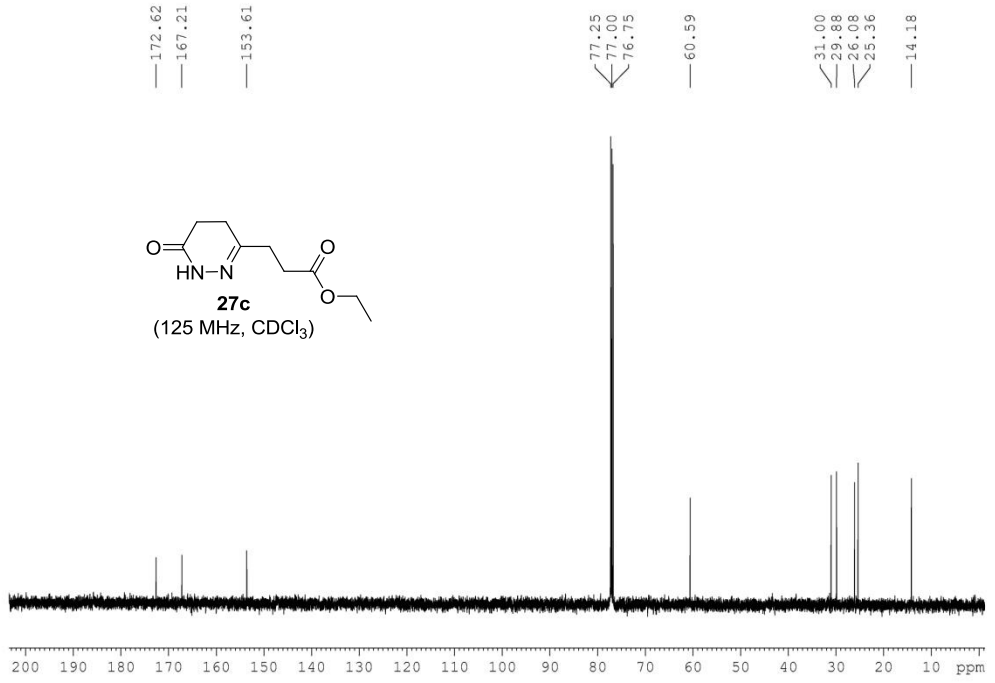

8.5304
7.2603
2.4822
2.4782
2.4685
2.4545
2.4420
2.4398
2.4307
2.4279
2.4182
2.4141
2.3040
2.2889
2.2733
1.5577
1.5430
1.5280
1.3355
1.3215
1.3155
1.3095
1.3013
1.2937
O
HN−N
27a
(500 MHz, CDCl3)
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm
1.00
4.47
2.33
2.34
4.75
3.54

