ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

TMHMA XHMEIA Σ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΑΠΛΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΟΤΖΑΜΠΑΣΑΚΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΩΛΗΣ ΣΤΡΑΤΑΚΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2017

UNIVERSITY OF CRETE DEPARTMENT OF CHEMISTRY



DOCTORAL THESIS

SYNTHESIS OF BIOACTIVE COMPOUNDS USING SINGLET OXYGEN

VASILIKI KOTZAMPASAKI

SUPERVISOR: PROFESSOR MANOLIS STRATAKIS

HERAKLION

FEBRUARY 2017

Στην οικογένεια μου

και στους ανθρώπους που αγαπώ...

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Μανώλης Στρατάκης (Επιβλέπων Καθηγητής)

Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μιχαήλ Ορφανόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Χαράλαμπος Κατερινόπουλος

Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ιουλία Σμόνου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Αριστείδης Ηλιόπουλος

Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Απόστολος Σπύρος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Ε. Π. Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα (ΕΠΑΝ ΙΙ), ΠΕΠ Μακεδονίας – Θράκης, ΠΕΠ Κρήτης και Νήσων Αιγαίου, ΠΕΠ Θεσσαλίας – Στερεάς Ελλάδας – Ηπείρου, ΠΕΠ Αττικής

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της υλικοτεχνικής υποδομής, ώστε να γίνει δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διαδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ επίσης το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης της ΕΕ και το Υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων/ΓΓΕΤ–ΕΥΔΕ-ΕΤΑΚ, για τη συγχρηματοδότηση της εργασίας αυτής μέσω του προγράμματος Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα (ΕΠΑΝ ΙΙ), ΕΣΠΑ 2007-2013, Δράση "ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 2011" Πρόγραμμα: THERA-CAN-No. 11ΣΥΝ_1_485.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κύριο Μανώλη Στρατάκη για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε, καθώς και για τη συνεχή ενθάρρυνση, την καθοδήγηση, την υπομονή, την αμέριστη υποστήριξη που μου προσέφερε στις δυσκολίες που μου παρουσιάστηκαν, αλλά και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής που δέχτηκαν να αξιολογήσουν την παρούσα διατριβή: τον ομότιμο καθηγητή κ. Μιχαήλ Ορφανόπουλο, τον καθηγητή κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη, τον καθηγητή κ. Χαράλαμπο Κατερινόπουλο, την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Ιουλία Σμόνου, τον καθηγητή κ. Απόστολο Σπύρο και τον καθηγητή κ. Αριστείδη Ηλιόπουλο. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για τη συνεργασία μας, τις συζητήσεις και τη σημαντική βοήθεια που μου προσέφερε σε όλες τις δυσκολίες που αντιμετώπισα κατά τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον ομότιμο καθηγητή κ. Μιχαήλ Ορφανόπουλο για τις συζητήσεις, το ενδιαφέρον που έδειξε και τις λύσεις που μου πρότεινε κάθε φορά που χρειάστηκα την επιστημονική του άποψη. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Απόστολο Σπύρο και την Δρ. Παρασκευή Μάρα για την άμεση βοήθεια τους σε κάθε πρόβλημα που παρουσιάστηκε με τα φασματόμετρα ΝMR.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους φίλους και μέλη του εργαστηρίου Δρ. Χάρη Γρυπάρη, υποψήφιο Διδάκτωρ Μάριο Κυδωνάκη, υποψήφια Διδάκτωρ Γεωργία Βελεγράκη, Δρ. Ελένη Βασιλικογιαννάκη, Ελεάνα Μουλάι, Γιάννη Ιωάννη Μεταξά, Ιάκωβο Σαριδάκη, Τίτιλα, Αναστασία Λουκά, Κατερίνα Παπακωνσταντίνου, Άντρια Παπαγεωργίου, Σοφία, Κλώπα, Γρηγόρη Βουγιούκα, Μιχάλη Φραγκιαδάκη, για την εξαίρετη συνεργασία και τις όμορφες και αστείες στιγμές που περάσαμε όλα αυτά τα χρόνια στο εργαστήριο. Ξεχωριστά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους Δρ. Tamsyn Montagnon, Δρ. Δημήτρη Καλαιτζάκη και τον επίκουρο καθηγητή κ. Ιωάννη Λυκάκη στο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης για όλες τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής, καθώς και τον υποψήφιο Διδάκτωρ Μύρωνα Τριανταφυλλάκη για την εξαίρετη συνεργασία μας στην κοινή μας δουλειά. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του τομέα της οργανικής, ιδιαίτερα τους Δρ. Αντωνία Κουριδάκη, Δρ. Δημήτρη Νούτσια, Μανώλη Σοφιαδή, Γιώργο Ιωάννου, Έρη Αντωνάτου, Δρ. Κωστή Τσαγκαράκη, Χρυσούλα Διονυσοπούλου, Θοδωρή Τυρικο-Εργά, Βασίλη Γιαννόπουλο, Αγγελική Τζανακάκη, Μαργαρίτα Ζωίδη, Νικήτα Μαλλιαρό, Δρ. Γιώργο Τσικαλά, Δρ. Σοφία Γεωργιλαδάκη, Ιωάννα Φιλίππα, Μιχάλη Στεφανάκη για τη συνεργασία μας και το ευχάριστο κλίμα που υπάρχει μεταξύ μας.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ θα ήθελα να το εκφράσω ολόψυχα στους γονείς μου, στον αδερφό μου, στον αρραβωνιαστικό μου Γιώργο και στους φίλους μου, για την αμέριστη ηθική υποστήριξη, απεριόριστη αγάπη και εμπιστοσύνη που μου προσφέρουν όλα τα χρόνια της ζωής μου σε κάθε μου βήμα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Κοτζαμπασάκη Βασιλική Τόπος Γεννήσεως: Ηλιούπολη Αττικής Ημερομηνία Γέννησης: 3/10/1988 Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: <u>vasiliki_88@hotmail.com</u>

<u>ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ</u>

- 2006-2011(Φεβρουάριος): Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Βαθμός Πτυχίου "Λίαν Καλώς" 7.58
- 2009-2010: Εκπόνηση πτυχιακής εργασίας με τίτλο: "Σύνθεση και χαρακτηρισμός ετερομεταλλικών συμπλόκων Mn^{III}/Ca^{II} και εξαπυρηνικών συμπλόκων του Mn^{III}.
 Επιβλέπων καθηγητής: Κώστας Μήλιος.
- 2010-2011: Εκπόνηση δεύτερης πτυχιακής εργασίας με τίτλο: "Synthesis of an important intermediate towards the synthesis of Largasol". Επιβλέπων καθηγητής: Αθανάσιος Γιάννης.
- 2011-2013: Εκπόνηση Διατριβής Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης, Προγράμματος Απομόνωσης και Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα με τίτλο: "Οξειδωτική κυκλοπροσθήκη 1,n-διυδρο ολιγοσιλανίων σε αλκύνια καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au", Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Επιβλέπων καθηγητής: Μανώλης Στρατάκης.
- 2013-σήμερα: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Οργανική Χημεία, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Επιβλέπων καθηγητής: Μανώλης Στρατάκης.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency, Cambridge
- Γερμανικά: Mittelstüfe, Goethe-Institut

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ-ΒΡΑΒΕΙΑ

- Βοηθός εργαστηρίου στα εργαστήρια Γενικής Χημείας Ι (2007-2008)
- Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Οργανικής Χημείας ΙΙ (2012)
- Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Οργανικής Χημείας Ι (2013)
- Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Οργανικής Χημείας Ι (2015)

 Βραβείο «Μαρία Χατζημαρινάκη» για την καλύτερη επίδοση Μεταπτυχιακού/ής Φοιτητή/τριας (Νοέμβριος 2016)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 6° Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Καλαμάτα, Δεκέμβριος 2009.
- Εθελόντρια στο 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2011), Crete Greece, July 2011.
- 5th European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS), Istanbul, Turkey, September 2014. "Design, Synthesis and Evaluation of Novel Smac-AVPI Mimics" (Αναρτημένη παρουσίαση).
- 12° Συνέδριο Χημείας Ελλάδας-Κύπρου, Θεσσαλονίκη, Μάιος 2015. "Design, Synthesis and Evaluation of Novel Smac-AVPI Mimics" (Αναρτημένη παρουσίαση).
- 19th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2015), Lisbon, Portugal, July 2015. "Thiophenyl group directing synthesis of γ-hydroxybutenolides via furan photooxidation" (Αναρτημένη παρουσίαση).
- 18th Συνέδριο Μεταπτυχιακών Φοιτητών Χημείας, Ηράκλειο, Μάρτιος 2016.
 "Πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-Yaoshanenolide B" (Ομιλία).
- Athens International Catalysis Symposium (Νοέμβριος 2016). "First Total Synthesis and Structural Revision of (+)-yaoshanenolide B" (Αναρτημένη παρουσίαση).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Kotzabasaki, V.; Inglis, R.; Siczek, M.; Lis, T.; Brechin, E. K.; Milios, C. Dalton.Trans. 2011, 40, 1693. "Hexametallic manganese clusters with bulky derivatised salicylaldoximes".
- Kotzabasaki, V.; Siczek, M.; Lis, T.; Milios, C. *Inorg. Chem. Commun.* 2011, 14, 213. "The first heterometallic Mn–Ca cluster containing exclusively Mn(III) centers"
- Kotzabasaki, V.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Psyllaki, A.; Vasilikogiannaki, E.; Stratakis, M. *Organometallics* 2013, *32*, 665. "Gold-Catalyzed Dehydrogenative Cycloaddition of Tethered 1,n-Dihydrosilanes to Alkynes".

- Vasilikogiannaki, E.; Gryparis, C.; Kotzabasaki, V.; Lykakis, I. N.; Stratakis, M. *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 907. [Highlighted in SYNFACTS; Synfacts 2013, 9(6), 0674.] "Facile Reduction of Nitroarenes into Anilines and Nitroalkanes into Hydroxylamines via the Rapid Activation of Ammonia Borane Complex by Supported Gold Nanoparticles".
- Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. J. Org. Chem., 2016, 81, 4406. "Regiocontrolled Synthesis of γ-Hydroxybutenolides via Singlet Oxygen-Mediated Oxidation of 2-Thiophenyl Furans".
- Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.*, 2016, *18*, 4982. "Total Synthesis and Structural Revision of (+)-Yaoshanenolide B".

CURRICULUM VITAE

Name: Kotzabasaki Vasiliki Place of birth: Ilioupoli Athens Date of birth: 3/10/1988 E-mail: vasiliki__88@hotmail.com

EDUCATION

- 2006-2011(February): Bachelor of Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, Degree 7.58.
- 2009-2010: Bachelor Thesis with the title "Synthesis and characterization of heterometallic clusters Mn^{III}/Ca^{II} and of hexacoordinated clusters of Mn^{III}." Supervising Professor: Costas Milios.
- 2010-2011: Erasmus at the University of Leipzig in Germany, Second Bachelor Thesis with the title: "Synthesis of an important intermediate towards the synthesis of Largasol". Supervising Professor: Athanasios Giannis.
- 2011-2013: Master of Science in Organic Chemistry entitled: "Dehydrogenative cycloaddition of tethered 1,n-dihydrodisilanes to alkynes catalyzed by gold nanoparticles", Department of Chemistry, University of Crete, Greece, Supervising Professor: Manolis Stratakis.
- **2013-today:** Ph.D candidate in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, Supervising Professor: Manolis Stratakis.

LANGUAGES

- English: Certificate of Proficiency, Cambridge
- German: Mittelstüfe, Goethe-Institut

TEACHING EXPERIENCE-AWARDS

- Lab assistant at Basic Chemistry I (2007-2008)
- Lab teaching assistant at Organic Chemistry Lab II (2012)
- Lab teaching assistant at Organic Chemistry Lab I (2013)
- Lab teaching assistant at Organic Chemistry Lab I (2015)

"Maria Hatzimarinaki" prize award for performance in graduate studies at the Department of Chemistry, University of Crete (November 2016)

PARTICIPATION IN CONFERENCES

- 6° Greek Conference of Toxicology and Forensics, Kalamata, December 2009.
- Volunteer in the 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2011), Crete Greece, July 2011.
- 5th European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS), Istanbul, Turkey, September 2014. "Design, Synthesis and Evaluation of Novel Smac-AVPI Mimics" (Poster).
- 12° Conference of Chemistry Greece-Cyprus, Thessaloniki, May 2015. "Design, Synthesis and Evaluation of Novel Smac-AVPI Mimics" (Poster).
- 19th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2015), Lisbon, Portugal, July 2015. "Thiophenyl group directing synthesis of γ -hydroxybutenolides via furan photooxidation" (Poster).
- 18th Conference of Postgraduate Students in Chemistry, Heraklion, March 2016. "First Total Synthesis and Structural Revision of (+)-yaoshanenolide B" (Oral Presentation).
- Athens International Catalysis Symposium (November 2016). "First Total Synthesis and Structural Revision of (+)-yaoshanenolide B" (Poster).

PUBLICATIONS

- 1. Kotzabasaki, V.; Inglis, R.; Siczek, M.; Lis, T.; Brechin, E. K.; Milios, C. Dalton.Trans. 2011, 40, 1693. "Hexametallic manganese clusters with bulky derivatised salicylaldoximes".
- 2. Kotzabasaki, V.; Siczek, M.; Lis, T.; Milios, C. Inorg. Chem. Commun. 2011, 14, 213. "The first heterometallic Mn–Ca cluster containing exclusively Mn(III) centers"
- Kotzabasaki, V.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Psyllaki, A.; Vasilikogiannaki, E.; 3. Stratakis, M. Organometallics 2013, 32, 665. "Gold-Catalyzed Dehydrogenative Cycloaddition of Tethered 1,n-Dihydrosilanes to Alkynes".
- 4. Vasilikogiannaki, E.; Gryparis, C.; Kotzabasaki, V.; Lykakis, I. N.; Stratakis, M. Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 907. [Highlighted in SYNFACTS; Synfacts 2013,

9(6), 0674.] "Facile Reduction of Nitroarenes into Anilines and Nitroalkanes into Hydroxylamines via the Rapid Activation of Ammonia Borane Complex by Supported Gold Nanoparticles".

- Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. J. Org. Chem., 2016, 81, 4406. "Regiocontrolled Synthesis of γ-Hydroxybutenolides via Singlet Oxygen-Mediated Oxidation of 2-Thiophenyl Furans".
- Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.*, 2016, *18*, 4982. "Total Synthesis and Structural Revision of (+)-Yaoshanenolide B".

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία παρουσιάζεται η αξιοποίηση της αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του διεγερμένου οξυγόνου με φουρανικά υποστρώματα στην ανάπτυξη νέων μεθοδολογιών, καθώς και η εφαρμογή τους στη σύνθεση φυσικών προϊόντων. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται ως εξής:

- Παρουσιάζεται η μεθοδολογία σύνθεσης μιας νέας κατηγορίας μη πεπτιδικών ενώσεων, πιθανών μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac/Diablo. Η πρωτεΐνη αυτή έχει την ικανότητα να επάγει την απόπτωση των κυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό, μέσω πρόσδεσης αυτού του Ν-τελικού τετραπεπτιδίου της στους ανθρώπινους X-linked αναστολείς των πρωτεϊνών απόπτωσης (XIAPs). Ως μιμητής αυτού του τετραπεπτιδίου θα μπορούσε να λειτουργήσει το δομικό μοτίβο των δικυκλικών λακταμών του Meyers, η σύνθεση των οποίων περιλαμβάνει ως στάδιο-κλειδί τη φωτοξείδωση ενός απλού φουρανικού υποστρώματος. Η συνθετική πορεία που εφαρμόστηκε προσφέρεται για το σχηματισμό μιας μικρής βιβλιοθήκης μορίων για βιολογική αποτίμηση.
- Αναπτύχθηκε μια νέα, εξαιρετικά αποτελεσματική μεθοδολογία για τον $\dot{\mathbf{v}}$ τοποεκλεκτικό ποσοτικό σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων και μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων. Η θειοφαίνυλο ομάδα προσανατολίζει το σχηματισμό των γ-υδροξυβουτενολιδίων. Προτείνεται ότι η μετατροπή αυτή λαμβάνει γώρα μέσω ομολυτικής διάσπασης του ενδοϋπεροξειδίου που προκύπτει από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του $^{1}O_{2}$ στο φουρανικό δακτύλιο.
- Παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία η ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-yaoshanenolide B, που έχει ως στάδιο «κλειδί» μια ενδο-εκλεκτική αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] Diels-Alder στη βάση ενός βιομιμητικού σεναρίου. Μέσω ολοκλήρωσης της συνθετικής μας πορείας, διαπιστώθηκε ότι η πραγματική δομή του (+)-yaoshanenolide B δεν είναι η προταθείσα από την ερευνητική ομάδα που την απομόνωσε, αλλά ένα διαστερεομερές της.

Λέξεις κλειδιά: διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης (¹O₂), φωτοξείδωση φουρανίων, Smac/Diablo, AVPI, μη πεπτιδικές ενώσεις-μιμητες AVPI, δικυκλικές γλακτάμες, γ-υδροξυβουτενολίδια, 2-θειοφαίνυλο φουράνια, (+)-yaoshanenolide B, βιομιμητική σύνθεση, αντίδραση Diels-Alder, εκλεκτικότητα.

SUMMARY

In the current Thesis, the application of [4+2] cycloaddition reaction of singlet oxygen with furans is presented, as a crucial step, not only in the development of new methodologies, but also in the synthesis of natural products. The results can be summarized as follows:

- The design and synthesis of novel non-peptidic molecules, potent AVPI tetrapeptide-mimics, found in Smac/Diablo protein, are reported. This protein has the ability to provoke apoptosis (normal programmed cell death) in human cells, through binding of its N-terminus tetrapeptide (AVPI) to the human X-linked inhibitors of apoptosis proteins (XIAPs). The motif of Meyers bicyclic lactams could potentially act as an AVPI mimic, employing as a key step in its synthesis, the photooxidation reaction of simple furan substrates. The applied synthetic method offers the possibility of developing a small library of compounds for biological evaluation.
- A new, exceptionally efficient methodology for the regioselective and quantitative synthesis of γ -hydroxybutenolides was developed, through photooxygenation of 2-thiophenyl-substituted furans. The thiophenyl moiety directs the formation of γ -hydroxybutenolides. This conversion is proposed to occur through radical scission of the endoperoxide formed through [4+2] cycloaddition of 2-thiophenyl furans with ${}^{1}O_{2}$.
- The total synthesis of the natural product (+)-yaoshanenolide B is presented for the first time in literature, employing as a key step an endo and highly selective Diels-Alder reaction, based on a biosynthetic scenario. Through completion of this synthetic route, we revised the proposed structure of yaoshanenolide B to one of its diastereomers instead.

Key words: singlet oxygen, furan photoxidation, Smac/Diablo, AVPI, non-peptidic AVPI-mimics, bicyclic γ -lactams, γ -hydroxybutenolides, 2-thiophenyl furans, (+)-yaoshanenolide B, biomimetic synthesis, Diels-Alder reaction, selectivity.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή	
1.1 Χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου	14
1.2 Ιστορική Αναδρομή	15
1.3 Παραγωγή του $^{1}O_{2}$ και τρόποι απόσβεσης του	17
1.4 Αντιδράσεις του $^{1}O_{2}$	21
1.5 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση ${}^{1}O_{2}$.26
1.5.1. Φυσικά προϊόντα με ομάδες ενδοϋπεροξειδίων	27
1.5.2 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με πολυυδρόξυ κυκλοεξανικούς δακτυλίους	.29
1.5.3 Φυσικά προϊόντα που φέρουν εποξειδικούς δακτυλίους	.30
1.5.4 Φυσικά προϊόντα με πολυκυκλικούς αιθέρες	31
1.5.5 Στερόλες	32
1.5.6 Οπιοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα με συμπυκνωμένους δακτυλίους	33
1.5.7 Σύνθεση του φυσικού προϊόντος vineomycinone B2 μέσω αυ	τó-
φωτοευαισθητοποίησης	35
1.5.8 Σύνθεση του ινδολικού παραγώγου okaramine N	.35
1.5.9 Φυσικά προϊόντα, ως αποτέλεσμα φωτοξείδωσης φουρανικών υποστρωμάτων	.37
1.6 Στόχος της παρούσας εργασίας	40
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	

2. Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI με στόχο την μελέτη της βιολογικής τους δραστικότητας όσον αφορά στην απόπτωση καρκινικών κυττάρων

2.1 Απόπτωση και μηχανισμοί ρύθμισης αυτής στο κύτταρο41
2.2 Σύνθεση μιας δραστικής ένωσης-ανταγωνιστή (SM-406) των αναστολέων των
αποπτωτικών πρωτεϊνών (IAPs)45
2.3 Σημαντικές αλληλεπιδράσεις του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεϊνης Smac με την
περιοχή BIR3 των XIAPs47
2.4 Σύνθεση μιας νέας κατηγορίας μη πεπτιδικών μορίων, πιθανών μιμητών του
τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεϊνης Smac
2.5 Σύνοψη54

3. Τοποεκλεκτική σύνθεση γ-υδροξυ-βουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2
θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων
3.1 Γενικά55
3.2 Μεθοδολογίες σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων
3.3 Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω οξείδωσης ή φωτοξείδωσης φουρανικών
υποστρωμάτων61
3.4 Ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσα
φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων
3.5 Μηχανιστική μελέτη της φωτοξείδωσης των 2-θειοφαινυλοφουρανίων72
3.6 Σύνοψη75
4. Πρώτη ολική σύνθεση και αναθεώρηση της δομής του φυσικού προϊόντος (+)
yaoshanenolide B
4.1 Γενικά
4.2 Η Diels-Alder αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] στη σύνθεση φυσικών
προϊόντων
4.3 Σύνθεση του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B82
4.4 Επεξήγηση της εκλεκτικότητας της αντίδρασης Diels-Alder στη σύνθεση τοι
φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B99
4.5 Σύνοψη102
5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
6. ВІВЛІОГРАФІА
7. ПАРАРТНМА

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου

Το μοριακό οξυγόνο, O₂, βρίσκεται σε μεγάλη αφθονία στη Γη και αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία, διότι είναι απαραίτητο για την ύπαρξη ζωής φυτικών και ζωικών οργανισμών. Το χαρακτηριστικό εκείνο που το καθιστά τόσο ξεχωριστό μόριο, είναι η μοναδική ηλεκτρονιακή δομή του. Σε αντίθεση με τα περισσότερα μόρια, η βασική κατάσταση του οξυγόνου είναι τριπλής πολλαπλότητας spin (${}^{3}\Sigma_{g}$), η οποία του προσδίδει χαρακτήρα δίριζας σε χημικές αντιδράσεις.^{1,2} Το 1928, αναφέρθηκε για πρώτη φορά η λεπτομερής φασματοσκοπική περιγραφή των ηλεκτρονιακών καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου από τον Robert Mulliken¹ (Σχήμα 1.1).



Σχήμα 1.1: Διάγραμμα μοριακών τροχιακών των ηλεκτρονιακών διαμορφώσεων του μοριακού οξυγόνου

Το οξυγόνο στη βασική του κατάσταση έχει ηλεκτρονιακή διαμόρφωση $(2\sigma_s)^2$ $(2\sigma_s)^2 (3\sigma_s)^2 (\pi_{\chi})^2 (\pi_{\chi})^2 (\pi_{\chi}^*)^1 (\pi_{\chi}^*)^1$ και τα δύο ηλεκτρόνια σθένους του βρίσκονται στα εκφυλισμένα αντιδεσμικά τροχιακά π_{χ}^* και π_{χ}^* . Τα spin τους είναι παράλληλα, οπότε η πολλαπλότητα spin (2S+1=3, S=1) είναι ίση με 3. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως τριπλή κατάσταση (T) με φασματοσκοπικό όρο ($^3\Sigma_g$) και σε αυτή το μοριακό οξυγόνο οφείλει τις παραμαγνητικές του ιδιότητες. Το οξυγόνο μπορεί να βρεθεί σε δυο διεγερμένες καταστάσεις, την πρώτη διεγερμένη (${}^{1}\Delta_{g}$) στην οποία τα δύο μονήρη ηλεκτρόνια βρίσκονται πλέον συζευγμένα στο ίδιο τροχιακό με πολλαπλότητα spin (2S+1=1, S=0) ίση με 1, και την δεύτερη διεγερμένη (${}^{1}\Sigma_{g}^{+}$), στην οποία τα δύο ηλεκτρόνια σθένους βρίσκονται στα εκφυλισμένα αντιδεσμικά τροχιακά π $_{\chi}^{*}$ και π $_{y}^{*}$ με αντιπαράλληλα spin και πολλαπλότητα spin (2S+1=1, S=0) ίση με 1. Οι καταστάσεις αυτές χαρακτηρίζονται ως απλές καταστάσεις (S). Ο όρος μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης (singlet oxygen, ${}^{1}O_{2}$) αναφέρεται στην πρώτη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση, η οποία διαφέρει από τη βασική κατά 22.5 kcal/mol και ευθύνεται για τις περισσότερες οργανικές αντιδράσεις του οξυγόνου. Η δεύτερη διεγερμένη κατάσταση, η οποία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, είναι επίσης απλής πολλαπλότητας spin, διαφέρει ενεργειακά από τη βασική κατά 37.5 kcal/mol.

Σύμφωνα με την κβαντική θεωρία, οι μεταβάσεις μεταξύ καταστάσεων ίδιας πολλαπλότητας είναι επιτρεπόμενες, ενώ μεταβάσεις διαφορετικής πολλαπλότητας είναι απαγορευμένες. Συνεπώς, η μετάβαση από την πρώτη διεγερμένη (${}^{1}\Delta_{g}$) στη βασική (${}^{3}\Sigma_{g}^{+}$) είναι απαγορευμένη λόγω spin και συμμετρίας και για τον ίδιο λόγο είναι απίθανη και η απευθείας παραγωγή ${}^{1}O_{2}$ με φωτοδιέγερση μοριακού οζυγόνου. Ως αποτέλεσμα, το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης έχει πολύ μεγάλο χρόνο ζωής στην αέρια φάση (72 min), ενώ παρουσία διαλύτη ο χρόνος μειώνεται σε microseconds ή και nanoseconds.³ Αντιθέτως, η δεύτερη διεγερμένη κατάσταση (${}^{1}\Sigma_{g}^{+}$) έχει μικρή διάρκεια ζωής, καθώς η μετάβαση στην ${}^{1}\Delta_{g}$ είναι επιτρεπτή, και για το λόγο αυτό δεν παρουσιάζει αντιδράσεις γνωστές στη βιβλιογραφία.⁴

1.2 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη αναφορά στην άγνωστη τότε χημεία του οξυγόνου απλής κατάστασης έγινε το 1867 από τον Fritzsche, ο οποίος παρατήρησε το σχηματισμό ιζήματος σε διάλυμα του ναφθακενίου παρουσία οξυγόνου και ηλιακής ακτινοβολίας.⁵ Αυτή η άγνωστη ένωση ύστερα από θέρμανση σχημάτιζε ξανά το ναφθακένιο (Σχήμα 1.2). Εξαιτίας του γεγονότος ότι εκείνη την εποχή η φύση του αντιδρώντος και του προϊόντος ήταν άγνωστη, η αντίδραση αυτή δεν προκάλεσε περισσότερο ενδιαφέρον. Αργότερα, το 1924, ο G. N. Lewis πρότεινε τη δίριζη μορφή της βασικής κατάστασης του μοριακού οξυγόνου⁶ η οποία επιβεβαιώθηκε μερικά χρόνια αργότερα με την πλήρη περιγραφή των ηλεκτρονιακών καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου από τον R. Mulliken.¹



Σχήμα 1.2: Αντιστρεπτή αντίδραση του ναφθακενίου με το οξυγόνο παρουσία ηλιακής ακτινοβολίας.

Η πρώτη μηχανιστική εξήγηση των φωτοευαισθητοποιούμενων οξειδώσεων εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία το 1931 από τον Kautsky, ο οποίος ανέφερε ότι μια δραστική μορφή του οξυγόνου μπορεί να διαχέεται και να πραγματοποιεί οξειδώσεις μακριά από το σημείο παραγωγής του.⁷ Η πρόταση αυτή, προήλθε από την παρατήρηση της φωτοχημικής οξείδωσης της ένωσης leucomalachite green προσροφημένης πάνω σε silica gel ύστερα από ανάμιξη της με μια ξεχωριστή ποσότητα silica gel, στην οποία είχε προσροφηθεί ο φωτοευαισθητοποιητής trypaflavin. Το μίγμα των δυο προσροφημένων στη silica ουσιών ακτινοβολήθηκε παρουσία οξυγόνου και οδήγησε στο σχηματισμό της ένωσης malachite green (Σχήμα 1.3). Ωστόσο, η πρωτοποριακή πρόταση του Kautsky αμφισβητήθηκε από τον μεγάλο επιστήμονα της εποχής Günther Schenck, ο οποίος υποστήριξε ότι το δραστικό ενδιάμεσο των φωτοευαισθητοποιούμενων οξειδώσεων ήταν ένα σύμπλοκο του οξυγόνου με τον φωτοευαισθητοποιητή.^{7c} Έτσι λοιπόν, η πρόταση του Schenck κυρίαρχησε στην επιστημονική κοινότητα μέχρι το 1964. Εν τούτοις, όλο αυτό το μεσοδιάστημα οι επιστήμονες συνέχισαν να ασχολούνται με την ανάπτυξη και την εφαρμογή της χημείας των φωτοευαισθητοποιούμενων αυτών οξειδώσεων και τα επιτεύγματά τους θα αναλυθούν περαιτέρω στο υποκεφάλαιο 1.5.



Σχήμα 1.3: Φωτοχημική οξείδωση του leucomalachite green προς malachite green.

Το 1963, ο Khan και ο Kasha ερμήνευσαν τη χημειοφωταύγεια της αντίδρασης του υπεροξειδίου του υδρογόνου με το υποχλωριώδες νάτριο, η οποία

προκαλείται από την απελευθέρωση του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης (Σχήμα 1.4).⁸ Ωστόσο, ορόσημο για τη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου (singlet oxygen) και την θεαματική άνθιση αυτού του νέου, για την εποχή, τομέα στην οργανική χημεία αποτέλεσε η απόδειξη από τους Foote και Wexler το 1964 της δραστικότητας του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης ως ενδιάμεσο στις φωτοευαισθητοποιούμενες οξειδώσεις σε διάλυμα.⁹ Επιπλέον, το 1978 ο Christopher S. Foote με τους συνεργάτες του ανέφερε μια μελέτη ετερογενούς παγίδευσης του ¹O₂, παρόμοια με αυτή του Kautsky (three-phase test) όπου χρησιμοποίησε ως φωτοευαισθητοποιητή την ένωση Rose Bengal προσδεδεμένη πάνω σε ένα πολυμερές και ως δέκτη του ¹O₂, μέσω αντίδρασης ενίου την ολεφίνη 6-μέθυλο-5-επτανοϊκό εστέρα, επίσης προσδεδεμένη πάνω σε ένα πολυμερές.⁹ Αυτό το πείραμα επιβεβαίωσε τη θεωρία του Kautsky βρισκόταν ήδη προς το τέλος της ζωής του και δεν πρόλαβε να γνωρίσει πριν το θανατό του την επαλήθευση της θεωρίας του σύμφωνα με τις μελέτες του Foote.

 H_2O_2 + NaOCI \longrightarrow NaCI + H_2O + 1O_2

Σχήμα 1.4: Από την αντίδραση του H_2O_2 με NaClO παράγεται 1O_2 .

1.3 Παραγωγή του $^{1}O_{2}$ και τρόποι απόσβεσης του

Το ${}^{1}O_{2}$ μπορεί να παραχθεί με διάφορους τρόπους, 10 στους οποίους συμπεριλαμβάνονται χημικές και φωτοχημικές μέθοδοι. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, χημικά είναι δυνατόν να παραχθεί από την αντίδραση του υπεροξειδίου του υδρογόνου με υποχλωριώδες νάτριο.⁹ Το ${}^{1}O_{2}$ μπορεί να παραχθεί και θερμικά από τη διάσπαση οζονιδίων του φωσφόρου¹¹ και ενδοϋπεροξειδίων¹² (Σχήμα 1.5).



Σχήμα 1.5: Χημικές μέθοδοι παραγωγής του ¹O₂.

Η πλέον εύκολη μέθοδος είναι η φωτοχημική παραγωγή του ${}^{1}O_{2}$ και απαιτεί οξυγόνο, ορατό φως και έναν φωτοευαισθητοποιητή, μιας και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η απευθείας διέγερση του μοριακού οξυγόνου βασικής κατάστασης δε μπορεί να πραγματοποιηθεί. Ο φωτοευαισθητοποιητής (S) απορροφά την ενέργεια του φωτός, διεγείρεται από τη βασική του κατάσταση (S₀) σε μια απλή διεγερμένη (S_n) και στη συνέχεια αποδιεγείρεται στη χαμηλότερη απλή διεγερμένη κατάσταση (S₁). Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διέγερση του, ο φωτοευαισθητοποιητής μεταφέρει ένα ηλεκτρόνιο σθένους από το HOMO στο LUMO χωρίς να πραγματοποιηθεί αναστροφή του spin του (Σχήμα 1.6). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να βρεθεί σε μια κατάσταση με πολλαπλότητα spin ίση με 1 (singlet). Εξαιτίας του γεγονότος ότι η τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή (T₁) είναι σταθερότερη (μεγαλύτερος χρόνος ζωής),¹³ πολλές φορές συμβαίνει αναστροφή spin του ηλεκτρονίου στο HOMO της απλής διεγερμένης κατάστασης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διασυστημική διασταύρωση (Intersystem Crossing-ISC).



