ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανάπτυξη βιώσιμων συνθετικών τεχνολογιών του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου. Πρώτες ολικές συνθέσεις των φυσικών προϊόντων Paracaseolide A και Pandamarine

Δημήτριος Νούτσιας

Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2015

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Doctoral Thesis

Development of sustainable synthetic technologies using singlet oxygen. First total syntheses of natural products Paracaseolide A and Pandamarine

Dimitrios Noutsias

Thesis Supervisor: Georgios Vassilikogiannakis

HERAKLION 2015

Στους γονείς μου Ευαγγελία και Ιωάννη…

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος, Καθηγητής (επιβλέπων), Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ορφανόπουλος Μιχαήλ, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Στρατάκης Εμμανουήλ, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κατερινόπουλος Χαράλαμπος, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σμόνου Ιουλία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περγαντής Σπυρίδων, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μήλιος Κωνσταντίνος, Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

The research leading to these results has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013)/ERC Grant Agreement No. 277588.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας για τη χρηματοδότηση της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής μέσω του Εβδόμου Προγράμματος Πλαισίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης (FP7/2007-2013)/ERC. Αριθμός συμβολαίου 277588.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της απαραίτητης υλικοτεχνικής υποδομής για την πραγματοποίηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Ο καθηγητής μου κ. Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης αποτέλεσε για μένα ένα πραγματικό στήριγμα όλα αυτά τα χρόνια. Από τη πρώτη στιγμή που με εμπιστεύτηκε, το 2009, ως μεταπτυχιακό φοιτητή, έως και σήμερα 6 χρόνια αργότερα είναι ο άνθρωπος ο οποίος με υπομονή έχει συμβάλει τόσο στο θεωρητικό όσο και στο εργαστηριακό μου υπόβαθρο. Θεωρώ τον εαυτό μου προνομιούχο που είχα την τύχη να συνεργαστώ μαζί του στο άψογο περιβάλλον του εργαστηρίου και τον ευχαριστώ για όλα.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς μου συμβουλευτικής επιτροπής, κ. Μιχάλη Ορφανόπουλο και κ. Μανώλη Στρατάκη για τις υποδείξεις και τις χρήσιμες συμβουλές τους όσες φορές χρειάστηκα την βοήθεια τους. Ευχαριστώ επίσης τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς μου επιτροπής, κ. Χάρη Κατερινόπουλο, κ. Ιουλία Σμόνου, κ. Περγαντή Σπυρίδων και κ. Κωνσταντίνο Μήλιο, που δέχτηκαν να κρίνουν τη διδακτορική μου διατριβή καθώς επίσης και για τις σημαντικές συμβουλές τους.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω θερμά την Dr. Tamsyn Montagnon, καθώς οι ατελείωτες συζητήσεις μας και οι συμβουλές της με έχουν βοηθήσει τόσο στη χημεία όσο και στη ζωή γενικότερα. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Dr. Δημήτρη Καλαϊτζάκη χάρη

στον οποίο έχω πετύχει πολλά καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου έρευνας. Ο Δημήτρης αποτελεί έναν άριστο συνεργάτη και η συνεργασία μου μαζί του με βοήθησε τόσο στο εργαστήριο όσο και στη διεύρυνση του θεωρητικού μου υποβάθρου στη χημεία. Φυσικά, δεν ξεχνάω ποτέ την πολύτιμη βοήθεια της Dr. Μαρίας Τοφή στα πρώτα μου βήματα στο εργαστήριο και την ευχαριστώ ιδιαιτέρως.

Ένα μεγάλο κεφάλαιο της ζωής μου στη Κρήτη αποτελούν οι φίλοι και συνεργάτες μου από το Πανεπιστήμιο. Ξεκινώντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την υποψήφια διδάκτορα Τόνια Κουριδάκη. Η Τόνια πέρα από άριστη συνεργάτης είναι και μια πραγματική φίλη χάρη στην οποία η καθημερινότητα μου στη Κρήτη απέκτησε ιδιαίτερο ενδιαφέρον είτε μέσα από τους τσακωμούς μας είτε μέσα από τις ατελείωτες συζητήσεις και τα αστεία μας. Οι στιγμές που ζήσαμε μαζί εντός και εκτός εργαστηρίου θα μείνουν για πάντα ανεξίτηλες στην μνήμη μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα παιδιά του εργαστηρίου, τον Μύρωνα Τριανταφυλλάκη, τον Γιώργο Ιωάννου και τον Μανώλη Σοφιαδή. Και οι τρείς αποτέλεσαν μια υπέροχη παρέα εντός και εκτός εργαστηρίου και τους εύχομαι καλή συνέχεια στην διδακτορική τους έρευνα με πολλές επιτυχίες. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω όμως και παλαιότερα μέλη του εργαστηρίου όπως την Ιωάννα Αλεξοπούλου, την Έρη Αντωνάτου, τον Γιώργο Προκοπίου, την Άννα Μητσοτάκη καθώς και την Nuria Bardaji.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα παιδιά του τομέα για την πολύ καλή συνεργασία που είχαμε και ειδικότερα τους Μάριο Κυδωνάκη και Μιχάλη Στεφανάκη καθώς και τον Γιάννη Τίτιλα, τη Σοφία Γεωργιλαδάκη, τον Χάρη Γρυπάρη, την Βασιλικη Κοτσαμπασάκη, την Ελίνα Βασιλικογιαννάκη, τον Γιώργο Ταμιωλάκη και ιδιαιτέρως την Αγγελική Τζανακάκη καθώς η παρέα της τον τελευταίο αυτό χρόνο του διδακτορικού ήταν το καλύτερο αγχολυτικό.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και ειδικότερα τους γονείς μου Ευαγγελία και Ιωάννη για την ηθική, ψυχολογική και οικονομική υποστήριξη τους καθώς και την εμπιστοσύνη που μου έχουν δείξει και συνεχίζουν να μου δείχνουν. Για τους λόγους αυτούς, τους αφιερώνω την παρούσα διατριβή.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Δημήτριος Νούτσιας

Τόπος Γεννήσεως: Θεσσαλονίκη

Ημερομηνία Γεννήσεως: 22/04/1985

Τηλέφωνο: 6981684166

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: vasilikou10@hotmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

2011 − Σήμερα:	Διδακτορική έρευνα στην οργανική χημεία υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.
Φθινόπωρο 2012:	Επισκέπτης ερευνητής, Πανεπιστήμιο του Nottingham, UK. Συνεργασία με τον Καθηγητή R. A. Stockman.
2009 − 2011:	Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης με τίτλο "Μελέτη της φωτοοξείδωσης των 2-(α-υδροξυάλκυλο) φουρανίων: Σύνθεση 6-υδρόξυ-3(2Η)-πυρανονών", υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.
2007:	Πτυχιακή εργασία στο Τμήμα Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Ι. Κ. Γάλλου με θέμα "Γενική μεθοδολογία σύνθεσης πολυ-υδροξυκυκλοεξενικών παραγώγων. Προσπάθεια σύνθεσης του πολικού τμήματος της σκυφοστατίνης".
2003 – 2008:	Προπτυχιακές σπουδές στο Τμήμα Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά σε επίπεδο Proficiency (Εξετάσεις του Michigan).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Α. Ανάπτυξη καινοτόμων συνθετικών μεθοδολογιών.

Β. Ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της ιδανικής σύνθεσης.

Γ. Χρήση της πράσινης χημείας του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης στην οργανική σύνθεση.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2010: Βοηθός στο προπτυχιακό μάθημα της Οργανικής Χημείας Ι.

2011: Βοηθός στο προπτυχιακό εργαστήριο της Οργανικής Χημείας ΙΙ.

2012: Βοηθός στο προπτυχιακό εργαστήριο της Οργανικής Χημείας ΙΙ.

2013: Βοηθός στο προπτυχιακό μάθημα της Οργανικής Χημείας Ι.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Noutsias, D**.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1166. “Scope and limitations of the photooxidations of 2-(α-hydroxyalkyl) furans: Synthesis of 2-hydroxy-*exo*-brevicomin”.

2. Montagnon, T.; **Noutsias, D**.; Alexopoulou, I.; Tofi. M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031. “Green oxidations of furans initiated by molecular oxygen that give key natural product motifs”.

3. **Noutsias, D**.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem*. **2012**, *14*, 601. “Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds".

4. **Noutsias, D**.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3565. “First total

synthesis of paracaseolide A" [HIGHLIGHTED in *SYNFACTS* **2012**, *8*(*10*), 1060].

5. Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; **Noutsias, D**.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283. "Methylene blue as photosensitizer and redox agent: Synthesis of 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones from furans".

6. Kalaitzakis, D.; **Noutsias, D**.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596. "First total synthesis of pandamarine".

7. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Noutsias, D.**; Ioannou, G.; Vassilikogiannakis, G. "Singlet oxygen mediated synthesis of indolizidines and pyrrolizidines from furans" (manuscript in preparation).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. *2nd Hellenic symposium on Organic Synthesis*, Athens 19 − 21 April **2007**.

2. *8th Conference on Medicinal Chemistry: Drug discovery and design*, Patra Greece, March **2007**.

3. **Noutsias, D.**; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *17th European symposium on Organic Chemistry (ESOC-2011),* Crete Greece, July 10 – 15, **2011**. "Scope and limitations of the photooxidations of 2-(a-hydroxyalkyl) furans: Synthesis of 2-hydroxy-*exo*-brevicomin".

4. **Noutsias, D.**; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *COST CM0804 Chemistry and Target Identification of Natural Products,* Bucharest, Romania, May 22 – 24, **2012**. "Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds".

5. Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; **Noutsias, D.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *24th International symposium: Synthesis in organic chemistry*, Cambridge, UK, July 20 − 23, **2015**. "Methylene blue as photosensitizer and redox agent: Synthesis of 5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-ones from furans".

Curriculum Vitae

Dimitris Noutsias

PLACE OF BIRTH: Thessaloniki, Greece

DATE OF BIRTH: 22/04/1985

ADDRESS: Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Crete, 71003 Voutes, Heraklion, Crete, Greece.

Tel: + 30 2810 545086

Cell phone: +30 6981 684166

e-mail: vasilikou10@hotmail.com

EDUCATION

2011 − today:	Ph.D. in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis.
Autumn 2012:	Research assistant, University of Nottingham, UK. Collaboration with Professor R. A. Stockman.
2009 − 2011:	M.Sc. in Organic Chemistry titled: "Study of the photooxidations of 2-(α-hydroxyalkyl) furans: Synthesis of 6-hydroxy-3(2H)-pyranones", Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis.
2007:	Undergraduate Research Thesis at the Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, under the supervision of Professor J. K. Gallos titled: "General methodology for the synthesis of polyhydroxylated cyclohexene compounds. Synthetic approaches to the polar core of scyphostatin".
2003 – 2008:	Undergraduate student at the Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki.

FOREIGN LANGUAGE

English to the advanced level of Proficiency (Michigan examination).

TEACHING EXPERIENCE

2010: Teaching assistant in Organic Chemistry I undergraduate class.

2011: Laboratory assistant in Organic Chemistry II undergraduate laboratory.

2012: Laboratory assistant in Organic Chemistry II undergraduate laboratory.

2013: Teaching assistant in Organic Chemistry I undergraduate class.

RESEARCH INTERESTS

A. Development of innovative synthetic methodologies.

B. Total synthesis of natural products based on ideal synthesis criteria.

C. Use of singlet oxygen's green chemistry in organic synthesis.

PUBLICATIONS

1. **Noutsias, D.**; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* 2011, *13*, 1166; "Scope and Limitations of the Photooxidations of 2-(α-hydroxyalkyl) furans: Synthesis of 2-hydroxy-*exo*-brevicomin".

2. Montagnon, T.; **Noutsias, D**.; Alexopoulou, I.; Tofi. M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031; "Green oxidations of furans initiated by molecular oxygen that give key natural product motifs".

3. **Noutsias, D**.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem*. **2012**, *14*, 601; "Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds".

4. **Noutsias, D**.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3565; "First total synthesis of Paracaseolide A" [HIGHLIGHTED in *SYNFACTS* **2012**, *8*(*10*), 1060].

5. Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; **Noutsias, D**.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283; "Methylene Blue as Photosensitizer and Redox Agent: Synthesis of 5-Hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones from Furans".

6. Kalaitzakis, D.; **Noutsias, D.**; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596 "First total synthesis of Pandamarine".

7. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; **Noutsias, D.**; Ioannou, G.; Vassilikogiannakis, G. "Singlet oxygen mediated synthesis of indolizidines and pyrrolizidines from furans" (manuscript in preparation).

CONFERENCES

1. *2nd Hellenic symposium on Organic Synthesis*, Athens 19 − 21 April **2007**.
2. *8th Conference on Medicinal Chemistry: Drug discovery and design*, Patra Greece, March **2007**.

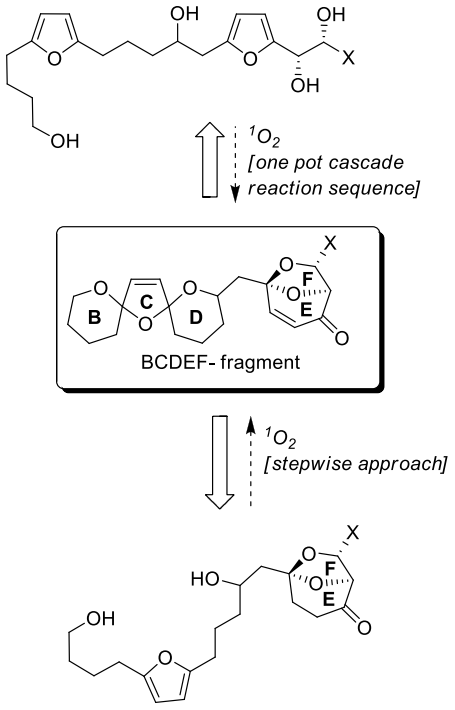
3. **Noutsias, D.**; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *17th European symposium on Organic Chemistry (ESOC-2011),* Crete Greece, July 10 – 15, **2011**. "Scope and limitations of the photooxidations of 2-(a-hydroxyalkyl) furans: Synthesis of 2-hydroxy-*exo*-brevicomin".

4. **Noutsias, D.**; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *COST CM0804 Chemistry and Target Identification of Natural Products,* Bucharest, Romania, May 22 – 24, **2012**. "Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoxygenated compounds".

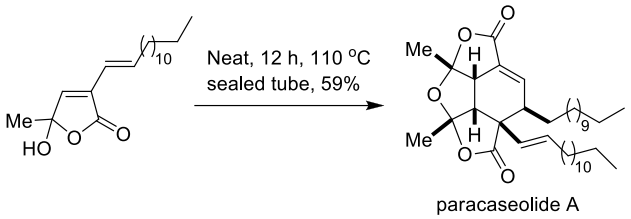
5. Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; **Noutsias, D.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *24th International symposium: Synthesis in organic chemistry*, Cambridge, UK, July 20 − 23, **2015**. "Methylene blue as photosensitizer and redox agent: Synthesis of 5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-ones from furans".

Περίληψη

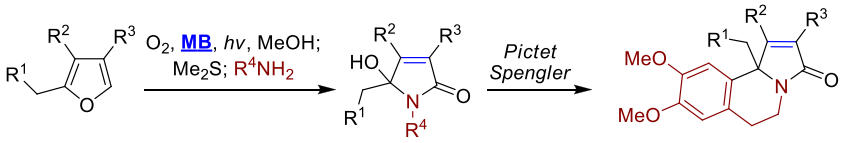
Στο Κεφάλαιο 1 περιγράφεται μια σειρά από νέες συνθετικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση του κοινού BCDEF πεντακυκλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων pinnatoxins και pteriatoxins. Δυο βασικές ιδέες κρύβονται πίσω από τις καινούργιες αυτές προσεγγίσεις. Στη πρώτη περίπτωση συντέθηκαν διάφορα διφουρανικά παράγωγα τα οποία μελετήθηκαν ως προς τη συμπεριφορά τους σε μια αντίδραση φωτοξείδωσης η οποία αναμένεται να δώσει σε ένα στάδιο το BCDEF σκελετό μέσα από μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων. Στη δεύτερη περίπτωση σχεδιάστηκε η σταδιακή σύνθεση του BCDEF συστήματος χρησιμοποιώντας δύο φορές την αντίδραση φωτοξείδωσης ως αντίδραση κλειδί.

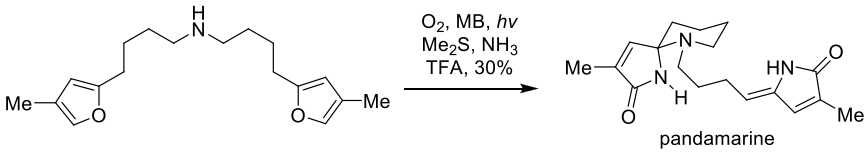


Στο Κεφάλαιο 2 περιγράφεται η πρώτη ολική σύνθεση του paracaseolide A, μιας ασυνήθιστης τετρακινανικής διλακτόνης η οποία έχει απομονωθεί από το μαγκρόβιο φυτό *Sonneratia paracaseolaris* και της οποίας η δομή σχηματίζει μια κοιλότητα - "κλουβι" με οξυγόνα. Το τελικό στάδιο και αποκορύφωμα της συνθετικής αυτής πορείας των 8 σταδίων είναι μια [4+2] αντίδραση διμερισμού ενός 4-υδροξυβουτενολιδίου, το οποίο προκύπτει από φωτοξείδωση ενός φουρανικού υποστρώματος με διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης.



Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται μια νέα μεθοδολογία που αναπτύχθηκε, μέσω της οποίας συντίθενται τρικυκλικές α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες. Οι χρήσιμοι αυτοί μετασχηματισμοί εκμεταλλεύονται ταυτόχρονα την ικανότητα του methylene blue να δρα ως φωτοευαισθητοποιητής άλλα και ως οξειδωτικός καταλύτης. Στη συνέχεια, η μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε για την πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine, ενός αλκαλοειδούς που έχει απομονωθεί από το φυτό *Pandanus amaryllifolius*. Η εξαιρετικά σύντομη συνθετική πορεία που αναπτύχθηκε (6 στάδια συνολικά), στην οποία μάλιστα δεν γίνεται χρήση προστατευτικών ομάδων, έχει ως στάδιο κλειδί μια αποδοτική διαδικασία διαδοχικών αντιδράσεων η οποία εκκινείται από τη φωτοξείδωση ενός συμμετρικού διφουρανικού παραγώγου.

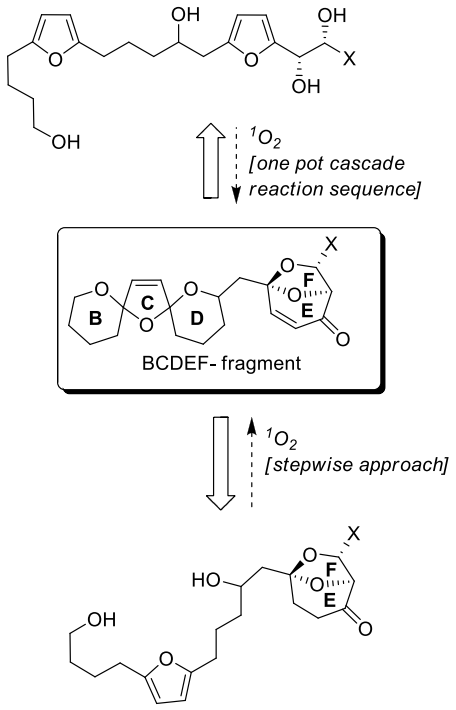




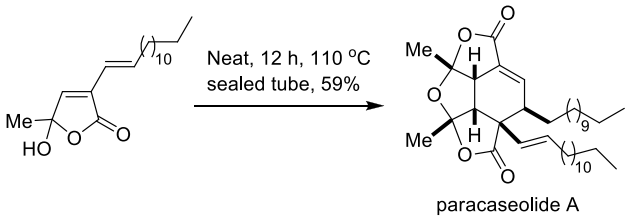
Λέξεις κλειδιά : pinnatoxins – pteriatoxins – ιδανική σύνθεση – φωτοξείδωση φουρανίων – 6-υδροξυ-3(2*H*)πυρανόνες – 5-υδρόξυ-1*H*-πυρρολι-2(5*H*)-νονες – 5-υλιδενοπυρρολι-2(5*H*)-νόνες – α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες – βιώσιμη χημεία – διεγερμένο οξυγόνο – πολυοξυγονωμένα φυσικά προϊόντα – methylene blue – paracaseolide A – pandamarine – αλκαλοειδή – διαδοχικές αντιδράσεις.

Abstract

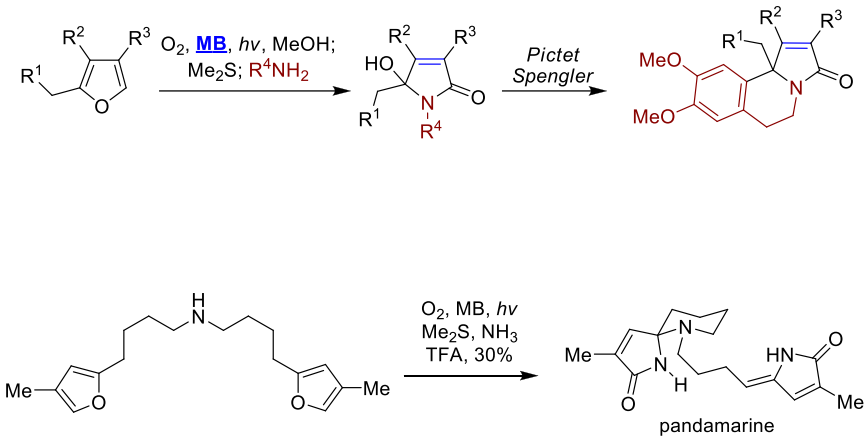
In Chapter 1, a set of new synthetic approaches towards the synthesis of the common BCDEF pentacyclic system from the natural products pinnatoxins and pteriatoxins, is described. There are two main ideas behind these approaches. In the first case, a series of difuran substrates were synthesized and tested for their participation in an unprecedented one pot reaction sequence that could potentially lead to the formation of BCDEF system in one synthetic operation. In the second case, a stepwise synthetic approach was designed that included two photoxidation sequences as key reactions.