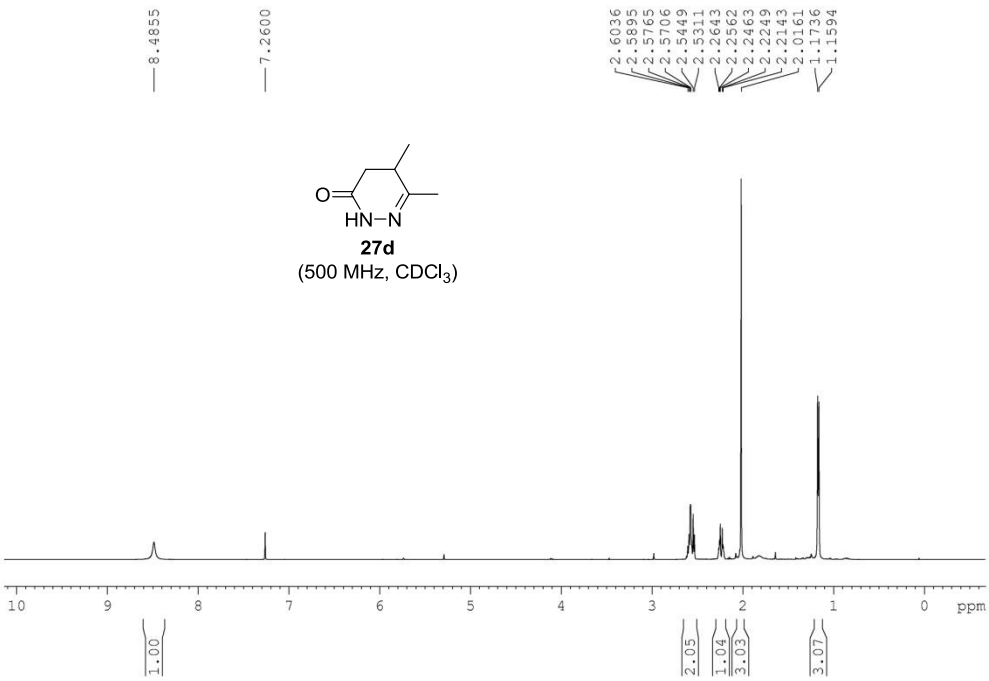

167.46
156.21
36.52
31.34
26.19
25.68
24.59
22.35
13.90
O
HN−N
27a
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

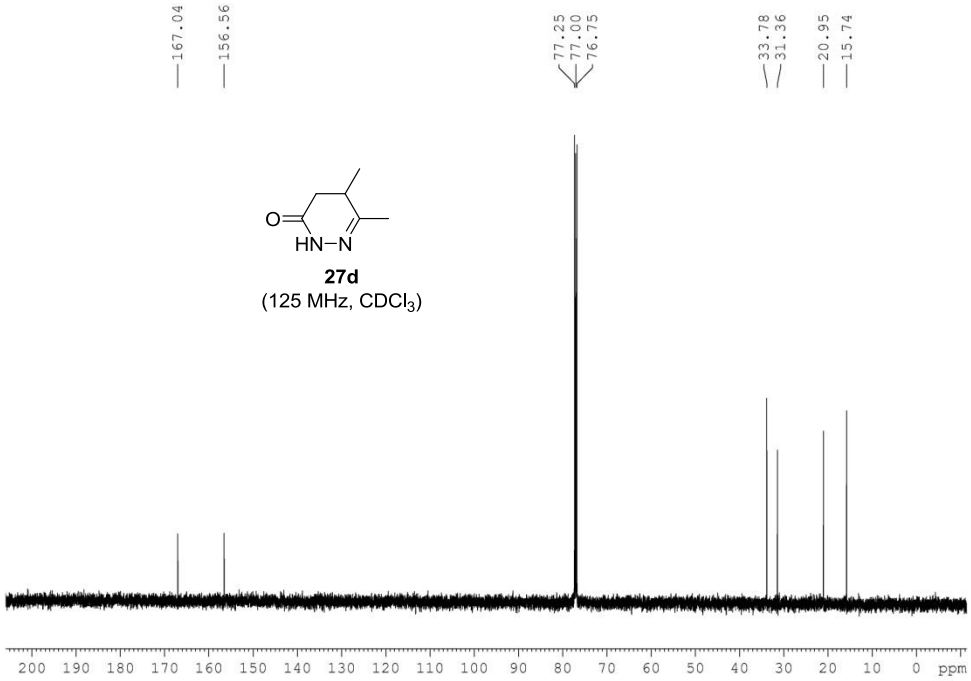

8.5851
7.2599
5.8254
5.8120
5.8050
5.7987
5.7915
5.7779
5.7708
5.7644
5.7574
5.7441
5.0425
5.0393
5.0357
5.0325
5.0083
5.0050
5.0015
4.9983
4.9944
4.9921
4.9901
4.9885
4.9861
4.9740
4.9717
4.9697
4.9681
4.9657
2.4894
2.4814
2.4785
2.4677
2.4655
2.4542
2.4438
2.4415
2.4328
2.4300
2.4194
2.4163
2.4084
2.3215
2.3066
2.2908
2.1117
2.1093
2.0974
2.0833
2.0712
O
HN−N
27b
(500 MHz, CDCl3)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm
0.95
1.00
2.05
4.08
2.09
2.11
2.17

