ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διδακτορική Διατριβή

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΛΥΠΛΟΚΩΝ ΣΚΕΛΕΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕΣΩ ΦΩΤΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΑΠΛΩΝ ΦΟΥΡΑΝΙΩΝ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

Υπευθ. Καθηγητής: **Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

UNIVERSITY OF CRETE

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Philosophy Doctorate Thesis

SYNTHESIS OF COMPLEX NATURAL PRODUCT SKELETONS VIA PHOTOOXIDATION OF SIMPLE FURANS

ALEXOPOULOU IOANNA

Superv. Professor: **Vassilikogiannakis Georgios**

HERAKLION 2014

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή Διδακτορικής Διατριβής

1) Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης, Καθηγητής (Επιβλέπων), Πανεπιστήμιο Κρήτης

2) Μανόλης Στρατάκης, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

3) Διονύσιος Βουρλούμης, Ερευνητής Α, ΕΚΕΦΕ-Δημόκριτος

4) Μιχαήλ Ορφανόπουλος, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

5) Χαράλαμπος Κατερινόπουλος, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

6) Ιουλία Σμόνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Κρήτης

7) Κωνσταντίνος Μήλιος, Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΕΣΠΑ 2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου».

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της απαραίτητης υλικοτεχνικής υποδομής, για την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στον καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο για την υλική και ηθική υποστήριξη καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών, τα τελευταία πέντε χρόνια.

Ευχαριστώ τα μέλη της επταμελούς επιτροπής που δέχτηκαν να αξιολογήσουν τη παρούσα διατριβή, τους καθηγητές κ. Στρατάκη Μανόλη, κ. Βουρλούμη Διονύσιο, κ. Ορφανόπουλο Μιχαήλ, κ. Κατερινόπουλο Χαράλαμπο, κ. Σμόνου Ιουλία και κ. Μήλιο Κωνσταντίνο.

Το πιο θερμό ευχαριστώ το οφείλω στον Διδάκτορα Καλαϊτζάκη Δημήτριο για τις πολύτιμες συμβουλές του, την καθοδήγηση, την υποστήριξη, την εμπιστοσύνη και την άψογη συνεργασία. Επίσης ευχαριστώ την Διδάκτορα Montagnon Tamsyn και την Διδάκτορα Τοφή Μαρία για την βοήθεια που μου παρείχαν με προθυμία και την συνεργασία τους.

Ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Ορφανόπουλο Μιχαήλ για την φιλοξενία του στους χώρους του εργαστηρίου του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους συναδέλφους από το εργαστήριο μας, τους Νούτσια Δημήτριο, Κουριδάκη Αντωνία, Αντωνάτου Ειρήνη, Τριανταφυλλάκη Μύρωνα, Ιωάννου Γεώργιο και Σοφιαδή Εμμανουήλ για το κλίμα συναδελφικότητας και όλες τις στιγμές που περάσαμε μαζί εντός και εκτός εργαστηρίου.

Ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους του Τομέα Οργανικής Χημείας και ιδιαίτερα τους Γρυπάρη Χαράλαμπο, Ορφανάκη Αντρέα, Γεωργιλαδάκη Σοφία, Μπαριοτάκη Άννα, Βασιλικογιαννάκη Ελένη, Τίτιλα Ιωάννη, Κοτζαμπασάκη Βασιλική, Λουκά Αναστασία, Κυδωνάκη Μάριο, Παπασταύρου Αργυρώ, Μαλλιαρό Νικήτα, Στεφανάκη Μιχαήλ, Τσικριτζή Αθανασία, Μενούνου Γεωργία και Τόκα Κυριάκο για το ευχάριστο κλίμα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον πατέρα μου Αχιλλέα, την μητέρα μου Ελένη, τα αδέλφια μου Φρόσω και Γιώργο για την οικονομική και κυρίως για την ηθική υποστήριξη και τον σύντροφο μου Δημήτρη για την κατανόηση και την στήριξη του.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνομα:	Αλεξοπούλου Ιωάννα
Ημερομηνία γέννησης:	22/07/1984
Τόπος γέννησης:	Αθήνα
email:	joanna-23@live.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **2003 – 2008:** Πτυχίο Χημείας από το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- **2007:** Διπλωματική Εργασία στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Αθανάσιου Κουτσολέλου, με τίτλο "Σύνθεση ασύμμετρα υποκατεστημένων πορφυρινών και χημικός χαρακτηρισμός τους".
- **2008 – 2010:** M.Sc. στην Οργανική Χημεία, στο πρόγραμμα Απομόνωσης και Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη με τίτλο "Σύνθεση του ABC σκελετού των κυτταροτοξικών φυσικών προϊόντων Pectenotoxins 2c, 8, 9 and 11c".
- **2012 - 2013:** Οινολογική Εκπαίδευση στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- **2010 - Σήμερα:** Υποψήφια Διδάκτορας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- **2009 - 2010:** Εργαστηριακός βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Γενικής Χημείας.
- **2011:** Εργαστηριακός βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Οργανικής Χημείας.

- **2012:** Εργαστηριακός βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Ανόργανης Χημείας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I.; Tofi M.; Montagnon T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 259-261.
  ΄΄Singlet oxygen initiated cascade transformation of a simple difuran into the key ABC-ring motif of the pectenotoxins.΄΄
- Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi M.; Vassilikogiannakis G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.
  ΄΄Green oxidations of furans—initiated by molecular oxygen—that give key natural product motifs΄΄
- Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601-604.
  ΄΄Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds΄΄
- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou I.; Vassilikogiannakis G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868-8871.
  ΄΄A Versatile Synthesis of Meyers' Bicyclic Lactams from Furans: Singlet-Oxygen-Initiated Reaction Cascade΄΄
- Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis M.; Vassilikogiannakis G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, Accepted
  ΄΄Singlet Oxygen-Initiated One Pot Transformation of Simple Furans into 4-Hydroxy-2-cyclopentenones in Water΄΄

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G. 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2011), Crete Greece, July 10 – 15, **2011**.
  ΄΄Singlet oxygen initiated cascade transformation of a simple difuran into the key ABC-ring motif of the pectenotoxins΄΄

- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. International Conference on Chemistry for Health, Athens, Greece, September 9 – 14, **2012**.

  ΄΄Advancing the green chemistry of singlet oxygen and applying it to synthetic challenges΄΄
- Kalaitzakis D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis G. 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2013), Marseille France, July 7 – 12, **2013**.

  ΄΄The singlet oxygen strategy: Sustainable oxidation procedures for applications in the synthesis of Meyers' bicyclic lactams΄΄

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΚΑΙ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

- Η ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων και η εφαρμογή τους στην σύνθεση βιοδραστικών φυσικών προϊόντων.
- Γνώση μοντέρνων τεχνικών που εφαρμόζονται στην οργανική σύνθεση. Εμπειρία σε σύγχρονες μεθόδους καθαρισμού ενώσεων (π.χ. Χρωματογραφία) όπως επίσης και ταυτοποίησης με την χρήση Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).

CURRICULUM VITAE

PERSONAL INFORMATION

Name:	Alexopoulou Ioanna
Date of Birth:	22/07/1984
Place of Birth:	Athens
email:	joanna-23@live.com

EDUCATION

- **2003 – 2008:** B.Sc. in Chemistry at the Department of Chemistry, University of Crete
- **2007:** Undergratuate Research Thesis at the Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor A. Coutsolelos titled ´´Synthesis of asymmetrically substituted porphyrines and their chemical characterization´´
- **2008 – 2010:** M.Sc. in Organic Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis titled ´´Synthesis of the ABC spiroketal motif of Pectenotoxins 2c, 8, 9 and 11c.´´
- **2012 - 2013:** Certificate in Oenological Education, Department of Chemistry, University of Crete
- **2010 - Present:** Ph.D. in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis

TEACHING EXPERIENCE

- **2009 - 2010:** Laboratory Assistant in General Chemistry Undergraduate Laboratory
- **2011:** Laboratory Assistant in Organic Chemistry Undergraduate Laboratory
- **2012:** Laboratory Assistant in Inorganic Chemistry Undergraduate Laboratory

PUBLICATIONS

- Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I.; Tofi M.; Montagnon T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 259-261.

  ´´Singlet oxygen initiated cascade transformation of a simple difuran into the key ABC-ring motif of the pectenotoxins.´´
- Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi M.; Vassilikogiannakis G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.

  ´´Green oxidations of furans—initiated by molecular oxygen—that give key natural product motifs´´
- Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601-604.

  ´´Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds´´
- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou I.; Vassilikogiannakis G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868-8871.

  ´´A Versatile Synthesis of Meyers' Bicyclic Lactams from Furans: Singlet-Oxygen-Initiated Reaction Cascade´´
- Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis M.; Vassilikogiannakis G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, Accepted.

  ´´Singlet Oxygen-Initiated One Pot Transformation of Simple Furans into 4-Hydroxy-2-cyclopentenones in Water´´

CONFERENCES

- Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G. 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2011), Crete Greece, July 10 – 15, **2011**.

  ´´Singlet oxygen initiated cascade transformation of a simple difuran into the key ABC-ring motif of the pectenotoxins´´
- Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. International Conference on Chemistry for Health, Athens, Greece, September 9 – 14, **2012**.

´´Advancing the green chemistry of singlet oxygen and applying it to synthetic challenges´´

- Kalaitzakis D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis G. 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2013), Marseille France, July 7 – 12, **2013**.

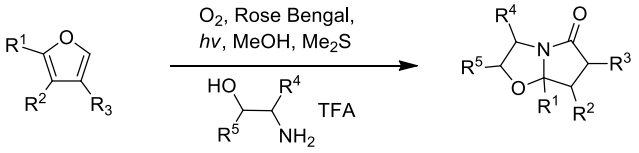
  ´´The singlet oxygen strategy: Sustainable oxidation procedures for applications in the synthesis of Meyers' bicyclic lactams´´

RESEARCH INTERESTS AND SKILLS

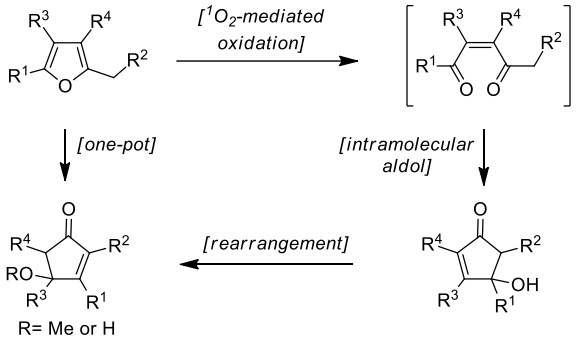
- The development of synthetically useful reactions and their application in the total synthesis of bioactive natural products
- Knowledge of many of the modern techniques and technologies used in organic synthesis. Familiar with the application of all relevant modern analytic techniques (e.g chromatography) and identification of the structure of organic compounds with particular emphasis on nuclear magnetic resonance (NMR).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής περιγράφεται η σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών του Meyer, οι οποίες αποτελούν εξαιρετικά υποστρώματα για την σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας τόσο φυσικών όσο και μη φυσικών ενώσεων με σπουδαία βιολογική δραστικότητα. Συγκεκριμένα παρουσιάζεται μια νέα μεθοδολογία που εκκινείται με φωτοξείδωση απλών υποκατεστημένων φουρανίων, τα οποία μπορούν να παρασκευαστούν με απλές διαδικασίες, ακολουθούμενη από διαδοχικές αντιδράσεις ώστε να αποδοθούν οι πολυ-υποκατεστημένες δικυκλικές γ-λακτάμες σε ένα συνθετικό βήμα.

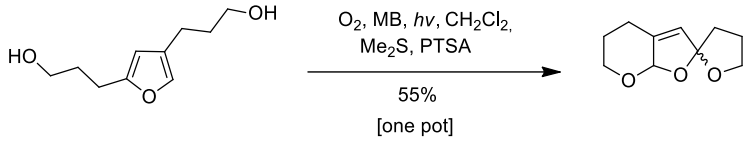


Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται η σύνθεση των 4-υδροξυ και 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών. Οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται στην σύνθεση πολυάριθμων βιολογικά δραστικών προϊόντων. Στην παρούσα διατριβή, εισάγεται μια γενική μεθοδολογία μετασχηματισμού κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανίων στα επιθυμητά προϊόντα, σε ένα συνθετικό βήμα. Σύμφωνα με αυτήν, το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης εκκινεί σύνθετους διαδοχικούς μετασχηματισμούς ώστε να αποδοθούν οι 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες.



Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται η σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasine A, B, C και G. Η διαδικασία περιλαμβάνει μια [4+2]-κυκλοπροσθήκη μεταξύ του διεγερμένου οξυγόνου

απλής κατάστασης και ενός κατάλληλα υποκατεστημένου φουρανίου, ακολουθούμενη από δύο διαδοχικές κυκλοποιήσεις σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο.



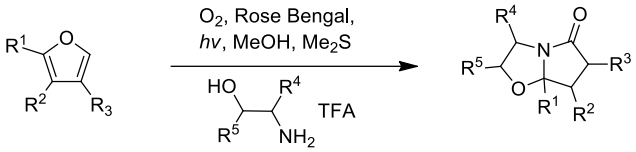
Λέξεις κλειδιά για το πρώτο κεφάλαιο: ετεροκυκλικές ενώσεις αζώτου, ντόμινο αντιδράσεις, οξείδωση φουρανίων, δικυκλικές λακτάμες του Meyer, διεγερμένο μοριακό οξυγόνο

Λέξεις κλειδιά για το δεύτερο κεφάλαιο: διεγερμένο μοριακό οξυγόνο, οξείδωση φουρανιών, κυκλοπεντενόνες, βιώσιμη χημεία, ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση.

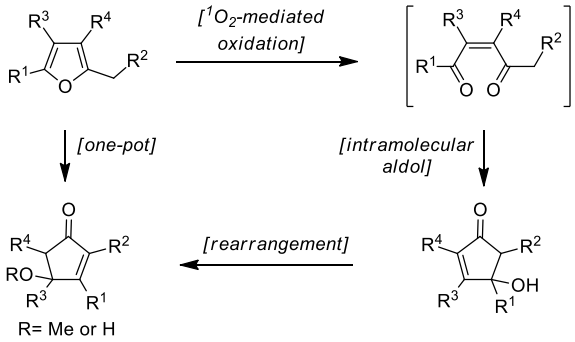
Λέξεις κλειδιά για το τρίτο κεφάλαιο: διεγερμένο μοριακό οξυγόνο, οξείδωση φουρανιών, συμπυκνωμένος-σπειροκεταλικός σκελετός, Macrodasines

ABSTRACT

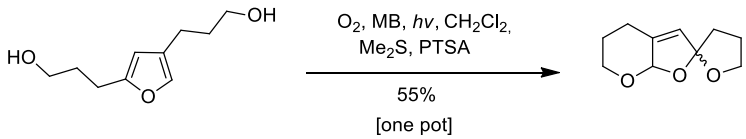
The synthesis of Meyer's bicyclic lactams is described in the first chapter of this thesis. These bicyclic lactams have been utilized in the synthesis of a wide variety of natural and non-natural products with biological activity. A novel approach is reported, in which a singlet-oxygen-initiated reaction cascade is used. This reaction begins from simple furans, which can be easily functionalized, and allows direct access to highly substituted bicyclic lactams.



The synthesis of 4-hydroxy- and 4-methoxy-2-cyclopentenones is described in the second chapter of this thesis. These structures are important precursors for the synthesis of many bioactive natural products. A general methodology is introduced for the one-pot transformation of suitably substituted furans into the desired structures. Singlet oxygen initiates complex cascade reaction sequences which afford 4-hydroxy-2-cyclopentenones.



The synthesis of the [6,5,5]-fused-spiroketal skeleton of natural products Macrodasines A, B, C and G is described in the third chapter of this thesis. A cascade sequence initiated by a [4+2]-cycloaddition of singlet oxygen ($^1O_2$) to a suitably substituted furan is followed by two sequential cyclizations.



Keywords for the first chapter: nitrogen heterocycles, domino reaction, furan oxidation, Meyer's bicyclic lactams, singlet oxygen

Keywords for the second chapter: singlet oxygen, furan oxidation, cyclopentenones, sustainable chemistry, intramolecular aldol

Keywords for the third chapter: singlet oxygen, furan oxidation, fused-spiroketal sleleton, Macrodasines

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ iv

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ vi

CURRICULUM VITAE ix

ΠΕΡΙΛΗΨΗ xii

ABSTRACT xiv

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 1

Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών με φωτοξείδωση απλών φουρανίων 1

1.1 Περιληπτική εισαγωγή στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης 1

1.2 Εισαγωγή στις δικυκλικές γ-λακτάμες 2

1.3 Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών 3

1.4 Συνθετικές Εφαρμογές 8

1.5 Σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών με την χρήση του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου 17

1.6 Συζήτηση-Ανάλυση αποτελεσμάτων 19

1.7 Συμπεράσματα 26

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 27

Σύνθεση των 4-οξο-2-κυκλοπεντενονών 27

2.1 Η σημασία των φυσικών ενώσεων στην εξέλιξη της ιατρικής 27

2.2 Οι 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες σε φυσικές ενώσεις 27

2.3 Προηγούμενες συνθέσεις των 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών 32

2.4 Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών από απλά φουράνια- Ανάλυση αποτελεσμάτων 37

2.5 Συμπεράσματα 46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 47

Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G. 47

3.1 Απομόνωση και ταυτοποίηση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Macrodasines 47

3.2 Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasine A, B, C και G 49

3.3 Πιθανές πορείες σύνθεσης του πραγματικού [6,5,6] ή [6,5,5] συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων Macrodasines A-G 52

3.4 Προσπάθειες σύνθεσης του πρόδρομου φουρανίου τύπου 220 54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 57
Πειραματικό μέρος 57
4.1 Γενικές τεχνικές 57
4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 1 58
4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 2 75
4.4 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 3 95
Βιβλιογραφία 107
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR και NOE (Κεφάλαιο 1) 112
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, NOE και HMBC (Κεφάλαιο 2) .. 150
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR και ^{13}C-NMR (Κεφάλαιο 3) 180

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών με φωτοξείδωση απλών φουρανίων

1.1 Περιληπτική εισαγωγή στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

Ο όρος διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης αναφέρεται στη πρώτη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση ($^1\Delta_g$) του μοριακού οξυγόνου, της οποίας το ενεργειακό περιεχόμενο βρίσκεται κατά 22.4 kcal/mol υψηλότερα από την βασική κατάσταση, η οποία είναι τριπλής πολλαπλότητας. Η δεύτερη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση είναι 37 kcal/mol υψηλότερα από την βασική κατάσταση και είναι επίσης απλή κατάσταση ($^1\Sigma_g^+$), αυτή όμως έχει πολύ μικρότερη διάρκεια ζωής (10^{-12} sec) σε διάλυμα σε σχέση με την πρώτη διεγερμένη κατάσταση (10^{-3}-10^{-6} sec). Λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ζωής και της ηλεκτρονιοφιλικότητας της, η οποία οφείλεται στο κενό HOMO τροχιακό που διαθέτει η πρώτη διεγερμένη κατάσταση του μοριακού οξυγόνου ($^1\Delta_g$), αποτελεί το δραστικό ενδιάμεσο κατά την φωτοξείδωση διαλυμάτων οργανικών ενώσεων και χαρακτηρίζεται από το σύμβολο $^1O_2$.

Οι δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή $^1O_2$ σε διάλυμα είναι η χημική παραγωγή (π.χ αντίδραση με H_2O_2 ή NaOCl)[1] και η φωτοχημική παραγωγή του μοριακού οξυγόνου με την χρήση φωτοευαισθητοποιητή.[2] Η δεύτερη τεχνική είναι μακράν πιο αποτελεσματική και για αυτό τον λόγο ευρέως χρησιμοποιούμενη σε συνθετικές εφαρμογές. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την διέγερση της κατάλληλης χρωστικής (φωτοευαισθητοποιητής) όπως π.χ Tetraphenylporphyrin (TPP), Methylene Blue (MB), Rose Bengal (RB), με χρήση ορατού φωτός προς δημιουργία διεγερμένης απλής κατάστασης. Ταχεία διασυστημική διασταύρωση (intersystem crossing) παράγει την διεγερμένη τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή. Μεταφορά ενέργειας από τον φωτοευσθητοποιητή στο μοριακό οξυγόνο, οδηγεί στο σχηματισμό του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης, με ταυτόχρονη μετάπτωση του φωτοευαισθητοποιητή στη βασική κατάσταση.

Οι καινοτόμες εργασίες του C. S. Foote[1a] το 1964 απέδειξαν πως το δραστικό ενδιάμεσο στις φωτοξειδώσεις σε διάλυμα ήταν το $^1O_2$. Έκτοτε το $^1O_2$ έχει ευρεία εφαρμογή στην συνθετική οργανική χημεία.[3] Οι κυριότερες κατηγορίες αντιδράσεων του $^1O_2$ με οργανικά μόρια είναι οι ακόλουθες:

1. Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης σε ολεφίνες[4] προς σχηματισμό ασταθών συνήθως διοξετανίων.
2. Αντίδραση ενίου με αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα προς σχηματισμό αλλυλικών υδροπεροξειδίων.[4]
3. Αντιδράσεις οξείδωσης δεσμών C=X όπου X κάποιο ετεροάτομο.[5]
4. Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης σε συζυγή διένια και γενικά σε μόρια που διαθέτουν 1,3-διενικά συστήματα[6] προς σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων.

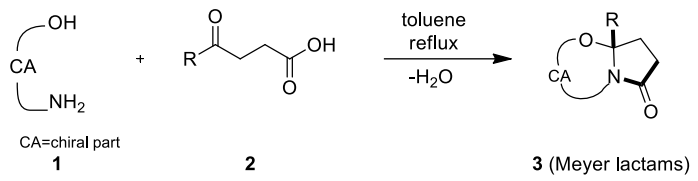
Στην παρούσα ερευνητική εργασία αξιοποιούνται οι συνθετικές δυνατότητες της αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του $^1O_2$ σε φουράνια. Η αντίδραση αυτή εκκινεί μια σειρά διαδοχικών μετασχηματισμών, ώστε να προκύψουν δομές που μπορούν να μετασχηματιστούν σε μια ποικιλία βιολογικά δραστικών ενώσεων ή είναι οι ίδιες τμήματα του σκελετού τους.

1.2 Εισαγωγή στις δικυκλικές γ-λακτάμες

Οι δικυκλικές λακτάμες αποτελούν εξαιρετικά υποστρώματα για την σύνθεση μίας μεγάλης ποικιλίας οπτικά καθαρών καρβοκυκλικών και ετεροκυκλικών ενώσεων. Υπάρχουν αναρίθμητες βιβλιογραφικές αναφορές, για τις δυνατότητες που προσφέρουν αυτοί οι σκελετοί στην ασύμμετρη σύνθεση και πιο συγκεκριμένα στη δημιουργία τεταρτοταγών κέντρων, με υψηλά ποσοστά στερεοεκλεκτικότητας. Η σπουδαία αυτή συνθετική δυνατότητα εφαρμόζεται στην παρασκευή τόσο φυσικών όσο και μη φυσικών ενώσεων με σημαντική φαρμακευτική δραστικότητα.

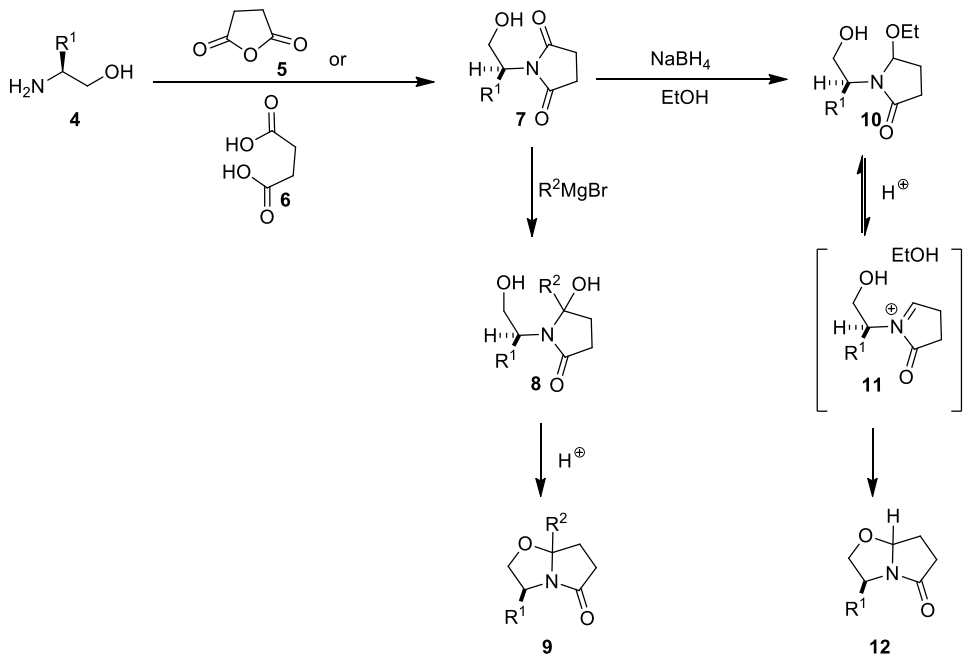
1.3 Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών

Οι δύο κυριότερες μέθοδοι, που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία, για την σύνθεση των δικυκλικών λακταμών του τύπου **3** (Σχήμα 1.1), περιλαμβάνουν την συμπύκνωση μίας οπτικά καθαρής αμινο-αλκοόλης και μίας 1,4-δικαρβονυλικής ένωσης. Σύμφωνα με την πρώτη μεθοδολογία, που αναπτύχθηκε από τον Meyer και τους συνεργάτες του,[7] οι δικυκλικές λακτάμες τύπου **3** μπορούν να σχηματιστούν μέσω αφυδάτωσης/κυκλοποίησης, μεταξύ μίας οπτικά ενεργής αμινο-αλκοόλης (**1**) κι ενός γ-κετοοξέος (**2**). Η διαδικασία πραγματοποιείται στην θερμοκρασία βρασμού του τολουολίου και με αζεοτροπική απομάκρυνση του νερού (Σχήμα 1.1).



Σχήμα 1.1: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών του τύπου **3** με την μέθοδο του Meyer

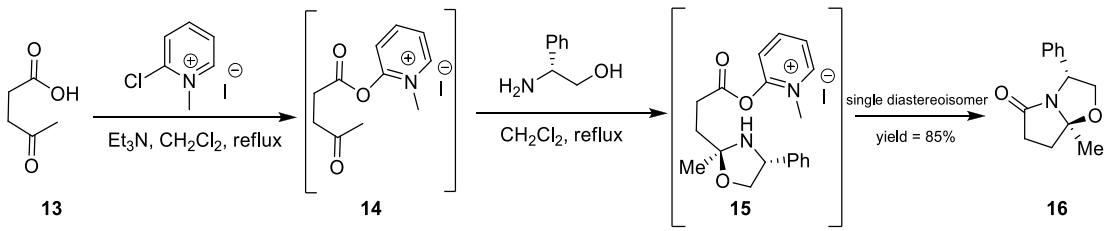
Η δεύτερη μεθοδολογία που αναπτύχθηκε από τους Speckamp και Hiemstra,[8] ξεκινά από την συμπύκνωση της οπτικά ενεργής αμινο-αλκοόλης **4** και του κυκλικού ανυδρίτη **5** ή του δικαρβοξυλικού οξέος **6**, ώστε να συντεθεί το σουκινιμίδιο **7** (Σχήμα 1.2). Η προσθήκη ενός άλκυλο Grignard ή ενός υδριδίου στο σουκινιμίδιο **7** οδηγεί στην καρβινολαμίνη **8** ή την αιθοξυ-αμίνη **10**, αντίστοιχα. Τα ενδιάμεσα αυτά, υπό όξινες συνθήκες, κυκλοποιούνται και μέσω ενός N-άκυλο ιμινικού ενδιαμέσου του τύπου **11** και αποδίδουν τις δικυκλικές λακτάμες **9** και **12**.



Σχήμα 1.2: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών τύπου Meyer με την μέθοδο των Speckamp και Hiemstra

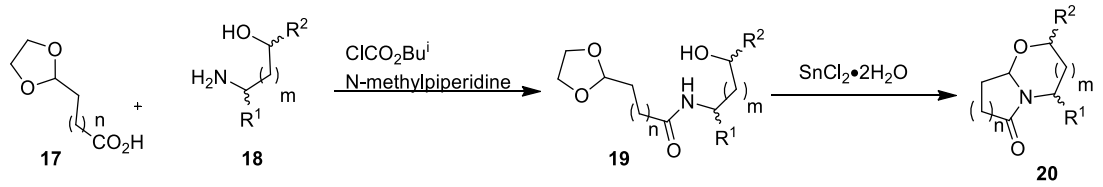
Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν εργαστεί για την σύνθεση των λακταμών του Meyer, χωρίς να έχουν ιδιαίτερα διαφοροποιηθεί από την αρχική ιδέα.[9] Γενικότερα, υπάρχει η ανάγκη να εφευρεθούν μέθοδοι που θα επιτρέπουν την χρήση υποστρωμάτων με ευαίσθητες λειτουργικές ομάδες πράγμα δύσκολο στις έντονες συνθήκες αφυδάτωσης του Meyer.

Η ερευνητική ομάδα του Levacher[10] επιχείρησε να ενεργοποιήσει την θέση σχηματισμού της λακτάμης, αντικαθιστώντας τους παραδοσιακούς οξο-εστέρες με θειο-εστέρες. Η ιδέα βασίστηκε στην αποτελεσματικότητα των θειο-εστέρων, να αντιδρούν με πεπτίδια. Δυστυχώς οι μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης και οι υψηλές θερμοκρασίες που απαιτούνται είναι τα προβλήματα της μεθόδου αυτής. Καλύτερα αποτελέσματα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.3, έδωσε η αντίδραση με την χρήση του αντιδραστηρίου Mukaiyama.[11] Η αντίδραση γίνεται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες επιτρέποντας έτσι την χρήση ευαίσθητων πρόδρομων ενώσεων.



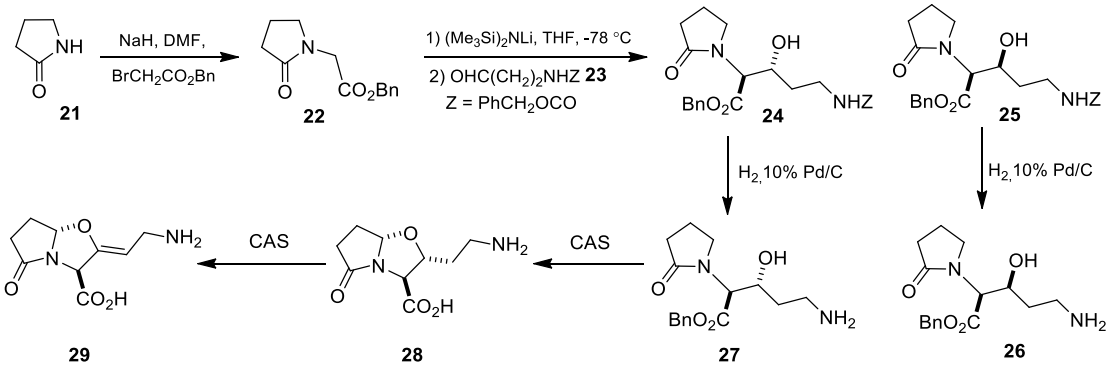
Σχήμα 1.3: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών με την βοήθεια του αντιδραστηρίου Mukaiyama

Μία επόμενη εργασία, που επίσης βασίστηκε στην κεντρική ιδέα του Meyer και δημοσιεύτηκε από την ερευνητική ομάδα του Taylor,[12] αφορά στην σύνθεση διαφόρων πολυκυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων, αναμεσά τους και των δικυκλικών λακταμών του τύπου Meyer. Η συνθετική αυτή πορεία (Σχήμα 1.4) ξεκινά με την συμπύκνωση ενός προστατευμένου (ως διοξολάνιο) γ-κετο-οξέος **17** είτε με το υδροχλωρικό άλας ενός αμινοξέος, ή με μία υδροξυ-αμίνη **18** προς τον σχηματισμό του αμιδίου **19**. Κατόπιν με αποπροστασία και κυκλοποίηση σε ένα στάδιο, με την χρήση ενός οξέος Lewis ($SnCl_2 \cdot H_2O$) σε θερμοκρασία δωματίου επιτεύχθηκε η σύνθεση της δικυκλικής λακτάμης **20**.



Σχήμα 1.4: Σύνθεση δικυκλικών λακταμών με την μέθοδο του Taylor

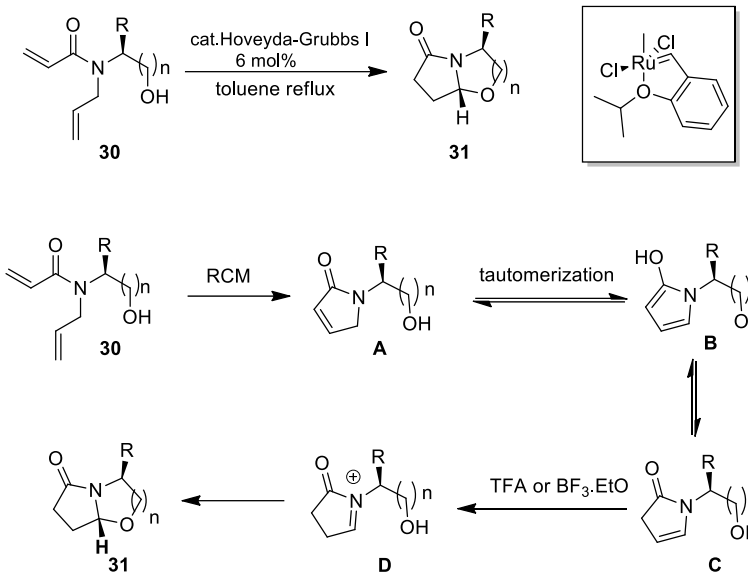
Ο Baldwin και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν το 1997,[13] μια χημειο-ενζυματική πορεία σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών. Πιο συγκεκριμένα, η πυρρολιδινόνη **22** υφίσταται αλδολική συμπύκνωση με την αλδεΰδη **23** αποδίδοντας ένα ρακεμικό μίγμα των ισομερών ενώσεων **24** και **25**. Όμως μόνο το διαστερεομερές **27**, έπειτα από αποπροστασία της αμίνης οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν κυκλοποίησης κατά την κατεργασία με το ένζυμο συνθάση του κλαβαμινικού οξέος (CAS, Σχήμα 1.5).



Σχήμα 1.5: Χημειο-ενζυματική πορεία σύνθεσης δικυκλικών γ-λακταμών

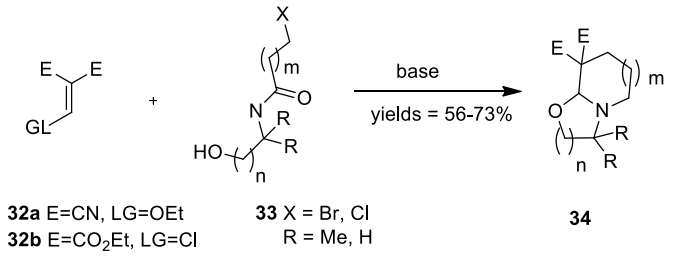
Μία πρόσφατη μεθοδολογία, που δημοσιεύτηκε το 2011 από την ερευνητική ομάδα του Nielsen,[14] περιγράφει την σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών μέσω τριών διαδοχικών βημάτων (Σχήμα 1.6). Αρχικά πραγματοποιείται μια ενδομοριακή ολεφινική μετάθεση Grubbs στην ένωση **30**, κατόπιν μετακίνηση του διπλού δεσμού

(**A→B→C**) και τέλος σχηματισμός του N-ακυλο-ιμινικού ενδιαμέσου **D**, υπό όξινες συνθήκες. Αυτό κυκλοποιείται προς σχηματισμό της τελικής δικυκλικής λακτάμης **31**.



Σχήμα 1.6: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών εκινούμενη από αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης

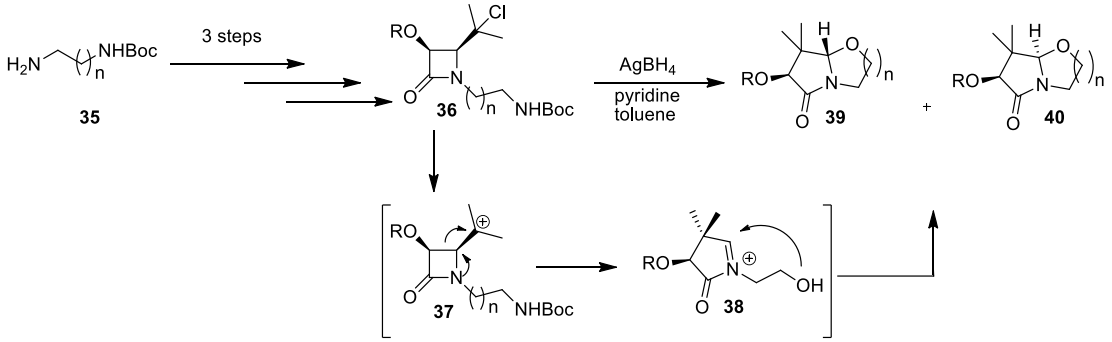
Το ίδιο έτος, οι Comesse, Martel και Daich[15] παρουσίασαν την δουλειά τους πάνω στην σύνθεση των δικυκλικών λακταμών. Σύμφωνα με το Σχήμα 1.7, το στάδιο κλειδί είναι μία αντίδραση aza-Michael, την οποία ακολουθούν διαδοχικά δύο ενδομοριακές πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις. Το αμίδιο **33** αντιδρά με ένα α,β-ακόρεστο νιτρίλιο (**32a**) ή ένα α,β-ακόρεστο εστέρα (**32b**) υπό βασικές συνθήκες, οδηγώντας στην δικυκλική ένωση **34**.



Σχήμα 1.7: Εναλλακτική σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών μέσω ντόμινο αντιδράσεων

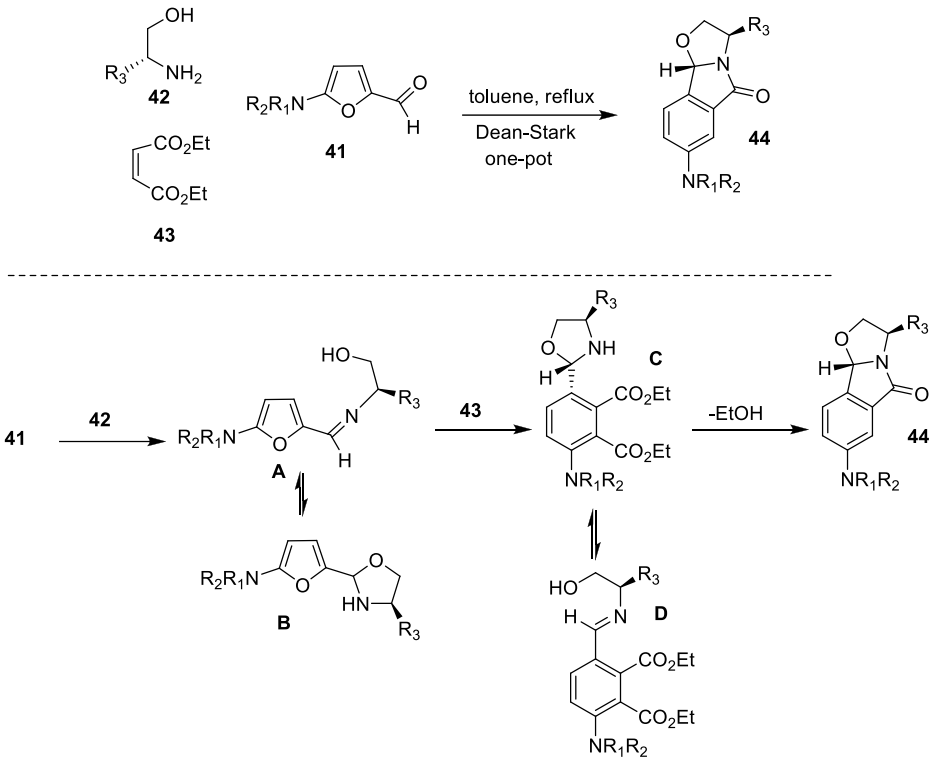
Μία διαφορετική προσέγγιση της σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του De Kimpe,[16] ξεκινώντας από β-λακτάμες. Η β-λακτάμη **36** συντίθενται με μια πορεία τριών σταδίων, ενώ η μετατροπή της στις δικυκλικές γ-λακτάμες **39** και **40** γίνεται έπειτα από κατεργασία με $AgBF_4$ και πυριδίνη στην θερμοκρασία βρασμού του τολουολίου. Ο μηχανισμός προβλέπει

διαδοχικά την αναδιάταξη της β-λακτάμης **36**, τον σχηματισμό του ενδιάμεσου N-ακυλο-ιμινίου **38** και την κυκλοποίηση προς τις τελικές γ-λακτάμες **39** και **40**.



Σχήμα 1.8: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών από β-λακτάμες

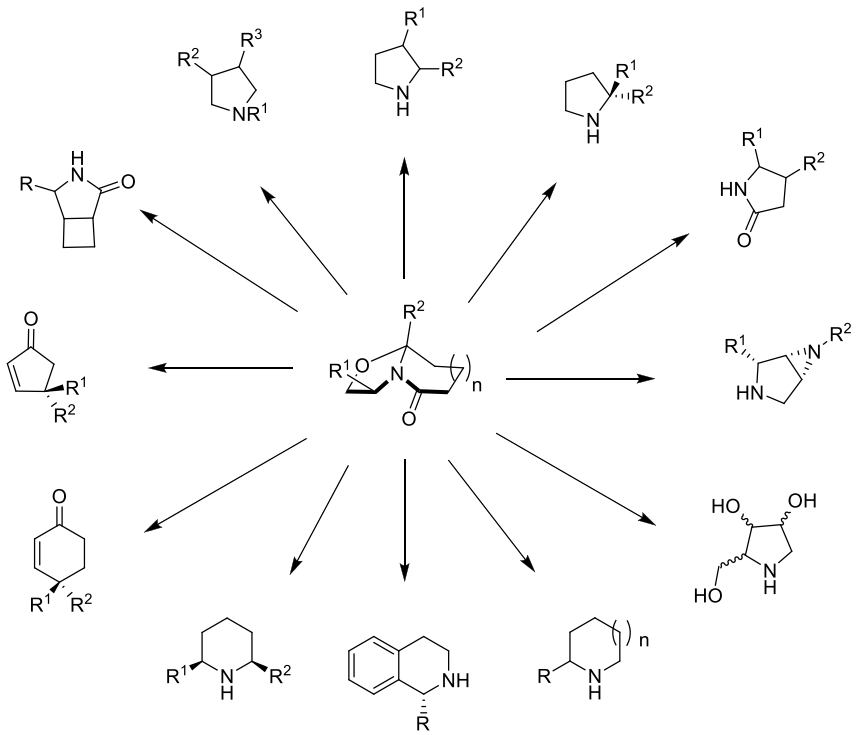
Οι ισοϊνδολινόνες είναι τρικυκλικές ενώσεις και περιέχουν έναν βενζολικό δακτύλιο συμπυκνωμένο στον γ-λακταμικό τους σκελετό. Σύμφωνα με μια εργασία που δημοσιεύτηκε το 2009 από τις ερευνητικές ομάδες των Marque και Prim,[17] οι ισοϊνδολινόνες μπορούν να προκύψουν σε ένα βήμα από αντίδραση της 5-αμινο-φουραλδεΰδης **41**, της αμινο-αλκοόλης **42** και του διαιθυλο-αιθυλενο-διεστέρα **43**. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, η φουραλδεΰδη **41** συμπυκνώνεται με την αμινο-αλκοόλη **42** για να σχηματιστεί η ιμίνη **A**. Στην συνέχεια πραγματοποιούνται με την σειρά, μια [4+2] κυκλοπροσθήκη του διενόφιλου διεστέρα **43** στον φουρανικό δακτύλιο και δύο διαδοχικές κυκλοποιήσεις με αποβολή αιθανόλης (Σχήμα 1.9).



Σχήμα 1.9: Σύνθεση ισοϊνδολινονών μέσω διαδοχικών αντιδράσεων

1.4 Συνθετικές Εφαρμογές

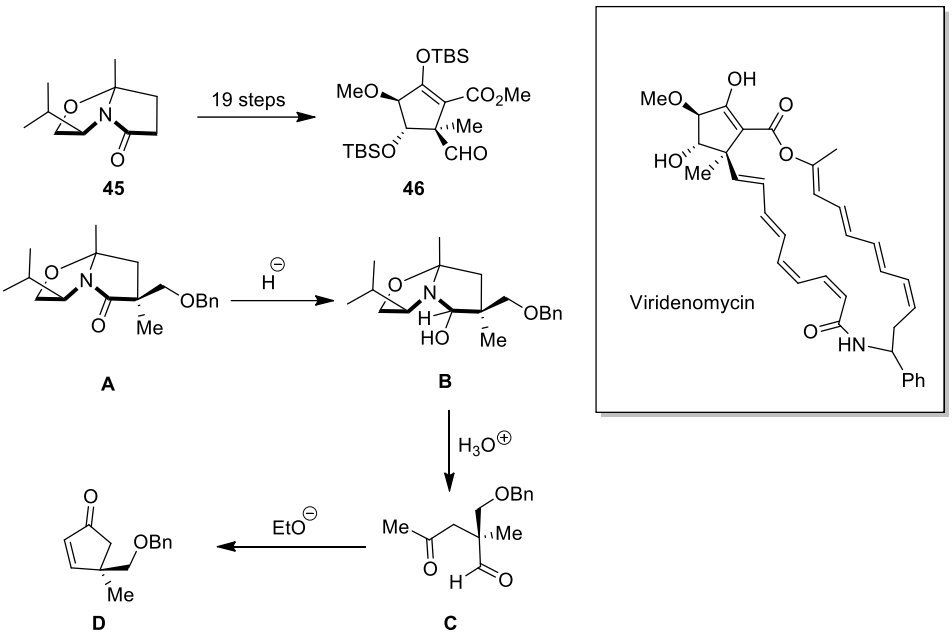
Οι δικυκλικές λακτάμες συμμετέχουν σε ποικίλες χημικές αντιδράσεις για την σύνθεση ενώσεων, που παρουσιάζουν βιολογική δραστικότητα ή ενώσεων των οποίων η περαιτέρω παραγοντοποίηση οδηγεί στην σύνθεση φυσικών προϊόντων με φαρμακευτική δράση. Στο Σχήμα 1.10, παρουσιάζονται ορισμένες κατηγορίες καρβοκυκλικών και ετεροκυκλικών ενώσεων, που προέρχονται από δικυκλικές λακτάμες. Σε αυτήν την ενότητα θα παρουσιαστούν παραδείγματα αντιδράσεων ή συνθετικών πορειών, ώστε να γίνει φανερή η δυναμική των δικυκλικών λακταμών στην σύνθεση.[18]



Σχήμα 1.10: Δυνατοί μετασχηματισμοί των δικυκλικών λακταμών

- **Χειρόμορφες κετόνες:**
- Σύνθεση κυκλοπεντενονών.[19]

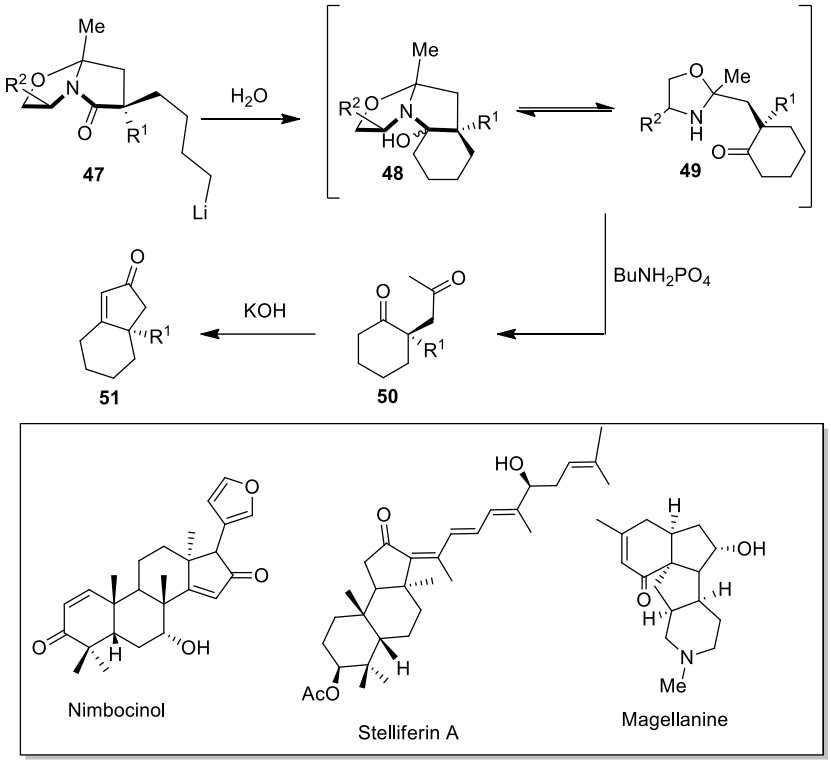
Η Viridenomycin[20] (Σχήμα 1.11) είναι ένα φυσικό προϊόν που φαίνεται να έχει αντιμυκητιακές ιδιότητες, ενώ παράλληλα έχει σχετιστεί με την θεραπεία του μελανώματος B16. Ο σκελετός της έχει μια πολύ ενδιαφέρουσα δομή, καθώς περιέχει ένα κυκλοπεντενικό δακτύλιο με τρία συνεχόμενα στερεογονικά κέντρα, εκ των οποίων το ένα είναι τεταρτοταγές. Ο πενταμελής δακτύλιος της φυσικής αυτής ένωσης έχει παρασκευαστεί από την δικυκλική λακτάμη **45** σε 19 βήματα. Ο κυκλοπεντενικός σκελετός (**46**) της Viridenomycin προέρχεται από την κυκλοπεντενόνη **D**, της οποίας η σύνθεση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον μηχανισμό που φαίνεται στο Σχήμα 1.11. Η καρβινολαμίνη **B** παρασκευάστηκε με προσβολή υδριδίου στον καρβονυλικό άνθρακα της λακτάμης **A**. Υδρόλυση της **B** σε υδατική αιθανόλη απέδωσε την 1,4-δικετόνη **C**, της οποίας βασικά καταλυόμενη αλδολική κυκλοποίηση οδήγησε στον σχηματισμό της κυκλοπεντενόνης **D**.



Σχήμα 1.11: Σύνθεση κυκλοπεντενονών από δικυκλικές γ-λακτάμες

- Σύνθεση εξαϋδροϊνδενονών.[21]

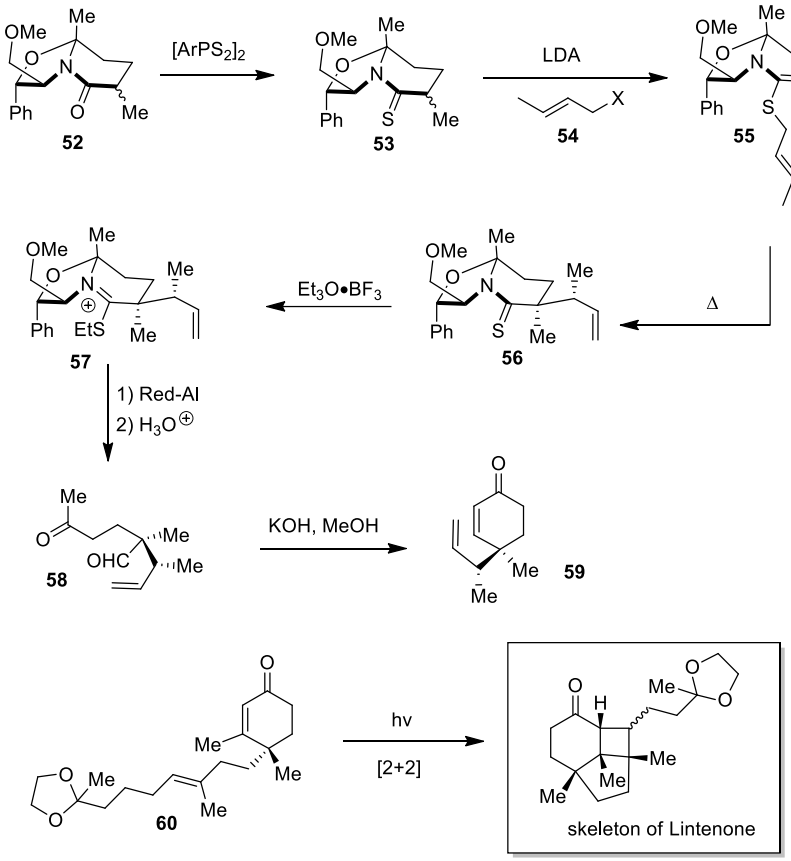
Η δικυκλική λακτάμη **47** υφίσταται ενδομοριακή κυκλοποίηση προς τον σχηματισμό της αλκοόλης **48**. Έπειτα από υδρόλυση της **49** και ενδομοριακή συμπύκνωση της ένωσης **50** συντέθηκε η εξαϋδροϊνδενόνη **51**. Περεταίρω παραγοντοποίηση αυτών των δομών οδηγεί στην σύνθεση των φυσικών προϊόντων Nimbocinol, Stelliferin A και Magellanine.



Σχήμα 1.12: Σύνθεση των εξαϋδροϊνδενονών από δικυκλικές γ-λακτάμες

- Σύνθεση κυκλοεξενονών.[18a]

Η [5,6]-δικυκλική λακτάμη **52** μετασχηματίζεται στην θειολακτάμη **53**. Έπειτα πραγματοποιείται αλκυλίωση του θείου προς τον σχηματισμό της θειο-ενολικής ένωσης **55**. Στην συνέχεια, μέσω μιας θειο-Claisen αναδιάταξης συντίθεται η θειολακτάμη **56**. Την παραγωγή του θειοϊμινικού άλατος από την ένωση **56**, ακολουθεί αναγωγή και υδρόλυση προς την κετοαλδεΰδη **58**. Τέλος, ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση αποδίδει την κυκλοεξενόνη **59**. Ένα παράδειγμα χρήσης κυκλοεξενονών, αυτού του τύπου, είναι η περίπτωση της κυκλοεξενόνης **60**, η οποία ακτινοβολείται για να αποδώσει το προϊόν της [2+2] κυκλοπροσθήκης, το οποίο αποτελεί τον σκελετό του φυσικού προϊόντος (-)-Lintenone.

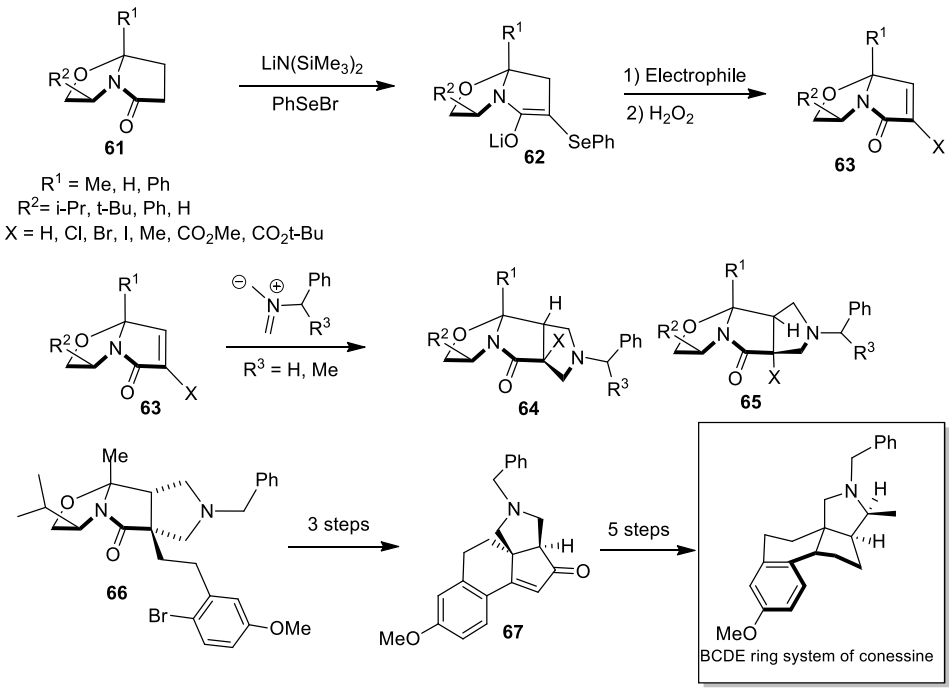


Σχήμα 1.13: Σύνθεση κυκλοεξενονών από δικυκλικές δ-λακτάμες

- **Αλκαλοειδή-Σύνθεση πυρολιδινών, πυρολιδινονών, πιπεριδινονών και τετραϋδροισοκινολινών:**

- [3+2] Κυκλοπροσθήκες με υλίδια αζωμεθινίου.[22]

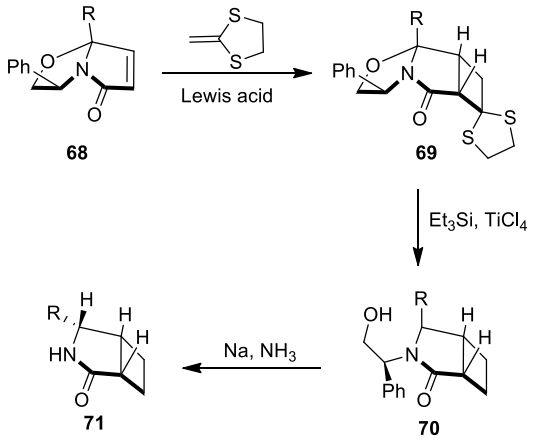
Οι δικυκλικές α-ενεργοποιημένες-α,β ακόρεστες λακτάμες **63** (Σχήμα 1.14) δύναται να λειτουργήσουν ως διενόφιλα και να πραγματοποιήσουν [3+2] κυκλοπροσθήκες με υλίδια του αζωμεθινίου ώστε να συντεθούν οι τρικυκλικές λακτάμες **64** και **65**. Οι λακτάμες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομες ενώσεις, για την σύνθεση της πυρολιδινόνης **67** και τελικά του BCDE σκελετού του φυσικού προϊόντος Conessine.



Σχήμα 1.14: [3+2] Κυκλοπροσθήκες με υλίδια αζωμεθινίου

- [2+2] κυκλοπροσθήκες με μεθυλενο-διθειολάνια.[23]

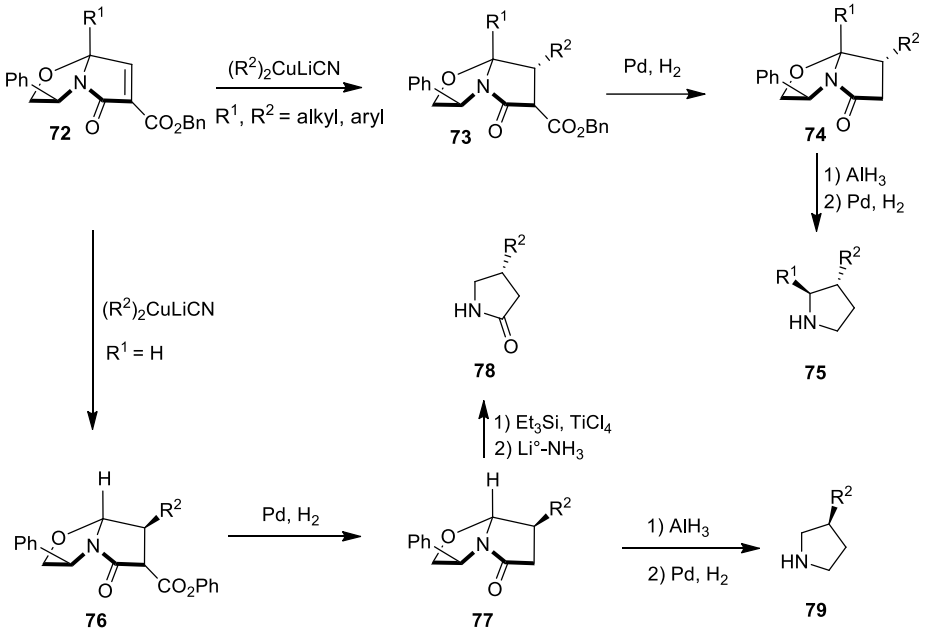
Οι α,β ακόρεστες γ-λακτάμες **68** (Σχήμα 1.15) μπορούν να σχηματίσουν ως προϊόν [2+2] κυκλοπροσθήκης την κυκλοβουτανο-πυρολιδινόνη **71**, αντιδρώντας με μεθυλενο-διθειολάνια. Η αντίδραση καταλύεται από οξέα Lewis. Η κυκλοπροσθήκη πραγματοποιείται με endo-εκλεκτικότητα.



Σχήμα 1.15: [2+2] Κυκλοπροσθήκες με μεθυλενο-διθειολάνια

- Ασύμμετρη συζυγής προσθήκη από οργανο-χαλκο-λιθικά αντιδραστήρια ($R_2CuLiCN$).[24]

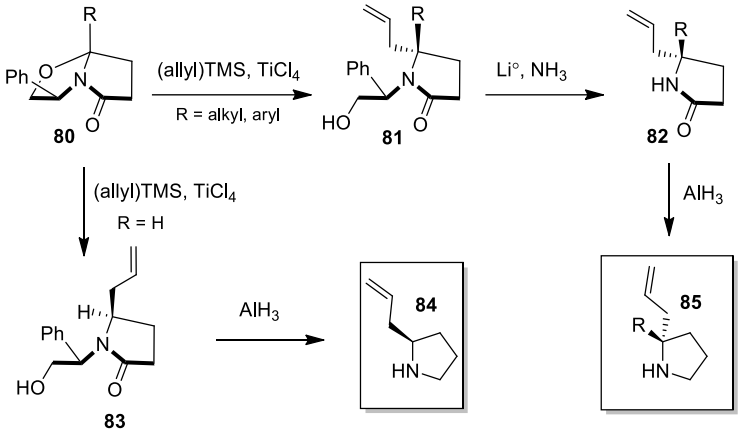
Η ηλεκρονιόφιλη δικυκλική λακτάμη τύπου **72** υφίσταται προσθήκη από αντιδραστήρια τύπου Gilman και δίνει τις α,β-διυποκατεστημένες λακτάμες **73** και **76**. Ο βενζυλο-εστέρας απομακρύνεται με υδρογονόλυση και αποκαρβοξυλίωση. Με αναγωγική διάσπαση (Σχήμα 1.16) συντίθενται η trans-2,3-διυποκατεστημένη πυρολιδίνη **75**, η πυρολιδινόνη **78** και η 3-υποκατεστημένη πυρολιδίνη **79**.



Σχήμα 1.16: Συζυγής προσθήκη αντιδραστηρίων τύπου Gilman

- Προσθήκη αλλυλικών σιλανίων.[25]

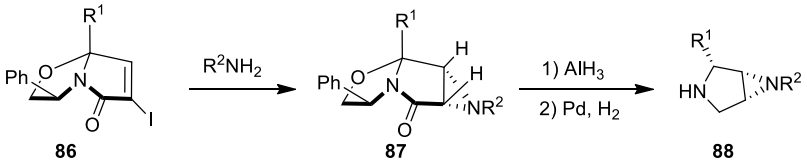
Τα αλλυλικά σιλάνια μπορούν να πραγματοποιήσουν προσθήκη στην θέση συμπύκνωσης των δικυκλικών γ-λακταμών, έπειτα από κατεργασία με ισχυρά οξέα Lewis (Σχήμα 1.17). Παρατηρείται το εξής, όταν ο R υποκαταστάτης είναι μια άλκυλο ή άρυλο ομάδα, η προσθήκη του σιλανίου γίνεται από την αντίθετη πλευρά του R υποκαταστάτη διατηρώντας την στερεοχημεία του στερεογονικού κέντρου. Αντίθετα όταν ο υποκαταστάτης είναι μια μικρή ομάδα όπως το υδρογόνο, η προσθήκη γίνεται από την ίδια πλευρά προκαλώντας αναστροφή της στερεοχημείας του στερεογονικού κέντρου. Η διαδικασία αποδίδει τελικά την 2,2-διυποκατεστημένη πυρολιδίνη **85** και την μονουποκατεστημένη 2-πυρολιδίνη **84**.



Σχήμα 1.17: Προσθήκη αλλυλικών σιλανίων

- Συζυγής προσθήκη αμινών-Σχηματισμός αζιριδινών.[26]

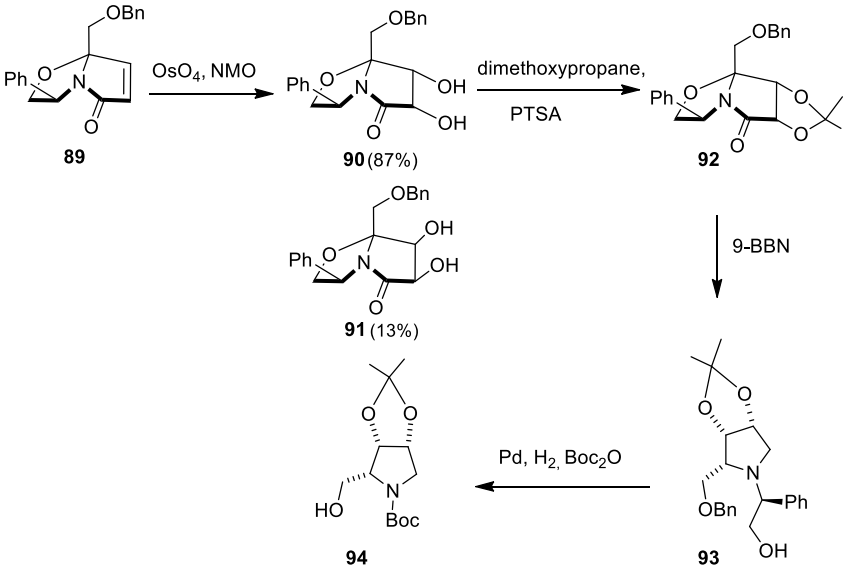
Η α-ιωδο-α,β-ακόρεστη λακτάμη **86** αντιδρά με μία πρωτοταγή αμίνη προς σχηματισμό της αζιριδίνης **87**, η οποία ανάγεται ώστε να προκύψει τελικά η αζιριδινο-πυρολιδίνη **88**.



Σχήμα 1.18: Σχηματισμός αζιριδινών

- Διϋδροξυλίωση των δικυκλικών γ-λακταμών-Σχηματισμός aza-σακχάρων.[27]

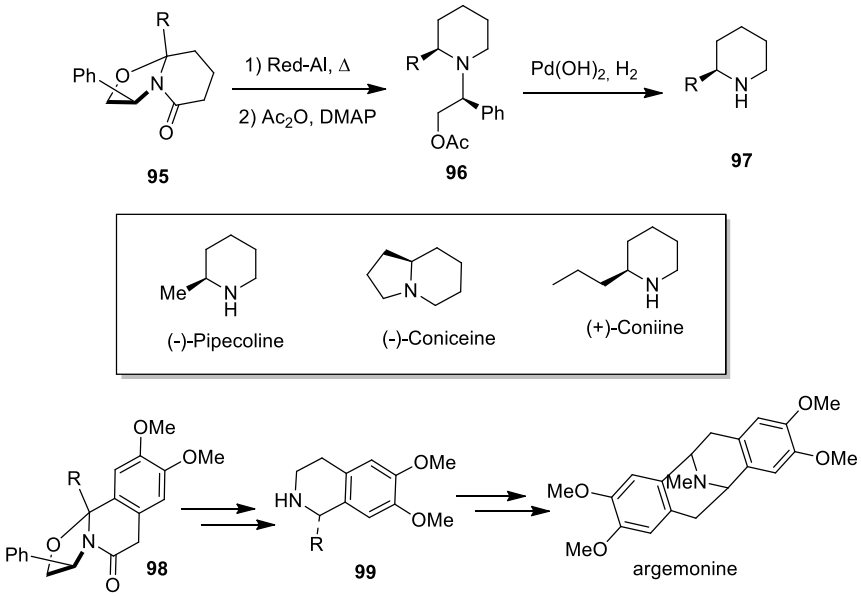
Τα aza-σάκχαρα αποτελούν μια πολύ σημαντική κατηγορία ενώσεων καθώς εμφανίζουν πολύ σημαντικές ιδιότητες συμπεριλαμβανομένης της αντι-καρκινικής και αντι-HIV δραστικότητας. Επομένως, είναι σημαντική η ανάπτυξη μεθόδων για την σύνθεση τους. Σύμφωνα με το παρακάτω Σχήμα 1.19, η α,β-ακόρεστη δικυκλική λακτάμη **89** διϋδροξυλιώνεται και σχηματίζει την λακτάμη **90**. Η διϋδροξυλίωση πραγματοποιείται κυρίως από την endo-επιφάνεια. Το endo-προϊόν, προστατεύεται ως ακετονίδιο (ένωση **92**) και υφίσταται αναγωγική διάνοιξη. Η αναγωγή του αμιναλικού κέντρου ωθεί την αναστροφή της στερεοχημείας του προς σχηματισμό της ένωσης **93.** Η αποβενζυλίωση οδηγεί στην τελική πυρολιδίνη **94.**



Σχήμα 1.19: Διϋδροξυλίωση των δικυκλικών γ-λακταμών

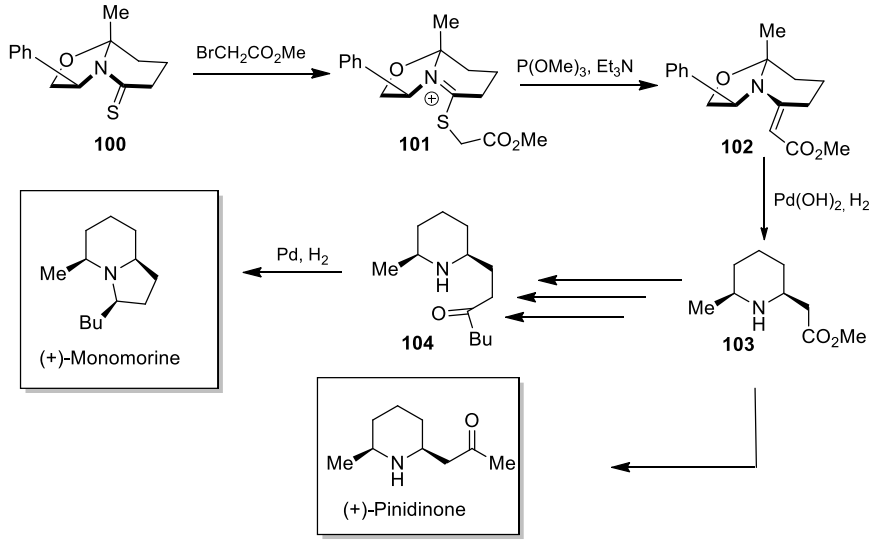
- Σύνθεση πιπεριδινών από δ-δικυκλικές λακτάμες.[26]

Οι πιπεριδίνες απαντώνται σε μεγάλη ποικιλία φυσικών και βιολογικά δραστικών αλκαλοειδών. Η διαφορετικότητα των πιπεριδινών σε σχέση με τις πυρολιδίνες έγκειται στην προέλευση τους από [5,6] δικυκλικές λακτάμες. Στα παρακάτω Σχήματα 1.20 και 1.21 παρουσιάζονται ορισμένα παραδείγματα 2-υποκατεστημένων πιπεριδινών, τεραϋδροισοκινολινών, και 2,6 διϋποκατεστημένων πιπεριδινών.



Σχήμα 1.20: Σύνθεση 2-υποκατεστημένων πιπεριδινών

Υδρογόνωση του **102** στο αμιναλικό κέντρο, στον διπλό δεσμό και στον βενζυλικό άνθρακα σε ένα βήμα, δίνουν την cis-2,6 διϋποκατεστημένη πιπεριδίνη **103**.



Σχήμα 1.21: Σύνθεση 2,6-διϋποκατεστημένων πιπεριδινών

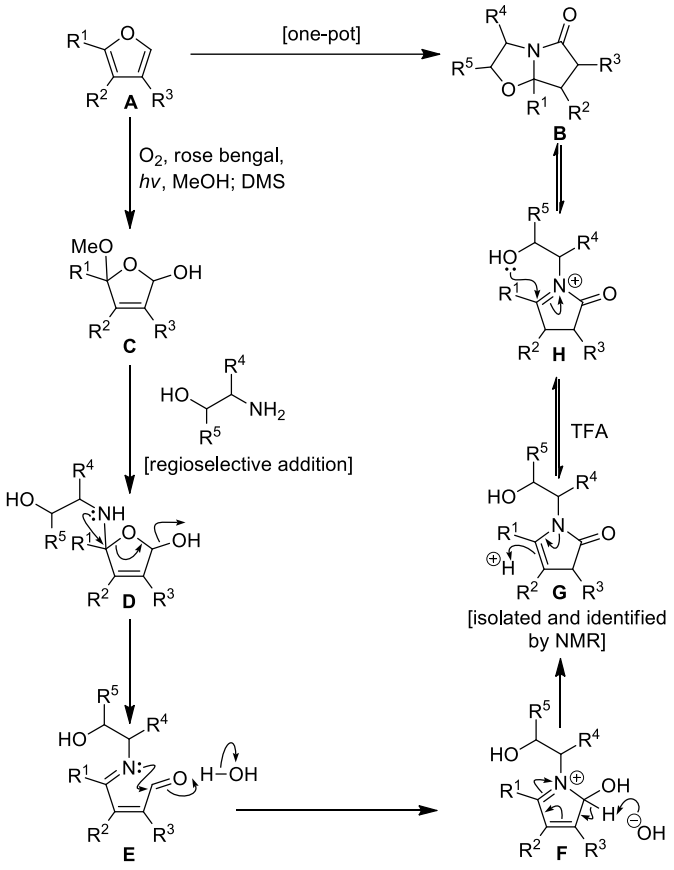
1.5 Σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών με την χρήση του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου

Η επιτυχημένη πορεία της ερευνητικής μας ομάδας[28] στην χρήση του μοριακού οξυγόνου, ως βιομιμητικού εργαλείου για την σύνθεση πληθώρας πολυκυκλικών, ετεροκυκλικών ενώσεων, ενέπνευσε την ιδέα της χρήσης του για την σύνθεση των δικυκλικών λακταμών του Meyer. Η καινοτόμος αυτή προσέγγιση προβλέπει πως οι δικυκλικές γ-λακτάμες μπορούν να προέλθουν από ένα υποκατεστημένο φουράνιο και μία 1,2-άμινο αλκοόλη στις ήπιες συνθήκες της χημείας του διεγερμένου οξυγόνου.

Υπενθυμίζεται πως οι κυριότερες μέχρι στιγμής μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την σύνθεση των λακταμών απαιτούν συνθήκες αφυδάτωσης, υψηλές θερμοκρασίες, οξέα Lewis ή ακριβούς καταλύτες μετάλλων, ενώ εδώ η διαδικασία απλοποιείται και γίνεται φιλικότερη προς το περιβάλλον και τον χρήστη. Γενικότερα η προτεινόμενη μεθοδολογία χαρακτηρίζεται από οικονομία ατόμων και σταδίων.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στο μηχανισμό της προτεινόμενης συνθετικής πορείας (Σχήμα 1.22), η οξείδωση ενός κατάλληλα υποκατεστημένου φουρανίου σε MeOH από το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης και η in situ αναγωγή της υδροπερόξυ

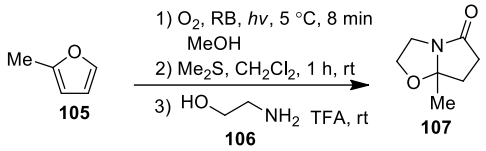
ομάδας από Me_2S είναι γνωστό πως δίνει την εδιάμεση ημιακετάλη τύπου **C**. Η προσθήκη της 1,2 αμινο-αλκοόλης σε αυτό το σημείο, αναμένεται να πραγματοποιηθεί τοποεκλεκτικά, λόγω σταθεροποίησης του περισσότερο υποκατεστημένου καρβοκατιόντος, και να σχηματιστεί η αμινάλη τύπου **D**. Η διάνοιξη της **D** στην ιμινο-ενάλη **E** και το κλείσιμο ξανά του δακτυλίου, αναμένεται να οδηγήσει στην πυρολιδινόνη **G**. Κατεργασία της τελευταίας με TFA, θα ήταν δυνατό να σχηματίσει το N-ακυλο-ιμίνιο **H**, το οποίο αναμένεται να κυκλοποιηθεί τελικά προς την επιθυμητή δικυκλική γ-λακτάμη **B**. Είναι σημαντικό επίσης να δοθεί έμφαση στην πραγματοποίηση του πλάνου που περιγράφηκε παραπάνω σε ένα συνθετικό στάδιο (one pot).



Σχήμα 1.22: Προτεινόμενο μηχανιστικό πλάνο με στόχο την σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών μέσω φωτοξείδωσης απλών φουρανίων

1.6 Συζήτηση-Ανάλυση αποτελεσμάτων

Για την επαλήθευση ή μη του παραπάνω συνθετικού πλάνου πραγματοποιήθηκε μια σειρά πειραμάτων. Η αρχή έγινε με την φωτοξείδωση του εμπορικά διαθέσιμου 2-μεθυλο-φουρανίου **105** (Σχήμα 1.23). Από το διάλυμα της ένωσης **105** σε MeOH, που περιέχει ως φωτοευαισθητοποιητή Rose Bengal, διέρχεται αέριο O_2 υπό μορφή φυσαλίδων ενώ ακτινοβολείται για 8 min, στους 5 °C, με ορατό φως. Στην συνέχεια πραγματοποιείται αντικατάσταση της MeOH με CH_2Cl_2, και προσθήκη περίσσειας Me_2S (4 eq). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε για 1 h περίπου σε θερμοκρασία δωματίου, μέχρι την πλήρη αναγωγή της υπερόξυ ομάδας.

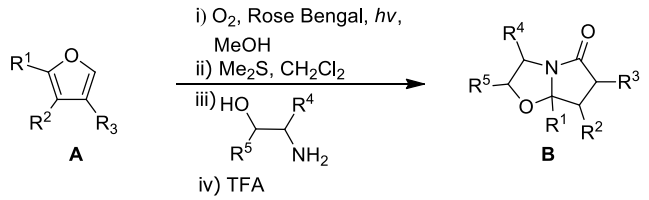


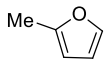
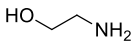
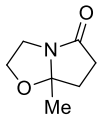
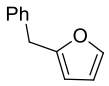
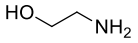
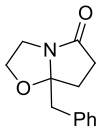
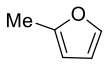
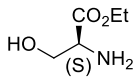
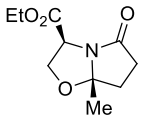
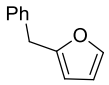
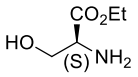
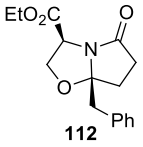
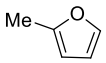
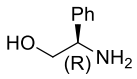
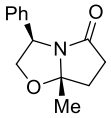
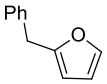
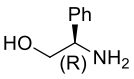
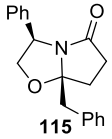
Σχήμα 1.23: Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **107** από το φουράνιο **105**

Κατόπιν πραγματοποιήθηκε η προσθήκη της 2-αμινο-αιθανόλης **106** και αφού η αντίδραση ολοκληρώθηκε (ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας-TLC), προστέθηκε καταλυτική ποσότητα TFA (20 mol %), ώστε να αποδοθεί η επιθυμητή λακτάμη **107**. Η ταυτοποίηση του προϊόντος **107** γίνεται με φασματοσκοπία NMR.

Για την επιβεβαίωση του μηχανισμού που προτάθηκε στην προηγούμενη ενότητα, κρίθηκε σημαντική η απομόνωση της ενδιάμεσης πυρολιδινόνης **G**. Πράγματι, επιτεύχθηκε η απομόνωση της πυρολιδινόνης **G**, κατόπιν προσθήκης μικρής ποσότητας Et_3N, στην στήλη χρωματογραφίας.

Σε επόμενα πειράματα (Πίνακας 1.1), τόσο το εμπορικά διαθέσιμο 2-μεθυλο φουράνιο, όσο και το 2-βενζυλο φουράνιο, του οποίου η διαδικασία σύνθεσης θα περιγραφεί παρακάτω (Σχήμα 1.25), φωτοξειδώθηκαν και αντέδρασαν εναλλάξ, με την 2-αμινο-αιθανόλη και τις οπτικά ενεργές αμινο-αλκοόλες, (R)-φαινυλο-γλυσινόλη **113** και τον αιθυλο-εστέρα της (S)-σερίνης **110**, δίνοντας εξίσου θετικά αποτελέσματα. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων κυμάνθηκαν μεταξύ 55-68%, με εξαίρεση το **109**.

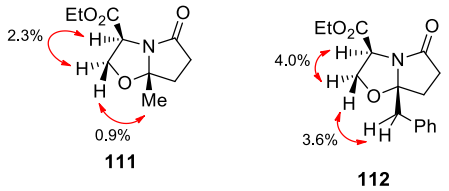


Entry	Substrate	Trapping agent	Product	Yield (%)
1	 **105**	 **106**	 **107**	55
2	 **108**	 **106**	 **109**	30
3	 **105**	 **110**	 **111**	68
4	 **108**	 **110**	 **112**	59
5	 **105**	 **113**	 **114**	65
6	 **108**	 **113**	 **115**	58

Πίνακας 1.1: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών από 2-μονουποκατεστημένα φουράνια

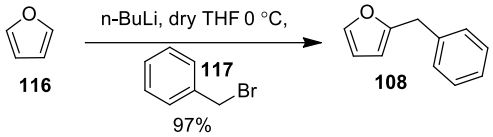
Η σύνθεση των παραπάνω δικυκλικών γ-λακταμών πραγματοποιείται στερεοεκλεκτικά και η στερεοχημική σχέση των δύο υποκαταστατών μελετήθηκε διεξοδικά με πειράματα NOE (Σχήμα 1.24). Η παρουσία του στερεογονικού κέντρου R^4 της 1,2-αμινο-αλκοόλης επηρεάζει την στερεοχημεία του δικυκλικού συστήματος της λακτάμης. Πιο συγκεκριμένα, ο υποκαταστάτης R^1 που προέρχεται από το αρχικό φουράνιο είναι cis ως προς τον υποκαταστάτη R^4 στο τελικό προϊόν της αντίδρασης, όπως φαίνεται στις περιπτώσεις των δικυκλικών γ-λακταμών **111**, **112**, **114** και **115**.

Στο Σχήμα 1.24 παρουσιάζονται μόνο τα πειράματα NOE των δικυκλικών λακταμών **111** και **112**, καθώς τα NOE φάσματα των υπόλοιπων υπάρχουν στην βιβλιογραφία[9a, 22, 29].



Σχήμα 1.24: Απεικόνιση των πειραμάτων NOE των δικυκλικών γ-λακταμών **111** και **112**

Η σύνθεση του 2-βενζυλο-φουρανίου **108** γίνεται σε ένα συνθετικό στάδιο. Σύμφωνα με το Σχήμα 1.25, πραγματοποιείται προσβολή του φουρυλικού ανιόντος στο βενζυλο-βρωμίδιο **117**.

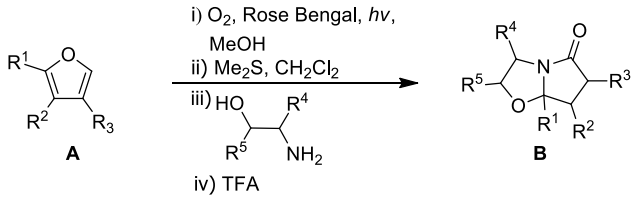


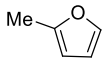
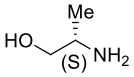
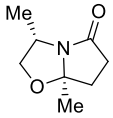
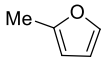
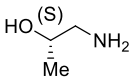
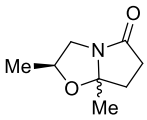
Σχήμα 1.25: Σύνθεση του φουρανίου **108**

Το φαινόμενο Thorpe-Ingold, φαίνεται πως εξηγεί, την διαφορά που παρατηρείται στην απόδοση της αντίδρασης του 2-βενζυλο-φουρανίου διαδοχικά με τις 2-υδροξυ-αμίνες, 2-αμινο-αιθανόλη, αιθυλο-εστέρα της (S)-σερίνης και την (R)-φαινυλο-γλυσινόλη. Η απόδοση στην περίπτωση της 2-αμινο-αιθανόλης είναι μόλις 30%, ενώ στην περίπτωση των δύο άλλων αμινών η απόδοση σχεδόν διπλασιάζεται (59 και 58% αντίστοιχα). Σύμφωνα με το φαινόμενο που προαναφέρθηκε, η αύξηση του μεγέθους του υποκαταστάτη R^4 οδηγεί την υδροξυλική ομάδα να έρχεται πιο κοντά στον δακτύλιο και να έτσι να διευκολύνει το κλείσιμο του δεύτερου δακτυλίου.

Σε αυτό το σημείο, γεννάται το εύλογο ερώτημα για το ποια θα μπορούσε να είναι η σχέση μεταξύ των δύο υποκαταστατών, εάν γινόταν χρήση μιας 1,2-αμινο-αλκοόλης που φέρει υποκαταστάτη (R^5) σε θέση πλησιέστερα ως προς την υδροξυλική ομάδα. Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα, που παρουσιάζονται στο Πίνακα 1.2, η αντίδραση μεταξύ του 2-μεθυλο-φουρανίου και της (S)-1-αμινο-2-προπανόλης (**120**) αποδίδει μίγμα δύο διαστερεομερών. Η αναλογία των δύο διαστερομερών (d.r. = 55:45, R^1/R^5 anti: R^1/R^5 syn) μετρήθηκε από το φάσμα ^{1}H-NMR. Αντίθετα στην περίπτωση της (S)-2-αμινο-1-προπανόλης (**118**) παρατηρήθηκε ο σχηματισμός μόνο του cis

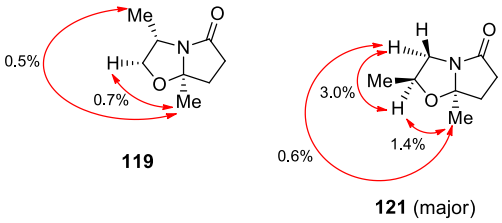
διαστερεομερούς **119**, που είναι σε συμφωνία με την παρατηρούμενη στερεοχημεία του Πίνακα 1.1.



Entry	Substrate	Trapping agent	Product	Yield (%)
1	 **105**	 **118**	 **119**	65
2	 **105**	 **120**	 **121**	68

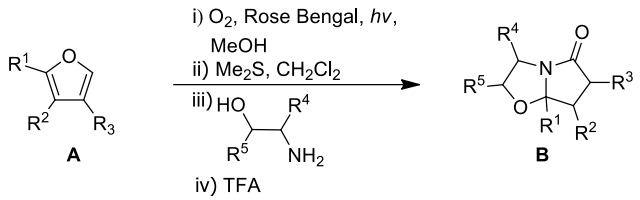
Πίνακας 1.2: Σύνθεση των δικυκλικών γ-λακταμών **119** και **121**

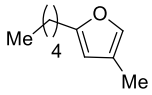
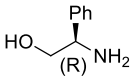
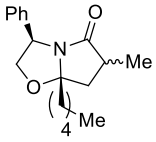
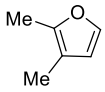
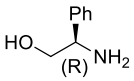
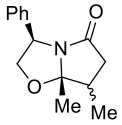
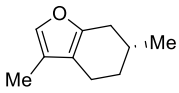
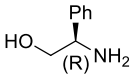
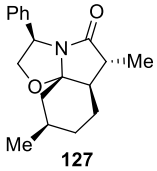
Στο επόμενο Σχήμα 1.26 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της φασματοσκοπικής μελέτης μέσω πειραμάτων NOE των δικυκλικών γ-λακταμών **119** και **121**, που επιβεβαιώνουν την στερεοχημεία τους.



Σχήμα 1.26: Απεικόνιση των πειραμάτων NOE των δικυκλικών γ-λακταμών **119** και **121**

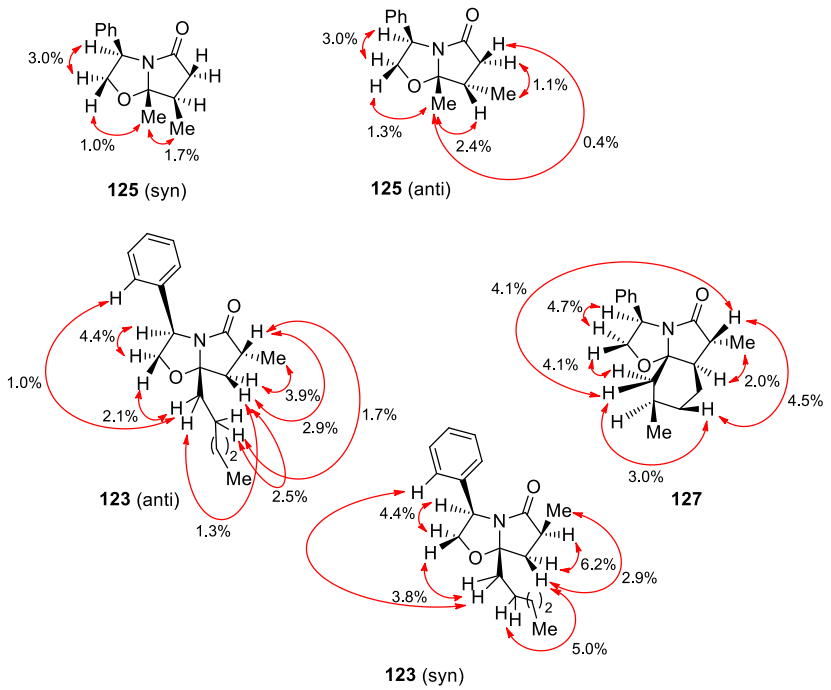
Με στόχο να ελεγχθούν τα όρια της μεθοδολογίας και σε πιο σύνθετα υποστρώματα, πραγματοποιήθηκε μια σειρά αντιδράσεων μεταξύ δι- και τριυποκατεστημένων φουρανίων και της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης **(113)**. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν ως υποστρώματα το 4-μεθυλο-2-πεντυλο-φουράνιο **(122)**, και τα εμπορικά διαθέσιμα 2,3-διμεθυλο-φουράνιο **(124)** και (R)-μενθοφουράνιο **(126)**. Τα αποτελέσματα ήταν ακόμη καλύτερα από τα προηγούμενα και συνοψίζονται στον Πίνακα 1.3. Παρατηρείται πως η απόδοση της αντίδρασης αυξάνεται με την αύξηση της πολυπλοκότητας του συστήματος.