In Chapter 2, the first total synthesis of the paracaseolide A, a very unusual tetraquinane oxa-cage bislactone recently isolated from the mangrove *Sonneratia paracaseolaris*, is described. The final step and culmination of the eight step synthetic sequence is a [4+2] dimerization of a 4-hydroxybutenolide, generated by singlet oxygen-mediated oxidation of a furan precursor.



In Chapter 3, a highly efficient and general singlet oxygen-initiated one pot transformation of readily accessible furans into tricyclic α,β-unsaturated γ-lactams. This useful set of transformations relies on exploiting not just the photosensitising ability of methylene blue, but also its redox catalytic properties; properties that have until now been virtually ignored in a synthetic context. Moreover, this methodology has been applied to the first total synthesis of pandamarine, an alkaloid isolated from *Pandanus amaryllifolius*. The key step of this extremely short (6 steps in total) and protecting group-free synthesis is a highly efficient cascade reaction sequence initiated by the photooxidation of an easily accessible and symmetric difuran precursor.



Keywords : pinnatoxins – pteriatoxins – ideal synthesis – furan photooxidation – 6-hydroxy-3(*2H*)-pyranones – 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5H)-ones – 5-ylidenepyrrol-2(5*H*)-ones – α,β-unsaturated γ-lactams – sustainable chemistry – singlet oxygen – polyoxygenated natural products – methylene blue – paracaseolide A – pandamarine – alkaloids – cascade reactions.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες v

Βιογραφικό σημείωμα vii

Curriculum Vitae x

Περίληψη xiii

Abstract xv

Περιεχόμενα xvii

Συντομογραφίες xix

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Συνθετικές προσεγγίσεις του BCDEF δομικού σκελετού των φυσικών προϊόντων pinnatoxins και pteriatoxins χρησιμοποιώντας τη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

1.1 Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1O_2$) 1

1.2 Εισαγωγή στα φυσικά προϊόντα pinnatoxins και pteriatoxins 7

1.2.1 Ολική σύνθεση της (-)-PnTX-A, Kishi 1998 8

1.2.2 Ολική σύνθεση της (+)-PnTX-A, Hirama 2004 9

1.2.3 Σύνθεση του σκελετού BCDEF των PnTXs, Hashimoto 2001 10

1.2.4 Ολική σύνθεση της (+)-PnTX-A και G, Zakarian 2011 11

1.3 Συζήτηση – Αποτελέσματα 13

1.3.1 Συνθετική προσέγγιση μέσω αντίδρασης υδροβορίωσης – οξείδωσης 14

1.3.2 Γραμμική σύνθεση της τετρόλης **27a** 16

1.3.3 Διάνοιξη του εποξειδίου **34** από 2-υποκατεστημένα φουράνια 20

1.3.4 Προσέγγιση του BCDEF συστήματος μέσω σταδιακής σύνθεσης των BCD- και EF-δομικών μονάδων. Σύνθεση του EF-δικυκλικού συστήματος 25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος paracaseolide A

2.1 Εισαγωγή 28

2.2 Η [4+2] αντίδραση-διμερισμού στη βιομιμητική σύνθεση φυσικών προϊόντων 30

2.3 Αποτελέσματα-συζήτηση 33

2.4 Μεταγενέστερες συνθέσεις και μηχανιστική μελέτη της αντίδρασης [4+2] διμερισμού 37

2.4.1. Δεύτερη σύνθεση του paracaseolide A, Kraus 2013 37
2.4.2. Τρίτη σύνθεση του paracaseolide A, Mehta 2013 38
2.4.3. Τέταρτη σύνθεση του paracaseolide A, Stark 2013 40
2.4.4. Σύνθεση αναλόγων του Paracaseolide A, Nan 2014 41
2.4.5. Βιομιμητική σύνθεση του paracaseolide A, Boukouvalas 2014 42
2.4.6. Μηχανιστική μελέτη της αντίδρασης [4+2] διμερισμού, Hoye 2015 43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Σύνθεση α,β-ακόρεστων γ-λακταμών με φωτοξείδωση φουράνιων. Εφαρμογή στη πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος Pandamarine.

3.1 Εισαγωγή 46
3.2 Οι γ-υδροξυ- και γ-υλιδενο-γ-λακτάμες 48
3.3 Τα N-ακυλοϊμινικά ιόντα και η αντίδραση Pictet-Spengler 53
3.4 Το methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητής και οξειδωτικό 54
3.5 Αποτελέσματα και συζήτηση για τη σύνθεση α,β-ακόρεστων γ-λακταμών 57
3.6 Εισαγωγή στο φυσικό προϊόν pandamarine 62
3.7 Μέθοδοι σύνθεσης διαζασπείρο [4.4]- και [4.5]-δικυκλικών ενώσεων 64
3.8 Πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine 67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Γενικές τεχνικές 72
4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 1 73
4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 2 94
4.4 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 3 100
4.5 Παράρτημα φασμάτων ^{1}H και ^{13}C NMR 114

Βιβλιογραφία 169

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

4-DMAP: 4-Dimethylaminopyridine

Ac: Acetate

AIBN: Azobisisobutyronitrile

BHT: Butylated hydroxytoluene

Bn: Benzyl

Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl

Cbz: Carboxybenzyl

CSA: Camphorsulfonic acid

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

Dibal-H: Diisobutylaluminum hydride

DMDO: Dimethyldioxirane

DMF: Dimethylformamide

DMP: Dess Martin periodinane

DMS: Dimethylsulfide

DMSO: Dimethylsulfoxide

dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene

dtbpf: 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene

HMPA: Hexamethylphosphoramide

IBX: 2-Iodoxybenzoic acid

*i*Pr: Isopropyl

KHMDS: Potassium bis(trimethylsilyl)amide

LDA: Lithium diisopropylamide

MB: Methylene blue

m-CPBA: *meta*-Chloroperoxybenzoic acid

MO: Molecular orbital

MS: Molecular sieves

Ms: Mesylate

MSA: Methanesulfonamide

$NADP^+$: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NADPH : Reduced form of $NADP^+$

NBS: *N*-Bromosuccinimide

NIS: *N*-Iodosuccinimide

NMR: Nuclear magnetic resonance

NOE: Nuclear Overhauser effect

Ph: Phenyl

PMB: *para*-Methoxybenzyl

p-TsOH: *para*-Toluenesulfonic acid

RB: Rose Bengal

SIBX: Stabilized 2-iodoxybenzoic acid

TBAF: tetra-*n*-Butylammonium fluoride

TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl

TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl

TES: Triethylsilyl

Tf: Trifluoromethanesulfonyl

TFA: Trifluoroacetic acid

THF: Tetrahydrofuran

THP: Tetrahydropyran

TIPS: Triisopropylsilyl

TMS: Trimethylsilyl

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Συνθετικές προσεγγίσεις του BCDEF δομικού σκελετού των φυσικών προϊόντων pinnatoxins και pteriatoxins χρησιμοποιώντας τη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης

1.1. Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1O_2$)

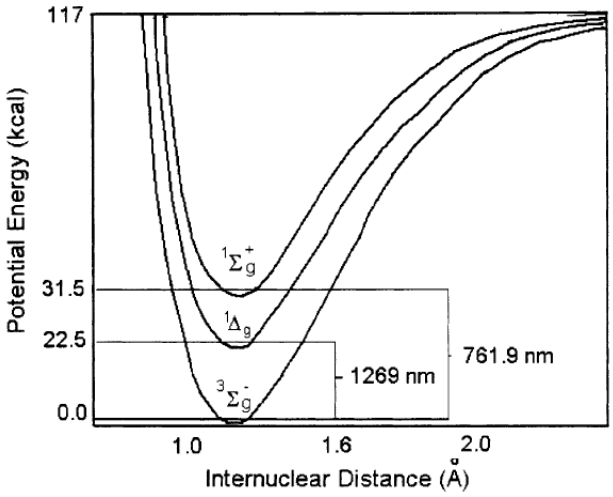
Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1O_2$, singlet oxygen) πρωτοαναφέρθηκε το 1924.[1a] Η μηχανιστική εξήγηση των φωτοευαισθητοποιούμενων οξειδώσεων μέσω μιας δραστικής μορφής του μοριακού οξυγόνου είχε ήδη αναφερθεί το 1931 από τον Kautsky και τους συνεργάτες του.[1b-e] Μια μοντέρνα εκδοχή του πειράματος του Kautsky αναφέρθηκε αργότερα στη βιβλιογραφία από τον Foote και τους συνεργάτες του.[1f] Παρά την πρόταση του Kautsky ήδη από το 1931 οι επιστήμονες της εποχής εκείνης συνέχιζαν να πιστεύουν στην ύπαρξη ενός συμπλόκου του μοριακού οξυγόνου με τον φωτοευαισθητοποιητή. Το γεγονός αυτό δεν τους εμπόδισε να αναπτύξουν και να εφαρμόσουν τη χημεία των φωτοευαισθητοποιούμενων αυτών οξειδώσεων στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος ascaridol.[1g]

Το 1963 ο Khan καί ο Kasha ερμήνευσαν τη χημειοφωταύγεια της αντίδρασης του υπεροξειδίου του υδρογόνου με το υποχλωριώδες νάτριο που προκαλείται από την απελευθέρωση διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης.[1h]

$$H_2O_2 + NaOCl \longrightarrow {}^1O_2 + H_2O + NaCl$$

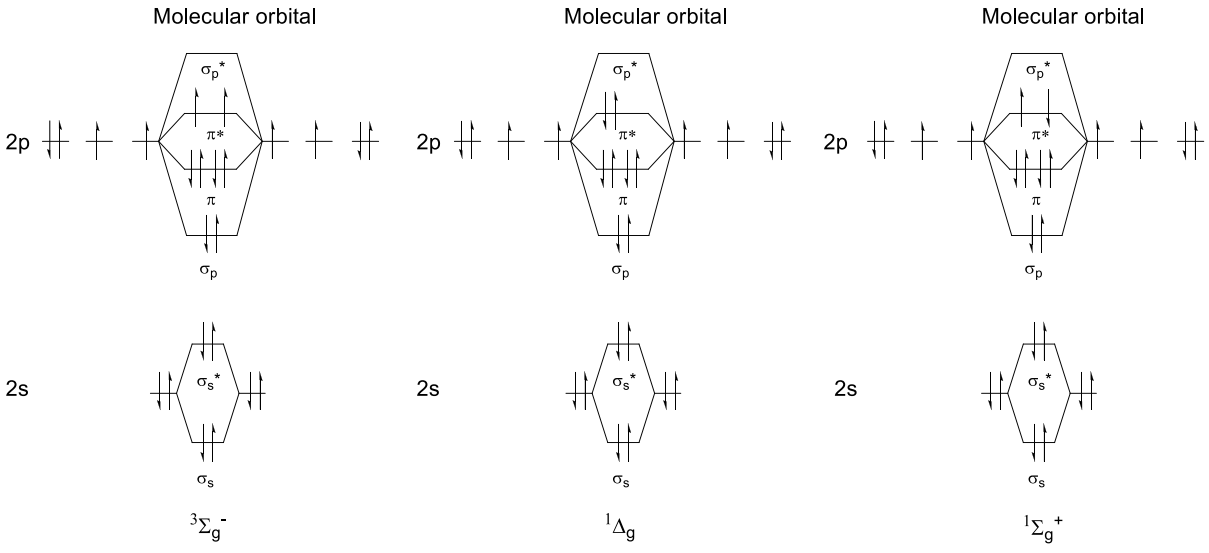
Από τότε και ως σήμερα, οι φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες της ενεργειακά πλούσιας αυτής μορφής του μοριακού οξυγόνου έχουν κινήσει σε μεγάλο βαθμό το επιστημονικό ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, η παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης έχει παίξει σημαντικό ρόλο σε πολλούς τομείς όπως η φωτοξείδωση, η καταστροφή του DNA, η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) του καρκίνου καθώς και στην επιστήμη των πολυμερών.

Το μοριακό οξυγόνο έχει δυο διεγερμένες μορφές απλής κατάστασης την $^1\Delta_g$ και την $^1\Sigma_g^+$ με ενέργειες 95 kJ·mol^{-1} (22.5 kcal·mol^{-1}) και 158 kJ·mol^{-1} (31.5 kcal·mol^{-1}) πάνω από την βασική τριπλή κατάσταση, αντίστοιχα (Σχήμα 1.1).[2]



Σχήμα 1.1. Διάγραμμα δυναμικής ενέργειας των τριών ηλεκτρονιακών καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου

Οι τρεις αυτές καταστάσεις διαφέρουν στην ηλεκτρονιακή διαμόρφωση των π-αντιδεσμικών μοριακών τροχιακών (MO) όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.2. Η πρώτη διεγερμένη κατάσταση, $^1\Delta_g$, εμφανίζει ένα κενό π*-αντιδεσμικό τροχιακό γεγονός που της προσδίδει έντονα ηλεκτρονιόφιλο και οξειδωτικό χαρακτήρα. Στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση, $^1\Sigma_g^+$, η ηλεκτρονιακή διαμόρφωση είναι όμοια με αυτή της βασικής $^3\Sigma_g^-$ εκτός από το ότι τα δύο τελευταία ηλεκτρόνια έχουν αντιπαράλληλα spin.



Σχήμα 1.2. Διάγραμμα μοριακών τροχιακών των τριών καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου

Η μετάβαση από την $^1\Delta_g$ κατάσταση στην $^3\Sigma_g^-$ έχει απαγορευτικό spin, και έτσι το $^1\Delta_g$ οξυγόνο έχει μια σχετικά μεγάλη διάρκεια ζωής. Από την άλλη μεριά, η δεύτερη διεγερμένη

κατάσταση του οξυγόνου, $^1\Sigma_g^+$, έχει πολύ μικρότερη διάρκεια ζωής καθώς έχει spin που επιτρέπει τη μετάβαση στην $^1\Delta_g$ κατάσταση.

Από τη στιγμή που το μοριακό οξυγόνο βρεθεί στη πρώτη διεγερμένη απλή κατάσταση ($^1\Delta_g$) μπορεί να αποσβεστεί με δύο κυρίως τρόπους (Σχήμα 1.3).[3] Ο πρώτος είναι η φυσική απόσβεση η οποία οδηγεί στην αποδιέγερση του $^1O_2$ χωρίς την κατανάλωση οξυγόνου ή το σχηματισμό προϊόντων (**1**, Σχήμα 1.3). Η δεύτερη περίπτωση είναι η χημική απόσβεση στην οποία ο αποσβέστης αντιδρά με το $^1O_2$ αποδίδοντας ένα νέο προϊόν (**2**, Σχήμα 1.3).

$$^1O_2 + A \xrightarrow{K_p} {}^3O_2 + A \qquad (\mathbf{1})$$

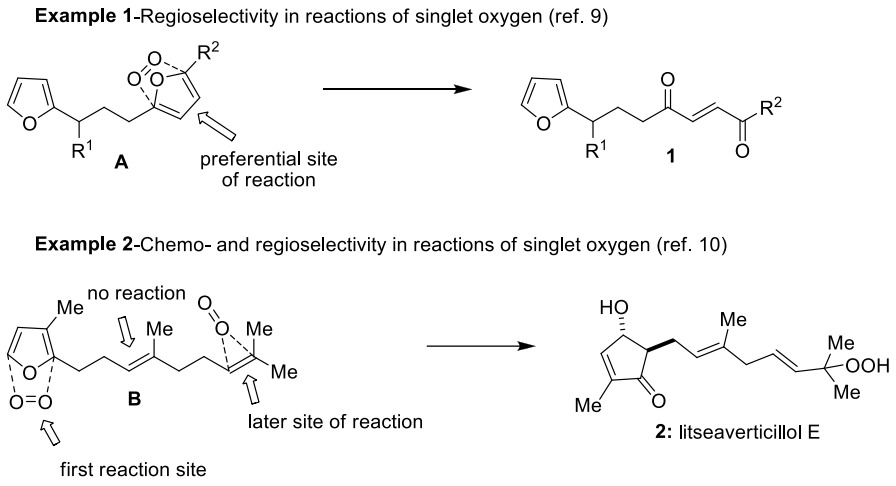
$$^1O_2 + A \xrightarrow{K_p} P \qquad (\mathbf{2})$$

Σχήμα 1.3. Δυνατές πορείες απόσβεσης του $^1O_2$

Το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο δίνει πολλές χημικές αντιδράσεις[4] συμπεριλαμβανομένου της αντίδρασης ενίου,[5] της αντίδρασης [2+2] κυκλοπροσθήκης[4,6] με ηλεκτρονικά πλούσιους διπλούς δεσμούς που δεν έχουν αλλυλικά υδρογόνα και τέλος της [4+2] κυκλοπροσθήκης με 1,3-διένια.[4,7] Σ' αυτή τη τελευταία κατηγορία αντιδράσεων έχει επικεντρωθεί η έρευνα του εργαστηρίου μας τα τελευταία χρόνια και ειδικότερα σε ένα μεγάλο κεφάλαιο που περιλαμβάνει την φωτοξείδωση φουρανίων μέσω αντιδράσεων [4+2]-κυκλοπροσθήκης.[8]

Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα της χρήσης του $^1O_2$ είναι η εκλεκτικότητα του. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως ένα τόσο δραστικό οξειδωτικό δεν δείχνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για αντίδραση με την ομάδα C−O (η οποία εμφανίζεται τόσο στις αλκοόλες όσο και στις αλδεΰδες). Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη χρήση πολλών άλλων μεταλλικών και μη- οξειδωτικών και αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των τελευταίων καθώς αποφεύγεται η ανάγκη προστασίας και αποπροστασίας των ομάδων αυτών καθώς και η ανάγκη για συχνές αλλαγές στις οξειδωτικές τους βαθμίδες. Τα δυο τελευταία αποτελούν συνήθη προβλήματα διαφόρων μεθόδων που αφορούν την σύνθεση πολυοξυγονωμένων μοριακών δομών. Επιπλέον όσον αφορά στο θέμα της εκλεκτικότητας, η ταχύτητα με την οποία το $^1O_2$ αντιδρά με διάφορες λειτουργικές ομάδες μπορεί να διαφέρει αρκετά με αποτέλεσμα να πραγματοποιεί αντιδράσεις χημειοεκλεκτικά ή/και τοποεκλεκτικά. Αναφέροντας δύο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα, ένα από την ομάδα του Ben Feringa[9] και

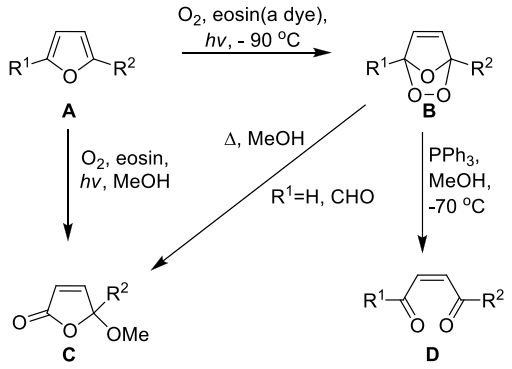
ένα από την δικιά μας ερευνητική ομάδα[10] μπορεί κανείς να παρατηρήσει το μεγάλο βαθμό τοπο- και χημειοεκλεκτικότητας.



Σχήμα 1.4. Παραδείγματα τοπο- και χημειοεκλεκτικών αντιδράσεων του $^1O_2$

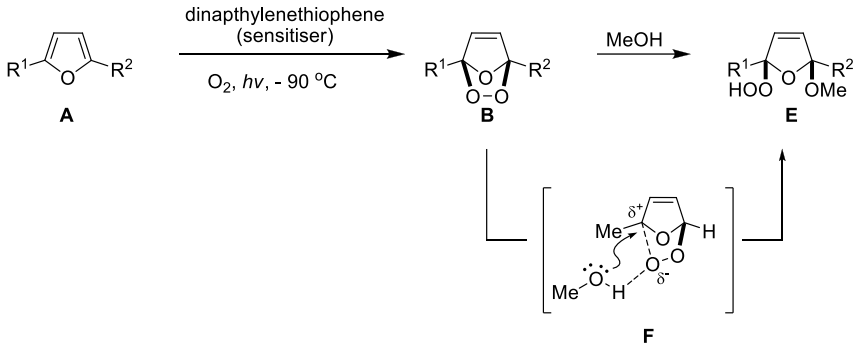
Στο πρώτο παράδειγμα τοποεκλεκτικότητας, το 2,5-διάλκυλο υποκατεστημένο φουράνιο **A** αντιδρά καθαρά και με προτίμηση έναντι ενός μονοϋποκατεστημένου φουρανίου το οποίο βρίσκεται στο ίδιο υπόστρωμα (Σχήμα 1.4).[9] Παρομοίως, κατά την σύνθεση των litseaverticillols (μια οικογένεια φυσικών προϊόντων με αντι-HIV δραστικότητα) ο φουρανικός πυρήνας του υποστρώματος **B** αντιδρά κατά προτεραιότητα παρουσία δυο διπλών δεσμών (Σχήμα 1.4).[10] Επιπλέον, στη συνέχεια της σύνθεσης, πραγματοποιήθηκε μια $^1O_2$-ενίου αντίδραση σε έναν μόνο από τους δύο τριϋποκατεστημένους διπλούς δεσμούς της πλευρικής αλυσίδας, δείχνοντας έτσι ότι τόσο η χημειοεκλεκτικότητα όσο και η τοποεκλεκτικότητα μπορεί να είναι ιδιαιτέρως υψηλή στις αντιδράσεις αυτές.