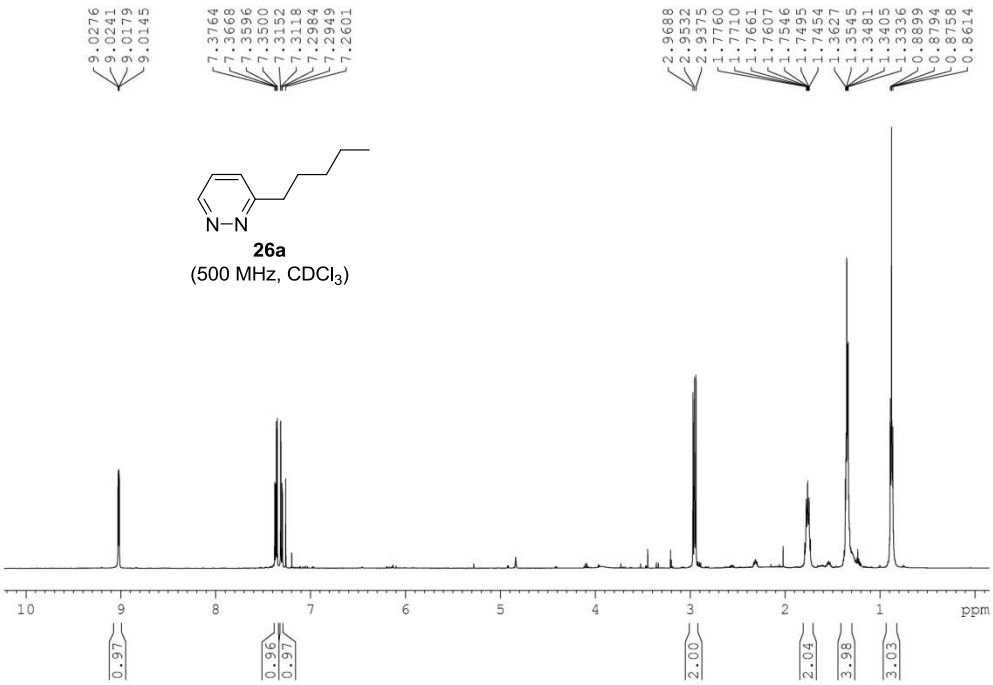

167.41
155.75
137.76
115.28
35.84
33.09
26.17
25.09
24.73
O
HN−N
27b
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

