



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΚΥΚΛΟΠΡΟΠΕΝΟΝΩΝ
ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ
ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗΣ A_2

ΑΝΔΡΙΑΝΑ ΣΧΙΖΑ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Σύνθεση 2,3-Υποκατεστημένων Κυκλοπροπενονών με Πιθανή
Ανασταλτική Δράση έναντι της Φωσφολιπάσης A₂**

Ανδριάνα Σχίζα

A.M. 171515

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Οκτώβριος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία απαρτίζεται από δύο επιμέρους θέματα. Το πρώτο θέμα ενασχόλησης αποτελεί η σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζιλικών-1,2-δικαρβοξυλικών εστέρων με συνδυασμό οργανοκαταλυτικών και φωτοοργανοκαταλυτικών μεθόδων. Χρησιμοποιώντας ως πρώτες ύλες α,α -διυποκατεστημένες αλειφατικές αλδεΐδες και *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια, μέσω μιας καταλυτικής αντίδρασης Michael λαμβάνονται τα ενδιάμεσα χειρόμορφα προϊόντα, τα οποία στη συνέχεια συμμετέχουν σε μια φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης και τα τελικά προϊόντα συντίθενται σε καλές αποδόσεις και εξαιρετικές εναντιομερικές περιόσεις.

Έπειτα, ασχοληθήκαμε με τη σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενόνης, τα οποία μελετήθηκαν για τη βιολογική τους δραστηριότητα, ως πιθανοί αναστολείς της φωσφολιπάσης A_2 . Τα επιθυμητά προϊόντα μπόρεσαν να συντεθούν από τα αντίστοιχα εσωτερικά αλκίνια μέσω μια πυρηνόφιλης προσβολής διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό και ο εσωτερικός τριπλός δεσμός προέκυψε από την αντίδραση μεταξύ ενός αλογονιδίου και ενός ακραίου αλκινίου.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανοκατάλυση, Σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: α,α -διυποκατεστημένες αλειφατικές αλδεΐδες, *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια, κυκλοπροπενόνες, αναστολείς φωσφολιπάσης A_2 , αλωπεκίαση

ABSTRACT

The present project consists of two sub-sections. The first subject of interest is the asymmetric synthesis of substituted 2,5-dioxopyrrolidinyl-hydrazine-1,2-dicarboxylic esters by a combination of organocatalytic and photo-organocatalytic methods. Using α,α -disubstituted aliphatic aldehydes as starting materials and *N*-substituted maleimides, an asymmetric Michael reaction is taking place and these intermediates are involved in a photo-organocatalyzed hydroacylation. The final products are synthesized in good yields and excellent enantiomeric excesses.

Then, we dealt with the synthesis of cyclopropenone derivatives as potential compounds with biological activity against phospholipase A₂. The desired products could be synthesized from the corresponding alkynes by a nucleophilic attack of dichlorocarbene on the triple bond, and the triple bond resulted from the reaction between a halide and a terminal alkyne.

SUBJECT AREA: Organocatalysis, Synthesis of compounds with biological activity

KEYWORDS: α,α -disubstituted aliphatic aldehydes, *N*-substituted maleimides, cyclopropenones, phospholipase A₂ inhibitors, alopecia

Στην οικογένεια μου!

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορο Κόκοτο για την ανάθεση των επιστημονικών θεμάτων, την επίβλεψη και τη διόρθωση της εργασίας. Επιπλέον, τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Γεώργιο Κόκοτο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βικτώρια Μαγκριώτη για τη βοήθεια τους και τις χρήσιμες συμβουλές τους κατά τη διόρθωση της εργασίας. Ακόμη, τους καθηγητές και καθηγήτριες της Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για τις γνώσεις που μου προσέφεραν σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο. Τα μέλη του εργαστηρίου που εργάστηκα, καθώς επίσης και όλα τα μέλη του τομέα της Οργανικής για την άριστη συνεργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους δικούς μου ανθρώπους για την ενθάρρυνση και τη στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1 Οργανοκατάλυση	
1.1.1 Ιστορική αναδρομή ασύμμετρης Οργανοκατάλυσης	2
1.1.2 Τρόποι ενεργοποίησης στην Οργανοκατάλυση	9
1.2 Φωτοοργανοκατάλυση	
1.2.1 Εισαγωγικά στοιχεία για τη Φωτοχημεία	14
1.2.2 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοκατάλυση	18
1.2.3 Χρησιμότητα των φωτοοργανοκαταλυτών στη Συνθετική Χημεία	19
1.3 Ασύμμετρες οργανοκαταλυτικές προσθήκες Michael α,α- διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μαλεϊμίδια	28
1.4 Φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις υδροακυλίωσης αλδεϋδών με διΐσοπρότυλο αζωδικαρβοξυλικό εστέρα	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 Φωσφολιπάσες A_2 (PLA₂)	35
2.2 Αναστολείς Φωσφολιπασών A_2	
2.2.1. Αναστολείς Εκκριτικών Φωσφολιπασών (Αναστολείς sPLA ₂)	39
2.2.2. Αναστολείς κυτοσολικών φωσφολιπασών A_2 (Αναστολείς cPLA ₂) ...	43

2.2.3. Αναστολείς ανεξάρτητων ιόντων Ca^{2+} φωσφολιπασών A_2 (Αναστολείς $iPLA_2$)47

2.2.4. Αναστολείς PAF ακετυλοϋδρολασών49

2.3 Σύνθεση Κυκλοπροπενονών

2.3.1 Εισαγωγή50

2.3.2 Μέθοδοι συνθέσεις κυκλοπροπενονών51

2.3.3 Σύνθεση της (+)-Λινεαριφολιανόνης58

2.3.4 Βιολογική δράση των κυκλοπροπενονών61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ
ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΜΕ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

4.1 Σχεδιασμός και σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρ-
ρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων67

4.2 Σύνθεση 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υποκατεστημένων αλδεϋδών ...68

4.3 Σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-
1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων70

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΥΚΛΟΠΡΟΠΕΝΟΝΩΝ

5.1 Σχηματισμός και σύνθεση διυποκατεστημένων κυκλοπροπενονών
.....85

5.2 Σύνθεση διυποκατεστημένων εσωτερικών αλκινίων87

5.3 Σύνθεση διυποκατεστημένων παραγώγων κυκλοπροπενόνης91

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ

6.1 Γενικό πειραματικό μέρος101

6.2 Συνθετικές Πορείες και Χαρακτηρισμός Συντιθέμενων Ενώσεων
.....103

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....126

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1.1 Αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων παρουσία αλκαλοειδών Cinchona	3
Σχήμα 1.1.2 Σύνθεση οπτικά ενεργών 4,4-διυποκατεστημένων-2-κυκλοξενόνων	4
Σχήμα 1.1.3 Ασύμμετρες αντιδράσεις κυκλοποίησης Hajos-Parrish και Eder-Sauer-Wiechert	5
Σχήμα 1.1.4 Αντίδραση Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert	5
Σχήμα 1.1.5 Ενδιάμεσο οργανοκαταλυτικό στάδιο στη σύνθεση της ερυθρονολιδίνης A	6
Σχήμα 1.1.6 Ασύμμετρες αντιδράσεις εποξειδωσης ολεφινών	6
Σχήμα 1.1.7 Ασύμμετρη αντίδραση Strecker	8
Σχήμα 1.1.8 Αλδολική συμπύκνωση με καταλύτη προλίνη	9
Σχήμα 1.1.9 Αντίδραση Diels-Alder με χρήση ιμιδαζολιδινόνης ως καταλύτη	9
Σχήμα 1.1.10 Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω ιόντος ιμινίου	11
Σχήμα 1.1.11 Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω εναμίνης	12
Σχήμα 1.2.1 Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία απορροφάται απευθείας από το αντιδρών	16
Σχήμα 1.2.2 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του και επαναφορά του στη θεμελιώδη κατάσταση	16
Σχήμα 1.2.3 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του και μετατροπή του σε ανενεργή μορφή	17

Σχήμα 1.2.4 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του, μετατροπή σε αδρανές ενδιάμεσο και επαναφορά στη θεμελιώδη κατάσταση	17
Σχήμα 1.2.5 Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ατόμου	18
Σχήμα 1.2.6 Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου	18
Σχήμα 1.2.7 Ενεργοποίηση αντίδρασης σε μεταλλικό κέντρο	19
Σχήμα 1.2.8 Αντίδραση α -οξυαμίνωσης β -κετοεστέρα και TEMPO	20
Σχήμα 1.2.9 Μετασχηματισμός βορονικών οξέων σε φαινόλες	21
Σχήμα 1.2.10 Ακριδινιακά άλατα ως καταλύτες σε αντιδράσεις Baeyer-Villiger	21
Σχήμα 1.2.11 Σχηματισμός δεσμού C-P φωτοκαταλυτικά	22
Σχήμα 1.2.12 Σχηματισμός δεσμού C-N φωτοκαταλυτικά	22
Σχήμα 1.2.13 Σχηματισμός του δεσμού C=O φωτοκαταλυτικά	23
Σχήμα 1.2.14 Φωτοκαταλυτική σύνθεση 4-άμινο φαινόλης	24
Σχήμα 1.2.15 Φωτοκαταλυτική αντίδραση αρυλίωσης	25
Σχήμα 1.2.16 Φωτοκαταλυτική σύνθεση α -ενεργοποιημένης αμίνης	26
Σχήμα 1.2.17 Φωτοκαταλυτική σύνθεση α -ενεργοποιημένης αλδεΐδης	26
Σχήμα 1.2.18 Φωτοκαταλυτική σύνθεση β -ενεργοποιημένου καρβονυλίου	27
Σχήμα 1.3.1 Η πρώτη ασύμμετρη προσθήκη Michael με χειρόμορφο οργανοκαταλύτη πυρρολιδίνης.....	28
Σχήμα 1.3.2 Αντίδραση Michael με διλειπουργικό σύστημα πρωτοταγούς αμινοθειουρίας / βενζοϊκού οξέος	29

Σχήμα 1.3.3 Αντίδραση Michael με διλειτουργικό σύστημα πρωτοταγούς αμινοθειουρίας / νερού	30
Σχήμα 1.3.4 Καταλυόμενη αντίδραση Michael με αμινοθειουρία	30
Σχήμα 1.3.5 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με χρήση ανακυκλώσιμης αμινοθειουρίας	31
Σχήμα 1.3.6 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με χρήση φθοριωμένης αμινοθειουρίας	31
Σχήμα 1.3.7 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με πρωτοταγή αμινο-γουανιδίνη	32
Σχήμα 1.3.8 Ασύμμετρη αντίδραση Michael με <i>L</i> -β-φαινυλαλανίνη ή H-Asp-Ot-Bu	32
Σχήμα 1.4.1 Υδροακυλίωση με φαινυλογλυοξυλικό οξύ ως φωτοκαταλύτη	33
Σχήμα 1.4.2 Παραγωγή υδροξαμικών οξέων από υδροακυλιωμένα ενδιάμεσα	34
Σχήμα 1.4.3 Παραγωγή αμιδίων από υδροακυλιωμένα ενδιάμεσα	34
Σχήμα 2.1.1: Η μεταβολική πορεία υδρόλυσης των γλυκεροφωσφολιπιδίων από φωσφολιπάσες A ₂	35
Σχήμα 2.2.1 Αναστολείς ινδολίου για sPLA ₂	41
Σχήμα 2.2.2 Αναστολείς δικαρβοξυλικών οξέων για sPLA ₂	42
Σχήμα 2.2.3 Παράγωγα φυσικών και μη φυσικών αμινοξέων ως αναστολείς των sPLA ₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ	42
Σχήμα 2.2.4 Αναστολείς τριφθορομεθυλοκετόνης για GIVA PLA ₂	43
Σχήμα 2.2.5 Αναστολείς τριφθορομεθυλοκετόνης για GIVA PLA ₂ της Bristol-Myers Squibb	44

Σχήμα 2.2.6 Παράγωγα πυρρολιδίνης ως αναστολείς της GIVA PLA ₂	44
Σχήμα 2.2.7 Μοριακή δομή Fingolimod	45
Σχήμα 2.2.8 Διάφοροι αναστολείς της GIVA PLA ₂	45
Σχήμα 2.2.9 Παράγωγα 2-οξοαμιδίου ως αναστολείς της GIVA PLA ₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ	46
Σχήμα 2.2.10 Κετο-θειαζόλια και 2-οξο-εστέρες ως αναστολείς της GIVA cPLA ₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.....	47
Σχήμα 2.2.11 Πολυφθοριωμένες κετόνες ως εκλεκτικοί αναστολείς της GIVA iPLA ₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ	48
Σχήμα 2.2.12 Οι β-λακτόνες ως πιθανοί αναστολείς των iPLA ₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ	48
Σχήμα 2.2.13 Μοριακή δομή της βρωμοενολολακτόνης BEL	49
Σχήμα 2.2.14 Δομή του αναστολέα Darapladib	49
Σχήμα 2.3.1 Μοριακές δομές κυκλοπροπενονών σε φυσικά προϊόντα	50
Σχήμα 2.3.2 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω ακεταλικών ενδιάμεσων	52
Σχήμα 2.3.3 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με μέταλλο-υποκατεστημένες κυκλοπροπενικές ακετάλες	53
Σχήμα 2.3.4 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με τις συνθήκες του Volpin	54
Σχήμα 2.3.5 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με προσβολή διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό ενός αλκινίου	54

Σχήμα 2.3.6	Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με προσβολή διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό ενός αλκινίου	55
Σχήμα 2.3.7	Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω αντίδρασης Friedel-Craft	56
Σχήμα 2.3.8	Σχηματισμός κυκλοπροπενονών από τετραχλωροκυκλοπροπένια	56
Σχήμα 2.3.9	Σύνθεση κυκλοπροπενίων από α,α-διβρωμιωμένες κετόνες	57
Σχήμα 2.3.10	Σύνθεση συμπυκνωμένων δακτυλίων μέσω απόσπασης μορίων υδροβρωμίου	57
Σχήμα 2.3.11	Μοριακή δομή της λινεαριφολιανόνης 173	58
Σχήμα 2.3.12	Επιμερίωση του στερεογονικού κέντρου C-7 και σχηματισμός διαστερομερών εποξειδίων	59
Σχήμα 2.3.13	Διάνοιξη εποξειδίου για την παραγωγή της 173	60
Σχήμα 2.3.14	Μοριακή δομή μιας πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνης	62
Σχήμα 2.3.15	Πιθανές χημικές αντιδράσεις στο ενεργό κέντρο του ενζύμου	63
Σχήμα 2.3.16	Αναστολείς πρωτεάσης της κυστεΐνης	63
Σχήμα 2.3.17	Αναστολείς του παράγοντα XIIIa	64
Σχήμα 3.1	Οργανοκαταλυτικής αντίδρασης Michael ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη προσβολή με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα	65
Σχήμα 3.2	Συνθετική πορεία για την παραγωγή παραγώγων κυκλοπροπενόνης	66
Σχήμα 4.1.1	Γενική δομή 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων	67

Σχήμα 4.2.1 Ασύμμετρη προσθήκη Michael α,α -διυποκατεστημένων αλειφατικών αλδεϋδών με <i>N</i> -υποκατεστημένα μαλεϊμίδια	68
Σχήμα 4.2.2 Μηχανισμός ασύμμετρης προσθήκης Michael α,α -διυποκατεστημένων αλειφατικών αλδεϋδών με <i>N</i> -υποκατεστημένα μαλεϊμίδια	69
Σχήμα 4.3.1 Φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης του ενδιάμεσου με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό	70
Σχήμα 4.3.2 Μηχανισμός φωτοοργανοκαταλυτικού σταδίου	71
Σχήμα 4.3.3 Οι οργανοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των βέλτιστων πειραματικών συνθηκών	75
Σχήμα 4.3.4 Γενική πειραματική πορεία για τη σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων	78
Σχήμα 4.3.5 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 247 (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).....	79
Σχήμα 4.3.6 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 247 (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).....	80
Σχήμα 4.3.7 Φάσματα HPLC της ρακεμικής και χειρόμορφης ένωσης 247	81
Σχήμα 4.3.8 Προϊόντα με άρυλο και βένζυλο <i>N</i> -υποκατεστημένα μαλεϊμίδια	82
Σχήμα 4.3.9 Προϊόντα με άλκυλο <i>N</i> -υποκατεστημένα μαλεϊμίδια	82
Σχήμα 4.3.10 Προϊόντα με συμμετρικές α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεϋδες	83
Σχήμα 4.3.11 Προϊόντα με ασύμμετρες α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεϋδες	83

Σχήμα 4.3.12 Αλδεΐδες που δεν οδήγησαν στο σχηματισμό προϊόντος	84
Σχήμα 5.1.1 Γενική δομή διυποκατεστημένων παραγώγων κυκλοπροπενόνης	86
Σχήμα 5.2.1 Γενική πορεία σύνθεσης εσωτερικών αλκινίων	87
Σχήμα 5.2.2 Μηχανισμός πυρηνόφιλης προσβολής ακραίου αλκινίου σε ιωδίδιο	87
Σχήμα 5.2.3 Συντιθέμενα εσωτερικά αλκίνια	88
Σχήμα 5.2.4 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 278 (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).....	89
Σχήμα 5.2.5 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 278 (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).	90
Σχήμα 5.3.1. Σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενόνης από τα αντίστοιχα εσωτερικά αλκίνια	91
Σχήμα 5.3.2 Μηχανισμός προσβολής τριπλού δεσμού σε καρβένιο προς σχηματισμό κυκλοπροπενόνης	91
Σχήμα 5.3.3 Σύνθεση της 3-αιθυλο-2-φαινυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνης 285	92
Σχήμα 5.3.4 Συντιθέμενα παράγωγα κυκλοπροπενόνης	94
Σχήμα 5.3.5 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 291 (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).....	95
Σχήμα 5.3.6 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 291 (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).....	96
Σχήμα 5.3.7 Συντιθέμενα παράγωγα της ένωσης ΧΚ9 285	98
Σχήμα 5.3.8 Συντιθέμενα παράγωγα της ένωσης 293	99

Σχήμα 5.3.9 Παράγωγα της ένωσης **289** που αποπειραθήκαμε να
συνθέσουμε100

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 4.3.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για το συνδυασμό των δύο αντιδράσεων	74
Πίνακας 4.3.2 Οι οργανοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των βέλτιστων πειραματικών συνθηκών	76
Πίνακας 4.3.3 Εύρεση βέλτιστων πειραματικών συνθηκών χρησιμοποιώντας διαφορετικούς διαλύτες	77
Πίνακας 5.3.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενόνης	93
Πίνακας 5.3.2 Αποτελέσματα βιολογικών ελέγχων για την ανασταλτική δράση έναντι στις PLA ₂	96

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο Σεπτέμβριος 2018-Απρίλιος 2019, υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Οργανοκατάλυση

1.1.1 Ιστορική αναδρομή ασύμμετρης Οργανοκατάλυσης

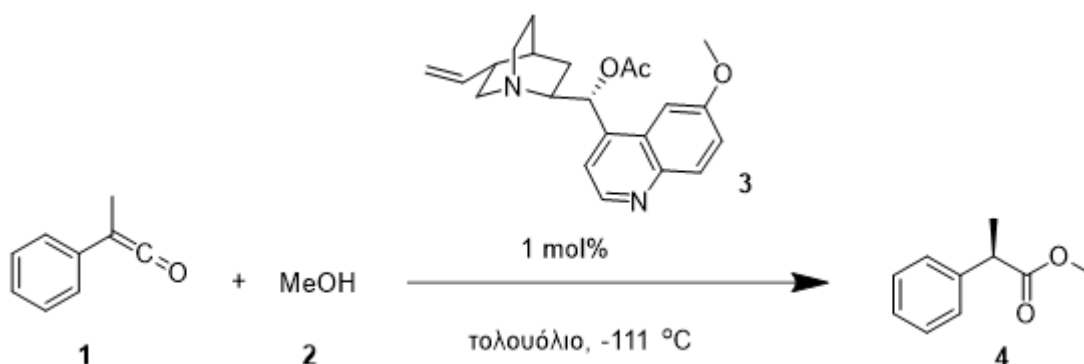
Η Οργανοκατάλυση αποτελεί ένα εκ των τριών κλάδων της Κατάλυσης, μαζί με την κατάλυση που χρησιμοποιεί μέταλλα μεταπτώσεως και την ενζυμική κατάλυση. Χρησιμοποιώντας οργανικά μόρια, σχετικά μικρού μοριακού βάρους, που ονομάζονται οργανοκαταλύτες, επιτυγχάνεται η αύξηση της ταχύτητας και της απόδοσης μιας χημικής αντίδρασης.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο κλάδος της Οργανοκατάλυσης παρουσιάζει ιδιαίτερη άνθιση και ταχεία ανάπτυξη, καθώς έχουν αναπτυχθεί πολλές αξιόπιστες μέθοδοι για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση χειρόμορφων μοριακών δομών. Το 2000, ο David MacMillan, πρώτος θα αναφέρει τον όρο “Οργανοκατάλυση” και θα τον καθιερώσει, ενώ πολλοί ερευνητές είχαν προηγηθεί στην ενασχόληση τους με το συγκεκριμένο κλάδο.¹

Διάφοροι τρόποι μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να κατηγοριοποιηθεί η Οργανοκατάλυση. Ένας εξ' αυτών είναι σε ομογενή και ετερογενή κατάλυση. Στην πρώτη κατηγορία, δηλαδή στην ομογενή κατάλυση, τα αντιδραστήρια και ο καταλύτης είναι διασκορπισμένα μοριακά σε μια ομοιόμορφη υγρή φάση. Αντιθέτως, η ετερογενής κατάλυση λαμβάνει χώρα σε διαφορετικές φάσεις. Ο καταλύτης βρίσκεται συνήθως σε στερεή κατάσταση και τα αντιδραστήρια σε αέρια ή υγρή. Επιπλέον, ο καταλύτης θα μπορούσε να βρίσκεται ακινητοποιημένος σε ένα υλικό υποστήριξης μεγάλης επιφάνειας, το οποίο είναι συνήθως πορώδες, ενώ το δραστικό του τμήμα παραμένει ελεύθερο στο διάλυμα προκειμένου να αλληλεπιδράσει με τα αντιδραστήρια και να επέλθει η κατάλυση της αντίδρασης. Υπάρχουν τόσο πλεονεκτήματα, όσο και μειονεκτήματα για τις δύο μεθόδους και η επιλογή της εκάστοτε μεθόδου πραγματοποιείται κατά περίπτωση.

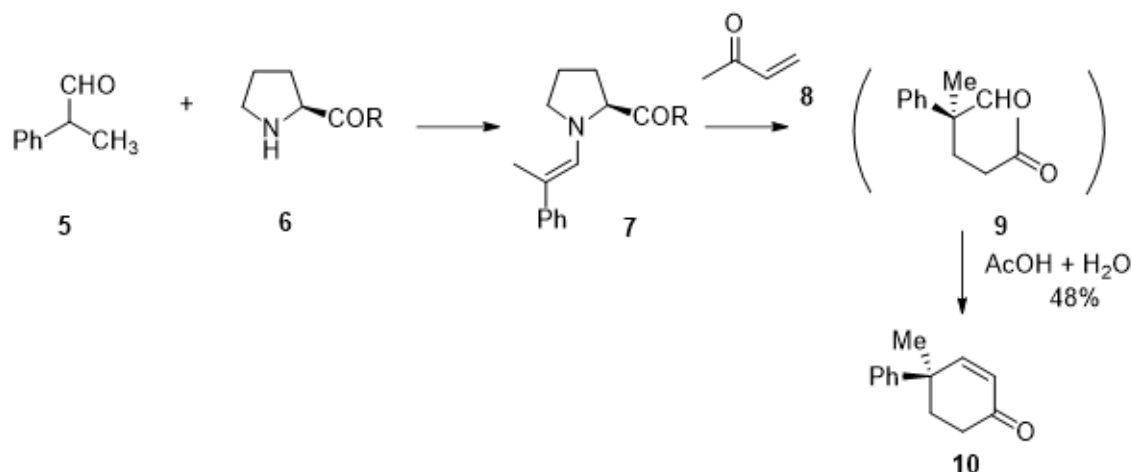
Οι οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις διαθέτουν αρκετά πλεονεκτήματα, η χρησιμότητά τους είναι ευρέως γνωστή και η εξάπλωση τους συνεχώς αυξανόμενη, διότι πραγματοποιούνται οργανικές αντιδράσεις οι οποίες δε θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθούν από άλλες κατηγορίες καταλυτών. Οι οργανοκαταλύτες λειτουργούν σε ήπιες συνθήκες αντίδρασης, δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες και είναι σταθερές ενώσεις σε συνθήκες περιβάλλοντος. Πολλοί χειρόμορφοι οργανοκαταλύτες είναι εμπορικά διαθέσιμοι, εισάγοντας χειρομορφία στα μόρια και επιτυγχάνοντας ασύμμετρη σύνθεση σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια. Επίσης, παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών, ακόμα και σε αντιδράσεις βιομηχανικής κλίμακας. Επίσης, οι οργανοκαταλύτες μπορούν να ανακυκλωθούν και να ανακτηθούν, απλούστερα στην περίπτωση της ετερογενούς κατάλυσης. Μέσω της Οργανοκατάλυσης μπορεί να εξαλειφθεί το σοβαρό πρόβλημα επιμόλυνσης από τοξικά μέταλλα, αφού η απουσία μετάλλου τους καθιστά μη τοξικούς, φιλικούς προς το περιβάλλον, μειώνοντας ταυτόχρονα το κόστος τους και προάγοντας τις αρχές της Πράσινης Χημείας.²

Το 1912, οι Bredig και Fiske διεξήγαγαν την πρώτη ασύμμετρη οργανοκαταλυτική αντίδραση.³ Παρατήρησαν ότι η προσθήκη υδροκυανίου σε βενζαλδεΐδη λάμβανε χώρα καταλυόμενη από τα αλκαλοειδή, κινίνη και κινιδίνη, οδηγώντας σε οπτικώς ενεργά προϊόντα. Ωστόσο, η συγκεκριμένη αντίδραση δεν είχε συνθετική αξία, καθώς τα προϊόντα λαμβάνονταν σε χαμηλή εναντιομερική καθαρότητα (<10% ee). Το 1960, ο Pracejus χρησιμοποιώντας αλκαλοειδή της Κινχόνα, πραγματοποίησε την αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων σε εναντιομερική περίσσεια 74% (Σχήμα 1.1.1).⁴



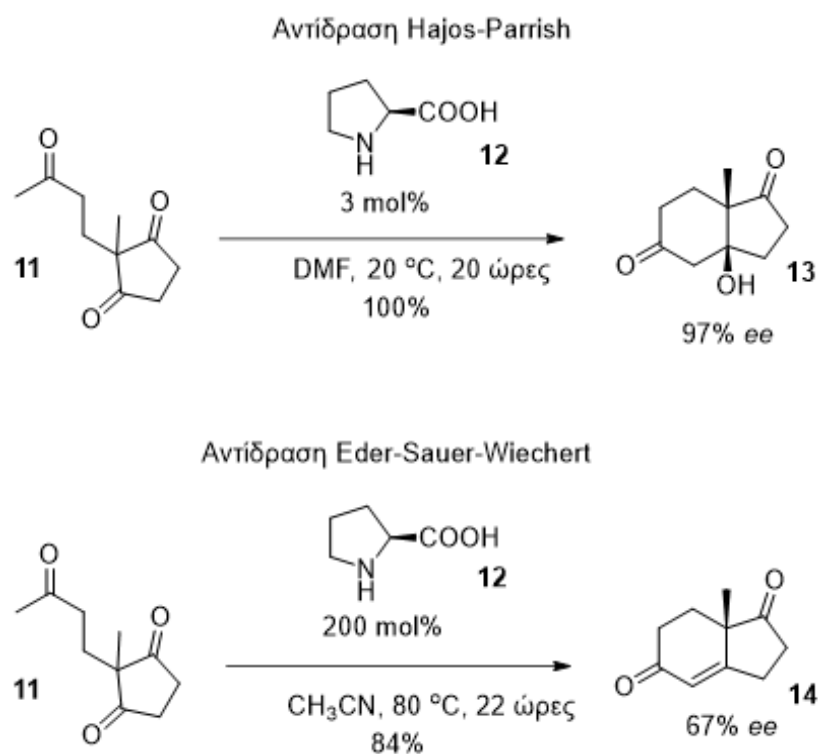
Σχήμα 1.1.1 Αλκοόλυση διυποκατεστημένων κετενίων παρουσία αλκαλοειδών Cinchona.

Οι Yamada και Otani, συνέβαλαν στην πρόοδο της ασύμμετρης Οργανοκατάλυσης. Χρησιμοποιώντας παράγωγα της *L*-προλίνης συνέθεσαν επιτυχώς οπτικά ενεργές 4,4-διυποκατεστημένες-2-κυκλοεξενόνες, οι οποίες ήταν προϊόντα κυκλοποίησης α -αλκυλιωμένων αλδευδών (Σχήμα 1.1.2).⁵



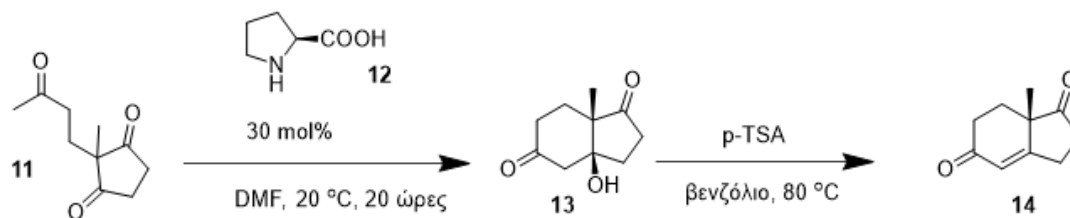
Σχήμα 1.1.2 Σύνθεση οπτικά ενεργών 4,4-διυποκατεστημένων-2-κυκλοεξενόνων.

Η δεκαετία του '70 αποτέλεσε ορόσημο στην ιστορία της Οργανοκατάλυσης. Η ασύμμετρη κυκλοποίηση Robinson καταλυόμενη από την *L*-προλίνη **12** από τους Hajos και Parrish, παρείχε το προϊόν της ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης με εξαιρετικά εναντιοεκλεκτικά αποτελέσματα.⁶ Ενώ την ίδια περίοδο οι Eder, Sauer, Wiechert μελετούσαν τις ίδιες αλδολικές αντιδράσεις, χρησιμοποιώντας υπερστοιχειομετρική ποσότητα *L*-προλίνης και υψηλές θερμοκρασίες, λαμβάνοντας τελικά το αφυδατωμένο προϊόν της αντίδρασης (Σχήμα 1.1.3).⁷



Σχήμα 1.1.3 Ασύμμετρες αντιδράσεις κυκλοποίησης Hajos-Parrish και Eder-Sauer-Wiechert.

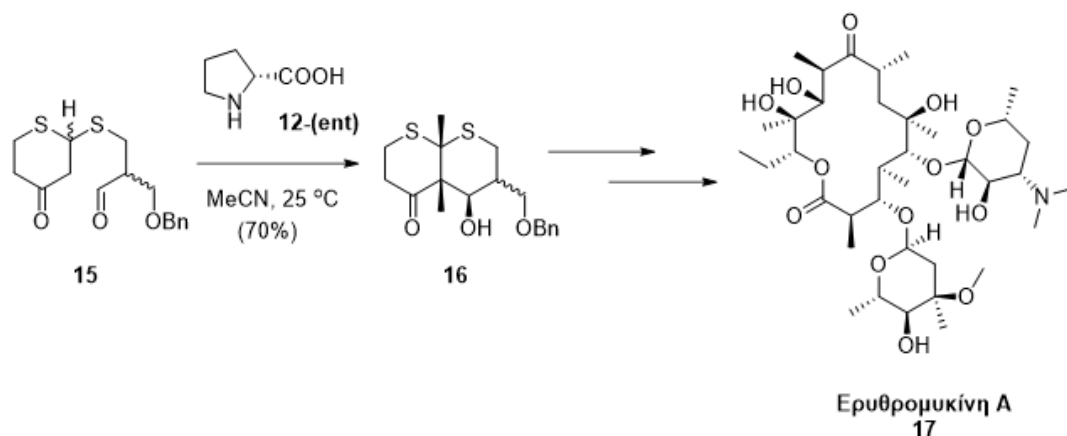
Μέσω της αντίδρασης Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert^{6,7} επιτυγχάνεται η παραγωγή της κετόνης Wieland-Miescher, η οποία παρουσιάζει ιδιαίτερη χρησιμότητα ως πρώτη ύλη στην ολική σύνθεση στεροειδών (Σχήμα 1.1.4). Το ενδιάμεσο προϊόν λαμβάνεται ποσοτικά με πολύ καλή εναντιομερική περίσσεια της τάξεως του 97%. Ακολουθεί η αφυδάτωση και ο σχηματισμός του αλκενίου.



Σχήμα 1.1.4 Αντίδραση Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

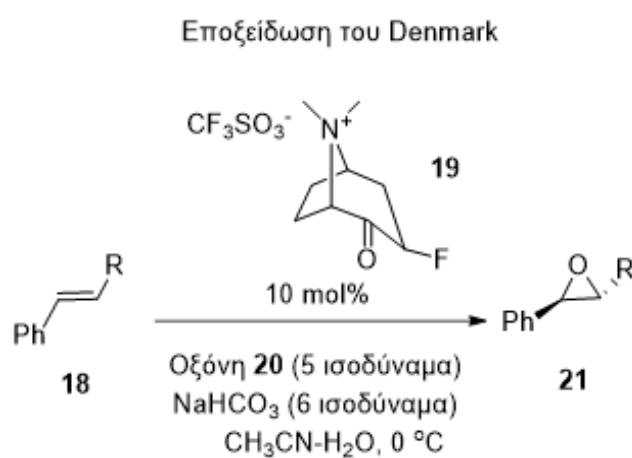
Το 1981, ο Woodward επιχείρησε για πρώτη φορά την ολική σύνθεση της ερυθρομυκίνης, μιας ιδιαίτερα πολύπλοκης μοριακής δομής που διαθέτει

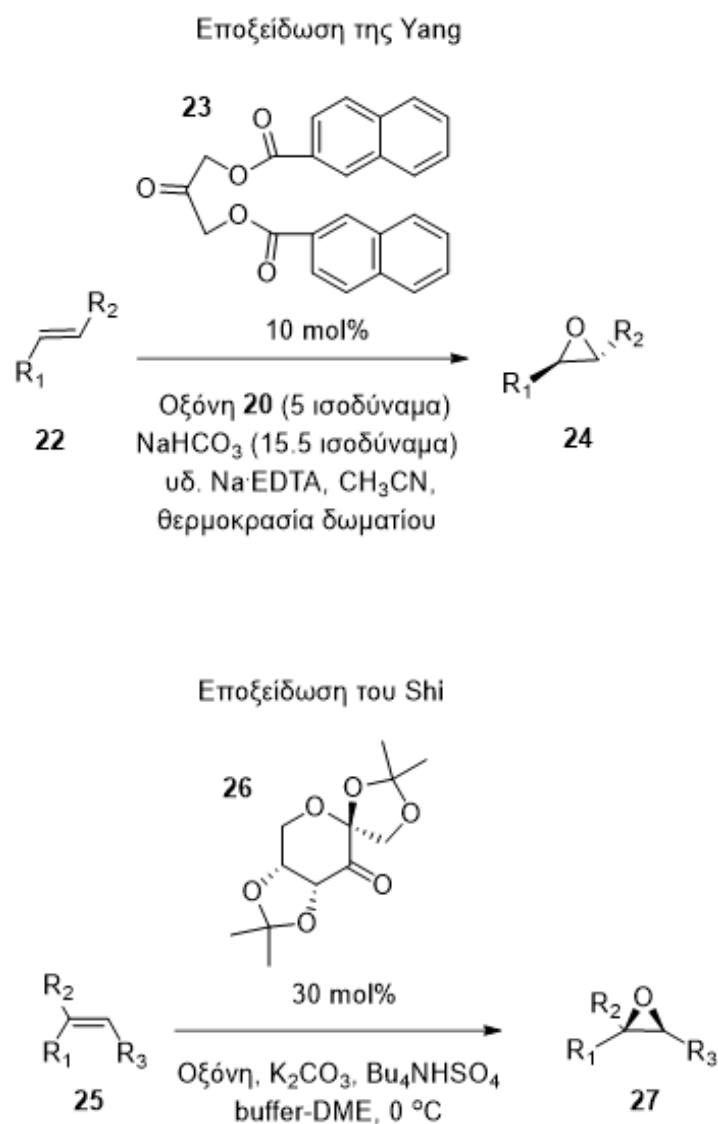
εννέα στερεογονικά κέντρα, συγκεκριμένης στεreoχημείας και χρησιμοποιείται ως αντιβιοτικό. Στη σύνθεση της περιλαμβανόταν ένα οργανοκαταλυτικό στάδιο μέσω του οποίου εισαγόταν η χειρομορφία στο μόριο. Η *D*-προλίνη **12-(ent)** κρίθηκε ως ιδανικός καταλύτης της αλδολικής αντίδρασης, ενώ η *L*-προλίνη **12** παρήγαγε σχεδόν ρακεμικά προϊόντα (Σχήμα 1.1.5).⁸



Σχήμα 1.1.5 Ενδιάμεσο οργανοκαταλυτικό στάδιο στη σύνθεση της ερυθρομικίνης Α.

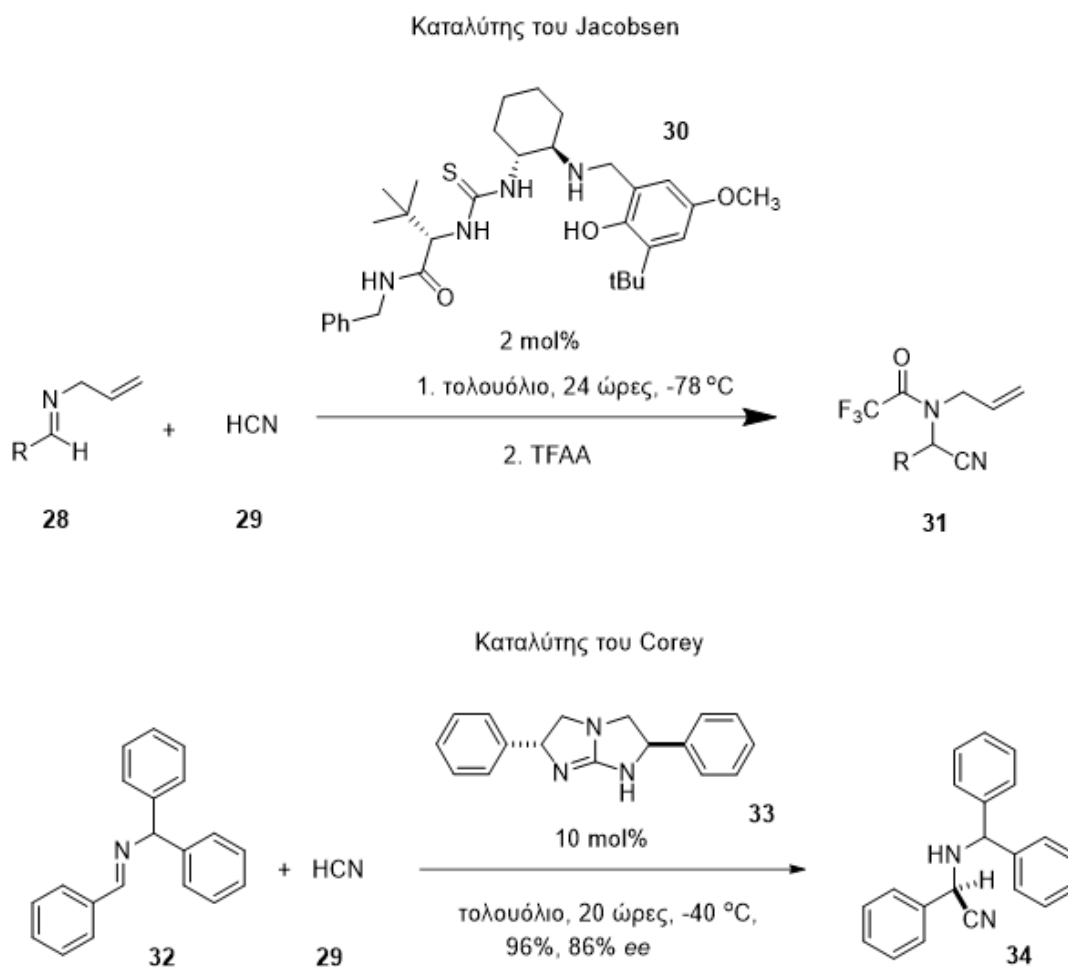
Ένας άλλος τομέας ενασχόλησης πολλών ερευνητικών ομάδων ήταν η ασύμμετρη εποξειδωση. Οι ερευνητικές ομάδες των Denmark,⁹ Yang¹⁰ και Shi¹¹ μελέτησαν την ασύμμετρη εποξειδωση αλκενίων, χρησιμοποιώντας οπτικά ενεργές κετόνες (Σχήμα 1.1.6).





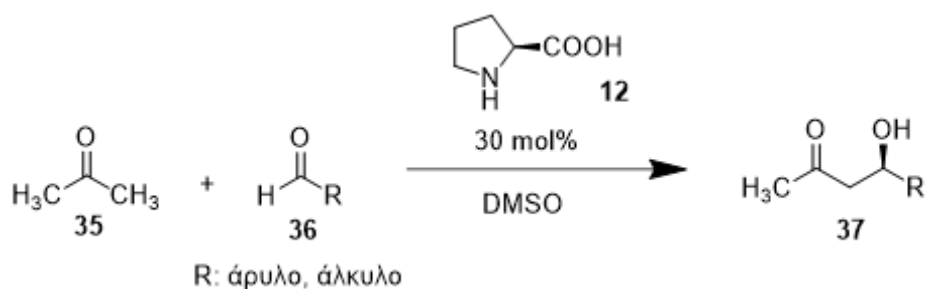
Σχήμα 1.1.6 Ασύμμετρες αντιδράσεις εποξειδωσης ολεφινών.

Επιπλέον, οι ερευνητικές ομάδες των Jacobsen¹² και Corey¹³ μελέτησαν με επιτυχία την εναντιοεκλεκτική αντίδραση Strecker και ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την κατάλυση μέσω δεσμών υδρογόνου (Σχήμα 1.1.7). Ο Corey συνέθεσε τη χειρόμορφη C₂-συμμετρική γουανιδίνη **33**, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης για την πραγματοποίηση της εναντιοεκλεκτικής προσθήκης υδροκυανίου σε *N*-βενζυδρυλιμίνες.



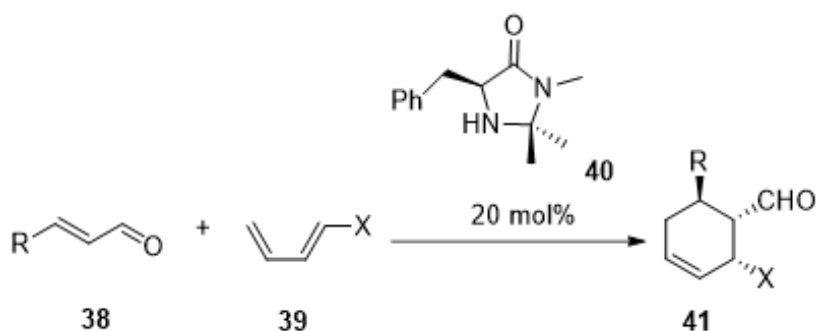
Σχήμα 1.1.7 Ασύμμετρη αντίδραση Strecker.

Το 2000, δημοσιεύτηκαν δύο σημαντικές εφαρμογές της Οργανοκατάλυσης, δίνοντας το έναυσμα για την αναβίωση του κλάδου. Οι List, Lerner και Barbas III,¹⁴ περιέγραψαν την καταλυόμενη από προλίνη αλδολική αντίδραση μέσω εναμίνης, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη *L*-προλίνη **12** και διμεθυλοσουλφοξείδιο ως διαλύτη. Τα ερευνητικά αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερως ικανοποιητικά τόσο ως προς την απόδοση, όσο και ως προς την εναντιοεκλεκτικότητα (Σχήμα 1.1.8).



Σχήμα 1.1.8 Αλδολική συμπίκνωση με καταλύτη προλίνη.

Η ερευνητική ομάδα του MacMillan¹ περιέγραψε την κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου της αντίδρασης Diels-Alder, αποδεικνύοντας ότι οι ιμιδαζολιδιόνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καταλύτες στη συγκεκριμένη αντίδραση, δίνοντας εξαιρετικές αποδόσεις και εναντιομερική περίσσεια (83-94%) (Σχήμα 1.1.9).



Σχήμα 1.1.9 Αντίδραση Diels-Alder με χρήση ιμιδαζολιδιόνης ως καταλύτη.

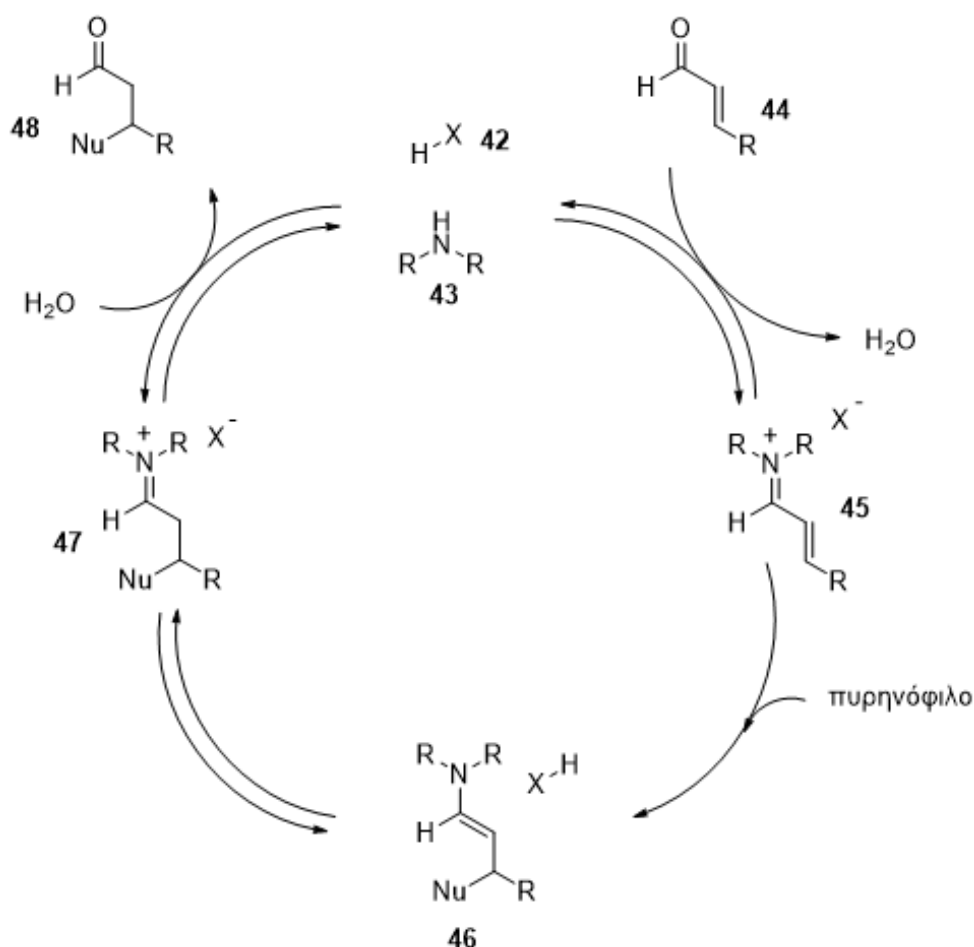
1.1.2 Τρόποι ενεργοποίησης στην Οργανοκατάλυση

Οι οργανοκαταλυτικές αντιδράσεις, μπορούν να ταξινομηθούν σε υποκατηγορίες με βάση το μηχανισμό τους. Ο διαφορετικοί τρόποι ενεργοποιήσεις, καθώς και η πληθώρα καταλυτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, έχουν δώσει τη δυνατότητα εισαγωγής ασυμμετρίας στο μόριο. Μέσω της Οργανοκατάλυσης, ενεργοποιούνται μόρια τα οποία δε θα μπορούσαν να ενεργοποιηθούν απουσία καταλύτη, δίνοντας με αυτό τον τρόπο, διαφορετικές συνθετικές οδούς και επομένως μη αναμενόμενα προϊόντα. Παρακάτω αναφέρονται αναλυτικά οι τρόποι ενεργοποίησης.

Κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου

Ο πρώτος Οργανοκαταλυτικός τρόπος που έχει σχεδιαστεί και εισαχθεί ως γενική μεθοδολογία στην ασύμμετρη Οργανική Σύνθεση είναι η κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου. Η κατάλυση αυτή στηρίζεται στην ικανότητα των χειρόμορφων αμινών να δρουν ως καταλύτες σε εναντιοεκλεκτικές αντιδράσεις στις οποίες παλαιότερα χρησιμοποιούνταν καταλύτες που συγκαταλέγονται στην κατηγορία των οξέων Lewis. Επιπρόσθετα, η κατάλυση μέσω ιόντος ιμινίου βασίζεται στο γεγονός ότι ο αναστρέψιμος σχηματισμός του ιόντος ιμινίου με α,β -ακόρεστες αλδεΐδες και χειρόμορφες αμίνες μπορεί να μιμηθεί τη δυναμική ισορροπία και τα π μοριακά τροχιακά χαμηλής ενέργειας (LUMO) που υπάρχουν στα οξέα Lewis.²

Στις περισσότερες περιπτώσεις λαμβάνει χώρα ο ακόλουθος καταλυτικός κύκλος (Σχήμα 1.1.10). Πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες έχουν χρησιμοποιηθεί στο συγκεκριμένο καταλυτικό κύκλο ενεργοποίησης με χαρακτηριστικά παραδείγματα οι καταλύτες του MacMillan,¹ ο καταλύτης των Hayashi¹⁵ και Jorgensen.¹⁶



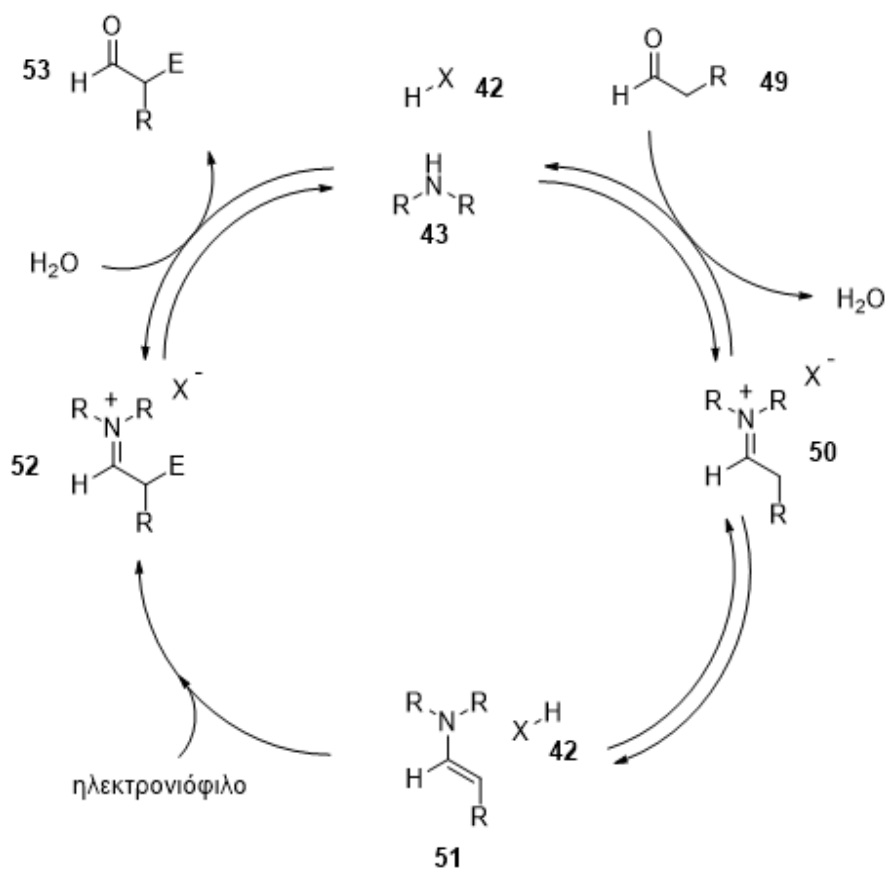
Σχήμα 1.1.10 Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω ιόντος ιμινίου.

Κατάλυση μέσω εναμίνης

Το 1971, παρουσιάστηκαν δύο ανεξάρτητες μελέτες από τους Hajos και Parrish και από τους Weichert, Sauer και Eder, σχετικά με μια εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή αλδολική αντίδραση που καταλύεται από προλίνη στη σύνθεση της Wieland-Miescher κετόνης. Το 2000, οι List, Barbas και Lerner χρησιμοποίησαν την κατάλυση μέσω εναμίνης για να την πραγματοποιήσουν αλδολικών αντιδράσεων. Συνεπώς, η χρησιμότητα του συγκεκριμένου τρόπου κατάλυσης έγινε εμφανής και ακολούθησαν πολυάριθμες μελέτες με στόχο τον προσδιορισμό νέων τύπων χειρόμορφης εναμίνης.

Η κατάλυση μέσω εναμίνης μπορεί να περιγραφεί συνήθως ως διλειτουργική κατάλυση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αμίνη που περιέχεται στον καταλύτη αλληλεπιδρά με ένα υπόστρωμα κετόνης, για να σχηματίσει μία εναμίνη ως ενδιάμεσο, συνήθως ταυτόχρονα εμπλέκεται σε μία ηλεκτρονιόφιλη αντίδραση, είτε μέσω δεσμών υδρογόνου είτε ηλεκτροστατικής έλξης.^{1,2}

Ο καταλυτικός κύκλος που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ο ακόλουθος (Σχήμα 1.1.11).



Σχήμα 1.1.11 Καταλυτικός κύκλος ενεργοποίησης μέσω εναμίνης.