Σχήμα 1.6: Ηλεκτρονιακές καταστάσεις του φωτοευαισθητοποιητή.

Σύμφωνα με τους Gollnick και Schenck,¹⁴ υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να αντιδράσει ο φωτοευαισθητοποιητής, αφού βρεθεί μέσω

της διασυστημικής διασταύρωσης στην τριπλή διεγερμένη του κατάσταση (T₁), ο τύπου I (type I) και ο τύπου II (type II).¹⁴ Ο πρώτος μηχανισμός, τύπου I, περιλαμβάνει τη μεταφορά είτε ατόμου υδρογόνου είτε ηλεκτρονίου μεταξύ της τριπλής κατάστασης του φωτοευαισθητοποιητή και ενός μορίου (διαλύτη ή υπόστρωμα) με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Οι ρίζες αυτές μπορούν να αντιδράσουν περαιτέρω με το μοριακό οξυγόνο βασικής κατάστασης προς σχηματισμό του δραστικού σουπεροξειδικού ανιόντος (O₂⁻⁻). Ο δεύτερος μηχανισμός, τύπου II, περιλαμβάνει μεταφορά ενέργειας από την τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή (T₁) στο οξυγόνο βασικής κατάστασης (¹O₂) και την αποδιέγερση του φωτοευαισθητοποιητή στη βασική του κατάσταση S₀ (Σχήμα 1.7).



Σχήμα 1.7: Οι μηχανισμοί των φωτοευαισθητοποιούμενων αντιδράσεων τύπου Ι και τύπου ΙΙ.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα φωτοευαισθητοποιητών αποτελούν μόρια με εκτεταμένη συζυγία όπως οι φλαβίνες, τα Methylene Blue, Rose Bengal, Eosin Blue και Erythrosin B, η χλωροφύλλη ή ενώσεις που περιέχουν πορφυρινικούς δακτυλίους (Σχήμα 1.8). Τα μόρια με εκτεταμένη συζυγία χαρακτηρίζονται από μικρή διαφορά ενέργειας μεταξύ των HOMO και LUMO που καθιστούν ευκολότερη τη μετάβαση των φωτοευαισθητοποιητών από την βασική στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση.



Σχήμα 1.8: Μερικοί κοινοί φωτοευαισθητοποιητές.

Ωστόσο, ένας αποδοτικός φωτοευαισθητοποιητής πρέπει να διαθέτει ενέργεια διέγερσης προς την τριπλή διεγερμένη μεγαλύτερη από τη διαφορά ενέργειας μεταξύ της πρώτης διεγερμένης και της βασικής κατάστασης του οξυγόνου (> 22.5 Kcal/mol)¹⁵. Επιπλέον, θα πρέπει να μην οξειδώνεται και να παραμένει σταθερός στις συνθήκες που επικρατούν κατά τη διάρκεια της φωτοξείδωσης. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι κάθε μόριο φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να καταλύει την παραγωγή 10^3 - 10^5 μορίων 1O_2 , ιδιότητα η οποία χαρακτηρίζεται από τον συντελεστή κβαντικής απόδοσης (Φ) κάθε φωτοευαισθητοποιητή. Ο τύπος που δίνει την κβαντική απόδοση είναι :

Φ = αριθμός μορίων που αντιδρούν ανά μονάδα όγκου και χρόνου αριθμός φωτονίων που απορροφώνται ανά μονάδα όγκου και χρόνου

Μετά την παραγωγή του, το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο είναι δυνατόν να αποσβεστεί είτε φυσικά (physical quenching), είτε χημικά (chemical quenching).¹⁶ Κατά την φυσική απόσβεση το ${}^{1}O_{2}$ αλληλεπιδρά με ένα μόριο «αποσβέστη», όπως για παράδειγμα τα καροτενοειδή,¹⁷ ή αμίνες με χαμηλή ενέργεια ιοντισμού,¹⁸ με αποτέλεσμα να μεταπίπτει στη βασική του κατάσταση, χωρίς το σχηματισμό προϊόντων οξείδωσης. Σε αυτή την αποδιέγερση η σταθερά ταχύτητας συμβολίζεται με k_Q. Κατά τη χημική απόσβεση το ${}^{1}O_{2}$ αντιδρά με έναν αποσβέστη, σχηματίζοντας υπεροξειδικά προϊόντα. Η σταθερά ταχύτητας αυτής της αντίδρασης συμβολίζεται με k_R. Οι δύο αυτές αντιδράσεις απόσβεσης πραγματοποιούνται χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας (Σχήμα 1.9). Ωστόσο, δεν πρέπει να παραληφθεί η περίπτωση αποδιέγερσης απουσία αποσβέστη, κατά την οποία πραγματοποιείται μετάπτωση στη βασική κατάσταση του οξυγόνου με παράλληλη εκπομπή ακτινοβολίας στα 1270 nm (Φωσφορισμός), ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις του ¹O₂ παρατηρείται φθορισμός στα 634 nm.

physical quenching ${}^{1}O_{2} + Q \xrightarrow{k_{Q}} {}^{3}O_{2} + Q$ chemical quenching ${}^{1}O_{2} + Q \xrightarrow{k_{R}} QO_{2}$ ${}^{1}O_{2} \xrightarrow{} {}^{3}O_{2} + hv$

Σχήμα 1.9: Μηχανισμοί αποδιέγερσης του $^{1}O_{2}$.

1.4 Αντιδράσεις του $^{1}O_{2}$

Το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης εμφανίζει ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα λόγω του κενού π^{*} τροχιακού που διαθέτει και συνεπώς αντιδρά με ηλεκτρονιακά πλούσια υποστρώματα. Οι κύριες κατηγορίες των αντιδράσεών του είναι οι ακόλουθες:

Οξειδώσεις σουλφιδίων προς σουλφοξείδια.¹⁹ Ο μηχανισμός που ακολουθούν οι αντιδράσεις αυτές εξαρτάται άμεσα από τον διαλύτη (Σχήμα 1.10). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα σουλφίδια όχι μόνο αντιδρούν με την απλή διεγερμένη κατάσταση του μοριακού οξυγόνου, αλλά μπορούν και να την αποδιεγείρουν. Στην περίπτωση που ο διαλύτης είναι πρωτικός, τότε το ¹O₂ πραγματοποιεί αντίδραση με τα σουλφίδια προς παραγωγή σουλφοξειδίων. Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή σε απρωτικό διαλύτη, τα σουλφίδια προχωρούν σε αποδιέγερση του οζυγόνου απλής κατάστασης στην βασική του. Ωστόσο, η φυσική αυτή αποδιέγερση μπορεί να μειωθεί αισθητά εάν η αντίδραση πραγματοποιηθεί σε χαμηλή θερμοκρασία (-78 °C), όπου και παρατηρείται η παραγωγή σουλφοξειδίων σε υψηλή απόδοση.



Σχήμα 1.10: Οξείδωση σουλφιδίων από το $^{1}O_{2}$.

Οξείδωση ενώσεων του τρισθενούς φωσφόρου,²⁰ όπως φωσφίνες και εστέρες του φωσφορώδους οξέος (Σχήμα 1.11).

$$R_3P \xrightarrow{1O_2} R_3PC$$

Σχήμα 1.11: Οξείδωση φωσφινών από το $^{1}O_{2}$.

Οξείδωση φαινολών προς υπερόξυ διενόνες.²¹ Είναι γνωστό ότι οι φαινόλες αποσβένουν το οξυγόνο απλής κατάστασης, αλλά συγχρόνως αντιδρούν με αυτό σε πολλούς πολικούς διαλύτες, με αρχικά προϊόντα τις ασταθείς υπερόξυ διενόνες (Σχήμα 1.12). Η βιταμίνη Ε αποτελεί την πιο χαρακτηριστική ένωση αυτής της κατηγορίας.



Σχήμα 1.12: Οξείδωση φαινολών προς υπερόξυ διενόνες.

Αντίδραση ενίου (ene reaction), κατά την οποία το ¹O₂ αντιδρά με αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα, σχηματίζοντας αλλυλικά υπεροξείδια.^{22,23} Έχει ιδιαίτερο συνθετικό ενδιαφέρον, καθώς τα αλλυλικά υπεροξείδια που παράγονται ανάγονται εύκολα προς τις αντίστοιχες αλλυλικές αλκοόλες. Συνεπώς, η αντίδραση αυτή αποτελεί μια πολύ καλή και εύκολη μέθοδο εισαγωγής μιας υδροξυλομάδας σε έναν ακόρεστο υδρογονάνθρακα. Οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την αντίδραση αυτή είναι: α) σύγχρονος,²⁴ β) διπολικός²⁵ ή δίριζος²⁶ και γ) μη αντιστρεπτός μηχανισμός που περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου υπερεποξειδίου.²⁷ Ο μηχανισμός που έχει γίνει γενικά αποδεκτός είναι αυτός με το ενδιάμεσο υπερεποξείδιο (Σχήμα 1.13).



Σχήμα 1.13: Αντίδραση αλκενίων (ene reaction) με $^{1}O_{2}$.

Αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια, τα οποία δε φέρουν αλλυλικά υδρογόνα, προς σχηματισμό ασταθών 1,2διοξετανίων, τα οποία διασπώνται θερμικά προς καρβονυλικές ενώσεις (Σχήμα 1.14).²⁸



Σχήμα 1.14: Αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης του ¹Ο₂ με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια.

Αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης με συζυγή 2,4-εξαδιένια προς σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων με διατήρηση στερεοδομής στα προϊόντα.^{29a} Η αντίδραση πραγματοποιείται με σύγχρονο μηχανισμό σύμφωνα με τους κανόνες Woodward-Hoffman.³⁰ Ωστόσο, η αντίδραση με τα ισομερή 2,4-εξαδιένια είναι μη στερεοεκλεκτική. Τα προϊόντα αποτελούνται από μίγμα ενδοϋπεροξειδίων, διοξετανίων και προϊόντα αντίδρασης ενίου (Σχήμα 1.15).^{29b}



Σχήμα 1.15: Χαρακτηριστικές αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης του ¹O₂ με συζυγή διένια.

Ιδιαίτερο συνθετικό ενδιαφέρον, παρουσιάζει η τρίτη αντίδραση του Σχήματος 1.15, δηλαδή η [4+2] κυκλοπροσθήκη του ${}^{1}O_{2}$ με τα φουράνια. Το 1944, ο Günther Schenck^{31,32} πρότεινε ότι ένα ασταθές ενδιάμεσο ενδοϋπεροξείδιο **B** (Σχήμα 1.16) σχηματίζεται κατά την αντίδραση ενός φουρανίου με τον ατμοσφαιρικό αέρα παρουσία ενός φωτοευαισθητοποιητή, καθώς επίσης ότι το ενδιάμεσο αυτό είναι



Σχήμα 1.16. Βασικά στοιχεία για το μηχανισμό της φωτοξείδωσης των φουρανίων από τη μελέτη του Schenck.^{36f}

πιθανό να διασπάται αποδίδοντας την 1,4-ενεδιόνη **D**. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε δύο χρόνια αργότερα από τους Dufraisse και Ecary, οι οποίοι, το 1946, απομόνωσαν το πρώτο από αυτά τα ασταθή και εκρηκτικά ενδοϋπεροξείδια.³³ Για πολλά χρόνια αργότερα, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός ενδοϋπεροξειδίων, καθώς και η διευκρίνιση των διάφορων μηχανισμών με τους οποίους αντιδρούν ή διασπώνται, συνέχισε να αποτελεί ένα δημοφιλές πεδίο έρευνας.^{34,35,36} Ο Schenck υπέδειξε τις διάφορες διεργασίες μετασχηματισμού που ακολουθούν τα ενδοϋπεροξείδια που απεικονίζονται στο Σχήμα 1.16, στις οποίες στηρίζονται οι έρευνες μέχρι και σήμερα.^{36f}

Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να τονισθεί η μεγάλη συμβολή του Christopher Foote στην ανάδειξη αυτών των μηχανισμών.^{9a,b} Η ομάδα του Foote, όχι μόνο ξεκαθάρισε πως το δραστικό οξειδωτικό σε όλες τις φωτοξειδώσεις ήταν το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης, όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο υποκεφάλαιο 1.2, αλλά εισήγαγε στην ανάλυση του Schenck ένα νέο ενδιάμεσο, το υδροϋπερόξυ διϋδροφουράνιο **E** (Σχήμα 1.17).^{9a} Το ενδιάμεσο αυτό, το οποίο αποτελεί προϊόν πυρηνόφιλης προσβολής του διαλύτη (MeOH) στο ενδοϋπεροξείδιο, συζητήθηκε εκτενέστερα σε μια από κοινού δημοσίευση του Schenck με τον Foote.³⁷ Από συνθετική άποψη, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διάνοιξη του υπεροξειδίου από αλκοολικούς διαλύτες γίνεται με τοπο- και στερεοεκλεκτικότητα.^{35a,37} Η τοποεκλεκτική διάνοιξη τοποθετεί την υπερόξυ ομάδα στο λιγότερο υποκατεστημένο άνθρακα και την αλκόξυ ομάδα στον πιο υποκατεστημένο, γεγονός που οφείλεται στη μεγαλύτερη σταθεροποίηση του αναπτυσσόμενου θετικού φορτίου (κατά τη διάσπαση του δεσμού C-O του οζονιδίου) στην πιο υποκατεστημένη θέση.



Σχήμα 1.17: Εισαγωγή του νέου ενδιαμέσου υπεροξειδίου **B** στη μελέτη των Schenck και Foote.

Ταυτόχρονα, η διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδικού δακτυλίου γίνεται με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, με syn-προσθήκη, οδηγώντας σε cis στερεοχημεία τις αλκόξυ και υδροϋπερόξυ ομάδες. Το στερεοχημικό αυτό αποτέλεσμα οφείλεται στην ανάπτυξη δεσμού υδρογόνου μεταξύ του αλκοολικού διαλύτη και του ενδοϋπεροξειδίου, κατά την πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδιάμεσου οζονιδίου **B**. Συνεπώς, η αντίδραση του φουρανίου με το ${}^{1}O_{2}$ έχει μεγάλη συνθετική αξία, χάρη στην εύκολη σύνθεση υποκατεστημένων φουρανίων,³⁸ στην εκλεκτική οξείδωση των φουρανίων από το ${}^{1}O_{2}$ και στη δυνατότητα παγίδευσης με διάφορους τρόπους των δραστικών ενδιαμέσων (ενδοϋπεροξείδια), τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε ένα μεγάλο εύρος μοριακών δομών.³⁹

Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις⁴⁰ του ${}^{1}O_{2}$, έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στο πεδίο της οργανικής σύνθεσης και σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αποτελέσει το στάδιο κλειδί για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων. Η απήχηση αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά τη βιομιμητική σύνθεση, καθώς γεννάται το ερώτημα αν είναι πιθανό το ${}^{1}O_{2}$ να καταλύει όλες αυτές τις αντιδράσεις στη φύση. Ωστόσο, αυτή η εκδοχή τυγχάνει αμφισβήτησης καθώς έχει αποδειχθεί ότι το ${}^{1}O_{2}$ είναι ιδιαίτερα τοξικό και επιβλαβές σε βιολογικά συστήματα αφού προκαλεί

καρκινογένεση. Επιπλέον, η φύση διαθέτει διάφορα μέσα για την εξουδετέρωση του ¹O₂ όπως το καροτένιο και διάφορα άλλα.

Εντούτοις, το ${}^{1}O_{2}$ εξακολουθεί να αποτελεί ένα ανεκτίμητο εργαλείο στα χέρια των συνθετικών οργανικών χημικών. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του ${}^{1}O_{2}$ που το καθιστούν τόσο μοναδικό, είναι η εκλεκτικότητα του. Σε αντίθεση με πολλά άλλα μεταλλικά και μη οξειδωτικά αντιδραστήρια, εμφανίζει μεγάλη ανεκτικότητα σε λειτουργικές ομάδες που διαθέτουν δεσμό C-O, όπως αλκοόλες και αλδεΰδες, παρά την αξιοσημείωτη δραστικότητά του. Συνεπώς, η χρήση του ${}^{1}O_{2}$ σε πολλές περιπτώσεις όχι μόνο αποκλείει την ανάγκη προστασίας και αποπροστασίας των ομάδων αυτών και την ανάγκη για συχνές αλλαγές στις οξειδωτικές βαθμίδες, αλλά χρησιμοποιεί και την παρουσία τους για αντιδράσεις που επάγουν άλλες (cascade reactions), γεγονός που το καθιστά ως ένα εξαιρετικά σημαντικό, συνθετικό εργαλείο. Εδώ είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι η βέλτιστη μέθοδος παραγωγής του $^{1}O_{2}$ είναι η φωτοχημική, γιατί τα υπεροξείδια που χρησιμοποιούνται στη χημική παραγωγή του, είναι τα ίδια ισχυρά οξειδωτικά και μπορούν να αντιδράσουν απευθείας με το υπόστρωμα και επίσης, έχουν χαμηλή εκλεκτικότητα σε διάφορες λειτουργικές ομάδες, αναιρώντας έτσι τα πλεονεκτήματά της δράσης του. Επιπρόσθετα, η ταχύτητα με την οποία αντιδρά το $^{1}O_{2}$ με διάφορες λειτουργικές ομάδες μπορεί να διαφέρει αρκετά με αποτέλεσμα την πραγματοποίηση αντιδράσεων όχι μόνο χημειοεκλεκτικά, αλλά και τοποεκλεκτικά. 41

1.5 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με χρήση $^{1}O_{2}$

Η πρώτη καταγραφή του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, εμφανίζεται λίγο μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, από τον Schenck.⁴² Ο εξαίρετος αυτός χημικός πραγματοποίησε την πρωτοποριακή σύνθεση της ένωσης ασκαριδόλη (Σχήμα 1.18), ενός φυσικού προϊόντος με θεραπευτική δράση ενάντια στις μολύνσεις από το παράσιτο ascaris στους ανθρώπους, σε μεγάλες ποσότητες, εκμεταλλευόμενος το φως του ήλιου στον κήπο του σπιτιού του.



Σχήμα 1.18: Η μέθοδος σύνθεσης του φυσικού προϊόντος ασκαριδόλη από τον Schenck.

Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί πολλές ερευνητικές εργασίες σχετικά με τις αντιδράσεις του διεγερμένου οξυγόνου και την εφαρμογή του στη σύνθεση φυσικών προϊόντων που φέρουν διάφορες λειτουργικές ομάδες, ορισμένες από τις οποίες θεωρούνται αρκετά ασταθείς.^{39,43} Σε αυτό το υποκεφάλαιο, παρουσιάζονται ενδεικτικά παραδείγματα διάφορων φυσικών προϊόντων ή παρόμοιων, δομικά, σκελετών, των οποίων η οξείδωση με το ${}^{1}O_{2}$ αποτελεί ένα από τα στάδια-κλειδί για τη βιομιμητική τους σύνθεση.

1.5.1 Φυσικά προϊόντα με ομάδες ενδοϋπεροξειδίων

Η ερευνητική ομάδα του Song ανέφερε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, το 2002, τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-6-epiplacortolide E 4.^{44a} Η δημοσίευση αυτή περιγράφει τη φωτοξείδωση του μίγματος των (3E,5E)/(3Z,5E) διενίων 1 σε αναλογία 1.8:1.0, με φωτοευαισθητοποιήτη το Rose Bengal, προς σχηματισμό των διαστερεομερικών ενδοϋπεροξειδίων 2 και 3 (επίσης σε αναλογία 1.8:1.0) σε συνολική απόδοση 45% (Σχήμα 1.19). Ύστερα από τέσσερα διαδοχικά στάδια σχηματίστηκε το φυσικό προϊόν, το οποίο φέρει μια κορεσμένη αλυσίδα με μια φαινυλομάδα στο ένα άκρο της. Ιδιαίτερη εντύπωση, χωρίς εμφανή εξήγηση, προκαλεί η αναλογία σχηματισμού 1.8:1.0 των δυο ενδοϋπεροξειδίων, καθώς θα ήταν αναμενόμενο η [4+2] κυκλοπροσθήκη του $^{1}O_2$ να είναι λιγότερο εφικτή στο (3Z,5E) διένιο λόγω της δυσκολίας να υιοθετήσει την επιθυμητή s-cis γεωμετρία.



Σχήμα 1.19: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-6-epiplacortolide E.

Ακόμη ένα ενδεικτικό παράδειγμα φυσικών προϊόντων που φέρουν τη λειτουργική ομάδα του ενδοϋπεροξειδίου αποτελεί η σύνθεση των φυσικών προϊόντων chinensines A-B από την ερευνητική ομάδα του Γ. Βασιλικογιαννάκη (Σχήμα 1.20).^{44b} Η συνθετική αυτή πορεία βασίστηκε στην [4+2] κυκλοπροσθήκη του



Σχήμα 1.20: Σύνθεση της οικογένειας των chinensines A-E.

φουρανίου του φυσικού προϊόντος coronarin E (5) με το ${}^{1}O_{2}$, ύστερα από αντίδραση σιλυλίωσης στην όρθο-θέση, αποδίδοντας τα βουτενολιδικά προϊόντα chinensines A (6) και B (7). Έπειτα, η chinensine A χρησιμοποιήθηκε ως δομικό ενδιάμεσο για τη

σύνθεση και των υπόλοιπων αναλόγων της οικογένειας αυτών των φυσικών προϊόντων, αφού με αναγωγή προέκυψε η chinensine C (8). Τέλος, από την αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του διενίου της chinensine C με το ${}^{1}O_{2}$ σχηματίστηκε μίγμα των ενδοϋπεροξειδίων 9 (chinensine D) και 10 (chinensine E).

1.5.2 Σύνθεση φυσικών προϊόντων με πολυυδρόξυ κυκλοεξανικούς δακτυλίους

To ${}^{1}O_{2}$ σε μερικές περιπτώσεις λειτουργεί κατά κάποιο τρόπο σαν το κυτόχρωμα P450, ένα ηπατικό ένζυμο, το οποίο κατεργάζεται τις υδρόφοβες ενώσεις και εισάγει υδροξυλομάδες σε αυτές, με σκοπό την αύξηση της υδατοδιαλυτότητάς τους. Υπάρχουν πολλές αναφορές στη βιβλιογραφία που αφορούν στη σύνθεση πολυυδρόξυ κυκλοεξανίων, δομικά ανάλογα σακχάρων, που απαντούν στη φύση. Ενδεικτικά, παρουσιάζεται η σύνθεση της D,L τετρόλης **14** από την ερευνητική ομάδα του Balci, το 2014, η οποία χρησιμοποίησε ως πρώτη ύλη το 1,3κυκλοεξαδιένιο **11** (Σχήμα 1.21).⁴⁵ Η συνθετική πορεία βασίστηκε στην [4+2] κυκλοπροσθήκη του ${}^{1}O_{2}$ στο διένιο **11** προς σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου **12**, το οποίο στη συνέχεια ανάχθηκε και ακετυλιώθηκε, παρέχοντας τον διακέτυλοδιεστέρα **13**. Έπειτα ακολούθησαν δύο ακόμα αντιδράσεις που οδήγησαν στο σχηματισμό της επιθυμητής D,L-τετρόλης **14**.



Σχήμα 1.21: Σύνθεση μιας D,L-τετρόλης από την ερευνητική ομάδα του Balci.

Ένα χρόνο πριν, η ίδια ερευνητική ομάδα, είχε αναφέρει τη φωτοξείδωση του 4,5-διμεθυλενοκυκλοεξ-1-ενίου (15), όπου παρατηρήθηκε η διαδοχική προσθήκη τριών ισοδυνάμων ${}^{1}O_{2}$ (Σχήμα 1.22).⁴⁶ Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η [4+2] κυκλοπροσθήκη του ${}^{1}O_{2}$, η οποία οδήγησε στο σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου 16 με συνολική απόδοση 86%. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε προσθήκη ενός δεύτερου ισοδυνάμου μέσω μιας αντίδρασης ενίου και εν συνεχεία, ένα τρίτο ισοδύναμο μέσω μιας νέας [4+2] κυκλοπροσθήκης, προς σχηματισμό των τριϋπεροξειδίων 17 και 18. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε αναγωγή της 17 με θειουρία και κατόπιν, οι

υδροξυλομάδες αντέδρασαν με οξικό ανυδρίτη σε πυριδίνη σχηματίζοντας τον τριοξικο εστέρα **19** σε συνολική απόδοση 82%. Οι ισομερείς D,L επτόλες **20** και **21** συντέθηκαν με περαιτέρω μετασχηματισμούς.



Σχήμα 1.22: Σύνθεση των ισομερών επτολών 20 και 21.

1.5.3 Φυσικά προϊόντα που φέρουν εποξειδικούς δακτυλίους

Το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης, παρά την ιδιαίτερα υψηλή δραστικότητά του, εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα αναφορικά με τη μη δραστικότητά του σε διάφορες λειτουργικές ομάδες. Συνεπώς, θα μπορούσε κάλλιστα να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση φυσικών προϊόντων που φέρουν εποξειδικές ομάδες. Πράγματι, το 2005, η ερευνητική ομάδα του Trauner, χρησιμοποίησε το ${}^{1}O_{2}$ στη σύνθεση των φυσικών προϊόντων elysiapyrone A και elysiapyrone B.47 Στη συγκεκριμένη ερευνητική εργασία, παρουσιάστηκε η φωτοξείδωση των διαστερεομερικών δικυκλο[4.2.0]οκτανίων 22 και 25 με φωτοευαισθητοποιητή το Methylene Blue, τα οποία οδήγησαν γωριστά στο σχηματισμό των ενδοϋπεροξειδίων 23 και 26 με συνολική απόδοση 69% και 72% αντίστοιχα (Σχήμα 1.23). Στη συνέχεια, τα ενδοϋπεροξείδια 23 και 26 ισομερίστηκαν παρουσία του καταλύτη RuCl₂(PPh₃)₃ σύμφωνα με τη μέθοδο Noyori για τη σύνθεση διεποξειδίων,⁴⁸ σχηματίζοντας τα φυσικά προϊόντα elysiapyrones A (24) και B (27), σε αντίστοιχη συνολική απόδοση 68% και 50%.



Σχήμα 1.23: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων elysiapyrones A και B.

1.5.4 Φυσικά προϊόντα με πολυκυκλικούς αιθέρες

Το 2014, δημοσιεύθηκε από την ερευνητική ομάδα του Fall⁴⁹ η σύνθεση πολυκυκλικών αιθέρων που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δομικοί λίθοι για τη σύνθεση μεγαλύτερων και πολυπλοκότερων σκελετών φυσικών προϊόντων. Στη δημοσίευση αυτή περιγράφεται η φωτοξείδωση του φουρανίου **28** ακολουθούμενη από αντίδραση με οξικό ανυδρίτη και DMAP σε διαλύτη πυριδίνη, η οποία απέδωσε το βουτενολίδιο **29** σε απόδοση 76%. Αντίδραση αποσιλυλίωσης του βουτενολιδίου **29** με TBAF και μετέπειτα κυκλοποίηση μέσω προσθήκης Michael οδήγησαν στις (-)-(1S,3R,7R,9R,11S,12R)-φουρανοπυρανοπυρανόνες **30** και **31** (Σχήμα 1.24).



Σχήμα 1.24: Σύνθεση πολυκυκλικών αιθέρων.

Παρόμοιοι σκελετοί έχουν αναφερθεί στη σύνθεση φυσικών προϊόντων στο παρελθόν, όπως στη σύνθεση των τοξινών brevetoxin A και B, από την ερευνητική ομάδα του Nicolaou.⁵⁰

1.5.5 Στερόλες

Όσον αφορά στη σύνθεση των στεροειδών, τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία συνθέσεις αυτών των δομικών σκελετών που βασίζονται στη χημεία ¹O₂. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η βιομιμητική σύνθεση της 5,6-dihydroglaucogenin C, **38** (Σχήμα 1.25), που αναφέρθηκε το 2011 από την



Σχήμα 1.25: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος 5,6-dihydroglaucogenin C.

ερευνητική ομάδα του Tian,⁵¹ ένα στάδιο της οποίας περιελάμβανε τη φωτοευαισθητοποιούμενη οξείδωση της ένωσης **32**, αποδίδοντας ποσοτικά το υδροϋπεροξείδιο **33**. Το υδροϋπεροξείδιο **33** που προέκυψε, υπέστη ομολυτική διάσπαση του δεσμού Ο-ΟΗ παρουσία FeSO₄, σχηματίζοντας μια αλκόξυ (**34**) και εν συνεχεία μια τριτοταγή ρίζα (**35**) ως ενδιάμεσα. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε προσθήκη I₂, αποδίδοντας την ιωδο λακτόνη **36**. Έπειτα πραγματοποιήθηκε τοποεκλεκτική απόσπαση ΗΙ, σχηματίζοντας τελικά την ένωση **37** σε συνολική απόδοση 69% σε δύο στάδια. Η ύπαρξη της τριτοταγούς ρίζας **35** διαπιστώθηκε μέσω παγίδευσης με το αντιδραστήριο ΤΕΜΡΟ στη θέση του I₂.

1.5.6 Οπιοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα με συμπυκνωμένους δακτυλίους

Μία ακόμη κατηγορία ενώσεων που προσέλκυε πάντα τους συνθετικούς οργανικούς χημικούς είναι η ομάδα των οπιοειδών, λόγω της πολύπλοκης δομής τους. Η εφαρμογή της γημείας του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης και στη σύνθεση αυτών των δομικών σκελετών είναι γνωστή. Μια πρόσφατη δημοσίευση, σύνθεση της (R)-methylnaltrexone 1.26), περιγράφει τn (Σχήμα όπου πραγματοποιήθηκε φωτοξείδωση του διενίου (R)-39 με φωτοευαισθητοποιητή την τετραφαινυλοπορφυρίνη (TPP) προς σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου (R)-40 με συνολική απόδοση 93%.⁵² Ακολούθησε υδρογόνωση του (R)-40 προς σχηματισμό του φυσικού προϊόντος (R)-41.



Σχήμα 1.26: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (R)-methylnaltrexone.

Υπάρχουν πολλά φυσικά προϊόντα που φέρουν συμπυκνωμένους δακτυλίους, πέρα από τα οπιοειδή, η σύνθεση των οποίων βρισκόταν πάντα στο επίκεντρο της επιστημονικής κοινότητας. Ένα ενδεικτικό παράδειγμα, αποτελεί η σύνθεση της (±)phomactin A **45** (Σχήμα 1.27), που πραγματοποιήθηκε το 2009 από την ερευνητική ομάδα του Hsung.⁵³ Ένα σημαντικό στάδιο στη σύνθεση αυτή περιλαμβάνει τη φωτοευαισθητοποιούμενη με Rose Bengal οξείδωση του διενίου **42** που απέδωσε το ενδοϋπεροξείδιο **43** σε 65% απόδοση. Το ${}^{1}O_{2}$ αντέδρασε με την περισσότερο προσβάσιμη επιφάνεια του διενίου, σχηματίζοντας το αντίστοιχο ενδοϋπεροξείδιο **43**, το οποίο μέσω κατεργασίας με τη βάση KOAc παρουσία του αιθέρα 18-στέμματος-6 απέδωσε την υδρόξυ πυρανόνη **44** σε 94% απόδοση.


Σχήμα 1.27: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-phomactin A.

Επιπρόσθετα, σε ορισμένες περιπτώσεις, τμήμα αυτών των πολυκυκλικών δομικών μονάδων αποτελείται από ένα φαινολικό δακτύλιο, όπως στην περίπτωση του φυσικού προϊόντος (-)-aductin E **48**. Το 2015, αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία η



Σχήμα 1.28: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (-)-adunctin E.

ολική σύνθεση και αναθεώρηση της δομής αυτού του φυσικού προϊόντος από την ερευνητική ομάδα του Dherange.⁵⁴ Η σύνθεση αυτή περιλαμβάνει τη φωτοξείδωση της ένωσης (+)-methylinderatin **46**, η οποία μέσω [2+2] κυκλοπροσθήκης με το ${}^{1}O_{2}$ οδηγεί στο σχηματισμό του διοξετανίου **47** (Σχήμα 1.28). Στη συνέχεια, μία γειτονική υδροξυλομάδα του φαινολικού δακτυλίου πραγματοποιεί πυρηνόφιλη προσβολή στον

πλησιέστερο άνθρακα του διοξετανίου **47**, με αποτέλεσμα τη διάνοιξή του και το σχηματισμό του διαστερεομερικού μίγματος των υδροϋπεροξειδίων **48** και **49**.