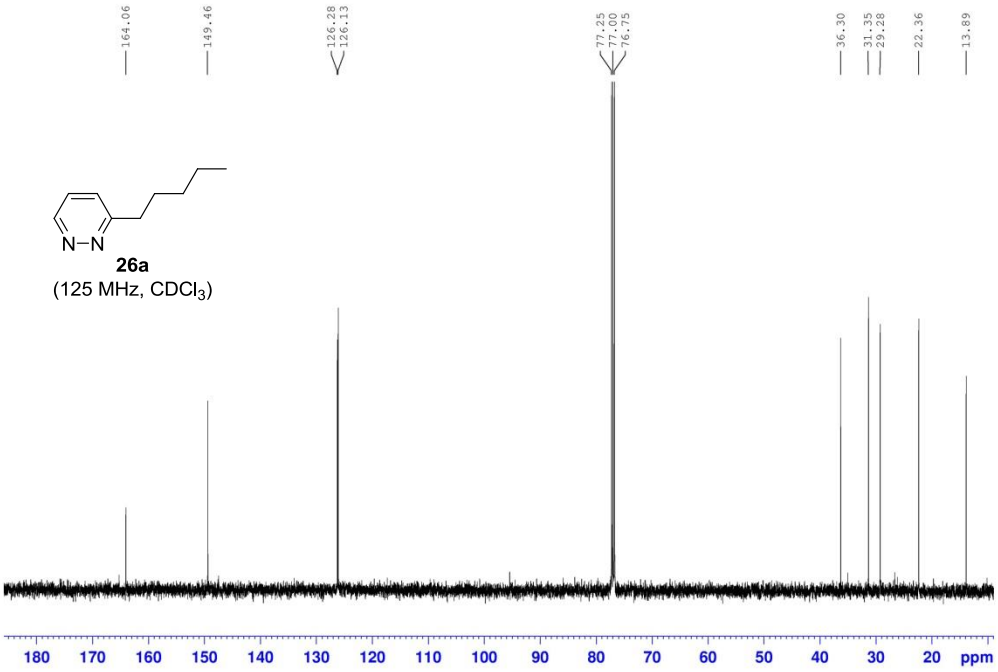

8.4142
7.2601
4.1594
4.1451
4.1309
4.1166
2.6180
2.6104
2.6067
2.5990
2.5252
2.5193
2.5119
2.5051
2.4917
2.4896
2.4683
2.4658
2.4553
2.4526
2.4459
2.4385
2.4326
1.2637
1.2494
1.2351
O
HN–N
O
O
27c
(500 MHz, CDCl3)
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm
0.97
2.02
4.05
1.97
2.05
3.00

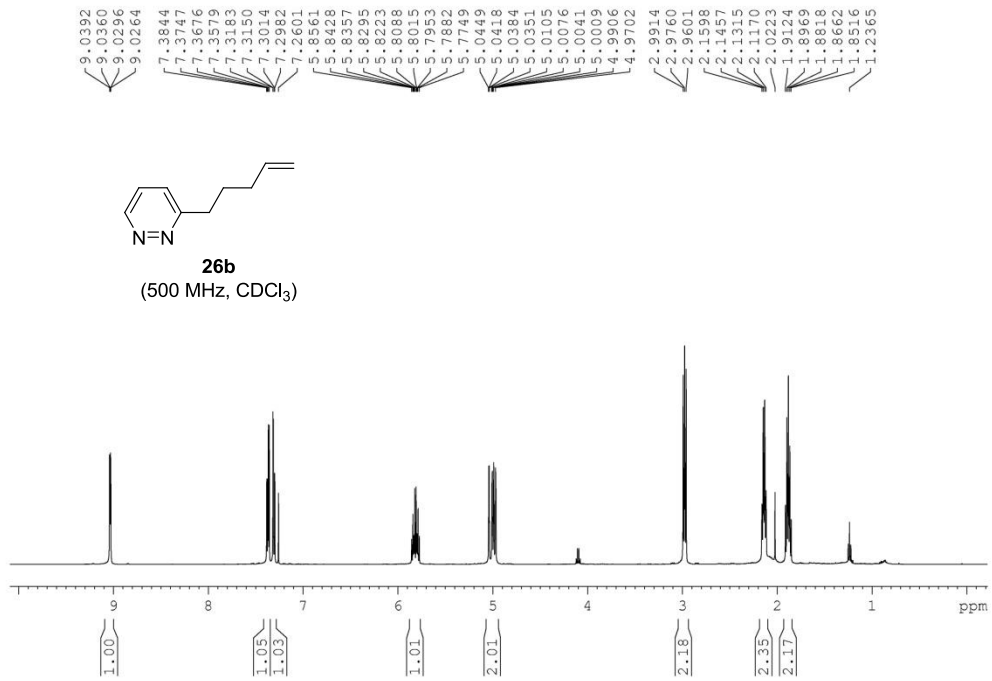

172.62
167.21
153.61
77.25
77.00
76.75
60.59
31.00
29.88
26.08
25.36
14.18
O
HN–N
O
O
27c
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