Το 1944, ο τότε νεαρός χημικός Günther Schenck[11,12] θεώρησε πως ένα ασταθές ενδιάμεσο ενδοπεροξείδιο **B** (Σχήμα 1.5) σχηματίζεται αρχικά κατά την αντίδραση ενός φουρανίου με τον αέρα παρουσία φωτοευαισθητοποιητή καθώς επίσης πως το ενδιάμεσο αυτό είναι πιθανό να διασπάται αποδίδοντας την πολύ σημαντική 1,4-ενεδιόνη **D**. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε δυο χρόνια αργότερα όταν το 1946, οι Dufraisse και Ecary, απομόνωσαν το πρώτο από τα εκρηκτικά και εύθραυστα αυτά ενδοπεροξείδια.[13] Για πολλά χρόνια αργότερα, η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός ενδοπεροξειδίων καθώς και η διευκρίνιση των διαφόρων μηχανισμών με τους οποίους αντιδρούν ή διασπώνται, συνέχισε να αποτελεί ένα δημοφιλές πεδίο έρευνας.[4,8,14] Ο Schenck με την εργασία που περιγράφεται στο Σχήμα 1.5 υπέδειξε τις διάφορες οδούς που ακολουθούν τα ενδοπεροξείδια, στις οποίες στηρίζονται οι έρευνες μέχρι και σήμερα.[14f]



Σχήμα 1.5. Βασικά στοιχεία των φωτοξειδώσεων φουρανίων σύμφωνα με τις μελέτες του Schenck (1953)

Η επόμενη σημαντική ανακάλυψη προέρχεται από ένα πολύ σημαντικό χημικό στον οποίο αυτοί που εφαρμόζουν σήμερα τη χημεία του διεγερμένου οξυγόνου απλής κατάστασης οφείλουν πολλά, τον Christopher S. Foote.[15] Αρχικά, σε δύο διαδοχικές εργασίες,[16] ξεκαθάρισε πως το δραστικό είδος σε όλες τις φωτοξειδώσεις ήταν το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης. Μέχρι τότε, όπως αναφέραμε και παραπάνω, πολλοί πίστευαν πως ένα σύμπλοκο του οξυγόνου με τον φωτοευαισθητοποιητή ήταν υπεύθυνο για την πραγματοποίηση αυτών των αντιδράσεων. Επιπλέον, σε μια από αυτές τις εργασίες[16a] ο Foote εισήγαγε στην ανάλυση του Schenck (Σχήμα 1.5) ένα νέο ενδιάμεσο, το υδροπεροξυδιϋδροφουράνιο **E** (Σχήμα 1.6). Το ενδιάμεσο αυτό, το οποίο αποτελεί προϊόν πυρηνόφιλης προσβολής του διαλύτη (MeOH) στο ενδοπεροξείδιο, συζητήθηκε εκτενέστερα σε μια από κοινού δημοσίευση του Schenck με τον Foote.[17] Από συνθετικής πλευράς είναι σημαντικό να τονιστεί πως η προσθήκη της αλκοόλης στο ενδοπεροξείδιο έχει υψηλή τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα[8,14] και συνήθως προτιμάται η syn-προσθήκη (σε σχέση με την υδροπερόξυ ομάδα) και μάλιστα, στη πιο υποκατεστημένη θέση.

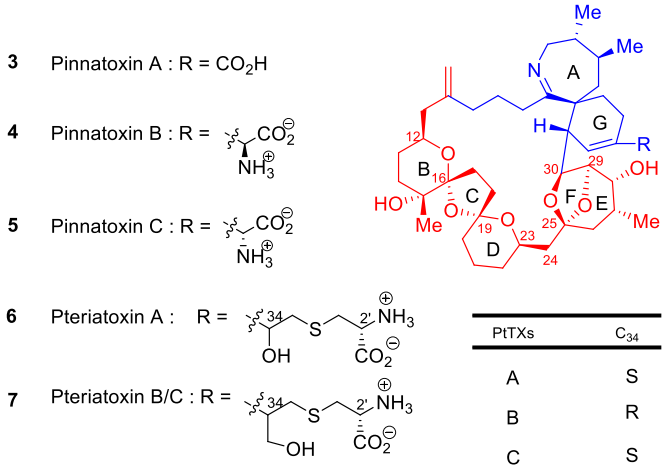


Σχήμα 1.6. Το νέο ενδιάμεσο **E** της φωτοξείδωσης φουρανικών συστημάτων εισαγάγεται από τον Foote (1964)

Η τοπο-εκλεκτική προσθήκη της αλκοόλης στη περισσότερο υποκατεστημένη πλευρά του ενδιάμεσου οζονίδιου **B** εξηγείται μέσω της σταθεροποίησης του αναπτυσσόμενου θετικού φορτίου στο ενδιάμεσο **F**. Επιπλέον, η syn-προσθήκη στο ενδιάμεσο ενδοπεροξείδιο **B** εξηγείται μέσω του δεσμού υδρογόνου που σχηματίζεται ανάμεσα στην αλκοόλη και την περόξυ ομάδα στο ενδιάμεσο **F**, γεγονός που οδηγεί σε προσθήκη της αλκοόλης από την ίδια μεριά με την περόξυ ομάδα.[8a]

1.2. Εισαγωγή στα φυσικά προϊόντα pinnatoxins και pteriatoxins

Το 1995 ο Uemura και η ερευνητική του ομάδα απομόνωσαν[18,19] και διευκρίνισαν τη δομή και την σχετική στερεοχημεία της pinnatoxin A (PnTX A) **3**. Η ένωση αυτή που απομονώθηκε από το οστρακοειδές *Pinna Muricata* αποτελεί μία από τα κύριες τοξικές ενώσεις που ευθύνονται για τις συχνές δηλητηριάσεις από κατανάλωση οστρακοειδών σε Κίνα και Ιαπωνία.[20] Το 2001 η ίδια ερευνητική ομάδα απομόνωσε από το *P. Muricata* τα PnTX B, C[21] και από το οστρακοειδές *Pteria penguin* τα pteriatoxins A, B και C (PtTXs).[22] Τα φυσικά αυτά προϊόντα αποτελούν μακροκυκλικές και πολυκυκλικές δομές, που περιέχουν ένα [6,5,6] δισπειροκεταλικό σκελετο (BCD), ένα διοξαδίκυκλο [3.2.1] κεταλικό σύστημα (EF) καθώς και ένα [6,7] σπειρο-δικυκλικό σκελετό (AG, Σχήμα 1.7). Αναφέρεται επίσης πως τα δύο σπειροκεταλικά κέντρα στο σύστημα [6,5,6] σταθεροποιούνται μέσω ανωμερικού φαινομένου και φέρουν τη στερεοχημεία που φαίνεται στο Σχήμα 1.7.



Σχήμα 1.7. Δομές των φυσικών προϊόντων pinnatoxins και pteriatoxins

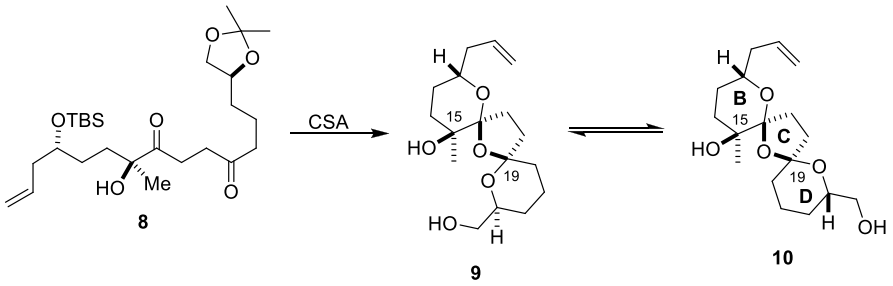
Το 1998 η ερευνητική ομάδα του Kishi κατάφερε την πρώτη ολική σύνθεση του (-)-pinnatoxin A χρησιμοποιώντας ως στάδιο κλειδί μια βιομιμητική ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder για τον ταυτόχρονο σχηματισμό τόσο του G όσο και του μακροκυκλικού δακτυλίου.[23a] Από τη σύγκριση της γωνίας στροφής της συνθετικής (-)-pinnatoxin A με αυτή του φυσικού προϊόντος, βρέθηκε και η απόλυτη στερεοχημεία της φυσικής (+)-pinnatoxin A. Με χρήση φασματοσκοπίας NMR έχει γίνει η διευκρίνιση της δομής των Pinnatoxin B, C[23c] καθώς και των Pteriatoxin A-C. [23d,24]

Από μελέτες βιολογικής δραστικότητας, βρέθηκε, ότι το PnTX A είναι πιθανός αναστολέας των υποδοχέων της νικοτινικής ακετυλοχολίνης.[23g] Βρέθηκε, επίσης να

λειτουργεί ως ενεργοποιητής των καναλιών ασβεστίου.[20a] Τα φυσικά προϊόντα pinnatoxin και pteriatoxin αποτελούν σημαντικό στόχο για την επιστήμη της οργανικής σύνθεσης λόγω της ιδιαίτερης δομής τους, των βιολογικών τους ιδιοτήτων καθώς και της περιορισμένης διαθεσιμότητας τους από φυσικές πηγές. Από το 1995 μέχρι σήμερα οι ερευνητικές ομάδες του Kishi[23a,c,d], του Hirama[23b], του Hashimoto[23e] και του Zakarian[23f,g] έχουν πετύχει την ολική σύνθεση τους, ενώ παράλληλα έχουν πραγματοποιηθεί πολλές συνθετικές μελέτες πάνω στα διάφορα τμήματα των μορίων αυτών.[25] Στις παρακάτω παραγράφους αναφέρονται περιληπτικά ορισμένες από τις πιο γνωστές συνθέσεις των PnTXs δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στη σύνθεση των BCDEF δακτυλίων που είναι και ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας.

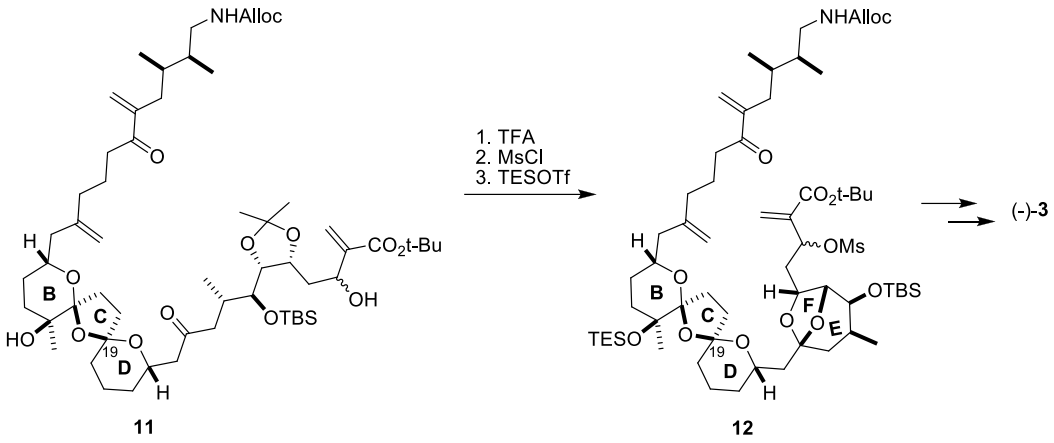
1.2.1. Ολική σύνθεση της (-)-PnTX-A, Kishi 1998

Το δι-σπειροκεταλικό σύστημα (BCD) σχηματίστηκε με την όξινα καταλυόμενη κυκλοποίηση της δικετόνης **8** (Σχήμα 1.8), η οποία συντέθηκε από την 1-πεντυνόλη σε δώδεκα στάδια.[23a] Η σπειροκεταλοποίηση πραγματοποιήθηκε αρχικά παρουσία καταλυτικής ποσότητας καμφοροσουλφονικού οξέος σχηματίζοντας μίγμα των διαστερεομερών **9** και **10** σε αναλογία 2:3. Σιλυλίωση της τριτοταγούς αλκοόλης του C_{15} μετατόπισε την ισορροπία των δύο ανωμερών προς το επιθυμητό cis-ανωμερές.



Σχήμα 1.8. Σύνθεση του BCD δισπειροκεταλικού συστήματος **8** της PnTX-A από τον Kishi

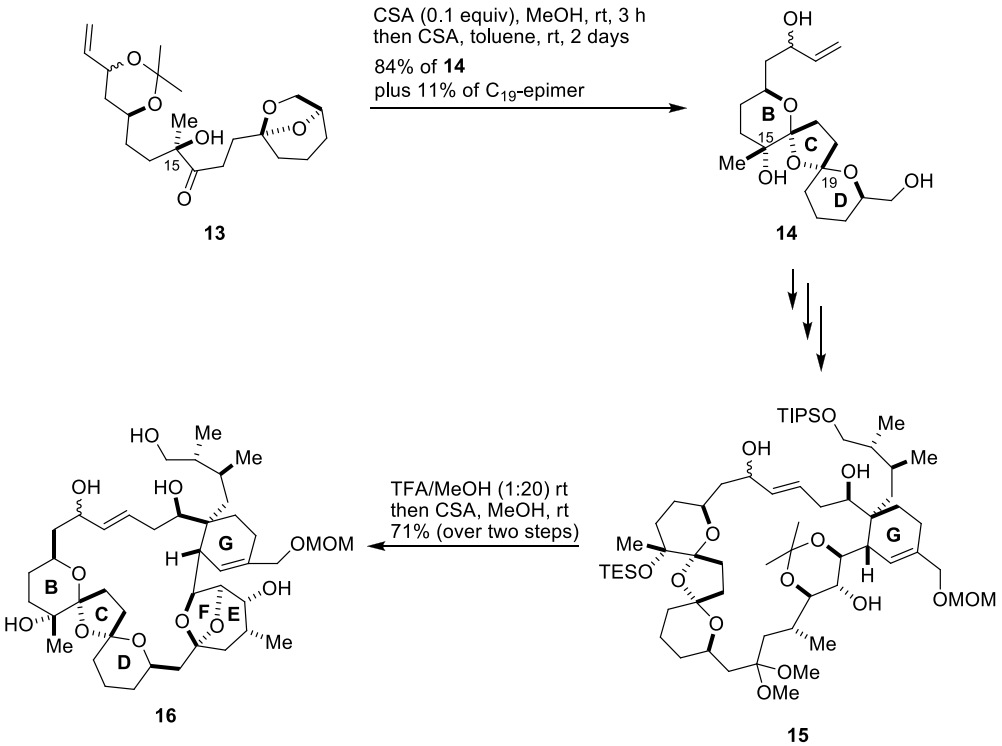
Κατά την προσπάθεια σχηματισμού της δικυκλικής κετάλης (EF) υπό όξινες συνθήκες (Σχήμα 1.9), ο C_{19} του σπειροκεταλικού κέντρου επιμερίστηκε πλήρως προς το μη επιθυμητό ανωμερές. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η σιλυλίωση της υδροξυλομάδας στον C_{15} για την επανάκτηση του επιθυμητού ανωμερούς. Η ολική σύνθεση της (-)-pinnatoxin A από την ερευνητική ομάδα του Kishi πραγματοποιήθηκε σε 54 στάδια ξεκινώντας από ενώσεις γνωστές στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 1.9. Σχηματισμός της EF δικυκλικής κετάλης της PnTX-A από τον Kishi

1.2.2. Ολική σύνθεση της (+)-PnTX-A, Hirama 2004

Η σύνθεση του BCD συστήματος **14** από τον Hirama[23b] έγινε με κατεργασία του **13** με καμφοροσουλφονικό οξύ αρχικά σε μεθανόλη για απομάκρυνση του ακετονιδίου (Σχήμα 1.10). Στη συνέχεια η μεθανόλη αντικαταστάθηκε από τολουόλιο για το σχηματισμό του επιθυμητού ισομερούς.

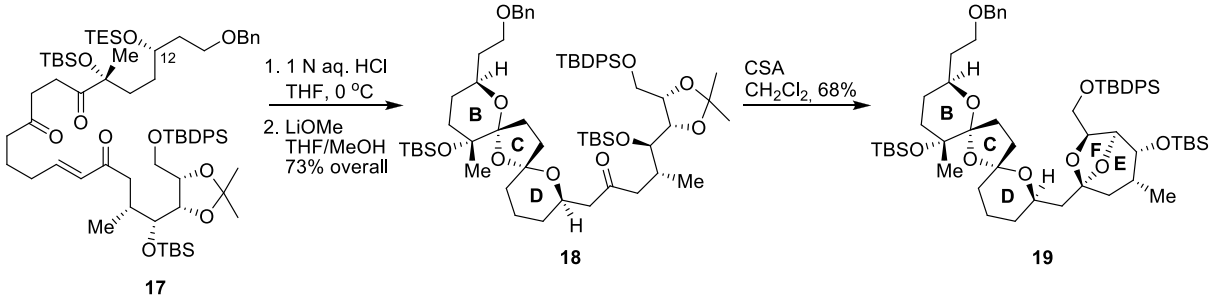


Σχήμα 1.10. Σύνθεση του BCD και EF συστήματος του PnTX-A από τον Hirama

Ο σχηματισμός του δακτυλίου EF έγινε με κατεργασία του **15** με τριφθοροξικό οξύ σε MeOH και στη συνέχεια με καμφοροσουλφονικό οξύ σε MeOH (Σχήμα 1.10). Μετά την αποπροστασία του ακετονιδίου και των σίλυλο ομάδων ακολούθησε η επιθυμητή κυκλοποίηση προς σχηματισμό του συστήματος EF. Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι το υπάρχον δισπειροκεταλικό σύστημα (BCD) έμεινε ανέπαφο παρουσία των παραπάνω οξέων. Η ολική σύνθεση της (+)-PnTx A από τον Hirama πραγματοποιήθηκε σε 69 στάδια ξεκινώντας από ενώσεις γνωστές στη βιβλιογραφία.

1.2.3. Σύνθεση του σκελετού BCDEF των PnTXs, Hashimoto 2001

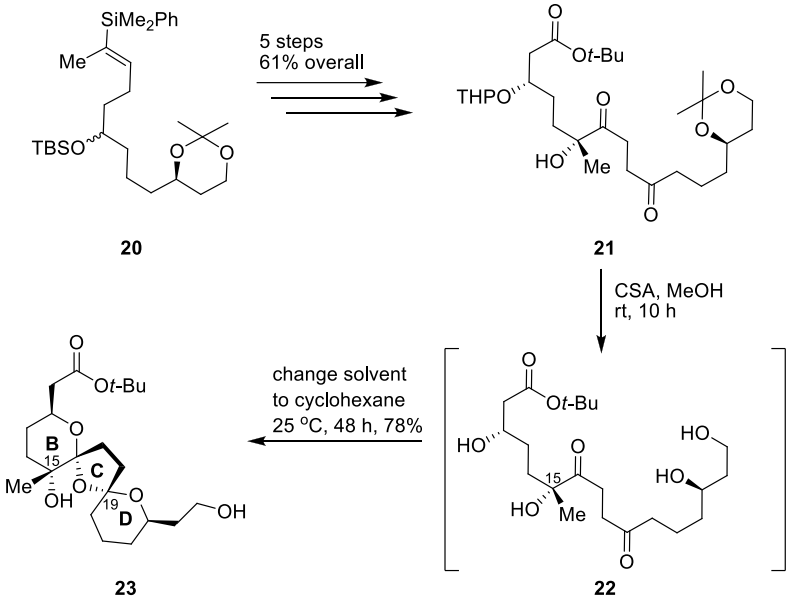
Το 2001 η ερευνητική ομάδα του Hashimoto[25g] συνέθεσε το πεντακυκλικό σύστημα BCDEF της pinnatoxin A, χρησιμοποιώντας ως στάδιο κλειδί μια ενδομοριακή έτερο–Michael αντίδραση (Σχήμα 1.11). Η εναλλακτική αυτή μέθοδος για τη σύνθεση σπειροκεταλών έχει τα εξής πλεονεκτήματα. Το σχηματισμό ενός χειρόμορφου κέντρου από την ενόνη στο στάδιο της συζυγιακής προσθήκης καθώς και ενός χειρόμορφου σπειροκεταλικού κέντρου. Αποπροστασία της υδροξυλομάδας του C_{12} στο παράγωγο **17**, και εν συνεχεία ενδομοριακή αντίδραση έτερο–Michael με τη χρήση LiOMe ως βάσης, απέδωσε το επιθυμητό BCD δισπειροκεταλικό σύστημα **18** με 73% απόδοση. Τέλος, ενδομοριακή κεταλοποίηση του **18** παρουσία καμφοροσουλφονικού οξέος σε διχλωρομεθάνιο απέδωσε το δικυκλικό EF κεταλικό σύστημα **19** σε απόδοση 68%. Η σύνθεση του **19** πραγματοποιήθηκε σε 24 στάδια ξεκινώντας από ενώσεις γνωστές στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 1.11. Σύνθεση του BCD και EF συστήματος των PnTXs από τον Hashimoto

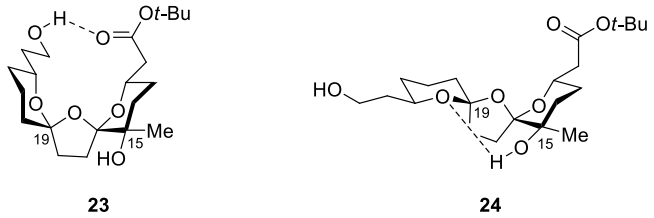
1.2.4. Ολική σύνθεση της (+)-PnTX-A και G, Zakarian 2011

Το 2011 η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Zakarian[23g] ανέπτυξε μια συνθετική μέθοδο για την σύνθεση σε ικανοποιητικές ποσότητες της τοξίνης pinnatoxin A, για περαιτέρω βιολογικές μελέτες. Στην σύνθεση αυτή μελετήθηκε η επίδραση του διαλύτη και της προστασίας της υδροξυλομάδας στον C_{15} στο σχηματισμό του επιθυμητού ανωμερούς του [6,5,6] δισπειροκεταλικού συστήματος. Αρχικά συντέθηκε το παράγωγο **21**, το όποιο αποπροστατεύθηκε με όξινο διάλυμα μεθανόλης προς σχηματισμό της ενδιάμεσης τετρόλης **22** (Σχήμα 1.12).



Σχήμα 1.12. Σχηματισμός του BCD συστήματος από την ερευνητική ομάδα του Zakarian

Μετά από μεγάλη χρονική παραμονή, όπως αναφέρεται, σχηματίστηκε το επιθυμητό διαστερεομερές **23** ως το κύριο προϊόν. Ωστόσο, αρχικά σχηματίζεται το μη επιθυμητό ανωμερές **24** του C_{19} καθώς ο σχηματισμός του υπόκειται σε κινητικό έλεγχο (Σχήμα 1.13).



Σχήμα 1.13: Σταθεροποίηση των δισπειροκεταλικών δομών μέσω ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου.

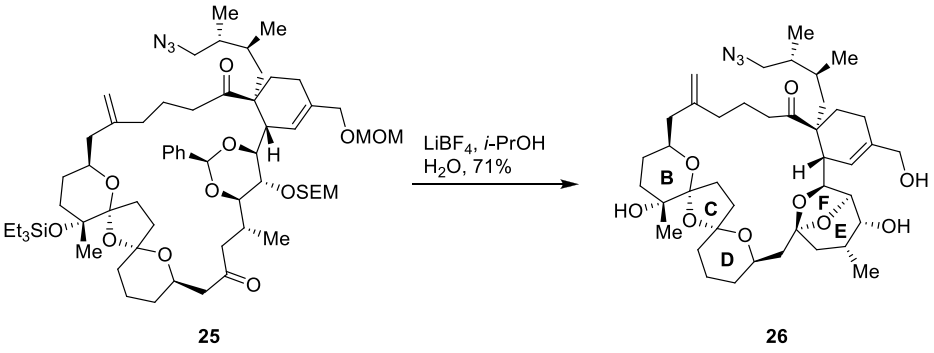
Για την βελτιστοποίηση της διαστερεοεκλεκτικότητας προς το επιθυμητό διαστερεομερές **23,** πραγματοποιήθηκε αλλαγή του διαλύτη κατά το στάδιο της κεταλοποίησης από μεθανόλη σε

κυκλοεξάνιο. Είναι γνωστό πως διαλύτες χαμηλής πολικότητας σταθεροποιούν τις ανωμερικές δομές και αυτό επιβεβαιώθηκε και σ' αυτή την περίπτωση με αύξηση του λόγου του επιθυμητού διαστερεομερούς **23** έναντι του μη επιθυμητού επιμερούς **24** (Πίνακας 3.1).[25ο]

		Απόδοση (%)	
	Διαλύτες	**23**	**24**
1	Μεθανόλη	49	22
2	Διχλωρομεθάνιο	62	23
3	Τολουόλιο	63	13
4	Κυκλοεξάνιο	78	8

Πίνακας 1.1: Επίδραση του διαλύτη στο λόγο σχηματισμού των δυο διαστερεομερών **23** και **24**

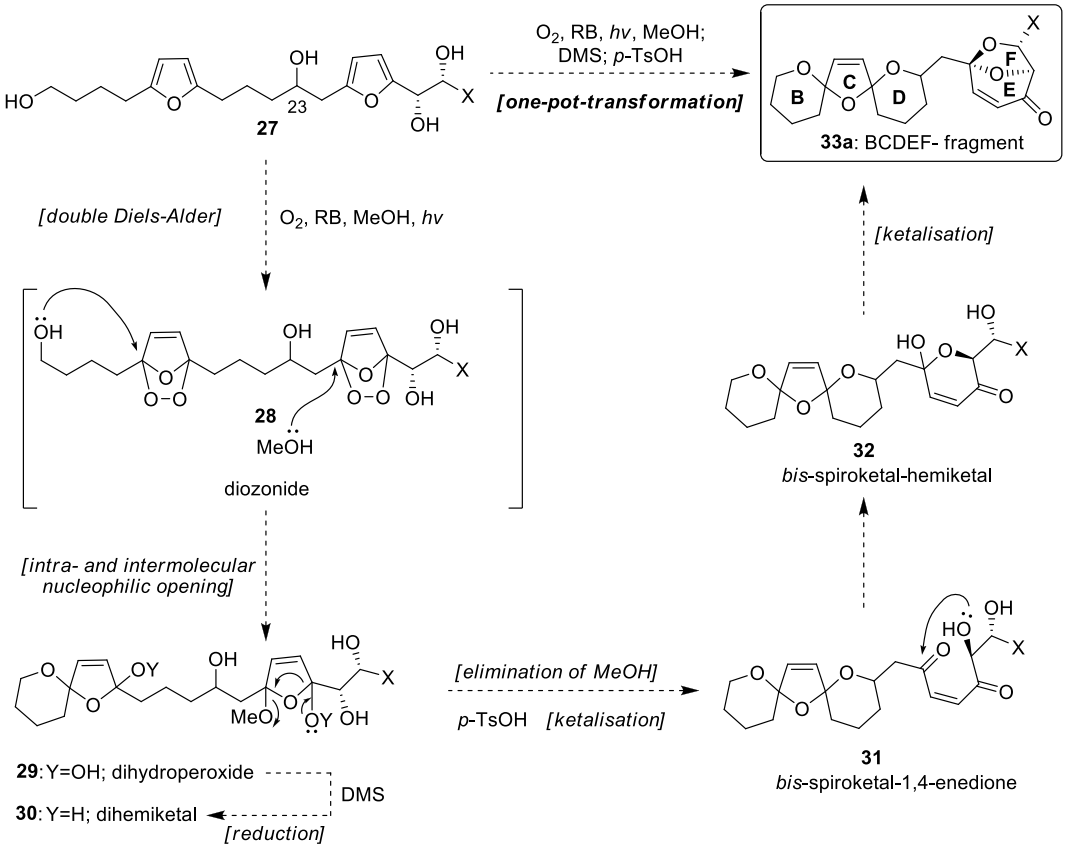
Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη το C_{19} επιμερές **24** σταθεροποιείται μέσω δεσμού υδρογόνου μεταξύ του τριτοταγούς υδροξυλίου του C_{15} και του οξυγόνου του D δακτυλίου (Σχήμα 1.13). Αντίθετα, το επιθυμητό ισομερές **23** σταθεροποιείται μέσω δεσμού υδρογόνου μεταξύ του *tert*-βουτυλο εστέρα και του πρωτοταγούς υδροξυλίου. Διαπιστώθηκε λοιπόν πως με προστασία του τριτοταγούς υδροξυλίου του C_{15} αυξήθηκε σημαντικά ο λόγος του **23** προς το **24**. Τέλος με κατεργασία του **25** με υδατικές όξινες συνθήκες σχηματίστηκε το BCDEF πεντακυκλικό σύστημα της PnTX-A (**26**, Σχήμα 1.14). Η ολική σύνθεση της (+)-pinnatoxin A από την ερευνητική ομάδα του Zakarian πραγματοποιήθηκε σε 78 στάδια.



Σχήμα 1.14. Σχηματισμός του πεντακυκλικού BCDEF συστήματος της PnTX-A από τον Zakarian

1.3. Συζήτηση - Αποτελέσματα

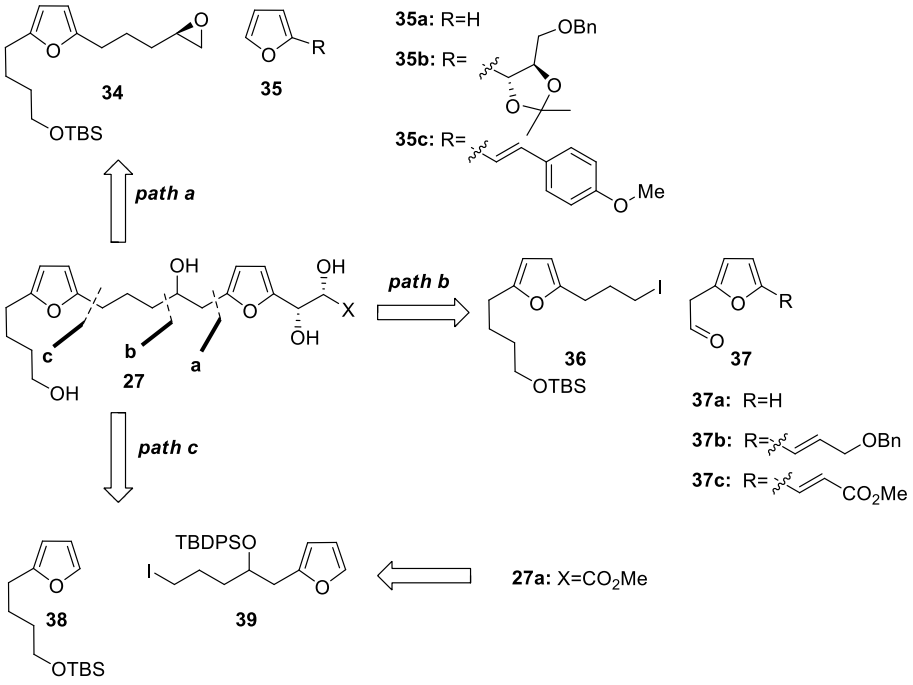
Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη συγκεκριμένη διατριβή έχει ως στόχο την σύνθεση του κοινού BCDEF δομικού σκελετού **33a** των PnTXs και PtTXs στη βάση της χημείας του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (Σχήμα 1.15). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.15, προτείνεται η φωτοξείδωση ενός υποκατεστημένου διφουρανίου του τύπου **27** με σκοπό τον σχηματισμό του πεντακυκλικού συστήματος BCDEF σε ένα συνθετικό στάδιο.



Σχήμα 1.15. Προτεινόμενη σύνθεση του BCDEF σκελετού με φωτοξείδωση ενός διφουρανίου του τύπου **27**

Στο εργαστήριο μας έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν διάφορες συνθετικές προσεγγίσεις του διφουρανικού παραγώγου του τύπου **27**.[26] Οι αρχικές προσπάθειες στηρίχθηκαν στη διάνοιξη του εποξειδιου **34** από το λιθιακό ανιόν των φουρανίων **35** (path a, Σχήμα 1.16). Η διάνοιξη του εποξειδίου **34** πραγματοποιήθηκε με πολύ χαμηλές αποδόσεις στην περίπτωση του **35a** ενώ στις περιπτώσεις των **35b** και **35c** δεν απέδωσε καθόλου προϊόν. Μια εναλλακτική προσέγγιση της τετρόλης του τύπου **27** ήταν η πυρηνόφιλη προσβολή του άλκυλο ανιόντος του ιωδιδίου **36** στην αλδεΰδες **37** (path b). Ωστόσο οι αλδεΰδες που συντέθηκαν εμφάνισαν προβλήματα σταθερότητας (**37a**, **37b**) ενώ στην περίπτωση της αλδεΰδης **37c**, η ταυτόχρονη παρουσία του συζυγιακού μεθυλεστέρα εμπόδισε

την εκλεκτική προσθήκη στην αλδεΰδη. Η σύνθεση της τετρόλης **27a** (X=CO_2Me) επετεύχθη με πολύ χαμηλή ωστόσο συνολική απόδοση με βάση την πορεία c μην επιτρέποντας έτσι τη μελέτη της προτεινόμενης φωτοξείδωσης για τη σύνθεση του BCDEF σκελετού των φυσικών προϊόντων PnTXs και PtTXs.



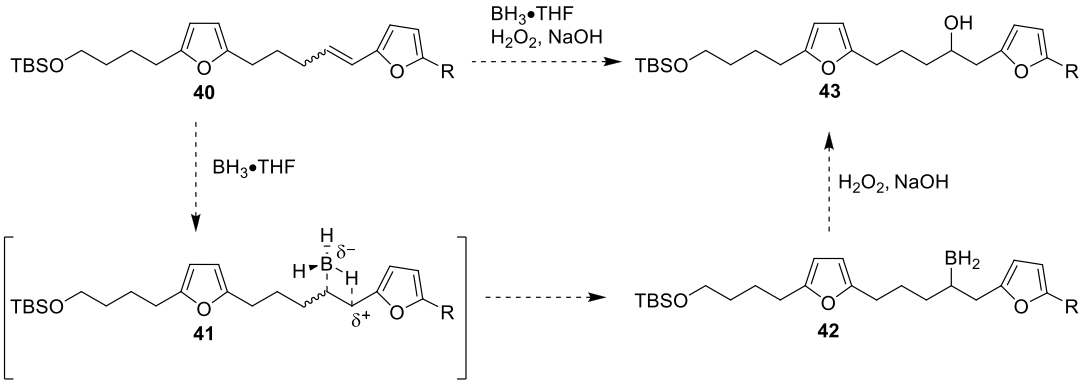
Σχήμα 1.16. Παλαιότερες[26] συνθετικές προσεγγίσεις της τετρόλης του τύπου **27**

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκε μια σειρά από καινούργιες συνθετικές προσεγγίσεις με σκοπό την σύνθεση του BCDEF πεντακυκλικού συστήματος των φυσικών προϊόντων pinnatoxins και pteriatoxins. Η επιτυχής σύνθεση διφουρανικών παραγώγων του τύπου **27** μας έδωσε σε ένα βαθμό τη δυνατότητα μελέτης της προτεινόμενης φωτοξείδωσης του Σχήματος 1.15.

1.3.1. Συνθετική προσέγγιση μέσω αντίδρασης υδροβορίωσης – οξείδωσης

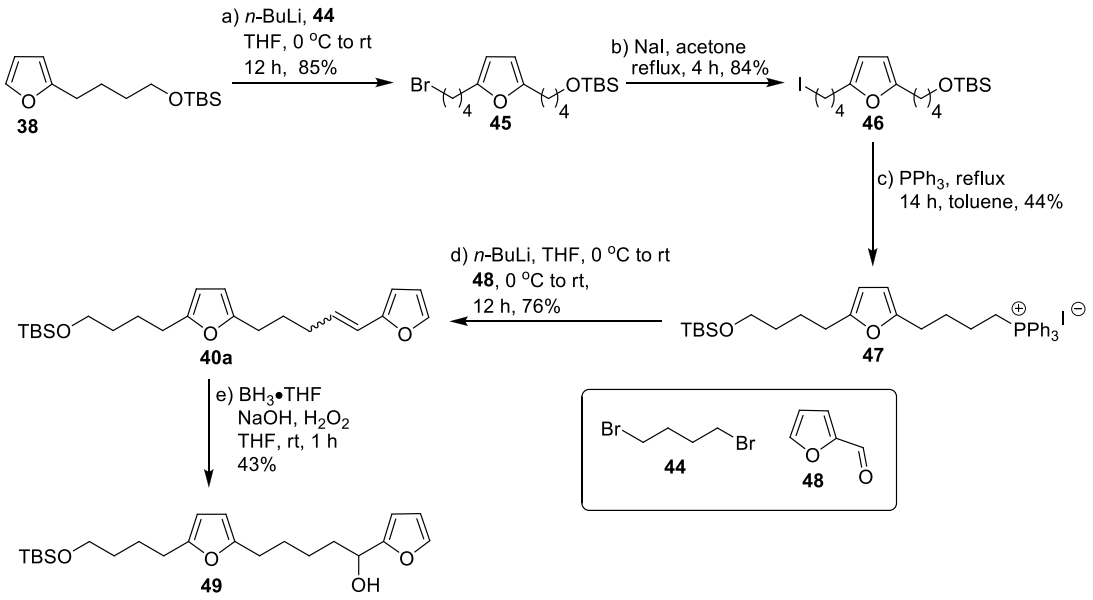
Μείζον πρόβλημα στη σύνθεση του διφουρανίου του τύπου **27** ήταν η εισαγωγή του δευτεροταγούς υδροξυλίου στην ενδιάμεση ανθρακική αλυσίδα. Στάδιο κλειδί της συγκεκριμένης συνθετικής προσέγγισης είναι μια αντίδραση υδροβορίωσης-οξείδωσης με BH_3·THF. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.17 υδροβορίωση ενός κατάλληλου διφουρανικού παραγώγου του τύπου **40**, στο οποίο ο ένας φουρανικός δακτύλιος είναι σε συζυγία με διπλό δεσμό, αναμένεται να οδηγήσει στην εισαγωγή της υδροξυλομάδας στην επιθυμητή θέση στο διφουράνιο του τύπου **43**. Η προσδοκώμενη τοποχημεία της αντίδρασης εξηγείται λόγω της

σταθεροποίησης του μερικώς αναπτυσσόμενου θετικού φορτίου στον άνθρακα δίπλα στον φουρανικό δακτύλιο (**41**, Σχήμα 1.17).



Σχήμα 1.17. Προτεινόμενη υδροβορίωση του διφουρανίου του τύπου **40**

Για την μελέτη της παραπάνω ιδέας συντέθηκε το διφουράνιο **40a** (Σχήμα 1.18). Αλκυλίωση του φουρανίου **38** με το διβρωμίδιο **44** έδωσε το βρωμιωμένο παράγωγο **45**. Ακολούθησε ιωδίωση, με αντίδραση Finkelstein προς σχηματισμό του ιωδιδίου **46**. Αντίδραση του ιωδιδίου **46** με τριφαινυλοφωσφίνη απέδωσε το φωσφονιακό αλάτι **47** το οποίο εν' συνεχεία μέσω αντίδρασης Wittig με την 2-φουρφουράλη (**48**) οδήγησε στη σύνθεση του **40a**.



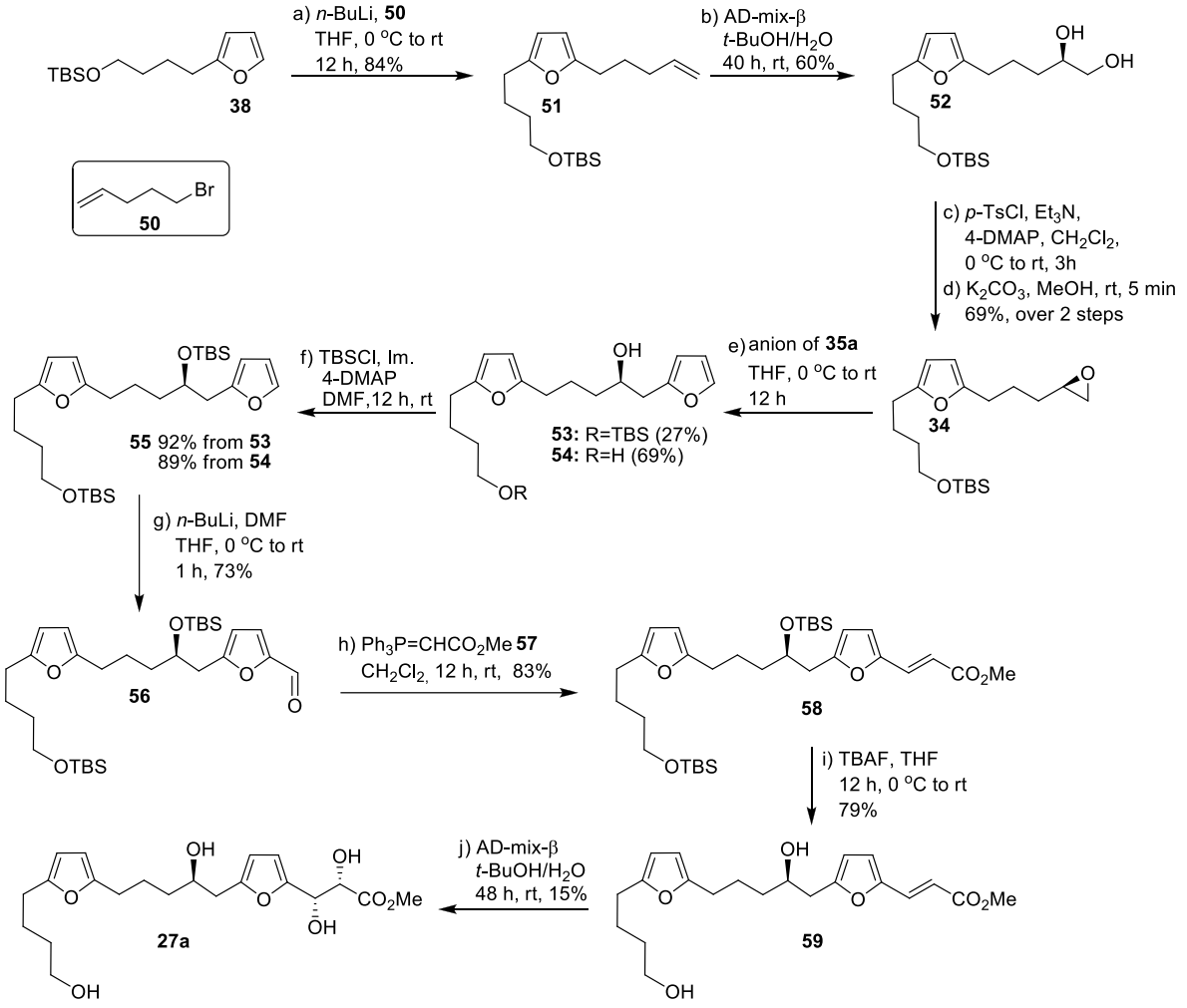
Σχήμα 1.18. Σύνθεση του φουρανίου **40a** και υδροβορίωση του διπλού δεσμού

Κατά την πραγματοποίηση ωστόσο της αντίδρασης υδροβορίωσης-οξείδωσης στο διπλό δεσμό η εισαγωγή της υδροξυλομάδας έγινε αποκλειστικά στον άνθρακα δίπλα στον

φουρανικό δακτύλιο αποδίδοντας έτσι τη μη επιθυμητή αλκοόλη **49**. Το παραπάνω αποτέλεσμα υποδεικνύει πως η αντίδραση υδροβορίωσης του διπλού δεσμού στο διφουράνιο **40a** πιθανότατα κατευθύνεται από μία συναρμογή του οξυγόνου του φουρανίου με το BH_3.

1.3.2. Γραμμική σύνθεση της τετρόλης 27a

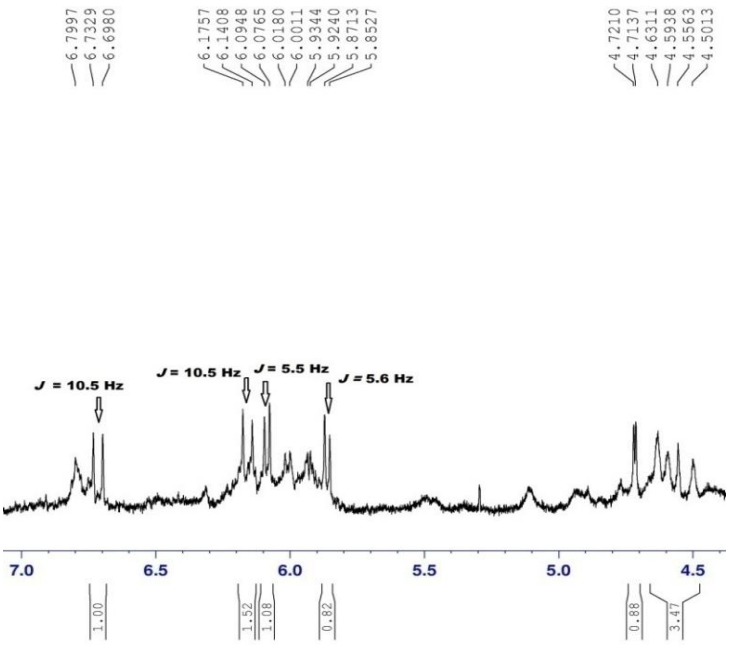
Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του κεφαλαίου, παλαιότερες συνθετικές προσεγγίσεις με στάδιο κλειδί την διάνοιξη του εποξειδίου **34** από το ανιόν του φουρανίου **35a** δεν μπόρεσαν να ολοκληρωθούν εξαιτίας των ιδιαίτερα χαμηλών αποδόσεων της αντίδρασης. Μια πιθανή λύση στο πρόβλημα αυτό θα ήταν η χρήση μιας ιδιαιτέρως μεγάλης περίσσειας του φούρυλο ανιόντος έναντι του εποξειδίου **34** (15 ισοδύναμα σε σχέση με το εποξείδιο).



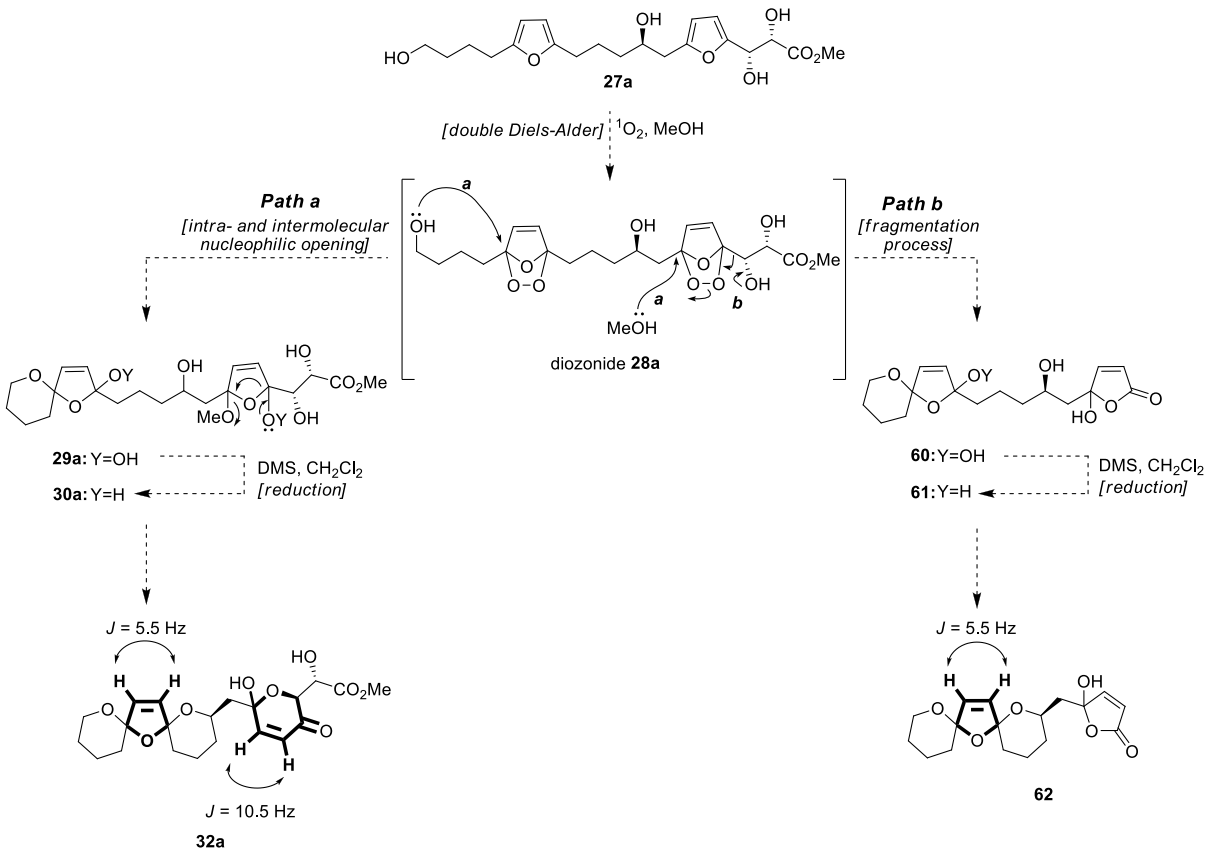
Σχήμα 1.19. Γραμμική εναντιοεκλεκτική σύνθεση της τετρόλης **27a**

Έτσι λοιπόν συντέθηκε το εποξείδιο **34** με αλκυλίωση του φουρανίου **38**, ασύμμετρη διϋδροξυλίωση Sharpless προς σχηματισμό της διόλης **52** (Σχήμα 1.19) και τέλος τοσυλίωση της πρωτοταγούς αλκοόλης του **52** και κατεργασία με K_2CO_3.[26] Για πρώτη φορά η αντίδραση διάνοιξης του **34** έδωσε πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα και το μόνο μειονέκτημα ήταν η μερική αποπροστασία της TBS ομάδας. Ωστόσο, αυτό δεν αποτέλεσε πρόβλημα καθώς η προστασία της αλκοόλης **53** και της διόλης **54** οδήγησε στη σύνθεση του διπροστατευμένου διφουρανίου **55**. Ακολούθησε *ortho*-φορμυλίωση προς την αλδεΰδη **56** και αντίδραση Wittig με το σταθεροποιημένο υλίδιο **57** για το σχηματισμό του συζυγιακού εστέρα **58.** Τέλος, αποπροστασία με TBAF και κατεργασία του **59** με AD-mix β απέδωσε την τετρόλη **27a**. Στο σημείο αυτό αξίζει να σχολιαστεί πως αν και γραμμική, η συνθετική προσέγγιση της τετρόλης **27a** αποτελείται από 10 μόλις συνθετικά βήματα εκ των οποίων η διάνοιξη του εποξειδίου **34** βελτιστοποιήθηκε ιδιαιτέρως σε σχέση με παλαιότερες προσπάθειες.[26] Ωστόσο, η τελευταία αντίδραση διϋδροξυλιωσης της ολεφίνης **59** αποδείχτηκε αρκετά δύσκολη (15% απόδοση) παρότι μελετήθηκε διεξοδικά.

Στο σημείο αυτό δοκιμάστηκε για πρώτη φορά η φωτοξείδωση της τετρόλης **27a** με στόχο την σύνθεση του BCDEF πεντακυκλικού συστήματος. Για το σκοπό αυτό διάλυμα της τετρόλης **27a** σε μεθανόλη φωτοξειδώθηκε σε λάμπα ορατού φωτός για 5 λεπτά στους 5 ^oC χρησιμοποιώντας καταλυτική ποσότητα του φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal (RB, 10^{-4} M). Εν' συνεχεία έγινε πλήρης απομάκρυνση της μεθανόλης και το μίγμα των υπεροξειδίων (**29a**, Σχήμα 1.21) κατεργάστηκε με αναγωγικό $(CH_3)_2S$ (DMS) για τρείς ώρες σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Ακολούθησε λήψη φάσματος ^1H–NMR από το μίγμα της αντίδρασης στο οποίο παρατηρήθηκε η ύπαρξη ορισμένων χαρακτηριστικών κορυφών που αναμένονται στο σύστημα (Σχήμα 1.20 και 1.21), γεγονός ιδιαίτερα ενθαρρυντικό. Εν συνεχεία έγινε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TsOH με σκοπό την τελική κεταλοποίηση που προτείνεται στο Σχήμα 1.15. Η προσθήκη οξέος αναμενόταν να οδηγήσει σε απλοποίηση του φάσματος NMR κάτι που όμως δεν συνέβη, αλλά αντιθέτως λήφθηκε ένα μίγμα πολλών αδιευκρίνιστων προϊόντων.

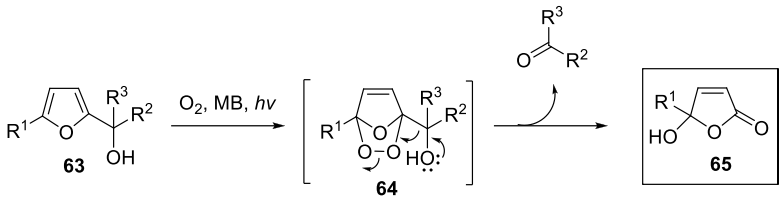


Σχήμα 1.20. Ενθαρρυντικές κορυφές του φάσματος ^{1}H-NMR



Σχήμα 1.21. Πιθανά προϊόντα της φωτοξείδωσης του διφουρανίου **27a**

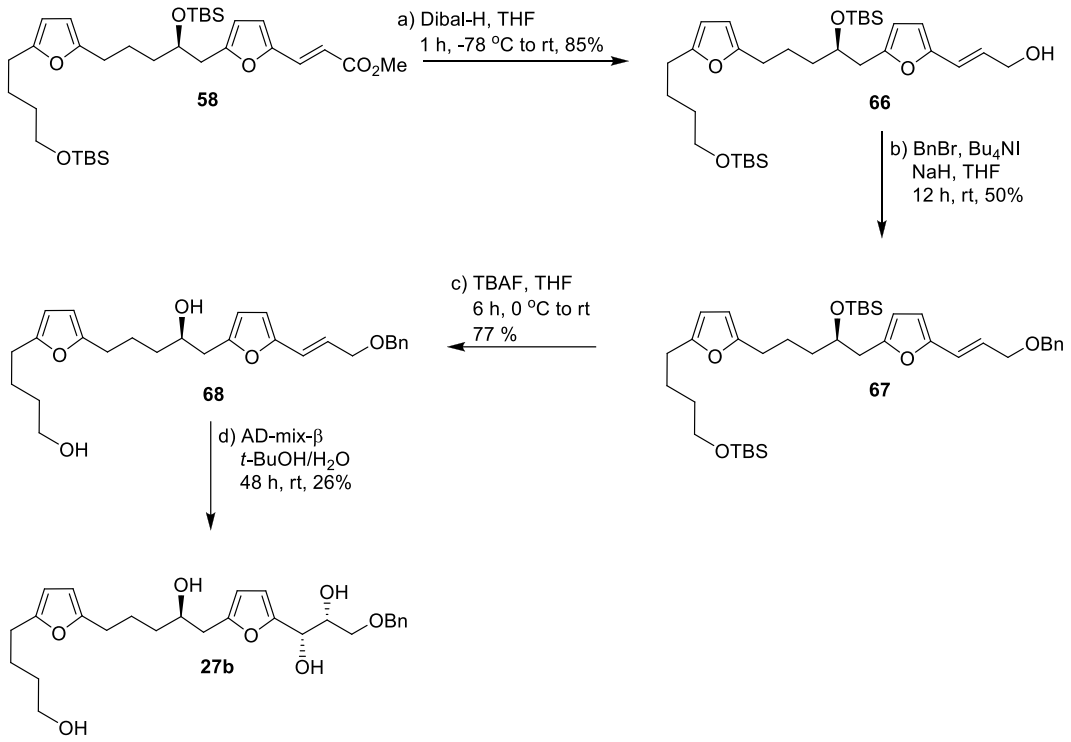
Ένα άλλο σημείο που αξίζει να διευκρινιστεί περαιτέρω για τη φωτοξείδωση της τετρόλης **27a** είναι η πιθανή επίδραση του α-υδροξυλίου της 2-αλκυλο ομάδας του φουρανικού δακτυλίου στην πορεία της αντίδρασης. Είναι γνωστό πως η φωτοξείδωση 2-(α-υδροξυαλκυλο) φουρανίων μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό 5-υδροξυ-βουτενολιδίων (**63→65**, Σχήμα 1.22).[27,28] Αντίστοιχα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.21 το ενδιάμεσο διοζονίδιο **28a** θα μπορούσε μέσω της πορείας b να μετατραπεί στο 5-υδροξυ-βουτενολίδιο **62**.



Σχήμα 1.22. Μονοπάτι διάσπασης του ενδιαμέσου οζονιδίου προς 5-υδροξυ-βουτενολίδιο

Ο επιπλέον αυτός παράγοντας δείχνει την πολυπλοκότητα της προτεινόμενης σύνθεσης του BCDEF συστήματος αλλά συνάμα και την ομορφιά της. Επιπλέον, η ύπαρξη ορισμένων ενθαρρυντικών κορυφών στο φάσμα ^{1}H–NMR επιβάλει την σύνθεση μεγαλύτερων ποσοτήτων της τετρόλης του τύπου **27** με σκοπό την καλύτερη και διεξοδικότερη μελέτη της προτεινόμενης φωτοξείδωσης.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η γραμμική σύνθεση της τετρόλης **27a** είχε ως βασικό μειονέκτημα τη μικρή απόδοση του τελευταίου σταδίου της ασύμμετρης διϋδροξυλίωσης κατά Sharpless (Σχήμα 1.19). Μια πιθανή εξήγηση αυτού του αποτελέσματος είναι το γεγονός ότι ο διπλός δεσμός στο **59** είναι ηλεκτρονιακά φτωχός. Σε μια προσπάθεια επίλυσης του παραπάνω προβλήματος συντέθηκε το διφουράνιο **67** μέσω αναγωγής του εστέρα **58** με Dibal−H και προστασίας της παραγόμενης αλκοόλης **66** ως βενζυλαιθέρα (Σχήμα 1.23). Ωστόσο, και σε αυτή τη περίπτωση η ασύμμετρη διυδροξυλίωση κατά Sharpless του ηλεκτρονιακά πλούσιου διπλού δεσμού πραγματοποιήθηκε με χαμηλές αποδόσεις. Μια πιθανή εξήγηση της μικρής απόδοσης της συγκεκριμένης διϋδροξυλίωσης είναι η μικρή διαλυτότητα των υποστρωμάτων **59** και **68** στο σύστημα *t*-BuOH/H_2O.



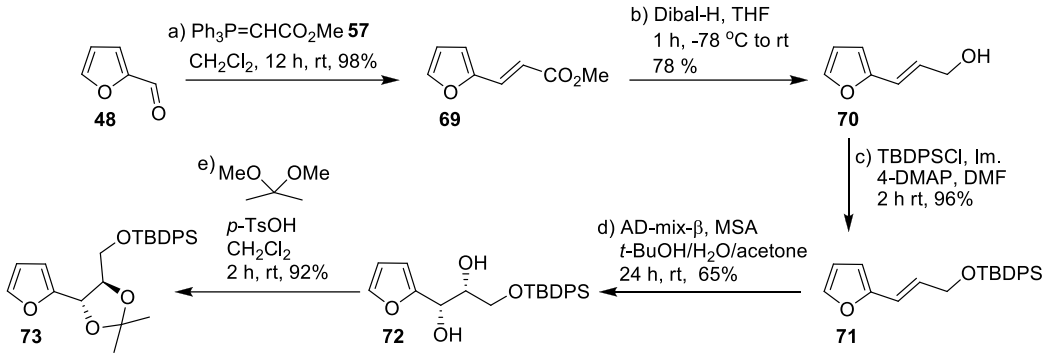
Σχήμα 1.23. Σύνθεση της τετρόλης **27b**

Η αντίδραση φωτοξείδωσης της τετρόλης **27b** πραγματοποιήθηκε χωρίς ωστόσο να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε κάποιο συμπέρασμα για την πορεία της αντίδρασης εξαιτίας των πολύ μικρών ποσοτήτων τετρόλης που είχαμε στη διάθεση μας. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στην αναζήτηση μιας νέας μη γραμμικής συνθετικής προσέγγισης μιας τετρόλης του τύπου **27**.

1.3.3. Διάνοιξη του εποξειδίου 34 από 2-υποκατεστημένα φουράνια.

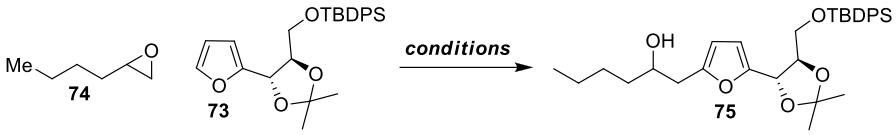
Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, παλαιότερες προσπάθειες διάνοιξης του εποξειδίου **34** από τα μονο-υποκατεστημένα φουράνια **35b** και **35c** δεν απέδωσαν καθόλου προϊόν (Σχήμα 1.16). Οι συνθήκες που είχαν πραγματοποιηθεί οι αντιδράσεις αυτές περιελάμβαναν σχηματισμό του φούρυλο ανιόντος από το *n*-BuLi στους 0 °C για 30 λεπτά και ακολούθως προσθήκη του διαλύματος του εποξειδίου σε THF στην ίδια θερμοκρασία. Η σύνθεση υποκατεστημένων φουρανίων παρόμοιας δομής με το **35b** πραγματοποιείται εύκολα με αντιδράσεις υψηλής απόδοσης, όπως επίσης και η σύνθεση του εποξειδίου **34**.[26] Αυτό που έμενε να βρεθεί ήταν μια τροποποίηση της κλασσικής μεθόδου διάνοιξης εποξειδίων για να ενωθούν οι δυο παραπάνω μοριακές δομές. Για το σκοπό αυτό συντέθηκε το 2-υποκατεστημένο φουράνιο **73**. Αντίδραση Wittig της 2-φουραλδεΰδης (**48**) με το

σταθεροποιημένο υλίδιο **57** απέδωσε τον συζυγιακό εστέρα **69**. Στη συνέχεια αναγωγή με Dibal-H προς την αλκοόλη **70** και προστασία με TBDPSCl οδήγησε στο παράγωγο **71**. Τέλος ασύμμετρη διϋδροξυλίωση Sharpless και προστασία της διόλης **72** με το 2,2-διμεθοξυπροπάνιο απέδωσε το ακετονίδιο **73.**



Σχήμα 1.24. Σύνθεση του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **73**

Έχοντας διαθέσιμο το φουράνιο **73**, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από δοκιμαστικές αντιδράσεις διάνοιξης του 1-εποξυ-εξάνιου (**74**) το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μόριο μοντέλο. Αρχικά η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με τις συνθήκες που αναφέρθηκαν παραπάνω χρησιμοποιώντας τα δυο αντιδρώντα σε στοιχειομετρικές ποσότητες χωρίς να αποδώσει ωστόσο το επιθυμητό προϊόν (Entry 1, Πίνακας 1.2). Το ίδιο αποτέλεσμα ελήφθη και κατά την χρήση περίσσειας του φούρυλο ανιόντος της ένωσης **73** (**73**:**74**, 4.8:1, Entry 2) καθώς και κατά τη χρήση $AlEt_2Cl$ ως οξέος Lewis (Entry 3). Είναι γνωστή η χρήση του $BF_3{\cdot}Et_2O$ στη διάνοιξη των εποξειδίων από άλκυλο-, αλκένυλο-, αλκύνυλο- και άρυλο-λιθικα-ανιόντα.[29] Ωστόσο, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν αναφορές στη χρήση του συγκεκριμένου οξέος Lewis στη διάνοιξη εποξειδίων από ανιόντα φουρανίων. Μελετώντας τη βιβλιογραφία διαπιστώθηκε η χρήση του $BF_3{\cdot}Et_2O$ για διάνοιξη εποξειδίων από αλκύνια χρησιμοποιώντας το *t*-BuLi ως βάση για το σχηματισμό του αλκύνυλο-ανιόντος.[30] Εφαρμόζοντας τη μέθοδο αυτή στο δικό μας υπόστρωμα επιτεύχθηκε για πρώτη φορά η διάνοιξη του εποξειδίου **74** από το ανιόν του υποκατεστημένου φουρανίου **73** (Entry 4). Στη συνέχεια βελτιστοποιώντας τις συνθήκες της αντίδρασης κατέστη δυνατή η διάνοιξη του δοκιμαστικού εποξειδίου **74** σε πολύ καλές αποδόσεις (Entry 5). Συγκεκριμένα, αυξήθηκε τόσο ο χρόνος παραμονής του φούρυλο ανιόντος με το εποξείδιο από δύο σε πέντε ώρες στους – 78 ^oC, όσο και η αναλογία του φούρυλο ανιόντος έναντι του εποξειδίου (**73**:**74**, 3:1, Entry 5).

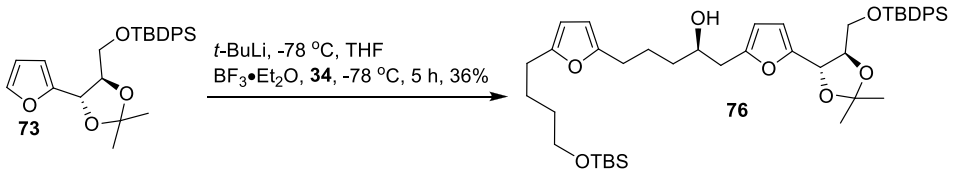


Entry	**73** (eq.)	**74** (eq.)	base (eq., Temp.)	Lewis Acid (eq.)	time,[a] temp.	**75**
1	1	1	*n*-BuLi (1, 0 °C)	-	12h, rt	0%, recovered **73**
2	5	1	*n*-BuLi (4.8, 0 °C)	-	12h, rt	0%, recovered **73**
3	1	1	*n*-BuLi (1, 0 °C)	$AlEt_2Cl$ (1)	12h, rt	0%, recovered **73**
4	2.1	1	*t*-BuLi (2.0, -78 °C)	$BF_3•Et_2O$ (2.1)	2h, -78 °C	17%
5	3.1	1	*t*-BuLi (3.0, -78 °C)	$BF_3•Et_2O$ (3.0)	5h, -78 °C	89%

a: reaction time after the addition of the epoxide

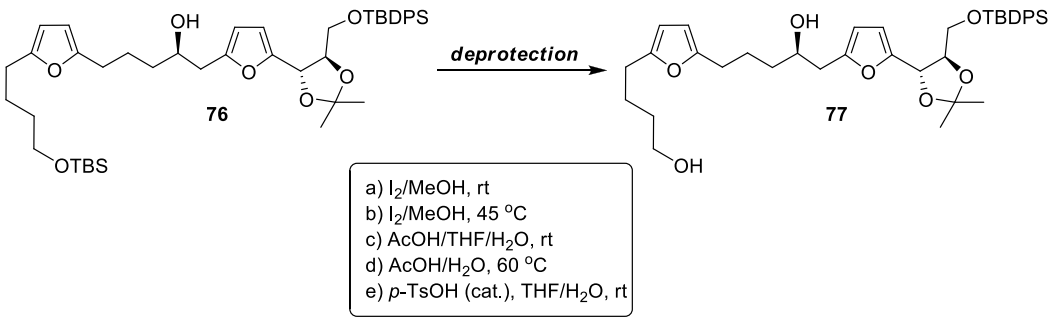
Πίνακας 1.2. Συνθήκες διάνοιξης του εποξειδίου **74** από το φουράνιο **73**

Εφαρμόζοντας τις παραπάνω συνθήκες στη διάνοιξη του εποξειδίου **34** από το ανιόν του φουρανίου **73** κατέστη δυνατή, προς μεγάλη μας ικανοποίηση, η διάνοιξη του, αν και σε μέτρια απόδοση (Σχήμα 1.25). Το αποτέλεσμα αυτό αποτέλεσε ένα ακόμη σημαντικό βήμα στην εύρεση μιας εύκολης και αποδοτικής μεθόδου σύνθεσης τετρολών του τύπου **27**.



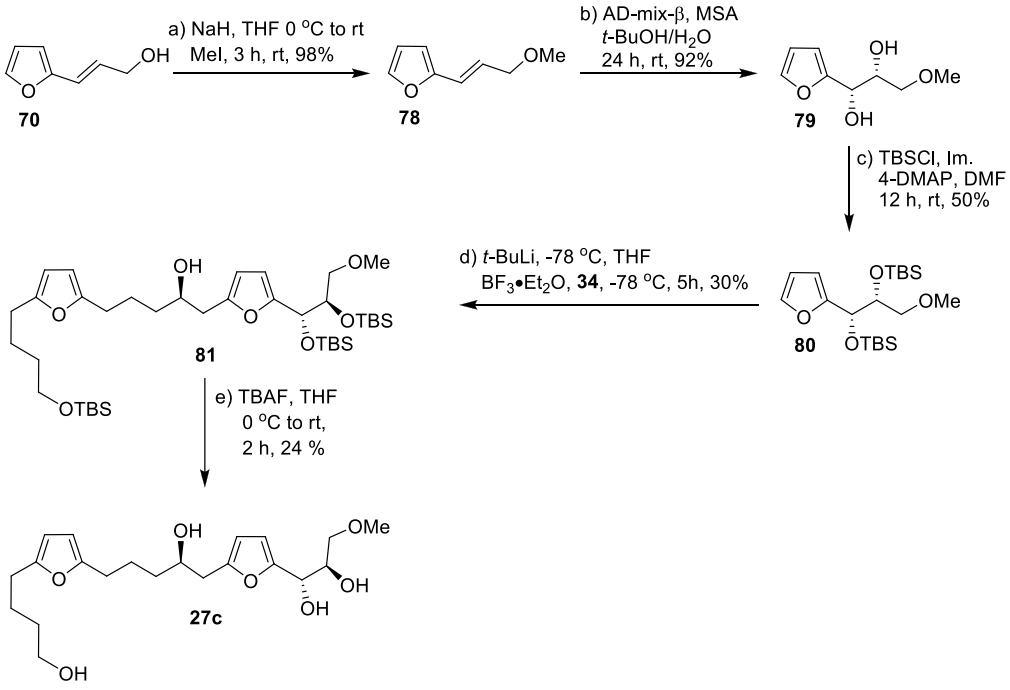
Σχήμα 1.25. Διάνοιξη του εποξειδίου **34** από το φουράνιο **73**

Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μια σειρά από πειραματικές μεθόδους για την ταυτόχρονη αποπροστασία της προστατευμένης ως ακετονίδιο διόλης καθώς και της TBS ομάδας στο **76** (Σχήμα 1.26). Ωστόσο, σε καμία από τις δοκιμές που έγιναν δεν επετεύχθη η απομάκρυνση του ακετονιδίου.



Σχήμα 1.26. Δοκιμές απομάκρυνσης του ακετονιδίου και της TBS ομάδας στο **76**.

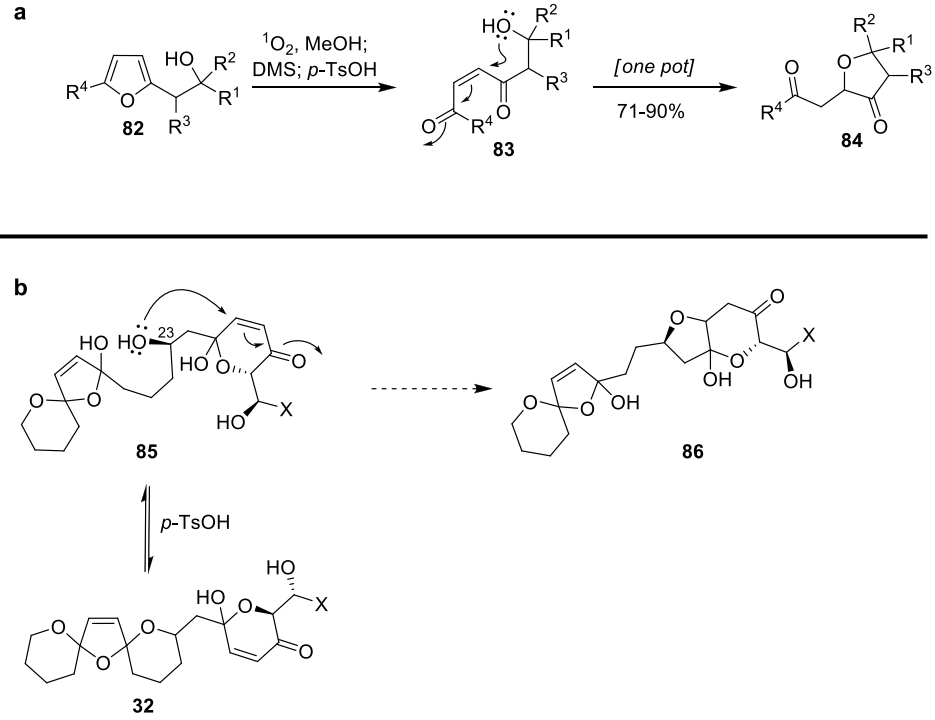
Ως εναλλακτική λύση, αποφεύχθηκε η χρήση του ακετονιδίου ως προστατευτικής ομάδας και συντέθηκε το υπόστρωμα **80**. Η σύνθεση του **80** ξεκινά με προστασία της αλλυλικής αλκοόλης **70** (βλέπε Σχήμα 1.24 για τη σύνθεση της) και εν συνεχεία ασύμμετρη διϋδροξυλίωση Sharpless και προστασία της παραγόμενης 1,2-διόλης **79** με TBSCl (Σχήμα 1.27). Ακολούθησε διάνοιξη του εποξειδίου **34** από το ανιόν του φουρανίου **80** και τέλος με ολική αποπροστασία των σίλυλο ομάδων λήφθηκε το παράγωγο **27c**.



Σχήμα 1.27. Σύνθεση της τετρόλης **27c**

Στο σημείο αυτό δοκιμάστηκε η φωτοξείδωση της τετρόλης **27c**. Ωστόσο, το φάσμα πρωτονίου NMR που λήφθηκε μετά την κατεργασία του μείγματος με DMS και εν συνεχεία με *p*-TsOH μας έδειξε την παρουσία πολλών αδιευκρίνιστων κορυφών καθώς και την απουσία πολλών χαρακτηριστικών κορυφών. Συγκεκριμένα, μετά την κατεργασία με *p*-TsOH συχνά διαπιστώθηκε η απουσία της χαρακτηριστικής α,β-συζυγιακής ενόνης που αναμένεται στον πυρανικό δακτύλιο του BCDEF συστήματος. Το αποτέλεσμα αυτό μας έβαλε σε υποψίες καθώς στο εργαστήριο μας έχει μελετηθεί στο παρελθόν η σύνθεση 3-κετο-τετραϋδροφουρανίων από β-υδροξυαλκυλο φουράνια (**a**, Σχήμα 1.28).[31] Συγκεκριμένα, η φωτοξείδωση β-υδροξυαλκυλο φουρανίων του τύπου **82** οδηγεί στο σχηματισμό της ενδιάμεσης 1,4-ενεδιόνης **83** η οποία μπορεί εύκολα να υποστεί μια αντίδραση 1,4-προσθήκης από το β-υδροξύλιο του αρχικού φουρανίου αποδίδοντας έτσι το 3-κετο-τετραϋδροφουράνιο **84**. Παρατηρώντας λοιπόν κανείς τη πυρανόνη στο υπόστρωμα **85** η

οποία είναι πολύ πιθανό να σχηματιστεί κατά τη πορεία των διαδοχικών αντιδράσεων που περιγράφονται στο σενάριο του Σχήματος 1.15 διαπιστώνεται η δυνατότητα του δευτεροταγούς υδροξυλίου στον C_{23} να πραγματοποιήσει μια αντίδραση 1,4-προσθήκης στη συζυγιακή ενόνη του πιθανού ενδιαμέσου **85** (**b**, Σχήμα 1.28). Αυτή είναι μια πιθανή εξήγηση της απουσίας της α,β-ακόρεστης κετόνης στο περίπλοκο μίγμα των τελικών προϊόντων.



Σχήμα 1.28. Αντίδραση 1,4-προσθήκης του β-υδροξυλίου του αρχικού φουρανίου.

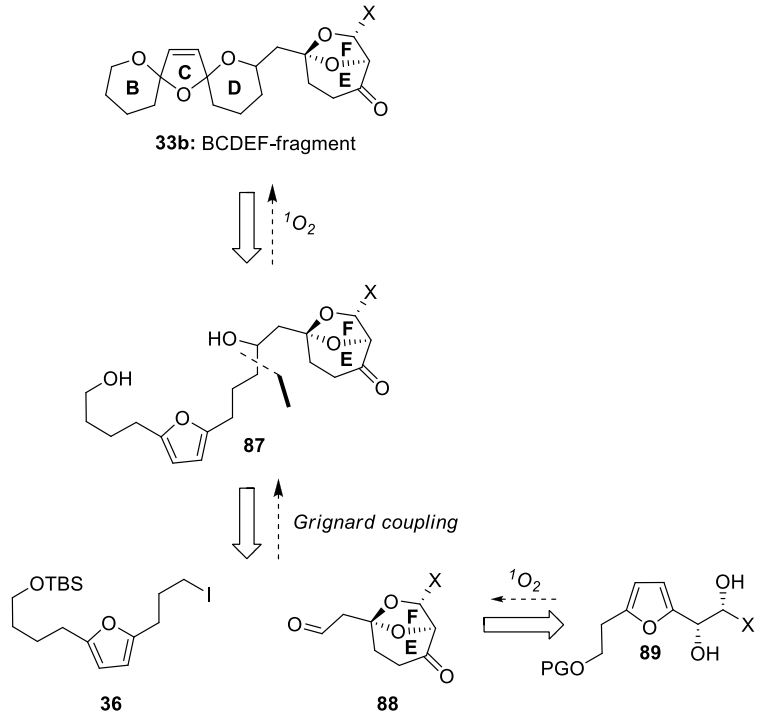
Κατά το σχεδιασμό της αντίδρασης φωτοξείδωσης που προτείνεται στην αρχή του κεφαλαίου αναμένεται πως κατά την τελική προσθήκη οξέος (**30→33a**, Σχήμα 1.15) θα υπερίσχυε κινητικά η αντίδραση κεταλοποίησης και έτσι θα "κλείδωνε" το υδροξύλιο του C_{23} στο [6,5,6]-δισπειροκεταλικό σύστημα. Ωστόσο, κάτι τέτοιο από ότι φαίνεται δεν συνέβη και μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό είναι πως το BCD-δισπειροκεταλικό σύστημα κάτω από όξινες συνθήκες μπορεί να βρεθεί σε ισορροπία με την ανοιχτή του μορφή η οποία θα μπορούσε να δώσει στη συνέχεια μια μη-αντιστρεπτή αντίδραση 1,4-προσθήκης (**85→86**, Σχήμα 1.28b).

Συμπερασματικά, μέσα στις τρεις τελευταίες παραγράφους του κεφαλαίου 1, περιγράφηκαν οι δυσκολίες και τα προβλήματα σύνθεσης μιας τετρόλης του τύπου **27** και πώς αυτά αντιμετωπίστηκαν σε ένα μικρό ή μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, μέσα από τις δοκιμές φωτοξείδωσης διαφόρων τετρολών διαπιστώθηκε το ενδεχόμενο να είναι αδύνατη η σύνθεση του BCDEF συστήματος, μέσω της προτεινόμενης, πολύ εντυπωσιακής, από χημικής

απόψεως, σειράς διαδοχικών αντιδράσεων του Σχήματος 1.15. Έτσι λοιπόν, όπως περιγράφεται και στην επόμενη παράγραφο, σχεδιάστηκε μια νέα συνθετική προσέγγιση για το πεντακυκλικό BCDEF σύστημα των pinnatoxins και pteriatoxins.

1.3.4. Προσέγγιση του BCDEF συστήματος μέσω σταδιακής σύνθεσης των BCD- και EF-δομικών μονάδων. Σύνθεση του EF-δικυκλικού συστήματος

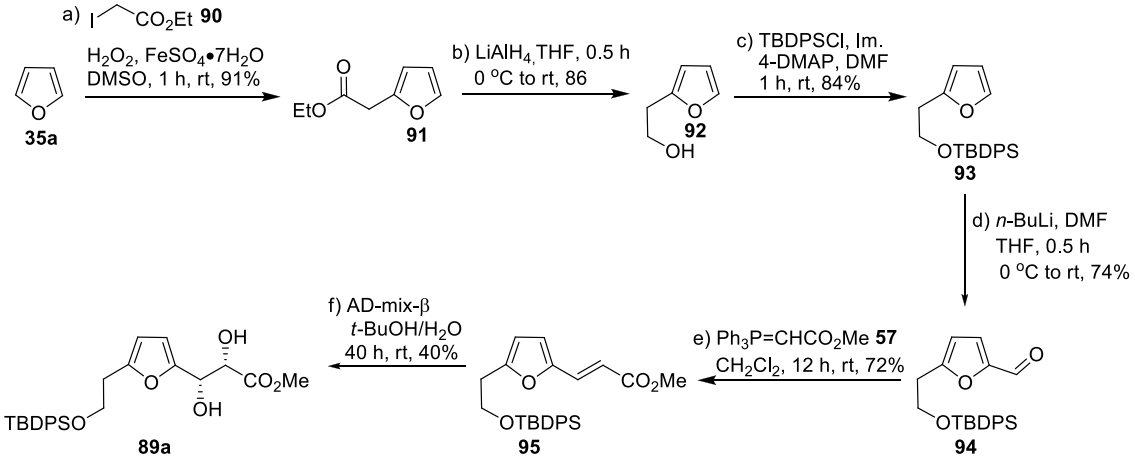
Όπως προαναφέρθηκε η προτεινόμενη σύνθεση του Σχήματος 1.15 εμφάνισε πολλές δυσκολίες στη πραγματοποίηση της γεγονός που μας οδήγησε στο σχεδιασμό μιας πιο σταδιακής προσέγγισης του BCDEF συστήματος. Συγκεκριμένα προτείνεται αρχικά η σύνθεση του EF-δικυκλικού σκελετού **88** από φωτοξείδωση του φουρανίου **89** και εν συνεχεία η σύζευξη του με το φουράνιο **36** με σκοπό την τελική φωτοξείδωση του φουρανίου **87** που αναμένεται να δώσει το επιθυμητό πεντακυκλικό σύστημα (Σχήμα 1.29).



Σχήμα 1.29. Ρετροσυνθετική προσεγγιση του BCDEF συστήματος μέσω σταδιακής σύνθεσης των EF- και BCD- δομικών μονάδων

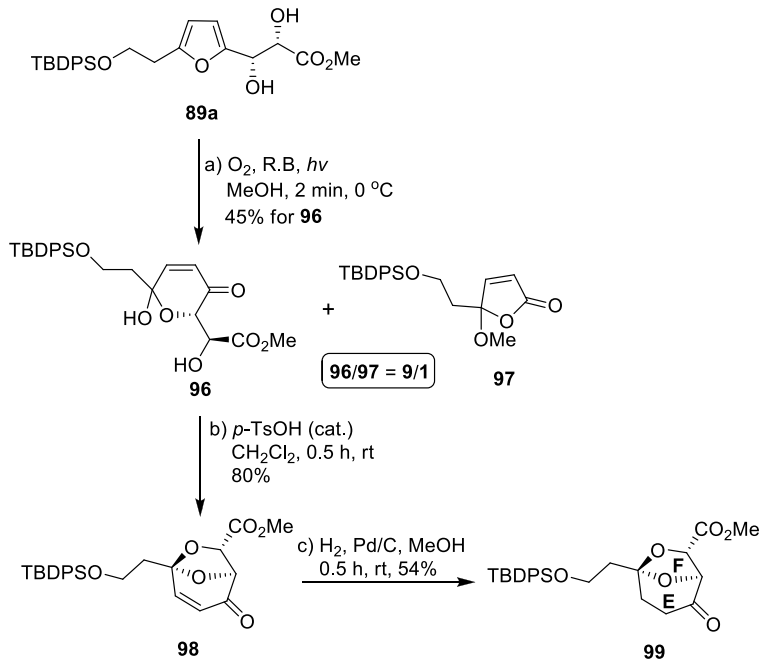
Μια σημαντική λεπτομέρεια στην συνθετική αυτή προσέγγιση είναι η απουσία του διπλού δεσμού στο EF-σύστημα, όπως είναι και στο φυσικό προϊόν (Σχήμα 1.7). Με τον τρόπο αυτό αναμένεται να αποτραπεί η πιθανολογούμενη αντίδραση 1,4-προσθήκης που περιγράφεται στο Σχήμα 1.28.

Αρχικά λοιπόν συντέθηκε το φουράνιο **89a** (PG=TBDPS, X=CO_2Me). Για τη σύνθεση του χρησιμοποιήθηκε αντίδραση σύζευξης ριζών Baciocchi,[32] μεταξύ του φουρανίου και του ιωδο-οξικού αιθυλεστέρα (**90**, Σχήμα 1.30). Στη συνέχεια, αναγωγή προς την αλκοόλη **92** και προστασία με TBDPSCl έδωσε το παράγωγο **93**. Ακολούθησε *ortho*-φορμυλίωση προς την αλδεΰδη **94** και αντίδραση Wittig με το σταθεροποιημένο υλίδιο **57** για το σχηματισμό του συζυγιακού εστέρα **95.** Τέλος, μέσω ασύμμετρης διϋδροξυλίωσης Sharpless λήφθηκε η διόλη **89a**.

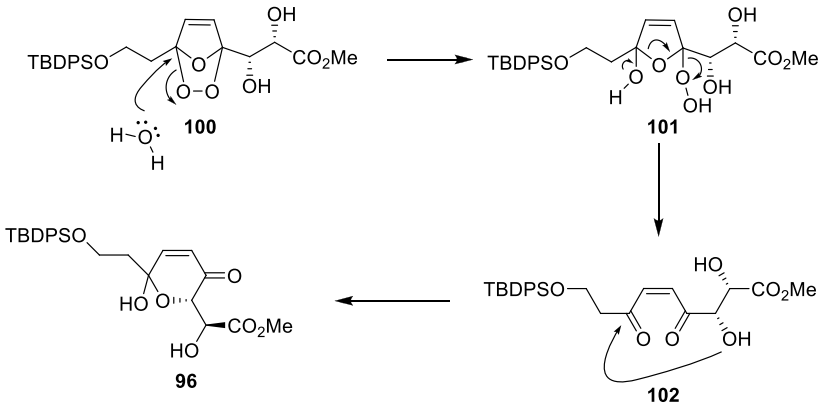


Σχήμα 1.30. Σύνθεση της διόλης **89a**

Στη συνέχεια φωτοξείδωση της διόλης **89a** απέδωσε την πυρανόνη **96** χωρίς την χρήση αναγωγικού μέσου (π.χ. DMS) και σε πολύ καλή αναλογία σε σχέση με το προϊόν διάσπασης **97**, ο σχηματισμός του οποίου εξηγήθηκε στην παράγραφο 1.3.3 (Σχήμα 1.22). Μια πιθανή εξήγηση της άμεσης λήψης του προϊόντος **96** χωρίς τη χρήση αναγωγικού μέσου είναι η υψηλή περιεκτικότητα σε νερό της μεθανόλης που χρησιμοποιήθηκε στην αντίδραση με αποτέλεσμα το ενδιάμεσο ενδοπεροξείδιο **100** που σχηματίζεται κατά την φωτοξείδωση να διανοίγεται από το μόριο του νερού (Σχήμα 1.32). Αυτό θα είχε ως συνέπεια την αυτόματη αποβολή της υπερόξυ ομάδας του **101** μέσω της διαδικασίας που περιγράφεται στο Σχήμα 1.32, το σχηματισμό της ενεδιόνης **102** και τελικά τη παραλαβή της πυρανόνης **96**. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης για τον καθαρισμό της πυρανόνης **96** από το μίγμα της αντίδρασης και κατεργασία με καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH που οδήγησε στη σύνθεση του επιθυμητού δικυκλικού παραγώγου **98**. Τέλος καταλυτική υδρογόνωση απέδωσε το EF-δικυκλικο σύστημα **99** των PnTXs και PtTXs.



Σχήμα 1.31. Σύνθεση του EF-δικυκλικού συστήματος **99**



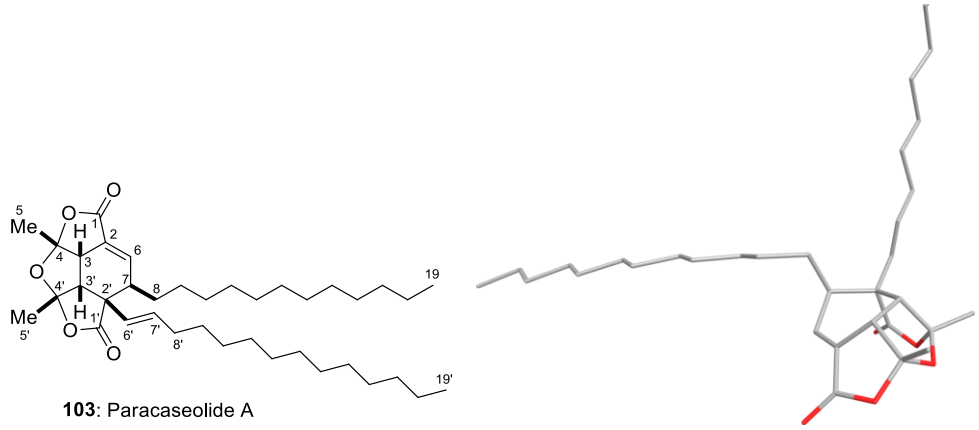
Σχήμα 1.32. Πιθανή εξήγηση του άμεσου σχηματισμού του **96** χωρίς τη χρήση αναγωγικού μέσου

Η έρευνα πάνω στη σύνθεση του BCDEF πεντακυκλικου συστήματος έχει προχωρήσει στο σημείο αυτό. Η πλήρης εφαρμογή της προτεινόμενης σύνθεσης του Σχήματος 1.29 είναι στα μελλοντικά σχέδια του εργαστηρίου.

Κεφάλαιο 2. Πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος paracaseolide A

2.1. Εισαγωγή

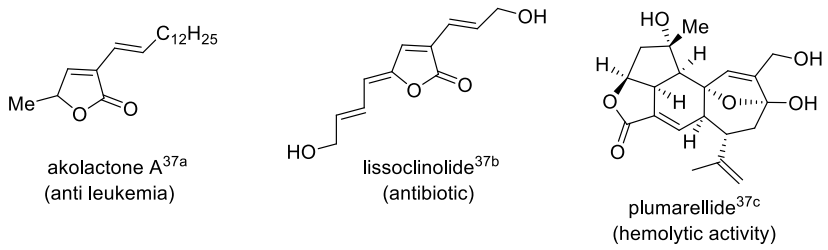
Τα μαγκρόβια φυτά, τα οποία βρίσκονται στις μισές και πλέον ακρογιαλιές του κόσμου, αποτελούν ένα είδος δέντρων ή θάμνων τα οποία φύονται γενικότερα στην ενδοπαλιρροϊκή περιοχή μεταξύ ξηράς και θάλασσας όπου υπάρχει ανάμιξη θαλασσινού με γλυκό νερό. Αν και το νερό εκεί είναι πολύ πιο αλμυρό απ' ότι μπορούν να αντέξουν τα περισσότερα φυτά, τα μαγκρόβια επιβιώνουν υπό αυτές τις συνθήκες με ευκολία. Τα μακγρόβια φυτά που ανήκουν στο γένος *Sonneratia* είναι ευρέως διαδεδομένα στα παράλια και στις ακτές της ανατολικής Αφρικής, της Ινδο-Μαλαισίας, της Αυστραλίας, της Νέας Γουινέας, και των νησιών του δυτικού Ειρηνικού ωκεανού. Υπάρχουν έξι είδη *Sonneratia* διαδεδομένα στη Κίνα.[33] Μεταξύ αυτών, το *Sonneratia Paracaseolaris* αποτελεί ένα ενδημικό μαγκρόβιο είδος που έχει βρεθεί στη Κίνα.[34] Το 2011, η ερευνητική ομάδα του Guo στα πλαίσια έρευνας πάνω στην εύρεση βιολογικά δραστικών ουσιών σε κινέζικα μαγκρόβια[35] φυτά, απομόνωσε από τον φλοιώδη βλαστό του *Sonneratia Paracaseolaris* ένα δευτερογενή μεταβολίτη τον οποίο και ονόμασαν paracaseolide A (**103**, Σχήμα 2.1).[36] Πρόκειται για ένα ιδιαίτερα ασυνήθιστο διμερές α-αλκυλοβουτενολίδιο. Χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές διευκρίνησης δομής διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενός τετρακινανικού διλακτονικού σκελετού ο οποίος φέρει δύο γειτονικές άλκυλο γραμμικές αλυσίδες στην *exo*- πλευρά της τύπου "σπηλιάς" δομής του.



103: Paracaseolide A

Σχήμα 2.1. Το φυσικό προϊόν paracaseolide A

Τα α-υποκατεστημένα βουτενολίδια συναντώνται συχνά στη φύση είτε σαν ξεχωριστές οντότητες είτε σαν τμήματα πολύπλοκων φυσικών προϊόντων, και επιδεικνύουν ένα εύρος από ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες. Παραδείγματα τέτοιων ενώσεων αποτελούν τα φυσικά προϊόντα akolactone A,[37a] lissoclinolide,[37b] και plumarellide.[37c]



Σχήμα 2.2. Παραδείγματα βιολογικά δραστικών φυσικών προϊόντων που περιέχουν α-υποκατεστημένα βουτενολίδια

Το paracaseolide A (**103**), έδειξε ισχυρή παρεμποδιστική δράση έναντι της φωσφατάσης CDC25B με τιμή IC_{50}=6.44 μM.[36] Το CDC25B αποτελεί ένζυμο κλειδί το οποίο απαιτείται για την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Έχει παρατηρηθεί σε διάφορα είδη καρκίνων και έχει σχετιστεί με την επιθετικότητα του όγκου καθώς και με την ελλειπή πρόγνωση.[38] Επίσης το **103** έχει δείξει παρεμποδιστική δράση έναντι της φωσφατάσης PTB1B η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγωγή του σήματος τόσο στο μονοπάτι της ινσουλίνης όσο και της λεπτίνης.[39,40] Μελέτες που έχουν γίνει έδειξαν πώς έλλειψη του PTB1B στα ποντίκια αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς επίσης έγιναν πιο ανθεκτικά σε μια δίαιτα που επιδίωκε την παχυσαρκία.[41,42] Έτσι, η PTB1B αποτελεί έναν πολύ καλό και έγκυρο βιολογικό στόχο για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Ο βασικός στόχος της έρευνας που πραγματοποιείται στο εργαστήριο μας είναι η ανάπτυξη αποδοτικών μεθόδων και συνθετικών οδών που ανταποκρίνονται στις προκλήσεις της σύνθεσης πολυοξυγονομένων μοτίβων φυσικών προϊόντων.[8c,43] Έτσι λοιπόν, η κάθε καινούργια συνθετική πρόκληση προσεγγίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να εφαρμοστούν όσο το δυνατόν περισσότερο τα κριτήρια[44] της "ιδανικής σύνθεσης".[45] Αυτά είναι η οικονομία ατόμων[44a] και σταδίων,[44b] η μείωση της χρήσης αντιδράσεων προστασίας και αποπροστασίας[44c] (και άλλων αντιδράσεων που δεν στοχεύουν στη "δόμηση" του μορίου)[44d,e] καθώς και η συνολική απόδοση της όλης διαδικασίας (π.χ. πόσο γρήγορα αυξάνεται η μοριακή πολυπλοκότητα). Η πρώτη ολική σύνθεση του paracaseolide A που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής[46] και παρουσιάζεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 2.3 είναι πλήρως εναρμονισμένη με τα κριτήρια της "ιδανικής σύνθεσης". Στάδιο κλειδί για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος είναι ένας [4+2] διμερισμός ενός 4-υδρόξυ-βουτενολιδίου.

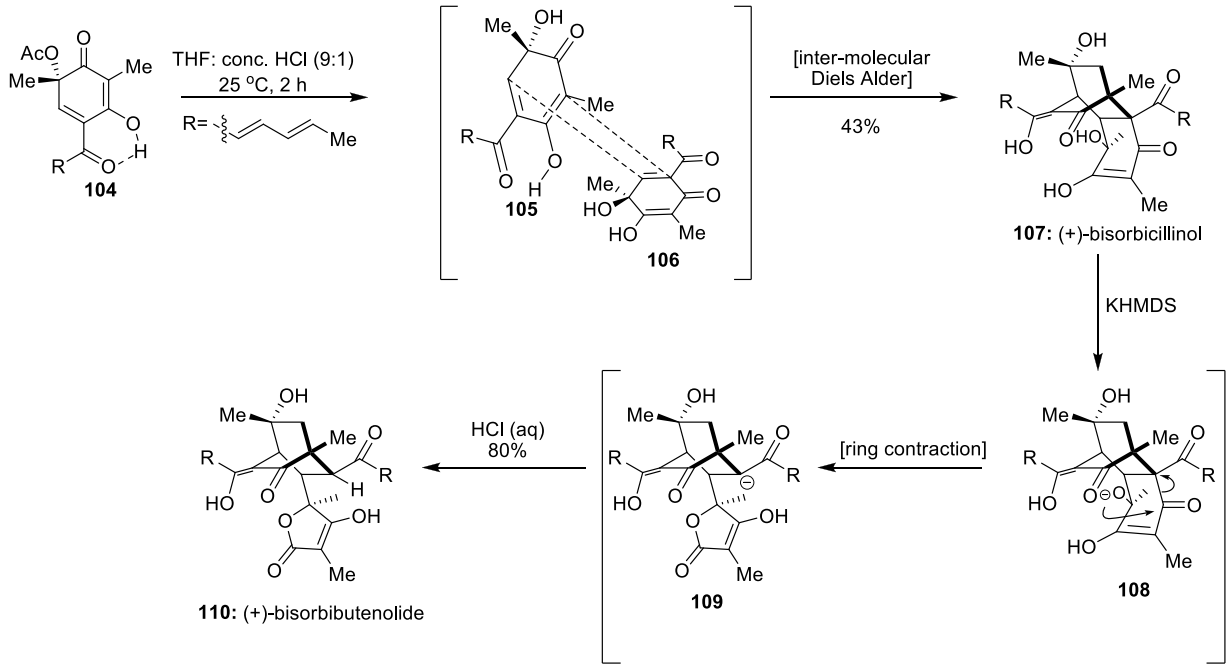
2.2. Η [4+2] αντίδραση-διμερισμού στη βιομιμητική σύνθεση φυσικών προϊόντων

Η αντίδραση Diels-Alder είναι μια [4+2]-κυκλοπροσθήκη ανάμεσα σε ένα συζυγιακό διένο και ένα υποκατεστημένο αλκένιο, γνωστό ως διενόφιλο, μέσω της οποίας συντίθενται κυκλοεξενικά συστήματα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1928[47] από τον καθηγητή Otto Diels και τον φοιτητή του, Kurt Alder και για την συγκεκριμένη δουλεία βραβεύτηκαν το 1950 με το βραβείο Nobel. Από το 1928 και μετά πολλές νέες ενώσεις έχουν συντεθεί κάνοντας χρήση της αντίδρασης Diels-Alder (DA) καθιστώντας έτσι τη συγκεκριμένη αντίδραση ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στα χέρια των συνθετικών χημικών. Ειδικότερα, στη σύνθεση πολυκυκλικών φυσικών προϊόντων δίνεται μια απαράμιλλη δυνατότητα για τοποεκλεκτική και στερεοεκλεκτική εισαγωγή μέχρι και τεσσάρων στερεογονικών κέντρων.[48]

Αν και οι συνθετικοί χημικοί χρησιμοποιούν ευρέως την αντίδραση DA στη σύνθεση φυσικών προϊόντων,[48] αποτελεί ερώτημα αν η φύση συμπεριλαμβάνει στα συνθετικά της εργαλεία την συγκεκριμένη αντίδραση για την σύνθεση πολύπλοκων μοριακών δομών. Η παρουσία, ή όχι, ενζύμων κατάλληλων να δράσουν ως καταλύτες της αντίδρασης DA (Diels Alderases) σε διάφορες βιοσυνθετικές πορείες,[49] αποτελεί ένα νέο θέμα έρευνας και συζήτησης.[50,51] Ορισμένα αξιοσημείωτα παραδείγματα φυσικών προϊόντων για τη βιοσύνθεση των οποίων προτείνεται μια [4+2] αντίδραση-διμερισμού αποτελούν η οικογένεια των φυσικών προϊόντων bisorbicillinoids,[52] και η (+)-Aguaticol.[53]

Το δωδεκακετίδιο (+)-bisorbicillinol (**107**, Σχήμα 2.3) αποτελεί μέλος της οικογένειας φυσικών προϊόντων bisorbicillinoids τα οποία επιδεικνύουν αντιοξειδωτική δράση.[54] Προσεκτική μελέτη αυτής της ομάδας φυσικών προϊόντων από τις ερευνητικές ομάδες του Abe[54b] και του Νικολάου[55,56] έχει οδηγήσει σε διάφορες υποθέσεις σχετικά με τη βιοσυνθετική προέλευση των ενώσεων αυτών. Και στις δύο περιπτώσεις εμπλέκεται ένα δραστικό κινολικό ενδιάμεσο (τα ταυτομερή **105** και **106**), προστατευμένα με την οξική ομάδα στο **104** το οποίο και αποτελεί την βασική δομική μονάδα για τη βιοσύνθεση όλων των ενώσεων της οικογένειας αυτής. Το 1999 η ομάδα του Νικολάου κατάφερε να εφαρμόσει πειραματικά τη βιοσυνθετική αυτή υπόθεση καθώς κατεργασία του **104** με διάλυμα βάσης ή ακόμα καλύτερα, με πυκνό HCl σε THF, οδήγησε στο προϊόν Diels-Alder (**107**, (+)-bisorbicillinol) με 43% απόδοση και με απόλυτο έλεγχο της τοπο- και διαστερεοεκλεκτικότητας.[55,56] Η παρατηρούμενη εκλεκτικότητα αποδόθηκε στην αναμενόμενη *endo*-εκλεκτικότητα της αντίδρασης. Χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία NMR

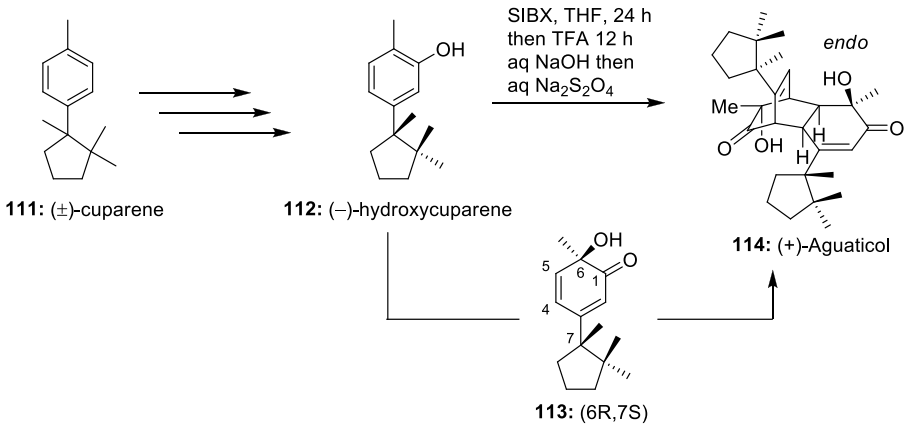
επιβεβαιώθηκε η πορεία της αντίδρασης η οποία περιλαμβάνει την υδρόλυση της ακέτυλο ομάδας και το σχηματισμό του διενίου **105** και του διενόφιλου **106** τα οποία βρίσκονται σε ταχύτατη ισορροπία μεταξύ τους. Τα δύο αυτά μονομερή ενώνονται στη συνέχεια μέσω της αντίδρασης Diels-Alder προς σχηματισμό του φυσικού προιόντος (+)-bisorbicillinol (**107**) με ταυτόχρονο σχηματισμό τεσσάρων στερεογονικών κέντρων, δυο εκ' των οποίων είναι τεταρτοταγή. Στη συνέχεια, κατεργασία του **107** με KHMDS σε θερμοκρασία δωματίου και τέλος οξύνιση της αντίδρασης οδήγησε στη σύνθεση του (+)-bisorbibutenolide (**110**) σε 80% απόδοση, μέσω του μηχανισμού που περιγράφεται στο Σχήμα 2.3. Αξίζει να τονιστεί επίσης πως μετά τη σύνθεση των φυσικών αυτών προϊόντων, ακολούθησε από την ερευνητική ομάδα του Abe η πολύ προσεκτική απομόνωση του προτεινόμενου κινολικού ενδιαμέσου από φυσικές πηγές, επιβεβαιώνοντας έτσι τη βιοσυνθετική υπόθεση.[57]



Σχήμα 2.3. Βιομιμητική ολική σύνθεση της (+)-bisorbicillinol και του (+)-bisorbibutenolide μέσω μιας [4+2] αντίδρασης διμερισμού από την ομάδα του Νικολάου.[55,56]

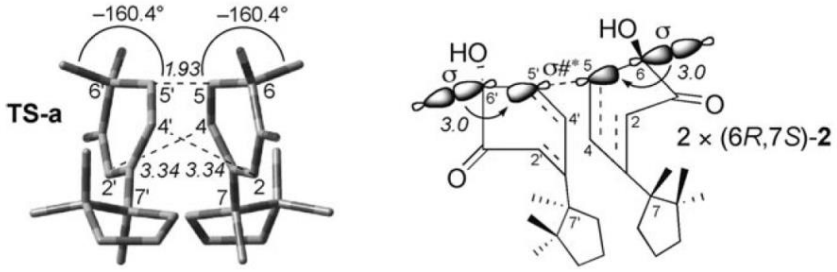
Αξίζει επίσης να σχολιαστεί η σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-Aguaticol (**114**, Σχήμα 2.4) καθώς πέρα από την πιθανή συμμετοχή της αντίδρασης Diels-Alder στην πορεία βιοσύνθεσης του, είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακή η εκλεκτικότητα της αντίδρασης και οι παράγοντες που την προκαλούν. Το (+)-Aguaticol αποτελεί ένα τερπένιο το οποίο απομονώθηκε από το φυτό *Veronica anagallis-aquatica* και χρησιμοποιείται στη κινέζικη ιατρική.[53] Στη σύνθεση του φυσικού αυτού προϊόντος, η οποία πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Quideau, χρησιμοποιήθηκε μια [4+2] αντίδραση διμερισμού της ορθοκινόλης **113**

η οποία προήλθε από την φυσική ένωση (-)-hydroxycuparene (-)-**112** μέσω μιας διαδικασίας υδροξυλίωσης-αντιαρωματικοποίησης.[58]



Σχήμα 2.4. Σύνθεση της (+)-Aguaticol από την ομάδα του Quideau

Πέρα από το γεγονός πως το (+)-Aguaticol αποτελεί το *endo*-προϊόν της αντίδρασης Diels Alder είναι επίσης εντυπωσιακή η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης καθώς η ορθοκινόλη που δρα ως διενόφιλο αντιδρά με τον Δ-4,5 δεσμό. Επίσης, οι δύο ορθοκινόλες προσεγγίζουν η μία την άλλη με τις υδρόξυ ομάδες τους να προσανατολίζονται η μία απέναντι από την άλλη. Έπειτα από υπολογιστικές μελέτες όλων των πιθανών μεταβατικών καταστάσεων της αντίδρασης [4+2] διμερισμού οι ερευνητές κατέληξαν πως όλες οι μεταβατικές καταστάσεις έχουν παρόμοια ενέργεια και είναι ασύγχρονες καθώς προηγείται ο σχηματισμός του δεσμού ανάμεσα στον C5-C5'. Ακόμη πιο εντυπωσιακό ωστόσο είναι το γεγονός πως η μεταβατική κατάσταση που οδηγεί στο φυσικό διμερές **114** έχει ένα C_2 άξονα συμμετρίας με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η διαφοροποίηση του διενίου από το διενόφιλο (Σχήμα 2.5).[59]



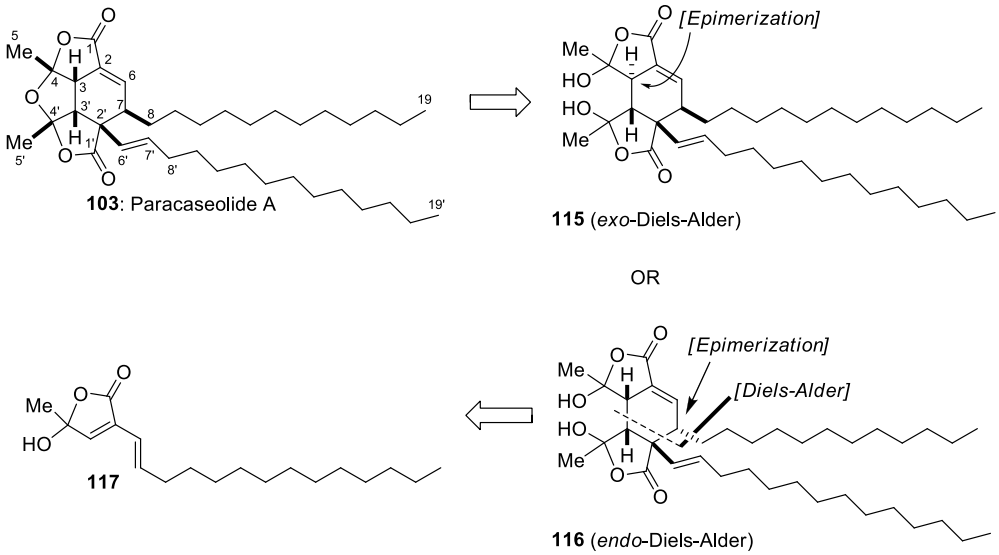
Σχήμα 2.5. Η δομή της μεταβατικής κατάστασης που οδηγεί στο σχηματισμό του (+)-Aguaticol και σχηματική απεικόνιση των Cieplak-Fallis αλληλεπιδράσεων[58]

Επίσης παρατηρήθηκε πως σε όλες τις μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν στα παρατηρούμενα διμερή, ο διπλός δεσμός Δ-4,5 της μία ορθοκινόλης ακολουθεί μια αντι-διαμόρφωση σε σχέση με τον σ(C-C) δεσμό του μεθυλίου του αλλυλικού C_6 της άλλης