Entry	Substrate	Trapping agent	Product	Yield (%)
1	 **122**	 **113**	 **123**	75
2	 **124**	 **113**	 **125**	60
3	 **126**	 **113**	 **127**	80

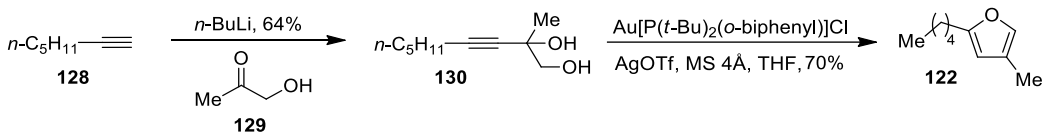
Πίνακας 1.3: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών από δι- και τριυποκατεστημένα φουράνια

Όσον αφορά στους υποκαταστάτες R^2 και R^3, αυτοί δεν φαίνεται να επηρεάζουν την στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης όπως φαίνεται από την αναλογία των δύο διαστερεομερών, των λακταμών **123** (d.r. = 55/45, R^1/R^3 anti: R^1/ R^3 syn) και **125** (d.r. = 55/45, R^1/R^2 syn: R^1/ R^2 anti). Εξαίρεση φυσικά αποτελεί η περίπτωση της λακτάμης **127**. Το αρχικό μενθοφουράνιο, όντας μία δικυκλική ένωση, κλειδώνει μαζί τους υποκαταστάτες R^1 και R^2, οδηγώντας την αντίδραση να δώσει σαν μοναδικό διαστερεομερές την λακτάμη **127**. Στο Σχήμα 1.27 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων NOE που έγιναν ώστε να διευκρινιστεί η σχετική στερεοχημεία των δικυκλικών λακταμών που συντέθηκαν.



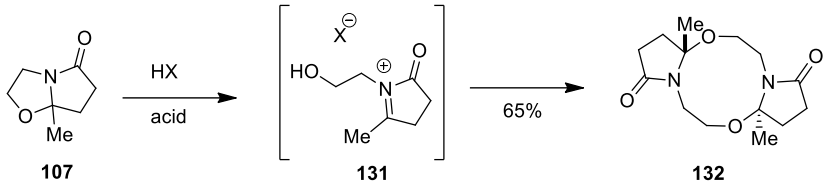
Σχήμα 1.27: Απεικόνιση των πειραμάτων NOE των δικυκλικών γ-λακταμών **123**, **125** και **127**

Η συνθετική πορεία[30] που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του φουρανίου **122** περιγράφεται στο Σχήμα 1.28. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται προσβολή της υδροξυκετόνης **129** από το ανιόν του 1-επτυνίου **128**, ώστε να αποδοθεί η διόλη **130**. Η κυκλοποίηση της διόλης **130** οδηγεί στον σχηματισμό του επιθυμητού φουρανίου **122**.



Σχήμα 1.28: Σύνθεση του φουρανίου **122**

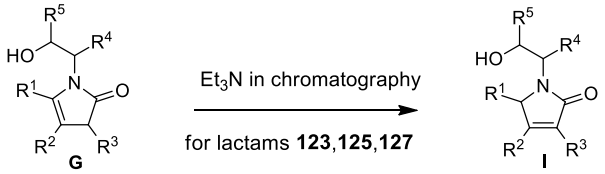
Κατά την σύνθεση της δικυκλικής λακτάμης **107**, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του διμερούς **132** (Σχήμα 1.29). Έχει αναφερθεί ξανά στην βιβλιογραφία[31] πως οι δικυκλικές λακτάμες του Meyer, υπό όξινες συνθήκες βρίσκονται σε ισορροπία με την ανοιχτή δομή τους, το υδροξυ-N-ακυλο-ιμίνιο, το οποίο μπορεί να αντιδράσει διαμοριακά και να σχηματίσει το κεντροσυμμετρικό διμερές του.



Σχήμα 1.29: Όξινα καταλυόμενος διμερισμός των δικυκλικών λακταμών

Ακόμη και στην περίπτωση των περισσότερο υποκατεστημένων δικυκλικών λακταμών βρέθηκε να σχηματίζεται η διμερής μορφή, αλλά σε ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο. Ο σχηματισμός του διμερούς αποφεύγεται με την προσθήκη σταγόνων Et_3N στο μίγμα της αντίδρασης ώστε να ουδετεροποιηθεί το pH, πριν αυτό συμπυκνωθεί. Οι λακτάμες που φέρουν ογκώδεις υποκαταστάτες εμφανίζουν μικρότερη τάση προς διμερισμό. Πιθανόν αυτή να είναι και η αιτία που οι λακτάμες **123** και **127** συντίθενται σε υψηλότερη απόδοση.

Παρότι τα δύο διαστερεομερή της δικυκλικής γ-λακτάμης **125** διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης, πολύ γρήγορα, ακόμη και οι ασθενώς όξινες συνθήκες του $CDCl_3$ οδηγούν ακριβώς στο ίδιο μίγμα διαστερεομερών. Το αποτέλεσμα αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα πως η δικυκλική λακτάμη μπορεί να ανοίξει ξανά στην μορφή της πυρρολιδινόνης **G** (Σχήμα 1.22). Όταν αυτή κλείσει ξανά αποδίδει μίγμα των δύο διαστερεομερών. Κατά την προσπάθεια μας για απομόνωση με χρωματογραφία στήλης, της ενδιάμεσης πυρρολιδινόνης **G** των δικυκλικών λακταμών **123**, **125** και **127**, αφού εξουδετερωθεί η οξύτητα της silica με μικρή ποσότητα Et_3N, παρατηρήθηκε ο ισομερισμός του διπλού δεσμού προς σχηματισμό της α,β-ακόρεστης λακτάμης τύπου **I** (Σχήμα 1.30). Η πυρολιδινόνη **G** απομονώνεται τελικά, χωρίς εξουδετέρωση της οξύτητας της silica με Et_3N.



Σχήμα 1.30: Ισομερισμός της πυρρολιδινόνης **G** προς την α,β-ακόρεστη λακτάμη **I**

1.7 Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την νέα αυτή μεθοδολογία,[32] οι δικυκλικές γ-λακτάμες του Meyers μπορούν να προέλθουν από υποκατεστημένα φουράνια και οπτικά ενεργές 1,2-αμινο-αλκοόλες. Η ντόμινο διαδικασία εκκινείται από το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης. Η μέθοδος αυτή δεν απαιτεί ενδιάμεσα στάδια προστασίας και αποπροστασίας και πραγματοποιείται σε πολύ ήπιες συνθήκες, γεγονός που αποφέρει μεγάλο πλεονέκτημα σε σχέση με τις μέχρι σήμερα γνωστές μεθόδους σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών. Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από την μέγιστη δυνατή οικονομία σταδίων και ατόμων. Παράλληλα το οξειδωτικό που χρησιμοποιήθηκε ($^1O_2$) είναι συμβατό με τις επιταγές της πράσινης και βιώσιμης χημείας, της χημείας του μέλλοντος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σύνθεση των 4-οξο-2-κυκλοπεντενονών

2.1 Η σημασία των φυσικών ενώσεων στην εξέλιξη της ιατρικής

Η φύση έχει προσφέρει στην ανθρωπότητα μια τεράστια ποικιλία χημικών ενώσεων με φαρμακευτική δράση. Ήδη από την αρχαιότητα, υπάρχουν αναφορές σε διάφορους πολιτισμούς (αιγυπτιακό, κινεζικό, αρχαιοελληνικό) για την χρήση φυτικών εκχυλισμάτων, ζωικών εκκρίσεων και ανόργανων ορυκτών ουσιών στην αντιμετώπιση πολυάριθμων παθήσεων. Η ταξινόμηση των βοτάνων και η καταγραφή των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων ξεκινά με τον πατέρα της ιατρικής επιστήμης, τον Ιπποκράτη και κορυφώνεται στους ρωμαϊκούς χρόνους, όπου ο Διοσκουρίδης, θεμελιωτής της φαρμακολογίας, στο έργο του «Περί ύλης ιατρικής» περιγράφει τις θαυματουργές ιδιότητες εκατοντάδων βοτάνων. Η εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης στηρίχθηκε στην απόλυτα αρμονική συνεργασία μεταξύ φύσης και ανθρώπινης επινοητικότητας. Μέχρι και σήμερα, η ανθρωπότητα εξακολουθεί να ανακαλύπτει ενώσεις με βιολογική δράση και να στηρίζεται στην χρήση αυτών για την αντιμετώπιση ασθενειών που απειλούν την ανθρώπινη ζωή και έχουν καταλήξει να είναι μάστιγες για την επιβίωση του είδους. Ιστορικά, τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες η οργανική χημεία αναπτύχθηκε ραγδαία στην προσπάθεια της να απομονώσει, να μελετήσει και να συνθέσει εργαστηριακά φυσικές ενώσεις με βιολογική δραστικότητα.

2.2 Οι 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες σε φυσικές ενώσεις

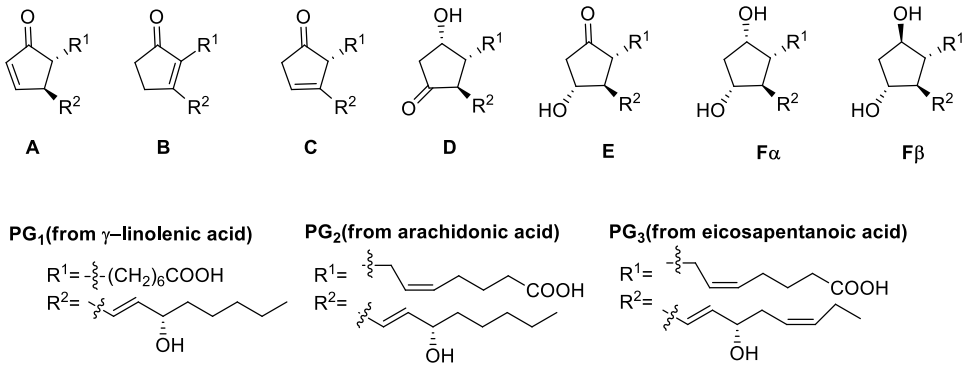
Οι χημικές ενώσεις των φυτικών και ζωικών κυττάρων κατανέμονται σε δύο κύριες ομάδες, τους πρωτογενείς και τους δευτερογενείς μεταβολίτες. Η συσσώρευση των πρωτογενών μεταβολιτών καλύπτει τις θρεπτικές και δομικές ανάγκες των οργανισμών, ενώ οι δευτερογενείς λειτουργούν ως ορμόνες ή τοξίνες. Όσον αφορά τους δευτερογενείς μεταβολίτες, πρόκειται για ενώσεις που περιέχουν χημικές ομάδες

όπως οργανικά οξέα και αρωματικές ενώσεις και ανήκουν στα στεροειδή, στα φλαβονοειδή, στα αλκαλοειδή, κ.α. Τα δευτερογενή προϊόντα του μεταβολισμού δρούνε είτε προστατευτικά έναντι παθογόνων (έντομα, μύκητες, βακτήρια, ιοί) είτε ως ρυθμιστές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διεγείροντας ή αναστέλλοντας την κυτταρική διαίρεση. Εξαιτίας της συμμετοχής των ενώσεων αυτών στην κυτταρική διαίρεση, θεωρείται πιθανή η αντικαρκινική τους δράση.

Στα πλαίσια της έρευνας για την σύνθεση ενώσεων με βιολογική δραστικότητα αναπτύχθηκε η χημεία των 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών.[33] Τους σκελετούς αυτούς, τους συναντάμε σε δευτερογενή προϊόντα του μεταβολισμού, στις προσταγλανδίνες, στα αλκαλοειδή, στα τερπένια κ.α. Στις παραγράφους που ακολουθούν παρουσιάζονται ορισμένα επιλεγμένα παραδείγματα φυσικών προϊόντων, που ενσωματώνουν στην δομή τους τις 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες και δίνονται πληροφορίες για την βιολογική δράση που παρουσιάζουν.

- **Προσταγλανδίνες**

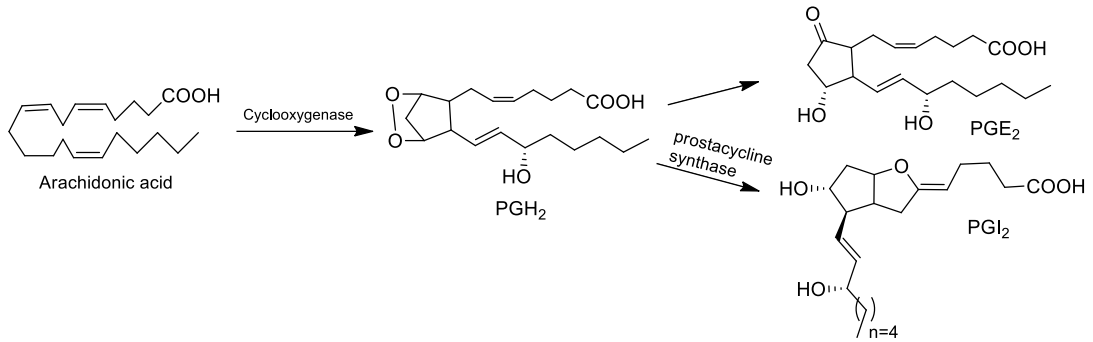
Η ανακάλυψη των προσταγλανδινών (PGs)[34] πραγματοποιήθηκε από τον von Euler το 1936,[35] ενώ η δομή της πρώτης οικογένειας διευκρινίστηκε αρκετά αργότερα το 1957 από τον Bergstrom και τους συνεργάτες του.[36] Στο Σχήμα 2.1 παρουσιάζονται σκελετοί προσταγλανδινών, οι οποίοι διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στις λειτουργικές ομάδες του πενταμελούς δακτυλίου, όσο και στον βαθμό ακορεστότητας των πλευρικών αλυσίδων τους.



Σχήμα 2.1: Δομές προσταγλανδινών (PGs A-F)

Οι προσταγλανδίνες (PGs) συντίθενται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είκοσι ατόμων άνθρακα (όπως το αραχιδονικό οξύ) με την συμμετοχή του ενζύμου κυκλοξυγενάση, (Σχήμα 2.2). Το ένζυμο που καλείται συνθάση των προστακυκλινών,

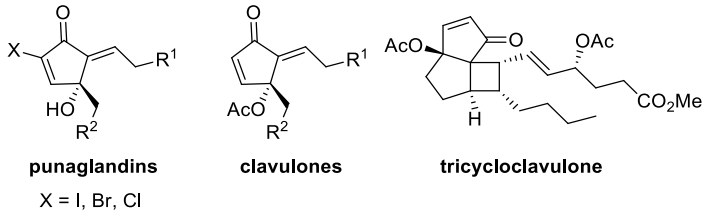
είναι υπεύθυνο για τον μετασχηματισμό του ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου (PGH_2) στην προστακυκλίνη (PGI_2). Η βιοσύνθεσή των PG_S λαμβάνει χώρα στις μεμβράνες των κυττάρων των θηλαστικών. Χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό όπως οι ορμόνες, διεγείροντας τους κυτταρικούς στόχους σε δράση. Ωστόσο, διαφέρουν από τις ορμόνες στο ότι συντίθενται και δρουν τοπικά, δεν αποθηκεύονται στους ιστούς, αλλά αδρανοποιούνται ταχύτατα από μεταβολικά ένζυμα. Επίσης, έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Επιπλέον, συναντώνται σε διαφόρους τύπους κυττάρων με διαφοροποιημένη δομή και λειτουργία.



Σχήμα 2.2: Βιοσύνθεση των προσταγλανδινών (PG_S)

Μια πολύ σημαντική δραστηριότητα των προσταγλανδινών είναι η διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος. Οι ιδιότητες αυτές τις καθιστούν κατάλληλες για την αντιμετώπιση καρδιοαγγειακών νοσημάτων, όπως υπέρταση και θρομβώσεις, αλλά και οφθαλμολογικών, όπως το γλαύκωμα. Οι προσταγλανδίνες μετέχουν ενεργά στον σχηματισμό της φλεγμονής, της πρώτης γραμμής άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος. Εμφανίζουν λοιπόν αντιμικροβιακή δράση και ορισμένες προσταγλανδίνες, όπως η PGE_2, φαίνεται πως καταστέλλουν την χρόνια φλεγμονή (περίπτωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας). Οι προσταγλανδίνες είναι γνωστές για τις γαστροπροστατευτικές τους ιδιότητες, καθώς συνθετικά ανάλογα της PGE_1 προστατεύουν το στομάχι από τις εκκρίσεις του. Επίσης χρησιμοποιούνται στην γυναικολογία για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας αλλά και στην μαιευτική, ως διαστολείς του τραχήλου της μήτρας. Θεωρείται πως δραστηριοποιούνται στην μεταφορά ιόντων, την κυτταρική ανάπτυξη, την λιπόλυση, την ρύθμιση της θερμοκρασίας και την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι προσταγλανδίνες παρουσιάζουν τεράστιο βιολογικό ενδιαφέρον και έχουν γίνει στόχοι μέγιστης σημασίας για την φαρμακευτική βιομηχανία.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η φύση προσφέρει μια τεράστια ποικιλία ενώσεων ως παράγωγα του μεταβολισμού φυτών, ζώων, θαλάσσιων οργανισμών, αλλά και μικροοργανισμών. Ανάλογα των προσταγλανδινών, τα προστανοειδή έχουν απομονωθεί, χαρακτηριστεί και μελετηθεί για ενδεχόμενη βιολογική δράση. Ορισμένα παραδείγματα από την κατηγορία των προστανοειδών παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.3. Πιο συγκεκριμένα οι pynaglandins, clavulones και tricycloclavulone[37] προέρχονται από ένα θαλάσσιο κοράλλι, που αναπτύσσεται στην περιοχή της Okinawa της Ιαπωνίας, και ανήκει στο γένος *Clavularia Viridis*. Η βιολογική δράση που τους προσδίδεται, είναι η αναστολή της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων.



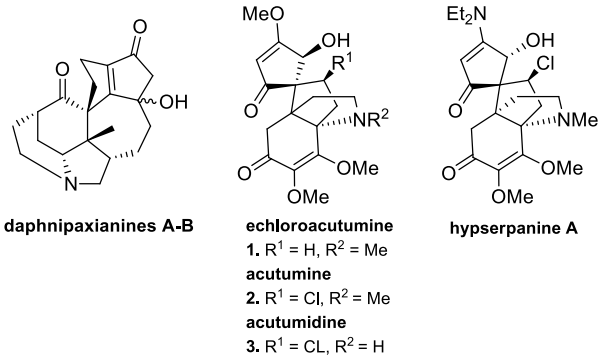
Σχήμα 2.3: Προστανοειδή που περιέχουν στον σκελετό τους 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες

- **Αλκαλοειδή**

Τα αλκαλοειδή είναι οργανικές αζωτούχες ενώσεις πολύπλοκης δομής, που σχηματίζουν δακτυλίους. Εμφανίζουν βασικό χαρακτήρα, όμοιο με των αλκαλίων. Απομονώνονται κυρίως από φυτικούς οργανισμούς, αλλά υπάρχουν και σε ζωικούς. Συνήθως περιέχουν δακτυλίους πυρολίου, πυρολιδίνης, πυριδίνης, πιπεριδίνης, ινδολίου, ιμιδαζολίου, κινολίνης, ισοκινολίνης και πυριμιδίνης. Η αναζήτησή τους στο φυτικό βασίλειο ενισχύθηκε από τις πολυάριθμες εφαρμογές που βρήκαν οι ενώσεις αυτές στην ιατρική. Πολλά από αυτά έχουν μια μακροχρόνια ιστορία ως δηλητήρια, ναρκωτικά, παραισθησιογόνα και φαρμακευτικά προϊόντα.

Ορισμένα αλκαλοειδή περιέχουν στον σκελετό τους τις 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες (Σχήμα 2.4). Ενδεικτικά αναφέρονται τα φυσικά προϊόντα Daphnipaxianines A-B,[38] Acutimine[39] και Hypserpanine A.[40] Η Acutimine[39] είναι ένα τετρακυκλικό αλκαλοειδές που απομονώθηκε από τις ρίζες του αναρριχώμενου ασιατικού φυτού *Sinomenium acutum*, από τον Goto και τους συνεργάτες του το 1967.[41] Το φυσικό αυτό προϊόν λειτουργεί ως αναστολέας του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των Τ-λεμφοκυττάρων. Η Hypserpanine A[40] απομονώθηκε από το φυτό *Hpserpa nitida Miers* και φαίνεται να δραστηριοποιείται κατά του ιού της ηπατίτιδας Β. Ενδιαφέρουσα δομή

φαίνεται να έχουν τα φυσικά προϊόντα Daphnipaxianines A-B.[38] Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός τους πραγματοποιήθηκε το 2007, από τα φύλλα και τους καρπούς του φυτού *Daphniphyllum paxianum*.



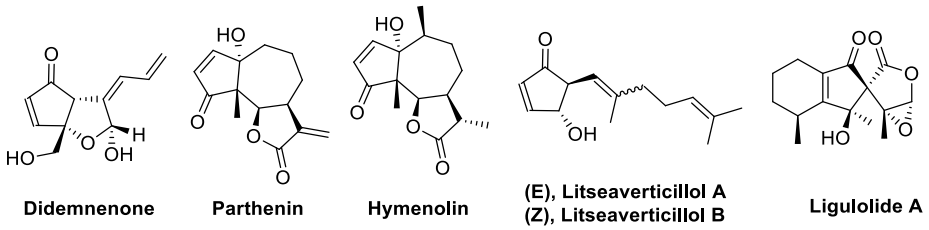
Σχήμα 2.4: Αλκαλοειδή που περιέχουν στον σκελετό τους 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες

➢ Τερπένια

Τα τερπένια απομονώνονται από έντομα, μύκητες και βακτήρια κυρίως όμως εντοπίζονται σε χερσαία και θαλάσσια φυτά. Ο βιολογικός τους ρόλος είναι πολυδιάστατος καθώς λειτουργούν ως χρωστικές και αρωματικές ουσίες του άνθους και του καρπού, φυτοορμόνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την επικοινωνία μεταφέροντας μηνύματα, φερομόνες που προσελκύουν έντομα–επικονιαστές ή αποτρέπουν άλλους οργανισμούς να τραφούν από αυτά. Χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία τροφίμων και καλλυντικών ως αρωματικές ουσίες, αλλά και στην φαρμακευτική, γιατί παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση.

Δομικά τα τερπένια παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία, αλλά κατηγοριοποιούνται σε υδρογονάνθρακες ή οξυγονούχες ενώσεις, σε τερπένια ανοιχτής αλυσίδας ή αυτά που περιέχουν δακτυλίους. Βιοσυντίθενται από το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο (FDP) με την ενζυμική δράση συνθετασών ή κυκλασών των τερπενίων. Προέρχονται συνήθως από την συνένωση κεφαλής-ουράς μονάδων ισοπρενίου. Η ταξινόμησή τους γίνεται ανάλογα με τον αριθμό των μονάδων που περιέχουν. Έτσι τερπένια που αποτελούνται από δέκα άτομα άνθρακα ονομάζονται μονοτερπένια, από είκοσι άτομα άνθρακα ονομάζονται διτερπένια και ούτω καθεξής. Αυτά που συντίθενται από την συνένωση τριών δομικών μονάδων ονομάζονται σεσκιτερπένια.

Ορισμένα τερπενοειδή ενσωματώνουν στο σκελετό τους 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες.[42] Κάποια από τα φυσικά προϊόντα του Σχήματος 2.5, όπως τα σεσκιτερπένια της οικογένειας Litseaverticillols[42c-e] που εκχυλίστηκαν από τα φύλλα και τα κλαδιά του αειθαλούς θάμνου *Litsea verticillata Hance* παρουσίασαν αντι-HIV δραστικότητα. Το φυσικό προϊόν Didemnenone,[42f] που προέρχεται από ένα θαλάσσιο ζωικό οργανισμό του γένους *Didemnum voeltzkowi*, έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικής δράσης, που περιλαμβάνει κυτταροτοξικότητα, αντιμυκητιακή, και αντιμικροβιακή δράση.



Σχήμα 2.5: Τερπενοειδή που περιέχουν στον σκελετό τους 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες

2.3 Προηγούμενες συνθέσεις των 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών

Όπως είδαμε παραπάνω, οι 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες αποτελούν τμήματα του σκελετού μιας μεγάλης ποικιλίας φυσικών ενώσεων ιδιαίτερου βιολογικού ενδιαφέροντος, γεγονός που τις καθιστά πολύ σημαντικές, ως συνθετικούς στόχους. Επιπλέον, οι δομές αυτές προσφέρουν την δυνατότητα περαιτέρω παραγοντοποίησης τους.[33a] Αντιδρούν με πυρηνόφιλες ενώσεις (όπως οργανομεταλλικές) δίνοντας προϊόντα 1,2 και 1,4 προσθήκης. Αντιδρούν με αλογόνα (Br_2, I_2) στην θέση του C_2 σχηματίζοντας βινυλικά αλογονίδια που μπορούν να πραγματοποιήσουν αντιδράσεις σύζευξης (Sonogashira, Stille, Suzuki). Επίσης, υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές για την συμμετοχή τους σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης.

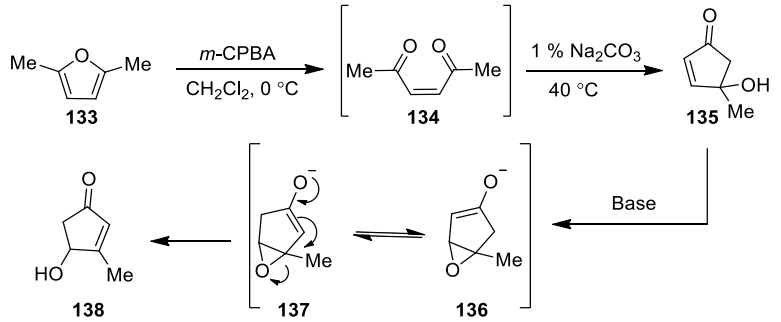
Εξαιτίας της δυναμικής που εμφανίζουν οι 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες στην σύνθεση, έχουν αναπτυχθεί δεκάδες μέθοδοι παρασκευής τους. Ανάμεσα σε όλες τις πρόδρομες ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση τους, τα φουράνια ξεχωρίζουν. Η οξείδωση τους προσφέρει εύκολη πρόσβαση στις επιθυμητές δομές. Βιβλιογραφικά αναφέρεται η χρήση ισχυρών οξειδωτικών αντιδραστηρίων (m-CPBA, NBS, Br_2, H_2O_2) ή της μεθόδου ηλεκτρόλυσης για την οξείδωση των φουρανίων.[43]

Επιπροσθέτως, η οξείδωση φουρανικών δακτυλίων προς 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες έχει επιτευχθεί με την χρήση διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης κατά την σύνθεση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Litseaverticillols.[28f, 44]

Άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν κάνει χρήση του διεγερμένου οξυγόνου για τον μετασχηματισμό ενώσεων, όπως παραγώγων κυκλοεξα-2,3-διενόνης (MOBs)[45] ή κυκλοπενταδιενίων[46] σε 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες. Η χρήση των MOBs στην σύνθεση των 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών έχει ως κύριο μειονέκτημα την παραγωγή παραπροϊόντων. Οι ενώσεις αυτές διμερίζονται λειτουργώντας ταυτόχρονα ως διένια και διενόφιλα. Ένα πρόσθετο μειονέκτημα είναι η έλλειψη πρωτοκόλλων για την αποτελεσματική σύνθεση τους. Σε αυτήν την ενότητα θα παρουσιαστούν οι μεθόδοι σύνθεσης των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών που προαναφέρθηκαν.

- Οξείδωση φουρανίων προς 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες

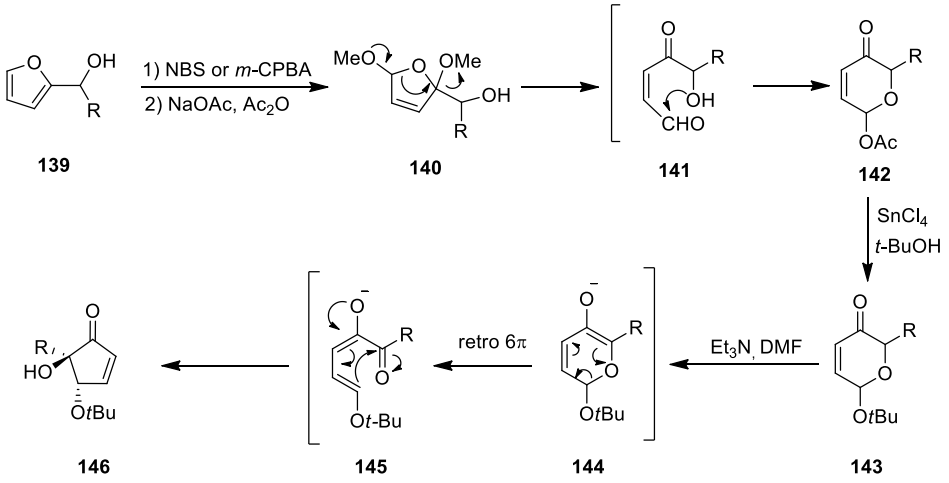
Η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Mulzer[47] παρασκεύασε 4-υδροξυκυκλοπεντενόνες με πρόδρομη ένωση το 2,5-διμεθυλο-φουράνιο **133**. Χρησιμοποιώντας το *m*-CPBA, ως οξειδωτικό αντιδραστήριο, συντίθεται η ενδιάμεση δικαρβονυλική ένωση **134**. Η κατεργασία της ένωσης **134** με Na_2CO_3 εκκινεί μια ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση προς σχηματισμό της 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνης **135**. Στην συνέχεια και υπό τις βασικές συνθήκες της αντίδρασης, πραγματοποιείται μια *oxa*-Michael προσθήκη προς το εποξείδιο **136**, για να αποδοθεί τελικά το θερμοδυναμικά σταθερότερο ισομερές, η 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνη **138.**



Σχήμα 2.6: Οξείδωση του 2,5-διμεθυλο-φουρανίου **133** με *m*-CPBA

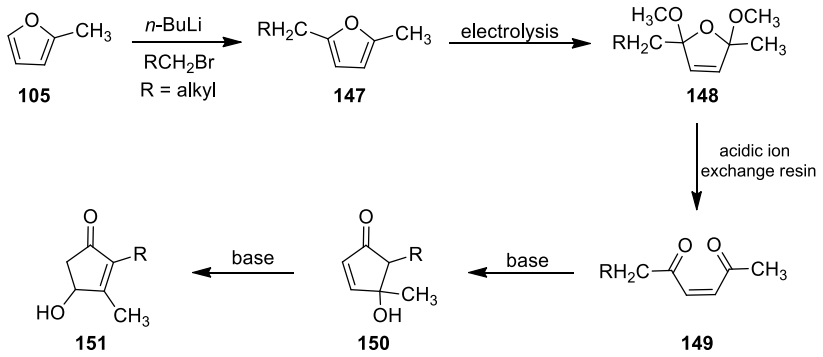
Σύμφωνα με τον Hoffmann και τους συνεργάτες του,[48] η κυκλοπεντενόνη **146** δύναται να προέλθει από την πυρανόνη **143**. Αρχικά, η οξείδωση του 2-(α-υδροξυαλκυλο)-φουρανίου **139** με NBS ή *m*-CPBA και κατόπιν η αντίδραση Achmatowicz της ενδιάμεσης υδροξυ-κετο-αλδεύδης **141** οδηγεί στην πυρανόνη **142**. Με

τρανσκεταλοποίηση αποδίδεται το *tert*-βουτυλο-παράγωγο **143**. Ακολουθούν μια ρετρο-ηλεκτροκυκλική και μία αλδολική αντίδραση ώστε να σχηματιστεί τελικά η 4-*tert*-βουτοξυ-κυκλοπεντενόνη **146**.



Σχήμα 2.7: Οξείδωση του 2-(α-υδροξυαλκυλο)-φουρανίου **139** με NBS ή *m*-CPBA

Το 1976 δημοσιεύτηκε από τον Shono[43a] και τους συνεργάτες του, η οξείδωση του φουρανίου **147** μέσω ηλεκτρόλυσης. Η αντίδραση σχηματίζει το 2,5-διαλκοξυ-διϋδροφουράνιο **148**, το οποίο υφίσταται υδρόλυση, όξινα καταλυόμενη με ιοντοανταλλακτική ρητίνη, ώστε να αποδώσει την cis-1,4-δικετόνη **149**. Η ένωση **149** κυκλοποιείται έπειτα από βασική κατεργασία προς σχηματισμό των 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών **150** και **151**.

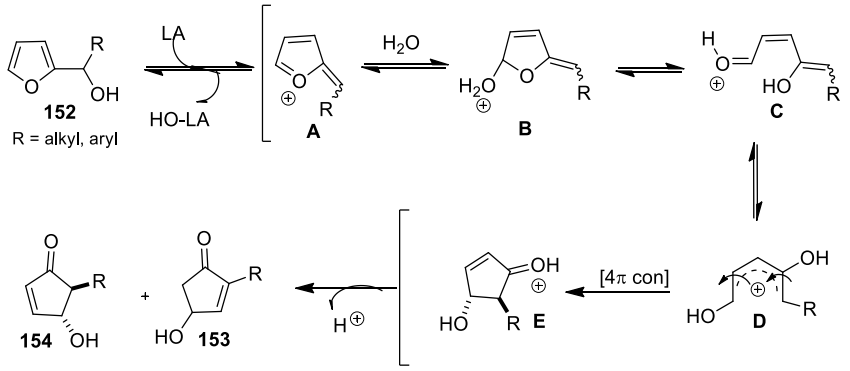


Σχήμα 2.8: Οξείδωση του 2,5-διϋποκατεστημένου φουρανίου **147** μέσω ηλεκτρόλυσης

- Μετασχηματισμός των 2-(α-υδροξυάλκυλο)-φουρανίων προς τις 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνες με οξέα

Ο Piancatelli και οι συνεργάτες του[49] ανέπτυξαν μια μεθοδολογία σύνθεσης 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών με κατεργασία 2-(α-υδροξυάλκυλο)-φουρανίων με οξέα Bronsted ή

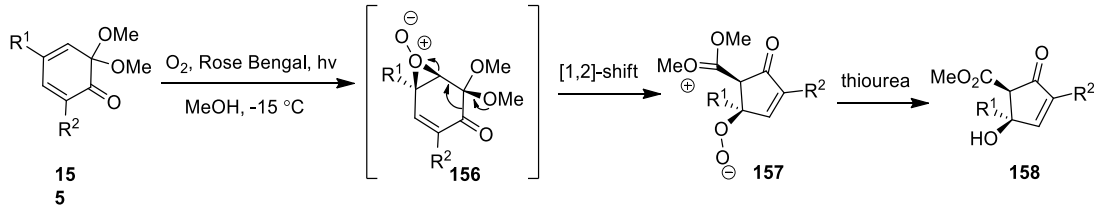
Lewis. Όπως φαίνεται στον μηχανισμό του Σχήματος 2.9, ο μετασχηματισμός περιλαμβάνει μια 4π-ηλεκτροκυκλική αντίδραση τύπου Nazarov.



Σχήμα 2.9: Μετασχηματισμός 2-(α-υδροξυάλκυλο)-φουρανίων μέσω Piancatelli αναδιάταξης σε 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες

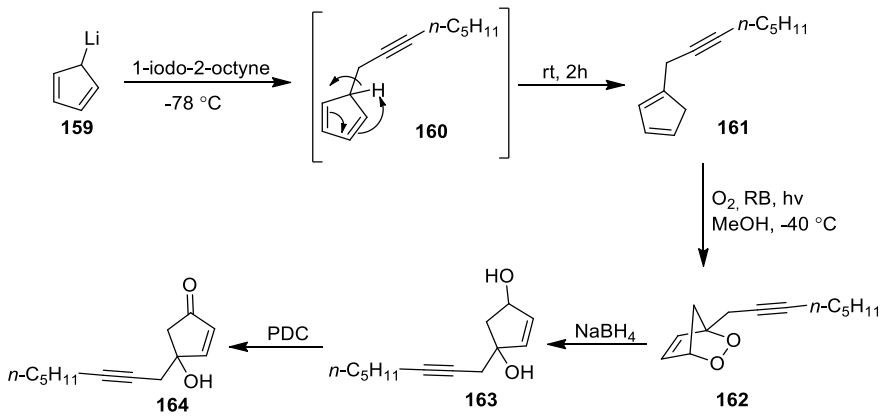
- Σύνθεση 4-υδροξυ-κυκλοπεντενονών με την χρήση του διεγερμένου οξυγόνου

Η φωτοξείδωση της κυκλοεξα-2,4-διενόνης **155**, από τον Liao[45] και τους συνεργάτες του, δίνει αρχικά το υπερεποξείδιο **156** το οποίο μέσω μιας 1,2-αναδιάταξης οδηγεί στο υπεροξείδιο **157**, το οποίο ανάγεται με θειουρία προς την υδροξυ-κυκλοπεντενόνη **158**.



Σχήμα 2.10: Φωτοξείδωση της κυκλοεξα-2,4-διενόνης **155**

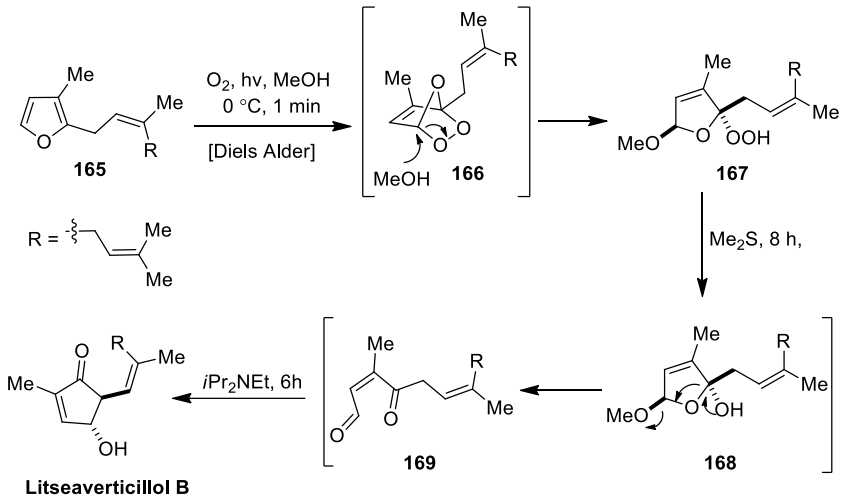
Η ερευνητική ομάδα του Corey[46] έχει δημοσιεύσει την φωτοξείδωση του κυκλοπενταδιενίου **161** προς το ενδοϋπεροξείδιο **162**. Αναγωγή του ενδοϋπεροξειδίου **162** με $NaBH_4$ ακολουθούμενη από οξείδωση της δευτεροταγούς υδροξυλικής ομάδας με PDC, αποδίδει την 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνη **164**.



Σχήμα 2.11: Φωτοξείδωση του κυκλοπενταδιενίου **161**

- Η χρήση του διεγερμένου οξυγόνου στην σύνθεση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Litseaverticillol.[28f, 44]

Η συνθετική πορεία που έχει αναπτυχθεί από την ερευνητική μας ομάδα, για την σύνθεση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Litseaverticillols, εκκινείται από μια [4+2] κυκλοπροσθήκη του διεγερμένου οξυγόνου στο φουράνιο **165** και πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου **166** από την MeOH, προς το υδροϋπεροξείδιο **167**. Αναγωγή του τελευταίου με Me_2S και διάνοιξη της ημιακετάλης **168** με ταυτόχρονη αποβολή MeOH οδηγεί στην 1,4-ενεδιόνη **169**. Με ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση, έπειτα από κατεργασία με *i*-Pr_2NEt, αποδίδεται το φυσικό προϊόν Litseaverticillol B.

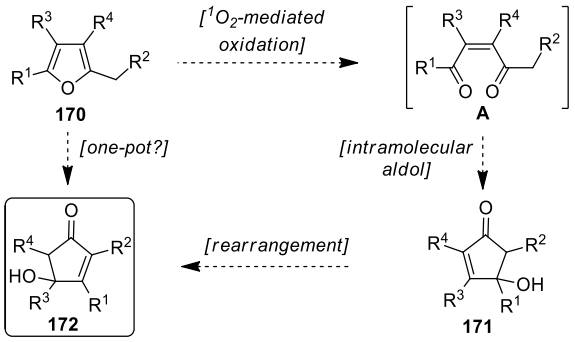


Σχήμα 2.12: Η χρήση του διεγερμένου οξυγόνου στην σύνθεση της Litseavericillol B

Το διεγερμένο οξυγόνο αντιδρά ταχέως και χημειοεκλεκτικά με τον φουρανικό δακτύλιο, αφήνοντας ανέπαφους τους ακόρεστους δεσμούς της πλευρικής αλυσίδας του **165** (Σχήμα 2.12), σε αντίθεση με τα παραδοσιακά οξειδωτικά π.χ Br_2/MeOH, *m*-CPBA, NBS κλπ.

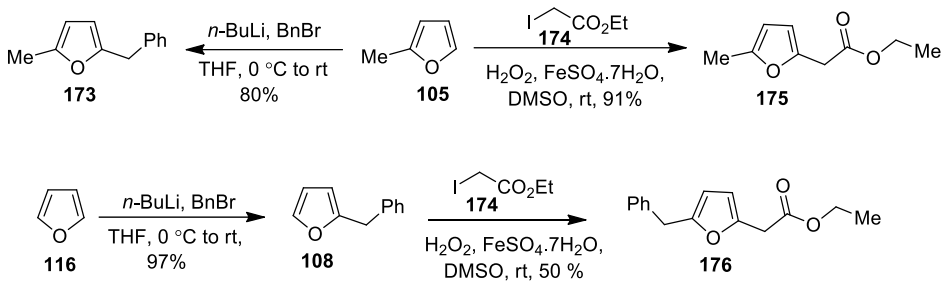
2.4 Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών από απλά φουράνια-Ανάλυση αποτελεσμάτων

Στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η διεύρυνση και γενίκευση της μεθοδολογίας που αναπτύχθηκε για την σύνθεση του φυσικού προϊόντος Litseaverticillol B. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε η σύνθεση μιας ποικιλίας υποκατεστημένων φουρανίων τύπου **170**, ώστε αυτά να φωτοξειδωθούν και κατόπιν να μελετηθούν οι συνθήκες που απαιτούνται για την ενδομοριακή κυκλοποίηση της ενδιάμεσης 1,4-ενεδιόνης **A** (Σχήμα 2.13), με σκοπό τον σχηματισμό της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **171** καθώς και του προϊόντος αναδιάταξης **172**, σε ένα συνθετικό στάδιο. Τα ερωτήματα που τέθηκαν αφορούσαν την αναγκαιότητα της χρήσης αναγωγικού αντιδραστηρίου (Me_2S) καθώς και την επίδραση του διαλύτη (MeOH ή H_2O) στην συνθετική πορεία.



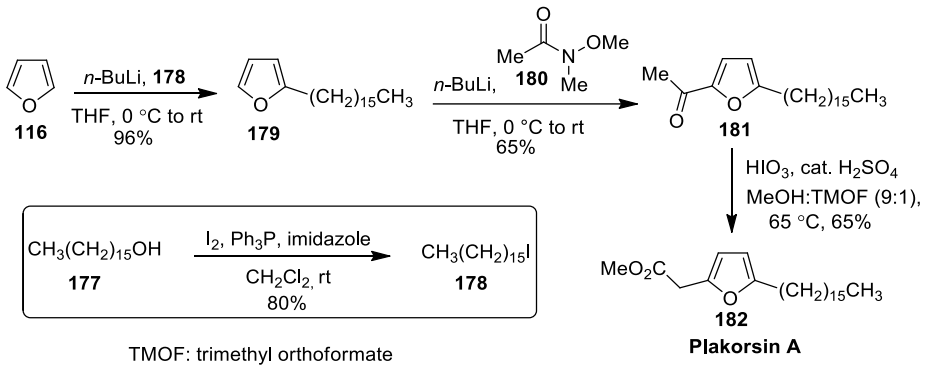
Σχήμα 2.13: Προτεινόμενη πορεία σύνθεσης των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών τύπου **171** και **172**

Προηγείται, μία σύντομη περιγραφή των αντιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν ώστε να συντεθούν τα πρόδρομα φουράνια. Λιθίωση του 2-μεθυλο-φουρανίου (**105)** και αλκυλίωση από το βενζυλο-βρωμίδιο αποδίδει το διυποκατεστημένο φουράνιο **173**. Αντίδραση σύζευξης ριζών (Bacciochi)[50] μεταξύ του 2-μεθυλο-φουρανίου (**105)** και του ιωδο-οξικού αιθυλεστέρα (**174)** οδήγησε στο φουράνιο **175**. Ομοίως παρασκευάστηκαν και τα φουράνια **108** και **176**, ξεκινώντας από φουράνιο (**116**).



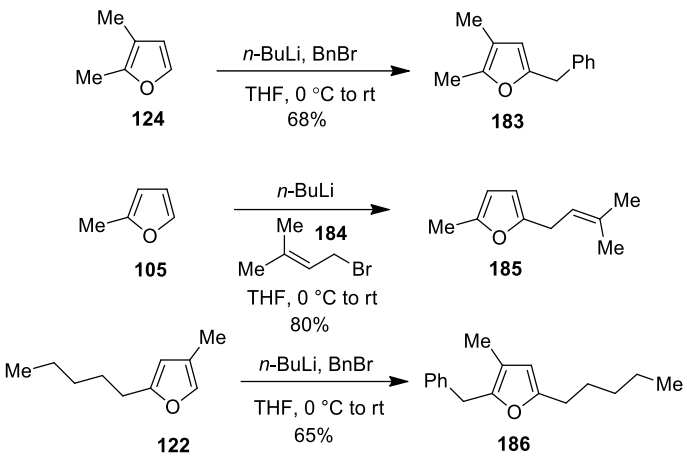
Σχήμα 2.14: Σύνθεση των φουρανίων **173**, **175**, **108**, και **176**

Προσθήκη του ανιόντος του φουρανίου (**116**) στο ιωδίδιο **178** οδηγεί στην σύνθεση του φουρανίου **179**. Ακυλίωση του φουρανίου **179** από το ακεταμίδιο **180** αποδίδει την φουρυλο-κετόνη **181**. Οξειδωτική αναδιάταξη της τελευταίας με HIO_3[51] σχηματίζει τον φουρυλο-εστέρα **182**. Η δομή αυτή αντιστοιχεί στο φυσικό προϊόν Plakorsin A.



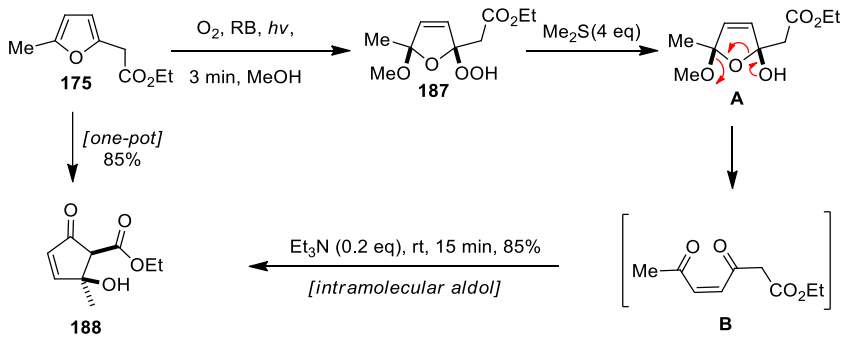
Σχήμα 2.15: Σύνθεση του φουρυλο-εστέρα **182** μέσω οξειδωτικής αναδιάταξης της φουρανόνης **181**

Η σύνθεση των φουρανίων **183** και **185** πραγματοποιήθηκε με λιθίωση των εμπορικά διαθέσιμων φουρανίων **124** και **105** και αλκυλίωση των ανιόντων αυτών από βενζυλο- και πρενυλο-βρωμίδιο αντίστοιχα. Η περιγραφή της σύνθεσης του υποστρώματος **122** πραγματοποιήθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο (Σχήμα 1.28). Το φουράνιο **186** προήλθε από αλκυλίωση του υποστρώματος **122** με βενζυλο-βρωμίδιο.



Σχήμα 2.16: Σύνθεση των φουρανίων **183**, **185**, και **186**

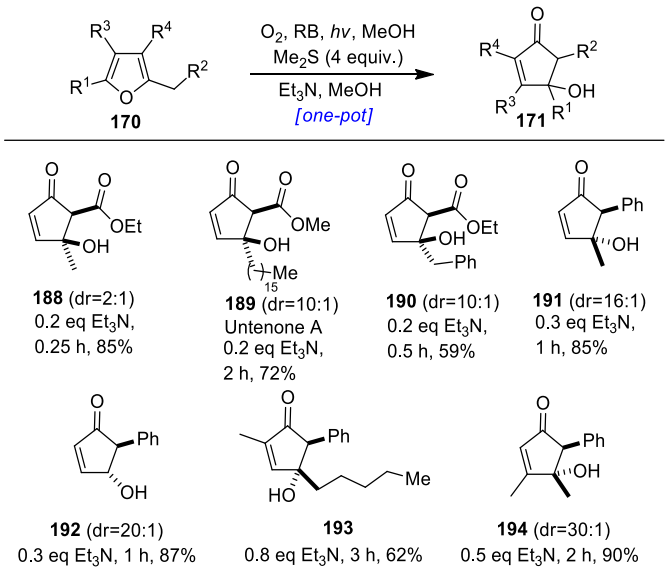
Ακολούθησε σειρά πειραμάτων, ώστε να ελεγχθεί η βασιμότητα και η αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου συνθετικού πλάνου (Σχήμα 2.13) και να απαντηθούν τα ερωτήματα σχετικά με τις βέλτιστες συνθήκες που απαιτεί ο μετασχηματισμός των φουρανίων στις επιθυμητές 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες. Από διάλυμα του φουρανίου **175** σε MeOH το οποίο περιέχει ως φωτοευαισθητοποιητή Rose Bengal, διέρχεται αέριο O_2 με την μορφή φυσαλίδων. Το διάλυμα τοποθετείται σε παγόλουτρο και ακτινοβολείται για 3 min με ορατό φως. Φασματοσκοπικά διαπιστώθηκε πως σχηματίζεται ένα μόνο ισομερές του ενδιαμέσου υδροϋπεροξειδίου, το οποίο διαπιστώθηκε με πειράματα NOE ότι έχει την δομή **187** (Σχήμα 2.17). Ακολουθεί προσθήκη Me_2S (4 eq) και όταν διαπιστωθεί η πλήρης αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων (TLC), προστίθεται καταλυτική ποσότητα Et_3N (0.2 eq). Η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 15 min και αποδίδει την 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **188** σε ποσοστό 85%.



Σχήμα 2.17: Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **188** από το φουράνιο **175**

Στον Πίνακα 2.1, που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες τύπου **171** που παρασκευάστηκαν, επαναλαμβάνοντας την παραπάνω συνθετική πορεία με μικρές διαφοροποιήσεις στο χρόνο και στα ισοδύναμα βάσης (0.2-0.8 eq), που χρειάστηκαν για να ολοκληρωθεί η ενδομοριακή αλδολική αντίδραση. Οι 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες **188-194** αποδόθηκαν σε ποσοστά που κυμάνθηκαν μεταξύ 59-90%. Παρατηρείται πως απαιτούνται εξαιρετικά ήπιες συνθήκες, (Et_3N) για την πραγματοποίηση της ενδομοριακής αλδολικής αντίδρασης. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην οξύτητα των πρωτονίων της ενδιάμεσης 1,4-δικετόνης **A** (Σχήμα 2.13). Το ενολικό ιόν σταθεροποιείται από τον γειτονικό εστέρα ή το φαινύλιο, σε όλες τις περιπτώσεις του Πίνακα 2.1.

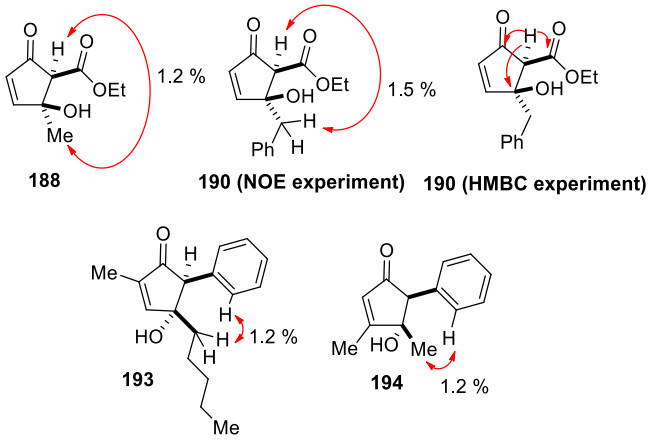
Επίσης πρέπει να τονιστεί πως η συνθετική αυτή μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε επιτυχώς στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος Untenone A[52] (**189**). Η Untenone A αποτελεί προϊόν του μεταβολισμού ενός θαλάσσιου σπόγγου του γένους Plakortis, που αναπτύσσεται στην περιοχή Okinawa της Ιαπωνίας. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1992, από τον Kobayashi και τους συνεργάτες του.[52] Ανήκει στις οξυλιπίνες, παράγωγα λιπαρών οξέων. Έχει ήδη συντεθεί από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή Whitehead,[53] μέσω οξείδωσης του φουρανίου **182** με την χρήση βρωμίου.



Πίνακας 2.1: Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών του τύπου **171** σε MeOH

Η σχετική στερεοχημεία των υποκαταστατών R^1 και R^2 στα τελικά προϊόντα (**171**) μελετήθηκε με πειράματα NOE (Σχήμα 2.18). Παρατηρείται το εξής φαινόμενο: Στην περίπτωση των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών **188**, **189** και **190**, όπου ο

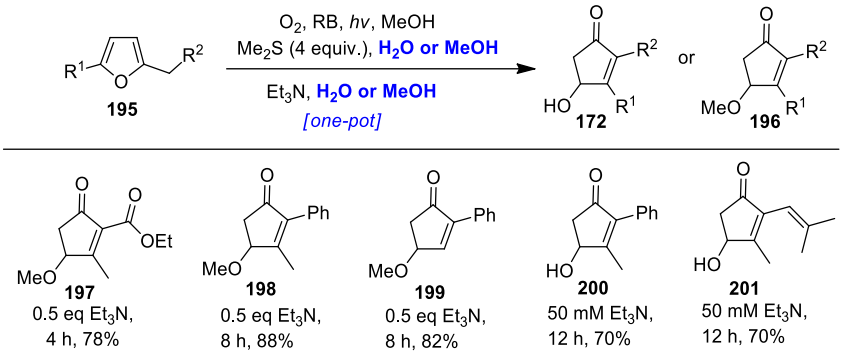
υποκαταστάτης R^2 στην θέση-2 του αρχικού φουρανίου είναι εστέρας, σχηματίζεται ως κύριο προϊόν, το cis ισομερές. Αντίθετα στις περιπτώσεις των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών **191-194**, η αλδολική αντίδραση αποδίδει εκλεκτικά τα trans προϊόντα. Το ενολικό ιόν όταν ο υποκαταστάτης R^2 είναι εστέρας, σχηματίζει αρχικά το trans προϊόν της αλδολικής συμπύκνωσης, το οποίο στην συνέχεια αυτό ισομερίζεται μέσω retro-αλδολικής συμπύκνωσης προς το θερμοδυναμικά σταθερότερο cis. Για την επιβεβαίωση της δομής της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **190** πραγματοποιήθηκε πείραμα HMBC. Η στερεοχημεία των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών **189** (Untenone A), **191** και **192** επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπικά δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία.[49c, 54]



Σχήμα 2.18: Απεικόνιση των πειραμάτων NOE των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών **188**, **190, 193** και **194** και HMBC της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **190**

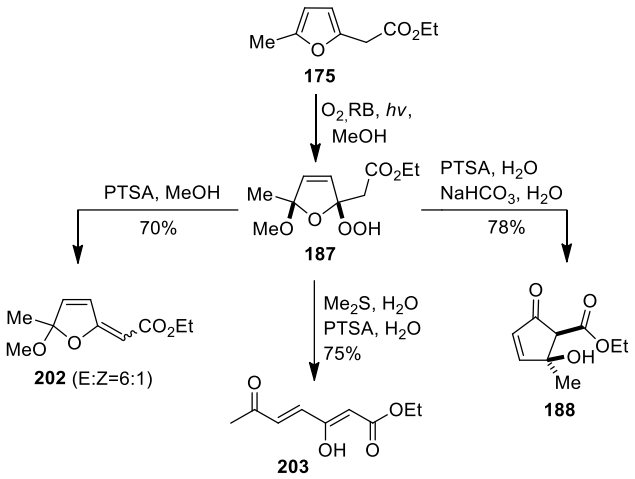
Σε αυτό το στάδιο της ερευνητικής εργασίας και με δεδομένα τα επιτυχή αποτελέσματα που αναλύθηκαν παραπάνω, θεωρήθηκε σκόπιμο να μελετηθεί η δυνατότητα σύνθεσης των προϊόντων αναδιάταξης **172** (Σχήμα 2.13). Οι δομές αυτές αποτελούν τον σκελετό των προσταγλανδινών E και D. Η επανάληψη της ίδιας πειραματικής διαδικασίας (Πίνακας 2.2), με την προσθήκη περισσότερων ισοδυνάμων βάσης και ενδεχομένως αύξηση του χρόνου αντίδρασης, αναμένεται να αποδώσει τα αντίστοιχα 4-μεθοξυ-ανάλογα της ένωσης **172** (Σχήμα 2.13). Πράγματι, η συνδυαστική αύξηση της προστιθέμενης Et_3N (0.5 eq) και του χρόνου αντίδρασης (4-8 h) απέδωσε τα αναμενόμενα προϊόντα αναδιάταξης **197**, **198** και **199** σε ποσοστά που κυμάνθηκαν μεταξύ 78-88%.

Η μελέτη της παραπάνω διαδικασίας στο H_2O είναι ιδιαίτερα σημαντική, ώστε να διευκρινιστεί η επίδραση του διαλύτη στα τελικά προϊόντα. Για τον λόγο αυτό, τα φουράνια **173** και **185** φωτοξειδώθηκαν σε MeOH και στην συνέχεια ο διαλύτης αντικαταστάθηκε με H_2O. Ακολουθούν προσθήκη Me_2S (4 eq) και 1 h αργότερα προσθήκη 50 mM Et_3N. Η αντίδραση αφήνεται να ολοκληρωθεί στο χρονικό διάστημα των 12 h. Σχηματίζονται οι 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες **200** και **201** αντίστοιχα με συνολική απόδοση 70% (Πίνακας 2.2).



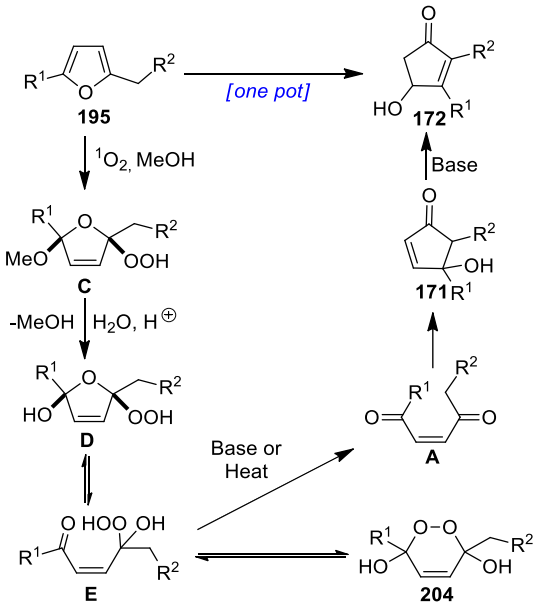
Πίνακας 2.2: Σύνθεση των προϊόντων αναδιάταξης του τύπου **172** και **196** σε H_2O και MeOH

Η διαχείρηση των φωτοξειδωμένων προϊόντων, χωρίς την χρήση αναγωγικού αντιδραστηρίου, παρουσιάζει έντονο ενδιαφέρον. Ενδέχεται να προσομοιώνει καλύτερα τους μετασχηματισμούς που πραγματοποιεί η φύση, για την σύνθεση των 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών. Για τον λόγο αυτό το φουράνιο **175** φωτοξειδώθηκε και στην συνέχεια υπέστη κατεργασία με PTSA σε MeOH. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας ήταν η απομόνωση της ένωσης **202**, ως μίγμα των δύο γεωμετρικών ισομερών (E:Z = 6:1). Οι συγκεκριμένοι σκελετοί εμφανίζονται σε πολλά φυσικά προϊόντα.[55] Σε ένα επόμενο πείραμα, η προσθήκη του Me_2S και του οξέος PTSA στο φωτοξειδωμένο παράγωγο **187**, σε διαλύτη H_2O, οδήγησε στον ισομερισμό της cis-1,4-ενεδιόνης (**B**, Σχήμα 2.17) στο trans ανάλογο της **203**.



Σχήμα 2.19: Μονοπάτια διαχείρισης του ενδιαμέσου **187**

Αντίθετα, η παρασκευή διαλύματος της ένωσης **187** σε H_2O (Σχήμα 2.19), και κατεργασία του με καταλυτική ποσότητα PTSA για 1 h, έδωσε μια νέα ενδιάμεση ένωση, το ενδοϋπεροξείδιο τύπου **204** (Σχήμα 2.20). Το ενδοϋπεροξείδιο που προήλθε από την ένωση **187** (παρότι ασταθές), απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε με φασματοσκοπία NMR και HR-MS. Τέλος η κατεργασία του υδατικού διαλύματος με $NaHCO_3$ (0,2 eq) για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου, οδήγησε στον σχηματισμό της επιθυμητής 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **188** με συνολική απόδοση 78% (Σχήμα 2.19).

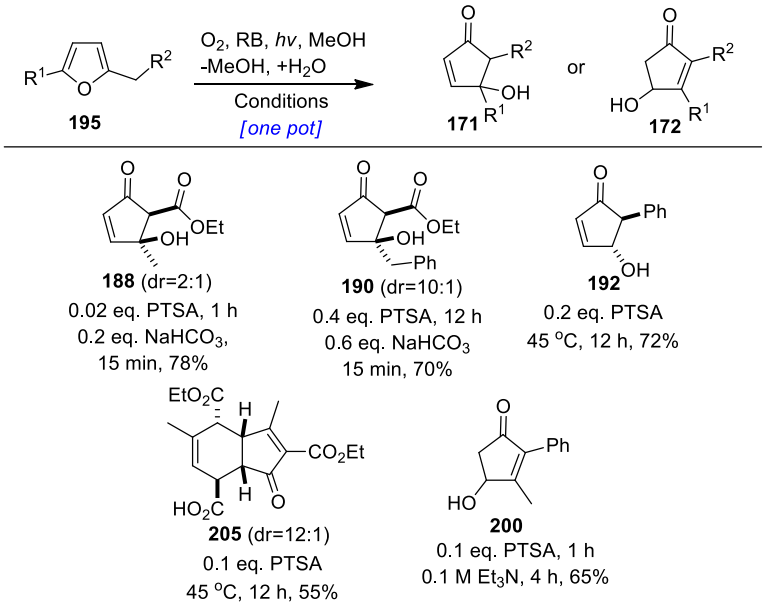


Σχήμα 2.20: Προτεινόμενος μηχανισμός μετασχηματισμού των φουρανίων τύπου **195** σε 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες τύπου **172** στο H_2O

Τα παραπάνω πειράματα οδήγησαν στην διατύπωση μιας νέας πρότασης για τον μηχανισμό που εξηγεί τους παραπάνω μετασχηματισμούς. Σύμφωνα με αυτόν (Σχήμα 2.20) οι όξινες υδατικές συνθήκες ενεργοποιούν την υδρόλυση της κετάλης **C** προς την ημιακετάλη **D**. Η διάνοιξη της **D** οδηγεί στην ενδιάμεση υδροπερόξυ ημιακετάλη **E** που στη συνέχεια αποδίδει μέσω νέας κεταλοποίησης τον εξαμελή δακτύλιο του προϊόντος **204**. Βασική ή θερμική κατεργασία αποδίδουν την ενδιάμεση 1,4-ενεδιόνη από το ενδιάμεσο **E**, η οποία υπό τις συνθήκες της αντίδρασης αποδίδει τα προϊόντα της ενδομοριακής αλδολικής συμπύκνωσης **171** και **172**.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.3 παρατηρείται πως η σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **190** απαιτεί περισσότερα ισοδύναμα οξέος (0.4 eq), αλλά και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (12 h) για την ολοκλήρωση του σχηματισμού του ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204**. Πιθανολογείται, πως αιτία είναι ο σχηματισμός δύο τοποϊσομερών του υδροϋπεροξειδίου **C** (Σχήμα 2.20) από την αντίδραση φωτοξείδωσης. Με φασματοσκοπία NMR διαπιστώθηκε πως καταναλώθηκε το ένα τοποϊσομερές του υδροϋπεροξειδίου **C** σε 1 h ενώ για την κατανάλωση του άλλου τοποϊσομερούς χρειάστηκαν 12 h.

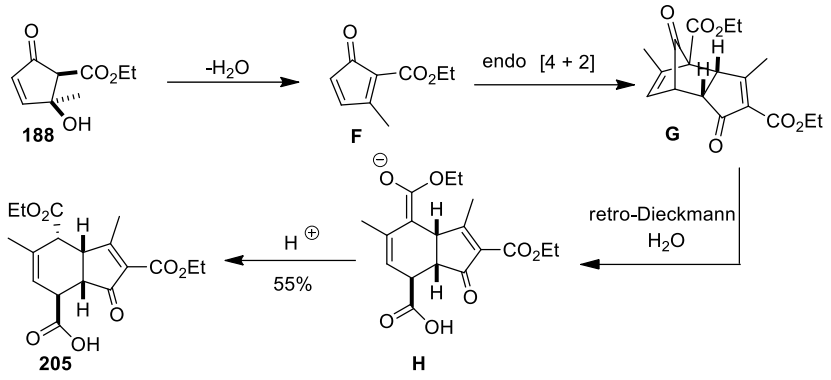
Θερμική κατεργασία του ενδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204** οδηγεί στο διαστερεοεκλεκτικό σχηματισμό της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **192**. Τέλος η προσθήκη βάσης ($NaHCO_3$, 0.6 eq), στο ενδιάμεσο ενδοϋπεροξείδιο τύπου **204**, που προήλθε από το φουράνιο **173**, απέδωσε το τελικό προϊόν αναδιάταξης, την 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **200** (Πίνακας 2.3).



Πίνακας 2.3: Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών μέσω του ενδιαμέσου **204**

Όσον αφορά στον σχηματισμό της κυκλοπεντενόνης **205** ανάλογο των φυσικών προϊόντων Manzamenones[56] - αυτή φαίνεται να προέρχεται από τον διμερισμό της 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνης **188**. Αναλυτικότερα, το φουράνιο **175** φωτοξειδώνεται σε MeOH, κατόπιν ο διαλύτης MeOH απομακρύνεται και αντικαθίσταται με H_2O. Τέλος η αντίδραση αναδεύεται με καταλυτική ποσότητα PTSA (0.1 eq) σε θερμοκρασία 45 ^oC για 12 h.

Η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Whitehead[54a] μελετώντας τον μηχανισμό βιοσύνθεσης των φυσικών προϊόντων Manzamenones, ανακάλυψε πως προέρχονται από τον διμερισμό της φυσικής ένωσης Untenone A (**189**, Πίνακας 2.1). Εφαρμόζοντας την ίδια λογική (Σχήμα 2.21), εξάγεται το συμπέρασμα πως η όξινη θερμική κατεργασία (συνθήκες αφυδάτωσης) ώθησαν την 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνη **188** να μετασχηματιστεί στην κυκλοπεντεδιενόνη **F**. Δύο μόρια της κυκλοπεντενόνης **F**, πραγματοποιούν [4+2] κυκλοπροσθήκη με endo-εκλεκτικότητα. Πυρηνόφιλη retro-Dieckmann διάνοιξη της γέφυρας καρβονυλίου οδηγεί στον σχηματισμό του αναλόγου των Manzamenones, **205**.



Σχήμα 2.21: Σύνθεση της δικυκλικής ένωσης **205**, ανάλογο των φυσικών προϊόντων Manzamenones

2.5 Συμπεράσματα

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αναπτύχθηκε μια νέα μεθοδολογία για την σύνθεση των 4-υδροξυ και των 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών με φωτοξείδωση απλών φουρανίων. Με βάση την νέα αυτή μεθοδολογία συντέθηκε μια πληθώρα δομών συμπεριλαμβανομένου του φυσικού προϊόντος Untenone A, και του αναλόγου των Manzamenones. Η μεθοδολογία επεκτάθηκε και σε υδατικά διαλύματα, χωρίς την χρήση αναγωγικού αντιδραστηρίου, προσεγγίζοντας περισσότερο τα όρια της πράσινης και βιώσιμης χημείας. Επιπλέον μελετήθηκε διεξοδικά και επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενός νέου ενδιαμέσου, του ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204**. Το μονοπάτι αυτό φαίνεται να προσομοιώνει καλύτερα τους φυσικούς μετασχηματισμούς. Συνοψίζοντας, οι παραπάνω πολύπλοκοι μετασχηματισμοί πραγματοποιήθηκαν σε ένα συνθετικό στάδιο, αποδίδοντας τις τελικές 4-οξο-2-κυκλοπεντενόνες σε υψηλές αποδόσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G.

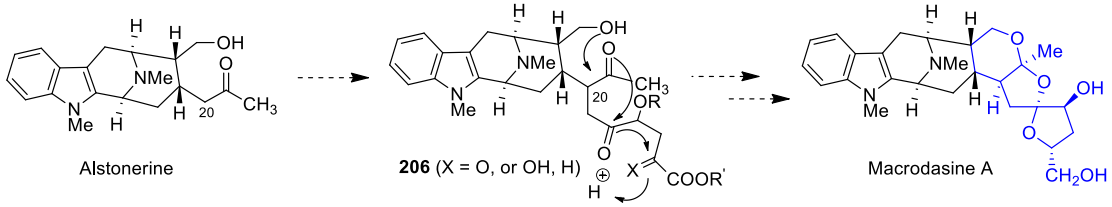
3.1 Απομόνωση και ταυτοποίηση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Macrodasines

Η Macrodasine A[57] είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές, το οποίο απομονώθηκε το 2003 από το δέντρο *Alstonia Macrophylla*, που φύεται στην Μαλαισία. Τα φυτά του γένους Alstonia είναι πλούσιες πηγές βιολογικά δραστικών ενώσεων.

Εικόνα 3.1: Το δέντρο Alstonia Macrophylla, πηγή πληθώρας φυσικών ενώσεων με βιολογική δραστικότητα

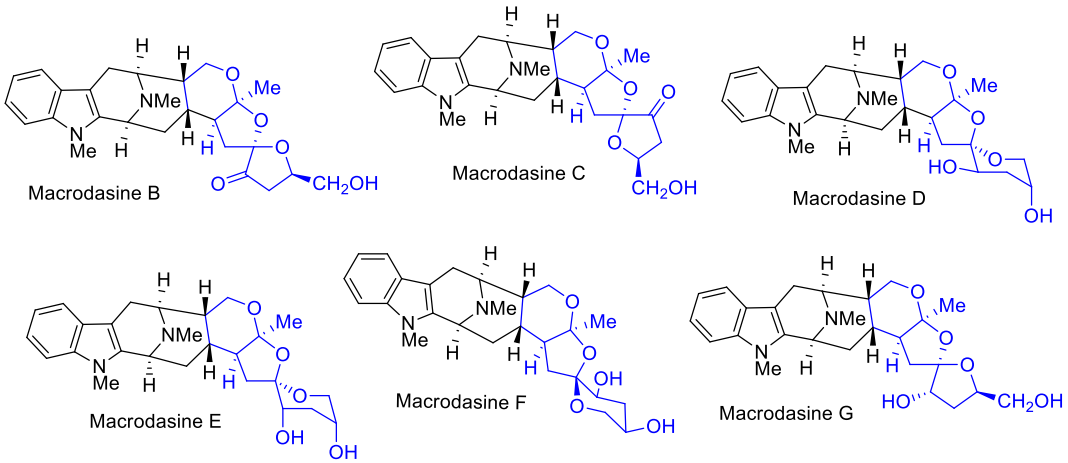
Η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Kam[57] παρασκεύασε εκχυλίσματα αιθανόλης από τα ξυλώδη μέρη του φυτού, τους βλαστούς και τις ρίζες. Με την χρήση EIMS και HEIRMS βρέθηκε πως ο μοριακός τύπος του φυσικού προϊόντος ήταν $C_{26}H_{34}N_2O_5$. Η σχετική διαμόρφωση των πολυάριθμων στερεογονικών της κέντρων διασαφηνίστηκε με πειράματα NOE. Η Macrodasine A είναι ένα αλκαλοειδές ινδολίου, που εμφανίζει ασυνήθιστη δομή, καθώς ενσωματώνει ένα [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό

σύστημα. Σύμφωνα με την ερευνητική ομάδα του Kam, η Macrodasine A βιοσυντίθεται μέσω της φυσικής ένωσης Alstonerine. Αλκυλίωση του C_{20} και διαδοχικές ενδομοριακές καταλοποιήσεις αποδίδουν το φυσικό προϊόν.



Σχήμα 3.1: Προτεινόμενο μονοπάτι μετασχηματισμού της Alstonerine στο φυσικό προϊόν Macrodasine A

Το 2011,[58] δημοσιεύτηκε από την ίδια ομάδα, η απομόνωση και η ταυτοποίηση έξι νέων μελών της οικογένειας Macrodasines. Η βιολογική δραστικότητα που αποδίδεται στα φυσικά προϊόντα Macrodasines B, C και E σχετίζεται με την αναστροφή της ανθεκτικότητας των καρκινικών κυττάρων KB (επιδερμικό καρκίνωμα) στην χημειοθεραπεία.

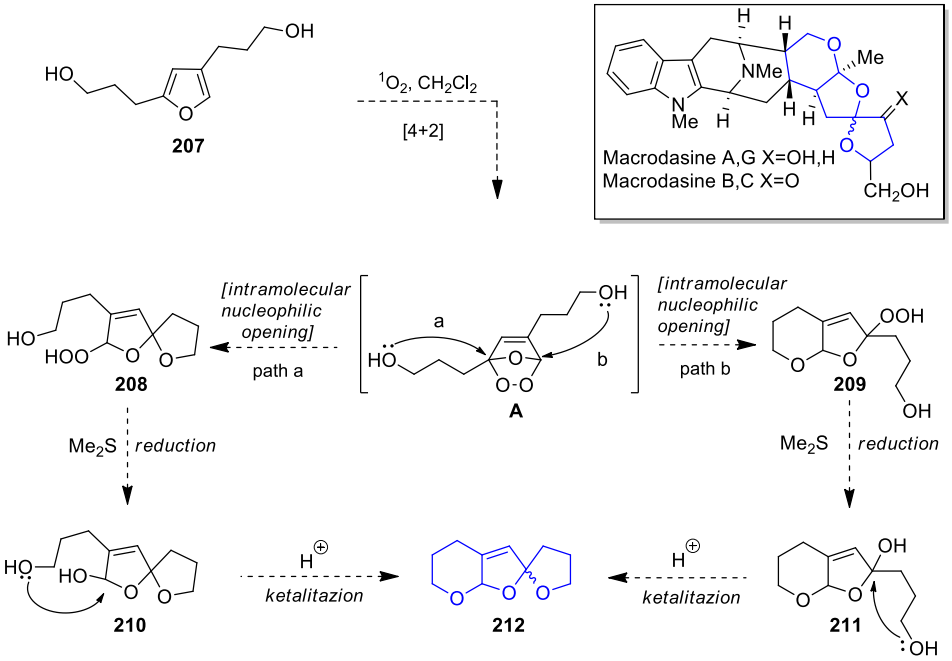


Σχήμα 3.2: Οι δομές των φυσικών προϊόντων Macrodasines B-G

3.2 Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasine A, B, C και G

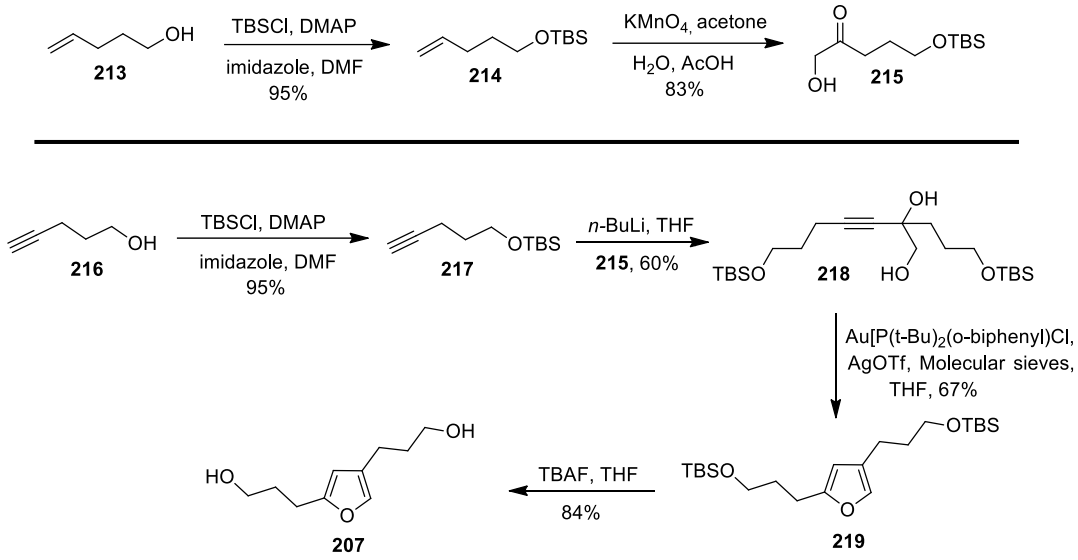
Παρατηρώντας το [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σύστημα των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G (Σχήμα 3.2), μπορεί κανείς να υποθέσει ότι είναι δυνατόν να προέλθει από αντίδραση [4+2]-κυκλοπροσθήκης μεταξύ του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1O_2$) και ενός κατάλληλα υποκατεστημένου φουρανίου, ακολουθούμενη από δύο διαδοχικές κυκλοποιήσεις που θα οδηγήσουν στον σχηματισμό του επιθυμητού σκελετού. Με στόχο να αποδειχτεί η παραπάνω πρόταση αποφασίστηκε η σύνθεση ενός απλού φουρανίου, που θα περιέχει δυο υδροξυλικές ομάδες κατάλληλα τοποθετημένες, ώστε να επιτρέψουν τους επιθυμητούς μετασχηματισμούς.

Σύμφωνα με το παρακάτω συνθετικό πλάνο (Σχήμα 3.3), ο επιθυμητός σκελετός είναι δυνατό να συντεθεί με φωτοξείδωση του φουρανίου **207**. Η ενδομοριακή πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου **A** μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε από την υδροξυλική ομάδα που φέρει στην γ-θέση του ο *ortho*-υποκαταστάτης (path a) και να οδηγήσει στο σπειροκυκλικό υδροπεροξείδιο **208**, είτε από το υδροξύλιο που βρίσκεται στην γ-θέση του *meta*-υποκαταστάτη (path b) και να σχηματίσει το συμπυκνωμένο υδροπεροξείδιο **209**. Δεν είναι δυνατό να προβλέψει κανείς ποιο από τα δύο πιθανά μονοπάτια θα πραγματοποιηθεί, και τα δύο όμως φαίνεται να οδηγούν στο ίδιο συνθετικό αποτέλεσμα. Τα δύο πιθανά υδροπεροξείδια **208** και **209** μπορούν να αναχθούν στις αντίστοιχες ημιακετάλες **210** και **211**, και στην συνέχεια αυτές να κυκλοποιηθούν υπό όξινες συνθήκες και να αποδώσουν τον [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σκελετό **212**, ο οποίος και αποτελεί το βασικό σκελετό των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G.



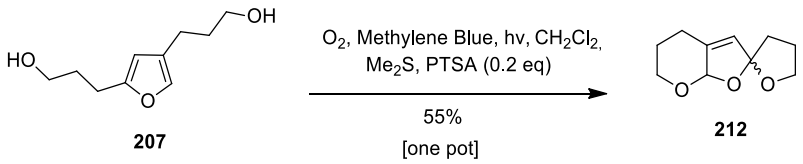
Σχήμα 3.3: Προτεινόμενη σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού **212**

Προκειμένου να εξεταστεί η ισχύς της παραπάνω συνθετικής πρότασης (Σχήμα 3.3) συντέθηκε το πρόδρομο φουράνιο **207**. Η συνθετική πορεία ξεκινά με την προστασία της υδροξυλικής ομάδας, της εμπορικά διαθέσιμης 4-πεντεν-1-όλης **213**, προς σχηματισμό του *tert*-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλο-αιθέρα **214** (Σχήμα 3.4). Στην συνέχεια η οξείδωση του διπλού δεσμού με $KMnO_4$ αποδίδει την υδροξυκετόνη **215**. Προστασία της υδροξυλικής ομάδας της εμπορικά διαθέσιμης 4-πεντυν-1-όλης **216** σχηματίζει τον *tert*-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλο-αιθέρα **217**. Προσβολή του ανιόντος του αλκυνίου **217** στην υδροξυκετόνη **215** αποδίδει την διόλη **218**. Τέλος η κυκλοποίηση της ένωσης **218** με την χρήση καταλύτη χρυσού οδηγεί στον σχηματισμό του φουρανίου **219**.[30] Ολική αποπροστασία του φουρανίου **219** αποδίδει το επιθυμητό φουράνιο **207**.



Σχήμα 3.4: Σύνθεση του πρόδρομου φουρανίου **207**

Το υπόστρωμα είναι πλέον έτοιμο να φωτοξειδωθεί, ώστε να συντεθεί ο βασικός σκελετός των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G, σε ένα συνθετικό βήμα. Από το διάλυμα του φουρανίου **207** σε CH_2Cl_2, το οποίο περιέχει ως φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue (10^{-4} M) διέρχεται O_2 με την μορφή φυσαλίδων. Το διάλυμα τοποθετείται σε παγόλουτρο και ακτινοβολείται για 6 min, με ορατό φως. Ακολουθεί προσθήκη Me_2S (7 eq) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h (Σχήμα 3.5). Η αναγωγή των υδροπεροξεδίων διαπιστώνεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (TLC). Τέλος προστίθεται καταλυτική ποσότητα PTSA (0.2 eq) και το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία, μέχρι να διαπιστωθεί το πέρας της αντίδρασης (5 min), με TLC. Με φασματοσκοπία NMR επιβεβαιώνεται ο σχηματισμός του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού **212**, ως μίγμα δύο διαστερεομερών σε αναλογία 1:1 και σε ποσοστό 55%.

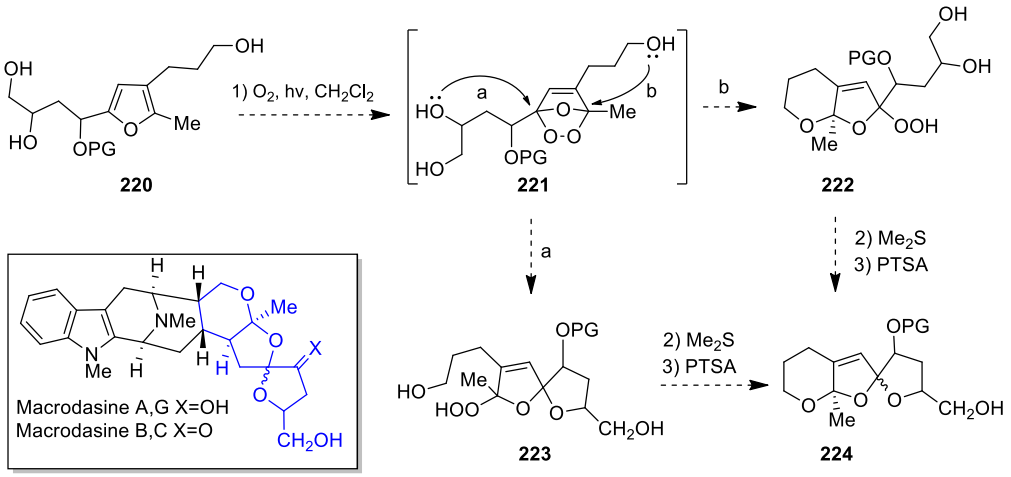


Σχήμα 3.5: Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού **212**

3.3 Πιθανές πορείες σύνθεσης του πραγματικού [6,5,6] ή [6,5,5] συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων Macrodasines A-G

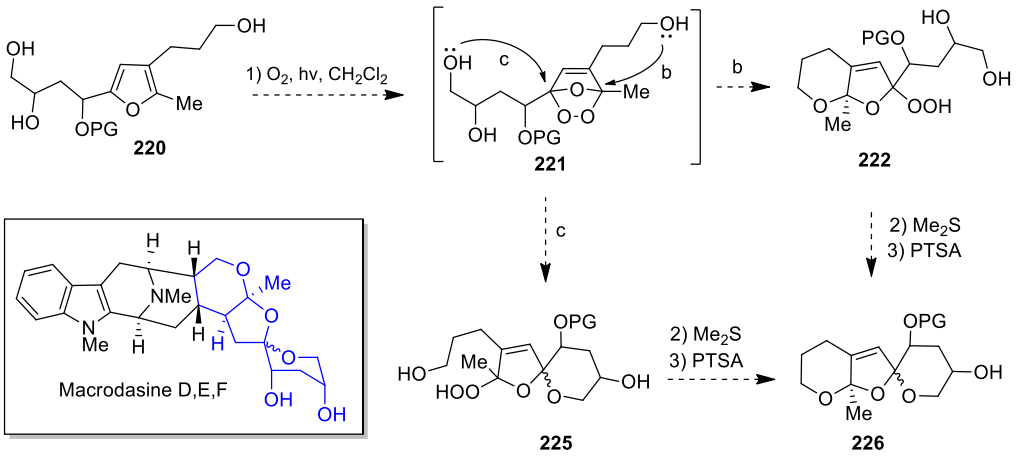
Με βάση το παραπάνω θετικό αποτέλεσμα επιχειρήθηκε η σύνθεση του πραγματικού συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού συστήματος της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Macrodasines. Η φωτοξείδωση ενός φουρανίου του τύπου **220** (Σχήμα 3.6) δημιουργεί το ενδιάμεσο ενδοϋπεροξείδιο **221**, το οποίο θεωρητικά μπορεί να μετασχηματιστεί είτε στο [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σύστημα των Macrodasines A, B, C και G είτε στο [6,5,6]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σύστημα των Macrodasines D, E και F.

Αναλυτικότερα, τόσο η υδροξυλική ομάδα του *meta*-υποκαταστάτη (path b) όσο και η γ-υδροξυλική ομάδα του *ortho*-υποκαταστάτη (path a) μπορούν να πραγματοποιήσουν πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου **221** (Σχήμα 3.6) και να σχηματίσουν αντίστοιχα το συμπυκνωμένο υδροπεροξείδιο **222** ή το σπειροκυκλικό υδροπεροξείδιο **223**. Δεν είναι δυνατό να υπάρξει πρόβλεψη για το ποια πορεία θα επικρατήσει έναντι της άλλης, και τα δύο μονοπάτια όμως φαίνεται πως μπορούν να οδηγήσουν, κατόπιν αναγωγής των υδροπεροξειδίων με Me_2S και ακολούθως κατεργασία με PTSA, στο ίδιο προϊόν, το [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σύστημα των Macrodasines A, B, C και G.



Σχήμα 3.6: Σενάριο σύνθεσης του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G.

Αντίθετα η πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοϋπεροξειδίου **221** (Σχήμα 3.7) από την υδροξυλική ομάδα που βρίσκεται στη δ-θέση του *ortho*-υποκαταστάτη αναμένεται να οδηγήσει στο σπειροκυκλικό υδροπεροξείδιο **225** (path c). Η αναγωγή αυτού με Me_2S και κατόπιν η κατεργασία με PTSA αναμένεται να αποδίδει την [6,5,6]-συμπυκνωμένη-σπειροκεταλική δομή **226**, που εμπεριέχεται στα φυσικά προϊόντα Macrodasines D, E και F. Σύμφωνα με τα Σχήματα 3.6 και 3.7, ο σχηματισμός του υδροπεροξειδίου **222** (path b), δεν δύναται να καθορίσει το τελικό προϊόν της αντίδρασης, καθώς η δεύτερη κυκλοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο από την γ-υδροξυλική ομάδα, όσο και από την δ-υδροξυλική ομάδα και να αποδοθούν οι συμπυκνωμένες-σπειροκεταλικές δομές **224** και **226** αντίστοιχα.

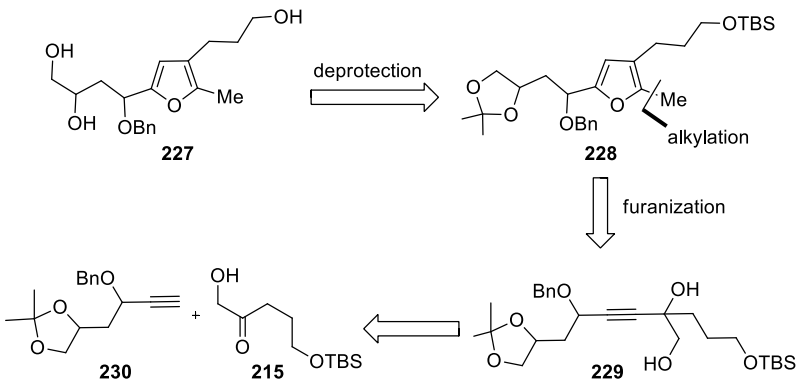


Σχήμα 3.7: Σενάριο σύνθεσης του [6,5,6]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων Macrodasines D, E και F.

Γνωρίζοντας πως η παρουσία μίας ελεύθερης υδροξυλικής ομάδας στην α-θέση της *ortho*-ανθρακικής αλυσίδας οδηγεί στον σχηματισμό προϊόντων διάσπασης, στις 5-υδροξυ-2(5H)φουρανόνες,[59] επιλέγεται να συντεθεί ένα υπόστρωμα που θα έχει προστατευμένη αυτήν τη θέση. Στην επόμενη ενότητα θα αναφερθούν όλες οι προσπάθειες που έγιναν, προκειμένου να συντεθεί το επιθυμητό φουράνιο του τύπου **220**.