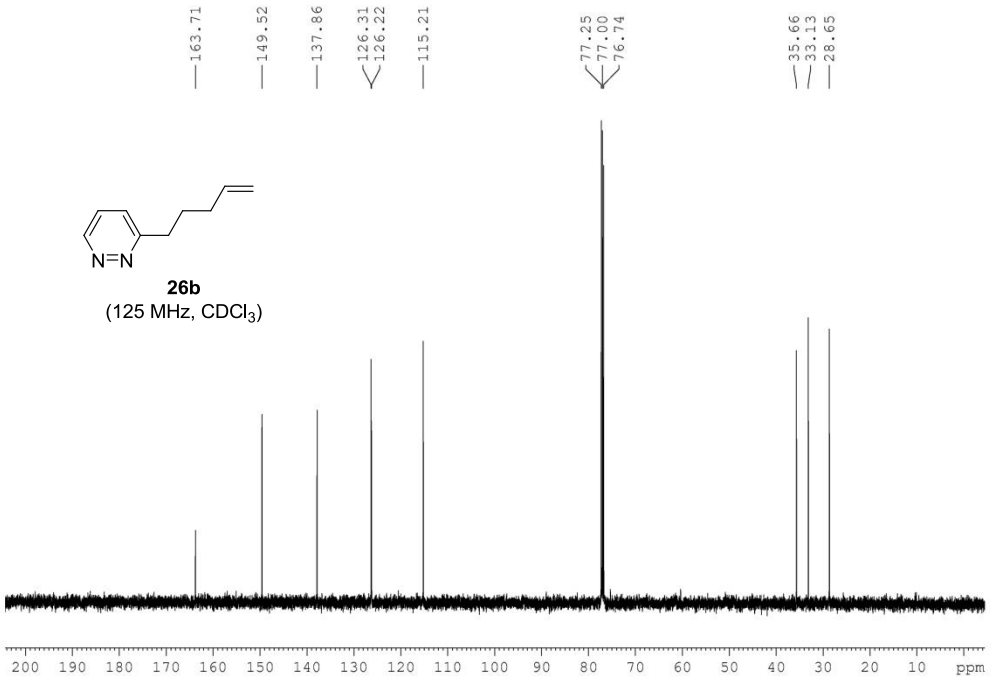

8.4855
7.2600
2.6036
2.5895
2.5765
2.5706
2.5449
2.5311
2.2643
2.2562
2.2463
2.2249
2.2143
2.0161
1.1736
1.1594
O
HN−N
27d
(500 MHz, CDCl3)
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm
1.00
2.05
1.04
3.03
3.07

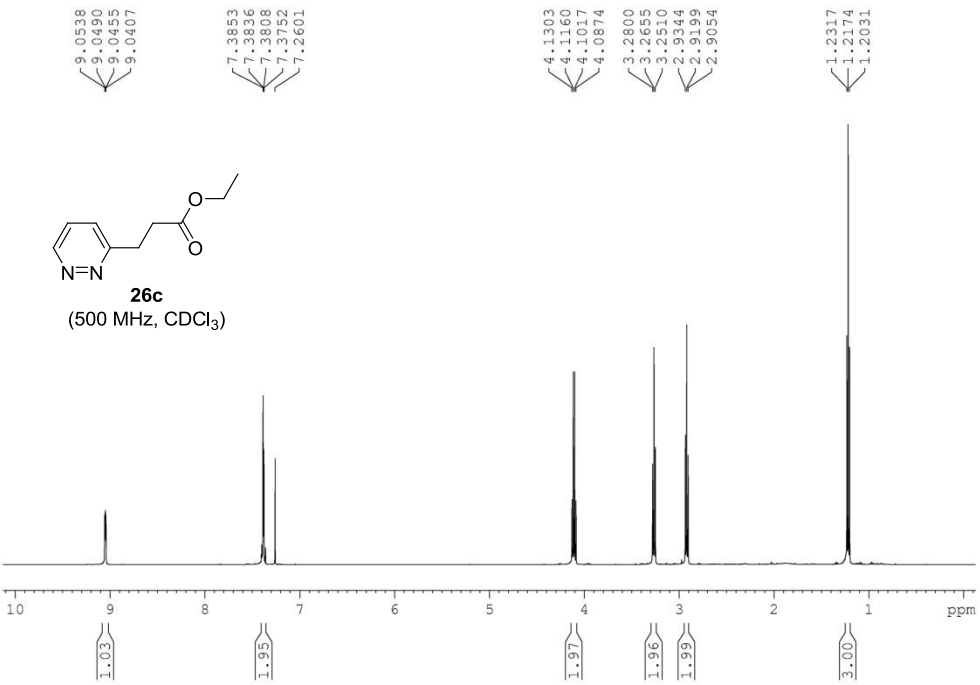

167.04
156.56
77.25
77.00
76.75
33.78
31.36
20.95
15.74
O
HN−N
27d
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