Κατάλυση μέσω δεσμού υδρογόνου

Στις αρχές τις δεκαετίες του 1980, αναφέρθηκε για πρώτη φορά, η ενεργοποίηση μέσω δεσμών υδρογόνου. Παρόλο που αρκετές έρευνες υποστήριζαν ότι είναι δυνατή η ενεργοποίηση ενός υποστρώματος και η οργάνωση της μεταβατικής κατάστασης, με συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μέσω δεσμών υδρογόνου, η γενίκευση της αρχής δεν ήταν αποδεκτή. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, ο συγκεκριμένος μηχανισμός κατάλυσης εδραιώθηκε από τις δημοσιεύσεις του Jacobsen¹² και του Corey,¹³ το 1998 και 1999 αντίστοιχα. Οι ανεξάρτητες ερευνητικές μελέτες, οι οποίες αναφέρονταν σε μια ασύμμετρη παραλλαγή της αντίδρασης Strecker, όπου χρησιμοποιούνταν σαφώς καθορισμένοι οργανικοί καταλύτες που ενεργοποιούν μέσω δεσμών υδρογόνου. Τέσσερα χρόνια αργότερα, ο Jacobsen απέδειξε ότι οι καταλύτες θειουρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία και σε άλλες αντιδράσεις παραδείγματος χάρη στην αντίδραση Mannich.¹⁷

1.2 Φωτοοργανοκατάλυση

1.2.1 Εισαγωγικά στοιχεία για τη Φωτοχημεία

Φωτοχημεία ονομάζεται ο κλάδος της Χημείας, ο οποίος μελετά χημικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα λόγω απορρόφησης ακτινοβολίας σε συγκεκριμένα μήκη κύματος. Αναλυτικότερα, στο υπεριώδες (μήκος κύματος από 100 έως 400 nm), ορατό (400-750 nm) ή υπέρυθρο (750-2500 nm). Η Φωτοχημεία εντοπίζεται σε διάφορες φυσικές διαδικασίες, όπως στη φωτοσύνθεση, στην όραση και στην παραγωγή της βιταμίνης D.¹⁸

Μεγάλο ενδιαφέρον στην Οργανική Συνθετική Χημεία παρουσιάζει ο σχηματισμός δεσμού C-C, αλλά και η εύρεση μεθόδων με χαμηλό κόστος, που δεν απαιτούν βίαιες συνθήκες και ιδιαίτερες προφυλάξεις. Αρχικά, η Φωτοκατάλυση με χρήση ορατού φωτός ήταν άμεσα συνδεδεμένη με ακριβούς μεταλλικούς φωτοκαταλύτες, ενώ αργότερα συντέθηκαν εξίσου αποτελεσματικοί φωτοοργανοκαταλύτες. Επίσης, οι φωτοχημικές αντιδράσεις προσφέρουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της Πράσινης Χημείας. Δημιουργώντας ενδιάμεσα υψηλής ενέργειας σε ήπιες συνθήκες, γίνεται επιτρεπτή η εκκίνηση ριζικών αντιδράσεων, από αντιδραστήρια χαμηλής λειτουργικότητας μέσω βραχύτερων διαδρομών.¹⁹

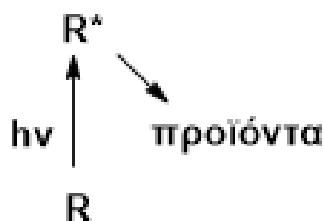
Επιπρόσθετα, η Φωτοκατάλυση αποτελεί μια “πράσινη” προσέγγιση στην Οργανική Σύνθεση, καθώς η ενεργοποίηση πραγματοποιείται μέσω απορρόφησης ενέργειας και αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση της παραγωγής τοξικών ουσιών. Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για την πραγματοποίηση φωτοχημικών αντιδράσεων και πλεονεκτεί συγκριτικά με άλλες πηγές ενέργειας, διότι δεν κοστίζει, είναι ανεξάντλητη και αποτελεί εναλλακτική επιλογή για την επίλυση προβλημάτων οικολογικού ενδιαφέροντος. Ακόμη, προάγει τις αρχές της Πράσινης Χημείας, ειδικά εάν χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις με μη χλωριωμένους διαλύτες και οργανοκαταλύτες. Ωστόσο, η συγκεκριμένη πηγή ενέργειας εμφανίζει και αρκετά μειονεκτήματα, όπως ο μη προβλέψιμος χρόνος για την περάτωση

μίας αντίδρασης, ο οποίος εξαρτάται από τις καιρικές συνθήκες και τη γεωγραφική τοποθεσία. Επομένως, ο χρόνος δεν αποτελεί εμπιστεύσιμο μέγεθος για το πέρας μίας αντίδρασης, αλλά και η επανάληψη του πειράματος με τα ίδια δεδομένα, καθώς και η σύγκριση των αποτελεσμάτων είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Αντιθέτως, η χρήση λαμπτήρων, παρέχει καλύτερη επαναληψιμότητα αποτελεσμάτων.²⁰

Οι φωτοχημικές αντιδράσεις προϋποθέτουν την απορρόφηση ακτινοβολίας για την πραγματοποίησή τους. Όμως, υπάρχουν επιπρόσθετα στοιχεία τα οποία θα πρέπει να ελεγχθούν. Αρχικά, η πηγή ακτινοβολίας, θα πρέπει να εκπέμπει ακτινοβολία στο επιθυμητό μήκος κύματος, το οποίο να αντιστοιχεί στο φάσμα απορρόφησης του αντιδραστήριου. Ειδικότερα, η ηλιακή ακτινοβολία εκπέμπει σε ευρή φάσμα μηκών κύματος, οι λαμπτήρες υδραργύρου χαμηλής πίεσης χρησιμοποιούνται συχνά σε ένα εργαστήριο και εκπέμπουν κυρίως στα 254 nm, ενώ εάν η αντίδραση απαιτεί συγκεκριμένο μήκος κύματος χρησιμοποιούνται πολυχρωματικές πηγές, οι οποίες μέσω φίλτρων επιλέγονται τα εύρη μηκών κύματος. Διαφορετικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δέσμες λέιζερ που είναι μονοχρωματικές και LEDs ή λάμπες Rayonet που έχουν στενό εύρος μηκών κύματος, σχεδόν μονοχρωματικό. Επίσης, το δείγμα θα πρέπει να ακτινοβολείται ικανοποιητικά και να αναδεύεται έντονα, ώστε η ακτινοβολήση να είναι ομοιόμορφη. Το σκεύος όπου πραγματοποιείται η αντίδραση, ο διαλύτης, κάποιο αντιδραστήριο εκτός του επιθυμητού μορίου-στόχου θα πρέπει να μην αλληλεπιδρούν και να μην απορροφούν τα εκπεμπόμενα φωτόνια. Τέλος, οποιασδήποτε ένωση θα μπορούσε να αποδιεγείρει την ένωση-στόχο που επιθυμούμε να διεγείρουμε, θα πρέπει να απουσιάζει.

Ο διαλύτης αποτελεί σημαντική πειραματική παράμετρος, καθώς μπορεί να παίξει ρόλο αντιδραστήριου. Οι χλωριωμένοι διαλύτες δεν προτιμούνται στις φωτοχημικές αντιδράσεις, αφού ο δεσμός C-Cl, πιθανόν να οδηγήσει σε χλωρίωση του υποστρώματος ή σε άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι διαλύτες που απορροφούν ισχυρά τα φωτόνια παρεμποδίζουν την απορρόφηση τους από το υπόστρωμα παραδείγματος χάρη υδρογονοανθρακικοί διαλύτες που απορροφούν σε μικρά μήκη κύματος, επιλέγονται σε πειράματα που απαιτούν φωτόνια υψηλής ενέργειας, ενώ

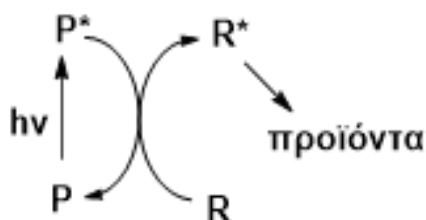
ακόρεστοι διαλύτες απορροφούν σε μεγαλύτερα μήκη κύματος και φιλτράρουν τα μικρά μήκη κύματος. Τα προαναφερθέντα ισχύουν όταν το αντιδραστήριο είναι η ένωση που επιδιώκουμε να διεγερθεί (Σχήμα 1.2.1).²⁰



Σχήμα 1.2.1 Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία απορροφάται απευθείας από το αντιδρών.

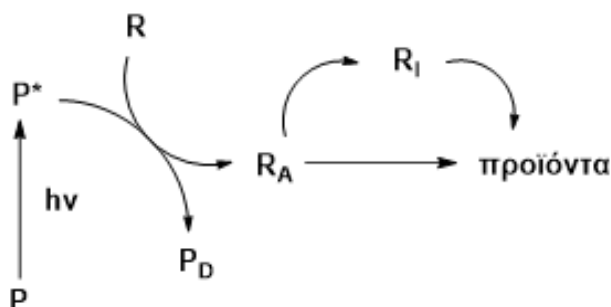
Σε περιπτώσεις όπου το υπόστρωμα δεν έχει την ικανότητα να απορροφήσει την ακτινοβολία, οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται μέσω της χρήσης ενός μορίου που μπορεί και απορροφά την απαιτούμενη ενέργεια υπό μορφή ακτινοβολίας, εν συνεχεία διεγείρεται και από τη διεγερμένη του κατάσταση, επιτυγχάνεται η μεταφορά κατάλληλου αριθμού φωτονίων, ώστε να ενεργοποιηθεί το υπόστρωμα της αντίδρασης (Σχήμα 1.2.2). Παρακάτω, παρατίθενται οι τρεις υποπεριπτώσεις:²¹

- i. Το μόριο P διεγείρεται και ενώ βρίσκεται στη διεγερμένη του μορφή ενεργοποιεί το αντιδρών με ταυτόχρονη επαναφορά του στη θεμελιώδη κατάσταση. Λόγω της αναγέννησης του, είναι δυνατή η επαναχρησιμοποίηση του στον καταλυτικό κύκλο. Η παρουσία ενός φωτοκαταλύτη είναι συχνά απαραίτητη σε πολλά συστήματα προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επιθυμητή αντίδραση, καθώς η άμεση απορρόφηση ακτινοβολίας από το υπόστρωμα της αντίδρασης είναι αρκετά δύσκολη, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων (Σχήμα 1.2.2).



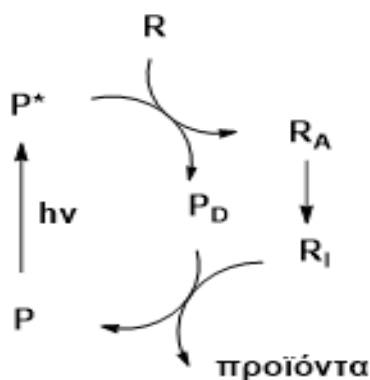
Σχήμα 1.2.2 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του και επαναφορά του στη θεμελιώδη κατάσταση.

- i. Το μόριο P, ονομάζεται φωτοπροωθητής, χρησιμοποιείται σε στοιχειομετρική ποσότητα διότι το διεγερμένο μόριο μετά την ενεργοποίηση του αντιδρώντος R, δεν επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση, αλλά μετατρέπεται σε μία ανενεργή μορφή. Το αδρανές αντιδρών R μέσω χημικής αντίδρασης μετατρέπεται σε ένα εξαιρετικά δραστικό ενδιάμεσο R_A που θα αντιδράσει προκειμένου να προκύψουν τα τελικά προϊόντα, ίσως μέσω περαιτέρω ενδιάμεσων R_I (Σχήμα 1.2.3).



Σχήμα 1.2.3 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του και μετατροπή του σε ανενεργή μορφή.

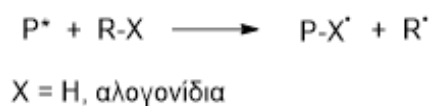
- i. Το μόριο P, διεγείρεται και ενεργοποιεί το αντιδρών R. Ταυτόχρονα, με την ενεργοποίηση, το P^* μετατρέπεται στην ανενεργή μορφή P_D . Ωστόσο, η διαδικασία είναι φωτοκαταλυτική, διότι μετά την αλληλεπίδραση του με ένα ενδιάμεσο R_I της αντίδρασης, επανέρχεται στη θεμελιώδη κατάσταση και είναι δυνατή η επαναχρησιμοποίησή του στον επόμενο καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 1.2.4).²²



Σχήμα 1.2.4 Απορρόφηση ακτινοβολίας από ένα μόριο, διέγερση του, μετατροπή σε αδρανές ενδιάμεσο και επαναφορά στη θεμελιώδη κατάσταση.

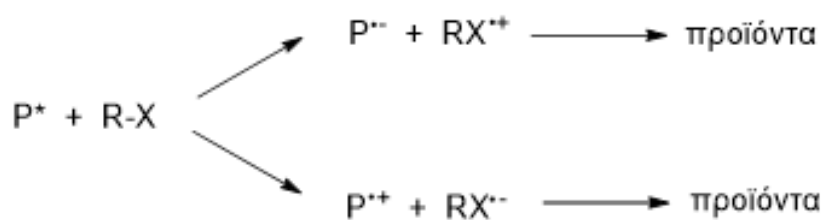
1.2.2 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοκατάλυση

Στον πρώτο τρόπο ενεργοποίησης, ένα άτομο ή μια ομάδα μεταφέρεται από το αντιδραστήριο RX στο διεγερμένο φωτοκαταλύτη σχηματίζοντας μία ελεύθερη ρίζα R (Σχήμα 1.2.5). Το ενδιάμεσο αντιδρά, για παράδειγμα συμμετέχει σε μια αντίδραση σύζευξης ή προσθήκης και παράγεται το επιθυμητό προϊόν, ενώ ο φωτοκαταλύτης αναγεννάται από μεταφορά ατόμου σε κάποιο ενδιάμεσο της αντίδρασης. Το υδρογόνο αποτελεί το συχνότερα μεταφερόμενο άτομο,²³ ένα ακόμα παράδειγμα είναι η μεταφορά αλογόνων.²⁴



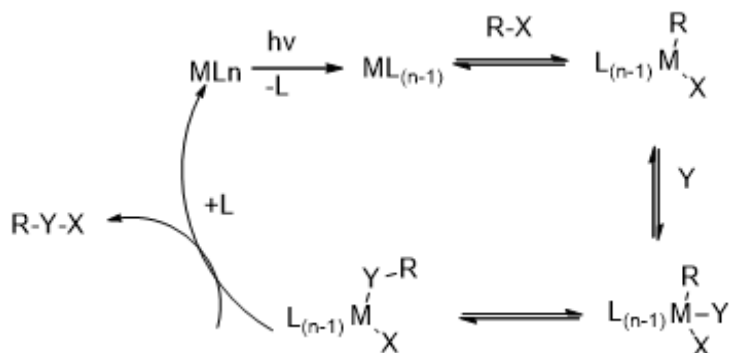
Σχήμα 1.2.5 Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ατόμου.

Στο δεύτερο τρόπο ενεργοποίησης, σχηματίζεται ένα ριζικό κατιόν ή ριζικό ανιόν του υποστρώματος μέσω μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου (SET). Ο φωτοκαταλύτης είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά του ηλεκτρονίου. Μόρια τα οποία βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση έχουν την ιδιότητα είτε να οξειδώνονται, είτε να ανάγονται με μεγαλύτερη ευκολία συγκριτικά με μόρια που βρίσκονται στη θεμελιώδη κατάσταση. Συνεπώς, οξειδοαναγωγικές διαδικασίες σπανίως λαμβάνουν χώρα όταν τα εμπλεκόμενα μόρια δεν είναι διεγερμένα. Οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις απαντώνται συχνά στις φωτοχημικές αντιδράσεις και είναι ένας κλασικός φωτοκαταλυτικός μηχανισμός, όπου σε κάποιο στάδιο του, ο φωτοκαταλύτης αναγεννάται (Σχήμα 1.2.6).²⁵



Σχήμα 1.2.6 Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου.

Στον τρίτο τρόπο ενεργοποίησης, η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε ένα ενεργοποιημένο μεταλλικό κέντρο και η ενεργοποίηση έχει προέλθει από μια φωτοχημική αντίδραση. Ένα αντιδραστήριο προσδένεται σε ένα μεταλλικό κέντρο και σχηματίζεται ένας νέος δεσμός C-C. Το προϊόν της αντίδρασης ελευθερώνεται με ταυτόχρονη αναγέννηση του αρχικού μεταλλο-καταλύτη και με τη απορρόφηση ενός ακόμα φωτονίου, ο καταλύτης εκκινεί τον επόμενο καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 1.2.7).



Σχήμα 1.2.7 Ενεργοποίηση αντίδρασης σε μεταλλικό κέντρο.

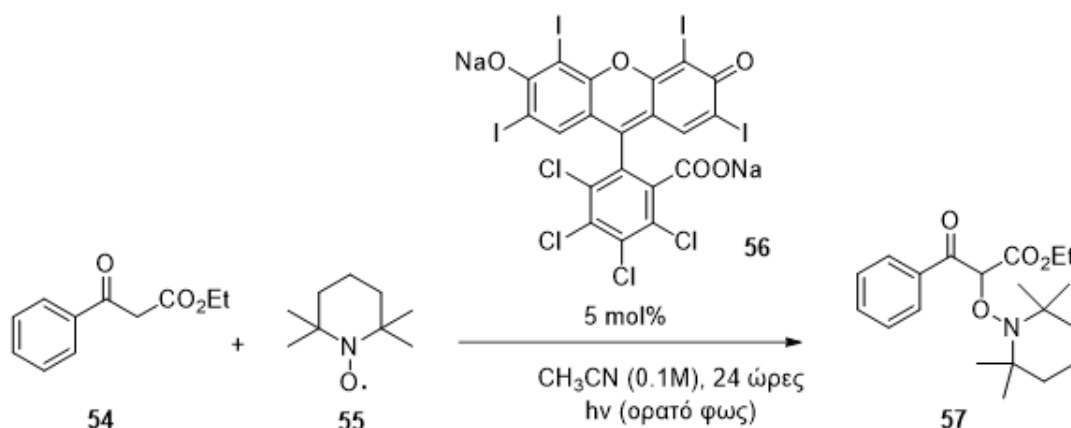
1.2.3 Χρησιμότητα των φωτοοργανοκαταλυτών στη Συνθετική Χημεία

Οι φωτοοργανοκαταλύτες ονομάζονται τα οργανικά μόρια τα οποία υπό την επίδραση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας ενεργοποιούνται και επιταχύνουν ποικίλες χημικές αντιδράσεις. Η ενεργοποίησή τους στηρίζεται στη μεταφορά ενέργειας ή ηλεκτρονίων, ενώ ως ενδιάμεσα προϊόντα των αντιδράσεων παράγονται ρίζες, ιόντα ριζών και ιόντα από πρόδρομες ενώσεις, όπως αλκάνια, αλκένια, αμίνες και αιθέρες. Ευρέως χρησιμοποιούμενοι φωτοοργανοκαταλύτες είναι αρωματικές κετόνες, κινόνες, ετεροκυκλικές ενώσεις και βαφές, οι οποίες εμφανίζουν δραστικότητα ακόμα και σε πολύ ήπιες πειραματικές συνθήκες. Ορισμένες από τις δυνατότητες τους, αναφέρονται παρακάτω.

Οξειδώσεις

Σχηματισμός απλού δεσμού C-X (X = O, P, N)

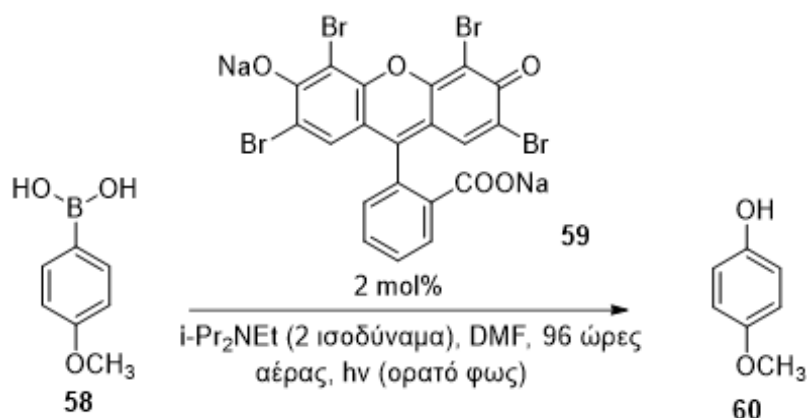
Η α-οξυαμίνωση η οποία λαμβάνει χώρα μεταξύ αρωματικών β-κετοεστέρων και ελεύθερης ρίζας (TEMPO) **55** μπορεί να πραγματοποιηθεί παρουσία μιας οργανικής βαφής που ονομάζεται Rose Bengal **56** (Σχήμα 1.2.8). Ο συγκεκριμένος οργανοκαταλύτης ενεργοποιείται με ακτινοβόληση στην περιοχή του ορατού φωτός και έπειτα μεταφέρει ηλεκτρόνιο στο β-κετοεστέρα. Επίσης, η μέθοδος χρησιμοποιείται για τη σύνθεση τεταρτοταγών φθοριωμένων ενώσεις και η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμη και σε υδατικό περιβάλλον.²⁶



Σχήμα 1.2.8 Αντίδραση α-οξυαμίνωσης β-κετοεστέρα και TEMPO.

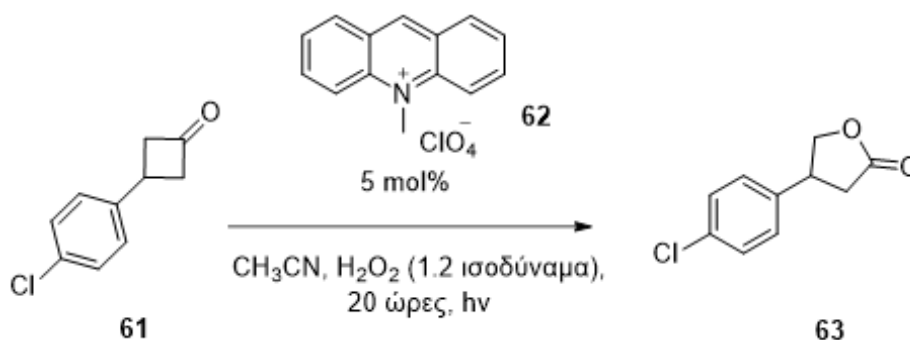
Μια ακόμα εφαρμογή των βαφών ως φωτοοργανοκαταλύτες είναι η οξείδωση αρυλοβορονικών οξέα σε φαινόλες, χρησιμοποιώντας τον ατμοσφαιρικό αέρα ως οξειδωτικό. Συνηθίζεται η χρήση συμπλόκων Ru και Ir, αλλά και βαφές όπως το άλας νατρίου του οξέος Red 87 (άλας νατρίου της Eosin Y) **59**, μπορεί να τα αντικαταστήσει με μεγάλη επιτυχία. Ο φωτοοργανοκαταλύτης, ανάγει το οξυγόνο προς ριζικό ανιόν υπεροξειδίου, το οποίο προστίθεται στο άτομο βορίου των αρυλοβορονικών οξέων και ύστερα από διαδοχικές

αναδιατάξεων, λαμβάνεται μέσω αντίδρασης υδρόλυσης η επιθυμητή φαινόλη σε εξαιρετική απόδοση (Σχήμα 1.2.9).²⁷



Σχήμα 1.2.9 Μετασχηματισμός βορονικών οξέων σε φαινόλες.

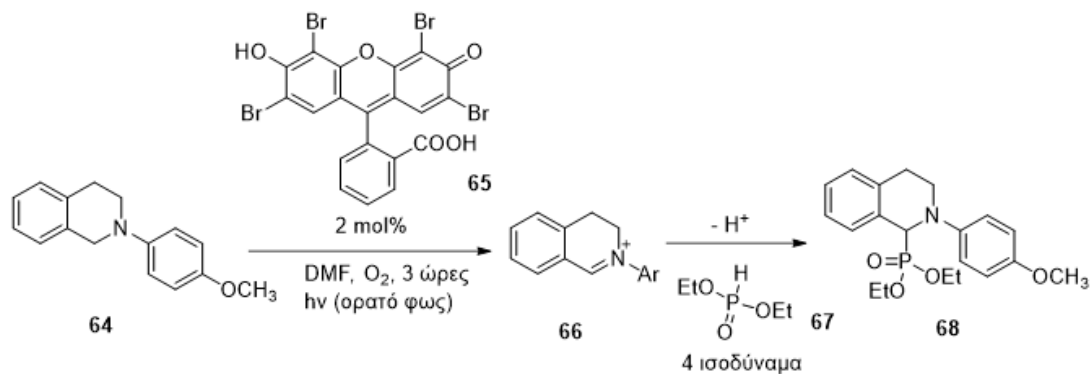
Τα ακριδινικά άλατα αποτελούν μία ακόμα σημαντική κατηγορία φωτοοργανοκαταλυτών και συμμετέχουν σε αντιδράσεις, όπως η οξειδωση Baeyer-Villiger όπου κυκλοβουτανόνες μετατρέπονται σε γ-λακτόνες. Οι καταλύτες θα πρέπει να ακτινοβοληθούν σε μήκος κύματος μεγαλύτερο των 320 nm, προκειμένου να επέλθει η ενεργοποίησή τους (Σχήμα 1.2.10).²⁸



Σχήμα 1.2.10 Ακριδινικά άλατα ως καταλύτες σε αντιδράσεις Baeyer-Villiger.

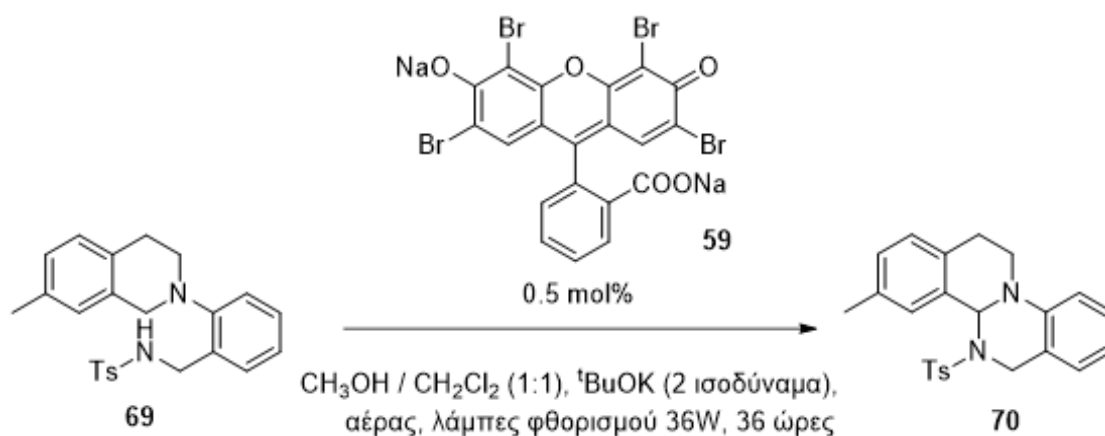
Ο σχηματισμός δεσμού C-P είναι εφικτός μέσω φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την αντίδραση N-αρυλο-τετραϋδροϊσοκινολινών με διάλκυλο φωσφορικούς εστέρες προς σχηματισμός α-αμινοφωσφονικών εστέρων, σε εξαιρετικές αποδόσεις. Ως φωτοκαταλύτης

της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε η Eosin Y **65**, η οποία ακτινοβολήθηκε από πηγή φωτός που εκπέμπει στην περιοχή του ορατού (Σχήμα 1.2.11).²⁹



Σχήμα 1.2.11 Σχηματισμός δεσμού C-P φωτοκαταλυτικά.

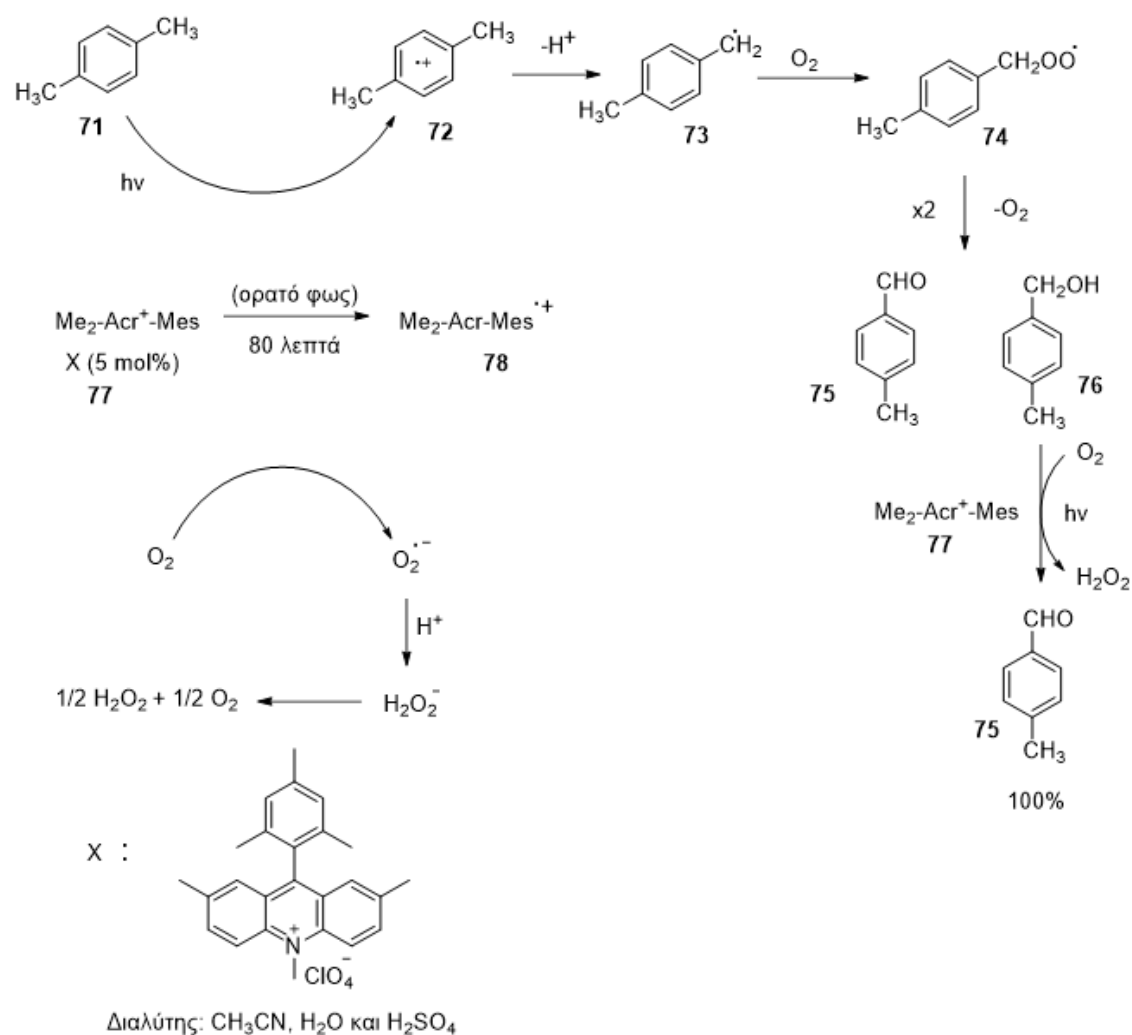
Οι *N*-αρυλο-τετραϋδροϊσοκινολίνες με φωτοκαταλυτική αντίδραση μπορούν να δώσουν ισοκίνο[2,1-α]πυριμιδίνες, με χρήση του άλατος νατρίου του οξέος Red 87 (άλας νατρίου της Eosin Y) **59** και ατμοσφαιρικό οξυγόνο ως οξειδωτικό. Η καταλυτική ενδομοριακή κυκλοποίηση πραγματοποιείται μέσω σχηματισμού ιόντος ιμινίου (Σχήμα 1.2.12).³⁰



Σχήμα 1.2.12 Σχηματισμός δεσμού C-N φωτοκαταλυτικά.

Σχηματισμός δεσμού X=O (X = C, S)

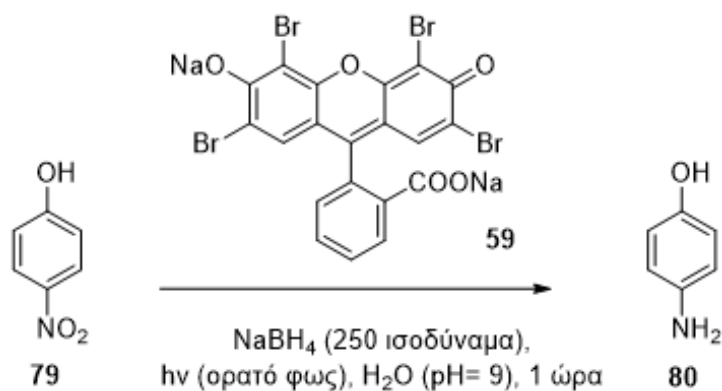
Έχει αποδειχτεί ότι στο σχηματισμό δεσμού X=O, η ενεργοποίηση μπορεί να επιτευχθεί είτε με μεταφορά ατόμου υδρογόνου, είτε με μεταφορά ηλεκτρονίου. Η χημειοεκλεκτική οξείδωση του *para*-μέθυλο τολουολίου αποτελεί παράδειγμα της συγκεκριμένης κατηγορίας. Αρχικά, το *para*-μέθυλο τολουόλιο οξειδώνεται με μεταφορά οξυγόνου και ακολουθεί αποπρωτονίωση και σχηματισμός της βένζυλο ρίζας **73**. Η προσθήκη οξυγόνου στη ρίζα οδηγεί στο σχηματισμό μίγματος *para*-μέθυλο βενζαλδεΐδης και *para*-μέθυλο βενζυλικής αλκοόλης. Το τελικό προϊόν προκύπτει με περαιτέρω οξείδωση του ενδιάμεσου προϊόντος **76** (Σχήμα 1.2.13).³¹



Σχήμα 1.2.13 Σχηματισμός του δεσμού C=O φωτοκαταλυτικά.

Αναγωγές

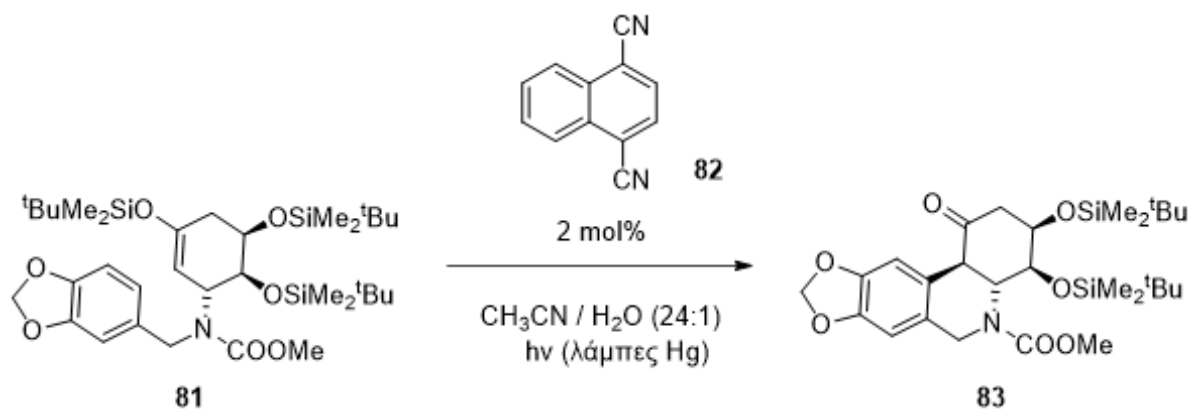
Δεν έχουν αναπτυχθεί πολλές εφαρμογές αναγωγικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται φωτοκαταλυτικά. Ένα παράδειγμα αποτελεί η αναγωγή της 4-νίτρο φαινόλης σε 4-άμινο φαινόλη, καταλυόμενη από το μετά νατρίου άλατος του οξέος Red 87 (άλας νατρίου της Eosin Y) **59**. Παρουσία βορουδριδίου του νατρίου, τα προϊόντα απομονώνονται σε καλές αποδόσεις. Επίσης, ο καταλύτης μπορεί να ανακυκλωθεί για τουλάχιστον τρεις φορές, χωρίς να μειώνεται η δραστηκότητα του (Σχήμα 1.2.14).³²



Σχήμα 1.2.14 Φωτοκαταλυτική σύνθεση 4-άμινο φαινόλης.

Αρυλιώσεις

Αντιθέτως με της αναγωγές, οι αρυλιώσεις παρουσιάζουν ποικίλες εφαρμογές για παράδειγμα τη σύνθεση της (+)-2,7-διδεόξυ παγκρατιστατίνης. Σημαντικό στάδιο στη σύνθεση της παραπάνω ένωσης, είναι η ενδομοριακή κυκλοποίηση που πραγματοποιείται φωτοκαταλυτικά σε ήπιες συνθήκες (Σχήμα 1.2.15).³³



Σχήμα 1.2.15 Φωτοκαταλυτική αντίδραση αρυλίωσης.

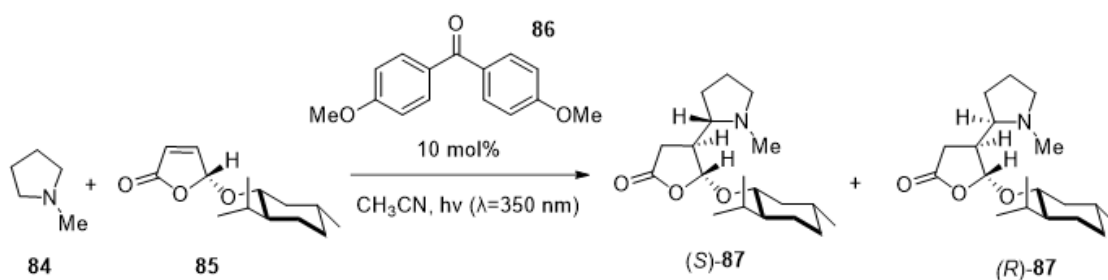
Σχηματισμός δεσμού C-C

Στην κατηγορία περιλαμβάνονται συνθέσεις α -ενεργοποιημένων αμινών, α -ενεργοποιημένων καρβονυλίων, καθώς και β -ενεργοποιημένων καρβονυλικών ή καρβοξυλικών παραγόντων.

Σύνθεση α -ενεργοποιημένων αμινών

Η α -ενεργοποίηση των αμινών αποτελεί μία από τις πλέον μελετημένες αντιδράσεις. Στο μηχανισμό με μεταφορά ηλεκτρονίου σχηματίζονται συνήθως άμινο ρίζες ή ιόντα ιμινίου και ως φωτοκαταλύτες χρησιμοποιούνται αρωματικές κετόνες και κύανο-αρένια.³⁴

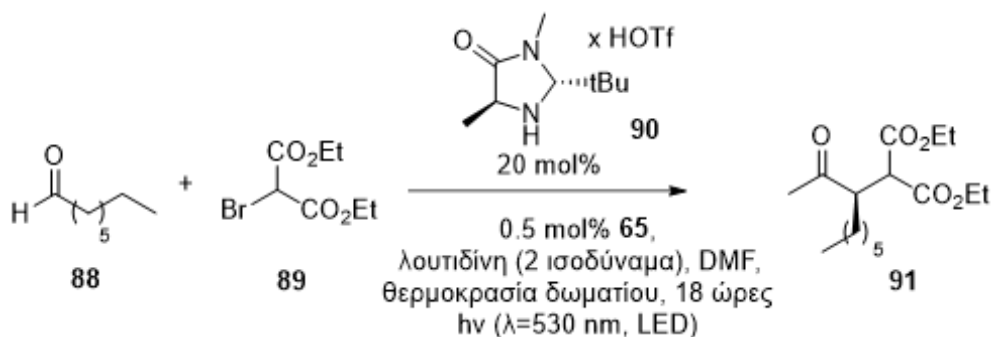
Η οξειδωση μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου, της *N*-μέθυλο πυρρολιδίνης **84** από τη διεγερμένη κατάσταση της 4,4'-διμεθόξυ βενζοφαινόνης **86**, η οποία δρα ως φωτοκαταλύτης αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα. Στην αντίδραση αυτή, πραγματοποιείται εκλεκτική αποπρωτονίωση στην α -θέση του δακτυλίου, οδηγώντας σε μια πυρηνόφιλη ρίζα, η οποία στη συνέχεια παγιδεύεται από τη χειρόμορφη ολεφίνη. Τέλος, με πρωτονίωση, λαμβάνονται το μείγμα διαστερεομερών προϊόντων σε απόδοση 94% (Σχήμα 1.2.16).³⁵



Σχήμα 1.2.16 Φωτοκαταλυτική σύνθεση α -ενεργοποιημένης αμίνης.

Σύνθεση α -ενεργοποιημένων καρβονυλικών παραγώγων

Ένα παράδειγμα της κατηγορίας αποτελεί η αντίδραση σύνθεσης α -ενεργοποιημένων αλδευδών, συνδυάζοντας αρχές Φωτοοργανοκατάλυσης και Φωτοοξειδοαναγωγής (Σχήμα 1.2.17). Η αλδεΐδη αρχικά αντιδρά με την ιμιδαζολιδινόνη του MacMillan, δίνοντας τη χειρόμορφη εναμίνη. Αναγωγή του βρωμο-μαλονικού εστέρα, με χρήση του φωτοοργανοκαταλύτη Eosin Y **65**, δίνει το αντίστοιχο ριζικό ανιόν του εστέρα. Στη συνέχεια, η πυρηνόφιλη εναμίνη αντιδρά με τη μαλειϊκή ρίζα, η οποία προκύπτει από τη αφαίρεση του ιόντος βρωμίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή της τελικής α -ενεργοποιημένης αλδεΐδης. Το προϊόν λαμβάνεται σε υψηλή απόδοση και καλή εναντιομερική περίσσεια, μέσω ήπιων συνθηκών, απαλλαγμένων από μέταλλα.³⁶

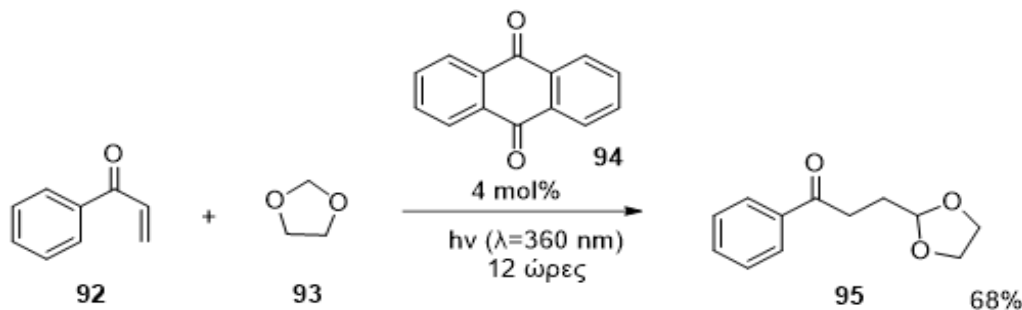


Σχήμα 1.2.17 Φωτοκαταλυτική σύνθεση α -ενεργοποιημένης αλδεΐδης.

Σύνθεση β-ενεργοποιημένων καρβονυλικών ή καρβοξυλικών παραγώγων

Η σύνθεση β-ενεργοποιημένων καρβονυλικών ή καρβοξυλικών παραγώγων στηρίζεται κατά κύριο λόγο στη δημιουργία πυρηνόφιλης άλκυλο ρίζας, η οποία στη συνέχεια προστίθεται σε ένα δέκτη Michael δίνοντας β-ενεργοποιημένα καρβονυλικά ή καρβοξυλικά παράγωγα. Η ρίζα δημιουργείται είτε από μεταφορά ατόμου υδρογόνου, είτε από τη μεταφορά ηλεκτρονίου. Στην πρώτη περίπτωση, οι φωτοκαταλύτες είναι κετόνες ή ανθρακινόνες, ενώ στην δεύτερη είναι συμπυκνωμένα αρωματικά συστήματα, αρωματικοί εστέρες ή νιτρίλια.

Σημαντικό παράδειγμα αποτελεί η αντίδραση προσθήκης της 1,3-διοξολάνης **93** στη φαινυλο-βίνυλο κετόνη **92**, χρησιμοποιώντας ως εκκινήτη την ανθρακινόνη **94** και το προϊόν της αντίδρασης λαμβάνεται σε σχετικά καλή απόδοση (Σχήμα 1.2.18).³⁷

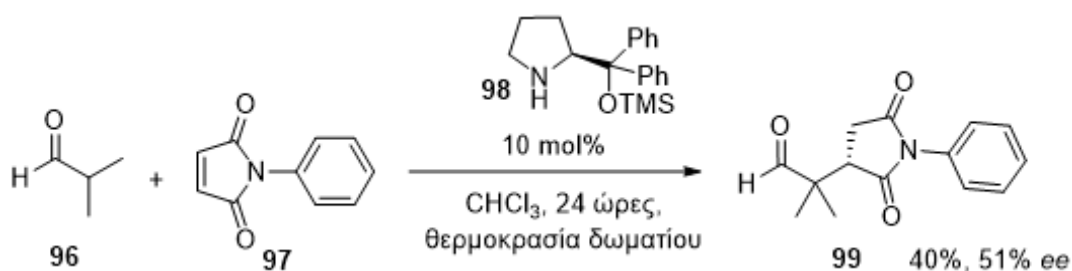


Σχήμα 1.2.18 Φωτοκαταλυτική σύνθεση β-ενεργοποιημένου καρβονυλίου.

1.3 Ασύμμετρες οργανοκαταλυτικές προσθήκες Michael α,α -διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μαλειμίδια

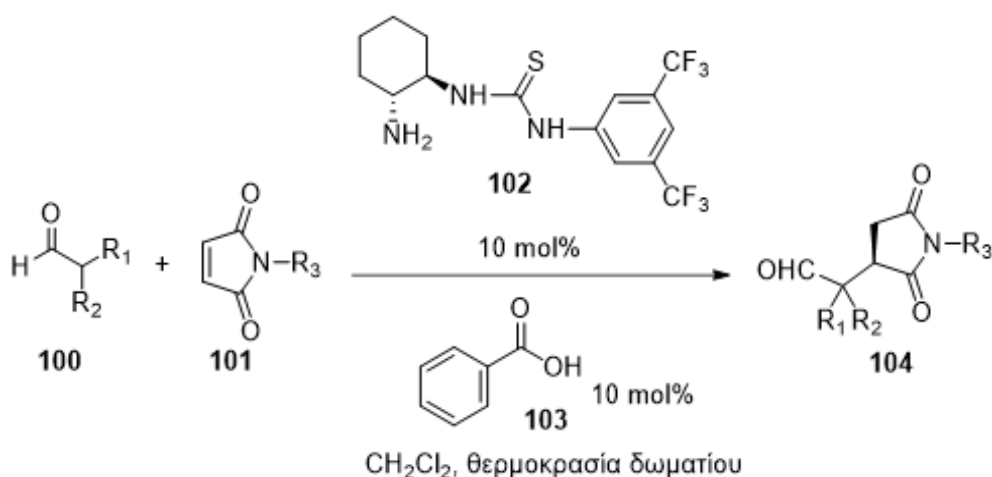
Οι οργανοκαταλυόμενες προσθήκες Michael έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών μελετητών και είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες, καθώς μέσω αυτών μπορεί να πραγματοποιηθεί ο εναντιοεκλεκτικός σχηματισμός ενός νέου δεσμού C-C.³⁸ Η προσθήκη α,α -διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μαλειμίδια αποτελεί μία υποκατηγορία των αντιδράσεων Michael. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα υποκατεστημένα σουκινιμίδια, τα οποία είναι τα προϊόντα της αντίδρασης, εμφανίζουν σημαντική βιολογική δράση.³⁹ Επίσης, απαντώνται συχνά ως πρόδρομες ενώσεις σε συνθέσεις μορίων με ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον, όπως οι γ -λακτόνες.⁴⁰

Η πρώτη οργανοκαταλυτική προσθήκη Michael α,α -διυποκατεστημένων αλδεϋδών σε μαλειμίδια πραγματοποιήθηκε σχετικά πρόσφατα. Το 2007, μελετήθηκε η κατάλυση της αντίδρασης με χρήση χειρόμορφου οργανοκαταλύτη, προκειμένου να εισαχθεί ασυμμετρία στα παραγόμενα μόρια. Ως οργανοκαταλύτης χρησιμοποιήθηκε η χειρόμορφη πυρρολιδίνη **98** και η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με ενεργοποίηση μέσω εναμίνης. Τα αποτελέσματα στην περίπτωση των μονοϋποκατεστημένων αλδεϋδών ήταν εξαιρετικά τόσο ως προς την απόδοση, όσο και ως προς τη εκλεκτικότητα. Τα προϊόντα λαμβάνονταν σε υψηλή χημειο-, διαστεreo- και εναντιοεκλεκτικότητα. Ωστόσο, όταν αποπειράθηκαν να εφαρμόσουν τις ίδιες πειραματικές συνθήκες σε α,α -διυποκατεστημένη αλδεϋδη, το προϊόν δεν εμφάνισε το ίδιο καλή απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα, καθώς συντέθηκε σχεδόν ρακεμικά (Σχήμα 1.3.1).⁴¹



Σχήμα 1.3.1 Η πρώτη ασύμμετρη προσθήκη Michael με χειρόμορφο οργανοκαταλύτη πυρρολιδίνης.

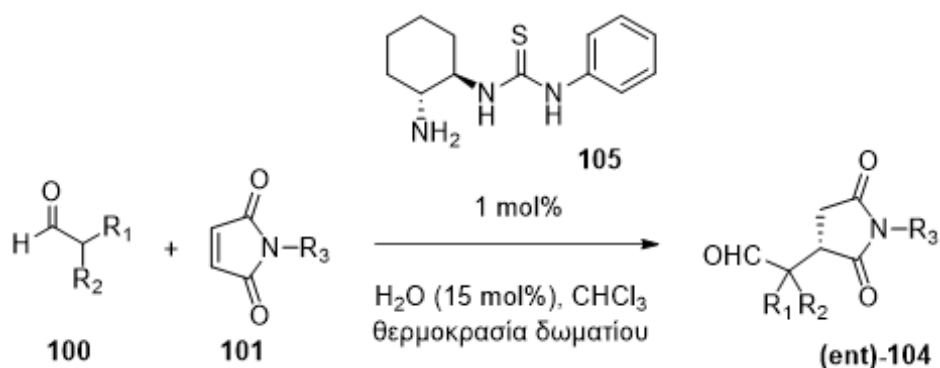
Η ασύμμετρη προσθήκη Michael α,α -διυποκατεστημένων αλδευδών σε μαλειμίδια μπορεί να επιτευχθεί με χρήση και άλλων οργανοκαταλυτών. Το 2010, πραγματοποιείται η πρώτη εξαιρετικά επιτυχημένη συνθετική προσπάθεια (Σχήμα 1.3.2). Η αντίδραση καταλύεται από ένα απλό διλειτουργικό σύστημα πρωτοταγούς αμινοθειουρίας **102** και βενζοϊκού οξέος **103**, δίνοντας προϊόντα με πολύ υψηλές αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες (91-99 %). Η πρωτοταγής αμινοομάδα που φέρει ο καταλύτης ενεργοποιεί την αλδεύδη σχηματίζοντας ενδιάμεσο εναμίνης, ενώ η θεωρία ενεργοποιεί μέσω δεσμών υδρογόνου το μαλειμίδιο.⁴²



Σχήμα 1.3.2 Αντίδραση Michael με διλειτουργικό σύστημα πρωτοταγούς αμινοθειουρίας / βενζοϊκού οξέος.

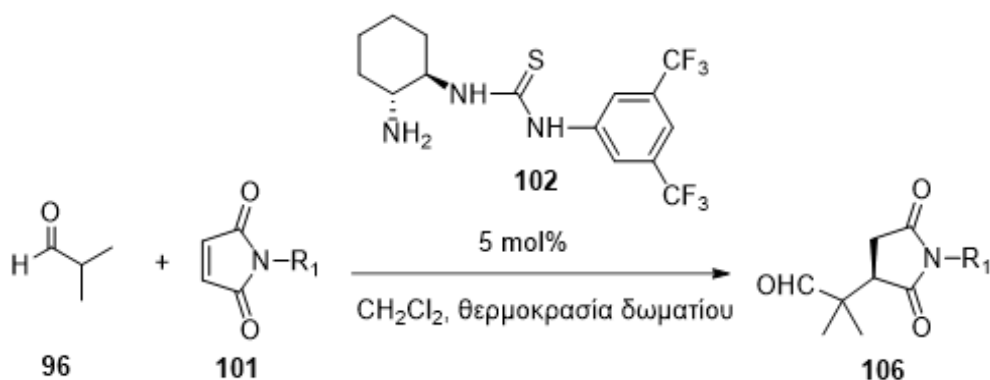
Μία ακόμη ερευνητική εργασία παρόμοιας λογικής με την προαναφερθείσα δημοσιεύτηκε την ίδια χρονιά, χρησιμοποιώντας και πάλι ένα διλειτουργικό

σύστημα. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι ο πρωτοταγής καταλύτης αμινοθειουρίας **105** είναι μη φθοριωμένος και χρησιμοποιείται νερό. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν είναι εξίσου ικανοποιητικά με το προηγούμενο παράδειγμα (Σχήμα 1.3.3).⁴³



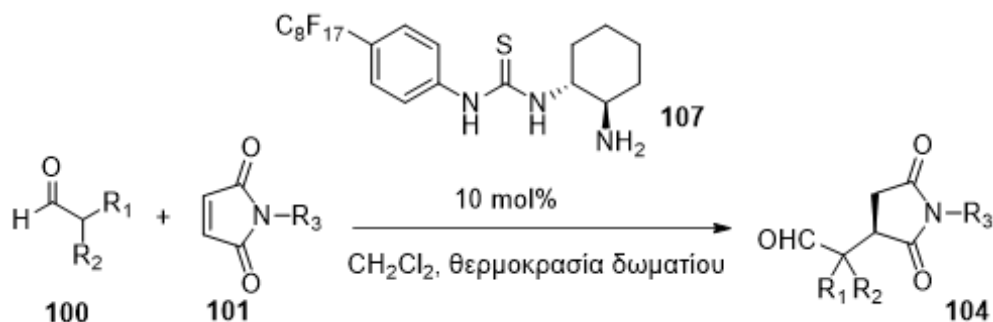
Σχήμα 1.3.3 Αντίδραση Michael με διλειτουργικό σύστημα πρωτοταγούς αμινοθειουρίας / νερού.

Το 2010, δημοσιεύεται μια αντίδραση προσθήκης Michael ισοβουτυραλδεΐδης σε μαλειμίδια, για μία ακόμη φορά ο οργανοκαταλύτης είναι πρωτοταγής αμινοθειουρία (Σχήμα 1.3.4). Σε αυτή την περίπτωση δεν απαιτείται διλειτουργικό σύστημα, η αντίδραση πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου με χαμηλό καταλυτικό φορτίο. Μέσω του καταλύτη εισάγεται χειρομορφία στο μόριο με εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα (>99 %) και τα προϊόντα λαμβάνονται σε πολύ υψηλές αποδόσεις (92-98%).⁴⁴



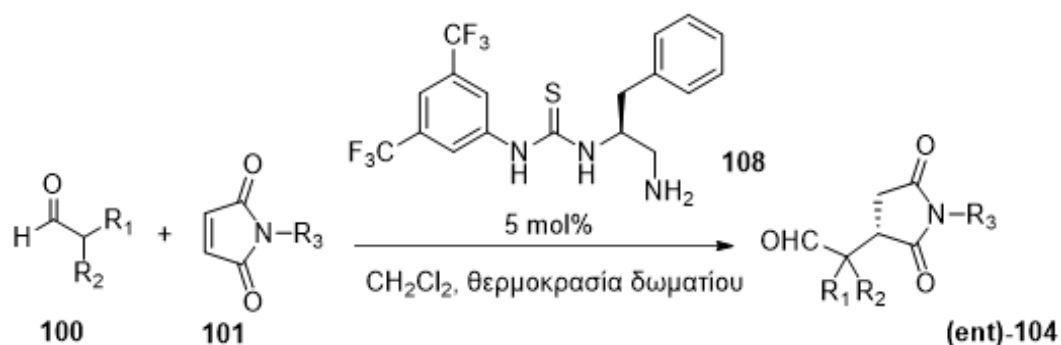
Σχήμα 1.3.4 Καταλυόμενη αντίδραση Michael με αμινοθειουρία.

Το 2011, μια φθοριωμένη αμινοθειουρία **107** χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να καταλυθεί η ασύμμετρη προσθήκη Michael. Ο οργανοκαταλύτης εκτός των εξαιρετικών αποδόσεων και εναντιοεκλεκτικότητας (>99 %) που έδινε, ήταν εύκολο να ανακτηθεί ως αδιάλυτο ίζημα και να επαναχρησιμοποιηθεί χωρίς να ελαττώνεται σημαντικά η δραστηριότητά του (Σχήμα 1.3.5).⁴⁵



Σχήμα 1.3.5 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με χρήση ανακυκλώσιμης αμινοθειουρίας.

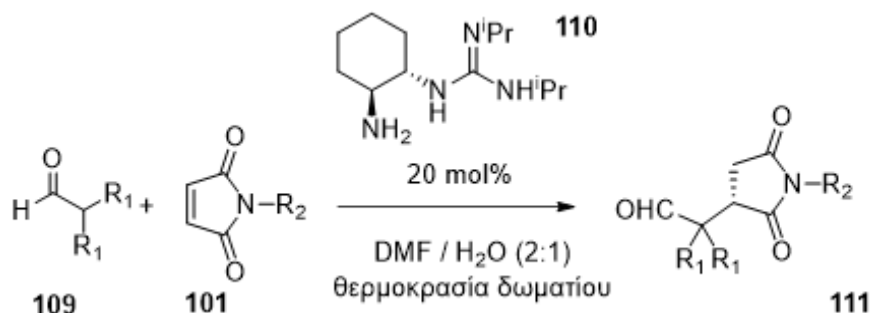
Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε άρθρο, όπου χρησιμοποιώντας διαφορετική πρωτοταγή αμινοθειουρία **108** και μειώνοντας το καταλυτικό φορτίο, λαμβάνονταν τα εναντιομερή προϊόντα με εξίσου καλά αποτελέσματα (Σχήμα 1.3.6).⁴⁶



Σχήμα 1.3.6 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με χρήση φθοριωμένης αμινοθειουρίας.

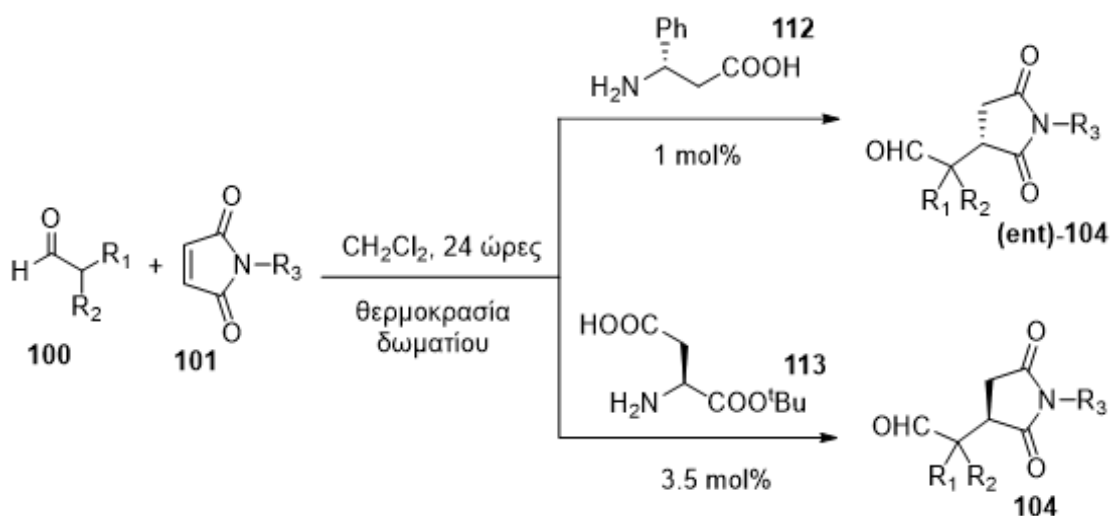
Το 2012, χρησιμοποιώντας χειρόμορφες πρωτοταγείς αμινο-γουανιδίνες, όπως η ένωση **110**, λαμβάνονται για μια ακόμη φορά τα προϊόντα της εξεταζόμενης αντίδρασης με σχεδόν ποσοτικές αποδόσεις και καλές εναντιοεκλεκτικότητες (>93 %). Διαφοροποιείται καθώς αποφεύγονται οι

χλωριωμένοι διαλύτες, ενώ οι πειραματικές συνθήκες παραμένουν ήπιες (Σχήμα 1.3.7).⁴⁷



Σχήμα 1.3.7 Ασύμμετρη προσθήκη Michael με πρωτοταγή αμινο-γουανιδίνη.

Το 2013, δημοσιεύεται μία ακόμη συνθετική μέθοδος σύμφωνα με την οποία ήταν δυνατή η παραγωγή και των δύο εναντιομερών. Ως οργανοκαταλύτες χρησιμοποιήθηκαν αμινοξέα σε χαμηλό καταλυτικό φορτίο (0.5-3.5 mol%), ενώ τα προϊόντα λαμβάνονταν σε υψηλές ως ικανοποιητικές αποδόσεις και σε υψηλή εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 1.3.8). Όταν χρησιμοποιείται ως καταλύτης η *L*-β-φαινυλαλανίνη **112** και ως βάση Cs₂CO₃ λαμβάνεται εκλεκτικά το (*S*)-εναντιομερές σε μεγάλη εναντιομερική περίσσεια. Αντίστοιχα, όταν χρησιμοποιείται το H-Asp-O^t-Bu **113** και KOH παράγεται το (*R*)-εναντιομερές.⁴⁸

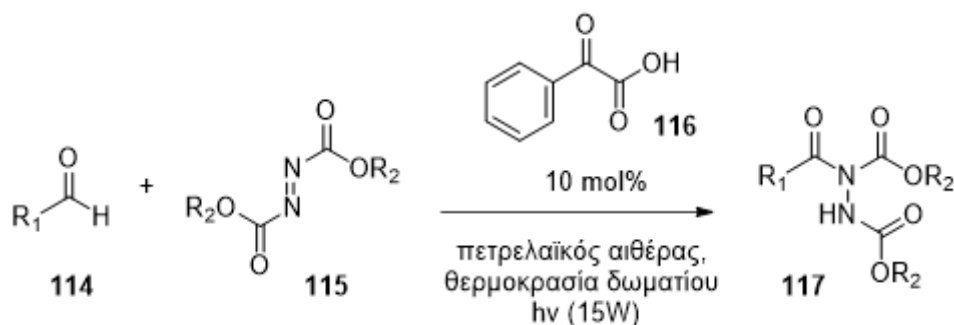


Σχήμα 1.3.8 Ασύμμετρη αντίδραση Michael με *L*-β-φαινυλαλανίνη ή H-Asp-O^t-Bu.

1.4 Φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις υδροακυλίωσης αλδευδών με διίσοπρότυλο αζωδικαρβοξυλικό εστέρα

Μεγάλος αριθμός φυσικών και συνθετικών βιοδραστικών μορίων περιέχουν δεσμό C-N, όπως είναι φυσικό έλκει ιδιαίτερως το ενδιαφέρον των συνθετικών χημικών. Προκειμένου να σχηματιστεί ο συγκεκριμένος δεσμός, εφαρμόζεται πληθώρα μεθοδολογιών. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη κατηγορία υδροακυλίωσης που περιγράφεται παρακάτω, δεν έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες μελέτες.

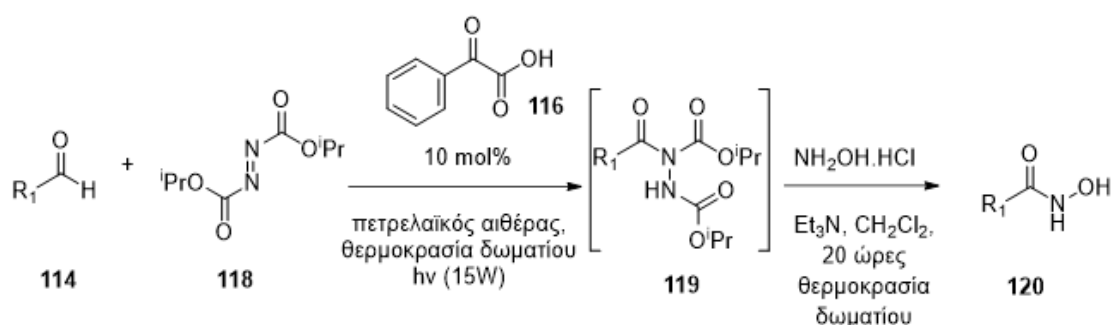
Το 2013, πραγματοποιείται για πρώτη φορά φωτοκαταλυτικά η υδροακυλίωση αλδευδών με διίσοπρότυλο αζωδικαρβοξυλικό εστέρα **115**. Ύστερα από μια σειρά δοκιμών, βρέθηκε ότι ενεργοποιημένοι εστέρες μπορούσαν να καταλύσουν την αντίδραση. Συγκεκριμένα, το φαινυλογλουξυλικό οξύ **116**, καθώς και ο αιθυλο-εστέρας του έδιναν τα βέλτιστα αποτελέσματα. Ποικίλα υποστρώματα αλδευδών και αζωδικαρβοξυλικών εστέρων χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς, λαμβάνοντας προϊόντα σε καλές αποδόσεις και εναντιομερικές περισσειες (Σχήμα 1.4.1).⁴⁹



Σχήμα 1.4.1 Υδροακυλίωση με φαινυλογλουξυλικό οξύ ως φωτοκαταλύτη.

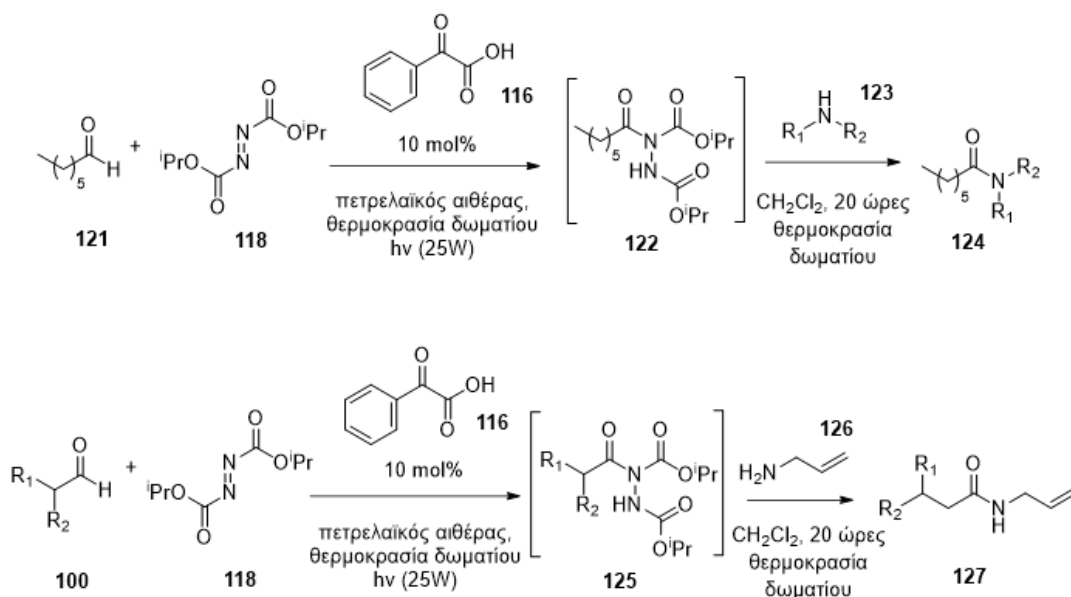
Εφαρμόζοντας ακριβώς την ίδια μεθοδολογία και προσθέτοντας ένα ακόμα βήμα, όπου το υδροακυλιωμένο προϊόν αντιδρά με υδροχλωρικό αλάτι υδροξυλαμίνης, παραλαμβάνονται τα αντίστοιχα υδροξαμικά οξέα (Σχήμα 1.4.2).⁵⁰ Τα υδροξαμικά οξέα αποτελούν μια κατηγορία ενώσεις με σημαντικό φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, μπορούν να δράσουν ως ισχυροί

αναστολείς και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση ασθενειών, όπως η αρθρίτιδα, ο καρκίνος, την αρθρίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Πολλά υδροξαμικά οξέα έχουν περάσει με επιτυχία κλινικές δοκιμές και είναι πλέον εμπορικώς διαθέσιμα ως φάρμακα.⁵¹ Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι διαθέτουν και άλλες ιδιότητες, παραδείγματος χάρη αντιβακτηριδιακές, αντιμυκητιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-ασθματικές.⁵²



Σχήμα 1.4.2 Παραγωγή υδροξαμικών οξέων από υδροακυλιωμένα ενδιάμεσα.

Το 2016, χρησιμοποιώντας την παραπάνω συνθετική πορεία σε μονουποκατεστημένες ή α,α-διυποκατεστημένες αλδεΐδες και διίσοπρότυλο αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, παραλαμβάνονταν το ενδιάμεσο καρβονυλικό ιμίδιο σε καλές αποδόσεις. Ακολούθως, αντιδρούσε με πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες δίνοντας αμίδια σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 1.4.3).⁵³

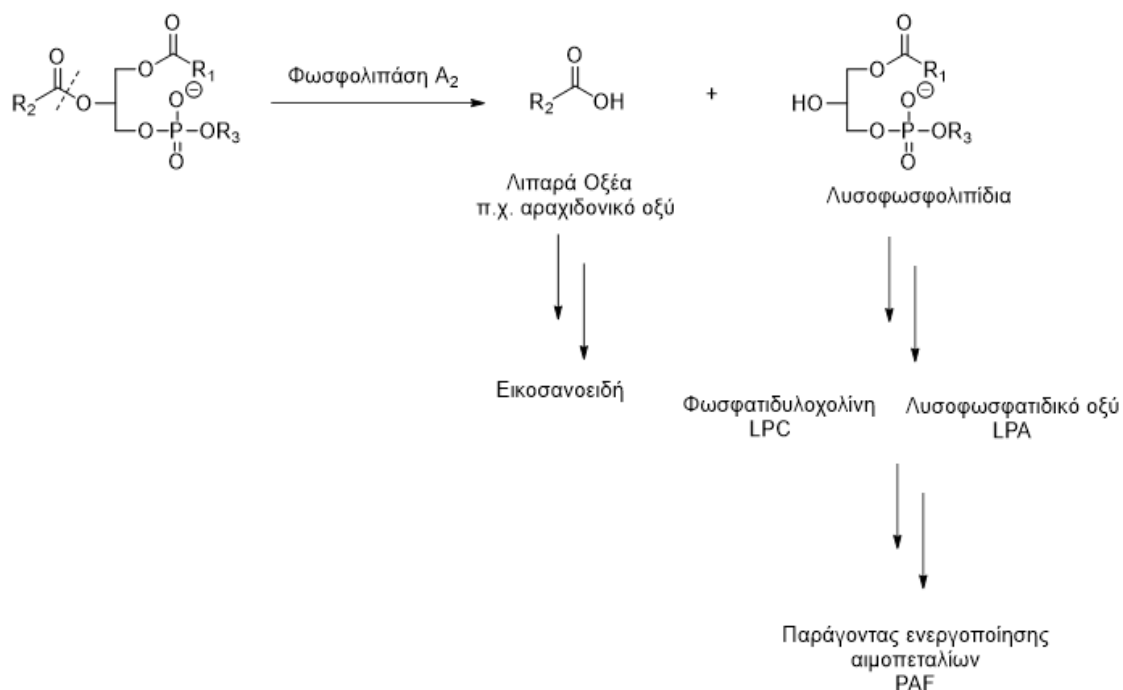


Σχήμα 1.4.3 Παραγωγή αμιδίων από υδροακυλιωμένα ενδιάμεσα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Φωσφολιπάσες A₂ (PLA₂)

Οι φωσφολιπάσες A₂ αποτελούν λιπολυτικά ένζυμα τα οποία καταλύουν εκλεκτικά, την υδρόλυση του εστερικού δεσμού των μεμβρανικών γλυκεροφωσφολιπιδίων (PL) στην θέση sn-2, παράγοντας λιπαρά οξέα και λυσοφωσφολιπίδια. Στην περίπτωση όπου το λιπαρό οξύ είναι το αραχιδονικό AA, η συγκεκριμένη αντίδραση χρήζει ιδιαίτερης σημασίας διότι το αραχιδονικό οξύ με τη σειρά του θα μεταβλιστεί προς διάφορα εικοσανοειδή, όπως οι προσταγλανδίνες (PGs) και τα λευκοτριένια (LTs). Αντίστοιχα, τα λυσοφωσφολιπίδια μετασχηματίζονται μέσω διαφόρων μεταβολικών οδών σε βιοδραστικές ενώσεις, όπως η φωσφατιδυλοχολίνη (LPC) και το λυσοφωσφατιδικό οξύ (LPA), οι οποίες αποτελούν πρόδρομες ενώσεις άλλων βιοδραστικών μεσολαβητών για παράδειγμα του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων στο πλάσμα του αίματος (PAF) (Σχήμα 2.1.1).



Σχήμα 2.1.1: Η μεταβολική πορεία υδρόλυσης των γλυκεροφωσφολιπιδίων από φωσφολιπάσες A₂.

Ο ρόλος των PLA₂ είναι σημαντικός σε ποικίλες κυτταρικές διεργασίες, όπως η αναδιαμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης που είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη διατήρηση της ομοιόστασης του κυττάρου,⁵⁴ η φωσφολιπιδική πέψη, ο μεταβολισμός, η άμυνα του οργανισμού από την εισβολή ξενιστών, καθώς και στη μεταγωγή σήματος. Η παραγωγή του αραχιδονικού οξέος είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς αποτελεί χαρακτηριστικό της ανοσολογικής απόκρισης διαφόρων κυττάρων και επομένως συμβάλει στην αντιμετώπιση ποικίλων ασθενειών.⁵⁵ Τα εικοσανοειδή εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών καταστάσεων, όπως η ρύθμιση του ύπνου, η αντίληψη του πόνου, οι ανοσολογικές αντιδράσεις, οι καρδιακές διαταραχές, ο καρκίνος και οι μεταστάσεις. Δρουν μέσω δέσμευσης σε συγκεκριμένους υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες.⁵⁶ Αντίστοιχα, τα λυσοφωσφολιπίδια συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων του αίματος.⁵⁷ Τα PAF εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις διεργασίες και τα LPA συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη μετανάστευση. Επίσης, ενεργούν μέσω σύνδεσης με υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες.⁵⁸

Παρόλο που τα ένζυμα του ανθρώπου παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον για την κατανόηση των λειτουργιών του οργανισμού, οι αρχικές μελέτες των φωσφολιπασών πραγματοποιήθηκαν σε ζώα. Συγκεκριμένα, στις αρχές του 1900 λήφθηκαν δείγματα από το παγκρεατικό υγρό και το δηλητήριο της κόμπρας και αργότερα από το δηλητήριο διαφόρων φιδιών, μελισσών και το πάγκρεας θηλαστικών.⁵⁹ Οι γνώσεις για τις φωσφολιπάσες που συλλέχτηκαν, βοήθησαν στο χαρακτηρισμό τους τόσο δομικά, όσο και μηχανιστικά. Επίσης, δεδομένου ότι οι περισσότερες PLA₂ του ανθρώπινου οργανισμού έχουν ομοιότητες με αυτές των ζωικών οργανισμών που μελετήθηκαν, οι γνώσεις που αποκτήθηκαν, βρίσκουν πρακτική εφαρμογή στον άνθρωπο.⁶⁰

Οι φωσφολιπάσες μπορούν να ταξινομηθούν σε 6 κατηγορίες. Ο διαχωρισμός τους πραγματοποιείται με βάση τα κοινά δομικά χαρακτηριστικά και τον καταλυτικό μηχανισμό. Αναλυτικότερα, διακρίνονται στις εκκριτικές φωσφολιπάσες A₂ (sPLA₂), κυτοσολικές φωσφολιπάσες A₂ (cPLA₂), ανεξάρτητες ιόντων Ca²⁺ φωσφολιπάσες A₂ (iPLA₂), ακετυλοϋδρολάσες του

παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF-AH), λυσοσωμικές φωσφολιπάσες (LPLA₂) και φωσφολιπάσες AdPLA.⁶¹

Οι εκκριτικές φωσφολιπάσες A₂ (sPLA₂) είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους (14-18 kDa) και συνήθως περιέχουν 5-8 δισουλφιδικούς δεσμούς. Απαραίτητη είναι η παρουσία Ca²⁺ της τάξεως των μM, προκειμένου να καταλυθεί η υδρόλυση των φωσφολιπιδίων. Η συγκεκριμένη ομάδα φωσφολιπασών A₂, χρησιμοποιεί την καταλυτική δυάδα His/Asp. Οι sPLA₂ συμμετέχουν τόσο στη φυσιολογία, όσο και τη παθοφυσιολογία του οργανισμού. Εμπλέκεται σε διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα,⁶² αναπνευστικές δυσλειτουργίες, παγκρεατίτιδα, σήψη και φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.⁶³ Επίσης, εμπλέκονται στην υδρόλυση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), συμβάλλοντας στην αθηροσκλήρυνση.⁶⁴ Ορισμένες εκκριτικές φωσφολιπάσες A₂ διαθέτουν ισχυρή αντιπηκτική δράση,⁶⁵ ενώ άλλες βακτηριοκτόνες ιδιότητες, προστατεύοντας το κύτταρο από ξενιστές.⁶⁶

Οι κυτοσολικές φωσφολιπάσες A₂ (cPLA₂) είναι μεγάλες πρωτεΐνες με μεταβλητά μεγέθη (61-114 kDa). Η παρουσία των ιόντων Ca²⁺ είναι απαραίτητη για τη μεταφορά τους στις ενδοκυτταρικές μεμβράνες εν αντιθέσει με τις sPLA₂, όπου τα ιόντα Ca²⁺ χρησιμοποιούνται στην κατάλυση. Ως καταλυτική δυάδα αμινοξέων στο ενεργό κέντρο ορίζεται η Ser/Asp. Συμβάλλουν στην ρύθμιση παραγωγής υπεροξειδίων, δρώντας ως ένζυμα του συμπλέγματος Golgi σε επιθηλιακά κύτταρα.⁶⁷ Οι cPLA₂ εμπλέκονται στον τοκετό, φλεγμονή, αναφυλαξία, εντερικές εξελκώσεις, οξεία πνευμονική βλάβη, σχηματισμό πολυπόδων, εγκεφαλικές βλάβες μέσω ισχαιμίας/επαναιμάτωσης⁶⁸ και τη νοημοσύνη. Ειδικότερα, το αραχιδονικό οξύ που απελευθερώνεται από το cPLA₂, μπορεί να συμβάλλει στην υπεραλγησία.⁶⁹

Οι ανεξάρτητες ιόντων Ca²⁺ φωσφολιπάσες A₂ (iPLA₂) αποτελούν ένζυμα με μεγέθη από 84 έως 90 kDa. Δεν εξαρτώνται από την παρουσία ιόντων Ca²⁺ και ο καταλυτικός τους μηχανισμός περιλαμβάνει τη δυάδα αμινοξέων Ser/Asp όπως και οι κυτοσολικές φωσφολιπάσες A₂. Τα ένζυμα που κατηγοριοποιούνται στην ομάδα αυτή είναι τα εξής: GVIA, GVIB, GVIC, GVID,

GVIE και GVIF PLA₂. Οι GIVA, GVIB εντοπίζονται στα μιτοχόνδρια, ενώ οι GVID, GVIE και GVIF σε λιπώδη κύτταρα.⁷⁰

Έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες μελέτες για την ομάδα GVIA PLA₂.⁷¹ Η GVIA PLA₂ έχει τη ικανότητα να δράσει ως ομοιοστατικό ένζυμο στο μεταβολισμό του κυττάρου και εμπλέκεται στις ακόλουθες λειτουργίες: αναδιαμόρφωση φωσφολιπιδίων,⁷² απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος και παραγωγή εικοσανοειδών,⁷³ πρωτεϊνική έκφραση,⁷⁴ απόπτωση^{73, 75} και καταστροφή των κυττάρων που υπέστησαν την απόπτωση από τα μακροφάγα.⁷⁶ Η GVIA PLA₂ επίσης συμμετέχει στο λεμφοκυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁷⁷

Το ένζυμο GVIA PLA₂ σχετίζεται με ποικίλες ασθένειες, όπως απώλεια μνήμης,⁷⁸ εκφυλισμό των νεύρων και των μυών,⁷⁹ οξείδωση λιπαρών οξέων των σκελετικών μυών, σύνδρομο Barth, μυοκαρδιοπάθεια.⁸⁰ Προτάθηκε ότι η καρδιακή ισχαιμία το ενεργοποιεί και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο λόγω κολπικής ταχυκαρδίας.⁸¹ Τέλος, συνδέθηκε με το σακχαρώδη διαβήτη, εξαιτίας της δράσης που παρουσιάζει στην απόπτωση των β-κυττάρων, την παραγωγή υπεροξειδίων και την ενεργοποίηση της επαγόμενης από τη γλυκόζη κίνησης.⁸²

Η GVIB PLA₂ είναι μια λιγότερο μελετημένη ομάδα ενζύμων,⁸³ εμπλέκεται στην απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος, παράγοντας τελικά εικοσανοειδή.⁸⁴ Η GVIC PLA₂ υδρολύει αργά το λιπαρό οξύ στη θέση sn-2 του γλυκεροφωσφολιπιδίου, ακολούθως με μια ταχεία αντίδραση απελευθερώνει το λιπαρό οξύ στη θέση sn-1. Επιπλέον, φαίνεται πως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ομοίωση της μεμβράνης. Τα ένζυμα GVID PLA₂, GVIE PLA₂, GVIF PLA₂ υδρολύουν το λινολεϊκό και το αραχιδονικό οξύ στη θέση sn-2 απουσία ιόντων Ca²⁺. Επίσης, ενδέχεται να συμβάλλουν στη ρύθμιση της ομοίωσης της τριακυλογλυκερόλης, ουσίας που ελέγχει το μεταβολισμό ενέργειας στα λιποκύτταρα.⁸⁵

2.2 Αναστολείς Φωσφολιπασών A₂

Οι φωσφολιπάσες A₂ είναι ένζυμα μέγιστης σημασίας για πολλές διαφορετικές λειτουργίες του οργανισμού. Συμμετέχουν τόσο σε φυσιολογικές κυτταρικές διεργασίες, όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Αποτελεί, συνεπώς, επιτακτική ανάγκη, ο έλεγχος της έκφρασης των συγκεκριμένων ενζύμων μέσω αναστολέων. Τα μόρια-αναστολείς θα πρέπει να εμφανίζουν εκλεκτική, αλλά και αντιστρεπτή δράση ως προς τα ένζυμα των διαφόρων ομάδων PLA₂. Έχουν πραγματοποιηθεί εντατικές μελέτες για την ανακάλυψη μορίων-αναστολέων από τις αρχές της δεκαετίας του '80. Αρχικά, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στη σύνθεση φωσφολιπιδικών αναλόγων, ενώ αργότερα οι συνθέσεις διευρύνθηκαν και σε διαφορετικού τύπου ενώσεις.

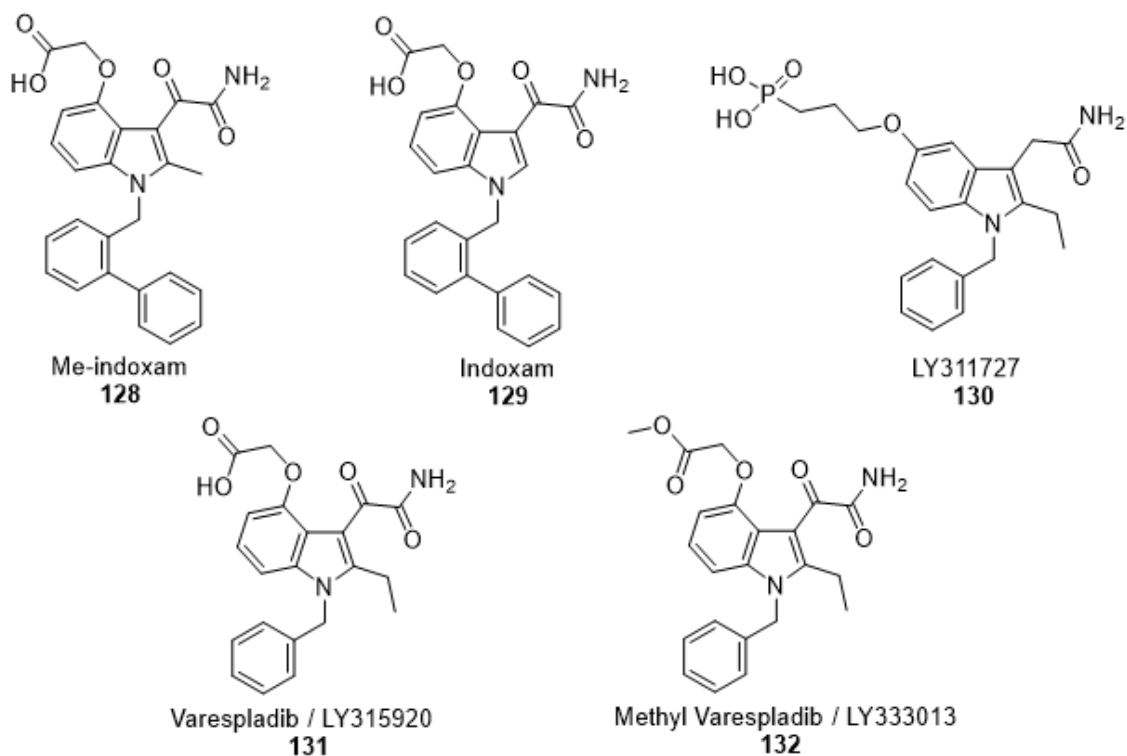
2.2.1. Αναστολείς Εκκρηκτικών Φωσφολιπασών (Αναστολείς sPLA₂)

Η αναστολή των sPLA₂ μπορεί να επιτευχθεί με διαφορετικές κατηγορίες ενώσεων, οι οποίες δρουν στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.⁸⁶ Τόσο ανάλογα φωσφολιπιδίου,⁸⁷ όσο και μη φωσφολιπιδικά ανάλογα έχουν συντεθεί και μελετηθεί για την ανασταλτική τους δράση. Στα μη φωσφολιπιδικά ανάλογα αναφέρονται τα αλκαλοειδή του αριστολοχικού οξέος,⁸⁸ ανάλογα ινδολίου.⁸⁹ τα 1,3-διοξανο-4,6-διονο-5-καρβοξαμίδια,⁹⁰ αμίδια λιπαρών οξέων,⁹¹ αρωματικά σουλφοναμίδια,⁹² στερόλες,⁹³ δικαρβοξυλικά οξέα,⁹⁴ σύμπλοκα πολυ-*para*-υδροξυ-βενζοϊκών από φυσικά προϊόντα,⁹⁵ πυραζόλια με μεγάλο βαθμό υποκατάστασης, μικρά πεπτίδια⁹⁶ και ανάλογα βιταμίνης E.⁹⁷ Παρακάτω θα αναφερθούν μερικά παραδείγματα αναστολέων sPLA₂.

Τα παράγωγα ινδολίου αναπτύχθηκαν αρχικά από η Shionogi και τα εργαστήρια Lilly. Ύστερα από εκτενείς μελέτες, επιβεβαιώθηκε ότι η συγκεκριμένη κατηγορία αναστολέων παρουσιάζει ισχυρή δράση έναντι της sPLA₂ των θηλαστικών. Το Me-Indoxam **128** αποδείχτηκε ως ο δραστικότερος μεταξύ των δοκιμαζόμενων.⁹⁸ Ακολούθησε η σύνθεση αρκετών παραγώγων

του Me-indoxam και πραγματοποιήθηκαν δοκιμές προκειμένου να κατανοηθούν οι ιδιαιτερότητές τους, έναντι διαφορετικών sPLA₂ των θηλαστικών. Ορισμένα παράγωγα του Me-indoxam δρουν εκλεκτικά για τη διάκριση μεταξύ GIIA PLA₂ και GV PLA₂.⁸⁶ Το Me-indoxam **128** δεν έχει την ικανότητα να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, συνεπώς είναι χρήσιμο μόνο σε δοκιμές που πραγματοποιούνται in vitro ή σε μελέτες βασισμένες σε κύτταρα, όπου η δράση των sPLA₂ συμβαίνει εκτός του κυττάρου.⁹⁹ Παράγωγα του Me-indoxam, όπως το Indoxam **129** και το LY311727 **130** είναι επίσης ισχυροί αναστολείς sPLA₂.^{89a, 98, 100}

Το 1999, με τη βοήθεια τεχνικών μοριακής μοντελοποίησης ανακαλύφθηκε ένας ισχυρός αναστολέας της GIIA sPLA₂, ο LY315920 ή Varespladib **131**. Εμφάνισε επίσης ασθενέστερη δραστικότητα έναντι της GIB παγκρεατικής PLA₂, ενώ δεν παρουσίαζε καμία απολύτως δράση έναντι της cPLA₂.¹⁰¹ Το Varespladib **131** πέρασε με επιτυχία τη φάση I των κλινικών δοκιμών, καθώς απεδείχθη ασφαλές για ασθενείς με προχωρημένη σηψαιμία, όμως κρίθηκε αναποτελεσματικός στη φάση II των κλινικών δοκιμών και εγκαταλήφθηκε η ανάπτυξη του. Μεταγενέστερα, συντέθηκε ένα παράγωγο του που ονομάστηκε LY333013 ή Methyl Varespladib **132**. Ο αναστολέας αυτός λειτουργεί ως προφάρμακο και δύναται να μετατραπεί μέσω μεταβολικών διαδικασιών στον Varespladib **131** (Σχήμα 2.2.1).



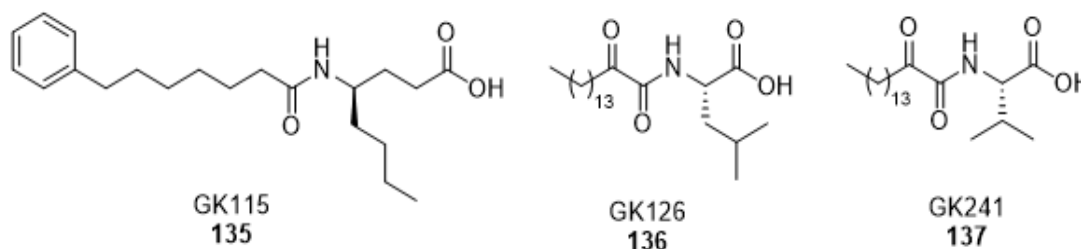
Σχήμα 2.2.1 Αναστολείς ινδολίου για sPLA₂.

Μια ακόμα σημαντική ομάδα αναστολέων αποτελούν τα δικαρβοξυλικά οξέα. Το 1992, συντέθηκε ο αναστολέας BMS-181162 **133** από τη φαρμακευτική εταιρία Bristol-Myers Squibb που παρουσίαζε αντιφλεγμονώδη δράση σε μελέτες όπου πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα, παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος. Ωστόσο, ήταν ασταθής στο φως, αλλά και στη θερμότητα.¹⁰² Επίσης, απαιτούνταν πολλά βήματα προκειμένου να συντεθεί. Σχεδόν μια δεκαετία αργότερα, αναπτύχθηκε ένας άλλος αναστολέας, ο BMS-188184 **134**, ο οποίος ήταν ισχυρότερος αλλά και πιο σταθερός. Προχώρησε στη φάση II κλινικών δοκιμών ως κρέμα τοπικής χρήσης για την αντιμετώπιση της ψωρίασης, αλλά απεδείχθη ακατάλληλη, καθώς δε μπορούσε να εισχωρήσει στα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας (Σχήμα 2.2.2).¹⁰³



Σχήμα 2.2.2 Αναστολείς δικαρβοξυλικών οξέων για sPLA₂.

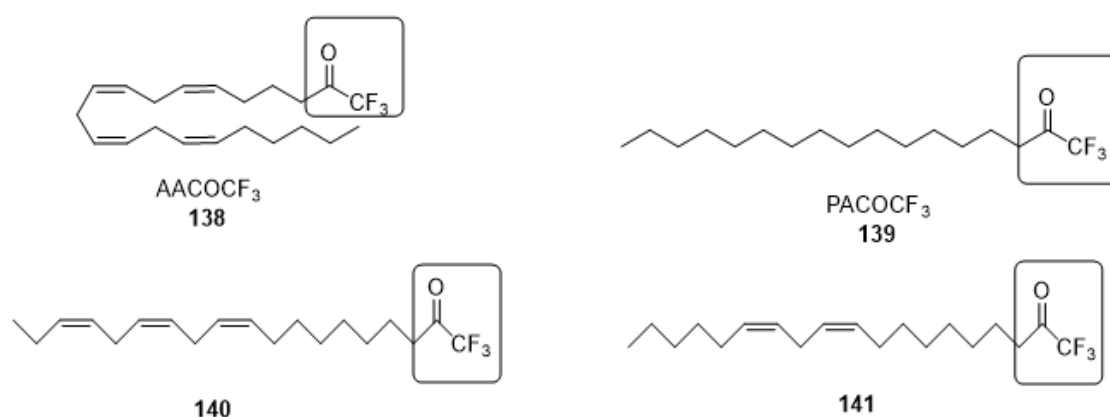
Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών μέσω της ερευνητικής ομάδας του Καθηγητή Γεώργιου Κόκοτου συνέβαλε στην ανακάλυψη ενώσεων που μπορούσαν να αναστείλουν τη sPLA₂. Οι αναστολείς αυτοί, καταστέλλουν το σχηματισμό της προσταγλανδίνη E₂. Επίσης, οι δομές τους εμφανίζουν ομοιότητες με φυσικά και μη φυσικά αμινοξέα. Ειδικότερα, ο αναστολέας GK115 **135**, αποτελεί το αμιδικό παράγωγο του μη φυσικού αμινοξέος (*R*)- γ -νορλευκίνη, ενώ οι αναστολείς GK126 **136** και GK241 **137**, ανήκουν στην κατηγορία των 2-οξοαμιδίων και οι δομές του βασίζονται στα φυσικά αμινοξέα (*S*)-λευκίνη και (*S*)-βαλίνη, αντίστοιχα. Ο αναστολέας GK115 **135** αναστέλλει εκλεκτικά τη GV sPLA₂,¹⁰⁴ ενώ ο GK126 **136** αναστέλλει τη GIIA sPLA₂ καθώς και τη GV sPLA₂.¹⁰⁵ Τέλος, ο GK241 **137** αποτελεί ισχυρό αναστολέα της GIIA sPLA₂ παρουσιάζοντας IC₅₀ = 143 nM για ένζυμο ανθρώπου και IC₅₀ = 68 nM για ένζυμο ποντικού (Σχήμα 2.2.3).¹⁰⁶



Σχήμα 2.2.3 Παράγωγα φυσικών και μη φυσικών αμινοξέων ως αναστολείς των sPLA₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.

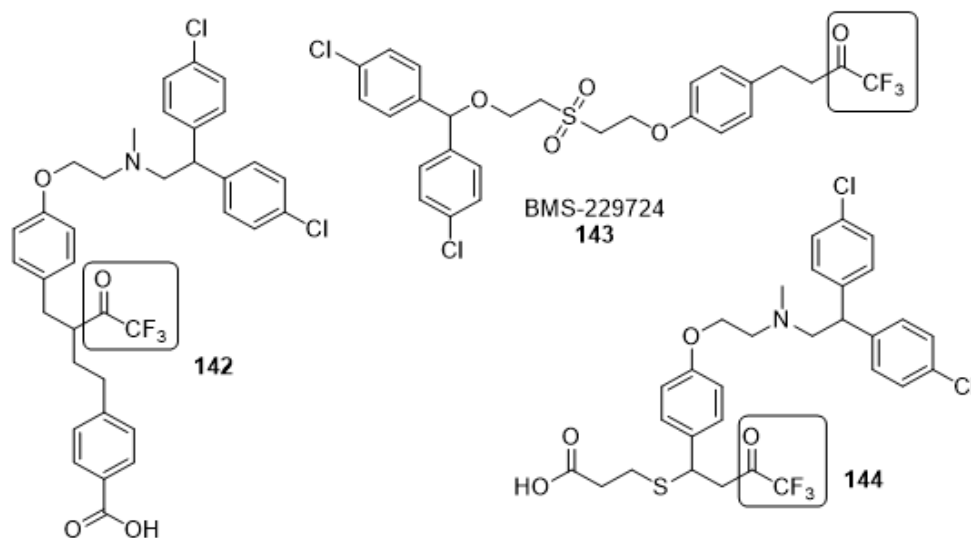
2.2.2. Αναστολείς κυτοσολικών φωσφολιπασών A₂ (Αναστολείς cPLA₂)

Η GIVA είναι μια φωσφολιπάση της ομάδας cPLA₂, η οποία εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπου και εμπλέκεται σε παθολογικές καταστάσεις. Για το λόγο αυτό αποτελεί σημαντικό στόχο η εύρεση αναστολέων της. Ο πρώτος αναστολέας της GIVA PLA₂ που συντέθηκε είναι το τριφθορομεθυλοκετονικό ανάλογο του αραχιδονικού οξέος AACOCF₃ **138**.¹⁰⁷ Η ομάδα (COCF₃), καθώς και η αύξηση της ακορεστότητας ενισχύουν τη δράση του αναστολέα. Ο αναστολέας **138** ενεργούσε παρεμποδιστικά στην παραγωγή αραχιδονικού οξέος και 12-υδροξυεικοσιτετρανοϊκού οξέος (12-HETE).¹⁰⁸ Ύστερα από μελέτες στον **138** αποδείχτηκε ότι η cPLA₂ εμπλεκόταν στην παθογένεση της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (EAE), στο πειραματικό μοντέλο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας.¹⁰⁹ Επιπλέον, ο αναστολέας **138** της GIVA PLA₂ χρησιμοποιήθηκε στη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων σε πειράματα που εφαρμόστηκαν σε ποντίκια για τη νόσο Alzheimer.¹¹⁰ Άλλα παραδείγματα αναστολέων που εντάσσονται στη συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων είναι παλμιτοϋλοτριφθορομεθυλοκετόνη PACOCF₃¹¹¹ **139**, τα αντίστοιχα ανάλογα του γ-λινολενικού **140** και λινολεϊκού οξέος¹¹² **141** (Σχήμα 2.2.4).



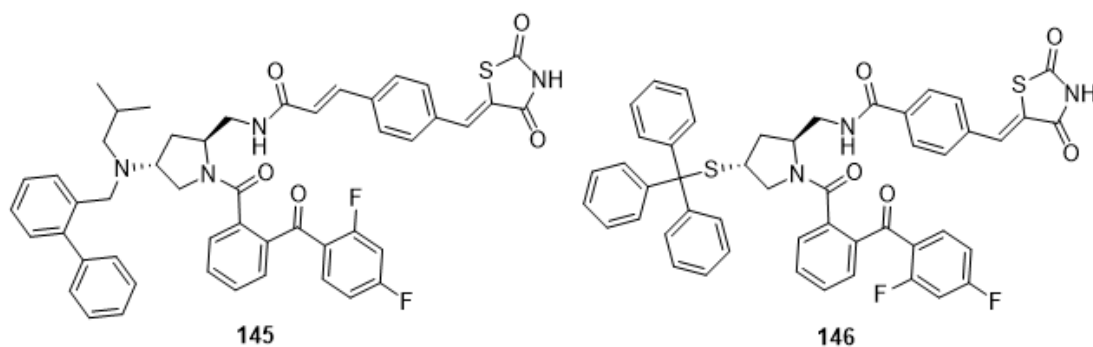
Σχήμα 2.2.4 Αναστολείς τριφθορομεθυλοκετόνης για GIVA PLA₂.

Το 2002, η εταιρία Bristol-Myers Squibb κατοχυρώνει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας μία σειρά αναστολέων της GIVA PLA₂ ενάντια σε φλεγμονώδεις ασθένειες. Οι αναστολείς ανήκουν στην κατηγορία των τριφθορομεθυλοκετονών με α και β -υποκατάσταση. Εμφανίζουν πολύπλοκες μοριακές δομές με πληθώρα χαρακτηριστικών ομάδων (Σχήμα 2.2.5). Ο αναστολέας BMS-229724 **143**, εμφανίζει ιδιαίτερα ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση κατά της δερματικής φλεγμονής.^{70,113}



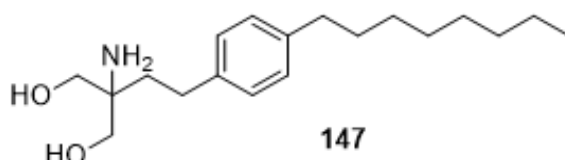
Σχήμα 2.2.5 Αναστολείς τριφθορομεθυλοκετόνης για GIVA PLA₂ της Bristol-Myers Squibb.

Το 1997, η ιαπωνική φαρμακευτική εταιρία Shionogi κατοχυρώνει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας μια σειρά από παράγωγα οξαζολιδινίου και θειαζολιδινίου. Ο αναστολέας **145** παρουσίαζε τη μεγαλύτερη δραστικότητα με IC₅₀=1.8 nM.¹¹⁴ Ένα χρόνο αργότερα εμφανίζεται ένας άλλος αναστολέας **146** με ισχυρότερη αλλά και αντιστρεπτή δράση IC₅₀=4.2 nM (Σχήμα 2.2.6).¹¹⁵



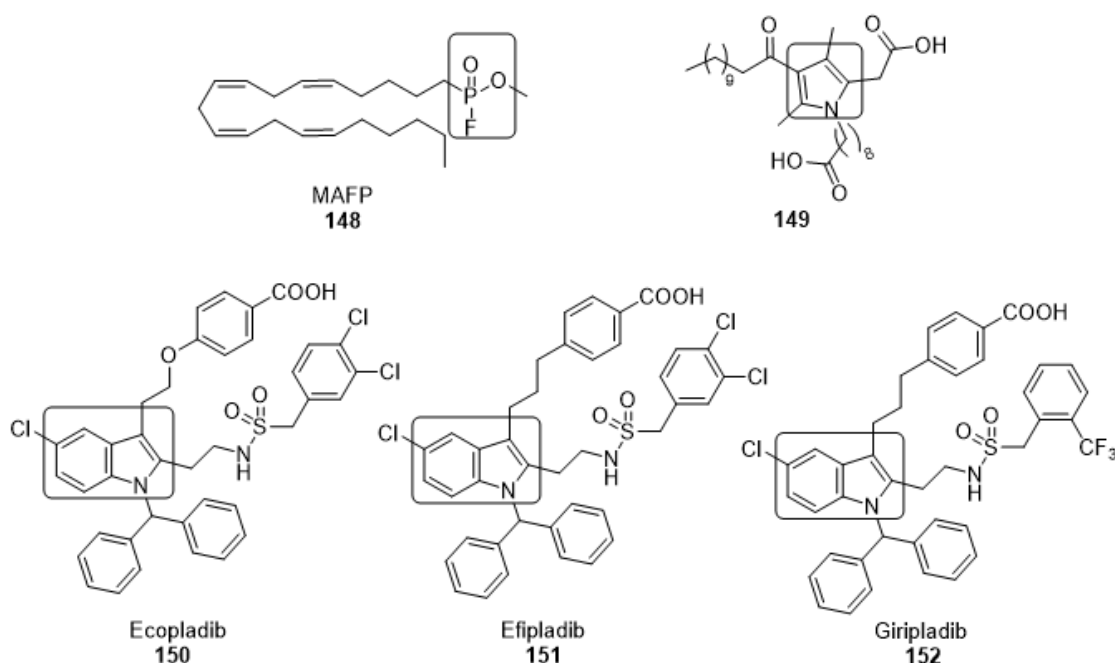
Σχήμα 2.2.6 Παράγωγα πυρρολιδίνης ως αναστολείς της GIVA PLA₂.

Το 2007, παρουσιάζεται το Fingolimod ή FTY720 **147**, ένας αναστολέας ο οποίος έχει εγκριθεί από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων (FDA). Χρησιμοποιείται ως φάρμακο κατά της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Σχήμα 2.2.7). Δρα αναστέλλοντας την έξοδο των λεμφοκυττάρων από τους λεμφικούς ιστούς ρυθμίζοντας τον υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1PR).¹¹⁶



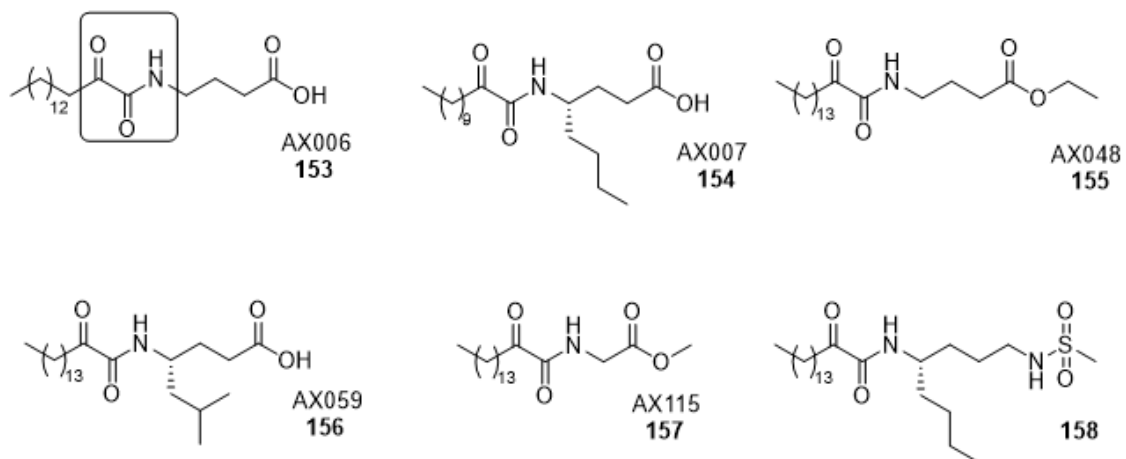
Σχήμα 2.2.7 Μοριακή δομή Fingolimod.

Τέλος, μία σειρά ανεξάρτητων μελετών έχουν αποδείξει πως φθοροφωσφονικοί εστέρες **148**¹¹⁷ υποκατεστημένα πυρρόλια **149**¹¹⁸ και παράγωγα ινδολίου **150**,¹¹⁹ **151**, **152**¹²⁰ εμφανίζουν εξαιρετική ανασταλτική δράση έναντι της GIVA PLA₂ με χαρακτηριστικότερα παραδείγματα τις προαναφερθείσες ενώσεις (Σχήμα 2.2.8). Ωστόσο, καμία δεν έχει καταφέρει να περάσει τη φάση II των κλινικών δοκιμών.



Σχήμα 2.2.8 Διάφοροι αναστολείς της GIVA PLA₂.

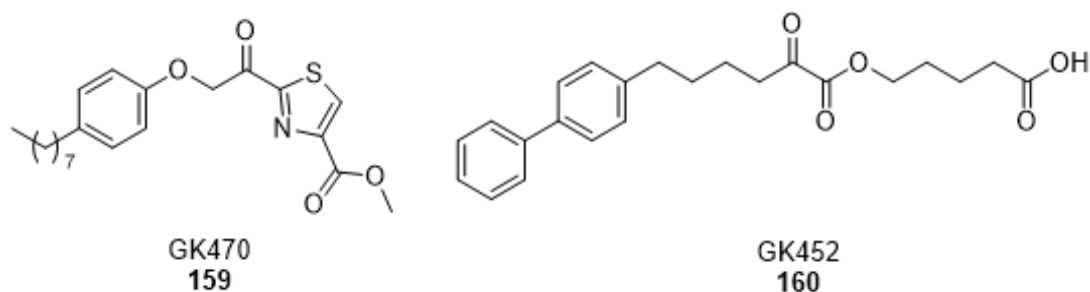
Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και η ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γεώργιου Κόκοτου συνέβαλαν στο σχεδιασμό και στη μελέτη μιας καινούριας ομάδας ενώσεων που μπορούσε να δράσει ως αναστολείς φωσφολιπασών A₂. Ειδικότερα, ενώσεις οι οποίες έφεραν στο μόριο τους, τη λειτουργική ομάδα του 2-οξοαμιδίου ανέστειλλαν τη δράση της GIVA cPLA₂. Οι αναστολείς (AX006) **153**, (AX007) **154** διαθέτουν δομή που στηρίζεται σε γ-αμινοξέα.¹²¹ Ο αναστολέας (AX048) **155** διαθέτει αντι-υπεραλγητική δράση, παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση της προσταγλανδίνης E₂.¹²² Ενώ, οι αναστολείς (AX059) **156**, (AX115) **157** θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία νευρολογικών ασθενειών.¹²³ Περαιτέρω μελέτες, απέδειξαν πως η ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα που διαθέτει το μόριο, δύναται να αντικατασταθεί από την βιοϊσοστερική ομάδα του σουλφοναμιδίου όπως συμβαίνει για παράδειγμα στον αναστολέα **158** (Σχήμα 2.2.9).¹²⁴



Σχήμα 2.2.9 Παράγωγα 2-οξοαμιδίου ως αναστολείς της GIVA PLA₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.

Μια ακόμα κατηγορία ενώσεων που διαθέτει ισχυρή ανασταλτική δράση κατά της GIVA cPLA₂ είναι τα κετο-θειαζόλια με σημαντικότερο παράδειγμα την ένωση GK470 **159**, η οποία κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Σε δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε αρθρικά κύτταρα, η ένωση **159** παρουσίαζε IC₅₀ = 0.6 μM και κατέστειλε την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος.¹²⁵ Επίσης, οι 2-οξο-εστέρες παρουσιάζουν ανασταλτική δράση έναντι των cPLA₂. Συγκεκριμένα, οι 2-οξο-εστέρες με μακριά αλειφατική αλυσίδα ή αρωματικό σύστημα που επιπλέον φέρουν μια ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα

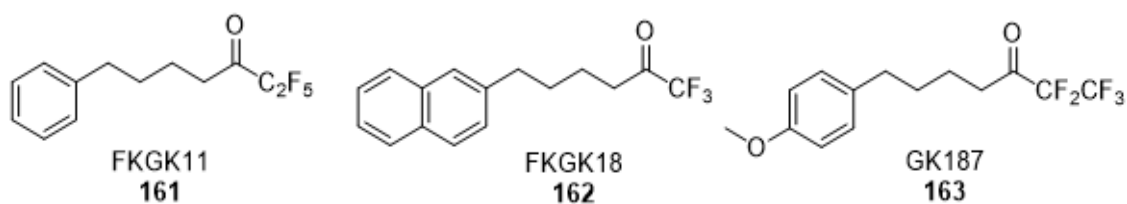
αποτελούν εκλεκτικούς και ισχυρούς αναστολείς της GIVA cPLA₂, χαρακτηριστικό παράδειγμα η ένωση GK452 **160**, η οποία παρουσίασε $\chi_1(50) = 0.000078$ (Σχήμα 2.2.10).¹²⁶



Σχήμα 2.2.10 Κετο-θειαζόλια και 2-οξο-εστέρες ως αναστολείς της GIVA cPLA₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.

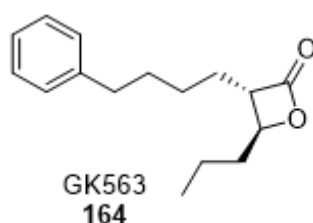
2.2.3. Αναστολείς ανεξάρτητων ιόντων Ca²⁺ φωσφολιπασών A₂ (Αναστολείς iPLA₂)

Γενικότερα, δεν έχουν πραγματοποιηθεί τόσο εκτεταμένες έρευνες για εύρεση αναστολέων αυτής της κατηγορίας φωσφολιπασών A₂ όσο για τις δύο προηγούμενες. Μία ομάδα ενώσεων οι οποίες αναστέλλουν μη εκλεκτικά τη GVIA iPLA₂ είναι παράγωγα 2-οξοαμιδίων, όπου η δομή ομοιάζει με τους εστέρες γ-αμινοξέων, όπως ο αναστολέας **155**¹²⁷ καθώς και τριφθορομεθυλοκετόνες, όπως οι AACOCF₃ **138** και PACOCF₃ **139**.¹²⁸ Στην προσπάθεια ανακάλυψης εκλεκτικών αναστολέων συνέβαλλε το Πανεπιστήμιο Αθηνών μέσω της ερευνητικής ομάδας του Γεώργιου Κόκοτου, εισάγοντας μια σειρά πολυφθοριωμένων κετονών¹²⁹ με σημαντικότερες τις ενώσεις FK GK11 **161**, FK GK18 **162** $\chi_1(50) = 0.0002$ ^{130,131} και FK187 **163**.¹³² Ο εκλεκτικός αναστολέας της GVIA iPLA₂ **161** εμφάνιζε $\chi_1(50) = 0.0073$ ενώ το παράγωγο του, ο αναστολέας FK187 **163** αποδείχτηκε ως ο πιο ισχυρός και εκλεκτικός με $\chi_1(50) = 0.0001$ έναντι της GVIA iPLA₂ (Σχήμα 2.2.11).



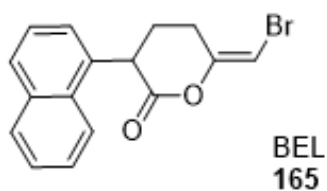
Σχήμα 2.2.11 Πολυφθοριωμένες κετόνες ως εκλεκτικοί αναστολείς της GVIA iPLA₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.

Η ίδια ερευνητική ομάδα, εισήγαγε μια νέα κατηγορία αναστολέων της GVIA iPLA₂ που έφεραν στο μόριο τους έναν υποκατεστημένο λακτονικό δακτύλιο. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια ερευνητική εργασία σύμφωνα με την οποία η λακτόνη GK563 **164** παρουσίασε εξαιρετική ανασταλτική δράση έναντι της GVIA iPLA₂. Επίσης, αναφέρεται ως ο ισχυρότερος αναστολέας που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής για τη συγκεκριμένη κατηγορία ενζύμων με IC₅₀ = 1 nM με εκλεκτικότητα 22.000 περισσότερο έναντι της GVIA iPLA₂ σε σχέση με την GIVA cPLA₂. Ακόμη, ο αναστολέας GK563 **164** βρέθηκε ότι προκαλεί την μείωση απόπτωσης των β-κυττάρων που προκαλούνται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και συμβάλει στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων ασθενειών για παράδειγμα ο διαβήτης τύπου 1 (Σχήμα 2.2.12).¹³³



Σχήμα 2.2.12 Οι β-λακτόνες ως πιθανοί αναστολείς των iPLA₂ που έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γ. Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.

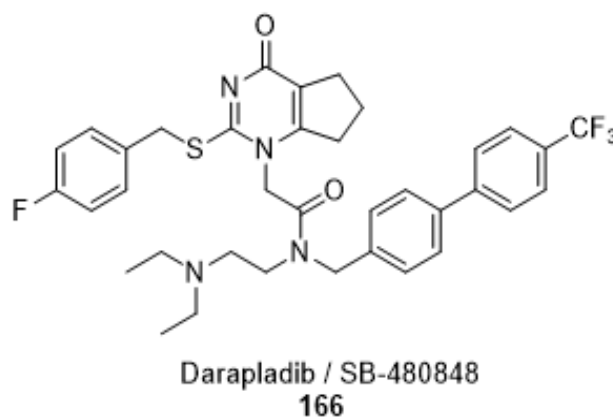
Ένας γνωστός αναστολέας της GVIA iPLA₂ είναι η βρωμοενολολακτόνη **165**. Ωστόσο, λόγω του ομοιοπολικού δεσμού που σχηματίζεται, είναι μη ανιστρεπτός. Αναστέλλει τη GIVA PLA₂ σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από αυτές που απαιτούνται για τις sPLA₂ και cPLA₂.⁷² Επίσης, είναι ικανή να αναστείλει και άλλα ένζυμα για παράδειγμα την μαγνήσιο-εξαρτώμενη φωσφατιδική φωσφοϋδρολάση (Σχήμα 2.2.13).¹³⁴



Σχήμα 2.2.13 Μοριακή δομή της βρωμοενολολακτόνης BEL.

2.2.4. Αναστολείς PAF ακετυλοϋδρολασών

Η λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A₂ ή Lp-PLA₂ αποτελεί σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκλήρυνση. Η υπερέκφραση της συμβάλλει στη δημιουργία φλεγμονής και τη συσσώρευση χοληστερόλης στις αρτηρίες. Επομένως, αποτέλεσε σημαντικός στόχος η εύρεση ενός ισχυρού αναστολέα της. Ο αναστολέας SB-480848 ή Darapladib **166** αποδείχτηκε ιδιαίτερα ισχυρός και εκλεκτικός για τη Lp-PLA₂ (Σχήμα 2.2.14).¹³⁵

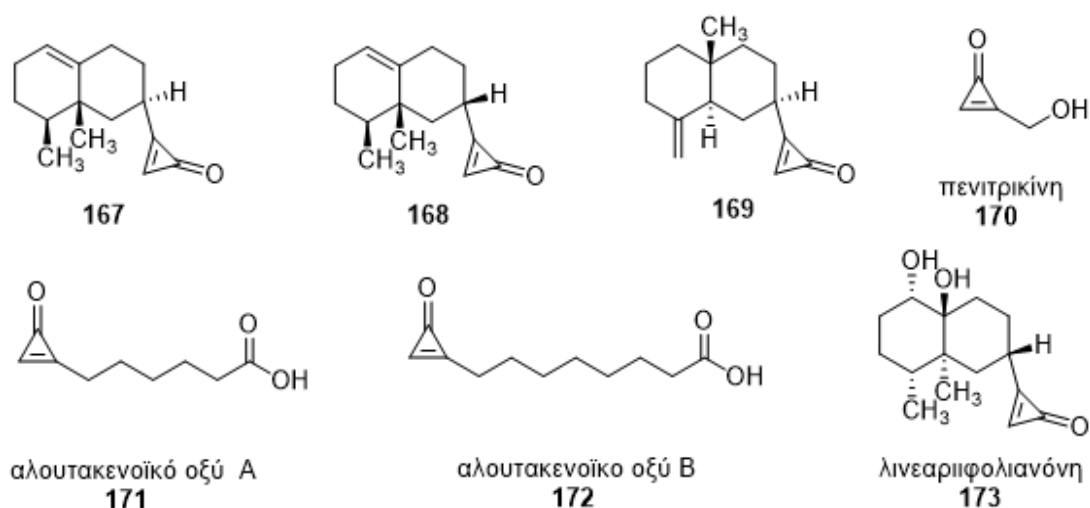


Σχήμα 2.2.14 Δομή του αναστολέα Darapladib.

2.3 Σύνθεση Κυκλοπροπενονών

2.3.1 Εισαγωγή

Οι κυκλοπροπενόνες είναι κυκλικές τριμελείς καρβονυλικές ενώσεις, με διπλό δεσμό μεταξύ των ανθράκων C-2 και C-3 του δακτυλίου. Είναι σταθερές αρωματικές ενώσεις¹³⁶ που διαθέτουν μεγάλη τάση δεσμών και υψηλή βασικότητα.¹³⁷ Μέχρι σήμερα, έχουν απομονωθεί ελάχιστα φυσικά προϊόντα που να διαθέτουν κυκλοπροπενόνες ως κεντρικό δομικό χαρακτηριστικό.¹³⁸ Παραδείγματα αποτελούν η πενιτρικίνη **170**,¹³⁹ το αλουτακενοϊκό οξύ A **171** και B **172**,¹⁴⁰ τα οποία έχουν τη δυνατότητα να αναστείλουν τον παράγοντα τρανσγλουταμινάσης XIIIa του πλάσματος. Οι ολικές συνθέσεις των **170** και **171-172** πραγματοποιήθηκαν από τους Nakamura¹⁴¹ και Kogen,¹⁴⁰ αντίστοιχα. Ενώ πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε η ολική σύνθεση της λινεαριφολιανόνη/lineariifolianone,¹⁴² ενός φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε από το ανθοφόρο φυτό του γένους *Inula lineariifolia* **173** (Σχήμα 2.3.1).¹⁴³



Σχήμα 2.3.1 Μοριακές δομές κυκλοπροπενονών σε φυσικά προϊόντα.

Η σύνθεση κυκλοπροπενονών έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών, εξαιτίας των χημικών ιδιοτήτων που διαθέτει ο υποκατεστημένος τριμελής δακτύλιος, αλλά και των βιολογικών τους εφαρμογών. Συγκεκριμένα, αξιοποιούνται στη βιοορθογωνική σήμανση φωσφινών,¹⁴⁴ στην επιλεκτική επισήμανση βιομορίων, όπως το RNA¹⁴⁵ και στην αναστολή πρωτεασών.¹⁴⁶ Επιπλέον, οι κυκλοπροπενόνες έχουν χρησιμοποιηθεί ως φάρμακα για τη θεραπεία των κονδυλωμάτων¹⁴⁷ και χρόνιας αλωπεκίας.¹⁴⁸

2.3.2 Μέθοδοι συνθέσεις κυκλοπροπενονών

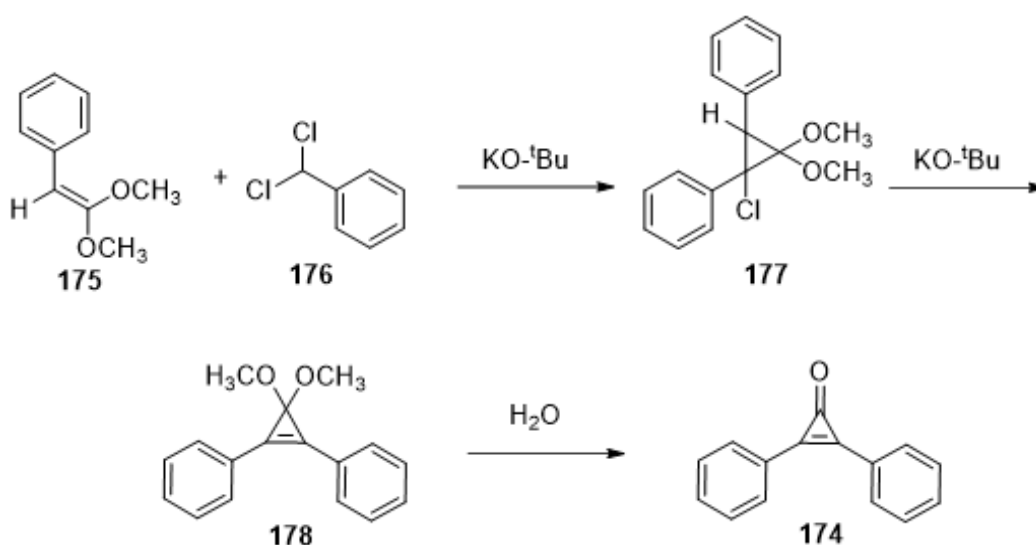
Το 1959, ο Breslow συνέθεσε το πρώτο μόριο που εντάσσεται στη συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων, τη διφαίνυλο κυκλοπροπενόνη **174**.¹⁴⁹ Έκτοτε, μια σειρά παραγώγων κυκλοπροπενίου έχουν παρασκευαστεί. Ειδικότερα, η σύνθεση κυκλοπροπενονών μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω δύο κύριων συνθετικών οδών. Η πρώτη περιλαμβάνει την υδρόλυση 3,3-διυποκατεστημένων παραγώγων κυκλοπροπενίου, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει το κλείσιμο δακτυλίου α,α -διβρωμιωμένων κετονών.

Σύνθεση κυκλοπροπενονών μέσω υδρόλυση 3,3-διυποκατεστημένων παραγώγων τους

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν αντιδράσεις στις οποίες 3,3-διυποκατεστημένα παράγωγα κυκλοπροπενίου υφίστανται υδρόλυση, προκειμένου να παραχθεί η επιθυμητή κυκλοπροπενόνη. Ωστόσο, μόνο αλογόνα ή αλκόξυ ομάδες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκαταστάτες των συγκεκριμένων παραγώγων. Η κατηγορία αυτή υποδιαιρείται σε τρεις υποκατηγορίες, οι οποίες περιγράφονται στη συνέχεια.

Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω ακεταλικών ενδιαμέσων

Η ακόλουθη πορεία ήταν η πρώτη που εφαρμόστηκε και εισήχθη από το Breslow.¹⁴⁹ Χρησιμοποιώντας φαινυλοχλωροκαρβένιο πραγματοποίησε αντίδραση προσθήκης στον ενολικό αιθέρα **175**, παράγοντας το κυκλοπροπάνιο **177**. Ύστερα, με προσθήκη βάσης λαμβάνει χώρα η απόσπαση ενός μορίου υδροχλωρίου και ο σχηματισμός του διπλού δεσμού. Τέλος, σε υδατικές συνθήκες, υδρολύεται η ακετάλη **178** και σχηματίζεται η διφαινύλο κυκλοπροπενόνη **174** (Σχήμα 2.3.2).

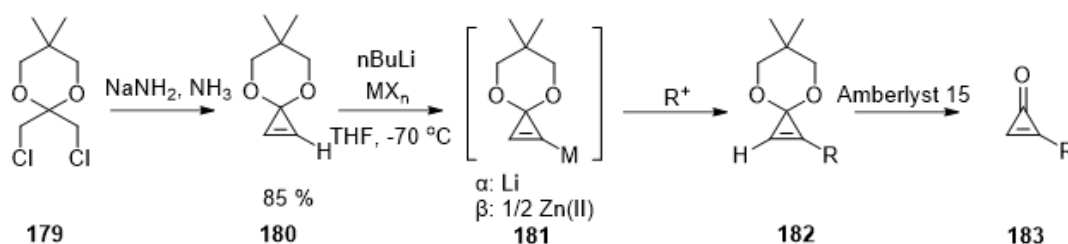


Σχήμα 2.3.2 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω ακεταλικών ενδιαμέσων.

Επιπλέον, προτάθηκε η αντίδραση μεταλλο-υποκατεστημένων κυκλοπροπενικών ακεταλών με ηλεκτρονιόφιλα για το σχηματισμό υποκατεστημένων κυκλοπροπενονών. Πιο συγκεκριμένα, η κυκλοποιημένη ακετάλη **180** μπορεί να παραχθεί από την ακετάλη **179**, μέσω δύο διαδοχικών αποσπάσεων υδραλογόνου με απόδοση 85%. Έπειτα, η ακετάλη **180** αντιδρά με το μεταλλικό ιόν σχηματίζοντας, σχεδόν ποσοτικά, το ασταθές ενδιάμεσο **181**. Ακολουθεί ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη, παράγοντας την ένωση **182**, η οποία υδρολύεται, σχηματίζοντας την κυκλοπροπενόνη **183** σε καλή ολική απόδοση. Αναλόγως το ηλεκτρονιόφιλο που θα αντιδράσει, επιλέγεται το κατάλληλο μεταλλικό ιόν για το σχηματισμό του ενδιαμέσου **181**. Στην περίπτωση όπου το ηλεκτρονιόφιλο είναι μια αλκυλο-ομάδα, χρησιμοποιείται

λίθιο στο στάδιο της μεταλλίωσης ενώ για άρυλο ή ολεφίνο-ομάδες, προτιμότερο είναι να χρησιμοποιηθεί το ιόν ψευδαργύρου. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι η μεταλλίωση και η ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη έδιναν καλύτερες αποδόσεις παρουσία του προσθέτου εξαμεθυλοφωσφορικού τριαμιδίου (HMPA), καθώς σταθεροποιούσε το ενδιάμεσο **181** (Σχήμα 2.3.3).

Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί και για την παραγωγή 2,3-διυποκατεστημένων κυκλοπροπενονών, εφόσον χρησιμοποιηθεί ως πρώτη ύλη η ένωση **182**.^{150,151}

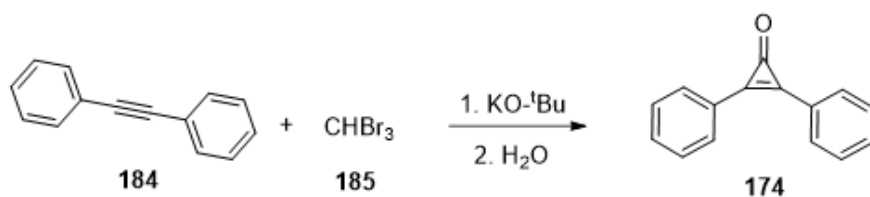


Σχήμα 2.3.3 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με μέταλλο-υποκατεστημένες κυκλοπροπενικές ακετάλες.

Επίσης, με τη συγκεκριμένη πορεία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της πενιτρικίνης **170**, ενός φυσικού προϊόντος που χρησιμοποιείται ως αντιβιοτικό στη βέλτιστη μέχρι εκείνη τη στιγμή ολική απόδοση 71%.¹⁵¹

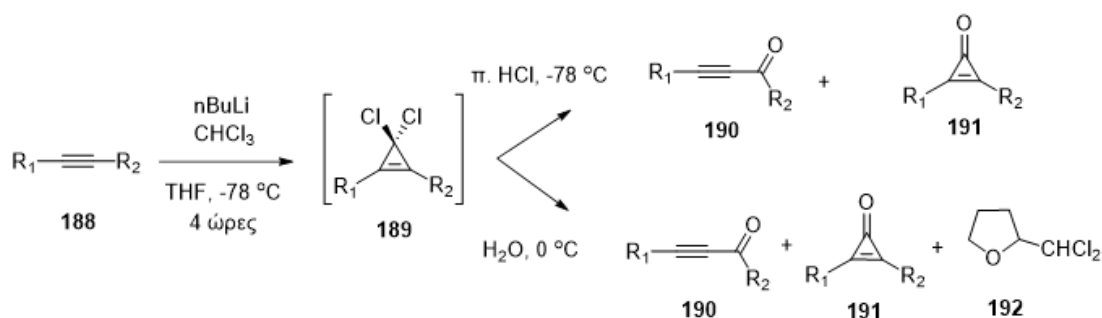
Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω προσβολής διαλογονοκαρβενίου

Αυτή η μέθοδος είναι απλούστερη και στηρίζεται στην προσβολή ενός διαλογονοκαρβενίου σε αλκίνιο. Τα ενδιάμεσα προϊόντα είναι συνήθως μη απομονώσιμα στις συνθήκες αντίδρασης. Ωστόσο, το τελικό προϊόν μπορεί να απομονωθεί ύστερα από την υδρόλυση του ενδιαμέσου. Παράλληλα με το Breslow, ο Volpin επιχείρησε τη σύνθεση της διφαίνυλο κυκλοπροπενόνης **174**, έχοντας ως πρώτες ύλες διφαινυλακετυλένιο **184** και βρωμοφόρμιο **185**.¹⁵² Παρουσία *tert*-βουτόξυ καλίου σχηματίζεται το διβρωμοκαρβένιο, το οποίο προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα του τριπλού δεσμού και ακολουθεί η υδρόλυση του ενδιαμέσου (Σχήμα 2.3.4).



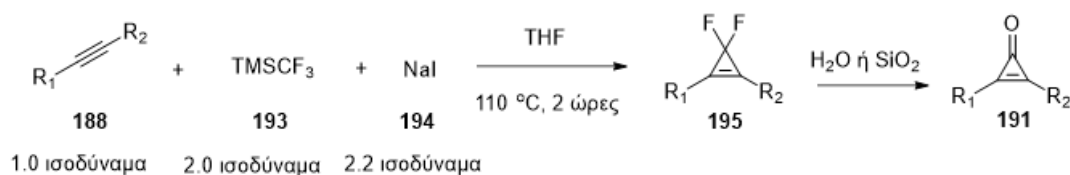
Σχήμα 2.3.4 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με τις συνθήκες του Volpin.

Μια παρόμοια προσέγγιση, ήταν η χρήση τριχλωρομέθυλο λιθίου **186**, ως πηγή διχλωροκαρβενίου για το σχηματισμό διχλωροκυκλοπροπενίων. Αναλυτικότερα, το τριχλωρομέθυλο λίθιο **186**, μπορεί να παραχθεί κατά τη διάρκεια της αντίδρασης του *n*-βούτυλο λιθίου με το χλωροφόρμιο. Επομένως, είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί η προσβολή του διχλωροκαρβενίου **187** στον τριπλό δεσμό του αλκινίου **188**, προκειμένου να επέλθει το κλείσιμο του τριμελούς δακτυλίου και η παραγωγή του διχλωροκυκλοπροπενίου **189**.¹⁵³ Όπως αποδείχτηκε, οι συνθήκες που χρησιμοποιούνταν στο στάδιο της υδρόλυσης του διχλωροκυκλοπροπενίου **189**, καθόριζαν τα προϊόντα που λαμβάνονταν. Όταν η υδρόλυση πραγματοποιούνταν με χρήση υδατικού διαλύματος ή αραιού βασικού διαλύματος στους 0 °C, σχηματίζονταν η ένωση **190** ως κύριο προϊόν,^{153,154} ενώ με όξινη υδρόλυση στους -78 °C, προτιμούνταν η παραγωγή κυκλοπροπενόνης **191**.^{153,155} Επιπλέον, όταν η υδρόλυση πραγματοποιούνταν στους 0 °C, λαμβανόταν η ένωση **192**, ως παραπροϊόν από την αντίδραση του διχλωροκαρβενίου με το τετραυδροφουράνιο που είναι ο διαλύτης της αντίδρασης. Αντιθέτως, στην όξινη υδρόλυση, η ένωση **192** ήταν δύσκολα ανιχνεύσιμη.¹⁵⁵ Η παραλλαγή αυτή, βρίσκει πρακτική εφαρμογή κυρίως σε εσωτερικά και ακραία αλειφατικά αλκίνια (Σχήμα 2.3.5).^{155,156}



Σχήμα 2.3.5 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με προσβολή διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό ενός αλκινίου.

Τέλος, η [2+1] αντίδραση κυκλοπροσθήκης για το σχηματισμό διαλογονοκυκλοπροπενίου μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταξύ ενός αλκινίου και ενός διφθοροκαρβενίου. Τα διφθοροκαρβένια αποτελούν σταθερότερες και συνεπώς λιγότερο δραστικές μορφές καρβενίων συγκριτικά με άλλα αλογονοκαρβένια, λόγω της αλληλεπίδρασης των ηλεκτρονίων του φθορίου με τον άνθρακα του καρβενίου. Ως πηγή του διφθοροκαρβενίου, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η προσβολή στον τριπλό δεσμό του αλκινίου, χρησιμοποιείται η ένωση **193**. Οι συγκεκριμένες συνθήκες σύνθεσης διφθοροκυκλοπροπενίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλο εύρος υποστρωμάτων. Ειδικότερα, οι συνθήκες χρησιμοποιούνται σε ακραία, αλλά και εσωτερικά αλκίνια, με άρυλο ή άλκυλο υποκαταστάτες, λαμβάνοντας προϊόντα σε εξαιρετικές αποδόσεις (68-99%).¹⁵⁷ Έπειτα, το δραστικό διφθοροκυκλοπροπένιο υδρολύεται σε υδατικό περιβάλλον είτε ύστερα από διήθηση σε διοξείδιο του πυριτίου,^{144c} παράγοντας τελικά την επιθυμητή κυκλοπροπενόνη (Σχήμα 2.3.6).^{144a, 158}

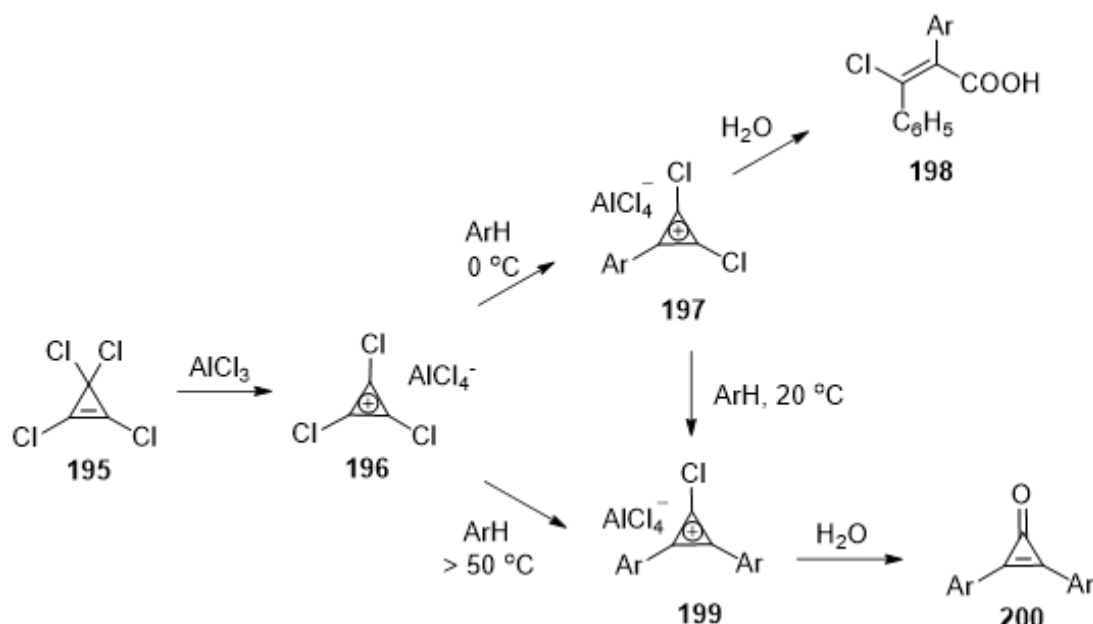


Σχήμα 2.3.6 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών με προσβολή διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό ενός αλκινίου.

Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω αντίδρασης Friedel-Crafts

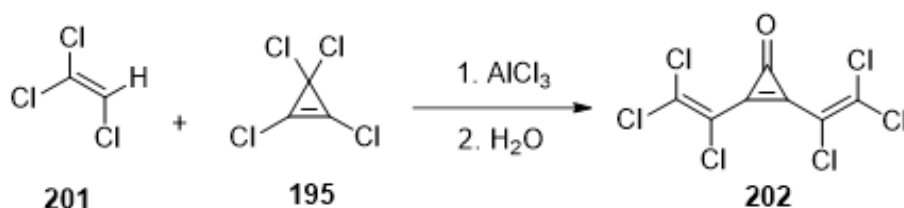
Μια εναλλακτική μέθοδος σχηματισμού κυκλοπροπενονών ενώ το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται μέσω αντίδρασης, ακολουθούμενη από μια αντίδραση υδρόλυσης.¹⁵⁹ Αναλυτικότερα, το αλάτι **196** μέσω μιας αντίδρασης Friedel-Crafts με ένα άρυλο παράγωγο, οδηγείται στο μονοϋποκατεστημένο άλας **197** ή στο διυποκατεστημένο άλας **199**, αναλόγως με τη θερμοκρασία που λαμβάνει χώρα η αντίδραση. Η ένωση **198** μπορεί να παραχθεί από

απευθείας υδρόλυση της ένωσης **197**.¹⁶⁰ Ενώ, η ένωση **197** μπορεί επίσης να οδηγήσει μέσω μιας ακόμη αντίδρασης Friedel-Crafts στην ένωση **199**,¹⁶¹ η οποία με τη σειρά της, υδρολύεται ταχύτατα προς το κυκλοπροπένιο **200** (Σχήμα 2.3.7).^{160, 162}



Σχήμα 2.3.7 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών μέσω αντίδρασης Friedel-Craft.

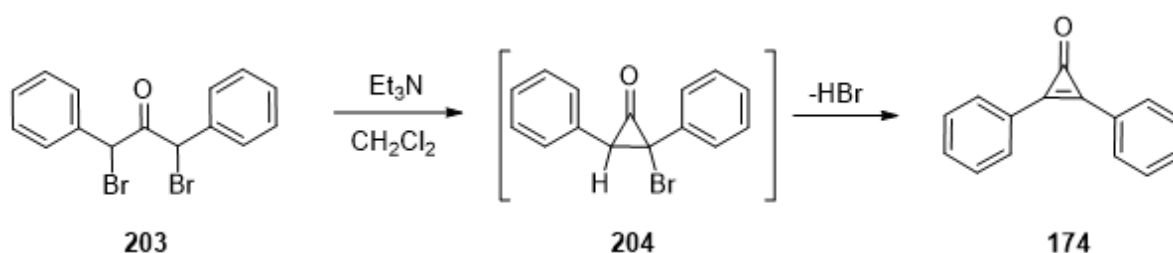
Ένα άλλο παράδειγμα της μεθόδου αποτελεί η αντίδραση του 1,1,2-τρίχλωρο αιθανίου **201** με το τετραχλωροκυκλοπροπένιο **195** παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου για την παραγωγή κυκλοπροπενίου. Το προϊόν **202** λαμβανόταν σε απόδοση 47%.¹⁶³ Όμως, όταν επιχειρήθηκε η εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας στην περίπτωση του *cis*- και *trans*-1,2-δίχλωρο αιθυλενίου, τα προϊόντα λαμβάνονταν σε αποδόσεις 17% και 5%, αντίστοιχα. Ενώ, στην περίπτωση του τετραχλώρο αιθυλενίου, δεν παρατηρήθηκε προϊόν (Σχήμα 2.3.8).



Σχήμα 2.3.8 Σχηματισμός κυκλοπροπενονών από τετραχλωροκυκλοπροπένια.

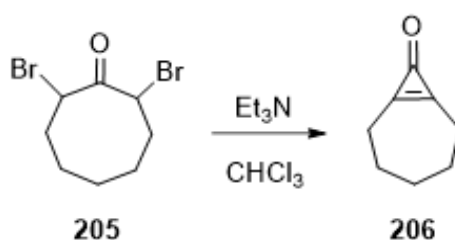
Σύνθεση κυκλοπροπενονών μέσω κλεισίματος δακτυλίου α,α-διβρωμιωμένων κετονών.

Αυτή η κατηγορία είναι η πιο γενικευμένη και αποτελεσματική, αποτελεί παραλλαγή της αντίδρασης Favorskii και περιλαμβάνει το κλείσιμο δακτυλίου με την ταυτόχρονη απόσπαση υδροβρωμίου. Ως πρώτες ύλες επιλέγονται α,α-διβρωμιωμένες κετόνες **203**, οι οποίες κατεργάζονται με τριαιθυλαμίνη προκειμένου να αποσπαστεί ένα μόριο υδροβρωμίου και να παραχθεί το ενδιάμεσο **204**. Επιπλέον απώλεια μορίου υδροβρωμίου οδηγεί τελικά στη σύνθεση του κυκλοπροπενίου **174** (Σχήμα 2.3.9).¹⁶⁴



Σχήμα 2.3.9 Σύνθεση κυκλοπροπενίων από α,α-διβρωμιωμένες κετόνες.

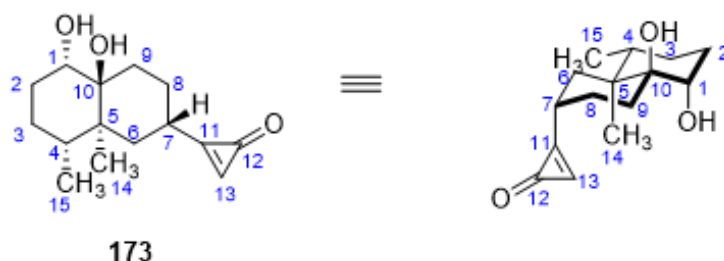
Επεκτείνοντας τη μεθοδολογία, είναι δυνατό να συντεθούν πολυπλοκότερες δομές οι οποίες στο μόριο τους να διαθέτουν συμπυκνωμένους δακτυλίους (Σχήμα 2.3.10).^{164a}



Σχήμα 2.3.10 Σύνθεση συμπυκνωμένων δακτυλίων μέσω απόσπασης μορίων υδροβρωμίου.

2.3.3 Σύνθεση της (+)-Λινεαριφολιανόνης

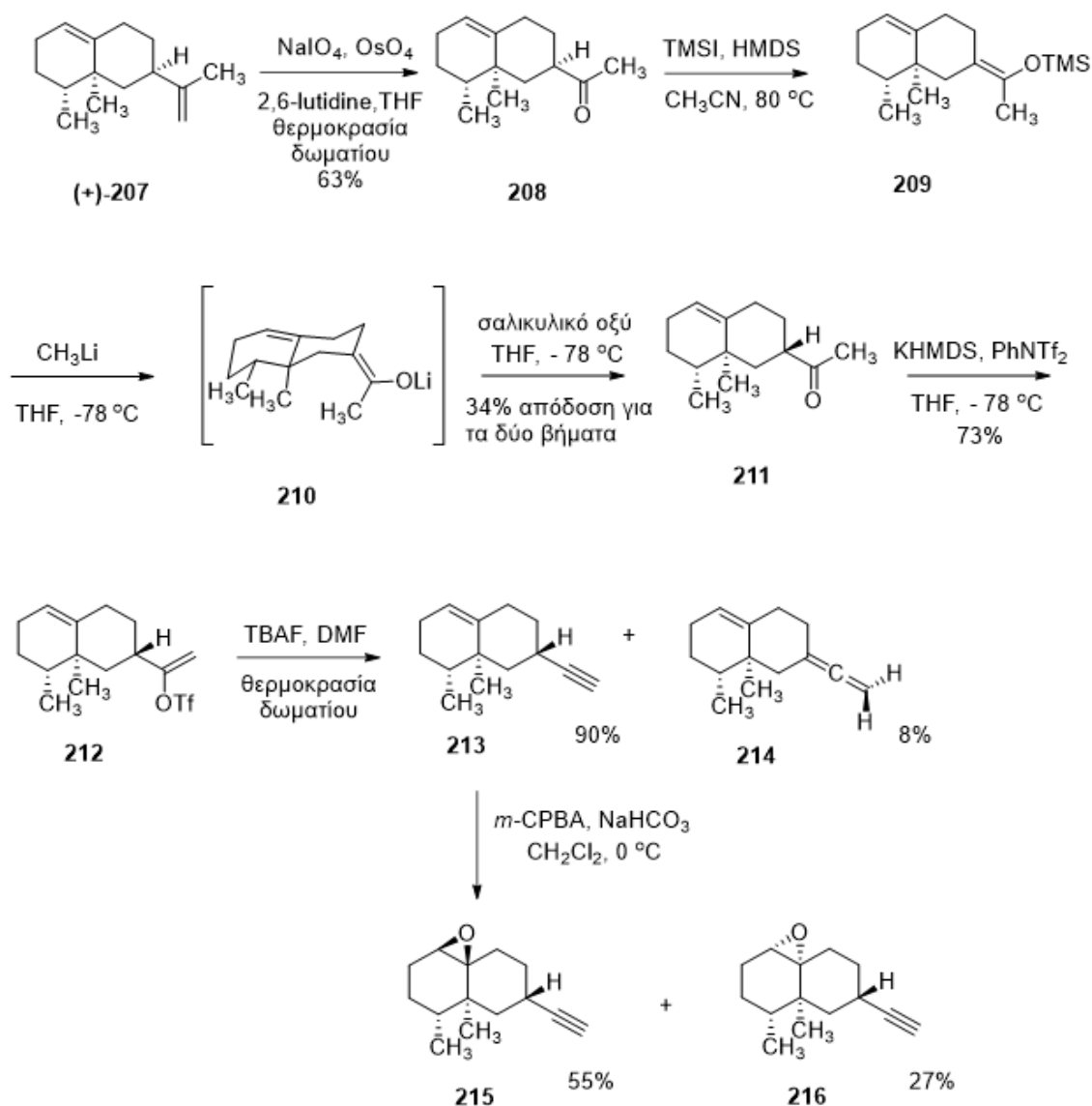
Η λινεαριφολιανόνη **173**, αποτελεί ένα φυσικό προϊόν το οποίο απομονώθηκε το 2010, από το φυτό *Inula linearifolia*.¹⁶⁵ Φυτά του γένους *Inula* διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.¹⁶⁶ Επίσης, το μόριο της λινεαριφολιανόνης **173**, διαθέτει ένα συμπυκνωμένο σύστημα δύο δακτυλίων, μια κυκλοπροπενόνη ως υποκαταστάτη και πέντε στερεογονικά κέντρα, εκ των οποίων τα τέσσερα είναι διαδοχικά. Επομένως, η εναντιοεκλεκτική της σύνθεση φαντάζει ιδιαίτερα απαιτητική (Σχήμα 2.3.11).



Σχήμα 2.3.11 Μοριακή δομή της λινεαριφολιανόνης **173**.

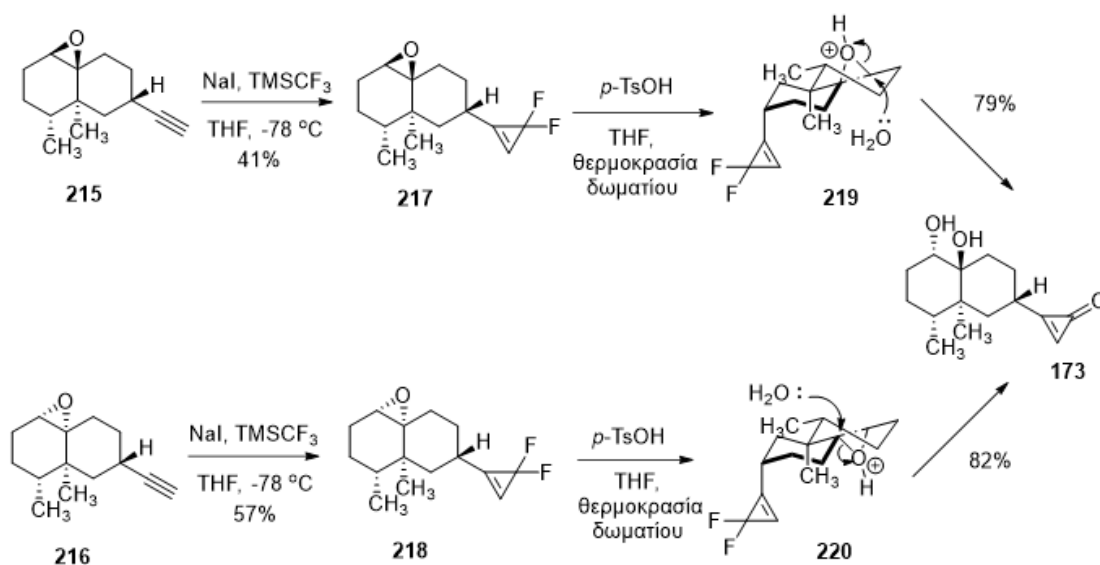
Το 2019, πραγματοποιήθηκε η ολική σύνθεση της (+)-λινεαριφολιανόνης **173**.¹⁴² Ξεκινώντας από την εμπορικά διαθέσιμη ένωση (+)-βαλενκίνη/ (+)-valencene **(+)-207**, υπό συνθήκες Lemieux-Johnson¹⁶⁷ πραγματοποιείται χημειοεκλεκτικά η οξείδωση του εξωκυκλικού ακραίου άνθρακα του διπλού δεσμού, ενώ δεν παρατηρείται οξείδωση στους ολεφινικούς άνθρακες που βρίσκονται εντός του δακτυλίου. Από την καταλυόμενη οξείδωση με όσμιο παραλαμβάνεται η κετόνη **208**, η οποία αποτελεί ένα φυσικό προϊόν.¹⁶⁸ Προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή στερεοχημεία του C-7, ακολούθησε η επιμερίωση του σχηματίζοντας τον σίλυλο ενολικό αιθέρα **209**, κατεργασία με μέθυλο λίθιο σε χαμηλή θερμοκρασία οδήγησε στην ένωση **210**, η οποία αποτελεί το θερμοδυναμικό προϊόν της αντίδρασης. Κατόπιν, με προσθήκη σαλικυλικού οξέος, πραγματοποιήθηκε πρωτονίωση και παραλαβή του κινητικού προϊόντος **211** ως το μόνο συντιθέμενο διαστερομερές. Η εκλεκτική πρωτονίωση από το πάνω μέρος του επιπέδου, οφείλεται στην στερεοχημική

παρεμπόδιση που δημιουργήσε ο ογκώδης υποκαταστάτης του C-7, ο οποίος, ήταν τοποθετημένος στην κάτω μεριά του επιπέδου. Έπειτα στην ένωση **211**, προστίθεται δι(τριμεθυλοσίλυλο)αμίδιο (KHMDS), παράγοντας ενολικό εστέρα και με περαιτέρω κατεργασία την ένωση **212**. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ο σχηματισμός του ακραίου τριπλού δεσμού υπό τις συνθήκες που εφάρμοσε ο Mori, παραλαμβάνοντας την ένωση **213**, ως κύριο προϊόν με απόδοση 90%. Εποξειδωση της **213**, οδηγεί στις διαστερομερείς ενώσεις **215** και **216**. Η ένωση **215** αποτέλεσε το κύριο συντιθέμενο διαστερομερές, λόγω της προσβολής από το λιγότερο παρεμποδισμένο επίπεδο) (Σχήμα 2.3.12).



Σχήμα 2.3.12 Επιμερίωση του στερεογονικού κέντρου C-7 και σχηματισμός διαστερομερών εποξειδίων.

Τα δύο διαστερομερή διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης. Οι ενώσεις **215** και **216** κατεργάστηκαν ξεχωριστά, προκειμένου να παραχθούν τα διφθοροκυκλοπροπένια **217** και **218** αντίστοιχα, μέσω μιας αντίδρασης [2+1]-κυκλοπροσθήκης μεταξύ του αλκινίου και του διφθοροκαρβενίου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι και οι δύο ενώσεις, ύστερα από πυρηνόφιλη προσβολή του νερού στον άνθρακα του εποξειδίου και την όξινη υδρόλυση του διφθοροκυκλοπροπενίου παρείχαν την *trans*-διόλη **173** (Σχήμα 2.3.13).¹⁴²



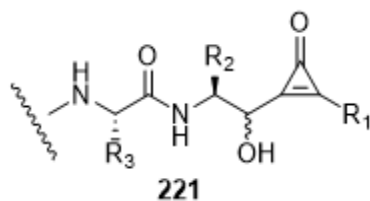
Σχήμα 2.3.13 Διάνοιξη εποξειδίου για την παραγωγή της **173**.

Η πυρηνόφιλη προσβολή από το νερό στην ένωση **220** πραγματοποιήθηκε όπως αναμενόταν στο περισσότερο υποκατεστημένο άνθρακα C-10. Ωστόσο, στην ένωση **219** παρατηρήθηκε το αντίθετο και η πυρηνόφιλη προσβολή πραγματοποιήθηκε στον C-1.¹⁴² Η εξήγηση μπορεί να δοθεί από τον κανόνα Fürst-Plattner,^{169,170} όπου αναφέρει ότι υπάρχει κινητική προτίμηση στο σχηματισμό του *trans*-διαξονικού προϊόντος κατά τη διάνοιξη του εποξειδίου ή άλλων τριμελών δακτυλίων που βρίσκονται πάνω σε κυκλοεξάνιο. Ειδικότερα, αυτό συμβαίνει διότι η μεταβατική κατάσταση βρίσκεται χαμηλότερα ενεργειακά εξαιτίας μικρότερης στρέβλωσης του εξαμελούς δακτυλίου.¹⁴²

2.3.4 Βιολογική δράση των κυκλοπροπενονών

Η Alopecia areata αποτελεί μια συνήθης μορφή αλωπεκίασης, η οποία εμφανίζεται σε άτομα ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας. Δεν προκαλεί ουλές, αλλά παρατηρείται η πτώση τριχών σε περιοχές της κεφαλής, ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (Alopecia totalis) ή το σώμα (Alopecia universalis). Η Alopecia areata θεωρείται πως αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο εμπλέκονται άμεσα αντιγόνα των Τ-λευκοκυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού (HLA) και συνδέεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και η θεραπεία της αποτελεί ένα δύσκολο εγχείρημα. Ένας πιθανός τρόπος αντιμετώπισης της είναι η χρήση τοπικών ευαισθητοποιητών, όπως η διφαίνυλο κυκλοπροπενόνη (DPCP) **174**, η οποία προκαλεί αλλεργική δερματίτιδα εξ'επαφής. Ύστερα από την διέγερση της περιοχής, παρατηρείται η αναγέννηση των τριχών. Η συγκεκριμένη θεραπεία απαιτεί μια σειρά επαναλήψεων και απεδείχθη ιδιαίτερα αποτελεσματική, ακόμα και σε σοβαρές περιπτώσεις χρόνιας αλωπεκίασης, προκαλώντας μερική ή ολική αναγέννηση μαλλιών στο τριχωτό της κεφαλής.¹⁷¹ Η χρήση της **174**, έχει ως πιθανές παρενέργειες το οίδημα στη περιοχή του κρανίου ή του προσώπου, τον κνησμό, την ανάπτυξη λεύκης και τη λεμφαδενοπάθεια.¹⁷²

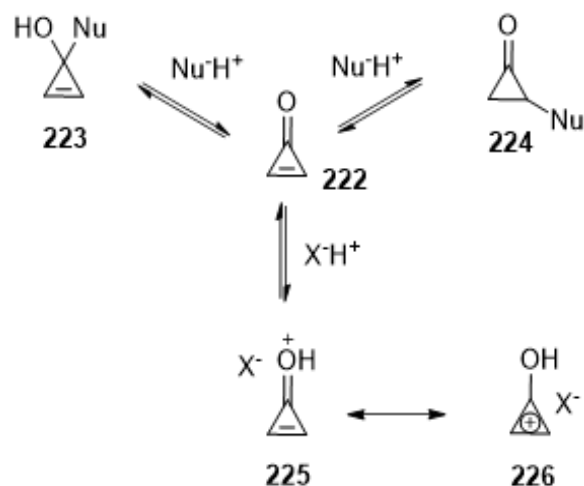
Επίσης παράγωγα κυκλοπροπενόνης, όπως οι πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνες **221**, αρχικά θεωρήθηκε ότι συμπεριφέρονται ως εκλεκτικοί και αντιστρεπτοί αναστολείς κυστεΐνο-πρωτεασών.^{146a,173} Το 2003, ύστερα από περαιτέρω μηχανιστικές μελέτες, αποδείχτηκε ότι μπορούν να δράσουν ως μη αντιστρεπτοί αναστολείς της.^{146d} Ειδικότερα, οι πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνες **221** διαθέτουν μια αναγνωριστική περιοχή, με την οποία παρουσιάζουν εκλεκτικότητα σε συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων ενώ παράλληλα, αναστέλλουν στερεοεκλεκτικά ορισμένα ένζυμα της κατηγορίας (Σχήμα 2.3.14).



Σχήμα 2.3.14 Μοριακή δομή μιας πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνης.

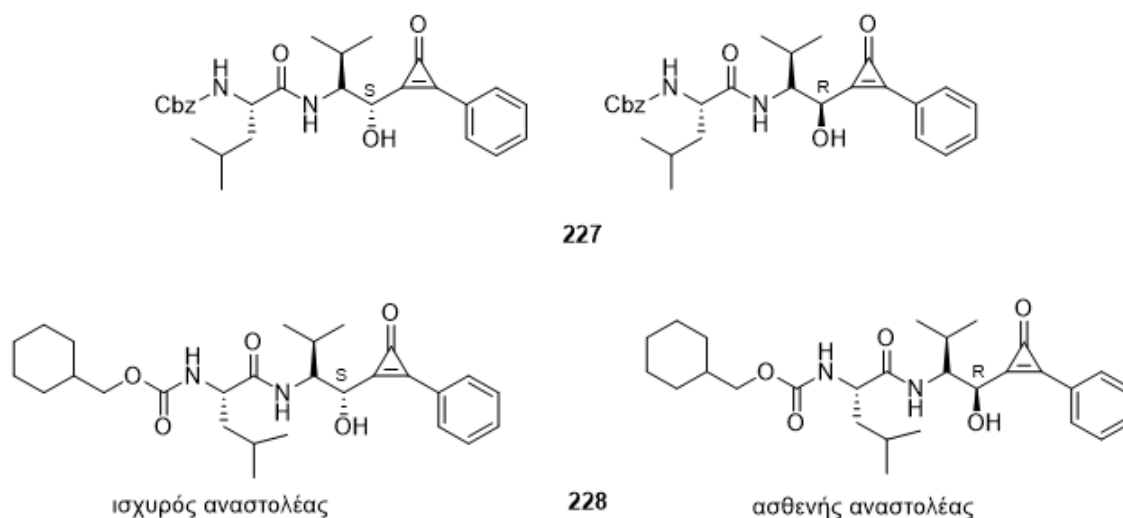
Επίσης, οι πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνες **221** έχουν μια δραστική περιοχή, στην οποία πραγματοποιούνται διάφορες χημικές τροποποιήσεις. Μέσω μηχανιστικών αναλύσεων της αναστολής της *m*-καλπαΐνης, η οποία ανήκει στην οικογένεια πρωτεασών της κυστεΐνης, διαπιστώθηκε ότι οι πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνες αποτελούν πλήρως αντιστρεπτούς ανταγωνιστικούς αναστολείς. Ωστόσο, δεν παρουσίασαν ανασταλτική δράση σε πρωτεάσες σερίνης και ασπαρτικού.¹⁷³

Οι κυκλοπροπενόνες είναι ηλεκτρονιόφιλες και βασικές ενώσεις, μπορούν να πραγματοποιηθεί πυρηνόφιλη προσβολή είτε σε ένα από τους ολεφινικούς άνθρακες, είτε στον καρβονυλικό άνθρακα. Επιπλέον, η πρωτονίωση του οξυγόνου του καρβονυλίου οδηγεί στο αρωματικό κατιόν **226**. Οι προαναφερθείσες αντιδράσεις μπορούν να λάβουν χώρα στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, όπου η καταλυτική κυστεΐνη μπορεί να προστεθεί στο διπλό δεσμό του κυκλοπροπενίου ή να προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα, ενώ έχει αποδειχτεί από πειραματικές και υπολογιστικές μελέτες ότι η πρωτονίωση που πραγματοποιείται στο ενεργό κέντρο της πρωτεάσης της κυστεΐνης, παράγει ένα ουδέτερο πρωτονιωμένο τετραεδρικό ενδιάμεσο. Κατά συνέπεια, ο πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνικος αναστολέας, ύστερα από πρωτονίωση στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, θα οδηγήσει στο σχηματισμό ενός αρωματικού υδροξυκυκλοπροπενικού κατιόντος (Σχήμα 2.3.15). Οι παραπάνω αντιδράσεις πραγματοποιούνται με αντιστρεπτό τρόπο. Διαφορετικά, μια πεπτιδύλο κυκλοπροπενόνη μπορεί να δράσει ως αντιστρεπτός αναστολέας και να προσδεθεί στο ενεργό κέντρο δίχως κάποια τροποποίηση.



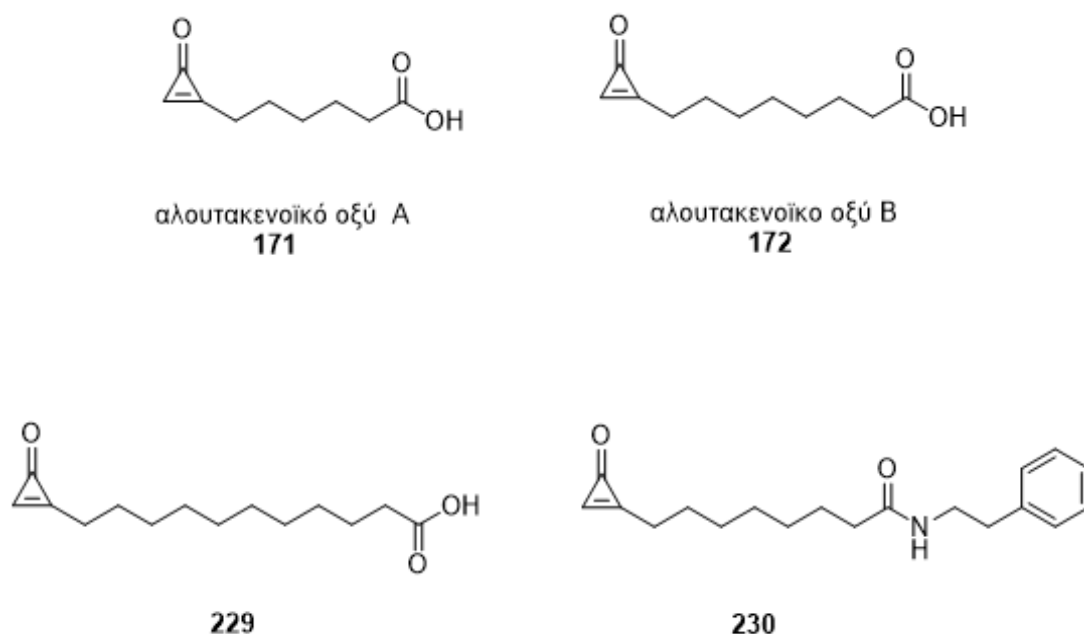
Σχήμα 2.3.15 Πιθανές χημικές αντιδράσεις στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.

Η παπαΐνη είναι μια πρωτεάση η οποία ανήκει στην οικογένεια των πρωτεασών της κυστεΐνης και η ένωση **227**, αποτελεί έναν αναστολέα της. Η αναστολή πραγματοποιείται το πιθανότερο με μη αντιστρεπτό τρόπο. Μέσω μηχανιστικών μελετών παρατηρήθηκε ότι η ένωση **227** είναι δυνατό να αναστείλει και άλλες πρωτεάσες της κυστεΐνης, όπως η *m*-καλπαΐνη με τον ίδιο τρόπο αναστολής.^{146d} Επιπλέον, η πεπτιδυλο κυκλοπροπενόνη **228** δρα ανασταλτικά και με αντιστρεπτό τρόπο έναντι μιας άλλης πρωτεάσης της κυστεΐνης, της καθεψίνης Β με IC₅₀=85 μΜ.^{146d,173} Συνεπώς, η ίδια ένωση είναι ικανή να αναστείλει δύο διαφορετικά ένζυμα, τα οποία ανήκουν στην ίδια οικογένεια ενζύμων (Σχήμα 2.3.16).



Σχήμα 2.3.16 Αναστολείς πρωτεάσης της κυστεΐνης.

Ο παράγοντας XIII αποτελεί μία τρανσγλουταμινάση, η οποία βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος ως ζυμογόνο, συμβάλλοντας στην πήξη του αίματος¹⁷⁴ και ενεργοποιείται από τον παράγοντα XIIIa με τη θρομβίνη, παρουσία ιόντων ασβεστίου Ca^{2+} . Η διαδικασία ενεργοποίησης περιλαμβάνει μια καταλυτική κυστεΐνη στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.¹⁷⁵ Ακόμη, ο παράγοντας XIII επηρεάζει το σχηματισμό θρόμβων. Επομένως, η αναστολή του παράγοντα XIIIa συμβάλει στη θεραπεία των θρομβώσεων, την αθηροσκλήρυνση^{174a} και τη στεφανιαία νόσο.¹⁷⁶ Τα φυσικά προϊόντα αλουτακενοϊκό οξύ A **171** και αλουτακενοϊκό οξύ B **172** μπορούν να δράσουν ως ισχυροί αναστολείς του παράγοντα XIIIa με $IC_{50}=1.9 \mu M$ και $IC_{50}=0.61 \mu M$ αντίστοιχα.¹⁷⁷ Έπειτα επιχειρήθηκε η σύνθεση ενώσεων που να εμφανίζουν χημική ομοιότητα με τα φυσικά προϊόντα **171** και **172**. Μεταξύ των συντιθέμενων ενώσεων, η ένωση **229** παρουσίασε ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι του παράγοντα XIIIa με $IC_{50}=0.31 \mu M$. Επίσης, η ένωση **230** η οποία υπέστη χημική μετατροπή της λειτουργικής ομάδας οξέος με φαινυλοαιθύλιο καρβαμίδιο παρουσίαζε αναστολή του παράγοντα XIIIa $IC_{50}= 26 \text{ nM}$ (Σχήμα 2.3.17).¹⁴⁰

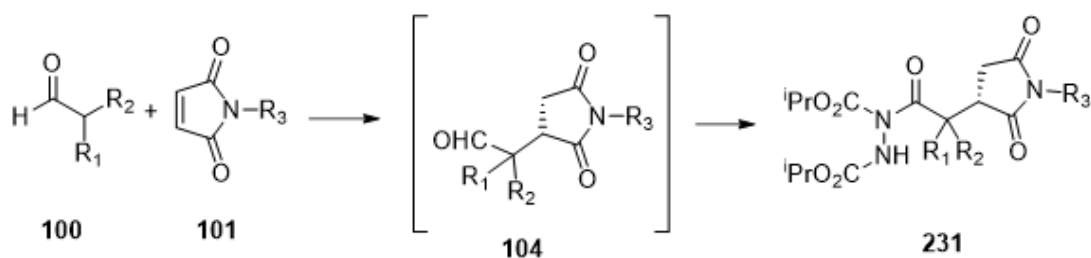


Σχήμα 2.3.17 Αναστολείς του παράγοντα XIIIa.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

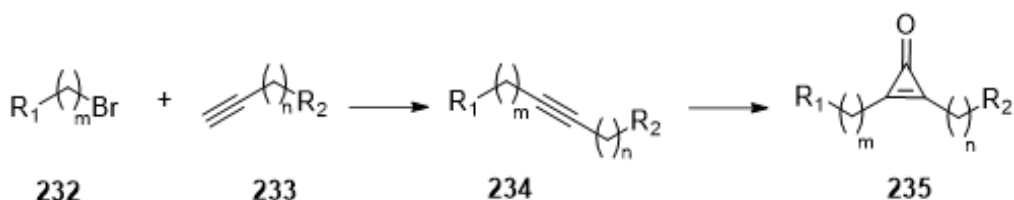
Η σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών εστέρων με συνδυασμό οργανοκαταλυτικών και φωτοοργανοκαταλυτικών μεθόδων, εκτείνεται στο πρώτο μισό της παρούσας εργασίας και αποτελεί την ολοκλήρωση της πτυχιακή μου εργασίας. Ειδικότερα, στόχο μας αποτέλεσε η χρήση α,α -διυποκατεστημένων αλειφατικών αλδευδών και *N*-υποκατεστημένων μαλειμιδίων για την πραγματοποίηση μιας καταλυτικής αντίδρασης Michael. Το ενδιαμέσο προϊόν σχεδιάζουμε να συμμετέχει σε μια φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση, όπου μέσω πυρηνόφιλης προσβολής του ενδιαμέσου με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα, παράγοντας τελικά προϊόντα σε καλές αποδόσεις και εξαιρετικές εναντιομερικές περισσειες (Σχήμα 3.1).



Σχήμα 3.1 Οργανοκαταλυτική αντίδραση Michael ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη προσβολή με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα.

Τα παράγωγα κυκλοπροπενόνης αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη κατηγορία ενώσεων για βιολογική δράση. Ο τριμελής δακτύλιος κυκλοπροπενόνης που διαθέτουν στο μόριο τους, τους προσδίδει τόσο ηλεκτρονιοφιλικότητα όσο και βασικότητα, στοιχεία που θα μπορούσαν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα σε μια βιοδραστική ένωση. Επιπλέον, στο ενεργό κέντρο του ενζύμου μπορεί να πραγματοποιηθεί πυρηνόφιλη προσβολή σε

οποιονδήποτε από τους τρεις άνθρακες της κυκλοπροπενόνης, καθώς επίσης πρωτονίωση του οξυγόνου του καρβονυλίου και σχηματισμό αρωματικού κατιόντος. Επομένως, τα παράγωγα κυκλοπροπενόνης δύναται να εμφανίζουν ανασταλτική δράση, αλληλεπιδρώντας με αμινοξέα του ενεργού κέντρου. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τα παράγωγα κυκλοπροπενόνης εμπλέκονται σε ποικίλες διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Ωστόσο, είναι ένας τομέας έρευνας που επιδέχεται περαιτέρω μελέτη. Με αφορμή τα παραπάνω στοιχεία, η συγκριμένη κατηγορία ενώσεων προσέλκυσε το ενδιαφέρον μας και αποτέλεσε το δεύτερο στόχο της παρούσα εργασίας. Επιχειρήθηκε η σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενονών, με σκοπό τη μελέτη τους, πρώτον ως πιθανούς αναστολείς φωσφολιπασών A₂ και δεύτερον, ως παράγοντες για την αντιμετώπιση της χρόνιας αλωπεκίας.



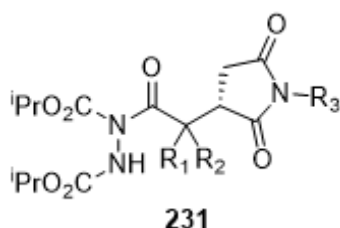
Σχήμα 3.2 Συνθετική πορεία για την παραγωγή παραγώγων κυκλοπροπενόνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΜΕ ΦΩΤΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

4.1 Σχεδιασμός και σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων

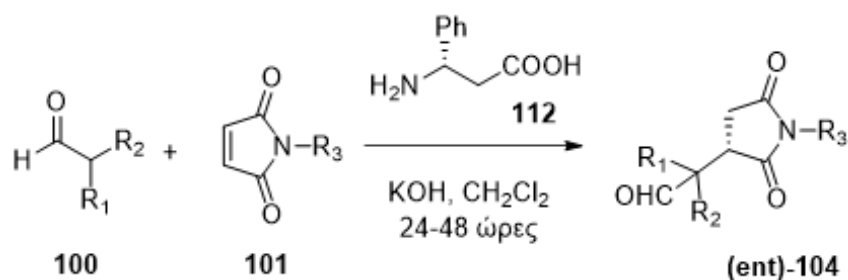
Στο παρόν κεφάλαιο της εργασίας περιγράφεται η σύνθεση μιας σειράς χειρόμορφων υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων, έχοντας ως κύριο στόχο τον συνδυασμό οργανοκαταλυτικών και φωτοοργανοκαταλυτικών μεθόδων. Ως πρώτες ύλες χρησιμοποιήθηκαν α,α -διυποκατεστημένες αλειφατικές αλδεΐδες, οι οποίες μέσω μιας καταλυτικής αντίδρασης Michael με *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια οδήγησαν στο ενδιάμεσο προϊόν, το οποίο είναι μια 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υποκατεστημένη αλδεΐδη. Κατά την ανάπτυξη της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, χρησιμοποιήθηκαν τόσο αρωματικά, όσο και αλειφατικά *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο υποβλήθηκε σε μια οργανοφωτοκαταλυτική αντίδραση σύζευξης με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα, παραλαμβάνοντας τα τελικά προϊόντα με συγκεκριμένη στερεοχημεία (Σχήμα 4.1.1).



Σχήμα 4.1.1 Γενική δομή 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων.

4.2 Σύνθεση 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υποκατεστημένων αλδεϋδών

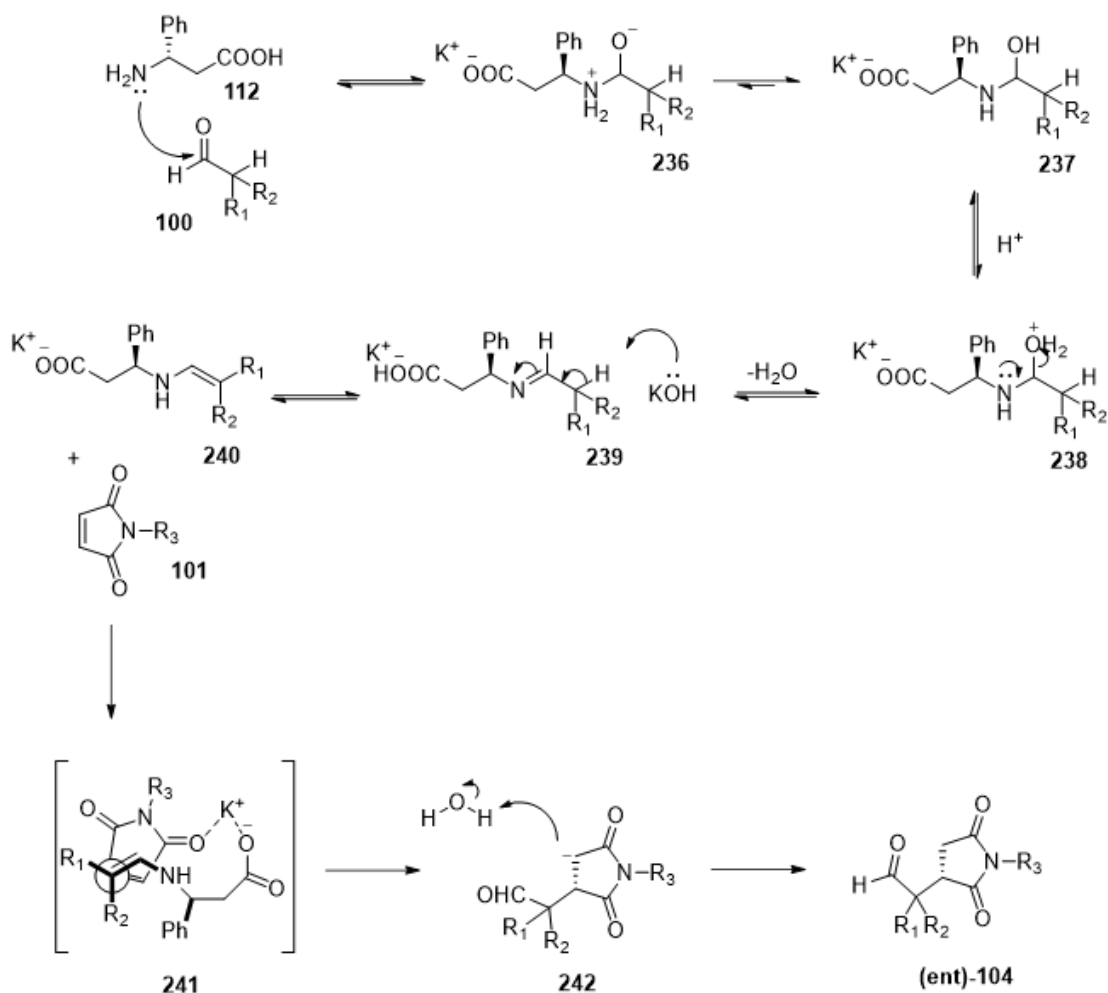
Αρχικά, επιχειρήθηκε η σύνθεση 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υποκατεστημένων αλδεϋδών **(ent)-104**, σύμφωνα με τις συνθήκες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία από την εργασία του Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου.⁴⁸ Αναλυτικότερα, όπως διακρίνεται στο ακόλουθο σχήμα α,α -διυποκατεστημένες αλειφατικές αλδεϋδες **100** αντιδρούν μέσω μίας προσθήκης Michael με *N*-υποκατεστημένα μαλειμίδια **101**. Ο χειρόμορφος οργανοκαταλύτης που χρησιμοποιείται προκειμένου να εισαχθεί η ασυμμετρία στο μόριο είναι ένα αμινοξύ η *L*- β -φαιτυλαλανίνη **112**. Η παρουσία μίας ανόργανης βάσης, όπως το υδροξείδιο του καλίου, είναι απαραίτητη για την αποπρωτονίωση που λαμβάνει χώρα σε ενδιάμεσο βήμα του πρώτου σταδίου.



Σχήμα 4.2.1 Ασύμμετρη προσθήκη Michael α,α -διυποκατεστημένων αλειφατικών αλδεϋδών με *N*-υποκατεστημένα μαλειμίδια.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης Michael παρουσιάζεται εκτενέστερα στο επόμενο σχήμα. Αρχικά, το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων που διαθέτει το άζωτο της *L*- β -φαιτυλαλανίνης **112** προσβάλλει τον άνθρακα του καρβονυλίου της αλδεϋδης σε μια κλασσική πυρηνόφιλη προσβολή καρβονυλίου. Ακολουθεί πρωτονίωση της κακώς αποχωρούσας ομάδας του υδροξειλίου **237** και μετατροπή της σε καλώς αποχωρούσα ομάδα **238**. Ένα μόριο νερού αποσπάται και η βάση που έχει προστεθεί στην αντίδραση, αποσπά το όξινο πρωτόνιο που βρίσκεται σε α -θέση ως προς την

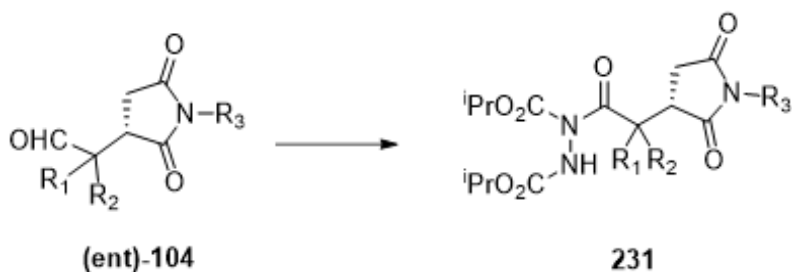
ίμίνη, σχηματίζοντας ένα πυρηνόφιλο διπλό δεσμό εναμίνης **240**. Η ηλεκτρονιακή πυκνότητα που διαθέτει ο διπλός δεσμός θα χρησιμοποιηθεί για την προσβολή του ηλεκτρονιόφιλου άνθρακα του μαλειμιδίου. Το αρνητικά φορτισμένο μόριο που προκύπτει αποσπά ένα πρωτόνιο από το μόριο του νερού, δίνοντας το ενδιάμεσο προϊόν **(ent)-104** (Σχήμα 4.2.2).



Σχήμα 4.2.2 Μηχανισμός ασύμμετρης προσθήκης Michael α,α -διυποκατεστημένων αλειφατικών αλδευδών με *N*-υποκατεστημένα μαλειμίδια.

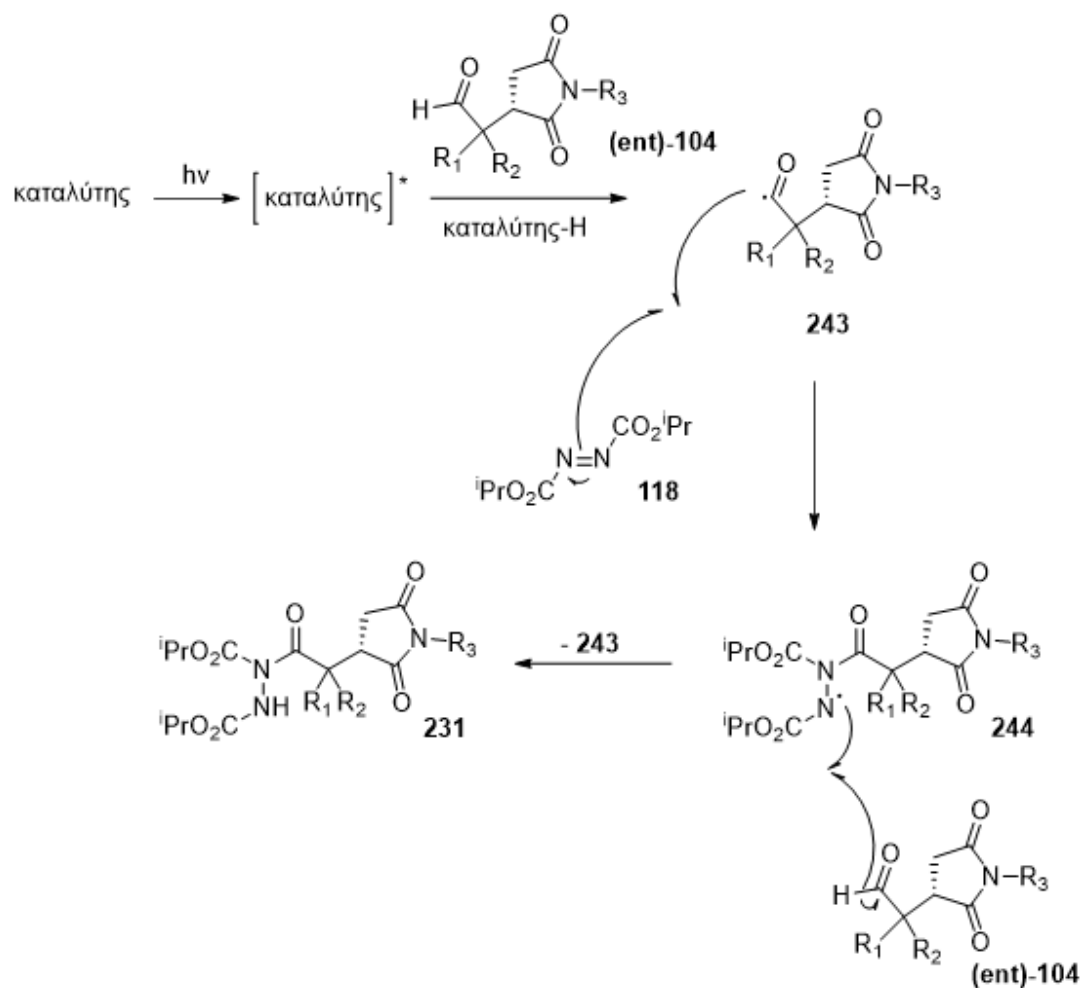
4.3 Σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων

Μια σειρά 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υποκατεστημένων αλδεϋδών (**ent**)-**104** παρήχθησαν, χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο. Τα ενδιάμεσα αυτά προϊόντα εκχυλίστηκαν, προκειμένου να απομακρυνθούν τυχόν υδατοδιαλυτά παραπροϊόντα της αντίδρασης που θα παρεμπόδιζαν το επόμενο βήμα. Μετά την παραλαβή του ενδιαμέσου, ακολούθησε το δεύτερο στάδιο, δηλαδή η φωτοοργανοκαταλυτική υδροακυλίωση με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα (Σχήμα 4.3.1).



Σχήμα 4.3.1 Φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης του ενδιαμέσου με διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό.

Στο ενδιάμεσο προϊόν προστίθεται ο φωτοοργανοκαταλύτης, διαλύτης και διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικός διεστέρας **118**. Έπειτα, το μείγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται με τη χρήση λαμπτήρων οικιακής χρήσης, προκειμένου να επέλθει η ενεργοποίηση του καταλύτη. Παράγεται η πυρηνόφιλη άκυλο ρίζα της αλδεϋδης, η οποία προσβάλλει το διισοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικό διεστέρα. Το ριζικό ενδιάμεσο που προκύπτει σχηματίζει μέσω ριζικής διάδοσης το τελικό προϊόν και εκκινεί την επόμενη ριζική αλυσιδωτή αντίδραση (Σχήμα 4.3.2).



Σχήμα 4.3.2 Μηχανισμός φωτοοργανοκαταλυτικού σταδίου.

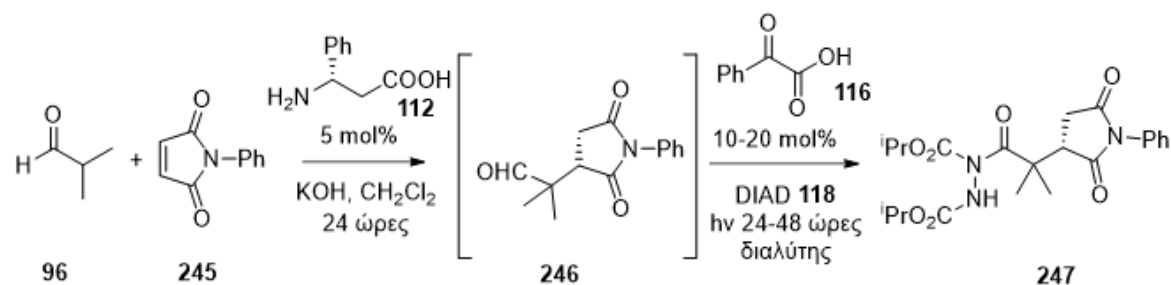
Η καταλυτική αντίδραση Michael, η οποία αποτέλεσε το πρώτο στάδιο της συνθετικής πορείας, ήταν ήδη γνωστή βιβλιογραφικά. Τα προϊόντα παραλαμβάνονταν ποσοτικά και σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια (>99%). Συνεπώς, δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη για την εύρεση των κατάλληλων πειραματικών συνθηκών. Αντιθέτως, στην φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης ήταν απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη. Αρχικά, βρέθηκαν οι βέλτιστες πειραματικές συνθήκες. Ακολούθως, συνετέθησαν οι ρακεμικές ενώσεις, χρησιμοποιώντας ως καταλύτη ρακεμική φαινυλαλανίνη και μελετήθηκαν με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC), που έφερε χειρόμορφη στήλη, προκειμένου να βρεθεί το κατάλληλο σύστημα, αλλά και ο χρόνος έκλουσης για το διαχωρισμό των

δύο εναντιομερών. Στη συνέχεια, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν οι αντίστοιχες χειρόμορφες ενώσεις.

Χρησιμοποιώντας την ισοβουτυραλδεΐδη **96**, το *N*-φαινυλομαλεΐμίδιο **245**, *L*-β-φαινυλαλανίνη **112** και το διισοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικό διεστέρα (DIAD) **118**, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά δοκιμών, προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες τιμές απόδοσης και εναντιομερικής περιόσεως. Επίσης, στην ασύμμετρη αντίδραση Michael ως διαλύτης χρησιμοποιούταν το διχλωρομεθάνιο, επομένως χωρίς περαιτέρω κατεργασία και αποσκοπώντας στη σύνθεση των τελικών προϊόντων, μέσω μιας πορεία όπου οι δύο αντιδράσεις θα λάμβαναν χώρα χωρίς καθαρισμό του ενδιάμεσου, χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης του φωτοοργανοκαταλυτικού σταδίου και πάλι το διχλωρομεθάνιο. Το καταλυτικό φορτίο διατηρήθηκε χαμηλό (10 mol%) και ως καταλύτης χρησιμοποιήθηκε το φαινυλογλυοξυλικό οξύ **116** (Πίνακας 4.3.1, Καταχώρηση 1). Ωστόσο, η απόδοση ήταν αρκετά χαμηλή (22%), ενώ η εναντιομερική περίσσεια αρκετά υψηλή (94% ee), ύστερα από ακτινοβόληση για 24 ώρες. Παρατείνοντας το χρόνο ακτινοβόλησης στις 48 ώρες, παρατηρήθηκε αύξηση της απόδοσης (54%), αλλά σημαντική μείωση της εναντιομερικής περιόσεως (86% ee) (Πίνακας 4.3.1, Καταχώρηση 2). Επομένως, καταλήξαμε πως με παρατεταμένη ακτινοβόληση, το όξινο πρωτόνιο του προϊόντος επιμεριωνόταν με αποτέλεσμα τη μείωση της εναντιομερικής περιόσεως. Θεωρήθηκε προτιμότερο να διατηρηθεί υψηλή η εναντιομερική περίσσεια με λιγότερο χρόνο ακτινοβόλησης και να πραγματοποιηθούν μεταβολές σε άλλες πειραματικές παραμέτρους για την αύξηση της απόδοσης.

Έπειτα, πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στην αναλογία ισοδυνάμων μεταξύ του *N*-φαινυλομαλεΐμίδιου **245** και του διισοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικού διεστέρα (DIAD) **118**, διατηρώντας σταθερές τις υπόλοιπες παραμέτρους. Παρατηρήθηκε πως σε αναλογία **245:118** = 1.0:1.5 και **245:118** = 1.0:3.0, τα αποτελέσματα τόσο στην απόδοση, όσο στην εναντιομερική περίσσεια δε διέφεραν σημαντικά (Πίνακας 4.3.1, Καταχωρήσεις 3, 4). Συνεπώς, εφαρμόζοντας τις αρχές της Πράσινης Χημείας και για οικολογικούς λόγους προτιμήθηκε η μικρότερη αναλογία αντιδραστηρίων. Έχοντας καταλήξει στο βέλτιστο χρόνο αντίδρασης, αλλά και αναλογία αντιδραστηρίων, ακολούθησαν

μεταβολές στο καταλυτικό φορτίο, στους φωτοοργανοκαταλύτες αλλά και στους διαλύτες της αντίδρασης. Καθώς τα αποτελέσματα, ειδικά της απόδοσης, ήταν αποθαρρυντικά, χρησιμοποιήθηκε διαφορετικός διαλύτης αντίδρασης. Όπως φάνηκε, ο πετρελαϊκός αιθέρας παρείχε το προϊόν σε καλύτερη απόδοση (53%), αλλά με σημαντική μείωση της εναντιοεκλεκτικότητας (88% ee) (Πίνακας 4.3.1, Καταχώρηση 5). Έπειτα, επιχειρήθηκε η βελτίωση των πειραματικών συνθηκών αυξάνοντας το καταλυτικό φορτίο από 10 mol% στο 20 mol% και χρησιμοποιώντας ως διαλύτη της αντίδρασης πετρελαϊκό αιθέρα (Πίνακας 4.3.1, Καταχώρηση 6). Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη αύξηση της εναντιομερικής περιόσεως, ενώ η μείωση της απόδοσης ήταν αισθητή (Πίνακας 4.3.1).

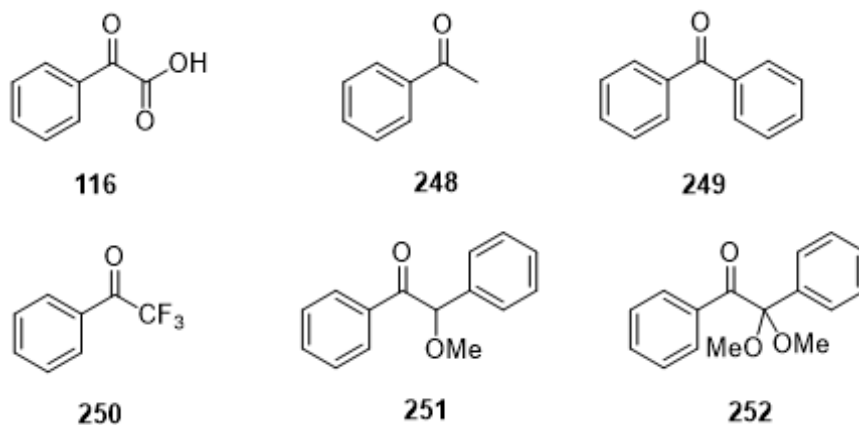


Δοκιμή	Καταλύτης	Καταλ. Φορτίο (mol%)	Διαλύτης	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση ^β (%)	Εναντιομ. Περ. ^γ ee (%)
1	116	10	CH ₂ Cl ₂	24	22	94
2	116	10	CH ₂ Cl ₂	48	54	86
3 ^δ	116	10	CH ₂ Cl ₂	24	36	96
4 ^ε	116	10	CH ₂ Cl ₂	24	38	98
5	116	10	PE	24	53	88
6 ^δ	116	20	PE	24	42	95

^αΙσοβουτυραλδεΐδη **96** (1.50 mmol), *N*-φαινυλομαλεϊμίδιο **245** (1.50 mmol), *L*-φαινυλαλανίνη **112** (0.075 mmol), KOH (0.075 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) για 24 ώρες, θερμοκρασία δωματίου, έπεται διισοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικός διεστέρα (DIAD) **114** (1.00 mmol), φαινυλογλυοξικό οξύ **116** (0.10 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) ακτινοβόληση για 24-48 ώρες. ^βΑπόδοση απομονωμένου προϊόντος. ^γΗ εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε μετά από ανάλυση φάσματος HPLC, που έφερε χειρόμορφη στήλη. ^δ**245:118** = 1.0:1.5. ^ε**245:118** = 1.0:3.0.

Πίνακας 4.3.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για το συνδυασμό των δύο αντιδράσεων.

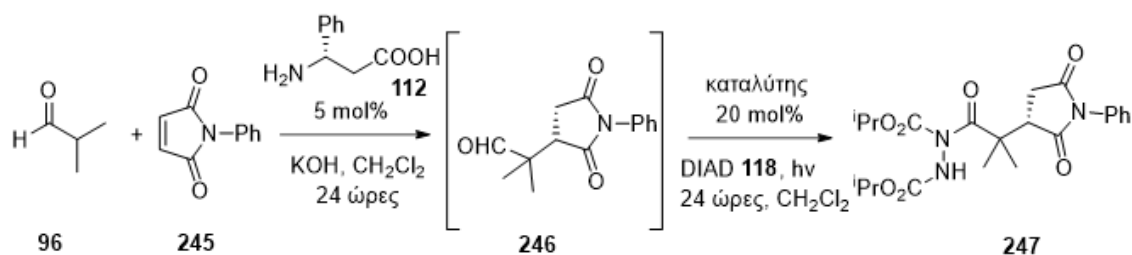
Προκειμένου να υπάρξει άμεση σύγκριση των πειραματικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης της αντίδρασης και πάλι το διχλωρομεθάνιο, με αναλογία ισοδυνάμων **245:118** = 1.0:1.5 και καταλυτικό φορτίο της τάξεως του 20 mol%, ενώ δοκιμάστηκαν μια σειρά διαφορετικών φωτοοργανοκαταλυτών (Σχήμα 4.3.3).



Σχήμα 4.3.3 Οι οργανοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των βέλτιστων πειραματικών συνθηκών.

Οι παραπάνω ενεργοποιημένες κετόνες χρησιμοποιήθηκαν ως φωτοοργανοκαταλύτες της αντίδρασης υδροακυλίωσης. Εξαιρουμένου του φαινυλογλυοξικού οξέος **116**, επιχειρήθηκε η πραγματοποίηση της αντίδραση με ακετοφαινόνη **248** και βενζοφαινόνη **249**, δύο γνωστούς φωτοευαισθητοποιητές, όπου δρουν συνήθως μέσω μεταφοράς ατόμου υδρογόνου (Πίνακας 4.2.2, Καταχωρήσεις 2, 3). Οι δύο αυτοί καταλύτες παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα. Συγκριμένα, το προϊόν παραλαμβανόταν σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια 96 και 98% ee, αντίστοιχα. Αποτρεπτική, για την επιλογή τους ως φωτοοργανοκαταλύτες της αντίδρασης, ήταν η απόδοση, η οποία ήταν πολύ χαμηλή.

Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν άλλες ενεργοποιημένες κετόνες. Στην περίπτωση 2,2,2-τριφθοροακετοφαινόνης **250**, δεν παράχθηκε προϊόν (Πίνακας 4.2.2, Καταχώρηση 4). Αντιθέτως, ο βενζοϊκός μεθυλαιθέρας **251** και η 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη **252**, παρουσίασαν μεγάλη αύξηση στην απόδοση (Πίνακας 4.2.2, Καταχωρήσεις 5, 6). Όμως, ο βενζοϊκός μεθυλαιθέρας επιλέχθηκε ως ο καλύτερος φωτοευαισθητοποιητής για την αντίδραση, καθώς συνδυάζει την καλή απόδοση (67%) μέχρι εκείνο το σημείο μελέτης, αλλά και εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια (99% ee) (Πίνακας 4.3.2).



Δοκιμή	Καταλύτης	Διαλύτης	Απόδοση ^β (%)	Εναντιομ. Περ. ^γ ee (%)
1	116	CH ₂ Cl ₂	36	96
2	248	CH ₂ Cl ₂	12	96
3	249	CH ₂ Cl ₂	16	95
4	250	CH ₂ Cl ₂	-	-
5	251	CH ₂ Cl ₂	67	99
6	252	CH ₂ Cl ₂	65	87

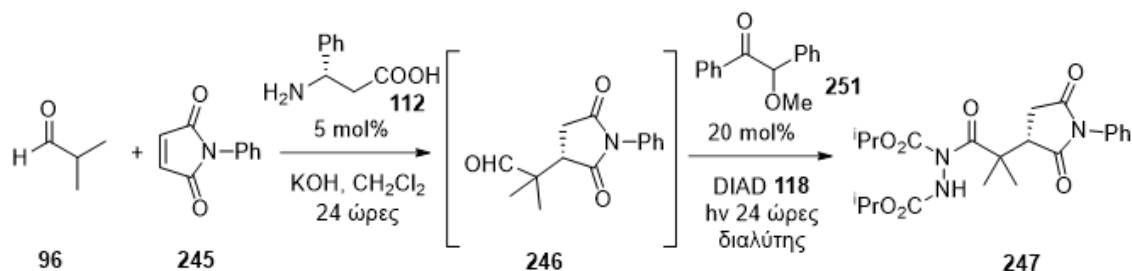
^αΙσοβουτυραλδεΐδη **96** (1.50 mmol), *N*-φαινυλομαλεΐμίδιο **245** (1.00 mmol), *L*-β-φαινυλαλανίνη **112** (0.05 mmol), KOH (0.05 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) για 24 ώρες, θερμοκρασία δωματίου, έπειτα δίσσοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικός διεστέρας (DIAD) **118** (1.50 mmol), καταλύτης (0.20 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) ακτινοβολήση για 24 ώρες. ^βΑπόδοση απομονωμένου προϊόντος. ^γΗ εναντιομερική περίσσεια υπολογίστηκε μετά από ανάλυση φάσματος HPLC, που έφερε χειρόμορφη στήλη.

Πίνακας 4.3.2 Οι οργανοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των βέλτιστων πειραματικών συνθηκών.

Συνεπώς, έχοντας καταλήξει σε χρόνο ακτινοβολήσης 24 ώρες, τον καταλύτη **251** και απαιτούμενο καταλυτικό του φορτίο 20 mol%, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές σε διαφορετικούς διαλύτες. Αναλυτικά, η αντίδραση έλαβε χώρα σε οργανικούς διαλύτες, στο νερό αλλά και μείγμα οργανικών διαλυτών.

Αντικαθιστώντας λοιπόν το διχλωρομεθάνιο με πετρελαϊκό αιθέρα, παρατηρήθηκε, όπως αναμενόταν, η αύξηση της απόδοσης (Πίνακας 4.2.3, Καταχώρηση 2). Το αποτέλεσμα αυτό, είχε σημειωθεί σε προηγούμενες δοκιμές, με χαμηλότερο καταλυτικό φορτίο (10 mol%). Επίσης, η εναντιομερική περίσσεια ήταν εξαιρετική. Ύστερα, διεξήχθησαν δοκιμές,

χρησιμοποιώντας ως διαλύτες για την πραγματοποίηση της αντίδρασης διαιθυλαιθέρα και μείγμα πετρελαϊκού αιθέρα:διχλωρομεθανίου σε αναλογία 1:1, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων (Πίνακας 4.2.3, Καταχωρήσεις 3, 4). Τέλος, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι τα πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα απόδοσης και εναντιομερικής περιόσειας, λαμβανόταν όταν η φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση πραγματοποιούταν σε υδατικό περιβάλλον (Πίνακας 4.2.3, Καταχώρηση 5). Το νερό επιλέχθηκε ως διαλύτης της αντίδρασης, εξυπηρετώντας και τις αρχές της Πράσινης Χημείας, Υποθέσαμε ότι το νερό μπορεί να προκαλέσει είτε την ταχύτερη μεταφορά ατόμου υδρογόνου, είτε να φέρνει πιο κοντά τα αντιδραστήρια, διευκολύνοντας την αλληλεπίδραση τους, λόγω του υδροφοβικού περιβάλλοντος που δημιουργεί (Πίνακας 4.3.3).

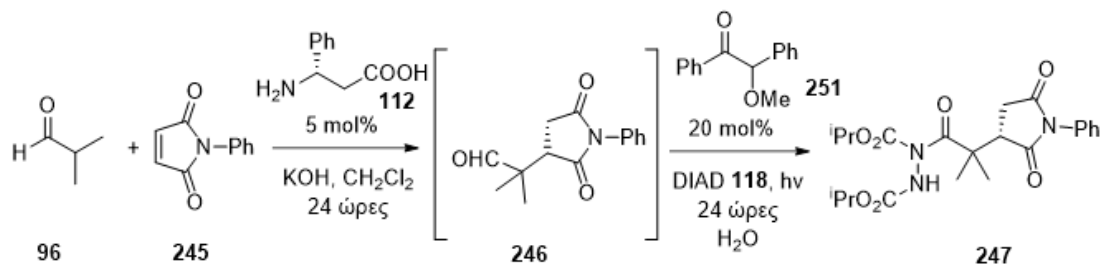


Δοκιμή	Καταλύτης	Διαλύτης	Απόδοση ^β (%)	Εναντιομ. Περ. ^γ <i>ee</i> (%)
1	251	CH ₂ Cl ₂	67	99
2	251	πετρ. αιθέρας	77	99
3	251	EtO ₂	52	96
4	251	πετρ. αιθέρας:CH ₂ Cl ₂	64	98
5	251	H ₂ O	84	>99

^αΙσοβουτυραλδεΐδη **96** (1.50 mmol), *N*-φαινυλομαλεϊμίδιο **245** (1.00 mmol), *L*-β-φαινυλαλανίνη **112** (0.05 mmol), KOH (0.05 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) για 24 ώρες, θερμοκρασία δωματίου, έπειτα διισοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικός διεστέρας (DIAD) **118** (1.50 mmol), βενζοϊκός μεθυλαιθέρας **251** (0.20 mmol), διαλύτης (5 mL) ακτινοβολήση για 24 ώρες.
^βΑπόδοση απομονωμένου προϊόντος. ^γΗ εναντιομερική περιόσεια υπολογίστηκε μετά από ανάλυση φάσματος HPLC, που έφερε χειρόμορφη σήλη.

Πίνακας 4.3.3 Εύρεση βέλτιστων πειραματικών συνθηκών χρησιμοποιώντας διαφορετικούς διαλύτες.

Συνοψίζοντας, μέσω μεταβολών σε ποικίλες πειραματικές παραμέτρους, όπως αναλογίες ισοδυνάμων των αντιδραστηρίων, χρόνος αντίδρασης, καταλύτες, καταλυτικό φορτίο και διαλύτες, βρέθηκαν οι ευνοϊκότερες συνθήκες για την πραγματοποίηση της οργανοκαταλυτικής αντίδρασης υδροακυλίωσης (Σχήμα 4.3.4).

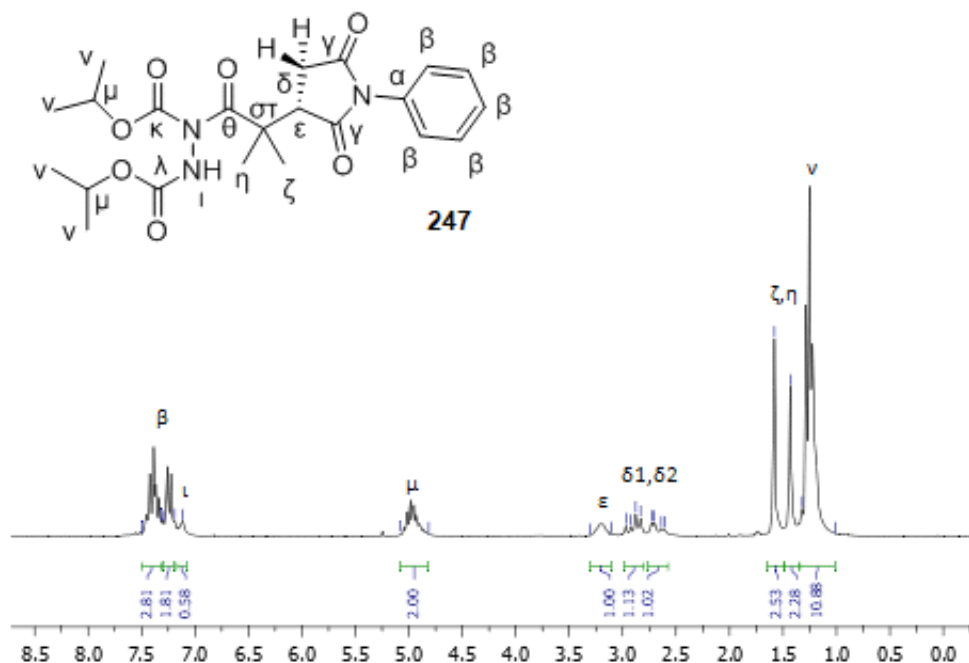


Σχήμα 4.3.4 Γενική πειραματική πορεία για τη σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια εφαρμογής μιας μεθοδολογίας, όπου τα δύο στάδια θα πραγματοποιούνταν χωρίς επιπλέον καθαρισμό με εκχύλιση του ενδιάμεσου. Έτσι, αφού πραγματοποιήθηκε η ασύμμετρη προσθήκη Michael στις βέλτιστες πειραματικές συνθήκες, εξαμίστηκε ο διαλύτης και προστέθηκαν τα αντιδραστήρια του δεύτερου σταδίου. Όπως παρατηρήθηκε, τα παραπροϊόντα του πρώτου σταδίου, παρεμπόδιζαν την παραλαβή του τελικού προϊόντος **247**, μειώνοντας την απόδοση στο 38% και την εναντιομερική περίσσεια στο 92% ee και καταλήξαμε ότι η εκχύλιση ως μέσο καθαρισμού του ενδιάμεσου δε μπορεί να παραλειφθεί.

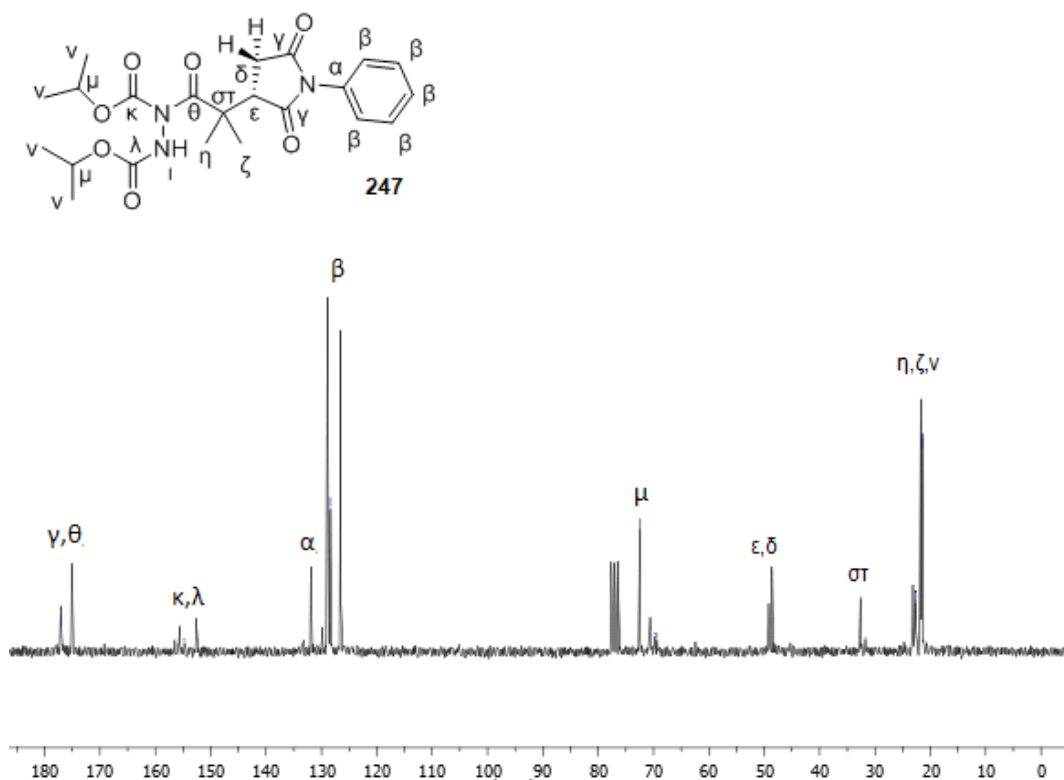
Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **247**. Στο φάσμα ^1H NMR διακρίνονται τα αρωματικά πρωτόνια ως πολλαπλές κορυφές στην περιοχή 7.50-7.19 ppm, το πρωτόνιο της αμινοομάδας συντονίζεται στα 7.12 ppm ως μια ευρεία απλή κορυφή. Τα δύο πρωτόνια των μεθινίων που βρίσκονται δίπλα στο οξυγόνο συντονίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή στην περιοχή 5.08-4.81 ppm, ενώ το πρωτόνιο του μεθινίου δίπλα στο καρβονύλιο του πενταμελούς δακτυλίου συντονίζεται ως μια πολλαπλή κορυφή στην περιοχή 3.31-3.11 ppm. Τα δύο διαστερεοτοπικά πρωτόνια, εμφανίζονται στο φάσμα ως διπλές διπλών στα 2.90 και στα 2.67 ppm, τα πρωτόνια των δύο μεθυλίων δίπλα στο καρβονύλιο ως απλές στα 1.58 και 1.43 ppm και τα

υπόλοιπα δώδεκα αλειφατικά πρωτόνια των μεθυλιών συντονίζονται ως πολλαπλή κορυφή στην περιοχή 1.32-1.01 ppm (Σχήμα 4.3.5).



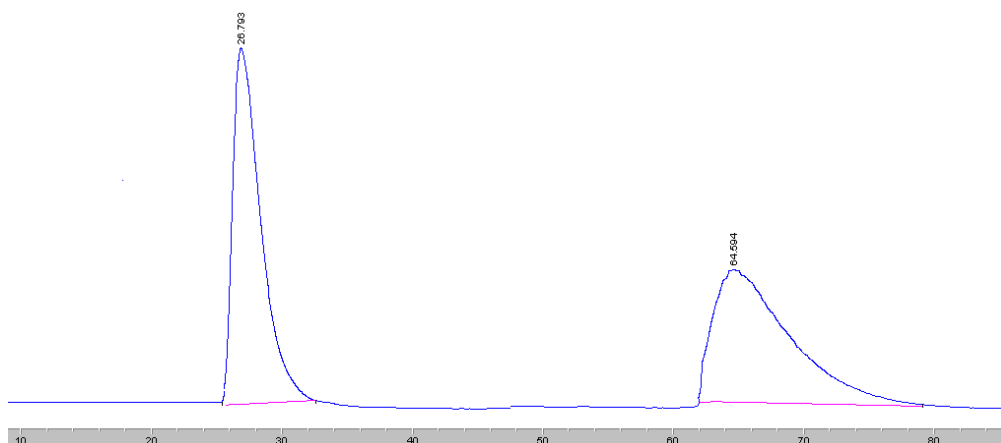
Σχήμα 4.3.5 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **247** (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).

Στο φάσμα ^{13}C NMR εντοπίζονται τα χαρακτηριστικά σήματα των καρβονυλικών ανθράκων στις περιοχές 177.1-175.1 ppm και 156.5-152.6 ppm. Οι αρωματικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 131.9-126.3 ppm. Επίσης, στην περιοχή 72.5-69.4 ppm, συντονίζονται οι άνθρακες του μεθινίου, οι οποίοι βρίσκονται δίπλα στο οξυγόνο, περίπου στα 49.2 ppm ο άνθρακας του μεθινίου του πενταμελούς δακτυλίου δίπλα στο καρβονύλιο και ελαφρώς χαμηλότερα στα 48.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που φέρει τα δύο διαστερεοτοπικά πρωτόνια. Επιπλέον, στα 32.6 ppm συντονίζεται ο τεταρτοταγής αλειφατικός άνθρακας που βρίσκεται μεταξύ του καρβονυλίου και του πενταμελούς δακτυλίου. Τέλος, στην αλειφατική περιοχή 23.2-21.4 ppm συντονίζεται το σύνολο των μεθυλικών ανθράκων της ένωσης (Σχήμα 4.3.6).

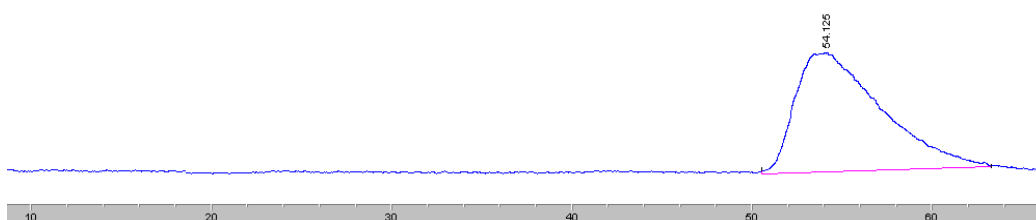


Σχήμα 4.3.6 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **247** (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).

Έπειτα από τη σύνθεση της ρακεμικής, αλλά και της χειρόμορφης ένωσης **247**, πραγματοποιήθηκε ο διαχωρισμός των δύο εναντιομερών της ένωσης με χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC), που έφερε χειρόμορφη στήλη. Βρέθηκε πως η καταλληλότερη στήλη για το διαχωρισμό τους ήταν η OD-H σε σύστημα εξάνιο/2-προπανόλη: 82/18 και ροή 0.9 mL/min. Από το ρακεμικό μείγμα διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος έκλουσης των δύο εναντιομερών είναι τα 26.79 και 64.59 λεπτά. Ενώ, όταν αναλύθηκε το φάσμα του χειρόμορφου προϊόντος παρατηρήθηκε η έκλυση μόνο του ενός εναντιομερούς και συνεπώς υπολογίστηκε η εναντιομερική περίσσεια (>99%) με $t_R = 54.13$ λεπτά (Σχήμα 4.3.7).



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	26.793	85240.2	561.7	1.8405	49.989	0.424
2	64.594	85278.7	208.7	6.8113	50.011	0.372



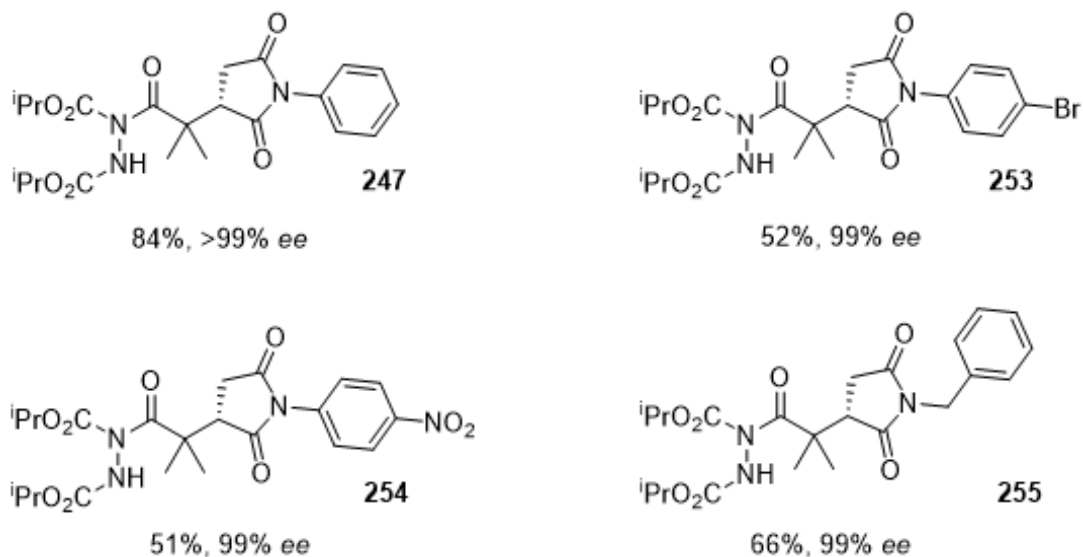
#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	54.125	48125.7	144.3	5.5587	100.000	0.571

Σχήμα 4.3.7 Φάσματα HPLC της ρακεμικής και χειρόμορφης ένωσης **247**.

Επιπρόσθετα, μετρήθηκε η γωνία στροφής της χειρόμορφης ένωσης **247** $[\alpha]_D = -2.3$ (c 1, CHCl_3) και λήφθηκε φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) που συμφωνεί με το μοριακό βάρος της ένωσης.

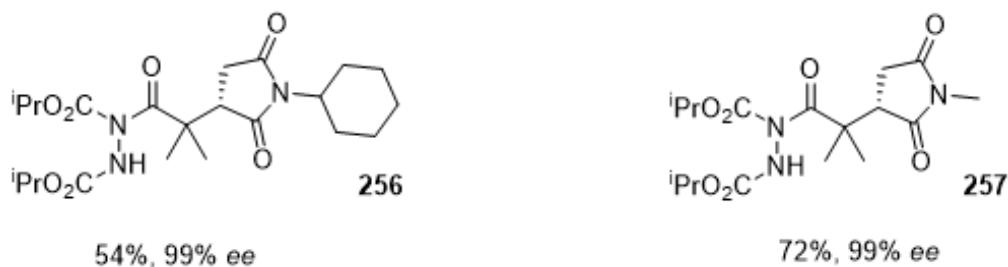
Κατ' αντιστοιχία με την ένωση **247**, ακολούθησε η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός μιας σειράς υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζιλικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων, προκειμένου να διερευνηθεί το εύρος εφαρμογών της μεθόδου σύνθεσης. Αρχικά, χρησιμοποιώντας την ισοβουτυραλδεΐδη και διαφορετικά άρυλο και βένζυλο *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια, συντέθηκαν τα παρακάτω προϊόντα σε μέτριες ως καλές αποδόσεις και σε εξαιρετικές εναντιομερικές περισσεις (Σχήμα 4.3.8). Τα

μαλεϊμίδια που φέρουν σε *para* θέση στον αρωματικό δακτύλιο είτε ηλεκτρονιοδοτική, είτε ηλεκτρονιοελκτική ομάδα, παρουσιάζουν εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια, ενώ η απόδοση είναι αρκετά μειωμένη συγκριτικά με το μη υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για το βένζυλο *N*-υποκατεστημένο παράγωγο.



Σχήμα 4.3.8 Προϊόντα με άρυλο και βένζυλο *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια.

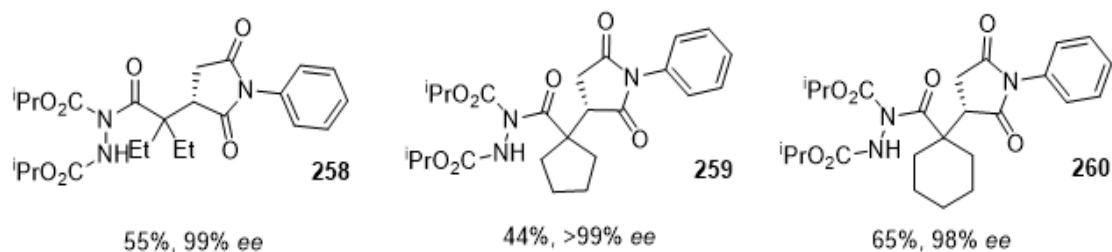
Έπειτα, χρησιμοποιώντας άλκυλο *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια, συντέθηκαν σε εξαιρετικές εναντιομερικές περιπτώσεις οι ενώσεις **256** και **257**, με την ένωση **257** να παρουσιάζει καλύτερη απόδοση (Σχήμα 4.3.9).



Σχήμα 4.3.9 Προϊόντα με άλκυλο *N*-υποκατεστημένα μαλεϊμίδια.

Προκειμένου να ελεγχθεί το εύρος εφαρμογών της μεθόδου, επικεντρωθήκαμε στο αλδεϋδικό τμήμα της ένωσης. Χρησιμοποιώντας το *N*-φαινυλο μαλεϊμίδιο και διάφορες συμμετρικές α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεϋδες,

αποπειράθηκε η σύνθεση παραγώγων της ένωσης **247**, στις βέλτιστες πειραματικές συνθήκες. Τα απομονωμένα προϊόντα της αντίδρασης παρελήφθησαν σε μέτριες αποδόσεις και εξαιρετικές εναντιομερικές περισσειες, τόσο στην περίπτωση κυκλικών, όσο και στην περίπτωση ευθύγραμμων αλυσίδων α,α -διυποκατεστημένες αλδεύδων (Σχήμα 4.3.10).



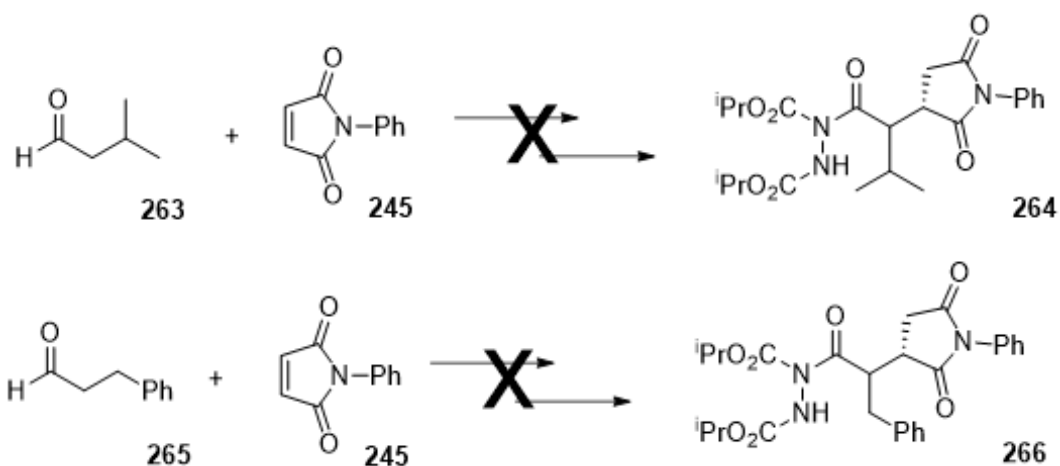
Σχήμα 4.3.10 Προϊόντα με συμμετρικές α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεύδες.

Επιπλέον, επιχειρήθηκε η σύνθεση υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων χρησιμοποιώντας και πάλι *N*-φαίνυλο μαλειμίδιο, αλλά αυτή τη φορά με μη συμμετρικές α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεύδες. Τα προϊόντα συντέθηκαν σε μέτριες αποδόσεις, ωστόσο παρατηρήθηκε το εξής παράδοξο. Η ένωση **261**, διέθετε χαμηλό ee, ενώ όταν αυξήθηκε κατά ένα άτομο άνθρακα, η μια ανθρακική αλυσίδα της αλδεύδης, η εναντιομερική περίσσεια αυξήθηκε δραματικά. Επίσης, οι ενώσεις **261** και **262** παρουσίαζαν περίπου την ίδια διαστερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 4.3.11).¹⁷⁸



Σχήμα 4.3.11 Προϊόντα με ασύμμετρες α,α -άλκυλο διυποκατεστημένες αλδεύδες.

Τέλος, όταν χρησιμοποιήθηκε η ισοβαλεραλδεύδη **263** και 3-φαινυλοπροπανάλη **265**, δεν οδήγησαν στο επιθυμητό προϊόν, ενώ πραγματοποιήθηκε η αποκαρβονυλίωση των αλδεύδων (Σχήμα 4.3.12).



Σχήμα 4.3.12 Αλδεΐδες που δεν οδήγησαν στο σχηματισμό προϊόντος.

Η μελέτη προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες πειραματικές συνθήκες στο φωτο-οργανοκαταλυτικό στάδιο της αντίδρασης, καθώς και η σύνθεση των υποστρωμάτων, πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τη μεταπτυχιακό Αντελαΐντα Σάχου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΥΚΛΟΠΡΟΠΕΝΟΝΩΝ

5.1 Σχηματισμός και σύνθεση διυποκατεστημένων κυκλοπροπενονών

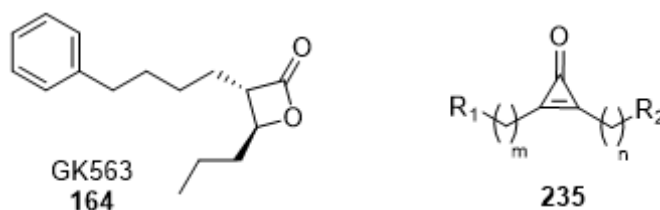
Δεύτερος τομέας ενασχόλησης στη συγκεκριμένη ερευνητική εργασία, αποτέλεσε η σύνθεση μιας σειράς διυποκατεστημένων κυκλοπροπενονών, αποσκοπώντας στη χρησιμοποίησή τους σε βιολογικούς ελέγχους για την ανακάλυψη μιας καινοτόμας κατηγορίας αναστολέων φωσφολιπασών A_2 , καθώς επίσης σε βιολογικές δοκιμές ως φάρμακα κατά της χρόνιας αλωπεκίας. Τα παράγωγα κυκλοπροπενόνης αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη κατηγορία ενώσεων, η οποία ωστόσο επιδέχεται μελέτη, καθώς ο τριμελής δακτύλιος που διαθέτουν, τους προσδίδει μεγάλη τάση και το καρβονύλιο είναι ιδιαίτερα ενεργοποιημένο. Επίσης, ο τριμελής δακτύλιος κυκλοπροπενόνης εμφανίζει τόσο ηλεκτρονιοφιλικότητα, όσο και βασικότητα. Συνεπώς, διαθέτουν κάποια δομικά χαρακτηριστικά που τα καθιστά ως δυνητικά βιοδραστικά μόρια.

Ειδικότερα, στη συγκεκριμένη εργασία επιχειρήθηκε η σύνθεση κυκλοπροπενονών, όπου έφεραν ως υποκαταστάτη μια αλειφατική αλυσίδα και ως δεύτερο υποκαταστάτη μια ακόμη αλυσίδα όπου κατέληγε σε αρωματικό σύστημα, όπως για παράδειγμα ο εξαμελής δακτύλιος του φαινυλίου. Μεταβάλλοντας τον αριθμό των αλειφατικών ανθράκων εκατέρωθεν του τριμελούς δακτυλίου, προσπαθήσαμε να κατανοήσουμε αν η συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων παρουσίαζε ανασταλτική δράση, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο επιδρούσε στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.

Η χαρακτηριστική ομάδα της κυκλοπροπενόνης, επιλέχθηκε λόγω της συσχέτισης της με τις β -λακτόνες, όπου και οι δύο κατηγορίες ενώσεων διαθέτουν μικρό κυκλικό σύστημα που φέρει καρβονύλιο, υψηλή τάσης, αλλά

και δραστηριότητα. Έναυσμα στην παραπάνω μελέτη, αποτέλεσαν τα ερευνητικά αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν από την ομάδα του Καθηγητή Γεώργιου Κόκοτου στο ΕΚΠΑ.¹⁴¹ Οι β -λακτόνες, μια κατηγορία ενώσεων αρκετά δραστική μπορούν να δράσουν ως εκλεκτικοί αναστολείς της φωσφολιπάσης A₂. Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατα, ανακαλύφθηκε η β -λακτόνη GK 563 **164**,¹⁴¹ η οποία διαθέτει ως υποκαταστάτες, μια μικρή αλειφατική ανθρακική αλυσίδα τριών ατόμων και μια ακόμα αλειφατική αλυσίδα τεσσάρων ατόμων άνθρακα, η οποία συνδέεται στο άκρο της ένα φαινύλιο. Η GK 563 **164**, αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέα της GVIA iPLA₂, που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής, με IC₅₀ = 1 nM με εκλεκτικότητα 22.000 περισσότερο έναντι της GVIA iPLA₂ σε σχέση με την GIVA cPLA₂. Ύστερα από τις βιολογικές μελέτες βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση της απόπτωσης των β -κυττάρων από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και συμβάλει στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων ασθενειών, όπως ο διαβήτης τύπου 1.¹³³

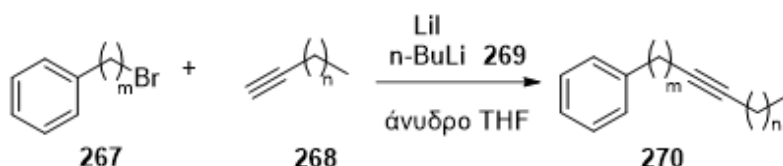
Προκειμένου, να συντεθούν τα επιθυμητά παράγωγα κυκλοπροπενόνης, χρησιμοποιήθηκαν ακραία αλκίνια και μέσω μιας πυρηνόφιλης προσβολής σε άλκυλο ιωδίδιο που σχηματιζόταν κατά την εξέλιξη της αντίδρασης του αντίστοιχου βρωμιδίου με ιωδιούχο λίθιο, παραγόταν ως ενδιάμεσο προϊόν ένα εσωτερικό αλκίνιο. Ακολούθως, το ενδιάμεσο προϊόν, προσβαλλόταν από το δίχλωρο καρβένιο και ύστερα από μια όξινη υδρόλυση, παραλαμβάνονταν το τελικό προϊόν (Σχήμα 5.1.1).



Σχήμα 5.1.1 Γενική δομή διυποκατεστημένων παραγώγων κυκλοπροπενόνης.

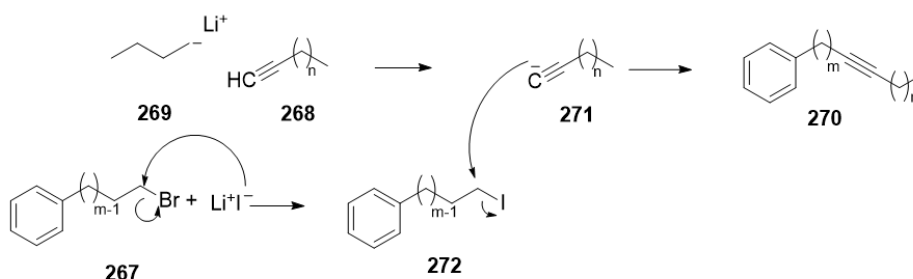
5.2 Σύνθεση διυποκατεστημένων εσωτερικών αλκινίων

Η συνθετική πορεία εκκινεί, χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα ακραία αλκίνια μικρού μοριακού βάρους. Πραγματοποιείται μια πυρηνόφιλη προσβολή σε άλκυλο ιωδίδιο που σχηματίζονται κατά την εξέλιξη της αντίδρασης (in situ) από το αντίστοιχο βρωμίδιο με ιωδιούχο λίθιο (Σχήμα 5.2.1).



Σχήμα 5.2.1 Γενική πορεία σύνθεσης εσωτερικών αλκινίων.

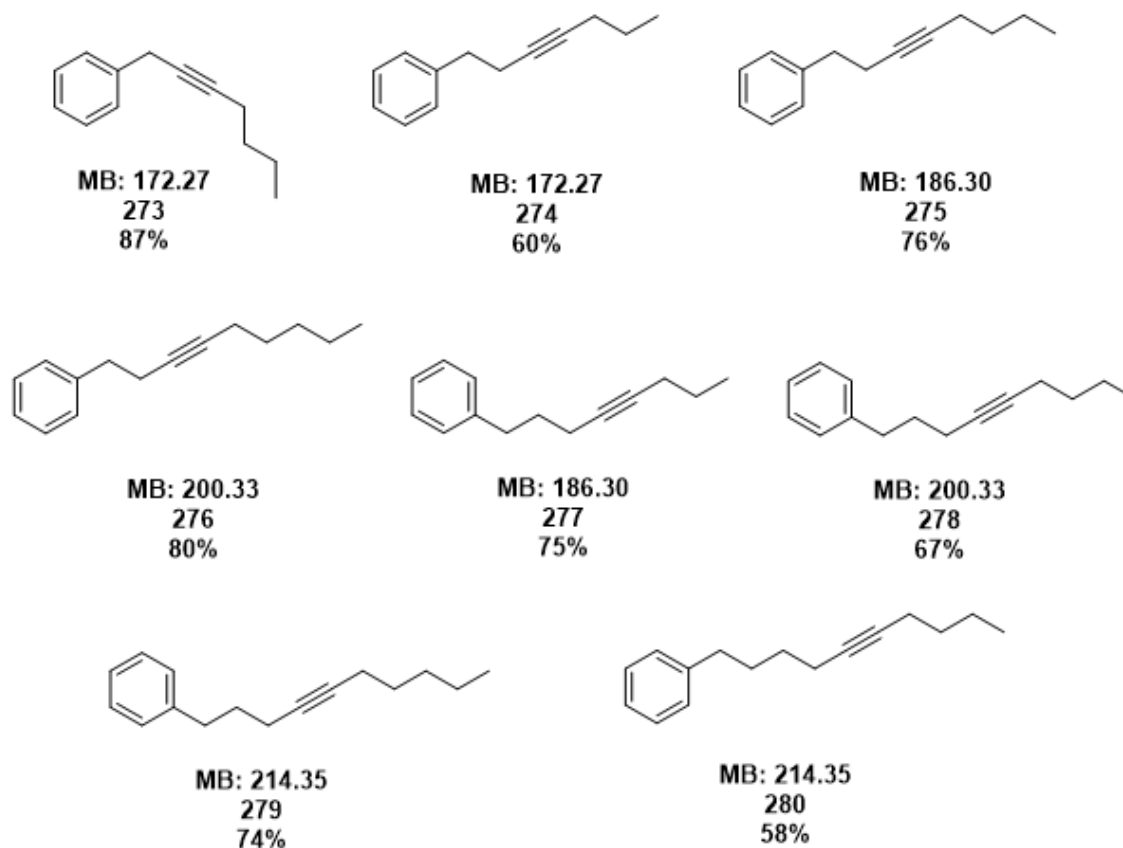
Η παραπάνω αντίδραση λαμβάνει χώρα σύμφωνα με το μηχανισμό που περιγράφεται ακολούθως (Σχήμα 5.5.2). Αρχικά, με την προσθήκη της βάσης *n*-βούτυλο λιθίου **269**, αποσπάται το όξινο πρωτόνιο του ακραίου τριπλού δεσμού του αλκινίου, σχηματίζοντας ένα δραστικό πυρηνόφιλο **271**. Εν συνεχεία, το πυρηνόφιλο **271**, προσβάλλει το ιωδίδιο που μόλις έχει συντεθεί από το αντίστοιχο βρωμίδιο, παραλαμβάνοντας το ενδιάμεσο προϊόν, δηλαδή το εσωτερικό αλκίνιο **270**. Επίσης, η αντίδραση πραγματοποιείται σε άνυδρες συνθήκες, διότι η βάση *n*-βούτυλο λιθίου **269**, καθώς επίσης το ενδιάμεσο ανιόν **271** είναι ευαίσθητα στην υγρασία. Η συγκεκριμένη αντίδραση δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί σε καλή απόδοση, χωρίς το μετασχηματισμό in situ από βρωμίδιο σε ιωδίδιο, διότι το βρώμιο δεν είναι τόσο καλή αποχωρούσα ομάδα, όσο το ιώδιο.



Σχήμα 5.2.2 Μηχανισμός πυρηνόφιλης προσβολής ακραίου αλκινίου σε ιωδίδιο.

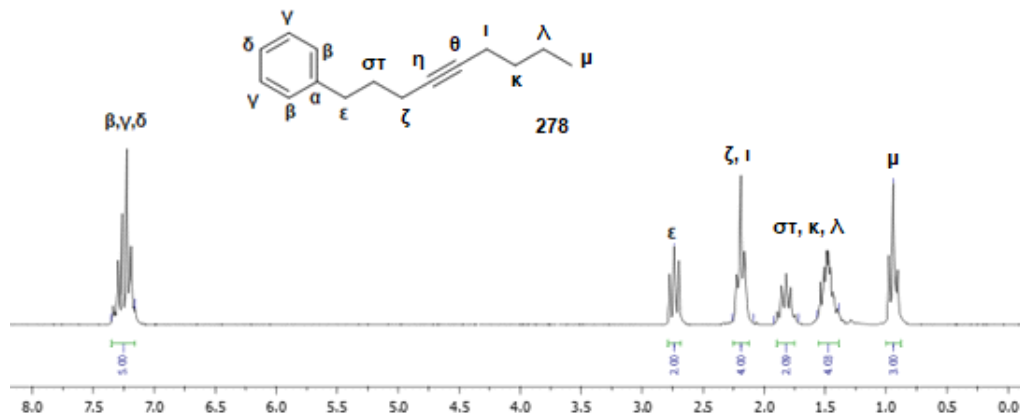
Με την παραπάνω μέθοδο, μπόρεσαν να συντεθούν μια σειρά διαφορετικών εσωτερικών αλκινίων με $m = 1-4$ και $n = 2-4$, τα οποία σχεδιάστηκαν με σκοπό

να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη ύλη για το σχηματισμό παραγώγων κυκλοπροπενόνης (Σχήμα 5.2.3).



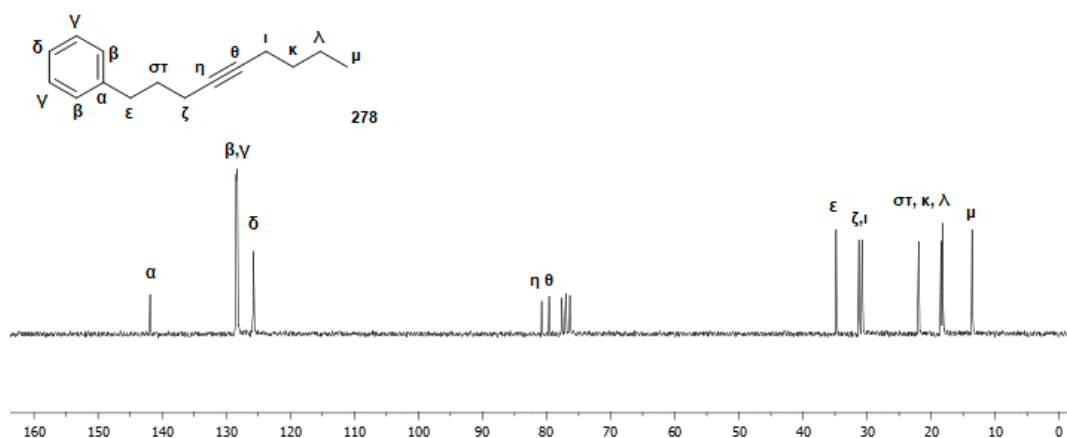
Σχήμα 5.2.3 Συντιθέμενα εσωτερικά αλκίνια.

Αντιπροσωπευτικά παρουσιάζονται τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR της ένωσης **278**. Στο φάσμα ¹H NMR εμφανίζονται τα αρωματικά πρωτόνια ως πολλαπλή κορυφή στην περιοχή 7.35-7.16 ppm. Στα 2.74 ppm συντονίζονται τα δυο πρωτόνια που βρίσκονται σε α-θέση ως προς το φαινύλιο και εμφανίζονται στο φάσμα ως μια τριπλή κορυφή. Επίσης, στα 2.26-2.09 ppm, υπάρχει μια πολλαπλή κορυφή που αντιστοιχεί στα τέσσερα πρωτόνια των μεθυλενίων που βρίσκονται εκατέρωθεν του τριπλού δεσμού. Ακολούθως, στην περιοχή από 1.92-1.39 ppm, υπάρχουν δύο πολλαπλές κορυφές και συντονίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενίων που βρίσκονται σε β-θέση ως προς το φαινύλιο, καθώς επίσης και τα πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκεται σε β- και γ-θέση ως προς τον τριπλό δεσμό. Τέλος, στα 0.94 ppm συντονίζονται τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου (Σχήμα 5.2.4).



Σχήμα 5.2.4 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **278** (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).

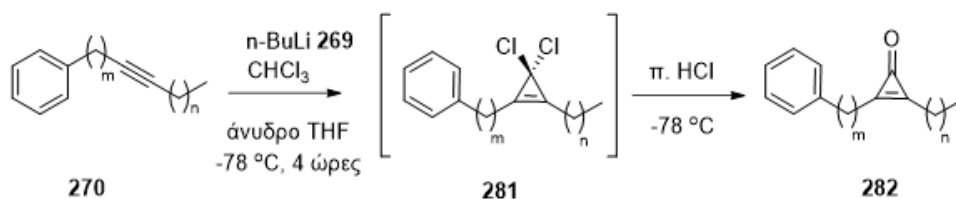
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **278**, εμφανίζονται στα 141.9-125.8 ppm, ως τέσσερις διαφορετικές κορυφές λόγω της συμμετρίας του δακτυλίου, οι αρωματικοί άνθρακες. Στα 80.8 και 79.6 ppm, συντονίζονται οι άνθρακες του τριπλού δεσμού. Στην περιοχή 35.0-14.0 ppm περίπου συντονίζονται οι αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης. Ειδικότερα, στα 34.8 ppm, συντονίζεται ο άνθρακας που βρίσκεται σε α -θέση ως προς το φαινύλιο. Ακολούθως, στα 31.3 ppm και 30.8 ppm συντονίζονται δύο άνθρακες εκατέρωθεν του τριπλού δεσμού. Επίσης, στα 21.9 ppm, 18.4 ppm και 18.2 ppm, συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται σε β -θέση ως προς το φαινύλιο και σε β - και γ -θέση ως προς τον τριπλό δεσμό. Επιπλέον, στα 13.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλίου (Σχήμα 5.2.5).



Σχήμα 5.2.5 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **278** (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).

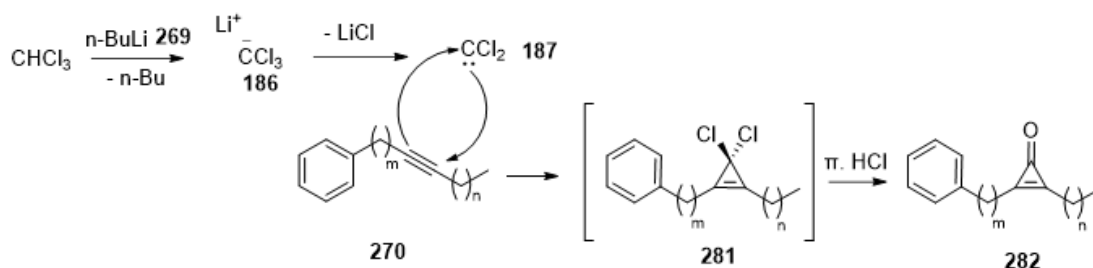
5.3 Σύνθεση διυποκατεστημένων παραγώγων κυκλοπροπενόνης

Στο δεύτερο στάδιο της συνθετικής πορείας πραγματοποιείται μια προσβολή διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό του αλκινίου. Βασιζόμενοι στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία,^{153,155,179} έλαβε χώρα η παραπάνω αντίδραση, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τα εσωτερικά αλκίνια **270** που συντέθηκαν προηγουμένως (Σχήμα 5.3.1).



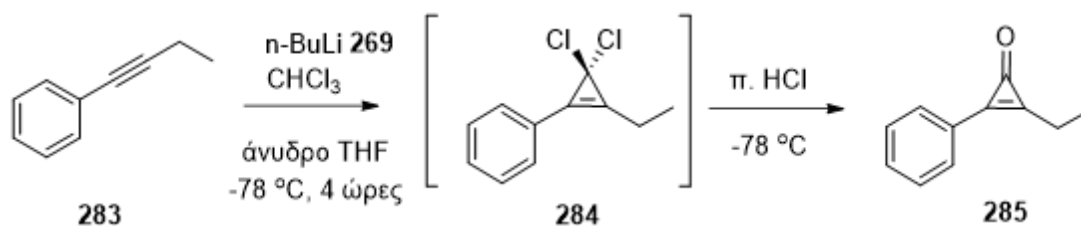
Σχήμα 5.3.1. Σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενόνης από τα αντίστοιχα εσωτερικά αλκίνια.

Η αντίδραση κυκλοποίησης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το μηχανισμό που περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα. Αρχικά, το χλωροφόρμιο αντιδρά με τη βάση του *n*-βούτυλο λιθίου **269** και το τριχλωρομέθυλο λίθιο που παράγεται, χρησιμοποιείται ως πηγή για το σχηματισμό του διχλωροκαρβενίου **187**. Το διχλωροκαρβένιο **187**, αποτελεί ένα ηλεκτρονικά φτωχό ηλεκτρονιόφιλο, το οποίο θα προσβληθεί εύκολα, από τον ηλεκτρονικά πλούσιο τριπλό δεσμό. Από τη προαναφερθείσα προσβολή, θα πραγματοποιηθεί το κλείσιμο του τριμελούς δακτυλίου και επομένως η παραλαβή του ενδιαμέσου προϊόντος, ένωση **281**, το οποίο ύστερα από όξινη υδρόλυση, θα οδηγήσει στην παραγωγή της κυκλοπροπενόνης **282** (Σχήμα 5.3.2).



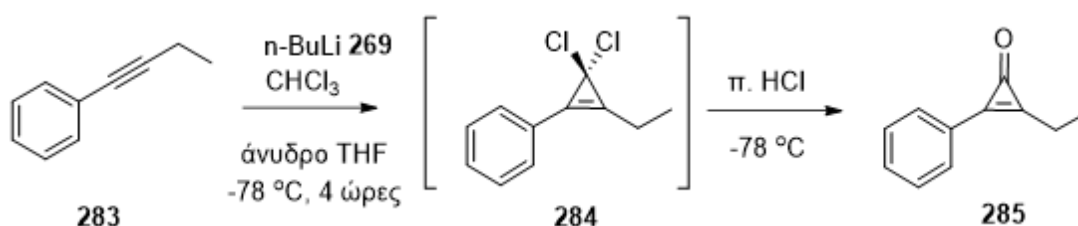
Σχήμα 5.3.2 Μηχανισμός προσβολής τριπλού δεσμού σε καρβένιο προς σχηματισμό κυκλοπροπενόνης.

Προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες πειραματικές συνθήκες για τη συγκεκριμένη αντίδραση, πραγματοποιήθηκε μια μικρή πειραματική μελέτη, μεταβάλλοντας της γνωστές βιβλιογραφικά συνθήκες. Οι μεταβολές αφορούσαν τις αναλογίες ισοδυνάμων μεταξύ των αντιδραστηρίων, διατηρώντας σταθερές τις υπόλοιπες παραμέτρους. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε το εμπορικά διαθέσιμο 1-φαινυλο-1-βουτίνιο **283** (Σχήμα 5.3.3).



Σχήμα 5.3.3 Σύνθεση της 3-αιθυλο-2-φαινυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνης **285**.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση, χρησιμοποιώντας μικρή περίσσεια βάσης **269** και χλωροφορμίου ως προς το εσωτερικό αλκίνιο **283**. Όμως, η απόδοση με την οποία παραλαμβάνοντας το τελικό προϊόν **285** ήταν αρκετά χαμηλή 27% (Πίνακας 5.3.1, Καταχώρηση 1). Έτσι, αποφασίστηκε η αύξηση των ισοδυνάμων βάσης **269** και χλωροφορμίου ως προς την πρώτη ύλη **283**. Καθώς αυξανόταν η διαφορά ισοδυνάμων, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απόδοσης της αντίδρασης (Πίνακας 5.3.1, Καταχωρήσεις 2, 3, 4). Βρέθηκε πως χρησιμοποιώντας 1 ισοδύναμο της ένωσης **283**, 9 ισοδύναμα του n-βούτυλο λιθίου **269** και 10 ισοδύναμα χλωροφορμίου, παραγόταν η ένωση **285** σε απόδοση 88% (Πίνακας 5.3.1, Καταχώρηση 4). Τελικά, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι περαιτέρω αύξηση των αναλογιών βάσης και χλωροφορμίου δεν ήταν σκόπιμη και επιλέξαμε την παραπάνω αναλογία αντιδραστηρίων για τη σύνθεση όλων των τελικών προϊόντων κυκλοπροπενόνης.

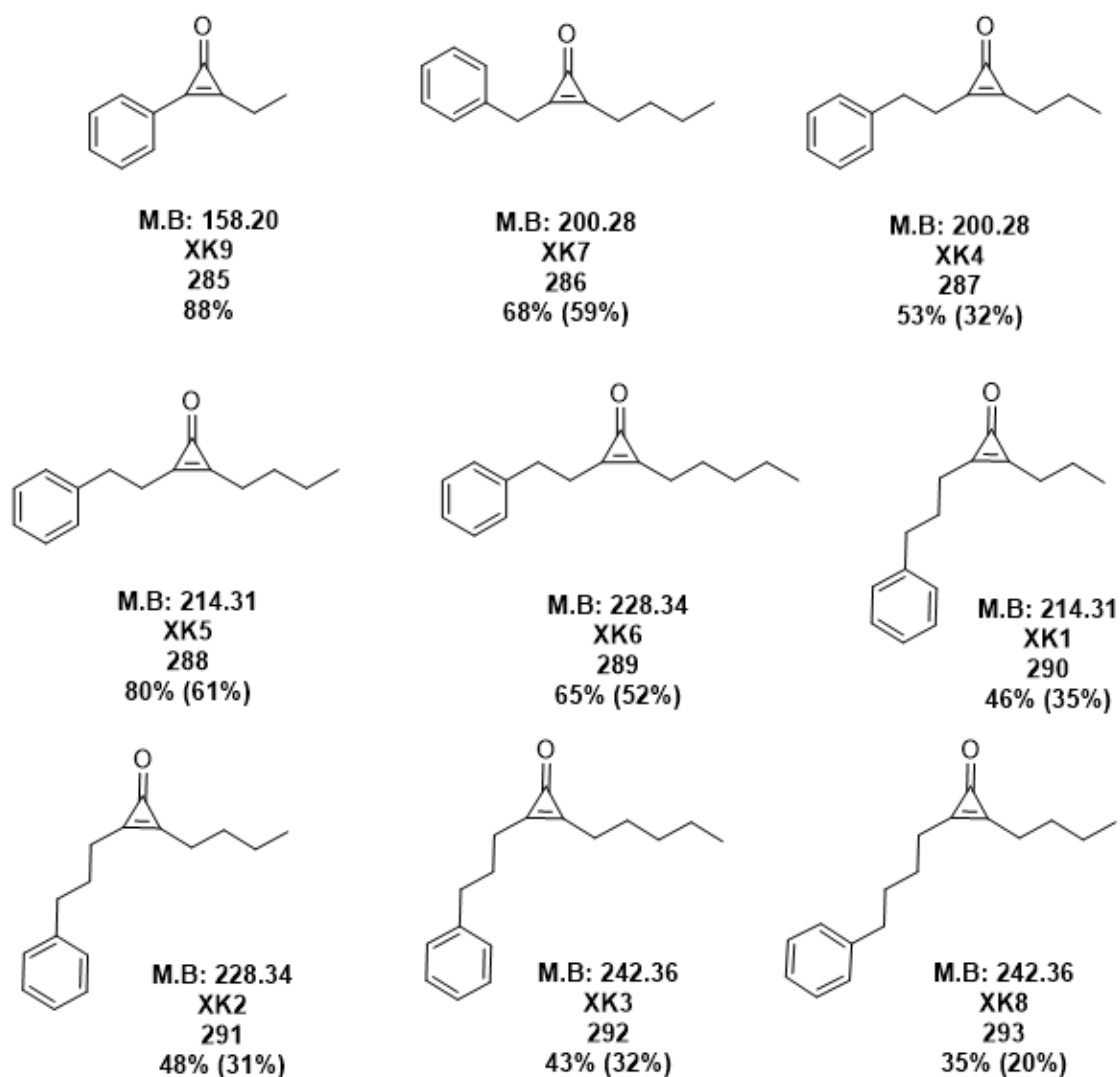


Δοκιμή	ισοδ. 283	ισοδ. 269	ισοδ. CHCl ₃	Απόδοση (%)
1	1.0	1.3	1.6	27
2	1.0	2.6	3.2	43
3	1.0	5.2	6.4	77

4	1.0	9.0	10.0	88
---	-----	-----	------	----

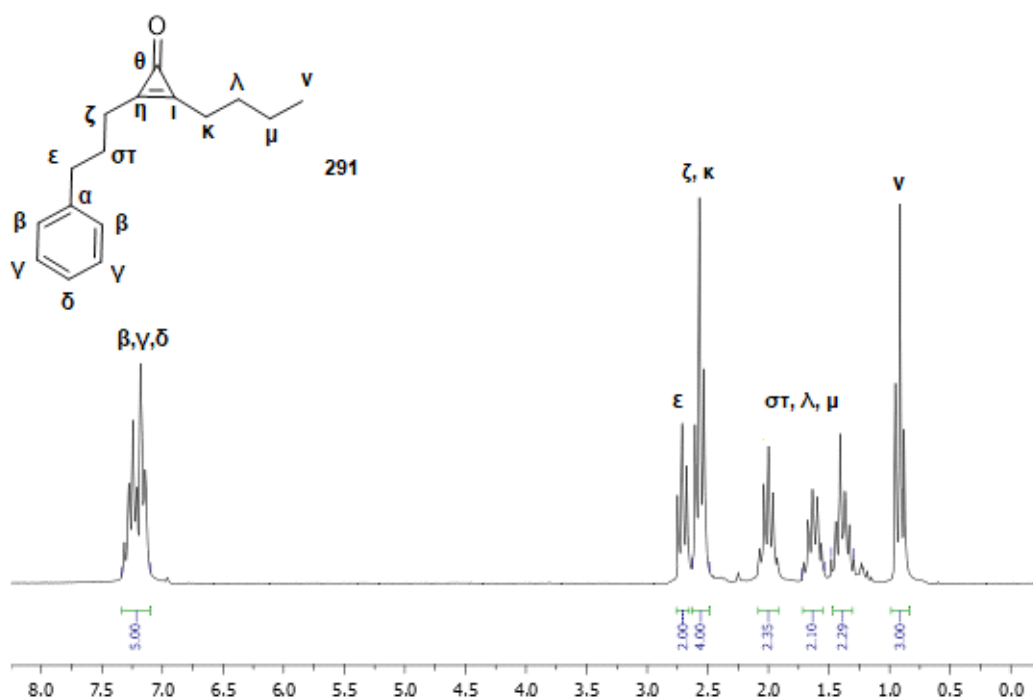
Πίνακας 5.3.1 Εύρεση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση παραγώγων κυκλοπροπενόνης.

Έχοντας λοιπόν βρει τις ευνοϊκότερες συνθήκες για την προσβολή του διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό και χρησιμοποιώντας τα εσωτερικά αλκίνια που συντέθηκαν στο προηγούμενο στάδια, συντέθηκαν τα ακόλουθα παράγωγα κυκλοπροπενόνης, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε βιολογικά πειράματα για να αποτιμηθεί η πιθανή δράση τους ως αναστολείς της φωσφολιπάσης A₂ (Σχήμα 5.3.4).



Σχήμα 5.3.4 Συντιθέμενα παράγωγα κυκλοπροπενόνης.

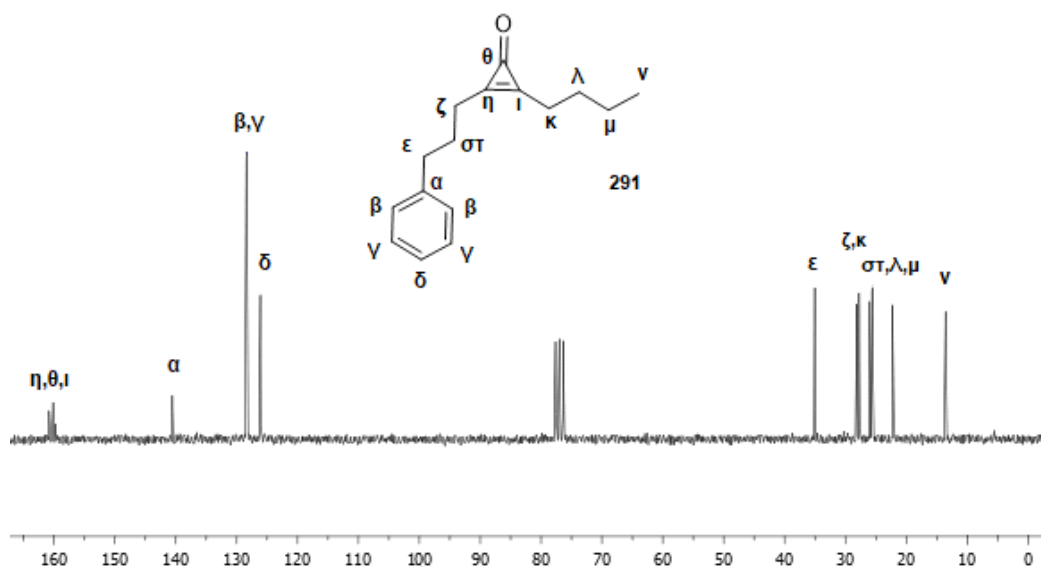
Ενδεικτικά, επιλέχθηκε να αναλυθεί το φάσμα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **291**. Στην αρωματική περιοχή 7.34-7.10 ppm συντονίζονται ως μια πολλαπλή κορυφή τα πέντε πρωτόνια του φαινυλίου. Στα 2.71 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια που βρίσκονται σε α -θέση ως προς το φαινολικό δακτύλιο και εμφανίζονται στο φάσμα ως τριπλή. Επίσης, στα 2.63-2.48 ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενίων που βρίσκονται εκατέρωθεν του δακτυλίου της κυκλοπροπενόνης. Ακολούθως, στην περιοχή 2.10-1.30 ppm, συντονίζονται τα πρωτόνια που βρίσκονται σε β -θέση ως προς το φαινύλιο, καθώς επίσης τα πρωτόνια που βρίσκονται σε β - και γ -θέση από τον τριμελή δακτύλιο της κυκλοπροπενόνης. Ενώ, στα 0.92 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια του μεθυλίου, ως μια τριπλή κορυφή (Σχήμα 5.3.5).



Σχήμα 5.3.5 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **291** (Διαλύτης CDCl_3 , 200 MHz).

Από το φάσμα ^{13}C NMR μπορούμε να διακρίνουμε στα 160.8-160.0 ppm, τις κορυφές που αντιστοιχούν στο άνθρακα του καρβονυλίου, καθώς επίσης και στους δύο ακόμα άνθρακες του τριμελούς δακτυλίου. Στα 140.6 ppm συντονίζεται ο τεταρτοταγής αρωματικός άνθρακας και ακολούθως στην

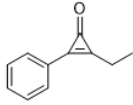
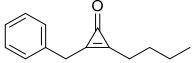
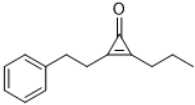
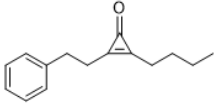
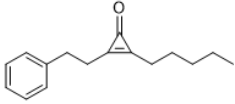
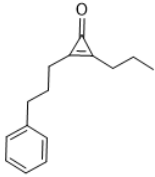
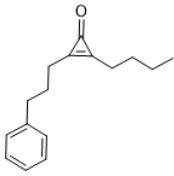
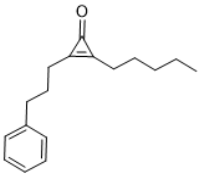
περιοχή 128.4-126.1 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι άνθρακες του αρωματικού συστήματος. Στα 35.0 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που βρίσκεται σε α -θέση ως προς το φαινύλιο. Στα 28.2 ppm και 27.8 ppm συντονίζονται οι δύο άνθρακες, εκατέρωθεν του τριμελούς δακτυλίου. Επιπρόσθετα, σε ελαφρώς χαμηλότερη χημική μετατόπιση, στα 26.0 ppm 25.6 ppm και 22.3 ppm συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται σε β -θέση ως προς φαινύλιο και σε β - και γ -θέση ως προς τον τριμελή δακτύλιο. Ο άνθρακας του μεθυλίου συντονίζεται στα 13.5 ppm (Σχήμα 5.3.6).



Σχήμα 5.3.6 Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **291** (Διαλύτης CDCl_3 , 50 MHz).

Έπειτα από τη σύνθεση των παραγώγων κυκλοπροπενόνης, ακολούθησε η αποτίμηση της βιολογικής δραστηρότητας των ενώσεων έναντι των cPLA₂, iPLA₂ και sPLA₂. Οι βιολογικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή E. A. Dennis του Τμήματος Χημείας και Βιοχημείας στο University of California, San Diego, USA. Η πλειονότητα των ενώσεων, δεν παρουσίαζαν ανασταλτική δράση έναντι των φωσφολιπασών A₂. Εξαιρέση αποτέλεσε η ένωση ΧΚ9 (**285**), η οποία εμφάνιζε ασθενή αναστολή στις iPLA₂ και οι ενώσεις ΧΚ6 (**289**), ΧΚ8 (**293**), όπου ανέστειλαν τις cPLA₂ (Πίνακας 5.3.2, Καταχωρήσεις 1, 5).

% Αναστολή ^α

Δομή Ένωση	Αρίθμηση	Όνομα	cPLA ₂	iPLA ₂	sPLA ₂
	285	XK9	N/A	35±8	N/A
	286	XK7	N/A	N/A	N/A
	287	XK4	N/A	N/A	N/A
	288	XK5	N/A	N/A	N/A
	289	XK6	44±2	N/A	N/A
	290	XK1	13±2	N/A	N/A
	291	XK2	17±2	N/A	N/A
	292	XK3	22±3	N/A	N/A

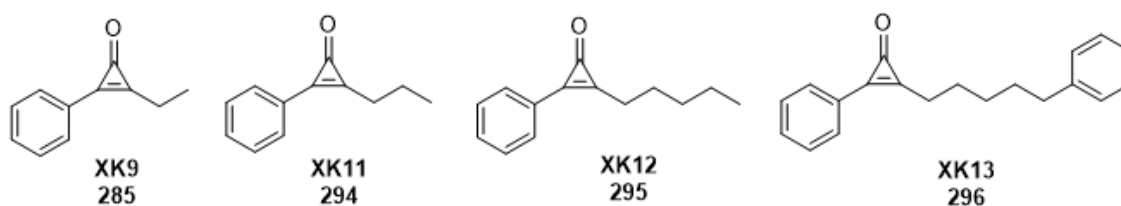
	293	ΧΚ8	25±2	N/A	N/A
---	------------	-----	-------------	-----	-----

^a% Αναστολή στα 0.091 μόλε του εκάστοτε ανασταλτικού παράγοντα

Πίνακας 5.3.2 Αποτελέσματα βιολογικών ελέγχων για την ανασταλτική δράση έναντι στις PLA₂.

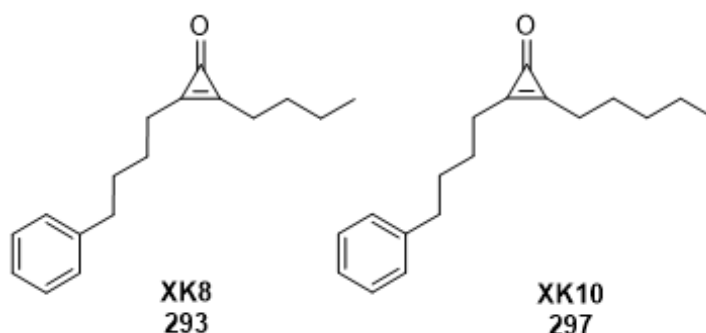
Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των βιολογικών ελέγχων, οι ενώσεις ΧΚ9 (**285**), ΧΚ6 (**289**) και ΧΚ8 (**293**), δρούσαν εκλεκτικά παρόλο που εμφάνιζαν ασθενή αναστολή. Αποφασίσαμε λοιπόν, να συνθέσουμε παράγωγα των παραπάνω ενώσεων, που ενδεχομένως βάσει του σχεδιασμού (μελέτη δομής-δραστικότητας), να εμφάνιζαν βιολογική δραστηριότητα. Επομένως, πραγματοποιήθηκε εκ νέου σχεδιασμός, προκειμένου να συντεθούν μόρια, τα οποία πιθανόν να εμφάνιζαν ισχυρότερη ανασταλτική δράση.

Η ένωση ΧΚ9 (**285**), διαθέτει ένα αρωματικό σύστημα άμεσα συνδεδεμένο με το τριμελή δακτύλιο της κυκλοπροπενόνης και μια μικρή αλειφατική αλυσίδα με δύο άτομα άνθρακα ($m = 0$ και $n = 1$). Συνεπώς, οι ενώσεις που σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν με την ίδια ακριβώς μεθοδολογία, διέθεταν και πάλι ένα φαινύλιο δίπλα στον τριμελή δακτύλιο, αλλά μια πιο μακριά αλειφατική ανθρακική αλυσίδα, ενώσεις ΧΚ11 (**294**) ($m = 0$ και $n = 2$) και ΧΚ12 (**295**) ($m = 0$ και $n = 4$). Επιπλέον, συντέθηκε ένα παράγωγο της ένωσης ΧΚ9 (**285**), το οποίο στο άκρο της αλειφατικής αλυσίδας, βρισκόταν ένα αρωματικό σύστημα, ένωση ΧΚ13 (**296**) ($m = 0$ και $n = 4$ (-Ph)) (Σχήμα 5.3.7).



Σχήμα 5.3.7 Συντιθέμενα παράγωγα της ένωσης ΧΚ9 **285**.

Αντίστοιχα η ένωση ΧΚ8 (**293**) ($m = 4$ και $n = 3$), διαθέτει τέσσερα άτομα άνθρακα μεταξύ του φαινυλίου και του τριμελούς δακτυλίου και ακόμη μια αλειφατική αλυσίδα τεσσάρων ελεύθερων ανθράκων, δίπλα στο τριμελή δακτύλιο κυκλοπροπενόνης. Γνωρίζοντας ότι οι ενώσεις ΧΚ7 (**286**) ($m = 1$ και $n = 3$), ΧΚ5 (**288**) ($m = 2$ και $n = 3$) και ΧΚ2 (**291**) ($m = 3$ και $n = 3$), οι οποίες διαθέτουν τον ίδιο αριθμό ανθράκων μεταξύ φαινυλίου-τριμελούς δακτυλίου, δε εμφανίζουν ανασταλτική δράση έναντι των φωσφολιπασών A_2 , αποφασίσαμε να συνθέσουμε την ένωση ΧΚ10 (**297**) ($m = 4$ και $n = 4$), αυξάνοντας κατά ένα τα άτομα άνθρακα της ελεύθερης ανθρακικής αλυσίδας συγκριτικά με την ένωση οδηγό ΧΚ8 (**293**) ($m = 4$ και $n = 3$) (Σχήμα 5.3.8).

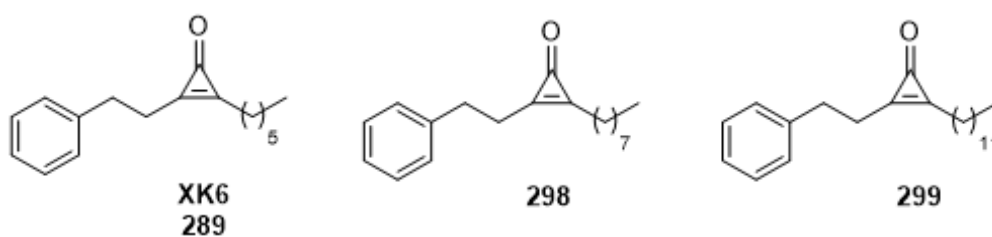


Σχήμα 5.3.8 Συντιθέμενα παράγωγα της ένωσης ΧΚ8 **293**.

Τέλος, στην περίπτωση της ένωσης ΧΚ6 (**289**) ($m = 2$ και $n = 4$), αποπειραθήκαμε να συνθέσουμε παράγωγα της, προκαλώντας μικρές μεταβολές στον ανθρακικό σκελετό της ένωσης. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών της ένωσης ΧΚ6 (**289**) ($m = 2$ και $n = 4$), με αυτά της ένωσης ΧΚ3 (**292**) ($m = 3$ και $n = 4$), παρατηρήσαμε πως αυξάνοντας την ανθρακική αλυσίδα που παρεμβάλλεται μεταξύ του φαινυλίου και του τριμελούς δακτυλίου, μειωνόταν δραματικά η ισχύς του αναστολέα, ενώ η δράση παρέμενε εκλεκτική, αναστέλλοντας μόνο τις $cPLA_2$. Συνεπώς, διατηρώντας σταθερό το $m = 2$, προσπαθήσαμε να συνθέσουμε ενώσεις με μακριές ελεύθερες αλειφατικές ανθρακικές αλυσίδες, όπως οι ενώσεις **298** ($m = 2$ και $n = 7$) και **299** ($m = 2$ και $n = 11$) (Σχήμα 5.3.9).

Δυστυχώς, το συγκεκριμένο εγχείρημα απέτυχε. Παρόλο που πραγματοποιούνταν το πρώτο στάδιο και παραγόταν το εσωτερικό αλκίνιο, σε

χαμηλή απόδοση, δεν ήταν δυνατό να παραληφθεί το ενδιάμεσο προϊόν καθαρό. Τόσο τα παραπροϊόντα της πρώτης αντίδρασης, τόσο και η αύξηση της στερεοχημικής παρεμπόδισης που προκαλούσε η μακριά αλειφατική ανθρακική αλυσίδα, δεν επέτρεπαν την πραγματοποίηση της προσβολής του διχλωροκαρβενίου στον τριπλό δεσμό και επομένως την κυκλοποίηση.



Σχήμα 5.3.9 Παράγωγα της ένωσης XK6 289 που αποπειραθήκαμε να συνθέσουμε.

Όλες οι παραπάνω ενώσεις πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε βιολογικούς ελέγχους για την αντιμετώπιση της χρόνιας αλωπεκίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ

6.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των ενώσεων αποτελούν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα, τα οποία προέρχονται από τις εταιρίες Acros, Fluka, Merck και Sigma-Aldrich. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 99%, εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά. Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η απομόνωση των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρήση χρωματογραφίας Merck® Kieselgel 60 F₂₅₄ 230-400 mesh. Ο έλεγχος της εξέλιξης των αντιδράσεων, πραγματοποιούνταν με χρήση τεχνικής χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC), σε πλάκες αλουμινίου με διοξείδιο του πυριτίου (0.2 mm, 60 F254). Επίσης, η απεικόνιση του αναπτυγμένου χρωματογραφήματος πραγματοποιείται, είτε με απλή παρατήρηση των πλακών σε λάμπες φθορισμού που απορροφούν στα 254 nm, είτε χρησιμοποιώντας διάλυμα νινυδρίνης, υπερμαγγανικού καλίου και φωσφομολυβδαινικού οξέος.

Επιπλέον, τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR καταγράφηκαν σε Varian® Mercury, 200 MHz και 50 MHz αντίστοιχα. Κατά την καταγραφή των φασμάτων ¹H

NMR, τα δεδομένα αναλύονται ως εξής: χημική μετατόπιση με ppm, ολοκλήρωση, πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης στην περίπτωση των μη πολλαπλών κορυφών και τέλος αντιστοίχιση με το πρωτόνια της ένωσης. Ενώ, στο φάσμα ^{13}C NMR καταγράφεται η χημική μετατόπιση σε ppm, των ανθράκων της ένωσης, χωρίς περαιτέρω ανάλυση.

Η λήψη των φασμάτων μάζας πραγματοποιήθηκε με φασματόμετρο Finnigan Surveyor MSQ Plus με τεχνική ιοντισμού με ηλεκτροψεκασμό, ενώ τα φάσματα HRMS με φασματόμετρο Bruker[®] Maxis Impact QTOF. Ακόμη, χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC), για τον προσδιορισμό της εναντιομερικής περίσσεια των ενώσεων σε Agilent 1100 Series που έφερε χειρόμορφες στήλες Chiralpak AD-H και OD-H. Για τη μέτρηση της γωνίας στροφής των οπτικά ενεργών ενώσεων, χρησιμοποιήθηκε πολωσίμετρο Perkin Elmer 343.

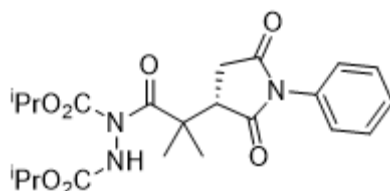
6.2 Συνθετικές Πορείες και Χαρακτηρισμός Συντιθέμενων Ενώσεων

Γενική μέθοδος σύνθεσης υποκατεστημένων 2,5-διοξοπυρρολιδινυλο-υδραζινικών-1,2-δικαρβοξυλικών διεστέρων

Το μαλεϊμίδιο (1.00 mmol), ο καταλύτης *L*-β-φαινυλαλανίνη (0.05 mmol, 8 mg), καθώς και το υδροξείδιο του καλίου (0.10 mmol, 6 mg) διαλύονται σε διχλωρομεθάνιο (2 mL). Κατόπιν, προστίθεται η αλδεΐδη (1.50 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 24 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μείγμα αραιώνεται με μικρή ποσότητα διχλωρομεθανίου (5 mL) και εκχυλίζεται με νερό (2 × 5 mL). Η οργανική στιβάδα συλλέγεται και ξηραίνεται με Na₂SO₄ ή MgSO₄. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται και το ενδιάμεσο προϊόν μεταφέρεται σε ειδικό σωληνάκι για φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Στο σωληνάκι προστίθενται ο φωτοοργανοκαταλύτης της αντίδρασης, δηλαδή ο βενζοϊκός μεθυλαιθέρας (0.20 mmol, 45 mg), διίσοπρόπυλο αζωδικαρβοξυλικός διεστέρας (1.50 mmol, 303 mg) και νερό (1 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 24 ώρες υπό ακτινοβολία από λάμπες οικιακής χρήσης (2 × 80 W). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μείγμα αραιώνεται με διχλωρομεθάνιο (5 mL) και εκχυλίζεται με νερό (2 × 5 mL). Η οργανική στιβάδα συλλέγεται και ξηραίνεται με Na₂SO₄ ή MgSO₄ και το διχλωρομεθάνιο

συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος, γίνεται ο καθαρισμός και η απομόνωση του τελικού προϊόντος με χρωματογραφία στήλης με σύστημα πετρελαϊκού αιθέρα/ οξικού αιθυλεστέρα.

(S)-Διισοπροπυλο1-(2-(2,5-διοξο-1-φαινυλοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπροπανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (247)¹⁷⁸



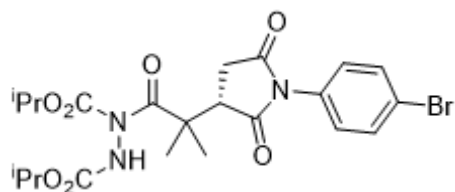
Λευκό στερεό, σ.τ. 68-72 °C, 40% EtOAc/PE, $R_f = 0.35$, 84%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50\text{-}7.31$ (3H, m, ArH), 7.29-7.19 (2H, m, ArH), 7.12 (1H, br s, NH), 5.08-4.81 (2H, m, 2 x OCH), 3.31-3.11 (1H, m, CH), 2.90 (1H, dd, $J = 18.2$ and 9.2 Hz, CHH), 2.67 (1H, dd, $J = 18.2$ and 5.5 Hz, CHH), 1.58 (3H, m, CH_3), 1.43 (3H, m, CH_3), 1.32-1.01 (12H, m, 4 x CH_3) ppm.

^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.1, 177.0, 175.1, 156.5, 155.6, 154.8, 152.6, 131.9, 129.9, 128.9, 128.4, 128.2, 126.5, 126.3, 72.5, 70.6, 69.7, 69.4, 49.2, 48.6, 32.6, 31.7, 23.2, 22.6, 21.9, 21.7, 21.5, 21.4$ ppm

$[\alpha]_D = -2.3$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη OD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 82/18, 0.9 mL/min, $t_R = 54.13$ min, >99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.2006$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.2011$.

(S)-Διισοπροπυλο1-(2-(1-(4-βρωμοφαινυλο)-2,5-διοξοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπροπανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (253)¹⁷⁸



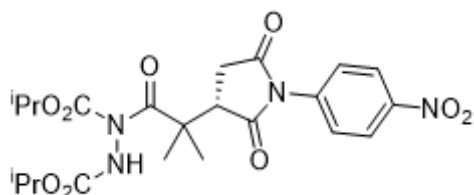
Λευκό στερεό, σ.τ. 75-78 °C, 40% EtOAc/ PE, $R_f = 0.25$, 52%

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.85 (1H, br s, NH), 5.08-4.89 (2H, m, 2 x OCH), 3.14 (1H, dd, $J = 9.1$ και 5.3 Hz, CH), 2.92 (1H, dd, $J = 18.3$ και 9.1 Hz, CHH), 2.70 (1H, dd, $J = 18.3$ και 5.3 Hz, CHH), 1.63 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.35-1.16 (12H, m, 4 x CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.8$, 175.8, 174.7, 155.6, 152.5, 132.2, 131.0, 128.2, 122.3, 72.7, 71.0, 49.7, 48.9, 32.8, 23.5, 22.9, 21.8 ppm.

$[\alpha]_D = -6.7$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 80/20, 1.0 mL/min, $t_R = 26.17$ min (δευτερεύον), $t_R = 60.82$ min (κύριο), 99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.1111$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.1114$.

(S)-Δισοπροπυλο1-(2-(1-(4-νιτροφαινυλο)-2,5-διοξοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπροπανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (254)¹⁷⁸



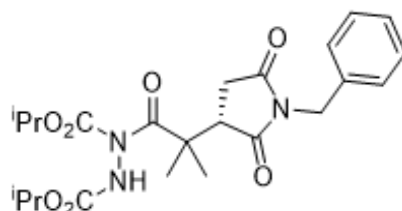
Λευκό στερεό, 40% EtOAc/PE, σ.τ. 72-75 °C, $R_f = 0.25$, 51%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.28$ (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.55 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 6.82 (1H, s, NH), 5.08-4.89 (2H, m, 2 x OCH), 3.16-3.01 (1H, m, CH), 2.98-2.67 (2H, m, 2 x CHH), 1.70 (3H, s, CH_3), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.39-1.17 (12H, m, 4 x CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 176.3, 176.2, 174.2, 155.6, 152.3, 146.9, 137.8, 127.2, 124.2, 72.8, 71.1, 50.2, 49.3, 33.0, 23.8, 23.3, 21.8 ppm.

$[\alpha]_D = -23.6$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 75/25, 1.0 mL/min, $t_R = 33.98$ min (δευτερεύον), $t_R = 55.14$ min (κύριο), 99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492.1856$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492.1857$.

(S)-Δισοπροπυλο1-(2-(1-βένζυλο-2,5-διοξοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπροπανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (255)¹⁷⁸



Υποκίτρινο έλαιο, 30% EtOAc/PE, $R_f = 0.30$, 66%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.11 (6H, m, 5ArH και NH), 5.03-4.85 (2H, m, 2 x OCH), 4.62 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, NCHH), 4.53 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, NCHH), 3.20-3.06 (1H, m, CH), 2.73 (1H, dd, $J = 18.3$ and 9.1 Hz, CHH), 2.48 (1H, dd, $J = 18.3$ and 5.4 Hz, CHH), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 1.28-1.16 (12H, m, 4 x CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 177.6, 176.7, 175.6, 155.6, 152.6, 135.6, 128.3, 127.5, 72.4, 70.6, 48.0, 42.1, 32.3, 22.6, 21.7, 21.5, 21.4 ppm.

$[\alpha]_D = +3.4$ (c 1, CHCl_3); HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 80/20, 1.0 mL/min, $t_R = 21.16$ min (δευτερεύον), $t_R = 44.91$ min (κύριο), 99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.2162$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.2163$.

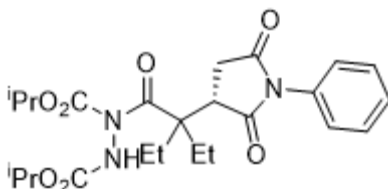
(S)-Δισοπροπυλο1-(2-(1-κυκλοεξυλο-2,5-διοξοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπροπανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (256)¹⁷⁸

$J = 18.1$ και 9.0 Hz, CHH), 2.46 (1H, dd, $J = 18.1$ και 5.4 Hz, CHH), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), $1.31-1.10$ (12H, m, $4 \times CH_3$) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178.0, 176.9, 176.1, 155.6, 152.5, 72.4, 70.6, 48.8, 48.0, 32.4, 24.6, 22.8, 22.6, 21.7, 21.5, 21.4$ ppm.

$[\alpha]_D = +12.9$ (c 1, $CHCl_3$), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 85/15, 1.0 mL/min, $t_R = 24.04$ min (δευτερεύον), $t_R = 34.45$ min (κύριο), 99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $C_{17}H_{27}N_3O_7$ $[M+H]^+ = 385.1849$, βρέθηκε $[M+H]^+ = 385.1852$.

(S)-Δισοπροπυλο1-(2-(2,5-διοξο-1-φαινυλοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-αιθυλοβουτανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (258)¹⁷⁸



Υποκίτρινο έλαιο, 20% EtOAc/PE, $R_f = 0.25$, 55%.

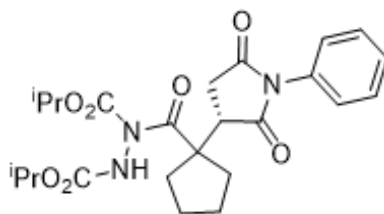
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.49-7.29$ (3H, m, ArH), $7.25-7.15$ (2H, m, ArH), 6.98 (1H, br s, NH), $5.05-4.88$ (2H, m, $2 \times OCH$), $3.79-3.61$ (1H, m, CH), 2.95 (1H, dd, $J = 18.2$ και 8.7 Hz, CHH), 2.75 (1H, dd, $J = 18.2$ και 5.9 Hz, CHH), $2.22-1.76$ (4H, m, $2 \times CH_2$), $1.33-1.09$ (12H, m, $4 \times CH_3$), $1.04-0.81$ (6H, m, $2 \times CH_3$) ppm.

^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177.6, 175.2, 175.1, 155.6, 152.9, 131.8, 129.0, 128.4, 126.3, 72.4, 70.7, 69.8, 55.6, 44.7, 32.4, 28.3, 27.3, 21.7, 21.5, 21.4, 9.8, 9.4$ ppm.

$[\alpha]_D = +5.3$ (c 1, $CHCl_3$), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 80/20, 1.0 mL/min, $t_R = 17.17$ min (δευτερεύον), $t_R = 32.02$ min (κύριο), 99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $C_{24}H_{33}N_3O_7$ $[M+H]^+ = 475.2319$, βρέθηκε $[M+H]^+ = 475.2321$.

*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της προσθήκης Michael.

**(S)-Διισοπροπυλο1-(1-(2,5-διοξο-1-φαίνυλοπυρρολιδιν-3-υλο)κυκλοπεντανοκαρβονυλο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας
(259)¹⁷⁸**



Υποκίτρινο έλαιο, 30% EtOAc/PE, $R_f = 0.20$, 44%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51-7.17$ (5H, m, ArH), 6.66 (1H, s, NH), 5.09-4.90 (2H, m, 2 x OCH), 3.74-3.57 (1H, m, CH), 2.97 (1H, dd, $J = 18.5$ και 9.1 Hz, CHH), 2.67 (1H, dd, $J = 18.5$ και 5.6 Hz, CHH), 2.45-1.62 (8H, m, 4 x CHH), 1.38-0.99 (12H, m, 4 x CH_3) ppm.

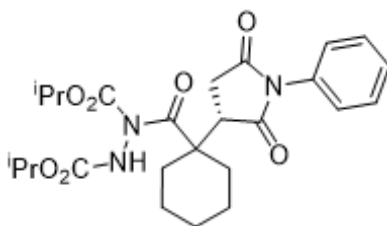
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5, 175.8, 175.1, 155.5, 152.7, 132.0, 129.1, 128.6, 126.6, 72.6, 70.8, 70.1, 58.6, 45.3, 34.8, 34.1, 33.0, 26.5, 26.4, 21.9, 21.7$ ppm.

$[\alpha]_D = -17.5$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 80/20, 1.0 mL/min, $t_R = 53.95$ min, >99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.2162$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.2165$.

*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της προσθήκης Michael.

*Στη φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης χρησιμοποιήθηκε 0.5 mL νερό και 0.5 mL πετρελαϊκός αιθέρας.

**(S)-Διισοπροπυλο1-(1-(2,5-διοξο-1-φαίνυλοπυρρολιδιν-3-υλο)κυκλοεξανοκαρβονυλο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας
(260)¹⁸⁶**



Υποκίτρινο έλαιο, 15% EtOAc/PE, $R_f = 0.25$, 65%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51\text{-}7.08$ (6H, m, 5 \times ArH και 1 \times NH), 5.07-4.84 (2H, m, 2 \times OCH), 3.78-3.59 (1H, m, CH), 2.92-2.60 (2H, m, 2 \times CHH), 2.35-2.14 (2H, m, 2 \times CHH), 1.99-1.78 (2H, m, 2 \times CHH), 1.66-1.39 (6H, m, 6 \times CHH), 1.35-1.07 (12H, m, 4 \times CH_3) ppm.

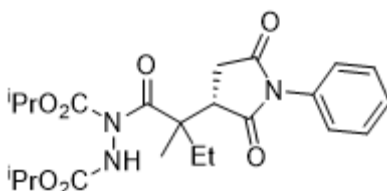
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.4, 176.8, 175.4, 175.0, 155.8, 153.2, 131.8, 128.9, 128.4, 126.4, 72.5, 70.7, 53.1, 52.0, 44.1, 42.6, 31.5, 31.3, 30.0, 28.7, 25.5, 25.0, 22.9, 22.3, 21.7, 21.5, 21.2, 21.0$ ppm.

$[\alpha]_D = -17.6$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη AD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 80/20, 1.0 mL/min, $t_R = 20.36$ min (δευτερεύον), $t_R = 26.76$ min (κύριο), 98% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478.2319$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.2323$.

*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της προσθήκης Michael.

Δισοπροπυλο1-(2-((S)-2,5-διοξο-1-φαινυλοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοβουτανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός διεστέρας (261)¹⁸⁶

dr. 62:38



Υποκίτρινο έλαιο, 30% EtOAc/ PE, $R_f = 0.20$, 53%.

Κύριο διαστερομερές:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.49-7.32 (3H, m, ArH), 7.29-7.18 (2H, m, ArH), 6.80 (1H, br s, NH), 5.08- 4.89 (2H, m, 2 x OCH), 3.69 (1H, dd, J = 5.6 και 9.3 Hz, CH), 2.90 (1H, dd, J = 18.4 και 9.3 Hz, CHH), 2.68 (1H, dd, J = 18.4 και 5.6 Hz, CHH), 2.13-1.84 (2H, m, 2 x CHH), 1.53-1.13 (15H, m, 5 x CH_3), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 177.2, 177.1, 175.0, 155.5, 153.0, 131.8, 129.1, 128.6, 126.5, 72.5, 70.7, 52.1, 46.3, 31.7, 29.0, 21.8, 18.4, 8.6 ppm.

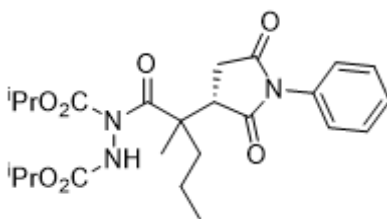
$[\alpha]_D = -5.8$ (c 1, CHCl_3), HPLC: στήλη OD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 90/10, 1.0 mL/min, $t_R = 33.41$ min (κύριο), $t_R = 48.88$ min (δευτερεύον), 82% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.2162$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.2165$.

*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της προσθήκης Michael.

*Στη φωτοοργανοκαταλυτική αντίδραση υδροακυλίωσης χρησιμοποιήθηκε 0.5 mL νερό και 0.5 mL πετρελαϊκός αιθέρας.

Δισοπροπυλο1-((S)-2,5-διοξο-1-φαινυλοπυρρολιδιν-3-υλο)-2-μεθυλοπεντανο)υδραζινικός-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (262)¹⁸⁶

dr. 60:40



Υποκίτρινο έλαιο, 20% EtOAc/PE, $R_f = 0.25$, 48%.

Κύριο διαστερεομερές:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.50-7.29 (3H, m, ArH), 7.29-7.16 (2H, m, ArH), 6.81 (1H, br s, NH), 5.07- 4.89 (2H, m, 2 x OCH), 3.66 (1H, dd, J = 9.1 και 5.8 Hz, CH), 2.89 (1H, dd, J = 18.4 και 9.1 Hz, CHH), 2.68 (1H, dd, J =

18.4 και 5.8 Hz, *CHH*), 2.02-1.66 (2H, m, 2 × *CHH*), 1.61-1.02 (17H, m, 5 × CH_3 και 2 × *CHH*), 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.2, 175.0, 155.5, 153.0, 131.8, 129.1, 128.6, 126.5, 72.5, 70.7, 51.9, 46.8, 38.4, 31.8, 21.9, 21.6, 18.9, 17.5, 14.4$ ppm.

$[\alpha]_D = -2.3$ (c 1, CH_2Cl_2), HPLC: στήλη OD-H, εξάνιο/2-προπανόλη: 90/10, 1.0 mL/min, $t_R = 25.00$ min, >99% ee, HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2319$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2321$.

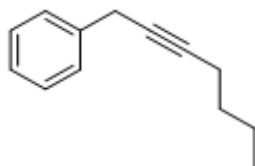
*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της προσθήκης Michael.

Γενική μέθοδος σύνθεσης εσωτερικών αλκινίων

Σε στεγνή σφαιρική φιάλη προστίθεται το *n*-βούτυλο λίθιο 1.6M (3.60 mmol, 2.3 mL) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5.0 mL) και το διάλυμα αναδεύεται στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα Ar. Στο αναδευόμενο διάλυμα πραγματοποιείται η προσθήκη του ακραίου αλκινίου (6.00 mmol) στάγδην και το διάλυμα αναδεύεται για 1 ώρα στους 0 °C. Μετά το πέρας της μιας ώρας, προστίθεται διάλυμα του ιωδιδίου σε τετραϋδροφουράνιο (5.0 mL), το οποίο μόλις έχει συντεθεί από την αντίδραση του αντίστοιχου βρωμιδίου (1.00 mmol) με ιωδιούχο λίθιο (1.30 mmol, 174 mg).

Το μείγμα της αντίδρασης επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και ακολουθεί θέρμανση με αναρροή στους 66 °C για 14 περίπου ώρες. Το μείγμα ψύχεται και η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Στη συνέχεια, αραιώνεται με διαιθυλαιθέρα (10 mL) και εκχυλίζεται με νερό (2 × 10 mL), ξηραίνεται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης συμπυκνώνεται. Το ενδιαμέσο προϊόν απομονώνεται με χρήση χρωματογραφίας στήλης με κατάλληλο σύστημα διαλυτών.

ΕΠΤ-2-iv-1-υλοβενζόλιο (273)^{180,181}

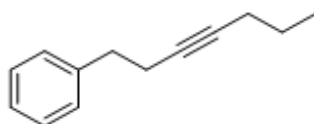


C₁₃H₁₆, άχρωμο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.5, 87%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.28 (5H, m, ArH), 3.68 (2H, br s, CH₂Ph), 2.41-2.23 (2H, m, CH₂), 1.73-1.41 (4H, m, 2 x CH₂), 1.03 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 137.5, 128.3, 127.7, 126.2, 82.5, 77.4, 31.1, 25.0, 21.9, 18.5, 13.6 ppm.

ΕΠΤ-3-ΙV-1-ΥΛΟΒΕΝΖΌΛΙΟ (274)^{182,183}



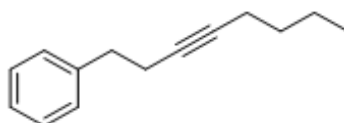
C₁₃H₁₆, κίτρινο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.20, 60%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.14 (5H, m, ArH), 2.89 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂Ph), 2.52 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 2.28-2.11 (2H, m, CH₂), 1.66-1.48 (2H, m, CH₂), 1.03 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.0, 128.4, 128.2, 126.1, 80.8, 79.5, 35.6, 22.4, 21.0, 20.7, 13.4 ppm.

*Απαιτούνται τρεις μέρες για την ολοκλήρωση της αντίδρασης.

ΟΚΤ-3-ΙV-1-ΥΛΟΒΕΝΖΌΛΙΟ (275)¹⁸⁴

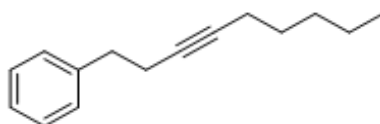


C₁₄H₁₈, άχρωμο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.30, 76%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.12 (5H, m, ArH), 2.85 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.57-2.41 (2H, m, CH₂), 2.25-2.08 (2H, m, CH₂), 1.59-1.34 (4H, m, 2 × CH₂), 0.96 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.0, 128.4, 128.2, 126.1, 80.9, 79.3, 35.6, 31.1, 21.9, 21.0, 18.4, 13.6 ppm.

Νον-3-iv-1-υλοβενζόλιο (276)¹⁸⁵

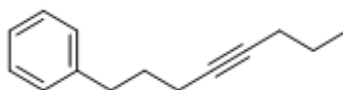


C₁₅H₂₀, άχρωμο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.5, 80%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.10 (5H, m, ArH), 2.81 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.44 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.19-2.05 (2H, m, CH₂), 1.56-1.26 (6H, m, 3 × CH₂), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.0, 128.4, 128.2, 126.1, 81.0, 79.3, 35.6, 31.0, 28.7, 22.2, 21.0, 18.7, 14.0 ppm.

Οκτ-4-iv-1-υλοβενζόλιο (277)



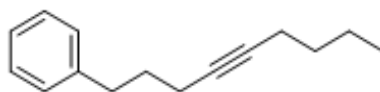
C₁₄H₁₈, κίτρινο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.25, 75%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.12 (5H, m, ArH), 2.75 (2H, t, J = 7.4 Hz, CH_2Ph), 2.27-2.08 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.91-1.72 (2H, m, CH_2), 1.65-1.46 (2H, m, CH_2), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 141.9, 128.5, 128.3, 125.8, 80.7, 79.8, 34.8, 30.8, 22.5, 20.8, 18.2, 13.5 ppm.

*Απαιτούνταν τρεις μέρες για την ολοκλήρωση της αντίδρασης και το μείγμα αναδεύονταν σε θερμοκρασία δωματίου.

Νον-4-ιν-1-υλοβενζόλιο (278)^{180,186,187}

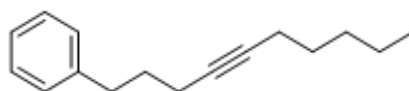


$\text{C}_{15}\text{H}_{20}$, άχρωμο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.3, 67%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.16 (5H, m, ArH), 2.74 (2H, t, J = 7.4 Hz, CH_2Ph), 2.26-2.09 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.92-1.72 (2H, m, CH_2), 1.57-1.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 141.9, 128.5, 128.3, 125.8, 80.8, 79.6, 34.8, 31.3, 30.8, 21.9, 18.4, 18.2, 13.6 ppm.

Δεκ-4-ιν-1-υλοβενζόλιο (279)

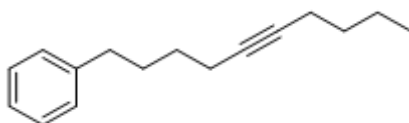


$\text{C}_{16}\text{H}_{22}$, άχρωμο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.15, 74%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.13 (5H, m, ArH), 2.76 (2H, t, J = 7.6 Hz, CH_2Ph), 2.29-2.12 (4H, m, 2 \times CH_2), 1.93-1.74 (2H, m, CH_2), 1.60-1.31 (6H, m, 3 \times CH_2), 0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 141.8, 128.4, 128.2, 125.7, 80.8, 79.6, 34.7, 31.1, 30.7, 28.8, 22.2, 18.7, 18.2, 14.0 ppm.

Δεκ-5-iv-1-υλοβενζόλιο (280)



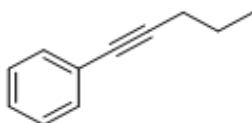
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}$, καφέ έλαιο, 100% PE, R_f = 0.60, 58%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.13 (5H, m, ArH), 2.67 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH_2), 2.44-2.12 (2H, m, CH_2), 2.02-1.22 (10H, m, 5 \times CH_2), 0.96 (3H, t, J = 6.4 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 142.4, 128.3, 128.2, 125.6, 80.3, 79.8, 35.4, 31.2, 30.5, 28.6, 21.9, 18.6, 18.4, 13.6 ppm.

*Απαιτούνται δύο μέρες για την ολοκλήρωση της αντίδρασης.

Πεντ-1-iv-1-υλοβενζόλιο (300)¹⁸⁸

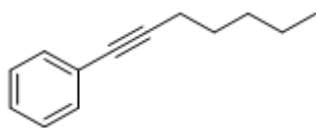


$\text{C}_{11}\text{H}_{12}$, υποκίτρινο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.6, 100%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.27 (5H, m, ArH), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH_2), 1.80-1.58 (2H, m, CH_2), 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 131.3, 128.1, 128.0, 127.3, 90.0, 80.6, 22.0, 21.2, 13.4 ppm.

ΕΠΤ-1-ΙV-1-ΥΛΟΒΕΝΖΌΛΙΟ (301)^{188b, 189,190}

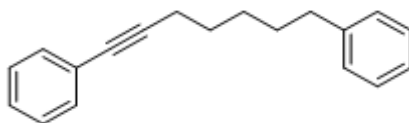


C₁₃H₁₆, υποκίτρινο έλαιο, 100% PE, R_f = 0.6, 100%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.25 (5H, m, ArH), 2.48 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 1.79-1.29 (6H, m, 3 × CH₂), 1.01 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 131.4, 128.1, 128.0, 127.3, 90.3, 80.5, 31.0, 28.3, 22.1, 19.2, 13.9 ppm.

ΕΠΤ-1-ΙV-1,7-ΔΙΥΛΟΔΙΒΕΝΖΌΛΙΟ (302)^{189a}

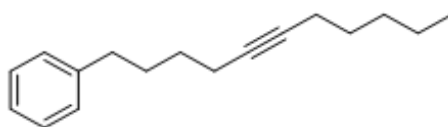


C₁₉H₂₀, υποκίτρινο έλαιο, 10% EtOAc/PE, R_f = 0.4, 80%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.17 (10H, m, ArH), 2.68-2.61 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₂), 1.74-1.59 (4H, m, 2 × CH₂), 1.55-1.43 (2H, m, CH₂) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 142.8, 132.3, 131.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.6, 125.8, 124.2, 90.4, 80.8, 36.0, 31.2, 28.7, 28.7, 19.5 ppm.

ΕΝΤΕΚ-5-ΙV-1-ΥΛΟΒΕΝΖΌΛΙΟ (303)



C₁₇H₂₄, καφέ έλαιο, 100% RE, R_f = 0.70, 60%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.14 (5H, m, ArH), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz, CH_2), 2.29-2.09 (4H, m, 2 \times CH_2), 1.89-1.72 (2H, m, CH_2), 1.65-1.31 (8H, m, 4 \times CH_2), 0.97 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 142.3, 128.3, 128.2, 125.6, 80.4, 79.7, 35.4, 31.0, 30.5, 28.8, 28.6, 22.2, 18.7, 18.6, 14.0 ppm.

Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων κυκλοπροπενόνης

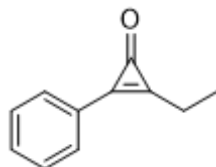
Σε στεγνή σφαιρική φιάλη η οποία βρίσκεται υπό ατμόσφαιρα Ar, αναμειγνύονται τα εσωτερικό αλκίνιο (1.00 mmol) που έχει συντεθεί στο προηγούμενο στάδιο, το άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (1 mL), το άνυδρο χλωροφόρμιο (10.00 mmol, 0.8 mL) και το διάλυμα ψύχεται στους -78 °C. Έπειτα, προσθέτω στάγδην, το *n*-βούτυλο λίθιο 1.6 M (9.00 mmol, 5.6 mL) σε διάστημα τουλάχιστον μιας ώρας. Η προσθήκη απαιτεί ιδιαίτερο χειρισμό καθώς θα πρέπει να γίνεται αρχικά στο τοίχωμα της σφαιρικής φιάλης, ούτως ώστε να προλαβαίνει, να ψύχεται μέχρι να προστεθεί στο διάλυμα της αντίδρασης. Η θερμοκρασία της αντίδρασης θα πρέπει να ελέγχεται συνεχώς κατά τη διάρκεια της προσθήκης, προκειμένου να μην υπερβαίνει τους -70 °C. Μετά το τέλος της προσθήκης, το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται έντονα στους -78 °C, για 4 ώρες.

Ύστερα, προστίθεται σε διάστημα 30 λεπτών, το πυκνό διάλυμα υδροχλωρίου 37% β/β (0.5 mL). Η παραπάνω διαδικασία θα πρέπει να γίνεται αργά και με προσοχή, έτσι ώστε να μη στερεοποιηθεί. Έπειτα, προστίθεται διχλωρομεθάνιο (1.0 mL) σε διάστημα 5 λεπτών και το μείγμα αναδεύεται για ακόμα 15 λεπτά στους -78 °C.

Το μείγμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 30 λεπτά. Ακολούθως, συμπυκνώνεται και αραιώνεται με χλωροφόρμιο (10 mL) και εκχυλίζεται με νερό (10 mL). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται και πάλι με χλωροφόρμιο (3 \times 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης συμπυκνώνεται. Το συντιθέμενο τελικό προϊόν

απομονώνεται με χρήση χρωματογραφίας στήλης με κατάλληλο σύστημα διαλυτών.

3-Αιθυλο-2-φαινυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (285)^{191,192}



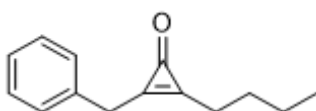
Κίτρινο έλαιο, 4% MeOH/Et₂O, R_f = 0.1, 88%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.47 (2H, m, ArH), 7.41-7.22 (3H, m, ArH), 2.67 (2H, q, J = 7.8 Hz, CH₂), 1.26 (3H, t, J = 7.8 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 156.8, 155.9, 153.5, 132.0, 130.7, 128.8, 123.1, 19.7, 10.9 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για C₁₁H₁₀O [M+H]⁺ = 159.0805, βρέθηκε [M+H]⁺ = 159.0801.

2-Βενζυλο-3-βουτυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (286)



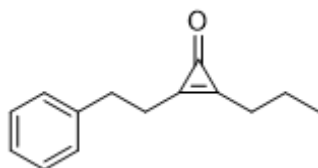
Καφέ έλαιο, Et₂O, R_f = 0.25, 68%. Ολική απόδοση: 59%.

¹H NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.21 (5H, m, ArH), 3.93 (2H, s, CH₂Ph), 2.46 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂), 1.54-1.20 (4H, m, 2 x CH₂), 0.84 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 161.1, 159.3, 158.6, 134.5, 129.0, 128.4, 127.3, 33.0, 28.1, 25.7, 22.2, 13.5 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογισμένη για C₁₄H₁₆O [M+H]⁺ = 201.1274, βρέθηκε [M+H]⁺ = 201.1268.

2-Φαινυλοαιθυλο-3-προπυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (287)



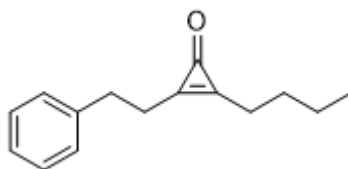
Καφέ έλαιο, 2% MeOH/Et₂O Et₂O, R_f = 0.3, 53%. Ολική απόδοση: 32%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.06 (5H, m, ArH), 3.10-2.81 (4H, m, CH₂Ph και CH₂), 2.33 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 161.5, 159.8, 159.5, 139.5, 128.6, 128.0, 126.6, 32.1, 28.1, 27.9, 19.5, 13.6 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για C₁₄H₁₆O [M+H]⁺ = 201.1274, βρέθηκε [M+H]⁺ = 201.1268.

3-Βουτυλο-2-φαινυλοαιθυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (288)



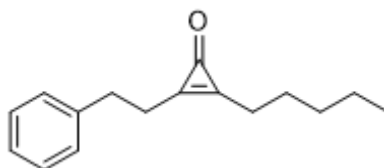
Καφέ έλαιο, Et₂O, R_f = 0.15, 80%. Ολική απόδοση: 61%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.04 (5H, m, ArH), 3.03-2.77 (4H, m, CH₂Ph και CH₂), 2.32 (2H, t, J = 7.4 Hz, CH₂), 1.51-1.16 (4H, m, 2 × CH₂), 0.83 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 161.6, 159.7, 159.3, 139.4, 128.5, 128.0, 126.5, 32.0, 27.9, 27.8, 25.8, 22.1, 13.4 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για C₁₅H₁₈ONa [M+Na]⁺ = 237.1250, βρέθηκε [M+Na]⁺ = 237.1253.

3-Πεντυλο-2-φαινυλοαιθυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (289)



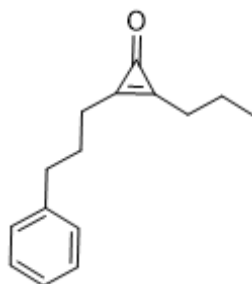
Καφέ έλαιο, Et₂O, R_f = 0.25, 65%. Ολική απόδοση: 52%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.11 (5H, m, ArH), 3.04-2.83 (4H, m, CH₂Ph και CH₂), 2.33 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂), 1.57-1.37 (2H, m, CH₂), 1.30-1.15 (4H, m, 2 × CH₂), 0.84 (3H, t, J = 6.4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 161.7, 159.7, 159.3, 139.5, 128.6, 128.1, 126.6, 32.1, 31.2, 27.9, 26.2, 25.6, 22.1, 13.8 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για C₁₆H₂₀O [M+H]⁺ = 229.1587, βρέθηκε [M+H]⁺ = 229.1581.

2-(3-Φαινυλοπροπυλο)-3-προπυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (290)



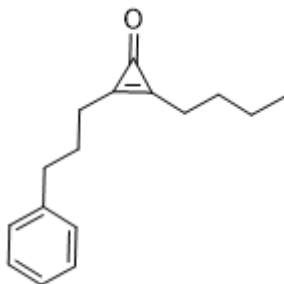
Κίτρινο έλαιο, Et₂O, R_f = 0.1, 46%. Ολική απόδοση: 35%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.10 (5H, m, ArH), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz, CH₂Ph), 2.64-2.48 (4H, m, 2 × CH₂), 2.10-1.91 (2H, m, CH₂), 1.78-1.60 (2H, m, CH₂), 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 160.8, 160.4, 160.0, 140.6, 128.5, 128.4, 126.2, 35.1, 28.2, 27.8, 25.7, 19.8, 13.8 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $C_{15}H_{18}ONa$ $[M+Na]^+ = 237.1250$, βρέθηκε $[M+Na]^+ = 237.1257$.

3-Βουτυλο-2-(3-φαινυλοπροπυλο)κυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (291)



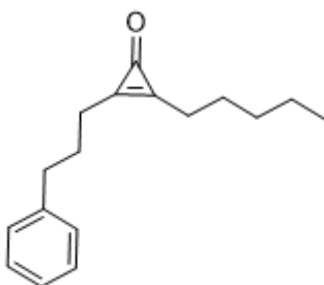
Καφέ έλαιο, Et_2O , $R_f = 0.15$, 48%. Ολική απόδοση: 31%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.34-7.10$ (5H, m, ArH), 2.71 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_2Ph), 2.63-2.48 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.00 (2H, quin, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.72-1.54 (2H, m, CH_2), 1.48-1.30 (2H, m, CH_2), 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 160.8, 160.2, 160.0, 140.6, 128.4, 128.4, 126.1, 35.0, 28.2, 27.8, 26.0, 25.6, 22.3, 13.5$ ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $C_{16}H_{20}O$ $[M+H]^+ = 229.1587$, βρέθηκε $[M+H]^+ = 229.1583$.

3-Πεντυλο-2-(3-φαινυλοπροπυλο)κυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (292)



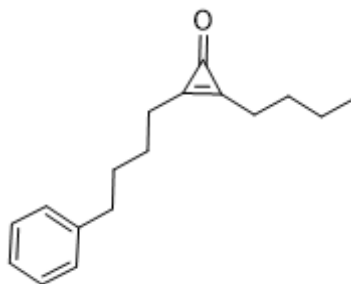
Καφέ έλαιο, Et_2O , $R_f = 0.25$, 43%. Ολική απόδοση: 32%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.34-7.07 (5H, m, ArH), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz, CH_2Ph), 2.60-2.45 (4H, m, 2 \times CH_2), 2.00 (2H, quin, J = 7.4 Hz, CH_2), 1.72-1.58 (2H, m, CH_2), 1.38-1.23 (4H, m, 2 \times CH_2), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 160.9, 160.2, 160.0, 140.6, 128.4, 128.3, 126.1, 35.0, 31.3, 27.8, 26.3, 25.9, 25.6, 22.1, 13.8 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 265.1563$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 265.1568$.

3-Βουτυλο-2-(4-φαινυλοβουτυλο)κυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (293)



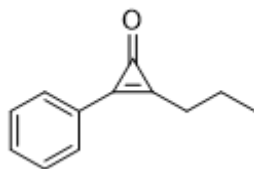
Καφέ έλαιο, 50% EtOAc/PE, $R_f = 0.25$, 35%. Ολική απόδοση: 20%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.04 (5H, m, ArH), 2.72-2.49 (4H, m, CH_2Ph και CH_2), 1.79-1.21 (10H, m, 5 \times CH_2), 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 160.9, 160.4, 160.0, 141.7, 128.4, 126.0, 35.4, 30.9, 28.3, 26.2, 26.0, 25.8, 22.4, 13.6 ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.1744$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.1747$.

3-Προπυλο-2-φαινυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (294)¹⁹³



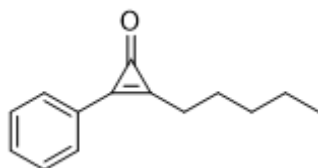
Υποκίτρινο έλαιο, 50 % EtOAc/ PE, $R_f = 0.4$, 81%. Ολική απόδοση: 81%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68 - 7.55$ (2H, m, ArH), $7.42-7.26$ (3H, m, ArH), 2.66 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.70 (2H, m, CH_2), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.8, 155.1, 153.8, 132.0, 130.7, 128.8, 123.2, 28.0, 19.7, 13.5$ ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.0961$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.0962$.

3-Πεντυλο-2-φαινυλοκυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (295)



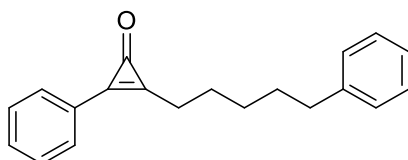
Υποκίτρινο έλαιο, 70% EtOAc/ PE, $R_f = 0.45$, 73%. Ολική απόδοση: 73%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79-7.62$ (2H, m, ArH), $7.56-7.37$ (3H, m, ArH), 2.79 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_2), $1.88-1.70$ (2H, m, CH_2), $1.50-1.24$ (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2, 155.5, 154.0, 132.3, 131.0, 129.2, 123.6, 31.3, 26.5, 26.2, 22.1, 13.8$ ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201.1274$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201.1275$.

2-Φαινυλο-3-(5-φαινυλοπεντυλο)κυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (296)



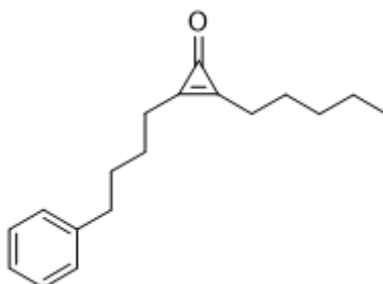
Κίτρινο έλαιο, 50% EtOAc/ PE, $R_f = 0.2$, 65%. Ολική απόδοση: 52%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79\text{-}7.61$ (2H, m, ArH), 7.56-7.36 (3H, m, ArH), 7.32-6.97 (5H, m, ArH), 2.79 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_2Ph), 2.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 1.92-1.75 (2H, m, CH_2), 1.72-1.58 (2H, m, CH_2), 1.55-1.37 (2H, m, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0, 155.2, 154.0, 142.0, 132.3, 130.9, 129.1, 128.1, 128.1, 125.5, 123.5, 35.5, 30.8, 28.7, 26.3$ ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.1587$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.1588$.

3-Πεντυλο-2-(4-φαινυλοβουτυλο)κυκλοπροπ-2-εν-1-όνη (297)



Καφέ έλαιο, 40% EtOAc/PE, $R_f = 0.30$, 36%. Ολική απόδοση: 22%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{-}7.07$ (5H, m, ArH), 2.71-2.40 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.81-1.52 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.40-1.19 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.8, 160.3, 159.9, 141.6, 128.3, 125.8, 35.9, 31.3, 30.8, 26.2, 26.2, 25.9, 25.7, 22.1, 13.8$ ppm.

HRMS (ESI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.1900$, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.1894$.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

CH₃CN	Ακετονιτρίλιο
CH₂Cl₂	Διχλωρομεθάνιο
CHCl₃	Χλωροφόρμιο
PE	Πετρελαϊκός Αιθέρας
EtOAc	Οξικός Αιθυλεστέρας
THF	Τετραϋδροφουράνιο
EtO₂	Διαιθυλαιθέρας
Et₃N	Τριαιθυλαμίνη
DME	Διμεθοξυαιθάνιο
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
^tBu	<i>τερτ</i> -Βούτυλο
ⁱPr	Ισοπρόπυλο
HMDS	Δι(τριμεθυλοσιλυλ)αμίνη

TBAF	Φθοριούχο τετρα- <i>n</i> -βουτυλαμμώνιο
<i>m</i>-CPBA	<i>meta</i> -Χλωροϋπεροξυβενζοϊκό οξύ
TMSCF₃	Τριφθορομεθυλοτριμεθυλοσιλάνιο
<i>p</i>-Ts-OH	4-Μεθυλοβενζυλο-1-σουλφονικό Οξύ
DIAD	Δισοπροπυλοαζωδικαρβοξυλικός Διεστέρας

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- MacMillan, D. W. C., The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- Bredig, G.; Fiske, P. S., Durch Katalysatoren Bewirkte Asymmetrische Synthese. *Biochem. Zeit.* **1912**, *46*, 7-23.
- Pracejus, H., Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte Asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-29.
- Yamada, S. I.; Otani, G., Asymmetric Synthesis with Amino Acid II Asymmetric Synthesis of Optically Active 4,4-Disubstituted-cyclohexenone. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4237-4240.
- Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.

8. Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 1. Synthesis of an Erythronolide A Secoacid Derivative via Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.
9. Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsubashi, H., Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone. 2. Fluoro Ketones. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.
10. Yang, D.; Yip, Y. C.; Tang, M. W.; Wong, M. K.; Zheng, J. H.; Cheung, K. K., A C2 Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.
11. Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y., An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *trans*-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.
12. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N., Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
13. Corey, E. J.; Grogan, M. J., Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from *N*-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
14. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., Proline-catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
15. Gotoh, H.; Hayashi, Y., Diarylprolinol Silyl Ether as Catalyst of an *Exo*-Selective, Enantioselective Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2859-2862.
16. Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A., Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of Alpha,Beta-unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
17. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N., Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
18. Glusac, K., What Has Light Ever Done for Chemistry? *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 734-735.
19. Ravelli, D.; Protti, S.; Albin, A., Energy and Molecules from Photochemical/Photocatalytic Reactions. An Overview. *Molecules* **2015**, *20*, 1527-1542.
20. Griesbeck, A. G., Photochemically-Generated Intermediates in Synthesis. By Angelo Albin and Maurizio Fagnoni. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4034-4035.
21. Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albin, A., Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.
22. Serpone, N.; Pelizzetti, E., *Photocatalysis : Fundamentals and Applications*. Wiley: New York, 1989.

23. Wagner, P.; Park, B. S., Photoinduced Hydrogen Atom Abstraction by Carbonyl Compounds. *Org. Photochem.* **1991**, *11*, 227-366.
24. Tsubomura, T.; Sakai, K., Photochemical Reactions of Palladium(0) and Platinum(0) Phosphine Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 107-113.
25. (a) Fox, M. A.; Chanon, M., *Photoinduced Electron Transfer*. Distance Dependencies of Electron Transfer Reactions ed.; Elsevier: Amsterdam, 1988; (b) Mattay, J., Charge Transfer and Radical Ions in Photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 825-845.
26. Liu, H.; Feng, W.; Kee, C. W.; Zhao, Y.; Leow, D.; Pan, Y.; Tan, C.H., Organic Dye Photocatalyzed α -Oxyamination through Irradiation with Visible Light. *Green Chem.* **2010**, *12*, 953-956.
27. Zou, Y. Q.; Chen, J. R.; Liu, X. P.; Lu, L. Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W. J., Highly Efficient Aerobic Oxidative Hydroxylation of Arylboronic Acids: Photoredox Catalysis Using Visible Light. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 784-788.
28. Xu, H. J.; Zhu, F. F.; Shen, Y. Y.; Wan, X.; Feng, Y. S., Baeyer-Villiger Oxidation of Cyclobutanones with 10-Methylacridinium as an Efficient Organocatalyst. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4145-4151.
29. Hari, D. P.; König, B., Eosin Y Catalyzed Visible Light Oxidative C-C and C-P Bond Formation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852-3855.
30. Xuan, J.; Feng, Z. J.; Duan, S. W.; Xiao, W. J., Room Temperature Synthesis of Isoquino[2,1-a][3,1]oxazine and Isoquino[2,1-a]pyrimidine Derivatives via Visible Light Photoredox Catalysis. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4065-4068.
31. Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwata, R.; Souma, K.; Suzuki, N.; Fukuzumi, S., Simultaneous Production of *p*-Tolualdehyde and Hydrogen Peroxide in Photocatalytic Oxygenation of *p*-Xylene and Reduction of Oxygen with 9-Mesityl-10-methylacridinium Ion Derivatives. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 601-603.
32. Gazi, S.; Ananthakrishnan, R., Metal-free-photocatalytic Reduction of 4-Nitrophenol by Resin-supported Dye Under the Visible Irradiation. *Appl. Catal. B.: Environ.* **2011**, *105*, 317-325.
33. Pandey, G.; Murugan, A.; Balakrishnan, M., A New Strategy towards the Total Synthesis of Phenanthridone Alkaloids: Synthesis of (+)-2,7-Dideoxypancratistatin as a Model Study. *Chem. Commun.* **2002**, 624-625.
34. Hoffmann, N., Homogeneous Photocatalytic Reactions with Organometallic and Coordination Compounds-perspectives for Sustainable Chemistry. *ChemSusChem.* **2012**, *5*, 352-371.
35. Bertrand, S.; Glapski, C.; Hoffmann, N.; Pete, J. P., Highly Efficient Photochemical Addition of Tertiary Amines to Electron Deficient Alkenes. Diastereoselective Addition to (5*R*)-5-Menthyloxy-2[5H]-furanone. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3169-3172.

36. Neumann, M.; Földner, S.; König, B.; Zeitler, K., Metal-free, Cooperative Asymmetric Organophotoredox Catalysis with Visible Light. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951-954.
37. Manfrotto, C.; Mella, M.; Freccero, M.; Fagnoni, M.; Albini, A., Photochemical Synthesis of 4-Oxobutanal Acetals and of 2-Hydroxycyclobutanone Ketals. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5024-5028.
38. (a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C., Organocatalytic Asymmetric Conjugate Additions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365; (b) Zhang, Y.; Wang, W., Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Michael Reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42-53; (c) Koutoulogenis, G.; Kaplaneris, N.; Kokotos, C. G., (Thio)urea-mediated Synthesis of Functionalized Six-membered Rings with Multiple Chiral Centers. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 462-495.
39. (a) Ahmed, S., Molecular Modelling Study of Pyrrolidine-2,5-dione Based Aromatase Inhibitors and Other Known Inhibitors. *Drug Des. Discov.* **1996**, *14*, 77-89; (b) Ballini, R.; Bosica, G.; Cioci, G.; Fiorini, D.; Petrini, M., Conjugate Addition of Nitroalkanes to *N*-Substituted Maleimides. Synthesis of 3-Alkylsuccinimides and Pyrrolidines. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3603-3608.
40. Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J.; Reiser, O., Efficient Synthesis of gamma-Lactams by a Tandem Reductive Amination/Lactamization Sequence. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456-459.
41. Zhao, G. L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A., Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition of Aldehydes to Maleimides. *Chem. Commun.* **2007**, 734-735.
42. Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J., A Highly Efficient Asymmetric Michael Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Maleimides Catalyzed by Primary Amine Thiourea Salt. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767-4774.
43. Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W., A Simple Primary Amine Thiourea Catalyzed Highly Enantioselective Conjugate Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Maleimides. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979-7982.
44. Bai, J. F.; Peng, L.; Wang, L. I.; Wang, L. X.; Xu, X. Y., Chiral Primary Amine Thiourea Promoted Highly Enantioselective Michael Reactions of Isobutylaldehyde with Maleimides. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928-8932.
45. Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A., Asymmetric Michael Additions of Aldehydes to Maleimides Using a Recyclable Fluorous Thiourea Organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158-4160.
46. Miura, T.; Masuda, A.; Ina, M.; Nakashima, K.; Nishida, S.; Tada, N.; Itoh, A., Asymmetric Michael Reactions of α,α -Disubstituted Aldehydes with Maleimides Using a Primary Amine Thiourea Organocatalyst. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605-1609.
47. Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C., Enantioselective Michael addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Maleimides Organocatalyzed by Chiral Primary Amine-guanidines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1625-1627.

48. Kokotos, C. G., An Asymmetric Michael Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Maleimides Leading to a One-pot Enantioselective Synthesis of Lactones Catalyzed by Amino Acids. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2406-2409.
49. Papadopoulos, G. N.; Limnios, D.; Kokotos, C. G., Photoorganocatalytic Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates by Utilising Activated Ketones as Photocatalysts. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13811-13814.
50. Papadopoulos, G. N.; Kokotos, C. G., Photoorganocatalytic One-pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6964-6967.
51. (a) Wu, T. Y. H.; Hassig, C.; Wu, Y.; Ding, S.; Schultz, P. G., Design, Synthesis and Activity of HDAC Inhibitors with a *N*-formyl Hydroxylamine Head Group. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 449-453; (b) Molteni, V.; He, X.; Nabakka, J.; Yang, K.; Kreuzsch, A.; Gordon, P.; Bursulaya, B.; Warner, I.; Shin, T.; Biorac, T.; Ryder, N. S.; Goldberg, R.; Doughty, J.; He, Y., Identification of Novel Potent Bicyclic Peptide Deformylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1477-81; (c) Shultz, M. D.; Cao, X.; Chen, C. H.; Cho, Y. S.; Davis, N. R.; Eckman, J.; Fan, J.; Fekete, A.; Firestone, B.; Flynn, J.; Green, J.; Growney, J. D.; Holmqvist, M.; Hsu, M.; Jansson, D.; Jiang, L.; Kwon, P.; Liu, G.; Lombardo, F.; Lu, Q.; Majumdar, D.; Meta, C.; Perez, L.; Pu, M.; Ramsey, T.; Remiszewski, S.; Skolnik, S.; Traebert, M.; Urban, L.; Uttamsingh, V.; Wang, P.; Whitebread, S.; Whitehead, L.; Yan-Neale, Y.; Yao, Y. M.; Zhou, L.; Atadja, P., Optimization of the in Vitro Cardiac Safety of Hydroxamate-based Histone Deacetylase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4752-4772; (d) Falkenberg, K. J.; Johnstone, R. W., Histone Deacetylases and Their Inhibitors in Cancer, Neurological Diseases and Immune Disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 673-691.
52. (a) Weber, G., Biochemical Strategy of Cancer Cells and the Design of Chemotherapy: G. H. A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res.* **1983**, *43*, 3466-3492; (b) Miller, M. J., Syntheses and Therapeutic Potential of Hydroxamic Acid Based Siderophores and Analogs. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563-1579.
53. Papadopoulos, G. N.; Kokotos, C. G., One-Pot Amide Bond Formation from Aldehydes and Amines via a Photoorganocatalytic Activation of Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7023-7028.
54. Kudo, I.; Murakami, M., Phospholipase A₂ Enzymes. *Prostag. Oth. Lipid M.* **2002**, *68-69*, 3-58.
55. Sapirstein, A.; Bonventre, J. V., Specific Physiological Roles of Cytosolic Phospholipase A₂ as Defined by Gene Knockouts. (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids.* **2000**, *1488*, 139-148.
56. (a) Tsuboi, K.; Sugimoto, Y.; Ichikawa, A., Prostanoid Receptor Subtypes. *Prostag. Oth. Lipid M.* **2002**, *68-69*, 535-556; (b) Hack, C. E.; Wolbink, G. J.; Schalkwijk, C.; Speijer, H.; Hermens, W. T.; van den Bosch, H., A Role for Secretory Phospholipase A₂ and C-reactive Protein in the Removal of Injured Cells. *Immunol. Today* **1997**, *18*, 111-115.

57. Lloret, S.; Moreno, J. J., Ca^{2+} Influx, Phosphoinositide Hydrolysis and Histamine Release Induced by Lysophosphatidylserine in Mast Cells. *J. Cell. Physiol.* **1995**, *165*, 89-95.
58. (a) Moolenaar, W. H.; van Meeteren, L. A.; Giepmans, B. N. G., The Ins and Outs of Lysophosphatidic Acid Signaling. *BioEssays* **2004**, *26*, 870-881; (b) Prescott, S. M.; Zimmerman, G. A.; Stafforini, D. M.; McIntyre, T. M., Platelet-activating Factor and Related Lipid Mediators. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 419-445.
59. Verheij, H. M.; Slotboom, A. J.; de Haas, G. H., Structure and Function of Phospholipase A_2 . In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, **1981**, *91*, 91-203.
60. Dennis, E. A., Diversity of Group Types, Regulation and Function of Phospholipase A_2 . *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 13057-13062.
61. Schaloske, R. H.; Dennis, E. A., The Phospholipase A_2 Superfamily and Its Group Numbering System. (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids* **2006**, *1761*, 1246-1259.
62. Seilhamer, J. J.; Pruzanski, W.; Vadas, P.; Plant, S.; Miller, J. A.; Kloss, J.; Johnson, L. K., Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A_2 Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 5335-5338.
63. Nevalainen, T. J.; Haapamäki, M. M.; Grönroos, J. M., Roles of Secretory Phospholipases A_2 in Inflammatory Diseases and Trauma. (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids* **2000**, *1488*, 83-90.
64. (a) Pruzanski, W.; Lambeau, L.; Lazdunsky, M.; Cho, W.; Kopilov, J.; Kuksis, A., Differential Hydrolysis of Molecular Species of Lipoprotein Phosphatidylcholine by Groups IIA, V and X Secretory Phospholipases A_2 . (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids* **2005**, *1736*, 38-50; (b) Boyanovsky, B. B.; van der Westhuyzen, D. R.; Webb, N. R., Group V Secretory Phospholipase A_2 -Modified Low Density Lipoprotein Promotes Foam Cell Formation by a SR-A- and CD36-Independent Process That Involves Cellular Proteoglycans. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 32746-32752.
65. (a) Mounier, C. M.; Bon, C.; Kini, R. M., Anticoagulant Venom and Mammalian Secreted Phospholipases A_2 : Protein- versus Phospholipid-dependent Mechanism of Action. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **2001**, *31*, 279-287; (b) Kini, R. M., Structure-function Relationships and Mechanism of Anticoagulant Phospholipase A_2 Enzymes from Snake Venoms. *Toxicon.* **2005**, *45*, 1147-1161.
66. (a) Koduri, R. S.; Grönroos, J. O.; Laine, V. J. O.; Le Calvez, C.; Lambeau, G.; Nevalainen, T. J.; Gelb, M. H., Bactericidal Properties of Human and Murine Groups I, II, V, X, and XII Secreted Phospholipases A_2 . *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 5849-5857; (b) Beers, S. A.; Buckland, A. G.; Koduri, R. S.; Cho, W.; Gelb, M. H.; Wilton, D. C., The Antibacterial Properties of Secreted Phospholipases A_2 : A Major Physiological Role for the Group IIA

Enzyme that Depends on the Very High pI of the Enzyme to Allow Penetration of the Bacterial Cell Wall. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 1788-1793.

67. (a) Evans, J. H.; Spencer, D. M.; Zweifach, A.; Leslie, C. C., Intracellular Calcium Signals Regulating Cytosolic Phospholipase A₂ Translocation to Internal Membranes. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 30150-30160; (b) Evans, J. H.; Leslie, C. C., The Cytosolic Phospholipase A₂ Catalytic Domain Modulates Association and Residence Time at Golgi Membranes. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 6005-6016; (c) Shirai, Y.; Balsinde, J.; Dennis, E. A., Localization and Functional Interrelationships among Cytosolic Group IV, Secreted Group V, and Ca²⁺-independent Group VI Phospholipase A₂s in P388D1 Macrophages Using GFP/RFP Constructs. (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids* **2005**, *1735*, 119-129.
68. Uozumi, N.; Shimizu, T., Roles for Cytosolic Phospholipase A₂α as Revealed by Gene-targeted Mice. *Prostag. Oth. Lipid M.* **2002**, *68-69*, 59-69.
69. Lucas, K. K.; Svensson, C. I.; Hua, X.-Y.; Yaksh, T. L.; Dennis, E. A., Spinal Phospholipase A₂ in Inflammatory Hyperalgesia: Role of Group IVA cPLA₂. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 940-952.
70. Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y. H.; Magrioti, V.; Kokotos, G., Phospholipase A₂ Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition and Therapeutic Intervention. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6130-6185.
71. Ackermann, E. J.; Kempner, E. S.; Dennis, E. A., Ca²⁺-independent Cytosolic Phospholipase A₂ from Macrophage-like P388D1 cells. Isolation and Characterization. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 9227-9233.
72. Balsinde, J.; Bianco, I. D.; Ackermann, E. J.; Conde-Frieboes, K.; Dennis, E. A., Inhibition of Calcium-independent Phospholipase A₂ Prevents Arachidonic Acid Incorporation and Phospholipid Remodeling in P388D1 Macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 8527-8431.
73. (a) Rickard, A.; Portell, C.; Kell, P. J.; Vinson, S. M.; McHowat, J., Protease-activated Receptor Stimulation Activates a Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ in Bladder Microvascular Endothelial Cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2005**, *288*, 714-721; (b) Pérez, R.; Melero, R.; Balboa, M. A.; Balsinde, J., Role of Group VIA Calcium-independent Phospholipase A₂ in Arachidonic Acid Release, Phospholipid Fatty Acid Incorporation, and Apoptosis in U937 Cells Responding to Hydrogen Peroxide. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 40385-40391; (c) Yellaturu, C. R.; Rao, G. N., A Requirement for Calcium-independent Phospholipase A₂ in Thrombin-induced Arachidonic Acid Release and Growth in Vascular Smooth Muscle Cells. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 43831-43837; (d) Martínez, J.; Moreno, J. J., Role of Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ on Arachidonic Acid Release Induced by Reactive Oxygen Species. *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, *392*, 257-262;
74. Moran, J. M.; Buller, R. M. L.; McHowat, J.; Turk, J.; Wohltmann, M.; Gross, R. W.; Corbett, J. A., Genetic and Pharmacologic Evidence That Calcium-independent Phospholipase A₂β Regulates Virus-induced Inducible

Nitric-oxide Synthase Expression by Macrophages. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 28162-28168.

75. (a) Atsumi, G.I.; Murakami, M.; Kojima, K.; Hadano, A.; Tajima, M.; Kudo, I., Distinct Roles of Two Intracellular Phospholipase A₂s in Fatty Acid Release in The Cell Death Pathway: Proteolytic Fragment of Type IVA Cytosolic Phospholipase A₂α Inhibitors Stimulus-induced Achidonate Release, Whereas That of Type VI Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ Auments Spontaneous Fatty Acid Release. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18248-18258; (b) Pérez, R.; Matabosch, X.; Llebaria, A.; Balboa, M. A.; Balsinde, J., Blockade of Arachidonic Acid Incorporation into Phospholipids Induces Apoptosis in U937 Promonocytic Cells. *J. Lip. Res.* **2006**, *47*, 484-491.

76. Pérez, R.; Balboa, M. A.; Balsinde, J., Involvement of Group VIA Calcium-independent Phospholipase A₂ in Macrophage Engulfment of Hydrogen Peroxide-Treated U937 Cells. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 2555-2561.

77. Roshak, A. K.; Capper, E. A.; Stevenson, C.; Eichman, C.; Marshall, L. A., Human Calcium-independent Phospholipase A₂ Mediates Lymphocyte Proliferation. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 35692-35698.

78. Schaeffer, E. L.; Gattaz, W. F., Inhibition of Calcium-independent Phospholipase A₂ Activity in Rat Hippocampus Impairs Acquisition of Short- and Long-term Memory. *Psychopharmacology (Berl)* **2005**, *181*, 392-400.

79. Boittin, F. X.; Petermann, O.; Hirn, C.; Mittaud, P.; Dorchies, O. M.; Roulet, E.; Ruegg, U. T., Ca²⁺-Independent Phospholipase A₂ Enhances Store-operated Ca²⁺ Entry in Dystrophic Skeletal Muscle Fibers. *J. Cell Sci.* **2006**, *119*, 3733-3742.

80. Barth, P. G.; Scholte, H. R.; Berden, J. A.; Van Der Klei-Van Moorsel, J. M.; Luyt-Houwen, I. E. M.; Van'T Veer-Korthof, E. T.; Van Der Harten, J. J.; Sobotka-Plojhar, M. A., An X-linked Mitochondrial Disease Affecting Cardiac Muscle, Skeletal Muscle and Neutrophil Leucocytes. *J. Neurol. Sci.* **1983**, *62*, 327-355.

81. Mancuso, D. J.; Abendschein, D. R.; Jenkins, C. M.; Han, X.; Saffitz, J. E.; Schuessler, R. B.; Gross, R. W., Cardiac Ischemia Activates Calcium-independent Phospholipase A₂β, Precipitating Ventricular Tachyarrhythmias in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 22231-22236.

82. (a) Lei, X.; Zhang, S.; Bohrer, A.; Bao, S.; Song, H.; Ramanadham, S., The Group VIA Calcium-independent Phospholipase A₂ Participates in ER Stress-induced INS-1 Insulinoma Cell Apoptosis by Promoting Ceramide Generation via Hydrolysis of Sphingomyelins by Neutral Sphingomyelinase. *Biochemistry.* **2007**, *46*, 10170-10185; (b) Lei, X.; Zhang, S.; Bohrer, A.; Ramanadham, S., Calcium-Independent Phospholipase A₂ (iPLA₂β)-Mediated Ceramide Generation Plays a Key Role in the Cross-talk Between the Endoplasmic Reticulum (ER) and Mitochondria During ER Stress-Induced Insulin-Secreting Cell Apoptosis. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 34819-34832; (c) Lei, X.; Barbour, S. E.; Ramanadham, S., Group VIA Ca²⁺-independent

- Phospholipase A₂ (iPLA₂β) and Its Role in β-Cell Programmed Cell Death. *Biochimie* **2010**, *92*, 627-637;
83. Mancuso, D. J.; Jenkins, C. M.; Gross, R. W., The Genomic Organization, Complete mRNA Sequence, Cloning, and Expression of a Novel Human Intracellular Membrane-associated Calcium-independent Phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 9937-9945.
84. Murakami, M.; Masuda, S.; Ueda-Semmyo, K.; Yoda, E.; Kuwata, H.; Takanezawa, Y.; Aoki, J.; Arai, H.; Sumimoto, H.; Ishikawa, Y.; Ishii, T.; Nakatani, Y.; Kudo, I., Group VIB Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ Promotes Cellular Membrane Hydrolysis and Prostaglandin Production in a Manner Distinct from Other Intracellular Phospholipases A₂. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 14028-14041.
85. Jenkins, C. M.; Mancuso, D. J.; Yan, W.; Sims, H. F.; Gibson, B.; Gross, R. W., Identification, Cloning, Expression, and Purification of Three Novel Human Calcium-independent Phospholipase A₂ Family Members Possessing Triacylglycerol Lipase and Acylglycerol Transacylase Activities. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 48968-48975.
86. Smart, B. P.; Pan, Y. H.; Weeks, A. K.; Bollinger, J. G.; Bahnson, B. J.; Gelb, M. H., Inhibition of the Complete Set of Mammalian Secreted Phospholipases A₂ by Indole Analogues: A Structure-guided Study. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1737-1749.
87. (a) Beaton, H. G.; Bennion, C.; Connolly, S.; Cook, A. R.; Gensmantel, N. P.; Hallam, C.; Hardy, K.; Hitchin, B.; Jackson, C. G.; Robinson, D. H., Discovery of New Non-phospholipid Inhibitors of the Secretory Phospholipases A₂. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 557-559; (b) de Haas, G. H.; Dijkman, R.; Lugtigheid, R. B.; Dekker, N.; Van Den Berg, L.; Egmond, M. R.; Verheij, H. M., Competitive Inhibition of Lipolytic Enzymes. IX. A Comparative Study on the Inhibition of Pancreatic Phospholipases A₂ from Different Sources by (*R*)-2-Acylamino Phospholipid Analogues. *BBA - Lipids Lipid Metabol.* **1993**, *1167*, 281-288; (c) Jain, M. K.; Tao, W.; Rogers, J.; Arenson, C.; Eibl, H.; Yu, B. Z., Active-site-directed Specific Competitive Inhibitors of Phospholipase A₂: Novel Transition-state Analogs. *Biochemistry* **1991**, *30*, 10256-10268; (d) Davidson, F. F.; Hajdu, J.; Dennis, E. A., 1-Stearyl, 2-stearoylaminodeoxy Phosphatidylcholine, a Potent Reversible Inhibitor of Phospholipase A₂. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *137*, 587-592.
88. Chandra, V.; Jasti, J.; Kaur, P.; Srinivasan, A.; Betzel, C.; Singh, T. P., Structural Basis of Phospholipase A₂ Inhibition for the Synthesis of Prostaglandins by the Plant Alkaloid Aristolochic Acid from a 1.7 Å Crystal Structure. *Biochemistry*. **2002**, *41*, 10914-10919.
89. (a) Schevitz, R. W.; Bach, N. J.; Carlson, D. G.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dillard, R. D.; Draheim, S. E.; Hartley, L. W.; Jones, N. D.; Mihelich, E. D.; Olkowski, J. L.; Snyder, D. W.; Sommers, C.; Wery, J. P., Structure-based Design of the First Potent and Selective Inhibitor of Human Non-pancreatic Secretory Phospholipase A₂. *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 458-

465; (b) Mihelich, E. D.; Schevitz, R. W., Structure-based Design of a New Class of *Anti-inflammatory* Drugs: Secretory Phospholipase A₂ Inhibitors, SPI. (*BBA*) - *Mol. Cell Biol. Lipids* **1999**, *1441*, 223-228; (c) Dillard, R. D.; Bach, N. J.; Draheim, S. E.; Berry, D. R.; Carlson, D. G.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Hartley, L. W.; Johnson, L. M.; Jones, N. D.; McKinney, E. R.; Mihelich, E. D.; Olkowski, J. L.; Schevitz, R. W.; Smith, A. C.; Snyder, D. W.; Sommers, C. D.; Wery, J.P., Indole Inhibitors of Human Nonpancreatic Secretory Phospholipase A₂. 1. Indole-3-acetamides. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5119-5136;

90. (a) Breitenstein, W.; Märki, F.; Roggo, S.; Wiesenberg, I.; Pfeilschifter, J.; Furet, P.; Beriger, E., A New Class of Inhibitors of Secretory Phospholipase A₂: Enolized 1,3-Dioxane-4,6-dione-5-carboxamides. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 649-658; (b) Bryant, M. D.; Flick, K. E.; Koduri, R. S.; Wilton, D. C.; Stoddard, B. L.; Gelb, M. H., 1,3-Dioxane-4,6-dione-5-carboxamide-based Inhibitors of Human Group IIa Phospholipase A₂: X-ray Structure of the Complex and Interfacial Selection of Inhibitors from a Structural Library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1097-1102.

91. Jain, M. K.; Ghomashchi, F.; Yu, B. Z.; Bayburt, T.; Murphy, D.; Houck, D.; Brownell, J.; Reid, J. C.; Solowiej, J. E., Fatty Acid Amides: Scooting Mode-Based Discovery of Tight-binding Competitive Inhibitors of Secreted Phospholipases A₂. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3584-3586.

92. Marshall, L. A.; Hall, R. H.; Winkler, J. D.; Badger, A.; Bolognese, B.; Roshak, A.; Flamberg, P. L.; Sung, C. M.; Chabot-Fletcher, M.; Adams, J. L., SB 203347, an Inhibitor of 14 kDa Phospholipase A₂, Alters Human Neutrophil Arachidonic Acid Release and Metabolism and Prolongs Survival in Murine Endotoxin Shock. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *274*, 1254-1262.

93. Jain, M. K.; Bao-Zhu, Y.; Rogers, J. M.; Smith, A. E.; Boger, E. T. A.; Ostrander, R. L.; Rheingold, A. L., Specific Competitive Inhibitor of Secreted Phospholipase A₂ from Berries of *Schinus Terebinthifolius*. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 537-547.

94. (a) LeMahieu, R. A.; Carson, M.; Han, R. J.; Madison, V. S.; Hope, W. C.; Chen, T.; Morgan, D. W.; Hendrickson, H. S., *N*-(Carboxymethyl)-*N*-[3,5-bis(decyloxy)phenyl]glycine (Ro 23-9358): a Potent Inhibitor of Secretory Phospholipases A₂ with Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3029-3031; (b) Burke, J. R.; Gregor, K. R.; Trampusch, K. M., Mechanism of Inhibition of Human Nonpancreatic Secreted Phospholipase A by the Anti-inflammatory Agent BMS-181162. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 274-280.

95. (a) Yoshida, T.; Nakamoto, S.; Sakazaki, R.; Matsumoto, K.; Terui, Y.; Sato, T.; Arita, H.; Matsutani, S.; Inoue, K.; Kudo, I., Thielocins A1 Alpha and A1 Beta, Novel Phospholipase A₂ Inhibitors from Ascomycetes. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1467-1470; (b) Tanaka, K.; Matsutani, S.; Kanda, A.; Kato, T.; Yoshida, T., Thielocin B3, a Novel Antiinflammatory Human Group II Phospholipase A₂ Specific Inhibitor from Ascomycetes. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 631-638; (c) Genisson, Y.; Tyler, P. C.; Young, R. N., Total Synthesis of (±)-

Thielocin A1 β : A Novel Inhibitor of Phospholipase A₂. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 759-760.

96. (a) Chandra, V.; Jasti, J.; Kaur, P.; Dey, S.; Srinivasan, A.; Betzel, C.; Singh, T. P., Design of Specific Peptide Inhibitors of Phospholipase A₂: Structure of a Complex Formed Between Russell's Viper Phospholipase A₂ and a Designed Peptide Leu-Ala-Ile-Tyr-Ser (LAIYS). *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology* **2002**, *58*, 1813-1819; (b) Chandra, V.; Jasti, J.; Kaur, P.; Dey, S.; Perbandt, M.; Srinivasan, A.; Betzel, C.; Singh, T. P., Crystal Structure of a Complex Formed between a Snake Venom Phospholipase A₂ and a Potent Peptide Inhibitor Phe-Leu-Ser-Tyr-Lys at 1.8 Å Resolution. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 41079-41085.

97. Chandra, V.; Jasti, J.; Kaur, P.; Betzel, C.; Srinivasan, A.; Singh, T. P., First Structural Evidence of a Specific Inhibition of Phospholipase A₂ by α -Tocopherol (Vitamin E) and its Implications in Inflammation: Crystal Structure of the Complex Formed Between Phospholipase A₂ and α -Tocopherol at 1.8Å Resolution. *J. Mol. Biol.* **2002**, *320*, 215-222.

98. Singer, A. G.; Ghomashchi, F.; Le Calvez, C.; Bollinger, J.; Bezzine, S.; Rouault, M.; Sadilek, M.; Nguyen, E.; Lazdunski, M.; Lambeau, G.; Gelb, M. H., Interfacial Kinetic and Binding Properties of the Complete Set of Human and Mouse Groups I, II, V, X, and XII Secreted Phospholipases A₂. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 48535-48549.

99. Mounier, C. M.; Ghomashchi, F.; Lindsay, M. R.; James, S.; Singer, A. G.; Parton, R. G.; Gelb, M. H., Arachidonic Acid Release from Mammalian Cells Transfected with Human Groups IIA and X Secreted Phospholipase A₂ Occurs Predominantly during the Secretory Process and with the Involvement of Cytosolic Phospholipase A₂- α . *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 25024-25038.

100. Suzuki, N.; Ishizaki, J.; Yokota, Y.; Higashino, K. I.; Ono, T.; Ikeda, M.; Fujii, N.; Kawamoto, K.; Hanasaki, K., Structures, Enzymatic Properties, and Expression of Novel Human and Mouse Secretory Phospholipase A₂s. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 5785-5793.

101. Snyder, D. W.; Bach, N. J.; Dillard, R. D.; Draheim, S. E.; Carlson, D. G.; Fox, N.; Roehm, N. W.; Armstrong, C. T.; Chang, C. H.; Hartley, L. W.; Johnson, L. M.; Roman, C. R.; Smith, A. C.; Song, M.; Fleisch, J. H., Pharmacology of LY315920/S-5920,[[3-(Aminooxoacetyl)-2-ethyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-4-yl]oxy]acetate, a Potent and Selective Secretory Phospholipase A₂ Inhibitor: A New Class of *Anti-inflammatory* Drugs, SPI. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *288*, 1117-1124.

102. Tramposch, K. M.; Steiner, S. A.; Stanley, P. L.; Nettleton, D. O.; Franson, R. C.; Lewin, A. H.; Ivy Carroll, F., Novel Inhibitor of Phospholipase A₂ with Topical Anti-inflammatory Activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *189*, 272-279.

103. Springer, D. M., An Update on Inhibitors of Human 14 kDa Type II s-PLA₂ in Development. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 181-198.

104. Antonopoulou, G.; Barbayianni, E.; Magrioti, V.; Cotton, N.; Stephens, D.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., Structure-activity Relationships of Natural and Non-natural Amino Acid-based Amide and 2-Oxoamide Inhibitors of Human Phospholipase A₂ Enzymes. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10257-10269.
105. Mouchlis, V. D.; Magrioti, V.; Barbayianni, E.; Cermak, N.; Oslund, R. C.; Mavromoustakos, T. M.; Gelb, M. H.; Kokotos, G., Inhibition of Secreted Phospholipases A₂ by 2-Oxoamides Based on α -Amino Acids: Synthesis, in Vitro Evaluation and Molecular Docking Calculations. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 735-743.
106. Vasilakaki, S.; Barbayianni, E.; Magrioti, V.; Pastukhov, O.; Constantinou-Kokotou, V.; Huwiler, A.; Kokotos, G., Inhibitors of Secreted Phospholipase A₂ Suppress the Release of PGE₂ in Renal Mesangial Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3029-3034.
107. Street, I. P.; Lin, H. K.; Laliberte, F.; Ghomashchi, F.; Wang, Z.; Perrier, H.; Tremblay, N. M.; Huang, Z.; Weech, P. K.; Gelb, M. H., Slow- and Tight-binding Inhibitors of the 85-kDa Human Phospholipase A₂. *Biochemistry* **1993**, *32*, 5935-5940.
108. Riendeau, D.; Guay, J.; Weech, P. K.; Laliberté, F.; Yergey, J.; Li, C.; Desmarais, S.; Perrier, H.; Liu, S.; Nicoll-Griffith, D., Arachidonyl Trifluoromethyl Ketone, a Potent Inhibitor of 85-kDa Phospholipase A₂, Blocks Production of Arachidonate and 12-Hydroxyeicosatetraenoic Acid by Calcium Ionophore-challenged Platelets. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 15619-15624.
109. Kalyvas, A.; David, S., Cytosolic Phospholipase A₂ Plays a Key Role in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis-like Disease. *Neuron*. **2004**, *41*, 323-335.
110. Sanchez-Mejia, R. O.; Newman, J. W.; Toh, S.; Yu, G. Q.; Zhou, Y.; Halabisky, B.; Cissé, M.; Searce-Levie, K.; Cheng, I. H.; Gan, L.; Palop, J. J.; Bonventre, J. V.; Mucke, L., Phospholipase A₂ Reduction Ameliorates Cognitive Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Nature Neurosci* **2008**, *11*, 1311-1318.
111. Conde-Frieboes, K.; Reynolds, L. J.; Lio, Y. C.; Hale, M. R.; Wasserman, H. H.; Dennis, E. A., Activated Ketones as Inhibitors of Intracellular Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent Phospholipase A₂. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5519-5525.
112. Amandi-Burgermeister, E.; Tibes, U.; Kaiser, B. M.; Friebe, W. G.; Scheuer, W. V., Suppression of Cytokine Synthesis, Integrin Expression and Chronic Inflammation by Inhibitors of Cytosolic Phospholipase A₂. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *326*, 237-250.
113. Burke, J. R.; Davern, L. B.; Stanley, P. L.; Gregor, K. R.; Banville, J.; Remillard, R.; Russell, J. W.; Brassil, P. J.; Witmer, M. R.; Johnson, G.; Tredup, J. A.; Tramposch, K. M., BMS-229724 Is a Tight-binding Inhibitor of Cytosolic Phospholipase A₂ That Acts at the Lipid/Water Interface and

Possesses Anti-inflammatory Activity in Skin Inflammation Models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *298*, 376-385.

114. Seno, K.; Okuno, T.; Nishi, K.; Murakami, Y.; Watanabe, F.; Matsuura, T.; Wada, M.; Fujii, Y.; Yamada, M.; Ogawa, T.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kii, M.; Hara, S.-i.; Hagishita, S.; Nakamoto, S.; Yamada, K.; Chikazawa, Y.; Ueno, M.; Teshirogi, I.; Ono, T.; Ohtani, M., Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A₂. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1041-1044

115. Seno, K.; Okuno, T.; Nishi, K.; Murakami, Y.; Yamada, K.; Nakamoto, S.; Ono, T., Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A₂. Part 2: Synthesis of Potent and Crystallized 4-Triphenylmethylthio Derivative 'Pyrrophenone'. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 587-590.

116. (a) Chun, J.; Hartung, H. P., Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* **2010**, *33*, 91-101; (b) Payne, S. G.; Oskeritzian, C. A.; Griffiths, R.; Subramanian, P.; Barbour, S. E.; Chalfant, C. E.; Milstien, S.; Spiegel, S., The Immunosuppressant Drug FTY720 Inhibits Cytosolic Phospholipase A₂ Independently of Sphingosine-1-phosphate Receptors. *Blood* **2007**, *109*, 1077-1085.

117. Lio, Y. C.; Reynolds, L. J.; Balsinde, J.; Dennis, E. A., Irreversible Inhibition of Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ by Methyl Arachidonoyl Fluorophosphonate. (*BBA*) - *Lipids and Lipid Metabolism* **1996**, *1302*, 55-60.

118. (a) Lehr, M., 3-(3,5-Dimethyl-4-octadecanoylpyrrol-2-yl)propionic Acids as Inhibitors of 85 kDa Cytosolic Phospholipase A₂. *Arch. Pharm.* **1996**, *329*, 483-488; (b) Lehr, M., Structure-activity Relationship Studies on (4-Acylpyrrol-2-yl)alkanoic Acids as Inhibitors of the Cytosolic Phospholipase A₂: Variation of the Alkanoic Acid Substituent, the Acyl Chain and the Position of the Pyrrole Nitrogen. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 805-814; (c) Lehr, M.; Schulze Elfringhoff, A., Comparison of the Inhibition of the Cytosolic Phospholipase A₂-Mediated Arachidonic Acid Release by Several Indole-2-carboxylic Acids and 3-(Pyrrol-2-yl)propionic Acids in Bovine and in Human Platelets. *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 312-314.

119. Lee, K. L.; Foley, M. A.; Chen, L.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Kirincich, S. J.; Wang, W.; Shim, J.; Tam, S.; Shen, M. W. H.; Khor, S.; Xu, X.; Goodwin, D. G.; Ramarao, M. K.; Nickerson-Nutter, C.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Clark, J. D.; McKew, J. C., Discovery of Ecopladib, an Indole Inhibitor of Cytosolic Phospholipase A₂ α . *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380-1400.

120. McKew, J. C.; Lee, K. L.; Shen, M. W. H.; Thakker, P.; Foley, M. A.; Behnke, M. L.; Hu, B.; Sum, F.-W.; Tam, S.; Hu, Y.; Chen, L.; Kirincich, S. J.; Michalak, R.; Thomason, J.; Ipek, M.; Wu, K.; Wooder, L.; Ramarao, M. K.; Murphy, E. A.; Goodwin, D. G.; Albert, L.; Xu, X.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Keith, J.; Nickerson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Hegen, M.; Clark, J. D., Indole Cytosolic Phospholipase A₂ α Inhibitors: Discovery and in Vitro and in Vivo Characterization of 4-{3-[5-Chloro-2-(2-[(3,4-dichlorobenzyl)sulfonyl]amino)ethyl)-1-(diphenylmethyl)-1H-indol-3-yl]propyl} benzoic Acid, Efipladib. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3388-3413.

121. Kokotos, G.; Six, D. A.; Loukas, V.; Smith, T.; Constantinou-Kokotou, V.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kotsovolou, S.; Chiou, A.; Beltzner, C. C.; Dennis, E. A., Inhibition of Group IVA Cytosolic Phospholipase A₂ by Novel 2-Oxoamides in Vitro, in Cells, and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3615-3628.
122. Yaksh, T. L.; Kokotos, G.; Svensson, C. I.; Stephens, D.; Kokotos, C. G.; Fitzsimmons, B.; Hadjipavlou-Litina, D.; Hua, X. Y.; Dennis, E. A., Systemic and Intrathecal Effects of a Novel Series of Phospholipase A₂ Inhibitors on Hyperalgesia and Spinal Prostaglandin E₂ Release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *316*, 466-475.
123. Dennis, E. A.; Stephens, D.; David, S.; Lopez-Vales, R.; Kalyvas, A.; Kokotos, G.; Constantinou-Kokotou, V.; Barbayianni, E.; Magrioti, V., University of California. Phospholipase A₂ Inhibitors and Their Use in Treating Neurological Injury and Disease. WO2009009449, **2009**.
124. Antonopoulou, G.; Magrioti, V.; Stephens, D.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., Synthesis of 2-Oxoamides Based on Sulfonamide Analogs of γ -Amino Acids and their Activity on Phospholipase A₂. *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 1111-1120.
125. Kokotos, G.; Feuerherm, A. J.; Barbayianni, E.; Shah, I.; Sæther, M.; Magrioti, V.; Nguyen, T.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Johansen, B., Inhibition of Group IVA Cytosolic Phospholipase A₂ by Thiazolyl Ketones in Vitro, ex Vivo and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7523-7535.
126. Kokotou, M. G.; Galiatsatou, G.; Magrioti, V.; Koutoulogenis, G.; Barbayianni, E.; Limnios, D.; Mouchlis, V. D.; Satpathy, B.; Navratil, A.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., 2-Oxoesters: A Novel Class of Potent and Selective Inhibitors of Cytosolic Group IVA Phospholipase A₂. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 7025-7040.
127. Systemic and Intrathecal Effects of A Novel Series of Phospholipase A₂ Inhibitors on Hyperalgesia and Spinal PGE₂ Release. 2007.
128. Ackermann, E. J.; Conde-Frieboes, K.; Dennis, E. A., Inhibition of Macrophage Ca-independent Phospholipase A by Bromoenol Lactone and Trifluoromethyl Ketones. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 445-450.
129. Magrioti, V.; Kokotos, G., Phospholipase A₂ Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases: A Patent Review (2010-Present). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23*, 333-344.
130. Kokotos, G.; Hsu, Y. H.; Burke, J. E.; Baskakis, C.; Kokotos, C. G.; Magrioti, V.; Dennis, E. A., Potent and Selective Fluoroketone Inhibitors of Group VIA Calcium-Independent Phospholipase A₂. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3602-3610.
131. Ali, T.; Kokotos, G.; Magrioti, V.; Bone, R. N.; Mobley, J. A.; Hancock, W.; Ramanadham, S., Characterization of FKGK18 as Inhibitor of Group VIA Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ (iPLA₂ β): Candidate Drug for Preventing beta-cell Apoptosis and Diabetes. *PLOS ONE* **2013**, *8*, 71748-71748.

132. Magrioti, V.; Nikolaou, A.; Smyrniotou, A.; Shah, I.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., New Potent and Selective Polyfluoroalkyl Ketone Inhibitors of GVIA Calcium-independent Phospholipase A₂. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5823-5829.
133. Dedaki, C.; Kokotou, M. G.; Mouchlis, V. D.; Limnios, D.; Lei, X.; Mu, C. T.; Ramanadham, S.; Magrioti, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., β -Lactones: A Novel Class of Ca²⁺-independent Phospholipase A₂ (Group VIA iPLA₂) Inhibitors with the Ability To Inhibit β -Cell Apoptosis. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2916-2927.
134. Balsinde, J.; Dennis, E. A., Bromoenol Lactone Inhibits Magnesium-dependent Phosphatidate Phosphohydrolase and Blocks Triacylglycerol Biosynthesis in Mouse P388D1 Macrophages. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 31937-31941.
135. Blackie, J. A.; Bloomer, J. C.; Brown, M. J. B.; Cheng, H. Y.; Hammond, B.; Hickey, D. M. B.; Ife, R. J.; Leach, C. A.; Lewis, V. A.; Macphee, C. H.; Milliner, K. J.; Moores, K. E.; Pinto, I. L.; Smith, S. A.; Stansfield, I. G.; Stanway, S. J.; Taylor, M. A.; Theobald, C. J., The Identification of Clinical Candidate SB-480848: A Potent Inhibitor of Lipoprotein-associated Phospholipase A₂. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1067-1070.
136. (a) Andes Hess, B.; Schaad, L. J.; Holyoke, C. W., On The Aromaticity of Annulenones. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5299-5305; (b) Salcedo, R.; Olvera, C., Aromatic Behavior of Three Membered Rings. *J. Mol. Struct.* **1999**, *460*, 221-230; (c) Wang, H. J.; Schleyer, P. V. R.; Wu, J. I.; Wang, Y.; Wang, H. J., A Study of Aromatic Three Membered Rings. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, *111*, 1031-1038.
137. (a) Krebs, A. W., Cyclopropenylum Compounds and Cyclopropenones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 10-22; (b) Krebs, A.; Schrader, B., Zur Struktur und Reaktivität der Cyclopropenone, II. Spektroskopische Untersuchungen an Cyclopropenonen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 46-58.
138. (a) Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Müller, L.; Schuster, A., Natürlich Vorkommende Cyclopropenon-derivate. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 280-281; (b) Zdero, C.; Bohlmann, F., Eremophilanolides, Eudesmanolides, Guaianolides and Other Constituents from *Ondetia Linearis*. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1653-1660.
139. (a) Okuda, T.; Yoneyama, Y.; Fujiwara, A.; Furumai, T., Penitricin, a New Class of Antibiotic Produced by *Penicillium Aculeatum*. I. Taxonomy of the Producer Strain and Fermentation. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 712-717; (b) Okuda, T.; Yokose, K.; Furumai, T.; Maruyama, H. B., Penitricin, a New Class of Antibiotic Produced by *Penicillium Aculeatum*. II. Isolation and Characterization. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 718-722; (c) Okuda, T.; Shimma, N.; Furumai, T., Penitricin, a New Class of Antibiotic Produced by *Penicillium*

Aculeatum. III. Structural Confirmation by Chemical Synthesis and Biological Activity. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 723-727.

140. Kogen, H.; Kiho, T.; Tago, K.; Miyamoto, S.; Fujioka, T.; Otsuka, N.; Suzuki-Konagai, K.; Ogita, T., Alutacenoic Acids A and B, Rare Naturally Occurring Cyclopropenone Derivatives Isolated from Fungi: Potent Non-peptide Factor XIIIa Inhibitors. *J. Am. Chem Soc.* **2000**, *122*, 1842-1843.

141. (a) Isaka, M.; Matsuzawa, S.; Yamago, S.; Ejiri, S.; Miyachi, Y.; Nakamura, E., Applications of Metalated Cyclopropenone Ketals in a General Synthesis of Cyclopropenones. An Efficient Synthesis of the Antibiotic Penitricin. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4727-4729; (b) Tokuyama, H.; Isaka, M.; Nakamura, E.; Ando, R.; Morinaka, Y., Synthesis and Biological Activities of Cyclopropenone Antibiotic Penitricin and Congeners. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1148-1154.

142. Reber, K. P.; Gilbert, I. W.; Strassfeld, D. A.; Sorensen, E. J., Synthesis of (+)-Lineariifolianone and Related Cyclopropenone-containing Sesquiterpenoids. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5524-5534.

143. Nie, L. Y.; Qin, J. J.; Huang, Y.; Yan, L.; Liu, Y. B.; Pan, Y. X.; Jin, H. Z.; Zhang, W. D., Sesquiterpenoids from *Inula lineariifolia* Inhibit Nitric Oxide Production. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1117-1120.

144. (a) Shih, H. W.; Prescher, J. A., A Bioorthogonal Ligation of Cyclopropenones Mediated by Triarylphosphines. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10036-10039; (b) Row, R. D.; Shih, H. W.; Alexander, A. T.; Mehl, R. A.; Prescher, J. A., Cyclopropenones for Metabolic Targeting and Sequential Bioorthogonal Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7370-7375; (c) Row, R. D.; Prescher, J. A., A Cyclopropenethione-phosphine Ligation for Rapid Biomolecule Labeling. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5614-5617.

145. Nainar, S.; Kubota, M.; McNitt, C.; Tran, C.; Popik, V. V.; Spitale, R. C., Temporal Labeling of Nascent RNA Using Photoclick Chemistry in Live Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8090-8093.

146. (a) Ando, R.; Morinaka, Y.; Tokuyama, H.; Isaka, M.; Nakamura, E., A New Class of Proteinase Inhibitor. Cyclopropenone-containing Inhibitor of Papain. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1174-1175; (b) Ando, R.; Sakaki, T.; Morinaka, Y.; Takahashi, C.; Tamao, Y.; Yoshii, N.; Katayama, S.; Saito, K. I.; Tokuyama, H.; Isaka, M.; Nakamura, E., Cyclopropenone-containing cysteine proteinase inhibitors. Synthesis and enzyme inhibitory activities. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 571-579; (c) Iwata, Y.; Tago, K.; Kiho, T.; Kogen, H.; Fujioka, T.; Otsuka, N.; Suzuki-Konagai, K.; Ogita, T.; Miyamoto, S., Conformational Analysis and Docking Study of Potent Factor XIIIa Inhibitors Having a Cyclopropenone Ring. *J. Mol. Graph. Model.* **2000**, *18*, 591-599; (d) Cohen, M.; Bretler, U.; Albeck, A., Peptidyl Cyclopropenones: Reversible Inhibitors, Irreversible Inhibitors, or Substrates of Cysteine Proteases? *Protein Sci.* **2013**, *22*, 788-799.

147. Uptitis, J. A.; Krol, A., The Use of Diphenylcyclopropenone in the Treatment of Recalcitrant Warts. *J. Cutan. Med. Surg.* **2002**, *6*, 214-217.

148. Sotiriadis, D.; Patsatsi, A.; Lazaridou, E.; Kastanis, A.; Vakirlis, E.; Chrysomallis, F., Topical Immunotherapy with Diphenylcyclopropanone in the Treatment of Chronic Extensive Alopecia Areata. *Clin. Exp. Dermatol.* **2007**, *32*, 48-51.
149. Breslow, R.; Haynie, R.; Mirra, J., The Synthesis of Diphenylcyclopropanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247-248.
150. Isaka, M.; Matsuzawa, S.; Yamago, S.; Ejiri, S.; Miyachi, Y.; Nakamura, E., Applications of Metalated Cyclopropanone Ketals in a General Synthesis of Cyclopropanones. An Efficient Synthesis of the Antibiotic Penitricin. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4727-4729.
151. Isaka, M.; Ejiri, S.; Nakamura, E., General Synthesis of Cyclopropanones and Their Acetals. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2045-2057.
152. Potts, K. T.; Baum, J. S., Chemistry of Cyclopropanones. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 189-213.
153. Gleiter, R.; Merger, M., Cyclic 2-Ynones from Cyclic Alkynes via Ring Enlargement. *Synthesis* **1995**, *1995*, 969-972.
154. Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S.; Marschner, F., Cyclopropanonchemie, IX. Chemische und Photoelektronenspektroskopische Eigenschaften Von Cyclopropylsubstituierten Cyclopropanonen. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 154-164.
155. Netland, K. A.; Gundersen, L. L.; Rise, F., An Improved Synthesis of Dialkylcyclopropanones. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1767-1777.
156. Breslow, R.; Altman, L. J., Methylcyclopropanone and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 504-509.
157. Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A., Synthesis of gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropanes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153-7157.
158. (a) Bessard, Y.; Schlosser, M., gem-Difluorocyclopropanes by [1+2] Cycloaddition Reactions Between Difluorocarbene and Acetylenes Having Terminal or Internal Triple Bonds. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7323-7328; (b) Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y., Difluorocarbene Chemistry: A Simple Transformation of 3,3-gem-Difluorocyclopropanes to Cyclopropanones. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1219-1224.
159. (a) Kinjo, R.; Ishida, Y.; Donnadieu, B.; Bertrand, G., Isolation of Bicyclopropanylidene: Derivatives of the Smallest Member of the Fulvalene Family. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 517-520; (b) Komatsu, K.; Kitagawa, T., Cyclopropanylium Cations, Cyclopropanones and Heteroanalogues Recent Advances. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371-1428; (c) West, R.; Zecher, D. C.; Goyert, W., Triarylcyclopropanylium ions and diarylcyclopropanones from trichlorocyclopropanylium ion. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 149-154; (d) Syu, J. R.; Lin, C. H.; Kuo, C. W.; Yang, D. Y., Synthesis of Benzofuran-containing Spirolactones from Diarylcyclopropanones. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1207-1211.

160. West, R.; Zecher, D. C.; Tobey, S. W., 1-Aryl-2,3,3-trihalocyclopropenes and Their Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 168-172.
161. Skorniyakov, Y. V.; Lozinskaya, N. A.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S., Electrophilic Substitution in Aromatic and Heteroaromatic Substrates by Trichlorocyclopropenylium Tetrachloroaluminate. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 689-693.
162. (a) Tobey, S. W.; West, R., Diarylcyclopropenones via the Trichlorocyclopropenium Ion. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4215-4216; (b) West, R.; Zecher, D. C.; Goyert, W., Triarylcyclopropenium Ions and Diarylcyclopropenones from Trichlorocyclopropenium Ion. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 149-154.
163. Breslow, R.; Peterson, R., Dipropylcyclopropenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4426-4427.
164. (a) Breslow, R.; Posner, J.; Krebs, A., Synthesis of Cyclopropenones by a Modified Favorskii Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 234; (b) Breslow, R.; Eicher, T.; Krebs, A.; Peterson, R. A.; Posner, J., Diphenylcyclopropenone^{1,2}. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1320-1325.
165. Nie, L. Y.; Qin, J. J.; Huang, Y.; Yan, L.; Liu, Y. B.; Pan, Y. X.; Jin, H. Z.; Zhang, W. D., Sesquiterpenoids from *Inula linearifolia* Inhibit Nitric Oxide Production. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1117-1120.
166. Zhao, Y. M.; Zhang, M. L.; Shi, Q. W.; Kiyota, H., Chemical Constituents of Plants from the Genus *Inula*. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 371-384.
167. Pappo, R.; Allen, J. D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S., Notes-osmium Tetroxide-catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.
168. (a) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U.; Wolf, D., 1,7-Cyclogermacrene-1(10),4-dien-15-al, a Sesquiterpene with a Novel Skeleton and Other Sesquiterpenes from Haitian Vetiver Oil. *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 61-83; (b) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U.; Wolf, D.; Surburg, H., Constituents of Haitian Vetiver Oil. *Flavour Fragr. J.* **2000**, *15*, 395-412.
169. Fürst, A.; Plattner, P. A., Über Steroide und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2 α , 3 α - und 2 β , 3 β -Oxido-cholestane; Konfiguration der 2-Oxycholestane. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275-283.
170. (a) Rodriguez, R.; Ollivier, C.; Santelli, M., Vitamin D: A Concise Synthesis of the C19 Hydroxylated Enyne A-ring, an Interesting Precursor for the Preparation of C19 Substituted Vitamin D Analogues. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2289-2292; (b) Kozma, E.; Cristea, I.; Müller, N., A Novel Route to *trans*-Epoxidation of Terpinen-4-ol. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 35-40; (c) Mehta, G.; Sen, S.; Ramesh, S. S., Crystal Structures of Conformationally Locked Cyclitols: An Analysis of Hydrogen-bonded Architectures and their Implications in Crystal Engineering. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 423-436.

171. Papadopoulos, A. J.; Schwartz, R. A.; Janniger, C. K., Alopecia Areata. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2000**, *1*, 101-105.
172. Rokhsar, C. K.; Shupack, J. L.; Vafai, J. J.; Washenik, K., Efficacy of Topical Sensitizers in the Treatment of Alopecia Areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1998**, *39*, 751-761.
173. Ando, R.; Sakaki, T.; Morinaka, Y.; Takahashi, C.; Tamao, Y.; Yoshii, N.; Katayama, S.; Saito, K. I.; Tokuyama, H.; Isaka, M.; Nakamura, E., Cyclopropenone-containing Cysteine Proteinase Inhibitors. Synthesis and Enzyme Inhibitory Activities. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 571-579.
174. (a) Leidy, E. M.; Stern, A. M.; Friedman, P. A.; Bush, L. R., Enhanced Thrombolysis by a Factor XIIIa Inhibitor in a Rabbit Model of Femoral Artery Thrombosis. *Thromb. Res.* **1990**, *59*, 15-26; (b) Aeschlimann, D.; Paulsson, M., Transglutaminases: Protein Cross-linking Enzymes in Tissues and Body Fluids. *Thromb. Haemost.* **1994**, *71*, 402-415.
175. Curtis, C. G.; Brown, K. L.; Credo, R. B.; Domanik, R. A.; Gray, A.; Stenberg, P.; Lorand, L., Calcium-dependent Unmasking of Active Center Cysteine During Activation of Fibrin Stabilizing Factor. *Biochemistry* **1974**, *13*, 3774-3780.
176. (a) Kłoczko, J.; Wojtukiewicz, M.; Bielawiec, M.; Zarzycka, B.; Kinalska, I., Plasma Factor XIII and Some Other Haemostasis Parameters in Patients with Diabetic Angiopathy. *Acta Haematol.* **1986**, *76*, 81-85; (b) Kłoczko, J.; Wojtukiewicz, M.; Bielawiec, M.; Zuch, A., Alterations of Haemostasis Parameters with Special Reference to Fibrin Stabilization, Factor XIII and Fibronectin in Patients with Obliterative Atherosclerosis. *Thromb. Res.* **1988**, *51*, 575-581.
177. Usui, T.; Takagi, J.; Saito, Y., Propolypeptide of von Willebrand Factor Serves as a Substrate for Factor XIIIa and is Cross-linked to Laminin. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 12311-12316.
178. Schiza, A.; Spiliopoulou, N.; Shahu, A.; Kokotos, C. G., Combining Organocatalysis with Photoorganocatalysis: Photocatalytic Hydroacylation of Asymmetric Organocatalytic Michael Addition Products. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18844-18849.
179. Stach, T.; Dräger, J.; Huy, P. H., Nucleophilic Substitutions of Alcohols in High Levels of Catalytic Efficiency. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2980-2983.
180. Ohmiya, H.; Yang, M.; Yamauchi, Y.; Ohtsuka, Y.; Sawamura, M., Selective Synthesis of Allenes and Alkynes through Ligand-Controlled, Palladium-catalyzed Decarboxylative Hydrogenolysis of Propargylic Formates. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1796-1799.
181. (a) Georgy, M.; Boucard, V.; Debleds, O.; Zotto, C. D.; Campagne, J.-M., Gold(III)-catalyzed Direct Nucleophilic Substitution of Propargylic Alcohols. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1758-1766; (b) Kuno, A.; Saino, N.; Kamachi, T.; Okamoto, S., Cobalt-catalyzed Benzyl-Alkynyl Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2591-2594; (c) Biradar, D. B.; Gau, H.-M., Simple and Efficient

Nickel-catalyzed Cross-coupling Reaction of Alkynylalanes with Benzylic and Aryl Bromides. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 10467-10469; (d) Li, C.; Wang, J., Lewis Acid Catalyzed Propargylation of Arenes with O-Propargyl Trichloroacetimidates: Synthesis of 1,3-Diarylpropynes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7431-7434; (e) Li, C.; Li, W.; Wang, J., Gold(I)-catalyzed Arylmethylation of Terminal Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533-2535; (f) Gerrard, A. F.; Djerassi, C., Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. CLXXIX. Electron Impact Induced Rearrangements of 1-Phenylheptenes. Further Evidence for Double Bond Lability. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6808-6814; (g) Midland, M. M., Preparation of Allenes and Acetylenes from Ethynylalkanol Acetates via Organoboranes. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2650-2651.

182. Kuwajima, I.; Takeda, R., Preparation of α -Trialkylsilyl Ketones from α -Phenylseleno Derivatives via their Silyl Enol Ethers. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2381-2384.

183. Larock, R. C.; Harrison, L. W., Mercury in Organic Chemistry. 26. Synthesis of Heterocycles via Intramolecular Solvomercuration of Aryl Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4218-4227.

184. (a) Yoneyama, H.; Uemura, K.; Usami, Y.; Harusawa, S., Synthesis of Five-membered Unsaturated Compounds from Ketones via Cyanophosphates under Neutral Conditions: [1,5]-CH Insertion of Alkylidene Carbenes Generated by Tetrazole Fragmentation. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6109-6117; (b) Wang, Z.; Zheng, T.; Sun, H.; Li, X.; Fuhr, O.; Fenske, D., Sonogashira Reactions of Alkyl Halides Catalyzed by NHC [CNN] Pincer Nickel(ii) Complexes. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 11465-11470; (c) Osano, M.; Kida, T.; Yonekura, K.; Tsuchimoto, T., Alkylation of Terminal Alkynes under Zinc Lewis Acid Catalysis and Its Mechanistic Studies. *ADV. SYNTH. CATAL.* **2019**, *361*, 2825-2831; (d) Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J., Clean and Convenient Procedure for Converting Primary Alkyl Iodides and α,ω -Diiodoalkanes into the Corresponding Alkyl lithium Derivatives by Treatment with *tert*-Butyllithium. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406-5409; (e) Nelson, N. A.; Wollensak, J. C., Steroidal Hormone Analogs. II. Synthesis of *trans*-1,6-Bis-(*m*-hydroxyphenyl)-3-hexene and Related Compounds^{1,2}. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6626-6630; (f) Wu, G.; Cederbaum, F. E.; Negishi, E. I., Stereoselective Cyclic Carbolithiation of Alkyne Derivatives. A Stereoselective Synthesis of Exocyclic Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 493-496; (g) Brummond, K. M.; Dingess, E. A.; Kent, J. L., Strategy for the Preparation of Allenes from α,β -Unsaturated and Saturated Ketones via Enol Phosphates. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6096-6097; (h) Wang, K. K.; Chu, K. H., Preparation of (*Z*)-Alkenes, Ketones and Alkynes via Trialkyltin Chloride Induced Intramolecular Transfer Reaction of Lithium 1-Alkynyltrialkylborates. Stereoselective Synthesis of the Sex Pheromones of the Douglas Fir Tussock Moth, the Gypsy Moth and the Wild Silkmoth *Antheraea Polyphemus*. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5175-5178.

185. (a) Zhao, Y.; Wang, H.; Hou, X.; Hu, Y.; Lei, A.; Zhang, H.; Zhu, L., Oxidative Cross-coupling through Double Transmetalation: Surprisingly High Selectivity for Palladium-catalyzed Cross-coupling of Alkylzinc and Alkynylstannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15048-15049; (b) Jin, L.; Zhao, Y.; Wang, H.; Lei, A., Palladium-Catalyzed R(sp³)-Zn/R(sp)-SnBu₃ Oxidative Cross-coupling. *Synthesis* **2008**, *2008*, 649-654; (c) Chen, M.; Zheng, X.; Li, W.; He, J.; Lei, A., Palladium-catalyzed Aerobic Oxidative Cross-coupling Reactions of Terminal Alkynes with Alkylzinc Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4101-4103; (d) Satoh, T.; Itoh, N.; Watanabe, S.; Matsuno, H.; Yamakawa, K., Ligand Exchange Reaction of Sulfoxides in Organic Synthesis. A Novel Method for Synthesizing Acetylenes from Carbonyl Compounds through β -Trifluoromethanesulfonyloxy Vinyl Sulfoxides. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 567-570.
186. Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M., Palladium-catalyzed Reduction of Propargylic Acetates with SmI₂. A Mild and Convenient Method for the Preparation of Allenes. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5237-5240.
187. Munteanu, C.; Frantz, D. E., Palladium-catalyzed Synthesis of Alkynes via a Tandem Decarboxylation/Elimination of (*E*)-Enol Triflates. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3937-3939.
188. (a) Wilson, K. L.; Kennedy, A. R.; Murray, J.; Greatrex, B.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B., Scope and Limitations of a DMF Bio-Alternative within Sonogashira Cross-coupling and Cacchi-type Annulation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2005-2011; (b) Park, J.; Song, K. H.; Lee, S., Palladium-catalyzed Decarboxylative Coupling Reactions of Propiolic Acid Derivatives and Arylsulfonyl Hydrazide. *Synthesis* **2018**, *50*, 3197-3204; (c) Kandasamy, M.; Huang, Y. H.; Ganesan, B.; Senadi, G. C.; Lin, W. Y., In Situ Generation of Alkynylzinc and Its Subsequent Negishi Reaction in a Flow Reactor. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4349-4356.
189. (a) Peng, J.; Chen, C.; Chen, J.; Su, X.; Xi, C.; Chen, H., Cu-catalyzed Arylcarbocyclization of Alkynes with Diaryliodonium Salts through C-C Bond Formation on Inert C(sp³)-H Bond. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3776-3779; (b) Serra, S., MnO₂/TBHP: A Versatile and User-friendly Combination of Reagents for the Oxidation of Allylic and Benzylic Methylene Functional Groups. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6472-6478; (c) Tang, B. X.; Wang, F.; Li, J. H.; Xie, Y. X.; Zhang, M. B., Reusable Cu₂O/PPh₃/TBAB System for the Cross-couplings of Aryl Halides and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6294-6297;
190. (a) Jung, E.; Kim, S.; Kim, Y.; Seo, S. H.; Lee, S. S.; Han, M. S.; Lee, S., A Colorimetric High-throughput Screening Method for Palladium-catalyzed Coupling Reactions of Aryl Iodides Using a Gold Nanoparticle-Based Iodide-selective Probe. *Angew. Chem.* **2011**, *50*, 4386-4389; (b) Kawaguchi, S. I.; Srivastava, P.; Engman, L., Palladium-catalyzed Sonogashira Cross-coupling of Organic Tellurides with Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4120-4122; (c) Wang, B.; Bonin, M.; Micouin, L., Palladium-Catalyzed Cross-coupling of Aryl

Electrophiles with Dimethylalkynylaluminum Reagents. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3481-3484.

191. Singh, S.; Ramamurthy, V., Regioselectivity in α -Cleavage Reactions: Arylalkylcyclopropenethiones. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3732-3738.

192. Dehmlow, E. V., Die Umsetzung von Phenyl(tribomethyl)-quecksilber mit Acetylenen. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 296.

193. (a) Rullière, P.; Cyr, P.; Charette, A. B., Difluorocarbene Addition to Alkenes and Alkynes in Continuous Flow. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1988-1991; (b) Singh, S.; Ramamurthy, V., Regioselectivity in α -Cleavage Reactions: Arylalkylcyclopropenethiones. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3732-3738.