1.5.7 Σύνθεση του φυσικού προϊόντος vineomycinone B2 μέσω αυτόφωτοευαισθητοποίησης

Το 1991, αναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα του Falck, η αντίδραση φωτοξείδωσης της ανθρακενο-1,5-διόλης **50**, στην οποία το ρόλο του φωτοευαισθητοποιητή παίζει το ίδιο το υπόστρωμα έτσι ώστε να αυτοοξειδώνεται (Σχήμα 1.29).⁵⁵ Το ${}^{1}O_{2}$ αντέδρασε τοποεκλεκτικά με τους 9,10-άνθρακες του ανθρακενίου, σχηματίζοντας το ενδοϋπεροξείδιο **51**. Έπειτα, ακολούθησε αναγωγή με το NaBH₄ και οξείδωση από τον ατμοσφαιρικό αέρα προς την αντίστοιχη ανθρακινόνη **52**. Ύστερα από πολλά στάδια μετασχηματισμών προέκυψε ο μεθυλεστέρας του φυσικού προϊόντος vineomycinone B2 (**53**).



Σχήμα 1.29: Σύνθεση του μεθυλεστέρα του φυσικού προϊόντος vineomycinone B2.

1.5.8 Σύνθεση του ινδολικού παραγώγου okaramine N

Η ερευνητική ομάδα του Corey ανέφερε το 2001 τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-okaramine N (57), η οποία σε ένα από τα βασικά στάδια κλειδί περιελάμβανε τη φωτοξείδωση ενός ινδολικού δακτυλίου.⁵⁶ Ωστόσο, απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία της αντίδρασης αυτής αποτέλεσε η προστασία, σε προηγούμενο στάδιο, του αζοκανικού (azocane) δακτυλίου που ήταν συμπυκνωμένος με το ινδόλιο, γιατί ο δακτύλιος αυτός θα αντιδρούσε απευθείας με το ${}^{1}O_{2}$. Η προστασία αυτή πραγματοποιήθηκε με το ενόφιλο Ν-μεθυλοτριαζολινεδιόνη (MTAD). Πιο συγκεκριμένα, ο αλλυλικός δεσμός Ν-Η στη δικετοπιπεραζίνη **54** αντέδρασε με το MTAD, σχηματίζοντας μέσω μιας αντίδρασης ενίου^{56b,c} το ουραζόλιο **55**, καθιστώντας έτσι επιτρεπτή την τοποεκλεκτική φωτοξείδωση του ινδολικού δακτυλίου στο ενδιάμεσο **55** (Σχήμα 1.30). Έπειτα, ακολούθησε αναγωγή με διμεθυλοσουλφίδιο και ενδομοριακή κυκλοποίηση προς σχηματισμό της ένωσης **56**. Τέλος, πραγματοποιήθηκε θερμική απελευθέρωση του MTAD μέσω μιας



Σχήμα 1.30: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-okaramine N.

αντίδρασης ρετρο-ενίου αποδίδοντας το φυσικό προϊόν okramine N 57 σε 4 στάδια από την ένωση 54 με συνολική απόδοση 70%. Η αντίδραση αυτή είναι μοναδική, γιατί παρουσιάζεται η εκλεκτική προστασία του συμπυκνωμένου ινδολικού δακτυλίου στον πιο υποκατεστημένο C2-C3 δεσμό, έναντι ενός δεύτερου ινδολικού δακτυλίου που συνυπάρχει στο μόριο.^{56d}

1.5.9 Φυσικά προϊόντα, ως αποτέλεσμα φωτοξείδωσης φουρανικών υποστρωμάτων

Στην υποενότητα 1.4 αναλύθηκε εκτενώς η φωτοευαισθητοποιούμενη [4+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης του φουρανίου με το ${}^{1}O_{2}$, η οποία παρουσιάζει τεράστιο συνθετικό ενδιαφέρον χάρις στην εύκολη πρόσβαση σε κατάλληλα υποκατεστημένα φουράνια, την εκλεκτικότητα της αντίδρασης και την πολύπλευρη φύση των ενδιαμέσων. Εξαιρετικά παραδείγματα της τοπο- και χημειο-εκλεκτικότητας της φωτοξείδωσης φουρανικών υποστρωμάτων αποτελούν η σύνθεση των φυσικών





προϊόντων litseaverticillols Α-Ε από την ερευνητική ομάδα του Γ. Βασιλικογιαννάκη⁵⁷ (Σχήμα 1.31), καθώς και η σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone C (Σχήμα 1.32) από τη δική μας ερευνητική ομάδα.⁵⁸ Στην πρώτη περίπτωση, παρουσιάστηκε η χημειο-εκλεκτική αντίδραση ενός φουρανικού δακτυλίου έναντι των δύο διπλών δεσμών του sesquirosefuran **58**, σχηματίζοντας τα βουτενολιδικά προϊόντα **59** (litseaverticillol A) και **60** (litseaverticillol C). Στη συνέχεια, στην ίδια συνθετική πορεία, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση-ενίου του ${}^{1}O_{2}$ στον έναν μόνο από τους δύο τριυποκατεστημένους διπλούς δεσμούς της πλευρικής αλυσίδας, αναδεικνύοντας για μία ακόμη φορά την τοπο-εκλεκτικότητα του ${}^{1}O_{2}$ και οδηγώντας στη σύνθεση των φυσικών προϊόντων litseaverticillols D-F (**61-64**).

Στη σύνθεση της merrekentrone C 67 από τη δική μας ερευνητική ομάδα, παρουσιάζεται η τοπο-εκλεκτική αντίδραση ενός τριυποκατεστημένου φουρανίου με το ${}^{1}O_{2}$ έναντι ενός λιγότερο υποκατεστημένου φουρανικού δακτυλίου που συνυπάρχει στο πρόδρομο μόριο 65, ο οποίος διατηρείται ανέπαφος (Σχήμα 1.32). Η ενεδιόνη 66 που σχηματίζεται από τη φωτοξείδωση του 65 υφίσταται μια ενδομοριακή αντίδραση oxa-Michael, αποδίδοντας επιτυχώς το επιθυμητό φυσικό προϊόν.



Σχήμα 1.32: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone C.

Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να τονιστεί ότι, το πρωταρχικό ενδιάμεσο της αντίδρασης του φουρανίου με το ${}^{1}O_{2}$ είναι πάντα ένα ενδοϋπεροξείδιο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μια μεγάλη ποικιλία ενδιαμέσων και διαφορετικών μετασχηματισμών ανάλογα με τη φύση του διαλύτη, την προσθήκη διάφορων αντιδραστηρίων ή μέσω ενδομοριακών διαδοχικών ή μη αντιδράσεων. Το πλήθος των φυσικών προϊόντων που μπορεί να προκύψει χάρη στην ευελιξία του φουρανίου σε συνδυασμό με το ${}^{1}O_{2}$, περιλαμβάνει επιγραμματικά τα ακόλουθα δομικά μοτίβα: γ-Υδρόξυ και γ-αλκόξυ βουτενολίδια, ή διμερή άλκυλοβουτενολιδίων, τα οποία απαντώνται στα φυσικά προϊόντα (±)-manoalide,⁵⁹ dysiolide,⁶⁰ paracaseolide A.⁶¹

 \blacktriangleright δις-Σπειροκετάλες^{62a} και δικυκλικές κετάλες, οι οποίες συναντώνται στα φυσικά προϊόντα salinomycin,^{62b,c} azaspiracids,⁶³ pectenotoxins,⁶⁴ prunolides,⁶⁵ premnalane A,⁶⁶ crassalactone D.⁶⁷

Προϊόντα της αντίδρασης Achmatowicz,⁶⁸ ενδομοριακών oxa-Michael⁶⁹ και αλδολικών αντιδράσεων⁷⁰, όπως στα φυσικά προϊόντα 2-hydroxy-exobrevicomin,⁷¹ longianone⁷² και merrekentrone C.⁵⁸

Δικυκλικές λακτάμες τύπου Meyers⁷³ και προϊόντα της αντίδρασης Pictet-Spengler⁷⁴, που συναντώνται στα φυσικά προϊόντα pandamarine⁷⁵ και erysotramidine.⁷⁶

 \blacktriangleright Πυρρολιζιδίνες,⁷⁷ ινδολιζιδίνες, όπως στα φυσικά προϊόντα heliotridane,⁷⁷ glocidine,⁷⁸ glocidicine.⁷⁸

Συνοψίζοντας, η αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης των φουρανικών υποστρωμάτων με το ${}^{1}O_{2}$ είναι ικανή, όπως αποδείχθηκε παραπάνω, να εκκινήσει μια σειρά πολύπλοκων διαδοχικών μετασχηματισμών, αποδίδοντας πολύ εύκολα μια μεγάλη ποικιλία δομικών μοτίβων, τα οποία συναντώνται σε πολλά φυσικά προϊόντα. Επομένως, η αντίδραση αυτή αποτελεί ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τους συνθετικούς οργανικούς χημικούς.

1.6 Στόχος της παρούσας εργασίας

Το αντικείμενο της παρούσας διατριβής είναι η αξιοποίηση της αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του διεγερμένου οξυγόνου με φουρανικά υποστρώματα για την ανάπτυξη νέων μεθοδολογιών και την εφαρμογή τους στη σύνθεση φυσικών και μη προϊόντων. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται τα εξής:

- Η μεθοδολογία σύνθεσης μιας νέας κατηγορίας ενώσεων-μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac.
- Η ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας σύνθεσης γ-υδρόξυ-βουτενολιδίων μέσω
 της φωτοξείδωσης 2-θειοφαίνυλο-υποκατεστημένων φουρανίων.
- Η εφαρμογή της παραπάνω μεθοδολογίας στην πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-yaoshanenolide Β που οδήγησε στην αναθεώρηση της δομής του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2. Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI με στόχο την μελέτη της βιολογικής τους δραστικότητας όσον αφορά στην απόπτωση καρκινικών κυττάρων

2.1 Απόπτωση και μηχανισμοί ρύθμισης αυτής στο κύτταρο

Ο σχεδιασμός και η σύνθεση μορίων με βιολογική δραστικότητα και θεραπευτικές ιδιότητες σε πληθώρα ασθενειών αποτελούσε πάντα το επίκεντρο του ενδιαφέροντος, όχι μόνο των συνθετικών οργανικών χημικών αλλά και ολόκληρης της επιστημονικής κοινότητας. Τα τελευταία χρόνια, ασθένειες όπως ο καρκίνος και μια ποικιλία αυτοάνοσων ή νευροεκφυλιστικών διαταραχών μαστίζουν την ανθρωπότητα. Συνεπώς, η άμεση αντιμετώπιση και θεραπεία αυτών αποτελεί επιτακτική ανάγκη.

Αυτός είναι και ο λόγος που μεγάλος αριθμός ερευνητικών ομάδων έχει στραφεί στη μελέτη του μηγανισμού απόπτωσης των κυττάρων, η αναστολή και απορρύθμιση της οποίας αποτελεί ένδειξη καρκίνου και νευροεκφυλιστικών διαταραγών, αντιστοίγως. Πιο συγκεκριμένα, ο όρος απόπτωση περιγράφει τον προγραμματισμένο και φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ομαλή λειτουργία όλων των ζωτικών οργάνων και ιστών και την ανανέωση των κυττάρων τους, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την υγεία του ζωντανού οργανισμού. Έτσι, η μη φυσιολογική αναστολή της απόπτωσης οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων (καρκίνος), που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους και τη δημιουργία όγκων, παρεμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Επιπλέον, η απορρύθμιση του αποπτωτικού μηχανισμού ενισχύει την ανθεκτικότητα και αντίσταση των καρκινικών κυττάρων ενάντια στις αντικαρκινικές θεραπείες και τα διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα. Από την άλλη πλευρά, ο εκτενής και ανεξέλεγκτος κυτταρικός θάνατος οδηγεί σε διάφορες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η νόσος του Alzheimer. Αδιαφιλονίκητα, οι ρυθμιστές των αποπτωτικών μηγανισμών κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού και θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν από τα βασικούς πιθανούς στόχους προς τη μελέτη και τη θεραπεία των ασθενειών αυτών. Συνεπώς, η αναζήτηση και η σύνθεση ενώσεων που θα μπορούσαν να επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων σχεδόν μονοπωλεί το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στο συγκεκριμένο πεδίο έρευνας.

Η απόπτωση ρυθμίζεται μέσα στο κύτταρο από ένα σύνολο μορίων, τόσο υποδοχέων όσο και σηματοδοτικών μορίων, πρωτεϊνικής φύσεως.^{79,80} Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλές γενετικές και βιοχημικές μελέτες οδήγησαν στην ταυτοποίηση πολλών γονιδίων των μορίων αυτών. Οι μελέτες αυτές βοήθησαν στην καθιέρωση δύο σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία μπορούν να επάγουν την απόπτωση, ένα ενδογενές και ένα εξωγενές. Το ενδογενές μονοπάτι ενεργοποιείται είτε λόγω ενδοκυτταρικών σημάτων στρες, τα οποία σχετίζονται με την καταστροφή του DNA και το σχηματισμό δραστικών ειδών οξυγόνου, είτε λόγω υικών μολύνσεων και ενεργοποίησης ογκογονιδίων. Το μονοπάτι αυτό ελέγχεται από τα μιτοχόνδρια, τα οποία ως απάντηση σε διάφορα αποπτωτικά ερεθίσματα, απελευθερώνουν στο κυτόπλασμα πολλές πρωτεΐνες, όπως το κυτόχρωμα c και την πρωτεΐνη Smac. Από την άλλη μεριά, το εξωγενές μονοπάτι, γνωστό και ως μονοπάτι υποδοχέων-θανάτου (death-receptor pathway), ενεργοποιείται όταν ένας εξωκυτταρικός υποκαταστάτης θανάτου προσδεθεί στον αντίστοιχο υποδοχέα (Σχήμα 2.1).



Σχήμα 2.1: Μια απλοποιημένη μορφή του ενδογενούς και του εξωγενούς αποπτωτικού μονοπατιού.^{79b}

Η οικογένεια των κασπασών (caspases) κατέχει εξέχουσα θέση και στα δύο πιθανά αποπτωτικά μονοπάτια. Οι κασπάσες είναι μια κατηγορία ενδοπρωτεασών, οι οποίες προάγουν τον κυτταρικό θάνατο μέσω της αποδόμησης βασικών δομικών πρωτεϊνών του κυττάρου ή της παρεμπόδισης της φυσιολογικής λειτουργίας του και της ενεργοποίησης άλλων αποπτωτικών ενζύμων. Πιο συγκεκριμένα, οι κασπάσες πραγματοποιούν την υδρόλυση πεπτιδικών δεσμών μόνο δίπλα σε κατάλοιπα ασπαρτικού οξέος στο ανάλογο υπόστρωμα, μια αντίδραση που ενεργοποιείται από καταλυτικά κατάλοιπα κυστεΐνης στο ενεργό κέντρο του ενζύμου. Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι οι κασπάσες παράγονται αρχικά στον οργανισμό ως ανενεργά μονομερή προένζυμα ή αλλιώς ζυμογόνα, τις προκασπάσες, και η ενεργοποίηση τους απαιτεί είτε το σχηματισμό διμερών, είτε περαιτέρω πρωτεολυτική επεξεργασία. Επιπρόσθετα, οι πρωτεάσες αυτές διακρίνονται ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους σε δυο υποκατηγορίες, τις κασπάσες εκκινητές (initiator caspases), όπως η κασπάση-9 και τις κασπάσες εκτελεστές (effector or executioner caspases), όπως η κασπάση-3. Για την ακρίβεια, οι κασπάσες-εκκινητές (initiator-caspases) ενεργοποιούν τις κασπάσες-εκτελεστές (effector-caspases) μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης σε συγκεκριμένα κατάλοιπα ασπαραγινικού οξέος. Στη συνέχεια, οι ώριμες πλέον κασπάσες-εκτελεστές προάγουν τον κυτταρικό θάνατο στοχεύοντας μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργικών πρωτεϊνών.

Ωστόσο, η μη φυσιολογική ενεργοποίηση των κασπασών είναι επιζήμια για το κύτταρο. Συνεπώς, τα κύτταρα έχουν αναπτύξει ένα σύστημα ελέγχου και ισορροπίας της αποπτωτικής διαδικασίας στο επίκεντρο του οποίου βρίσκεται η οικογένεια των πρωτεϊνών IAP. Οι αναστολείς των πρωτεϊνών απόπτωσης (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) είναι μια κύρια κατηγορία πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό θάνατο μέσω της ικανότητάς τους να αναστέλλουν απευθείας τη δράση ορισμένων μελών της οικογένειας των κασπασών. Οι ανθρώπινοι αναστολείς X-linked των πρωτεϊνών απόπτωσης (XIAPs) αποτελούν τους πιο δραστικούς αναστολείς των κασπασών, ωστόσο και οι κυτταρικοί IAP1 και IAP2 (cIAP1, cIAP2) κατέχουν ενεργό ρόλο στην αναστολή του κυτταρικού θανάτου που πραγματοποιείται με διάφορους τρόπους. Είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι οι XIAPs και οι cIAP1, cIAP2 περιέχουν τρείς τομείς BIR (Bacilovirus IAP repeat), τους BIR1, BIR2 και BIR3 μέσω των οποίων προσδένονται στις ανάλογες κασπάσες (caspase-3,-7,-9) αναστέλλοντας τη δράση τους. Πιο αναλυτικά, ο τομέας BIR3 συνδέεται αποκλειστικά με το άμινο-τελικό άκρο του συνδετικού πεπτιδίου μιας μικρής υπομονάδας της κασπάσης-9 ύστερα από απελευθέρωσή αυτής μέσω πρωτεολυτικής επεξεργασίας της προκασπάσης-9. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση του σχηματισμού του καταλυτικά ενεργού διμερούς της κασπάσης-9,

δηλαδή της κασπάσης-εκκινητή στο μιτοχονδριακό μονοπάτι της απόπτωσης. Ακολούθως, ο BIR2 τομέας προσδένεται αποκλειστικά στις κασπάσες-3 και -7, δηλαδή τις κασπάσες-εκτελεστές (caspases effectors). Συμπερασματικά, ο τρόπος λειτουργίας των IAPs βασίζεται στην αποτροπή της ενεργοποίησης των προκασπασών και στην αναστολή της ενζυμικής ενεργοποίησης των ώριμων κασπασών.

Το 2000, η ερευνητική ομάδα του Chai⁸¹ εξακρίβωσε ότι μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη, η Smac/DIABLO (second mitochondria-derived activator of caspases ή direct IAP binding protein with low pI) παίζει κρίσιμο ρόλο στην απόπτωση, εξαλείφοντας την ανασταλτική επίδραση των IAPs στις κασπάσες, καθώς δρα σαν φυσιολογικός ανταγωνιστής των IAPs. Η ίδια ερευνητική ομάδα, καθώς και η ερευνητική ομάδα του Liu,^{81b} απέδειξαν ότι η ικανότητα της πρωτεΐνης αυτής οφείλεται στο Ν-τελικό άκρο της, ένα τετραπεπτίδιο Αλανίνης-Βαλίνης-Ισολευκίνης-Προλίνης (Ala-Val-Pro-Ile, AVPI) που έχει τα δομικά χαρακτηριστικά για να προσδεθεί στα τμήματα BIR3 και BIR2 των XIAPs εμποδίζοντας τη σύνδεση τους με τις κασπάσες-9,-3 και -7 (Σχήμα 2.2). Συγκεκριμένα, όσον αφορά την αναστολή της κασπάσης-9 από τους XIAPs, έχει αποδειχθεί ότι το τετραπεπτίδιο AVPI της πρωτεΐνης Smac ανταγωνίζεται ευθέως ένα παρόμοιο δομικά πεπτίδιο της κασπάσης-9, το τετραπεπτίδιο ATPF (Ala-Thr-Pro-Phe), ως προς την πρόσδεση στο τμήμα BIR3 των XIAPs. Αντίστοιχα, η πρωτεΐνη Smac εμποδίζει την ανασταλτική δράση των cIAPs μέσω πρόσδεσης στο BIR3 τμήμα τους. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η δραστικότητα της πρωτεΐνης Smac οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στο Ν-τελικό τετραπεπτίδιο της, παρά την πολύπλοκη πολυπεπτιδική δομή της (184 αμινοξέα στην ώριμη μορφή της πρωτεΐνης). Το γεγονός αυτό, ώθησε την επιστημονική κοινότητα στην αναζήτηση και σύνθεση μικρών μορίων μη πεπτιδικής φύσεως, που θα μπορούσαν να προσομοιώσουν τη λειτουργία του ΑVPI με στόχο την πιθανή θεραπευτική τους δράση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα.



Σχήμα 2.2: Δομή του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac.

2.2 Σύνθεση μιας δραστικής ένωσης-ανταγωνιστή (SM-406) των αναστολέων των αποπτωτικών πρωτεϊνών (IAPs)

Στα πλαίσια της αναζήτησης νέων αντικαρκινικών φαρμάκων, η ερευνητική ομάδα του Wang από το Πανεπιστήμιο του Michigan έχει επικεντρωθεί την τελευταία δεκαετία στη σχεδίαση και σύνθεση μορίων μη πεπτιδικής φύσεως, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν μιμητές του τετραπεπτιδίου AVPI.⁸⁰ Η στρατηγική προσέγγισης τέτοιων μορίων βασίζεται στην κρυσταλλική δομή του συμπλόκου της πρωτεΐνης Smac συναρμοσμένης με τον τομέα BIR3 των IAPs και έχει οδηγήσει στην επιτυχή σύνθεση πολλών δομικών αναλόγων με ενδιαφέρουσα δραστικότητα. Η ίδια ερευνητική ομάδα σε συνεργασία με την Ascenta Therapeutics ανέφερε το 2011 τη σύνθεση της ένωσης SM 406, **69** (Σχήμα 2.3), η οποία αποδείχθηκε ισχυρός ανταγωνιστής των αναστολέων των πρωτεϊνών απόπτωσης XIAPs. Η ένωση αυτή παρουσίασε αναστολή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων σε διάφορες ανθρώπινες κυτταρικές σειρές και καλή βιοδιαθεσιμότητα δια μέσου της στοματικής οδού σε ποντίκια, αρουραίους και σκυλιά.



Σχήμα 2.3: Δομή της ένωσης SM-406, ενός δραστικού ανταγωνιστή των XIAPs.

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση της ερευνητικής ομάδας του Wang η ένωση **69** θα μπορούσε να προέλθει από την ένωση **70**, η οποία με τη σειρά της θα μπορούσε να σχηματιστεί ύστερα από ενδομοριακή συμπύκνωση της αμινο αλδεΰδης **71** μετά την απομάκρυνση της καρβοξυβενζυλ-ομάδας. Η αλδεΰδη **71** θα μπορούσε να προκύψει από την εμπορικά διαθέσιμη πυρρολιδινόνη **72** σύμφωνα με μια συνθετική πορεία που είχε αναφερθεί στη βιβλιογραφία από την ίδια ερευνητική ομάδα (Σχήμα 2.4).⁸²



Σχήμα 2.4: Ρετροσυνθετική ανάλυση της ένωσης SM-406 (69).

Πράγματι, το εμπορικά διαθέσιμο πυρογλουταμικό οξύ 72 απέδωσε την αλδεΰδη 71 σε 9 συνολικά συνθετικά στάδια (Σχήμα 2.5).⁸² Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αποπροστασία της καρβοξυβενζυλο-ομάδας (Cbz) της ένωσης 71 με υδρογόνωση και ταυτόγρονη ενδομοριακή συμπύκνωση της αμίνης με την αλδεΰδη προς σχηματισμό της ενδιάμεσης ιμίνης, η οποία ανάχθηκε απευθείας στις συνθήκες της αντίδρασης προς την ένωση 70. Η αντίδραση αυτή αποτέλεσε το στάδιο κλειδί για τη σύνθεση του χαρακτηριστικού αυτού δομικού μοτίβου, καθώς σχημάτισε τον επιθυμητό διαζαδικυκλικό σκελετό σε ένα στάδιο. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε προστασία της αμινομάδας της ένωσης 70 με την καρβοξυβενζυλο-ομάδα και ακολούθησε μετεστερεοποίηση του tert-βουτυλεστέρα σε μεθυλεστέρα με χρήση του θειονυλοχλωριδίου σε διαλύτη μεθανόλη.⁷⁹⁶ Επαναπροστασία της πρωτοταγούς αμινομάδας με Boc ανυδρίτη και ακόλουθη καταλυτική υδρογόνωση οδήγησε στο σχηματισμό της ελεύθερης δευτεροταγούς αμίνης 75. Στη συνέγεια, συμπύκνωση της 75 με το ισοβαλερυλο χλωρίδιο, ακολουθούμενη από υδρόλυση του μεθυλεστέρα απέδωσε το ελεύθερο οξύ 76, το οποίο με τη σειρά του συμπυκνώθηκε με τη διφαινυλομεθυλαμίνη προς σχηματισμό του αμιδίου 77. Τα τρία τελευταία συνθετικά στάδια περιελάμβαναν την αντικατάσταση της Βος προστατευτικής ομάδας της πρωτοταγούς αμίνης από την L-N-Boc-N-μεθυλαλανίνη με επακόλουθη απομάκρυνση της νέας Boc ομάδας, αποδίδοντας την επιθυμητή ένωση **69** (SM 406).⁸⁰



Σχήμα 2.5: Σύνθεση της βιοδραστικής ένωσης SM-406 (69) από το εμπορικά διαθέσιμο πυρογλουταμικό οξύ 72.⁸⁰

2.3 Σημαντικές αλληλεπιδράσεις του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεϊνης Smac με την περιοχή BIR3 των XIAPs

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο υποκεφάλαιο 2.1, η καταλυτική δράση της πρωτεΐνης Smac αναφορικά με την αναστολή των IAPs οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στην πρόσδεση του αρχικού τετραπεπτιδίου αυτής, AVPI, στο τομέα BIR3 των XIAPs. Στο Σχήμα 2.6 παρατίθεται η κρυσταλλική δομή του τετραπεπτιδίου αυτού προσδεδεμένου στην περιοχή BIR3 των XIAPs με στόχο την ανάδειξη των χαρακτηριστικών αλληλεπιδράσεων, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη δραστικότητά του. Η ερευνητική ομάδα του Chai διαπίστωσε την αναγκαιότητα των αλληλεπιδράσεων αυτών για την πρόσδεση του AVPI, χάρη στη σύνθεση μεταλλαγμένων πεπτιδίων και στη μελέτη πρόσδεσης αυτών στην εν λόγω περιοχή των XIAPs.⁸¹ Η εξειδικευμένη αναγνώριση του τετραπεπτιδίου αυτού από την περιοχή πρόσδεσης βασίζεται σε ένα συνδυασμό αλληλεπιδράσεων δεσμών υδρογόνου και δυνάμεων van der Waals. Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλομάδα της αλανίνης φαίνεται ότι προσδένεται ισχυρά σε μια υδρόφοβη κοιλότητα που σχηματίζεται από τις πλευρικές αλυσίδες της λευκίνης 307, της τρυπτοφάνης 310 και του γλουταμινικού οξέος 319. Συνεπώς, στερεοχημικοί παράγοντες υποδεικνύουν ότι η αντικατάσταση της αλανίνης από οποιοδήποτε άλλο αμινοξύ εκτός της γλυκίνης, θα δυσκόλευε ή θα εξασθενούσε την πρόσδεση του τετραπεπτιδίου στην κοιλότητα αυτή, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης, και θα εμπόδιζε τον σχηματισμό δεσμών υδρογόνου αντίστοιχων με αυτών μεταξύ των αμινομάδων ή καρβονυλομάδων της αλανίνης και της περιοχής BIR3. Ωστόσο, ακόμα και η αντικατάσταση της αλανίνης από την γλυκίνη οδήγησε στην απώλεια της συγγένειας πρόσδεσης του τετραπεπτιδίου AVPI, επιβεβαιώνοντας ότι η υδρόφοβη αλληλεπίδραση του μεθυλίου της αλανίνης με την τρυπτοφάνη 310 είναι ιδιαίτερα σημαντική.



Σχήμα 2.6: Σημαντικές αλληλεπιδράσεις του τετραπεπτιδίου AVPI σύμφωνα με την κρυσταλλική δομή του συμπλόκου του AVPI με την περιοχή πρόσδεσης BIR3 των XIAPs.

Η ογκώδης, επίπεδη, αρωματική πλευρική αλυσίδα της τρυπτοφάνης 323 είναι απαραίτητη για το σχηματισμό της επιφάνειας της κοιλότητας στην περιοχή BIR3, με την οποία τα αμινοξέα βαλίνη και προλίνη του AVPI διατηρούν πολλαπλές αλληλεπιδράσεις van der Waals. Επιπλέον, η πλευρική αλυσίδα της ισολευκίνης του ΑVPI αλληλεπιδρά με την λευκίνη 292 και τη γλυκίνη 306 της περιοχής BIR3. Μάλιστα, η παρουσία της γλυκίνης 306 φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί η έλλειψη πλευρικής αλυσίδας σε αυτό το σημείο της κοιλότητας καθιστά δυνατή την εμφάνιση των αλληλεπιδράσεων αυτών της ισολευκίνης. Ωστόσο, τον κυριότερο ρόλο στην πρόσδεση του τετραπεπτιδίου διαδραματίζει το αμινοξύ της αλανίνης, ενώ τα άλλα τρία αμινοξέα αλληλεπιδρούν ουσιαστικά με τα υδρόφοβα κατάλοιπα της κοιλότητας του τμήματος BIR3.

2.4 Σύνθεση μιας νέας κατηγορίας μη πεπτιδικών μορίων, πιθανών μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεϊνης Smac

Στα πλαίσια της αναζήτησης νέων βιοδραστικών ενώσεων, η έρευνα μας επικεντρώθηκε στο σχεδιασμό και στη σύνθεση μιας νέας κατηγορίας μορίων, μη πεπτιδικής φύσεως, σύμφωνα με τα δομικά χαρακτηριστικά του τετραπεπτιδίου AVPI. Στην προσπάθειά μας να προσεγγίσουμε το μοντέλο του τετραπεπτιδίου AVPI παρατηρήσαμε κάποιες ομοιότητες που παρουσίαζε με τα δομικά μοτίβα των δικυκλικών λακταμών του Meyers που συντέθηκαν σχετικά πρόσφατα με μια εύκολη και γρήγορη μεθοδολογία που πραγματοποιείται σε ένα συνθετικό στάδιο εκκινούμενο με φωτοξείδωση απλών φουρανίων.⁸³ Οι δομές αυτές θα μπορούσαν να αποτελέσουν τον βασικό σκελετό για την ανάπτυξη, μέσω κατάλληλων τροποποιήσεων, μιας νέας βιβλιοθήκης μορίων, πιθανών μιμητών του AVPI. Στο Σχήμα 2.7 παρουσιάζεται το προτεινόμενο αυτό δομικό μοντέλο, καθώς και οι ομοιότητες του με το ενδογενώς παραγόμενο τετραπεπτίδιο.



Σχήμα 2.7: Δομικό μοτίβο των προτεινόμενων ενώσεων μιμήτων του AVPI (δεξιό τμήμα) και οι σημαντικές του αλληλεπικαλύψεις συγκρινόμενες με αυτές του τετραπεπτιδίου AVPI (αριστερό τμήμα).

Έτσι λοιπόν, ως πρώτος στόχος της έρευνας μας τέθηκε η σύνθεση της ένωσης 78. Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση, η δικυκλική λακτάμη 78 θα μπορούσε να προκύψει από το κατάλληλα υποκατεστημένο φουράνιο 79 με βάση μια γνωστή μεθοδολογία που αναπτύχθηκε πρόσφατα από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή Γ. Βασιλικογιαννάκη,⁸³ όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (Σχήμα 2.8). Ο αμιδικός δεσμός του φουρανίου 79 θα μπορούσε να προέλθει από αντίδραση της πρωτοταγούς αμίνης 80 με το κατάλληλα προστατευμένο αμινοξύ αλανίνη, καθώς, όπως έχει ήδη τονιστεί, η παρουσία του αμινοξέος αυτού κρίνεται απαραίτητη για την πρόσδεση των πιθανών βιοδραστικών ενώσεων στην περιοχή BIR3 των XIAPs.



Σχήμα 2.8: Ρετροσυνθετική ανάλυση της ένωσης 78.

Το πρώτο στάδιο για τη σύνθεση του επιθυμητού μας μορίου-στόχου αποτέλεσε η σύνθεση του 1,3-υποκατεστημένου φουρανίου **80**, ξεκινώντας από το εμπορικά διαθέσιμο διμερές της διυδροξυκετόνης **81** (Σχήμα 2.9).. Είναι γνωστό ότι η σύνθεση 2,4-διυποκατεστημένων φουρανίων αποτελεί μια πιο δύσκολη διαδικασία σε σχέση με τη σύνθεση ορθο-μονουποκατεστημένων φουρανίων. Έτσι, διάνοιξη του διμερούς **81** στο μονομερές του (βρίσκονται σε ισορροπία) και ταυτόχρονη προστασία του μονομερούς με το tert-βουτυλοδιφαινυλοσίλυλο χλωρίδιο απέδωσε την σιλυλόξυκετόνη **82**. Στη συνέχεια, αντίδραση προσθήκης του αντιδραστηρίου Grignard προπυνυλομαγνήσιο βρωμιδίου στην **82** οδήγησε στο σχηματισμό της διόλης **83** σε συνολική απόδοση 85%. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε κυκλοποίηση της διόλης **83** παρουσία καταλυτικής ποσότητας AgNO₃, αποδίδοντας το φουράνιο **84**, το οποίο με αντίδραση αποπροστασίας παρουσία στοιχειομετρικής ποσότητας TBAF σχημάτισε τη φουρανόλη **85**. Η φουρανόλη **85** μετασχηματίστηκε μέσω μιας αντίδρασης Mitsunobu στο αζίδιο **86**, το οποίο με τη σειρά του ανάχθηκε με LiAlH₄, οδηγώντας στην επιθυμητή αμίνη **80**.



Το επόμενο βήμα περιελάμβανε τη σύνθεση του χαρακτηριστικού σκελετού των δικυκλικών γ-λακταμών του Meyers με βάση μια νέα μεθοδολογία σύνθεσης των πολύπλοκων αυτών δομικών μοτίβων σε ένα και μόνο στάδιο, όπως αναφέρθηκε στη ρετροσυνθετική ανάλυση. Σύμφωνα με αυτό το πρωτόκολλο οι δικυκλικές γλακτάμες μπορούν να προέλθουν από ένα υποκατεστημένο φουράνιο και μια 1,2αμινο αλκοόλη ύστερα από μια αλληλουχία επαγόμενων μετασχηματισμών (cascade reaction sequence) με χρήση του ¹O₂.⁸³ Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας στο φουράνιο **80** ήταν η προστασία της ελεύθερης αμινομάδας. Για αυτό το λόγο, η αντίδραση σχηματισμού του επιθυμητού αμιδικού δεσμού, που απαντάται στο μόριο-στόχο **78**, προηγήθηκε της φωτοξείδωσης του φουρανικού υποστρώματος **80**.

Συνεπώς, η πρωτοταγής αμίνη **80** μετασχηματίστηκε στο αμίδιο **79**, ύστερα από αντίδραση με την προστατευμένη Fmoc-αλανίνη **87** παρουσία DCC και DMAP σε διαλύτη ξηρό διχλωρομεθάνιο (Σχήμα 2.10). Ακολούθησε φωτοξείδωση του φουρανικού υποστρώματος **79** σε διαλύτη MeOH με φωτοευαισθητοποιητή Rose Bengal, η οποία μέσω τοποεκλεκτικής διάνοιξης του ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου από τον διαλύτη MeOH και διαδοχικής in situ αναγωγής του υδροϋπεροξειδίου **88** με επίδραση Me₂S (DMS) οδήγησε στο σχηματισμό της ημιακετάλης **89**. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε τοποεκλεκτική προσθήκη της εμπορικά διαθέσιμης (R)φαινυλογλυκινόλης προς σχηματισμό της ενδιάμεσης αμινάλης **90**, η οποία με διαδοχικές αναδιατάξεις απέδωσε την 2-πυρρολιδινόνη **93**. Στο σημείο αυτό ακολούθησε αντικατάσταση του διαλύτη της μεθανόλης με διχλωρομεθάνιο και προσθήκη καταλυτικής ποσότητας τριφθοροξικού οξέος, το οποίο κατέλυσε το σχηματισμό του ενδιάμεσου Ν-ακυλοϊμινιακού κατιόντος **94**. Η ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη της πλευρικής υδροξυλομάδας στο N-ακυλοϊμινιακό κατιόν απέδωσε τον επιθυμητό δικυκλικό σκελετό των γ-λακταμών ως μίγμα δύο διαστερεομερών 95a και 95b με 55% συνολική απόδοση. Ο χρωματογραφικός καθαρισμός των δύο διαστερεομερών ενώσεων 95a και 95b αποδείχθηκε ιδιαίτερα δύσκολος, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται εν μέρει στην ιδιαίτερα πολική φύση των ενώσεων αυτών. Ωστόσο, το διαστερεομερές 95a, το οποίο αποτελεί και το ελαφρώς λιγότερο πολικό μεταξύ των δύο διαστερεομερών, διαχωρίστηκε επιτυχώς και πραγματοποιήθηκε η διευκρίνιση της απόλυτης στερεοχημείας του με πειράματα nOe. Αντιθέτως, το διαστερεομερές 95b απομονώθηκε ως μίγμα με το πρώτο διαστερεομερές 95a σε αναλογία 95b:95a = 2:1, όπως πιστοποιήθηκε από το ακατέργαστο φάσμα της αντίδρασης.



Σχήμα 2.10: Σύνθεση του σκελετού των δικυκλικών γ-λακταμών 95a και 95b και οι μηχανιστικές λεπτομέρειες του σχηματισμού τους.

Το τελευταίο στάδιο της σύνθεσης του επιθυμητού μορίου-στόχου 78 περιελάμβανε την αντίδραση αποπροστασίας της αμινομάδας της αλανίνης των δυο διαστερεομερών αμιδίων 95a και 95b. Πραγματοποιήθηκε αντίδραση αποπροστασίας της ομάδας Fmoc τόσο για το καθαρό διαστερεομερές 95a όσο και για το μίγμα των δύο διαστερεομερών, με χρήση 10% tert-βουτυλαμίνης σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο παρουσία ενός ισοδυνάμου αιθανοθειόλης, προς σχηματισμό των επιθυμητών ενώσεων 78a και 78b (Σχήμα 2.11). Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι εκτός από την Fmoc-Ala, είχε δοκιμαστεί και ο σχηματισμός αμιδικού δεσμού στο αρχικό φουράνιο 80 με την Boc-Ala, όμως τα τελικά προϊόντα αποδείχθηκαν ασταθή στις συνθήκες αποπροστασίας της ομάδας Boc (μεγάλη περίσσεια τριφθοροξικού οξέος, ή υψηλή θερμοκρασία) και αποσυντέθηκαν ταχύτατα. Επιπλέον, ο χρωματογραφικός καθαρισμός των τελικών προϊόντων 78a και 78b αποδείχθηκε αδύνατος, καθώς οι ενώσεις αυτές παρουσίασαν ευαισθησία στην επαφή τους με silica gel και με ουδέτερη ή βασική alumina. Έτσι, ο καθαρισμός των τελικών ενώσεων επιτεύχθηκε με αρκετές εκπλύσεις με εξάνιο, αφού τα παραπροϊόντα της αποπροστασίας είναι άπολα, σε αντίθεση με τις τελικές ενώσεις 78a,b οι οποίες εμφανίζουν υψηλή πολικότητα λόγω των ελεύθερων αμινομάδων. Ενδεικτικά, παρατίθεται το φάσμα ¹Η NMR του καθαρού διαστερεομερούς 78a (Φάσμα 1).



Σχήμα 2.11: Αντίδραση αποπροστασίας της ομάδας Fmoc προς σχηματισμό των τελικών προϊόντων 78a,b.



Φάσμα 1: Φάσμα ¹Η NMR του διαστερεομερούς **78a**.

2.5 Σύνοψη

Συνοψίζοντας, συντέθηκαν επιτυχώς οι διαστερεομερείς ενώσεις **78a** και **78b**. Οι ενώσεις αυτές, όπως επίσης και δυο δομικά ανάλογα τους **96a** και **96b** (Σχήμα 2.12), τα οποία συντέθηκαν σε συνεργασία με τον υποψήφιο διδάκτορα Μύρωνα Τριανταφυλλάκη από το εργαστήριο του Γ. Βασιλικογιαννάκη και περιελάμβαναν αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού από εστερικό, στάλθηκαν για βιολογική αποτίμηση. Δυστυχώς όμως καμία από τις ενώσεις αυτές δεν παρουσίασε κάποια αξιόλογη βιολογική δραστικότητα όσον αφορά την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.



Σχήμα 2.12: Δομικό ανάλογο των ενώσεων 96a,b με αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού από εστερικό.

3. Τοποεκλεκτική σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων

3.1 Γενικά

Ο όρος «βουτενολίδια» αναφέρεται σε μια ευρύτερη κατηγορία λακτονών αποτελούμενων από ένα ετεροκυκλικό δακτύλιο τεσσάρων ατόμων άνθρακα, όπως αυτές που παρατίθενται στο Σχήμα 3.1a. Οι βουτενολιδικοί δακτύλιοι αποτελούν ευρέως διαδεδομένα δομικά μοτίβα, καθώς απαντώνται στα περισσότερα φυσικά προϊόντα βιολογική δραστικότητα (μυκητοκτόνα, αντιβακτηριακά. uε αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινικά, αντι-ΗΙV κ.α.). Για την ακρίβεια, έχει βρεθεί ότι ο γ-βουτενολιδικός δακτύλιος συναντάται στις δομές περισσότερων από 13.000 φυσικών προϊόντων.⁸⁴ Ένα πολύ σημαντικό βιογημικά βουτενολίδιο, και ίσως και το πιο γνωστό, αποτελεί και το L-ασκορβικό οξύ, ή αλλιώς, η βιταμίνη C (Σγήμα 3.1b). Επιπρόσθετα, οι βουτενολιδικές μονάδες πολλές φορές χρησιμεύουν ως βασικοί δομικοί λίθοι στη σύνθεση νέων φυσικών ή μη προϊόντων, μέσω κατάλληλων μετασχηματισμών, με στόχο τη μελέτη της βιοδραστικότητάς τους και τη σύνθεση νέων φαρμακευτικών ουσιών.⁸⁵



Σχήμα 3.1: a) Δομές βουτενολιδίων. b) Δομή της βιταμίνης C, ενός πολύ γνωστού βουτενολιδίου.

Πιο συγκεκριμένα, τα γ-υδροξυβουτενολιδικά δομικά μοτίβα παρουσιάζουν ξεχωριστό συνθετικό ενδιαφέρον, αφού συναντώνται σε μεγάλο ποσοστό των φυσικών προϊόντων και διακρίνονται σε αυτά που είναι υποκατεστημένα στη γ-θέση και σε μη υποκατεστημένα (υδρογόνο στη γ-θέση). Ενδεικτικά παραδείγματα φυσικών προϊόντων⁸⁶⁻⁹⁶ που ενσωματώνουν τέτοιους γ-υδροξυβουτενολιδικούς δακτυλίους είναι τα dysidiolide,^{60, 86} manoalide,^{59, 87} zerumin B,⁸⁸ cacospongionolides,⁸⁹ yangjinhualine A,⁹⁰ microperfuranone,⁹¹ antrocinnamomin D,⁹² chloraniolide,⁹³ caribenol A⁹⁴ και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της ενδοθελίνης-A (ανταγωνιστής Cl-1020 ή PD 156707, Σχήμα 3.2).⁹⁵



Σχήμα 3.2: Δομές φυσικών προϊόντων που φέρουν γ-υδροξυβουτενολιδικούς δακτυλίους.

3.2 Μεθοδολογίες σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων

Η αφθονία του δομικού μοτίβου των γ-υδροξυβουτενολιδίων στη φύση, καθώς και η σπουδαία βιολογική δραστικότητα που παρουσιάζουν τα φυσικά προϊόντα που ενσωματώνουν τέτοιους δακτυλίους, ώθησαν την επιστημονική κοινότητα στην αναζήτηση και ανάπτυξη πολλών μεθοδολογιών για τη σύνθεση αυτών των ενώσεων. Μία από αυτές τις μεθόδους, περιλαμβάνει την αλδολική συμπύκνωση ενός γ-κετο εστέρα με μια αλδεΰδη. Στη συνέχεια, το προϊόν της αντίδρασης υφίσταται αφυδάτωση σε όξινες συνθήκες, ισομερισμό του διπλού δεσμού και κυκλοποίηση προς σχηματισμό του γ-υδροξυβουτενολιδίου (Σχήμα 3.3). Η μεθοδολογία αυτή έχει

χρησιμοποιηθεί στις συνθέσεις πολλών προϊόντων από τη δεκαετία του '90 μέχρι και σήμερα, μία εκ των οποίων είναι και η σύνθεση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ενδοθελίνης-A, PD156707, από την ερευνητική ομάδα του Höltke.^{95,96}



Σχήμα 3.3: Αλδολική συμπύκνωση γ-κετο εστέρων με αλδεΰδες προς σχηματισμό γυδροξυβουτενολιδίων.

Άλλη μία μεθοδολογία γνωστή στη βιβλιογραφία, αναφέρεται στη μετατροπή α-βρωμοκετονών και κατάλληλα υποκατεστημένων οξικών οξέων σε γυδροξυβουτενολίδια σε ένα στάδιο. Αρχικά, πραγματοποιείται υποκατάσταση του βρωμιδίου από το ανιόν του οξικού οξέος προς σχηματισμό του αντίστοιχου εστέρα και έπειτα ακολουθεί ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση και οξειδωτική υδροξυλίωση από τον ατμοσφαιρικό αέρα παρουσία της βάσης DBU (Σχήμα 3.4). Η μεθοδολογία αυτή έχει εφαρμοστεί στη σύνθεση ισχυρά εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγονάσης-2,⁹⁷ καθώς και στη σύνθεση μιας ποικιλίας υποκατεστημένων πυριδαζινών με μυκητοκτόνο δράση (όπως η ένωση **98**), μέσω κατάλληλων μετασχηματισμών των πρόδρομων γ-υδροξυβουτενολιδίων.^{97b}



Σχήμα 3.4: a) Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων από α-βρωμο κετόνες και βυποκατεστημένα οξικά οξέα. b) γ-Υδροξυβουτενολίδια, πρόδρομα μόρια στη σύνθεση μυκητοκτόνων πυριδαζινών, όπως η ένωση 98.



Σχήμα 3.5: Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων, μέσω συμπύκνωσης τύπου-Knoevenagel α-κετο εστέρων και άρυλο ακετονών.

Η σύνθεση αυτών των βιοδραστικών πυριδαζινών πραγματοποίηθηκε από την ερευνητική ομάδα του Lamberth, η οποία μάλιστα τον ίδιο χρόνο ανέπτυξε και μία νέα μεθοδολογία σύνθεσης γ-υδρόξυβουτενολιδίων, μέσω συμπύκνωσης τύπου Knoevenagel α-κετο εστέρων και αρυλο ακετονών (Σχήμα 3.5).⁹⁸ Μάλιστα, και αυτό το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε στη σύνθεση των προαναφερθέντων βιοενεργών πυριδαζινών με στόχο τη βελτίωση των αποδόσεων των αντιδράσεων σε μεγαλύτερη κλίμακα, χάρη στην ευκολότερη πρόσβαση σε κατάλληλα υποκατεστημένους α-κετο εστέρες και αρυλο ακετόνες, σε αντίθεση με τις α-βρωμο κετόνες.



Σχήμα 3.6: Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω αντίδρασης τύπου Mannich.⁹⁹

Το 2013, η ερευνητική ομάδα του Hutchison ανέφερε στη βιβλιογραφία τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος microperfuranone και άλλων 4-βενζυλο-3-φαίνυλο βουτενολιδίων, τα οποία αποτελούν επίσης φυσικά προϊόντα (Σχήμα 3.6).^{99a} Σε αυτές τις συνθέσεις εφαρμόστηκε μια μεθοδολογία σχηματισμού γ-υδροξυβουτενολιδίων βασισμένη σε μία αντίδραση τύπου Mannich. Η αμινο-αλκυλίωση τύπου Mannich αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία από τους Wermuth και Bourguignon το 1981 και περιγράφει την αντίδραση ανάμεσα στο γλυοξυλικό οξύ, μια αλδεΰδη, η οποία να μπορεί να μετατραπεί στην ενολική της μορφή και σε μια δευτεροταγή αμίνη.^{99b} Η διαφοροποίηση της αντίδρασης αυτής σε σχέση με την κλασική αντίδραση Mannich περιλαμβάνει την αντικατάσταση της φορμαλδεΰδης από το

γλυοξυλικό οξύ και της κετόνης από αλδεΰδη. Έτσι λοιπόν, στο πρώτο στάδιο της μεθόδου αυτής προκύπτει ένα αμινο-αλκυλιωμένο προϊόν, το οποίο υφίσταται απόσπαση της αμινομάδας σε όξινες συνθήκες προς σχηματισμό του γ-υδροξυβουτενολιδίου.

Ένα ακόμη πρακτικό παράδειγμα σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων περιλαμβάνει την εκλεκτική αναγωγή δι-υποκατεστημένων μηλεϊνικών ανυδριτών (Σχήμα 3.7).^{100a} Επιπλέον, γ-υδροξυβουτενολίδια υποκατεστημένα στη γ-θέση μπορούν να προκύψουν εύκολα από δι-υποκατεστημένους μηλεϊνικούς ανυδρίτες, είτε μέσω πυρηνόφιλης προσθήκης σε μια από τις δύο καρβονυλομάδες ενός οργανολιθικού αντιδραστηρίου ή αντιδραστηρίου Grignard, στην περίπτωση που ο υποκαταστάτης είναι αλειφατικός,^{100b} είτε μέσω αντίδρασης Friedel-Crafts, στην περίπτωση που ο υποκαταστάτης είναι αρωματικός.^{100c}



Σχήμα 3.7: Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων από μηλεϊνικούς ανυδρίτες.

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Shishido ανέπτυξε μια καινοτόμο μεθοδολογία σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω της αντίδρασης oxa-Pauson-Khad και ακόλουθης οξείδωσης, παρουσία καταλύτη Ru προσροφημένου στην επιφάνεια CeO₂ (Σχήμα 3.8a).¹⁰¹ Η αντίδραση oxa-Pauson-Khad είναι ευρέως γνωστή και αφορά στη διαμοριακή [2+2+1] καρβονυλιωτική οξειδωτική κυκλοπροσθήκη αλδεϋδών με αλκύνια, η οποία πραγματοποιείται με μέταλλα μετάπτωσης όπως Ti, Mo και άλλους καταλύτες Ru. Ωστόσο μέχρι σήμερα έβρισκε εφαρμογή μόνο σε εναλδεΰδες και υν-αλδεΰδες ως υποστρώματα. Συνεπώς, η διεύρυνση της εφαρμογής αυτής της αντίδρασης σε απλές αρωματικές αλδεΰδες και αλκύνια, καθώς και η ακόλουθη οξείδωση στις συνθήκες αυτές προς γ-υδρόξυβουτενολίδια αποτελεί ένα ακόμη χρήσιμο συνθετικό εργαλείο. Εντούτοις, το πρωτόκολλο αυτό εμφανίζει ορισμένα μειονεκτήματα στα οποία συμπεριλαμβάνονται η υψηλή θερμοκρασία και το υψηλό κόστος του καταλύτη, έχοντας ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της ευρείας εφαρμογής του. Λίγο μετά την εμφάνιση αυτής της δημοσίευσης στη βιβλιογραφία, η ερευνητική ομάδα του Zhu ανέφερε μία νέα μέθοδο σχηματισμού των εν λόγω δομικών μονάδων, η οποία περιλαμβάνει πιο ήπιες συνθήκες και χρησιμοποιεί επίσης υποστρώματα αλκυνίων.¹⁰² Σε αυτό το εναλλακτικό παράδειγμα, πραγματοποιείται κυκλοποίηση αρυλο-υποκατεστημένων α-κετοοξέων με αλκύνια, καταλυόμενη από ένα οξύ Lewis όπως το BF₃ (Σχήμα 3.8b).



Σχήμα 3.8: Αντιδράσεις αλκυνίων και καρβονυλικών ενώσεων προς σχηματισμό γυδροξυβουτενολιδίων.

3.3 Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω οξείδωσης ή φωτοξείδωσης φουρανικών υποστρωμάτων

Ολες οι συνθετικές προσεγγίσεις του δομικού μοτίβου των γυδροξυβουτενολιδίων που μελετήσαμε μέχρι τώρα, είτε απαιτούν δραστικές συνθήκες αντίδρασης όπως υψηλές θερμοκρασίες, ακατάλληλες για ευρεία εφαρμογή, είτε χρησιμοποιούν ως αρχικά αντιδρώντα άλλοτε ευαίσθητα υποστρώματα όπως οι αβρωμο κετόνες, και άλλοτε αντιδρώντα που απαιτούν αρκετά στάδια για τη σύνθεση τους και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δύσκολο να παρασκευαστούν, όπως οι γ- και οι α-κετο εστέρες. Συνεπώς, η πιο κοινή και άμεση προσέγγιση αυτών των δακτυλίων αφορά στην οξείδωση κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανίων, τα οποία αποτελούν χημικά ισοδύναμα των γ-υδροξυβουτενολιδίων. Αυτό το μονοπάτι ακολούθησε και η ερευνητική ομάδα του Boukouvala, η οποία δημοσίευσε το 1998 την οξείδωση 2τριαλκυλοσιλυλοξυ υποκατεστημένων φουρανίων με προσθήκη διμεθυλο-διοξιρανίου και επακόλουθη υδρόλυση των παραγόμενων σιλυλο (Ζ)-4-οξο-2-αλκενοϊκών εστέρων προς σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων, τοποεκλεκτικά (Σχήμα 3.9).¹⁰³



Σχήμα 3.9: Οξείδωση 2-τριαλκυλοσιλυλοξυ φουρανίων με διμεθυλο διοξιράνιο προς σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων.

Επιπρόσθετα, η ερευνητική ομάδα του Clive ανέφερε στη βιβλιογραφία την οξείδωση 3,4-υποκατεστημένων φουρανίων με τη χρήση NaClO₂, ένα κλασικό οξειδωτικό μέσο που χρησιμοποιείται για τη μετατροπή αλδεϋδών σε καρβοξυλικά οξέα.^{104a} Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται σε υδατικό διάλυμα EtOH, παρουσία ρυθμιστικού διαλύματος NaH₂PO₄ και εμφανίζει αρκετά υψηλές αποδόσεις. Μάλιστα, αυτή η μέθοδος εφαρμόστηκε με μεγάλη επιτυχία στη σύνθεση των μυκοτοξινών longianone, isopatulin και Z-ascladiol από την ερευνητική μας ομάδα, αποδίδοντας το γ-υδροξυβουτενολίδιο **99**, το οποίο αποτέλεσε κοινό πρόδρομο μόριο και για τα τρία αυτά φυσικά προϊόντα (Σχήμα 3.10).^{104b} Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η παραπάνω μεθοδολογία δεν παρουσιάζει τοποεκλεκτικότητα στην περίπτωση των 3,4-υποκατεστημένων φουρανίων. Εκτός από το NaClO₂ και άλλα οξειδωτικά αντιδραστήρια έχουν βρει εφαρμογή στη μετατροπή φυυρανικών υποστρωμάτων σε γ-υδροξυβουτενολιδικές μονάδες, όπως για παράδειγμα το K₂Cr₂O₇^{105a} και το MCPBA.^{105b}



Σχήμα 3.10: Οξείδωση φουρανικών υποστρωμάτων με NaClO₂ προς γυδροξυβουτενολίδια.

Εντούτοις, η χρήση δραστικών οξειδωτικών μέσων περιορίζει αρκετά την ευρεία εφαρμογή αυτών των μεθόδων, αφού πολλές λειτουργικές ομάδες είναι αρκετά ευαίσθητες στην παρουσία αυτών των αντιδραστηρίων. Τα μειονεκτήματα αυτών των εφαρμογών μπορούν κάλλιστα να εξαλειφθούν με αντικατάσταση των ισχυρών οξειδωτικών από το ${}^{1}O_{2}$. Το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης αποτελεί ένα μοναδικό οξειδωτικό μέσο, με εξαιρετική εκλεκτικότητα σε διάφορες λειτουργικές ομάδες, αφού πραγματοποιεί οξυγονώσεις και όχι οξειδώσεις, φιλικό προς το περιβάλλον και με μεγάλη ευκολία στον τρόπο εφαρμογής του. Εκτός αυτού, το ${}^{1}O_{2}$ αντιπροσωπεύει ένα από τα εργαλεία της ίδιας της φύσης, οδηγώντας μας ένα βήμα πιο κοντά σε αυτό που ονομάζουμε «πράσινη χημεία» και βιομιμητική σύνθεση.

Τα πρώτα χρόνια της μελέτης αυτής της χημείας, εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία μια πολύ σημαντική δημοσίευση από την ερευνητική ομάδα του Adam, η οποία αφορούσε στη φωτοξείδωση 2-τριαλκυλοσίλυλο φουρανίων προς σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων.¹⁰⁶ Είναι γνωστό ότι τα φουρανικά υποστρώματα αντιδρούν με το ${}^{1}O_{2}$ μέσω μιας [4+2] κυκλοπροσθήκης προς σχηματισμό ενός ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου. Σε αυτή τη δημοσίευση, η ερευνητική ομάδα του Adam πρότεινε ότι η παρουσία της σιλυλομάδας στη 2- ή στην 5- θέση του φουρανίου προσανατολίζει το σχηματισμό του γ-υδροξυβουτενολιδίου, αυξάνοντας σημαντικά τον τοποεκλεκτικό έλεγχο της αντίδρασης με υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 3.11).



Σχήμα 3.11: Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2τριαλκυλοσίλυλο φουρανίων.

Η μελέτη αυτής της αντίδρασης οδήγησε στην ανάπτυξη της πιο δημοφιλούς και πρακτικής μεθοδολογίας σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων, που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα. Απόδειξη αυτού αποτελεί η ευρεία εφαρμογή της στη σύνθεση μιας ποικιλίας φυσικών προϊόντων, όπως για παράδειγμα του φυσικού προϊόντος manoalide,^{59,87} του δομικού σκελετού των prunolides,⁶⁵ καθώς και του φυσικού προϊόντος paracaseolide A.⁶¹



Σχήμα 3.12: Φωτοξείδωση 2-σιλυλο υποκατεστημένων φουρανίων προς σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων, πρόδρομων μορίων των φυσικών προϊόντων prunolides, paracaseolide A και manoalide.



Σχήμα 3.13: Φωτοξείδωση φουρανίων που φέρουν στην ορθο-θέση υδροξυαλκυλομάδα, αλδεϋδομάδα και καρβοξυλική ομάδα.

Λίγα χρόνια μετά τη δημοσίευση του Adam, εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία και άλλες αναφορές που έδειχναν ότι η φωτοξείδωση φουρανίων που διέθεταν στην ορθο-θέση μια υδροξυάλκυλομάδα,^{107,71} μια αλδεϋδομάδα ή μια ομάδα καρβοξυλικού οξέος μπορούσε να οδηγήσει απευθείας στο σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων (Σχήμα 3.13). Ωστόσο, οι αποδόσεις σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά δεν αποδεικνύονταν τόσο ικανοποιητικές.

Επιπρόσθετα, το 1988, η ερευνητική ομάδα του Faulkner ανέφερε ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο που αφορούσε στη φωτοξείδωση φουρανίων με τουλάχιστον μία ελεύθερη ορθο-θέση, παρουσία μιας παρεμποδισμένης βάσης, όπως για παράδειγμα η διισοπροπυλοαιθυλαμίνη.¹¹⁰ Οι Kernan και Faulkner έδειξαν ότι τέτοια φουρανικά υποστρώματα μπορούσαν να αποδώσουν τα επιθυμητά γ-υδροξυβουτενολίδια τοποεκλεκτικά μέσω μιας αναδιάταξης Kornblum-DeLaMare του ενδοϋπεροξειδίου που προκύπτει από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του φουρανίου με το ${}^{1}O_{2}$, σε χαμηλή θερμοκρασία (Σχήμα 3.14). Το πρωτόκολλο αυτό έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, όπως το dysiolide.^{60, 86}



Σχήμα 3.14: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος dysiolide από την ερευνητική ομάδα του Corey μέσω φωτοξείδωσης φουρανίων με χρήση μιας παρεμποδισμένης βάσης.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, το 1975, η ερευνητική ομάδα του Corey είχε εφαρμόσει αυτή την ιδέα στη σύνθεση της camptothecin,^{110d} αλλά είχε πραγματοποιήσει την αντίδραση σε θερμοκρασία δωματίου έχοντας ως αποτέλεσμα σχετικά χαμηλή εκλεκτικότητα. Αντίθετα, οι Kernan και Faulkner πραγματοποίησαν την αντίδραση στους -78 °C, βελτιώνοντας την τοποεκλεκτικότητά της και εφαρμόζοντάς την σε ποικιλία υποστρωμάτων. Για αυτό το λόγο θεωρούνται οι εισηγητές αυτής της μεθοδολογίας. Ωστόσο, η μεθοδολογία που ανέπτυξε ο Adam και η ερευνητική του ομάδα εξακολουθεί να θεωρείται η πιο δημοφιλής εξαιτίας των υψηλότερων αποδόσεων. Χαρακτηριστική απόδειξη αποτελεί η σύγκριση των δύο μεθόδων στη σύνθεση του φυσικού γ-λακταμικού προϊόντος PI-109 από την ερευνητική ομάδα του Tadano (Σχήμα 3.15).^{85a}



Σχήμα 3.15: Σύγκριση της μεθοδολογίας του Adam και αυτής του Faulkner, στη σύνθεση της γ-λακτάμης PI-109.

3.4 Ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων

Όπως έχει ήδη επισημανθεί στην Εισαγωγή, αλλά και στις προηγούμενες υποενότητες, το πλεονέκτημα της [4+2] κυκλοπροσθήκης του ${}^{1}O_{2}$ με φουρανικά υποστρώματα είναι η μεγάλη συνθετική της αξία. Συνεπώς, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, αποφασίσαμε να μελετήσουμε τη φωτοξείδωση του 2θειοφαινυλο-5-μεθυλο φουρανίου (100), διότι ανήκει σε μια κατηγορία θειουποκατεστημένων φουρανίων, η φωτοξείδωση των οποίων δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στη βιβλιογραφία. Για την ακρίβεια, μόνο μία δημοσίευση έχει εμφανιστεί στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη φωτοξείδωση 2-θειο-υποκατεστημένων φουρανίων, στην οποία είχε δειχθεί ότι τα 2,5-δις-θειοφαινυλο-υποκατεστημένα φουράνια κατά την αντίδραση τους με το ${}^{1}O_{2}$, σχηματίζουν αποκλειστικά και μόνο Ομεθυλο-S-φαινυλο θειομηλεϊνικούς εστέρες.¹¹¹ Σε αντίθεση με αυτή τη βιβλιογραφική αναφορά, σύμφωνα με τη δική μας μελέτη, η φωτοξείδωση του 2-θειοφαινυλο-5-μεθυλοφουρανίου (**100**) οδήγησε στον καθαρό και ποσοτικό μετασχηματισμό του στο γ-υδροξυ-βουτενολίδιο **100a**, ύστερα από ακτινοβόληση για 2-3 λεπτά σε διαλύτη αιθανόλη (Σχήμα 3.16). Επιπρόσθετα, αποδείχτηκε ότι η θειοφαινυλο ομάδα μετασχηματίστηκε σε φαινυλο σουλφινικό αιθυλεστέρα [PhS(O)-OEt] και διφαινυλο δισουλφίδιο (PhSSPh) σε σχετική αναλογία σουλφινικού εστέρα/δισουλφιδίου 3-4:1, τα οποία αποτέλεσαν τα μοναδικά παραπροϊόντα της αντίδρασης. Η ταυτοποίηση των παραπροϊόντων επιτεύχθηκε ύστερα από την απομόνωση τους με χρωματογραφικό καθαρισμό και σύγκριση με τα γνωστά βιβλιογραφικά φασματοσκοπικά δεδομένα των σουλφινικών εστέρων (μεθυλο ή αιθυλο εστέρες ανάλογα με το διαλύτη της αντίδρασης),¹¹² καθώς και με ένα αυθεντικό δείγμα του εμπορικά διαθέσιμου διφαινυλοδισουλφιδίου.



Σχήμα 3.16: Φωτοξείδωση του 2-θειοφαινυλο-5-μεθυλο φουρανίου 100 σε διαλύτη EtOH.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η χρήση ενός πρωτικού διαλύτη, όπως για παράδειγμα αιθανόλη ή μεθανόλη, είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του γ-υδροξυβουτενολιδίου, ενώ σε απρωτικούς διαλύτες, όπως διχλωρομεθάνιο ή χλωροφόρμιο, σχηματίζεται μείγμα προϊόντων. Αυτό το αποτέλεσμα θα σχολιαστεί περαιτέρω στη μηχανιστική ανάλυση της αντίδρασης που θα παρατεθεί παρακάτω. Στη συνέχεια, αποφασίσαμε να εξετάσουμε την ευρύτητα αυτής της αντίδρασης και για το λόγο αυτό συντέθηκαν τα 2-θειοφαινυλο-φουράνια **101-114**. Η σύνθεση των υποστρωμάτων **100-103** πραγματοποιήθηκε με ορθο-μετάλλωση των αντίστοιχων πρόδρομων φουρανίων με επίδραση n-BuLi ακολουθούμενη από προσθήκη PhSSPh σε αποδόσεις 60-75% (Σχήμα 3.17).¹¹³



Σχήμα 3.17: Σύνθεση των 2-θειοφαινυλοφουρανίων 100-103.

Τα υποστρώματα **104-107** παρασκευάστηκαν σε δύο συνθετικά στάδια, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.18. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε ορθο-βρωμίωση του 2θειοφαινυλο-φουρανίου **115** με προσθήκη 1 ισοδυνάμου NBS σε διαλύτη ζηρό DCM στους 0 °C για 1h προς σχηματισμό του βρωμο-φουρανίου **116**, το οποίο στη συνέχεια υπέστη αντίδραση τρανσμετάλλωσης με n-BuLi και ακολούθησε πυρηνόφιλη προσβολή του σχηματιζόμενου φουρυλο ανιόντος σε κάποιο ηλεκτρονιόφιλο (βένζυλο βρωμίδιο για το **104** σε απόδοση 67%, βουτανάλη για το **105** σε απόδοση 81%, χλωροφορμικού αιθυλεστέρα για το **106** σε απόδοση 58% και παραφορμαλδεΰδης για το **117** σε απόδοση 70%). Επιπλέον, το φουράνιο **117** υπέστη μια αντίδραση ακετυλίωσης με οξικό ανυδρίτη αποδίδοντας το υπόστρωμα **107** σε απόδοση 95%.



Σχήμα 3.18: Σύνθεση των 2-θειοφαινυλοφουρανίων 104-107.

Η σύνθεση των υποστρωμάτων **108-114** πραγματοποιήθηκε με την πορεία που παρατίθεται στο Σχήμα 3.19. Αρχικά, έλαβε χώρα βρωμίωση στη 3-θέση του φουρανίου **100**, με προσθήκη 1 ισοδυνάμου NBS σε διαλύτη ξηρό DCM στους 0 °C για 1h προς σχηματισμό του βρωμο-φουρανίου **108**. Η βρωμίωση πραγματοποιείται τοποεκλεκτικά στην 3-θέση εξαιτίας της παρουσίας της θειοφαινυλο-ομάδας, η οποία, ως δότης ηλεκτρονίων καθιστά αυτή τη θέση περισσότερο ηλεκτρονιακά πλούσια. Στη συνέχεια, το φουράνιο **108** υπέστη αντίδραση τρανσμετάλλωσης με προσθήκη n-BuLi στους -78 °C και ακολούθησε προσθήκη σε κάποιο ηλεκτρονιόφιλο (μεθυλο ιωδίδιο για το **109** σε απόδοση 65%, διφαινυλοδισουλφίδιο για το **111** με απόδοση 73%, δωδεκανάλη για το **112** σε απόδοση 77% και φαίνυλοδιμεθυλοχλωροσιλάνιο για το **114** σε απόδοση 89%). Επιπρόσθετα, το φουράνιο **110** προήλθε από την αναγωγή του υποστρώματος **112** με επίδραση Et₃SiH παρουσία BF₃ σε συνολική απόδοση 64%. Τέλος, το υπόστρωμα **113** προέκυψε από την πυρηνόφιλη προσβολή του ανιόντος που προήλθε από την τρανσμετάλλωση του βρωμοφουρανίου **108** στη βουτυρυλο αλδεΰδη και την ακόλουθη αντίδραση εστεροποίησης με το p-βρωμοβενζόυλο χλωρίδιο σε συνολική απόδοση 68% για τα δύο στάδια.



Σχήμα 3.19: Σύνθεση των 2-θειοφαινυλοφουρανίων 108-114.

Ακολούθησε η φωτοξείδωση των υποστρωμάτων αυτών σε διαλύτη EtOH στους 0 °C για 2-3 λεπτά με φωτοευαισθητοποιητή methylene blue, η οποία οδήγησε επιτυχώς στον ποσοτικό σχηματισμό των αντίστοιχων γ-υδροξυβουτενολιδίων. Τα αποτελέσματα αυτά παρατίθενται στον Πίνακα 1. Μετά την αντίδραση της
φωτοξείδωσης πραγματοποιήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός των επιθυμητών προϊόντων με αποδόσεις απομόνωσης από 62 έως 75%. Παρόλο που η αντίδραση μετατροπής των θειοφαινυλο φουρανίων σε γ-υδροξυβουτενολίδια όπως προαναφέρθηκε είναι καθαρή και ποσοτική, οι αποδόσεις απομόνωσης εμφανίζονται χαμηλότερες, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη μερική τάση των κυκλικών βουτενολιδίων να ισομερίζονται στα αντίστοιχα trans-κέτο οξέα στη διάρκεια της χρωματογραφίας σε silica gel.

R" <u></u> R'	¹ O ₂	R"R'	
R O SPh	EtOH, 0 °C 2-3 min	HO ROOO	
Furan	Product	Isolated yield (%)	
SPh 100	HO 0 100a	75%	
O SPh 101	HO 0 101a	72%	
O SPh	HO O 102a	74%	
OSPh 103	HO 103a	65%	
Ph 104	HO Ph 104a	68%	
n-Pr OH 105	n-Pr OH 105a) 73% ^a	
EtOOC O SPh	HO EtOOC 0 106a	62%	
Ac0SPh 107	HO AcO 107a	69%	
Br O SPh 108	HO 108a	71%	
O SPh 109	HO O 109a	72% (συνεχίζεται)	
^a Μείγμα διαστερεομερών (~50/50).			

70



^b Μείγμα διαστερεομερών (~55/45).

Πίνακας 1: Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλοφουρανίων σε EtOH.¹¹⁴

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται χωρίς πρόβλημα απόδοσης, εκλεκτικότητας ή σχηματισμού άλλων παραπροϊόντων σε φουράνια που φέρουν μια πληθώρα λειτουργικών ομάδων όπως αλκοόλες, εστέρες, θειοαιθέρες ή σιλυλομάδες.¹¹⁴ Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι η κατευθυντήρια θειοφαινυλο ομάδα, όχι μόνο μπορεί να εισαχθεί πολύ εύκολα στην ορθο-θέση του φουρανικού δακτυλίου, αλλά επιπλέον προσανατολίζει τη βρωμίωση στην 3-θέση του φουρανίου, επιτρέπτοντας έτσι την τοποεκλεκτική σύνθεση των γ-υδροξυβουτενολιδίων, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των υποστρωμάτων **108a-114a**. Κάτι τέτοιο δεν θα ήταν εφικτό στην περίπτωση που γινόταν χρήση 2-τριαλκυλοσίλυλο φουρανίων.¹⁰⁶



Φάσμα 2: Φάσμα ¹H-NMR του γ-υδροξυβουτενολιδίου **114a**.

3.5 Μηχανιστική μελέτη της φωτοξείδωσης των 2-θειοφαινυλοφουρανίων

Οσον αφορά τις μηχανιστικές μελέτες της φωτοξείδωσης των 2-θειοφαινυλουποκατεστημένων φουρανίων, λάβαμε σημαντικές πληροφορίες εξετάζοντας τα παραπροϊόντα της αντίδρασης φωτοξείδωσης του 2-θειοφαινυλο-5-μεθυλοφουρανίου (100). Πιο συγκεκριμένα, μια χρήσιμη πληροφορία προήλθε από την παρατήρηση του σχηματισμού του φαινυλο σουλφενικού αιθυλεστέρα (Ph-SOEt, 118)¹¹⁵ ύστερα από 1 λεπτό φωτοξείδωσης, ο οποίος ανιχνεύθηκε με λήψη φάσματος ¹H NMR του ακατέργαστου μείγματος της αντίδρασης. Ο φαινυλο σουλφενικός αιθυλεστέρας εμφανίζει χαρακτηριστικές απορροφήσεις ¹H NMR στα 3.86 ppm (q, J = 7.0 Hz, 2H) και 1.27 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H) (Φάσμα 3). Ο σουλφενικός εστέρας 118 σχηματίστηκε σε αναλογία 1:2 ή 1:3 σε σχέση με τον σουλφινικό εστέρα 119 (PhSO₂Et) μετά από 1 λεπτό φωτοξείδωσης, ο οποίος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αποτελεί ένα από τα παραπροϊόντα της φωτοξείδωσης όλων των υποστρωμάτων που μελετήθηκαν. Ωστόσο, μετά από 2 ή 3 λεπτά φωτοξείδωσης ο σουλφενικός εστέρας είχε οξειδωθεί πλήρως στον αντίστοιχο σουλφινικό εστέρα. Επομένως, αποδείχθηκε ότι ο σουλφενικός εστέρας **118** αποτελεί πρωταρχικό παραπροϊόν της αντίδρασης.



Φάσμα 3: Επιλεγμένα τμήματα του φάσματος ¹Η NMR του ακατέργαστου μείγματος μετά από 1 λεπτό φωτοξείδωσης του φουρανίου 100, που επιβεβαιώνουν τον πρωταρχικό σχηματισμό του σουλφενικού εστέρα 118.

Επιπρόσθετα, ο σχηματισμός του PhSSPh ως παραπροϊόν της αντίδρασης υποδηλώνει ότι η αντίδραση λαμβάνει χώρα μέσω ομολυτικής σχάσης των δεσμών C-S και Ο-Ο στο ενδιάμεσο ενδοϋπεροξείδιο I, το οποίο σχηματίζεται αρχικά από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του φουρανικού υποστρώματος με το $^{1}O_{2}$ (Σγήμα 3.20). Στη συνέχεια, προτείνεται ότι η βουτενυλοξυ ρίζα ΙΙ που προκύπτει, αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από τον πρωτικό διαλύτη αποδίδοντας το επιθυμητό γυδροξυβουτενολίδιο, γεγονός που αποδεικνύει την αναγκαιότητα του πρωτικού διαλύτη για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Έπειτα, ακολουθούν τα στάδια διάδοσης που απαρτίζουν ένα κλασικό μηγανισμό ελευθέρων ριζών, σύμφωνα με τα οποία η αιθοξυ και η θειοφαίνυλο ρίζα οδηγούν στο σχηματισμό νέων βουτενυλόξυ ριζών ΙΙ, καθώς και στα παρατηρούμενα παραπροϊόντα των φαινυλο σουλφενικού αιθυλεστέρα 118 και διφαινυλοδισουλφιδίου, όπως παρατίθενται στο Σχήμα 3.20. Μετά το σχηματισμό του, ο φαινυλο σουλφενικός αιθυλεστέρας οξειδώνεται ταχύτατα στις συνθήκες της αντίδρασης αποδίδοντας τον φαινυλο σουλφινικό αιθυλεστέρα 119, όπως έχει αποδειχθεί στο παρελθόν από τις εκτενείς μελέτες της ερευνητικής ομάδας του Clennan.¹¹⁶

Επιπλέον, διερευνήθηκε το ερώτημα αν ο σουλφενικός εστέρας **118** και ο σουλφινικός εστέρας **119** σχηματίζονται από το διφαινυλοδισουλφίδιο στις υπάρχουσες συνθήκες αντίδρασης. Ωστόσο, όπως επιβεβαιώθηκε από τη διεκπεραίωση ενός ανεξάρτητου πειράματος, το PhSSPh αποδείχθηκε αδρανές ενάντια στο ¹O₂, αποτέλεσμα το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τα γνωστά βιβλιογραφικά δεδομένα.¹¹⁷



Σχήμα 3.20: Προτεινόμενος μηχανισμός για το σχηματισμό γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλοφουρανίων.



Σχήμα 3.21: Εναλλακτικός πιθανός μηχανισμός σχηματισμού γυδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλοφουρανίων.

Άλλη μία εύλογη μηχανιστική πρόταση περιλαμβάνει τον πιθανό σχηματισμό του υπερσουλφενικού εστέρα **III**, κατ'αναλογία με το μηχανισμό φωτοξείδωσης των σιλυλο υποκατεστημένων φουρανίων,¹⁰⁶ ο οποίος σχολιάστηκε προηγουμένως, με επακόλουθη ομολυτική σχάση του δεσμού O-S (έναρξη μηχανισμού ελευθέρων ριζών) και τα αντίστοιχα στάδια διάδοσης. Το μονοπάτι αυτό φαντάζει εξίσου λογικό και δεν μπορεί να αποκλειστεί (Σχήμα 3.21).

Εντούτοις, ένας αποκλειστικά ιοντικός μηχανισμός, ο οποίος θα περιελάμβανε την πυρηνόφιλη προσβολή της ΕtOH στο άτομο του θείου στο ενδιάμεσο I προς σχηματισμό του φαινυλο σουλφενικού αιθυλεστέρα, ακολουθούμενη από διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου αποδίδοντας το επιθυμητό γ-υδροξυβουτενολίδιο, φαντάζει λιγότερο πιθανός. Σε αυτή την περίπτωση, δε θα μπορούσε να αιτιολογηθεί ο σχηματισμός του διφαινυλοδισουλφιδίου. Ακόμα μία σημαντική ένδειξη που απορρίπτει αυτό το μηχανισμό είναι ο αποκλεισμός του σχηματισμού θειοφαινόλης (ως πρόδρομο μόριο του διφαινυλοδισουλφιδίου), η οποία θα αναμενόταν να προκύψει μέσω κάποιου ιοντικού μονοπατιού. Για τη διερεύνηση αυτής της πιθανότητας, πραγματοποιήθηκε μια ξεχωριστή αντίδραση φωτοξείδωσης της θειοφαινόλης σε διαλύτη EtOH για 5 λεπτά με φωτοευαισθητοποιητή methylene blue, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία απολύτως μετατροπή.

3.6 Σύνοψη

Συνοψίζοντας, αναπτύχθηκε μία νέα, απλή και εξαιρετικά αποτελεσματική μεθοδολογία για τον ποσοτικό και τοποεκλεκτικό σγηματισμό γυδροξυβουτενολιδίων φωτοξείδωσης 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένων μέσω φουρανίων σε διαλύτη EtOH. Προτείνεται ότι η μετατροπή αυτή λαμβάνει χώρα μέσω ομολυτικής διάσπασης του ενδοϋπεροξειδίου που προκύπτει αρχικά από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του φουρανίου με το $^{1}O_{2}$, καθώς αυτή αποτελεί την πιο εύλογη μηχανιστική εξήγηση. Τα 2-θειοφαινυλο φουρανικά υποστρώματα μπορούν να συντεθούν πολύ εύκολα από απλές πρόδρομες ενώσεις, καθιστώντας το πρωτόκολλο αυτό ακόμα μία εφαρμογή που αποδεικνύει την αξία της φωτοξείδωσης των φουρανίων ως εργαλείο των συνθετικών οργανικών χημικών (Σχήμα 3.22).



Σχήμα 3.22: Πρωτόκολλο σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοξείδωσης 2θειοφαινυλο-υποκατεστημένων φουρανίων.

4. Πρώτη ολική σύνθεση και αναθεώρηση της δομής του φυσικού προϊόντος (+)yaoshanenolide B

4.1 Γενικά

Τα φυσικά προϊόντα yaoshanenolides A (**120**) και B (**121**) απομονώθηκαν από το φλοιό του στελέχους Machilus yaoshansis το 2012 από την ερευνητική ομάδα του Shi.¹¹⁸ Όσον αφορά τη δομή τους, τα φυσικά αυτά προϊόντα αποτελούν δύο σπάνιες τρικυκλικές σπειρολακτόνες με μακριές ανθρακικές αλυσίδες που φέρουν μία υδροξυλομάδα σε αλλυλική θέση ως προς το σπειρολακτονικό σκελετό. Οι δύο αυτές ενώσεις διαφέρουν μεταξύ τους μόνο κατά δύο άτομα άνθρακα στην μακριά πλευρική τους αλυσίδα (Σχήμα 4.1). Η σχετική στερεοδομή των yaoshanenolides A και B διευκρινίστηκε με φασματοσκοπικές τεχνικές ¹H, ¹³C και κυρίως 2D NMR, ενώ η απόλυτη στερεοχημεία του στερεογονικού κέντρου που φέρει την υδροξυλομάδα προσδιορίστηκε ως S, σύμφωνα με ανάλυση δεδομένων της φασματοσκοπίας ECD (Electronic Circular Dichroism data).



Σχήμα 4.1: Δομές των φυσικών προϊόντων yaoshanenolides Α και Β όπως προσδιορίστηκαν από την ερευνητική ομάδα του Shi.

Είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι διάφορα είδη του γένους Machilus (Lauraceae) αποτελούν αξιοσημείωτες πηγές δευτερευόντων μεταβολιτών με ενδιαφέρουσες δομές (βουτενολίδια, σεσκιτερπένια, αλκαλοειδή, φλαβονοειδή), οι οποίοι επιδεικνύουν σημαντική βιολογική δραστικότητα.¹¹⁹ Πολλά φυτά αυτού του γένους έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων διάφορων ασθενειών, παρουσιάζοντας αντιβιοτική, αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση.^{119d} Στη Νότια Κίνα, στην επαρχία Guangxi, ο φλοιός του Machilus yaoshansis χρησιμοποιείται ως παραδοσιακό φάρμακο από τη φυλή Zhuang για τη θεραπεία των ρευματοπαθειών.¹²⁰ Σε προηγούμενες μελέτες, η ερευνητική

ομάδα του Shi είχε απομονώσει από το ίδιο στέλεχος διάφορες βιοδραστικές ενώσεις, όπως τα γλυκοσιδικά τριτερπενικά αλκαλοειδή machilaminosides A και B, τα οποία παρουσίασαν κυτταροτοξική δράση και ήταν αναστολείς της TNF-a.¹²¹ Aνάλογες βιολογικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν και για τα φυσικά προϊόντα yaoshanenolides A και B, τα οποία εμφάνισαν μη εκλεκτική κυτταροτοξική δραστικότητα με τιμές IC₅₀ της τάξεως των 5.1-6.6 μM σε κυτταρικές σειρές (A549) ανθρώπινων οργανισμών.¹¹⁸

Στη φύση, ο σπειρο-{δικυκλο[2,2,2]οκτ[2]εν-7,2΄-φουραν}-5΄-ονικός πυρήνας των yaoshanenolides A και B είναι πολύ ασυνήθιστος. Ωστόσο, η βουτενολιδική υπομονάδα των τρικυκλικών αυτών σπειρολακτονών απαντάται σε ορισμένες βιοδραστικές ενώσεις προερχόμενες από επίγειους και θαλάσσιους οργανισμούς. Ενδεικτικά παραδείγματα αυτών αποτελούν τα φυσικά προϊόντα lambertellols από τα νηματοειδή μανιτάρια Lambertella,¹²² abyssomincins από το θαλάσσιο στρείδι Verrucosispora,¹²³ και ircinianin από ένα θαλάσσιο σφουγγάρι του γένους Ircinia (Σχήμα 4.2).¹²⁴



Σχήμα 4.2: Δομές φυσικών προϊόντων που φέρουν τη σπειρο-βουτενολιδική μονάδα που απαντάται στα yaoshanenolides A και B.

Το ιδιαίτερο τρικυκλικό σπειρολακτονικό μοτίβο των yaoshanenolides A και Β αποτελεί μια μοναδική συνθετική πρόκληση για τους οργανικούς χημικούς. Πρόσφατα, αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία η σύνθεση αυτού του δομικού μοτίβου από την ερευνητική ομάδα του Singh.¹²⁵ Χαρακτηριστικά στάδια αυτής της πολύπλοκης συνθετικής προσέγγισης αποτελούν μια αντίδραση οξείδωσης της *ο*-υδροξυμεθυλο φαινόλης, κυκλοπροσθήκη της σχηματιζόμενης ασταθούς σπειροεποξυ-κυκλοεξα-2,4-διενόνης με ένα δραστικό διενόφιλο, μια στερεοεκλεκτική αντίδραση Grignard, μια αλκυλίωση και τέλος μια αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης Grubbs προς σχηματισμό του επιθυμητού δακτυλίου (Σχήμα 4.3). Εντούτοις, ένα πιο εύλογο σενάριο προσέγγισης αυτού του ιδιαίτερου τρικυκλικού πυρήνα θα μπορούσε να αξιοποιεί ως στάδιο κλειδί μια Diels-Alder αντίδραση κυκλοπροσθήκης, γεγονός που θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω.



Σχήμα 4.3: Σύνθεση του τρικυκλικού σπειρολακτονικού μοτίβου, χαρακτηριστικού των φυσικών προϊόντων yaoshanenolides A και B, από την ερευνητική ομάδα του Singh.¹²⁵

4.2 Η Diels-Alder αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] στη σύνθεση φυσικών προϊόντων

Το 1928, ο καθηγητής Otto Diels και ο φοιτητής του Kurt Alder, ανακάλυψαν μια περίτεχνη περικυκλική αντίδραση, ιστορικής σημασίας για ολόκληρη την επιστημονική κοινότητα, η οποία από τότε έγινε γνωστή με το όνομα τους.¹²⁶ Η αντίδραση αυτή αποτελεί μια [4+2]-κυκλοπροσθήκη ανάμεσα σε ένα συζυγιακό διένιο και ένα υποκατεστημένο αλκένιο, γνωστό ως διενόφιλο, προς σχηματισμό ενός κυκλοεξενικού συστήματος. Η ανακάλυψη της αντίδρασης Diels Alder προσέφερε τη δυνατότητα σύνθεσης αναρίθμητων φυσικών προϊόντων^{127,128} με μοναδική δομική πολυπλοκότητα, γεγονός το οποίο δε θα ήταν εφικτό με άλλους γνωστούς μετασχηματισμούς. Για αυτό το λόγο, το 1950, οι δύο αυτοί σπουδαίοι επιστήμονες βραβεύτηκαν με το Nobel Χημείας ως αναγνώριση της αξίας της ανακάλυψης τους. Στο Σχήμα 4.4 παρατίθενται μερικά μόνο από τα αμέτρητα φυσικά προϊόντα που έχουν συντεθεί χάρη στην εφαρμογή αυτού του μετασχηματισμού. Η δυναμική αυτής της αντίδρασης αναφορικά με την αύξηση της πολυπλοκότητας, έγκειται όχι μόνο στο γεγονός ότι ο κυκλοεξενικός δακτύλιος προκύπτει από το σχηματισμό δύο νέων σ δεσμών, αλλά και στην ταυτόχρονη τοποκαι στερεο-εκλεκτική εισαγωγή μέχρι και τεσσάρων στερεογονικών κέντρων. Όσον αφορά το μηχανισμό της αντίδρασης, είναι γνωστό ότι η αντίδραση λαμβάνει χώρα με ένα σύγχρονο τρόπο μέσω μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης χωρίς το σχηματισμό ενδιάμεσων προϊόντων. Συνεπώς, σύμφωνα με τη θεωρία των μοριακών τροχιακών, η αντίδραση αυτή διεξάγεται με supra-μετωπική αλληλεπίδραση των (4+2π) ηλεκτρονίων, η οποία είναι επιτρεπτή σε θερμικές συνθήκες. Συνήθως, είναι δυνατή η πρόβλεψη της στερεοχημείας του τελικού προϊόντος, ως αποτέλεσμα της τοπο και στερεοειδικής φύσης της αντίδρασης. Επιπρόσθετα, ο ενδο-κανόνας του Alder προβλέπει το σχηματισμό μιας περισσότερο παρεμποδισμένης μεταβατικής κατάστασης και φαινομενικά, λιγότερο σταθερής θερμοδυναμικά, η οποία ωστόσο ευνοείται από το σχηματισμό δευτερευόντων π-π αλληλεπιδράσεων με τον κατάλληλο συζυγιακό υποκαταστάτη (ηλεκτρονιοδέκτη) του διενόφιλου.¹²⁹



Σχήμα 4.4: Φυσικά προϊόντα, των οποίων η σύνθεση έχει ως στάδιο «κλειδί» μια Diels-Alder αντίδραση κυκλοπροσθήκης.¹²⁶

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η αντίδραση αυτή, αν και παλιά, δεν έχει σταματήσει να εξάπτει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, καθώς τις

τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί διάφορες εκδοχές αυτής, όπως για παράδειγμα οι ενδομοριακές [4+2] κυκλοπροσθήκες, ετερο-Diels Alder κυκλοπροσθήκες, αντίστροφης ηλεκτρονιακής απαίτησης-Diels-Alder κυκλοπροσθήκες (Inverse Electron Demand-DA), ασύμμετρες Diels-Alder κυκλοπροσθήκες.¹²⁷ Επιπλέον, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν επικεντρωθεί στη συνεχή ανάπτυξη μεθόδων για τον έλεγχο της απόλυτης στερεοχημείας και της τοποεκλεκτικότητας της αντίδρασης, όπως επίσης και την πραγματοποίηση της αντίδρασης σε ήπιες συνθήκες, μέσω χρήσης καταλυτικής ποσότητας οξέων κατά Lewis ή χειρόμορφων οξέων κατά Lewis, καθώς και άλλων χειρόμορφων καταλυτών.¹²⁷

Η ομορφιά της αντίδρασης DA έγκειται επίσης στο γεγονός ότι η αντίδραση αυτή έχει προταθεί ως στάδιο κλειδί της βιοσύνθεσης όλων αυτών των φυσικών προϊόντων που έχουν συντεθεί χάρη στην εφαρμογή της, καθιστώντας την έτσι ένα μοναδικό εργαλείο στα χέρια των οργανικών χημικών που έχουν στόχο τη βιομιμητική σύνθεση νέων πολύπλοκων μορίων. Πράγματι, η στερεοχημεία όλων αυτών των φυσικών προϊόντων που φέρουν κυκλοεξενικούς δακτύλιους υποδεικνύει τη συμμετοχή μιας ενζυμικά-καταλυόμενης κυκλοπροσθήκης. Ωστόσο, το σενάριο αυτό επιβεβαιώθηκε πολύ πρόσφατα με την πρωτοποριακή ανακάλυψη δύο ενζύμων, των καρβοκυκλασών Spnf^{130a} και VstJ,^{130b} που έχουν ως αποκλειστική δράση την κατάλυση [4+2] αντιδράσεων κυκλοπροσθήκης. Για αυτό το λόγο τα ένζυμα αυτά έχουν χαρακτηριστεί ως Diels-Alderάσες. Αναμφισβήτητα, υπάρχουν και άλλες βιβλιογραφικές αναφορές ενζύμων που εμπλέκονται στην κατάλυση της κυκλοπροσθήκης Diels-Alder, ωστόσο τα ένζυμα αυτά διαδραματίζουν πολλαπλό καταλυτικό λειτουργικό ρόλο.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το εύρος και η ισχύς της αντίδρασης Diels-Alder αυξάνεται διαρκώς όλα αυτά τα χρόνια, καθώς συνεχίζει να απαντάται ως στάδιο κλειδί στη βιοσύνθεση όλο και περισσότερων φυσικών προϊόντων με εξαιρετική δομή. Ενδεικτικά παραδείγματα, που έχουν πραγματοποιηθεί στο Τμήμα μας, αποτελούν η σύνθεση του φυσικού προϊόντος acremine G από τη δική μας ερευνητική ομάδα,¹³¹ καθώς και η σύνθεση του φυσικού προϊόντος paracaseolide A από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή Γ. Βασιλικογιαννάκη.⁶¹ Όσον αφορά τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος acremine G, ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η τολουολουδροκινόνη **122**, στην οποία πραγματοποιήθηκε αρχικά μια αντίδραση προστασίας των υδροξυλομάδων με το tert-βουτυλοχλωρο σιλάνιο προς το σιλυλαιθέρα 123 και έπειτα υπέστη εκλεκτική ιωδίωση στον C-5 αποδίδοντας την ένωση 124 σε συνολική απόδοση 86%. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μια σύζευξη Heck του αρυλο ιωδιδίου 124 με την 2-μεθυλο-βουτ-3-εν-2-ολη προς σχηματισμό της αλλυλικής αλκοόλης 125, η οποία με τη σειρά της αφυδατώθηκε εύκολα, σχηματίζοντας το διένιο 126. Ακολούθως, έλαβε χώρα μια αντίδραση κυκλοπροσθήκης DA [4+2] ανάμεσα στο διένιο 126 και το διενόφιλο 127, το οποίο είχε προηγουμένως συντεθεί σε πέντε σταδία συνολικά. Η αντίδραση DA απέδωσε εκλεκτικά το ενδο-προϊόν 128 σε αναλογία 5:1 ως προς το εξο-διαστερεομερές του σε συνολική απόδοση 76%. Ο εκλεκτικός σχηματισμός του κυκλοπροϊόντος 128 πιθανότατα οφείλεται σε μια μη-δεσμική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αλκένυλο ομάδα της κινόνης και στον άρυλο υποκαταστάτη του διενίου. Τέλος, αντίδραση αποπροστασίας των σιλυλαιθέρων και ταυτόχρονη οξείδωση από τον ατμοσφαιρικό αέρα στις συνθήκες της αντίδρασης οδήγησαν στο σχηματισμό του φυσικού προϊόντος acremine G 129 (Σχήμα 4.5).



Σχήμα 4.5: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος acremine G από τη δική μας ερευνητική ομάδα.¹³¹

Αναφορικά με τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος paracaseolide A, το πρώτο στάδιο περιελάμβανε την τρανσμετάλλωση του ιωδιδίου **130** με t-BuLi και επακόλουθη προσθήκη της 3-φουραλδεΰδης **131** προς σχηματισμό της φουρανόλης **132** σε συνολική απόδοση 96%. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε αντίδραση προστασίας της υδροξυλομάδας της φουρανόλης **132** αποδίδοντας τον σιλυλαιθέρα **133** σε

συνολική απόδοση 87%. Το φουράνιο **133** υπέστη μια [1,4] Ο \rightarrow C μεταφορά σιλυλομάδας σχηματίζοντας το φουρανικό υπόστρωμα **134**, το οποίο με τη σειρά του αφυδατώθηκε προς σχηματισμό της ένωσης **135**. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκε τοποεκλεκτική μεθυλίωση στην 5-θέση του φουρανίου **135**, λόγω της παρουσίας της σιλυλομάδας, και ακολούθησε φωτοξείδωση του 2-σιλυλο-υποκατεστημένου φουρανίου **136** αποδίδοντας αποκλειστικά το γ-υδροξυβουτενολίδιο **137**. Το επόμενο βήμα, το οποίο αποτέλεσε και το στάδιο κλειδί αυτής της συνθετικής πορείας, αφορούσε στο διμερισμό του βουτενολιδίου **137** μέσω μιας [4+2] αντίδρασης Diels Alder, η οποία πραγματοποιήθηκε χωρίς διαλύτη σε αυτόκλειστο δοχείο στους 110 °C και οδήγησε στο σχηματισμό του α,γ-διυποκατεστημένου βουτενολιδίου **139** σαν παραπροϊόν, σε αναλογία 3:1 (Σχήμα 4.6).



Σχήμα 4.6: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος paracaseolide Α από την ερευνητική ομάδα του Γ. Βασιλικογιαννάκη.⁶¹

4.3 Σύνθεση του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B

Στη δημοσίευση της απομόνωσης του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B, προτάθηκε ως πιθανό βιοσυνθετικό σενάριο μια Diels-Alder αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] ανάμεσα στο (S)-α-φελλανδρένιο 140 (το οποίο όμως δεν απαντάται στη φύση) και στο φυσικό προϊόν dihydroobtusilactone A, είτε (Z) (141) είτε (E) (142),¹³² η οποία θα μπορούσε να ακολουθηθεί από μία 1,3-αλλυλική

αναδιάταξη (Σχήμα 4.7).¹¹⁸ Ωστόσο, το σενάριο αυτό φαντάζει κάπως απίθανο, αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι τα φυσικά προϊόντα dihydroobtusilactone A και dihydroisoobtusilactone A φέρουν ένα εξωκυκλικό διπλό δεσμό, ο οποίος είναι πλούσιος ηλεκτρονιακά και συνεπώς αποτελεί ένα μη δραστικό διενόφιλο. Αντιθέτως, σε αυτή την προσέγγιση θα ήταν περισσότερο αναμενόμενο μια Diels Alder αντίδραση να πραγματοποιηθεί στον άλλο διπλό δεσμό που φέρουν τα δύο αυτά φυσικά προϊόντα, καθώς αυτός ο δεσμός είναι πιο φτωχός ηλεκτρονιακά (αφού βρίσκεται σε συζυγία με το καρβονύλιο) και επομένως δυνητικά αποτελεί ένα πιο δραστικό διενόφιλο.



Σχήμα 4.7: Προτεινόμενο σενάριο βιοσύνθεσης του yaoshanenolide B από την ερευνητική ομάδα του Shi.¹¹⁸

Παρατηρώντας τη δομή του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B, σκεφτήκαμε ένα πιο προφανές ρετροσυνθετικό σενάριο, το οποίο βασίζεται σε μια Diels-Alder [4+2] κυκλοπροσθήκη^{127,128} ανάμεσα στο (S)-α-φελλανδρένιο **140** και το 5-αλκυλίδενο βουτενολίδιο **143**, όπως παρατίθεται στο Σχήμα 4.8. Το σενάριο αυτό φαντάζει πιο πιθανό, καθώς σε αυτή την περίπτωση ο εξωκυκλικός διπλός δεσμός είναι φτωχός ηλεκτρονιακά αφού βρίσκεται σε συζυγία με το καρβονύλιο. Επιπλέον, είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι οι 5-μεθυλενο-2(5H)-φουρανόνες, όπως η ένωση **143**, που προτείνεται από τη δική μας ρετροσυνθετική πορεία, υφίστανται αντιδράσεις Diels-Alder με διένια αποκλειστικά στον εξωκυκλικό διπλό δεσμό.¹³³ Το βουτενολίδιο **143** είναι ένα συντακτικό ισομερές των dihydroobtusilactone A και dihydroisoobtusilactone A, το οποίο θα μπορούσε να προκύψει από τη φωτοξείδωση του 2-θειοφαινυλο-υποκατεστημένου φουρανίου **112** σύμφωνα με τη νέα μεθοδολογία σύνθεσης γ-υδροξυβουτενολιδίων που αναπτύχθηκε από τη δική μας ερευνητική ομάδα και παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.¹¹⁴ Το φουράνιο 112 θα μπορούσε να προέλθει από το μεθυλοφουράνιο 144 σε τρία συνθετικά στάδια, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως.^{113,114}



Σχήμα 4.8: Ρετροσυνθετική ανάλυση του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B.

Έτσι λοιπόν, για τη μελέτη του παραπάνω σεναρίου, ως πρώτος στόχος τέθηκε η σύνθεση του φουρανίου 112 ακολουθώντας τα στάδια που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 3. Για την ακρίβεια, αρχικά πραγματοποιήθηκε ορθο-μετάλλωση του φουρανίου 144 με επίδραση n-BuLi ακολουθούμενη από προσθήκη PhSSPh. Επόμενα βήματα αποτέλεσαν η βρωμίωση στην 3-θέση του σχηματιζόμενου θειοφαίνυλο φουρανίου, αντίδραση τρανσμετάλλωσης με n-BuLi και ακόλουθη προσθήκη δωδεκανάλης, ως ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο.¹¹⁴ Στη συνέγεια, η υδροξυλομάδα της ένωσης 112 μετασχηματίστηκε στον αντίστοιχο οξικό εστέρα 145. Σκοπός αυτής της μετατροπής ήταν η αποφυγή της πιθανής αφυδάτωσης της συγκεκριμένης υδροξυλομάδας στη συνέχεια της συνθετικής μας πορείας, καθώς στα επόμενα βήματα προοριζόταν η εισαγωγή μιας δεύτερης υδροξυλομάδας και η ακόλουθη αφυδάτωση της. Πράγματι, η φωτοξείδωση του φουρανίου 145 απέδωσε, σύμφωνα με την προαναφερθείσα μεθοδολογία, το γ-υδροξυβουτενολίδιο 146 σε απόδοση 74%, ως μείγμα δύο διαστερεομερών σε σχετική αναλογία ~55/45. Ωστόσο, το μείγμα των δύο αυτών διαστερεομερών δεν αποτέλεσε μειονέκτημα της σύνθεσης μας, αφού και τα δύο διαστερεομερή υπέστησαν αφυδάτωση με $P_2O_5^{134}$ στο αμέσως επόμενο στάδιο, παρέγοντας τη 5-μεθυλενο-2(5H)-φουρανόνη 147 σε συνολική απόδοση 64%. Η βασική υδρόλυση του εστέρα της ένωσης 147 στο επόμενο στάδιο ήταν ανεπιτυχής, αφού παρά το γεγονός ότι η αντίδραση πραγματοποιήθηκε ποσοτικά, όπως διαπιστώθηκε από τον έλεγχο αυτής με TLC, το βουτενολίδιο 143 αποδείχθηκε ιδιαίτερα ασταθές και αποσυντέθηκε ταχύτατα (Σχήμα 4.9).



Σχήμα 4.9: Προσπάθεια σύνθεσης του διενόφιλου 143.

Συνεπώς, αποφασίστηκε η συνέχιση της συνθετικής πορείας με την υδροξυλομάδα του προτεινόμενου διενόφιλου προστατευμένη ως οξικό εστέρα (ένωση 147). Η ευαισθησία αντίστοιχων ενώσεων του βουτενολιδίου 143 έχει παρατηρηθεί ξανά στο παρελθόν από την δική μας ερευνητική ομάδα, κατά τη διάρκεια της σύνθεσης των φυσικών προϊόντων Z-ascladiol και isopatulin.^{104b} Σε εκείνη τη συνθετική πορεία, το εμπόδιο αυτό ξεπεράστηκε με χρήση ενός ενζύμου λιπάσης για την πραγματοποίηση της υδρόλυσης του εστέρα. Ωστόσο, στην παρούσα περίπτωση, μια ανάλογη ενζυμικά-καταλυόμενη υδρόλυση της εστερομάδας, που προϋποθέτει την πραγματοποίηση της σε διαλύτη νερό, ήταν πρακτικά μη εφαρμόσιμη, λόγω της εξαιρετικά λιπόφιλης φύσεως της ένωσης 147.

Το επόμενο βήμα, το οποίο αποτέλεσε και στάδιο κλειδί της σύνθεσης μας, ήταν η αντίδραση κυκλοπροσθήκης DA. Το βιοσυνθετικό σενάριο που προτάθηκε από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης, προϋποθέτει τη συμμετοχή του S-(α)-(+)-φελλανδρενίου **140**, ως διένιο. Ωστόσο, εμείς ξεκινήσαμε τη μελέτη της αντίδρασης αυτής με το R-(α)-(-)-φελλανδρένιο **148**,¹³⁵ καθώς αυτό το εναντιομερές είναι εμπορικά διαθέσιμο και είναι αυτό που απαντάται στη φύση. Με μια προσεκτική ματιά στα δύο μονομερή **147** και **148** διαπιστώνεται ότι υπάρχουν πολλοί τρόποι προσέγγισης του ενός με το άλλο. Όσον αφορά το διενόφιλο **147**, είναι ευδιάκριτο ότι υπάρχουν δύο διαστερεοτοπικές επιφάνειες λόγω της ύπαρξης ασυμμετρίας στο μόριο και εκτός αυτού, το βουτενολίδιο **147** είναι ένα ρακεμικό μίγμα. Επιπλέον, αναφορικά με το διένιο **148**, υπάρχουν επίσης δύο διαστερεοτοπικές επιφάνειες λόγω της ύπαρξης ασύμμετρου κέντρου. Επιπρόσθετα, υπάρχει η ενδοκαι η εξω-προσέγγιση για καθεμία από τις επιφάνειες αυτές. Προς διευκόλυνση της μελέτης μας θεωρήσαμε ως Re επιφάνεια, τη λιγότερο παρεμποδισμένη επιφάνεια του διενίου και ως Si επιφάνεια, την περισσότερο παρεμποδισμένη επιφάνεια, δηλαδή από τη μεριά της ισοπρόπυλο ομάδας (Σχήμα 4.10). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, θα αναμέναμε το σχηματισμό 16 πιθανών διαστερεομερών προϊόντων, τα οποία και παρατίθενται στο Σχήμα 4.11.



Σχήμα 4.10: Διαστερεοτοπικές επιφάνειες του διενόφιλου 147 και του διενίου 148.





Ωστόσο, όταν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση DA ανάμεσα στο (R)-(α)φελλανδρένιο 148 και στο διενόφιλο 147, σχηματίστηκαν μόνο 4 από τα 16 πιθανά προϊόντα, δυο κύρια ενδο-προϊόντα (149a και 149b) σε ισομοριακή ποσότητα και σε σχετικό ποσοστό 76% και δυο δευτερεύοντα εξω-προϊόντα (149c και 149d), επίσης σε ισομοριακή ποσότητα και σε σχετικό ποσοστό 24% (Σχήμα 4.12). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη τολουόλιο στους 110 °C και ολοκληρώθηκε σε διάστημα 12 h. Οι βέλτιστες συνθήκες για την πραγματοποίηση της αντίδρασης προϋποθέτουν τη σχετική μοριακή αναλογία διενίου προς διενόφιλο 3-4:1 και συγκέντρωση του διενόφιλου της τάξεως 0,6 mmol/ml. Διαπιστώθηκε ότι κατά την αραίωση της συγκέντρωσης του διενόφιλου η αντίδραση είναι ανεπιτυχής, όπως επίσης και στην περίπτωση της πραγματοποίησης της αντίδρασης απουσία διαλύτη.



Σχήμα 4.12: Η αντίδραση Diels-Alder ανάμεσα στο διενόφιλο 147 και στο (R)-(α)-

φελλανδρένιο 148.



Φάσμα 4: Φάσμα ¹Η NMR του ενδο-διαστερεομερούς 149a.

Τα 4 αυτά διαστερεομερή διαχωρίστηκαν πλήρως με πολύ προσεκτική χρωματογραφία στήλης και πραγματοποιήθηκε η εξακρίβωση των δομών τους με χρήση φασματοσκοπίας 2D NMR και πειραμάτων nOe. Ενδεικτικά παρατίθεται το φάσμα του διαστερεομερούς 149a (Φάσμα 4). Τα δύο ελαφρώς πιο άπολα κύρια προϊόντα 149a και 149b παρουσίασαν ένα πανομοιότυπο ανθρακικό σκελετό αναφορικά με το δικυκλικό κομμάτι του μορίου, ενώ διέφεραν αποκλειστικά στο στερεογονικό κέντρο που φέρει την ακετόξυ-ομάδα, γεγονός που φαντάζει απολύτως λογικό, εφόσον το διενόφιλο 147 ήταν εξαρχής ρακεμικό. Το γεγονός ότι τα προϊόντα 149a και 149b αποτελούν δυο ενδο-προϊόντα, διαπιστώθηκε από τα χαρακτηριστικά σήματα nOe ανάμεσα στο ολεφινικό υδρογόνο H3' του βουτενολιδικού δακτυλίου και στο ολεφινικό υδρογόνο H6, όπως και στο βινυλικό μεθύλιο H12 στη γέφυρα του δικυκλικού τμήματος του μορίου (Σχήμα 4.13). Πιο συγκεκριμένα, ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H6 που εμφανίζεται στα 5.66 ppm, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του σήματος του ολεφινικού υδρογόνου H3' στα 6.91 ppm και του σήματος της μεθυλομάδας H12 στα 1.82 ppm. Επιπλέον, εξακριβώθηκε η σχετική στερεογημεία της ισοπροπυλο ομάδας στο δικυκλικό τμήμα της ένωσης (όπως αναγράφεται), σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά σήματα nOe (και για τα δύο προϊόντα 149a και 149b) ανάμεσα στο ολεφινικό Η6 και τα μεθύλια της ισοπροπυλο ομάδας (C10 και C11), 136 καθώς ακτινοβόληση του H6 οδήγησε επίσης σε μικρή αύξηση του σήματος της ισοπροπυλο ομάδας (Η10 και Η11) στα 0.83/0.80 ppm. Προς επιβεβαίωση της παραπάνω πληροφορίας, ακτινοβόληση των πρωτονίων της ισοπροπυλο ομάδας οδήγησε ομοίως σε αύξηση του σήματος του ολεφινικού H6 στα 5.66 ppm. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι το σπειρο-σύστημα συνδέεται, όπως παρουσιάζεται, στον C2 (και όχι στον C3), καθώς το τριτοταγές αλλυλικό υδρογόνο Η1 εμφανίζεται ως μια καθαρή διπλή της διπλής απορρόφηση, εξαιτίας της σύζευξης του με το ολεφινικό υδρογόνο H6 και το ομοαλλυλικό υδρογόνο H7 (Φάσμα 4). Αντιθέτως, το αντίστοιχο αλλυλικό υδρογόνο Η4 εμφανίζεται ως μια φαρδιά πολλαπλή απορρόφηση. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι μια συσχέτιση ΗΜΒC ανάμεσα στο υδρογόνο H6 και το σπειρο-άνθρακα C2 επιβεβαιώνει ξεκάθαρα τη θεώρηση αυτής της δομής (Φάσμα 5).



Σχήμα 4.13: Επιλεγμένα φάσματα nOe του ενδο-διαστερεομερούς 149a.



Φάσμα 5: Φάσμα HMBC του διαστερεομερούς **149a**, όπου παρατηρείται συσχέτιση ανάμεσα στο ολεφινικό H6 (5.66 ppm) και τον σπειρο-άνθρακα C2 (90.7 ppm).

Αντιστοίχως, το γεγονός ότι τα προϊόντα **149c** και **149d** αποτελούν δυο εξωπροϊόντα (Φάσμα 6), διαπιστώθηκε από την έλλειψη των χαρακτηριστικών αυτών σημάτων nOe ανάμεσα στο ολεφινικό υδρογόνο H3' του βουτενολιδικού δακτυλίου και στο ολεφινικό υδρογόνο H5, κατά την ακτινοβόληση του H5 που εμφανίζει απορρόφηση στα 5.75 ppm (Σχήμα 4.14). Επιπλέον, η επιβεβαίωση ότι το σπειροσύστημα συνδέεται στον C2 (και όχι στον C3) και στην περίπτωση των εξωπροϊόντων, προήλθε από την έλλειψη συσχέτισης HMBC ανάμεσα στο ολεφινικό H5 και στο σπειρο-άνθρακα C2 (Φάσμα 7). Επιπρόσθετα, η σχετική θέση της ισοπροπυλο ομάδας στα εξω-προϊόντα διαπιστώθηκε από ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H5, η οποία οδήγησε στην αύξηση του σήματος της ισοπροπυλο ομάδας στα 0.82/0.83 ppm. Όσον αφορά τα δύο εξω-προϊόντα **149c** και **149d**, παρατηρώντας τη δομή τους είναι ευδιάκριτο το γεγονός ότι δε σχετίζονται άμεσα με τη δομή του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B και για αυτό το λόγο δεν ασχοληθήκαμε περαιτέρω με αυτά.



Σχήμα 4.14: Επιλεγμένο πείραμα nOe για τα έξω-προϊόντα 149c και 149d.



Φάσμα 7: Φάσμα HMBC του λιγότερο πολικού ανάμεσα στα έξω-διαστερεομερή **149c** και **149d**, όπου δεν παρατηρείται καμία συσχέτιση ανάμεσα στο ολεφινικό H5 (5.75 ppm) και το σπειρο-άνθρακα C2 (91.2 ppm).

Επόμενο στάδιο της συνθετικής μας πορείας αποτέλεσε η υδρόλυση της οξικής εστερομάδας για κάθε ένα από τα δυο κύρια ενδο-διαστερεομερή **149a** και **149b**, η οποία πραγματοποιήθηκε με προσθήκη K₂CO₃ σε διαλύτη MeOH, αποδίδοντας τα προϊόντα **150a** και **150b**, αντιστοίχως (Σχήμα 4.15). Ακολούθησε η σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων των δύο διαστερεομερών **150a** και **150b** 2) με τα αντίστοιχα του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B. Προς μεγάλη μας ευχαρίστηση, τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H και κυρίως ¹³C NMR του διαστερεομερούς **150a** βρίσκονταν σε πλήρη ταύτιση με αυτά του φυσικού προϊόντος. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα φάσματα ¹H NMR των yaoshanenolide A και B στη δημοσίευση της απομόνωσης¹¹⁸ δεν είναι βαθμονομημένα στην τιμή 7.26 ppm για το CHCl₃. Επιπρόσθετα, η τιμή της οπτικής στροφής του **150a** ([a]_D = +17.0, c= 0.6 σε CHCl₃) βρέθηκε πολύ κοντά στη τιμή της οπτικής στροφής του φυσικού προϊόντος που αναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης ([a]_D = +19.6, c= 0.48 σε CHCl₃).



Σχήμα 4.15: Αντίδραση αποπροστασίας των δυο διαχωρισμένων διαστερεομερών **149a** και **149b** με αποτέλεσμα την ταυτοποίηση του **150a** ως το φυσικό προϊόν.

Αντιθέτως, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του διαστερεομερούς **150b**, αν και παραπλήσια, δεν ταυτίζονταν πλήρως με αυτά του φυσικού προϊόντος και επιπλέον, η τιμή της οπτικής του στροφής ($[a]_D = +33.0$, c= 0.6 σε CHCl₃) παρουσίαζε σημαντική διαφοροποίηση από αυτή του φυσικού προϊόντος. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα ότι στη βιοσύνθεση του yaoshanenolide B λαμβάνει μέρος το (R)-(α)-φελλανδρένιο και όχι το (S)-εναντιομερές του, όπως είχε προταθεί από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης, μιας και η οπτική στροφή του φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε, όσο και αυτή του φυσικού προϊόντος το (R)-(α)-φελλανδρένιο δαι αυτή του φυσικού προϊόντος το (R)-(α)-φελλανδρένιο βαι αυτή του φυσικού προϊόντος που απομονώθηκε, όσο και αυτή του φυσικού προϊόντος που συντέθηκε χρησιμοποιώντας το (R)-(α)-φελλανδρένιο έχουν θετικό πρόσημο. Στην περίπτωση της αντίδρασης DA με το (S)-(α)-φελλανδρένιο, θα είχαν σχηματιστεί οι εναντιομερείς μορφές των παραπάνω

διαστερεομερικών προϊόντων **150a,b**, οι οπτικές στροφές των οποίων θα είχαν αρνητικό πρόσημο (Σχήμα 4.16).



Σχήμα 4.16: Απόρριψη συμμετοχής του S-(α)-φελλανδρενίου στη βιοσύνθεση του yaoshanenolide B.



Σχήμα 4.17: Σύνθεση (R) και (S)-MPA εστέρων των διαστερεομερών **150a,b** και ανάλυση ¹H NMR για τον προσδιορισμό της απόλυτης στερεοχημείας του C-1".

Ο προσδιορισμός της απόλυτης στερεοχημείας στον άνθρακα που φέρει την υδροξυλομάδα στα δύο διαστερεομερή **150a** και **150b** πραγματοποιήθηκε με σύνθεση

των MPA εστέρων για καθένα από τα δύο διαστερεομερή και με την σύγκριση των φασμάτων ¹H NMR για κάθε ζεύγος των διαστερεομερικών εστέρων.¹³⁷ Πιο συγκεκριμένα, η υδροξυλομάδα του διαστερεομερούς **150a** εστεροποιήθηκε με τα εναντιομερή (R) και (S) του α-μεθοξυφαινυλοξικού οξέος (MPA), αποδίδοντας τα προϊόντα **151a** και **151b** όπως παρατίθεται στο Σχήμα 4.17. Η ίδια μεθοδολογία εφαρμόστηκε και για το διαστερεομερές **150b** αποδίδοντας τους εστέρες **151c** και **151d**. Αναλυτικότερα, στο προϊόν **150a** προσδιορίστηκε ότι ο C-1" έχει (S) διαμόρφωση, καθώς η διαφορά των χημικών μετατοπίσεων Δδ_H (δ_S-δ_R) των δύο διαστερεομερών εστέρων **151a** και **151b** ήταν αρνητική για το ολεφινικό H3' (-0.71 ppm) και το ολεφινικό H6 (-0.16 ppm). Αντίστοιχα, στο προϊόν **150b** προσδιορίστηκε ότι ο C-1" έχει (R) διαμόρφωση γιατί η αντίστοιχη διαφορά των χημικών μετατοπίσεων Δδ_H (δ_S-δ_R) των εστέρων **151c** και **151d** ήταν θετική για το ολεφινικό H3' (+0.60 ppm) και το ολεφινικό H6 (+0.17 ppm). Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την προτεινόμενη στερεοχημική διαμόρφωση της υδροξυλομάδας, ως (S) από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης.



Φάσμα 8: Φάσμα ¹Η NMR του διαστερεομερούς **150a** που ταυτίζεται με το φυσικό προϊόν (+)-yaoshanenolide B.



Πίνακας 2: Σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων ¹³C NMR ανάμεσα στο συνθετικό και στο φυσικό yaoshanenolide B.

ΟН 11 12" 10" 8" 6" 4" 2' 0 5' (+)-yaoshanenolide B (revised structure)

Position	¹³ C NMR (synthetic)	¹³ C NMR (isolated)
1	43.4	43.4
2 (2')	90.7	90.7
3	31.1	31.1
4	36.3	36.3
5	145.4	145.4
6	120.5	120.5
7	39.7	39.7
8	33.7	33.8
9	32.8	32.9
10	20.9	20.9
11	20.2	20.2
12	19.9	19.9
3'	154.3	154.3
4'	132.9	132.9
5'	172.8	172.9
1″	67.0	67.1
2''	35.5	35.5
3''	25.4	25.4
4"-11"	31.9, 29.6, 29.6, 29.5,	31.9, 29.6 (2C), 29.5
	29.5, 29.3, 29.3, 22.7	(2C), 29.3 (2C), 22.7
12″	14.1	14.1

4.4 Επεξήγηση της εκλεκτικότητας της αντίδρασης Diels-Alder στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide B

Όσον αφορά την εξαιρετική εκλεκτικότητα της αντίδρασης DA στη σύνθεση του yaoshanenolide B, λάβαμε σημαντικές πληροφορίες, εξετάζοντας τις μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν σε όλα τα πιθανά προϊόντα που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Στα Σχήματα 4.18α και 4.18β παρατίθενται οι μεταβατικές καταστάσεις για τα 8 πιθανά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκύψουν από το (S)εναντιομερές του διενόφιλου 147. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούμε ότι θα ήταν δυνατό να προκύψουν 2 ένδο- και 2 έξω-προϊόντα από την προσέγγιση της Si ή της Re επιφάνειας του (S)-διενόφιλου 147 από τη λιγότερο συνωστισμένη επιφάνεια Re του διενίου 148 (Σχήμα 4.18α).



Σχήμα 4.18.α: Οι πιθανές μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης DA ανάμεσα στο (S)-διενόφιλο 147 και τη λιγότερο συνωστισμένη επιφάνεια Re του (R)-(α)φελλανδρενίου.

Στη μεταβατική κατάσταση **TSa** που οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος **149a**, δηλαδή τον οξικό εστέρα του φυσικού προϊόντος, στην οποία η Si επιφάνεια του διπλού δεσμού του διενόφιλου προσεγγίζει τη λιγότερο παρεμποδισμένη επιφάνεια Re του διενίου με μια ενδο-προσέγγιση. δεν εμφανίζεται καμία αποσταθεροποιητική στερεοχημική αλληλεπίδραση. Οποιαδήποτε άλλη μεταβατική κατάσταση και αν εξετάσουμε, θα διαπιστώσουμε ότι εμφανίζονται στερεοχημικές παρεμποδίσεις ανάμεσα στο βινυλικό μεθύλιο, ή την ισοπροπυλο ομάδα του (α)φελλανδρενίου και την ακετόζυ μακριά ανθρακική αλυσίδα του βουτενολιδίου. Για παράδειγμα, η ενδο μεταβατική κατάσταση **TSb**, η οποία αφορά στην προσέγγιση της λιγότερο παρεμποδισμένης Re επιφάνειας του διενίου από τη Re επιφάνεια του διενόφιλου, εμφανίζει στερεοχημική αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μεθύλιο του διενίου και την μακριά ανθρακική αλυσίδα του διενόφιλου ή την ακετόξυ ομάδα, αυξάνοντας την ενέργεια σχηματισμού του προϊόντος **149e**.

Οι ίδιοι στερεοχημικοί παράγοντες καθορίζουν και τον πιθανό σχηματισμό των εξω-προϊόντων, καθιστώντας δυνατό το σχηματισμό του εξω-προϊόντος 149c μέσω της μεταβατικής κατάστασης TSc και όγι του εξω-προϊόντος 149f. Αναλυτικότερα, στη μεταβατική κατάσταση TSc πραγματοποιείται μια εξωπροσέγγιση της λιγότερο παρεμποδισμένης επιφάνειας Re του διενίου από τη Si επιφάνεια του διενόφιλου, οδηγώντας στο σχηματισμό του 149c. Από την άλλη μεριά, μια εξω-προσέγγιση στη Re επιφάνεια του διενόφιλου θα απέδιδε το 149f, το οποίο όμως δε σχηματίζεται, όπως αποδεικνύεται από την έλλειψη συσχέτισης ΗΜΒC ανάμεσα στο ολεφινικό υδρογόνο H5 και στον άνθρακα C2 (Φάσμα 7). Παρόμοιες μεταβατικές καταστάσεις μπορούν να γραφούν και για το (R)εναντιομερές του διενόφιλου σχηματίζοντας τα ενδο και εξω-διαστερεομερή 149b και **149d** καθώς το στερεογονικό κέντρο στον C_1'' που φέρει την οξική ομάδα δε φαίνεται να επηρεάζει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης, όπως αποδείχθηκε από τη μελέτη των μεταβατικών καταστάσεων. Στο Σχήμα 4.18b παρατίθενται οι μεταβατικές καταστάσεις για τις 2 ενδο- και 2 εξω-προσεγγίσεις του (S)-διενόφιλου 147 στην περισσότερο συνωστισμένη επιφάνεια Si του διενίου, οι οποίες τελικά δεν οδηγούν στο σχηματισμό των προϊόντων 149g-j, εξαιτίας περισσότερων και ισχυρότερων στερεοχημικών παρεμποδίσεων από αυτές που σχολιάστηκαν παραπάνω.



Σχήμα 4.18.β: Οι πιθανές μεταβατικές καταστάσεις της αντίδρασης Diels-Alder ανάμεσα στο (S)-διενόφιλο 147 και την περισσότερο παρεμποδισμένη επιφάνεια Si του (R)-(α)-φελλανδρενίου.

4.5 Σύνοψη

Συνοψίζοντας, επιτεύχθηκε η πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)yaoshanenolide B, η οποία μάλιστα οδήγησε στην αναθεώρηση της δομής του.¹³⁸ Διαπιστώθηκε ότι η πραγματική δομή του φυσικού προϊόντος ήταν ένα διαστερεομερές (στο στερεογονικό κέντρο του C7) της αρχικά προταθείσας δομής από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης (Σχήμα 4.17). Επιπρόσθετα μέσω της ολοκλήρωσης της συνθετικής μας πορείας αποδείχθηκε ότι στη βιοσύνθεση του yaoshanenolide B εμπλέκεται το (R)-(α)-φελλανδρένιο και όχι το (S)-εναντιομερές του, όπως επίσης είχε προταθεί από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης.



Σχήμα 4.17: Αναθεώρηση της δομής του φυσικού προϊόντος yaoshanenolide Β μέσω της ολικής σύνθεσης του.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Όργανα, διατάξεις και γενικές πειραματικές τεχνικές

Τα φάσματα ¹H NMR, ¹³C NMR, nOe και 2D NMR (COSY, HMBC, HSQC) ελήφθησαν σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl₃), σε φασματόμετρα 300 και 500 MHz της εταιρίας Bruker.

Ο έλεγχος της πορείας των αντιδράσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιώντας πλακίδια επικαλυμμένα με SiO₂. Η βαφή των πλακιδίων έγινε είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού οξέος, είτε με όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος/θειικού δημητρίου (IV) και θέρμανση. Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με άνυδρο MgSO₄, ενώ η απόσταξη των διαλυτών έγινε με τη βοήθεια περιστροφικού αποστακτήρα κενού.

Ο διαχωρισμός και καθαρισμός των προϊόντων των αντιδράσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης (flash column chromatography) χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60 SDS, 230-400 mesh ASTM).

Η ξήρανση Et₂O και THF πραγματοποιήθηκε με απόσταξη από Na υπό αδρανή ατμόσφαιρα, παρουσία βενζοφαινόνης ως δείκτη, ενώ το DMF αποστάχθηκε παρουσία CaH₂ και διατηρήθηκε σε μοριακά κόσκινα (MS) 3Å. Για την ξήρανση των DCM και DCE πραγματοποιήθηκε είτε απόσταξη παρουσία P₂O₅, είτε αργό πέρασμα από στήλη χρωματογραφίας με υλικό πλήρωσης SiO₂ και στη συνέχεια διατήρηση σε μοριακά κόσκινα (MS) 3Å. Η ίδια διαδικασία εφαρμόστηκε και για την ξήρανση του βενζολίου και του τολουολίου. Τα αντιδραστήρια προμηθεύτηκαν από τις εταιρίες Aldrich, Fluka, και Merck.

Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: $s = a \pi \lambda \dot{\eta}$ (singlet), $d = \delta i \pi \lambda \dot{\eta}$ (doublet), $t = \tau \rho i \pi \lambda \dot{\eta}$ (triplet), $q = \tau \epsilon \tau \rho a \pi \lambda \dot{\eta}$ (quartet), $m = \pi o \lambda \lambda a \pi \lambda \dot{\eta}$ (multiplet), $br = \epsilon \upsilon \rho \epsilon i a$ (broad).

5.2 Σύνθεση υποστρωμάτων

1-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-one (82)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το εμπορικά διαθέσιμο διμερές της διυδροξυ-κετόνης **81** (2.7 gr, 15.0 mmol) και 10 mL άνυδρου DMF. Στη συνέχεια, προστίθεται το ιμιδαζόλιο (510 mg, 7.5 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και ακολουθεί η στάγδην προσθήκη του tert-βουτυλοδιφαινυλοσίλυλο χλωριδίου (1.4 mL, 5.0 mmol) σε ισόποσες δόσεις των 0.3 mL ανά 2.5 ώρες. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης προστίθεται EtOAc (30 mL) και το προϊόν ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με H₂O. Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 20:1→5:1) σε συνολική απόδοση 85%. ¹H NMR (500 MHz,CDCl₃): 7.63-7.62 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.10 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 210.3, 135.42, 132.0, 130.2, 128.0, 68.3, 66.7, 26.7, 19.2 ppm.

2-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)pent-3-yne-1,2-diol (83)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετούνται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, διάλυμα του εμπορικά διαθέσιμου προπυνυλομαγνήσιο βρωμιδίου (18.7 mL, 0.5 M σε THF, 9.35 mmol) και 15 mL άνυδρου THF στους 0 °C. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη της ένωσης **82** (1.4 gr, 4.25 mmol) διαλυμένης σε 5 mL άνυδρου THF στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το διάλυμα αραιώνεται με Et₂O (30 mL) και εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl. Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν

83 απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 5:1→2:1) σε συνολική απόδοση 85%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.70-7.67 (m, 4H), 7.74-7.38 (m, 6H), 3.80 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.10 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 135.6, 135.5, 132.7, 132.6, 129.9, 129.8, 127.8, 127.7, 82.4, 78.3, 71.3, 68.1, 67.0, 26.8, 19.3, 3.6 ppm.

tert-Butyl((5-methylfuran-3-yl)methoxy)diphenylsilane (84)



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται η διόλη 83 (1.3 gr, 3.61 mmol) διαλυμένη σε 16 mL εξανίου και έπειτα προστίθεται ο καταλύτης AgNO₃ (61.3 mg, 0.36 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 3 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια πραγματοποιείται διήθηση του διαλύματος της αντίδρασης από ένα λεπτό στρώμα silica gel και ακολουθούν αρκετές εκπλύσεις με Et₂O. Ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το φουράνιο 84 απομονώνεται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 89%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.72-7.71 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.09 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 152.5, 137.4, 135.6, 133.6, 129.6, 127.7, 126.1, 105.6, 58.4, 26.8, 19.2, 13.6 ppm.

✤ (5-Methylfuran-3-yl)methanol (85)



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται το φουράνιο **84** διαλυμένο σε 15 mL άνυδρου THF. Έπειτα προστίθεται διάλυμα τετραβουτυλοαμμωνιακού φθοριδίου (TBAF) (3.47 mL, 1M σε THF) στους 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 1.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια το διάλυμα αραιώνεται με διαλύτη EtOAc (15 mL) και εκχυλίζεται με H_2O . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με
απόσταξη υπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν **85** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1→2:1) σε συνολική απόδοση 92%.

¹H NMR (500 MHz,CDCl₃): 7.26 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.27 (d, J = 0.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 153.2, 138.1, 126.0, 105.8, 56.9, 13.5 ppm.

✤ (5-Methylfuran-3-yl)methanamine (80)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, η φουρανόλη 85 (216 mg, 1.93 mmol) διαλυμένη σε 4 mL άνυδρο τολουόλιο. Στη συνέχεια προστίθεται το διφαινυλοφωσφόρυλο αζίδιο (DPPA) (636 2.31 mg, mmol) και 1,8διαζαδικυκλο[5.8.0]-εντεκ-7-ένιο (DBU) (345 μL, 2.31 mmol) στους 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 12 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης το διάλυμα αραιώνεται με Et2O και εκχυλίζεται αρχικά με H2O και στη συνέχεια με διάλυμα HCl 5%. Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται προσεκτικά με απόσταξη υπό κενό, διότι το υπόστρωμα είναι πτητικό. Το επιθυμητό προϊόν 86 απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης εξάνιο σε συνολική απόδοση 89%.

¹H NMR της ένωσης **86** (500 MHz, CDCl₃): 7.30 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.29 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 153.6, 139.0, 127.7, 106.1, 45.9, 13.5 ppm.

Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το LiAlH₄ (60 mg, 1.58 mmol) και 4 mL άνυδρου THF. Στη συνέχεια προστίθεται το αζίδιο **86** (235 mg, 1.71 mmol) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρο THF στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται στάγδην διάλυμα άλατος Rochelle και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για άλλη 1 ώρα στους 0 °C. Έπειτα το διάλυμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με ΕtOAc και στη συνέχεια η οργανική στοιβάδα εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα

NaCl. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν **80** απομονώνεται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 92%.

¹H NMR της ένωσης **80** (500 MHz, CDCl₃): 7.15 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 152.8, 136.8, 127.9, 105.7, 37.2, 13.5 ppm.

 (S)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl(1-(((5-methylfuran-3-yl)methyl)amino)-1oxopropan-2-yl)carbamate (79)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, η εμπορικά διαθέσιμη Fmocπροστατευμένη L-αλανίνη (490 mg, 1.58 mmol) διαλυμένη σε 3 mL άνυδρο διχλωρομεθάνιο. Στη συνέχεια προστίθενται το DCC (325 mg, 1.58 mmol) και 4-DMAP (231 mg, 1.58 mmol) στους 0 °C και το διάλυμα της αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 20 λεπτά. Έπειτα προστίθενται η αμίνη **80** (175 mg, 1.58 mmol) διαλυμένη σε 3 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου και η αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 20 λεπτά. Έπειτα προστίθενται η αμίνη **80** (175 mg, 1.58 mmol) διαλυμένη σε 3 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου και η αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν, ο διαλύτης της αντίδρασης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε διαλύτη EtOAc. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται διήθηση του διαλύματος και ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και συπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν **79** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1→5:1) σε συνολική απόδοση 87%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.76-7.56 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H) 7.15 (s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.37 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.1, 156.0, 153.2, 143.7, 141.3, 138.1, 127.7, 127.1, 125.0, 122.5, 120.0, 106.0, 67.0, 50.5, 47.1, 34.7, 18.6, 13.4 ppm.

(9H-Fluoren-9-yl)methyl((S)-1-((((3R,[6S,R],7aS)-7a-methyl-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-6-yl)methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate



Σε φιαλίδιο αντίδρασης τοποθετείται το αμίδιο 79 (555 mgr, 1.37 mmol) διαλυμένο mL MeOH και στη συνέχεια προστίθεται καταλυτική ποσότητα σε 8 φωτοευαισθητοποιητή rose bengal (10^{-4} M). Το διάλυμα ακτινοβολείται με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 0 °C με συνεχή ροή O_2 διερχόμενου μέσα στο διάλυμα. Η κατανάλωση του αντιδρώντος πραγματοποιείται μετά από 5 λεπτά ακτινοβόλησης σύμφωνα με το TLC της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και προστατευμένη από το φως με φύλλο αλουμινίου. Έπειτα, προστίθεται περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (400 μL, 5.49 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 45 λεπτά. Κατόπιν, προστίθεται η (R)-φαινυλογλυκινόλη (169 mg, 1.23 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεγή ανάδευση για ακόμα 1 ώρα. Ακολούθως, ο διαλύτης της αντίδρασης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 8 mL διγλωρομεθάνιο. Στη συνέγεια, προστίθεται τριφθοροοξικό οξύ (52 μL, 0.69 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και μετά προστίθεται ισομοριακή ποσότητα Et₃N (96 μL, 0.686 mmol) για την εξουδετέρωση του οξέος. Έπειτα, ο διαλύτης της αντίδρασης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και για την απομόνωση των δυο διαστερεομερών αμιδίων 95a και 95b πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1→1:1→ οξικός αιθυλεστέρας). Το ελαφρώς λιγότερο πολικό διαστερεομερές 95a απομονώνεται επιτυχώς, ενώ το 95b απομονώνεται ως μείγμα με το άλλο διαστερεομερές σε αναλογία 2:1 (95b:95a). Η συνολική απόδοση της αντίδρασης και για τα δυο διαστερεομερή αμίδια είναι 55%. ¹H NMR για το **95a** (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.40-

7.21 (m, 10H), 7.19 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.11 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J_1 = 8.0, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.42 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 =

13.0 Hz, 1H), 2.01 (t, *J*= 13.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (br s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 178.7, 172.5, 155.8, 143.9, 141.2, 139.2, 128.8, 127.7, 127.6, 127.0, 125.5, 125.1, 120.0, 98.4, 73.4, 67.0, 57.2, 50.6, 47.1, 44.5, 39.1, 23.9, 19.1 ppm.

¹H NMR για το **95b** (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.40-7.21 (m, 10H), 7.19 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.11 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J_I = 8.0, J_2 = 8.5 Hz, 1H)), 4.39 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (dd, J_I = 8.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.42 (dd, J_I = 8.5 Hz, J_2 = 13.0 Hz, 1H), 2.01 (t, J= 13.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (br s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 181.4, 172.4, 155.9, 143.7, 141.2, 140.0, 128.8, 127.7, 127.6, 127.5, 125.3, 125.1, 120.0, 99.4, 73.4, 67.0, 58.5, 50.6, 47.1, 44.1, 39.0, 23.4, 18.8 ppm.

 (S)-2-Amino-N-(((3R,6S,7aS)-7a-methyl-5-oxo-3phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-6-yl)methyl)propanamide (78a)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται το αμίδιο **95a** (200 mg, 0.37 mmol) διαλυμένο σε 2 mL διχλωρομεθανίου. Στη συνέχεια προστίθεται 10% v/v tert-βουτυλαμίνη (200 μL) και αιθανοθειόλη (27 μL, 0.37 mmol). Η φιάλη σφραγίζεται καλά και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 12 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το υπόλειμμα ξεπλένεται αρκετές φορές με διαλύτη εξάνιο. Τα άπολα παραπροϊόντα διαλύονται στο εξάνιο και απομακρύνονται, ενώ στη σφαιρική φιάλη παραμένει καθαρό το επιθυμητό προϊόν **78a**.

¹H NMR (500 MHz,CDCl₃): 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 5.13 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J_I = 8.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H) 3.18 (m, 1H), 3.0-2.9 (br s, 2H), 2.46 (dd, J_I = 13.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 13 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 178.7, 139.4, 128.8, 127.6, 125.6, 98.4, 73.4, 57.3, 50.5, 44.6, 39.2, 38.8, 24.0, 21.0 ppm.

Η ίδια πειραματική διαδικασία ακολουθείται και για το μείγμα του **95a,b** αποδίδοντας το μείγμα **78a,b**.

¹H NMR για το **78b** (500 MHz,CDCl₃): 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 5.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J_I = 8.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H) 2.93-2.87 (m, 1H), 2.87-2.67 (brs, 2H), 2.56 (dd, $J_I = 13.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.07 (t, J = 13 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 181.3, 140.1, 128.7, 127.4, 125.3, 98.4, 72.4, 58.2, 50.5, 44.6, 40.7, 36.1, 24.9, 21.4 ppm.

Σύνθεση 2-θειοφαίνυλο-υποκατεστημένων φουρανίων

Σύνθεση των υποστρωμάτων 100-103



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το εκάστοτε εμπορικά διαθέσιμο κατάλληλα υποκατεστημένο φουράνιο (10-1 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο THF (30-4 ml). Στη συνέχεια προστίθενται στους 0 °C 1.2 ισοδύναμα n-BuLi (C = 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στους 0 °C 1 ισοδύναμο διφαινυλοδισουλφιδίου (10-1 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο THF και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται H₂O και το εκάστοτε προϊόν (100-103, 115) ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με Et₂O. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό.

2-Methyl-5-(phenylthio)furan (100)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.27-7.22 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.08 (dq, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H); ¹³C NMR

(125 MHz, CDCl₃): 156.8, 140.2, 137.0, 129.0 (2C), 127.0 (2C), 126.0, 121.2, 108.1, 14.1.

2-Ethyl-5-(phenylthio)furan (101)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 162.4, 140.0, 137.2, 129.0 (2C), 126.9 (2C), 126.0, 121.0, 106.5, 21.8, 11.9; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₂OS+H, 205.0687; Found 205.0679.

2,3-Dimethyl-5-(phenylthio)furan (102)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.55 (br s, 1H), 2.24 (br s, 3H), 1.96 (br s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 152.3, 138.5, 137.2, 128.9 (2C), 126.9 (2C), 125.9, 123.3, 116.5, 11.8, 9.8; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₂H₁₂OS+H, 205.0687; Found 205.0679.

✤ (R)-3,6-Dimethyl-2-(phenylthio)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (103)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 2.69 (dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.19 (dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 154.2, 137.8, 135.7, 129.5, 128.9 (2C), 126.4 (2C), 125.6, 119.2, 31.5, 31.0, 29.4, 21.4, 20.2, 9.3; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₈OS+H, 259.1157; Found 259.1149.

✤ 2-(Phenylthio)furan (115)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.59 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.76 (m, 1H), 6.49 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 146.5, 142.9, 136.3, 129.0 (2C), 127.4 (2C), 126.3, 119.5, 111.8.

Σύνθεση του φουρανίου 116



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο **115** (1 g, 5,67 mmol) διαλυμένο σε 15 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου. Έπειτα στους 0 °C προστίθεται 1 ισοδύναμο NBS (1 g, 5,67 mmol) και η αντίδραση αφήνεται για 1 ώρα υπό συνεχή ανάδευση. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται αρχικά H₂O και στη συνέχεια, κορεσμένο διάλυμα NaCl και το προϊόν **116** ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με διχλωρομεθάνιο. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 75%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30-7.19 (m, 5H), 6.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 145.2, 135.5, 129.2 (2C), 127.8 (2C), 126.7, 125.3, 122.3, 113.7; MS (EI): 256 (M⁺, 22%), 254 (M⁺, 22%), 175 (42%), 147 (100%).

Σύνθεση των υποστρωμάτων 104-106



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο **116** (250 mg, 1 mmol)

διαλυμένο σε 4 mL άνυδρου THF. Στη συνέχεια προστίθενται στους -78 °C 1.2 ισοδύναμα n-BuLi (C = 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στους -78 °C 1.5 ισοδύναμα από το εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο (βενζυλοχλωρίδιο για το 104, βουτανάλη για το 105, χλωροφορμικός αιθυλεστέρας για το 106) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρου THF και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται H₂O και το εκάστοτε προϊόν (104-106) ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με EtOAc. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται κάθε φορά με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας).

✤ 2-Benzyl-5-(phenylthio)furan (104)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.71 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.03 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 159.2, 141.1, 137.3, 136.8, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.0 (2C), 126.6, 126.0, 120.9, 108.7, 34.9; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₇H₁₄OS+H, 267.0844; Found 267.0836.

✤ 1-(5-(Phenylthio)furan-2-yl)butan-1-ol (105)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.29-7.13 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 161.3, 141.9, 136.4, 129.0 (2C), 127.2 (2C), 126.2, 120.5, 107.8, 67.7, 37.5, 18.6, 13.8; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆O₂S+H-H₂O, 231.0844; Found 231.0845.

Ethyl 5-(phenylthio)furan-2-carboxylate (106)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.29-7.21 (m, 5H), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.0, 149.4, 147.2, 133.7, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.3, 119.0, 118.9, 61.1, 14.2; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₂O₃S+H, 249.0585; Found 249.0580.

Σύνθεση του φουρανίου 107



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο 116 (250 mg, 1 mmol) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρου THF. Στη συνέχεια προστίθενται στους -78 °C 1.2 ισοδύναμα n-BuLi (C = 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στους -78 °C 1 ισοδύναμο παραφορμαλδεύδης (1.5 mmol) διαλυμένη σε 4 mL άνυδρου THF και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται Η₂Ο και το προϊόν 117 ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με EtOAc. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO4 και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες πετρελαϊκός έκλουσης: αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1-5:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28-7.13 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 158.1, 143.0, 136.0, 129.1 (2C), 127.6 (2C), 126.4, 120.5, 109.7, 57.7.

Έπειτα, σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, η αλκοόλη **117** (180 mg, 0.9 mmol) διαλυμένη σε 2 mL άνυδρου οξικού αιθυλεστέρα. Στη συνέχεια προστίθενται 2 ισοδύναμα K₂CO₃ (240 mg, 1.74 mmol), καταλυτική ποσότητα 4-

DMAP και 1.2 ισοδύναμα οξικού ανυδρίτη (99 μL, 1 mmol) στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 20 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το διάλυμα αραιώνεται με EtOAc και εκχυλίζεται αρχικά με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Ακολούθως, η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 30:1-10:1) σε συνολική απόδοση 67% και για τα δύο στάδια.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.27-7.14 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.5, 153.4, 144.1, 135.7, 129.1 (2C), 127.9 (2C), 126.5, 120.2, 112.2, 58.1, 20.8; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₂O₃S+H, 249.0585; Found 249.0580.

Σύνθεση του φουρανίου 108



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο **100** (1 g, 5,67 mmol) διαλυμένο σε 15 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου. Έπειτα στους 0 °C προστίθεται 1 ισοδύναμο NBS (1 g, 5,67 mmol) και η αντίδραση αφήνεται για 1 ώρα υπό συνεχή ανάδευση. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται αρχικά H₂O και στη συνέχεια, κορεσμένο διάλυμα NaCl και το προϊόν **108** ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με διχλωρομεθάνιο. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 73%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 1.66 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 156.7, 140.0, 135.3, 129.1 (2C), 127.8 (2C), 126.6, 111.8, 111.7, 14.2.

Σύνθεση των υποστρωμάτων 109, 111, 112, 114



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο 108 (250 mg, 1.5 mmol) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρου THF. Στη συνέχεια προστίθενται στους -78 °C 1.2 ισοδύναμα n-BuLi (C = 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στους -78 °C 1 ισοδύναμο από το εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο (μεθυλοϊωδίδιο για το 109. διφαίνυλο δισουλφίδιο για το 111. δωδεκανάλη για το 112. διμεθυλοφαινυλοχλωροσιλάνιο για το 114) (1.5 mmol) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρου THF και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται Η2Ο και το εκάστοτε προϊόν (109, 111, 112, 114) ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με EtOAc. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται κάθε φορά με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας).

✤ 3,5-Dimethyl-2-(phenylthio)furan (109)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25-7.08 (m, 5H), 6.04 (br s, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.11 (br s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.6, 137.5, 136.2, 131.0, 128.9 (2C), 126.3 (2C), 125.6, 110.2, 14.0, 11.1; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₂H₁₂OS+H, 205.0687; Found 205.0679



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31-7.17 (m, 10H), 6.08 (br s, 1H), 2.31 (br s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 156.6, 143.0, 135.6, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 128.2, 126.5, 126.4, 125.6, 111.7, 14.1; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for $C_{17}H_{14}OS_2$ +H, 299.0564; Found 299.0555.

1-(5-Methyl-2-(phenylthio)furan-3-yl)dodecan-1-ol (112)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.18 (br s, 1H), 4.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.35-1.16 (m, 18H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 156.5, 137.6, 137.0, 136.6, 129.0 (2C), 126.9 (2C), 126.1, 106.3, 67.1, 37.5, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 25.6, 22.7, 14.1, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₄O₂S+H-H₂O, 357.2252; Found 357.2260.

Dimethyl(5-methyl-2-(phenylthio)furan-3-yl)(phenyl)silane (114)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 5.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.51 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.3, 145.2, 137.9, 137.3, 133.9 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.6, 127.7 (2C), 126.8 (2C), 125.8, 113.1, 13.7, -2.1; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₀OSSi+H, 325.1082; Found 325.1087.

Σύνθεση του υποστρώματος 110



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο **112** (250 mg, 0.67 mmol) διαλυμένο σε 6 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου. Στη συνέχεια προστίθεται στους 0 °C Et₃SiH (425 μL, 2.67 mmol) και BF₃/Et₂O (168 μL, 1.34 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας της αντίδρασης προστίθεται διάλυμα της αντίδρασης εκχυλίζεται αρκετές φορές με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃. Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό σε συνολική απόδοση 64%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.03 (br s, 1H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (br s, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 18H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.7, 137.8, 135.9, 135.8, 128.9 (2C), 126.3 (2C), 125.6, 109.0, 31.9, 30.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.7, 22.7, 14.1, 14.1; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₄OS+H, 359.2409; Found 359.2412.

Σύνθεση του υποστρώματος 113



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το φουράνιο **108** (100 mg, 0.4 mmol) διαλυμένο σε 2 mL άνυδρου THF. Στη συνέχεια προστίθενται στους -78 °C 1.2 ισοδύναμα n-BuLi (C = 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστίθεται στους -78 °C η βουτυραλδεΰδη διαλυμένη σε 4 mL άνυδρου THF και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται H₂O και το προϊόν ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με EtOAc. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1→5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.26-7.10 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 4.78 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.5, 137.6, 136.9, 136.5, 129.1 (2C), 126.8 (2C), 126.1, 106.3, 66.8, 39.6, 18.8, 14.1, 13.8.

Στη συνέχεια, το προϊόν της αλκοόλης (75 mg, 0.28 mmol) τοποθετείται σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, διαλυμένη σε 2 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου. Έπειτα προστίθεται η Et₃N (117 µL, 0.85 mmol), καταλυτική ποσότητα 4-DMAP και το pβρωμοβενζόυλο χλωρίδιο (123 mg, 0.56 mmol) διαλυμένο σε 1 mL άνυδρου διχλωρομεθανίου και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 12 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται H₂O και το προϊόν ανακτάται μέσω εκχυλίσεων με διχλωρομεθάνιο. Ακολούθως, πραγματοποιείται ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 40:1) σε συνολική απόδοση και για τα δύο στάδια 64%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24-7.07 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 6.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.9, 156.4, 138.0, 136.4, 133.4, 131.6 (2C), 131.1 (2C), 129.3, 128.9 (2C), 127.9, 127.2 (2C), 126.1, 106.9, 70.1, 37.2, 18.6, 14.1, 13.7; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉BrO₃S+H-*p*-bromobenzoic acid, 245.1000; Found 245.0997.

Σύνθεση γ-υδροξυβουτενολιδίων από τη φωτοξείδωση 2-θειοφαίνυλουποκατεστημένων φουρανίων σε αιθανόλη



Σε φιαλίδιο αντίδρασης προστίθενται το 2-θειοφαινυλοφουράνιο (~0.2 mmol) διαλυμένο σε 1 mL EtOH και καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (10^{-4} M). Το διάλυμα ακτινοβολείται με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 0 °C με συνεχή ροή O₂ διερχόμενου μέσα στο διάλυμα. Η κατανάλωση του

αντιδρώντος πραγματοποιείται μετά από 2-3 λεπτά ακτινοβόλησης (TLC). Έπειτα, ο διαλύτης της αντίδρασης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Τα επιθυμητά γυδροξυβουτενολίδια **100a-114a**, όπως επίσης και το παραπροϊόν της αντίδρασης φαίνυλο σουλφινικός αιθυλεστέρας **119** (ή ο αντίστοιχος μεθυλεστέρας, εάν χρησιμοποιηθεί MeOH ως διαλύτης της αντίδρασης), απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) του **119**: 7.73-7.70 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 4.12 (dq, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.73 (dq, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 144.8, 132.0, 129.0 (2C), 125.2 (2C), 61.0, 15.5.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) του αντίστοιχου μεθυλεστέρα: 7.73-7.70 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 3.48 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 143.9, 132.2, 129.1 (2C), 125.4 (2C), 49.6.

Φασματοσκοπικά δεδομένα των γ-υδροξυβουτενολιδίων 100a-114a

✤ 5-Hydroxy-5-methylfuran-2(5H)-one (100a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 155.3, 122.4, 106.6, 24.4.

5-Ethyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (101a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 154.2, 123.3, 108.8, 30.6, 7.6.

5-Hydroxy-4,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one (102a)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.75 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.7, 168.0, 117.1, 106.7, 23.3, 12.4.

(6R,7aR)-7a-Hydroxy-3,6-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-one (103a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.70-2.65 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.80 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.2, 160.3, 121.4, 103.4, 45.9, 35.0, 29.1, 24.3, 21.1, 8.2.

***** 5-Benzyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (104a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.36-7.26 (m, 5H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 14.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.0, 153.8, 132.8, 130.5 (2C), 128.7 (2C), 127.8, 123.7, 106.8, 44.2; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺Calcd for C₁₁H₁₀O₃+H, 191.0708; Found 191.0712.

5-Hydroxy-5-(1-hydroxybutyl)furan-2(5H)-one (105a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ισομοριακό μείγμα δύο διαστερεομερών: 7.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H του πρώτου διαστερεομερούς), 7.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H του δεύτερου διαστερεομερούς), 6.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H του πρώτου διαστερεομερούς), 6.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H του δεύτερου διαστερεομερούς), 3.79 (m, 1H από κάθε διαστερεομερές), 1.65-1.36 (m, 4H από κάθε διαστερεομερές), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H από κάθε διαστερεομερές); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.7 και 170.3 (δύο διαστερεομερή), 152.2 και 151.9 (δύο διαστερεομερή), 125.0 και 124.7 (δύο διαστερεομερή), 108.7 και 108.2 (δύο διαστερεομερή), 74.5 και 74.2 (δύο

διαστερεομερή), 33.1 και 33.0 (δύο διαστερεομερή), 19.0 και 18.8 (δύο διαστερεομερή), 13.8 και 13.8 (δύο διαστερεομερή); HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺Calcd for $C_8H_{12}O_4$ +H-H₂O, 155.0708; Found 155.0707.

Ethyl 2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate (106a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.6, 167.0, 149.7, 125.4, 100.6, 64.3, 13.9; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M -H]⁻Calcd for C₇H₈O₅-H, 171.0294; Found 171.0302.

(2-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)methyl acetate (107a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.7, 169.5, 151.7, 124.7, 104.7, 65.1, 20.6.

***** 3-Bromo-5-hydroxy-5-methylfuran-2(5*H*)-one (108a)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.34 (s, 1H), 1.75 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.0, 151.5, 115.9, 105.9, 24.7; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₅H₅BrO₃+H, 192.9500; Found 192.9505.

***** 5-Hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5*H*)-one (109a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.86 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.8, 147.6, 131.7, 104.2, 24.7, 10.3.

✤ 3-Dodecyl-5-hydroxy-5-methylfuran-2(5H)-one (11a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.81 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.31 (td, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 18H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.8, 146.9, 136.1, 104.5, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.2, 27.1, 24.8, 24.8, 22.7, 14.1; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: [M + H]⁺Calcd for C₁₇H₃₀O₃+H, 283.2273; Found 283.2275.

5-Hydroxy-5-methyl-3-(phenylthio)furan-2(5H)-one (111a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.58-7.55 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 1.66 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 167.4, 140.8, 136.2, 134.4 (2C), 130.0 (2C), 129.9, 128.8, 105.7, 25.0; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M +H]⁺Calcd for C₁₁H₁₀O₃S+H, 223.0429; Found 223.0425.

5-Hydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)-5-methylfuran-2(5H)-one 112a



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (μείγμα δύο διαστερεομερών σε σχετική αναλογία ~55/45): 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H του κύριου διαστερεομερούς), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H του δευτερεύοντος διαστερεομερούς), 4.43 (m, 1H για κάθε διαστερεομερές), 1.78-1.62 (m, 2H για κάθε διαστερεομερές), 1.69 (s, 3H του δευτερεύοντος διαστερεομερούς),1.68 (s, 3H του κύριου διαστερεομερούς), 1.35-1.20 (m, 18H για κάθε διαστερεομερές), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H για κάθε διαστερεομερές); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9 και 170.5 (δύο διαστερεομερή), 147.8 και 147.8 (δύο διαστερεομερή), 137.7 και 137.0 (δύο διαστερεομερή), 105.4 και 105.1 (δύο διαστερεομερή), 31.9 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή), 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.3 (αλληλεπικαλυπτόμενες απορροφήσεις για κάθε ένα από

τα δύο διαστερεομερή), 25.4 και 25.2 (δύο διαστερεομερή), 24.5 και 24.3 (δύο διαστερεομερή), 22.7 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή), 14.1 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή); HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{17}H_{30}O_4$ +H-H₂O, 281.2117; Found 281.2109.

1-(5-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)butyl 4-bromobenzoate 113a



¹Η NMR (500 MHz, CDCl₃) (μείγμα δύο διαστερεομερών σε σχετική αναλογία ~55/45): 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H του πρώτου διαστερεομερούς), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2Η του δεύτερου διαστερεομερούς), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2Η για κάθε διαστερεομερές), 7.00 (br s, 1H του πρώτου διαστερεομερούς), 6.96 (br s, 1H του δεύτερου διαστερεομερούς), 5.80-5.76 (m, 1Η για κάθε διαστερεομερές), 2.02-1.91 (m, 2H για κάθε διαστερεομερές), 1.70 (s, 3H για κάθε διαστερεομερές), 1.48-1.40 (m, 2H yia kábe diastereomeréc), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H tou protou διαστερεομερούς), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H του δεύτερου διαστερεομερούς); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 168.4 και 168.2 (δύο διαστερεομερή), 165.1 και 164.9 (δύο διαστερεομερή), 147.9 και 147.7 (δύο διαστερεομερή), 135.1 και 135.0 (δύο διαστερεομερή), 132.0 και 131.9 (2C των δύο διαστερεομερών), 131.2 (2C δύο αλληλεπικαλυπτόμενων διαστερεομερών), 128.8 και 128.7 (δύο διαστερεομερή), 128.4 και 128.3 (δύο διαστερεομερή), 104.5 και 104.2 (δύο διαστερεομερή), 69.6 και 69.2 (δύο διαστερεομερή), 34.9 και 34.8 (δύο διαστερεομερή), 24.8 και 24.5 (δύο διαστερεομερή), 18.4 και 18.4 (δύο διαστερεομερή), 13.7 και 13.7 (δύο διαστερεομερή); HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₆H₁₇BrO₅+H, 369.0338; Found 369.0331.

3-(Dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxy-5-methylfuran-2(5*H*)-one (114a)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 0.55 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 172.8, 163.5, 135.3, 135.0, 134.0 (2C), 129.9, 128.1 (2C), 105.8, 24.3, -3.6, -3.7; HRMS (ESI-Orbit trap) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₃H₁₆SiO₃+H-H₂O, 231.0841; Found 231.0845.

Σύνθεση του διενόφιλου 147

1-(5-Methyl-2-(phenylthio)furan-3-yl)dodecyl acetate (145)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, η αλκοόλη **112** (252 mg, 0.67 mmol) διαλυμένη σε 3 mL άνυδρου οξικού αιθυλεστέρα. Στη συνέχεια, προστίθενται K₂CO₃ (140 mg, 1 mmol), καταλυτική ποσότητα 4-DMAP (20 mg) και 0.1 mL οξικού ανυδρίτη (1 mmol) στους 0 °C και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το διάλυμα αραιώνεται με EtOAc και εκχυλίζεται αρχικά με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Ακολούθως, η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας 10:1) σε συνολική απόδοση 94%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.13 (br s, 1H), 5.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 18H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.1, 156.3, 138.0, 136.6, 133.6, 128.9 (2C), 127.4 (2C), 126.1, 106.8, 69.4, 35.0, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.3, 22.7, 21.1, 14.1 (2C); HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₂₅H₃₆O₃S+H-AcOH, 357.2252; Found 357.2260.

1-(5-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)dodecyl acetate (146)



Σε φιαλίδιο αντίδρασης προστίθενται το 2-θειοφαίνυλο φουράνιο **145** (250 mg, 0.6 mmol) διαλυμένο σε 2 mL EtOH και στη συνέχεια προστίθεται καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (10^{-4} M). Το διάλυμα ακτινοβολείται με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 0 °C με συνεχή ροή O₂ διερχόμενου μέσα στο διάλυμα. Η κατανάλωση του αντιδρώντος πραγματοποιείται μετά από 2-3 λεπτά ακτινοβόλησης (TLC). Έπειτα, ο διαλύτης της αντίδρασης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το γ-υδροξυβουτενολίδιο **146** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 3:1) σε συνολική απόδοση 74% ως ένα μείγμα δύο διαστερεομερών σε σχετική αναλογία 55/45.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H tou deutereutor διαστερεομερούς), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H του κύριου διαστερεομερούς), 5.54-5.51 (m, 1Η του δευτερεύοντος διαστερεομερούς), 5.51-5.48 (m, 1Η του κύριου διαστερεομερούς), 2.112 (s, 3Η του κύριου διαστερεομερούς), 2.107 (s, 3Η του δευτερεύοντος διαστερεομερούς), 1.88-1.70 (m, 2H για κάθε ένα διαστερεομερές), 1.69 (s, 3H του δευτερεύοντος διαστερεομερούς), 1.68 (s, 3H του κυρίου διαστερεομερούς), 1.35-1.22 (m, 18H για κάθε ένα διαστερεομερές), 0.88 (t, J = 7.0Hz, 3Η για κάθε ένα διαστερεομερές); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.8 and 170.4 (δύο διαστερεομερή), 168.9 και 168.8 (δύο διαστερεομερή), 148.3 και 147.8 (δύο διαστερεομερή), 135.0 και 134.8 (δύο διαστερεομερή), 104.8 και 104.4 (δύο διαστερεομερή), 69.1 και 68.5 (δύο διαστερεομερή), 32.8 και 32.7 (δύο διαστερεομερή), 31.9 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή), 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1 (αλληλεπικαλυπτόμενες απορροφήσεις των δύο διαστερεομερών), 25.0 και 24.9 (δύο διαστερεομερή), 24.5 και 24.3 (δύο διαστερεομερή), 22.6 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή), 20.9 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή), 14.1 (δύο αλληλεπικαλυπτόμενα διαστερεομερή); HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₁₉H₃₂O₅+H, 341.2328; Found 341.2325.

✤ 1-(5-Methylene-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)dodecyl acetate (147)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το γ-υδροξυβουτενολίδιο **146** (140 mg, 0.41 mmol) διαλυμένο σε 4 mL άνυδρο βενζόλιο. Στη συνέχεια, προστίθενται μονομιάς στους 60 °C 5 ισοδύναμα P_2O_5 (460 mg, 2.05 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 3 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το διάλυμα διηθείται. Τα στερεά υπολείμματα που παραμένουν στη σφαιρική φιάλη και στον ηθμό ξεπλένονται αρκετές φορές με EtOAc. Έπειτα ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το προϊόν **147** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 10:1) σε συνολική απόδοση 64% (85 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.16 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 5.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 18H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.9, 167.8, 153.3, 137.5, 134.9, 97.8, 68.5, 32.8, 31.9, 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 24.9, 22.6, 20.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₉H₃₀O₄+Na, 345.2049; Found 345.2036.

Αντίδραση Diels-Alder ανάμεσα στο διενόφιλο 147 και το (R)-(α)-(-)φελλανδρένιο (148)



Σε αυτόκλειστο φιαλίδιο αντίδρασης τοποθετούνται το διενόφιλο 147 (80 mg, 0.245 mmol) και 3.5 ισοδύναμα του (R)-(α)-(-)-φελλανδρενίου 148 (0.20 mL) διαλυμένα σε 0.4 mL τολουολίου και η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 12 ώρες στους 110 °C. Το (R)-(α)-(-)-φελλανδρένιο έχει 80% καθαρότητα, καθώς περιέχει επιπρόσθετα 15% p-κυμένιο, όπως και α- και γ-τερπινένιο σε μικρότερες ποσότητες. Μετά την πλήρη κατανάλωση του διενόφιλου 147, όπως αποδεικνύεται από τον έλεγχο με TLC της αντίδρασης, ο διαλύτης απομακρύνεται με απόταξη υπό κενό. Έπειτα πραγματοποιείται πολύ προσεκτική χρωματογραφία στήλης στο υπόλειμμα

της αντίδρασης (διαλύτες έκλουσης: εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας $100:1 \rightarrow 70:1$) και απομονώνονται τα 4 διαστερεομερή προϊόντα **149a** (16 mg), **149b** (18 mg), **149c** (6mg), **149d** (4 mg) καθώς και 35mg μη διαχωρισμένου μείγματος αυτών των 4 διαστερεομερών.

(S)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'Hspiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl acetate (149a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.66 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (dd, $J_I = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.82 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 18H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.2, 170.0, 155.7, 145.4, 130.2, 120.5, 90.2, 68.8, 43.4, 39.7, 36.3, 33.9, 32.8, 32.8, 31.9, 31.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.1, 22.7, 21.1, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₉H₄₆O₄+H, 459.3474; Found 459.3469.

(R)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'Hspiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl acetate (149b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.38 (dd, $J_I = 7.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.82 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 18H), 1.14-1.09 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.2, 170.0, 155.8, 145.4, 130.1, 120.5, 90.2, 68.7, 43.2, 39.6, 36.3, 33.9, 32.9, 32.7, 31.9, 31.1, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.0, 22.6, 21.1, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₉H₄₆O₄+H, 459.3474; Found 459.3469.

♦ (S)-1-((1S,2R,4R,8R)-8-Isopropyl-6-methyl-5'-oxo-5'H-

spiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl acetate (149c) and its 1epimer (149d)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ του λιγότερο πολικού διαστερεομερούς μεταξύ των **149c** και **149d**): 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.83 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.35-1.16 (m, 20H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ του λιγότερο πολικού διαστερεομερούς μεταξύ των **149c** και **149d**): 170.5, 170.0, 153.7, 143.2, 131.9, 121.7, 91.2, 68.9, 43.6, 41.9, 36.9, 35.9, 32.7, 32.6, 31.9, 31.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2 (2C), 25.1, 22.7, 21.1, 21.1, 20.4, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₉H₄₆O₄+H, 459.3474; Found 459.3471.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ του περισσότερο πολικού διαστερεομερούς μεταξύ των **149c** και **149d**): 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.83 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.37-1.18 (m, 20H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ του περισσότερο πολικού διαστερεομερούς μεταξύ των **149c** και **149d**): 170.5, 169.9, 153.2, 143.3, 132.1, 121.6, 91.2, 68.9, 43.8, 41.8, 36.9, 35.9, 32.7, 32.7, 31.9, 31.0, 29.6 (2C), 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 24.9, 22.7, 21.1, 21.0, 20.4, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₂₉H₄₆O₄+H, 459.3474; Found 459.3471.

Σύνθεση του (+)-yaoshanenolide B (150a) και του 1" επιμερούς του, epiyaoshanenolide B (150b)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετείται ο οξικός εστέρας **149a** (16 mg, 0.035 mmol) διαλυμένος σε 0.2 mL CH₃OH και στη συνέχεια προστίθεται K₂CO₃ (13 mg, 0.08 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και μετά την ολοκλήρωση της ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Στη συνέχεια το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα και το διάλυμα εκχυλίζεται με H₂O. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό. Το προϊόν **150a** απομονώνεται χωρίς χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 80% (11.5 mg). Η ίδια πειραματική διαδικασία εφαρμόζεται για τον οξικό εστέρα **149b** προς απομόνωση του προϊόντος **150b** σε απόδοση ~80%.

(1R,2S,4R,7R)-4'-((S)-1-Hydroxydodecyl)-7-isopropyl-5-methyl-5'Hspiro[bicyclo [2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-5'-one [(+)-yaoshanenolide B, 150a]



150a: (+)-Yaoshanenolide B

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.65 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.48-1.42 (br s, 1H), 1.35-1.22 (m, 18H), 1.15-1.09 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.8, 154.3, 145.4, 132.9, 120.5, 90.7, 67.0, 43.4, 39.7, 36.3, 35.5, 33.7, 32.8, 31.9, 31.1, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 25.4, 22.7, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₇H₄₅O₃+H, 417.3369; Found 417.3371.

 (1R,2S,4R,7R)-4'-((R)-1-Hydroxydodecyl)-7-isopropyl-5-methyl-5'Hspiro[bicyclo [2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-5'-one (epi-yaoshanenolide B, 150b)



150b: epi-Yaoshanenolide B

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.65 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 2.50 (br s, 1H, -OH), 2.44 (m, 1H), 2.39 (dd, $J_I = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.80 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.78-1.63

(m, 4H), 1.47-1.41 (br s, 1H), 1.35-1.20 (m, 18H), 1.15-1.08 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.8, 154.2, 145.4, 133.0, 120.5, 90.7, 66.9, 43.3, 39.7, 36.3, 35.5, 33.8, 32.8, 31.9, 31.1, 29.6 (2C), 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 25.3, 22.7, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for C₂₇H₄₅O₃+H, 417.3369; Found 417.3371.

Σύνθεση των (R) και (S)-MPA εστέρων των (+)-yaoshanenolide B (150a) και του 1'' επιμερούς του (150b)



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα τοποθετείται, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, το διαστερεομερές **150a** διαλυμένο σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο. Στη συνέχεια προστίθενται 3 ισοδύναμα DCC, καταλυτική ποσότητα 4-DMAP και 3 ισοδύναμα του (R)- ή (S)-(α)-μεθοξυφαινυλοξικού οξέος αντιστοίχως στους 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό και το προϊόν **151a** ή **151b** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτες έκλουσης: εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 4:1). Η ίδια πειραματική διαδικασία ακολουθείται και για το διαστερεομερές **150b** προς σχηματισμό των διαστερεομερών **151c** και **151d** και οι συνολικές αποδόσεις κυμαίνονται από 65 έως 75%.

 (S)-(S)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'Hspiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl-2-methoxy-2phenylacetate (151a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 5.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.44 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.13 (dd, $J_I = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.51 (dd, $J_I = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 1.33-1.18 (m, 19H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 169.3, 154.7, 145.0, 136.3, 130.0, 128.8, 128.6 (2C), 127.3 (2C), 120.3, 90.1, 82.1, 69.5, 57.3, 43.2, 39.7, 36.2, 33.6, 32.8, 32.7, 31.9, 30.8, 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.1, 22.7, 20.9, 20.2, 20.1, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + NH₄]⁺ Calcd for C₃₆H₅₂O₅+NH₄, 582.4158; Found 582.4156.

(R)-(S)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'H-spiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl-2-methoxy-2-phenylacetate (151b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 6.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.59 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (dd, $J_I = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.62 (dd, $J_I = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.32-0.96 (m, 20H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 169.9, 155.5, 145.3, 136.1, 129.9, 128.7, 128.5 (2C), 127.0 (2C), 120.4, 90.2, 82.6, 69.5, 57.3, 43.3, 39.7, 36.2, 33.7, 32.8, 32.6, 31.9, 31.0, 29.6 (2C), 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 24.8, 22.7, 20.9, 20.2, 20.0, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + NH₄]⁺ Calcd for C₃₆H₅₂O₅+NH₄, 582.4158; Found 582.4156.

(S)-(R)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'H-spiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl-2-methoxy-2-phenylacetate (151c)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 5.50 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.28 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.78-1.55 (m, 4H), 1.32-0.96 (m, 20H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 169.9, 155.7, 145.2, 136.2, 129.8, 128.8, 128.6 (2C), 127.1 (2C), 120.5, 90.3, 82.6, 69.5, 57.4, 43.1, 39.6, 36.2, 33.8, 32.8, 32.6, 31.9, 31.1, 29.6 (2C), 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 24.6, 22.7, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: [M + NH₄]⁺ Calcd for C₃₆H₅₂O₅+NH₄, 582.4158; Found 582.4155.

(R)-(R)-1-((1R,2S,4R,7R)-7-Isopropyl-5-methyl-5'-oxo-5'H-spiro[bicyclo[2.2.2]oct[5]ene-2,2'-furan]-4'-yl)dodecyl-2-methoxy-2-phenylacetate (151d)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 5.33 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (dd, $J_I = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.55 (dd, $J_I = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 1.38 (dt, $J_I = 14.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 1.32-1.20 (m, 18H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 170.9, 169.4, 155.0, 144.7, 136.3, 129.7, 128.8, 128.6 (2C), 127.2 (2C), 120.6, 90.2, 82.2, 69.6, 57.3, 43.0, 39.5, 36.2, 33.6, 32.8, 32.6, 31.9, 31.0,

29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.0, 22.7, 20.9, 20.2, 19.9, 14.1; HRMS (TOF-ESI) m/z: $[M + NH_4]^+$ Calcd for $C_{36}H_{52}O_5 + NH_4$, 582.4158; Found 582.4155.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- a) Mulliken, R. S. Nature 1928, 122, 505. b) Mulliken, R. S. Rev. Mod. Phys. 1932, 4, 1.
- Paterson, M. J.; Christiansen, O.; Jensen, F.; Ogilby, P. R. Photochem. Photobiol. 2006, 82, 1136.
- **3.** Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663.
- a) Scurlock, R. D.; Wang, B.; Ogilby, P. R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 388.
 b) Bodesheim, M.; Schmidt, R. J. Phys. Chem. A 1997, 101, 5672.
- 5. Fritzsche, M. Compt. Rend. 1867, 64, 1035-1037.
- a) Wasserman, H. H.; Introductory remarks in: Wasserman H. H. ed. Singlet Oxygen. Vol.40, Academic Press 1979. b) Lewis, G. N. The Magnetochemical Theory. Chem. Rev. 1924, 1, 231-248.
- a) Kautsky, H.; de Bruijn, H. Naturwissenschaften 1931, 19, 1043. b)
 Kautsky, H.; de Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1933, 66, 1588. c) G. 0. Schenck, Habilitationsschrift, Halle 1943.
- 8. Khan, A. U.; Kasha, M. J. Chem. Phys. 1963, 39, 2105.
- a) Foote, C. S.; Wexler, S. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 3879. b) Foote, C. S.; Wexler, S. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 3880. c) Wolf, S.; Foote, C. S.; Rebek, Jr J. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 7770. d) Corey, E. J.; Taylor, W. C. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 3881.
- 10. Ogilby, P. R. Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 3181.
- 11. Murray, R. M.; Kaplan, M. L. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5358.
- a) Wasserman, H. H.; Scheffer, J. R. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 3073. b)
 Wasserman, H. H.; Keehn, P. M. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 298.
- 13. Merkel, P. B.; Wilson, R.; Kearns, D. R. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 1030.
- 14. a) Gollnick, K. Adv. Photochem. 1968, 6, 1. b) Schenck, G. O. Z. Electrochem. 1960, 64, 997.
- 15. DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. Coordin. Chem. Rev. 2002, 233-234, 351.
- 16. (a) Foote, C. S. Wasserman, H. H.; Murray, R. W. (Eds.), *Quenching of* Singlet Oxygen in Singlet Oxygen, vol. 40, Academic Press, New York, 1979.

(b) Bellus, D. *Quenchers of Singlet Oxygen in Singlet Oxygen: Reactions with Organic Compounds and Polymers*, John Wiley and Sons, New York, **1978**.

- a) Foote, C. S.; Denny, R. W. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 6233. b) Foote, C. S.; Chang, Y. C. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 5218.
- 18. Young, R. H.; Martin, R. L.; Feriozi, D.; Brener, D.; Kayser, R. Photochem. Photobiol. 1973, 17, 233.
- a) Foote, C. S.; Peters, J. W. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 3795. b) Liang, J.-J.;
 Gu, C.-L.; Kacher, M. L.; Foote, C. S. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 4717. c)
 Ando, W. In Singlet Oxygen Reactions, modes and products, CRC Press. Boca
 Raton FL. 1984, Vol 3. Part 2. d) Clennan, E. L. Persulfoxide: Key
 Intermediate in Reactions of Singlet Oxygen with Sulfides. Acc. Chem. Res.
 2001, 34, 875–884
- a) Holmes, R. R. *Pentacoordinated Phosphorous, Vol. I-II*, ACS Monograph 175, *176*, Washington D.C., **1980**. b) Burkett, H. D.; Hill, W. E.; Worley, S. D. *Phosphorus and Sulfar* **1984**, *20*, 169.
- a) Thomas, M. J.; Foote, C. S. *Photochem. Photobiol.* 1978, 27, 683. b) Foote,
 C. S.; Ching, T-Y; Geller, G. G. *Photochem. Photobiol.* 1974, 20, 511. c)
 Clough, R. L.; Yee, B. G.; Foote, C. S. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 683.
- 22. Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. Tetrahedron 2000, 56, 1595.
- 23. Clennan, E. L. *Tetrahedron* 2000, *56*, 9151.
- 24. Gorman, A. A. Chem. Soc. Rev. 1981, 10, 205.
- 25. Jefford, C. W. Tetrahedron Lett. 1979, 20, 985.
- 26. Harding, L. B.; Goddard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 439.
- 27. Grdina, M. B.; Orfanopoulos, M.; Stephenson, L. M. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3111.
- 28. a) Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Singlet Oxygen, Academic Press, New York, 1972, pp.180-198. b) Adam, W.; Liu, J-C. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 1206. c) Bartlett, P. D.; Schapp, A. P. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 3223.
- a) Clennan, E. L. *Tetrahedron* 1991, 47, 1343. b) O'Shea, K. E.; Foote, C. S. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7167.
- **30.** Woodward, R. B.; Hoffman, R. Angew. Chem. Int. Ed. **1969**, *8*, 781.
- **31.** Schaffner, K. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 2932.
- 32. Schenck, G. O. Angew. Chem. 1944, 56, 101.

- 33. Dufraisse C.; Ecary, S. C. R. Acad. Sci. Paris 1946, 233, 735.
- **34.** Clennan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665–6691.
- a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* 1985, 41, 2057. b) Feringa, B.
 L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1987, 106, 469. c) Montagnon, T.; Tofi, M.;
 Vassilikogiannakis, G. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1001.
- 36. For leading reference see: *a*) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Graziano, M. L.; Cimminiello, G.; Scarpati, R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 1855; b) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cermola, F.; Cimminiello, G.; Scarpati, R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 60, 1479. c) Graziano, M. I.; Iesce, M. R. Synthesis, 1985, 1151; *d*) Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 7112; *e*) Gollnick, K.; Griesbeck, A. Angew. Chem. Int. Ed., 1983, 22, 726; f) Schenck, G. O. Liebigs Ann. Chem., 1953, 584, 156.
- Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.;
 Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K.-H. *Tetrahedron* 1967, 23, 2583.
- a) König, B. Sci. Synth., 2000, 9, 183. b) Butkevich, A. N.; Meerpoel, L.; Stansfield, I.; Angibaud, P. ; Corbu, A.; Cossy, J. Org. Lett., 2013, 15, 3840;
 c) Li, E.; Yao, W.; Xie, X.; Wang, C.; Shao, Y.; Li, Y. Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 2960; d) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. Org. Lett., 2009, 11, 5002; e) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. Org. Lett., 2009, 11, 4624.
- **39.** Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.
- a) Iesce, M. R.; Cermola, F. Photooxygenation, [2 + 2] and [4 + 2]. In CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3rd ed.; Griesbeck, A., Oelgemöller, M., Ghetti, F., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2012; pp 727–764. b) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Rubino, M. Photooxygenation of Non-Aromatic Heterocycles. Curr. Org. Chem. 2007, 11, 1053–1075. c) Sawwan, N.; Greer, A. Rather Exotic Types of Cyclic Peroxides: Heteroatom Dioxiranes. Chem. Rev. 2007, 107, 3247–3285. d) Waldemar, A.; Bosio, S.; Bartoschek, A.; Griesbeck, A. G. Photooxygenation of 1,3-Dienes. In CRC Handbookof Organic Photo-chemistry and Photobiology, 2nd ed.; Horspool, W., Francesco, L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2004; pp 25/1–25/19.

- a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5465. b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. Org. Lett. 2004, 6, 2039. c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. Chem. Eur. J. 2005, 11, 5899.
- **42.** a) Schenck, G. O.; Ziegler, U. K. *Naturwiss.* **1944**, *32*, 125. b) Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12.
- **43.** Ghogare, A.; Greer, A.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994-10034.
- a) Jung, M.; Ham, J.; Song, J. Org. Lett. 2002, 4, 2763–2765. b) Margaros, I.;
 Vassilikogiannakis, G. J. Org. Chem. 2007, 72, 4826.
- 45. Altun, Y.; Dogan, S. D.; Balci, M.; *Tetrahedron* 2014, 70, 4884–4890.
- 46. Baran, A.; Aydin, G.; Savran, T.; Sahin, E.; Balci, M. Trisequentia Photooxygenation Reaction: Application to the Synthesis of Carbasugars. Org. Lett. 2013, 15, 4350–4353.
- **47.** Barbarow, J. E.; Miller, A. K.; Trauner, D. Biomimetic Synthesi of Elysiapyrones a and B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2901–2903.
- **48.** Suzuki, M.; Ohtake, S.; Kameya, Y.; Hamanaka, N.; Noyori, R.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5292 5302.
- 49. Pazos, G.; Perez, M.; Gandara, Z.; Gomez, G.; Fall, Y. Org. Biomol. Chem.
 2014, 12, 7750–7757.
- a) Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sato, M.; Untersteller, E. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 10252–10263. b) Nicolaou, K. C. Angew. Chem., 1996, 35, 588–607. c) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G.-Q.; Gunzner, J. L.; Agrios, K. A.; Gartner, P. Nature 1998, 392, 264–269. d) Nicolaou, K. C.; Gunzner, J. L.; Shi, G.-Q.; Agrios, K. A.; Gärtner, P.; Yang, Z. Chem. Eur. J. 1999, 5, 646–658.
- 51. Gui, J.-H.; Wang, D.-H.; Tian, W.-S. Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 7093.
- 52. Machara, A.; Werner, L.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Adams, D. R.; Haque, D. M.; Cox, D. P.; Hudlicky, T. Synlett. 2015, 26, 2101.
- 53. Tang, Y.; Cole, K. P.; Buchanan, G. S.; Li, G.; Hsung, R. P. Org. Lett. 2009, 11, 1591.
- 54. Dethe, D. H.; Dherange, B. D. J. Org. Chem. 2015, 80, 4526.
- 55. Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Kollah, R. O.; Manna, S.; Rajapaksa, D.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 6320.

- 56. a) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Corey, E. J. Short J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5628. b) Vassilikogiannakis, G.; Elemes, Y.; Orfanopoulos, M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9540. c) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. J. Org. Chem. 1999, 64, 4130. d) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Corey, E. J. Org. Lett. 2003, 5, 1999.
- a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5465.
 b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. Org. Lett. 2004, 6, 2039. c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. Chem. Eur. J. 2005, 11, 5899.
- **58.** Gryparis, I. N. Lykakis, C. Efe, I.-P. Zaravinos, T. Vidali, E. Kladou and M. Stratakis, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5655.
- 59. a) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5827; b)
 Garst, M. E.; Tallman, E. A.; Bonfiglio, J. N.; Harcourt, D.; Ljungwe, E. B.;
 Tran, A. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4533; c) Bury, P.; Hareau, G.; Kocieński,
 P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* 1994, 50, 8793.
- a) Corey, E. J.; Roberts, B. E. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12425. b)
 Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. and Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1615.
- 61. Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2012, 14, 3565.
- a) Feringa, B. L.; Butselaar, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1941. b)
 Miyazaki, Y.; Shibuya, M.; Sugawara, H.; Kawaguchi, O.; Hirose, C.; Nagatsu, J.; Esumi, S. J. Antibiot. 1974, 27, 814. c) Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. Org.Biomol. Chem. 2007, 5, 772.
- Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2014, 16, 3150.
- a) Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Montagnon, T. Chem. Commun. 2011, 47, 259. b) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2012, 14, 2374. c) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 537. d) Kouridaki, A.; Sofiadis, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Eur. J. Org. Chem. 2015, 33, 7240.
- 65. Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G.; Stratakis M. *Org. Lett.* 2005, *7*, 2357.

- 66. Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2007, 9, 5585.
- 67. Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* 2009, 11, 556.
- Achmatowicz Jr., o.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.;
 Zamojski, A. *Tetrahedron* 1971, 27, 1973.
- 69. Tofi, M.; Koltsida, K.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2009, 11, 313.
- 70. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53, 13201.
- 71. Noutsias, D.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2011, 13, 1166.
- 72. Lykakis, I. N.; Zaravinos, I. P.; Raptis, C.; Stratakis, M. J. Org. Chem. 2009, 74, 6339.
- 73. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 8868.
- 74. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardajv, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur. J.* 2013, *19*, 10119.
- 75. Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2015, 17, 3596.
- 76. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2013, 15, 3714.
- a) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 460–4609. b) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 8636.
- Ioannou, G.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Eur. J. Org. Chem. 2016, 14, 3304.
- a) Shiozaki, En.; Shi, Y. *Trends. Biochem. Sci.* 2004, 29, 486-494, b) Sun, H;
 Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, CY.; Qian, D.; Lu, J.; Qiu, S.; Bai, L.; Peng,
 Y.; Cai, Q.; Wang, S. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1264.
- Cai, Q.; Sun, H.; Peng, Y.; Lu, J.; Nikolovska-Coleska, Z.; Mc Eachern, D.;
 Liu, L.; Qiu, S.; Yang, C, -Y.; Miller, R.; Yi, H.; Zhang, T.; Sun, D.; Kang, S.;
 Guo, M.; Leopold, L.; Yang, D.; Wang, S. J. Med. Chem. 2011, 54, 2714.
- Chai, J.; Du, C.; Wu, J. –W.; Kyin, S.; Wang, X.; Shi, Y. *Nature* 2000, 406, 856. (b) Liu, Z.; Sun, C.; Olejniczak, E. T.; Meadows, R. P.; Betz, S. F.; Oost,

T.; Hemman, J.; Wu, J. C.; Fesik, S. W. *Nature* **2000**, *408*, 1004. (c) Wu, G.; Chai, J.; Suber, T. L.; Wu, J. –W.; Du, C.; Wang, X.; Shi, Y. *Nature* **2000**, *408*, 1009.

- 82. Peng, Y.; Sun, D.; Wang, S. J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4769.
- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 8868.
- Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D.W.C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 1192.
- a) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. J. Org. Chem. 1996, 61, 2845. b) Meyers, A. I.; Nolen, R. L.; Collington, E. W.; Narwid, T. A.; Strickland, R. C. J. Org. Chem. 1973, 38, 1974. c) Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. J. Org. Chem. 1975, 40, 2140. d) White, D.; Carter, J. P.; Kezar III, H. S. J. Org. Chem. 1982, 47, 929. e) Freeman-Cook, K. D.; Halcomb, R. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 6153. f) Feringa, B. L.; De Jong, J. C. J. Org. Chem. 1988, 53, 1125.
- 86. Takahashi, M.; Dodo, K.; Sugimoto, Y.; Aoyagi, Y.; Yamada, Y.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, *10*, 2571.
- 87. Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J. J. Nat. Prod. 1992, 55, 1701.
- 88. Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. J. Org. Chem. 2008, 73, 2021.
- 89. Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L.J. Org. Chem. 2004, 69, 5712.
- 90. a) Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1202. b)
 Deore, P. S.; Batwal, R. U.; Argade, N. P. *Synthesis* 2015, 47, 485.
- 91. a) Fujimoto, H.; Satoh, Y.; Yamaguchi, K.; Yamazaki, M. *Chem. Pharm. Bull.*1998, 46, 1506. b) Clive, D. L. J.; Minaruzzaman; Ou, L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3318.
- 92. a) Wu, M.-D.; Cheng, M.-J.; Wang, B.-C.; Yech, Y.-J.; Lai, J.-T.; Kuo, Y.-H.; Yuan, G.-F.; Chen, I.-S. J. Nat. Prod., 2008, 71, 1258. b) Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1202.
- **93.** Xu, Y.-J.; Tang, C.-P.; Tan, M.-J.; Ke, C.-Q.; Wu, T.; Ye, Y. *Chemistry & Biodiversity* **2010**, *7*, 151.
- **94.** Liu, L.-Z.; Han, J.-C.; Yue, G.-Z.; Li, C.-C.; Yang, Z. J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 13608.
- 95. Holtke, C.; Law, M. P.; Wagner, S.; Kopka, K.; Faust, A.; Breyholz, H. J.; Schober, O.; Bremer, C.; Riemann, B.; Schafers, M. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7197.
- 96. Mederski, W. W. K. R.; Osswald, M.; Dorsch, D.; Anzali, S.; Christadler, M.; Schmitges, C.-J.; Wilm, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 17.
- 97. a) Black, W. C.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Gordon, R.; Grimm, E. L.; Hughes, G.; Leger, S.; Li, C.-S.; Riendeau, D.; Therien, M.; Wang, Z.; Xu, L.-J.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1195. b) Lamberth, C.; Trah, S.; Wendeborn, S.; Dumeunier, R.; Courbot, M.; Godwin, J.; Schneiter, P. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 2803.
- **98.** Lamberth, C.; Godineau, E.; Smejkal, T.; Trah, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4117.
- a) Parker, A. N.; Lock, M. J.; Hutchison, J. M.*Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 5322. b) Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G. J. Org. Chem. 1981, 46, 4889.
- a) Deore, P. S.; Batwal, R. U.; Argade, N. P. Synthesis 2015, 47, 485. b)
 Surmont, R.; Verniest, G.; De Kimpe, N. J. Org. Chem. 2010, 75, 5750. c)
 McEvoy, F. J.; Allen, G. R. J. Med. Chem. 1974, 17, 281.
- 101. Miura, H.; Takeuchi, K.; Shishido, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 278.
- 102. Mao, W.; Zhu, C. Chem. Commun. 2016, 52, 5269.
- a) Boukouvalas, J.; Lachance, N. Synlett 1998, 1, 31. b) Boukouvalas, J.;
 Loach, R. P. J. Org. Chem. 2008, 73, 8109.
- a) Clive, D. L. J.; Minaruzzaman; Ou, L. J. Org. Chem. 2005, 70, 3318. b)
 Lykakis, I. N.; Zaravinos, I.-P.; Raptis, C; Stratakis, M. J. Org. Chem. 2009, 74, 6339.
- 105. a) Erharuyi, O.; Adhikari, A.; Falodun, A.; Imad, R.; Choudhary, M. I. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 2201. b) Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* 1984, 22, 1683.
- 106. a) Adam, W.; Rodriguez, A. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3505. b) Helliwell, M.; Karim, S.; Parmee, E. R.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* 2005, *3*, 3636.
- 107. Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, M. E. J. Org. Chem. 1991, 56, 7007.

- 108. a) Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1987, *106*, 469. b) Heugebaert, T. S. A.; Stevens, C. V.; Kappe, C. O. *ChemSusChem* 2015, *8*, 1648.
- 109. White, J. D.; Carter, J. P.; Kezar, H. S. J. Org. Chem. 1982, 47, 929.
- a) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. J. Org. Chem. 1988, 53, 2773. b) Patil, S. N.;
 Liu, F.Org. Lett. 2007, 9, 195. c) Aquino, M.; Bruno, I.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L.Org. Lett. 2006, 8, 4831. d) Corey, E. J.; Crouse, D. N.; and Anderson, J. E. J. Org. Chem., 1975, 40, 2140.
- 111. Arroyo, Y.; Rodriguez, J. F.; Sanz-Tejedor, A.; Santos, M. *Tetrahedron Lett.*2002, 43, 9129.
- 112. a) Για τον φαίνυλο σουλφινικό αιθυλεστέρα: Xia, M.; Chen, S.; Bates, D. K. J. Org. Chem. 1996, 61, 9289.b) Για το φαίνυλο σουλφινικό μεθυλεστέρα: Wei, J.; Sun, Z. Org. Lett. 2015, 17, 5396.
- 113. Nolan, S. M.; Cohen, T. J. Org. Chem. 1981, 46, 2473.
- 114. Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. J. Org. Chem. 2016, 81, 4406.
- 115. Taira, K.; Mock, W. L.; Gorenstein, D. G. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 7831.
- 116. Η φωτοξείδωση του φαίνυλο σουλφενικού αιθυλεστέρα και των σουλφενικών εστέρων γενικότερα πραγματοποιείται πολύ γρήγορα και οδηγεί στο σχηματισμό των αντίστοιχων σουλφινικών εστέρων: a) Clennan, E. L.; Zhang, H. J. Org. Chem. 1994, 59, 7952. b) Clennan, E. L.; Chen, M.-F. J. Org. Chem. 1995, 60, 6444. c) Pasto, D. J.; Cottard, F.; Horgan, S. J. Org. Chem. 1993, 58, 4110.
- 117. Αναφορικά με τη φωτοξείδωση δισουλφιδίων: Clennan, E. L.; Wang, D.;
 Clifton, C.; Chen, M.-F. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9081.
- 118. Liu, M.; Lin, S.; Gan, M.; Chen, M.; Li, L.; Wang, S.; Zi, J.; Fan, X.; Liu, Y.; Si, Y.; Yang, Y.; Chen, X.; Shi, J. Org. Lett. 2012, 14, 1004.
- a) Giang, P.; Son, P. T.; Matsunami, K.; Otsuka, H. *Chem Pharm. Bull.* 2006, 54, 308. b) Cheng, M.-J.; Tsai, I.-L.; Lee, S.-J.; Jayaprakasam, B.; Chen.I.-S. *Phytochemistry*, 2005, 66, 1180. c) Park, E.Y.; Shin, S. M.; Ma, C. J.; Kim, S. G. *Planta Med.* 2005, 71, 393. d) Jiangsu New Medical College. In Dictionary of Traditional Chinese Medicine; Shangai Science and Tecnology Publishing House: Snanghai, 1977, 114, 1009, 1423.

- a) Wang, Y.; Wang, S.J.; Mo, S. Y.; Li, S.; Yang, Y. C.; Shi. J. G. Org. Lett.
 2005, 7, 4733. b) Gan, M. L.; Zhang, Y. L.; Lin, S.; Liu, M. T.; Song, W.X.;
 Zi, J.C.; Yang, Y.C.; Fan, X. N.; Shi, J.G.; Hu, J.F.; Sun, J. D.; Chen, N. H. J.
 Nat. Prod. 2008, 71, 647.
- 121. Liu, M. T.; Lin, S.; Wang, Y. H.; He, W. Y.; Li, S.; Wang, S. J.; Yang Y. C.; Shi, J. G. Org. Lett. 2007, 9, 129.
- (a) Murakami, T.; Morikawa, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Harada, Y. Org. Lett. 2004, 6, 157. (b) Murakami, T.; Sasaki, A.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Hashimoto, M.; Okuno, T. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2587.
- Bister, B.; Bischoff, D.; Strobele, M.; Riedlinger, J.; Reicke, A.; Wolter, F.;
 Bull, A. T.; Zahner, H.; Fiedler, H. P.; S€ussmuth, R. D. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 2574.
- 124. Hofheinz, W.; Schonholzer, P. Helv. Chim. Acta 1977, 60, 1367.
- 125. Das, B.; Mobin, S. M.; Singh, V. Tetrahedron 2014, 70, 4768.
- 126. Diels, O.; Alder, K. Justus Liebigs Ann. Chem. 1928, 460, 98.
- 127. Για review άρθρα της αντίδρασης Diels-Alder στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, βλέπε: a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1668. b) Corey, E. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1650.
- a) Arkoudis, E.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Stratakis, M. Org. Lett. 2009, 11, 2988. b) Arkoudis, E.; Stratakis, M. J. Org. Chem. 2008, 73, 4484. c) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Magerlein, W.; Kranich, R. Chem. Eur. J. 2001, 7, 5359. d) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Magerlein, W.; Kranich, R. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2482. e) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 3071.
 f) Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 3555.
- 129. a) Alder, K.; Stein, G.; von Budedenbrock, F.; Eckardt, W.; Frercks, W.; Schneider, S. Justus Liebigs Ann. Chem. 1934, 514, 1. b) Alder, K.; Stein, G.; Liebmann, M.; Rolland, E. Justus Liebigs Ann. Chem. 1934, 514, 197. c)

Alder, K.; Stein, G.; Rolland, E.; Schulze, G. Justus Liebigs Ann. Chem. 1934, 514, 211.

- 130. a) Kim, A. H. J.; Ruszczycky, M. W.; Choi, S-H.; Liu, Y-N.; Liu, H-W. *Nature* 2011, *473*, 109. b) Hashimoto, T.; Hashimoto, J.; Teruya K.; Hirano, T.; Shin-ya, K.; Ikeda, H.; Liu, H. -W.; Nishiyama M.; Kuzuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, *137*, 572.
- **131.** Arkoudis, E.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Stratakis, M. Org. Lett. **2009**, *11*, 2988.
- 132. Lee, S. S.; Chang, S. M.; Chen, C. H. J. Nat. Prod. 2001, 64, 1548.
- 133. Alonso, D.; Fone, J.; Ortuno, R. M. J. Org. Chem. 1991, 56, 5567.
- a) Cane, D.; Ukachukwu, V. C. J. Org. Chem. 1985, 50, 2195. b) Kotsuki, H.;
 Monden, M.; Ochi, M. Chem. Lett. 1983, 1007.
- 135. Το *R*-(α)-φελλανδρένιο έχει χρησιμοποιηθεί σε πολύ λίγες περιπτώσεις σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης με διενόφιλα και η επιφανειακή του εκλεκτικότητα είναι ποικίλη: a) Fang, M.; Pan, C.; Lu, S.; Lin, Z.; Lu, G.-Y. *Chin. J. Chem.* 2015, *33*, 573. b) Sevov, C. S.; Wiest, O.J. Org. Chem. 2008, 73, 7909. c) Okamoto, K.; Hayashi, T.; Rawal, V. H. Org. Lett. 2008, 10, 4387. d) Gonzalez-Bejar, M.; Stiriba, S.-E.; Domingo, L. R.; Perez-Prieto, J.; Miranda, M. A.J. Org. Chem. 2006, 71, 6932. e) Stratakis, M.; Sofikiti, N.J. *Chem. Res.*(S) 2002, 374.
- 136. Παρόλο που δεν παρατέθηκαν τα δεδομένα NOESY για το yaoshanenolide B από την ερευνητική ομάδα της απομόνωσης, στο φάσμα NOESY του δομικά πανομοιότυπου yaoshanenolide A, εμφανίζεται μια συσχέτιση nOe ανάμεσα στο ολεφινικό υδρογόνο H6 και την ισοπροπυλο ομάδα (Supporting Information της βιβλιογραφικής αναφοράς 118), η οποία βρίσκεται σε συμφωνία με τη δική μας διευκρίνιση της δομής.
- 137. Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. Chem. Rev. 2004, 104, 17.
- 138. Kotzabasaki, V.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. Org. Lett. 2016, 18, 4982.

ПАРАРТНМА



















































EtOOC O SPh 106 (500 MHz, CDCl₃)















C₁₂H₂₅ OSPh 110 (500 MHz, CDCl₃)














































* petroleum ether



* acetone



* hexane



































Πειράματα nOe για τη διευκρίνιση της δομής



Ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H6 (5.66 ppm) της ένωσης 149a.

Ακτινοβόληση των ισοπροπυλικών πρωτονίων H10 και H11 (0.83/0.80 ppm) της ένωσης 149a.





Ακτινοβόληση του τεταρτοταγούς αλλυλικού πρωτονίου H4 (2.45 ppm) της ένωσης 149a.

Ακτινοβόληση του τεταρτοταγούς αλλυλικόυ H1 (2.36 ppm) της ένωσης 149a.





Ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H3' (6.91 ppm) της ένωσης 149a

Ακτινοβόληση του ολεφινικού H3' (6.94 ppm) της ένωσης 149b.







Ακτινοβόληση των ισοπροπυλικών πρωτονίων H10 και H11 (0.82/0.80 ppm) της ένωσης 149b.



Ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H5 (5.75 ppm) του λιγότερο πολικού διαστερεομερούς ανάμεσα στα among **149c** και **149d**.



Ακτινοβόληση του ολεφινικού πρωτονίου H5 (5.76 ppm) του περισσότερο πολικού διαστερεομερούς ανάμεσα στα **149c** and **149d**.



Φάσμα ΗΜΒC της ένωσης 149a

Συσχέτιση HMBC ανάμεσα στο ολεφινικό H6 (5.66 ppm) και τον σπειρο-άνθρακα C2 (90.7 ppm).



Φάσμα ΗΜΒC της ένωσης 149b

Συσχέτιση HMBC ανάμεσα στο ολεφινικό H6 (5.64 ppm) και το σπειρο-άνθρακα C2 (90.2 ppm).



Φάσμα ΗΜΒC του λιγότερο πολικού ανάμεσα στα έξω-

διαστερεομερή 149c και 149d

Δεν υπάρχει καμία συσχέτιση HMBC ανάμεσα στο ολεφινικό H5 (5.75 ppm) και το σπειρό-άνθρακα C2 (91.2 ppm).