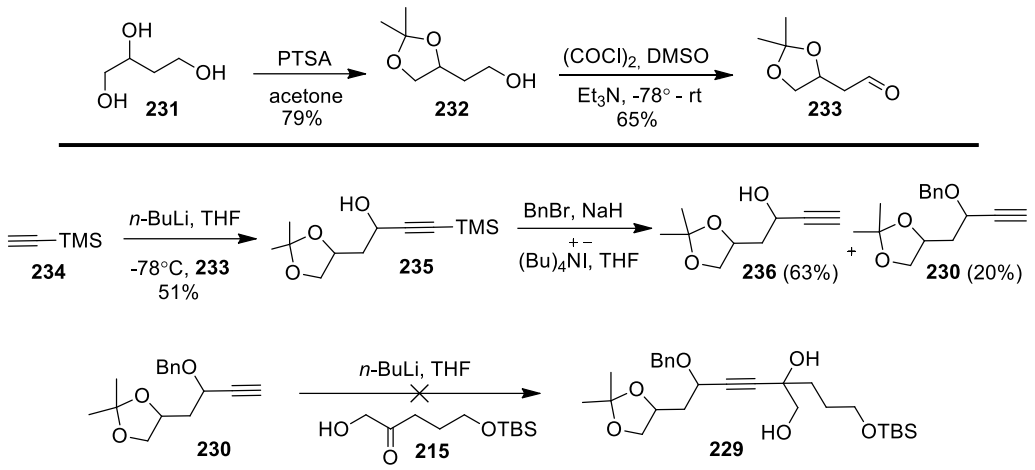
3.4 Προσπάθειες σύνθεσης του πρόδρομου φουρανίου τύπου 220

Προκειμένου να εξεταστούν οι παραπάνω προτάσεις, που αφορούν την σύνθεση του συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasines A-G, επιχειρήθηκε η παρασκευή του πρόδρομου φουρανίου **227** (Σχήμα 3.8). Σύμφωνα με το παρακάτω ρετροσυνθετικό πλάνο, η επιθυμητή δομή μπορεί να προέλθει από το τριυποκατεστημένο φουράνιο **228**, το οποίο προέρχεται από *ortho* μεθυλίωση του διυποκατεστημένου αναλόγου του. Το διυποκατεστημένο ανάλογο του **228** με την σειρά του μπορεί να προκύψει με κυκλοποίηση της διόλης **229**, ενώ η τελευταία συντίθεται με προσβολή της υδροξυκετόνης **215** από το ανιόν του αλκυνίου **230**.



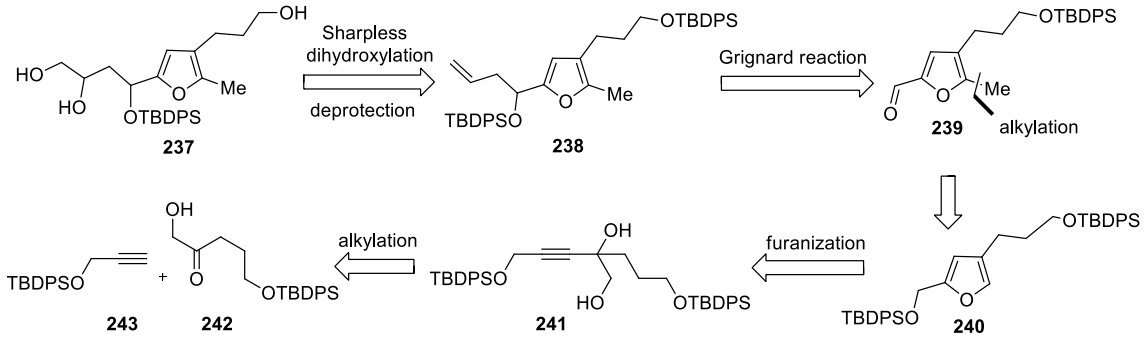
Σχήμα 3.8: Πρώτη πρόταση ρετροσύνθεσης

Η σύνθεση του φουρανίου-στόχου **227** επιδιώχθηκε με τις παρακάτω αντιδράσεις (Σχήμα 3.9). Αρχικά συντέθηκε το ακετονίδιο **232** από την εμπορικά διαθέσιμη 1,2,4-βουτανο-τριόλη **231** και στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε οξείδωση Swern ώστε να αποδοθεί η αλδεΰδη **233**. Η προσθήκη του εμπορικά διαθέσιμου αιθυνυλο-τριμεθυλο-σιλανίου **234** στην αλδεΰδη **233**, απέδωσε την αλκοόλη **235**. Ακολούθησε η βενζυλίωση της υδροξυλικής ομάδας, με μικρή όμως απόδοση (μόλις 20%) προς την επιθυμητή ένωση **230**. Η αντίδραση οδήγησε στην ταυτόχρονη απόσπαση της τριμεθυλο-σιλυλομάδας, πράγμα που συντομεύει το συνθετικό πλάνο κατά ένα στάδιο. Η πορεία τερματίστηκε πρόωρα, λόγω αποτυχίας προσβολής της υδροξυκετόνης **215** από το ανιόν του αλκυνίου **230**.



Σχήμα 3.9: Προσπάθεια σύνθεσης του υποστρώματος **229**

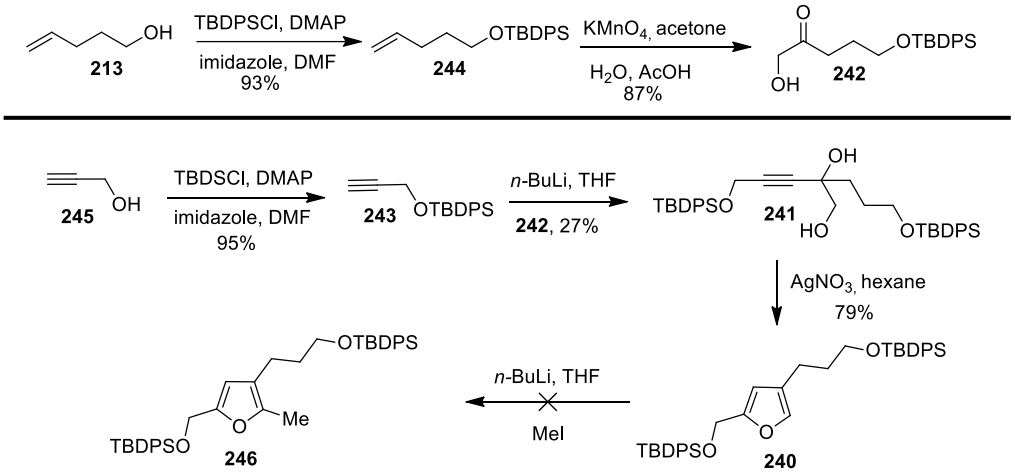
Η αποτυχία της προηγούμενης συνθετικής προσπάθειας οδήγησε στην σχεδίαση ενός νέου ρετροσυνθετικού πλάνου, με στόχο την σύνθεση του φουρανίου **237** (Σχήμα 3.10). Η πορεία περιλαμβάνει την Sharpless διϋδροξυλίωση της ολεφίνης **238**, η οποία αναμένεται να παρασκευαστεί με αντίδραση Grignard μεταξύ της αλδεΰδης **239** και του εμπορικά διαθέσιμου αλλυλο-μαγνησιο-χλωριδίου. Η αλδεΰδη **239** αναμένεται να παρασκευαστεί σε τέσσερα βήματα που περιλαμβάνουν την μεθυλίωση της *ortho*-θέσης του φουρανίου **240**, την ολική αποπροστασία, την εκλεκτική οξείδωση της φουρυλικής υδροξυλικής ομάδας και τέλος την εκ νέου προστασία της εναπομείνασας πρωτοταγούς αλκοόλης. Το φουράνιο **240** αναμένεται να συντεθεί με κυκλοποίηση της διόλης **241**, η οποία αναμένεται να προκύψει από προσβολή του ανιόντος του αλκυνίου **243** στην υδροξυκετόνη **242**.



Σχήμα 3.10: Δεύτερη πρόταση ρετροσύνθεσης

Για την πραγματοποίηση του παραπάνω συνθετικού πλάνου, συντέθηκε ο *tert*-βουτυλο-διφαινυλο-σιλυλο-αιθέρας **244** (Σχήμα 3.11), ο οποίος οξειδώνεται με $KMnO_4$ προς την αντίστοιχη υδροξυκετόνη **242**. Αντίδραση μεταξύ της υδροξυκετόνης **242** και του ανιόντος του αλκυνίου **243** απέδωσε την διόλη **241**. Κατεργασία αυτής με

$AgNO_3$ οδήγησε στο φουράνιο **240**. Η συνθετική πορεία τερματίζεται αναπάντεχα όταν αποτυγχάνει κάθε προσπάθεια μεθυλίωσης της *ortho*-θέσης του φουρανίου **240**.



Σχήμα 3.11: Προσπάθεια σύνθεσης του φουρανίου **241**

Ανακεφαλαιώνοντας, οι μέχρι στιγμής προσπάθειες για την σύνθεση του φουρανίου, από το οποίο αναμένεται να προκύψει το πραγματικό συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σύστημα των φυσικών προϊόντων Macrodasines A-G δεν απέδωσαν καρπούς. Επιτεύχθηκε όμως η σύνθεση του βασικού [6,5,5]–συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Macrodasines A, B, C και G, γεγονός που αποδεικνύει ότι η ακολουθούμενη συνθετική προσέγγιση των μορίων-στόχων Macrodasines A-G είναι πολλά υποσχόμενη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Πειραματικό μέρος

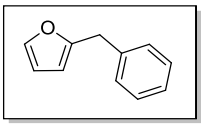
4.1 Γενικές τεχνικές

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Όλες οι ευαίσθητες στην υγρασία αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα Ar. Το THF αφού προξηράθηκε σε Na, αποστάχθηκε από Na παρουσία βενζοφαινόνης, υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Το DMF αποστάχθηκε από CaH_2 και διατηρήθηκε σε MS Å. Η εξέλιξη των αντιδράσεων παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) με χρήση πλακιδίων silica gel (60 F_{254}) και για την οπτική τους παρατήρηση χρησιμοποιήθηκε λυχνία UV φωτός. Για την εμφάνιση πλακιδίου TLC ακολούθησε η διαδικασία εμβάπτισης σε όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημητρίου (cerium (IV) sulfate) συνοδευόμενη από θέρμανση. Η τυπική σύσταση του μίγματος είναι H_2O (94 mL), πυκνό θειϊκό οξύ (6 mL), $Ce(SO_4)_2{\cdot}(H_2O)n$ (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης με χρήση SiO_2 ως πληρωτικού υλικού (silica gel 60, particle size 0.040-0.063 mm) και του καθορισμένου διαλύτη έκλουσης.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 (^{1}H, ^{13}C, NOE, HMBC) και Bruker MSL-300 (^{1}H, ^{13}C) τα οποία βαθμονόμησαν με χρήση καταλοίπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο (7.26 ppm για ^{1}H NMR και 77.00 για ^{13}C NMR σε $CDCl_3$). 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 φασματόμετρο μάζας, το οποίο έφερε ανιχνευτή χρόνου πτήσης (TOF), με χρήση μεθόδου Ιονισμού από Ηλεκτρικό Πεδίο με Ψεκασμό (ESI). Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία Xenon Variac Eimac Cermax 300 W).

4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 1

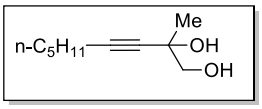
Σύνθεση 2-βενζυλο-φουρανίου **108**



Σε διάλυμα του φουρανίου (1.7 mL, 23.4 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (11 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 17.5 mmol). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 20 min στην ίδια θερμοκρασία και κατόπιν γίνεται αργή προσθήκη του διαλύματος του βενζυλο-βρωμιδίου (2.0 g, 11.7 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με Et_2O (15 mL) και H_2O (15 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με brine (15 mL), η διαδικασία ολοκληρώνεται με ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Η αντίδραση αποδίδει 1.8 g προϊόντος (97%)

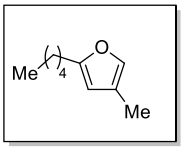
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (m, 6H), 6.32 (dd, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.5, 141.4, 138.1, 128.6, 128.5, 126.4, 110.2, 106.2, 34.4 ppm.

Σύνθεση του 4-μεθυλο-2-πεντυλο-φουρανίου **122**



Σε διάλυμα του 1-επτυνίου **128** (1.77 mL, 13.5 mmol) σε άνυδρο THF (50 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (8.86 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 14.2 mmol) στους -78 ^oC. Το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία υπό ανάδευση για 30 min και κατόπιν θερμαίνεται στους -30 ^oC για επιπλέον 30 min. Το μίγμα επαναψύχεται στους -78 ^oC και πραγματοποιείται προσθήκη διαλύματος της υδροξυκετόνης **129** (500 mg, 6.75 mmol) σε άνυδρο THF (5.0 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h και κατόπιν θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (10 mL)

και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (10 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με $MgSO_4$ και συμπύκνωση υπό κενό. Το υπόλειμμα της αντίδρασης (730 mg, 64%). χρησιμοποιείται κατευθείαν στην επόμενη αντίδραση χωρίς επιπλέον καθαρισμό.



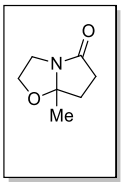
Σε φιάλη που περιέχει άνυδρο THF (5 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, τοποθετούνται Au[P(t-Bu)$_2$(o-biphenyl)Cl (7.4 mg, 0.014 mmol), AgOTf (3.6 mg, 0.014 mmol), και ενεργοποιημένα 4Å molecular sieves (60 mg). Η φιάλη καλύπτεται με αλουμινόχαρτο και το εναιώρημα ψύχεται στους 0 ^{o}C για 10 min. Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος της διόλης **130** (120 mg, 0.7 mmol) σε άνυδρο THF (1.5 mL). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν φιλτράρεται από ένα λεπτό στρώμα silica και εκπλένεται με Et_2O (50 mL). Στη συνέχεια το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) ώστε να προκύψει το φουράνιο **122** (74 mg, 70%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.06 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 1.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 156.7, 137.2, 120.4, 107.4, 31.4, 28.0, 27.7, 22.4, 14.0, 9.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{10}H_{17}O$: 153.1274 $[M + H]^+$; found: 153.1259.

Γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης δικυκλικών γ-λακταμών

Διάλυμα του υποκατεστημένου φουρανίου (1.0 mmol) σε MeOH (6 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα Rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή (10^{-4}) τοποθετείται σε κυλινδρική φιάλη και αφήνεται να διέλθει από αυτό O_2 με ομαλή ροή. Ακολουθεί ακτινοβόληση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 5 ^{o}C. Παρατηρείται με TLC η πλήρης κατανάλωση του αρχικού φουρανίου, συνήθως μετά από 8 min ακτινοβόλησης. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό κενό και επαναδιαλύεται σε CH_2Cl_2 (4 mL). Κατόπιν πραγματοποιείται προσθήκη Me_2S (292 μL, 4.0 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και αφού ολοκληρωθεί η αναγωγή των υπερόξυ ομάδων περίπου 30 min έως 2.5 h μετά, προστίθεται η 1,2-αμινο-αλκοόλη (1.0 – 1.4 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 - 9 h (ελέγχεται με TLC) σε θερμοκρασία δωματίου ή και στις περιπτώσεις σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών **112**, **115**, **123**, **125** και **127** σε θερμοκρασία βρασμού. Αφού σχηματιστεί η πυρολιδινόνη **G** (Σχήμα 1.22), προστίθεται TFA (20 - 60 mol%). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για επιπλέον 1 - 9 h σε θερμοκρασία δωματίου και αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, (διαπιστώνεται με TLC), πραγματοποιείται προσθήκη Et_3N (1 eq). Η προσθήκη της Et_3N γίνεται για να αποφευχθεί ο σχηματισμός του κεντροσυμμετρικού διμερούς (π.χ **132**, Σχήμα 1.29) κατά την συμπύκνωση. Στις περιπτώσεις σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών **115**, **123**, **125** και **127** η προσθήκη αυτή δεν πραγματοποιείται.

<u>Σύνθεση δικυκλικής γ-λακτάμης **107**</u>

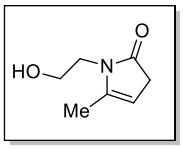


Η σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **107** γίνεται σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω. Έγινε χρήση της αιθανολαμίνης (61 mg, 1.0 mmol) και η αντίδραση αφέθηκε να ολοκληρωθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στην συνέχεια πραγματοποιείται προσθήκη 20 mol% TFA (15 μL, 0.2 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h ακόμη, στην ίδια θερμοκρασία. Πριν

την απομάκρυνση του διαλύτη, πραγματοποιείται εξουδετέρωση του TFA με Et_3N (1 eq). Το υπόλειμμα της αντίδρασης υφίσταται χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) ώστε να αποδοθεί η επιθυμητή λακτάμη **107** (78 mg, 55%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.37 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.5, 99.3, 65.4, 41.1, 32.5, 32.4, 23.6 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_7H_{12}NO_2$: 142.0863 $[M + H]^+$; found: 142.0871.

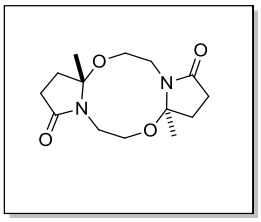
<u>Απομόνωση της πυρολιδινόνης τύπου **G,** από την οποία προήλθε η δικυκλική γ-λακτάμη **107**.</u>



Η ενδιάμεση 2-πυρολιδινόνη απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, EtOAc), αφού ουδετεροποιήθηκε το PH της silica με μικρή ποσότητα Et_3N.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.95 (m, 1H), 3.70, (m, 2H), 3.58 (dd, J_1 = 5.4 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 2H), 3.34 (brs, -OH), 2.97 (m, 2H), 1.96 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.5, 141.2, 99.8, 61.7, 43.0, 36.7, 13.7 ppm.

<u>Απομόνωση του κεντροσυμμετρικού διμερούς **132**</u>

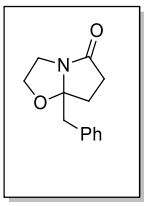


Στην περίπτωση που το TFA κατά την σύνθεση της δικυκλικής λακτάμης **107** δεν εξουδετερωθεί με Et_3N πριν την συμπύκνωση του μίγματος της αντίδρασης, παρατηρείται ο σχηματισμός της ένωσης **132**. Η ένωση **132** υφίσταται

χρωματογραφικό καθαρισό (silica gel, EtOAc) και αποδίδονται 184 mg από 2 mmol αρχικού φουρανίου (65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.33 (td, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.38 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.56 – 2.31 (m, 4H), 2.19 (ddd, J_1 = 14.3, J_2 = 9.6 Hz, J_3 = 2.0 Hz, 2H), 1.93 (dt, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.2, 93.7, 58.4, 38.1, 29.7, 29.0, 26.2 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{14}H_{22}N_2NaO_4$: 305.1472 $[M + Na]^+$; found: 305.1461.

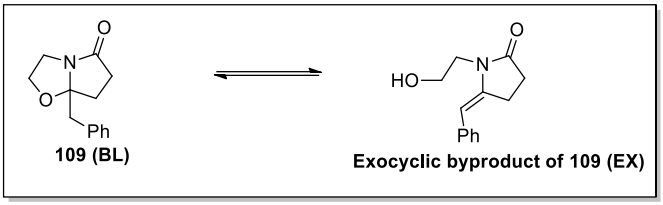
<u>Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **109**</u>



Η δικυκλική γ-λακτάμη **109** συντίθεται σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφτηκε παραπάνω. Έγινε χρήση της αιθανολαμίνης (73 mg, 1.2 mmol), και το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Η σύνθεση ολοκληρώνεται, μετά την προσθήκη 30 mol% TFA (23 μL, 0.3 mmol), και ανάδευση για 8 h, στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την προσθήκη Et_3N (1eq), το μίγμα συμπυκνώνεται και υφίσταται χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1 → 1:4), ώστε να απομονωθεί η ένωση **109** (65 mg, 30%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (m, 5H), 3.98 (m, 3H), 3.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.07 (m, 1H) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{13}H_{15}NNaO_2$: 240.0995 $[M + Na]^+$; found: 240.0998.

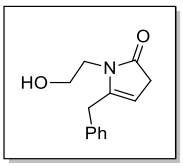
Απομόνωση της λακτάμης (**EX**), παραπροϊόν της σύνθεσης της δικυκλικής λακτάμης **109**



Η δικυκλική γ-λακτάμη **109** (BL), αποδεικνύεται ασταθής ένωση καθώς μετατρέπεται στην ανοιχτή μορφή (EX), όπου ο διπλός δεσμός βρίσκεται εκτός του δακτυλίου, σε συζυγία με το φαινύλιο. Η μετατροπή αυτή παρατηρείται κατά την διάρκεια της λήψης των φασμάτων NMR.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 (m, 5H), 5.87 (brs, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.61 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 178.3 (BL), 176.8 (EX), 142.0 (EX), 136.4 (EX), 135.5 (BL), 130.3 (BL), 128.5 (EX), 128.3 (BL), 127.7 (EX), 127.0 (BL), 125.7 (EX), 103.0 (BL), 101.6 (EX), 66.5 (BL), 60.0 (EX), 43.2 (BL), 43.1 (EX), 41.8 (BL), 33.3 (BL), 32.0 (BL), 28.9 (EX), 24.1 (EX) ppm.

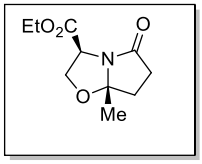
Απομόνωση της πυρολιδινόνης **G** από την οποία προήλθε η δικυκλική λακτάμη **109**



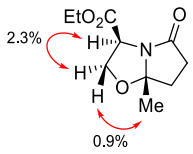
Η ενδιάμεση 2-πυρολιδινόνη τύπου **G**, από την οποία προέρχεται η δικυκλική γ-λακτάμη **109**, απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) κατόπιν ουδετεροποίησης της silica με μικρή ποσότητα Et_3N.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 (m, 5H), 4.95 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.07 (m, 2H) 2.87 (brs, -OH) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.9, 144.1, 135.9, 128.8, 128.7, 127.1, 101.9, 62.0, 43.6, 36.8, 34.2 ppm.

Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **111**



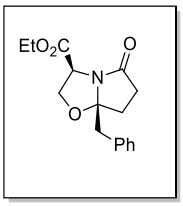
NOEs



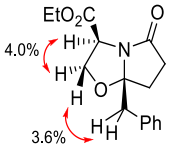
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία σύνθεσης των δικυκλικών γ-λακταμών. Αφήνεται υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου, για 4 h μετά την προσθήκη του μεθυλο-εστέρα της L-σερίνης (204 mg, 1.2 mmol). Στην συνέχεια προστίθεται 35% TFA (27 μL, 0.35 mmol) και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Πριν την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό, γίνεται προσθήκη Et_3N (1 eq). Με χρωματογραφία στήλης απομονώνεται η δικυκλική γ-λακτάμη **111** (145 mg, 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.68 (dd, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J_1 = 9.0, J_2 = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.18 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 2.80 (dt, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J_1 = 17.3, J_2 = 7.8 Hz, J_3 = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ =178.6, 170.4, 100.9, 68.7, 61.8, 55.8, 33.1, 32.5, 23.7, 14.1 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{10}H_{15}NNaO_4$: 236.0893 $[M + Na]^+$; found: 236.0898.

Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **112**



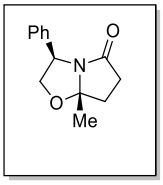
NOEs



Σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, η σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **112** πραγματοποιείται με την χρήση του μεθυλο-εστέρα της L-σερίνης (1.0 mmmol, 170 mg), ενώ το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία βρασμού, για 1.5 h. Ακολουθεί προσθήκη 30 mol% of TFA (23 μL, 0.3 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση ολοκληρώνεται σε χρονικό διάστημα 1h. Πραγματοποιείται προσθήκη Et_3N (1eq) και συμπύκνωση του διαλύματος. Με χρωματογραφικό διαχωρισμό (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1) αποδίδονται 170 mg προϊόντος (59%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.77 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 3H), 3.12 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.6, 170.5, 135.3, 130.3, 128.4, 127.0, 102.8, 69.4, 62.0, 56.0, 42.2, 33.3, 31.5, 14.2 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{16}H_{20}NO_4$: 290.1387 $[M + H]^+$; found: 290.1373.

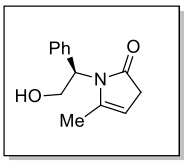
Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **114**



Η δικυκλική γ-λακτάμη **114** συντίθεται όπως έχει ήδη αναφερθεί στην γενική πειραματική διαδικασία με προσθήκη της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης (1.2 mmol, 164 mg) και ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Στην συνέχεια προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης 40 mol% TFA (31 μL, 0.4 mmol) και ακολουθεί ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 1 h ακόμη. Ακολουθεί εξουδετέρωση του TFA με Et_3N (1eq) και χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1). Αποδίδονται 141 mg της ένωσης **114** (65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 - 7.23 (m, 5H), 5.17 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1H), 2.88 (dt, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J_1 = 17.1, J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 5.1 Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.9, 140.0, 128.7, 127.4, 125.5, 100.4, 73.2, 57.6, 33.8, 33.1, 24.2 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{13}H_{15}NNaO_2$: 240.0995 $[M + Na]^+$; found: 240.0995.

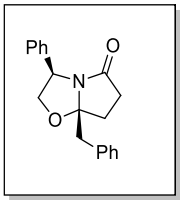
Απομόνωση της πυρολιδινόνης **G** από την οποία προήλθε η δικυκλική λακτάμη **114**



Η ενδιάμεση 2-πυρολιδινόνη τύπου **G**, από την οποία προέρχεται η δικυκλική γ-λακτάμη **114**, απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1 → 1:1), κατόπιν ουδετεροποίησης της silica με μικρή ποσότητα Et_3N.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (m, 5H), 5.05 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 1.5 Hz 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.0, 142.2, 138.0, 128.8, 127.7, 126.7, 101.5, 64.0, 61.1, 37.4, 14.3 ppm.

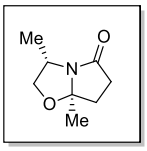
Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **115**



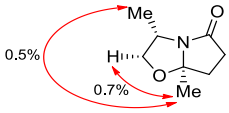
Για την σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης ακολουθείται η γενική πειραματική διαδικασία που έχει περιγραφεί παραπάνω. Πραγματοποιείται προσθήκη της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης (137 mg, 1.0 mmol) στο μίγμα της αντίδρασης, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 1 h. Τέλος, προστίθεται 60 mol% TFA (46 μL, 0.6 mmol) και ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 9 h. Το υπόλειμμα της αντίδρασης χρωματογραφείται (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1), χωρίς να προαπαιτείται η εξουδετέρωση του TFA, καθώς εδώ δεν παρατηρείται ο σχηματισμός του μη επιθυμητού διμερούς. Αποδίδονται 170 mg προϊόντος (58%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.43 - 7.16 (m, 10H) , 5.28 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.03 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.2, 139.6, 135.5, 130.1, 128.8, 128127.6, 126.9, 126.1, 102.3, 72.6, 57.7, 42.5, 33.4, 31.4 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{19}H_{20}NO_2$: 294.1476 $[M + H]^+$; found: 294.1489.

Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **119**



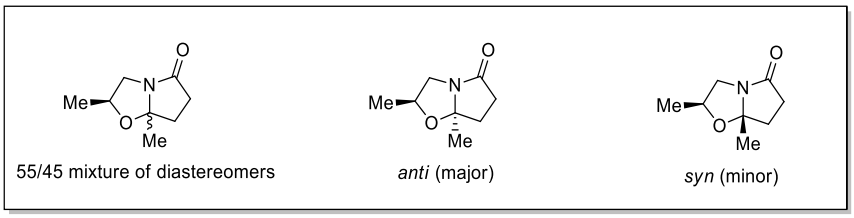
NOEs



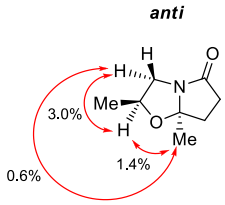
Επαναλαμβάνεται η γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφεται παραπάνω. Η σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **119** πραγματοποιείται με προσθήκη της (S)-2-αμινο-1-προπανόλης (82 mg 1.1 mmol). Αφού η αντίδραση αφεθεί για 2 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται 40 mol% TFA (31 μL, 0.4 mmol) και αναδεύεται για 1 h ακόμη. Στη συνέχεια προστίθεται Et_3N (0.4 mmol), ώστε να εξουδετερωθεί το TFA και συμπυκνώνεται ο διαλύτης. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) παραλαμβάνονται 101 mg από την λακτάμη **119** (65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.24 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.72 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 9.9 Hz, J_3 = 9.6 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 7.8 Hz, J_3 = 4.5 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.0, 99.9, 73.6, 50.2, 34.4, 33.3, 24.9, 20.4 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_8H_{13}NNaO_2$: 178.0838 $[M + Na]^+$; found: 178.0852.

Σύνθεση των δυο διαστερεομερών της δικυκλικής γ-λακτάμης **121**



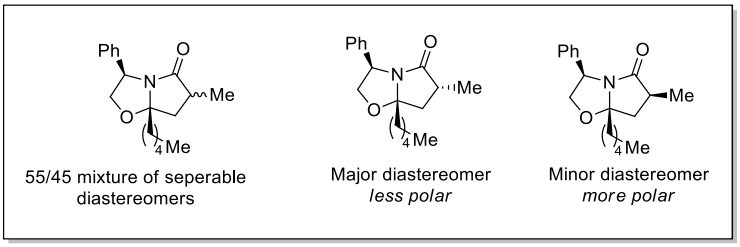
NOEs



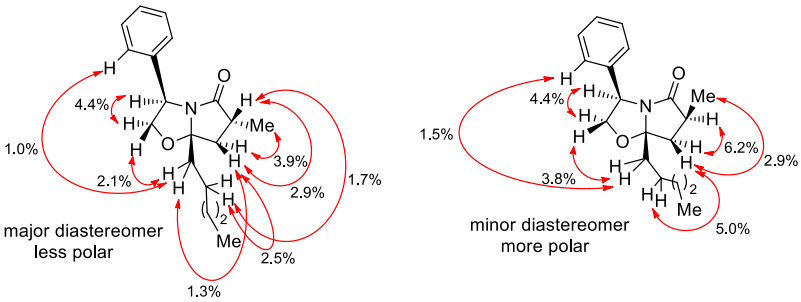
Η σύνθεση της δικυκλικής λακτάμης **121** πραγματοποιείται όπως έχει ήδη αναφερθεί στην γενική πειραματική διαδικασία. Γίνεται χρήση της (S)-1-αμινο-2-προπανόλης (82 mg, 1.1 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h. Πραγματοποιείται προσθήκη 40 mol% TFA (31 μL, 0.4 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται για 1 h επιπλέον. Την εξουδετέρωση του TFA με Et_3N (1 eq) ακολουθεί η απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό και ο χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) ώστε να αποδοθούν τελικά 105 mg του μίγματος των δύο διαστερεομερών της λακτάμης **121** (68%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.42 (m, 1H of *anti*), 4.08 (dd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H of *syn*), 3.94 (m, 1H of *syn*), 3.45 (dd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H of *anti*), 3.29 (ddd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 1.2 Hz, 1H of *anti*), 2.78 – 2.36 (m, 3H of *syn* plus 2H of *anti*), 2.29 – 2.01 (m, 2H of *syn* plus 2H of *anti*), 1.44 (s, 3H of *syn*), 1.42 (s, 3H of *anti*), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H of *syn*), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *anti*) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.6 (*anti*), 177.6 (*syn*), 99.9 (*anti*), 99.1 (*syn*), 74.3 (*syn*), 73.9 (*anti*), 48.6 (*syn*), 47.9 (*anti*), 34.9 (*syn*), 32.9 (*anti*), 32.7 (*syn*), 32.6 (*anti*), 26.8 (*syn*), 23.9 (*anti*), 20.9 (*anti*), 19.6 (*syn*) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_8H_{14}NO_2$: 156.1019 $[M + H]^+$; found: 156.1027.

Σύνθεση των δυο διαστερεομερών της δικυκλικής γ-λακτάμης **123**



NOEs



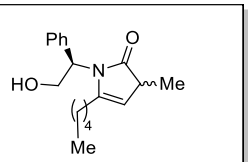
Επαναλαμβάνεται η γενική πειραματική διαδικασία που αναφέρεται παραπάνω. Η δικυκλική γ-λακτάμη **123** παρασκευάζεται με την χρήση της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης (192 mg, 1.4 mmol), ενώ το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για 3 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία βρασμού. Μετά πραγματοποιείται προσθήκη 60 mol% TFA (46 μL, 0.6 mmol) και ανάδευση για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Τα δύο διαστερεοισομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 15:1), ενώ αποδίδονται 215 mg της λακτάμης **123** (75%).

less polar diastereoisomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.21 (m, 5H), 5.16 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.62 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 1.78 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 11.4 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.7, 140.2, 128.6, 127.3, 125.5, 100.1, 72.8, 57.2, 41.0, 39.4, 36.1, 31.8, 23.7, 22.5, 15.6, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{26}NO_2$: 288.1958 $[M + H]^+$; found: 288.1946.

more polar diastereoisomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.21 (m, 5H), 5.21 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.45 (dd, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 10.2 Hz,

1H), 1.94 (dd, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 3H), 1.20 (m, 4H), 0.83 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 184.2, 140.6, 128.6, 127.2, 125.4, 101.7, 71.7, 58.3, 38.7, 37.3, 36.6, 31.7, 23.7, 22.5, 18.5, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{26}NO_2$: 288.1958 $[M + H]^+$; found: 288.1949.

<u>Απομόνωση της πυρολιδινόνης **G** από την οποία προήλθε η δικυκλική λακτάμη **123**</u>

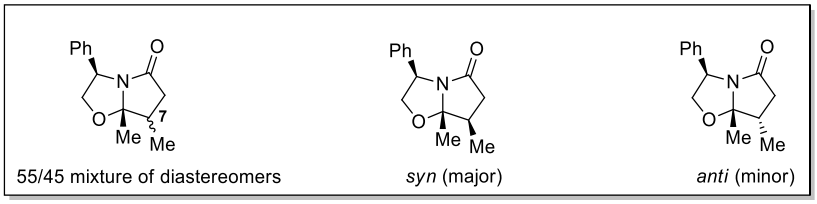


1/1 mixture of diastereomers

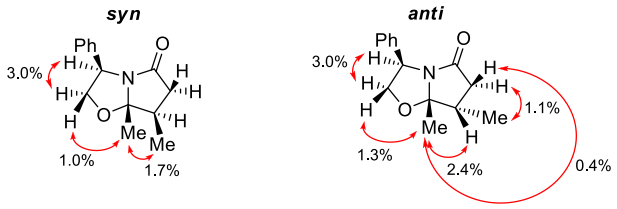
Η ενδιάμεση πυρολιδινόνη **G** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1 → 3:1). Η οξύτητα της silica δεν εξουδετερώνεται με Et_3N, για να αποφευχθεί ο ισομερισμός του διπλού δεσμού που δίνει την αντίστοιχη α,β-ακόρεστη λακτάμη.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.16 (m, 5H for each isomer), 5.09 (m, 1H for each isomer), 4.77 (m, 1H for each isomer), 4.36 (m, 1H for each isomer), 4.10 (m, 1H for each isomer), 3.09 (m, 1H for each isomer), 2.18 – 2.04 (m, 1H for each isomer), 2.01 – 1.89 (m, 1H for each isomer), 1.50 – 1.37 (m, 2H for each isomer), 1.32 (d, J = 7.5 Hz, 3H for one isomer) 1.30 (d, J = 7.5 Hz, 3H for one isomer), 1.28 (m, 4H for each isomer), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H for each isomer) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 183.7 (for both isomers), 144.8 (for both isomers), 138.1 (for both isomers), 128.7 (for both isomers), 127.6 (for both isomers), 126.7, 126.5, 107.3 (for both isomers), 64.3, 64.2, 60.8 (for both isomers), 42.2 (for both isomers), 31.3 (for both isomers), 27.1 (for both isomers), 25.9 (for both isomers), 22.3 (for both isomers), 15.6, 15.4, 13.9 (for both isomers) ppm.

Σύνθεση των δυο διαστερεομερών της δικυκλικής γ-λακτάμης **125**



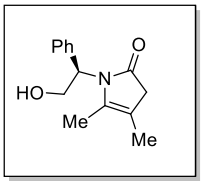
NOEs



Η σύνθεση της δικυκλικής λακτάμης **125** πραγματοποιείται όπως έχει ήδη αναφερθεί στην γενική πειραματική διαδικασία. Γίνεται χρήση της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης (292 mg, 1.4 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 8 h. Πραγματοποιείται προσθήκη 60 mol% TFA (46 μL, 0.6 mmol) και ανάδευση για 2 h ακόμα σε θερμοκρασία δωματίου. Εδώ δεν απαιτείται εξουδετέρωση του TFA καθώς δεν σχηματίζεται το διμερές, επομένως γίνεται άμεσα η απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό και χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) ώστε να αποδοθούν τελικά 139 mg του μίγματος των δύο διαστερεομερών της λακτάμης **125** (60%). Τα δύο διαστερεομερή μπορούν να διαχωριστούν με χρωματογραφία στήλης, αλλά επιμερίζονται γρήγορα κατά τη παραμονή τους σε $CDCl_3$ (επιμερισμός στο κέντρο 7).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.26 (m, 5H of *syn* plus 5H of *anti*), 5.17 (m, 1H of *syn* plus 1H of *anti*), 4.58 (m, 1H of *syn* plus 1H of *anti*), 4.16 (m, 1H of *syn* plus, 1H of *anti*), 3.03 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H of *anti*), 2.65 - 2.48 (m, 3H of *syn* plus 1H of *anti*), 2.16 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H of *anti*), 1.42 (s, 3H of *anti*), 1.34 (s, 3H of *syn*), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H of *syn*), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H of *anti*) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.4 (*anti*), 176.0 (*syn*), 139.9 (*anti*), 139.6 (*syn*), 128.7 (*anti* plus *syn*), 127.4 (*anti* plus *syn*), 125.6 (*anti* plus *syn*), 101.9 (*syn*), 101.2 (*anti*), 73.7 (*anti*), 73.4 (*syn*), 57.7 (*anti*), 57.2 (*syn*), 42.0 (*anti*), 41.8 (*syn*), 41.2 (*syn*), 38.7 (*anti*), 24.3 (*anti*), 19.2 (*syn*), 14.8 (*anti*), 14.3 (*syn*) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{14}H_{18}NO_2$: 232.1332 $[M + H]^+$; found: 232.1330.

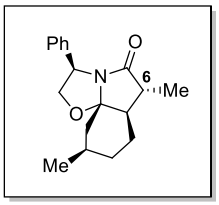
Απομόνωση της πυρολιδινόνης **G** από την οποία προήλθε η δικυκλική λακτάμη **125**



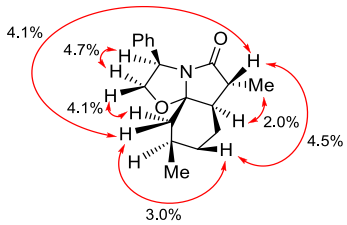
Η ενδιάμεση πυρολιδινόνη **G** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1 → 1:1). Η οξύτητα της silica δεν εξουδετερώνεται με Et_3N, για να αποφευχθεί ο ισομερισμός του διπλού δεσμού που δίνει την αντίστοιχη α,β-ακόρεστη λακτάμη.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.20 (m, 5H), 4.79 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.31 (dd, J_1 = 12.3 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.71 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.5, 138.2, 134.3, 128.7, 127.6, 126.7, 109.8, 64.1, 61.3, 41.6, 12.0, 10.5 ppm.

Σύνθεση της δικυκλικής γ-λακτάμης **127**



NOEs

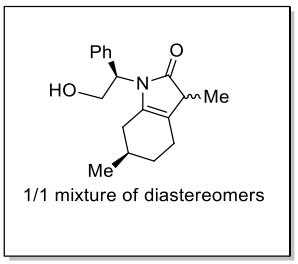


Επαναλαμβάνεται η γενική πειραματική διαδικασία που αναφέρεται παραπάνω. Η δικυκλική γ-λακτάμη **127** παρασκευάζεται με την χρήση της (R)-φαινυλο-γλυσινόλης (151 mg, 1.1 mmol), ενώ το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για 4 h υπό ανάδευση σε θερμοκρασία βρασμού. Μετά πραγματοποιείται προσθήκη 50 mol% TFA (40 μL, 0.5 mmol) και αναδεύεται για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν δεν εξουδετερώνεται

το TFA πριν την συμπύκνωση του διαλύματος, σχηματίζεται ένα μόνο διαστερεομερές (επιμερισμός στην θέση 6). Το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1), αποδίδοντας 228 mg της λακτάμης **127** (80%). Αντίθετα όταν εξουδετερώνεται το TFA με Et_3N, σχηματίζονται δύο διαστερεομερή σε αναλογία 55/45.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38 - 7.24 (m, 5H), 5.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (dd, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 12.9 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.8, 139.6, 128.6, 127.4, 125.9, 98.6, 74.4, 57.1, 50.4, 42.9, 42.1, 29.1, 28.8, 23.2, 22.2, 12.7 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{23}NNaO_2$: 308.1621 $[M + Na]^+$; found: 308.1609.

<u>Απομόνωση μίγματος της πυρολιδινόνης **G** από την οποία προήλθε η δικυκλική λακτάμη **127**</u>



Η ενδιάμεση πυρολιδινόνη **G** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1 → 3:1). Η οξύτητα της silica δεν εξουδετερώνεται με Et_3N, για να αποφευχθεί ο ισομερισμός του διπλού δεσμού που δίνει την αντίστοιχη α,β-ακόρεστη λακτάμη.

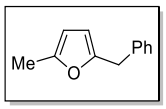
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 - 7.16 (m, 5H for the one isomer plus 5H for the other), 4.74 (m, 1H for the one isomer plus 1H for the other), 4.29 (m, 1H for the one isomer plus 1H for the other), 4.10 (m, 1H for the one isomer plus 1H for the other), 2.96 (m, 1H for the one isomer plus 1H for the other), 1.98 – 2.15 (m, 4H for the one isomer plus 4H for the other), 1.69 (m, 3H for the one isomer plus 3H for the other), 1.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H for one isomer), 1.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H for one isomer), 0.93

(d, J = 5.4 Hz, 3H for the one isomer plus 3H for the other) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 182.7, 182.6 138.2 (both isomers), 136.0 (both isomers), 128.6 (both isomers), 127.5 (both isomers), 126.7, 126.5, 117.9, 117.7, 64.2, 64.1, 60.5 (both isomers), 44.6, 44.0, 30.5, 30.3, 29.7 (both isomers), 28.9, 28.7, 21.6, 21.4, 21.3, 21.2, 14.0, 13.9 ppm.

4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 2

Η πειραματική διαδικασία παρασκευής των φουρανίων **108** και **122** περιγράφεται παραπάνω, ενώ του φουρανίου **175** περιγράφεται αναλυτικά στην βιβλιογραφία.[28c]

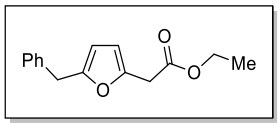
Σύνθεση του φουρανίου **173**



Σε διάλυμα του 2-μεθυλο-φουρανίου **105** (530 μL, 6.0 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL), προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (2.5 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 4.5 mmol), στους 0 ^{o}C. Μετά από 30 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη διαλύματος βενζυλο-βρωμιδίου (415 μL, 3.5 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether: EtOAc = 100:1) απομονώνεται καθαρό το επιθυμητό φουράνιο **173** (482 mg, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 7.31 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.26 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.7, 150.9, 138.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 106.8, 106.0, 34.5, 13.5 ppm.

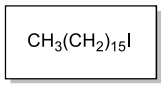
Σύνθεση του φουρανίου **176**



Σε διάλυμα του 2-βενζυλο-φουρανίου **108** (1.36 g, 8.6 mmol) σε DMSO (15 mL) προστίθεται ιωδο-οξικός αιθυλεστέρας (107 μL, 0.9 mmol) και $FeSO_4.7H_2O$ (200 mg, 0.43 mmol). Η φιάλη της αντίδρασης τοποθετείται σε υδατόλουτρο καθ'όλη την διάρκεια της στάγδην προσθήκης H_2O_2 30% wt. (194 μL, 0.9 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για 3 h. Στην συνέχεια εκχυλίζεται με Et_2O (3× 20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται με H_2O (2× 20mL) και κατόπιν ξηραίνεται με Na_2SO_4. Το αιθερικό διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether: EtOAc = 40:1) αποδίδεται το φουράνιο **176** (138 mg, 50%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (dd, J_1=7.6 Hz, J_2= 7.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.15 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.95 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.4, 153.9, 146.5, 138.0, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 126.3, 108.5, 107.1, 60.9, 34.3, 34.1, 14.0 ppm.

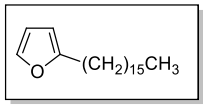
Σύνθεση ιωδιδίου **178**



Σε διάλυμα PPh_3 (5.19 g, 19.8 mmol) και I_2 (5.03 g, 19.8 mmol) σε CH_2Cl_2 (50 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (1.46 mg, 21.5 mmol) και το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύεται για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται η δεκαεξανόλη **177** (4 g, 16.5 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί έκπλυση του διαλύματος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα $Na_2S_2O_3$ (30 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα της αντίδρασης υφίσταται χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1). Αποδίδεται το ιωδίδιο **178** (4.65 g, 8%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.19 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 26H), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.6, 31.9, 30.5, 29.7 – 29.6 (6C), 29.5, 29.4, 29.3, 28.5, 22.7, 14.1, 7.4 ppm.

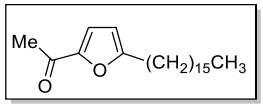
Σύνθεση φουρανίου **179**



Σε διάλυμα φουρανίου (**116** 1.24 mL, 17.0 mmol) σε άνυδρο THF (30 mL), πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη *n*-BuLi (7.13 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 11.4 mmol) στους 0 ^{o}C υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 30 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται αργά το διάλυμα του ιωδιδίου **178** (2.11 g, 6 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για επιπλέον 12 h. Ακολουθούν διαδοχικά, εκχύλιση με Et_2O (30 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (20 mL), ξήρανση με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Χρωματογραφικός διαχωρισμός (silica gel, petroleum ether: EtOAc = 100:1) αποδίδει το επιθυμητό φουράνιο **179** (1.68 g, 96%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 7.29 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, J_1=2.0 Hz, J_2= 1.0 Hz, 1H), 2.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 26H), 0.90 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.6, 140.6, 110.0, 104.5, 31.9, 29.7-29.2 (11C), 28.1, 28.0, 22.7, 14.1 ppm.

Σύνθεση φουρανόνης **181**

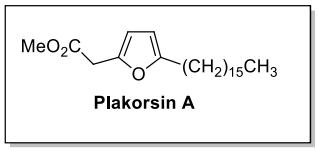


Σε διάλυμα του φουρανίου **179** (1.0 g, 3.42 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (3.2 mL of 1.6 M solution σε εξάνιο, 5.13 mmol) στους 0 ^{o}C. Μετά από 20 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην διάλυμα του *N*-μεθοξυ-*N*-μεθυλο-ακεταμιδίου **180** (528 mg, 5.13 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h. Στην συνέχεια

εκχυλίζεται με Et_2O (20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (20 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 40:1 → 30:1) ώστε να αποδοθεί η φουρανόνη **181** (742 mg, 65%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 7.10 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 6.14 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.68 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 26H), 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 186.1, 162.3, 151.4, 119.2, 108.0, 31.9, 29.7-29.2 (11C), 28.4, 27.7, 25.7, 22.7, 14.1 ppm.

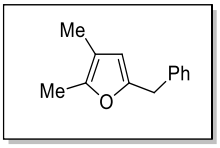
<u>Σύνθεση φουρανίου **182**</u>



Σε μίγμα διαλυτών MeOH:Trimethylorthoformate (4 mL, 9:1) τοποθετούνται η φουρανόνη **181** (312 mg, 0.93 mmol) και το ιωδικό οξύ (180 mg, 1.03 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 5 min σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να προστεθεί καταλυτική ποσότητα πυκνού H_2SO_4 (11 μL) και να θερμανθεί στους 65 °C για 1 h. Στην συνέχεια το διάλυμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται στο μισό του όγκου του και αραιώνεται με H_2O (4 mL). Το μίγμα που προκύπτει ουδετεροποιείται με 10% υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ και εκχυλίζεται με $CHCl_3$ (2× 20 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με 10% υδατικού διαλύματος $NaHSO_3$ (2× 5 mL) και ξηραίνεται με Na_2SO_4 πριν συμπυκνωθεί υπό κενό. Το υπόλειμμα υφίσταται χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, hexane:EtOAc = 100:1 → 30:1) ώστε να αποδοθεί το φουράνιο **182** (220 mg, 65%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 6.09 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.57 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 26H), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.2, 156.3, 145.5, 108.5, 105.4, 52.2, 34.0, 31.9, 29.7-29.2 (11C), 28.0 (2C), 22.7, 14.1 ppm.

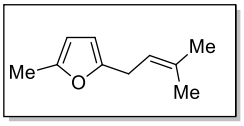
Σύνθεση του φουρανίου **183**



Στο διάλυμα του 2,3-διμεθυλο-φουρανίου **124** (210 μL, 2 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), πραγματοποιείται αργή προσθήκη *n*-BuLi (1 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.6 mmol), στους 0 ^{o}C. Το διάλυμα αναδεύεται για 20 min στην ίδια θερμοκρασία και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα βενζυλο-βρωμιδίου (180 μL, 1.5 mmol) σε άνυδρο THF (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 12 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (5 mL) και εκχύλιση με Et_2O (8 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1) αποδίδεται το φουράνιο **183** (253 mg, 68%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 151.5, 146.0, 138.6, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 114.4, 109.4, 34.5, 11.3, 9.8 ppm.

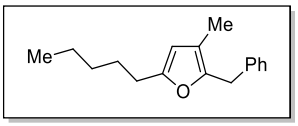
Σύνθεση του φουρανίου **185**



Σε διάλυμα του 2-μεθυλο-φουρανίου **105** (420 μL, 4.7 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL), πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη *n*-BuLi (2.6 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 4.2 mmol) στους 0 ^{o}C. Μετά από 30 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται αργά διάλυμα του 1-βρωμο-3-μεθυλο-βουτενίου (346 μL, 3.0 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL). Η αντίδραση θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 12 h. Πραγματοποιείται προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (10 mL) και εκχύλιση με Et_2O (15 mL). Ακολουθούν ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης στο υπόλειμμα της αντίδρασης (silica gel, petroleum ether), ώστε να αποδοθεί το φουράνιο **185** (564 mg, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.83 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 3.28 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.4, 150.4, 133.6, 119.7, 105.8, 105.2, 27.1, 25.7, 17.7, 13.5 ppm.

Σύνθεση του φουρανίου **186**



Σε διάλυμα του 2-πεντυλο-4-μεθυλο φουρανίου **122** (152 mg, 1 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (0.6 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 0.95 mmol) στους 0 ^{o}C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 20 min στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια πραγματοποιείται αργή προσθήκη διαλύματος βενζυλο-βρωμιδίου (107 μL, 0.9 mmol) σε άνυδρο THF (1 mL). Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h. Πραγματοποιείται προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (5 mL) και εκχύλιση με Et_2O (8 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα υφίσταται χρωματογραφικό διαχωρισμό (silica gel, petroleum ether: EtOAc = 10:1) ώστε να αποδοθεί το φουράνιο **186** (157 mg, 65%).

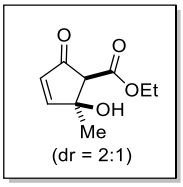
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=7.1 Hz, 2H), 7.19 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.52 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.89 (t, *J*=6.7 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.4, 147.0, 139.3, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 126.0, 115.4, 107.9, 32.1, 31.4, 27.9, 27.8, 22.4, 14.0, 10.0 ppm.

Γενικό πειραματικό σύνθεσης 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών και 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενονών σε MeOH

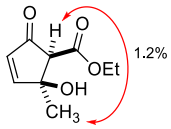
Διάλυμα του υποκατεστημένου φουρανίου (0.5 mmol) σε MeOH (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon

Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μόλις διαπιστωθεί (συνήθως σε 3 min) πραγματοποιείται προσθήκη Me_2S (145 μL, 2.0 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρωθεί η αναγωγή (συνήθως σε 30 min), προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης Et_3N (0.1-0.4 mmol), και αφήνεται υπό ανάδευση για 0.25 - 8 h στην ίδια θερμοκρασία. Το προϊόν της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (3× 8 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδει τις επιθυμητές 4-οξο-2-κυκλοπεντενόνες.

<u>Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **188**</u>



NOE (major diastereoisomer)

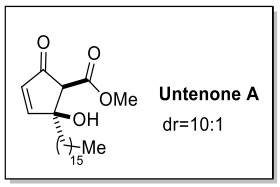


Η αντίδραση πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Γίνεται χρήση του φουρανίου **175** (84 mg, 0.5 mmol). Στην αντίδραση προστίθεται Et_3N (14 μL, 0.1 mmol) και ακολουθεί ανάδευση για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1), και αποδίδεται μίγμα δύο διαστερεομερών σε αναλογία 2:1 της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **188** (dr = 2:1, 78 mg, 85%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H for major), 7.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H for minor), 6.15 (d, *J*=5.6 Hz, 1H for minor), 6.14 (d, *J*=5.6 Hz, 1H for major), 4.24 (q, *J*=7.2, 2H for major), 4.22 (m, 2H for minor), 3.74 (s, -*OH*, 1H for major), 3.48 (s,1H for minor), 3.41 (s, 1H for major), 2.67 (s, -*OH*, 1H for minor), 1.55 (s, 3H for major), 1.52 (s, 3H for minor), 1.31 (t, *J*=7.2, 3H for major), 1.29 (t, *J*=7.2, 3H for minor) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.8 (minor), 200.0 (major), 168.4

(major), 168.2 (minor), 167.7 (major), 165.6 (minor), 132.1 (minor), 131.9 (major), 78.9 (minor), 77.2 (major), 64.4 (minor), 62.5 (major), 62.2 (major), 61.4 (minor), 27.4 (major), 24.2 (minor), 14.2 (minor), 14.1 (major) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{12}NaO_4$: 207.0628 $[M + Na]^+$; found: 207.0632.

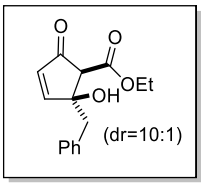
Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **189 (Untenone A)**[54a]



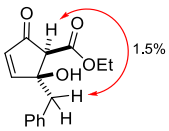
Σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία χρησιμοποιείται το φουράνιο **182** (182 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (14 μL, 0.1 mmol). Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) απομονώνεται η Untenone A (137 mg, 72%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.45-1.22 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.9, 169.1, 167.1, 132.3, 79.9, 60.8, 52.9, 40.4, 31.9, 29.7-29.3 (11C), 23.8, 22.7, 14.1 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{23}H_{40}NaO_4$: 403.2819 $[M + Na]^+$; found: 403.2814.

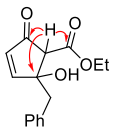
Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **190**



NOE



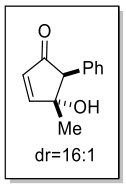
Key HMBC correlations H → C



Η αντίδραση πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **176** (122 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (14 μL, 0.1 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Ακολουθεί χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1), ώστε να αποδοθεί η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **190** (77 mg, 59%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 5H), 6.16 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H, *OH*), 3.51 (s,1H), 3.10 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.05 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.5, 168.5, 166.1, 135.1, 132.7, 130.5 (2C), 128.4 (2C), 127.2, 79.9, 62.0, 60.1, 46.3, 14.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{30}H_{32}NaO_8$: 543.1990 [2M + Na]$^+$; found: 543.1998.

<u>Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **191**[54b]</u>

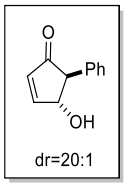


Η αντίδραση πραγματοποιείται σύμφωνα με την γενική πειρατική διαδικασία. Γίνεται χρήση του φουρανίου **173** (86 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (21 μL, 0.15 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 1h. Μετά από χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **191** (80 mg, 85%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J_1=7.5 Hz, J_2=7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.29 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.07 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.9, 165.3, 135.2, 132.3, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.4, 80.4, 65.5, 25.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{12}H_{22}NaO_2$: 211.0730 [M + Na]$^+$; found: 211.0734.

Η σχετική στερεοχημεία του προϊόντος διαπιστώθηκε συγκρίνοντας τα δεδομένα NMR με αυτά που υπάρχουν στην βιβλιογραφία.[54b]

Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **192**[49c]

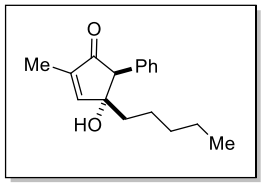


Η διαδικασία πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδιακασία. Γίνεται χρήση του φουρανίου **108** (79 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (21 μL, 0.15 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 1h. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1), ώστε να αποδοθεί η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **192** (76 mg, 87%).

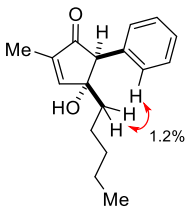
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60 (dd, J_1=5.8 Hz, J_2=2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J_1=7.4 Hz, J_2=7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.32 (dd, J_1=5.8 Hz, J_2=1.3 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.43 (d, J=2.8 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.4, 161.8, 136.7, 134.4 128.9 (2C), 128.3 (2C), 127.4, 79.0, 62.1 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{11}H_{11}O_2$: 175.0754 $[M + H]^+$; found: 175.0757.

Η σταθερά σύζευξης (J = 2.8 Hz) του υδρογόνου που συντονίζεται στα 3.43 ppm υποδεικνύει μια *trans* σχετική στερεοχημεία.[49c]

Σύνθεση της 4-υδροξυ-κυκλοπεντενόνης **193**



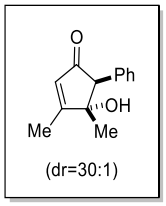
NOE



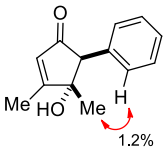
Όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδικασία, χρησιμοποιείται το φουράνιο **186** (121 mg, 0.5 mmol). Πραγματοποιείται προσθήκη Et_3N (56 μL, 0.4 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 3 h. Πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1), ώστε να αποδοθεί η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **193** (80 mg, 62%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.08 (brs, 1H, *OH*), 1.89 (s, 3H), 1.27-1.10 (m, 6H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (t, *J*=7.2 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.4, 157.6, 141.4, 135.2, 129.9 (2C), 128.4(2C), 127.2, 80.9, 66.2, 39.3, 32.0, 23.5, 22.4, 13.9, 10.2 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{17}H_{23}O_2$: 259.1693 $[M + H]^+$; found: 259.1693.

<u>Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **194**</u>



NOE

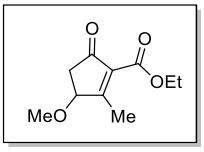


Η σχετική διαμόρφωση βρίσκεται σε συμφωνία με τις αναφερθείσες παρατηρήσεις, οι οποίες υποδεικνύουν ότι υπάρχει μεταβολή στην χημική μετατόπιση του σήματος της μεθυλομάδας. (0.98 ppm). Αυτό προκαλείται από τον αρωματικό δακτύλιο, όταν οι δύο ομάδες (Me και Ph)είναι σε *cis* διαμόρφωση.

Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **183** (93 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (35 μL, 0.25 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 2 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **194** (91 mg, 90%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.46 (brs, 1H, *OH*), 2.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.6, 178.6, 135.5, 129.8 (2C), 129.2, 128.4 (2C), 127.2, 81.3, 66.2, 24.5, 13.5 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{13}H_{14}NaO_2$: 225.0886 $[M + Na]^+$; found: 225.0894.

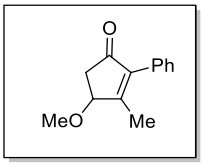
Σύνθεση της 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνης **197**



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **175** (84 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (35 μL, 0.25 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνη **197** (77 mg, 78%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.37 (m, 1H), 4.32 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (dd, J_1=18.0 Hz, J_2=6.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, J_1=18.1 Hz, J_2=2.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.9, 179.3, 162.8, 133.9, 79.3, 61.1, 57.6, 41.3, 15.7, 14.2 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{10}H_{14}NaO_4$: 221.0784 $[M + Na]^+$; found: 221.0793.

Σύνθεση της 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνης **198**

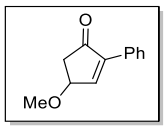


Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **173** (86 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (35 μL, 0.25 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 8 h. Με

χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) αποδίδεται η 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνη **198** (89 mg, 88%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.41 (dd, J_1=7.6 Hz, J_2=7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J_1=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (dd, J_1=18.1 Hz, J_2=6.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, J_1=18.1 Hz, J_2=2.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.2, 168.2, 141.8, 130.8, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 79.7, 57.3, 41.0, 15.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{13}H_{15}O_2$: 203.1067 $[M + H]^+$; found: 203.1075.

<u>Σύνθεση της 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνης **199**</u>



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **108** (79 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (35 μL, 0.25 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 8 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-μεθοξυ-2-κυκλοπεντενόνη **199** (77 mg, 82%).

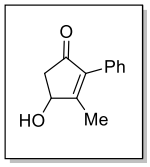
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 4.61 (dt, J_1=6.0 Hz, J_2=2.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.90 (dd, J_1=18.2 Hz, J_2=6.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, J_1=18.2 Hz, J_2=2.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.5, 154.1, 144.8, 130.5, 129.1, 128.5 (2C), 127.5 (2C), 76.1, 57.0, 42.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{12}H_{12}NaO_2$: 211.0730 $[M + Na]^+$; found: 211.0734.

Γενικό πειραματικό σύνθεσης 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών σε H_2O

Διάλυμα του υποκατεστημένου φουρανίου (0.5 mmol) σε MeOH (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon

Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης ελέγχεται με tlc. Μόλις διαπιστωθεί (συνήθως σε 3 min), η MeOH απομακρύνεται υπό κενό. Πραγματοποιείται διαλυτοποίηση του εναπομείνοντος σε 10 ml H_2O (ή 9:1 H_2O:THF για το παράγωγο του φουρανίου **173**) και προσθήκη Me_2S (145 μL, 2.0 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρωθεί η αναγωγή (έλεγχος με TLC), προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης Et_3N (50 mM) και αφήνεται υπό ανάδευση για 2-12 h στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστίθεται NaCl (500 mg) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (3×8 mL) Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδει τις επιθυμητές 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες.

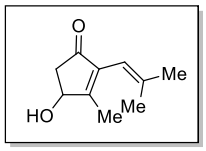
<u>Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **200**</u>



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **173** (83 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (70 μL, 0.5 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **200** (66 mg, 70%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.42 (dd, J_1=7.4 Hz, J_2=7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.93 (dd, J_1=18.4 Hz, J_2=6.3 Hz, 1H), 2.46 (dd, J_1=18.4 Hz, J_2=2.2 Hz, 1H), 2.21 (S, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.5, 169.6, 141.2, 130.8, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 71.5, 44.7, 14.6 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{12}H_{12}NaO_2$: 211.0730 $[M + Na]^+$; found: 211.0730.

Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **201**



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **185** (75 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται Et_3N (70 μL, 0.5 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **201** (58 mg, 70%).

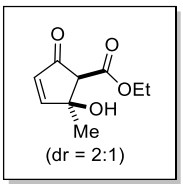
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.63 (s, 1H), 4.76 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, J_1=18.4 Hz, J_2=6.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J_1=18.4 Hz, J_2=2.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.7, 169.0, 140.9, 139.9, 113.9, 71.5, 44.6, 25.9, 20.5, 14.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{10}H_{15}O_2$: 167.1067 $[M + H]^+$; found: 167.1070.

Γενικό πειραματικό σύνθεσης 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενονών σε H_2O χωρίς την χρήση αναγωγικού (Me_2S)

Διάλυμα του υποκατεστημένου φουρανίου (0.5 mmol) σε MeOH (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται με παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης διαπιστώνεται με TLC. Μόλις διαπιστωθεί (συνήθως σε 3 min), η MeOH απομακρύνεται υπό κενό. Το παραγόμενο υδροϋπεροξείδιο διαλύεται σε 10 ml H_2O (ή 12 ml, 11:1 H_2O:THF για τα παράγωγα των φουρανίων **108**, **173**, **176**) και ακολουθεί προσθήκη καταλυτικής ποσότητας PTSA (0.01-0.2 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται για 1-12 h στην ίδια θερμοκρασία, μέχρι να σχηματιστεί το ενδιάμεσο ενδοϋπεροξείδιο τύπου **204** (Σχήμα 2.20). Η αντίδραση ελέγχεται με TLC ή NMR. Στην συνέχεια πραγματοποιείται προσθήκη $NaHCO_3$ (0.1-0.3 mmol), για τον σχηματισμό των ενώσεων **188** και **190**). Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min-12 h.

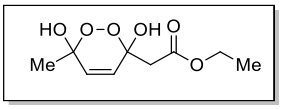
Στην περίπτωση της σύνθεσης των ενώσεων **192** και **205**, αφού προστεθεί το PTSA, το διάλυμα θερμαίνεται στους 45 °C για 12 h. Το πέρας των αντιδράσεων διαπιστώνεται με TLC. Ακολουθεί προσθήκη NaCl (100 mg) και εκχυλίσεις του υδατικού διαλύματος με CH_2Cl_2 (3× 8 mL). Χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc) αποδίδει τις επιθυμητές 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνες.

Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **188**



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **175** (84 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (2 mg, 0.01 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Επίσης μετά τον σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204,** προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης $NaHCO_3$ (8 mg, 0.1 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για 15 min στην ίδια θερμοκρασία. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **188** (dr = 2:1, 72 mg, 78%).

Σύνθεση του εδιάμεσου ενδοϋπεροξειδίου **τύπου 204**

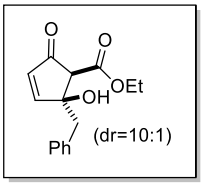


Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **175** (84 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (2 mg, 0.01 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Όταν σχηματιστεί το ενδοϋπεροξείδιο τύπου **204**, πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με EtOAc (2× 10 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα υφίσταται χρωματογραφικό καθαρισμό

(silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1) ώστε να αποδώσει μίγμα των διαστερεομερών ενδοϋπεροξειδίων σε αναλογία 1.6:1.

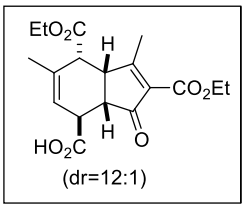
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.29 (brs, 1H, *OH* for minor), 6.09 (d, *J*=10.0 Hz, 1H for major), 5.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H for minor), 5.87 (d, *J*=10.0 Hz, 1H for major plus 1H for minor), 4.30 (brs, 1H, *OH* for major), 4.27 (brs, 1H, *OH* for major), 4.23 (q, *J*=7.2, 2H for minor), 4.17 (q, *J*=7.2, 2H for major), 3.71 (brs, 1H, *OH* for minor), 3.12 (d, *J*=16.1 Hz, 1H for minor), 2.82 (d, *J*=16.6 Hz, 1H for major), 2.77 (d, *J*=16.6 Hz, 1H for major), 2.63 (d, *J*=16.1 Hz, 1H for minor), 1.48 (s, 3H for major), 1.44 (s, 3H for minor), 1.30 (t, *J*=7.2, 3H for minor), 1.27 (t, *J*=7.2, 3H for major) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.6 (minor), 169.5 (major), 131.9 (minor), 131.8 (major), 128.8 (minor), 125.9 (major), 97.5 (minor), 96.5 (minor), 95.3 (major), 94.7 (major), 61.6 (minor), 61.4 (major), 40.6 (major), 38.4 (minor), 22.9 (minor), 22.4 (major), 14.0 (major plus minor) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{14}NaO_6$: 241.0683 $[M + Na]^+$; found: 241.0685.

<u>Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **190**</u>



Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **176** (122 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (38 mg, 0.2 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 h. Μετά τον σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204,** προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης $NaHCO_3$ (25 mg, 0.3 mmol) και ακολουθεί ανάδευση για 15 min στην ίδια θερμοκρασία. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **190** (91 mg, 70%).

Σύνθεση του αναλόγου της Manzamenone A-**205**[54a]

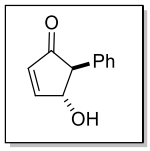


Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική 0πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **175** (84 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (10 mg, 0.05 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση στους 45 ^{o}C για 12 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, EtOAc) αποδίδεται η ένωση **205** (46 mg, 55%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.17 (s, 1H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.01 (qd, J_1=7.2 Hz, J_2=2.6 Hz, 2H), 3.56 (dt, J_1=8.4 Hz, J_2=2.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J_1=7.9 Hz, J_2=6.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J_1=8.4 Hz, J_2=7.9, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (dq, J_1=2.5 Hz, J_2=1.7 Hz, 3H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 207.4, 184.4, 172.8, 169.4, 162.1, 132.9, 132.7, 123.6, 61.5, 61.2, 46.9, 46.2, 46.0, 41.1, 22.9, 17.7, 14.2, 13.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{22}NaO_7$: 373.1258 $[M + Na]^+$; found: 373.1247.

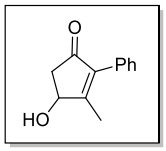
Η σχετική στερεοχημεία του προϊόντος διαπιστώθηκε, συγκρίνοντας τα δεδομένα NMR με αυτά που υπάρχουν στην βιβλιογραφία.[54a]

Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **192**



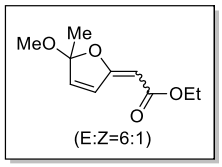
Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **108** (79 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (19 mg, 0.1 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στους 45 °C για 12 h. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 4:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **192**, ως μοναδικό διαστερεομερές (63 mg, 72%).

Σύνθεση της 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνης **200**

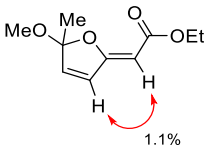


Η αντίδραση πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στην παραπάνω γενική πειραματική διαδικασία. Χρησιμοποιείται το φουράνιο **173** (83 mg, 0.5 mmol). Προστίθεται PTSA (10 mg, 0.05 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Μετά τον σχηματισμό του ενδοϋπεροξειδίου τύπου **204**, προστίθεται τμηματικά στο μίγμα της αντίδρασης Et_3N (34 μL κάθε 15 min, συνολικά 170 μL, 1.25 mmol) και αναδεύεται για 4 h στην ίδια θερμοκρασία. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 3:1) αποδίδεται η 4-υδροξυ-2-κυκλοπεντενόνη **200** (61 mg, 65%).

Σύνθεση της ένωσης **202**

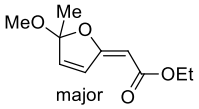


NOE (minor diastereomer)

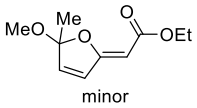


Διάλυμα του φουρανίου **175** (84 mg, 0.5 mmol) σε MeOH (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης διαπιστώνεται με TLC. Μόλις διαπιστωθεί (σε 3 min), πραγματοποιείται προσθήκη PTSA (19 mg, 0.1 mmol) ακολουθούμενη από ανάδευση για 12 h στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (8 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με

Et_2O (3× 8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1 → 5:1) διαχωρίζονται τα δύο γεωμετρικά ισομερή της ένωσης **202** και απομονώνονται τελικά 59 mg (60%) της E- **202** και 10 mg (10%) της Z-**202**.



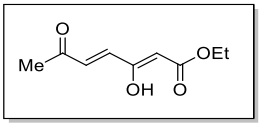
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (dd, J_1=5.8 Hz, J_2=0.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J_1=5.8 Hz, J_2=1.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J_1=1.7 Hz, J_2=0.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.9, 167.7, 140.9, 126.8, 114.2, 90.9, 59.7, 50.9, 24.1, 14.4 ppm.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.37 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.7, 165.6, 140.1, 128.9, 117.1, 90.6, 59.6, 51.0, 24.3, 14.4 ppm.

HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{10}H_{14}NaO_4$: 221.0784 $[M + Na]^+$; found: 221.0791.

<u>Σύνθεση της ένωσης **203**</u>



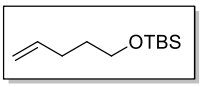
Διάλυμα του φουρανίου **175** (0.5 mmol) σε MeOH (5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης διαπιστώνεται με TLC. Μόλις διαπιστωθεί (σε 3 min), το διάλυμα συμπυκνώνεται και διαλυτοποιείται ξανά σε H_2O (10 ml). Πραγματοποιείται προσθήκη Me_2S (145 μL, 2.0 mmol). Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά από 1 h προστίθεται PTSA (19 mg, 0.1 mmol) και αναδεύεται για 12 h στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et_2O (3×8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με

χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1) αποδίδεται η ένωση **203** (69 mg, 75%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.68 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.5, 171.9, 166.2, 135.2, 132.3, 97.2, 60.8, 28.7, 14.1 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{24}NaO_8$: 391.1364 $[2M + Na]^+$; found: 391.1367.

4.4 Αναλυτική πειραματική διαδικασία του Κεφαλαίου 3

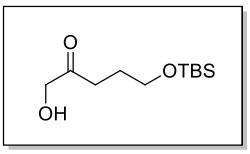
Σύνθεση του σιλυλο-αιθέρα **214**.



Σε διάλυμα της 4-πεντεν-1-όλης **213** (595 μL, 5.8 mmol) σε άνυδρο DMF (5 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (790 mg, 11.6 mmol), TBSCl (957 mg, 6.4 mmol) και καταλυτική ποσότητα DMAP (35 mg, 0.3 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 3 h ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (4 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και H_2O (3 x 15 mL), ενώ η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether) προκύπτει η προστατευμένη αλκοόλη **214** (1.1 g, 95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.82 (m, 1H), 5.01 (dq, J_1=17.0 Hz, J_2 =1.7 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.62 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.5, 114.5, 62.5, 32.0, 30.0, 25.9 (3C), 18.3, -5.3 (2C) ppm.

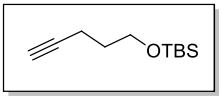
Σύνθεση της α-υδροξυκετόνης **215**.



Σε φιάλη που περιέχει το αλκένιο **214** (565 mg, 2.8 mmol) προστίθεται μίγμα διαλυτών $(Me)_2CO$ (23 mL), AcOH (1 mL) και H_2O (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται διάλυμα $KMnO_4$ (711 mg, 4.5 mmol) σε $(Me)_2CO$ (9 mL) και H_2O (3 mL) στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 45 min και κατόπιν προστίθεται στάγδην EtOH (2 mL). Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης φιλτράρεται σε celite και εκχυλίζεται με EtOAc (40 mL) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1→1:1) αποδίδεται η υδροξυκετόνη **215** (540 mg, 83%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.26 (s, 2H), 3.63 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.50 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 209.7, 68.1, 61.9, 35.0, 26.7, 25.9 (3C), 18.3, -5.4 (2C) ppm.

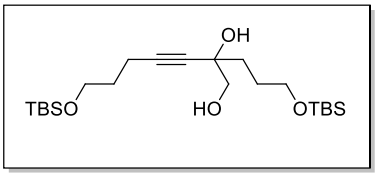
Σύνθεση του σιλυλο-αιθέρα **217**.



Σε διάλυμα της 4-πεντυν-1-όλης **216** (550 μL, 5.9 mmol) σε άνυδρο DMF (5 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (803 mg, 11.8 mmol), TBSCl (974 mg, 6.5 mmol) και καταλυτική ποσότητα DMAP (35 mg, 0.3 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 3 h ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (4 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και H_2O (3 x 15 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether) προκύπτει η προστατευμένη αλκοόλη **217** (1.12 g, 95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.69 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.27 (td, J_1=7.0 Hz, J_2=2.6 Hz, 2H), 1.92 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 84.2, 68.2, 61.4, 31.5, 25.9 (3C), 18.3, 14.8, -5.4 (2C) ppm.

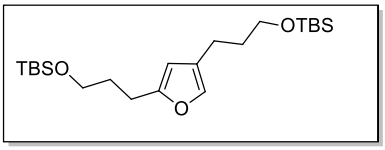
Σύνθεση της διόλης **218**.



Σε διάλυμα του αλκυνίου **217** (598 mg, 3.0 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (2.0 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 3.2 mmol), στους -78 ºC. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία υπό ανάδευση για 30 min και στη συνέχεια θερμαίνεται στους -30 ºC για επιπλέον 30 min. Το μίγμα ψύχεται στους -78 ºC και προστίθεται στάγδην διάλυμα της υδροξυκετόνης **215** (350 mg, 1.5 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h στους -78 ºC και κατόπιν θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (5 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με $MgSO_4$ και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1→1:1) αποδίδεται η επιθυμητή διόλη **218** (388 mg, 60%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.73 (m, 1H), 3.66 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.61 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.28 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.65 (m, 6H) 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.07 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 84.2, 68.2 (2C), 65.8, 61.4 (2C), 31.5 (2C), 25.9 (6C), 18.3 (2C), 14.8 (2C), -5.4 (4C) ppm.

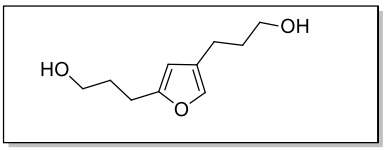
Σύνθεση του φουρανίου **219**.



Σε φιάλη που περιέχει άνυδρο THF (5 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, τοποθετούνται Au[P(*t*-Bu)$_2$(o-biphenyl)Cl (5.7 mg, 0.012 mmol), AgOTf (3.0 mg, 0.012 mmol), και ενεργοποιημένα 4Å molecular sieves (50 mg). Η φιάλη καλύπτεται με αλουμινόχαρτο και το εναιώρημα ψύχεται στους 0 ^{o}C για 10 min. Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος της διόλης **218** (250 mg, 0.58 mmol) σε άνυδρο THF (1.5 mL). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν φιλτράρεται από ένα λεπτό στρώμα silica και εκπλένεται με Et_2O (50 mL). Στη συνέχεια το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1) ώστε να προκύψει το φουράνιο **219** (160 mg, 67%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.06 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.64 (q, *J*=6.5 Hz, 4H), 2.64 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.42 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.91 (s, 18H) 0.05 (s, 12H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.1, 136.9, 125.4, 106.5, 62.5, 62.3, 33.0, 31.0, 25.9 (6C), 24.5, 21.2, 18.3 (2C), -5.3 (4C) ppm.

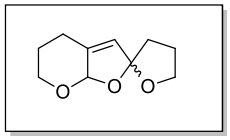
Σύνθεση της διόλης **207**



Σε διάλυμα της δι-TBS προστατευμένης αλκοόλης **219** (160 mg, 0.39 mmol) σε THF (3 mL) προστίθεται αργά το TBAF (860 μL, διαλύματος 1.0 M σε THF, 0.86 mmol) στους 0 ^{o}C και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 5 h. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAC (3 x 3 mL) και H_2O (3 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, EtOAc) αποδίδεται η διόλη **207** (60 mg, 84%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.08 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.66 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*=6.3 Hz, 2H),2.67 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.73 (brs, 2OH) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.8, 137.1, 125.1, 106.6, 62.3, 62.0, 32.7, 30.9, 24.4, 21.2 ppm.

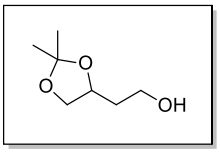
<u>Σύνθεση του [6,5,5]-συμπυκνωμένου-σπειροκεταλικού σκελετού **212**</u>



Διάλυμα του φουρανίου **207** (20 mg, 0.1 mmol) σε CH_2Cl_2 (3 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα (10^{-4} M) rose Bengal, ως φωτοευαισθητοποιητή, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα. Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και αφήνεται να διέλθει από αυτό οξυγόνο με την μορφή φυσαλίδων. Ακολουθεί ακτινοβόληση του με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Το πέρας της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μόλις διαπιστωθεί (σε 6 min) πραγματοποιείται προσθήκη Me_2S (50 μL, 0.7 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h, σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθεται καταλυτική ποσότητα PTSA (4 mg, 0.021 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 5 min στην ίδια θερμοκρασία. Το προϊόν της αντίδρασης εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (3 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Χρωματογραφικός καθαρισμός του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) αποδίδει τον επιθυμητό [6,5,5]-συμπυκνωμένο-σπειροκεταλικό σκελετό **212**, ως μίγμα δύο διαστερεομερών σε αναλογία 1:1 (10 mg, 55%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of 2 diastereoisomers): δ = 5.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.15 (td, J_1=8.2 Hz, J_2=4.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.76 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, mixture of 2 diastereoisomers): δ = 143.0, 142.7, 121.6, 121.4, 119.4, 118.7, 104.5 (2C), 68.6, 68.4, 64.7, 64.6, 36.7, 36.3, 27.6, 27.3, 25.2, 24.9, 24.7, 24.6 ppm.

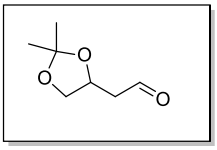
Σύνθεση της αλκοόλης **232**



Σε διάλυμα της 1,2,4-βουτανοτριόλης **231** (1.0 g, 9.4 mmol) σε $(Me)_2CO$ (15 mL) προστίθεται PTSA (95 mg, 0.5 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 4 h στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστίθεται $NaHCO_3$ (42 mg, 0.5 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για 5 min ακόμη. Το διάλυμα της αντίδρασης φιλτράρεται από λεπτό στρώμα celite, εκπλένεται με EtOAc και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, EtOAc) προκύπτει η αλκοόλη **232** (1.09 g, 79%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.27 (m, 1H), 4.09 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=6.0 Hz, 1H), 3.80 (td, J_1=11.5 Hz, J_2=1.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J=7.8 Hz, 1H), 1.83 (q, J=5.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 109.1, 75.2, 69.4, 60.6, 35.6, 26.9, 25.7 ppm.

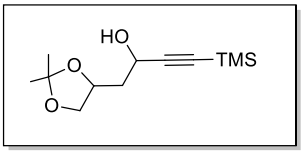
Σύνθεση της αλδεΰδης **233**



Σε διάλυμα του $(COCl)_2$ (356 μL, 4.1 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (15 mL) προστίθεται άνυδρο DMSO (632 μL, 8.9 mmol) στους -78 ºC. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 min και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα της αλκοόλης **232** (500 mg, 3.4 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (5 mL). Μετά από 20 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην Et_3N (2.56 mL, 18.5 mmol). Το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, μέσα σε διάστημα 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 (20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (3 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Αποδίδεται η επιθυμητή αλδεΰδη **233** (318 mg, 65%). Η αλδεΰδη χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό, διότι είναι ασταθής στις όξινες συνθήκες της silica.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.80 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.18 (dd, J_1=8.3 Hz, J_2=6.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J_1=8.3 Hz, J_2=6.8 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J_1=17.0 Hz, J_2=6.5 Hz, J_3=1.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J_1=17.0 Hz, J_2=6.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.0, 109.2, 70.6, 69.1, 47.8, 26.8, 25.4 ppm.

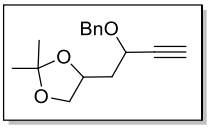
Σύνθεση της ένωσης **235**



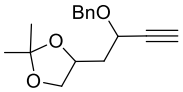
Σε διάλυμα του αιθυνυλο-τριμεθυλο-σιλανίου **234** (667 μL, 4.8 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (3.0 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 4.8 mmol) στους -78 ºC. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους -30 ºC για 30 min και στην συνέχεια ψύχεται -78 ºC, οπότε και προστίθεται στάγδην διάλυμα της αλδεΰδης **233** (318 mg, 2.2 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL). Το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου σε διάστημα 1.5 h. Στην συνέχεια εκχυλίζεται με EtOAc (15 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (10 mL). Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1) προκύπτει η ένωση **235** ως μίγμα δύο διαστερεοισομερών σε αναλογία 1.7:1 (272 mg, 51%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of 2 diastereoisomers): δ = 4.59 (m, 1H major + 1 minor), 4.48 (m, 1H minor), 4.28 (m, 1H major), 4.11 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=6.0 Hz, 1H major + 1H minor), 3.62 (m, 1H major +1H minor), 2.00 (m, 1H major + 1H minor), 1.91 (m, 1H major + 1H minor), 1.42 (s, 3H major + 3H minor), 1.37 (s, 3H minor), 1.36 (s, 3H major), 0.17 (s, 9H major + 9H minor) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 109.2 (major + minor), 105.6 (major + minor), 89.8 (major + minor), 74.2 (minor), 73.1 (major), 69.5 (major), 64.9 (minor), 61.3 (major), 60.6 (minor), 41.3 (major), 40.3 (minor), 26.9 (minor), 26.8 (major), 25.7 (major), 25.6 (minor), -0.17 (3C, major), -0.20 (2C, minor) ppm.

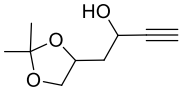
Σύνθεση του βενζυλο-αιθέρα **230**



Σε διάλυμα NaH (40 mg, 1.65 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα της αλκοόλης **235** (272 mg, 1.12 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL) στους 0 ºC. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται $(Bu)_4NI$ (4.4 mg, 0.012 mmol) στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0 ºC, προστίθεται BnBr (140 μL, 1.18 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h ακόμη. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (2 x 10 mL) και H_2O (10 mL) και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1→5:1) αποδίδεται ως κύριο προϊόν η αλκοόλη **236**, ως μίγμα 2 διαστερομερών σε αναλογία 1.3:1 (121 mg, 63%) και ως δευτερεύων προϊόν η επιθυμητή ένωση **230**, ως μίγμα 2 διαστερεομερών σε αναλογία 1.6:1 (60 mg, 20%).



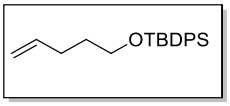
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of 2 diastereoisomers): δ = 7.35 - 7.28 (m, 5H major + 5H minor), 4.82 (d, *J*=11.5 Hz, 1H minor), 4.81 (d, *J*=11.5 Hz, 1H major), 4.50 (d, *J*=11.5 Hz, 1H minor), 4.49 (d, *J*=11.5 Hz, 1H major), 4.35 (m, 1H major), 4.28 (m, 1H major + 2H minor), 4.07 (m, 1H major + 1H minor), 3.59 (m, 1H major +1H minor), 2.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H major), 2.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H minor), 2.20 - 1.90 (m, 2H major + 2H minor), 1.39 (s, 3H minor + 3H major), 1.36 (s, 3H major), 1.35 (s, 3H minor) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, major): δ = 137.5, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 108.6, 81.8, 74.8, 72.8, 70.7, 69.4, 66.0, 39.4, 26.9, 25.7 ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, minor): δ = 137.6, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 108.5, 82.4, 74.0, 72.6, 70.8, 69.6, 65.5, 40.2, 26.9, 25.7 ppm.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mixture of 2 diastereoisomers): δ = 4.57 (m, 1H major + 1H minor), 4.48 (m, 1H minor), 4.28 (m, 1H major), 4.09 (dd, J_1=8.0 Hz, J_2=6.3 Hz, 1H major + 1H minor), 3.60 (m, 1H major + 1H minor), 2.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H major + 1H minor), 2.01 (m, 1H major + 1H minor), 1.89 (m, 1H major + 1H minor),

1.40 (s, 3H major + 3H minor), 1.35 (s, 3H minor), 1.34 (s, 3H, major) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, major): δ = 109.2, 84.0, 73.2, 73.1, 69.3, 60.5, 41.1, 26.8, 25.6 ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, minor): δ = 109.3, 84.1, 73.9, 73.0, 69.2, 59.9, 40.3, 26.9, 25.6 ppm.

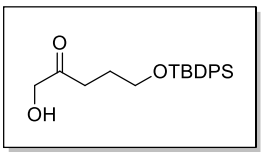
Σύνθεση του σιλυλο-αιθέρα **244**.



Σε διάλυμα της 4-πεντεν-1-όλης **213** (595 μL, 5.8 mmol) σε άνυδρο DMF (5 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (790 mg, 11.6 mmol), TBDPSCl (1.7 mL, 6.4 mmol) και καταλυτική ποσότητα DMAP (35 mg, 0.3 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 3 h ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (4 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και H_2O (3 x 15 mL), ενώ η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, petroleum ether) προκύπτει ο σιλυλο-αιθέρας **244** (1.76 g, 93%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 5.79 (m, 1H), 5.00 (dq, J_1=17.0 Hz, J_2 =2.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), ppm.

Σύνθεση της υδροξυκετόνης **242**.

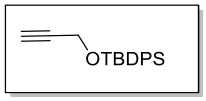


Σε φιάλη που περιέχει το αλκένιο **244** (1.76 g, 5.4 mmol) προστίθεται μίγμα διαλυτών $(Me)_2CO$ (44 mL), AcOH (1.7 mL) και H_2O (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται διάλυμα $KMnO_4$ (1.46 g, 9.2 mmol) σε $(Me)_2CO$ (12 mL) και H_2O (4 mL) στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 45 min. Στη συνέχεια προστίθεται αργά EtOH (20 mL) και το μίγμα

της αντίδρασης φιλτράρεται σε celite. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (100 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (25 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1) αποδίδεται η υδροξυκετόνη **242** (1.68 g, 87%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.25 (s, 2H), 3.69 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.05 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 209.6, 135.4 (4C), 133.5 (2C), 129.7 (2C), 127.6 (4C), 68.0, 62.7, 34.8, 26.8 (3C), 26.3, 19.1 ppm.

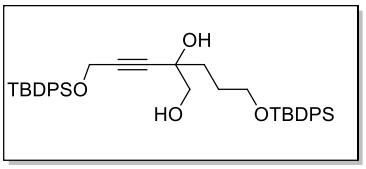
Σύνθεση του σιλυλο-αιθέρα **243**.



Σε διάλυμα της προπαργυλικής αλκοόλης **245** (600 mg, 10.7 mmol) σε άνυδρο DMF (7 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (1.46 g, 21.4 mmol), TBDPSCl (3.0 mL, 11.8 mmol) και καταλυτική ποσότητα DMAP (70 mg, 0.6 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 3 h ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (7 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 h. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (20 mL) και H_2O (2 x 20 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, petroleum ether) προκύπτει η προστατευμένη αλκοόλη **243** (3.0 g, 95%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.77 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 4.36 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 2.42 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.6 (4C), 132.9 (2C), 129.8 (2C), 127.7 (4C), 82.0, 73.1, 52.4, 26.6 (3C), 19.1 ppm.

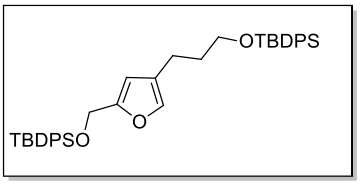
Σύνθεση της διόλης **241**



Σε διάλυμα του αλκυνίου **243** (2.77 g, 9.4 mmol) σε άνυδρο THF (30 mL) προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (5.9 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 9.4 mmol), στους -78 ºC. Το μίγμα αφήνεται στην ίδια θερμοκρασία υπό ανάδευση για 30 min και κατόπιν θερμαίνεται στους -30 ºC για επιπλέον 30 min. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους -78 ºC και προστίθεται αργά διάλυμα της υδροξυκετόνης **242** (1.68 g, 4.7 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h στους -78 ºC και κατόπιν θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (50 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (25 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με $MgSO_4$ και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1→5:1) αποδίδεται η επιθυμητή διόλη **241** (812 mg, 27%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76 (m, 8H), 7.44 (m, 12H), 4.46 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.12 (s, 18H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.5 (8C), 133.5, 133.3, 133.2, 133.0, 129.8 (2C), 129.6 (2C), 127.7 (4C), 127.6 (4C), 85.7, 83.7, 71.2, 69.6, 64.2, 52.6, 34.9, 27.2, 26.7 (3C), 26.6 (3C), 19.1, 19.0 ppm.

Σύνθεση του φουρανίου **240**



Σε διάλυμα της διόλης **241** (443 mg, 0.68 mmol) σε Hexane (5 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται $AgNO_3$ (85 mg, 0.5 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν φιλτράρεται από ένα λεπτό στρώμα celite και εκπλένεται με EtOAc. Η οργανική φάση συμπυκνώνεται υπό κενό και το

υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1→10:1) ώστε να προκύψει το φουράνιο **240** (340 mg, 79%)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72 (m, 8H), 7.42 (m, 12H), 7.12 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.73 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.1 (s, 18H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.9, 138.3, 135.6 (4C), 135.5 (4C), 133.9 (2C), 133.4 (2C), 129.6 (2C), 129.5 (2C), 127.6 (8C), 125.2, 108.9, 63.0, 59.0, 32.7, 26.8 (3C), 26.7 (3C), 21.1, 19.2 (2C) ppm.

Βιβλιογραφία

1. (a) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879-3880; (b) Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W.; Higgins, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 975-981.
2. Schenčk, G. O. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 579-599.
3. Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825-1852.
4. Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*. Acad. Press: 1979.
5. Bunnelle, W. H. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 335-362.
6. Clennan, E. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1343-1382.
7. Meyers, A. I.; Harre, M.; Garland, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1146-1148.
8. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416.
9. (a) Jida, M.; Deprez-Poulain, R.; Malaquin, S.; Roussel, P.; Agbossou-Niedercorn, F.; Deprez, B.; Laconde, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 961-964; (b) Deprez-Poulain, R.; Willand, N.; Boutillon, C.; Nowogrocki, G.; Azaroual, N.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5287-5290; (c) Soueidan, M.; Jida, M.; Bousquet, T.; Niedercorn, F. A.; Pelinski, L. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 991-993.
10. Penhoat, M.; Leleu, S.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8385-8389.
11. Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707-721.
12. Cayley, A. N.; Cox, R. J.; Ménard-Moyon, C.; Schmidt, J. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6556-6560.
13. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bryans, J. S.; Lloyd, M. D.; Sewell, T. J.; Schofield, C. J.; Baggaley, K. H.; Cassels, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7011-7020.
14. Ascic, E.; Jensen, J. F.; Nielsen, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5188-5191.
15. Comesse, S.; Martel, A.; Daïch, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4004-4007.
16. Dekeukeleire, S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1644-1649.
17. Medimagh, R.; Marque, S.; Prim, D.; Marrot, J.; Chatti, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1817-1820.
18. (a) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843-9873; (b) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503-9569.
19. Meyers, A. I.; Lefker, B. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5663-5676.

20. P. Arrington, M.; I. Meyers, A. *Chem. Commun.* **1999**, 1371-1372.
21. Snyder, L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7507-7515.
22. Fray, A. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3362-3374.
23. Meyers, A. I.; Tschantz, M. A.; Brengel, G. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4359-4362.
24. Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3814-3819.
25. Groaning, M. D.; Brengel, G. P.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2635-2642.
26. I. Meyers, A.; P. Brengel, G. *Chem. Commun.* **1997**, 1-8.
27. Meyers, A. I.; Andres, C. J.; Resek, J. E.; Woodall, C. C.; McLaughlin, M. A.; Lee, P. H.; Price, D. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8931-8952.
28. (a) Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601-604; (b) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2374-2377; (c) Vassilikogiannakis, G.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Montagnon, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 259-261; (d) Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039; (e) Tofi, M.; Koltsida, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 313-316; (f) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465-5468; (g) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001-1011.
29. Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656-1662.
30. Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624-4627.
31. Wedler, C.; Schick, H.; Scharfenberg-Pfeiffer, D.; Reck, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 29-32.
32. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868-8871.
33. (a) Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5339-5358; (b) Singh, G.; Meyer, A.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *79*, 452-458; (c) Ulbrich, K.; Kreitmeier, P.; Vilaivan, T.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4202-4206; (d) Jose, A.; Seetha Lakshmi, K. C.; Suresh, E.; Nair, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1858-1861; (e) Kumar, B. S.; Mishra, G. P.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2845-2848; (f) Ahmar, M.; Thomé, S.; Cazes, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**,

7093-7105; (g) Brasholz, M.; Dugovič, B.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **2010**, 3855-3864.

34. (a) Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337; (b) Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564; (c) Bindra, J. S.; Bindra, R. *Prostaglandin synthesis*. Academic Press: **1977**; (d) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*. Wiley: **1996**.
35. von Euler, U. S. *J. Phys: London* **1936**, *88*, 213-234.
36. Bergstrom, S.; Sjovall, J. *J. Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1086-1086.
37. (a) Kikuchi, H.; Tsukitani, Y.; Iguchi, K.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5171-5174; (b) Watanabe, K.; Sekine, M.; Takahashi, H.; Iguchi, K. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1421-1425; (c) Iwashima, M.; Terada, I.; Okamoto, K.; Iguchi, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2977-2981.
38. Mu, S.-Z.; Li, C.-S.; He, H.-P.; Di, Y.-T.; Wang, Y.; Wang, Y.-H.; Zhang, Z.; Lü, Y.; Zhang, L.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1628-1631.
39. King, S. M.; Calandra, N. A.; Herzon, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3642-3645.
40. Cheng, P.; Ma, Y.-b.; Yao, S.-y.; Zhang, Q.; Wang, E.-j.; Yan, M.-h.; Zhang, X.-m.; Zhang, F.-x.; Chen, J.-j. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5316-5320.
41. Tomita, M.; Okamoto, Y.; Kikuchi, T.; Osaki, K.; Nishikawa, M.; Kamiya, K.; Sasaki, Y.; Matoba, K.; Goto, K. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2421-2424.
42. (a) Shimoma, F.; Kusaka, H.; Azami, H.; Wada, K.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Ando, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3758-3763; (b) Wu, Q.-X.; Shi, Y.-P.; Yang, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2313-2316; (c) Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Zhang, H.-J.; Tamez, P. A.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 325-329; (d) Zhang, H.-J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8587-8591; (e) Zhang, H.-J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 141-148; (f) Beil, W.; Göres, M.; Nerenz, F.; Winterfeldt, E. *J. prakt. Chem.* **1999**, *341*, 384-390.
43. (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Hamaguchi, H.; Nakamura, K. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1249-1252; (b) Pinot, E.; Guy, A.; Guyon, A.-L.; Rossi, J.-C.; Durand, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1893-1895; (c) Caddick, S.; Khan, S.; Frost, L. M.; Smith, N. J.; Cheung, S.; Pairaudeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953-

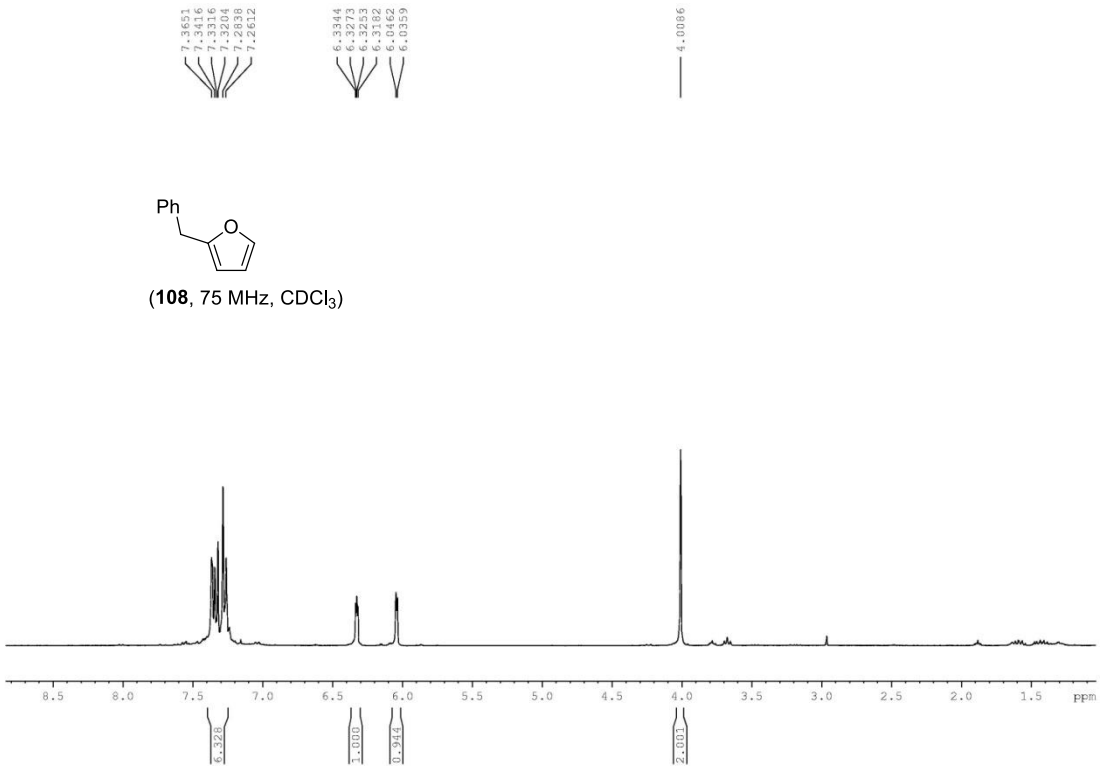
8958; (d) Adembri, G.; Giorgi, G.; Lampariello, R. L.; Paoli, M. L.; Sega, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2649-2656; (e) Al-Busafi, S.; Drew, M. G. B.; Sanders, T.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (12), 1647-1650; (f) Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, *1994*, 867-889.

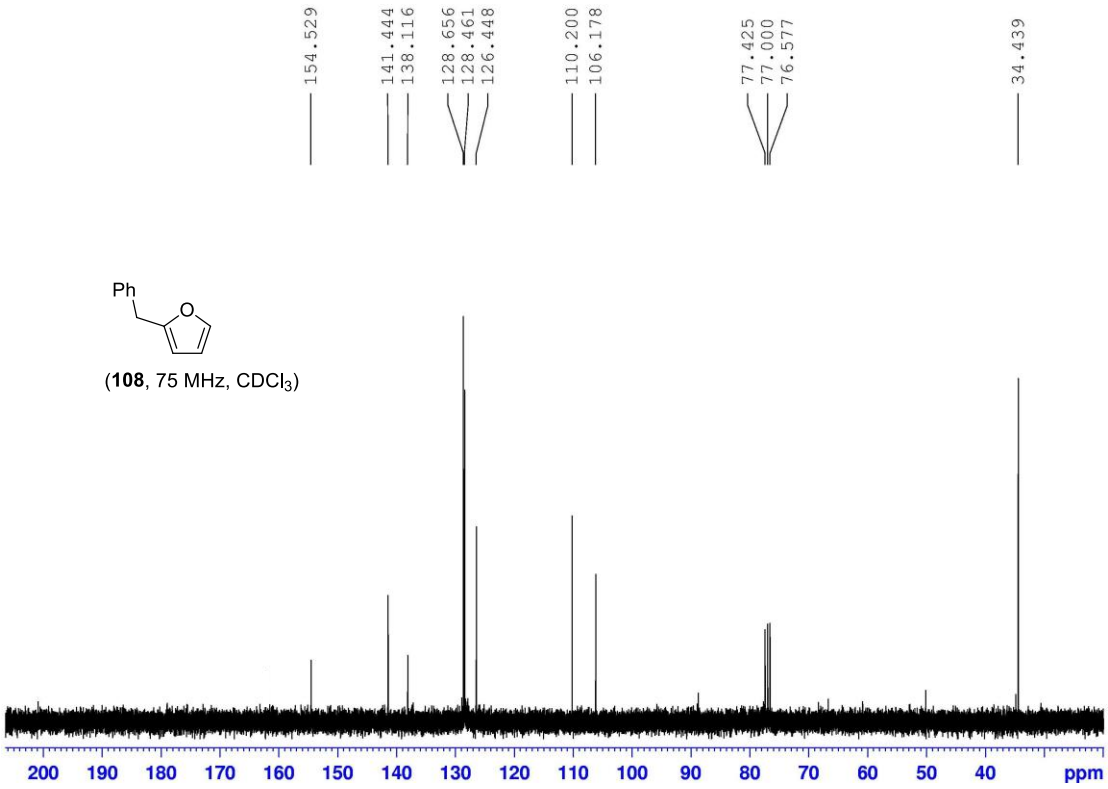
44. (a) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 5899-5907; (b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039-2042.
45. Kao, T.-C.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7325-7327.
46. Corey, E. J.; Mehrotra, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3384-3384.
47. Mulzer, J.; Giester, G.; Gilbert, M. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1560-1579.
48. (a) Mucha, B.; Martin, H.; Hoffmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4489-4492; (b) Kolb, H. C.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5127-5144.
49. (a) Fisher, D.; Palmer, L. I.; Cook, J. E.; Davis, J. E.; Read de Alaniz, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4105-4110; (b) Piancatelli, G. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1735-1744; (c) Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3555-3558.
50. Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **1992,** *57*, 6817-6820.
51. Huddar, S. N.; Deshmukh, S. S.; Akamanchi, K. G. *Arkivoc* **2011**, 67-75.
52. Ishibashi, M.; Takeuchi, S.; Kobayashi, J. i. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3749-3750.
53. Al-Busafi, S.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3467-3470.
54. (a) Al-Busafi, S.; Doncaster, J. R.; Drew, M. G. B.; Regan, A. C.; Whitehead, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 476-484; (b) D'Auria, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 185-194.
55. (a) Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3396-3401; (b) Compagnone, R. S.; Piña, I. C.; Rangel, H. R.; Dagger, F.; Suárez, A. I.; Venkata Rami Reddy, M.; John Faulkner, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3057-3068; (c) Capon, R. J.; Singh, S.; Ali, S.; Sotheeswaran, S. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 18-20.
56. Tsukamoto, S.; Takeuchi, S.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5255-5260.
57. Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8787-8789.

58. Tan, S.-J.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3830-3838.

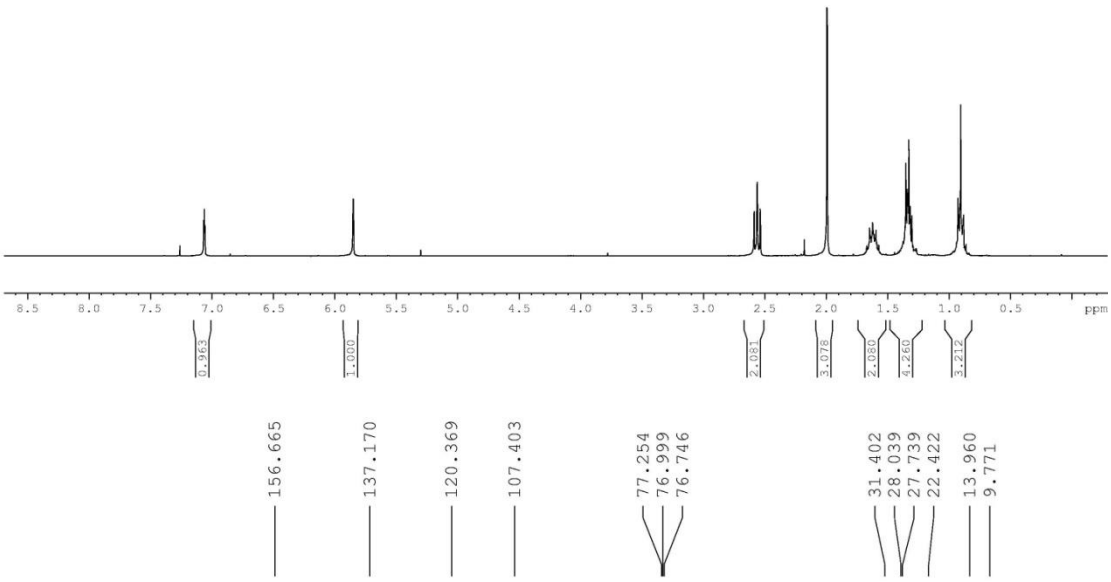
59. Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, M. E., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7007-7014.

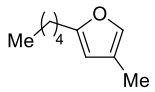
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR και NOE (Κεφάλαιο 1)



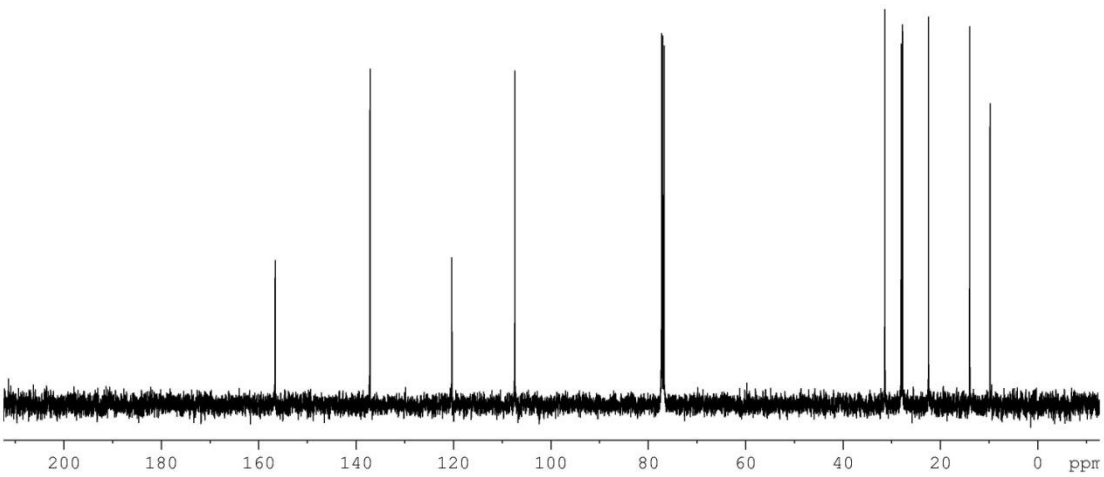


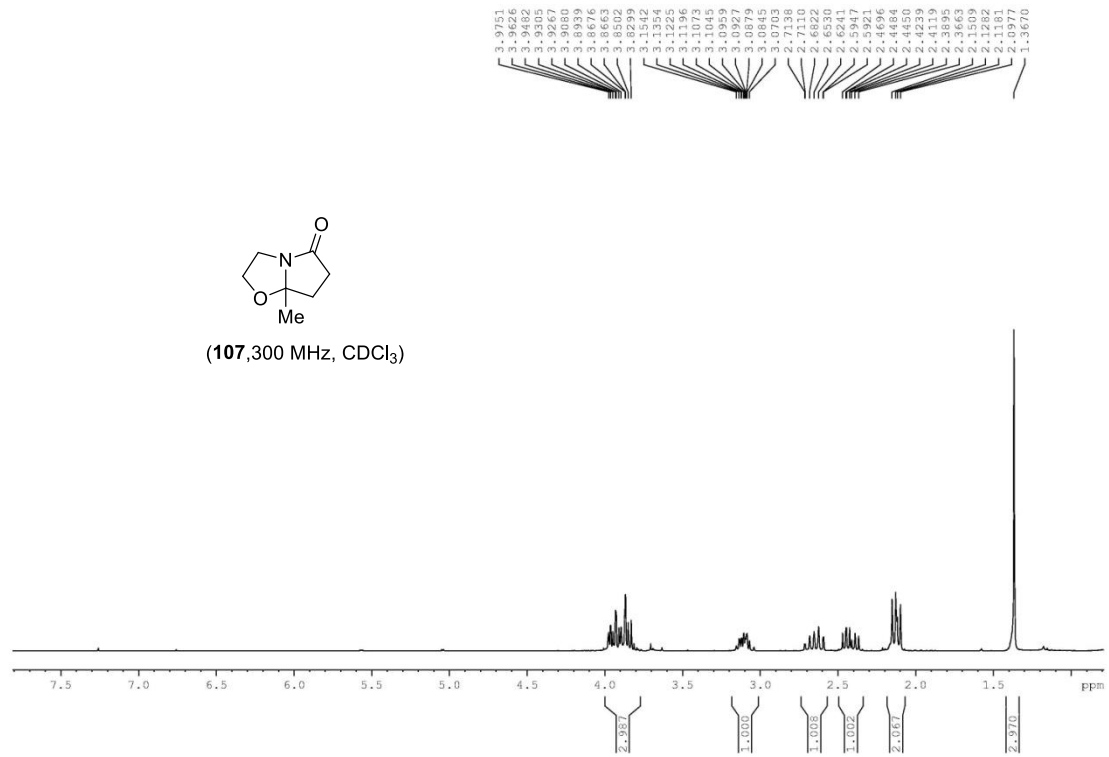
(**122**, 300 MHz, $CDCl_3$)

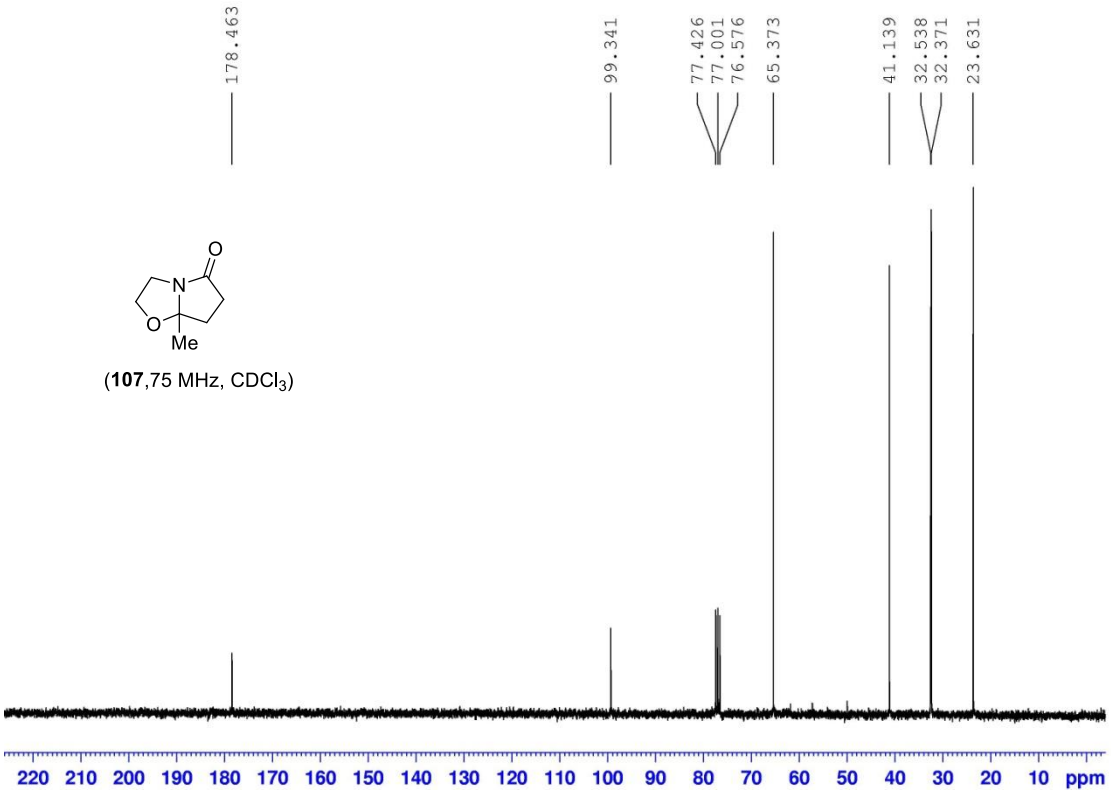


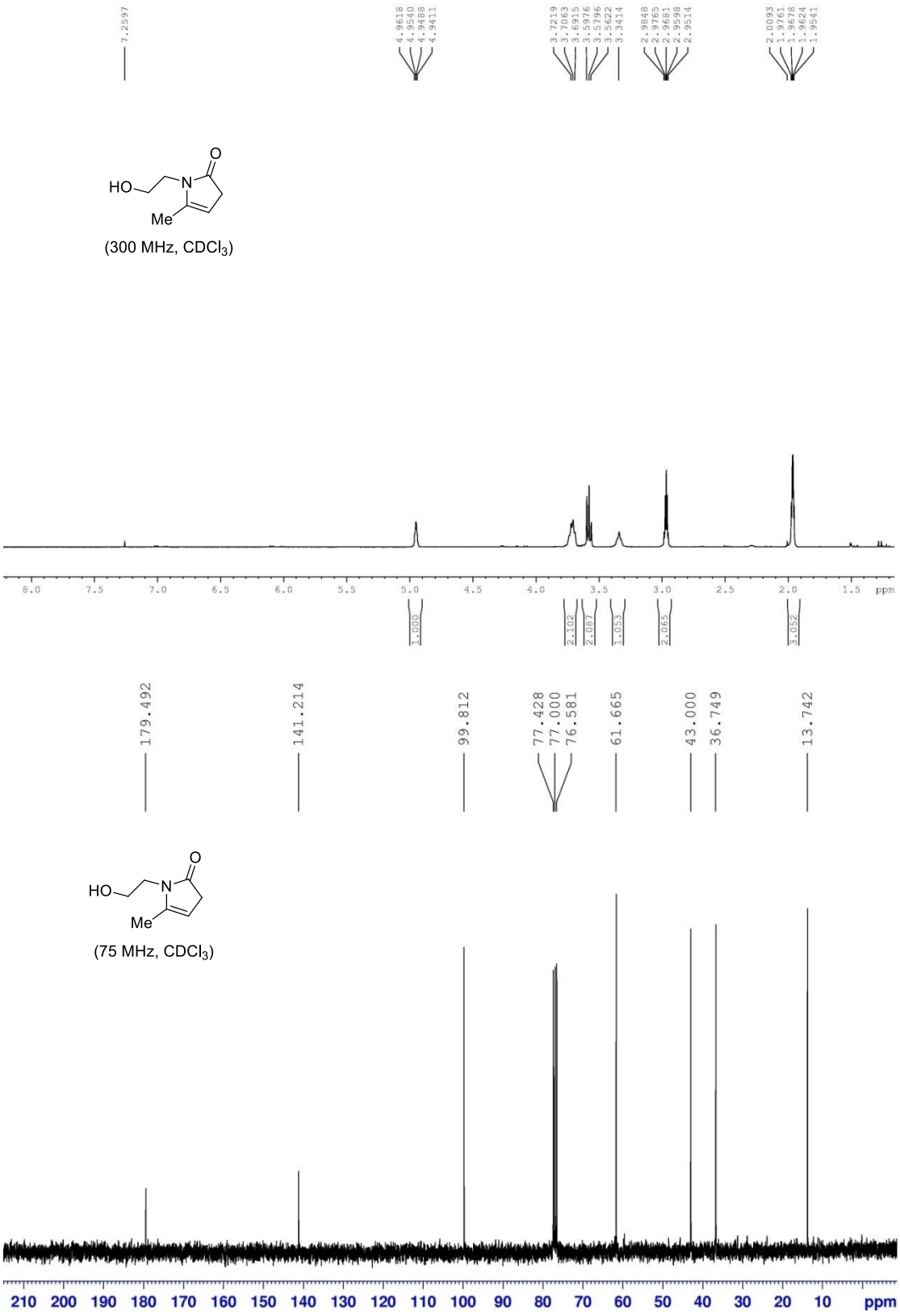


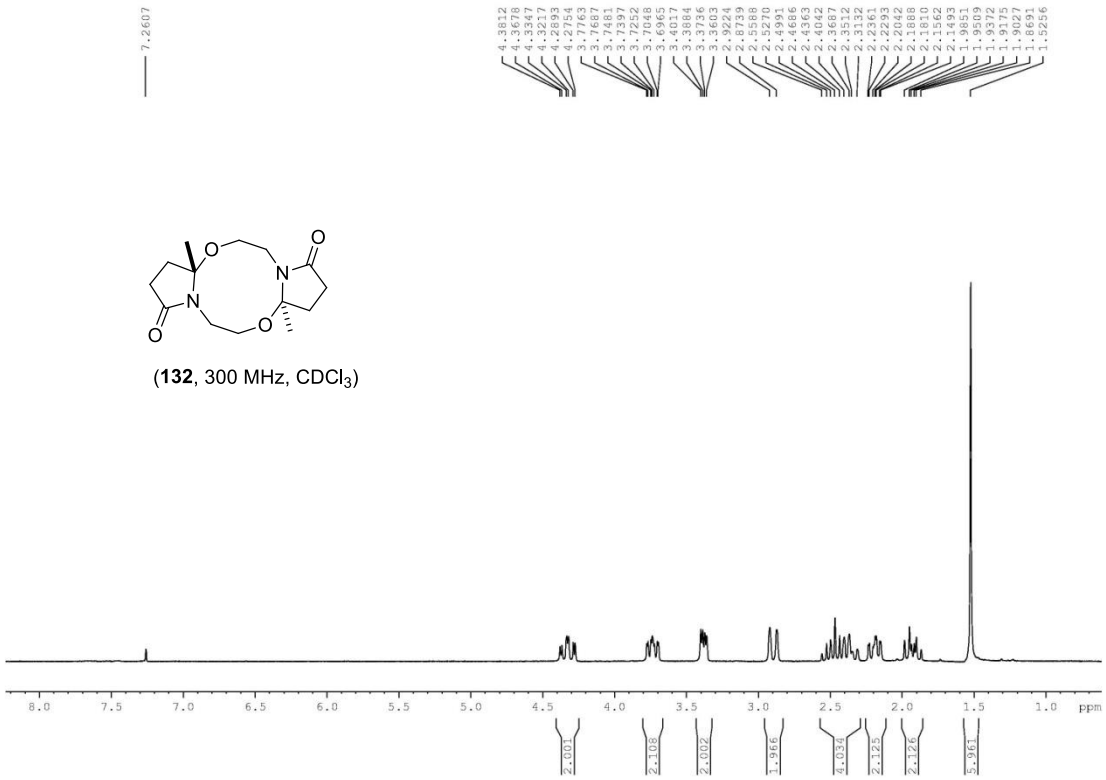
(**122**,125 MHz, $CDCl_3$)



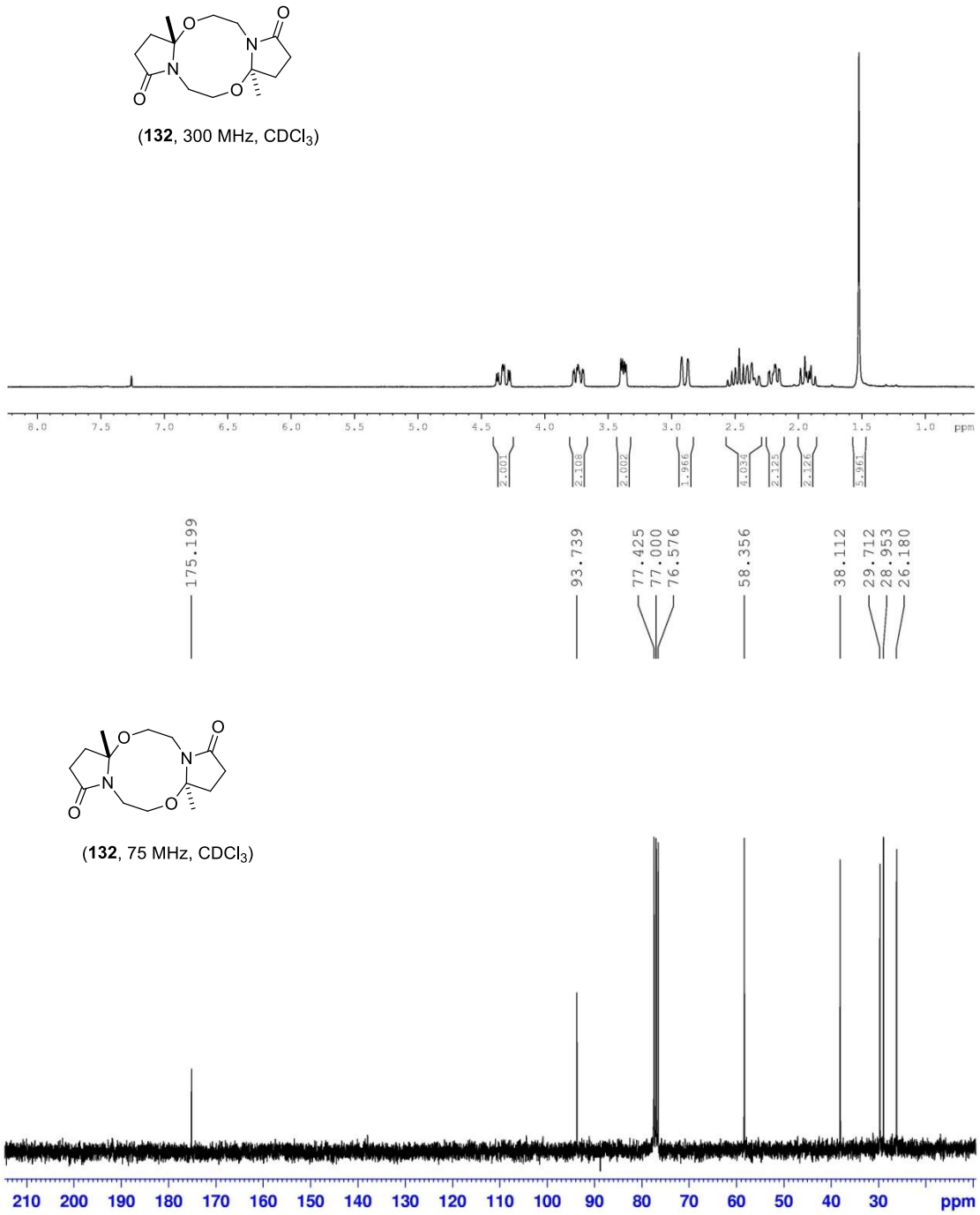

3.9751
3.9626
3.9482
3.9305
3.9267
3.9080
3.8939
3.8676
3.8663
3.8502
3.8299
3.1542
3.1354
3.1225
3.1196
3.1073
3.1045
3.0959
3.0927
3.0879
3.0845
3.0703
2.7138
2.7110
2.6822
2.6530
2.6241
2.5947
2.5921
2.4696
2.4484
2.4450
2.4239
2.4119
2.3895
2.3663
2.1509
2.1282
2.1181
2.0977
1.3670
O
N
O
Me
(107,300 MHz, CDCl3)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
2.987
1.000
1.008
1.002
2.067
2.970


178.463
99.341
77.426
77.001
76.576
65.373
41.139
32.538
32.371
23.631
O
N
O
Me
(107,75 MHz, CDCl3)
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

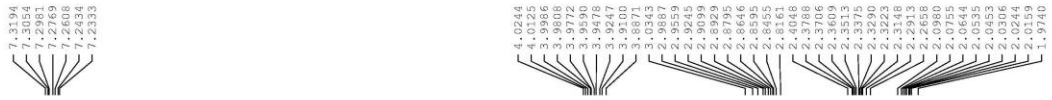

7.2597
4.9618
4.9540
4.9488
4.9411
3.7219
3.7063
3.6915
3.5976
3.5796
3.5622
3.3414
2.9848
2.9765
2.9681
2.9598
2.9514
2.0093
1.9761
1.9678
1.9624
1.9541
HO
N
O
Me
(300 MHz, CDCl3)
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
1.000
2.102
2.087
1.053
2.065
3.052
179.492
141.214
99.812
77.428
77.000
76.581
61.665
43.000
36.749
13.742
HO
N
O
Me
(75 MHz, CDCl3)
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

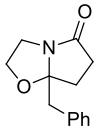


(**132**, 300 MHz, $CDCl_3$)

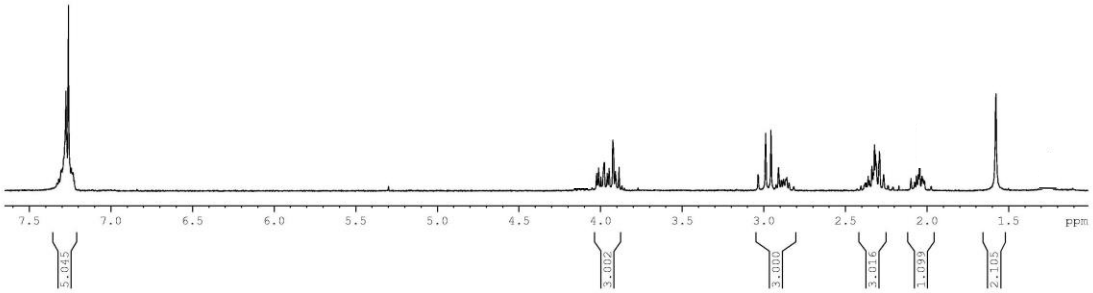


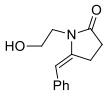
(**132**, 75 MHz, $CDCl_3$)



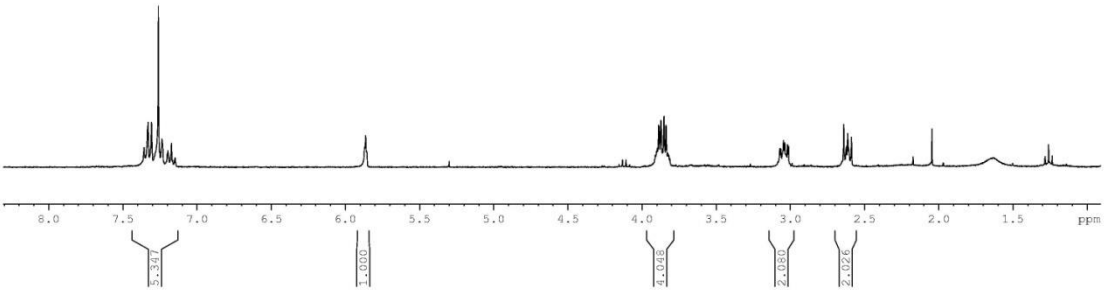


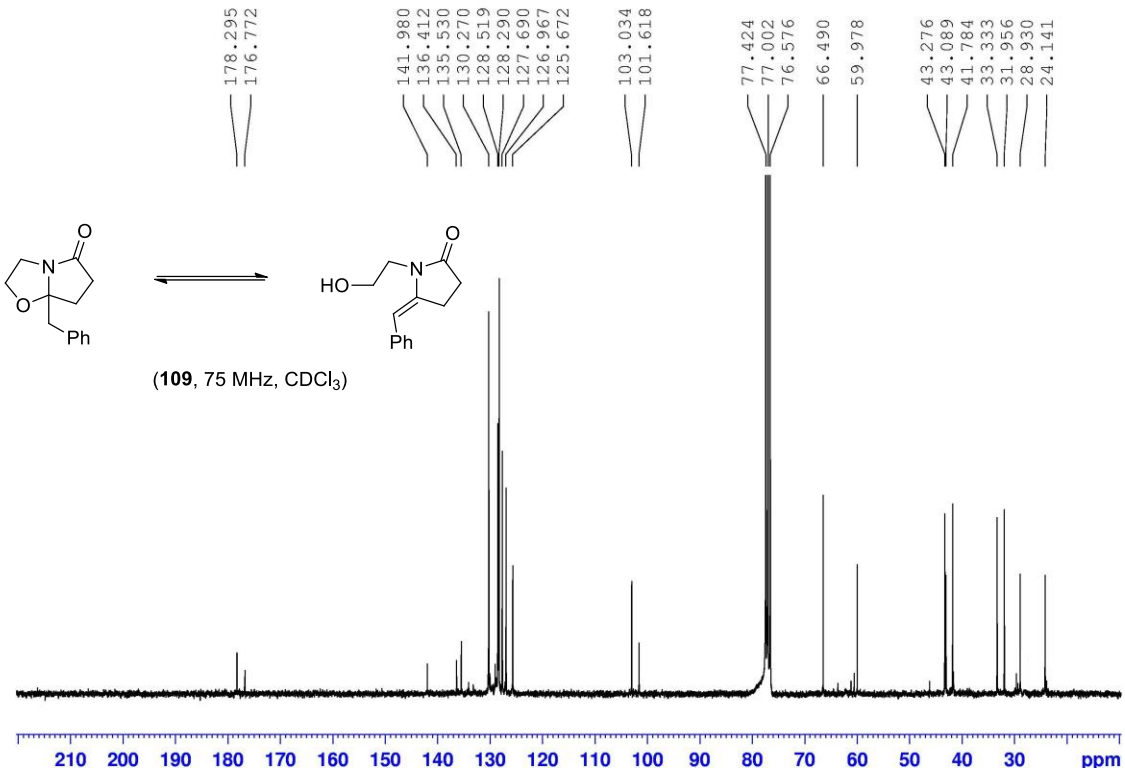
(**109**, 300 MHz, $CDCl_3$)



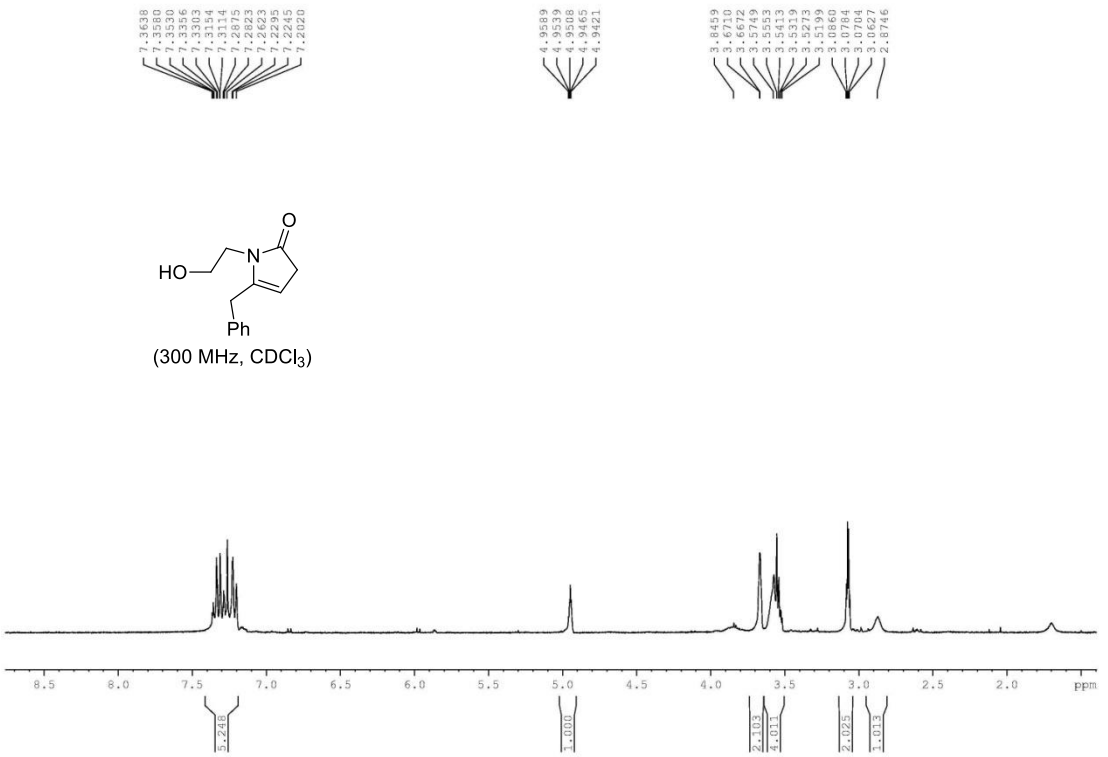


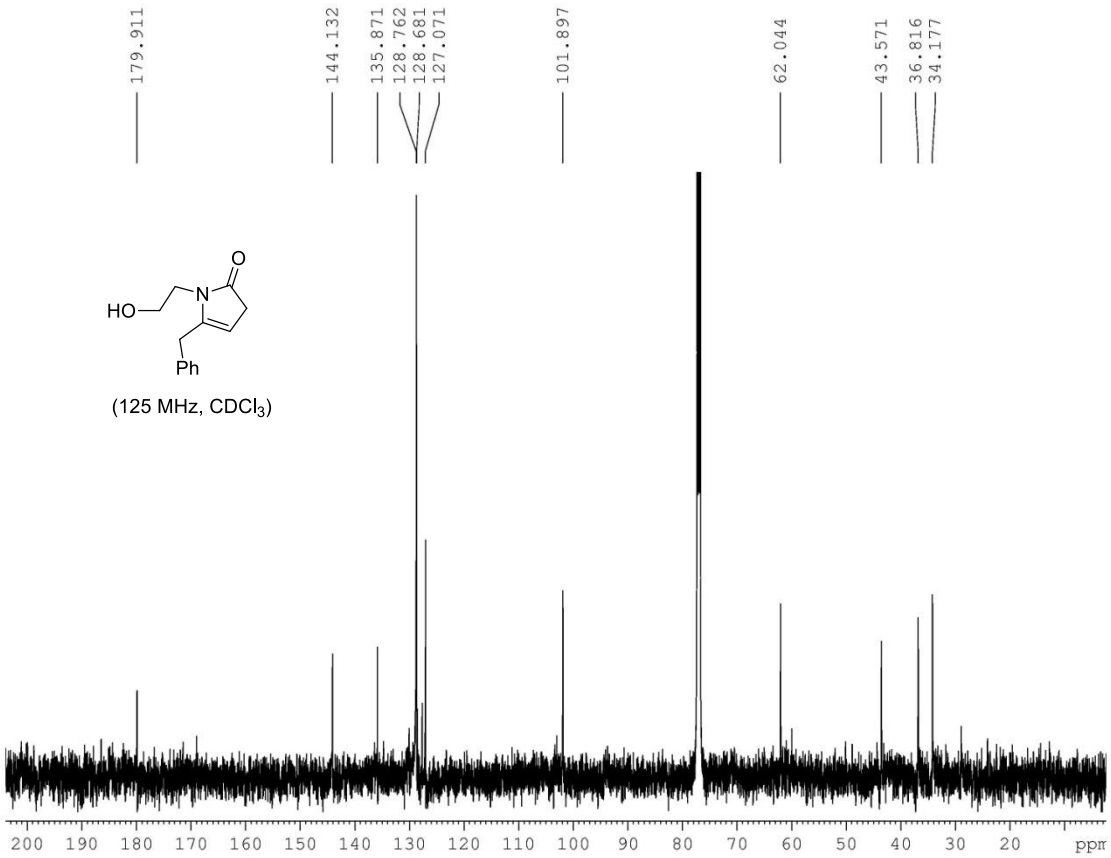
Exocyclic byproduct **of entry 2** (300 MHz, $CDCl_3$)

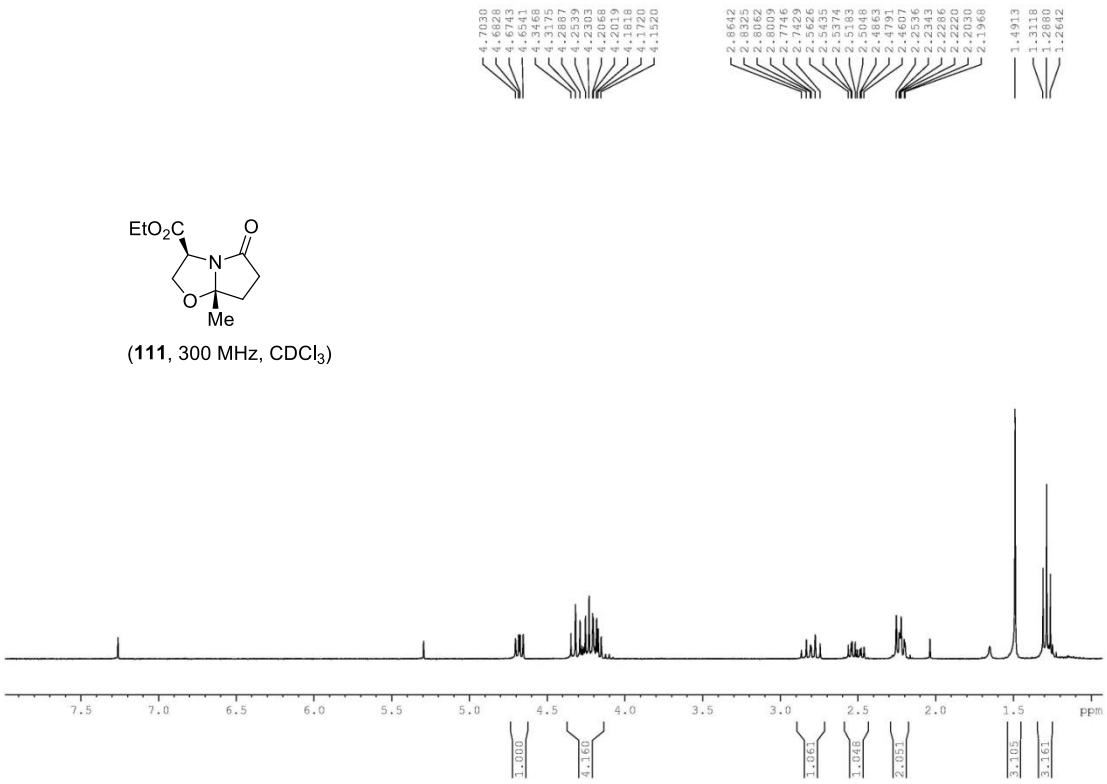


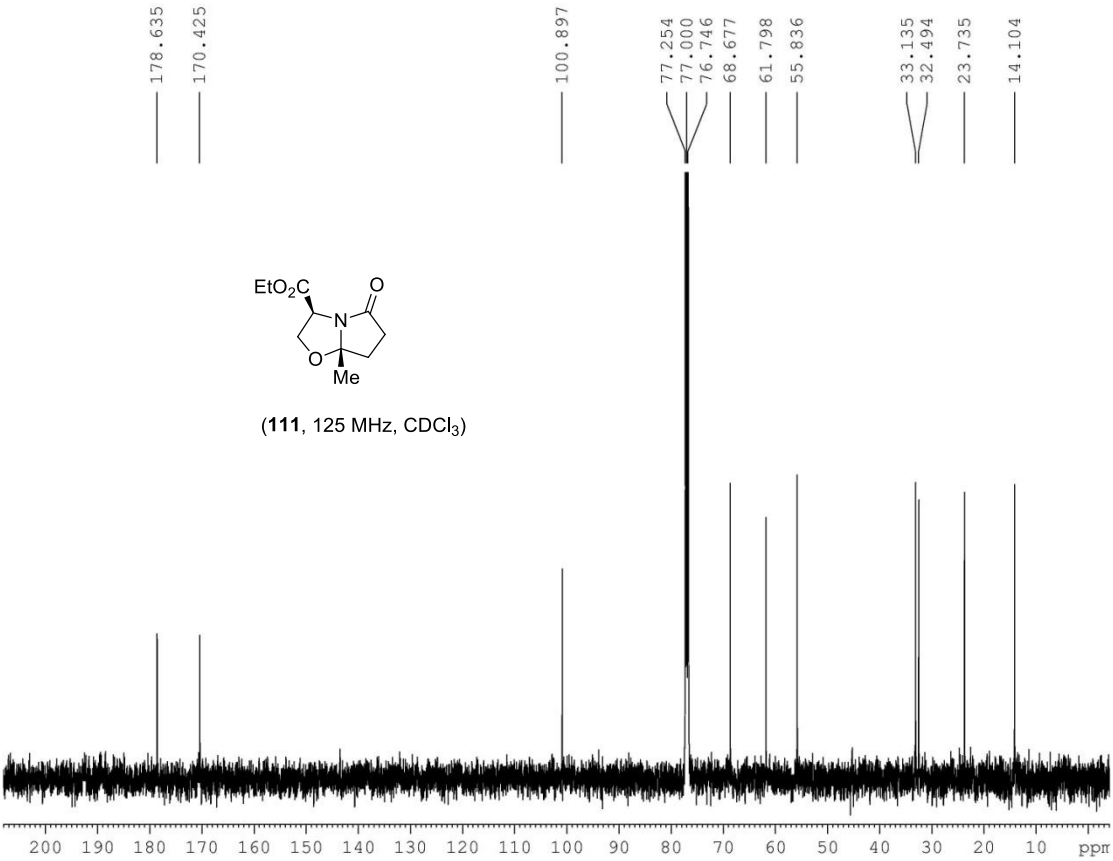


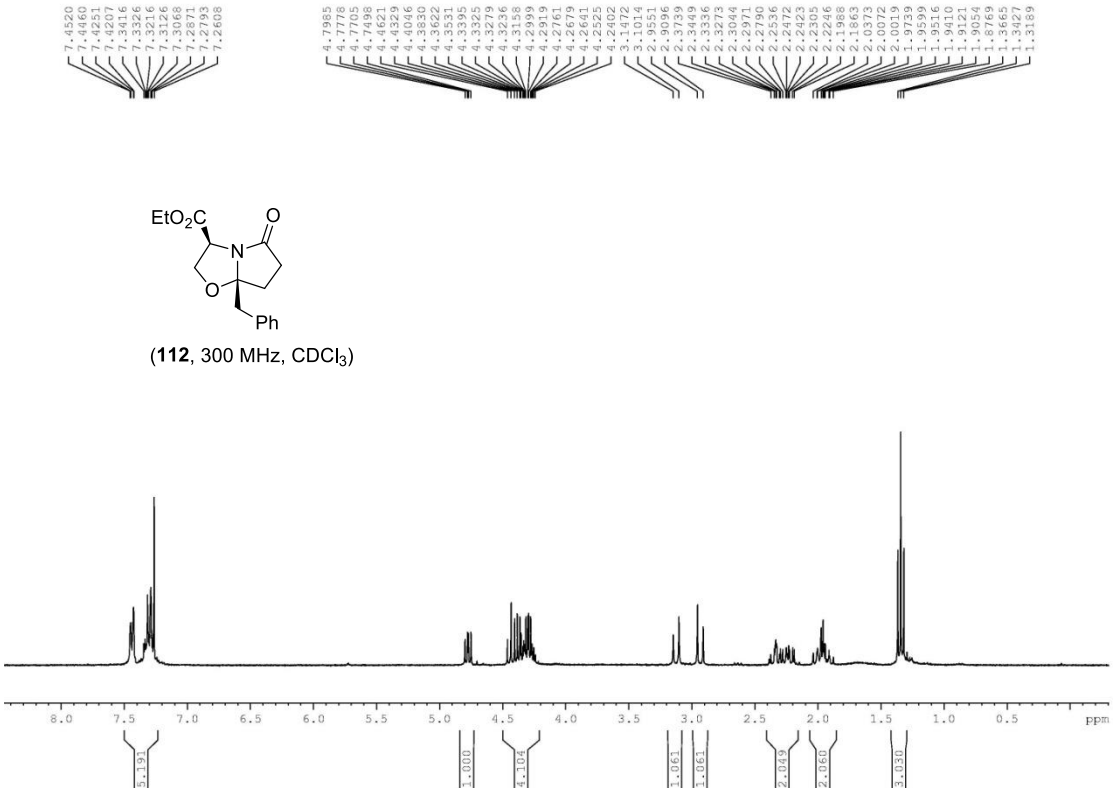
(**109**, 75 MHz, $CDCl_3$)

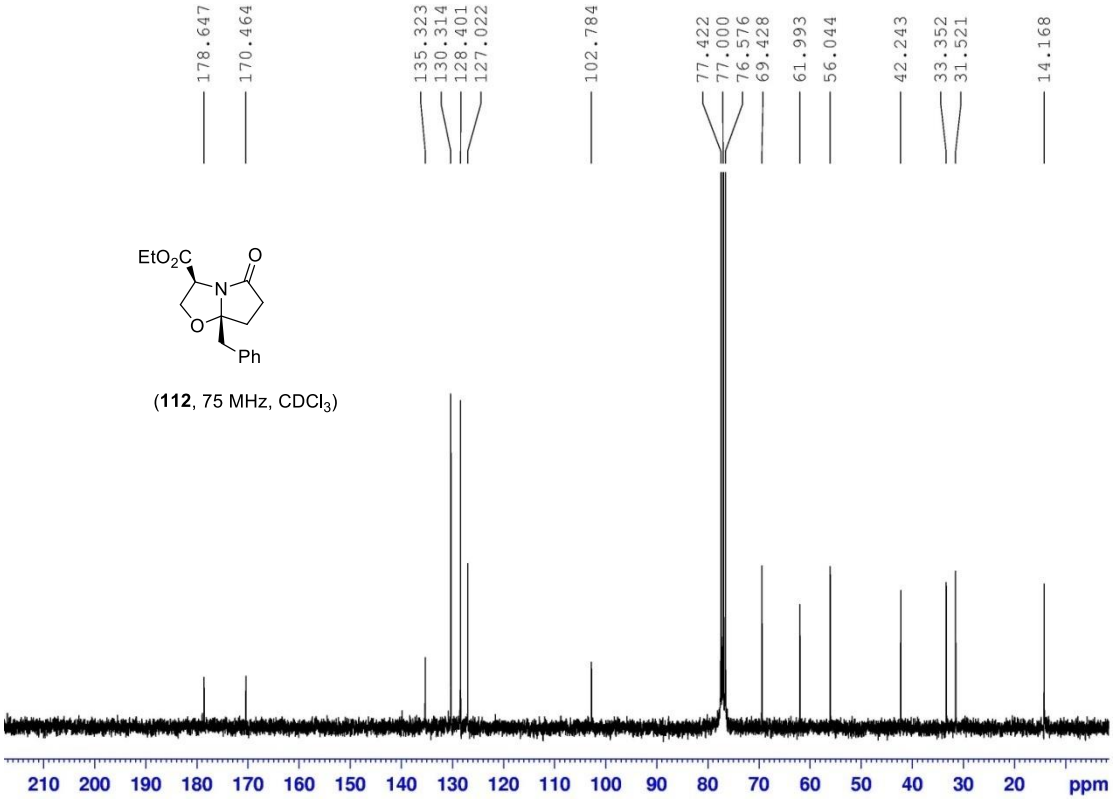

7.3638
7.3580
7.3530
7.3356
7.3303
7.3154
7.3114
7.2975
7.2823
7.2623
7.2295
7.2245
7.2020
4.9589
4.9539
4.9508
4.9465
4.9421
3.8859
3.6710
3.6672
3.5749
3.5553
3.5413
3.5319
3.5273
3.5199
3.0860
3.0784
3.0704
3.0627
2.8746
HO
N
O
Ph
(300 MHz, CDCl3)
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
5.248
1.000
2.103
4.013
2.025
1.013

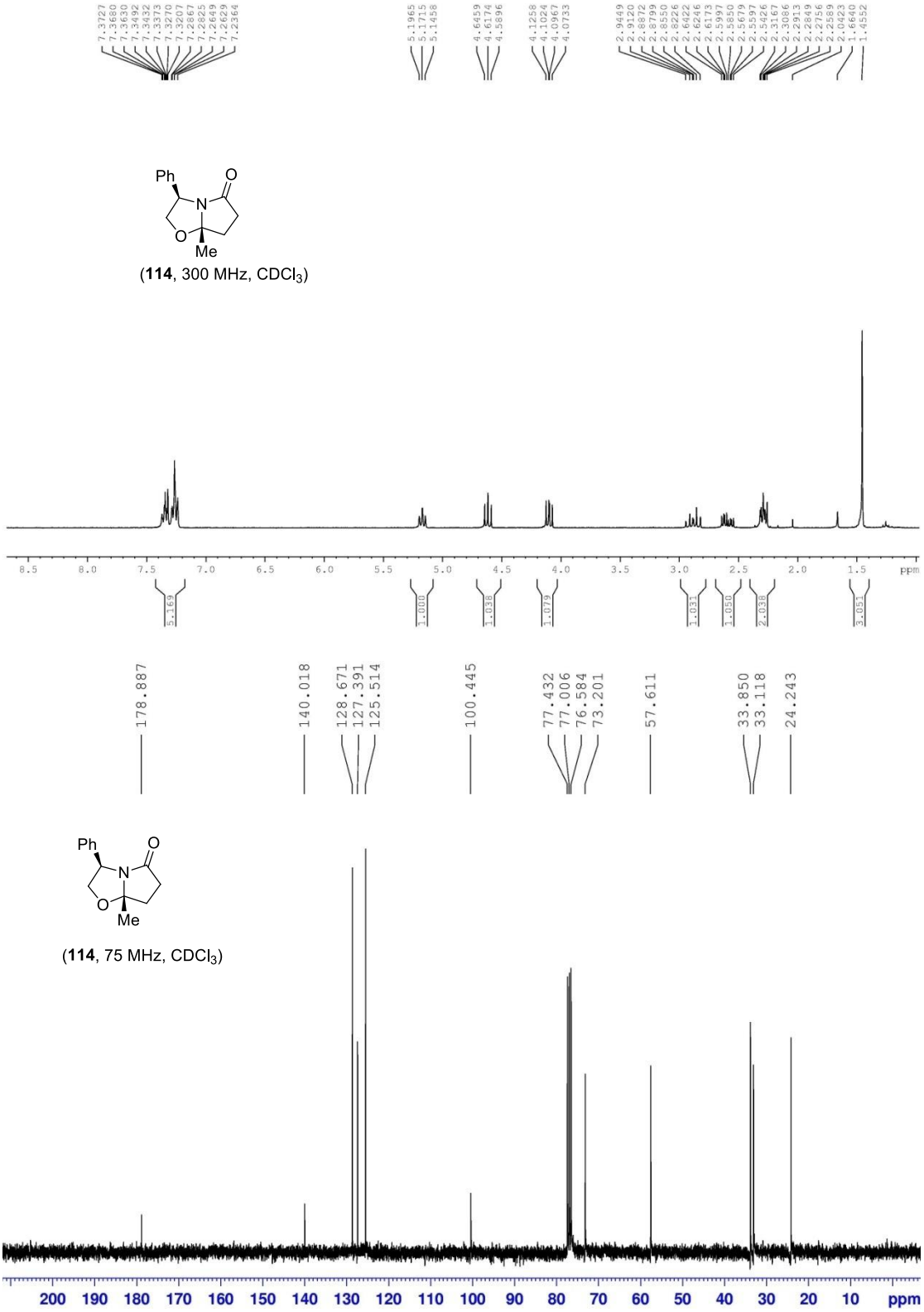

179.911
144.132
135.871
128.762
128.681
127.071
101.897
62.044
43.571
36.816
34.177
HO
N
O
Ph
(125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
ppm

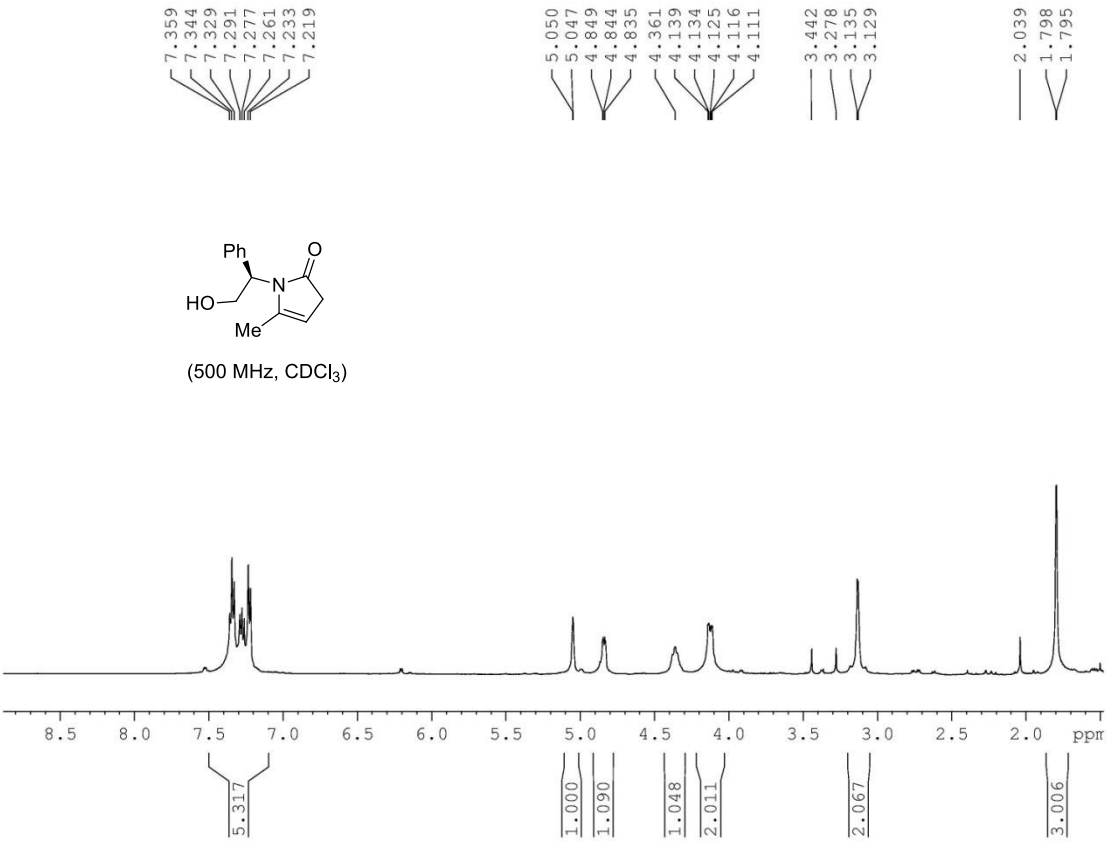

4.7030
4.6928
4.6743
4.6541
4.3468
4.3175
4.2887
4.2539
4.2303
4.2068
4.2019
4.1818
4.1720
4.1520
2.8642
2.8325
2.8062
2.8009
2.7746
2.7429
2.5626
2.5435
2.5374
2.5183
2.5048
2.4863
2.4791
2.4607
2.2536
2.2343
2.2286
2.2220
2.2030
2.1968
1.4913
1.3118
1.2880
1.2642
EtO2C
O
N
O
Me
(111, 300 MHz, CDCl3)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
1.000
4.160
1.061
1.048
2.051
3.108
3.161

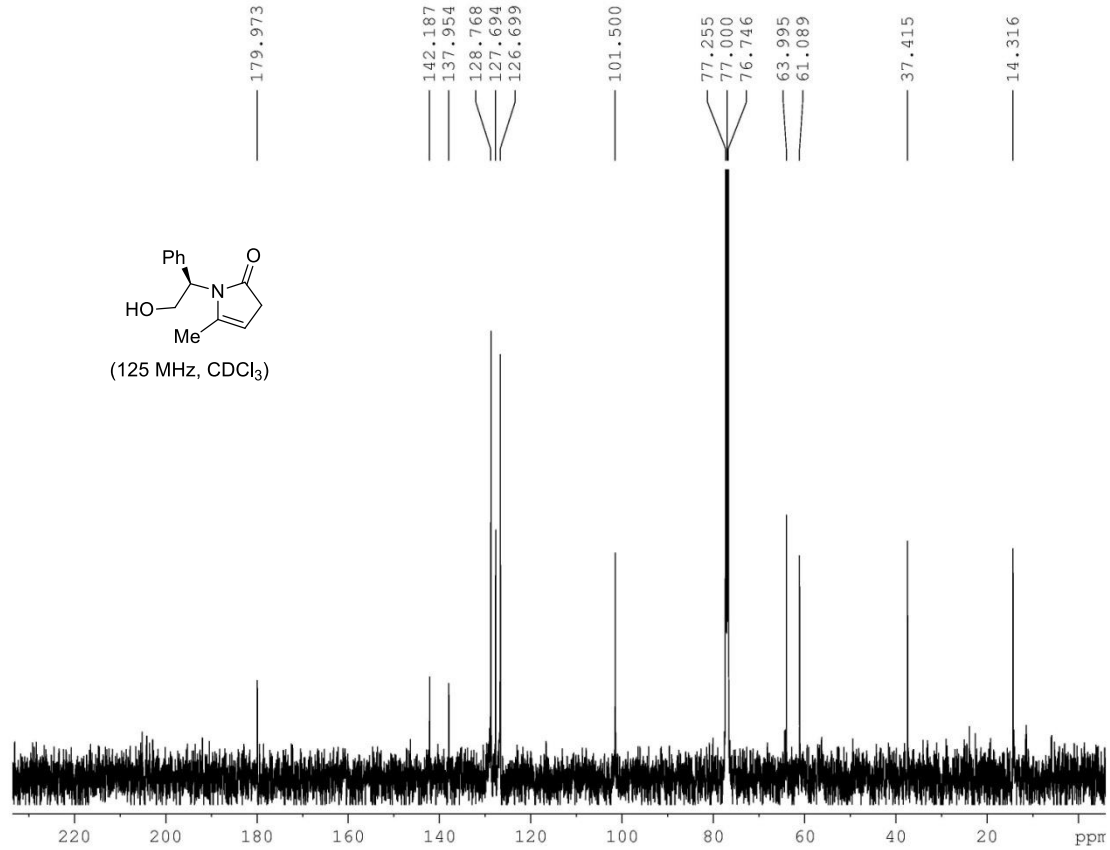

178.635
170.425
100.897
77.254
77.000
76.746
68.677
61.798
55.836
33.135
32.494
23.735
14.104
EtO2C
O
N
O
Me
(111, 125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

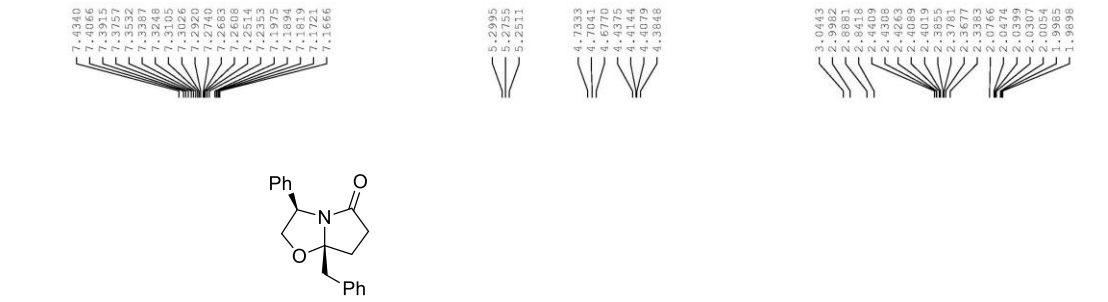

7.4520 7.4460 7.4251 7.4207 7.3416 7.3326 7.3216 7.3126 7.3068 7.2871 7.2793 7.2608
4.7985 4.7778 4.7705 4.7498 4.4621 4.4329 4.4046 4.3820 4.3622 4.3531 4.3395 4.3325 4.3279 4.3236 4.3158 4.2999 4.2919 4.2761 4.2679 4.2641 4.2525 4.2402 3.1472 3.1014 2.9551 2.9096 2.3739 2.3449 2.3336 2.3273 2.3044 2.2971 2.2790 2.2536 2.2472 2.2323 2.2255 2.2246 2.1988 2.1863 2.0373 2.0072 2.0019 1.9739 1.9599 1.9516 1.9410 1.9121 1.9054 1.8769 1.3665 1.3427 1.3189
EtO2C
O
N
O
Ph
(112, 300 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
5.191
1.000
4.104
1.061
1.061
2.049
2.060
3.030


178.647
170.464
135.323
130.314
128.401
127.022
102.784
77.422
77.000
76.576
69.428
61.993
56.044
42.243
33.352
31.521
14.168
EtO2C
O
N
O
Ph
(112, 75 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

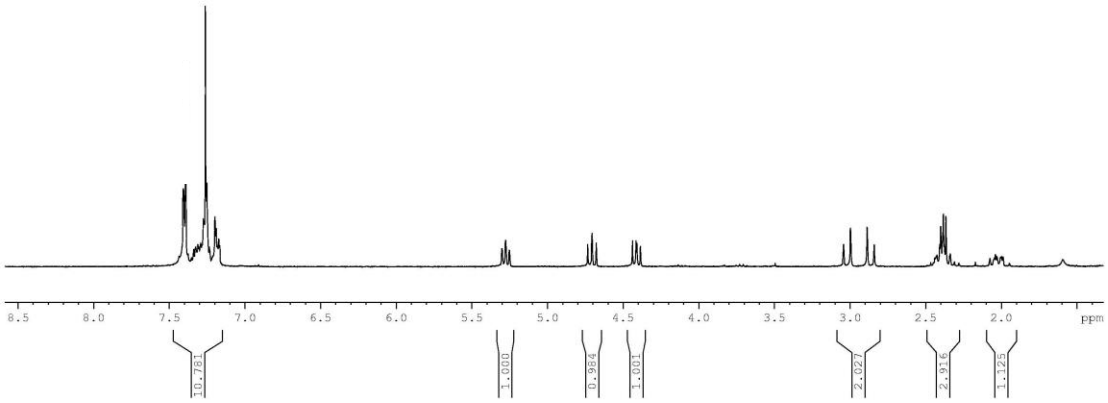

7.3727
7.3680
7.3630
7.3492
7.3432
7.3373
7.3270
7.3207
7.2867
7.2825
7.2649
7.2629
7.2364
5.1965
5.1715
5.1458
4.6659
4.6174
4.5896
4.1258
4.1024
4.0967
4.0733
2.9449
2.9120
2.8872
2.8799
2.8550
2.8226
2.6422
2.6246
2.6173
2.5997
2.5850
2.5679
2.5597
2.5426
2.3167
2.3086
2.2913
2.2849
2.2756
2.2589
2.0423
1.6640
1.4552
Ph
O
N
O
Me
(114, 300 MHz, CDCl3)
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
5.169
1.000
1.036
1.079
1.031
1.050
2.038
3.053
178.887
140.018
128.671
127.391
125.514
100.445
77.432
77.006
76.584
73.201
57.611
33.850
33.118
24.243
Ph
O
N
O
Me
(114, 75 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

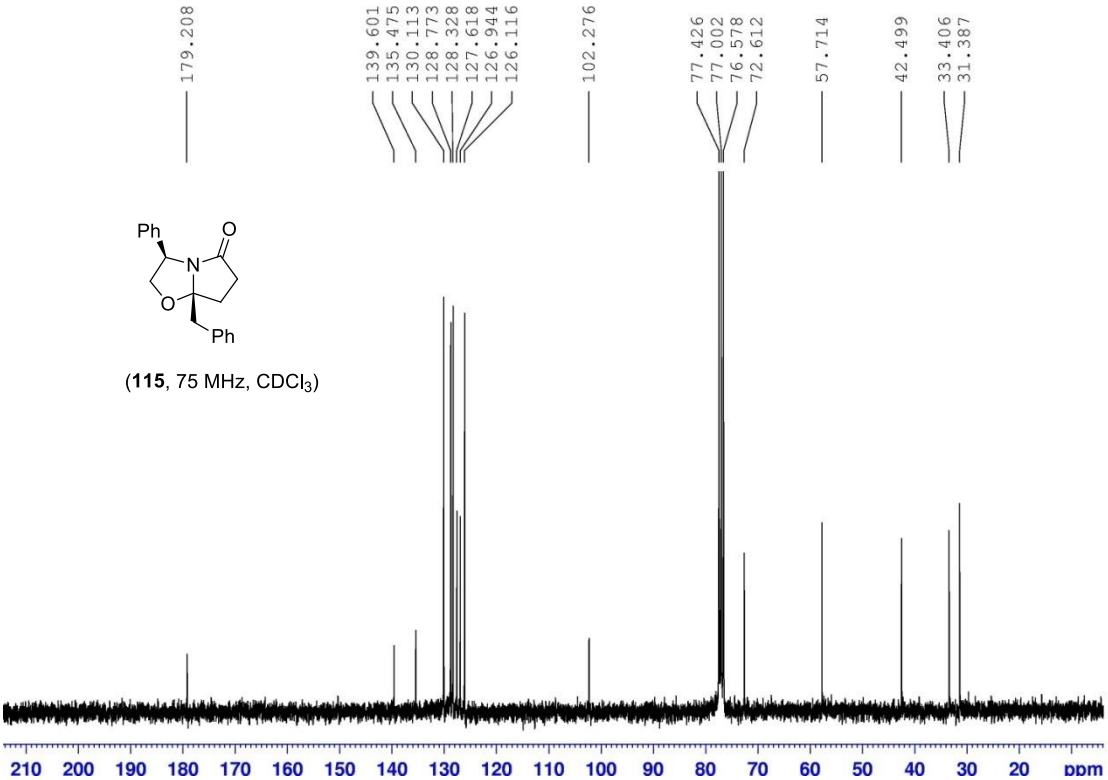

7.359
7.344
7.329
7.291
7.277
7.261
7.233
7.219
5.050
5.047
4.849
4.844
4.835
4.361
4.139
4.134
4.125
4.116
4.111
3.442
3.278
3.135
3.129
2.039
1.798
1.795
Ph
O
N
HO
Me
(500 MHz, CDCl3)
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
5.317
1.000
1.090
1.048
2.011
2.067
3.006


179.973
142.187
137.954
128.768
127.694
126.699
101.500
77.255
77.000
76.746
63.995
61.089
37.415
14.316
Ph
O
N
HO
Me
(125 MHz, CDCl3)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
ppm

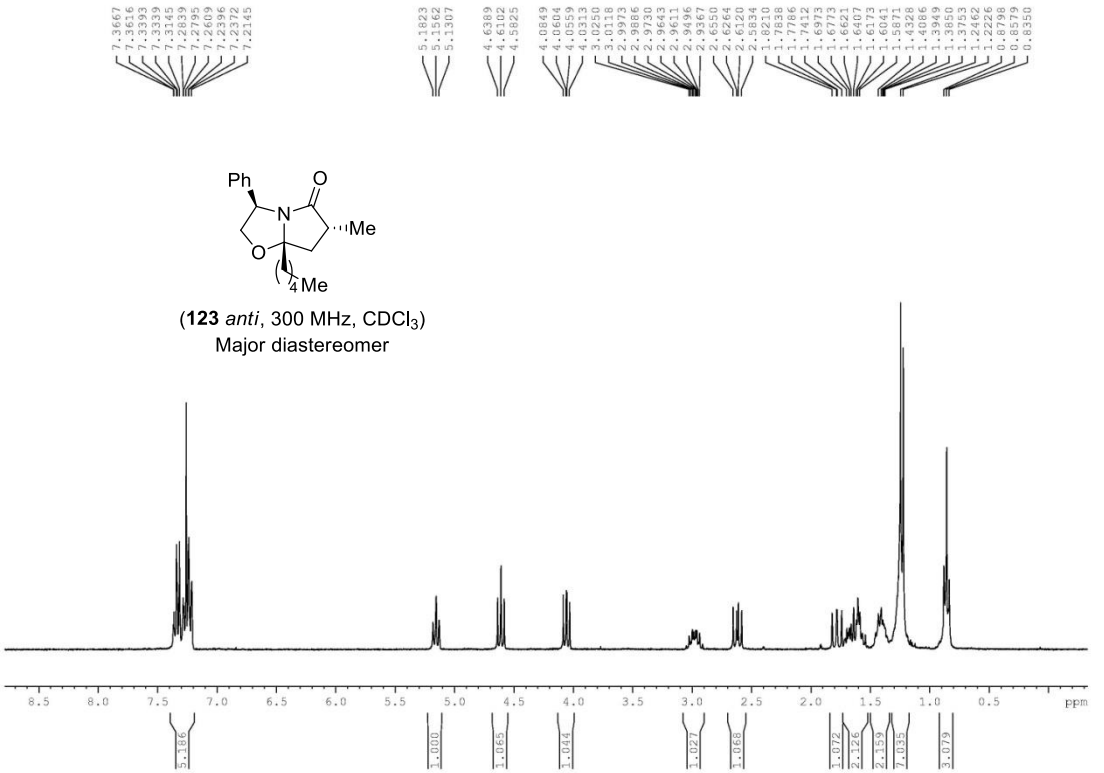


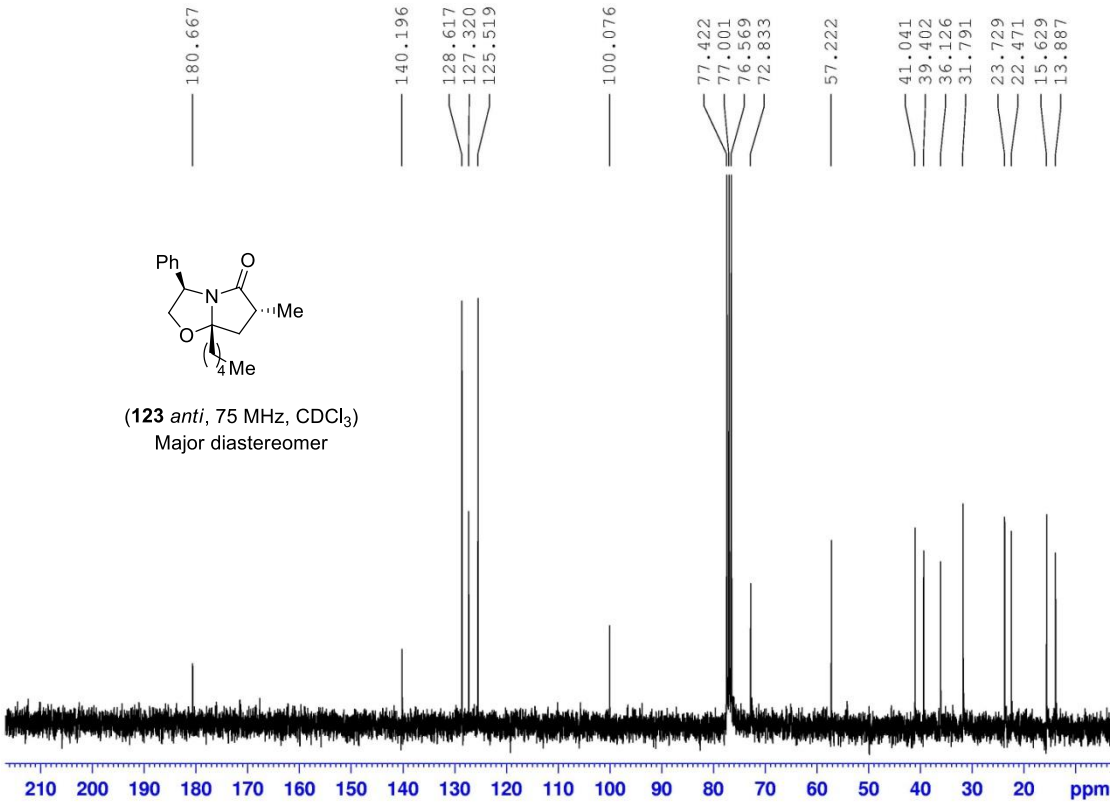
(**115**, 300 MHz, $CDCl_3$)

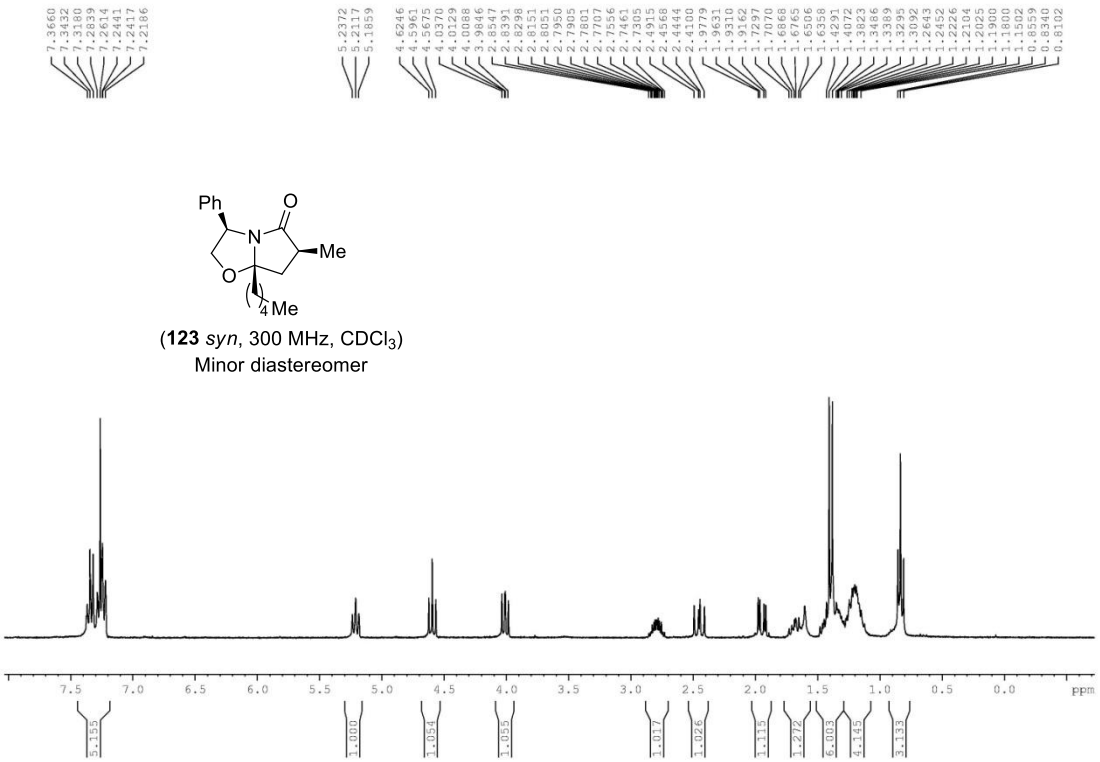


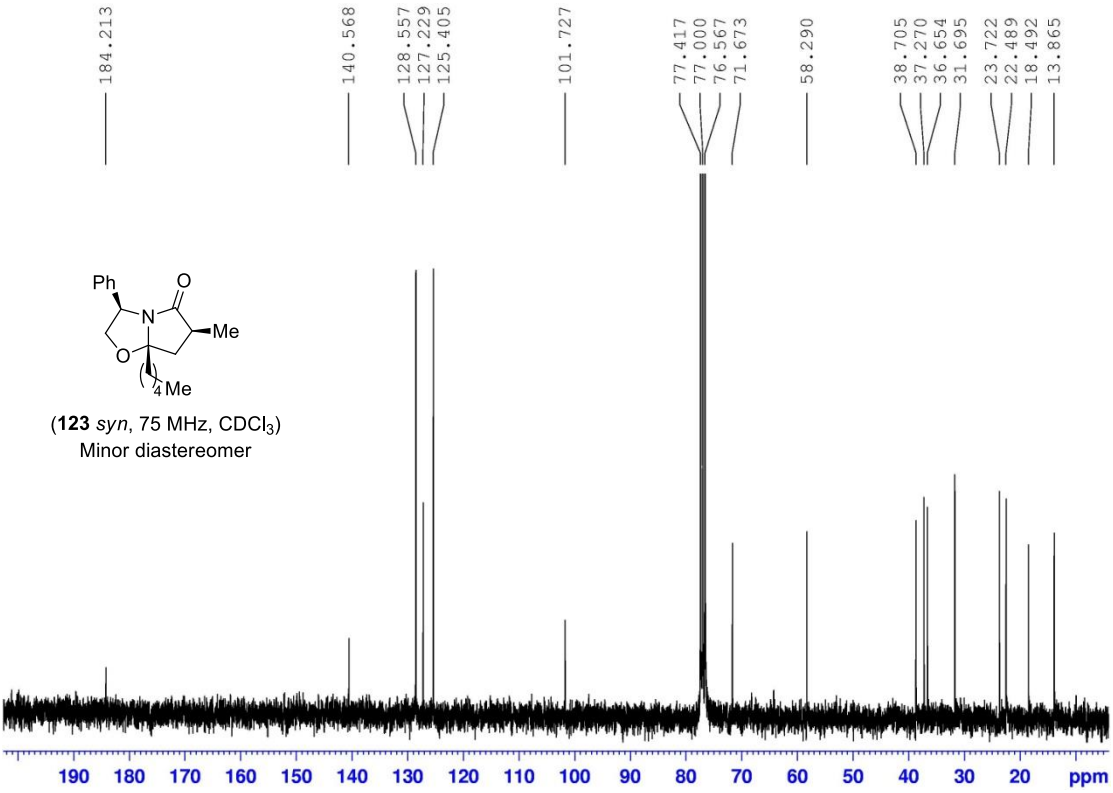


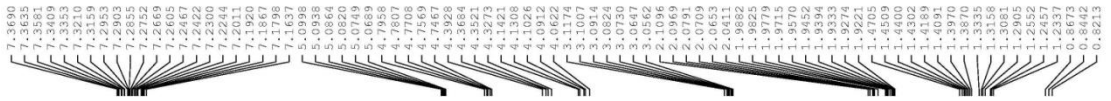
(**115**, 75 MHz, $CDCl_3$)

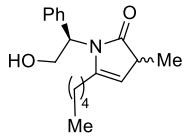

Ph
O
N
Me
O
4 Me
(123 anti, 300 MHz, CDCl3)
Major diastereomer
ppm


Ph
O
N
Me
O
4 Me
(123 anti, 75 MHz, CDCl3)
Major diastereomer
ppm

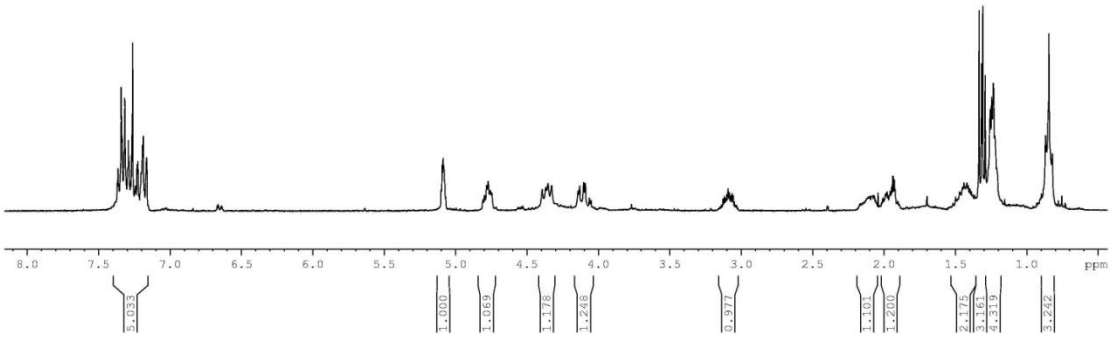

Ph
O
N
Me
O
4 Me
(123 syn, 300 MHz, CDCl3)
Minor diastereomer
ppm

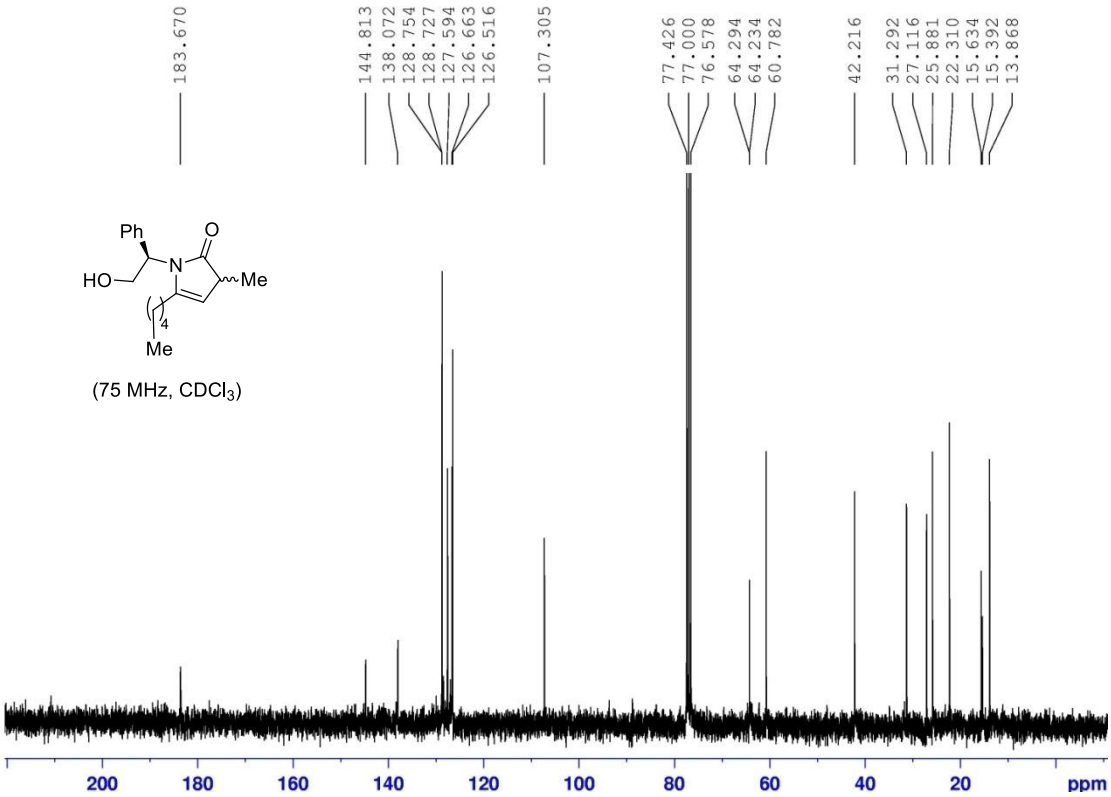

Ph
O
N
Me
O
4 Me
(123 syn, 75 MHz, CDCl3)
Minor diastereomer
ppm



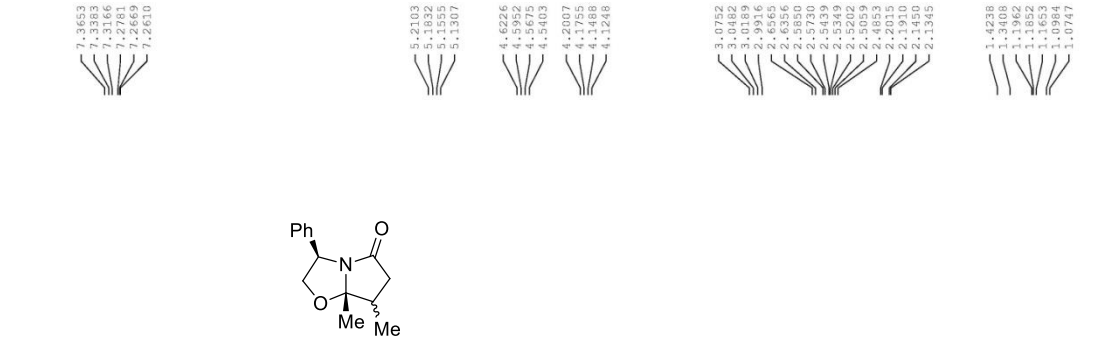


(300 MHz, $CDCl_3$)

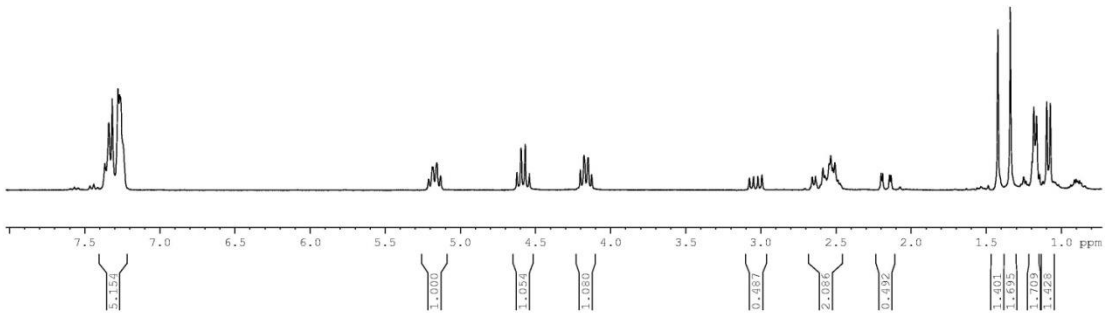


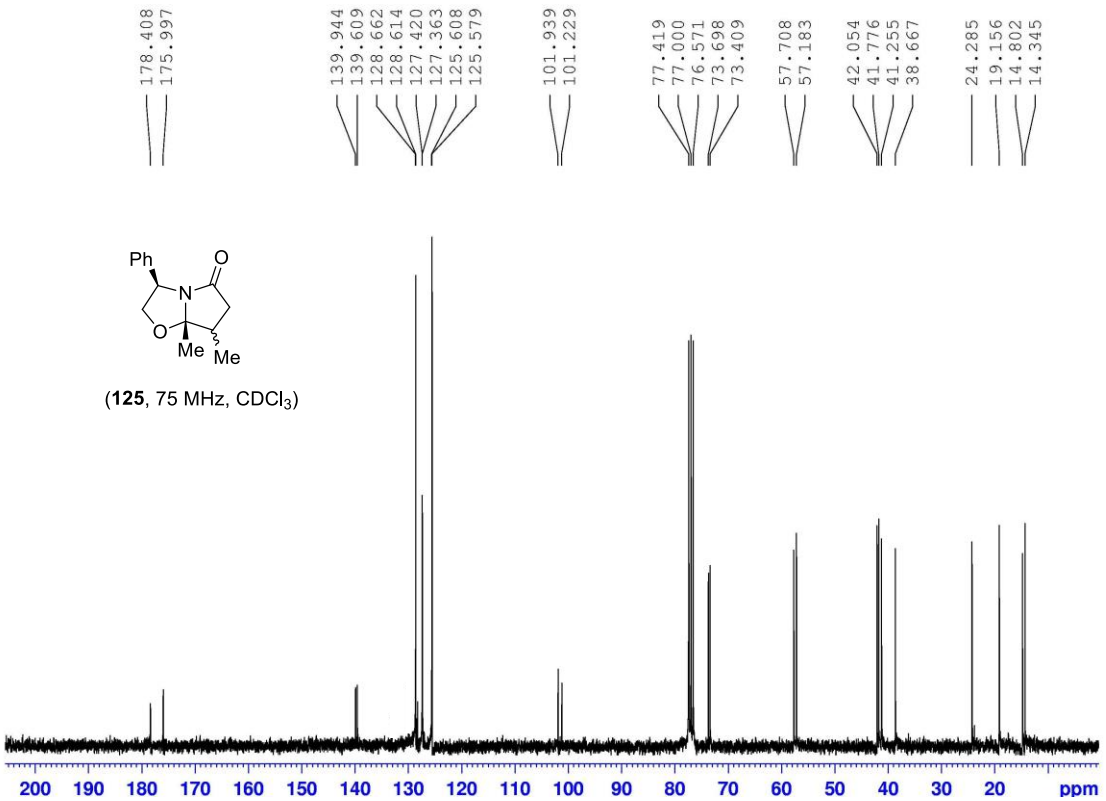


(75 MHz, $CDCl_3$)

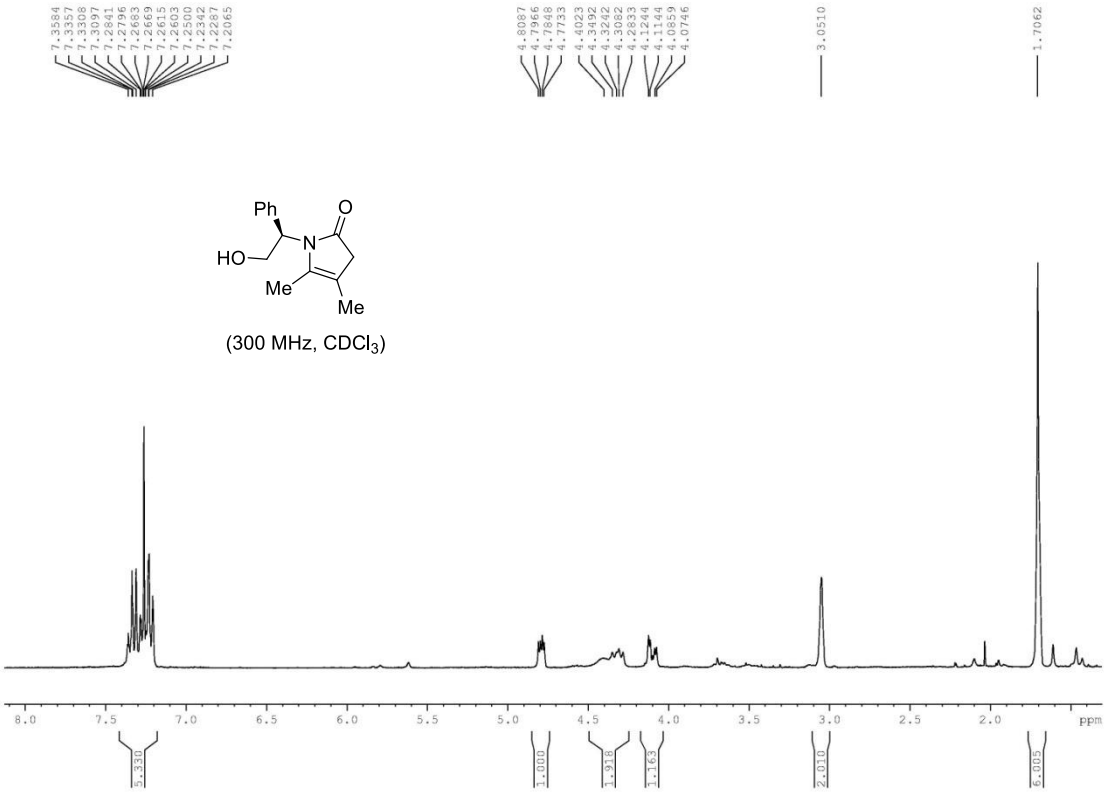


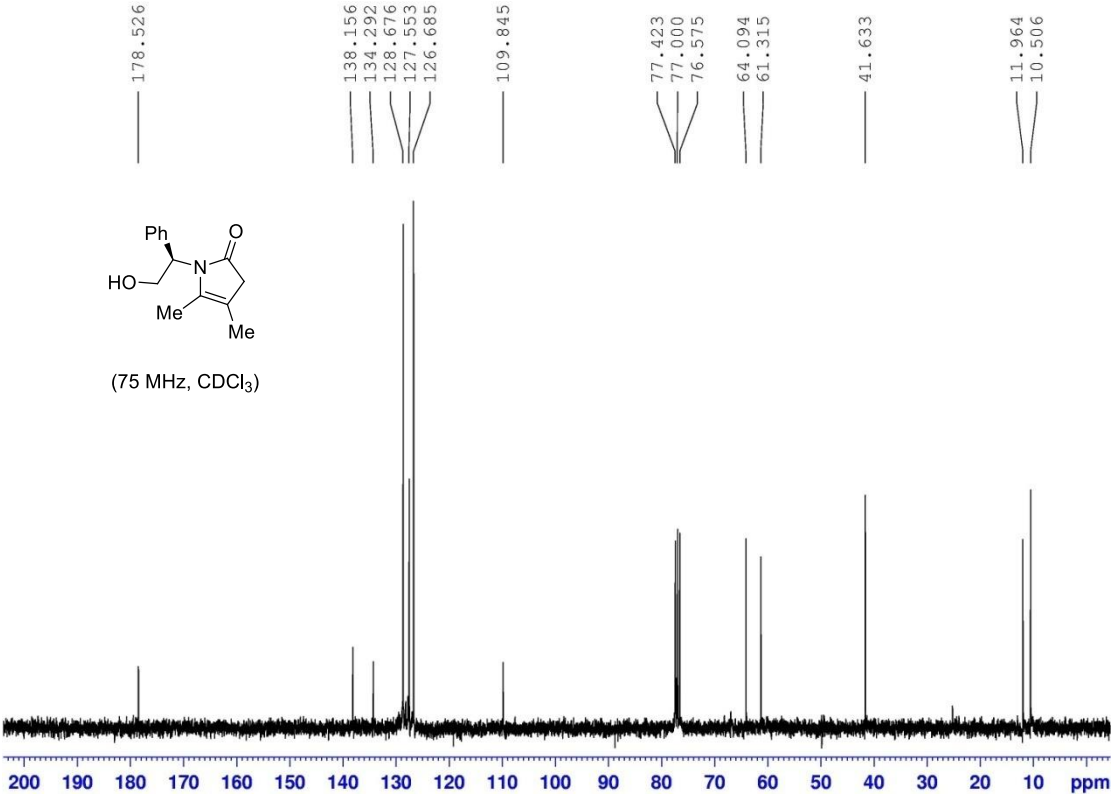
(**125**, 300 MHz, $CDCl_3$)

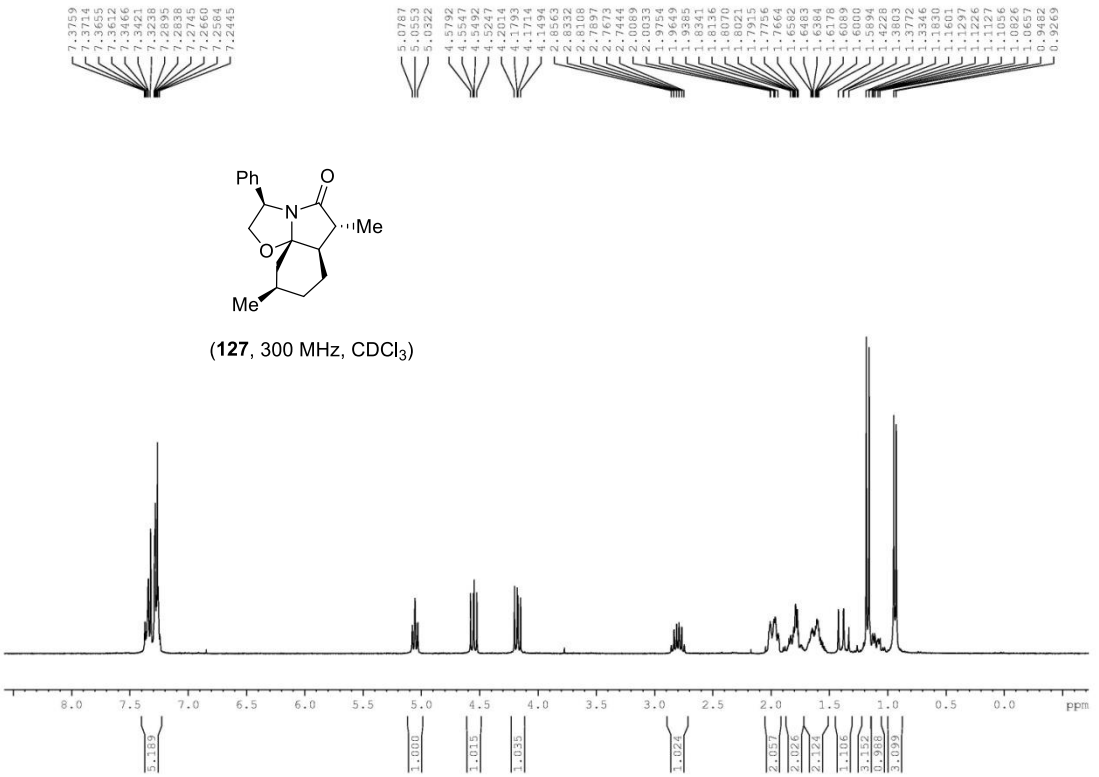


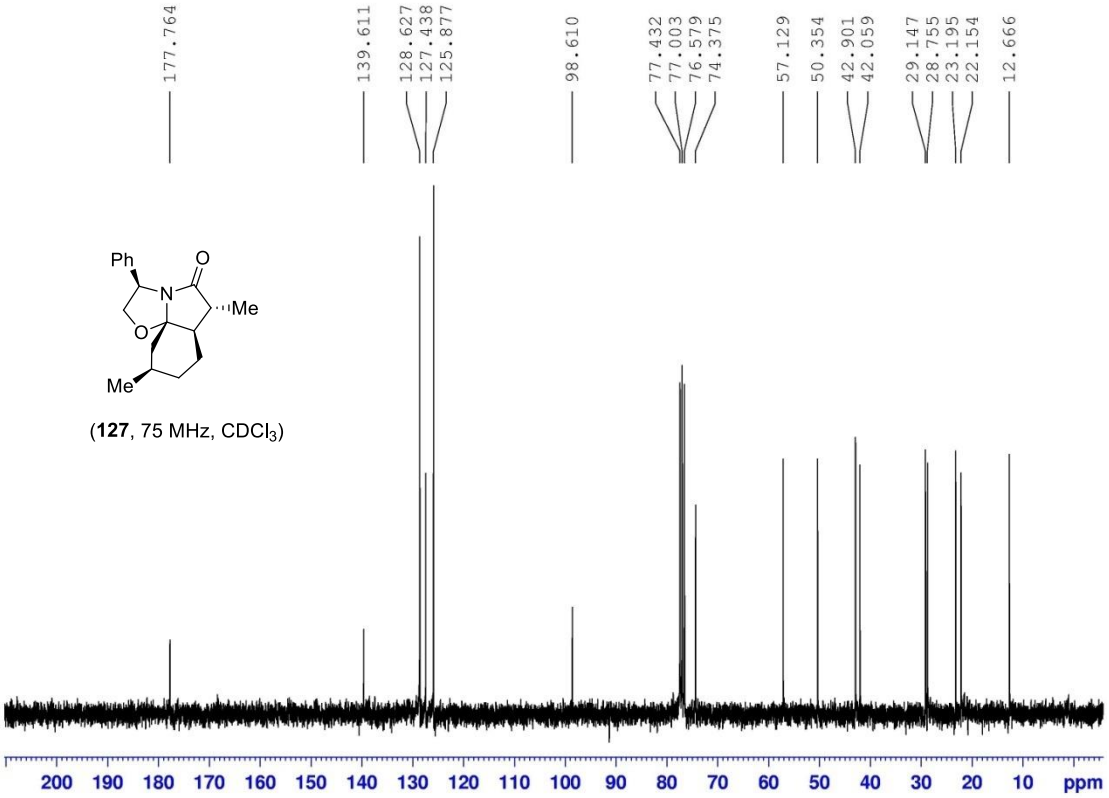


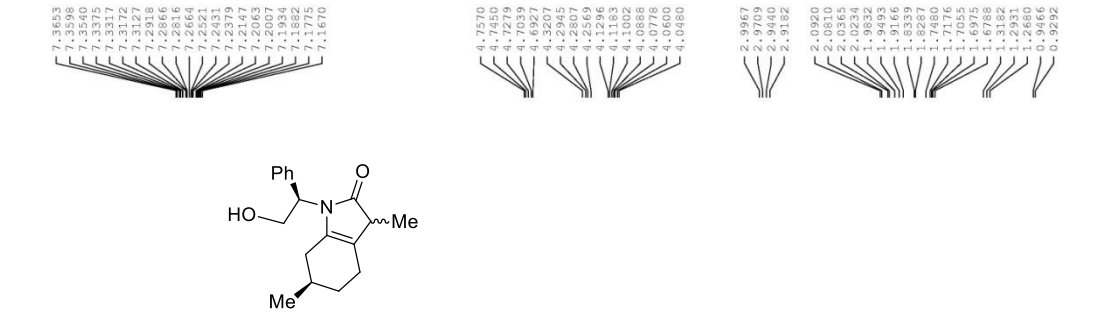
(**125**, 75 MHz, $CDCl_3$)

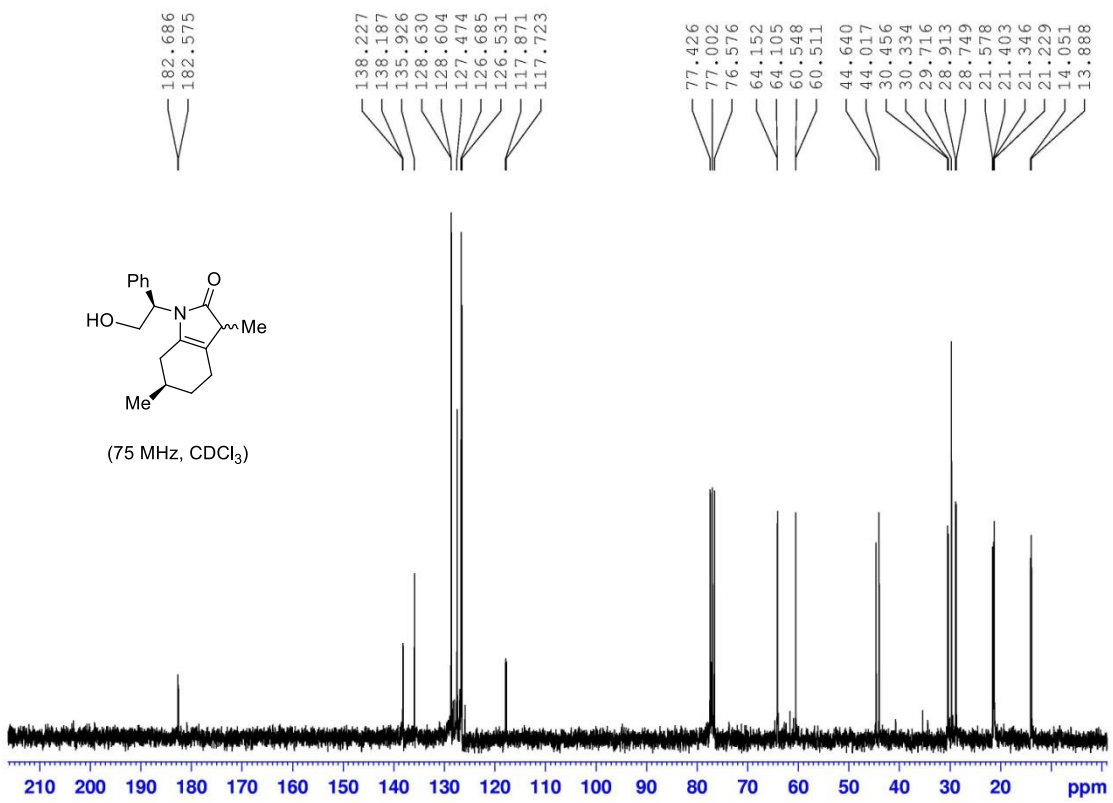

7.3584
7.3357
7.3308
7.3097
7.2941
7.2796
7.2683
7.2669
7.2615
7.2603
7.2500
7.2342
7.2287
7.2065
4.8087
4.7966
4.7848
4.7733
4.4023
4.3492
4.3242
4.3082
4.2833
4.1244
4.1144
4.0859
4.0746
3.0510
1.7062
Ph
O
N
HO
Me
Me
(300 MHz, CDCl3)
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
5.330
1.000
1.918
1.163
2.010
6.005

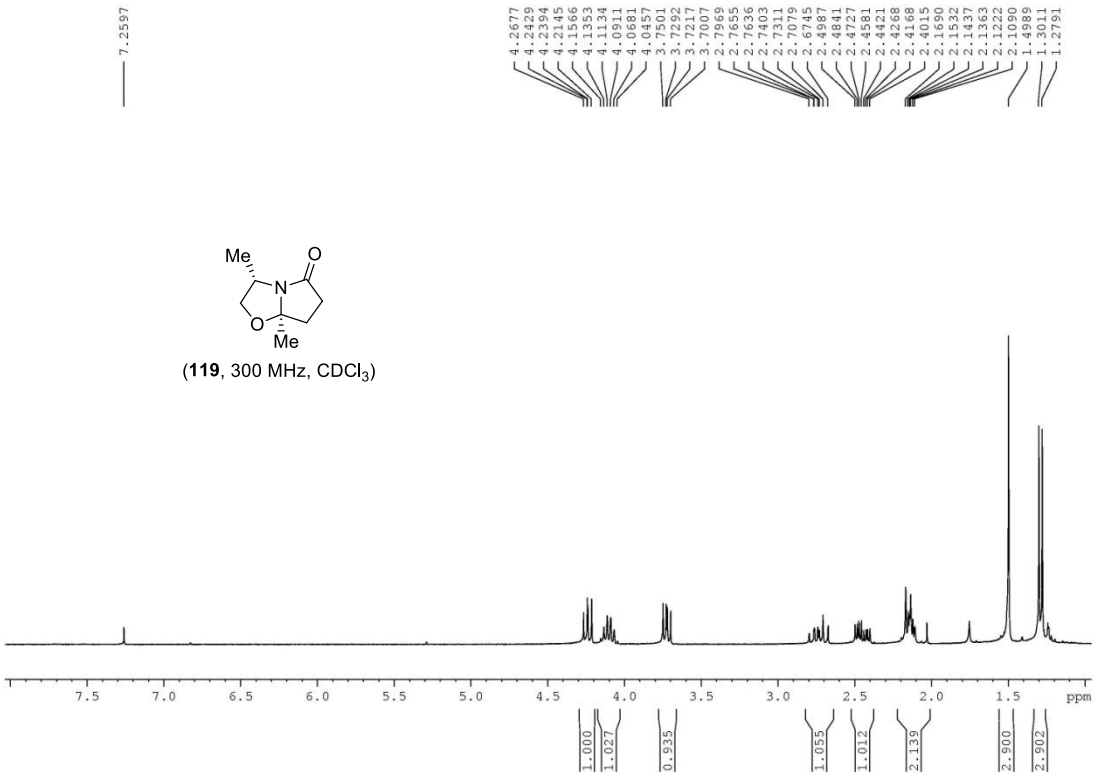

178.526
138.156
134.292
128.676
127.553
126.685
109.845
77.423
77.000
76.575
64.094
61.315
41.633
11.964
10.506
Ph
O
N
HO
Me
Me
(75 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm

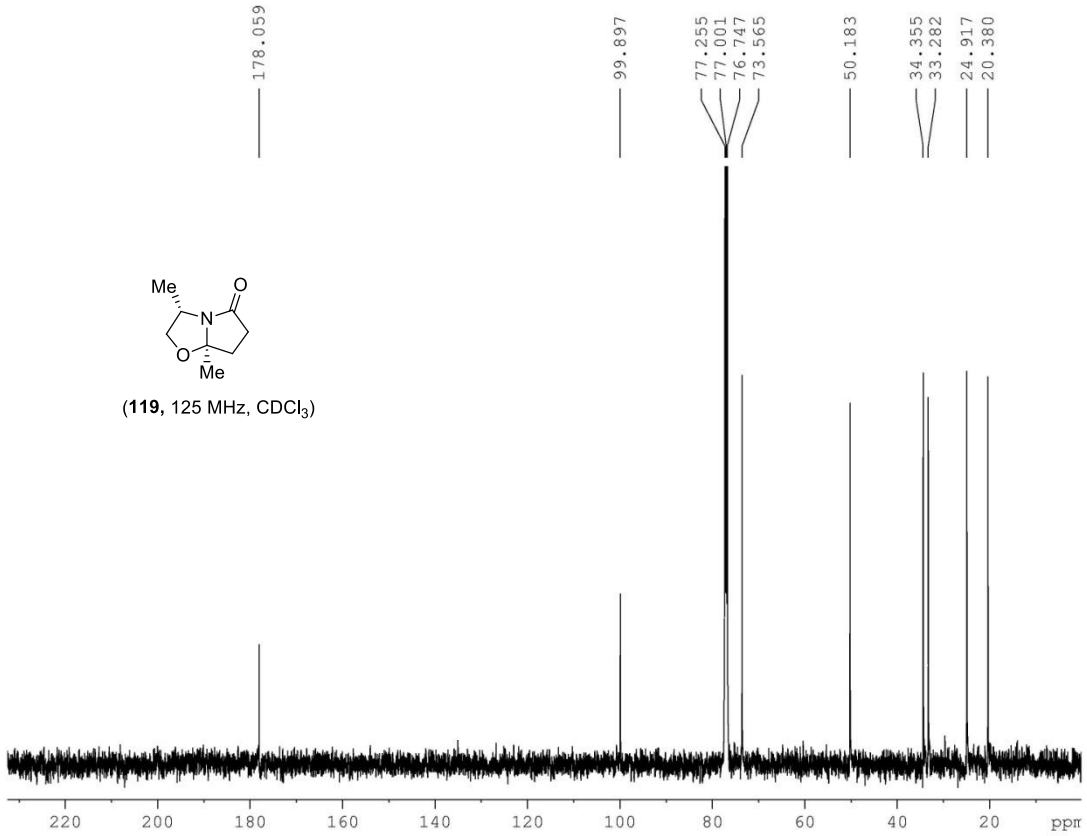

Ph
O
N
Me
O
Me
(127, 300 MHz, CDCl3)
ppm

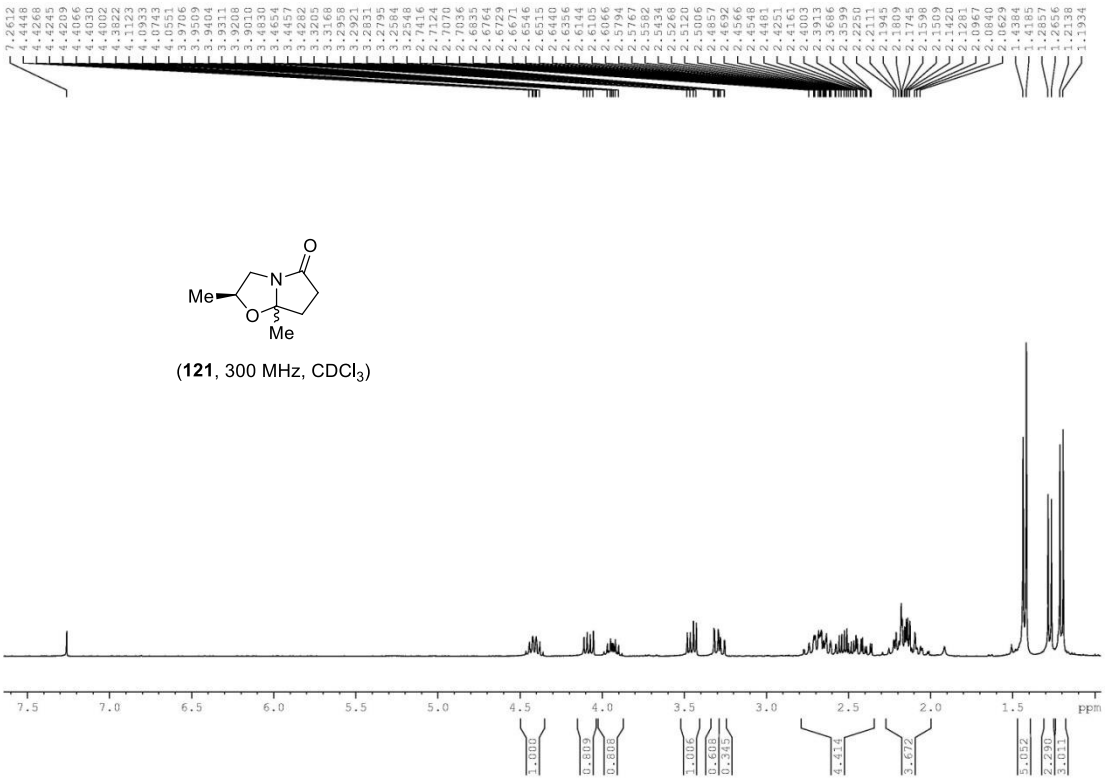

177.764
139.611
128.627
127.438
125.877
98.610
77.432
77.003
76.579
74.375
57.129
50.354
42.901
42.059
29.147
28.755
23.195
22.154
12.666
Ph
O
N
Me
O
Me
(127, 75 MHz, CDCl3)
ppm


7.3653
7.3598
7.3540
7.3375
7.3317
7.3172
7.3127
7.2918
7.2866
7.2816
7.2664
7.2521
7.2431
7.2379
7.2147
7.2063
7.2007
7.1934
7.1882
7.1775
7.1670
4.7570
4.7450
4.7279
4.7039
4.6927
4.3207
4.2945
4.2907
4.2569
4.1296
4.1183
4.1102
4.0888
4.0778
4.0600
4.0480
2.9967
2.9709
2.9440
2.9182
2.0920
2.0810
2.0565
2.0234
1.9932
1.9493
1.9166
1.8339
1.8287
1.7480
1.7176
1.7055
1.6975
1.6788
1.3182
1.2931
1.2680
0.9466
0.9292
Ph
O
HO
N
Me
Me
(300 MHz, CDCl3)
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
5.453
1.000
1.168
1.144
0.994
4.015
3.085
3.375
3.273

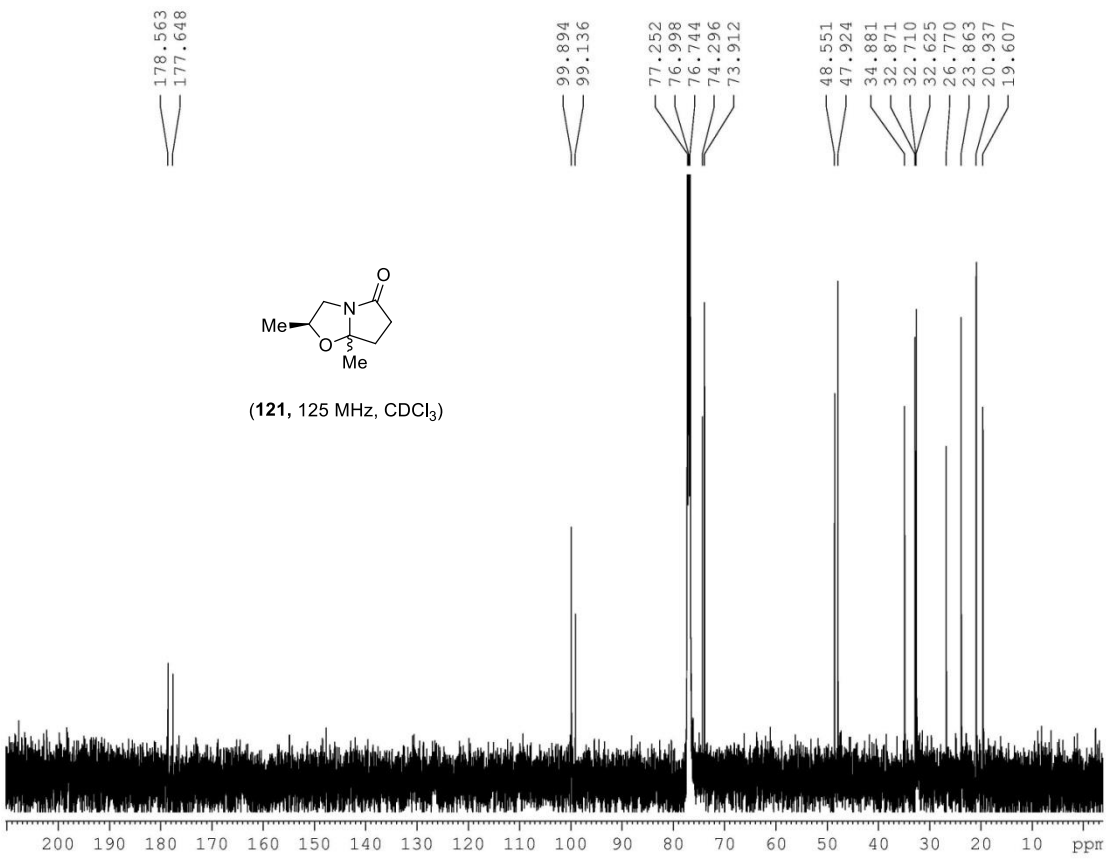

182.686
182.575
138.227
138.187
135.926
128.630
128.604
127.474
126.685
126.531
117.871
117.723
77.426
77.002
76.576
64.152
64.105
60.548
60.511
44.640
44.017
30.456
30.334
29.716
28.913
28.749
21.578
21.403
21.346
21.229
14.051
13.888
Ph
O
HO
N
Me
Me
(75 MHz, CDCl3)
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
ppm


7.2597
4.2677
4.2429
4.2394
4.2145
4.1566
4.1353
4.1134
4.0911
4.0681
4.0457
3.7501
3.7292
3.7217
3.7007
2.7969
2.7655
2.7636
2.7403
2.7311
2.7079
2.6745
2.4987
2.4841
2.4727
2.4581
2.4421
2.4268
2.4168
2.4015
2.1690
2.1532
2.1437
2.1363
2.1222
2.1090
1.4989
1.3011
1.2791
Me
O
N
O
Me
(119, 300 MHz, CDCl3)
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
1.000
1.027
0.935
1.055
1.012
2.139
2.900
2.902

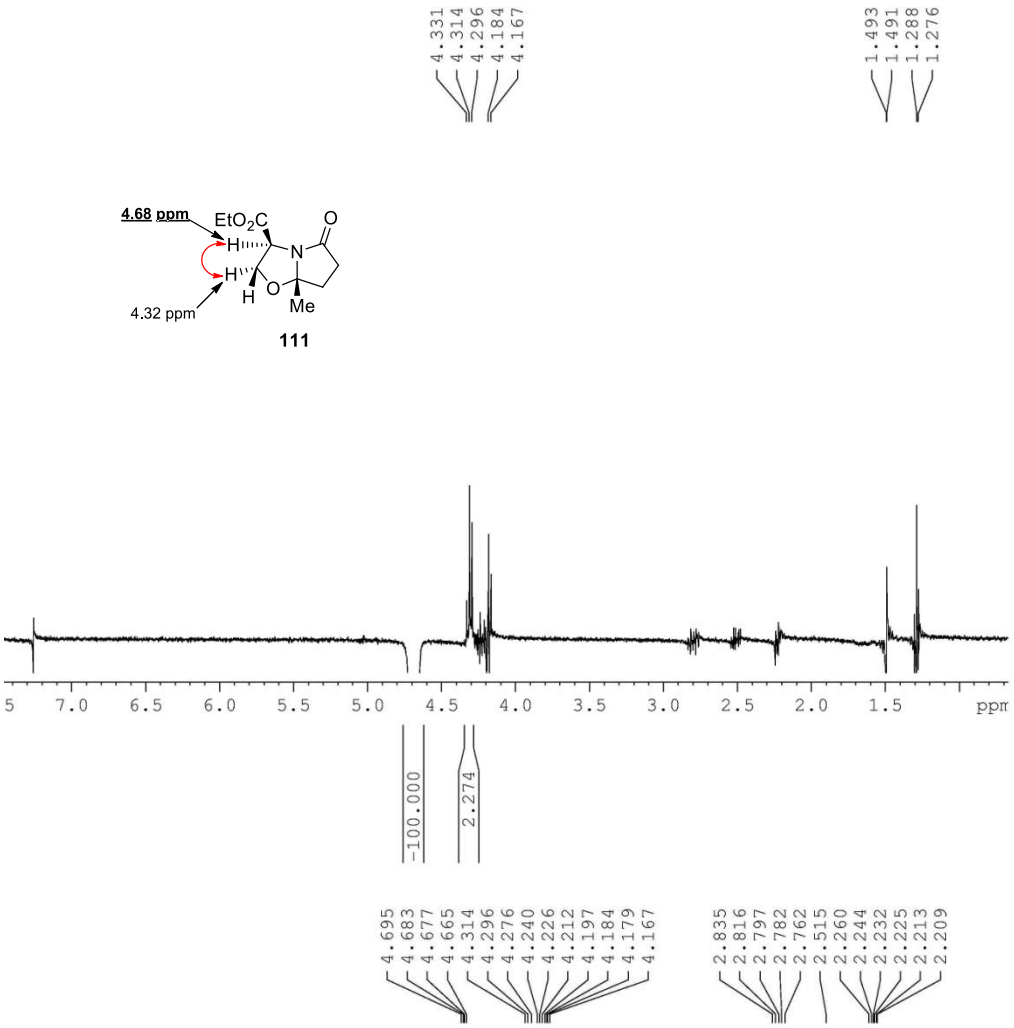

178.059
99.897
77.255
77.001
76.747
73.565
50.183
34.355
33.282
24.917
20.380
Me
O
N
O
Me
(119, 125 MHz, CDCl3)
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
ppm

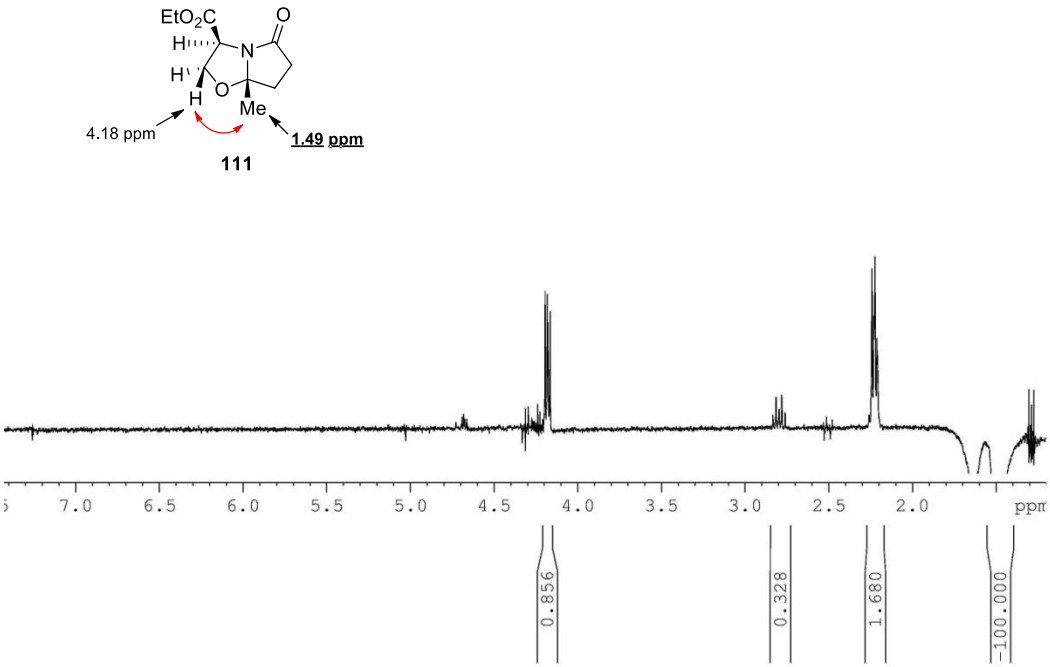


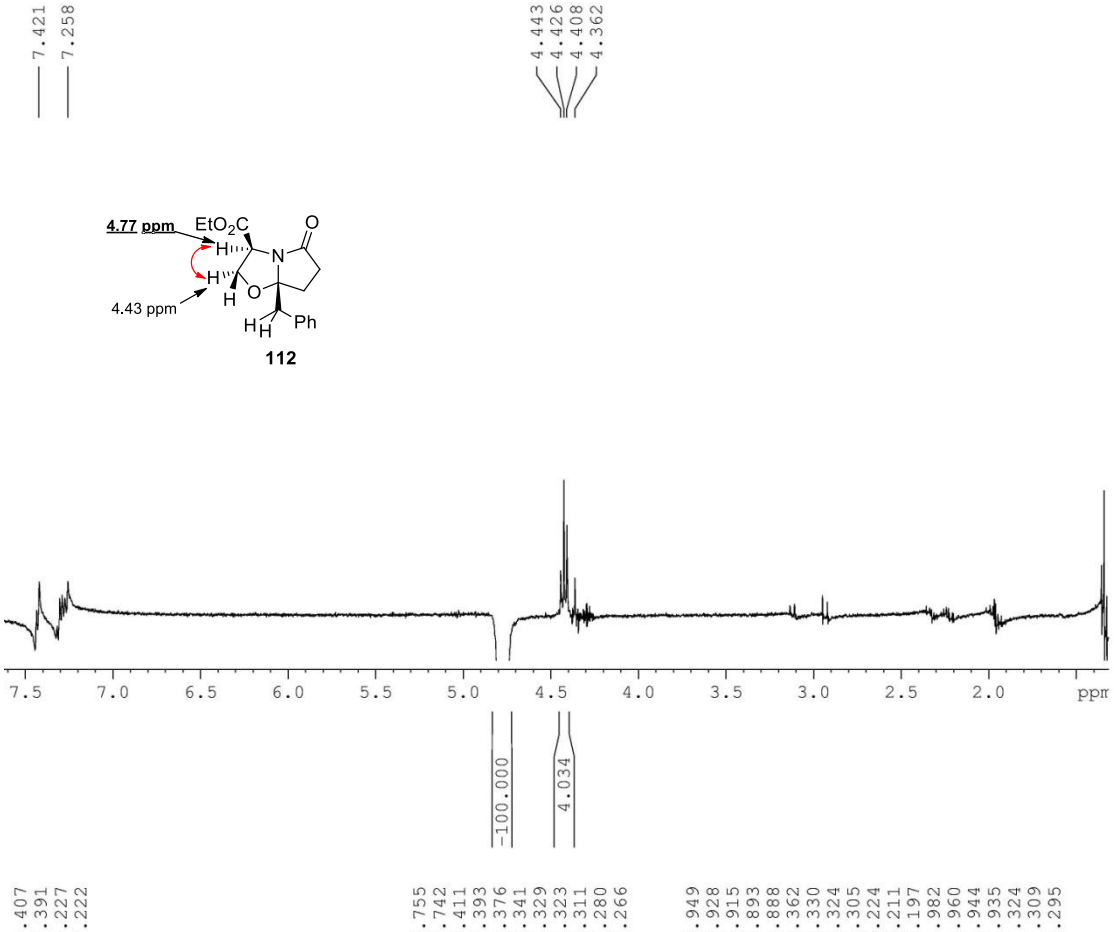
(**121**, 300 MHz, $CDCl_3$)

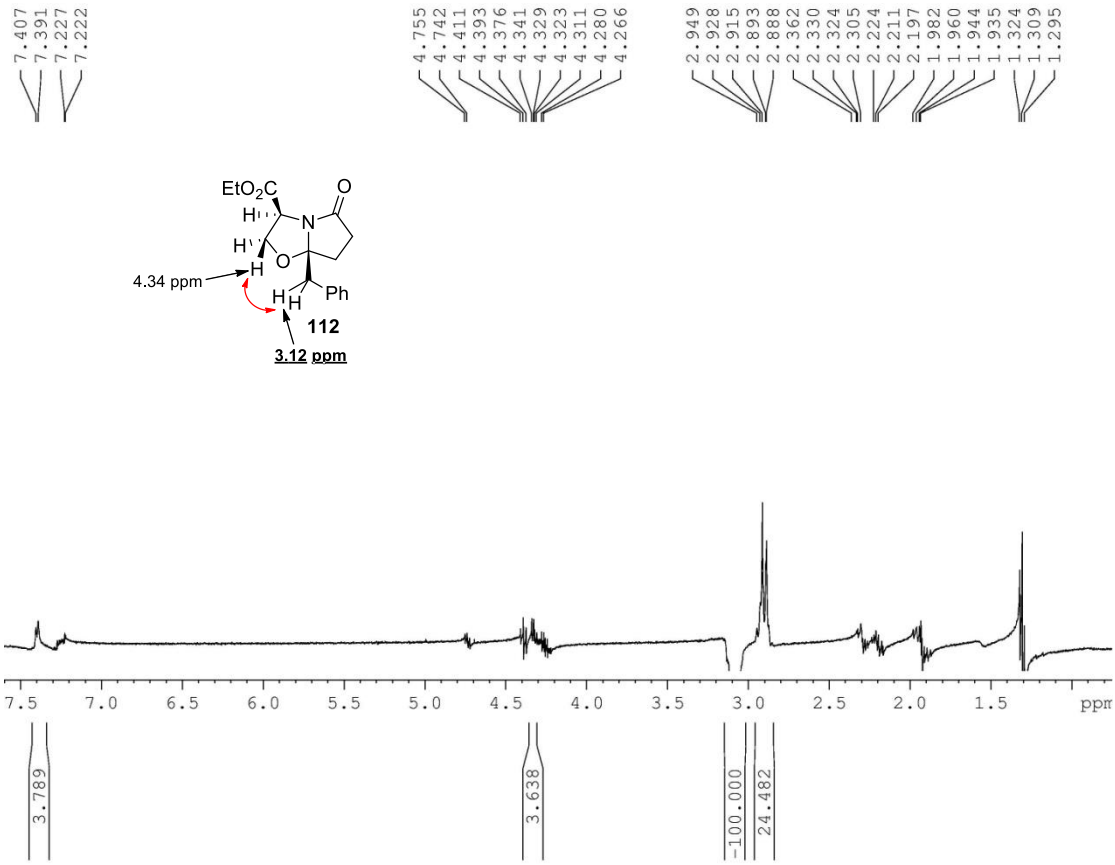


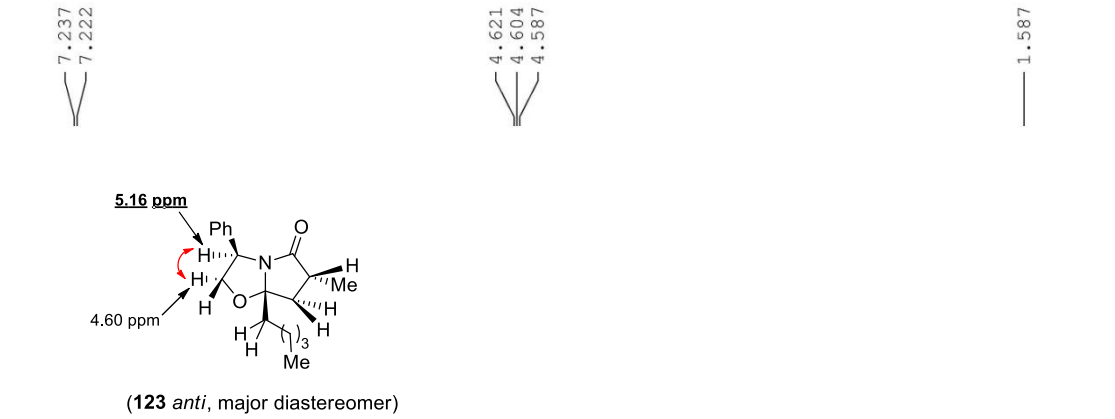
(**121,** 125 MHz, $CDCl_3$)


4.331
4.314
4.296
4.184
4.167
1.493
1.491
1.288
1.276
4.68 ppm
EtO2C
O
H
N
H
H
O
Me
4.32 ppm
111
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
-100.000
2.274
4.695
4.683
4.677
4.665
4.314
4.296
4.276
4.240
4.226
4.212
4.197
4.184
4.179
4.167
2.835
2.816
2.797
2.782
2.762
2.515
2.260
2.244
2.232
2.225
2.213
2.209

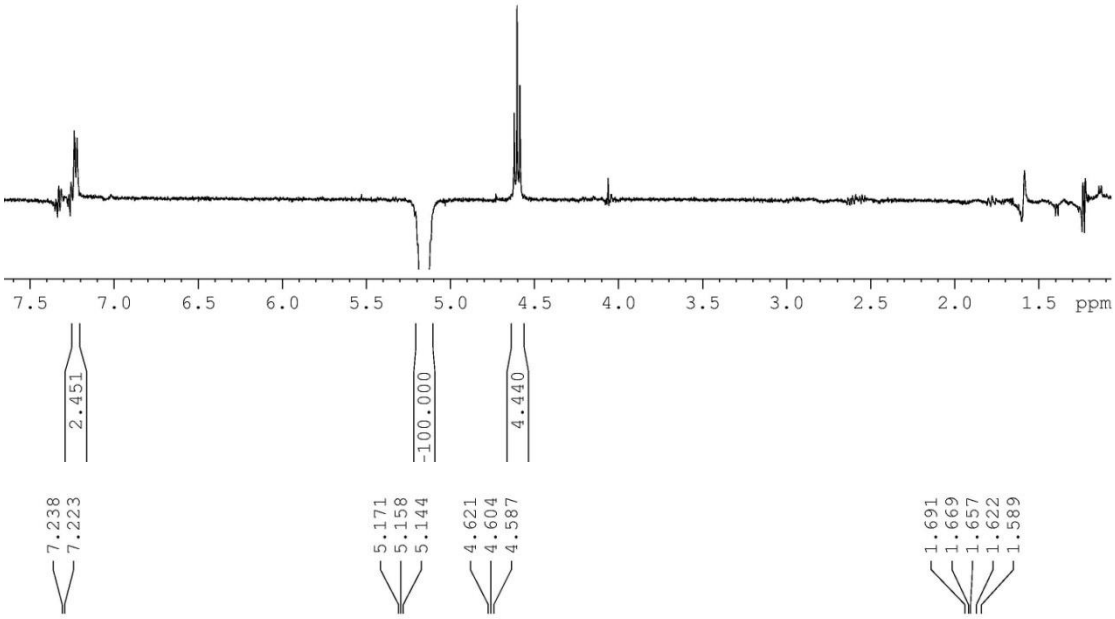

EtO2C
O
H
N
H
H
O
Me
4.18 ppm
1.49 ppm
111
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
0.856
0.328
1.680
-100.000

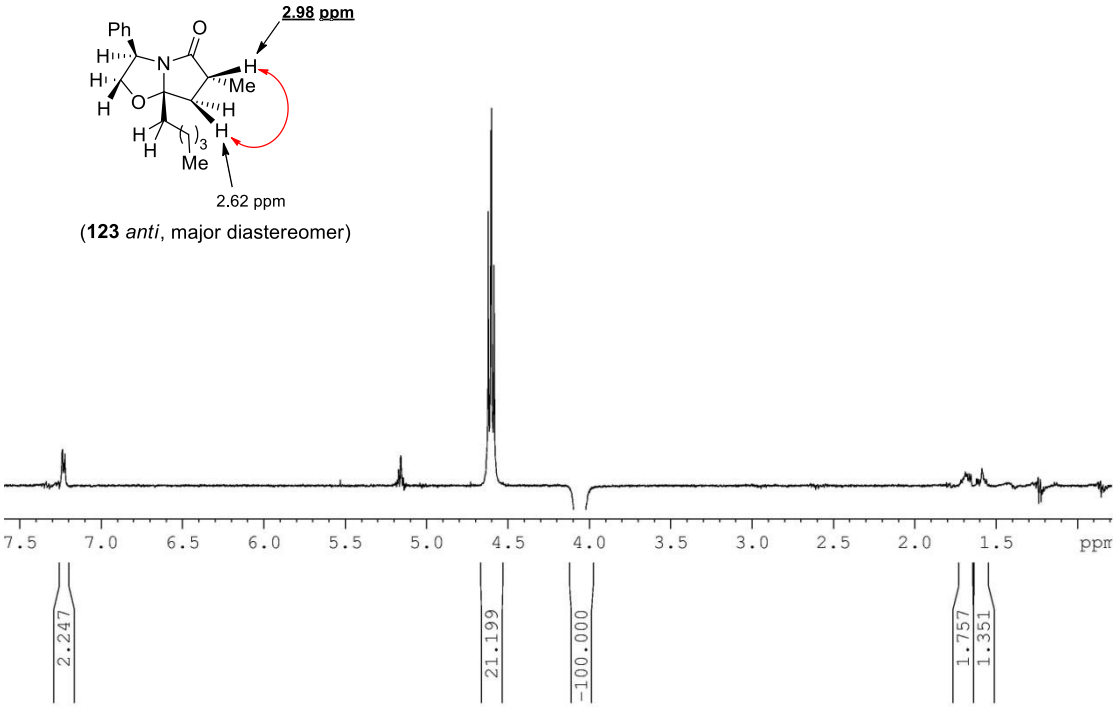

7.421
7.258
4.443
4.426
4.408
4.362
4.77 ppm
EtO2C
O
N
H
H
O
H
H
Ph
4.43 ppm
112
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
-100.000
4.034


7.407
7.391
7.227
7.222
4.755
4.742
4.411
4.393
4.376
4.341
4.329
4.323
4.311
4.280
4.266
2.949
2.928
2.915
2.893
2.888
2.362
2.330
2.324
2.305
2.224
2.211
2.197
1.982
1.960
1.944
1.935
1.324
1.309
1.295
EtO2C
O
N
H
H
O
H
H
Ph
4.34 ppm
112
3.12 ppm
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
3.789
3.638
-100.000
24.482

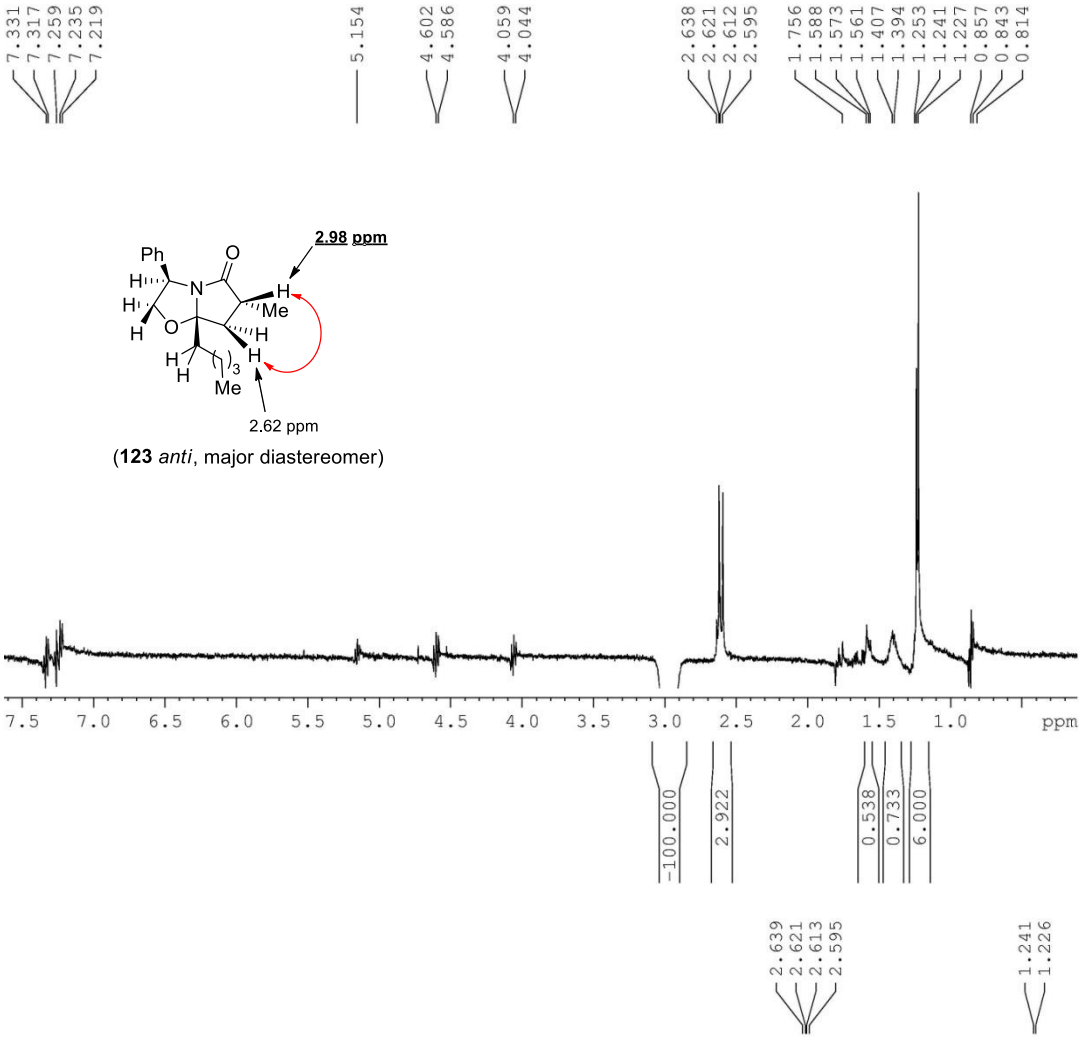


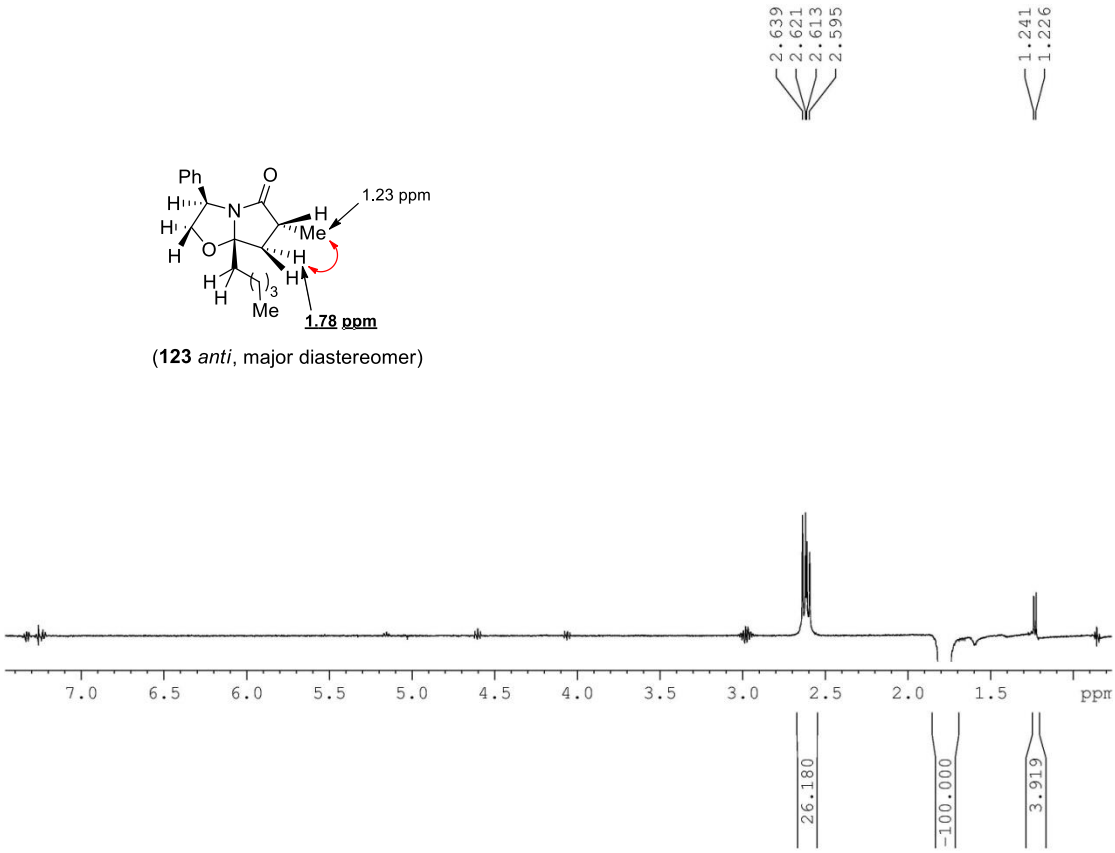
(**123** *anti*, major diastereomer)

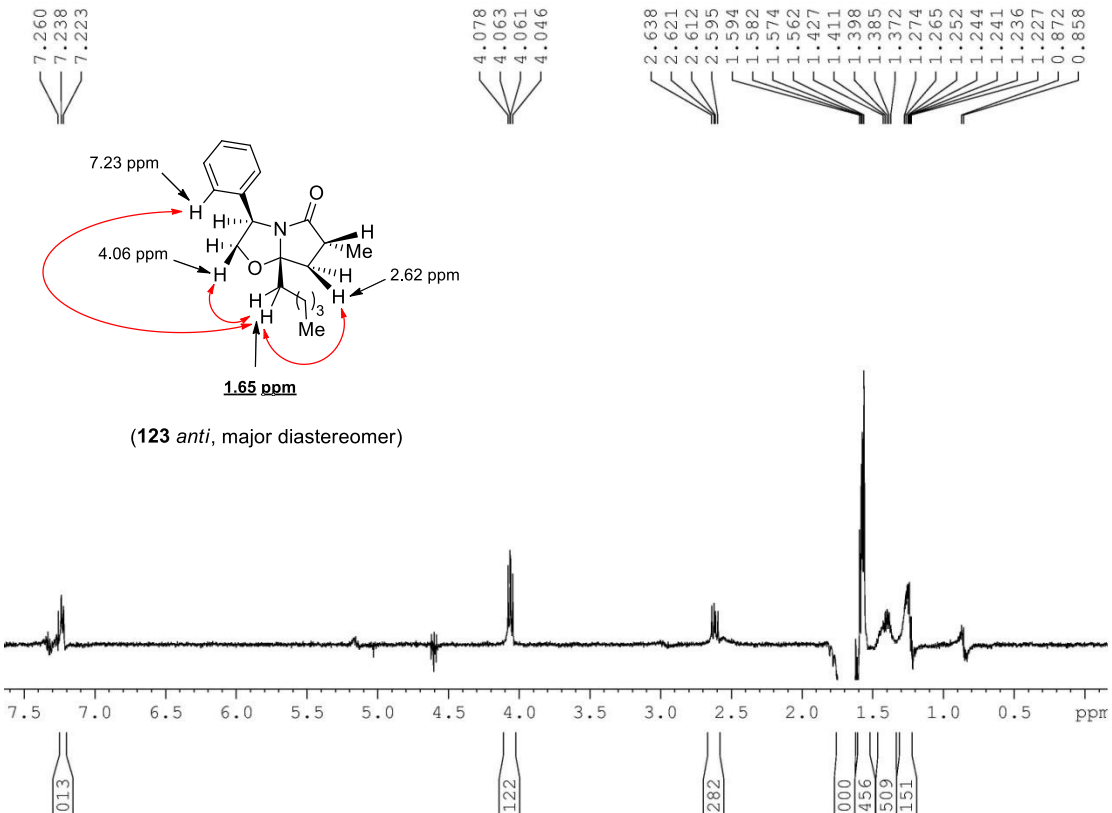




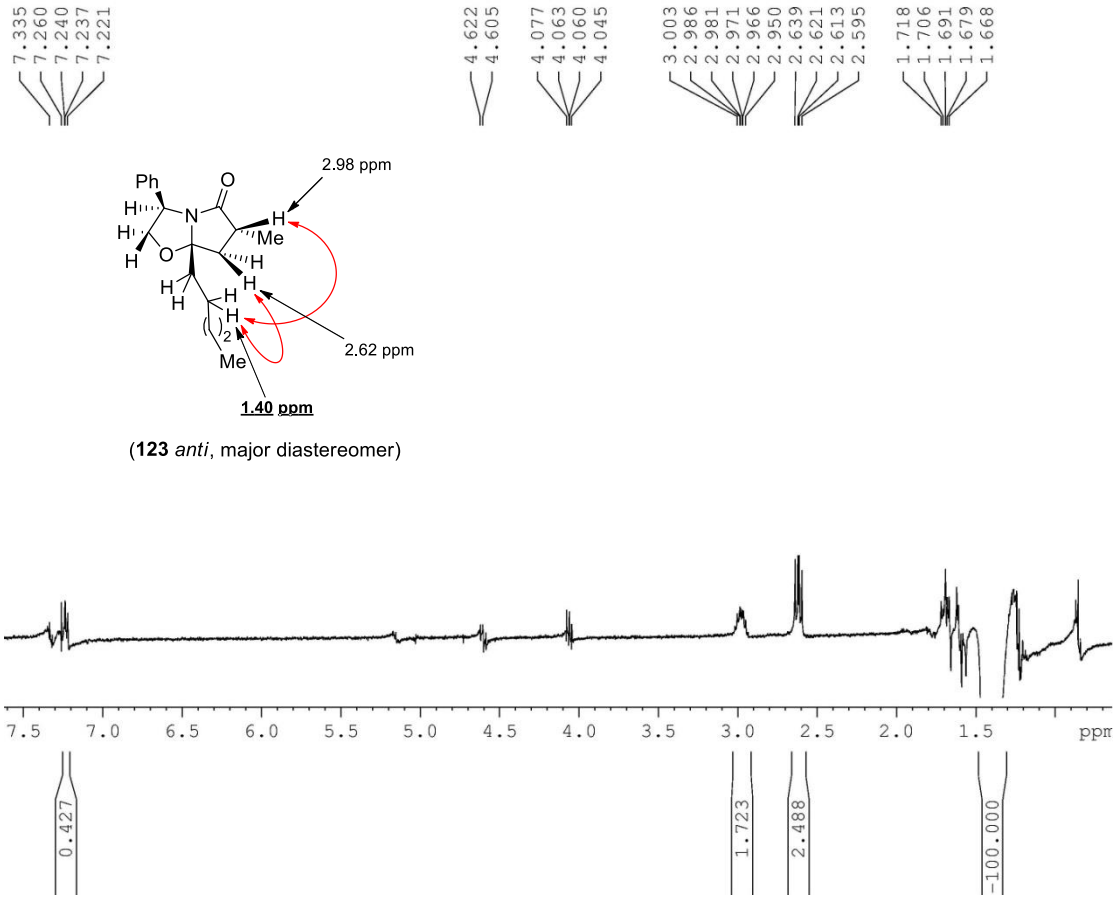
(**123** *anti*, major diastereomer)


7.331
7.317
7.259
7.235
7.219
5.154
4.602
4.586
4.059
4.044
2.638
2.621
2.612
2.595
1.756
1.588
1.573
1.561
1.407
1.394
1.253
1.241
1.227
0.857
0.843
0.814
2.98 ppm
2.62 ppm
(123 anti, major diastereomer)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
-100.000
2.922
0.538
0.733
6.000

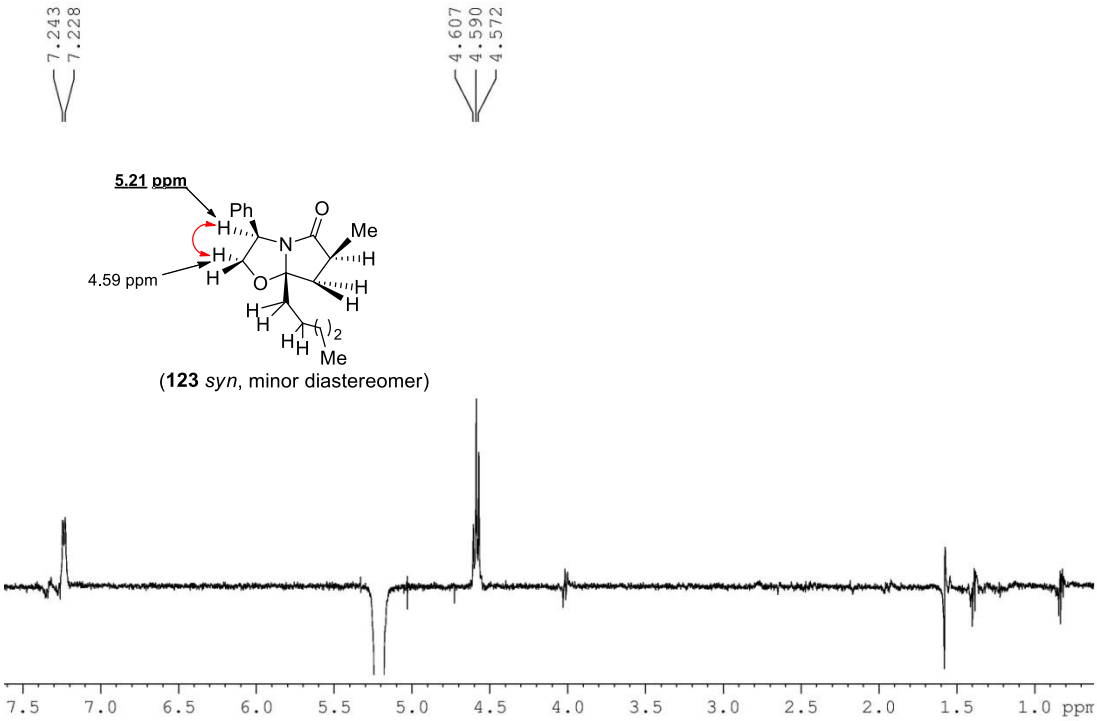

2.639
2.621
2.613
2.595
1.241
1.226
1.23 ppm
1.78 ppm
(123 anti, major diastereomer)
7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 ppm
26.180
-100.000
3.919

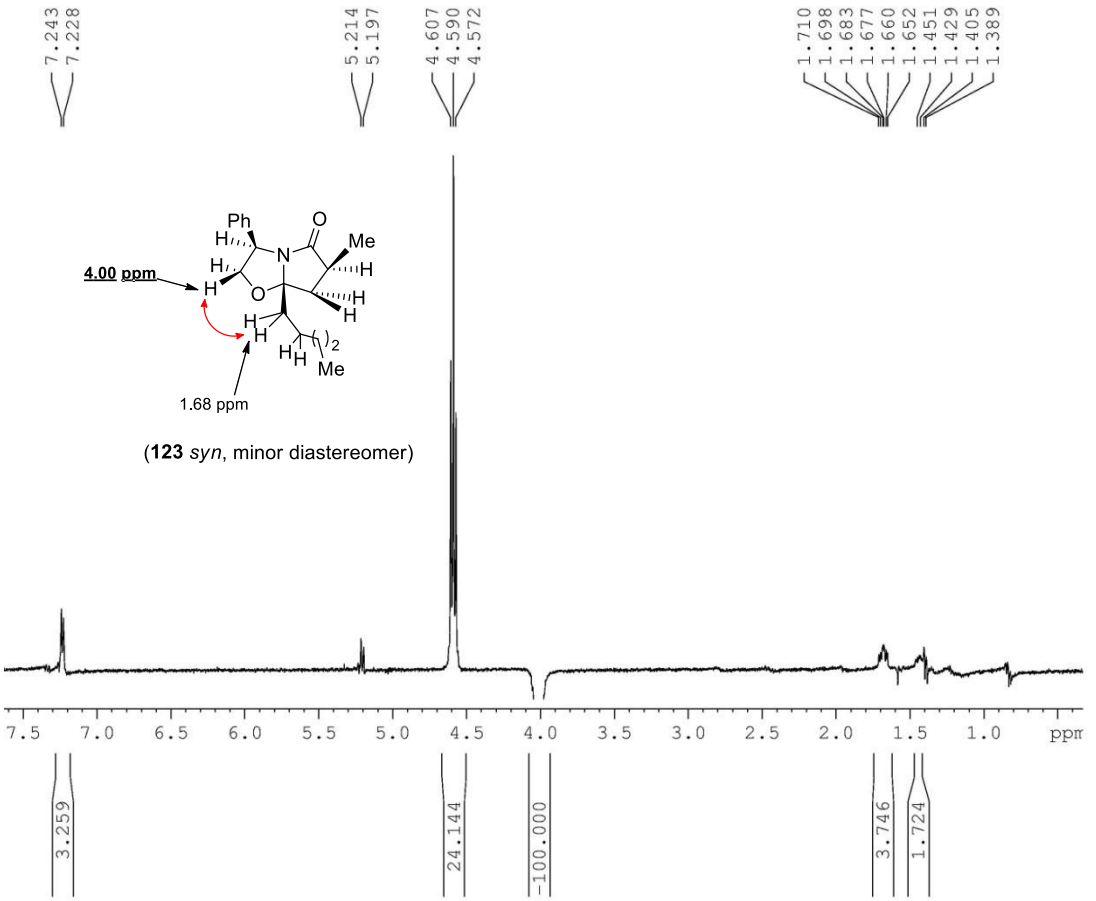


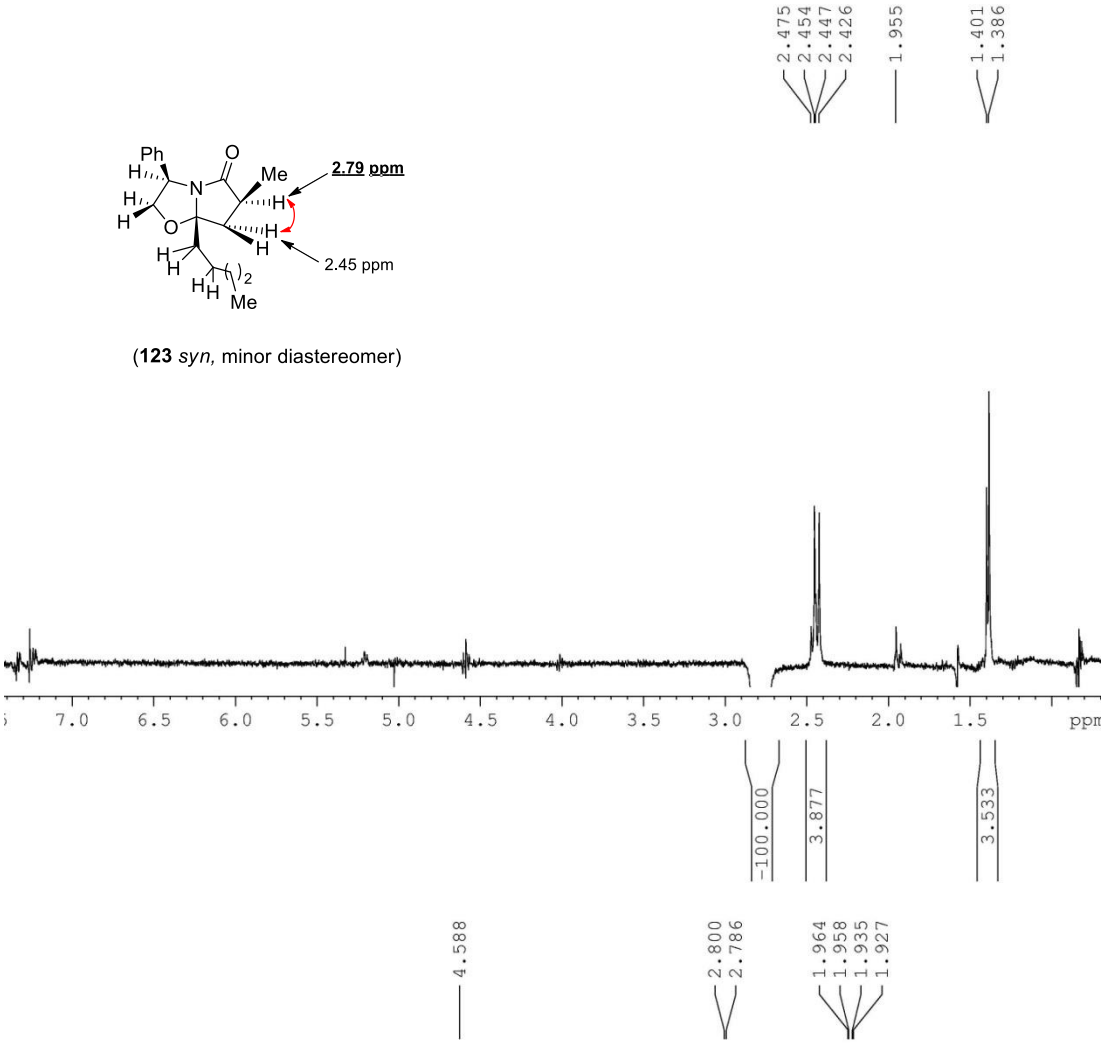
(**123** *anti*, major diastereomer)



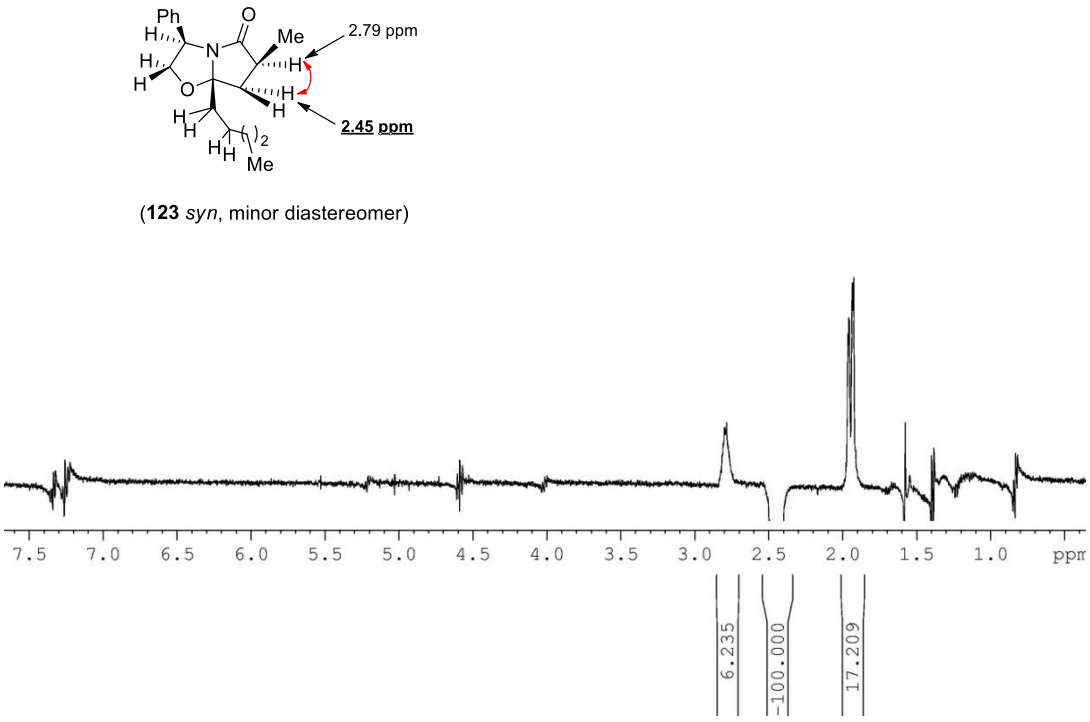
(**123** *anti*, major diastereomer)


7.243
7.228
4.607
4.590
4.572
5.21 ppm
4.59 ppm
Ph
O
N
Me
H
O
Me
(123 syn, minor diastereomer)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
2.689
-100.000
4.459

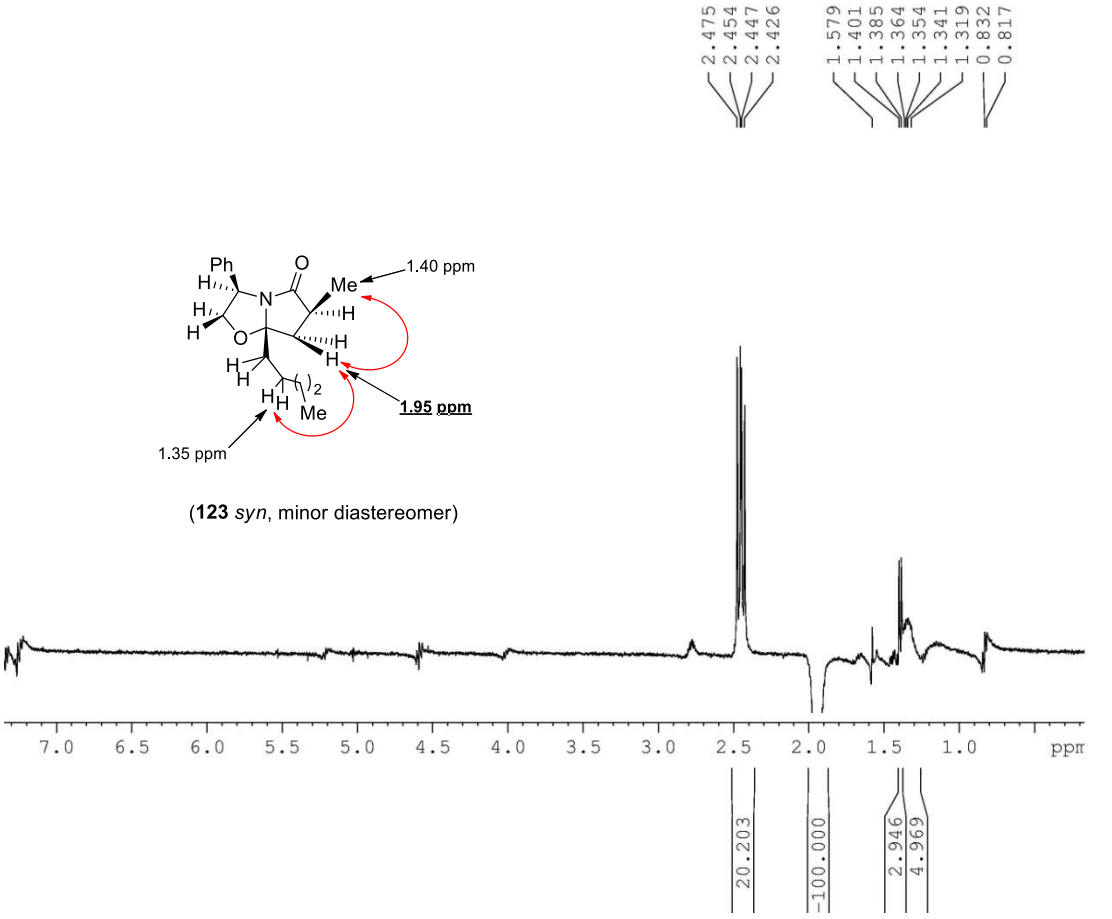

7.243
7.228
5.214
5.197
4.607
4.590
4.572
1.710
1.698
1.683
1.677
1.660
1.652
1.451
1.429
1.405
1.389
4.00 ppm
1.68 ppm
Ph
O
N
Me
H
O
Me
(123 syn, minor diastereomer)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
3.259
24.144
-100.000
3.746
1.724



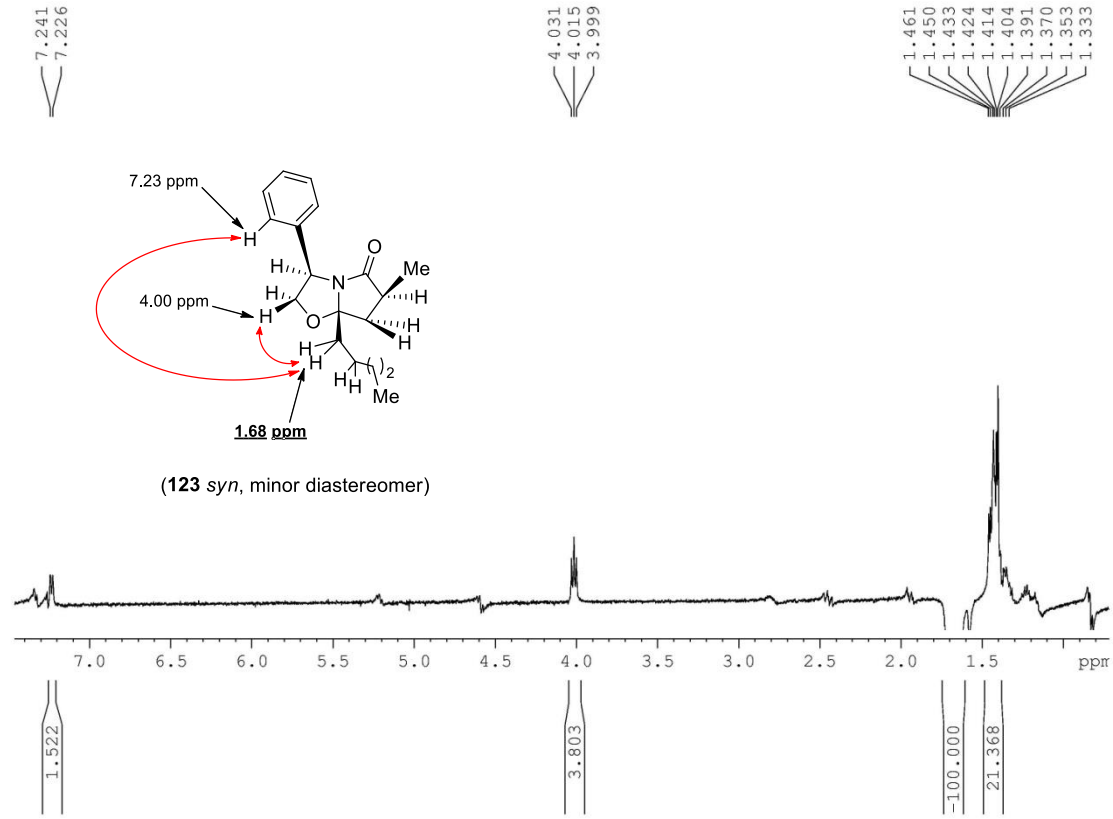
(**123** *syn,* minor diastereomer)



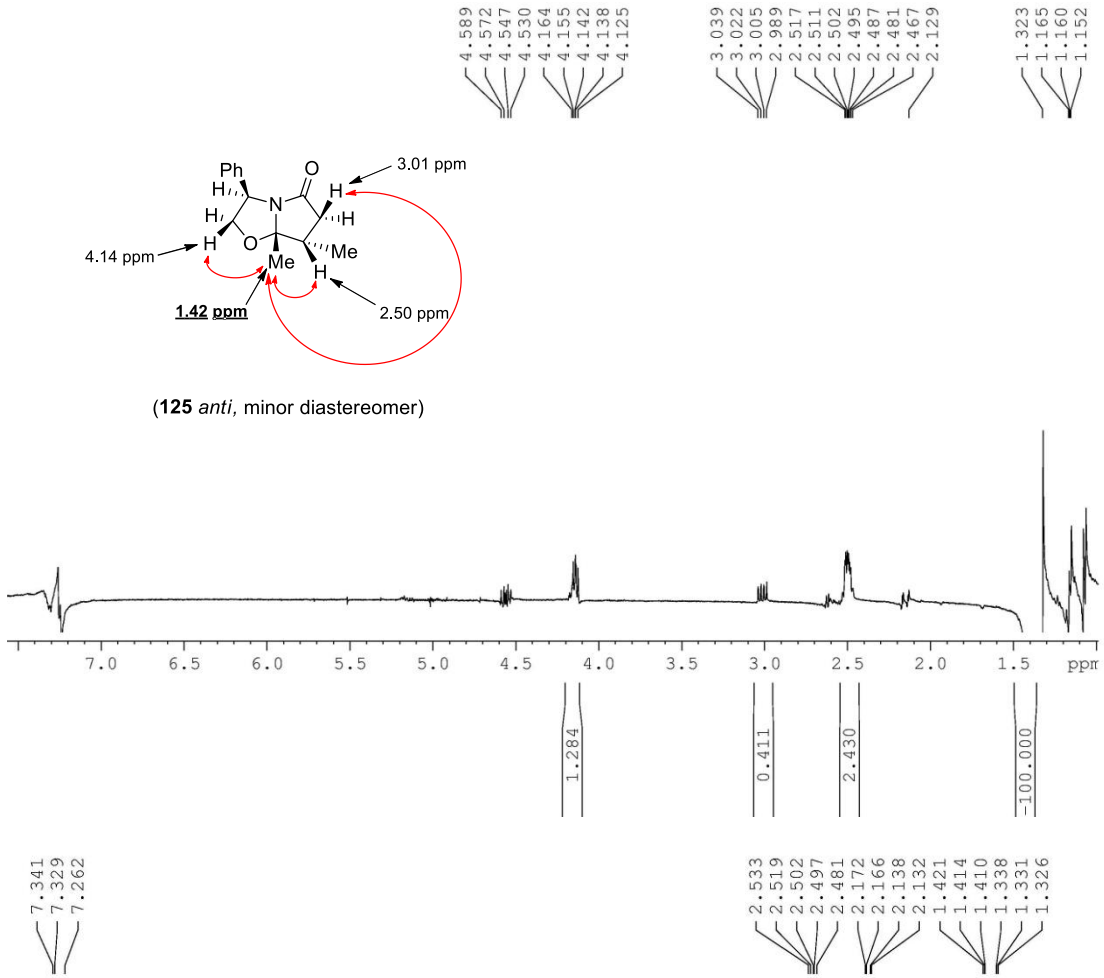
(**123** *syn*, minor diastereomer)



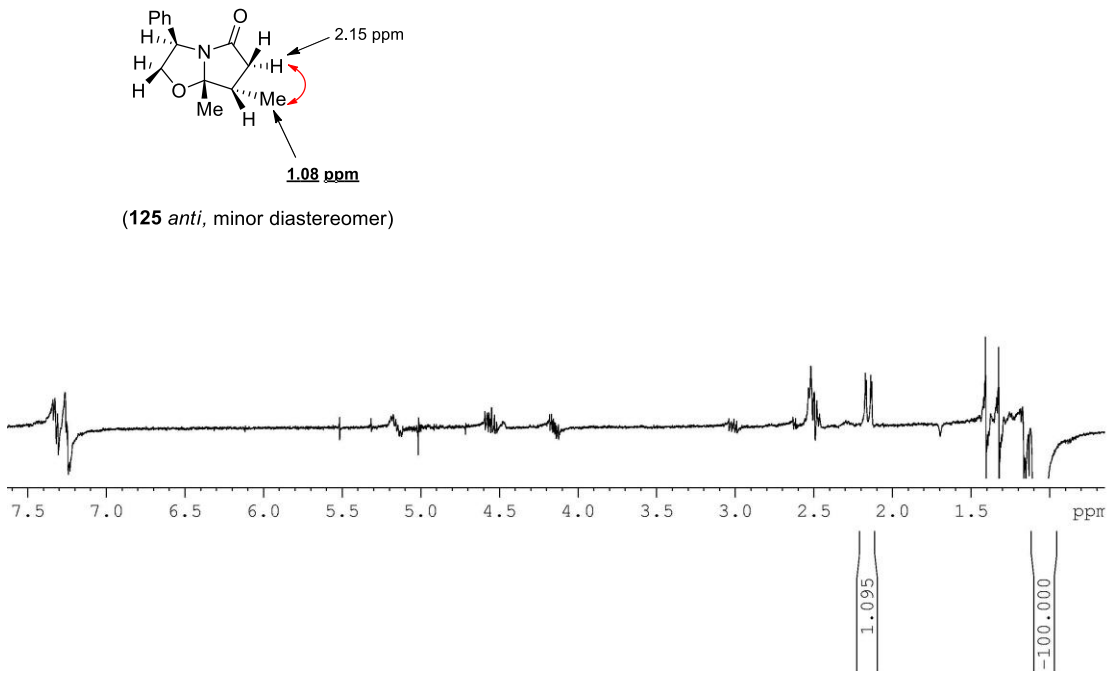
(**123** *syn*, minor diastereomer)



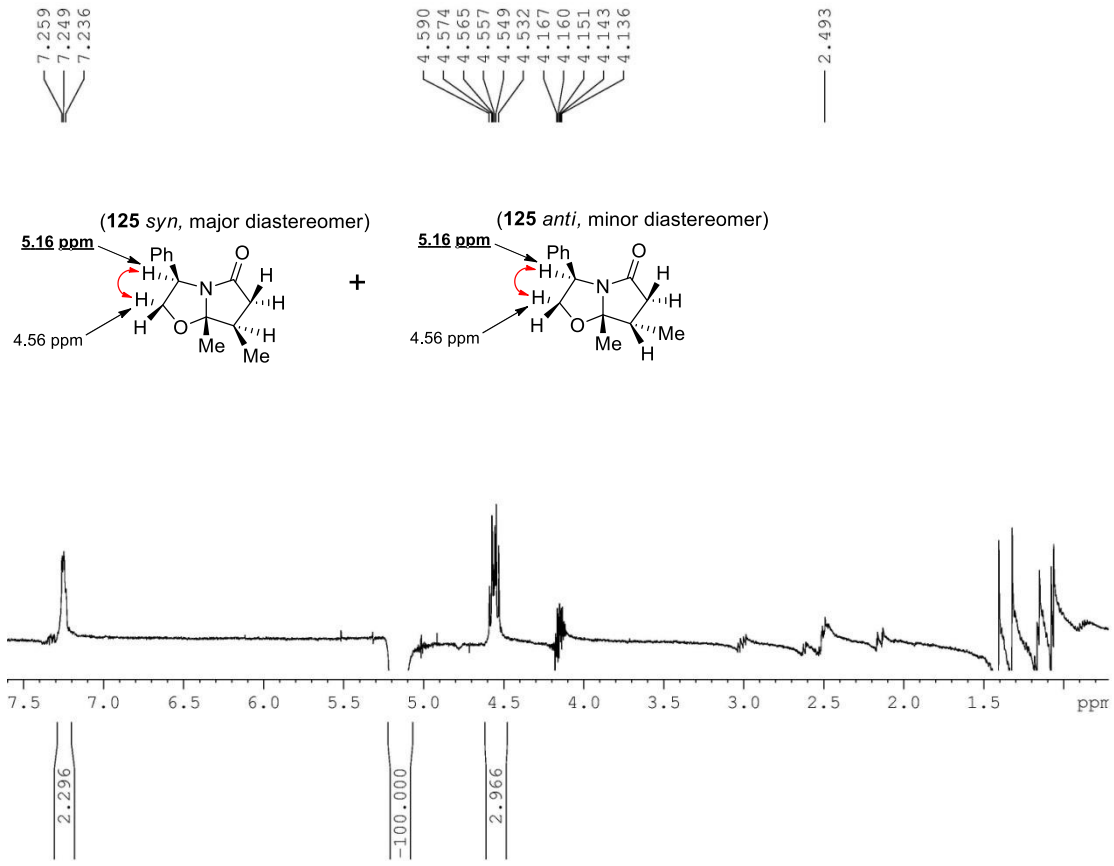
(**123** *syn*, minor diastereomer)

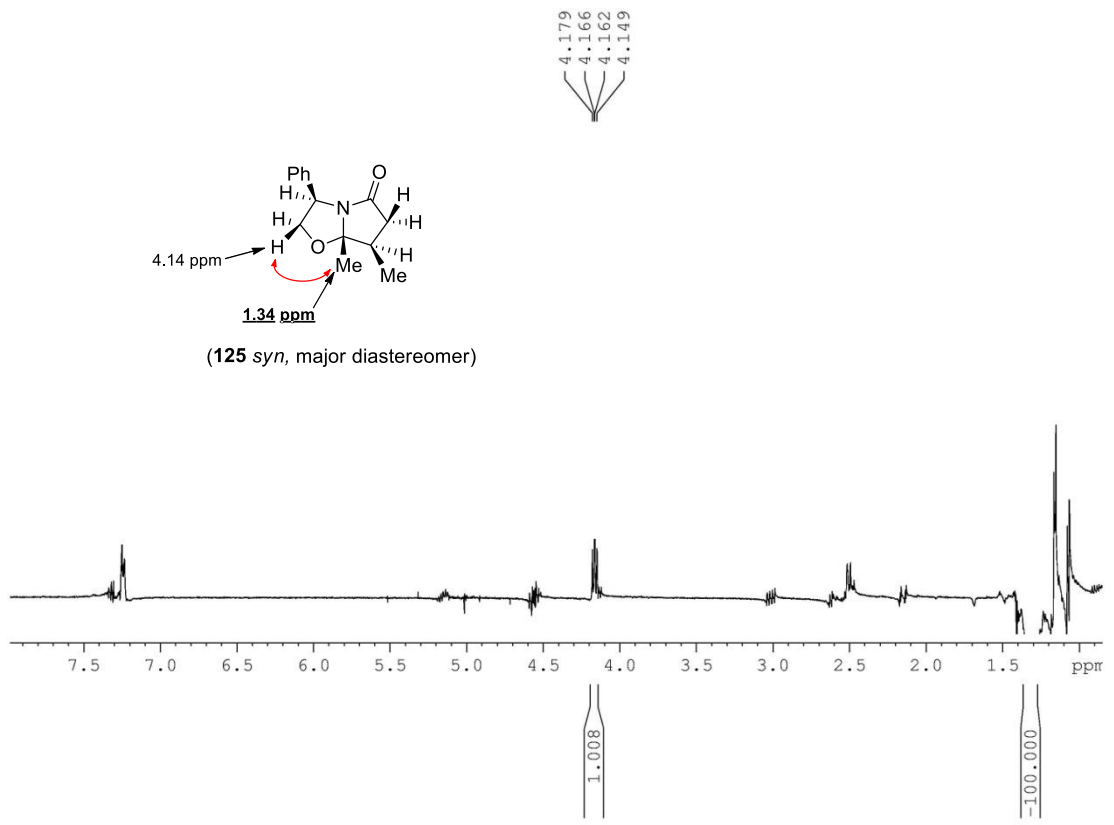


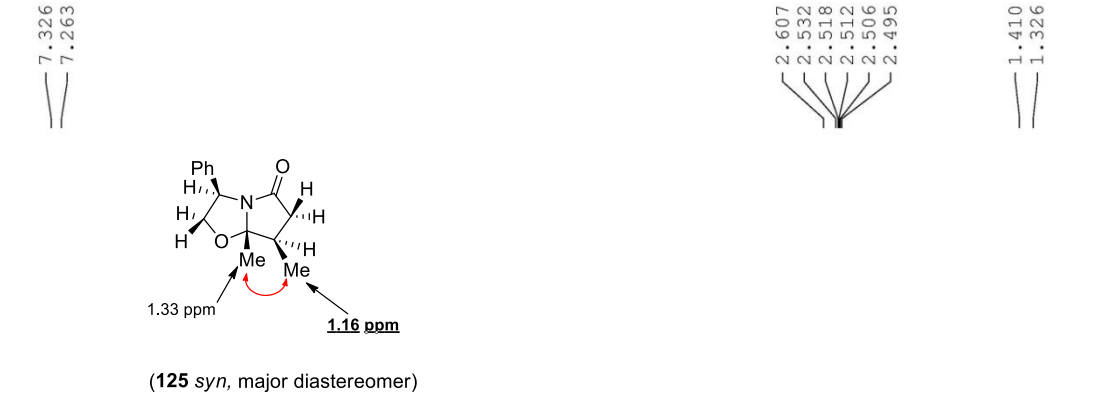
(**125** *anti*, minor diastereomer)



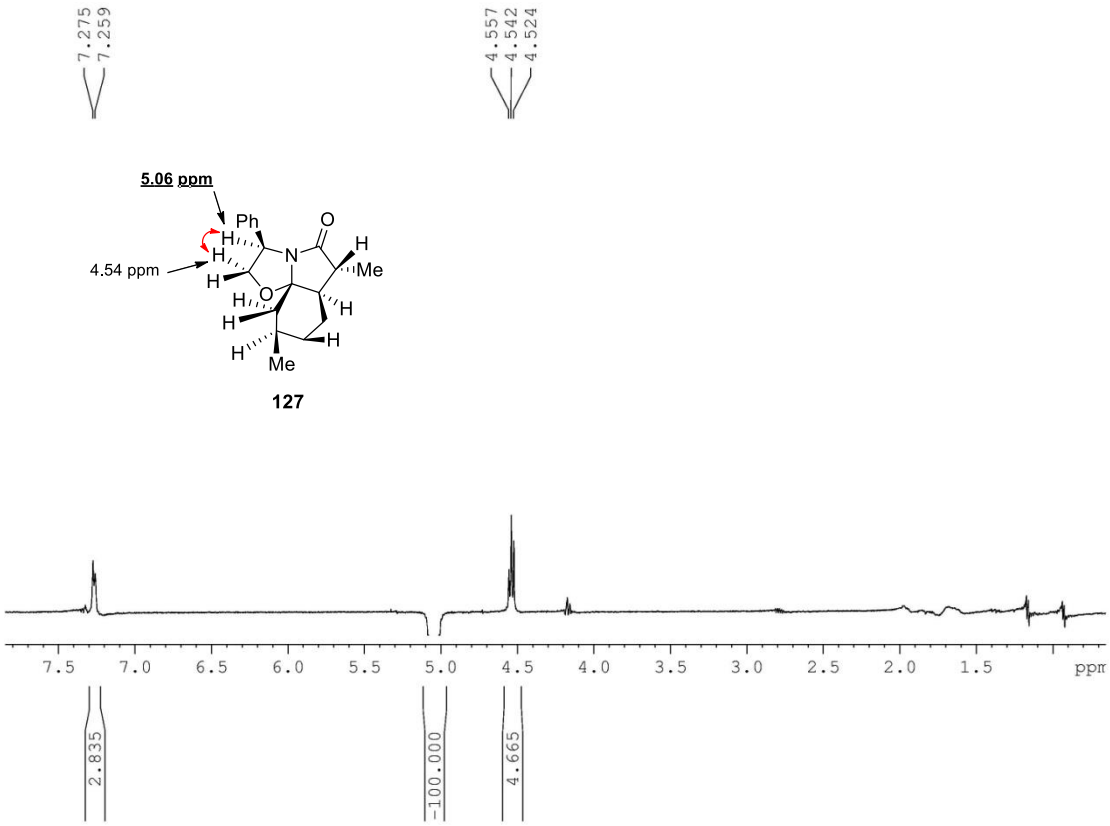
(**125** *anti*, minor diastereomer)

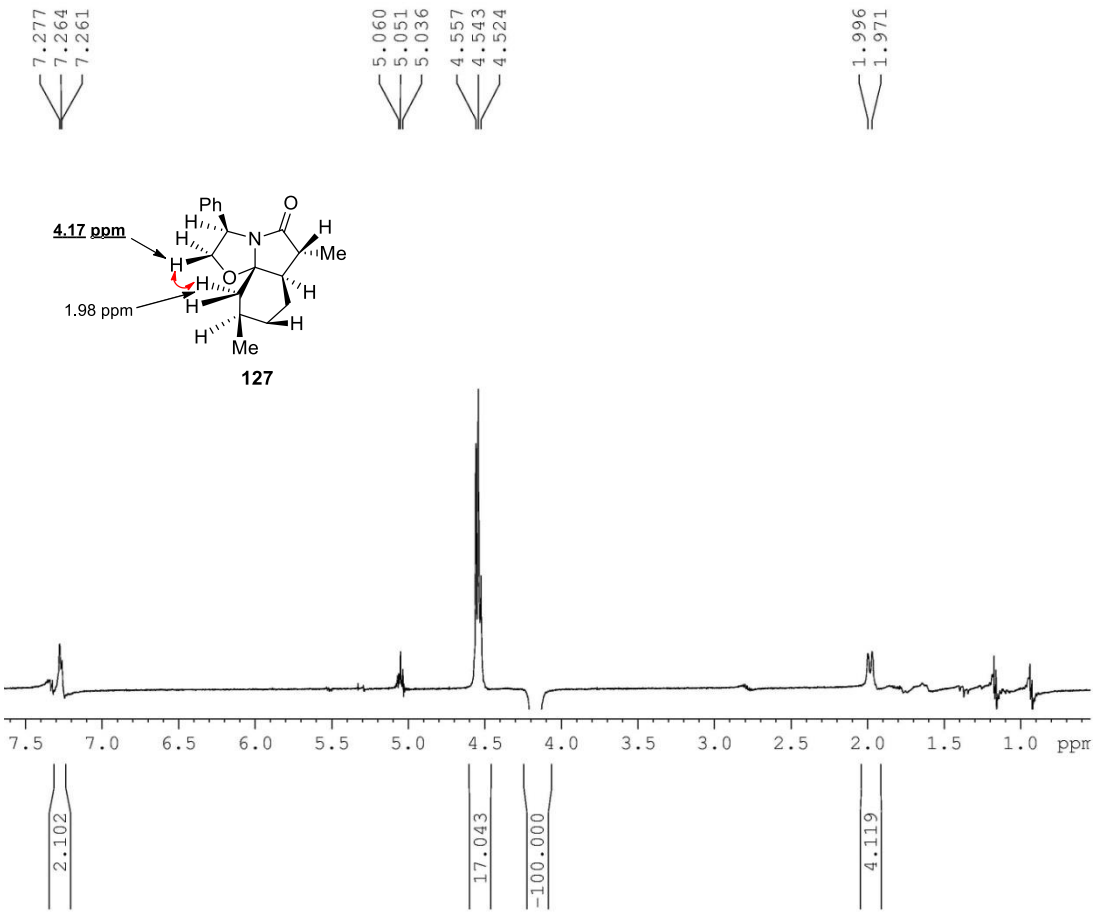

7.259
7.249
7.236
4.590
4.574
4.565
4.557
4.549
4.532
4.167
4.160
4.151
4.143
4.136
2.493
(125 syn, major diastereomer)
5.16 ppm
4.56 ppm
+
(125 anti, minor diastereomer)
5.16 ppm
4.56 ppm
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 ppm
2.296
-100.000
2.966

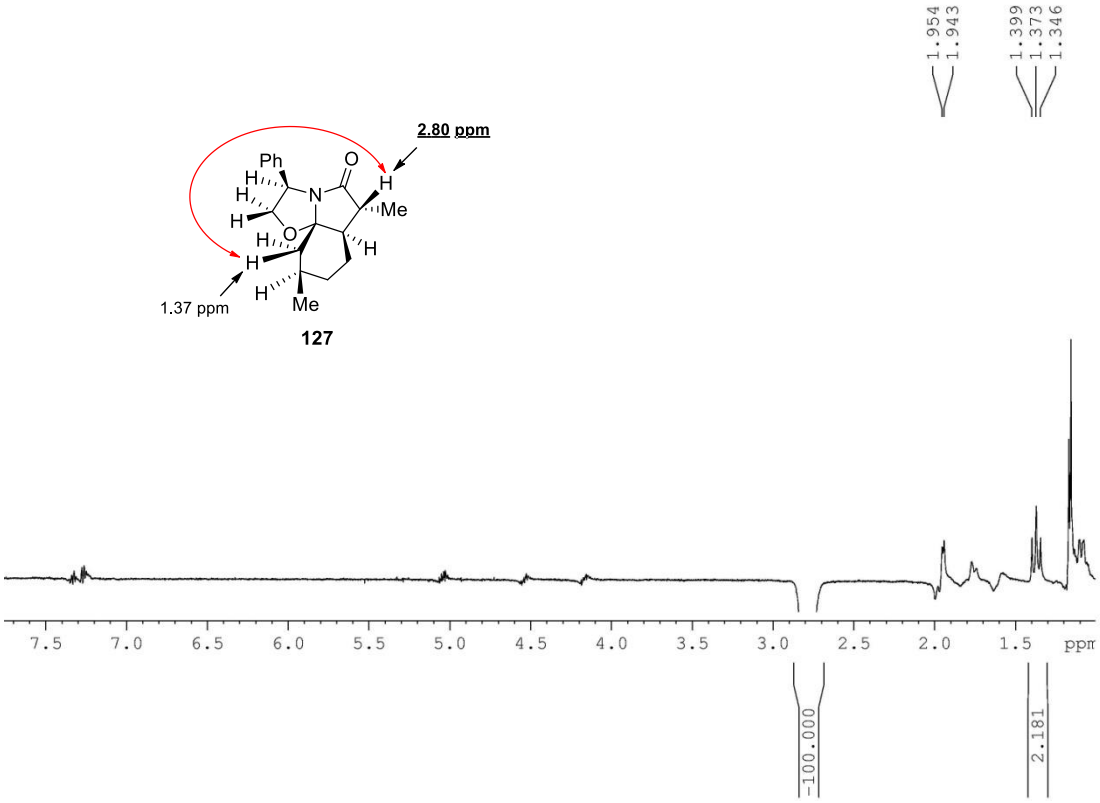

4.179
4.166
4.162
4.149
4.14 ppm
1.34 ppm
(125 syn, major diastereomer)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 ppm
1.008
-100.000

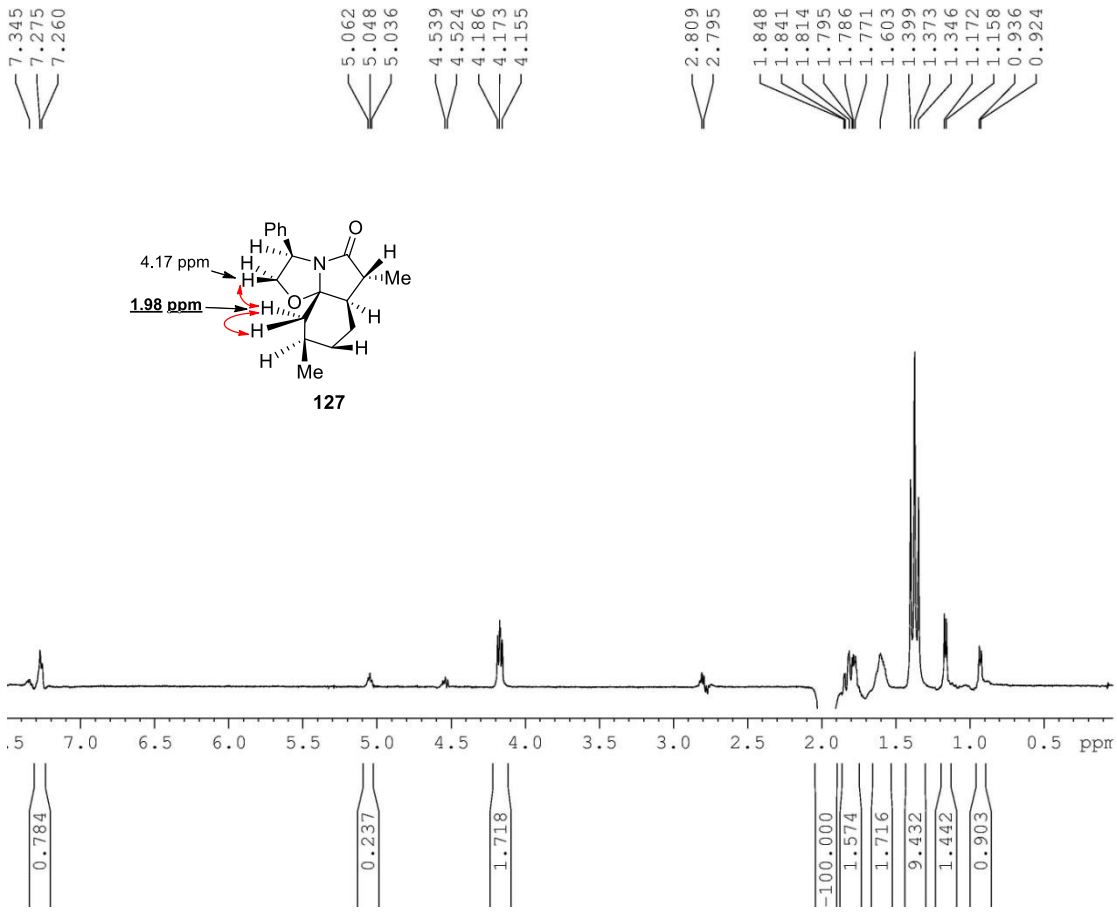


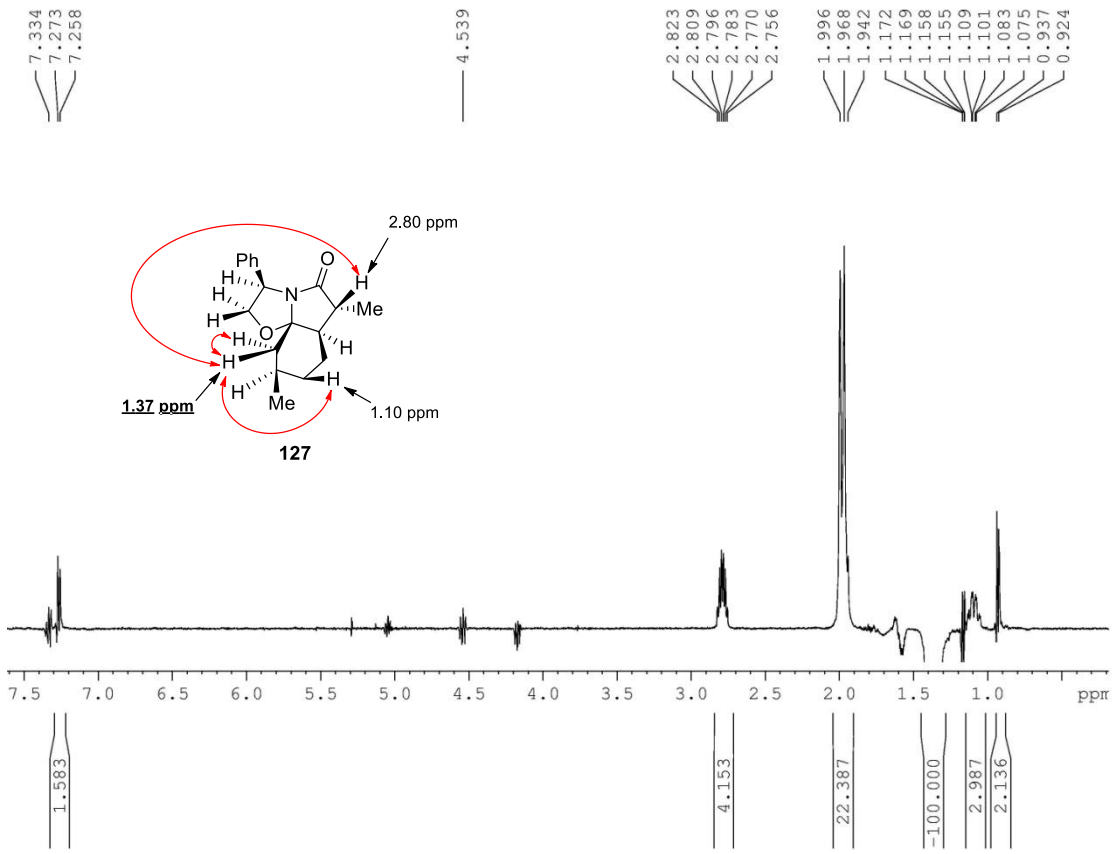
(**125** *syn,* major diastereomer)

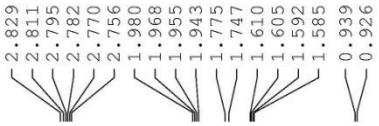


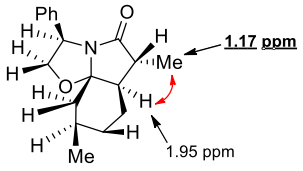

7.277
7.264
7.261
5.060
5.051
5.036
4.557
4.543
4.524
1.996
1.971
4.17 ppm
1.98 ppm
127
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
2.102
17.043
-100.000
4.119


1.954
1.943
1.399
1.373
1.346
2.80 ppm
1.37 ppm
127
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 ppm
-100.000
2.181

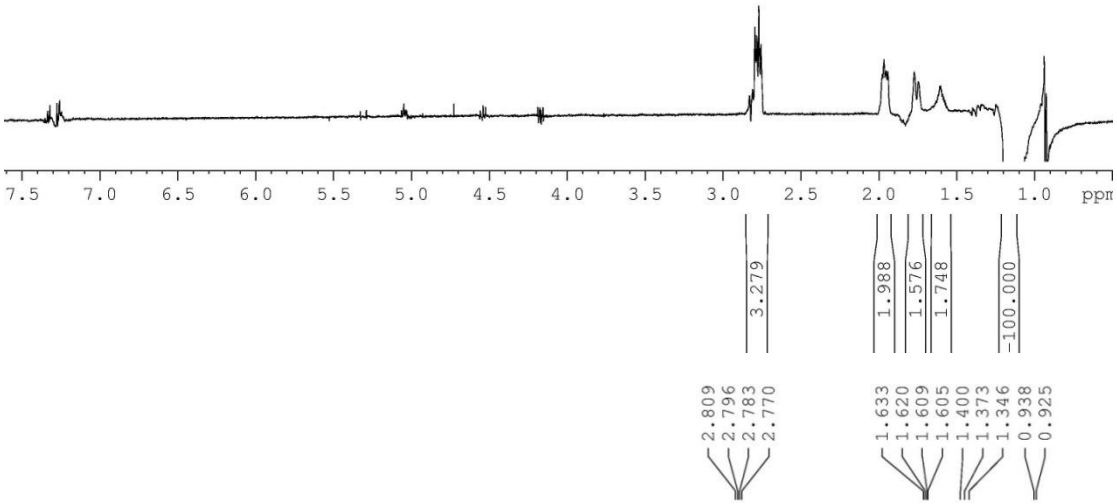

7.345
7.275
7.260
5.062
5.048
5.036
4.539
4.524
4.186
4.173
4.155
2.809
2.795
1.848
1.841
1.814
1.795
1.786
1.771
1.603
1.399
1.373
1.346
1.172
1.158
0.936
0.924
4.17 ppm
1.98 ppm
Ph
O
N
H
Me
127
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
0.784
0.237
1.718
100.000
1.574
1.716
9.432
1.442
0.903


7.334
7.273
7.258
4.539
2.823
2.809
2.796
2.783
2.770
2.756
1.996
1.968
1.942
1.172
1.169
1.158
1.155
1.109
1.101
1.083
1.075
0.937
0.924
2.80 ppm
1.37 ppm
1.10 ppm
Ph
O
N
H
Me
127
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
1.583
4.153
22.387
100.000
2.987
2.136

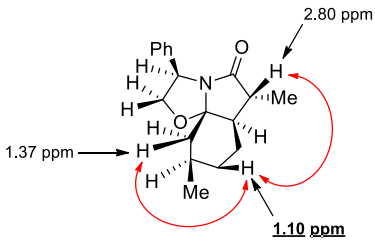

2.829
2.811
2.795
2.782
2.770
2.756
1.980
1.968
1.955
1.943
1.775
1.747
1.610
1.605
1.592
1.585
0.939
0.926


Ph
O
N
H
Me
1.17 ppm
O
H
1.95 ppm
Me

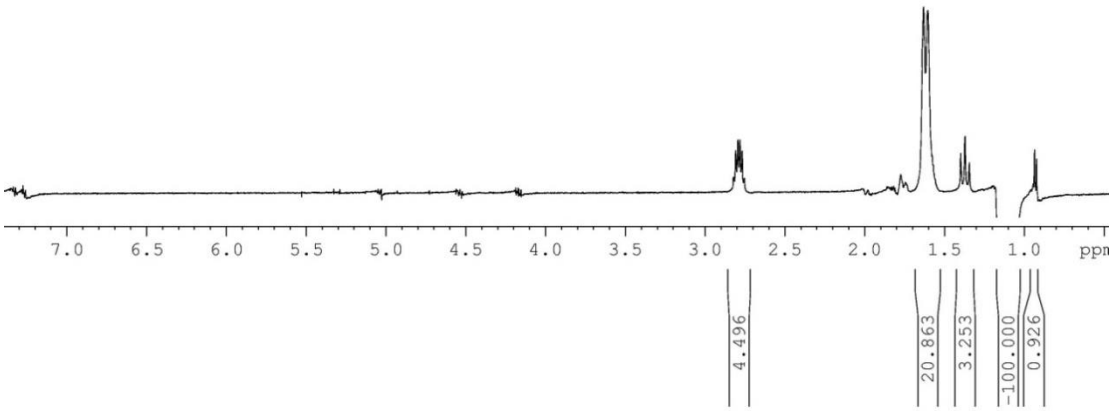
127

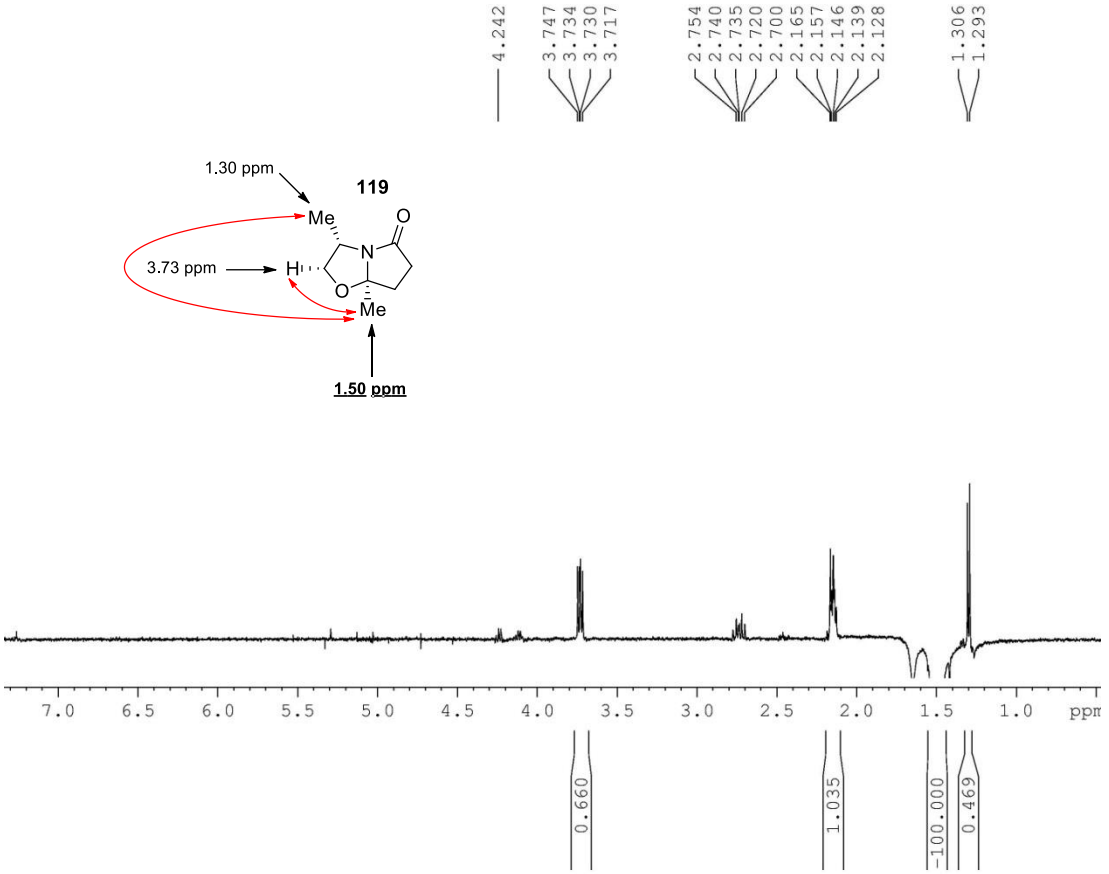

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
3.279
1.988
1.576
1.748
100.000

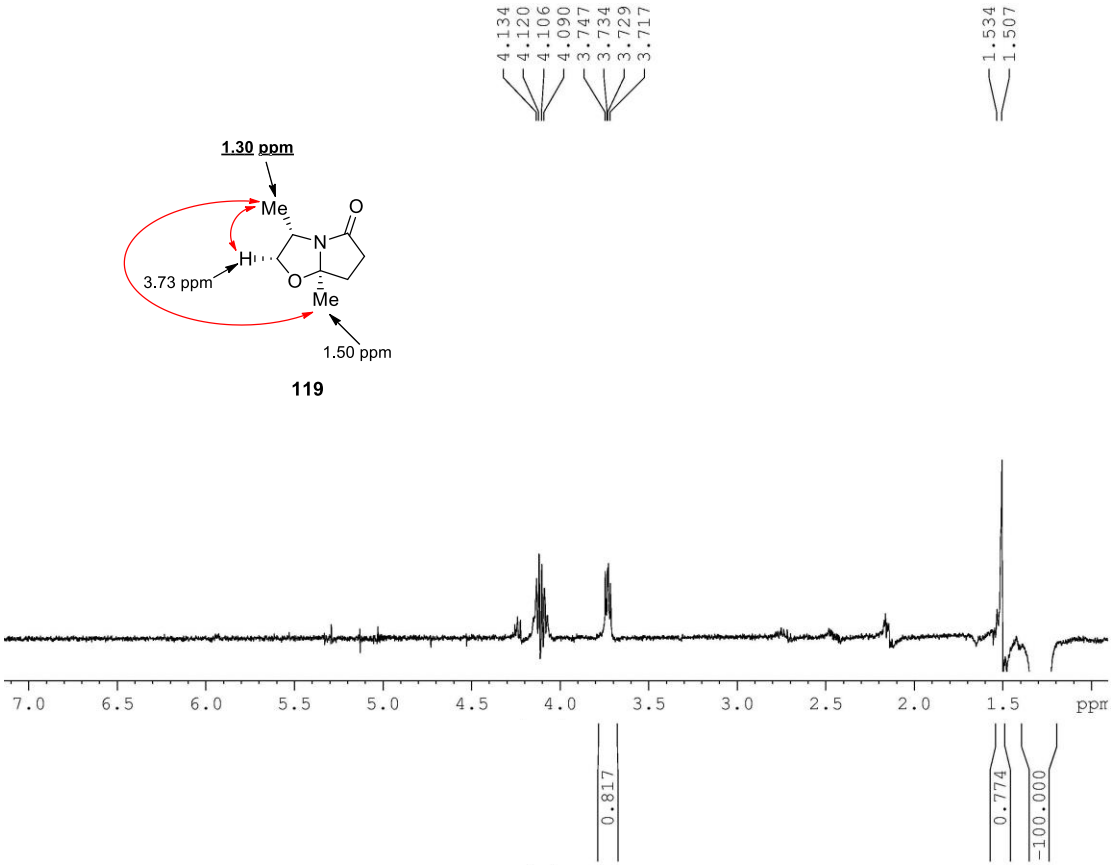
2.809
2.796
2.783
2.770
1.633
1.620
1.609
1.605
1.400
1.373
1.346
0.938
0.925


2.80 ppm
Ph
O
N
H
Me
O
H
1.37 ppm
H
Me
1.10 ppm

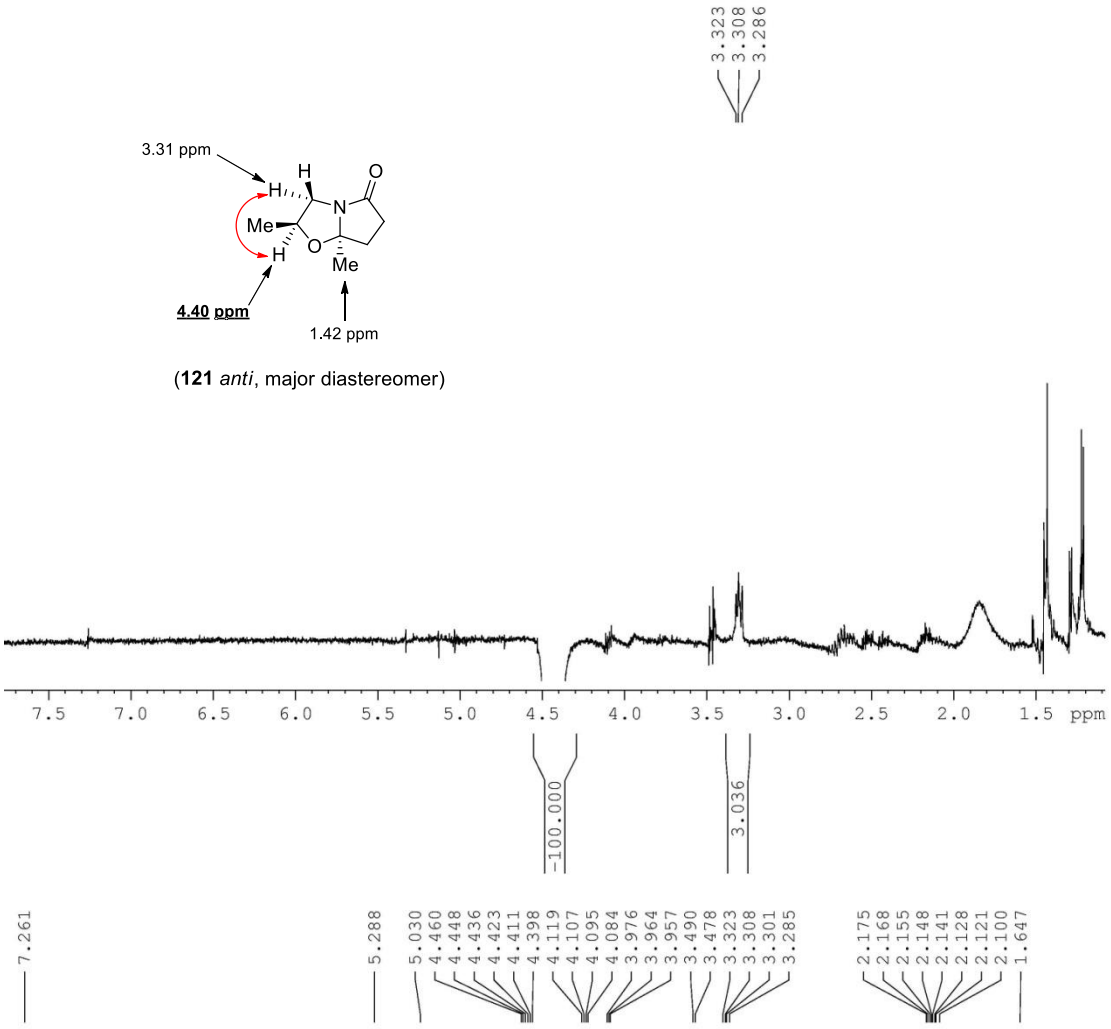
127

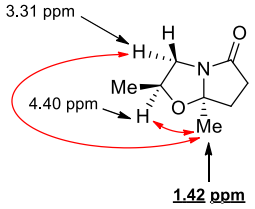

7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
4.496
20.863
3.253
100.000
0.926


4.242
3.747
3.734
3.730
3.717
2.754
2.740
2.735
2.720
2.700
2.165
2.157
2.146
2.139
2.128
1.306
1.293
1.30 ppm
119
Me
O
N
3.73 ppm
H
O
Me
1.50 ppm
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
0.660
1.035
-100.000
0.469

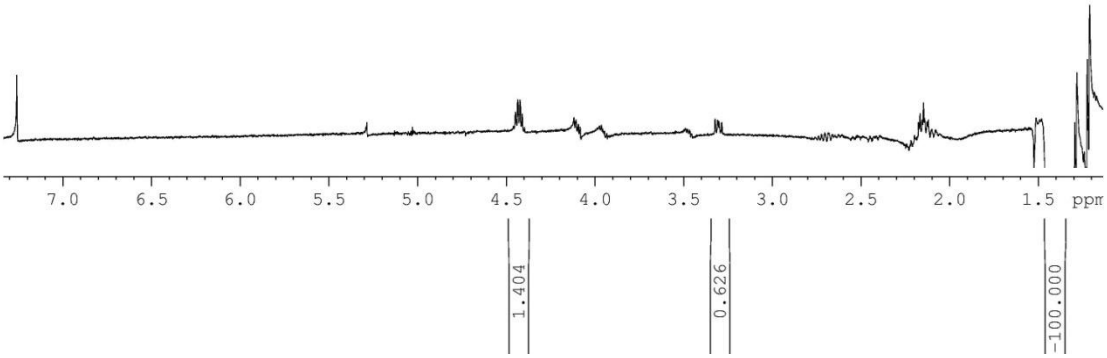

4.134
4.120
4.106
4.090
3.747
3.734
3.729
3.717
1.534
1.507
1.30 ppm
Me
O
N
H
3.73 ppm
O
Me
1.50 ppm
119
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
0.817
0.774
-100.000

(**121** *anti*, major diastereomer)

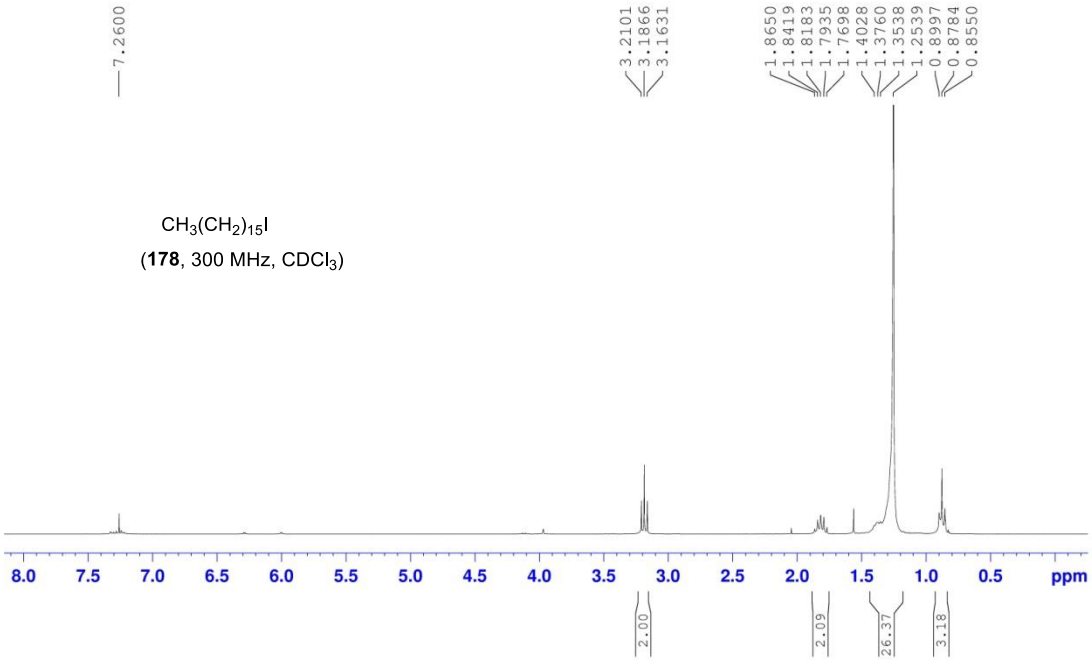


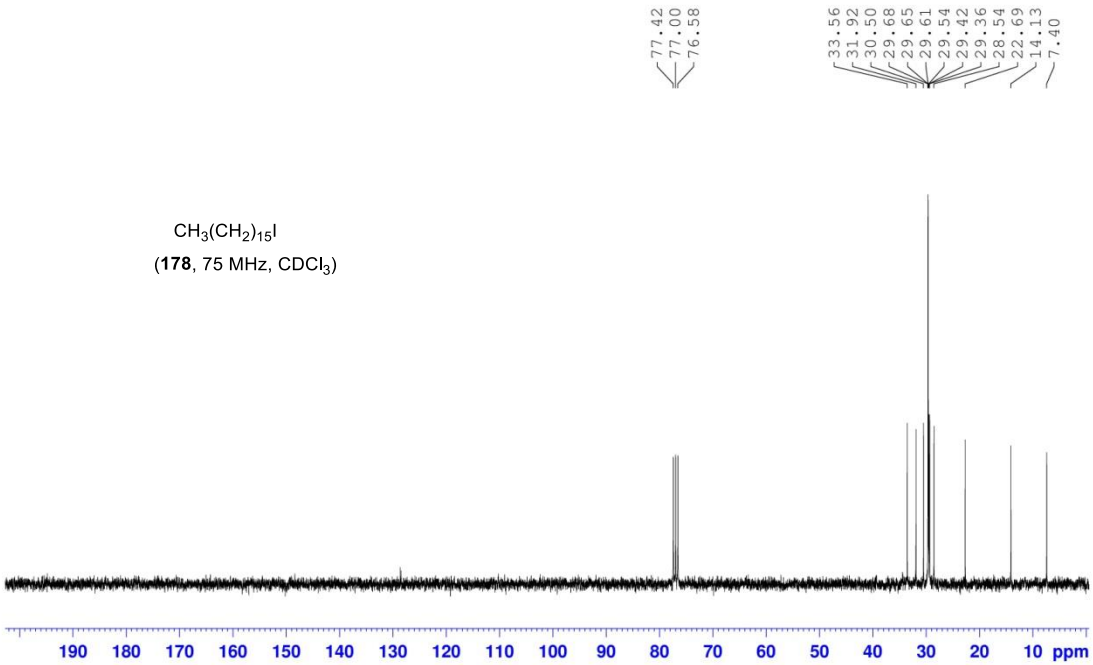


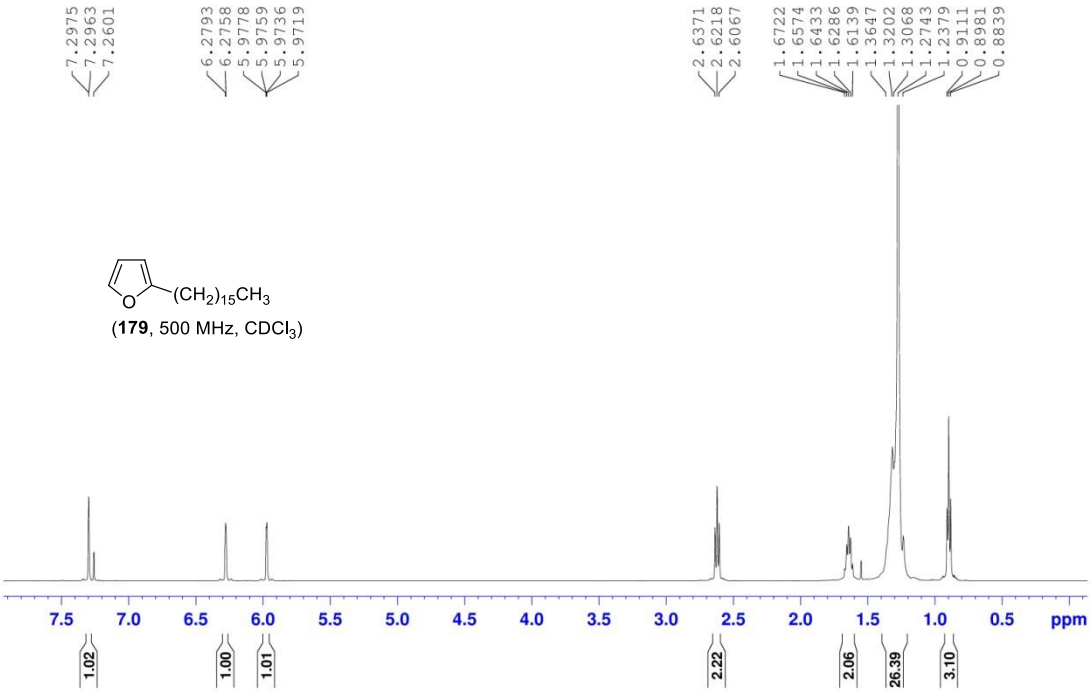
(**121** *anti*, major diastereomer)

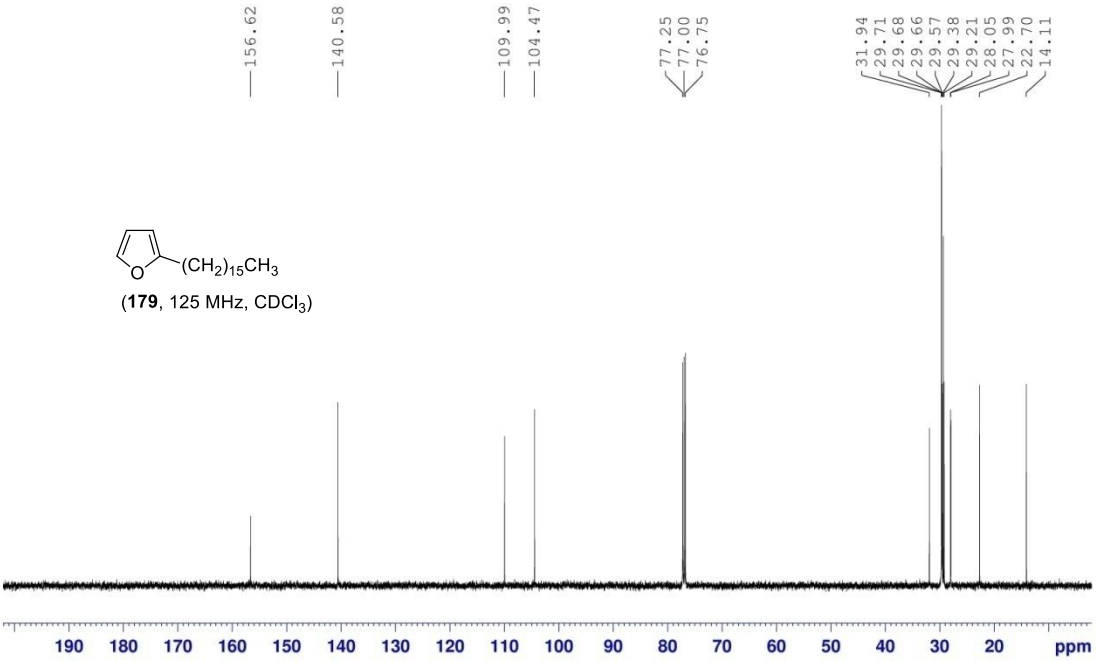


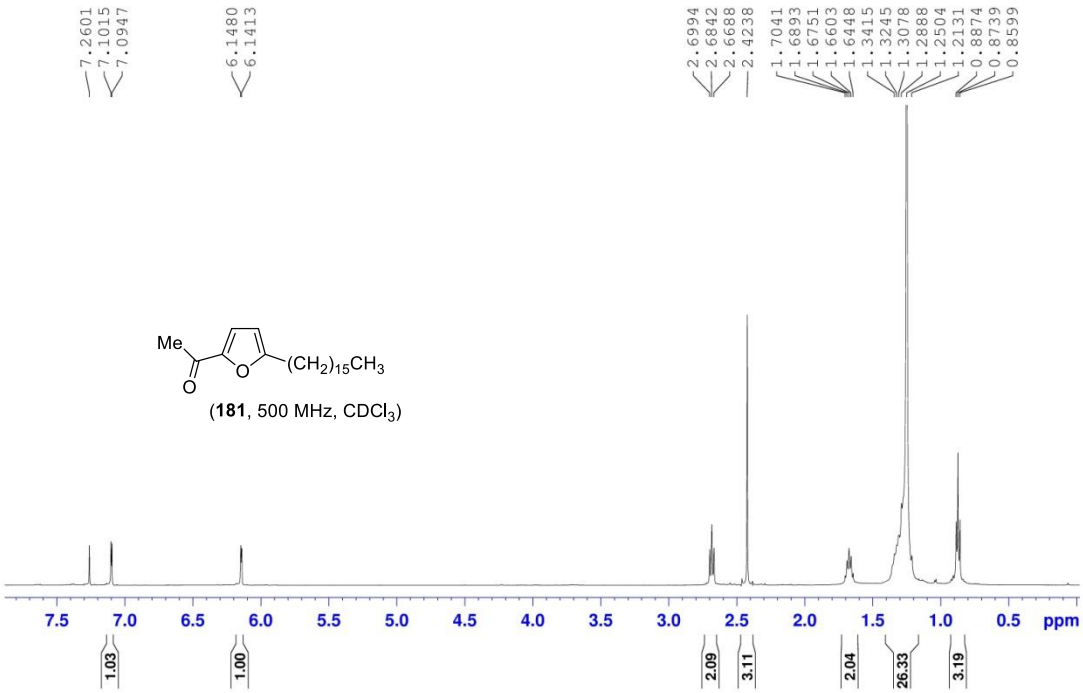
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, NOE και HMBC (Κεφάλαιο 2)

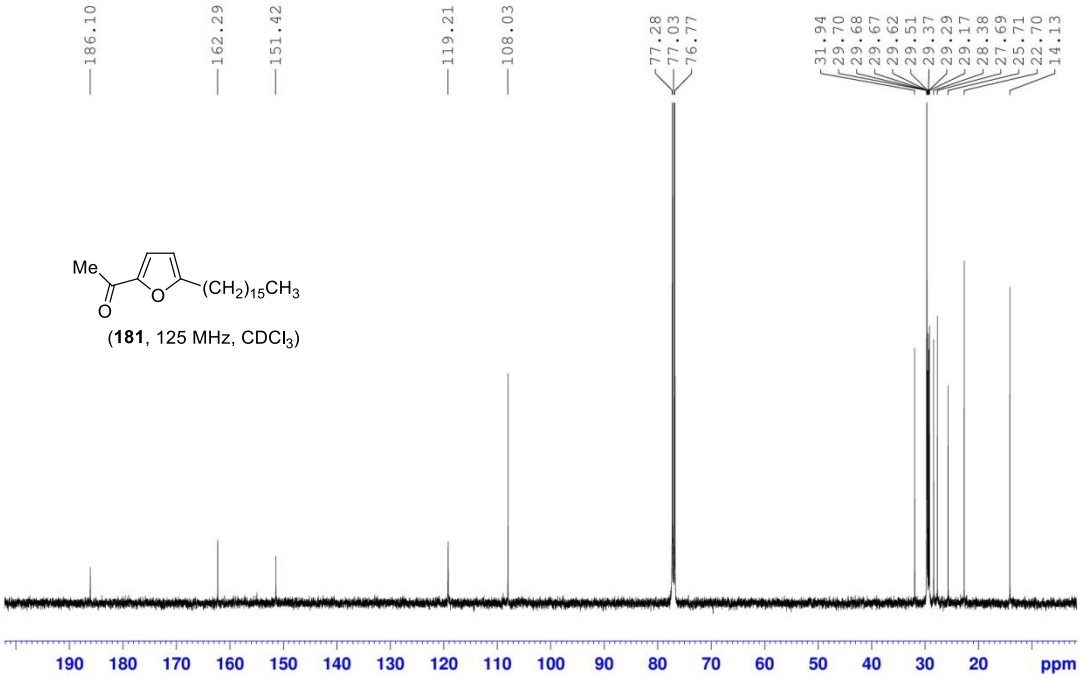


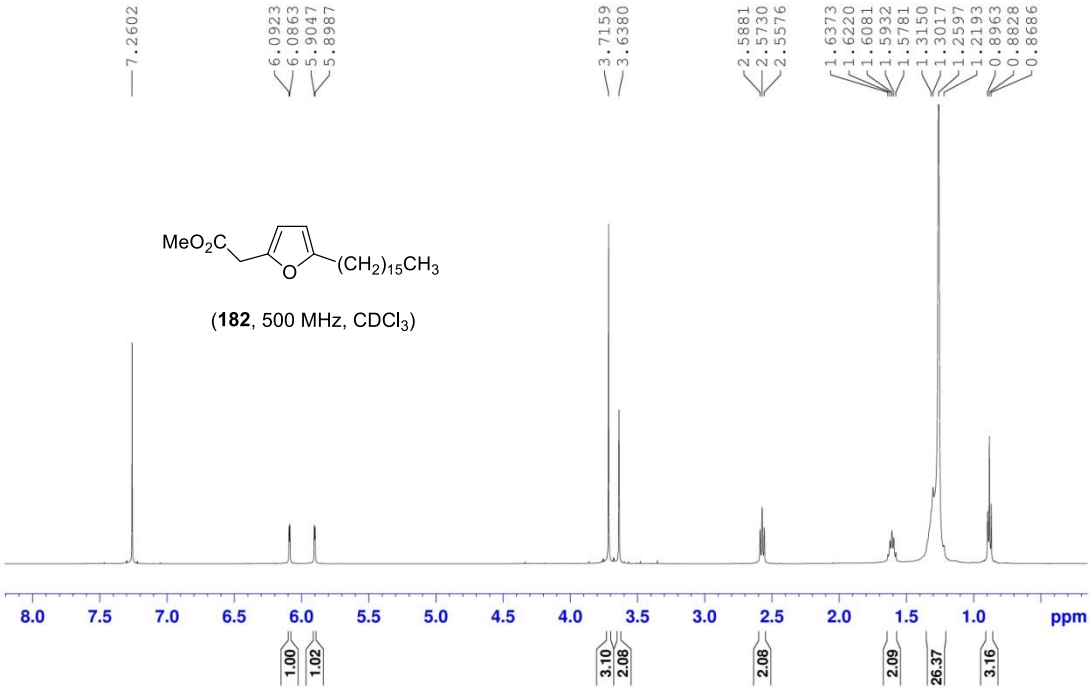


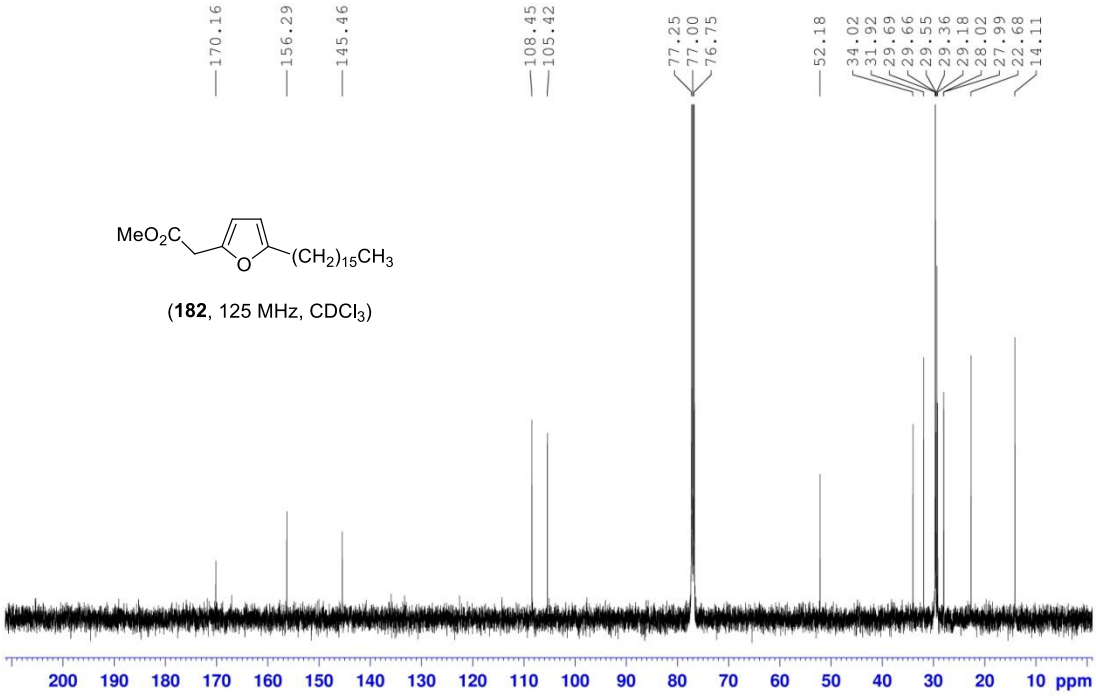

7.2975
7.2963
7.2601
6.2793
6.2758
5.9778
5.9759
5.9736
5.9719
2.6371
2.6218
2.6067
1.6722
1.6574
1.6433
1.6286
1.6139
1.3647
1.3202
1.3068
1.2743
1.2379
0.9111
0.8981
0.8839
(CH2)15CH3
(179, 500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.02
1.00
1.01
2.22
2.06
26.39
3.10

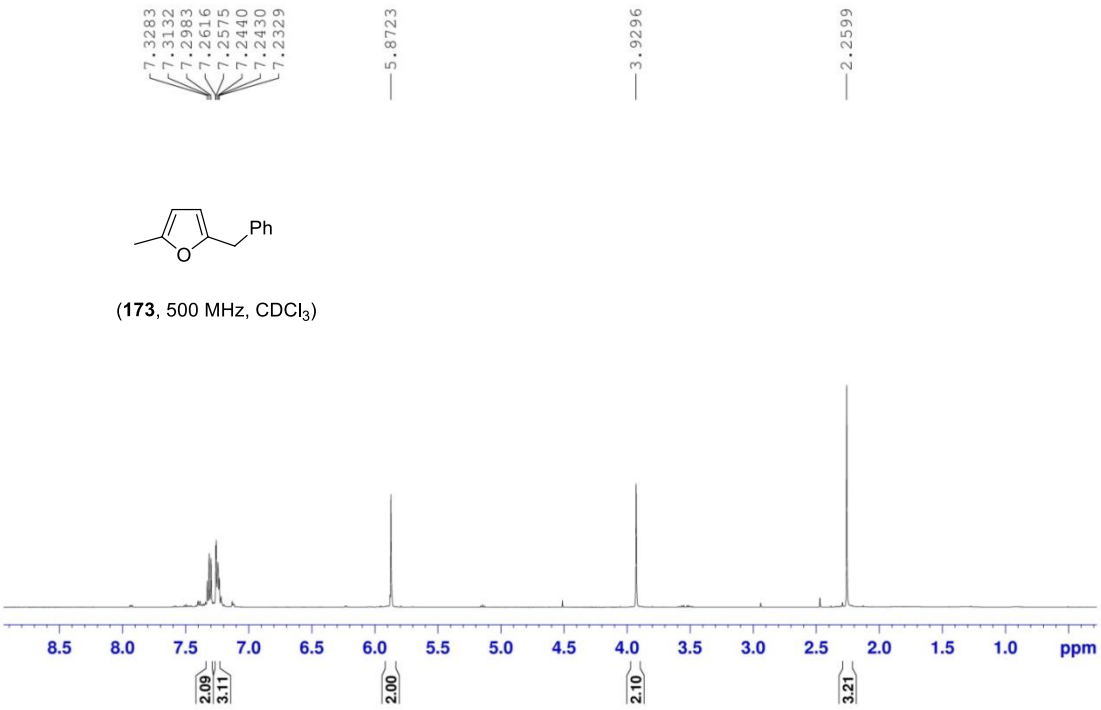

156.62
140.58
109.99
104.47
77.25
77.00
76.75
31.94
29.71
29.68
29.66
29.57
29.38
29.21
28.05
27.99
22.70
14.11
(CH2)15CH3
(179, 125 MHz, CDCl3)
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm


7.2601
7.1015
7.0947
6.1480
6.1413
2.6994
2.6842
2.6688
2.4238
1.7041
1.6893
1.6751
1.6603
1.6448
1.3415
1.3245
1.3078
1.2888
1.2504
1.2131
0.8874
0.8739
0.8599
Me
O
O
(CH2)15CH3
(181, 500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.03
1.00
2.09
3.11
2.04
26.33
3.19

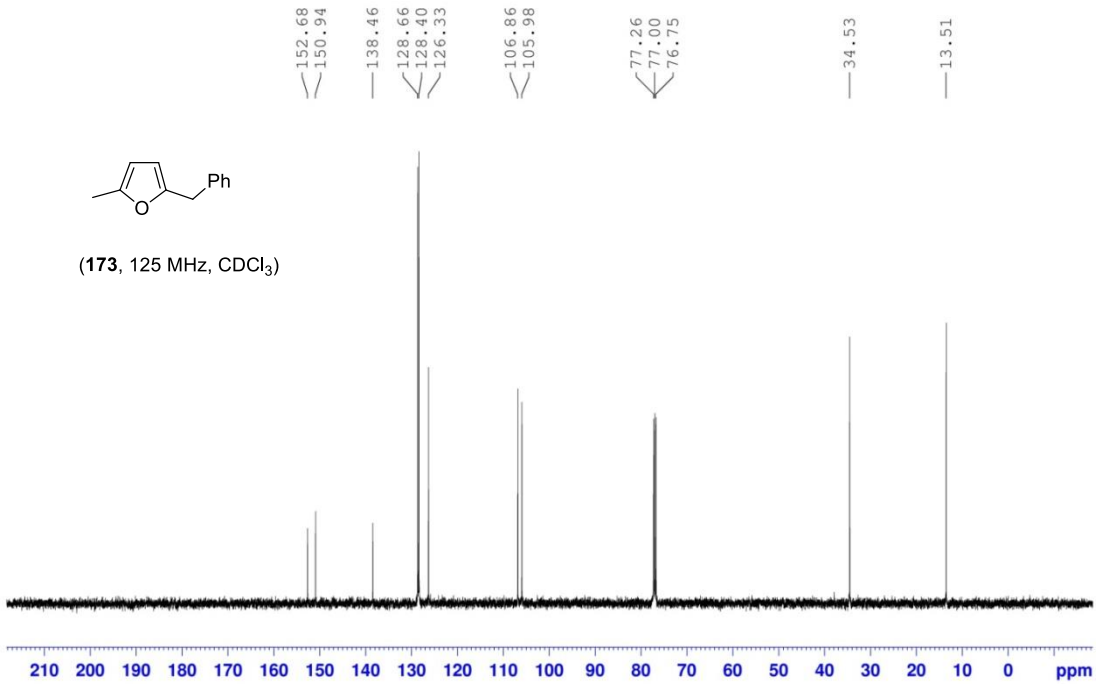

186.10
162.29
151.42
119.21
108.03
77.28
77.03
76.77
31.94
29.70
29.68
29.67
29.62
29.51
29.37
29.29
29.17
28.38
27.69
25.71
22.70
14.13
Me
O
O
(CH2)15CH3
(181, 125 MHz, CDCl3)
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm


7.2602
6.0923
6.0863
5.9047
5.8987
3.7159
3.6380
2.5881
2.5730
2.5576
1.6373
1.6220
1.6081
1.5932
1.5781
1.3150
1.3017
1.2597
1.2193
0.8963
0.8828
0.8686
MeO2C
O
(CH2)15CH3
(182, 500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
1.00
1.02
3.10
2.08
2.08
2.09
26.37
3.16

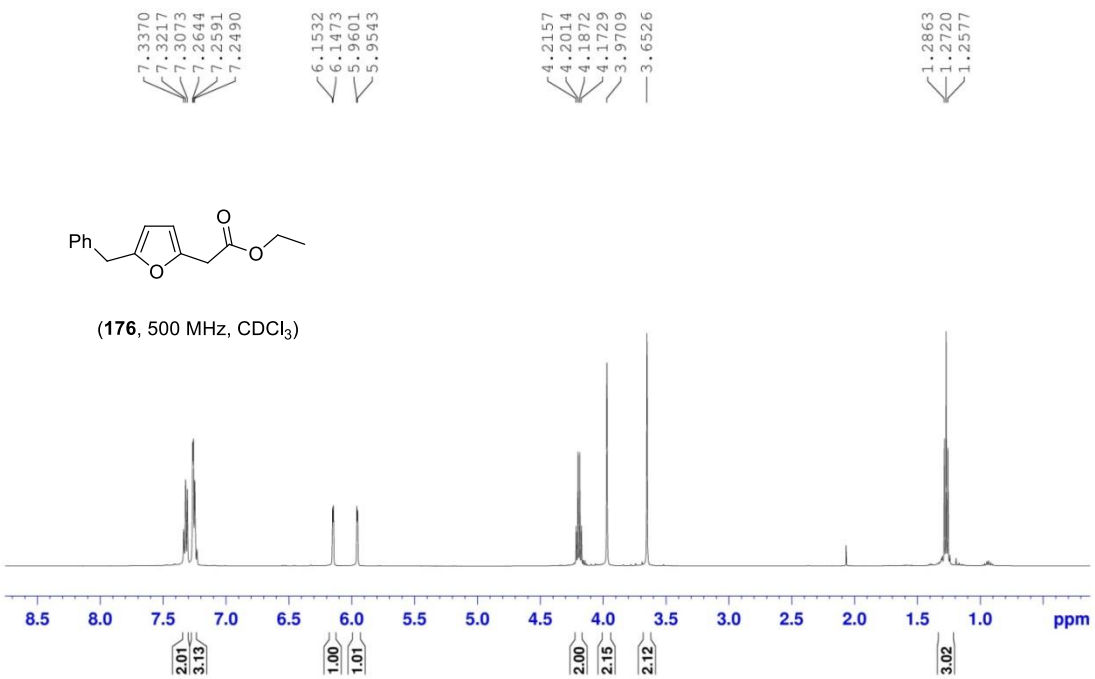

170.16
156.29
145.46
108.45
105.42
77.25
77.00
76.75
52.18
34.02
31.92
29.69
29.66
29.55
29.36
29.18
28.02
27.99
22.68
14.11
MeO2C
O
(CH2)15CH3
(182, 125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm



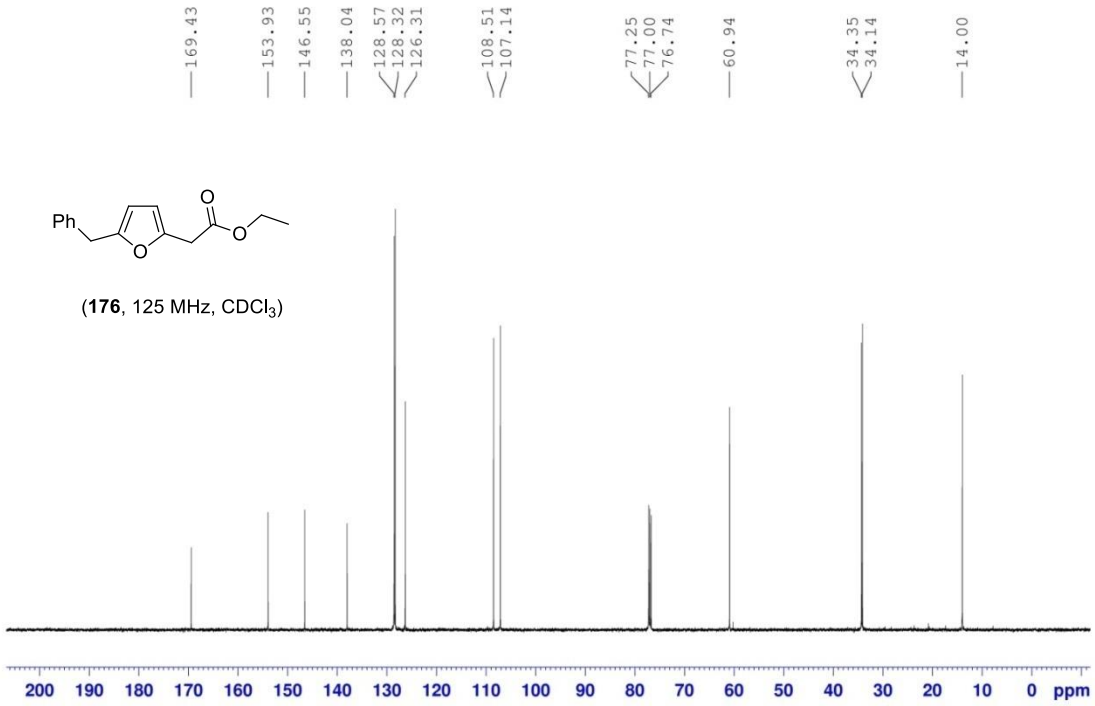
(**173**, 500 MHz, $CDCl_3$)



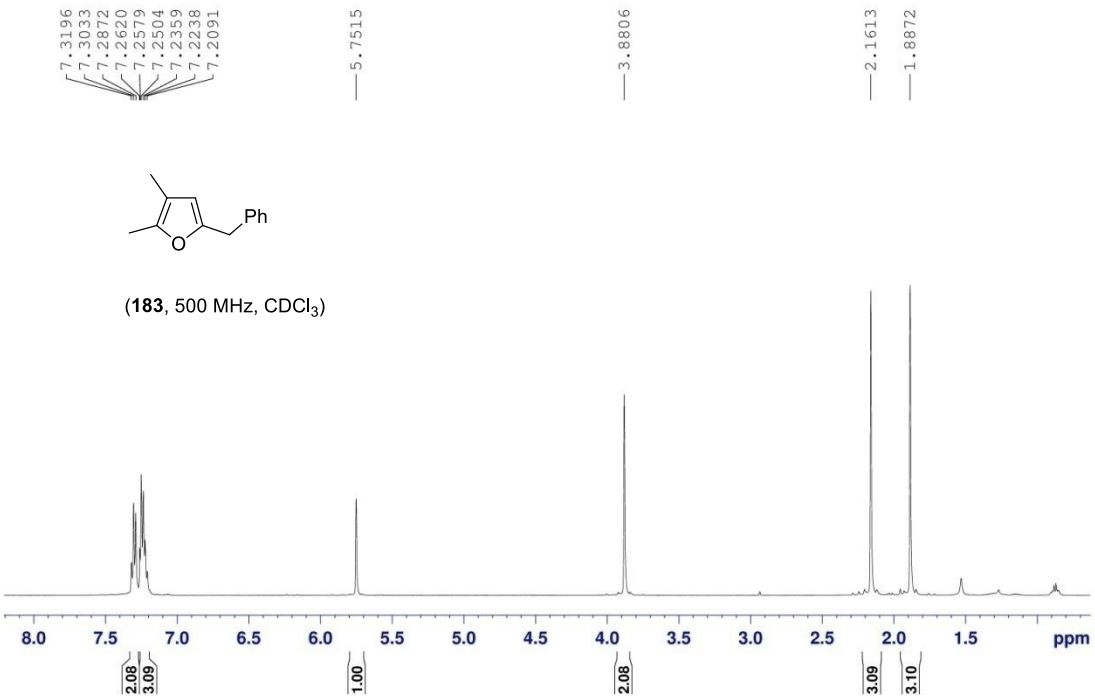
(**173**, 125 MHz, $CDCl_3$)



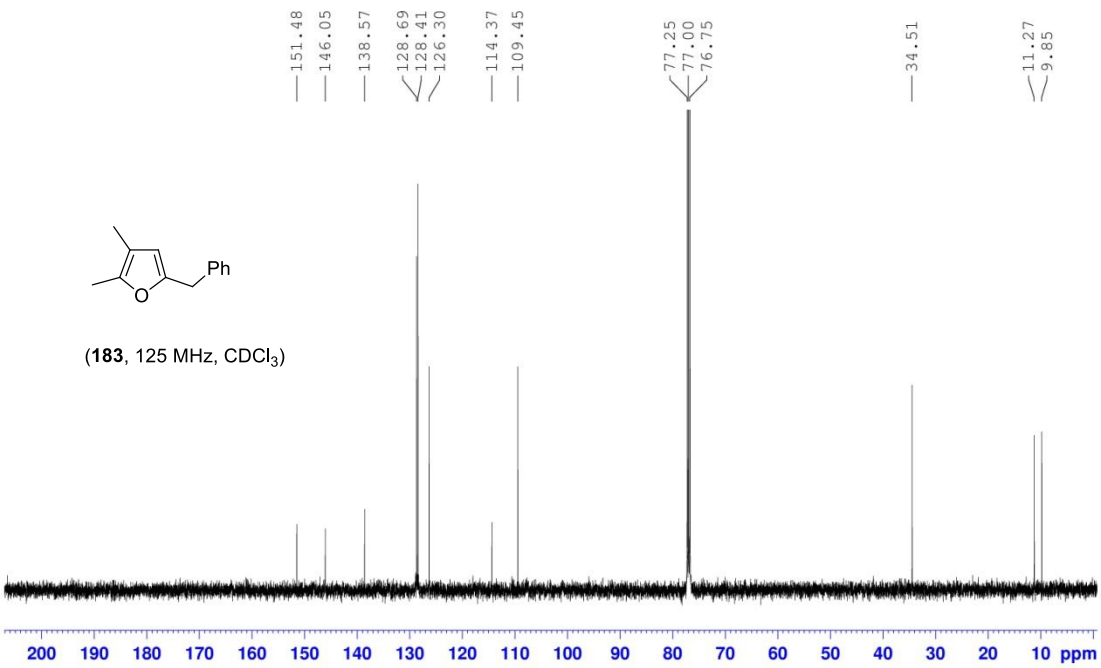
(**176**, 500 MHz, $CDCl_3$)



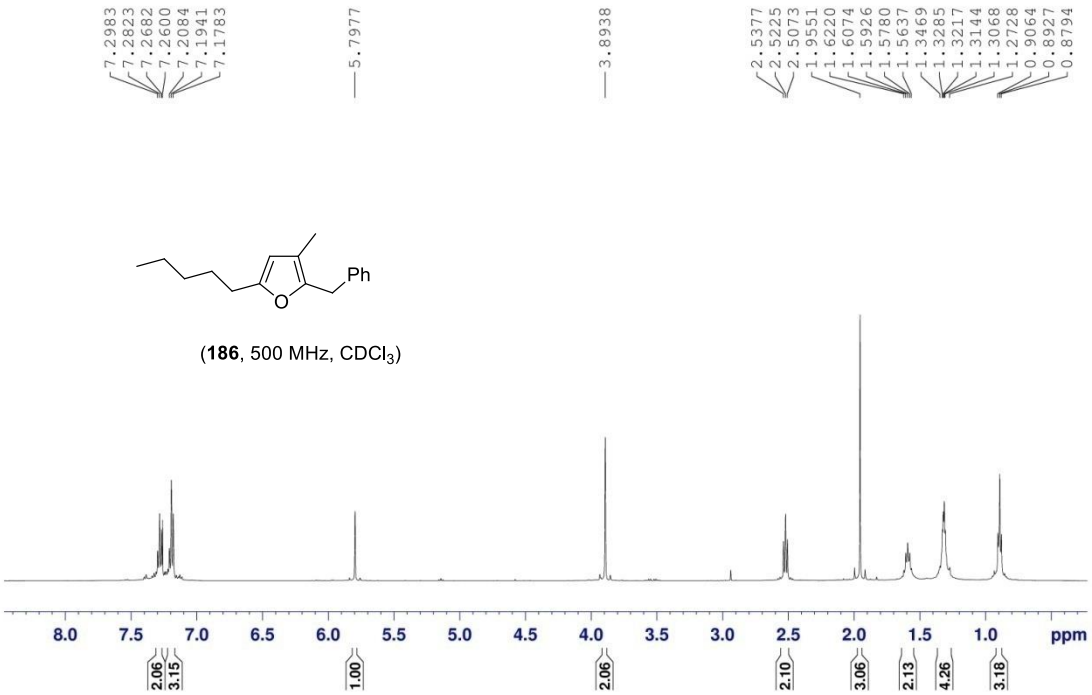
(**176**, 125 MHz, $CDCl_3$)



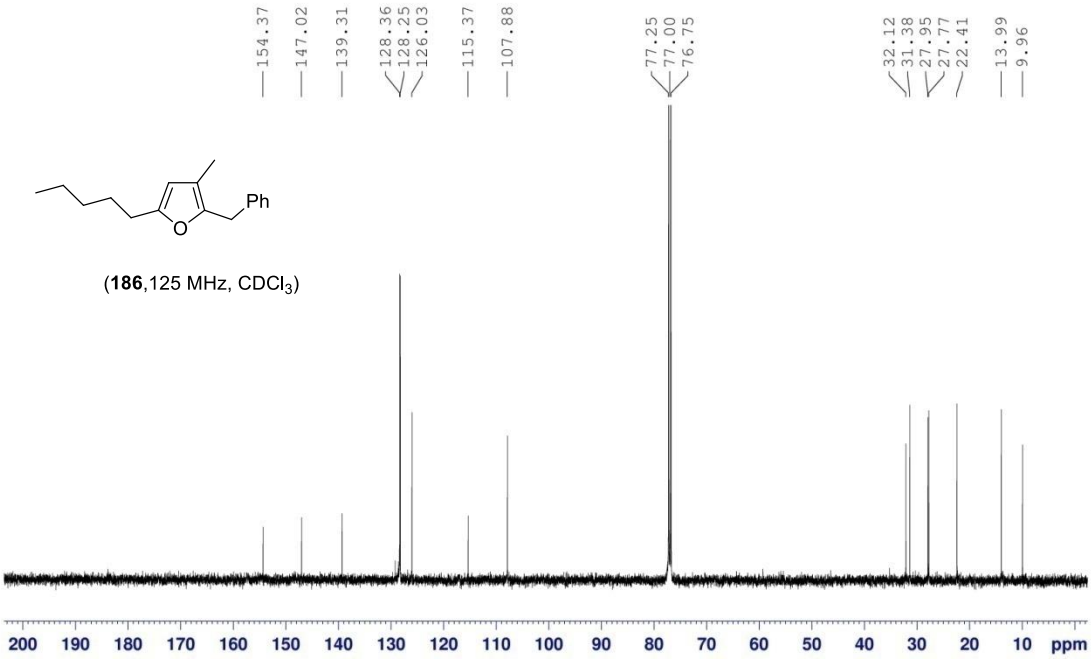
(**183**, 500 MHz, $CDCl_3$)



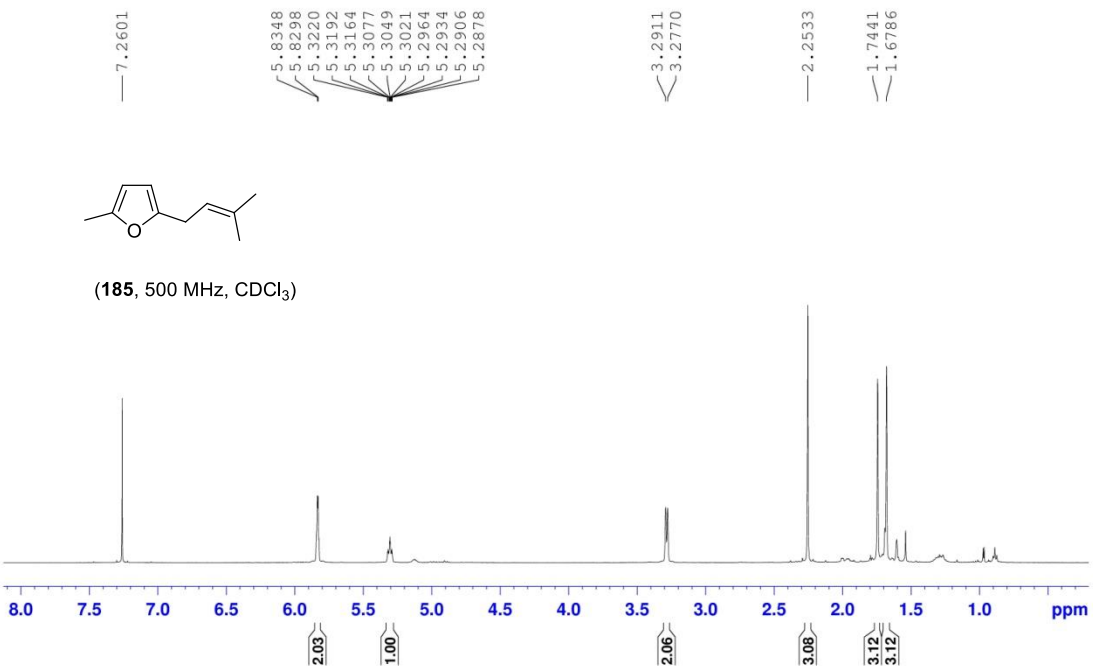
(**183**, 125 MHz, $CDCl_3$)



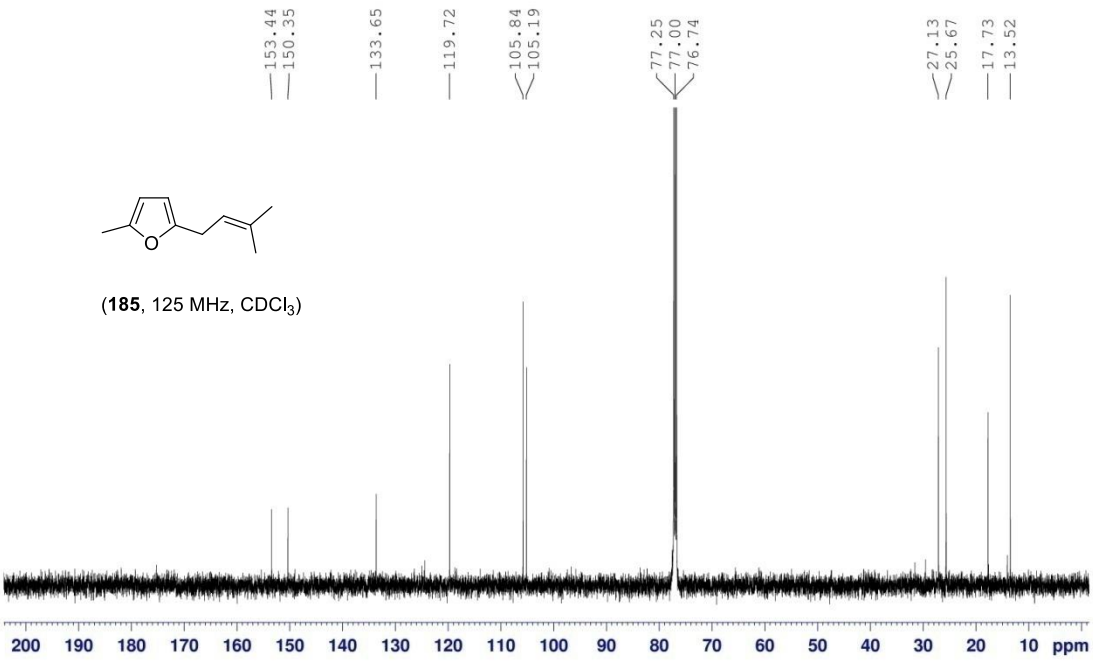
(**186**, 500 MHz, $CDCl_3$)



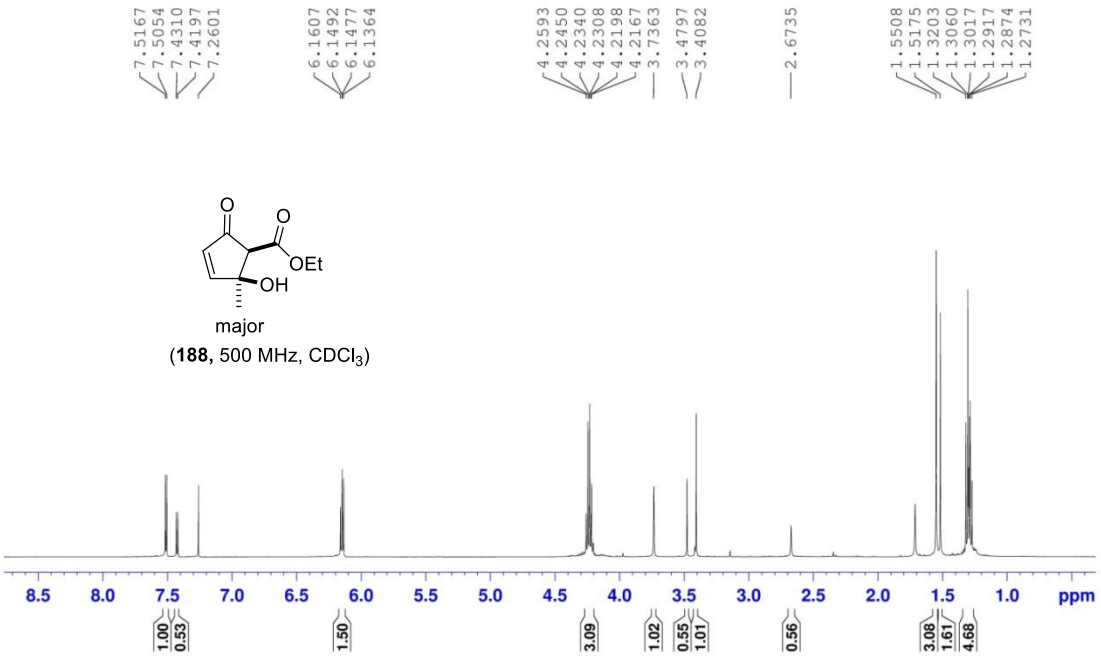
(**186**,125 MHz, $CDCl_3$)

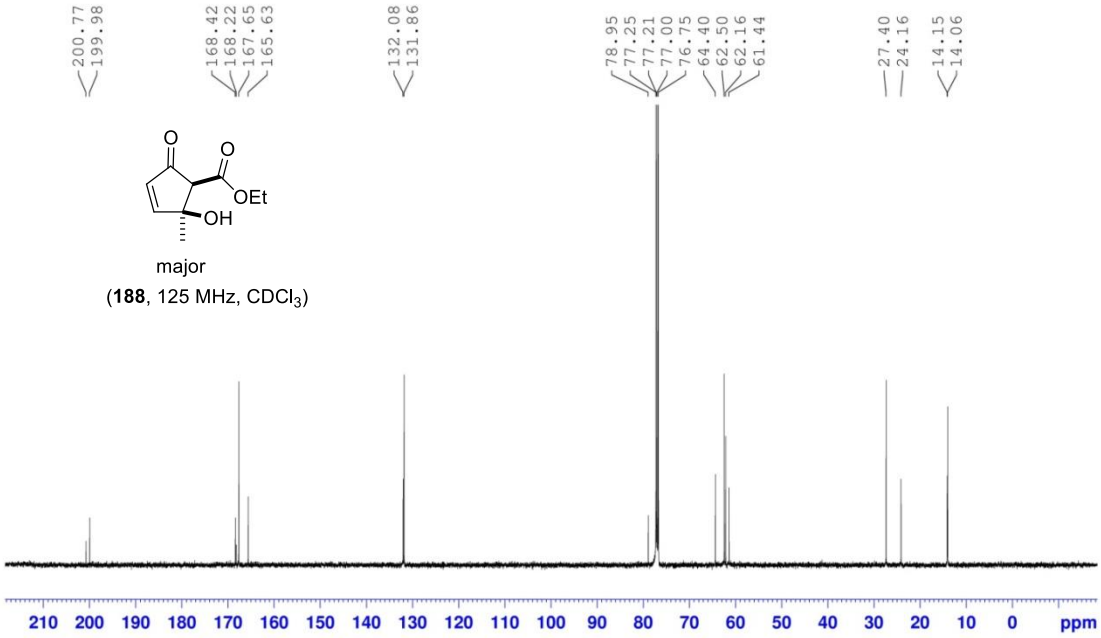


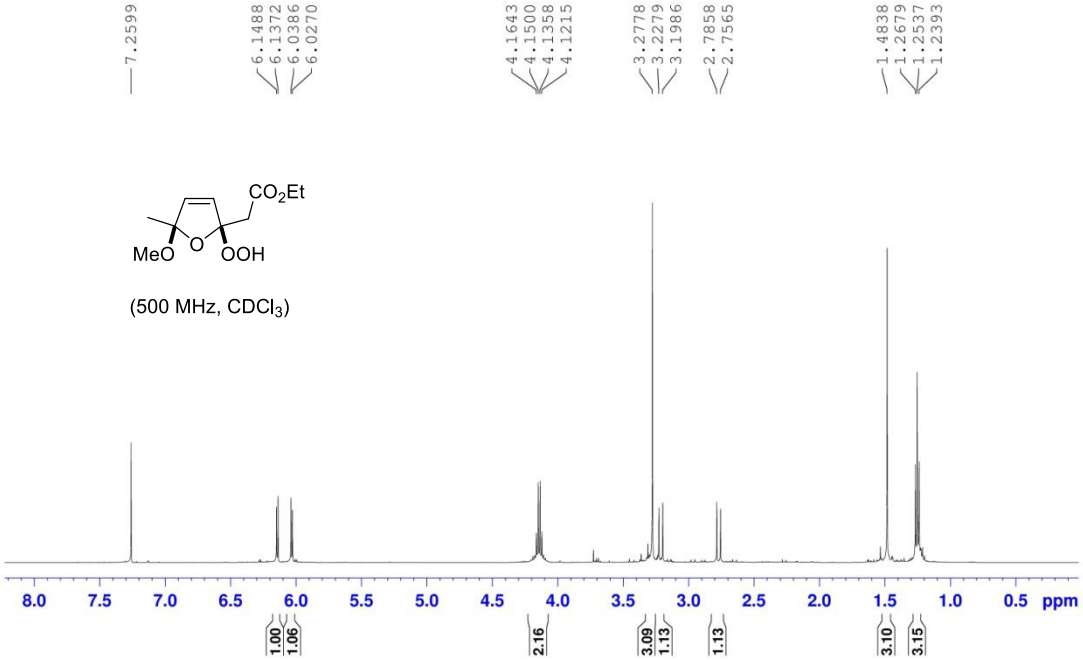
(**185**, 500 MHz, $CDCl_3$)

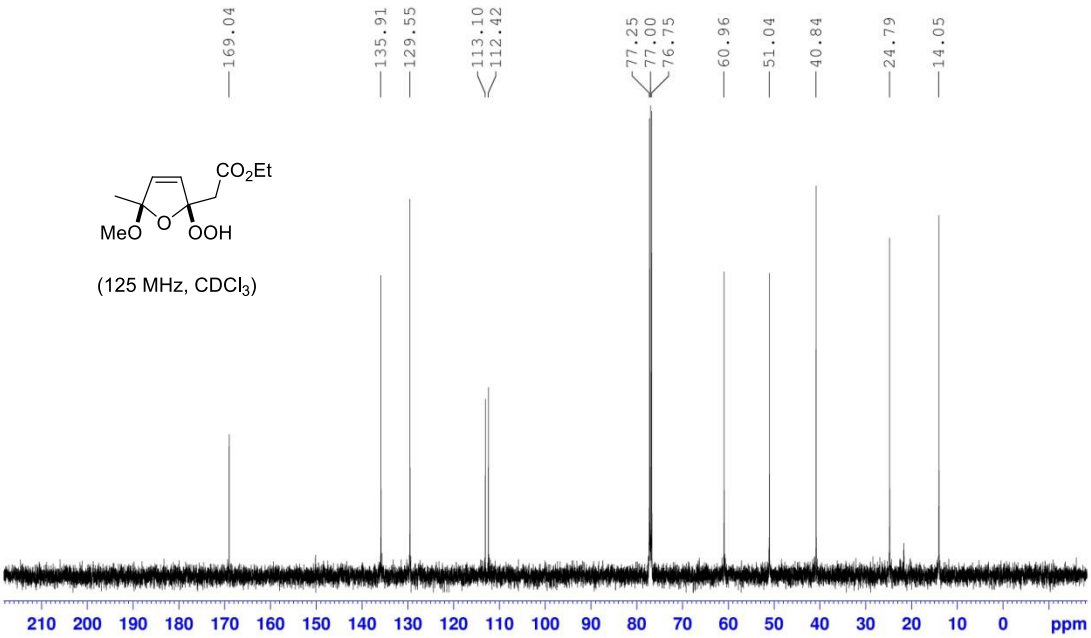


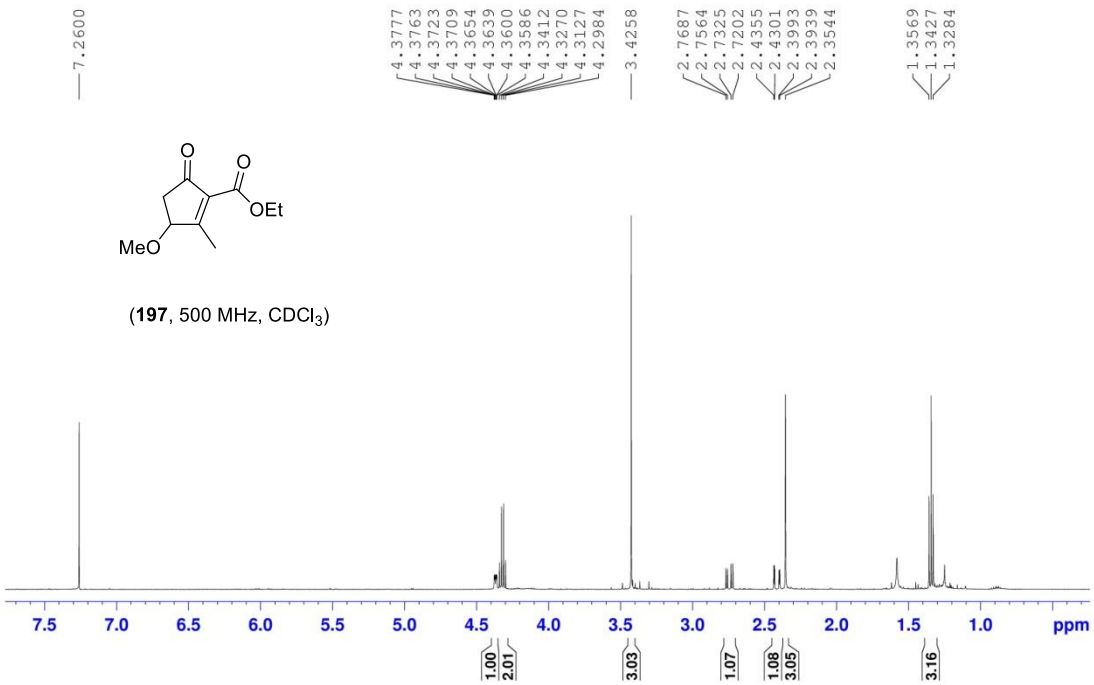
(**185**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.5167
7.5054
7.4310
7.4197
7.2601
6.1607
6.1492
6.1477
6.1364
4.2593
4.2450
4.2340
4.2308
4.2198
4.2167
3.7363
3.4797
3.4082
2.6735
1.5508
1.5175
1.3203
1.3060
1.3017
1.2917
1.2874
1.2731
O
O
OEt
OH
major
(188, 500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
1.00
0.53
1.50
3.09
1.02
0.55
1.01
0.56
3.08
1.61
4.68

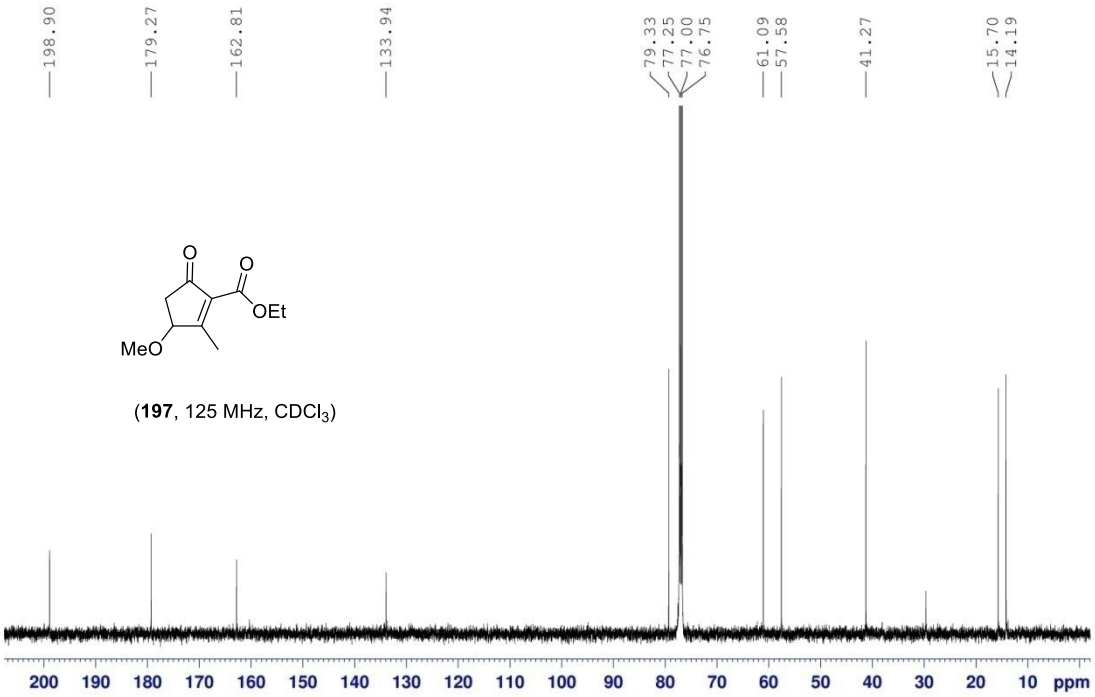

200.77
199.98
168.42
168.22
167.65
165.63
132.08
131.86
78.95
77.25
77.21
77.00
76.75
64.40
62.50
62.16
61.44
27.40
24.16
14.15
14.06
O
O
OEt
OH
major
(188, 125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm


7.2599
6.1488
6.1372
6.0386
6.0270
4.1643
4.1500
4.1358
4.1215
3.2778
3.2279
3.1986
2.7858
2.7565
1.4838
1.2679
1.2537
1.2393
CO2Et
MeO
O
OOH
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.06
2.16
3.09
1.13
1.13
3.10
3.15

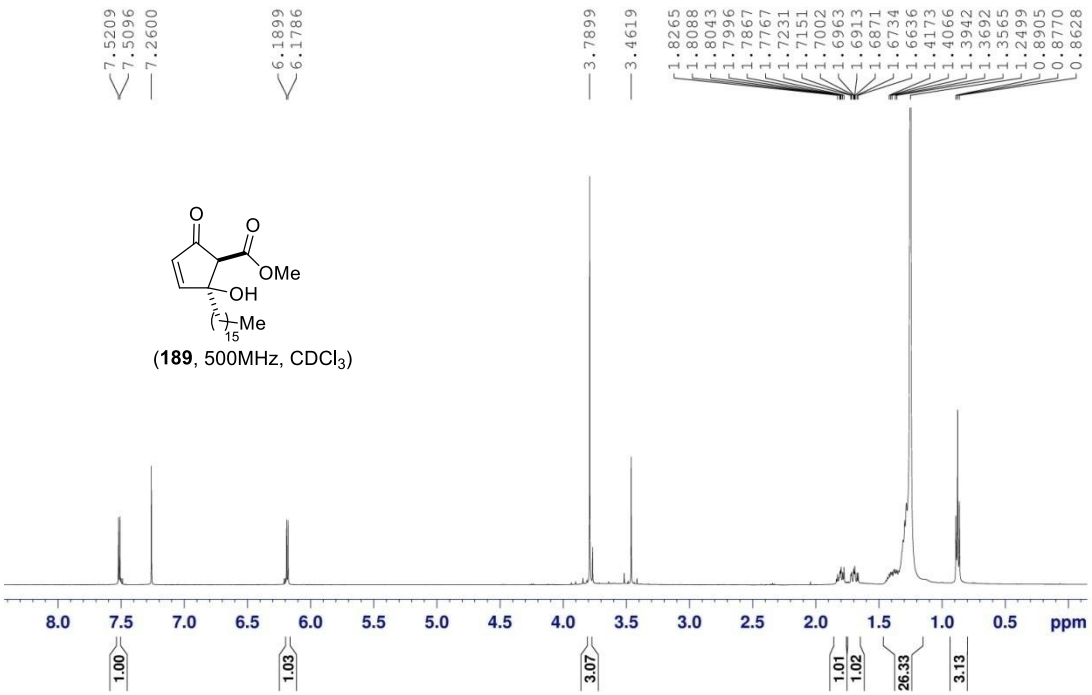

169.04
135.91
129.55
113.10
112.42
77.25
77.00
76.75
60.96
51.04
40.84
24.79
14.05
CO2Et
MeO
O
OOH
(125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm



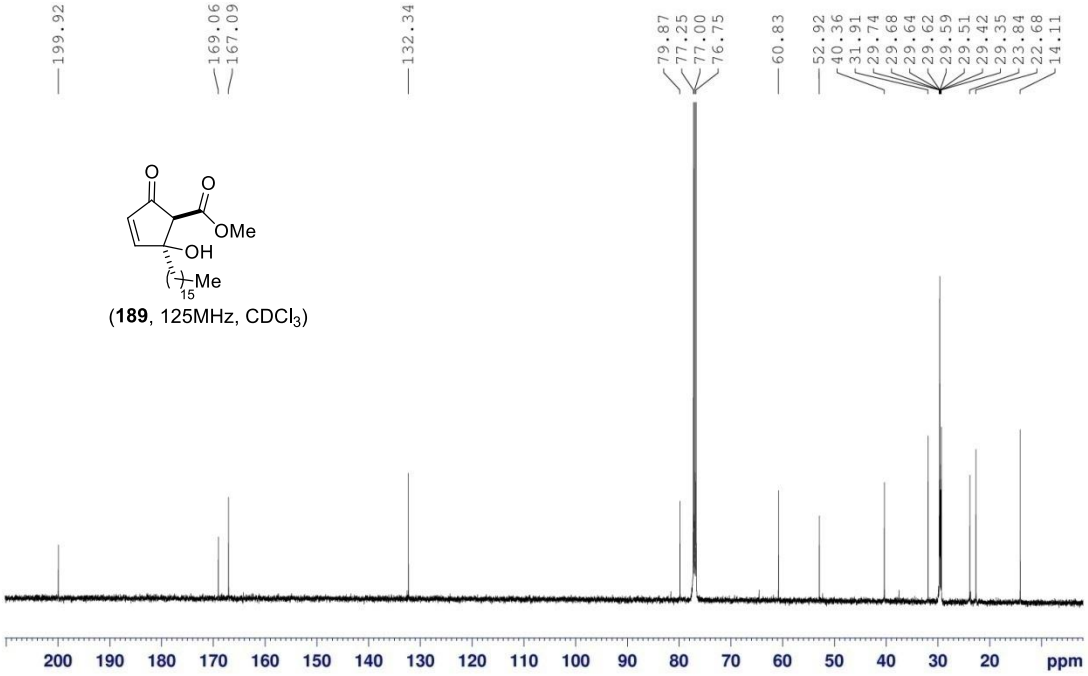
(**197**, 500 MHz, $CDCl_3$)



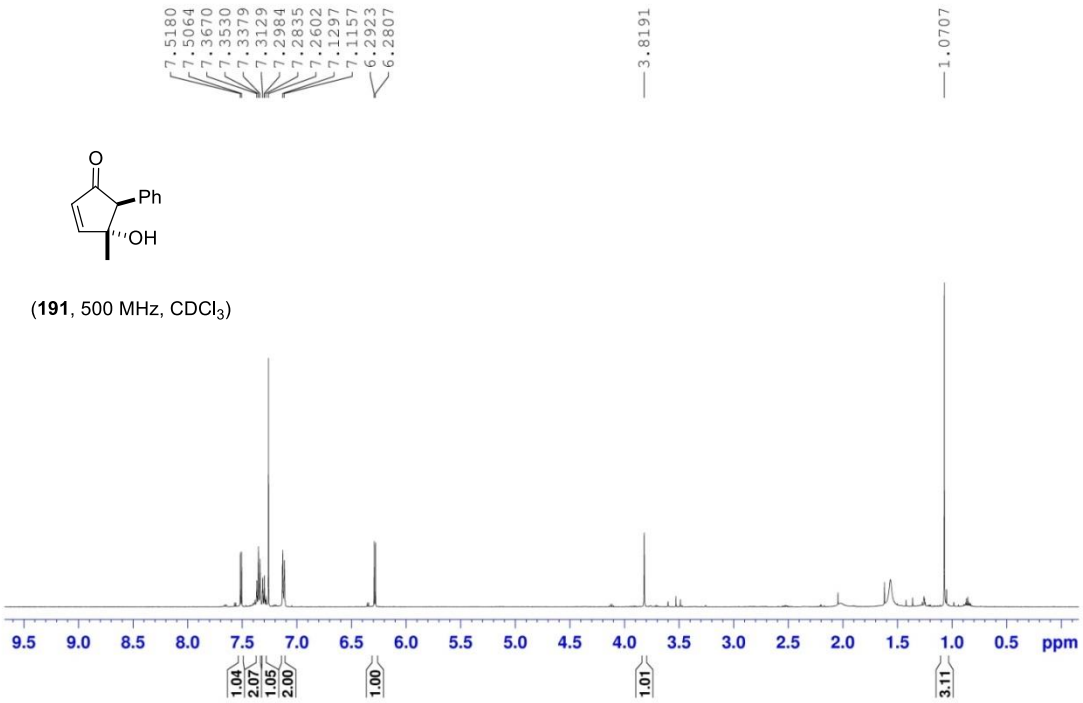
(**197**, 125 MHz, $CDCl_3$)



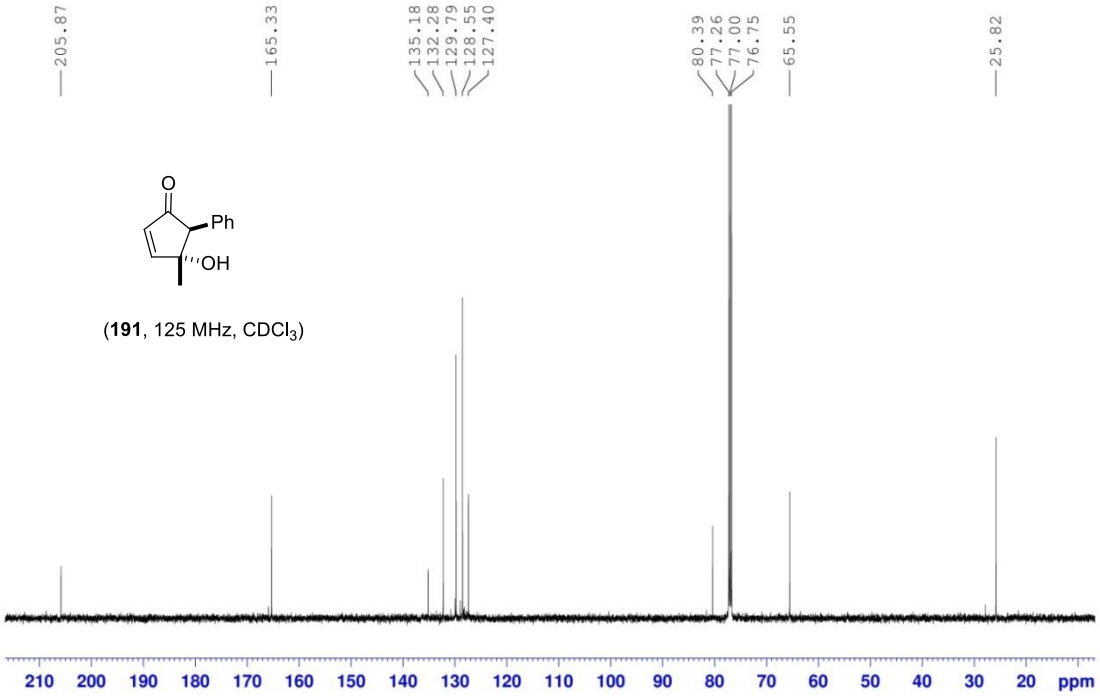
(**189**, 500MHz, $CDCl_3$)



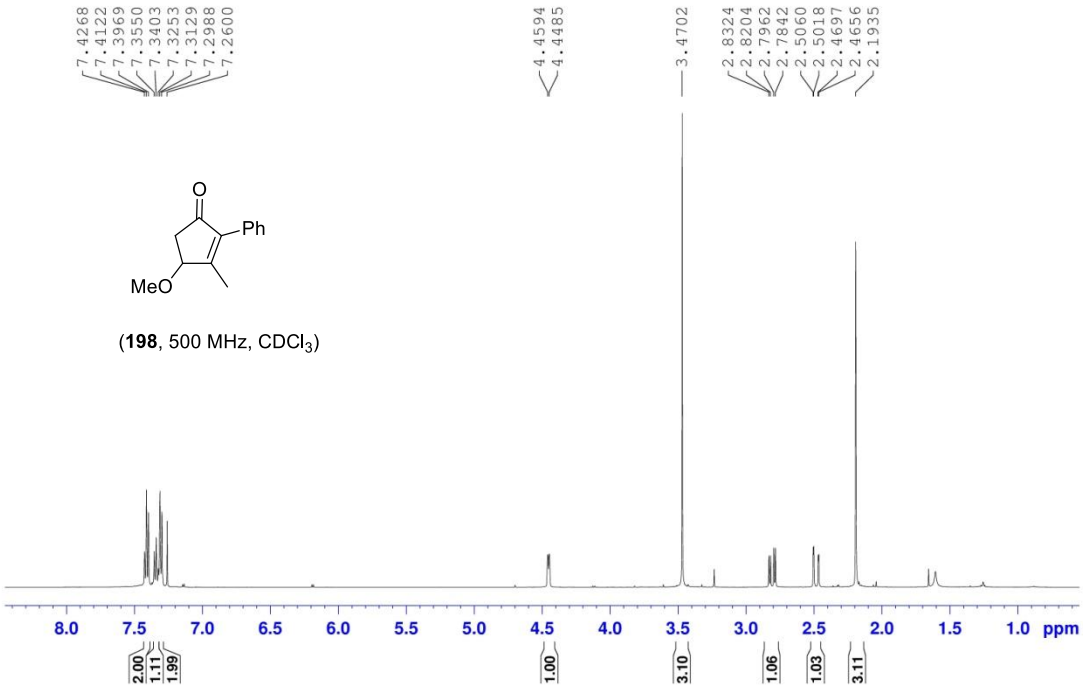
(**189**, 125MHz, $CDCl_3$)



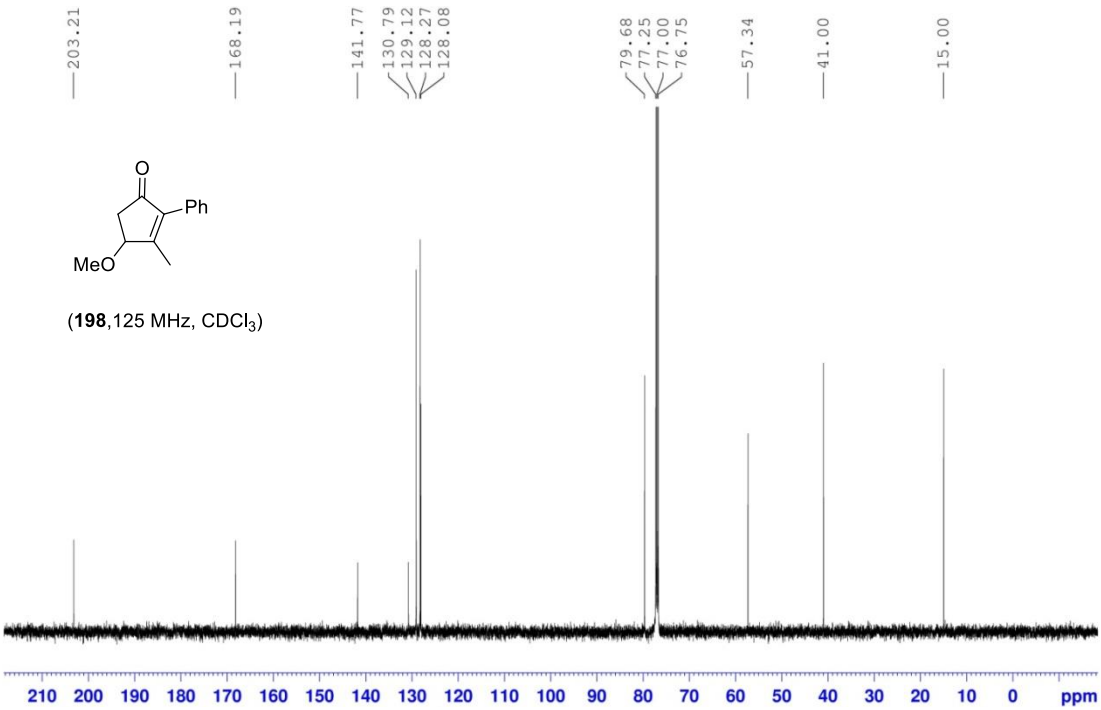
(**191**, 500 MHz, $CDCl_3$)



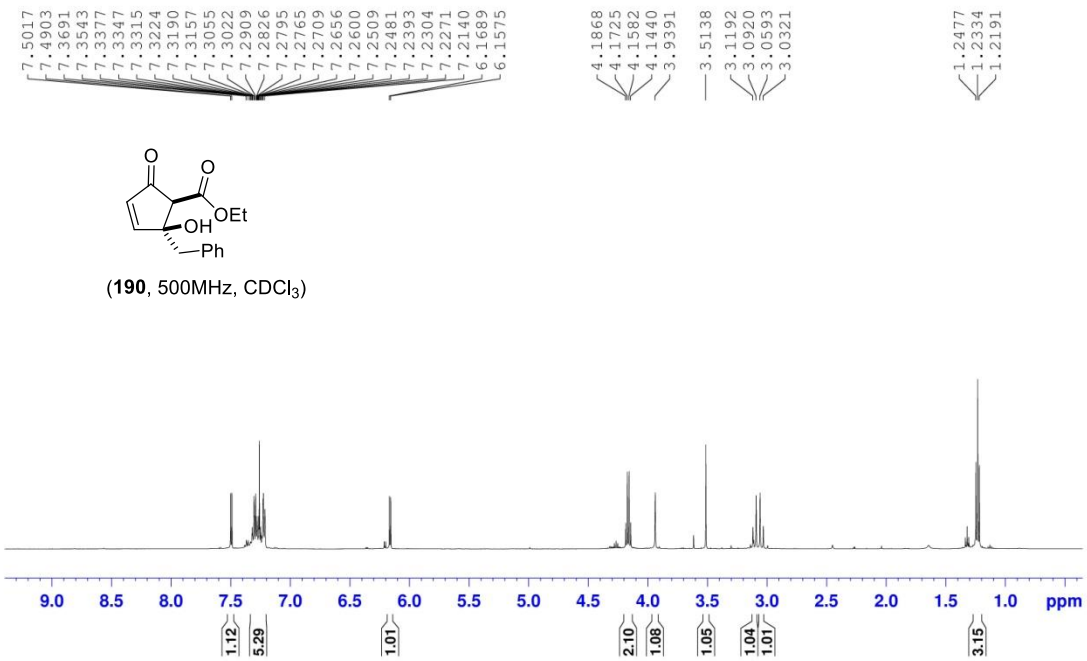
(**191**, 125 MHz, $CDCl_3$)



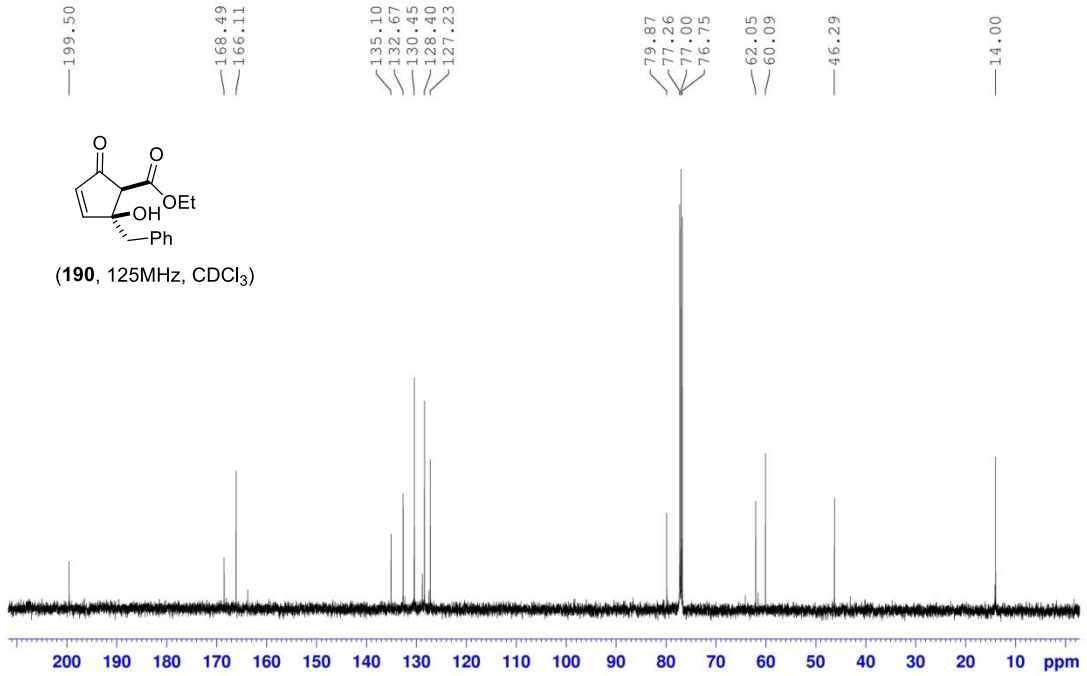
(**198**, 500 MHz, $CDCl_3$)



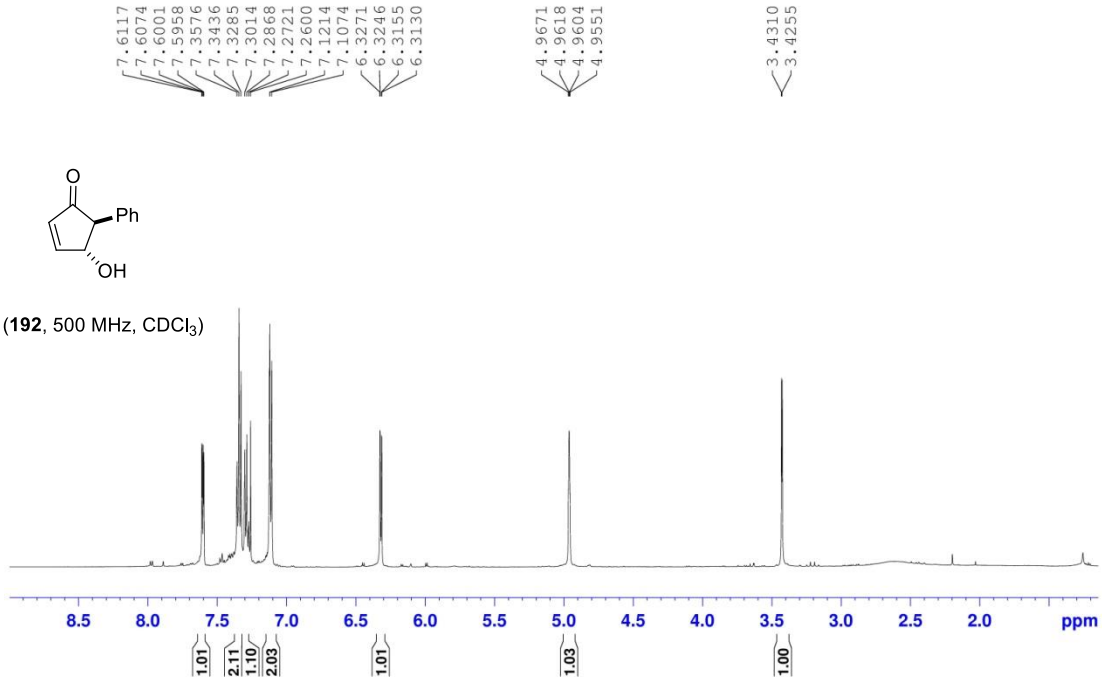
(**198**,125 MHz, $CDCl_3$)

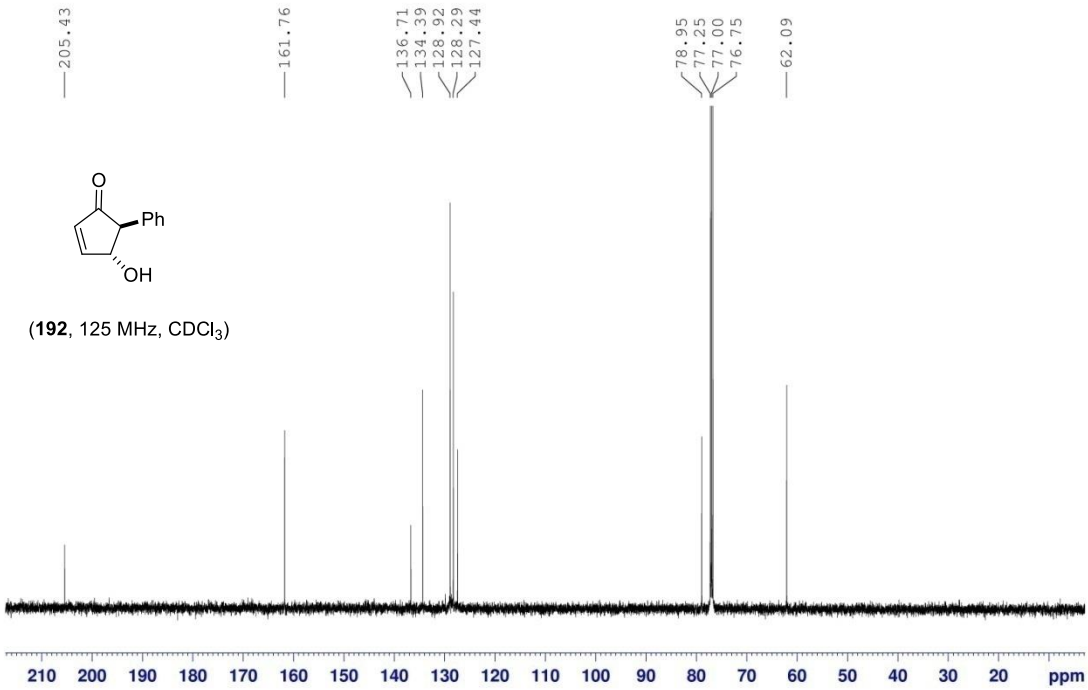


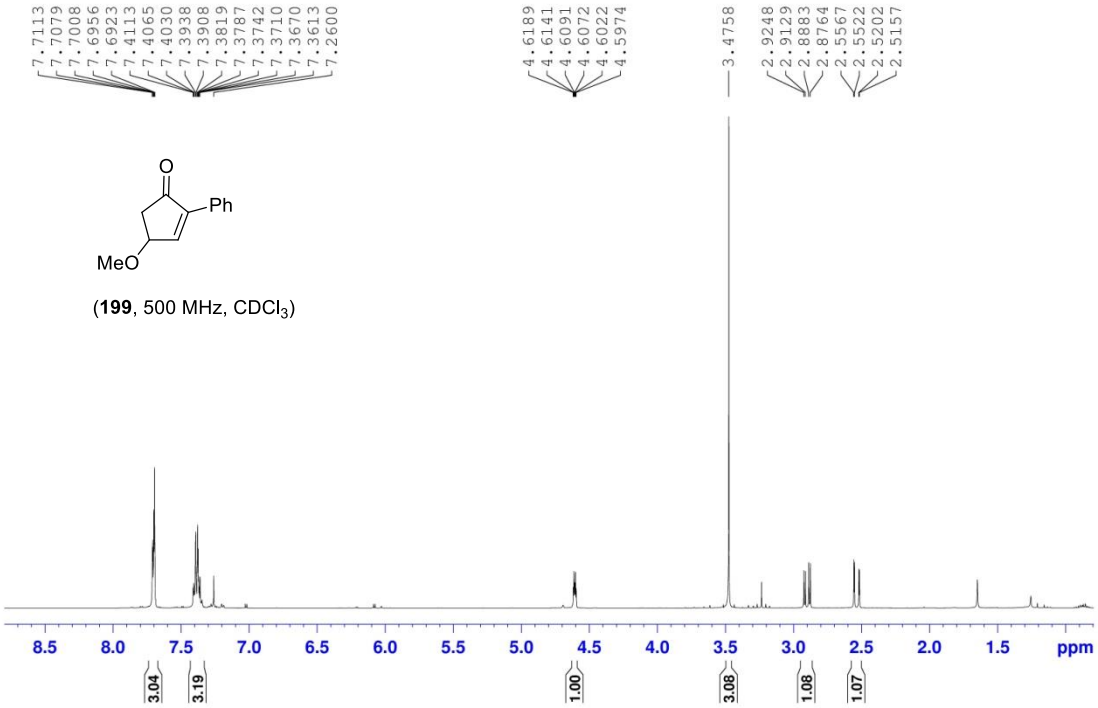
(**190**, 500MHz, $CDCl_3$)



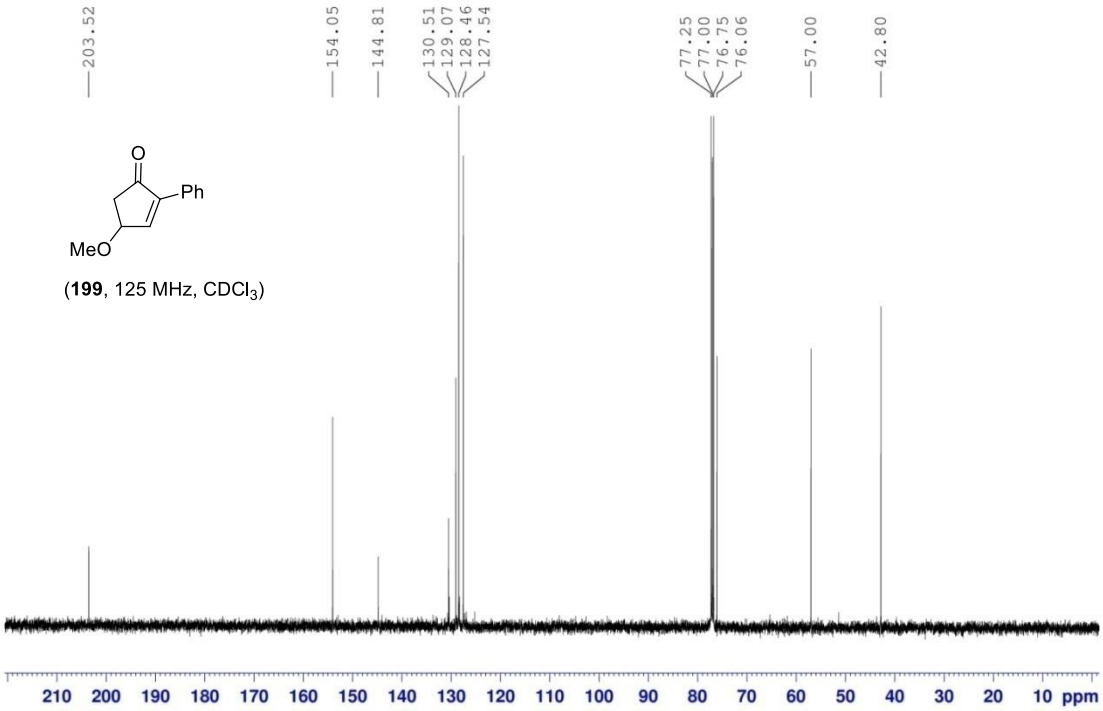
(**190**, 125MHz, $CDCl_3$)


7.6117
7.6074
7.6001
7.5958
7.3576
7.3436
7.3285
7.3014
7.2868
7.2721
7.2600
7.1214
7.1074
6.3271
6.3246
6.3155
6.3130
4.9671
4.9618
4.9604
4.9551
3.4310
3.4255
O
Ph
OH
(192, 500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 ppm
1.01
2.11
1.10
2.03
1.01
1.03
1.00

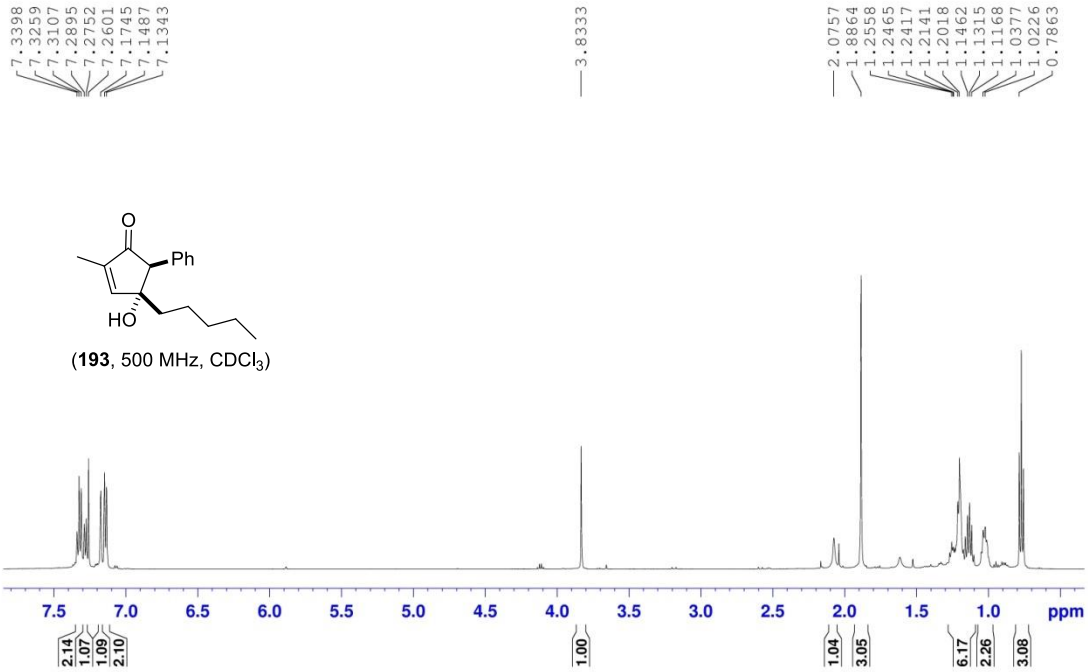

205.43
161.76
136.71
134.39
128.92
128.29
127.44
78.95
77.25
77.00
76.75
62.09
O
Ph
OH
(192, 125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

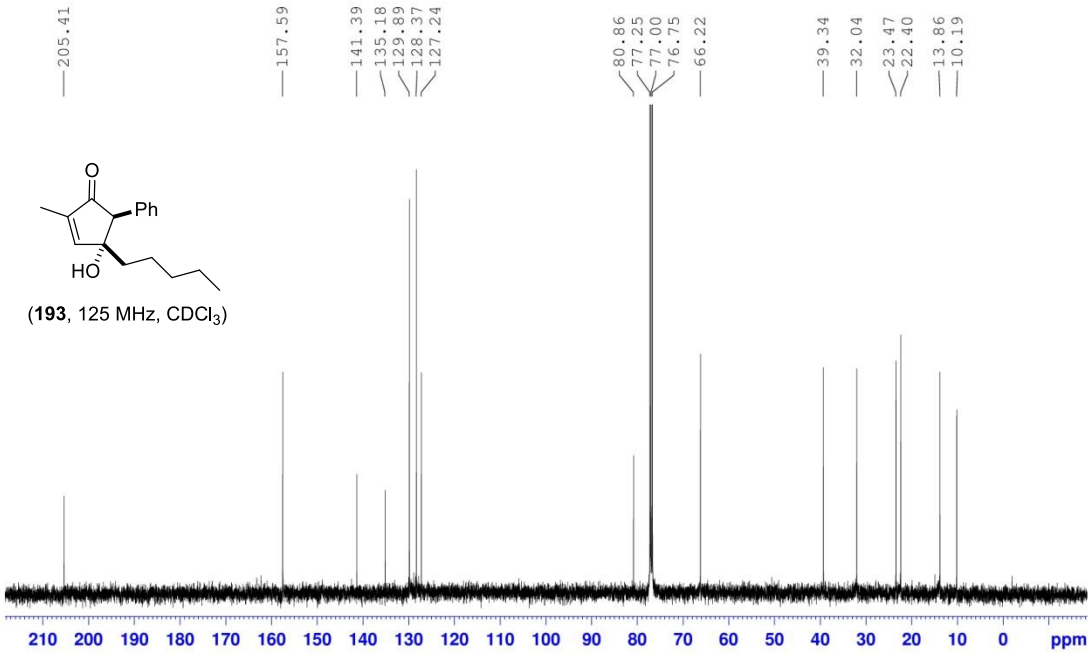


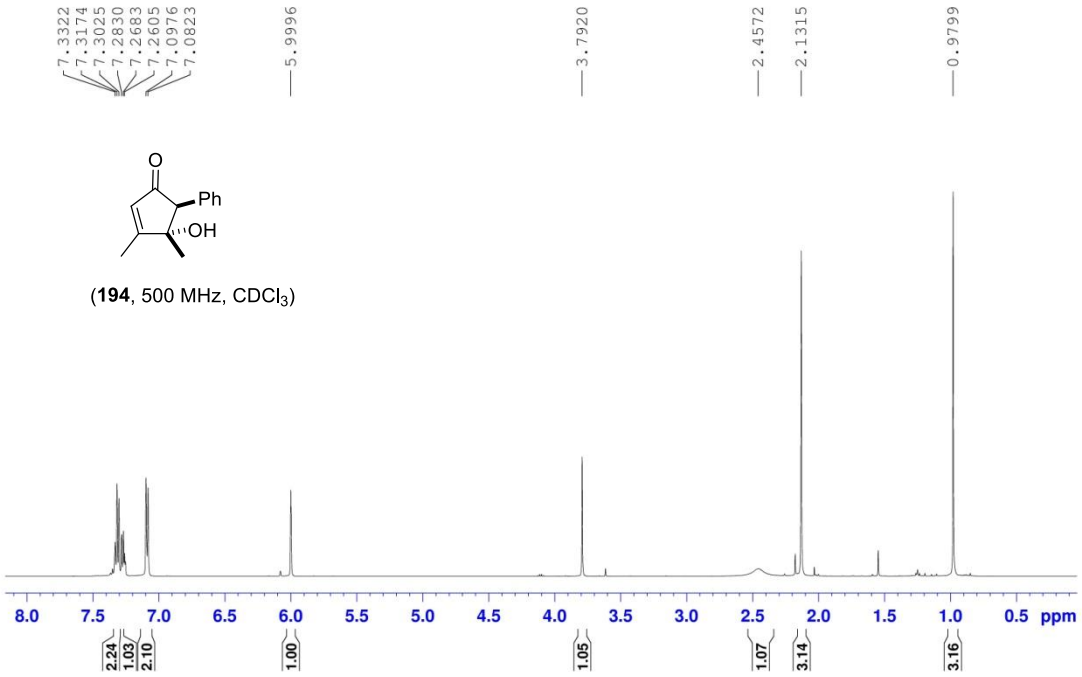
(**199**, 500 MHz, $CDCl_3$)



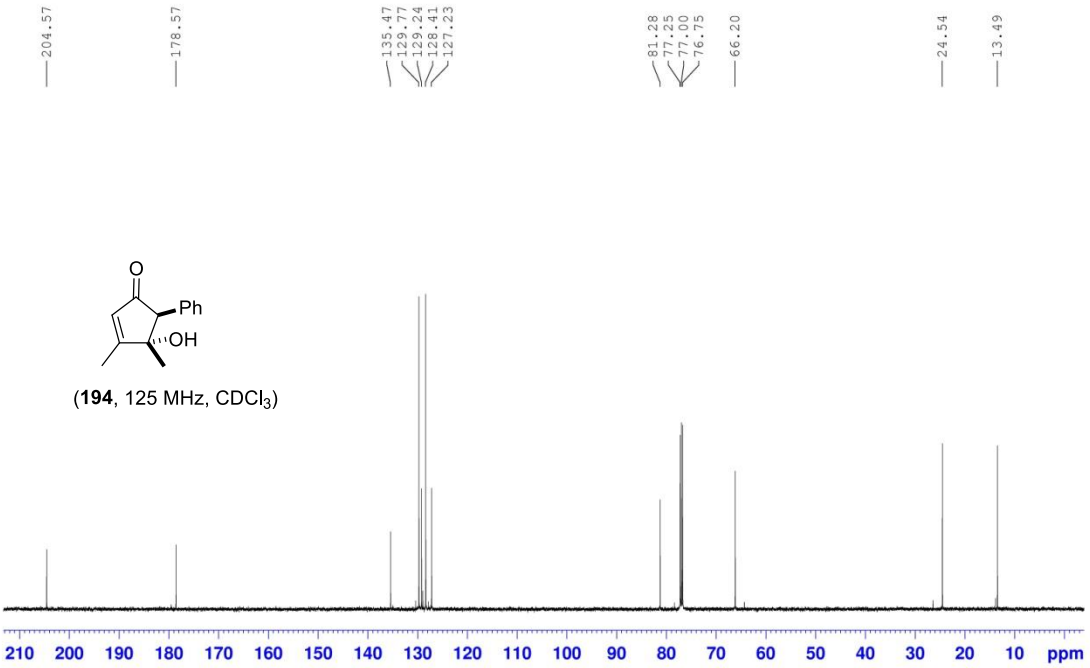
(**199**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.3398
7.3259
7.3107
7.2895
7.2752
7.2601
7.1745
7.1487
7.1343
3.8333
2.0757
1.8864
1.2558
1.2465
1.2417
1.2141
1.2018
1.1462
1.1315
1.1168
1.0377
1.0226
0.7863
O
Ph
HO
(193, 500 MHz, CDCl3)
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
2.14
1.07
1.09
2.10
1.00
1.04
3.05
6.17
2.26
3.08

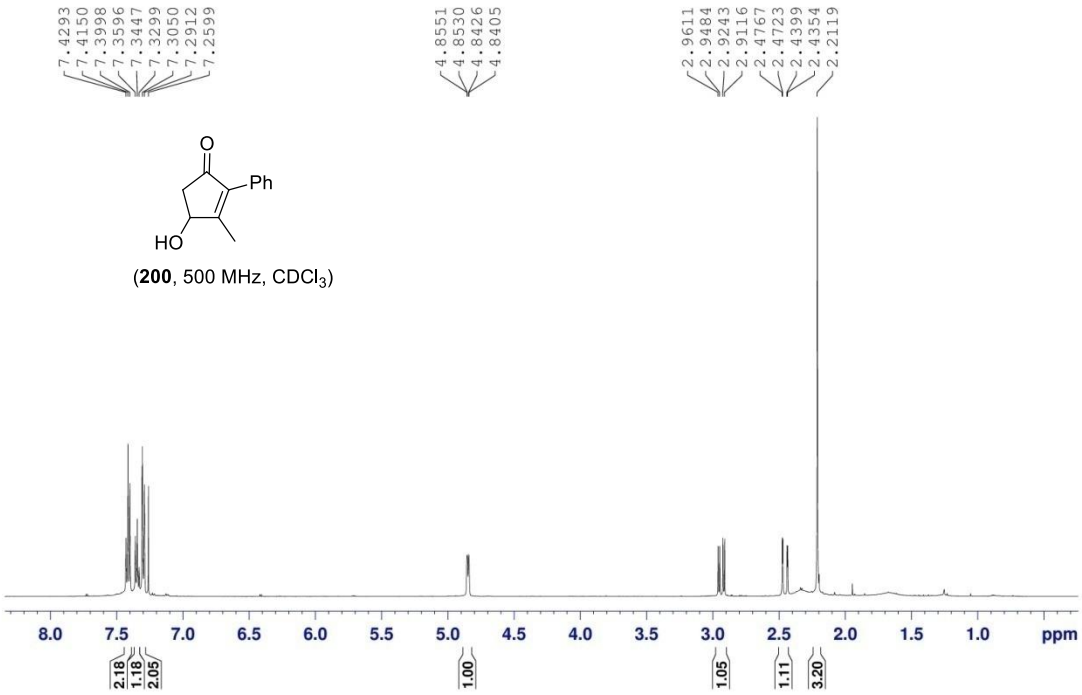

205.41
157.59
141.39
135.18
129.89
128.37
127.24
80.86
77.25
77.00
76.75
66.22
39.34
32.04
23.47
22.40
13.86
10.19
O
Ph
HO
(193, 125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

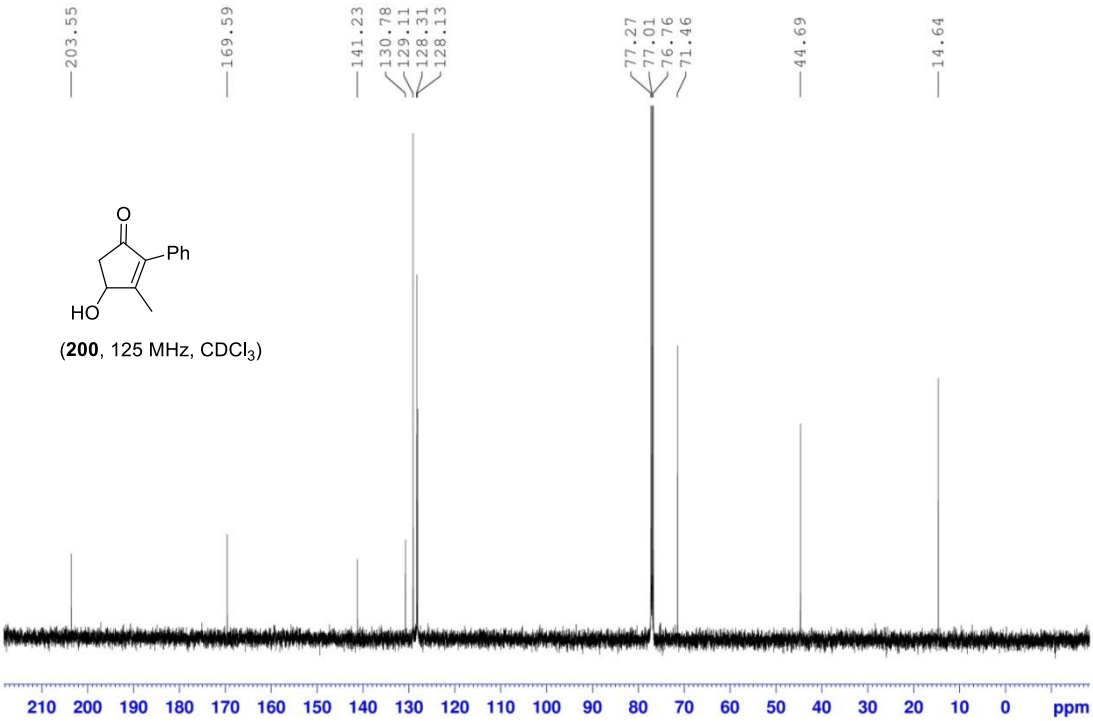


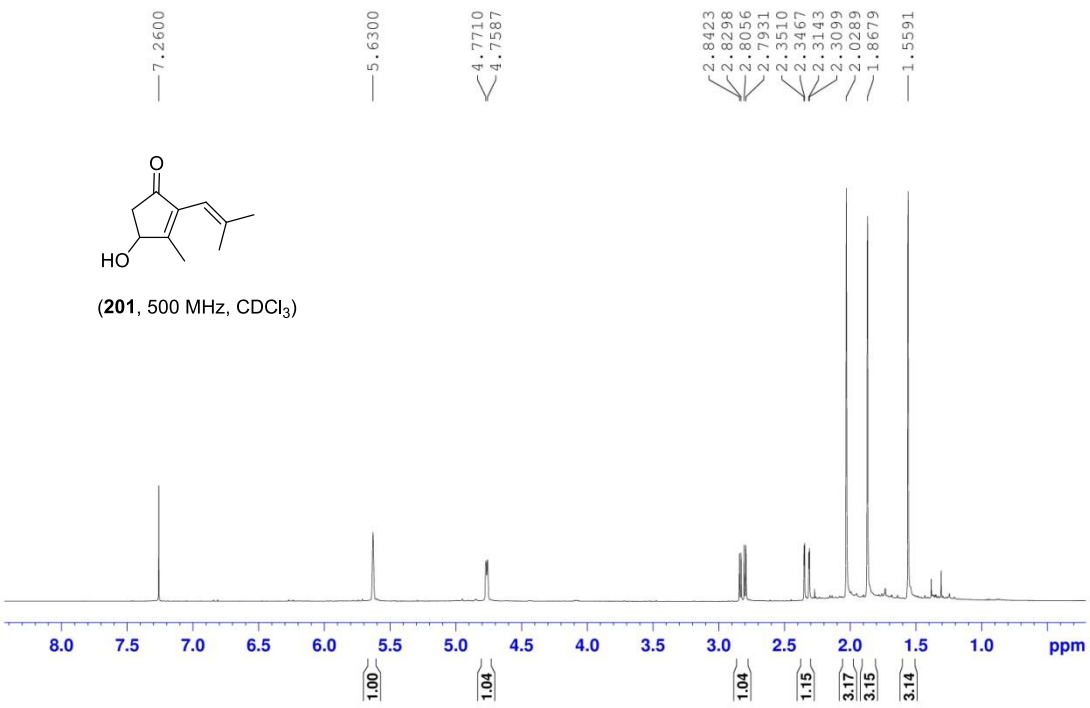
(**194**, 500 MHz, $CDCl_3$)



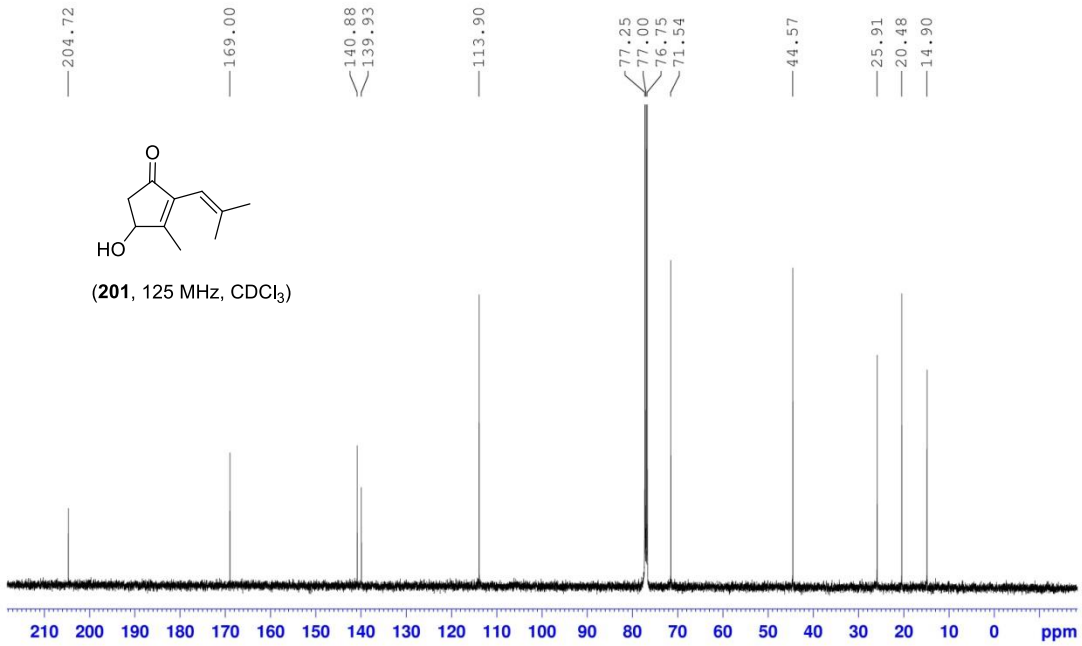
(**194**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.4293
7.4150
7.3998
7.3596
7.3447
7.3299
7.3050
7.2912
7.2599
4.8551
4.8530
4.8426
4.8405
2.9611
2.9484
2.9243
2.9116
2.4767
2.4723
2.4399
2.4354
2.2119
O
Ph
HO
(200, 500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
2.18
1.18
2.05
1.00
1.05
1.11
3.20

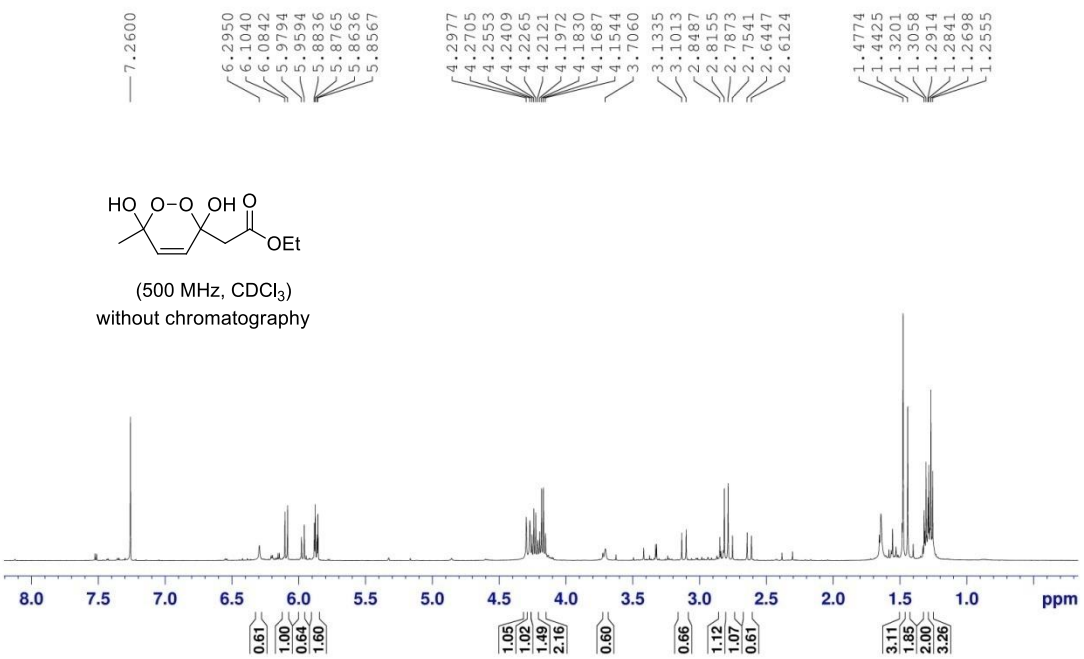

203.55
169.59
141.23
130.78
129.11
128.31
128.13
77.27
77.01
76.76
71.46
44.69
14.64
O
Ph
HO
(200, 125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

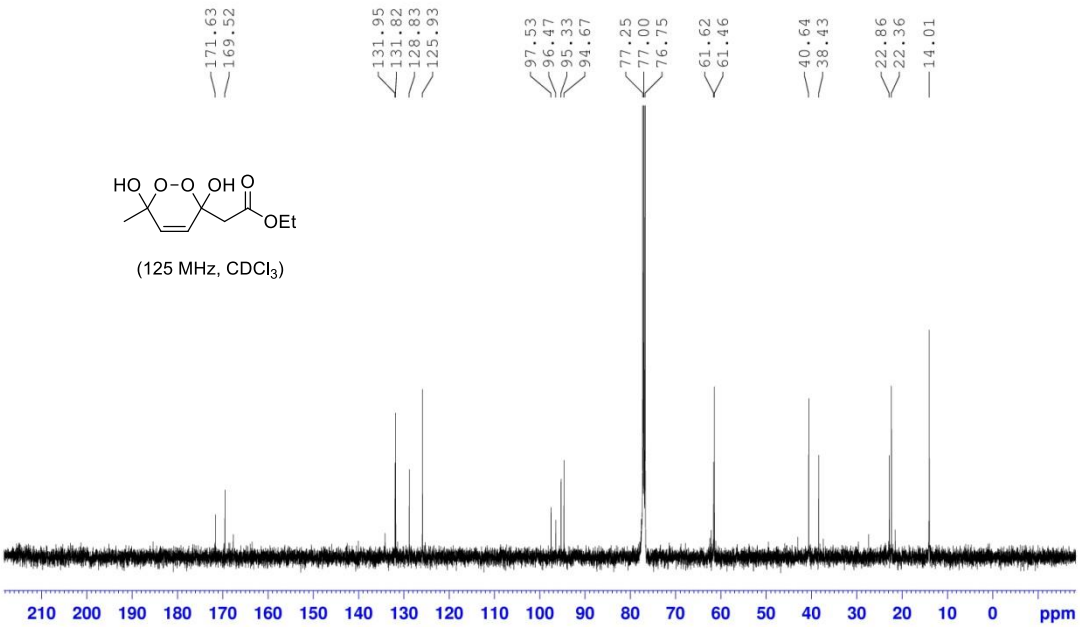


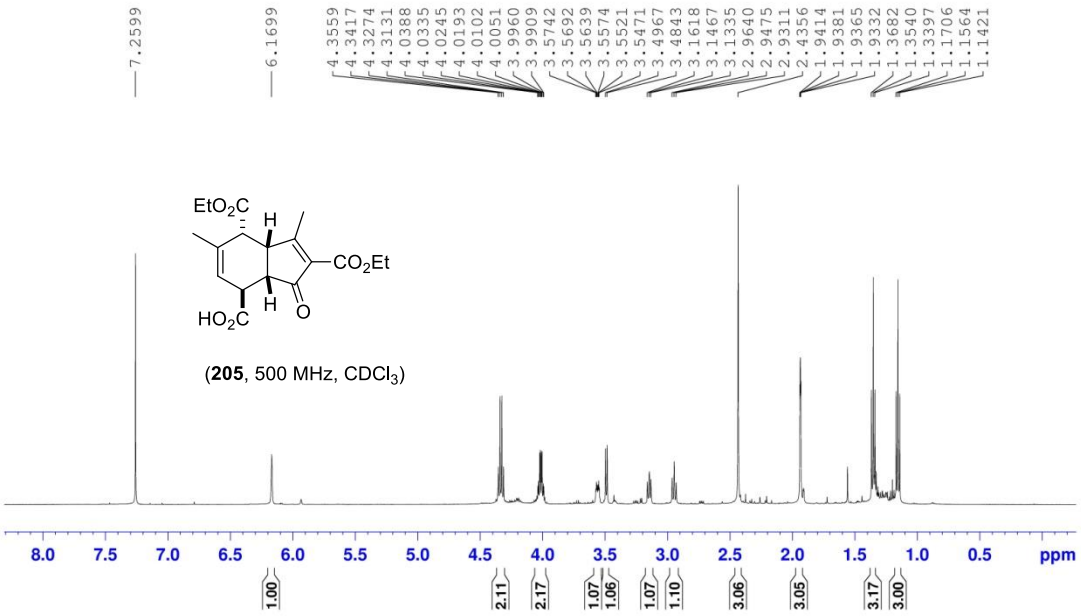
(**201**, 500 MHz, $CDCl_3$)

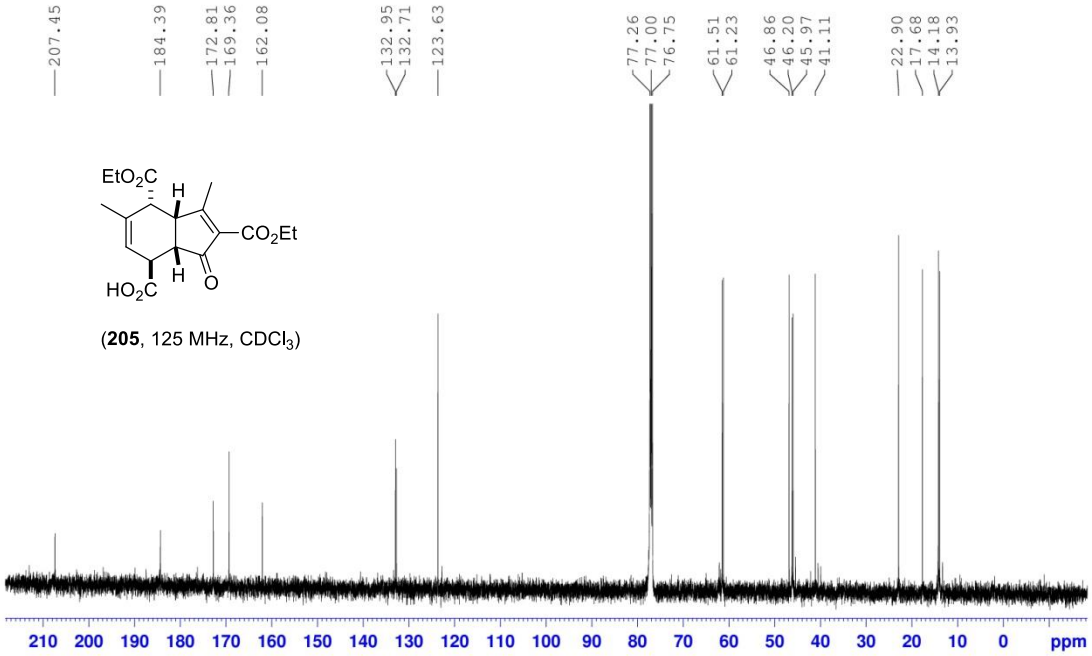


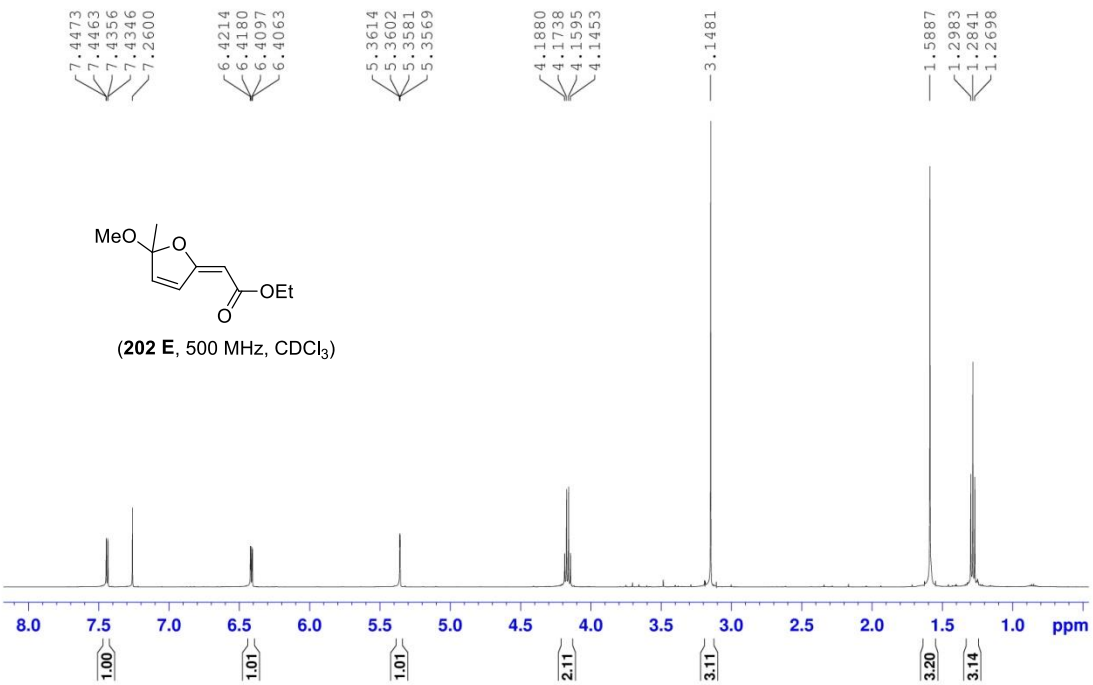
(**201**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.2600
6.2950
6.1040
6.0842
5.9794
5.9594
5.8836
5.8765
5.8636
5.8567
4.2977
4.2705
4.2553
4.2409
4.2265
4.2121
4.1972
4.1830
4.1687
4.1544
3.7060
3.1335
3.1013
2.8487
2.8155
2.7873
2.7541
2.6447
2.6124
1.4774
1.4425
1.3201
1.3058
1.2914
1.2841
1.2698
1.2555
HO O-O OH O
OEt
(500 MHz, CDCl3)
without chromatography
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm
0.61 1.00 0.64 1.60 1.05 1.02 1.49 2.16 0.60 0.66 1.12 1.07 0.61 3.11 1.85 2.00 3.26

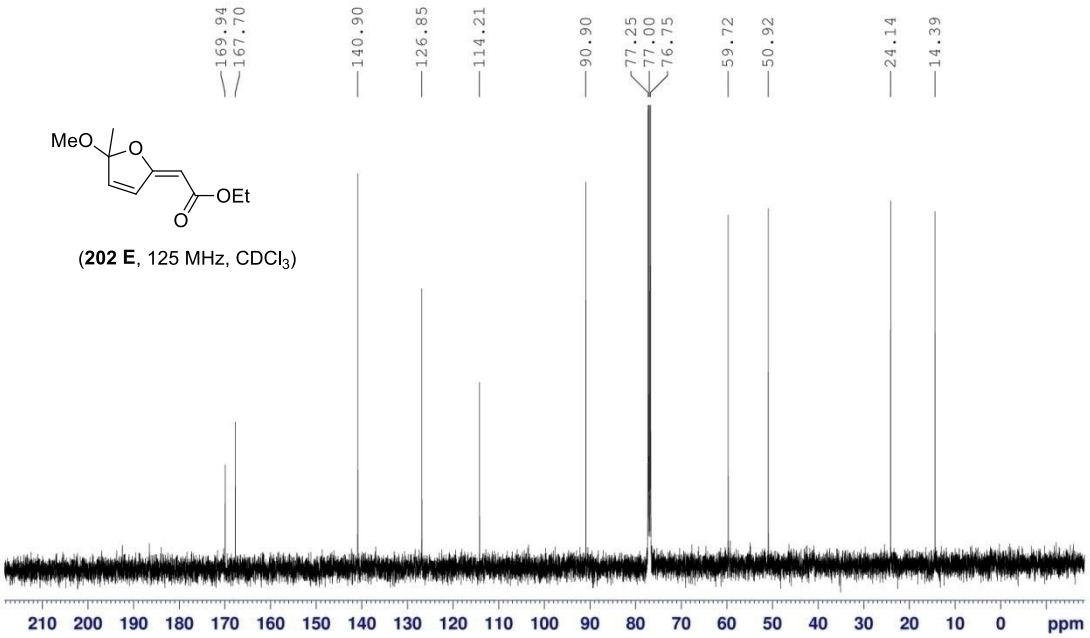

171.63
169.52
131.95
131.82
128.83
125.93
97.53
96.47
95.33
94.67
77.25
77.00
76.75
61.62
61.46
40.64
38.43
22.86
22.36
14.01
HO O-O OH O
OEt
(125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm


7.2599
6.1699
4.3559
4.3417
4.3274
4.3131
4.0388
4.0335
4.0245
4.0193
4.0102
4.0051
3.9960
3.9909
3.5742
3.5692
3.5639
3.5574
3.5521
3.5471
3.4967
3.4843
3.1618
3.1467
3.1335
2.9640
2.9475
2.9311
2.4356
1.9414
1.9381
1.9365
1.9332
1.3682
1.3540
1.3397
1.1706
1.1564
1.1421
EtO2C
H
CO2Et
H
O
HO2C
(205, 500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
2.11
2.17
1.07
1.06
1.07
1.10
3.06
3.05
3.17
3.00

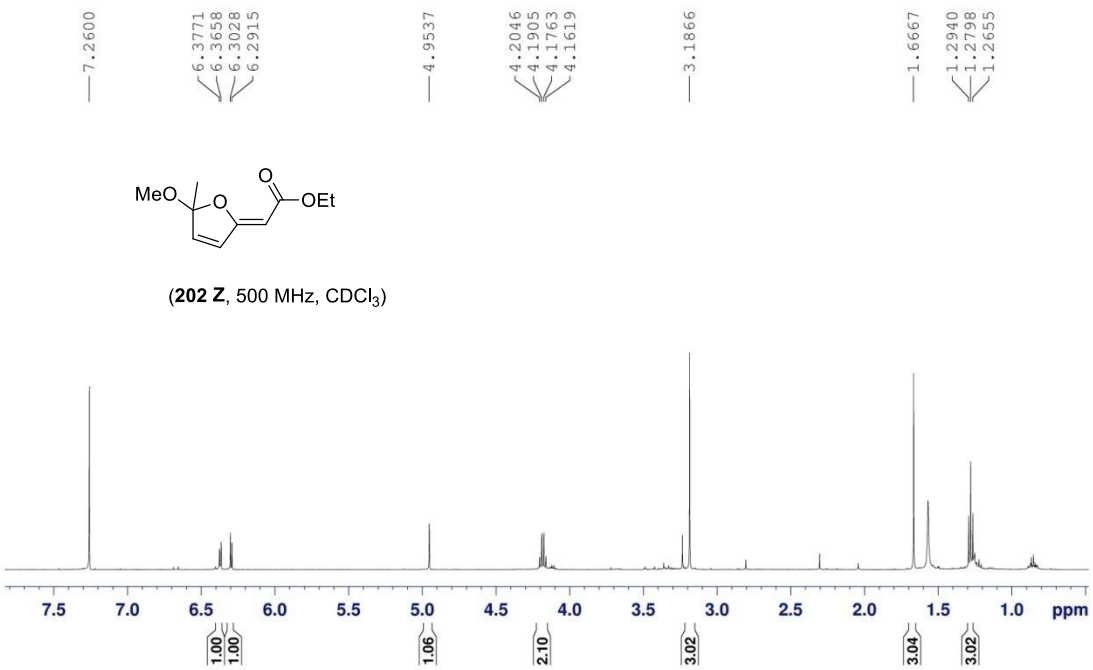

207.45
184.39
172.81
169.36
162.08
132.95
132.71
123.63
77.26
77.00
76.75
61.51
61.23
46.86
46.20
45.97
41.11
22.90
17.68
14.18
13.93
EtO2C
H
CO2Et
H
O
HO2C
(205, 125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm



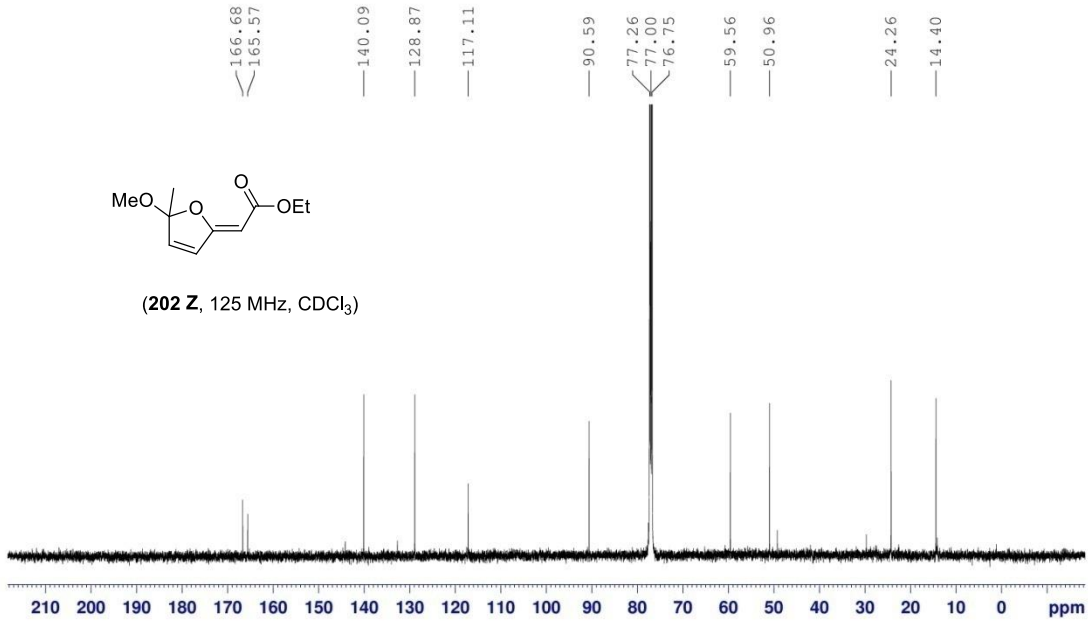
(**202 E**, 500 MHz, $CDCl_3$)



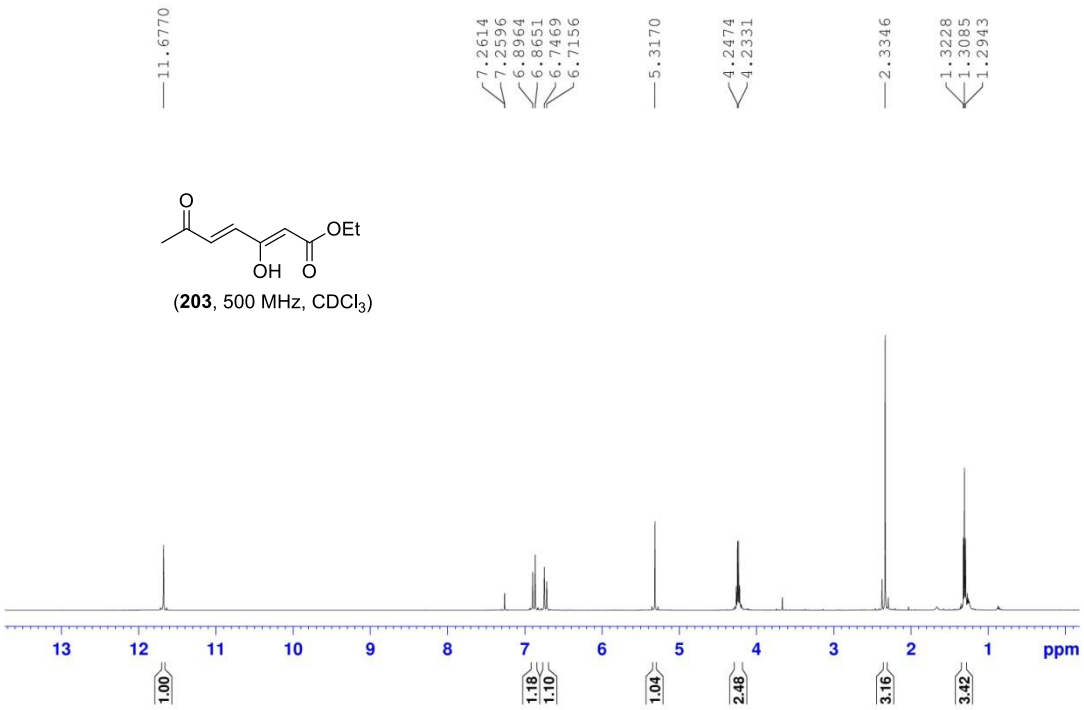
(**202 E**, 125 MHz, $CDCl_3$)



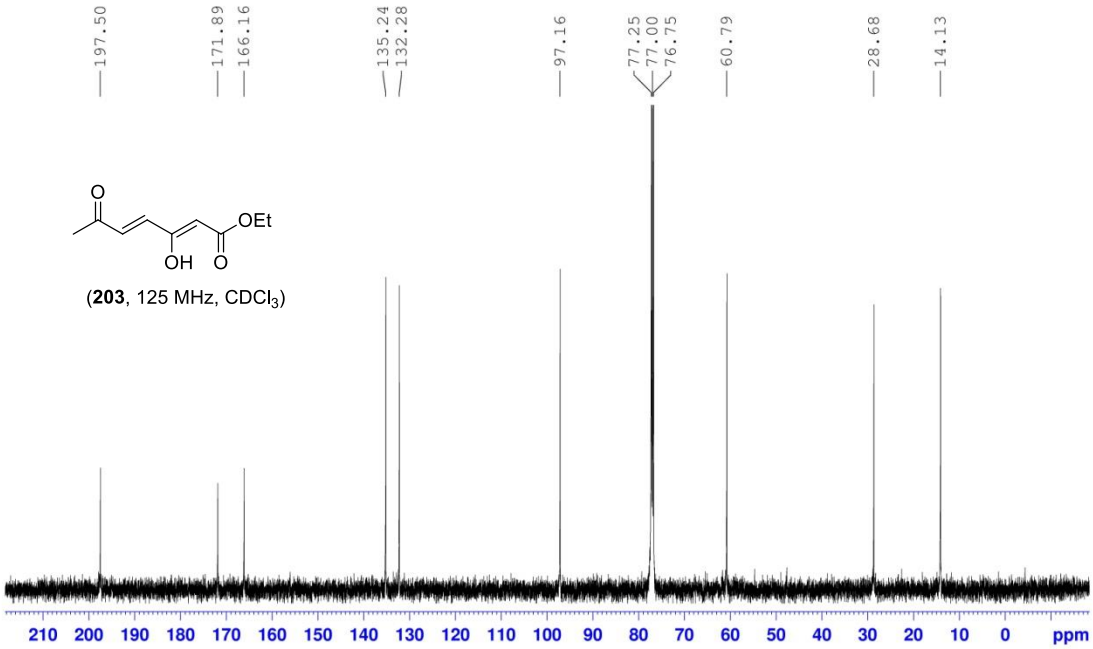
(**202 Z**, 500 MHz, $CDCl_3$)



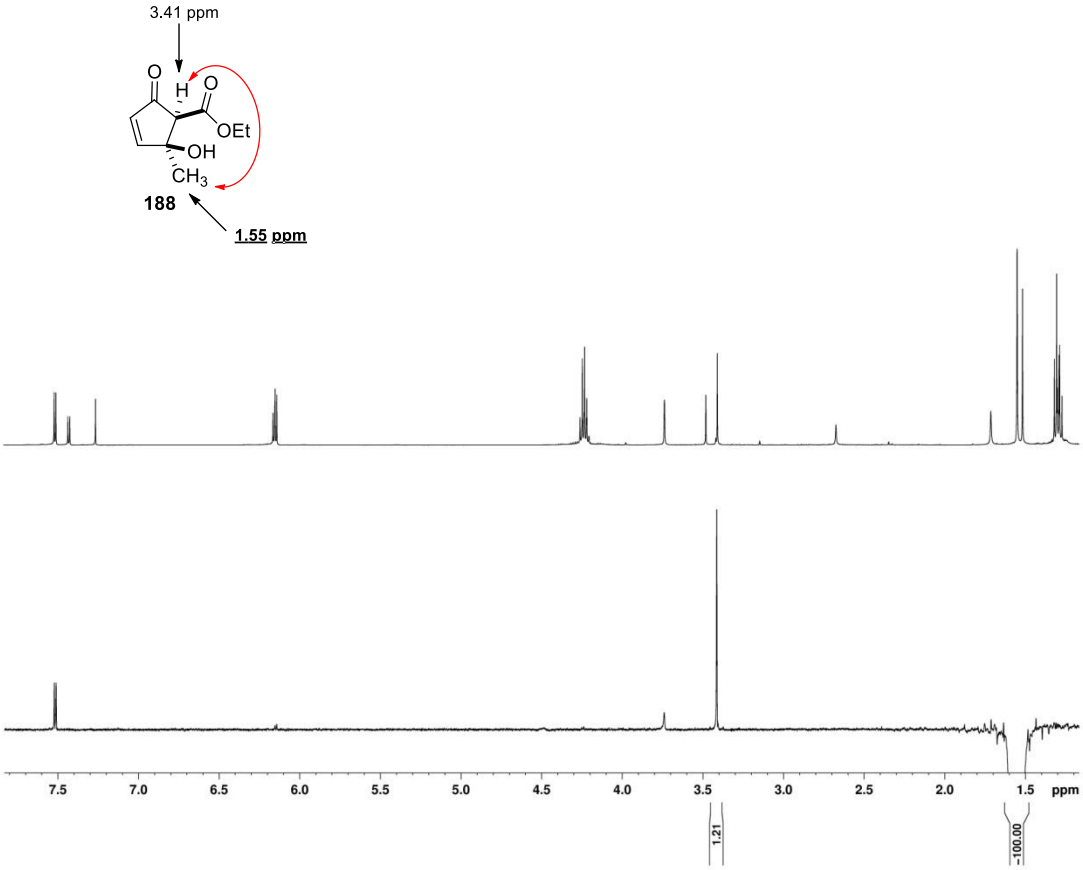
(**202 Z**, 125 MHz, $CDCl_3$)

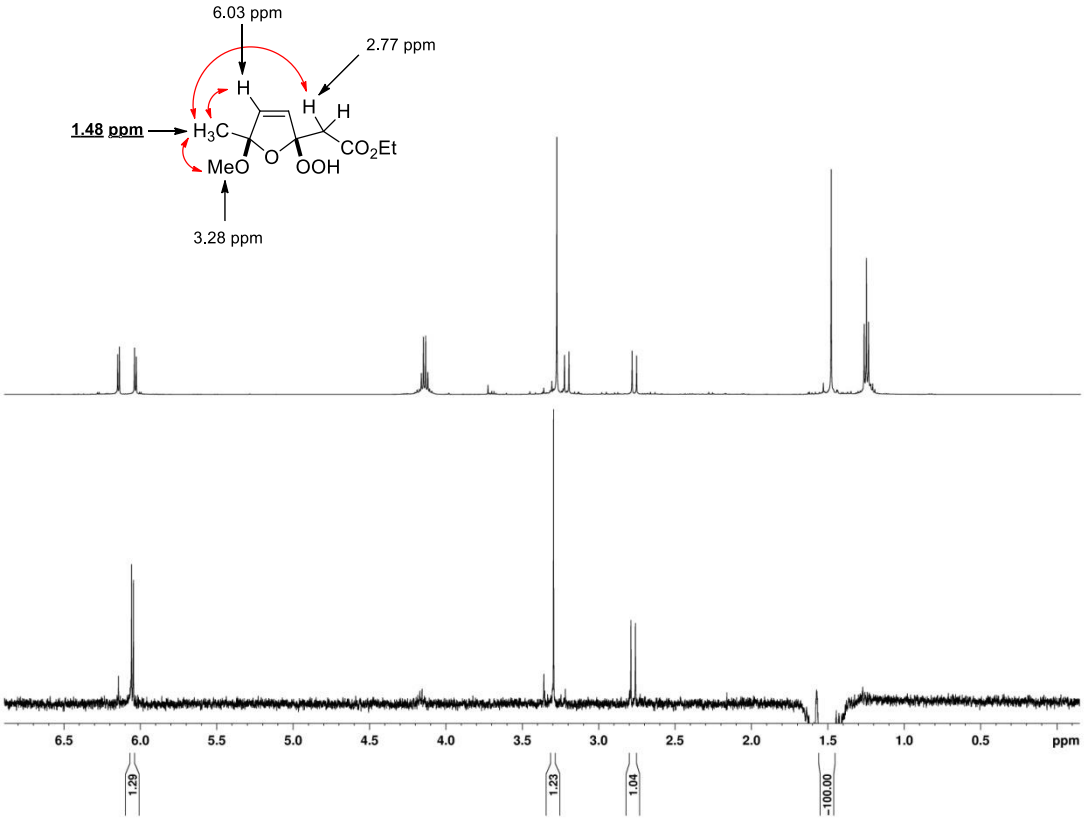


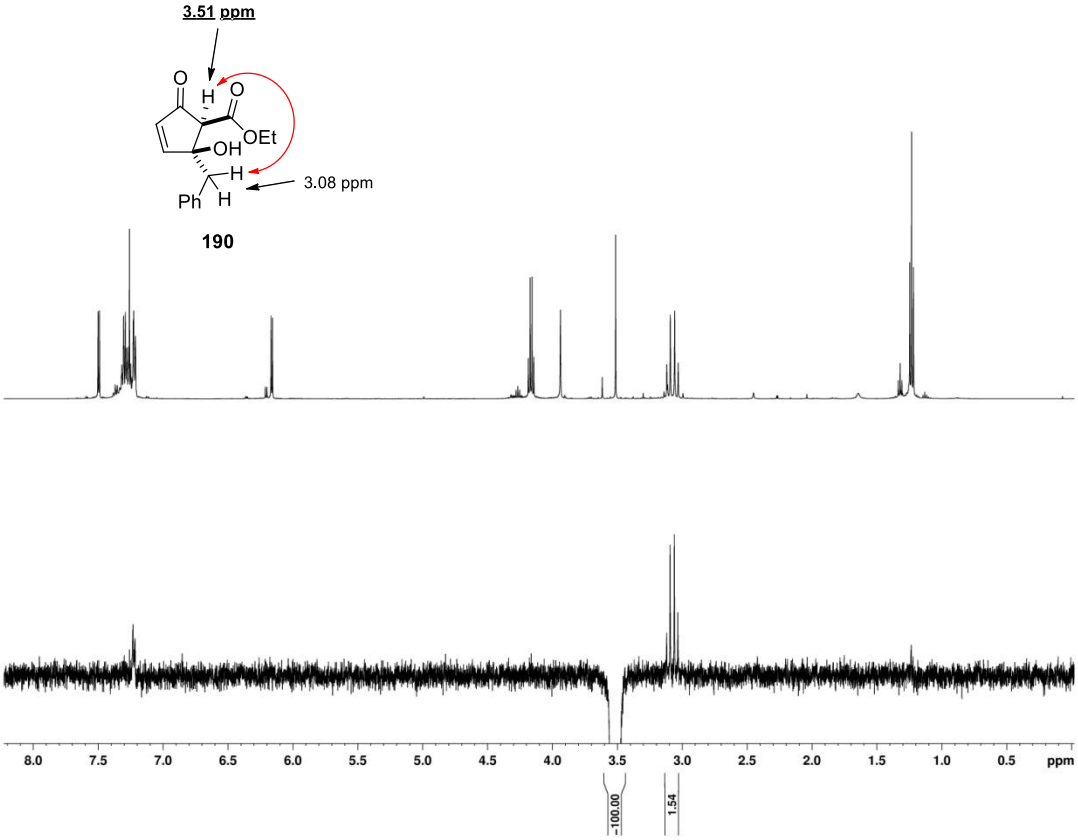
(**203**, 500 MHz, $CDCl_3$)



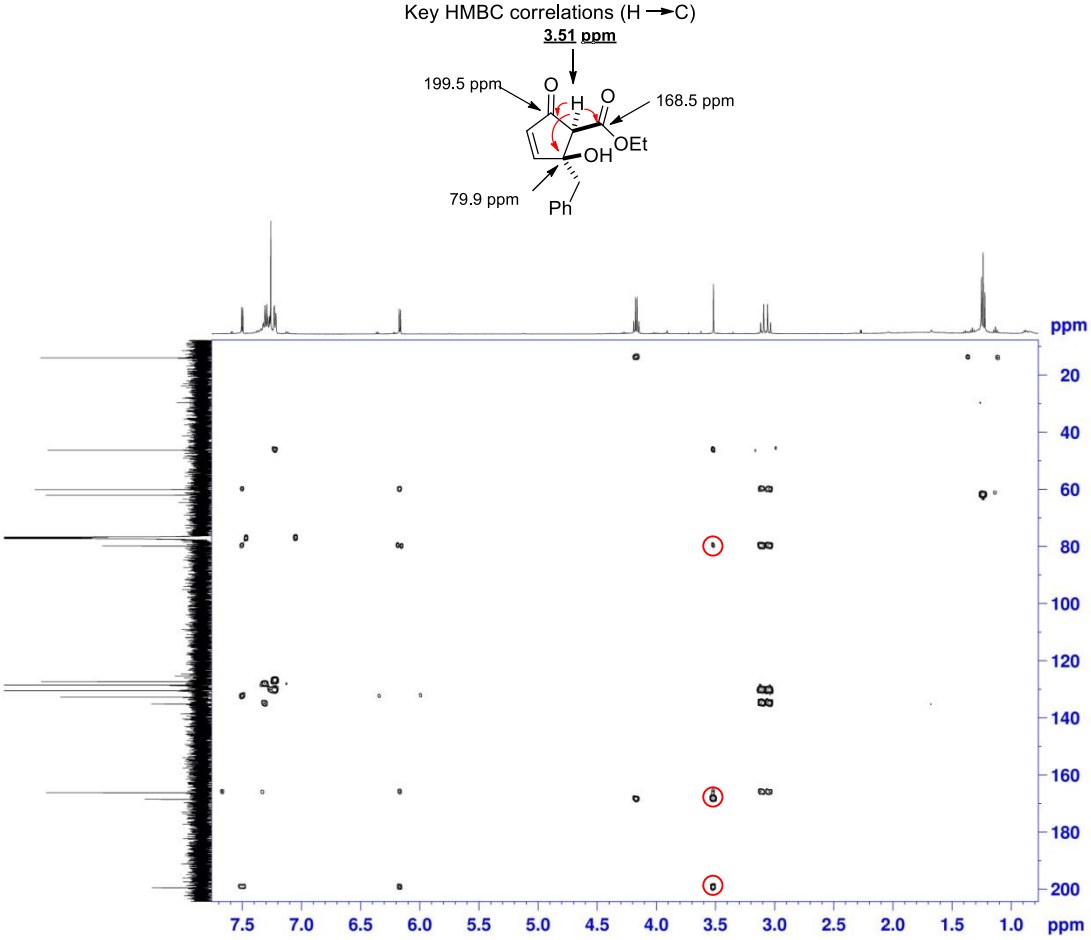
(**203**, 125 MHz, $CDCl_3$)

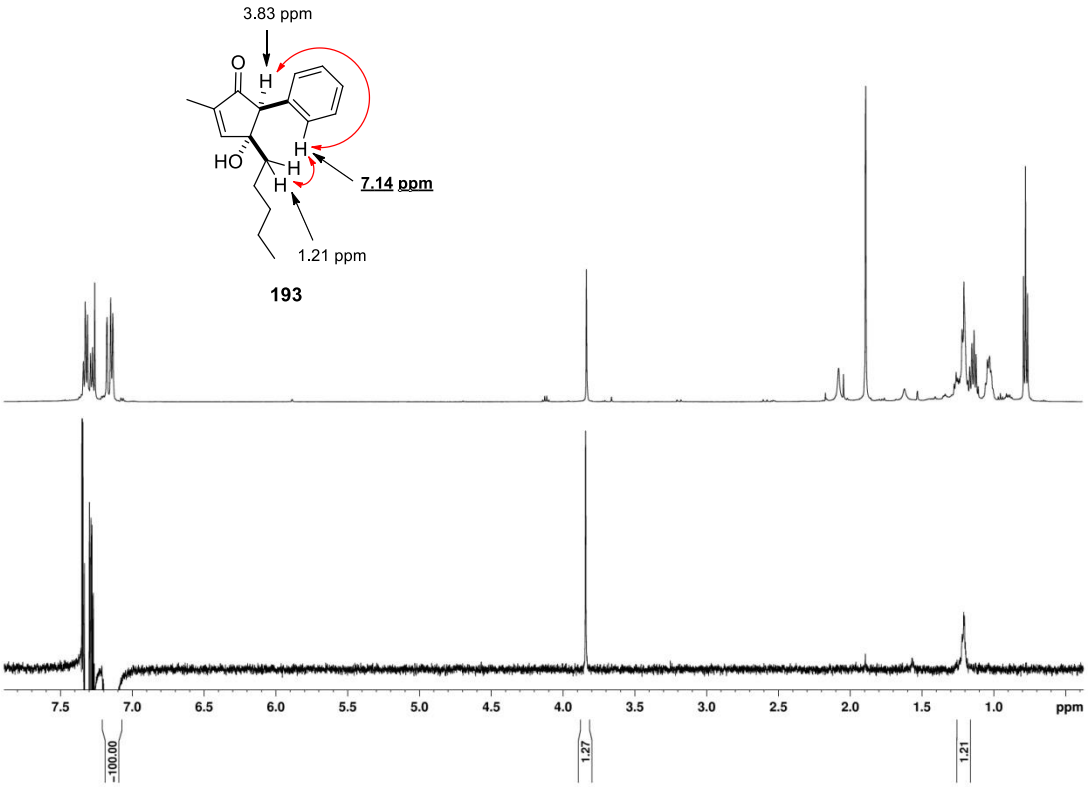

3.41 ppm
O
H
O
OEt
OH
CH3
188
1.55 ppm
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
1.21
-100.00

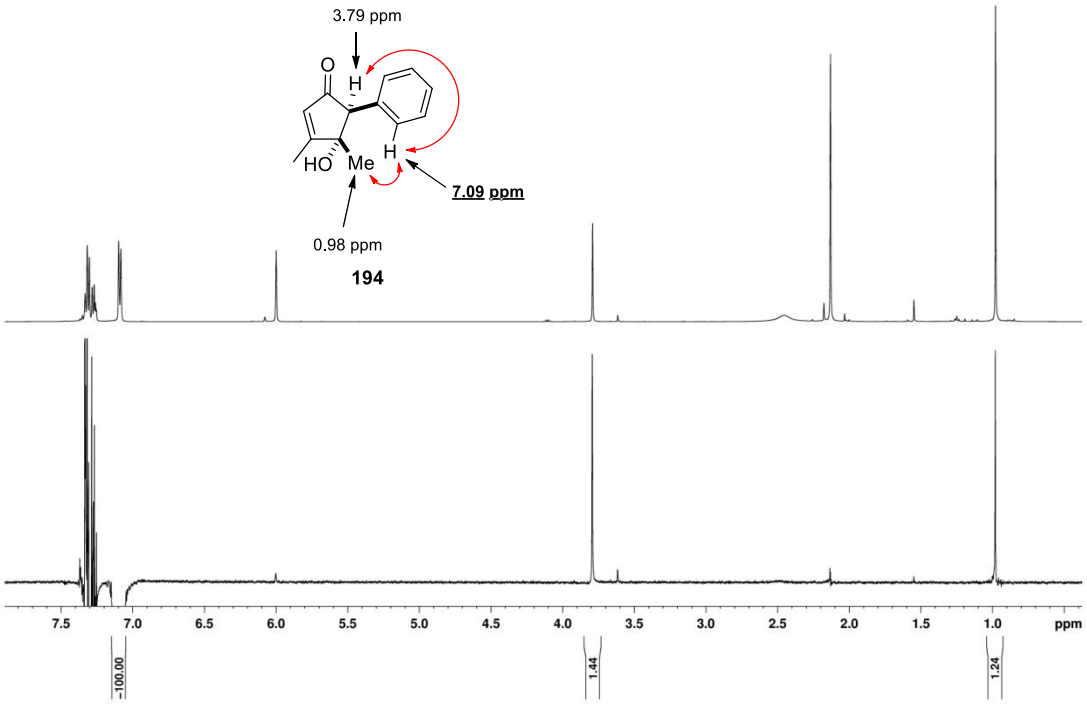

6.03 ppm
2.77 ppm
H
H
H
1.48 ppm
H3C
O
CO2Et
MeO
OOH
3.28 ppm
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
1.29
1.23
1.04
-100.00



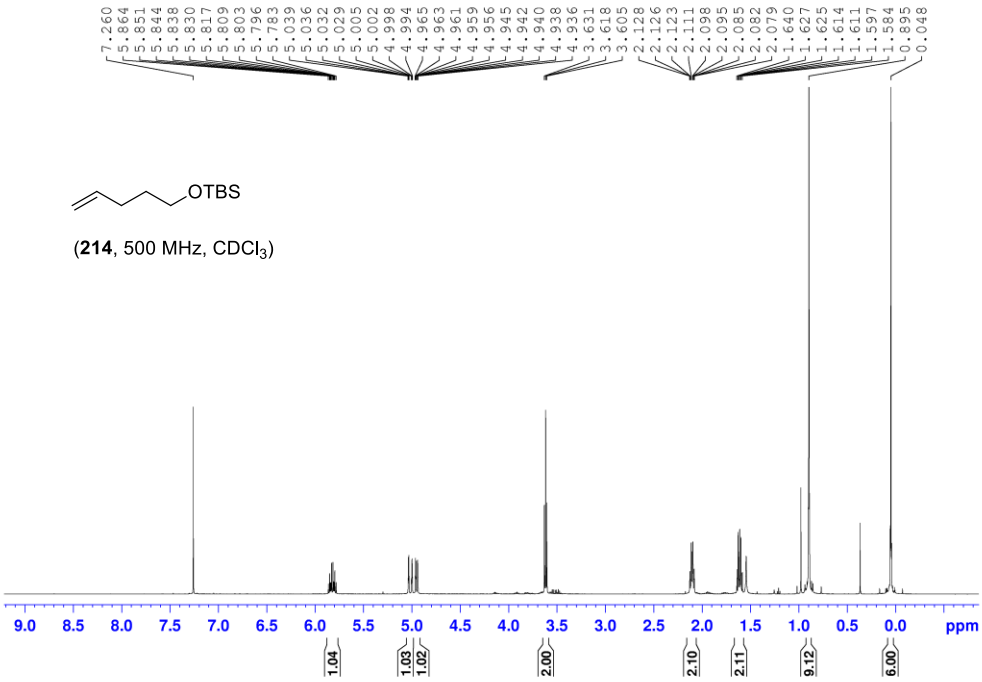
HSBC experiment
Key HMBC correlations (H → C)

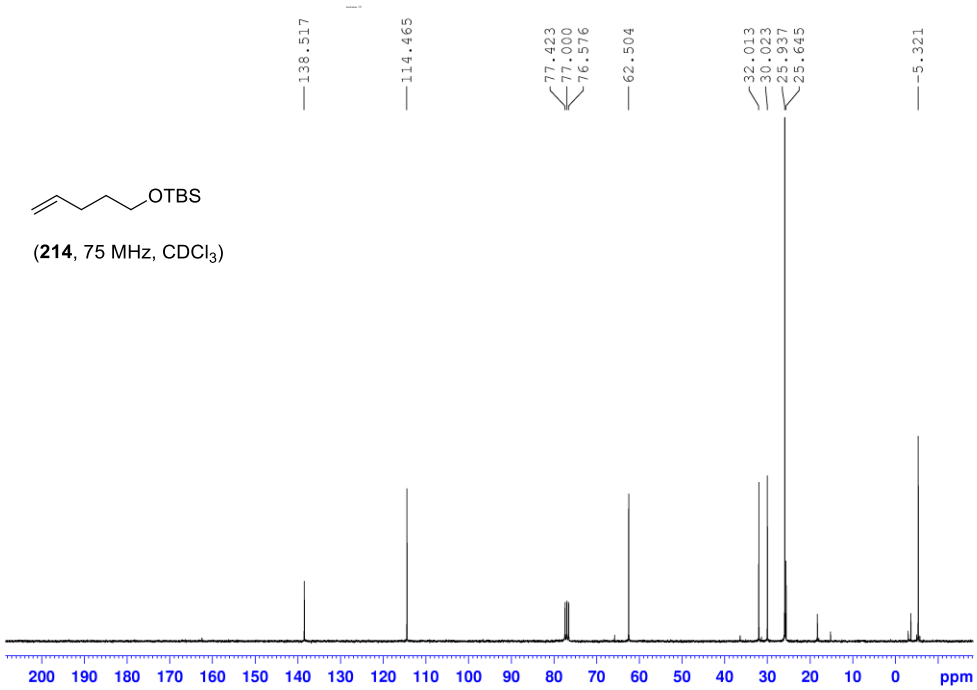


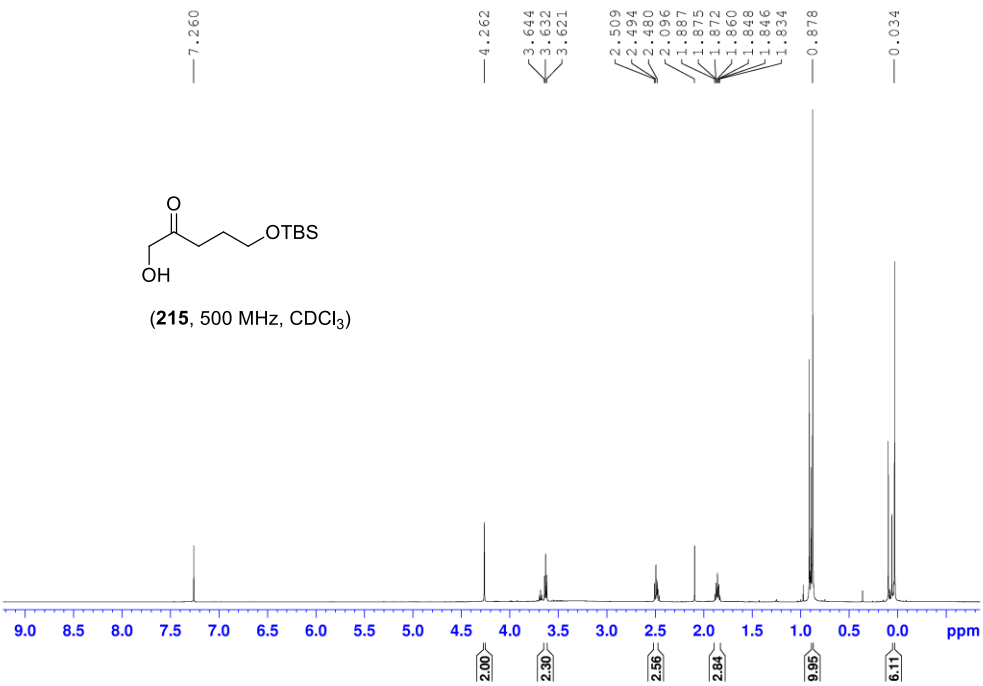

3.83 ppm
O
H
HO
H
H
H
7.14 ppm
1.21 ppm
193
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
-100.00
1.27
1.21


3.79 ppm
O
H
HO
Me
H
7.09 ppm
0.98 ppm
194
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm
-100.00
1.44
1.24

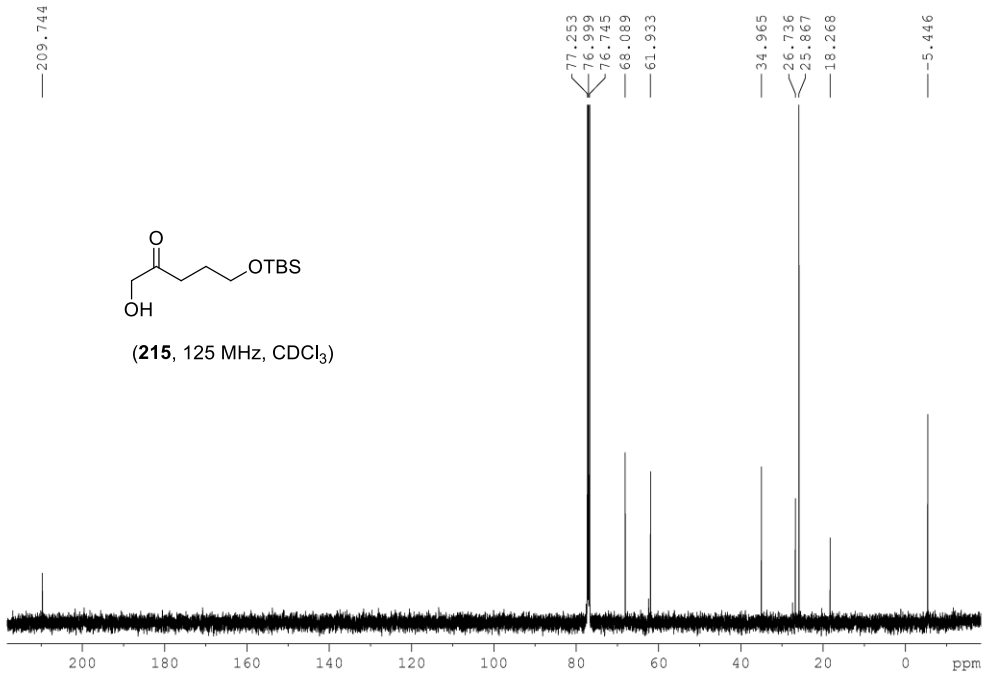
Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H-NMR και ^{13}C-NMR (Κεφάλαιο 3)



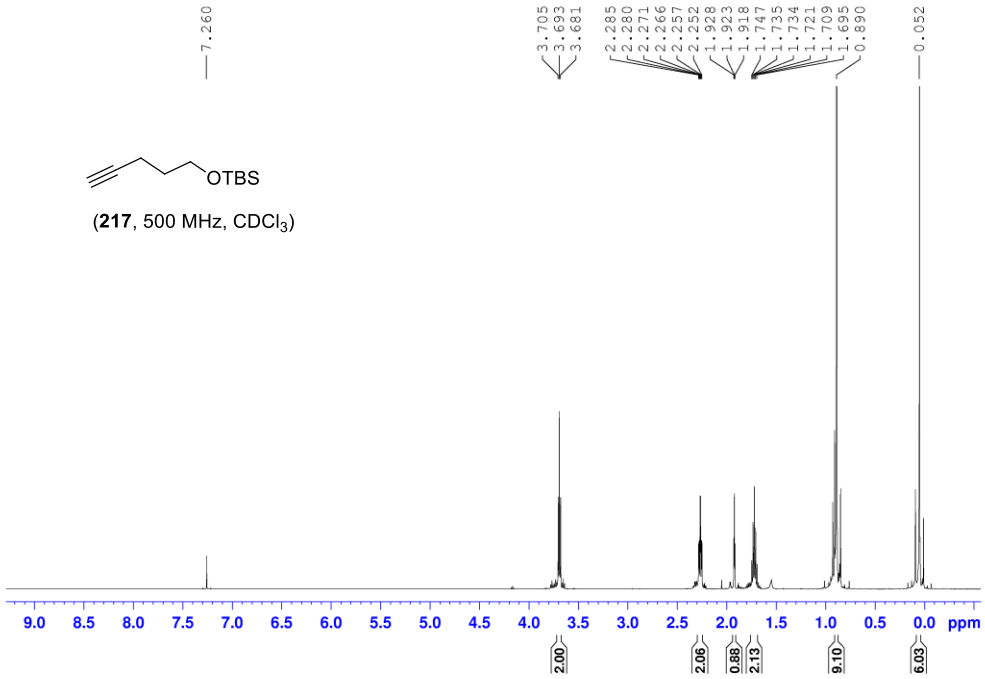




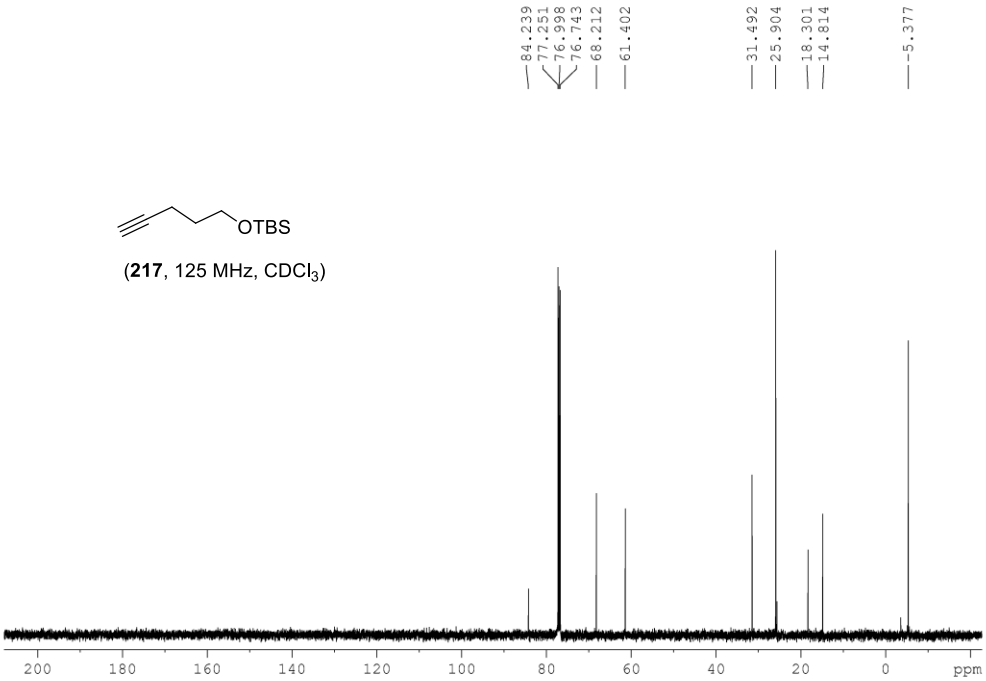
(**215**, 500 MHz, $CDCl_3$)



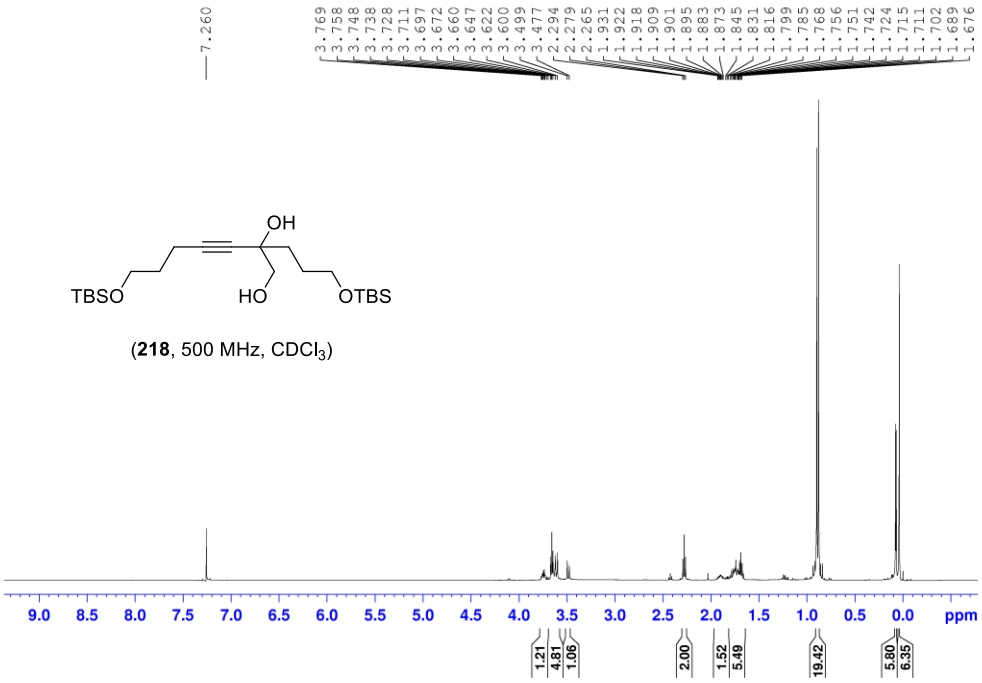
(**215**, 125 MHz, $CDCl_3$)



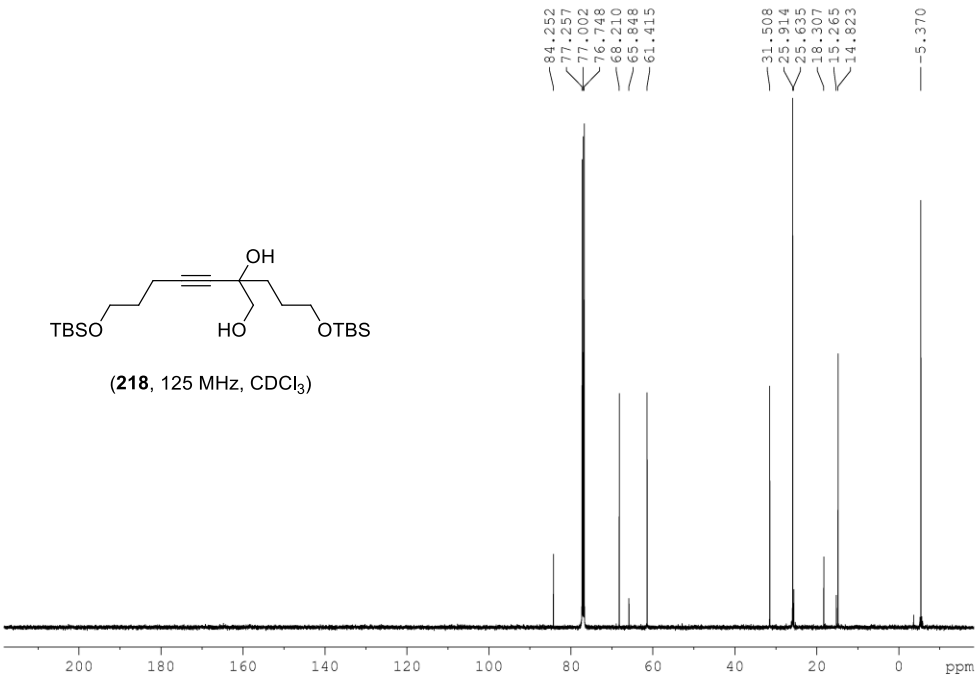
(**217**, 500 MHz, $CDCl_3$)



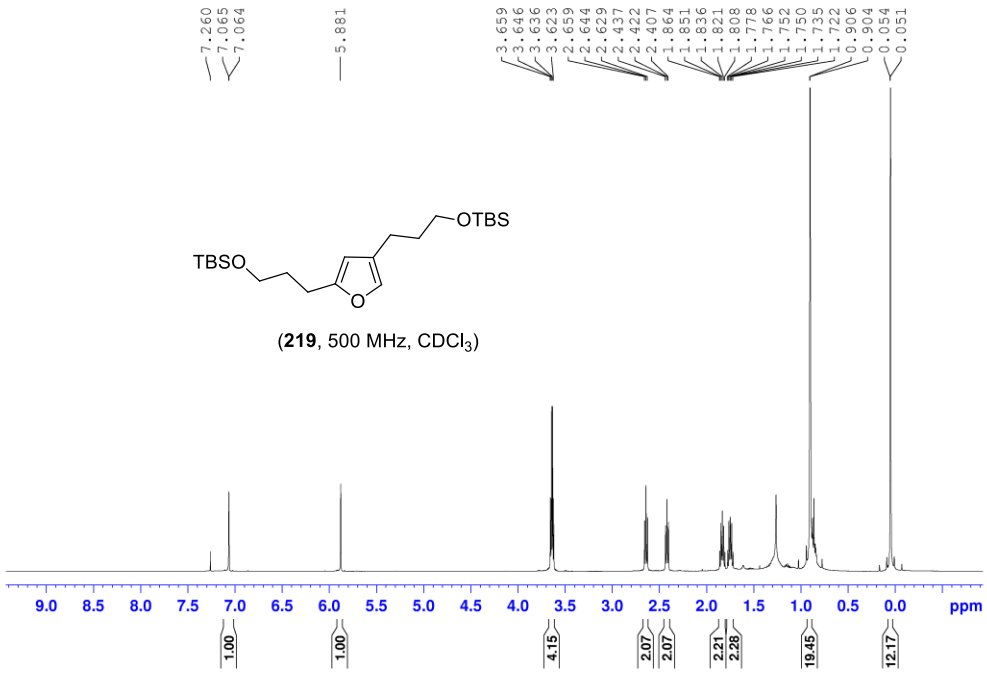
(**217**, 125 MHz, $CDCl_3$)



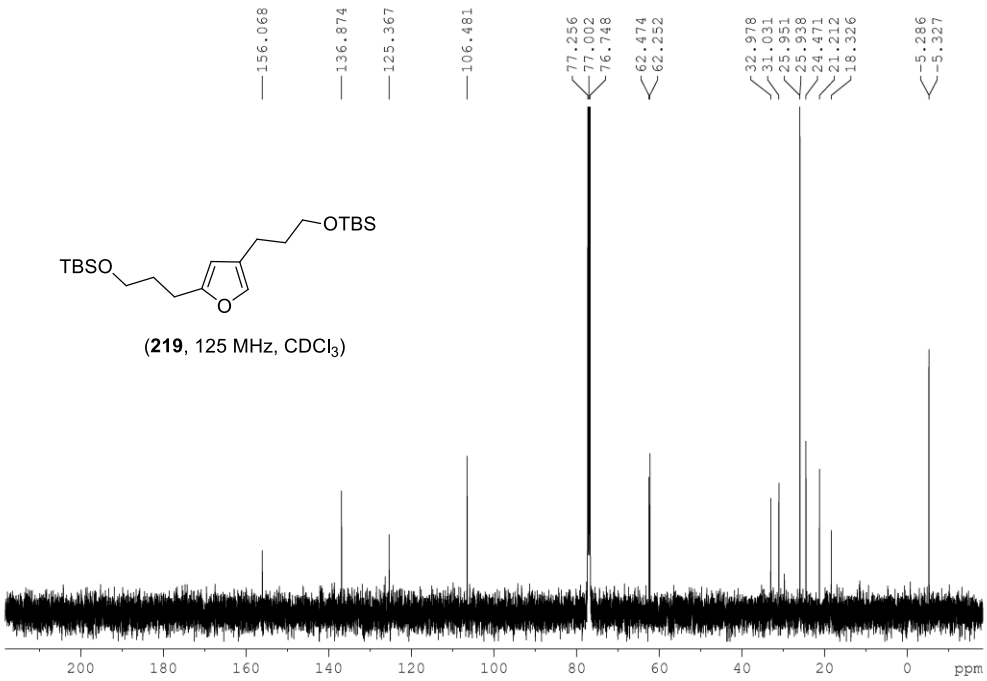
(**218**, 500 MHz, $CDCl_3$)



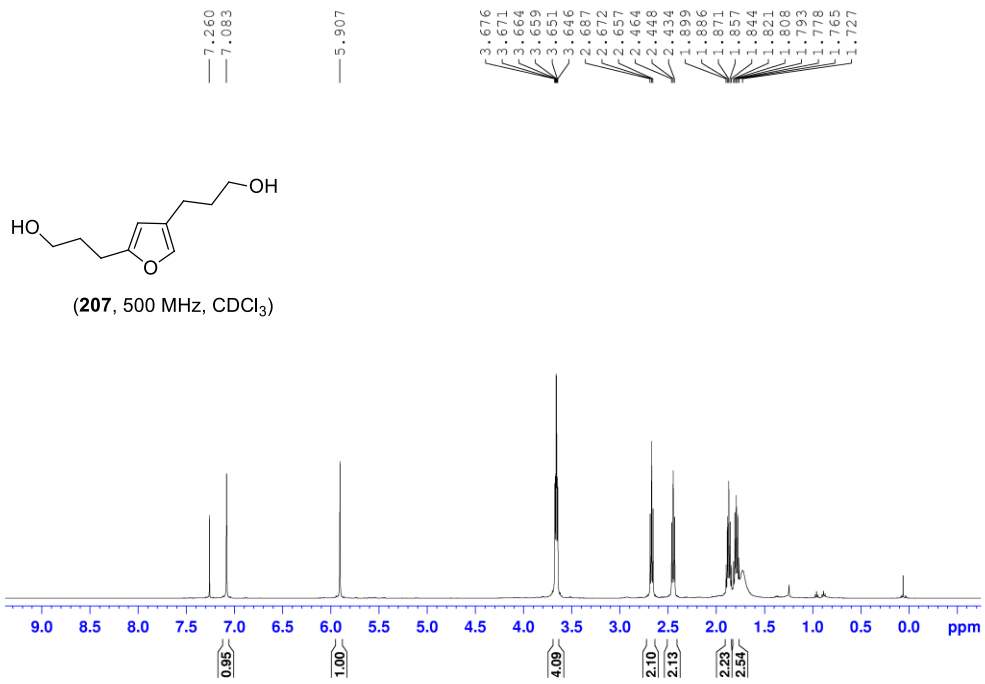
(**218**, 125 MHz, $CDCl_3$)



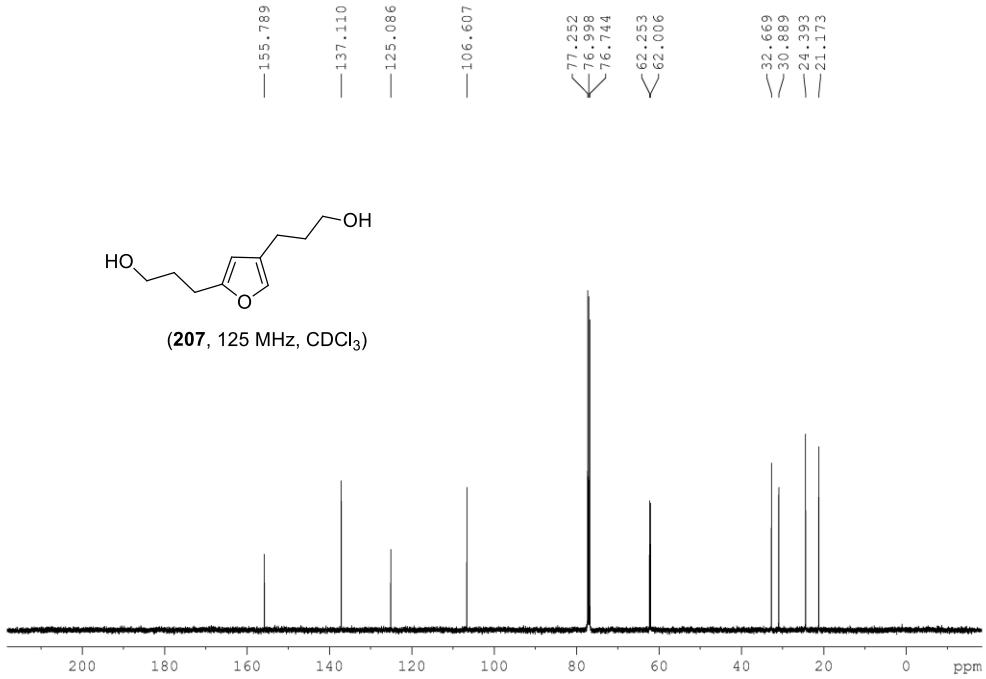
(**219**, 500 MHz, $CDCl_3$)



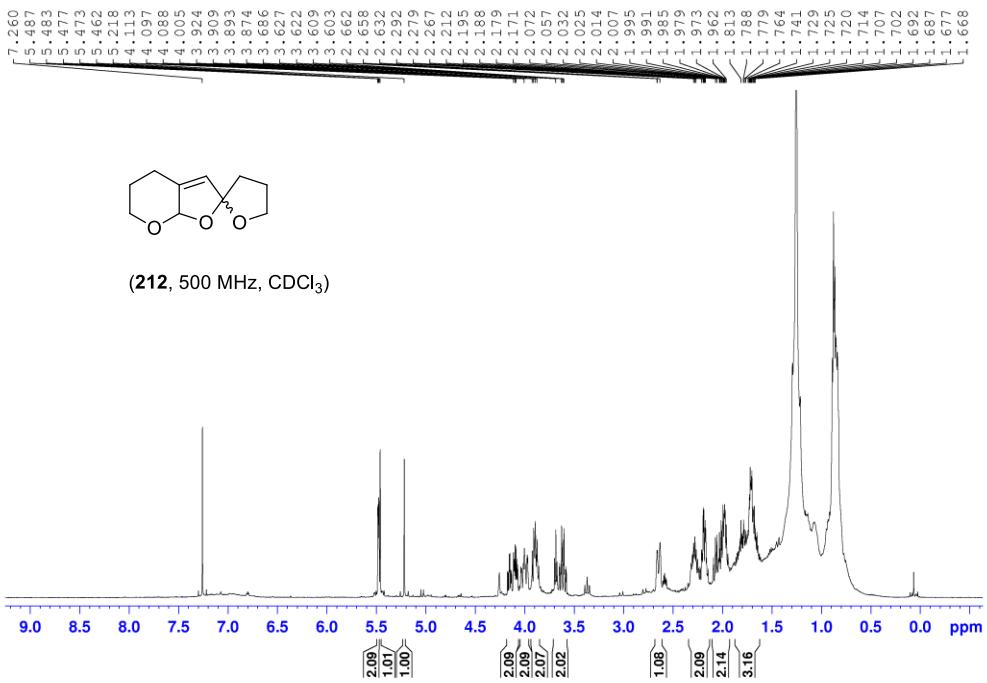
(**219**, 125 MHz, $CDCl_3$)

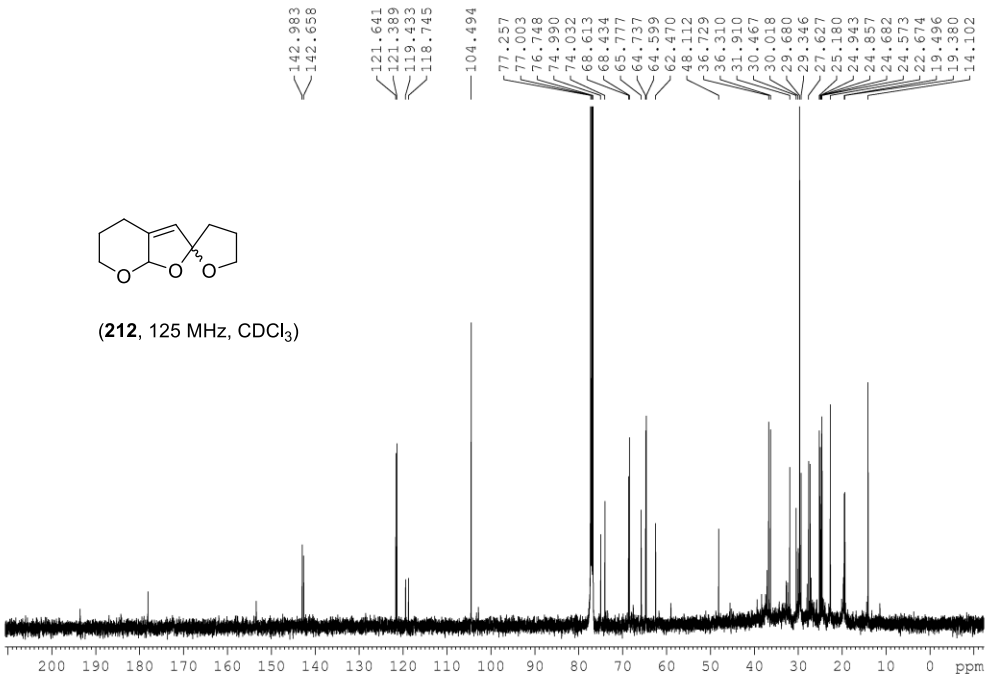


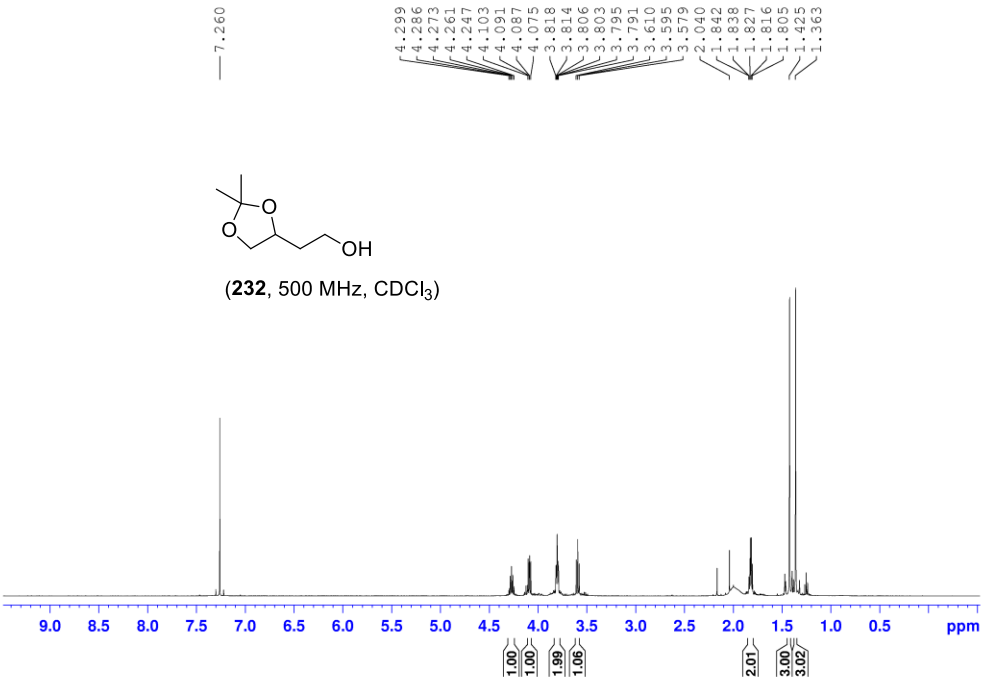
(**207**, 500 MHz, $CDCl_3$)



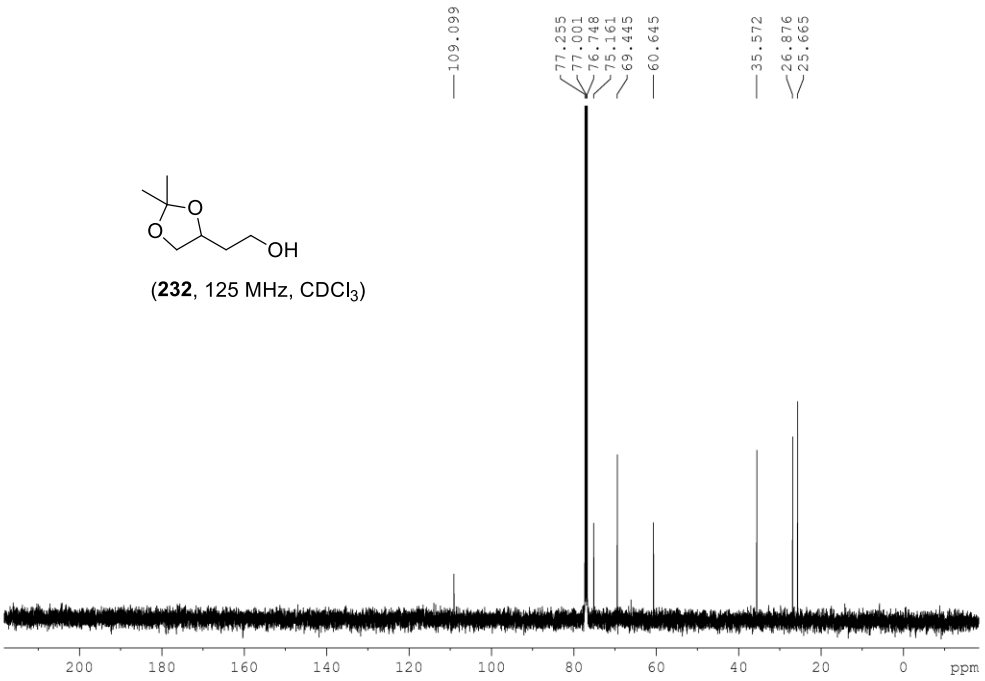
(**207**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.260
5.487
5.483
5.477
5.473
5.462
5.218
4.113
4.097
4.088
4.005
3.924
3.909
3.893
3.874
3.686
3.627
3.622
3.609
3.603
2.662
2.658
2.632
2.292
2.279
2.267
2.212
2.195
2.188
2.179
2.171
2.072
2.057
2.032
2.025
2.014
2.007
1.995
1.991
1.985
1.979
1.973
1.962
1.813
1.788
1.779
1.764
1.741
1.729
1.725
1.720
1.714
1.707
1.702
1.692
1.687
1.677
1.668
O
O
O
(212, 500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
2.09
1.01
1.00
2.09
2.09
2.07
2.02
1.08
2.09
2.14
3.16

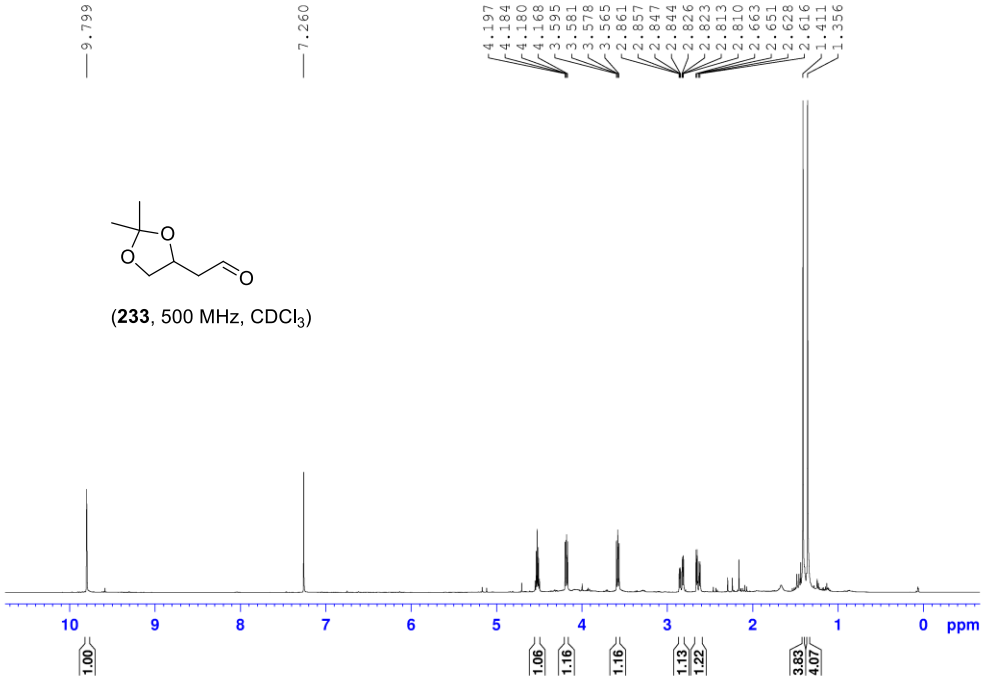

142.983
142.658
121.641
121.389
119.433
118.745
104.494
77.257
77.003
76.748
74.990
74.032
68.613
68.434
65.777
64.737
64.599
62.470
48.112
36.729
36.310
31.910
30.467
30.018
29.680
29.346
27.627
25.180
24.943
24.857
24.682
24.573
22.674
19.496
19.380
14.102
O
O
O
(212, 125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm



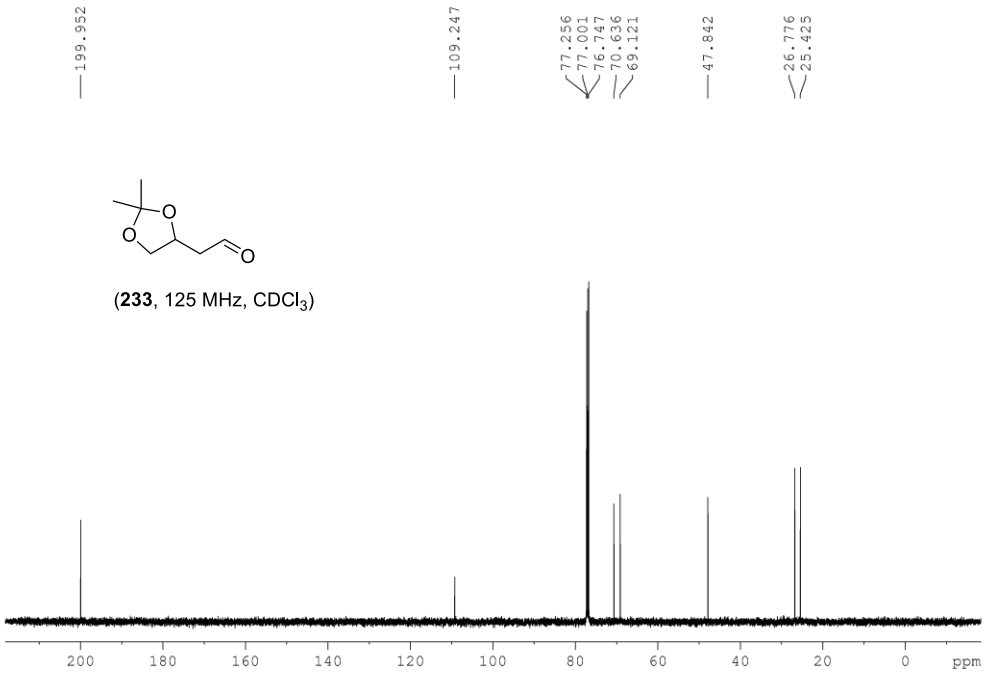
(**232**, 500 MHz, $CDCl_3$)



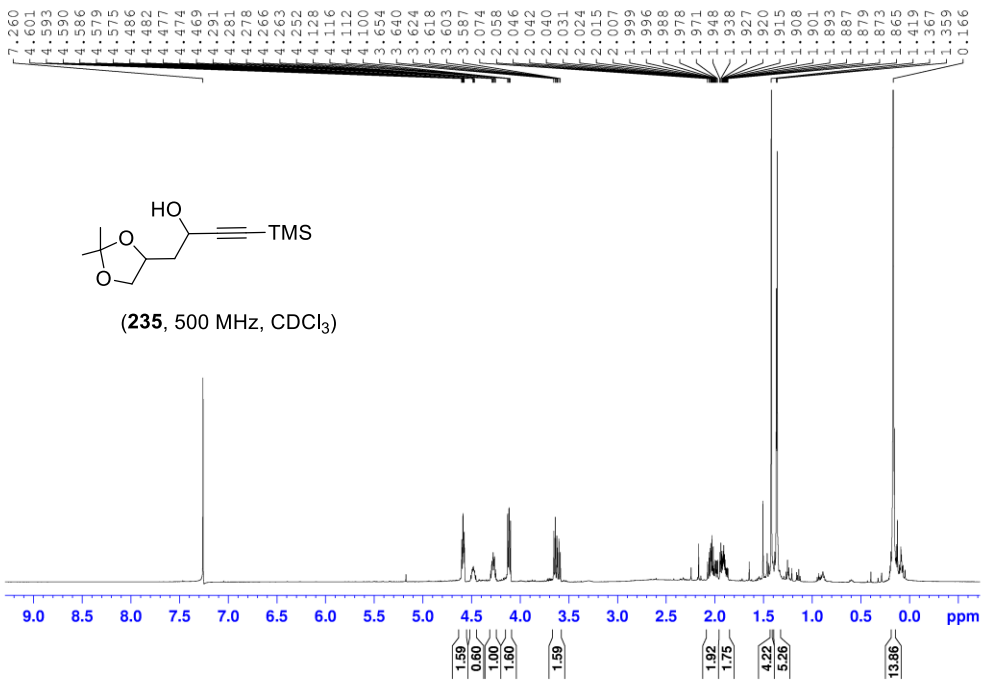
(**232**, 125 MHz, $CDCl_3$)



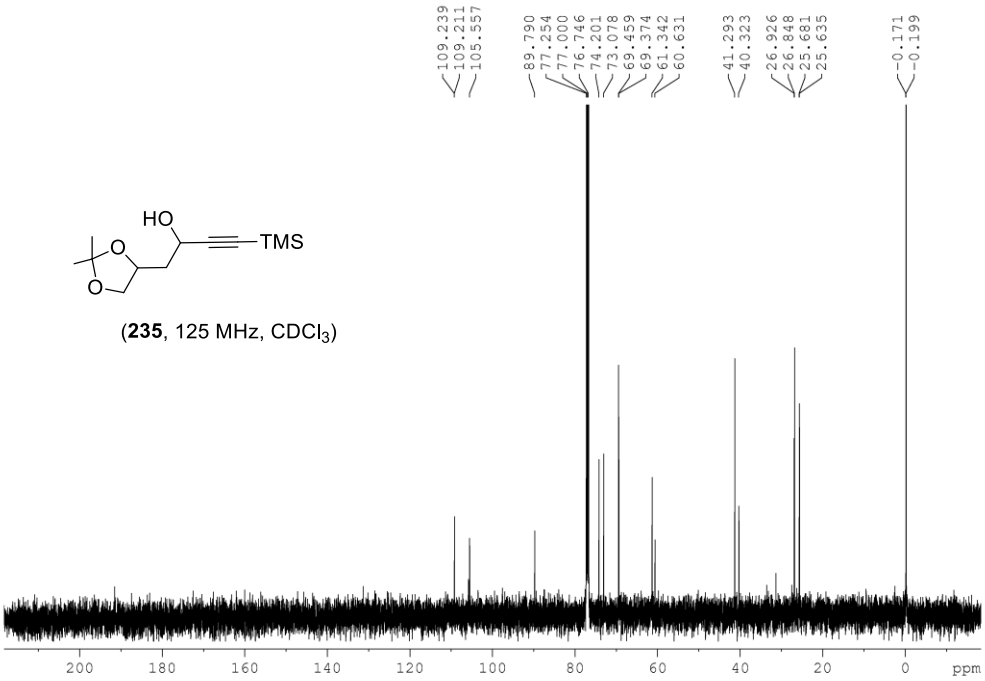
(**233**, 500 MHz, $CDCl_3$)



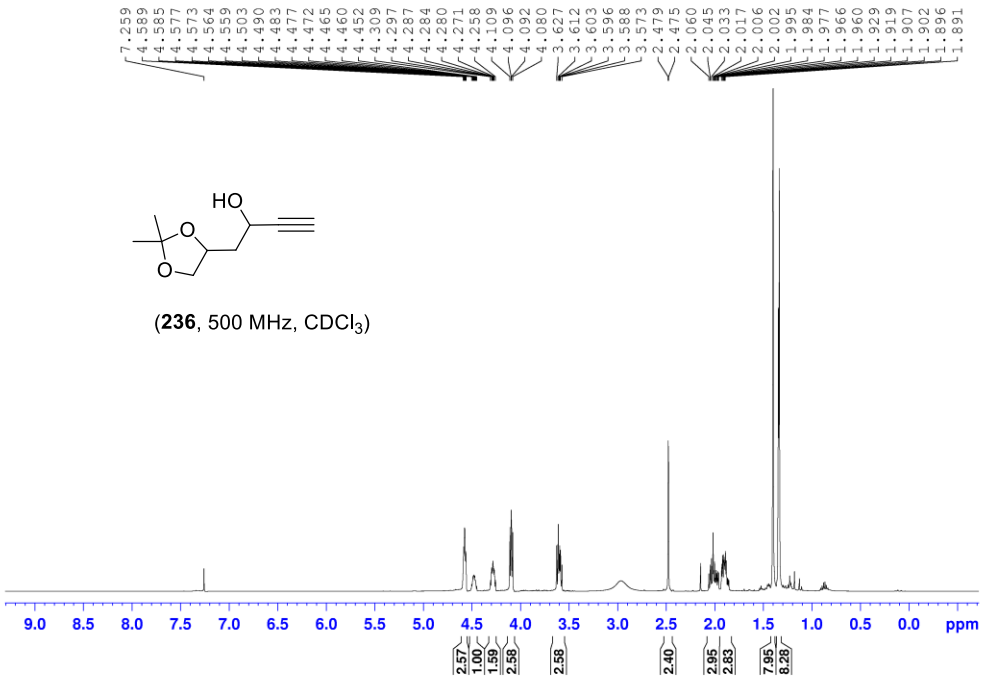
(**233**, 125 MHz, $CDCl_3$)



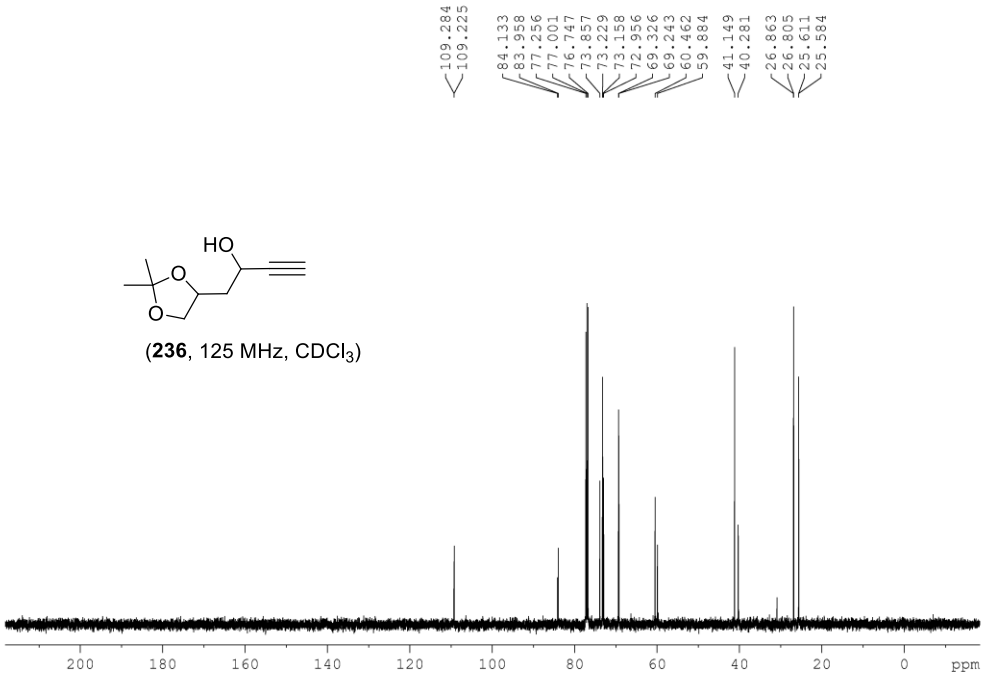
(**235**, 500 MHz, $CDCl_3$)



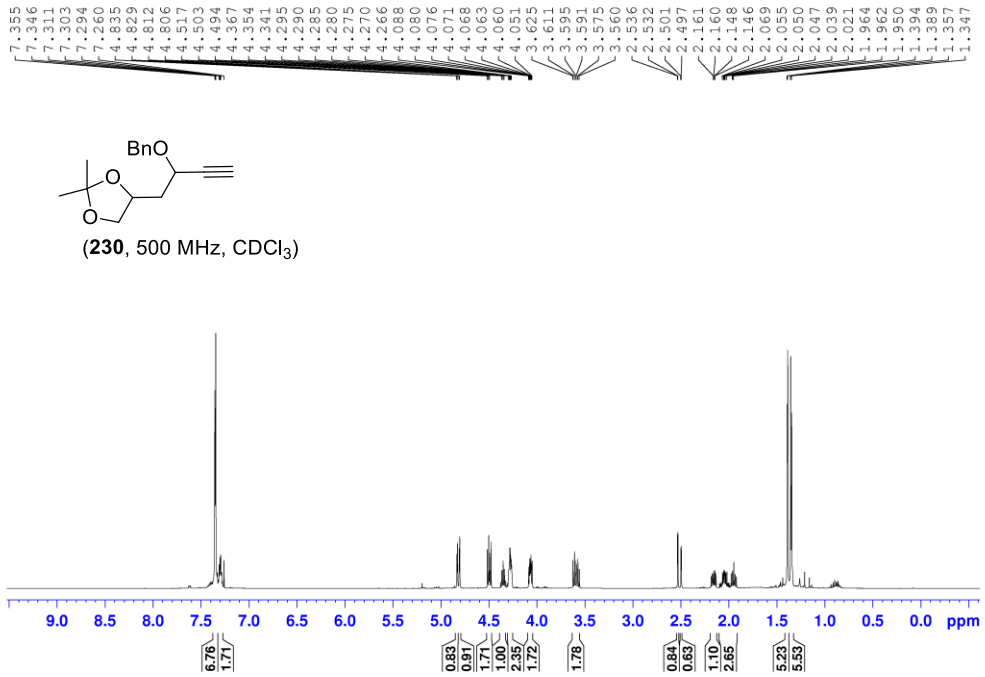
(**235**, 125 MHz, $CDCl_3$)

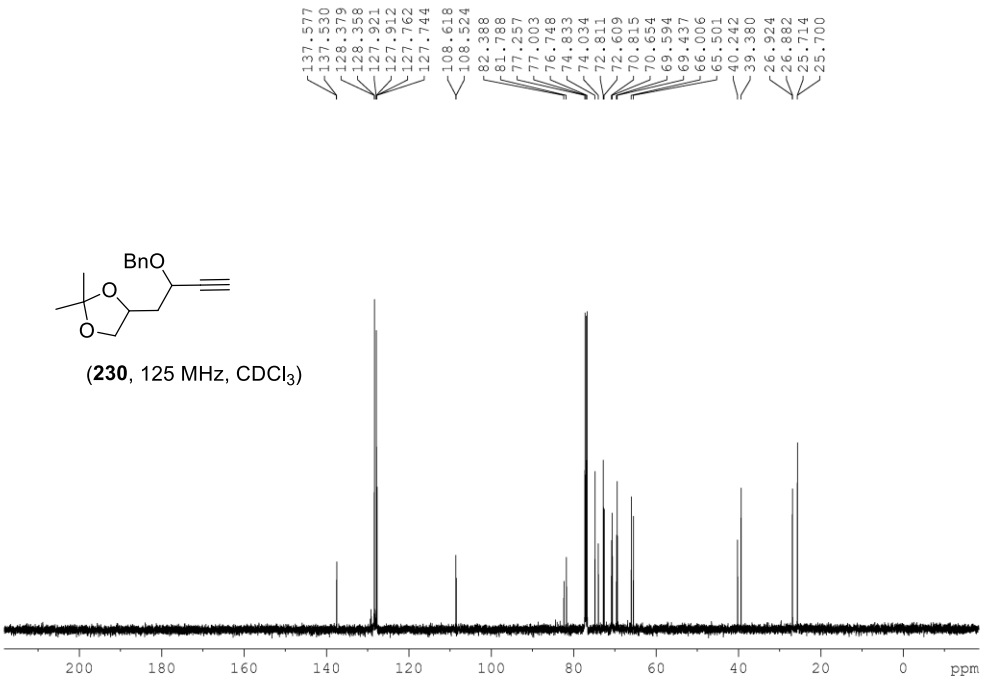


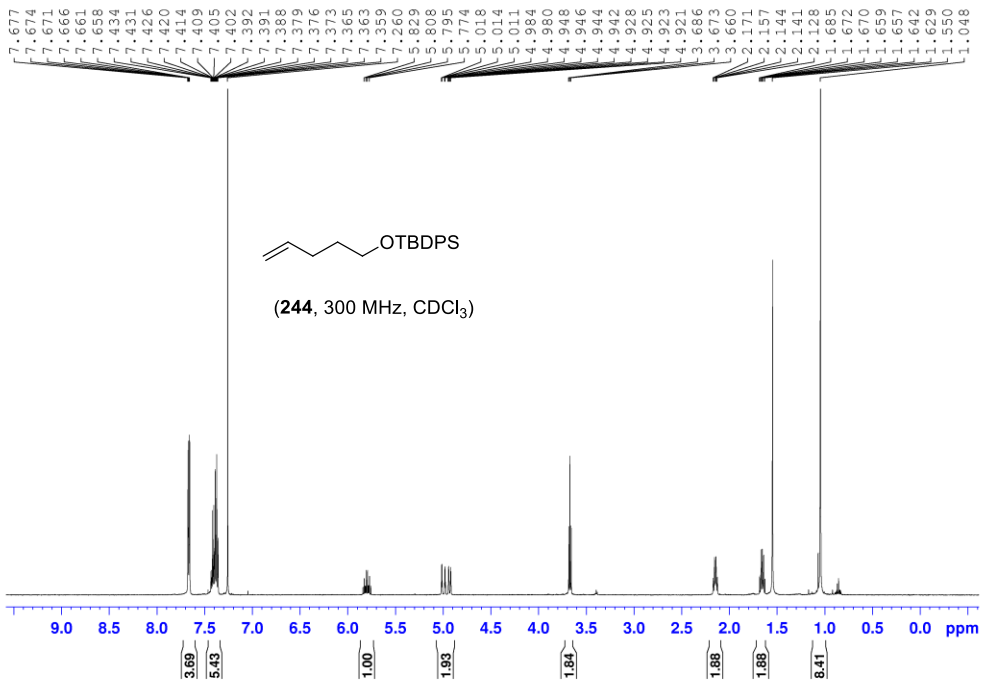
(**236**, 500 MHz, $CDCl_3$)

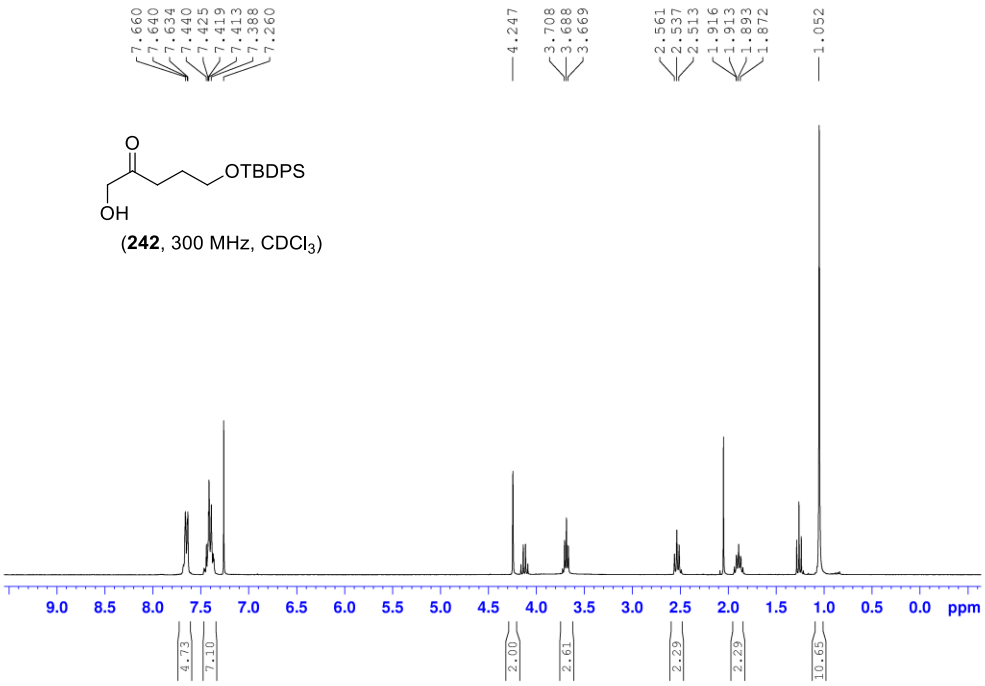


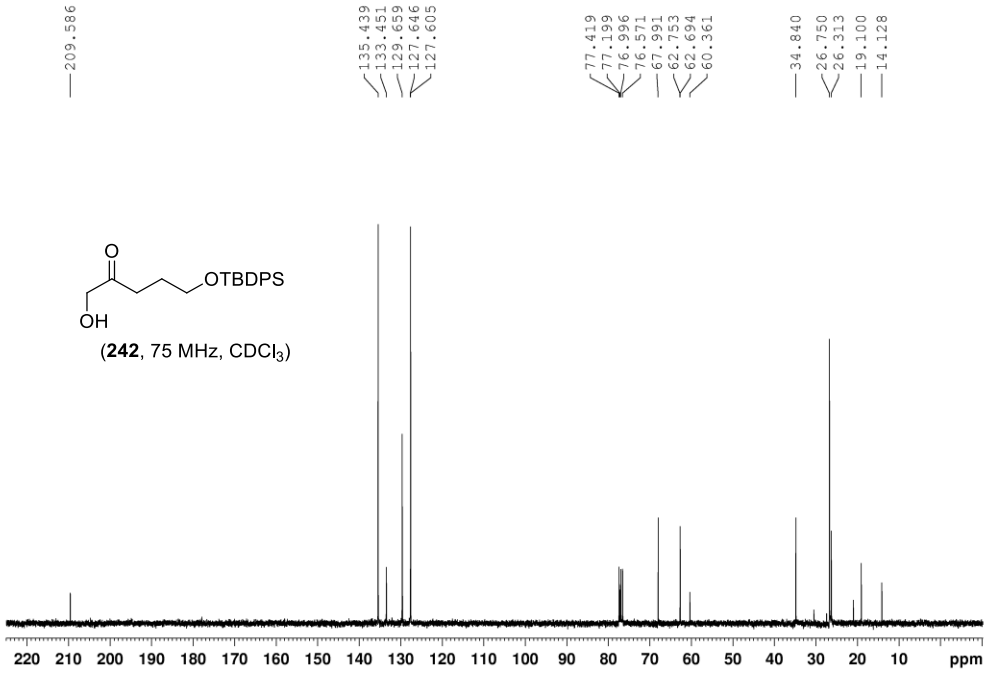
(**236**, 125 MHz, $CDCl_3$)

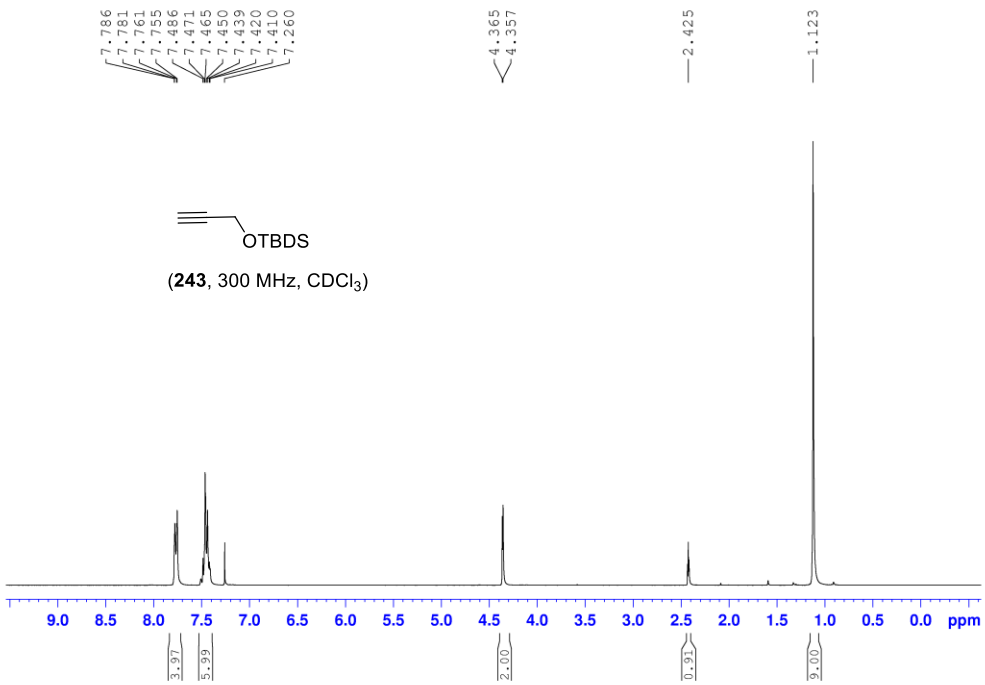

7.355
7.346
7.311
7.303
7.294
7.260
4.835
4.829
4.812
4.806
4.517
4.503
4.494
4.367
4.354
4.341
4.295
4.290
4.285
4.280
4.275
4.270
4.266
4.088
4.080
4.076
4.071
4.068
4.063
4.060
4.051
3.625
3.611
3.595
3.591
3.575
3.560
2.536
2.532
2.501
2.497
2.161
2.160
2.148
2.146
2.069
2.055
2.050
2.047
2.039
2.021
1.964
1.962
1.950
1.394
1.389
1.357
1.347
BnO
O
O
(230, 500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
6.76
1.71
0.83
0.91
1.71
1.00
2.35
1.72
1.78
0.84
0.63
1.10
2.65
5.23
5.53


137.577
137.530
128.379
128.358
127.921
127.912
127.762
127.744
108.618
108.524
82.388
81.788
77.257
77.003
76.748
74.833
74.034
72.811
72.609
70.815
70.654
69.594
69.437
66.006
65.501
40.242
39.380
26.924
26.882
25.714
25.700
BnO
O
O
(230, 125 MHz, CDCl3)
200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

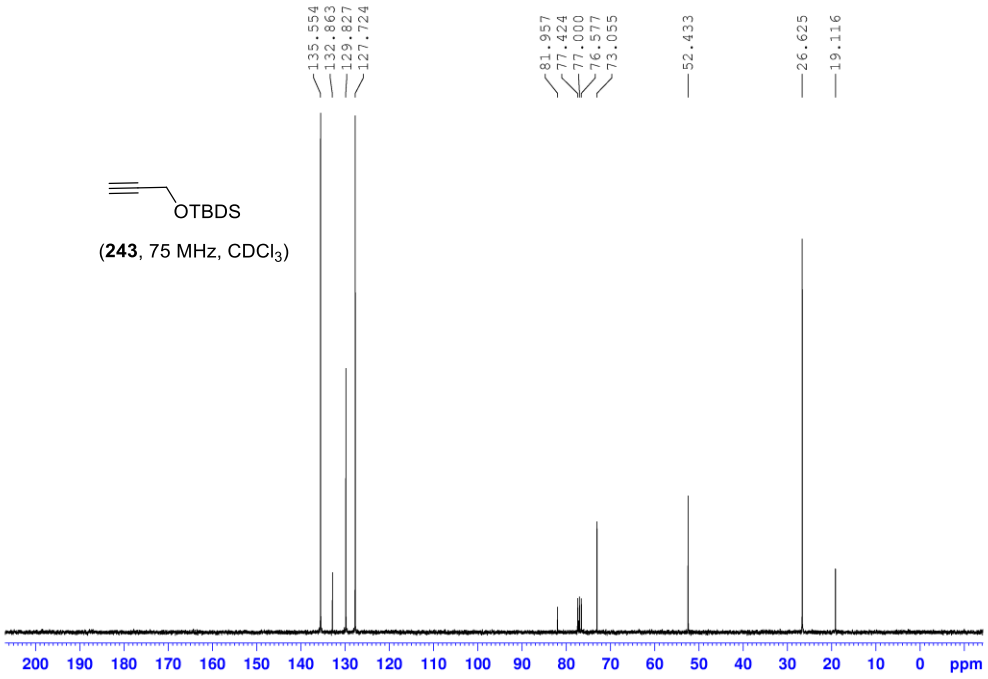

OTBDPS
(244, 300 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
3.69
5.43
1.00
1.93
1.84
1.88
1.88
8.41


7.660
7.640
7.634
7.440
7.425
7.419
7.413
7.388
7.260
4.247
3.708
3.688
3.669
2.561
2.537
2.513
1.916
1.913
1.893
1.872
1.052
O
OTBDPS
OH
(242, 300 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 ppm
4.73
7.10
2.00
2.61
2.29
2.29
10.65

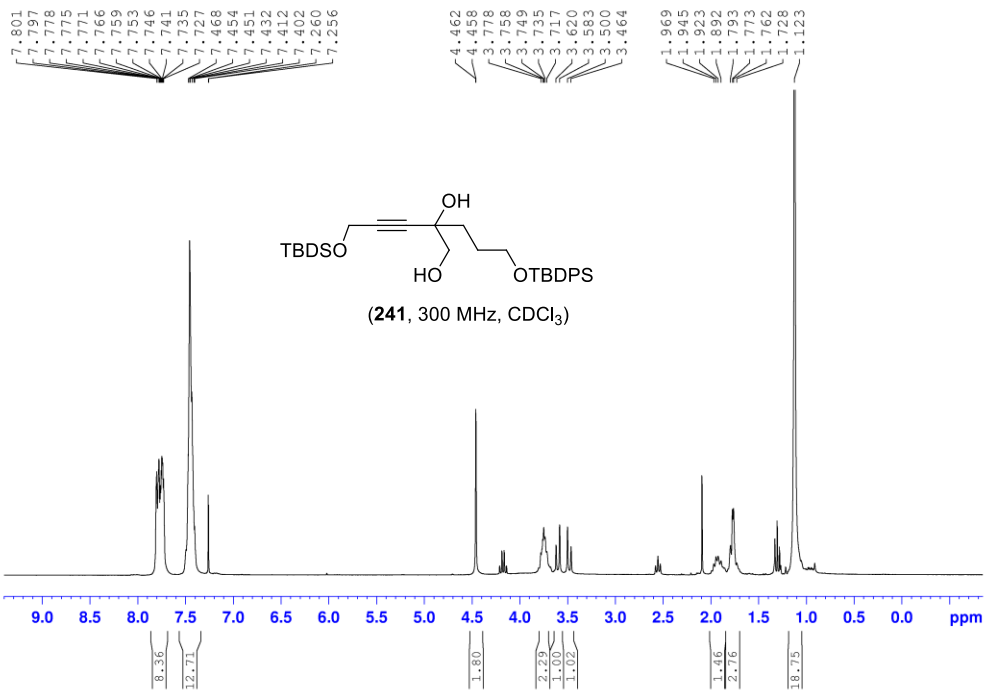

209.586
135.439
133.451
129.659
127.646
127.605
77.419
77.199
76.996
76.571
67.991
62.753
62.694
60.361
34.840
26.750
26.313
19.100
14.128
O
OTBDPS
OH
(242, 75 MHz, CDCl3)
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm



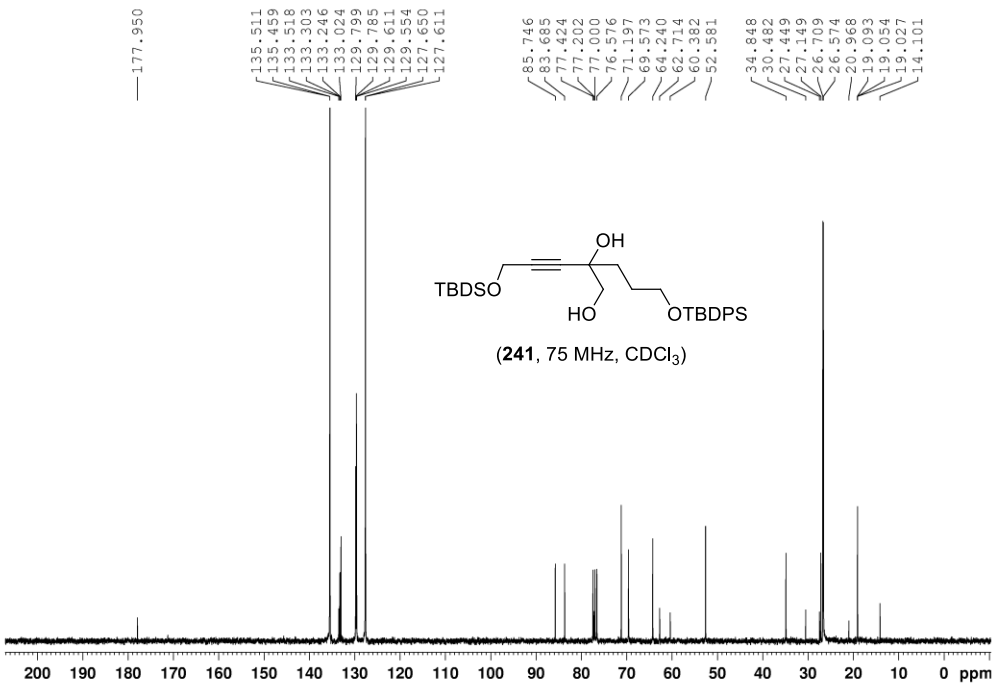
(**243**, 300 MHz, $CDCl_3$)



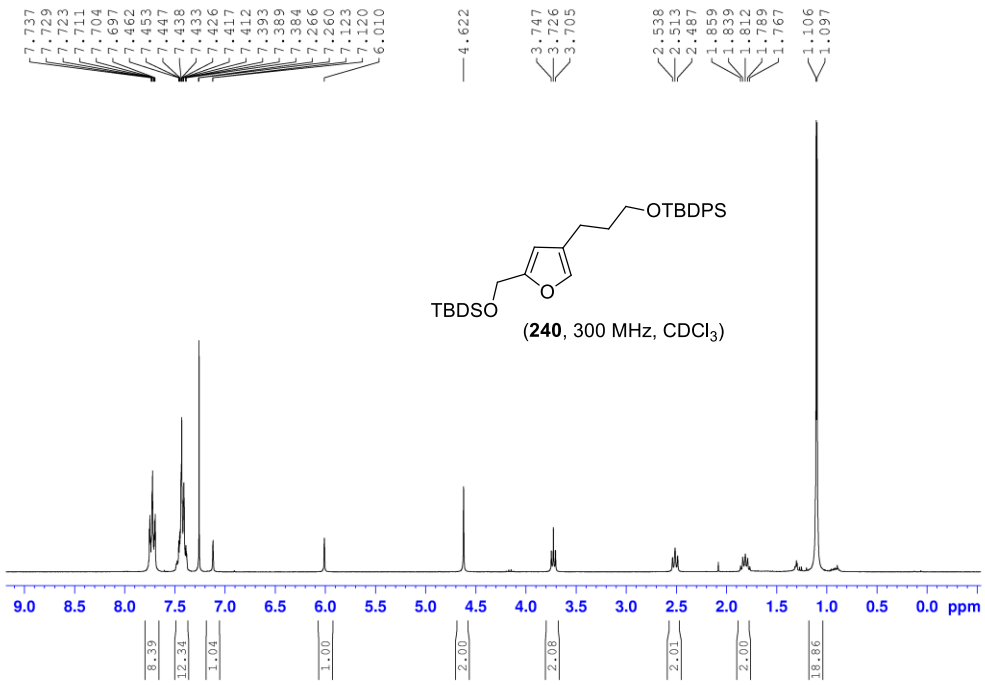
(**243**, 75 MHz, $CDCl_3$)



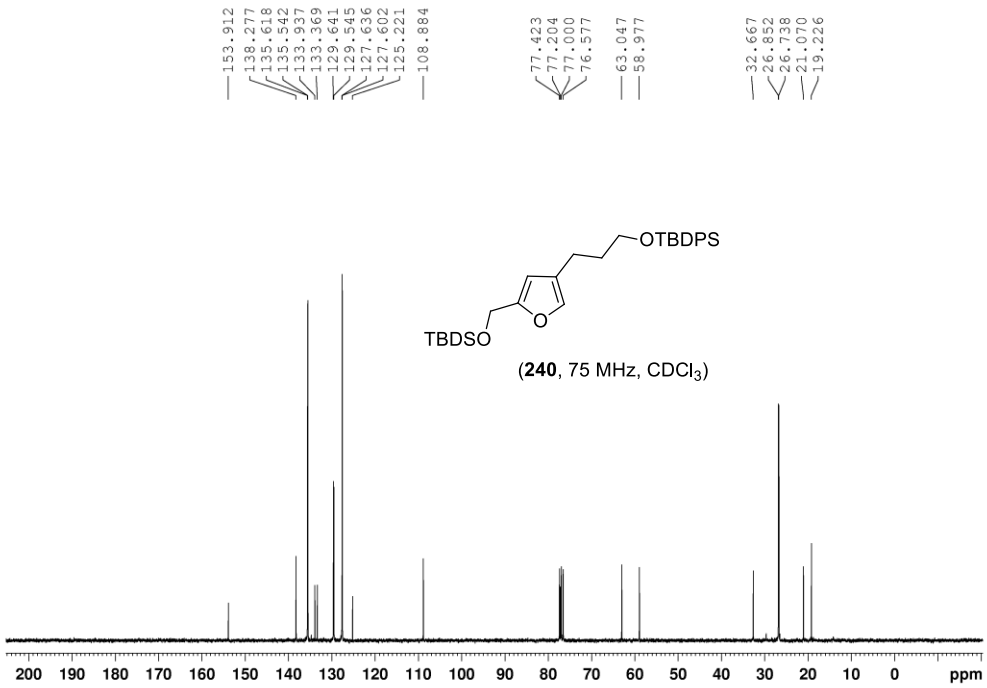
(**241**, 300 MHz, $CDCl_3$)



(**241**, 75 MHz, $CDCl_3$)



(**240**, 300 MHz, $CDCl_3$)



(**240**, 75 MHz, $CDCl_3$)