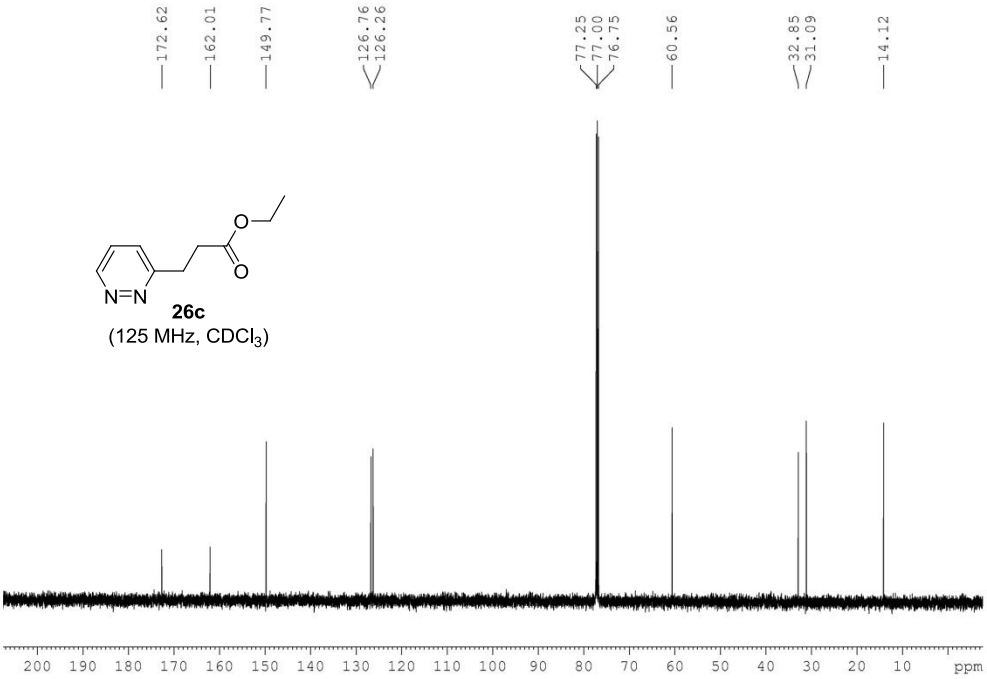

9.0276
9.0241
9.0179
9.0145
7.3764
7.3668
7.3596
7.3500
7.3152
7.3118
7.2984
7.2949
7.2601
2.9688
2.9532
2.9375
1.7760
1.7710
1.7661
1.7607
1.7546
1.7495
1.7454
1.3627
1.3545
1.3481
1.3405
1.3336
0.8899
0.8794
0.8758
0.8614
N–N
26a
(500 MHz, CDCl3)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm
0.97
0.96
0.97
2.00
2.04
3.98
3.03


164.06
149.46
126.28
126.13
77.25
77.00
76.75
36.30
31.35
29.28
22.36
13.89
N–N
26a
(125 MHz, CDCl3)
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
ppm


9.0392
9.0360
9.0296
9.0264
7.3844
7.3747
7.3676
7.3579
7.3183
7.3150
7.3014
7.2982
7.2601
5.8561
5.8428
5.8357
5.8295
5.8223
5.8088
5.8015
5.7953
5.7882
5.7749
5.0449
5.0418
5.0384
5.0351
5.0105
5.0076
5.0041
5.0009
4.9906
4.9702
2.9914
2.9760
2.9601
2.1598
2.1457
2.1315
2.1170
2.0223
1.9124
1.8969
1.8818
1.8662
1.8516
1.2365
N=N
26b
(500 MHz, CDCl3)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm
1.00
1.05
1.03
1.01
2.01
2.18
2.35
2.17


163.71
149.52
137.86
126.31
126.22
115.21
77.25
77.00
76.74
35.66
33.13
28.65
N=N
26b
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm


9.0538
9.0490
9.0455
9.0407
7.3853
7.3836
7.3808
7.3752
7.2601
4.1303
4.1160
4.1017
4.0874
3.2800
3.2655
3.2510
2.9344
2.9199
2.9054
1.2317
1.2174
1.2031
O
O
N=N
26c
(500 MHz, CDCl3)
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm
1.03
1.95
1.97
1.96
1.99
3.00


172.62
162.01
149.77
126.76
126.26
77.25
77.00
76.75
60.56
32.85
31.09
14.12
O
O
N=N
26c
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm