ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

# ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



# ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

# «Οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη προσθήκη 2-κυκλοεξενονών σε 2-ενάλες και σύνθεση 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών από φουράνια»

## $\Sigma APPH\Sigma \ I\Omega ANNH\Sigma$

Επιβλέπων Καθηγητής: Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020

# **UNIVERSITY OF CRETE**

# CHEMISTRY DEPARTMENT



# MASTER THESIS

# GENERAL MASTER PROGRAM

# «Organocatalyzed asymmetric addition of 2-cyclohexenones to 2-enals and

synthesis of 3-acyl-5-alkoxybutyrolactams from furans »

# **JOHN SARRIS**

Supervisor: Vassilikogiannakis Georgios

HERAKLION 2020

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος, Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Επιβλέπων)

- 2. Κατερινόπουλος Χαράλαμπος, Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- 3. Στρατάκης Εμμανουήλ, Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

#### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Η παρούσα εργασία χρηματοδοτήθηκε από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) μέσω του προγράμματος επιβράβευσης (Matching/Reward Funds) με KA: 4143.

Ευχαριστώ το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Η παροχή υλικοτεχνικής υποστήριξης, γνωστικού υποβάθρου αλλά και συνεργατικού πνεύματος από τα μέλη του με συνοδεύει από τα χρόνια των προπτυχιακών μου σπουδών έως την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο για την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί του. Η επιστημονική του καθοδήγηση και διοικητική του επιμέλεια φροντίζουν για την ομαλή και παραγωγική λειτουργία του εργαστηρίου.

Ευχαριστώ τους καθηγητές κ. Χαράλαμπο Κατερινόπουλο και κ. Μανώλη Στρατάκη που δέχθηκαν να μελετήσουν και να κρίνουν τη μεταπτυχιακή μου εργασία.

Οι ερευνητές Δρ. Tamsyn Montagnon και Δρ. Καλαϊτζάκης Δημήτριος οδηγούν την ερευνητική πορεία του εργαστηρίου με καθημερινό και αμείωτο ενδιαφέρον. Χωρίς αυτούς η εργασία αυτή δε θα μπορούσε να έχει πραγματοποιηθεί.

Ευχαριστώ όλα τα μέλη του εργαστηρίου μας. Πρωτίστως, οφείλω το μεγαλύτερο ευχαριστώ στον υποψήφιο διδάκτορα Μανώλη Σοφιαδή. Σπάνια βρίσκονται άτομα που συνδυάζουν τις γνώσεις με την ταπεινότητα, την υπομονή, την προθυμία και τη μεταδοτικότητα. Η συνεισφορά του ήταν καθημερινή και αδιάκοπη. Ευχαριστώ τα

υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου, οι οποίοι ήταν η καλημέρα μου για σχεδόν 2 χρόνια. Τους δόκτορες Γιώργο Ιωάννου και Μύρωνα Τριανταφυλλάκη, τους συμφοιτητές μου Δασκαλάκη Κώστα, Τσοπανάκη Βασίλη, Χότζα Στέλλα και Μπόσβελη Αρτέμιδα. Ιδιαίτερο ευχαριστώ στην Πόπη Σφακιανάκη, με την οποία είμαστε σε διπλανούς πάγκους από τα προπτυχιακά εργαστήρια. Θα σας θυμάμαι.

Δύσκολα κρύβεται ο χαρακτήρας του συγγραφέα ακόμα και σε μία στεγνή επιστημονική μονογραφία σαν και αυτή που ακολουθεί. Ευχαριστώ εσένα αναγνώστη, αν κάπου με εντοπίσεις.

Πολύ σύντομα έφυγαν δύο χρόνια. Σε όσους δίνω ολόψυχα γι' αυτά το ευχαριστώ, ποτέ δε θα το διαβάσουν.

#### ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Σαρρής Ιωάννης

Τόπος γέννησης: Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα

Ημερομηνία γέννησης: 04/11/1994

E-mail: jsarrischem@gmail.com

Τηλέφωνο: +30 6944117882

#### ΣΠΟΥΔΕΣ

2013-2017: Πτυχίο Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης. Βαθμός 8.30/10

**2016-2017:** Διπλωματική εργασία στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του καθηγητή Δ. Άγγλου και την επιστημονική επιμέλεια του Δρ. Β. Παπαδημητρίου. Τίτλος εργασίας: Θερμοκρασιακή εξάρτηση συντελεστή ταχύτητας αντίδρασης ατόμων χλωρίου (Cl) με CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F (HFC-134α), με τη μέθοδο σχετικής ταχύτητας, στην αέρια φάση.

**2017-σήμερα**: Παρακολούθηση του γενικού μεταπτυχιακού προγράμματος του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης και, υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη εκπόνηση έρευνας με τίτλο: Οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη προσθήκη 2-κυκλοεζενονών σε 2-ενάλες και σύνθεση 3-ακυλο-5-αλκοζυβουτυρολακταμών από φουράνια.

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

**Αγγλικά:** [1] Certificate of Proficiency in English, The University of Michigan [2] Certificate of Proficiency in English (Council of Europe Level C2), University of Cambridge.

Γαλλικά: DELF B2, Commision Nationale DELF/DALF.

#### ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2017: Βοηθός στα Προπτυχιακά Εργαστήρια Οργανικής Χημείας Ι.

2018: Βοηθός στα Προπτυχιακά Εργαστήρια Οργανικής Χημείας ΙΙ.

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Sofiadis, M.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Rapid Access to 3-Acyl-5-Alkoxybutyrolactams Using Triplet and Singlet Oxygen. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018 (33), 4523–4526. <u>https://doi.org/10.1002/ejoc.201800832</u>.
- (2) Sofiadis, M.; Kalaitzakis, D.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Vinylogous Reactivity of Cyclic 2-Enones: Organocatalysed Asymmetric Addition to 2-Enals to Synthesize Fused Carbocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58 (20), 6742–6746. <u>https://doi.org/10.1002/anie.201901902</u>.

#### **CURRICULUM VITAE**

#### Name: Sarris John

Birthplace: Heraklion, Crete, Greece

Birthday: 04/11/1994

E-mail: jsarrischem@gmail.com

Phone number: +30 6944117882

#### **STUDIES**

2013-2017: B.Sc in Chemistry, University of Crete (Greece). Grade 8.30/10

**2016-2017:** Undergraduate thesis in the Department of Chemistry, University of Crete (Greece) under the supervision of Professor D. Anglos and Dr. V.C.Papadimitriou. Thesis title: *Temperature dependence of the reaction rate coefficient of chlorine atoms (Cl) with*  $CF_3CH_2F$  (*HFC-134a*), using the relative rate method, in the gas phase.

**2017-today**: Master thesis at the Department of Chemistry, University of Crete under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis. Thesis title: *Organocatalyzed asymmetric addition of 2-cyclohexenones to 2-enals and synthesis of 3-acyl-5-alkoxybutyrolactams from furans*.

#### **FOREIGN LANGUAGES**

**English:** [1] Certificate of Proficiency in English, The University of Michigan [2] Certificate of Proficiency in English (Council of Europe Level C2), University of Cambridge.

French: DELF B2, Commision Nationale DELF/DALF.

#### TEACHING EXPERIENCE

**2017:** Lab assistant in Undergraduate Organic Chemistry Lab I.

2018: Lab assistant in Undergraduate Organic Chemistry Lab II.

#### **PUBLICATIONS**

- Sofiadis, M.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Rapid Access to 3-Acyl-5-Alkoxybutyrolactams Using Triplet and Singlet Oxygen. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018 (33), 4523–4526. <u>https://doi.org/10.1002/ejoc.201800832</u>.
- (2) Sofiadis, M.; Kalaitzakis, D.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Vinylogous Reactivity of Cyclic 2-Enones: Organocatalysed Asymmetric Addition to 2-Enals to Synthesize Fused Carbocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58 (20), 6742–6746. <u>https://doi.org/10.1002/anie.201901902</u>.

#### <u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>

Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται δύο μεθοδολογίες σύνθεσης μοριακών σκελετών υψηλού ενδιαφέροντος.



Στο κεφάλαιο 1 παρουσιάζεται μια μεθοδολογία σύνθεσης 3-ακυλο-5-αλκοξυ βουτυρολακταμών από καταλλήλως υποκατεστημένα φουράνια. Η οξείδωση απλών φουρανίων από το φωτοχημικά παραγόμενο οξυγόνο απλής κατάστασης, με το methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή, σε μεθανόλη, ακολουθήθηκε από προσθήκη αμμωνίας ή πρωτοταγών αμινών. Οι παραγόμενες 2-πυρρολιδινόνες οξειδώθηκαν με μία διαδικασία όπου το methylene blue δρα σαν εκκινητής ριζών, απουσία φωτός, και το οξυγόνο τριπλής κατάστασης δρα σαν οξειδωτικός παράγοντας, αποδίδοντας τις αντίστοιχες 5-υδροξυ-βουτυρολακτάμες. Όξινα καταλυόμενη αλκοόλυση και οξείδωση απέδωσε από το περιοδινάνιο Dess-Martin τις επιθυμητές 3-ακυλο-5αλκοξυβουτυρολακτάμες.



Στο κεφάλαιο 2 παρουσιάζεται μια μεθοδολογία ασύμμετρης σύνθεσης σκελετών δικυκλο[4,4,0]δεκανίων. Σε αυτή την οργανοκαταλυόμενη μέθοδο, ένας καταλύτης προλίνης αξιοποιείται για την ασύμμετρη LUMO-ενεργοποίηση α,β-ακόρεστων αλδεϋδών. Οι διηλεκτρονιόφιλες αυτές αλδεΰδες υπέστησαν δύο διαδοχικές πυρηνόφιλες προσθήκες από τις γ και γ' θέσεις κατάλληλα υποκατεστημένου κετοεστέρα. Πρώτα, μία τοποεκλεκτική προσθήκη Michael από τη γ-θέση, ακολουθούμενη από ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση στη γ' θέσει. Επιτεύχθηκε, έτσι, για πρώτη φορά η παραγοντοποίηση και των δύο αυτών θέσεων της 2-ενόνης, αποδίδοντας το προϊόν [3+3]-κυκλοποίησης, με μεγάλη τοπο- και εναντιοεκλεκτικότητα.

#### ABSTRACT

In this thesis, two methodologies for the synthesis of highly valuable molecular frameworks are presented.

$$HO \xrightarrow{R^2} O_2, MB, hv, HO \xrightarrow{Me_2S, R^3NH_2} R^3 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{3O_2, MB} R^3 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{TFA, R^4OH;} R^3 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{R^3} R^3 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{TFA, R^4OH;} R^3 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{R^4O} R^4 \xrightarrow{O} OH \xrightarrow{R^4O} A$$

In chapter 1, a synthetic methodology for the production of 3-acyl-5-alkoxy butyrolactams from substituted furans is presented. Photooxygenation of simple furans, with methylene blue acting as sensitizer, was followed by the addition of ammonia or primary amines. The resulting 2-pyrrolidinones were subsequently oxidized by a process where methylene blue acts as a radical initiator in dark, with triplet oxygen being the terminal oxidant. Acidic alcoholysis and oxidation by Dess-Martin periodinane of the resulting 5-hydroxy-butyrolactams furnished the desired 3-acyl-5-alkoxy-butyrolactam products.



In chapter 2, a synthetic methodology for the asymmetric construction of bicycle[4,4,0]decane frameworks is presented. This method employs a proline catalyst for the asymmetric LUMO-activation of  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated aldehydes. These dielectronphiles were subjected to two sequential vinylogous additions from the  $\gamma$  and  $\gamma$ '-positions of an appropriately substituted ketoester. A regioselective vinylogous Michael addition from the  $\gamma$  position followed by a vinylogous intramolecular aldol from the  $\gamma$ ' position introduced the [3+3]-annulation product with remarkable regio- and enantioselectivity.

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	i
Βιογραφικό σημείωμα	iv
Curriculum vitae	vi
Περίληψη	ix
Abstract	X
Περιεχόμενα	xi
Κεφάλαιο 1-Εισαγωγή: Σύνθεση 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών από φουράνια	1
1.1. Εισαγωγή στις 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακτάμες και τα παράγωγά τους	1
1.2. Μεθοδολογίες σύνθεσης των 3-ακυλο-αλκοξυβουτυρολακταμών	3
1.3. Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση	8
1.4. Συμπεράσματα	13
Κεφάλαιο 2: Οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη προσθήκη 2-κυκλοεξενονών	1/
σε 2-ενάλες	14
2.1. Εισαγωγή στην οργανοκατάλυση	14
2.2. Παραγοντοποίηση κυκλικών 2-ενονών με οργανοκαταλυτικές μεθόδους	19
2.3. Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση	21
2.4. Συμπεράσματα	23
Κεφάλαιο 3: Πειραματικό μέρος	24
Γενικές τεχνικές	24
Πειραματικό μέρος του κεφαλαίου 1	26
Πειραματικό μέρος του κεφαλαίου 2	49
Παράρτημα φασμάτων NMR ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C) και χρωματογραφημάτων HPLC	57

# Κεφάλαιο 1: Σύνθεση 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών από φουράνια

1.1 Εισαγωγή στις 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακτάμες και τα παράγωγά τους



Σχήμα 1.1: Σκελετός 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών

Έκδηλη είναι η σημαντικότητα του δομικού σκελετού των βουτυρολακταμών από τη συχνότητα με την οποία αυτός απαντάται στη φύση, αλλά και τη βαρύτητα των λειτουργιών που επιτελούν τα φέροντα αυτόν φυσικά προϊόντα. Οι γ-λακτάμες που φέρουν β-Η, αναφερόμενες και ως μη τετραμικές, είναι μια οικογένεια τέτοιων σημαντικών ενώσεων, η οποία εμπεριέχει ως επί το πλείστον ενώσεις με γ-ΟΗ. Ωστόσο, πληθώρα ενώσεων που φέρουν το μοτίβο των 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών έχει απομονωθεί από ποικίλες φυσικές πηγές, με ομοίως ποικιλόμορφη βιοδραστικότητα. Ο συγκεκριμένος δομικός σκελετός αποτελεί συνθετικό ενδιάμεσο για ενώσεις που επιτελούν ανάλογες διεργασίες.<sup>1,2</sup>

Ενδεικτικά, οι ascosalipyrrolidinone A και B, που απομονώθηκαν από τον θαλάσσιο μύκητα Ascochyta Salicorniae, παρουσιάζουν αντιπλασμωδιακή και συνεπακόλουθα ανθελονοσιακή δράση.<sup>3</sup> Οι γ-μεθόξυ λακτάμες myceliothermophins C και D, που έχουν απομονωθεί από το θερμόφιλο μύκητα Myceliophthora Thermophila,

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Για φυσικά προϊόντα που φέρουν το μη τετραμικό μοτίβο βλέπε: Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Uno, T.; Shoji, M.; Osada, H.; Hayashi, Y. Angew. Chemie - Int. Ed. 2005, 44, 3110.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Osterhage, C.; Kaminsky, R.; König, G. M.; Wright, A. D. J. Org. Chem. 2000, 65, 6412.

παρουσιάζουν σημαντική κυτταροτοξική δράση σε διάφορες καρκινικές σειρές.<sup>4</sup> Το φυσικό προϊόν **PI-091**, που δρα ως καταστολέας συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων έχει απομονωθεί από στέλεχος του μύκητα *Metarhizium*, μαζί με τις συγγενείς γ-OH **euvesperins A και B-** ενώσεις που αναστέλουν ένα μηχανισμό αντίστασης του σταφυλόκοκκου στα αντιβιοτικά.<sup>5</sup> Σημαντική αντιβιοτική δράση σε ορισμένα στελέχη του σταφυλόκοκκου παρουσιάζει και το επίσης μυκητιακής προέλευσης **CJ-16,367**.<sup>6</sup> Το **MT-5**, αποτελεί συνθετικό ανάλογο της **epolactaene**, και παρουσιάζει σημαντική νευρογεννητική δραστηριότητα.<sup>7</sup>



**Σχήμα 1.2:** Ενδεικτικές φυσικές μη τετραμικές γ-λακτάμες και συγγενείς ενώσεις με ενδιαφέρουσα βιολογική δραστικότητα.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Yang, Y. L.; Lu, C. P.; Chen, M. Y.; Chen, K. Y.; Wu, Y. C.; Wu, S. H. Chem. - A Eur. J. 2007, 13, 6985.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Shiina, M.; Suga, T.; Asami, Y.; Nonaka, K.; Iwatsuki, M.; Omura, S.; Shiomi, K. J. Antibiot. **2016**, 69, 719.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Sugie, Y.; Hirai, H.; Kachi-Tonai, H.; Kim, Y. J.; Kojima, Y.; Shiomi, Y.; Sugiura, A.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, N.; Brennan, L.; Duingan, J.; Huang, L.H.; Sutcliffe, J; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 917.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Kakeya, H.; Onozawa, C.; Sato, M.; Arai, K.; Osada, H. J. Med. Chem., 1997, 40, 391.

#### 1.2 Μεθοδολογίες σύνθεσης των 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών

#### 1.2.1 Υπάρχουσες συνθετικές πορείες

Οι περισσότερες από τις μελέτες αναφορικά με τη σύνθεση γ-υποκατεστημένων βουτυρολακταμών επικεντρώνονται στις γ-υδροξυβουτυρολακτάμες.<sup>8</sup> Οι μεθοδολογίες σύνθεσης που επεκτείνονται στις συγγενείς γ-αλκοξυβουτυρολακτάμες είναι λίγες. Η ομάδα του Uchiro, για τη σύνθεση των myceliothermophin C και D,<sup>9</sup> όσο και για τη σύνθεση του PI-091,<sup>10</sup> εισήγαγε το εν λόγω δομικό στοιχείο μέσω της αντίστοιχης κορεσμένης λακτάμης, που προήλθε από την κυκλοποίηση των αντίστοιχων γ-κετοαμιδίων, σε όξινες συνθήκες.



Σχήμα 1.3: Σύνθεση του PI-091 και του γ-OH αναλόγου PI-090, από την ομάδα του Uchiro.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>Για μία πρόσφατη επισκόπηση της βιβλιογραφίας βλέπε: Mardjan, M. I. D.; Parrain, J. L.; Commeiras, L. *Synthesis* **2018**, *50*, 1175.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup>Shionozaki, N.; Yamaguchi, T.; Kitano, H.; Tomizawa, M.; Makino, K.; Uchiro, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5167.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup>Uchiro, H.; Shionozaki, N.; Kobayakawa, Y.; Nakagawa, H.; Makino, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4765.

Η στρατηγική αυτή είναι κοινή και για τη μεθοδολογία της ομάδας του Νικολάου, για το σχηματισμό των myceliothermophins C και D,<sup>11</sup> όπου σύνθεση της κορεσμένης λακτάμης (βλέπε πλαίσιο, Σχήμα 1.4) επιτεύχθηκε από το σουκινιμίδιο, απαιτώντας επίσης όξινες συνθήκες, ώστε να αποφευχθεί η διάνοιξη του δακτυλίου, προς το γκετοαμίδιο. Η εισαγωγή του α,β-διπλού δεσμού και σε αυτά τα υποστρώματα πραγματοποιήθηκε με φαινυλοσελινίωση και συνεπακόλουθη οξειδωτική απόσπαση σελινοξειδίου.



myceliothermorphin D

Σχήμα 1.4: Σύνθεση του μοτίβου 5-μεθοξυβουτυρολακτάμης στα τελικά βήματα σύνθεσης των myceliothermophins, από την ομάδα του Νικολάου.

Ο Osada και οι συνεργάτες του,<sup>7</sup> κατάφεραν την ολοκλήρωση της σύνθεσης του MT-5 και άλλων 3-ακετυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών, διελθόντες από τις αντίστοιχες 5-υδροξυ λακτάμες, αξιοποιώντας μία πρωτοαναφερθείσα από τον Howard και τους συνεργάτες του<sup>12</sup> μέθοδο για τη σύνθεση τους. Σε αυτή, α-δικετόνες αντιδρούν με αμίδια σε διαλύτη νερό με pH 7-10, παρέχοντας 5-υδροξυβουτυρολακτάμες.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Nicolaou, K. C.; Shi, L.; Lu, M.; Pattanayak, M. R.; Shah, A. A.; Ioannidou, H. A.; Lamani, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10970.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Howard, E. G.; Lindsey, R. V., Jr.; Theobald, C. W. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4355.



Σχήμα 1.5: Σύνθεση του MT-5 από την ομάδα του Osada<sup>7</sup>.

#### <u>1.2.2 Η μεθοδολογία του παρόντος έργου</u>

Στην παρούσα μελέτη, αναπτύχθηκε μία απλή συνθετική πορεία σχηματισμού προς τις 3-άκυλο-5-άλκοξυβουτυρολακτάμες, ξεκινώντας από καταλλήλως υποκατεστημένα, απλά φουράνια και μοριακό οξυγόνο.<sup>13</sup> Η στρατηγική που ακολουθήθηκε είναι βασισμένη στη μεθοδολογία που έχει αναπτυχθεί από την ομάδα μας για τη σύνθεση 4πυρρολιν-2-ονών<sup>13,14</sup> και αξιοποιεί διπλά το methylene blue (MB), ως φωτοευαισθητοποιητή και οξειδωτικό παράγοντα.<sup>15</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Για μια επισκόπηση των μεθοδολογιών σύνθεσης που βασίζονται στο οξυγόνο απλής κατάστασης ξεκινώντας από απλά φουράνια βλέπε: a) Montagnon T.; Kalaitzakis D; Triantafyllakis M.; Stratakis M.; Vassilikogiannakis G. Chem. Commun. 2014, 50, 15480; b) Montagnon T.; Kalaitzakis D; Sofiadis M.; Vassilikogiannakis G. Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 180.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> a) Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Daskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2018, 20, 1146; b) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Ioannou, G. I.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56,4020; c) Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. Chem. Commun. 2014, 50, 400; d) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardaji, N.; Vassilikogiannakis, G. Chem. Eur. J. 2013, 19, 10119.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> a) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6283; b) Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G.; Org.Lett. 2015, 17, 3596; c) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 4605; d) Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G.; Eur. J. Org. Chem. 2016, 3304; e) Triantafyllakis, M.; Sfakianaki, K.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. 2018, 20, 3631.



Σχήμα 1.6: Σύνθεση των γ-υδροξυβουτυρολακταμών με αφετηρία απλά φουράνια και το οξυγόνο απλής κατάστασης.

Σε αυτή, το διυποκατεστημένο φουράνιο τύπου Ι φωτοξειδώνεται από το μοριακό οξυγόνο προς το ενδοϋπεροξείδιο 1, παρουσία του methylene blue που δρα ως φωτοευαισθητοποιητής. Αυτό διανοίγεται από το διαλύτη μεθανόλη, παράγοντας το υδροϋπεροξείδιο 2 και η ακόλουθη αναγωγή αυτού παράγεται το ενδιάμεσο 3. Με προσθήκη πρωτοταγούς αμίνης σχηματίζεται η ακόρεστη λακτάμη κλειδί τύπου ΙΙ.<sup>14</sup> Η λακτάμη ΙΙ οξειδώνεται από το μοριακό οξυγόνο, στη θεμελιώδη του κατάσταση, παρουσία methylene blue, προς τις γ-υδροξυβουτυρολακτάμες τύπου ΙΙΙ.<sup>15</sup> Για το μετασχηματισμό αυτό έχει προταθεί ένας μηχανισμός συζευγμένης μεταφοράς ηλεκτρονίου/πρωτονίου κατά τον οποίο το methylene blue δρα ως οξειδωτικός

παράγοντας (Σχήμα 1.6). Προτείνεται ότι το MB αποσπά ένα ηλεκτρόνιο από την ενολική μορφή **8**, ενώ πρωτόνιο μεταφέρεται ταυτόχρονα σε βάση που περιέχεται στο μείγμα αντίδρασης, παράγοντας την ενδιάμεση ρίζα **9** και μία ανηγμένη μορφή του methylene blue (MB<sup>-</sup>). Η ρίζα **9** μπορεί να παγιδευτεί από το οζυγόνο της ατμόσφαιρας, προς το σχηματισμό της υπεροξειδικής ρίζας **10**. Το MB<sup>-</sup> μπορεί επίσης να αποσπάσει ένα ηλεκτρόνιο από την ενολική μορφή **8**, σχηματίζοντας το LMB<sup>-</sup>, το οποίο, έπειτα από πρωτονίωση, οδηγεί στην πλήρως ανηγμένη μορφή LMBH. Η υπεροξειδική ρίζα **10** μπορεί είτε να αποσπάσει άτομο υδρογόνου από το LMBH, σχηματίζοντας το υδροϋπεροξείδιο **11** και αναγεννώντας το MB<sup>-</sup>, είτε να αποσπάσει άτομο υδρογόνου από τη λακτάμη τύπου **Π**, συνεχίζοντας τη διάδοση της αντίδρασης με το σχηματισμό της ρίζας **9**. Αναγωγικοί παράγοντες που περιέχονται στο μείγμα, τερματίζουν τον κύκλο της αντίδρασης με σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος τύπου **ΙΙΙ**. Έτσι, επιτυγχάνεται ο μετασχηματισμός των αρχικών φουρανίων προς γ-υδροξυβουτυρολακτάμες σε ένα μόνο συνθετικό στάδιο.



Σχήμα 1.7: Προτεινόμενη μεθοδολογία σύνθεσης 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακταμών.

Με αυτή την τεχνογνωσία, υποθέσαμε πως, ξεκινώντας από φουράνια τύπου 12, που φέρουν υδροξύλιο χωρίς προστατευτική ομάδα, μπορεί να παραχθεί το ενδιάμεσο 14, το οποίο μπορεί να οξειδωθεί προς 3-ακυλο-5-αλκοξυβουτυρολακτάμες τύπου 15.

#### 1.3 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση



Σχήμα 1.8: Βελτιστοποίηση της συνθετικής πορείας από το φουράνιο 12a μέχρι την επιθυμητή λακτάμη 15a.

Η δοκιμή αυτού του συνθετικού πλάνου ξεκίνησε με τη φωτοξείδωση του 2,4διυποκατεστημένου φουρανίου 12a (βλέπε πειραματικό μέρος για τη σύνθεση φουρανίων τέτοιου τύπου), σε διαλύτη μεθανόλη, με διαρκή ροή οξυγόνου και καταλυτική ποσότητα του methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή (3 mol%) και 2 λεπτά ακτινοβόλησης στο ορατό. Ακολούθησε αναγωγή του παραγώμενου υδροπεροξειδίου (βλέπε 2, Σχήμα 1.6) με διμέθυλο σουλφίδιο (4 equiv., 30 λεπτά αντίδρασης) και η συνεπακόλουθη προσθήκη αμμωνίας (NH<sub>3</sub>, 1.2 equiv., 3 ώρες) οδήγησε στο σχηματισμό της γ-υδροξυβουτυρολακτάμης 13a. Στο μείγμα αντίδρασης προστέθηκε έπειτα τριφθοροξικό οξύ (0.4 equiv., 15 λεπτά), σχηματίζοντας την 5-μεθόξυ λακτάμη 14a, σε απόδοση 85%. Στη συνέχεια, δοκιμάστηκαν διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης (Σχήμα 1.8) για την οξείδωση της πλευρικής υδροξυλομάδας, η οποία τελικά επετεύχθη αποτελεσματικά (82%) με την χρήση του περιοδινανίου Dess-Martin (1.1 equiv., 15 λεπτά). Η οξείδωση αυτή πραγματοποιήθηκε επιτυχώς χωρίς να είναι απαραίτητος ο χρωματογραφικός καθαρισμός του ενδιαμέσου 14a, καθιστώντας τη συνθετική πορεία από το φουράνιο **12a** έως το τελικό προϊόν **15a** μια one-pot διαδικασία.<sup>16</sup>

Ακολουθώντας την εξακρίβωση των βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης, το εύρος αυτής της one-pot μεθοδολογίας δοκιμάστηκε με αφετηρία φουράνια τύπου 12 (Σχήμα 1.7), που δύνανται να αποδώσουν μοτίβα βιολογικού ενδιαφέροντος. Η μεθοδολογία τροποποιήθηκε μόνο για τα υποστρώματα 12e και 12f, που φέρουν τους πιο ογκώδεις R<sup>1</sup> υποκαταστάτες, αυξάνοντας τα ισοδύναμα αμμωνίας (2 equiv., 3 ώρες) για το σχηματισμό των γ-υδρόξυ ενδιαμέσων 13 και ρυθμίζοντας αναλόγως τα ισοδύναμα του τριφθοροξικού οξέος (1.2 equiv., 15 λεπτά). Η τελική οξείδωση έγινε σε όλες τις περιπτώσεις με το περιοδινάνιο Dess-Martin, δίνοντας τα τελικά προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις (απομονώθηκαν σε ποσοστό 52-74%), λαμβάνοντας υπόψιν το πλήθος των μετασχηματισμών που λαμβάνουν χώρα.



Σχήμα 1.9: Σύνθεση των 3-ακυλο-5-μεθοξυβουτυρολακταμών 15 χρησιμοποιώντας NH<sub>3</sub> ως πηγή αζώτου. [a] Μέγιστη απόδοση για την παραγωγή του 15ca από το φουράνιο 12c παρατηρήθηκε όταν η φωτοξείδωση πραγματοποιήθηκε με φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal και προσθήκη του methylene blue έγινε μετά την προσθήκη της NH<sub>3</sub>.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Sofiadis, M.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4523.

Η ευελιξία της μεθόδου εξετάστηκε περαιτέρω δοκιμάζοντας πρωτοταγείς αμίνες, αντί για NH<sub>3</sub>. Οι 5-υδροξυ-βουτυρολακτάμες τύπου **13** παράχθηκαν όπως στην περίπτωση της αμμωνίας ενώ τα μεθόξυ υποκατεστημένα παράγωγα τύπου **14** σχηματίστηκαν προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα τριφθοροξικού οξέος. Η οξείδωση από το DMP σε διχλωρομεθάνιο απέδωσε τις επιθυμητές ενώσεις **15** σε παρόμοια ποσοστά (55-73%).

Εξέχουσας σημασίας ήταν και η δοκιμή ενσωμάτωσης διαφορετικών αλκόξυ ομάδων στην 5-θέση, εξαιτίας της παρουσίας τέτοιων σε μόρια βιολογικού ενδιαφέροντος (Σχήμα 1.2). Για το λόγο αυτό, η μεθοδολογία τροποποιήθηκε στο στάδιο της όξινα καταλυόμενης αλκοόλυσης, απομακρύνοντας το διαλύτη μεθανόλη υπό κενό και αντικαθιστώντας τον με 20 ισοδύναμα 1-βουτανόλης. Οξείδωση του 5-βουτοξυενδιαμέσου από το DMP σε διχλωρομεθάνιο, απέδωσε τη λακτάμη **17ba**, η οποία απομονώθηκε σε ποσοστό 55%. Η επέκταση της μεθοδολογίας για τη σύνθεση 5βουτόξυ προϊόντων δοκιμάστηκε, ομοίως, και με βενζυλαμίνη, οδηγώντας στο σχηματιμσμό της βουτυρολακτάμης **17dc** με απόδοση 70%.



**Σχήμα 1.10:** Χρήση πρωτοταγών αμινών στη σύνθεση των 3-ακυλο-5-μεθοξυβουτυρολακταμών **15**. Επέκταση της μεθοδολογίας στη σύνθεση 3-ακυλο-5-βουτοξυβουτυρολακταμών **17**.

#### 1.3.1 Απόπειρα σύνθεσης του φυσικού προϊόντος Berkeleyamide D

Σε απόδειξη της ευρύτητας της μεθοδολογίας που αναπτύχθηκε, επιχειρήθηκε η σύνθεση του φυσικού προϊόντος **Berkeleyamide D**. Η εν λόγω ένωση απομονώθηκε από τον ακραιόφιλο μύκητα *Penicillium Rubrum*, με προέλευση την όξινη λίμνη Berkeley Pit στη Montana των Ηνωμένων Πολιτειών, από την ομάδα της Stierle το 2008.<sup>17</sup> Η οικογένεια των Berkeleyamides έχει επιδείξει κατασταλτική δράση σε μικρές ποσότητες για τα ένζυμα caspase-1 και MMP-3 που συμμετέχουν σε διεργασίες απόπτωσης και φλεγμονής. Οι ενώσεις έγιναν δεκτές από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων



Σχήμα 1.11: Δομή του Berkeleyamide D.

Η πρώτη ολική σύνθεση του (±)-berkeleyamide D πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Tsubaki το 2014.<sup>18</sup> Η ίδια ομάδα το 2016<sup>19</sup> πραγματοποίησε τη δεύτερη ολική σύνθεση του (±)-berkeleyamide D. Μία συνθετική πορεία 10 βημάτων, οδήγησε στο σχηματισμό του φυσικού προϊόντος με συνολική απόδοση 11%. Έκτοτε, ο Han και οι συνεργάτες του κατάφεραν τη σύνθεση του Berkeleyamide D με βάση μία βιομιμητική μέθοδο,<sup>20a</sup> εμπνευσμένοι από μία προτεινόμενη οδό βιοσύνθεσης του azaspirene,<sup>20b</sup> το οποίο διαθέτει τον ίδιο σπειροκυκλικό σκελετό με το Berkeleyamide D.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Patacini, B. J. Nat. Prod. 2008, 71, 856.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Komori, K.; Taniguchi, T.; Mizutani, S.; Monde, K.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Org. Lett. **2014**, *16*, 1386.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup>Mizutani, S.; Komori, K.; Kai, C.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Tetrahedron 2016, 72, 6640.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup>a) Jo, D.; Han, S. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 506; b) Zou, Y.; Xu, W.; Tsunematsu, Y.; Tang, M.; Watanabe, K.; Tang, Y. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 6390.



**Σχήμα 1.12:** Προτεινόμενη οδός βιοσύνθεσης του azaspirene, από την ομάδα του Tang. Το azaspirene φέρει τον ίδιο σπειροκυκλικό πυρήνα με το berkeleyamide D.

Εκείνοι παρήγαγαν την ακόρεστη λακτάμη κλειδί (Σχήμα 1.13, πλαίσιο) σε δύο βήματα, οξειδώνοντας την υδροξυλομάδα του πρόδρομου κετο-αμιδίου με μία «τροποποιημένη» αντίδραση Pfitzner-Moffat και κυκλοποιώντας την προϊούσα αλδεΰδη σε βασικές συνθήκες, με μία συμπύκνωση Knoevenagel.



Σχήμα 1.13: Σύνθεση λακτάμης κλειδί από την ομάδα του Han. Προστασία του υδροξυλίου είναι απαραίτητη ώστε να αποφευχθεί η συμπύκνωση Knoevenagel που οδηγεί στο προϊόν με επταμελή δακτύλιο.

Η ακόρεστη λακτάμη που προέκυψε υπέστη εποξείδωση στην α,β-θέση, με χρήση μονοπερόξυ φθαλικού μαγνησίου (MMPP). Η 5-υδροξυλομάδα προστατεύτηκε για την οξείδωση που επρόκειτο να ακολουθήσει με χρήση του περιοδινανίου Dess-Martin. Κατά την οξείδωση πραγματοποιήθηκε αυτόματα διάνοιξη του α,β-εποξειδίου, οδηγώντας στον επιθυμητό σπειροκυκλικό σκελετό. Αποπροστασία της 5-υδροξυλομάδας σε όξινες συνθήκες ολοκλήρωσε τη σύνθεση του berkeleyamide D (Σχήμα 1.14).



Σχήμα 1.14: Ολοκλήρωση της σύνθεσης από την ομάδα του Han, με συζευγμένη οξείδωση-διάνοιξη εποξειδίου και αποπροστασία στην 5-θέση.

Στην παρούσα εργασία, υποθέσαμε ότι η πρόσβαση στο σπειροκυκλικό σύστημα του φυσικού προϊόντος μπορεί να αποκτηθεί μέσω της αντίστοιχης 3-ακυλο-5-μεθοξυ βουτυρολακτάμης **15ga**. Δοκιμή αυτής της υπόθεσης επέβαλλε τη σύνθεση του πρόδρομου φουρανίου **12g**, η οποία παρουσιάζεται αναλυτικά στο Σχήμα 1.15 που ακολουθεί.



Σχήμα 1.15: Σύνθεση του πρόδρομου φουρανίου 12g.

Οι συνθήκες της μεθοδολογίας εφαρμόστηκαν στο φουράνιο **12g**, οδηγώντας επιτυχώς στο σχηματισμό της ενδιάμεσης 3-ακυλο-5-μεθοξυβουτυρολακτάμης **15ga**. Έκθεση του **15ga** σε υδατικό διάλυμα  $H_2O_2$  30% δεν επέφερε εποξείδωση. Πειράματα για την ολοκλήρωση της σύνθεσης προτείνεται να συνεχιστούν με εποξείδωση του **15ga**, χρησιμοποιώντας τις συνθήκες που εφάρμοσε η ομάδα του Han (1.1 equiv. MMPP·6H<sub>2</sub>O, σε THF/MeOH 1:1, στους 0 °C).



Σχήμα 1.16: Σύνθεση της ενδιάμεσης λακτάμης 15ga και απόπειρα σύνθεσης του (±)-berkeleyamide D.

#### 1.4 Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφθηκε μία μέθοδος παραγωγής 3-ακυλο-5αλκοξυβουτυρολακταμών – ενός συνθετικά και βιολογικά σημαντικού μοριακού σκελετού. Πρόσβαση σε αυτά τα πολλαπλώς υποκατεστημένα και σχετικά ασταθή μόρια μπορεί να είναι απαιτητική. Ωστόσο, η συνθετική μεθοδολογία που αναπτύξαμε, βασισμένη στην ισχύ του διεγερμένου οξυγόνου, αλλά και στο διττό ρόλο του methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητή και ως οξειδωτικό παράγοντα, είναι μία απλή one-pot διεργασία, που επιτρέπει τη σύνθεση των μορίων στόχων σε υψηλές αποδόσεις, με αφετηρία εύκολα προσβάσιμα φουράνια.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη προσθήκη 2κυκλοεξενονών σε 2-ενάλες

#### 2.1 Εισαγωγή στην οργανοκατάλυση

## 2.1.1 Σύντομη επισκόπηση της ανάπτυζης του πεδίου της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης: <u>Από τις βάσεις Schiff έως την κατάλυση με παράγωγα προλίνης</u>

Για δεκαετίες, το πεδίο της κατάλυσης στην ασύμμετρη σύνθεση κυριαρχείται από ενώσεις συναρμογής, με τη συνεισφορά των πρωτοπόρων Knowles, Noyori και Sharpless να έχει αναγνωριστεί με την απονομή του βραβείου Nobel σε αυτούς το 2001. Η αξία των καταλυτών που έχουν αναπτυχθεί αποδεικνύεται όχι μόνο από το εύρος των οργανικών μετασχηματισμών που μπορούν να επιταχύνουν, αλλά και από την απλότητα της δράσης τους - μία θέση αντίδρασης καθιστάται πιο δραστική από την επανακατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του μορίου, ενώ ταυτόχρονα περιορίζεται ο προσανατολισμός με τον οποίο η εν λόγω θέση είναι προσβάσιμη, κατά την αντιστρεπτή αλληλεπίδραση με τον ασύμμετρο καταλύτη.

Η παραγωγή συμπλόκων μετάλλων με σκοπό την ασύμμετρη κατάλυση απαιτεί πολλά συνθετικά βήματα, τη χρήση εναντιομερικά καθαρών υποκαταστατών και μετάλλων των οποίων η σπανιότητα τα καθιστά ακριβά αντιδραστήρια. Εντύπωση, λοιπόν, προκαλεί το γεγονός ότι η εφαρμογή της οργανοκατάλυσης δεν έγινε νωρίτερα, σε αμιγώς οργανικό πλαίσιο, εφόσον υπάρχουν άφθονες φυσικές πηγές οπτικά καθαρών ενώσεων που δυνητικά επιτελούν παρόμοια δράση, όπως οι βασικοί μεταβολίτες: υδατάνθρακες, α-αμινοξέα και νουκλεϊκά οξέα.

Πρώτη αναφορά κάποιας μεθόδου ασύμμετρης οργανοκατάλυσης έγινε το 1912<sup>21</sup> από τους Bredig και Fiske<sup>22a,b</sup>, με τη χρήση αλκαλοειδών cinchona για την παραγωγή κυανυδρινών. Ανέφεραν την παραγωγή διαφορετικών εναντιομερών κατά την κατάλυση

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> a) Goodwin, N.C. (2007) Application of iminium activation technologies to natural product synthesis: Total syntheses of the spiculisporic acids, progress towards the total synthesis of cylindrocyclophane F, and a formal synthesis of cylindrocyclophane A. Dissertation (Ph.D.), California Institute of Technology.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> a) Fiske, P. S.; Bredig, G. *Biochem. Z.* **1912**, 687, 7; b) List, B.; Grossman, O. *Synfacts* **2019**, 2019, 554;
c) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9.

από κινίνη και κινιδίνης.<sup>22b</sup> Αναφορά σε μέθοδο ασύμμετρης οργανοκατάλυσης έγινε περίπου 50 χρόνια αργότερα, όταν ο Pracejus<sup>22b,c</sup> κατάφερε τη σύνθεση ενός εναντιοεμπλουτισμένου αιθυλεστέρα κατά την ασύμμετρη αιθανόλυση ενός κετενίου, με τη χρήση της Ο-ακετυλοκινιδίνης ως οργανοκαταλύτη (Σχήμα 2.1).



Σχήμα 2.1: Τα πρώτα παραδείγματα ασύμμετρης οργανοκατάλυσης.

Η αφάνεια της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης στην επιστημονική συνείδηση παραλληλίζεται με την αφάνεια της χρήσης αμινών ως καταλύτες. Αν και η αντιστρεπτή αντίδραση καρβονυλικών ενώσεων με πρωτοταγείς αμίνες προς ιμίνες και με δευτεροταγείς προς ιμινιακά κατιόντα ανακαλύφθηκε το 1864 από τον Schiff (Σχήμα 2.2), η αξία τους ως ενδιάμεσα σε διεργασίες κατάλυσης αναγνωρίστηκε περιστασιακά μέχρι την δεκαετία του '70, παρά την ανάδειξη της σημαντικότητας των εναμινών στη σύνθεση από τον Stork.



Σχήμα 2.2: Σχηματισμός ιμινιακών κατιόντων, εναμινών και ιμινών.

Οι ερευνητικές πορείες αυτές συνέβαλαν, τελικά, στην αντίδραση Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert<sup>23</sup> (Σχήμα 2.3). Η αποσαφήνιση του μηχανισμού αυτής της φαινομενικά απλής, ασύμμετρα καταλυόμενης αντίδρασης προβλημάτιζε πολλούς ερευνητές για δεκαετίες, και ανέδειξε τις διαφορές μεταξύ της φιλοσοφίας της συνθετικής οργανικής χημείας και της βιοχημείας καθώς και τον προβληματικό διαχωρισμό των ερευνητικών χώρων.<sup>24</sup>



Σχήμα 2.3: Η αντίδραση Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert είναι μία ενδομοριακή αλδολική αντίδραση που καταλύεται από το αμινοξύ S-προλίνη.

Έτσι, στο πρόσωπο της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης, σημαντικό μέρος της οποίας πραγματοποιείται από παράγωγα προλίνης, συναντάται η κατάλυση από μικρά οργανικά μόρια με την ενζυματική κατάλυση. Στη διεπιφάνεια των δύο γνωστικών πεδίων, θεωρείται ότι τα μικρά μόρια αυτά δρουν ως ενεργά κέντρα ενζύμων χωρίς πρωτεϊνικό μέρος, το οποίο, όσον αφορά την αντίδραση καθεαυτή, θα όριζε κάποια εξειδίκευση στο υπόστρωμα.

Η εφαρμογή οργανοκαταλυτικών μεθόδων στην ασύμμετρη σύνθεση διευρύνθηκε με την ανάπτυξη μιας οικογένειας ευκίνητων καταλυτών ιμιδαζολιδινόνης, από την ομάδα του MacMillan (Σχήμα 2.4).<sup>25</sup> Η γενικευμένη προσέγγιση που ακολούθησαν για

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> a) List, B. *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5413; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE2102623, 1971;
c) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, *10*, 496; d) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* 1974, *39*, 1615.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup>Barbas, C. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 42.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4243; b) Baum, J. S.; Viehe, H. G. J. Org. Chem. 1976, 41, 183; c) Jung, M. E.; Vaccaro, W. D.; Buszek K. R. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1893

τις αντιδράσεις Diels-Alder, έθεσε σε κίνηση την ανάπτυξη πολλών καταλυτών που λειτουργούν μέσω του σχηματισμού ιμινιακού κατιόντος.<sup>26</sup>



**Σχήμα 2.4:** Η μελέτη της ομάδας του MacMillan είναι η ασύμμετρη εκδοχή των προηγούμενων μελετών ομάδας του Jung και των Baum και Viehe<sup>25</sup>.

Έκτοτε, οι μέθοδοι και οι εφαρμογές της οργανοκατάλυσης στην ασύμμετρη σύνθεση έχουν διευρυνθεί.<sup>27</sup> Η ασύμμετρη κατάλυση με οπτικά καθαρά παράγωγα προλίνης παραμένει σημαντική και, ιδιαίτερα όταν αποτελεί μέρος αλληλουχίας

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Για άρθρο ανασκόπησης, βλέπε: Pihko P.; Majander I.; Erkkila A. Chem. Rev. **2007**, 107, 12, 5416.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Για επιλεγμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, βλέπε: a) Scheffler, U.; Mahrwald, R. Chem. Eur. J. **2013**, 19, 14346; b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. Nat. Chem. **2010**, 2, 167; c) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. Nat. Prod. Rep. **2010**, 27, 1138; d) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. Chem. Soc. Rev. **2009**, 38, 2178; e) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 6138; f) Dondoni, A.; Massi, A. Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 4638; g) Barbas III, C. F. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 42; h) MacMillan, D. W. C. Nature **2008**, 455, 304; i) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 1520; j) Seayad, J.; List, B. Org. Biomol. Chem. **2005**, 3, 719; k) Dalko, P. I.; Moisan, L. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 5138.

αντιδράσεων που πραγματοποιούνται σε ένα συνθετικό στάδιο, μπορεί να οδηγήσει στη γρήγορη παραγωγή περίπλοκων μορίων στόχων, με αφετηρία απλά αντιδρώντα.<sup>28</sup>

#### 2.1.2 Βασικές αρχές της ασύμμετρης οργανοκατάλυσης με παράγωγα προλίνης

Με τη χρήση των παραγώγων προλίνης είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί πληθώρα εναντιοεκλεκτικών μετασχηματισμών. Ως δευτεροταγείς αμίνες, μπορούν να αντιδράσουν με ενώσεις που περιέχουν καρβονύλιο αλλά αντιδρούν πιο πρόθυμα με τις αλδεΰδες, οι οποίες είναι πιο ηλεκτρονιόφιλες από τις κετόνες. Σε κάθε περίπτωση, επέρχεται ισορροπία με τα αντίστοιχα ιμινιακά κατιόντα ή εναμίνες.

Για κορεσμένες αλδεΰδες που φέρουν α-υδρογόνα, σχηματίζεται μία ασύμμετρη εναμίνη η οποία παρουσία κάποιου ηλεκτρονιόφιλου μπορεί να δώσει το αντίστοιχο ασύμμετρο α-παράγωγο υποκατάστασης. Ο μηχανισμός αυτός αποκαλείται «HOMO-raising activation mechanism». Η ενέργεια του HOMO τροχιακού της καρβονυλοένωσης αυξάνεται, καθιστώντας την ισχυρότερο πυρηνόφιλο, μέσω του σχηματισμού της αντίστοιχης εναμίνης (Σχήμα 2.5).



Σχήμα 2.5: Οργανοκαταλυόμενη α-υποκατάσταση αλδεϋδών (HOMO-raising activation mode).

Οι α,β-ακόρεστες αλδεΰδες, μπορούν να ακολουθήσουν τον ίδιο μηχανισμό αν έχουν γ-υδρογόνα, σε αυτή την περίπτωση μέσω των αντίστοιχων διεναμινών. Σε περίπτωση που δεν διαθέτουν γ-υδρογόνο, όπως στην περίπτωση της κινναμαλδεΰδης, σχηματίζεται το ιμινιακό κατιόν και η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του συζυγιακού συστήματος μετατοπίζεται προς το θετικά φορτισμένο άζωτο. Η καρβονυλο-ένωση μετατρέπεται, έτσι, σε ισχυρό δέκτη Michael και μπορεί να δώσει προϊόντα προσθήκης,

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> a) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. Acc. Chem. Res. **2017**, 50, 2809; b) H. Pellissier Adv. Synth. Catal. **2012**, 354, 237.
παρουσία κάποιου πυρηνόφιλου. Ο μηχανισμός αυτός καλείται «LUMO-lowering activation mechanism» και η αντίδραση με τον καταλύτη επάγει την αύξηση της ηλεκτρονιοφιλίας του υποστρώματος (Σχήμα 2.6).



**Σχήμα 2.6:** Οργανοκαταλυόμενη γ- και β-υποκατάσταση α,β-ακόρεστων αλδεϋδών (HOMO-raising & LUMO-lowering activation mode).

### 2.2 Παραγοντοποίηση κυκλικών 2-ενονών με οργανοκαταλυτικές μεθόδους

Οι κυκλικές 2-ενόνες αποτελούν αφετηρία αντιδράσεων κατά τις οποίες αυξάνεται γρήγορα η μοριακή πολυπλοκότητα, εξαιτίας των πολλών θέσεων αντίδρασης ποικίλης δραστικότητας που διαθέτουν. Η οργανοκατάλυση έχει επιστρατευθεί για την πρόσβαση στις διάφορες μορφές αυτής της δραστικότητας. Οι α',<sup>29</sup> γ και γ' θέσεις μπορούν να ενεργοποιηθούν οργανοκαταλυτικά μέσω διεναμίνης (Σχήμα 2.7). Συγκεκριμένα, οι Melchiorre και Bencivenni κατάφεραν την ασύμμετρη αντίδραση του γ άνθρακα 2-

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Για επιλεγμένα παραδείγματα οργανοκαταλυόμενων [4+2]-κυκλοπροσθηκών σε 2-ενόνες στην α' και β θέση βλέπε: a) Yamamoto, Y.; Momiyama, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 5962; b) Sundén, H.; Rios, R.; Xu, Y.; Eriksson, L.; Córdova, A. Adv. Synth.Catal. **2007**, 349, 2549; c) Xu, D.-Q.; Xia, A.-B.;. Luo, S.-P; Tang, J.; Zhang, S.; Jiang, J.-R.; Xu, Z.-Y. Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 3821; d) Feng, X.; Zhou, Z.; Zhou, R.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134,19942; e) Mose, R.; Jensen, M. E.; Preegel, G.;. Jørgensen, K. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, 54, 13630.

κυκλοεξενονών με διάφορα ηλεκρονιόφιλα, παρουσία παραγώγων πρωτοταγών αμινών των αλκαλοειδών τύπου cinchona<sup>30</sup> (Σχήμα 2.7, πορεία a). Οι Chen και Gao ανέπτυξαν μία μέθοδο ενεργοποίησης διεναμίνης/διεναμίνης για την πραγματοποίηση [5+3] κυκλοπροσθήκης σε 2-κυκλοπεντενόνες<sup>31</sup> (Σχήμα 2.7, πορεία b). Η ομάδα του Ye έδειξε την τοποεκλεκτική παραγοντοποίηση των 2-κυκλοπεντενονών από τη γ' θέση<sup>32</sup> (Σχήμα 2.7, πορεία c).



Σχήμα 2.7: Οργανοκαταλυόμενη παραγοντοποίηση 2-ενονών και παραγώγων τους.

Οι Zanardi και Chen<sup>33</sup> τροποποίησαν 2-κυκλοεξενόνες προς τα αντίστοιχα μηλονονιτρίλια (Σχήμα 2.7 I→II). Ο μετασχηματισμός αυτός επέφερε την απαραίτητη αύξηση στην οξύτητα των ε και γ' πρωτονίων για τη διευκόλυνση της πυρηνόφιλης

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup>a) Bencivenni, G.; Galzerano, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20642; b) Bastida, D.; Liu, Y.; Tian, X.; Escudero-Adán, E.; Melchiorre, P. Org. Lett. **2013**, *15*, 220; c) Di Iorio, N.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Mancinelli, M.; Ciogli, A.; Bencivenni, G. J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 10250.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Yin, X.; Zheng, Y.; Feng, X.; Jiang, K.; Wei, X.-Z; Gao, N.; Chen Y.-C. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 6245.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Zou, C.; Zeng, C.; Liu, Z.; Lu, M.; Sun, X.; Ye, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 14257

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup>a) Dell'Amico, L.; Rassu, G.; Zambrano, V.; Sartori, A.; Curti, C.; Battistini, L.; Pelosi, G.; Casiraghi, G., Zanardi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11107; b) Li, Q.-Z.; Gu, J.; Chen, Y.-C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37522

προσβολής σε LUMO-ενεργοποιημένες α,β-ακόρεστες αλδεΰδες (Σχήμα 2.7, πορείες d και e), οδηγώντας στις επιθυμητές κυκλοποιήσεις.

Στην παρούσα μελέτη, η οποία είναι συμπληρωματική της αντίστοιχης μελέτης του υποψήφιου διδάκτορος Μανόλη Σοφιαδή για τις 2-κυκλοπεντενόνες, προτάθηκε η αύξηση της δραστικότητας των γ και γ' θέσεων 2-κυκλοεξενονών, με την προσθήκη μίας αιθυλεστερομάδας στην α-θέση. Η αντίδρασή τους με LUMO-ενεργοποιημένες, διηλεκτρονιόφιλες α,β-ακόρεστες αλδεΰδες, αποτελεί το πρώτο παράδειγμα παραγοντοποίησης 2-ενονών από τις εν λόγω θέσεις στη βιβλιογραφία.<sup>34</sup>



Σχήμα 2.8: Προτεινόμενη στρατηγική για την οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη σύνθεση δικυκλικών σκελετών μέσω αντίδρασης των γ και γ' θέσεων κυκλικών 2-ενονών με LUMO-ενεργοποιημένες α,βακόρεστες αλδεΰδες.

#### 2.3 Πειραματικά αποτελέσματα και συζήτηση

Οι αρχικές δοκιμές της προτεινόμενης οργανοκαταλυόμενης αντίδρασης, καθώς και η βελτιστοποίηση της πειραματικής διαδικασίας πραγματοποιήθηκε με αφετηρία την 2-κυκλοπεντενόνη 24. Οι μελέτες αυτές, καθώς και περαιτέρω παραγαγοντοποίηση των παραγόμενων δικυκλικών προϊόντων, παρουσιάζονται στη σχετική δημοσίευση<sup>34</sup> και θα αναλυθούν στη διδακτορική διατριβή του Μανόλη Σοφιαδή. Επιγραμματικά, διαπιστώθηκε ότι η εστερομάδα παρέχει την απαραίτητη οξύτητα στα γ πρωτόνια, προσδίδοντας εξαιρετική τοποεκλεκτικότητα στην αντίδραση προσθήκης στις LUMOενεργοποιημένες α,β-ακόρεστες αλεΰδες (Σχήμα 2.9). Επιπλέον, σημειώθηκε η

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Sofiadis, M.; Kalaitzakis, D; Sarris, J.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6742.

σημαντικότητα χρήσης πρωτικού διαλύτη σε αυτό το στάδιο, εν προκειμένω μεθανόλη, επιβεβαιώνοντας την βιβλιογραφία.<sup>35</sup> Αναγνωρίστηκε ο καταλύτης προλίνης που επιφέρει το καλύτερο ποσοστό μετατροπής και τη μέγιστη εναντιομερική περίσσεια στον ελάχιστο χρόνο αντίδρασης. Εξακριβώθηκαν, επίσης, οι βέλτιστες συνθήκες του δεύτερου σταδίου, κυκλοποίησης στη γ' θέση και αφυδάτωσης, αυτή τη φορά στον απρωτικό διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Τέλος, τα δύο στάδια συνενώθηκαν σε ένα πρωτόκολλο ενός σταδίου, επαναλήψιμο για μια σειρά α,β-ακόρεστων αλδεϋδών 25.





Για τη μελέτη της οργανοκαταλυόμενης αντίδρασης της 2-κυκλοεξενόνης **29** (Σχήμα 2.10) με την α,β-ακόρεστη αλδεΰδη **25a** δοκιμάστηκαν, όπως είναι λογικό, οι ίδιες συνθήκες αντίδρασης με αυτές που είχαν εφαρμοστεί στην περίπτωση των 2κυκλοπεντενονών, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Με προσθήκη ενός ισοδυνάμου Et<sub>3</sub>N, επετεύχθη η αντίδραση Michael τοποεκλεκτικά. Το ποσοστό μετατροπής ήταν 70% στις 24 ώρες. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε στον ίδιο χρόνο αυξάνοντας την ποσότητα στις Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv.). Το επόμενο στάδιο της κυκλοποίησης/αφυδάτωσης πραγματοποιήθηκε προσθέτοντας 1 equiv. PTSA σε διάλυμα του προϊόντος της προσθήκης **30a** σε διχλωρομεθάνιο, παρέχοντας το δικυκλικό προϊόν **31a** (Σχήμα 2.10). Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε χωρίς τον καθαρισμό του ενδιαμέσου **30a**, και το επιθυμητό προϊόν

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Duce, S.; Alonso, I.; Lamsabhi, A. M.; Rodrigo, E.; Morales, S.; Ruano, J. L. G.; Poveda, A.; Mauleón, P.; Cid, M. B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 22.

**31a** απομονώθηκε με συνολική απόδοση 75% και σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια (98% Σχήμα 2.10). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν καλύτερο από αντίστοιχο πείραμα με συνδυασμό Et<sub>3</sub>N-TFAA (72% απόδοση) – διαδικασία που ακολουθήθηκε στην περίπτωση των 2-κυκλοπεντενονών **24** (Σχήμα 2.9). Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε η εφαρμογή αυτής της συνθετικής πορείας για τις α,β-ακόρεστες αλδεΰδες **25b-e**, επιδεικνύοντας εξαιρετική εναντιοεκλεκτικότητα (98-99% ee) και καλές αποδόσεις (50-75%). Η β-αλκυλο-υποκατεστημένη α,β-ακόρεστη αλδεΰδη **25f**, που φέρει γ-υδρογόνα, δεν απέδωσε προϊόν στις συγκεκριμένες συνθήκες.



Σχήμα 2.10: Οργανοκαταλυόμενη ασύμμετρη σύνθεση δικυκλο[4,4,0]δεκανίων 31 από 2-ενάλες και 2κυκλοεξενόνες. [a] Η εναντιομερική περίσσεια προσδιορίστηκε με τη χρήση χειρόμορφης στήλης HPLC. [b] Ποσοστό απομόνωσης των τελικών προϊόντων.

#### 2.4 Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία, αναπτύχθηκε μια μεθοδολογία για την τοποεκλεκτική και εναντιοεκλεκτική αντίδραση 2-κυκλοεξενονών στις γ και γ' θέσεις τους με LUMOενεργοποιημένες 2-ενάλες. Ο συνδυασμός ελέγχου της πυρηνοφιλίας των γ και γ' θέσεων της 2-κυκλοεξενόνης και της οργανοκαταλυτικής ενεργοποίησης των διηλεκτρονιόφιλων 2-εναλών οδήγησε στο σχηματισμό οπτικά καθαρών [3+3]-κυκλοπροϊόντων. Τα παραγόμενα δικυκλο[4,4,0]δεκάνια είναι υψηλού συνθετικού ενδιαφέροντος και η σύνθεση τους με τη μεθοδολογία που αναπτύχθηκε πραγματοποιείται πολύ γρήγορα και αποδοτικά.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματικό μέρος

# Γενικές τεχνικές

Όλες οι ευαίσθητες στην υγρασία αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα Ar. To DMSO, το DMF και η μεθανόλη που χρησιμοποιήθηκαν, αγοράστηκαν ξηρά. Το ΤΗΕ υπέστη ξήρανση με Να κι έπειτα αποστάγθηκε από Να παρουσία βενζοφαινόνης, υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Το διχλωρομεθάνιο υπέστη ξήρανση κατά τη διέλευση του από στήλη Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> και συλλέχθηκε, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, σε δοχείο που περιείχε ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα 4Å. Η διισοπροπυλαμίνη υπέστη ξήρανση κατά την απόσταξή της από στερεό ΚΟΗ, υπό έντονη ανάδευση και αδρανή ατμόσφαιρα, προς φιάλη που περιείχε στερεό KOH και ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και γρησιμοποιήθηκαν γωρίς περαιτέρω κατεργασία. Η πρόοδος των αντιδράσεων παρακολουθούνταν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60 F254) υπό το φως λυγνίας UV. Για την εμφάνιση τους, τα πλακίδια TLC θερμαίνονταν έπειτα από εμβάπτιση τους σε όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημητρίου (cerium (IV) sulfate) ή διάλυμα KMnO<sub>4</sub>. Η τυπική σύσταση του πρώτου διαλύματος είναι: H<sub>2</sub>O (94 mL), πυκνό θειϊκό οξύ (6 mL), Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Για το δεύτερο διάλυμα η σύσταση είναι: KMnO<sub>4</sub> (1.5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 g), 10% NaOH (1.25 mL), H<sub>2</sub>O (200 mL). Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης με χρήση SiO<sub>2</sub> ως πληρωτικό υλικό (silica gel 60, particle size 0.040-0.063 mm) και του καθορισμένου διαλύτη έκλουσης.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Avance III-500 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) και Avance-300 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση καταλοίπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο (7.26 ppm για <sup>1</sup>H NMR και 77.00 για <sup>13</sup>C NMR σε CDCl<sub>3</sub>). Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Τα φάσματα υψηλής ανάλυσης φασματομετρίας μάζας (HR-MS), ελήφθησαν σε

φασματόμετρα μάζας, τα οποία έφεραν ανιχνευτή χρόνου πτήσης (TOF) ή ανιχνευτή Orbitrap (LTQ Orbitrap XL), με χρήση μεθόδου ιονισμού από ηλεκτρικό πεδίο με ψεκασμό (ESI). Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία Xenon Variac Eimac Cermax 300 W.

Οι οπτικές στροφές μετρήθηκαν με αυτόματο πολαρίμετρο  $P_{3000}$  (A. Krüss Optronic). Οι τιμές  $[\alpha]_D^T$  μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας κυψελίδα μήκους 50 nm και η συγκέντρωση των διαλυμάτων αναφέρεται σε gr/100 mL. Το D αναφέρεται στη γραμμή-D του νατρίου στα 589 nm και η θερμοκρασία T δίνεται σε βαθμούς Κελσίου.

Η εναντιομερική περίσσεια των ενώσεων προσδιορίστηκε με HPLC χρησιμοποιώντας στήλες DAICEL με χειρόμορφη στατική φάση (Chiralpak AS-H και AD-H) και σαν κινητή φάση μίγματα εξανίου/2-προπανόλης και ανίχνευση στα 254 nm.

# Πειραματικό Μέρος του Κεφαλαίου 1

Σύνθεση των φουρανίων 12a-12d

Σύνθεση των 1-(furan-3-yl)propan-1-ol (33) και cyclohexyl(furan-3-yl)methanol (34)



Σε διάλυμα 3-φουρανοκαρβοξαλδεΰδης 32 (4 mL, 46 mmol για τη σύνθεση του 33 ή 1 mL, 11.5 mmol για τη σύνθεση του 34), σε ξηρό THF (50 mL για το 33 ή 15 mL για το 34), στους 0 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα EtMgCl (17.3 mL, 52 mmol, 3.0 M σε  $Et_2O$ ) ή κυκλοέξυλο-MgCl (10 mL, 13 mmol, 1.3 M σε THF:Τολουόλιο = 1:1). Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρόντος φουρανίου σημειώθηκε έπειτα από 30 λεπτά ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία, οπότε και προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH4Cl (15 mL για το 33 ή 5 mL για το 34) για την εξουδετέρωση της εναπομένουσας ποσότητας του αντίστοιχου αντιδραστηρίου Grignard. Έπειτα, προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (40 mL για το 33 ή 15 mL για το 34) και η προκύπτουσα οργανική φάση εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (2× 20 mL για το 33 ή 2× 10 mL για το 34) και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα NaCl (15 mL για το 33, ή 5 mL για το 34). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε για την απομάκρυνση του ξηραντικού και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας = 15:1 για το 33 και 25:1 για το 34). Απόδοση 98% (5.68 g) για το **33** και 83% (1.72 g) για το **34**.

<sup>OH</sup> Et  $(J_{1}=1.3 \text{ Hz}, J_{2}=1.1 \text{ Hz}, J_{3}=1.1 \text{ Hz}, J_{3}=1.1 \text{ Hz}, J_{3}=1.1 \text{ Hz}, J_{3}=1.1 \text{ Hz}, J_{2}=1.1 \text{ Hz}, J_{3}=1.1 \text{ Hz}, J$   $\begin{array}{c} & \overset{\text{OH}}{\longrightarrow} & \overset{\text{I}}{\longrightarrow} & \overset{\text{I}}$ 

26.4, 26.0, 25.9 ppm.

# Σύνθεση των tert-butyl(1-(furan-3-yl)propoxy)dimethylsilane (35) και tert-butyl(cyclohexyl(furan-3-yl)methoxy)dimethylsilane (36)



Σε διάλυμα με διαλύτη ξηρό DMF (40 mL, για το 35, ή 10 mL για το 36), που περιέχει μιδαζόλιο (7.63 g, 112 mmol για το 35 ή 1.62 g, 23.8 mmol για 36), 4-DMAP (550 mg, 4.5 mmol για το 35 ή 116 mg, 0.95 mmol για το 36), και την αντίστοιχη αλκοόλη (5.68 g, 45 mmol από την 33 ή 1.72 g, 9.55 mmol από την 34), στους 0 °C, προστέθηκε TBSCl (9.5 g, 63 mmol για το 35 ή 2.02 g, 13.4 mmol για το 36). Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το πέρας της αντίδρασης παρατηρήθηκε μετά από 16 ώρες, οπότε το διάλυμα αντίδρασης κατεργάστηκε με μεθανόλη (5 mL για το 35 ή 3 mL για το 36), αναδευόμενο για επιπλέον 15 λεπτά, στην ίδια θερμοκρασία. Προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (50 mL για το 35 ή 20 mL για το 36) και το προκύπτον οργανικό διάλυμα εκχυλίστηκε με απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (5× 25 mL για το 35 ή 5× 10 mL για το 36) και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα NaCl (15 mL για το 35 ή 5 mL για το 36). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με τη χρήση Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, κι έπειτα από την απομάκρυνσή αυτού με φιλτράρισμα, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας και για τα δύο προϊόντα). Απόδοση 90% (9.72 g) για το 35 και 89% (2.5 g) για το 36.

OTBS <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35$  (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.62 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 142.7$ , 138.7, 129.8, 108.7, 69.0, 32.3, 25.8 (3C), 18.2, 9.6, -4.7, -4.9 ppm.

OTBS <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33$  (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.31 (dd, *J*<sub>1</sub>=1.6, *J*<sub>2</sub>=0.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.23-1.05 (m, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 142.4$ , 139.1, 128.6, 109.3, 72.3, 45.3, 29.2, 28.6, 26.6, 26.2, 26.1, 25.8 (3C), 18.2, -4.6, -5.0 ppm.

Σύνθεση των 1-(2-(tert-butyldimethylsilyl)furan-3-yl)propan-1-ol (37) και (2-(tert-butyldimethylsilyl)furan-3-yl)(cyclohexyl)methanol (38)<sup>36</sup>



Σε διάλυμα με διαλύτη ξηρό THF (80 mL, για το **37** ή 20 mL για το **38**), που περιέχει το φουράνιο **35** (9.6 g, 40 mmol) ή **36** (2.5 g, 8.5 mmol) και HMPA (8.35 mL, 48 mmol για το **37** ή 1.74 mL, 10 mmol για το **38**), προστέθηκε στάγδην, στους 0 °C, n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 55 mL, 88 mmol, για το **37** ή 11.7 mL, 18.7 mmol για το **38**). Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου, κι έπειτα από την πλήρη κατανάλωση του αντίστοιχου φουρανίου μετά από 30 λεπτά ανάδευσης, υπέστη κατεργασία με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (15 mL για το **37** ή 5 mL για το **38**). Στη συνέχεια προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (50 mL για το **37** ή 10 mL για το **38**). Η οργανική φάση

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> a) Bures, E. J.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5965; b) Bures, E.; Spinazzé, P. G.; Beese, G.; Hunt, I. R.; Rogers, C.; Keay, B. A. J. Org. Chem. **1997**, *62*, 8741.

εκχυλίστηκε με κορεσμένο NH<sub>4</sub>Cl (2× 50 mL για το **37** ή 2× 10 mL για το **38**), απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (20 mL για το **37** ή 10 mL για το **38**) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (15 mL για το **37** ή 5 mL για το **38**). Ακολούθησε ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, το οποίο απομακρύνθηκε με φιλτράρισμα και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 50:1 και για τα δύο προϊόντα). Απόδοση 75% (7.2 g) για το **37** και 70% (1.75 g) για το **38**.

OH <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.57$  (s, 1H), 6.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.65 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.3$ , 146.8, 139.6, 107.7, 68.1, 31.0, 26.4 (3C), 17.2, 10.5, -5.2, -5.5 ppm.

<sup>OH</sup> <sup>I</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.59$  (dd,  $J_1=1.6$ ,  $J_2=0.5$  Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.30-1.09 (m, 3H), 1.03 (qd,  $J_1=12.6$ ,  $J_2=3.5$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.84 (qd,  $J_1=12.6$ ,  $J_2=3.5$  Hz, 1H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.9$ , 146.8, 138.7, 108.0, 71.3, 44.3, 29.8, 29.5, 26.5 (3C), 26.4, 26.2, 26.0, 17.2, -4.8, -5.4 ppm.

# $\Sigma$ ύνθεση των tert-butyl(1-(2-(tert-butyldimethylsilyl)furan-3yl)propoxy)dimethylsilane (39) και tert-butyl((2-(tert-butyldimethylsilyl)furan-3yl)(cyclohexyl)methoxy) dimethylsilane (40)



Σε διάλυμα με διαλύτη ξηρό DMF (60 mL για το **39** ή 12 mL για το **40**), που περιέχει ιμιδαζόλιο (5.1 g, 75 mmol για το **39** ή 1 g, 14.75 mmol για το **40**), 4-DMAP (367 mg, 3.0 mmol για το **39** ή 72 mg, 0.59 mmol για το **40**), και την αντίστοιχη αλκοόλη (7.2 g,

30 mmol aπό το **37** ή 1.75 g, 5.9 mmol aπό το **38**), στους 0 °C, προστέθηκε TBSCI (6.33 g, 42 mmol για το **39** ή 1.25 g, 8.3 mmol για το **40**). Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το πέρας της αντίδρασης παρατηρήθηκε μετά από 16 ώρες ανάδευσης, οπότε το διάλυμα αντίδρασης κατεργάστηκε με μεθανόλη (3 mL για το **39** ή 1.5 mL για το **40**), αναδευόμενο για επιπλέον 15 λεπτά, στην ίδια θερμοκρασία. Προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (50 mL για το **39** ή 20 mL για το **40**) και το προκύπτον οργανικό διάλυμα εκχυλίστηκε με απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (5× 20 mL για το **39** ή 5× 10 mL για το **40**) και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL για το **39** ή 5 mL για το **40**). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με τη χρήση Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, κι έπειτα από την απομάκρυνσή αυτού με φιλτράρισμα, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας και για τα δύο προϊόντα). Απόδοση 80% (8.5 g) για το **39** και 80% (1.93 g) για το **40**.

other and the second states of the second states o

 $\sum_{\text{TBS}} \int_{0}^{0\text{TBS}} \frac{^{1}\text{H NMR (500 MHz, CDCl_{3}): } \delta = 7.52 \text{ (d, } J=1.4 \text{ Hz, } 1\text{H}\text{), } 6.40 \text{, } (\text{d, } J=1.4 \text{ Hz, } 1\text{H}\text{), } 1.90 \text{ (d, } J=12.7 \text{ Hz, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.90 \text{ (d, } J=12.7 \text{ Hz, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 2\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.72 \text{ (m, } 1\text{H}\text{), } 1.63 \text{ (m, } 10\text{H}\text{), } 1.63 \text{H}\text{), } 1.63 \text{H}\text{), } 1.63 \text{H}\text{), } 1.63 \text{$ 

<sup>40</sup> 1H), 1.45 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.20-1.00 (m, 5H), 0.95 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 152.1$ , 145.6, 140.8, 109.9, 71.8, 46.8, 30.3, 27.8, 26.8 (3C), 26.6, 26.5, 26.3, 25.8 (3C), 18.2, 17.6, -4.4, -4.9, -5.0, -5.1 ppm.

 $\Sigma \acute{\nu} \vartheta \varepsilon \varepsilon \eta \quad \tau \omega v \quad tert-butyl(1-(2-(tert-butyldimethylsilyl)-5-ethylfuran-3-yl)propo$ xy)dimethylsilane (41) και tert-butyl(1-(2-(tert-butyldimethylsilyl)-5-methyl-furan-3-yl)propoxy)dimethylsilane (42) και (1-(5-benzyl-2-(tert-butyldime-thylsilyl)furan-3-yl)propoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (43) και tert-butyl((2-(tertbutyldimethylsilyl)-5-ethylfuran-3-yl) (cyclohexyl) methoxy) dimethylsilane (44)



Σε διάλυμα του αντίστοιχου φουρανίου (2.0 mmol, 708 mg από το 39 ή 816 mg από το 40), με διαλύτη ξηρό THF (10 mL), προστέθηκε στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα n-BuLi (1.62 mL, 2.6 mmol, 1.6 M σε εξάνιο). Το διάλυμα αντίδρασης αναδεύτηκε για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθως, προστέθηκε το κατάλληλο αλκυλαλογονίδιο [10 mmol, 804 μL από το αιθυλιωδίδιο ( $R^1 = Et$ ) ή 622 μL από το μεθυλιωδίδιο ( $R^1 = Me$ ) ή 8 mmol, 950 μL από το βενζυλοβρωμίδιο ( $R^1 = Bn$ )], στην ίδια θερμοκρασία. Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το πέρας της αντίδρασης παρατηρήθηκε μετά από 2 ώρες ανάδευσης, οπότε και το διάλυμα αντίδρασης υπέστη κατεργασία με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Έπειτα, προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (20 mL) και η προκύπτουσα οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (2×10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ακολούθησε ξήρανση της οργανικής φάσης με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, κι έπειτα από την απομάκρυνση του με φιλτράρισμα, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας για όλα τα προϊόντα). Απόδοση 94% (718 mg) yia to 41, 95% (700 mg) yia to 42, 99% (880 mg) yia to 43 kai 96% (840 mg) για το 44.

TBS  $^{1}$ H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.04$  (s, 1H), 4.63 (dd,  $J_{I}=7.9, J_{2}=4.6$  Hz, 1H), 2.62 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) ppm;  $^{13}$ C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.2$ , 149.2, 142.8, 103.8, 69.2, 34.1, 26.7 (3C), 25.8 (3C), 21.6, 18.2, 17.5, 12.2, 10.6, -4.4, -4.7, -5.1 (2C) ppm.

OTBS Et TBS 42 I H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.02$  (s, 1H), 4.62 (dd,  $J_1 = 7.7, J_2 = 4.6$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.6$ , 149.4, 143.1, 105.4,

69.1, 34.1, 26.7 (3C), 25.8 (3C), 18.2, 17.4, 13.8, 10.5, -4.4, -4.7, -5.1 (2C) ppm.

OTBS I H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28-724$  (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 6.03 (s, TBS O H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28-724$  (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.60 (dd,  $J_I = 8.0, J_2 = 4.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.20 (s, 3H plus 3H), 0.00 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.9$ , 150.2, 143.0, 138.6, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 106.3, 69.2, 34.7, 34.0, 26.6 (3C), 25.8 (3C), 18.2, 17.4, 10.6, -4.5, -4.7, -5.1, -5.2 ppm.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.96$  (s, 1H), 4.40 (d, J=5.9 Hz, 1H), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.96$  (s, 1H), 4.40 (d, J=5.9 Hz, 1H), <sup>2.60</sup> (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.17-0.97 (m, 5H), 0.94 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.21 (s, 3H plus 3H), -0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.9$ , 150.0, 141.6, 104.6, 72.1, 46.6, 30.3, 28.1, 26.8 (3C), 26.6 (2C), 26.3, 25.8 (3C), 21.6, 18.3, 17.6, 12.3, -4.4, -4.8, -4.9, -5.0 ppm. Σύνθεση των 1-(5-ethylfuran-3-yl)propan-1-ol (12a) και 1-(5-methylfuran-3-yl)propan-1-ol (12b) και 1-(5-benzylfuran-3-yl)propan-1-ol (12c) και cyclohexyl(5-ethylfuran-3-yl)methanol (12d)



Σε διάλυμα του αντίστοιχου φουρανίου (718 mg, 1.88 mmol από το **41**, 700 mg, 1.9 mmol από το **42**, 880 mg, 1.98 mmol από το **43** και 840 mg, 1.92 mmol από το **44**), σε διαλύτη DMSO:THF (1:2, 15 mL), προστέθηκε, σε θερμοκρασία δωματίου, TBAF (7.52 mL, 7.52 mmol, 1 M σε THF), κι έπειτα το διάλυμα θερμάνθηκε στους 80 °C. Έπειτα από 2 ώρες ανάδευσης σε αυτή τη θερμοκρασία, οπότε και παρατηρήθηκε το πέρας της αντίδρασης, το διάλυμα ψύχθηκε, ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, και σε αυτό προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (30 mL). Η οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (3× 20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και ακολούθως υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού με φιλτράρισμα, απομακρύνθηκε ο διαλύτης υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας = 22:1 για τα **12a** και **12b**, 20:1 για το **12c** και 30:1 για το **12c**, 90%) και 92% (368 mg) για το **12d**.

<sup>OH</sup> <sup>I</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.23$  (s, 1H), 5.99 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.51 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H), 2.62 (qd, *J*<sub>1</sub>= 7.5, *J*<sub>2</sub>=0.8 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.22 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta =$ 158.3, 137.0, 129.3, 102.7, 68.3, 30.4, 21.3, 11.9, 9.9 ppm.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.22$  (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.50 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 152.8$ , 137.2, 129.6, 104.4, 68.4, 30.4, 13.5, 9.9 ppm. <sup>OH</sup> <sup>I</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37-7.30$  (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 6.01 (s, <sup>I</sup>H), 4.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.3$ , 137.9, 137.8, 129.5, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.5, 105.1, 68.4, 34.6, 30.5, 10.0 ppm.

 $\begin{array}{c} & \stackrel{\text{OH}}{\underset{12d}{}} & \stackrel{1}{\underset{12d}{}} \text{H NMR (500 MHz, CDCl_3): } \delta = 7.20 \text{ (s, 1H), } 5.97 \text{ (d, } J=0.7 \text{ Hz, 1H), } \\ & 4.29 \text{ (d, } J=6.9 \text{ Hz, 1H), } 2.61 \text{ (qd, } J_1=7.5, J_2=0.6 \text{ Hz, 2H), } 1.97 \text{ (m, 1H), } \\ & 1.77 \text{ (m, 1H), } 1.72-1.62 \text{ (m, 2H), } 1.59-1.51 \text{ (m, 2H), } 1.29-1.08 \text{ (m, 3H), } \\ & 1.22 \text{ (t, } J=7.5 \text{ Hz, 3H), } 1.05-0.89 \text{ (m, 2H) ppm; } {}^{13}\text{C NMR (125 MHz, CDCl_3): } \delta = 158.3, \\ & 137.5, 128.3, 103.0, 71.8, 43.8, 29.1, 28.7, 26.4, 26.0, 25.9, 21.4, 11.9 \text{ ppm.} \end{array}$ 

#### Σύνθεση των φουρανίων 12e, 12f και 12g

## 2,2,3,3,9,9,10,10-Octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-one (19)



Σε διάλυμα του διμερούς της διυδροξυ-ακετόνης **18** (2.25 g, 12.5 mmol), σε διαλύτη ξηρό DMF (35 mL), προστέθηκαν, σε θερμοκρασία δωματίου, ιμιδαζόλιο (4.68 g, 68.7 mmol) και 4-DMAP (153 mg, 1.25 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 λεπτά κι έπειτα ψύχθηκε στους 0 °C, όπου προστέθηκε σε αυτό TBSCl (9.42 g, 62.5 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Σε αυτή τη θερμοκρασία, το πέρας της αντίδρασης σημειώθηκε μετά από 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστέθηκε στο διάλυμα της αντίδρασης μεθανόλη (5 mL) και η ανάδευση συνεχίστηκε για επιπλέον 15 λεπτά. Ακολούθως, προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (50 mL), και το διάλυμα εκχυλίστηκε διαδοχικά με απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (5× 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Στην οργανική φάση πραγματοποιήθηκε ξήρανση με τη χρήση Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, η απομάκρυνση του οποίου με φιλτράρισμα ακολουθήθηκε από την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 15:1). Απόδοση 80% (3.18 g).  $\begin{array}{c} \circ \\ \uparrow \\ \uparrow \\ 19 \end{array} \qquad \begin{array}{c} ^{1} \text{H NMR (500 MHz, CDCl_{3}): } \delta = 4.41 \text{ (s, 4H), 0.92 (s, 18H), 0.09 (s, 12H) ppm; } ^{13} \text{C NMR (125 MHz, CDCl_{3}): } \delta = 208.6, 67.9 (2C), 25.7 \end{array}$ 

Σύνθεση των 6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyloxy)me-thyl)-5-hydroxy-2-methylhexan-3-one (47) και 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-((tertbutyldimethylsilyloxy)methyl)-2-hydroxy-6-methylheptan-4-one (20)



Σε διάλυμα απεσταγμένης διισοπροπυλαμίνης (2.82 mL, 20 mmol), σε διαλύτη ξηρό THF (25 mL), προστέθηκε στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα n-BuLi (12.5 mL, 20 mmol, 1.6 Μ σε εξάνιο). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 15 λεπτά, στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, το διάλυμα ψύχθηκε στους -78 °C και προστέθηκε στάγδην σε αυτό η αντίστοιχη μεθυλοκετόνη (20 mmol, 2.15 mL για την 45 ή 2.5 mL για την 46). Σε αυτή τη θερμοκρασία, το διάλυμα αναδεύτηκε για επιπλέον 45 λεπτά, κι έπειτα του προστέθηκε στάγδην διάλυμα της κετόνης 19 (3.18 g, 10 mmol) σε ξηρό THF (5 mL). Η κατανάλωση της τελευταίας σημειώθηκε μετά από 15 λεπτά ανάδευσης, στους -78 °C. Στην ίδια θερμοκρασία, το διάλυμα αντίδρασης υπέστη κατεργασία με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) και αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθως, προστέθηκε σε αυτό Et<sub>2</sub>O (20 mL) και η οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH4Cl (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Στη συνέχεια, αυτή υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, το οποίο απομακρύνθηκε με φιλτράρισμα, και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1 για το **47** και 12:1 για το **20**). Απόδοση 95% (3.84 g) για το **47** και 93% (3.88 g) για το **20**.

 $\begin{array}{c} \stackrel{0}{}_{\text{47}} \stackrel{0}{}_{\text{OTBS}} & \stackrel{1}{}_{\text{H NMR (500 MHz, CDCl_3): \delta} = 3.71 \text{ (brs, 1H), } 3.54 \text{ (d, } J = 9.9 \text{ Hz, 2H), } \\ 3.51 \text{ (d, } J = 9.9 \text{ Hz, 2H), } 2.68 \text{ (s, 2H), } 2.65 \text{ (m, 1H), } 1.09 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, } \\ 6\text{H), } 0.88 \text{ (s, 18H), } 0.05 \text{ (s, 6H), } 0.04 \text{ (s, 6H); } \stackrel{13}{}_{\text{C NMR (125 MHz, } CDCl_3): \delta} = 216.1, 74.7, 65.8 (2C), 42.2, 41.8, 25.9 \text{ (6C), } 18.3 (2C), 17.9 (2C), -5.5 \text{ (4C)} \\ \text{ppm.} \end{array}$ 

<sup>O HO</sup> OTBS <sup>O HO</sup> OTBS <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.57$  (brs, 1H), 3.52 (d, J=9.8 Hz, 2H), 3.49 (d, J=9.8 Hz, 2H) 2.57 (s, 2H), 2.35 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 6H) 0.87 (s, 18H), 0.03 (s, 12H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 211.9$ , 74.6, 65.7 (2C), 53.9, 44.6, 25.8 (6C), 24.2, 22.5 (2C), 18.2 (2C), -5.5 (4C) ppm.

Σύνθεση των (5-isopropylfuran-3-yl)methanol (48) και (5-isobutylfuran-3-yl)methanol (21)<sup>37</sup>



Διάλυμα της υδροξυκετόνης (9.3 mmol, 3.76 g για την 47, ή 3.88 g για την 20) σε υδατικό διάλυμα οξικού οξέος 70% (70 mL), θερμάνθηκε στους 70 °C. Έπειτα από 2 ώρες ανάδευσης σημειώθηκε πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος, το διάλυμα αντίδρασης ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και σε αυτό προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (30 mL). Η οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με υδατικό διάλυμα NaOH (1 M, 3× 20 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (5× 15 mL), και, τέλος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (15 mL). Έπειτα υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 για το 48 και 6:1 για το 21). Απόδοση 80% (1.04 g) για το 48 και 65% (930 mg) για το 21.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 2845.

<sup>HO</sup> <sup>48</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28$  (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.90 (sep, *J*=6.9 Hz, 1H), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.7, 137.8, 125.4, 102.9, 56.7, 27.8, 20.9$  (2C) ppm.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28$  (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.46 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.6$ , 138.0, 125.5, 105.9, 56.7, 37.2, 27.8, 22.3 (2C) ppm.

# Σύνθεση των 5-isopropylfuran-3-carbaldehyde (49) και 5-isobutylfuran-3carbaldehyde (22)



Μείγμα 2-ιωδοξυβενζοϊκού οξέος (2.28 g, 8.16 mmol για το 48 ή 1.86 g, 6.64 mmol για το 21) σε ξηρό DMSO (25 mL για το 48 ή 20 mL για το 21), αναδεύτηκε έως να διαυγάσει, σε θερμοκρασία δωματίου. Σε αυτό προστέθηκε στάγδην διάλυμα της αντίστοιχης αλκοόλης (1.04 g, 7.42 mmol από την 48 ή 930 mg, 6.04 mmol από την 21) σε ξηρό DMSO (3 mL για το 48 ή 2 mL για το 21) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 10 λεπτά, στην ίδια θερμοκρασία, οπότε και σημειώθηκε το πέρας της αντίδρασης. Προστέθηκε, έπειτα, διχλωρομεθάνιο (25 mL για το 49 ή 20 mL για το 22) και το προκύπτον μείγμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο στους 0 °C. Στη συνέχεια, προστέθηκε απεσταγμένο H<sub>2</sub>O (10 mL). Μετά την καταβύθιση των στερεών, το μείγμα φιλτραρίστηκε, δίνοντας δύο φάσεις. Η οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (3×10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Ακολούθως, υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθυλεστέρας = 60:1 και για τα δύο προϊόντα). Απόδοση 890 mg για το 29 και 797 mg για το 22 (87% και για τα δύο προϊόντα).

<sup>o=</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.84$  (s, 1H), 7.92 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.22 (d, *J*=7.0 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 184.6$ , 164.7, 150.3, 129.3, 99.8, 27.7, 20.6 (2C) ppm.

<sup>o=</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.85 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=0.85 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.50 (dd, *J*<sub>1</sub>=7.0, *J*<sub>2</sub>=0.6 Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 184.6, 158.7, 150.4, 129.5, 102.7, 36.8, 27.6, 22.2 (2C) ppm.

Σύνθεση των 1-(5-isopropylfuran-3-yl)propan-1-ol (12e) και 1-(5-isobutylfuran-3-yl)propan-1-ol (12f)



Σε διάλυμα της αντίστοιχης αλδεΰδης (890 mg, 6.45 mmol από την **49** ή 797 mg, 5.24 mmol από την **22**) σε διαλύτη ξηρό THF (22 mL για την **49** ή 17 mL για την **22**) προστέθηκε στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα EtMgCl (3.0 M σε αιθέρα, 2.38 mL, 7.14 mmol για την **49** ή 1.92 mL, 5.76 mmol για την **22**). Το διάλυμα αντίδρασης αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 2 ώρες, οπότε και παρατηρήθηκε το πέρας της αντίδρασης. Έπειτα, το διάλυμα υπέστη κατεργασία με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). Στη συνέχεια, προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (20 mL) και η οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (2× 5 mL) και κορεσμένο υδατικό στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 25:1 και για τα δύο προϊόντα). Απόδοση 90% (975 mg) για το **12e** και 88% (838 mg) για το **12f**.

<sup>Et</sup> HO HO HO HO HZ, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 6H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.4$ , 136.9, 129.1, 101.5, 68.4, 30.4, 27.8, 20.9 (2C), 10.0 ppm.

<sup>Et</sup>  
HO  
HO  
HO  
HZ, 1H), 2.43 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (t, J=6.6  
Hz, 1H), 2.43 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 0.90 (d,  
J=6.7 Hz, 6H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
$$\delta = 156.3, 137.1, 129.3, 104.5, 68.4, 37.2, 30.5, 27.8, 22.3, 22.2, 9.9 ppm.$$

Σύνθεση του 3-hydroxy-3-(5-isobutylfuran-3-yl)-N-methoxy-N-methylpropanamide (23)



Σε διάλυμα διισοπροπυλαμίνης (1.12 mL, 8 mmol), σε ξηρό THF (13.5 mL), προστέθηκε στάγδην n-BuLi (2.5 M σε εξάνιο, 3.2 mL, 8 mmol), στους 0 °C. Έπειτα από 15 λεπτά ανάδευσης, το διάλυμα ψύχθηκε στους -78 °C. Έπειτα, προστέθηκε στάγδην Nμεθοζυ-N-ακεταμίδιο (850 μL, 8 mmol) και το διάλυμα αντίδρασης αναδεύτηκε για 2 ώρες, στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθως, προστέθηκε η αλδεΰδη **22** (609 mg, 4 mmol) και το διάλυμα αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση στους -78 °C. Με το πέρας της αντίδρασης έπειτα από 1 ώρα, προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) και το προκύπτον μείγμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση. Στη συνέχεια προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (15 mL) και η προκύπτουσα οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (3× 5 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (2× 5 mL). Έπειτα, η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) και απομονώθηκε με απόδοση 73% (745 mg).

$$\stackrel{-0}{\xrightarrow{}}_{0} \stackrel{0}{\xrightarrow{}}_{0} \stackrel{}{\xrightarrow{}}_{0} \stackrel{}{\xrightarrow{}}_{0}$$

2.87-2.78 (m, 2H), 2.45 (d, *J*= 7 Hz, 2H), 1.94 (sept, *J*= 6.8 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 6H) ppm.

# Σύνθεση του 3-hydroxy-3-(5-isobutylfuran-3-yl)-1-benzylpropan-1-one (12g)



Σε διάλυμα του φουρανίου **23** (2.92 mmol, 745 mg), σε ξηρό THF (10 mL), προστέθηκε στάγδην διάλυμα BnMgCl (2.0 M σε εξάνιο, 7.3 mmol, 3.65 mL), στους 0 °C. Το διάλυμα αντίδρασης αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 12 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Με το πέρας της αντίδρασης, προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) και το μείγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 5 λεπτά. Έπειτα, προστέθηκε Et<sub>2</sub>O (10 mL) και η προκύπτουσα οργανική φάση εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο NH<sub>4</sub>Cl (3× 2 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (2× 2 mL). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με MgSO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε, και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) και απομονώθηκε με απόδοση 44% (372 mg).

#### Γενική διαδικασία σύνθεσης των 3-ακυλο-5-μεθοξυ-βουτυρολακταμών 15aa-15ga



2,4-Διυποκατεστημένο φουράνιο τύπου 12 (0.3 mmol, 46 mg από το 12a, 42 mg από το 12b, 62 mg από το 12d, 50 mg από το 12e, 55 mg από το 12f και 86 mg από το 12g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (7.5 mL, 40 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα του φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (3 mol%, 2.9 mg, 1.2 mM). Μόνο για το φουράνιο 1c (0.3 mmol, 65 mg) η φωτοξείδωση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή (10-4 M). Τα προκύπτοντα διαλύματα ψύχθηκαν σε παγόλουτρο. Οξυγόνο αφέθηκε να κορεννύει, με ομαλή ροή, τα διαλύματα, ενόσω αυτά ακτινοβολούνταν με ορατό φως λάμπας Ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Με το πέρας της αντίδρασης (συνήθως σε 2 λεπτά), τα διαλύματα αφέθηκαν να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου και τους προστέθηκε διμέθυλοσουλφίδιο (1.2 mmol, 87 μL). Με την ολοκλήρωση της αναγωγής σε 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία, προστέθηκε υδατικό διάλυμα NH<sub>3</sub> (14.8 M, 24.3 μL, 0.36 mmol, για τα 15aa, 15ba και 15da ή 40.5 μL, 0.6 mmol, για τα 15ea, 15fa και 15ga) και η αντίδραση αναδεύτηκε έντονα για 3 ώρες. Στην περίπτωση του φουρανίου 12c, μετά την προσθήκη του διαλύματος NH<sub>3</sub> (14.8 M, 24.3 μL, 0.36 mmol για το 15ca), προστέθηκε MB (3 mol%, 2.9 mg) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 3 ώρες. Μετά το σχηματισμό της αντίστοιχης λακτάμης τύπου 13, προστέθηκε τριφθοροξικό οξύ (9.2 μL, 0.12 mmol, για τα 15aa-15da ή 27.7 μL, 0.36 mmol, για τα 15ea, 15fa και 15ga) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 15 λεπτά επιπλέον. Η περίσσεια του τριφθοροξικού οξέος εξουδετερώθηκε προσθέτοντας τριαιθυλαμίνη (18 μL, 0.13 mmol, για τα 15aa-15da ή 56 μL, 0.4 mmol, για τα 15ea, 15fa και 15ga) και το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Για λόγους διερεύνησης της βελτιστοποίησης των πειραματικών διαδικασιών, το προϊόν 14a απομονώθηκε και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 1:2).

Για τη one-pot διαδικασία, τα προϊόντα διαλύθηκαν σε διχλωρομεθάνιο (2 mL) και σε αυτό προστέθηκαν διαδοχικά NaHCO<sub>3</sub> (126 mg, 1.5 mmol) και περιοδινάνιο Dess-Martin (DMP, 140 mg, 0.33 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα αντίδρασης, ακολούθως, εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2× 1 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), και, τέλος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (1 mL). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, το οποίο απομακρύνθηκε με φιλτράρισμα, και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 5:1 για τα **15aa** και **15ba**, ή 6:1 για τα **15ca-15fa** ή 1:1 για το **15ga**) παρέχοντας τις αντίστοιχες 3-ακυλο-5-μεθοξυ-βουτυρολακτάμες **15aa-15ga**.

#### 5-Ethyl-3-(1-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (14a)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **14a** με απόδοση 85% (51 mg) ως 1:1 μείγμα 2 διαστερεομερών.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.49 (brs, 1H και για τα δύο διαστερεομερή), 6.48 (t, *J*=1.3 Hz, 1H για ένα διαστερεομερές), 6.47 (t, *J*=1.5 Hz, 1H για ένα διαστερεομερές), 4.44 (m, 1H και για τα δύο διαστερεομερή), 3.36 (brs, 1H για ένα διαστερεομερές), 3.27 (brs, 1H για ένα διαστερεομερές), 3.14 (s, 3H και για τα δύο διαστερεομερή), 1.87-1.70 (m, 4H και για τα δύο διαστερεομερή), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz 3H και για τα δύο διαστερεομερή), 0.92 (t, *J*=7.5 Hz 3H για ένα διαστερεομερές), 0.91 (t, *J*=7.5 Hz 3H για ένα διαστερεομερές) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.7 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 142.5 (1C για ένα διαστερεομερές), 142.3 (1C για ένα διαστερεομερές), 141.2 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 92.3 (1C για ένα διαστερεομερές), 92.2 (1C για ένα διαστερεομερές), 68.7 (1C για ένα διαστερεομερές), 68.6 (1C για ένα διαστερεομερές), 50.4 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 9.5 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 8.1 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 9.5 (1C και για τα δύο διαστερεομερή), 8.1 (1C και για τα δύο διαστερεομερή) ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 200.1281 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 200.1286.

#### 5-Ethyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15aa)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το 15aa με απόδοση 65% (38 mg). Η one-pot MeÓ πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε κλίμακα του 1 mmol φουρανίου 12a και και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια (62% απόδοση).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.42$  (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.98 (qd, J<sub>1</sub>=7.2, J<sub>2</sub>=1.5 Hz, 2H), 1.88 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 196.5$ , 168.2, 154.3, 137.9, 91.2, 50.9, 35.5, 30.7, 8.0, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 198.1125 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 198.1125.

#### 5-Methoxy-5-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15ba)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής 

3.14 (s, 3H), 2.97 (qd,  $J_1$ = 7.2,  $J_2$ =1.4, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2

Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 196.6$ , 167.9, 154.8, 137.2, 88.3, 51.0, 35.5, 24.4, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 184.0968 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 184.0968.

#### 5-Benzyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15ca)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέγοντας το 15ca με απόδοση 52% (40 mg). Bn→ Ét MeÓ <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43$  (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m,

15ca 3H), 7.20 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 3.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.89 (qd,  $J_1=7.2$ ,  $J_2=2.2$  Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 196.4$ , 167.8, 154.0, 137.7, 134.1, 130.5 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 90.3, 51.0, 44.1, 35.4, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 260.1281 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 260.1280.

#### 3-(cyclohexanecarbonyl)-5-ethyl-5-methoxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (15da)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15da** με απόδοση 74% (56 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36$  (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.88 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.76

(m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 4H), 1.20 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.3, 168.2, 154.4, 138.2, 91.2, 50.8, 48.2, 30.6, 28.1, 27.9, 25.8, 25.5, 25.4, 7.9 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252.1594 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 252.1596.

## 5-Isopropyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15ea)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15ea** με απόδοση 56% (35 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 6.11 (brs, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (qd, *J*<sub>1</sub>=7.2, *J*<sub>2</sub>= 1.4 Hz, 2H), 2.08 (sep, *J*=6.9 Hz, 1H),

1.13 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, *J*=6.9 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.4, 168.3, 154.1, 138.1, 93.3, 50.9, 35.5, 35.3, 17.2, 16.9, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 212.1281 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 212.1282.

#### 5-Isobutyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15fa)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής Μ<sup>e</sup><sub>HN</sub> MeO 15fa με απόδοση 58% (39 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (qd, J<sub>1</sub>=7.2, J<sub>2</sub>=1.4 Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.3, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.5, 168.3, 154.7, 137.3, 90.8, 50.6, 46.2, 35.5, 24.3, 24.1, 24.0, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>: 226.1438 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 226.1440.

# (Z)-3-(1-hydroxy-3-oxo-3-benzylprop-1-en-1-yl)-5-isobutyl-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (15ga)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15ga** με απόδοση 42% (39 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.59 (s, 1H), 7.42 (brd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (brs, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 3H), 0.93 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H) ppm, 0.92 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H) ppm.

Γενική διαδικασία σύνθεσης των 3-ακυλο-5-αλκοξυ-βουτυρολακταμών 15ab, 15ac, 15bd, 17ba και 17dc



2,4-Διυποκατεστημένα φουράνια τύπου 12 (0.3 mmol, 46 mg από το 12a, 42 mg από το 12b, 62 mg από το 12d) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (7.5 mL, 40 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα του φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (3 mol%, 2.9 mg, 1.2 mM). Τα προκύπτοντα διαλύματα ψύχθηκαν σε παγόλουτρο. Οξυγόνο αφέθηκε να κορεννύει, με ομαλή ροή, τα διαλύματα, ενόσω αυτά ακτινοβολούνταν με ορατό φως λάμπας Ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Με το πέρας της αντίδρασης (συνήθως σε 2 λεπτά), τα διαλύματα αφέθηκαν να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου και τους προστέθηκε διμέθυλοσουλφίδιο (1.2 mmol, 87 μL). Με την ολοκλήρωση της αναγωγής σε 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία, προστέθηκε η αντίστοιχη πρωτοταγής αμίνη (0.3 mmol, 22.4 μL 16b για το 15ab ή 32.8 μL 16c για τα 15ac και 17dc ή 29.6 μL 16d για το 15bd) ή υδατικό διάλυμα NH<sub>3</sub> (14.8 M, 24.3 μL, 0.36 mmol για το 17ba) και η αντίδραση αναδεύτηκε έντονα για 3 ώρες. Για τη σύνθεση των 15ab, 15ac και 15bd προστέθηκε τριφθοροξικό οξύ (23 μL, 0.3 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε σε

θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Για τη σύνθεση των 17ba και 17dc, ο διαλύτης μεθανόλη αντικαταστάθηκε από 1-βουτανόλη (20 equiv, 6 mmol, 550 μL) κι έπειτα προστέθηκε τριφθοροξικό οξύ (2.3 μL, 0.03 mmol, για το 17ba ή 46.2 μL, 0.6 mmol, για το 17dc) και η αντίδραση αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Με το πέρας της αντίδρασης, η περίσσεια του τριφθοροξικού οξέος εξουδετερώθηκε προσθέτοντας τριαιθυλαμίνη (46 μL, 0.33 mmol, για τα 15ab, 15ac και 15bd ή 4.6 μL, 0.033 mmol, για το 17ba ή 92 μL, 0.66 mmol, για το 17dc) και το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Στη συνέγεια, τα προϊόντα διαλύθηκαν σε ξηρό διγλωρομεθάνιο (2 mL) και σε αυτό προστέθηκαν διαδοχικά NaHCO<sub>3</sub> (126 mg, 1.5 mmol) και περιοδινάνιο Dess-Martin (DMP, 140 mg, 0.33 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα αντίδρασης, ακολούθως, εκχυλίστηκε διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2× 1 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), και, τέλος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (1 mL). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, το οποίο απομακρύνθηκε με φιλτράρισμα, και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με γρωματογραφία στήλης. Οι 3-ακυλο-5-αλκοξυ-βουτυρολακτάμες που παράχθηκαν, τέλος, καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκος αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 6:1 για το **17ba**, ή 8:1 για τα **15ac** και **15bd**, ή 15:1 για το **15ab**, ή 30:1 για το **17dc**).

# 1-Allyl-5-ethyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15ab)

H αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής  $het{MeO}_{15ab}$  H αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15ab** με απόδοση 60% (43 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.26 (dd,  $J_I$ =17.1,  $J_2$ =1.2 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J_I$ =10.1,  $J_2$ =1.2 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J_I$ =15.4,  $J_2$ =5.9 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J_I$ =15.4,  $J_2$ =7.0 Hz, 1H), 3.00 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.6, 166.2, 151.7, 138.9, 132.6, 118.0, 94.6, 51.1, 41.2, 35.5, 28.7, 7.8, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>: 238.1438 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 238.1439.

## 1-Benzyl-5-ethyl-5-methoxy-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15ac)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15ac** με απόδοση 73% (63 mg).

3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.5, 166.7, 151.7, 138.8, 137.2, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 95.0, 51.0, 42.1, 35.6, 28.8, 7.6, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 288.1594 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 288.1595.

## 1-Butyl-5-methoxy-5-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (15bd)

NBU Me Me 15bd

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **15bd** με απόδοση 55% (39 mg).

<sup>MeO</sup> <sup>15bd</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.00 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*=7.3 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.9, 166.1, 152.5, 137.9, 91.3, 51.0, 38.6, 35.5, 30.6, 22.8, 20.5, 13.7, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 240.1594 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 240.1596.

# 5-Butoxy-5-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (17ba)

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής Κ διαδικασίας, παρέχοντας το **17ba** με απόδοση 55% (37 mg).

<sup>*n*BuÓ</sup> <sup>1</sup>/<sub>17ba</sub> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 3.37 (dt, *J*<sub>1</sub>=9.0, *J*<sub>2</sub>=6.6 Hz, 1H), 3.13 (dt, *J*<sub>1</sub>=9.0, *J*<sub>2</sub>=6.5 Hz, 1H), 2.96 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.11 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 0.87 (t, *J*=7.3 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 196.7, 168.0, 155.4, 136.7, 87.9, 63.2, 35.5, 31.9, 24.6, 19.1, 13.8, 7.2 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>: 226.1438 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 226.1439.

## 1-Benzyl-5-butoxy-3-(cyclohexanecarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (17dc)

Bn N

Et-

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας, παρέχοντας το **17dc** με απόδοση 70% (80 mg).

<sup>*n*Bu<sup>0</sup></sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.46 (d, *J*= 15.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*= 15.0 Hz, 1H), 3.40 (tt, *J*<sub>*I*</sub>=10.9, *J*<sub>2</sub>=3.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, *J*<sub>*I*</sub>=8.8, *J*<sub>2</sub>=6.6 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 5H), 1.23-1.13 (m, 4H), 0.80 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.60 (t, *J*=7.5 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 199.5, 166.6, 152.8, 138.4, 137.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 94.5, 63.4, 48.2, 42.1, 31.5, 29.0, 28.1, 28.0, 25.9, 25.5 (2C), 19.1, 13.8, 7.6 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογισμένο για το C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>: 384.2533 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε: 384.2536.

# Πειραματικό μέρος του Κεφαλαίου 2



Σύνθεση του ethyl 2-methyl-6-oxocyclohex-1-enecarboxylate (29)

Σε διάλυμα του δ-κετο-οξέος **50** (263 μL, 2.2 mmol) σε ξηρό THF (10 mL), προστέθηκε 1,1'-καρβοξυ-ιμιδαζόλιο (CDI, 389 mg, 2.4 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύτηκε για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Κατά την ίδια χρονική περίοδο, παρασκευάστηκε ένα διάλυμα μονοαίθυλο μαλονικού μαγνησίου από την ανάδευση μονοαίθυλο μαλονικού οξέος (317 mg, 2.4 mmol) και αιθοξειδίου του μαγνησίου (137 mg, 1.2 mmol) σε ξηρό THF (2 mL). Έπειτα, αυτό το διάλυμα προστέθηκε στο διάλυμα αντίδρασης και το προκύπτον μείγμα αναδεύτηκε, σε θερμοκρασία δωματίου, έως το πέρας της αντίδρασης (18 ώρες). Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το προϊόν διαλύθηκε σε Et<sub>2</sub>O (10 mL). Το προκύπτον διάλυμα εκχυλίστηκε διαδοχικά με υδατικό διάλυμα HCl (0.5 M, 3 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (2 mL). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: οξικός αιθυλεστέρας = 6:1) παρέχοντας το **29** ως λευκό στερεό σε απόδοση 75% (300 mg).

### Σύνθεση των αλδεΰδων 25c και 25d



# Σύνθεση των (E)-methyl 3-(4-ethylphenyl)acrylate (53) και (E)-methyl 3-(2fluorophenyl)acrylate (54)

Σε διάλυμα 4-αιθυλοβενζαλδεΰδης 51 (1.34 mL, 10 mmol) ή 2-φθοροβενζαλδεΰδης 52 (1.05 mL, 10 mmol) σε διγλωριομεθάνιο (30 mL), προστέθηκε methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate (4.0 g, 12 mmol). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Με το πέρας της αντίδρασης σε 16 ώρες, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα σχηματίστηκαν σαν μίγμα διαχωρίσιμων στερεοϊσομερών Ε/Ζ 9/1 και καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 60:1).

## (E)-Methyl 3-(4-ethylphenyl)acrylate (53)

Απόδοση 79%, 1.5 g λευκού στερεού. OMe



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.68 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.40 (d, J=16.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.6, 147.0, 144.9, 131.8, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 116.7, 51.6, 28.7, 15.3 ppm.

## (E)-Methyl 3-(2-fluorophenyl)acrylate (54)

Απόδοση 80%, 1.44 g λευκού στερεού. OMe

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.6 Hz, °O 54 1H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.54 (d, J=16.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.2, 161.3 (d, *J*=252.5 Hz), 137.4 (d, J=2.5 Hz), 131.7 (d, J=8.7 Hz), 129.0 (d, J=2.5 Hz), 124.4 (d, J=3.7 Hz), 122.4 (d, J=12.5 Hz), 120.3 (d, J=6.2 Hz), 116.2 (d, J=21.2 Hz), 51.8 ppm.

# Σύνθεση των (E)-3-(4-ethylphenyl)prop-2-en-1-ol (55) και (E)-3-(2fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (56)

Σε διάλυμα του **53** (1.5 g, 7.9 mmol) ή του **54** (1.44 g, 8.0 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (25 mL) στους -78 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα DIBAL-H (1.0 M σε εξάνια, 7.9 mL, 7.9 mmol για τη σύνθεση του **55** ή 8.0 mL, 8.0 mmol για τη σύνθεση του **56**). Έπειτα, το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Με το πέρας της αναγωγής, το διάλυμα υπέστη κατεργασία με κορεσμένο διάλυμα άλατος του Rochelle (8 mL) και ακολούθως αναδεύτηκε για 15 επιπλέον λεπτά. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδάτικη εκχυλίστηκε με διχλωρομεθάνιο (2× 15 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και εκχυλίστηκαν με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), υπέστησαν ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Τα προϊόντα **55** και **56** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 5:1).

### (E)-3-(4-ethylphenyl)prop-2-en-1-ol (55)

Απόδοση 92%, 1.18 g λευκού στερεού.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J*<sub>1</sub>=15.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=5.9 Hz, 1H), 4.31 (brd, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.64 (q, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 144.0, 134.1, 131.2, 128.1 (2C), 127.5, 126.4 (2C), 63.9, 28.6, 15.5 ppm.

#### (E)-3-(2-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (56)

ЮH

Απόδοση 94%, 1.14 g λευκού στερεού.

<sup>56</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45 (td,  $J_I$ =7.7 Hz,  $J_2$ =1.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.10 (td,  $J_I$ =7.6 Hz,  $J_2$ =1.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd,  $J_I$ =10.7 Hz,  $J_2$ =8.2 Hz,  $J_3$ =1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.45 (dt,  $J_I$ =16.1 Hz,  $J_2$ =5.6 Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J_I$ =5.6 Hz,  $J_2$ =1.6 Hz, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 160.2 (d, J=247.5 Hz), 131.1 (d, J=5.0 Hz), 128.8 (d, J=7.5 Hz), 127.4 (d, J=3.7 Hz), 124.4 (d, J=11.2 Hz), 124.0 (d, J=3.7 Hz), 123.2 (d, J=2.5 Hz), 115.6 (d, J=21.2 Hz), 63.6 ppm.

# Σύνθεση των (E)-3-(4-ethylphenyl)acrylaldehyde (25c) και (E)-3-(2-

# fluorophenyl)acrylaldehyde (25d)

Σε διάλυμα του **55** (1.18 g, 7.27 mmol) ή του **56** (1.14 g, 7.52 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (20 mL), σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε MnO<sub>2</sub> (6.32 g, 72.7 mmol για τη σύνθεση του **25c** ή 6.54 g, 75.2 mmol για τη σύνθεση του **25d**) υπό έντονη ανάδευση. Με το πέρας της αντίδρασης στις 36 ώρες, το μείγμα αντίδρασης φιλτραρίστηκε μέσα από silica. Ο διαλύτης του διηθήματος απομακρύνθηκε υπό κενό. Οι προϊούσες αλδεΰδες **25c** και **25d** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 20:1).

# (E)-3-(4-ethylphenyl)acrylaldehyde (25c)

Απόδοση 90%, 1.05 g κίτρινου ελαίου.

<sup>25c</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J*<sub>*I*</sub>=15.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.8 Hz, 1H), 2.69 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.6 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 193.8, 153.0, 148.2, 131.5, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.8, 28.9, 15.3 ppm.

### (E)-3-(2-fluorophenyl)acrylaldehyde (25d)

Απόδοση 92%, 1.04 g άχρωμου ελαίου.

<sup>25d</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.72 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 7.59 (td,  $J_1$ =7.6 Hz,  $J_2$ =1.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (td,  $J_1$ =7.6 Hz,  $J_2$ =0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J_1$ =10.5 Hz,  $J_2$ =8.3 Hz,  $J_3$ =0.9 Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J_1$ =16.2 Hz,  $J_2$ =7.7 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 193.8, 161.2 (d, *J*=253.7 Hz), 144.8 (d, *J*=3.7 Hz), 132.8 (d, *J*=8.7 Hz), 130.5 (d, *J*=5.0 Hz), 128.7 (d, *J*=2.5 Hz), 124.7 (d, *J*=3.7 Hz), 122.1 (d, *J*=11.2 Hz), 116.3 (d, *J*=21.2 Hz) ppm.

#### Γενική διαδικασία σύνθεσης ενώσεων τύπου 31



Σε διάλυμα του κετοεστέρα **29** (18.2 mg, 0.1 mmol) και (S)-(-)-α,α-diphenyl-2pyrrolidinemethanol *tert*-butyldimethylsilyl ether (cat., 20 mol%, 7.3 mg, 0.02 mmol) σε ξηρή μεθανόλη (1 mL), προστέθηκε, σε θερμοκρασία δωματίου, η αντίστοιχη αλδεΰδη (0.15 mmol, 19 μL από την **25a**, 25 mg από την **25b**, 24 mg από την **25c**, 22.5 mg από την **25d**, 24.3 mg από την **25e**) και τριαιθυλαμίνη (21 μL, 0.15 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε έως το πέρας της στην ίδια θερμοκρασία (24 ώρες για τα **25a** και **25c** και 36 ώρες για τα **25b**, **25d** και **25e**). Έπειτα, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, προστέθηκε ξηρό διχλωρομεθάνιο (1 mL) καθώς και PTSA•H<sub>2</sub>O (19 mg, 0.1 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 8 ώρες. Στη συνέχεια, προστέθηκε επιπλέον διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (2×1 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (1 mL). Η οργανική φάση υπέστη ξήρανση με MgSO<sub>4</sub>, φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα **31a-e** καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης και αναλύθηκαν με HPLC, χρησιμοποιώντας χειρόμορφη στατική φάση, για τον προσδιορισμό των τιμών εναντιομερικής περίσσειας ee.

# (R)-Ethyl 2-oxo-7-phenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31a)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας. Το προϊόν **31a** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 19:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο, με απόδοση 75% (22.2 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 4.27 (qd, *J*<sub>1</sub>=7.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=0.7 Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.58-2.54

(m, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 195.0, 166.6, 152.3, 144.0, 134.3, 131.1, 129.2, 128.7 (2C), 126.9, 126.8 (2C), 61.3, 39.7, 37.2, 35.1, 33.8, 29.0, 14.1 ppm. [a]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -120 (*c* 1.0, MeOH); HRMS (Orbitrap ESI): υπολογισμένο για το C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>: 297.1485 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε 297.1487; HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, *n*-εξάνιο/2-προπανόλη = 90/10, ροή = 0.5 ml/min, ανίχνευση στα 254 nm, χρόνος έκλουσης = 17.4 min (κύριο), 16.5 min (δευτερεύον), ee = 98%.

# (*R*)-Ethyl 7-(4-chlorophenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31b)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας. Το προϊόν **31b** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 17:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο, με απόδοση 72% (23.8 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 3H), 2.38 (ddq, *J*<sub>1</sub>=18.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=10.8 Hz, *J*<sub>3</sub>=2.1 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 194.9, 166.5, 151.8, 142.4, 133.9, 132.6, 131.3, 129.4, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 61.4, 39.0, 37.2, 35.0, 33.7, 28.9, 14.1 ppm;  $[\alpha]_D^{20}$ = -140 (*c* 1.0, MeOH); HRMS (Orbitrap ESI): υπολογισμένο για το C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClO<sub>3</sub>: 331.1095 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε 331.1099; HPLC (DAICEL Chiralpak AD-H, *n*-εξάνιο/2-προπανόλη = 90/10, ροή = 0.5 ml/min, ανίχνευση στα 254 nm, χρόνος έκλουσης = 23.2 min (κύριο), 22.2 min (δευτερεύον), ee = 98%.

# (*R*)-Ethyl 7-(4-ethylphenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31c)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας. Το προϊόν καθαρίστηκε **31c** με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 20:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο, με απόδοση 74% (24 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.77 (dd,  $J_I$ =15.8 Hz,  $J_2$ =3.9 Hz, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.64 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.24
(t, *J*=7.6 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 195.1, 166.6, 152.5, 142.9, 141.2, 134.5, 131.1, 129.2, 128.1 (2C), 126.7 (2C), 61.3, 39.3, 37.2, 35.3, 33.9, 29.0, 28.4, 15.5, 14.1 ppm;  $[\alpha]_D^{20}$ = -136 (*c* 1.0, MeOH); HRMS (Orbitrap ESI): υπολογισμένο για το C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>: 325.1798 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε 325.1801; HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, *n*-εξάνιο/2-προπανόλη = 50/50, ροή = 0.5 ml/min, ανίχνευση στα 254 nm, χρόνος έκλουσης = 16.0 min (κύριο), 15.4 min (δευτερεύον), ee = 99%.

## (*R*)-Ethyl 7-(2-fluorophenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31d)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής διαδικασίας. Το προϊόν **31d** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 14:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο, με απόδοση 54% (17 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.22 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.27 (qd,  $J_I$ =7.2 Hz,  $J_2$ =0.6 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 4H), 2.57 (dd,  $J_I$ =8.1 Hz,  $J_2$ =6.3 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.47 (ddq,  $J_I$ =18.4 Hz,  $J_2$ =10.6 Hz,  $J_3$ =2.2 Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 195.0, 166.5, 160.8 (d, J=245.0 Hz), 152.1, 134.2, 131.2, 130.5 (d, J=13.7 Hz), 129.4, 128.3 (d, J=8.7 Hz), 127.8 (d, J=5.0 Hz), 124.3 (d, J=2.5 Hz), 115.7 (d, J=22.5 Hz), 61.4, 37.2, 33.6, 33.2, 32.1, 29.0, 14.1 ppm; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -108 (*c* 1.0, MeOH); HRMS (Orbitrap ESI): υπολογισμένο για το C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FO<sub>3</sub>: 315.1391 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε 315.1393; HPLC (DAICEL Chiralpak AS-H, *n*-εξάνιο/2-προπανόλη = 50/50, ροή = 0.5 ml/min, ανίχνευση στα 254 nm, χρόνος έκλουσης = 18.9 min (κύριο), 16.9 min (δευτερεύον), ee = 98%.

## (*R*)-Ethyl7-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1carboxylate (31e)

μ co₂Et Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε βάσει της άνωθεν γενικής πειραματικής
οMe διαδικασίας. Το προϊόν **31e** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 14:1) και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο, με απόδοση 50% (16.3 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.23 (td,  $J_1$ =8.2 Hz,  $J_2$ =1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J_1$ =7.6 Hz,  $J_2$ =1.6 Hz, 1H), 6.94 (td,  $J_1$ =7.6 Hz,  $J_2$ =0.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.26 (qd,  $J_1$ =7.2 Hz,  $J_2$ =1.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 4H), 2.56 (dd,  $J_1$ =8.2 Hz,  $J_2$ =6.1, 2H), 2.52 (t, J=5.1 Hz, 1H), 2.43 (ddq,  $J_1$ =18.5 Hz,  $J_2$ =10.7 Hz,  $J_3$ =1.9, 1H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 195.1, 166.7, 157.1, 153.4, 135.2, 131.9, 130.9, 129.0, 127.7, 126.8, 120.6, 110.5, 61.2, 55.2, 37.2, 33.8, 33.5, 32.0, 29.0, 14.1 ppm; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -60 (*c* 1.0, MeOH); HRMS (Orbitrap ESI): υπολογισμένο για το C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>: 327.1591 [M+H]<sup>+</sup>; μετρήθηκε 327.1593; HPLC (DAICEL Chiralpak AD-H, *n*-εξάνιο/2-προπανόλη = 75/25, ροή = 0.5 ml/min, ανίχνευση στα 254 nm, χρόνος έκλουσης = 19.6 min (κύριο), 17.1 min (δευτερεύον), ee = 99%.

## Παράρτημα Φασμάτων NMR (<sup>1</sup>Η και <sup>13</sup>C) και Χρωματογραφημάτων HPLC
















































































































(*R*)-Ethyl 2-oxo-7-phenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31a)



**Racemic mixture of 31b** 



(*R*)-Ethyl 7-(4-chlorophenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31b)





(*R*)-Ethyl 7-(4-ethylphenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31c)





(*R*)-Ethyl 7-(2-fluorophenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31d)





(*R*)-Ethyl 7-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1-carboxylate (31e)