ορθοκινόλης. Η διαμόρφωση αυτή σταθεροποιείται μέσω της υπερσυζυγίας Cieplak η οποία πρωτοαναφέρθηκε από τους Macaulay και Fallis,[60] καθώς το τροχιακό του σ (C_6-Me) δεσμού είναι κατάλληλα ευθυγραμμισμένο με το $\sigma^{\#*}$ τροχιακό του νεοσχηματιζόμενου C_5-$C_{5'}$ δεσμού όπως φαίνεται και στην **TS-a** (Σχήμα 2.5). Οι σχετικές δίεδρες γωνίες ανάμεσα στους C_{Me}-C_6-C_5-$C_{5'}$ αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την ιδανική αντιομοεπίπεδη γεωμετρία που πρέπει να λάβουν τα άτομα ώστε να σταθεροποιηθεί το σύστημα λόγω υπερσυζυγίας. Μετά από επιπλέον μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο βασικός παράγοντας στον οποίο οφείλεται η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης είναι μια διπλή "Cieplak-Fallis" υπερσυζυγία. Επίσης δίνεται έμφαση στο γεγονός πως η σύνθεση της (+)-Aguaticol (**114**) αποτελεί το πρώτο παράδειγμα σύνθεσης φυσικού προϊόντος που έχει ως βάση τα θεωρητικά μοντέλα διπερικυκλικών αντιδράσεων, το οποίο στη προκειμένη περίπτωση φαίνεται στη C_2-συμμετρική **TSa** (Σχήμα 2.5).[58]

2.3. Αποτελέσματα-συζήτηση

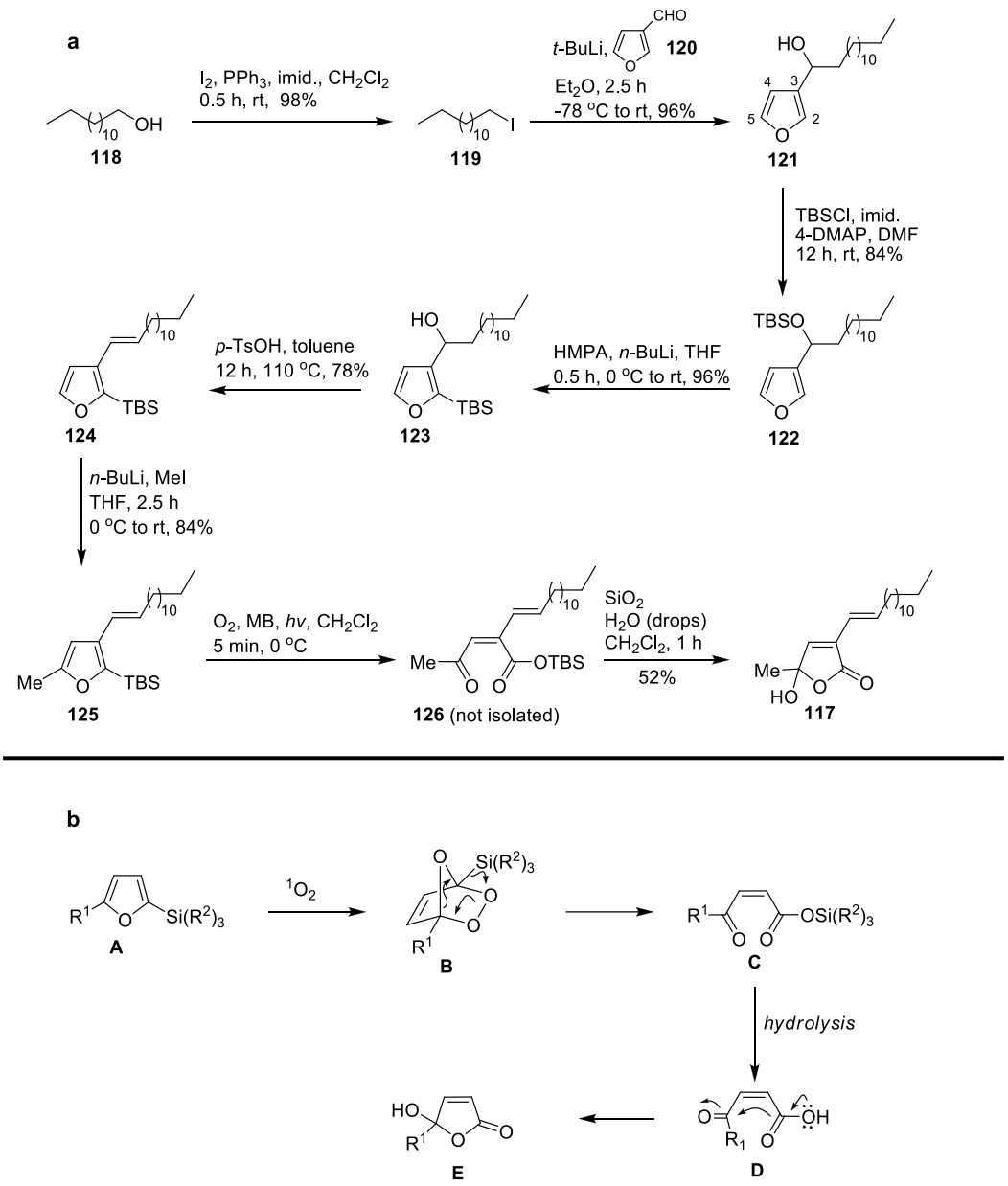
Στην εργασία απομόνωσης[36] του paracaseolide A (**103**) προτείνεται μια [4+2] αντίδραση διμερισμού του α-αλκενυλο-γ-υδροξυβουτενολιδίου **117** ως στάδιο κλειδί της βιοσυνθετικής πορείας (Σχήμα 2.6). Κοιτώντας πιο προσεκτικά τη δομή του **103**, παρατηρεί κανείς πως μια σύγχρονη *endo*-Diels-Alder[47] του διενίου **117** αναμένεται να δώσει το C_7 διαστερεομερές **116** του φυσικού προϊόντος (Σχήμα 2.6). Από την άλλη μεριά μια σύγχρονη *exo*-Diels-Alder αναμένεται να δώσει το C_3 διαστερεομερές **115**.



Σχήμα 2.6. Ρετροσυνθετική ανάλυση

Αν και το ενδεχόμενο μιας σταδιακής Diels Alder αντίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί, θεωρήθηκε πιθανότερο να πραγματοποιείται μια σύγχρονη αντίδραση Diels Alder την οποία ακολουθεί είτε ένας επιμερισμός του C_7 του αρχικά σχηματιζόμενου διαστερεομερούς **116**, είτε ένας επιμερισμός του C_3 του αρχικά σχηματιζόμενου διαστερεομερούς **115**. Ο επιμερισμός που προτείνεται αναμένεται να ευνοείται θερμοδυναμικά καθώς επανατοποθετεί την μακριά γραμμική άλκυλο αλυσίδα του C_7, από την εσωτερική πλευρά (concave) της κοιλότητας στην εξωτερική (convex). Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη, η σύνθεση του paracaseolide A **103** σχεδιάστηκε με βάση την προτεινόμενη βιοσυνθετική πορεία, έχοντας ως στάδιο κλειδί μια βιομιμητική [4+2] αντίδραση διμερισμού του α-αλκενυλο-γ-υδροξυβουτενολιδίου **117**. Οι αντιδράσεις διμερισμού Diels Alder για την σύνθεση πολύπλοκων μοριακών δομών έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως[61] και ορισμένα παραδείγματα έχουν ήδη αναφερθεί στην παράγραφο 2.2. Το βουτενολίδιο **117** αναμένεται να προέλθει από μια αντίδραση φωτοξείδωσης ενός κατάλληλα υποκατεστημένου φουρανίου.

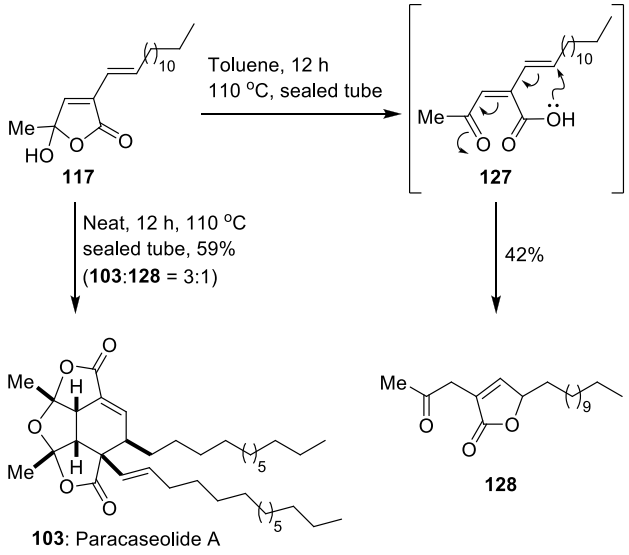
Για να μελετηθούν τα παραπάνω συντέθηκε το απαιτούμενο για φωτοξείδωση φουράνιο **125** μέσω της συνθετικής πορείας που περιγράφεται στο Σχήμα 2.7a. Ανταλλαγή λιθίου-ιωδίου στο ιωδίδιο **119** και εν συνεχεία προσθήκη στη 3-φουραλδεΰδη (**120**) απέδωσε τη φουρανόλη **121.** Η υδρόξυ ομάδα που προέκυψε εξυπηρετεί έναν επιπλέον σκοπό καθώς επιτρέπει την τοποεκλεκτική σιλυλίωση της 2-θέσης του φουρανίου έναντι της λιγότερο παρεμποδισμένης 5-θέσης (**121→123**). Πιο αναλυτικά, το TBS- προστατευμένο φουράνιο **122** υποβλήθηκε σε μια [1,4] O→C μεταφορά πυριτίου[62] αποδίδοντας έτσι το φουρανικό παράγωγο **123** (Σχήμα 2.7). Μετά από όξινη αφυδάτωση της αλκοόλης **123** με *p*-TsOH ακολούθησε μεθυλίωση της 5-θέσης του φουρανίου **124** με MeI αποδίδοντας έτσι το φουράνιο **125**. Η παρουσία της TBS ομάδας στη 2-θέση του φουρανίου εγγυάται τόσο την τοποεκλεκτική μεθυλίωση στη 5-θεση του φουρανίου οσο και την τοποεκλεκτικότητα της φωτοξείδωσης,[63] ώστε να αποδώσει αποκλειστικά το απαιτούμενο α-υποκατεστημένο γ-υδροξυβουτενολίδιο **117**. Στο Σχήμα 2.7b φαίνεται ο μηχανισμός[63a] μέσω του οποίου η σίλυλο ομάδα κατευθύνει το σχηματισμό του ενδιάμεσου σιλυλεστέρα **C** ο όποιος στη συνέχεια υδρολύεται αποδίδοντας το γ-υδροξυβουτενολίδιο **E**. Σε αντίθεση με το ξεκάθαρο και επιθυμητό αποτέλεσμα που λήφθηκε, είναι γνωστό πως τα γ-υδροξυβουτενολίδια που προέρχονται από φωτοξείδωση 3-αλκυλο φουρανίων λαμβάνονται ως μίγμα α- και β-άλκυλο ισομερών[64a-c] ή αποκλειστικά ως β-τοποϊσομερή όταν χρησιμοποιείται η βάση Huning ως πρόσθετο.[63c-j] Με αυτόν τον τρόπο, μέσω μιας σύντομης και αποδοτικής συνθετικής πορείας συντέθηκε το α-αλκένυλο-γ-υδροξυβουτενολίδιο **117**.



Σχήμα 2.7. Σύνθεση του α-αλκένυλο-γ-υδροξυβουτενολιδίου **117**

Έχοντας πια διαθέσιμο το μονομερές **117**, έμενε να μελετηθεί η προτεινόμενη και φιλόδοξη διαδοχική σειρά αντιδράσεων που περιελάμβανε την βιομιμητική [4+2] αντίδραση διμερισμού στη συνέχεια επιμερισμό και τέλος κεταλοποίηση με απώτερο στόχο την σύνθεση του paracaseolide A. Τα αρχικά αποτελέσματα δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά καθώς θέρμανση του **117** στους 110 °C σε διαλύτη τολουόλιο και σε αυτόκλειστο δοχείο για 12 ώρες οδήγησε στο σχηματισμό του α,γ-διϋποκατεστημένου βουτενολιδίου **128** το οποίο απομονώθηκε με 42% απόδοση (Σχήμα 2.8). Ο σχηματισμός της ένωσης **128** εξηγείται μηχανιστικά μέσω μιας ενδομοριακής προσθήκης *oxa*-Michael που πραγματοποιείται στο ανοιχτό κετοξύ **127** όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.8. Με σκοπό να αποφευχθεί ή μη επιθυμητή αυτή ενδομοριακή

αντίδραση (**117→128**) και να ευνοηθεί η επιθυμητή διμοριακή [4+2] αντίδραση διμερισμού επιλέχθηκε να μελετηθεί η αύξηση της συγκέντρωσης της αντίδρασης. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και το κλειδί για την επιτυχή έκβαση της αντίδρασης Diels-Alder. Έτσι όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χωρίς διαλύτη σε αυτόκλειστο δοχείο στους 110 ^{o}C μετά από 12 ώρες το ακατέργαστο φάσμα ^{1}H-NMR έδειξε ένα μίγμα 3:1 του φυσικού προϊόντος paracaseolide A (**103**) με το α,γ-διϋποκατεστημένου βουτενολιδίο **128**. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης για το διαχωρισμό των δύο προϊόντων αποδίδοντας έτσι καθαρό το φυσικό προϊόν **103** σε 59% απόδοση.[46]



Σχήμα 2.8. Βιομιμητική [4+2] αντίδραση διμερισμού του 4-υδρόξυ-βουτενολιδίου **117** προς το paracaseolide A

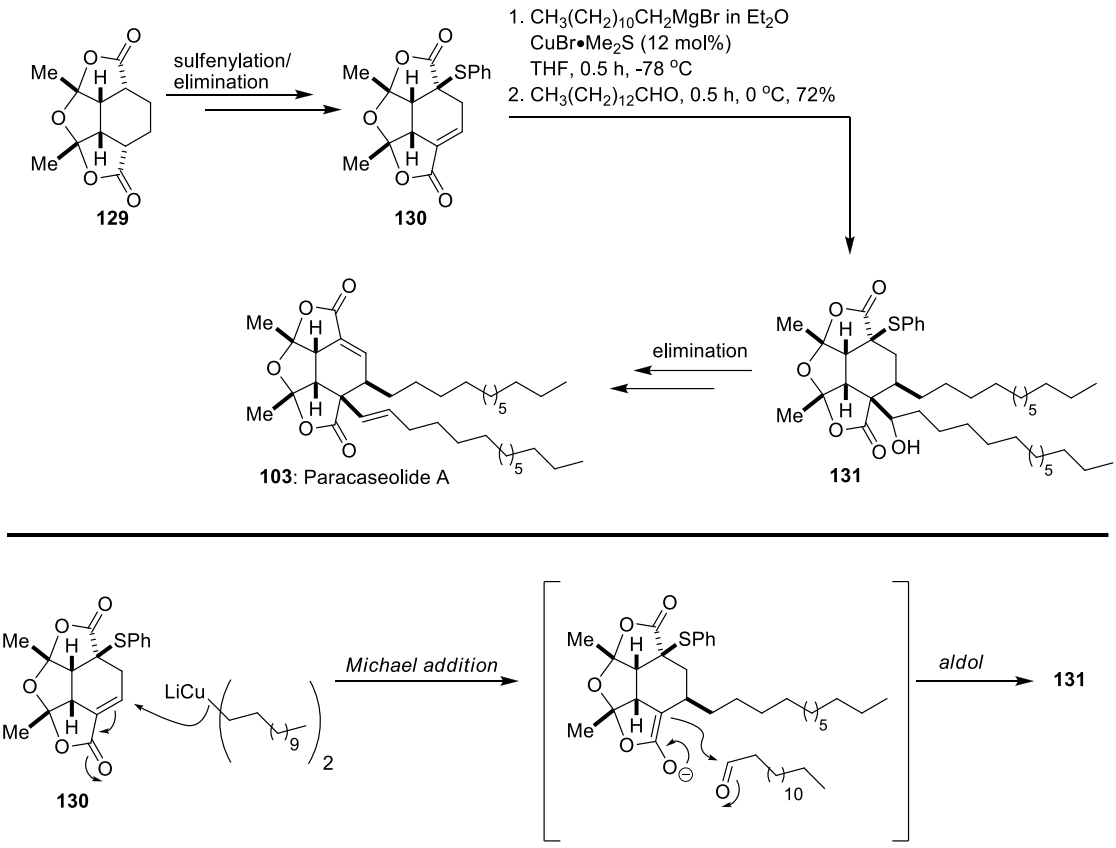
Συμπερασματικά, αναπτύχθηκε μια εξαιρετικά σύντομη (συνολικά οκτώ στάδια ξεκινώντας από εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις), γρήγορη (πραγματοποιείται εύκολα σε 4-5 μέρες) και αποδοτική (15% συνολική απόδοση) μέθοδος για την πρώτη ολική σύνθεση του paracaseolide A. Η συνθετική διαδικασία περιλαμβάνει το μετασχηματισμό ενός απλού και εύκολα συντιθέμενου φουρανικού υποστρώματος στο επιθυμητό 4-υδροξυβουτενολίδιο **117** χρησιμοποιώντας μια οξείδωση με διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης απλής κατάστασης ($^{1}O_2$). Το 4-υδροξυβουτενολίδιο **117** αποτελεί πρόδρομο μόριο μιας βιομιμητικής διαδικασίας που περιλαμβάνει μια [4+2] κυκλοπροσθήκη έναν επιμερισμό και μία κεταλοποίηση προς σχηματισμό του τελικού φυσικού προϊόντος.

2.4. Μεταγενέστερες συνθέσεις και μηχανιστική μελέτη της αντίδρασης [4+2] διμερισμού.

Μετά την πρώτη ολική σύνθεση του paracaseolide A οι ερευνητικές ομάδες του Kraus το 2013,[65a] του Mehta το 2013[65b] και το 2014,[65c] του Stark το 2013,[65d] του Nan το 2014,[65e] του Boukouvala το 2014,[65f] και πρόσφατα του Hoye το 2015[65g] ασχολήθηκαν τόσο με την ολική σύνθεση του paracaseolide A και αναλόγων του, όσο και με τη μηχανιστική μελέτη της αντίδρασης διμερισμού.[65c,g] Στις περισσότερες από τις παραπάνω εργασίες στάδιο κλειδί για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος αποτέλεσε η αντίδραση διμερισμού του βουτενολιδίου **117** υπό τις συνθήκες που αναπτύχθηκαν στο εργαστήριο μας. Μέσα από τις εργασίες αυτές συντέθηκαν ανάλογα του φυσικού προιόντος των οποίων και μελετήθηκε η βιολογική δραστικότητα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια σειρά πειραμάτων μέσω των οποίων οι ερευνητές κατέληξαν στο μηχανισμό της [4+2] αντίδρασης διμερισμού του βουτενολιδίου **117**.

2.4.1. Δεύτερη σύνθεση του paracaseolide A, Kraus 2013

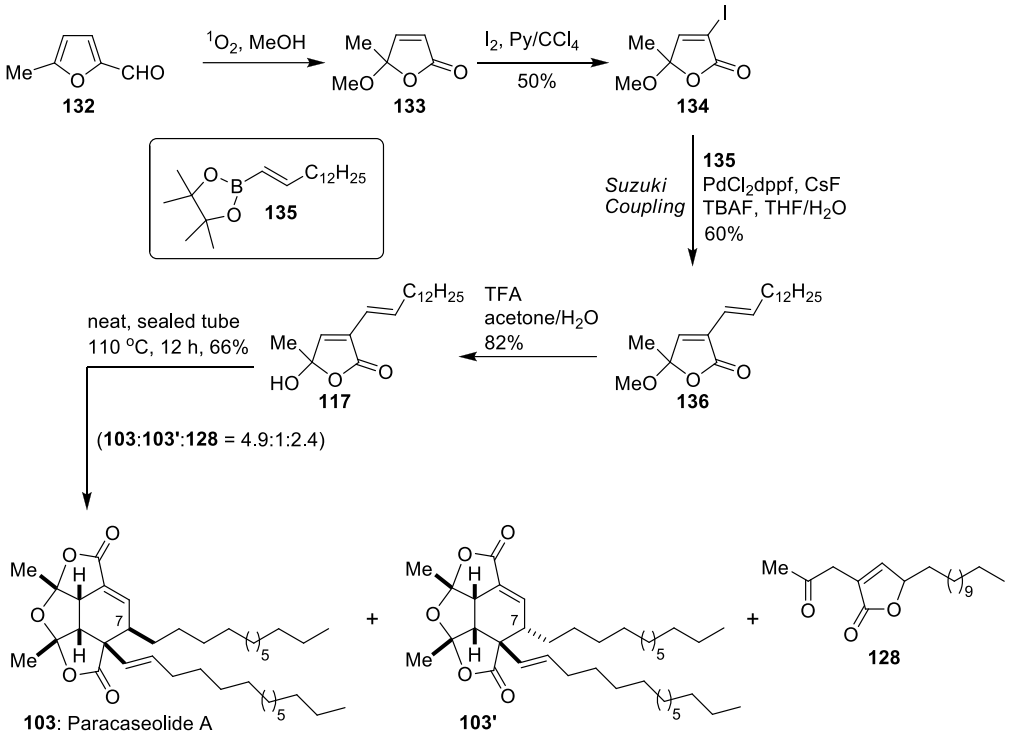
Μετά την πρώτη ολική σύνθεση του paracaseolide A (**103**) από την ερευνητική μας ομάδα, ακολούθησε η ολική σύνθεση του **103** από την ομάδα του Kraus η οποία πραγματοποιήθηκε σε 8 στάδια ξεκινώντας από εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις και με συνολική απόδοση 6.6%.[65a] Αρχικά συντίθεται η συμμετρική διλακτόνη **129** (η σύνθεση της οποίας έχει δημοσιευτεί από την ερευνητική ομάδα του Wu[66]) και μέσω μιας διαδικασίας προσθήκης της θειοφαίνυλο ομάδας και απόσπασης σχηματίζεται η α,β-ακόρεστη λακτόνη **130** (Σχήμα 2.9). Στη συνέχεια μέσω μιας διαδικασίας διαδοχικών αντιδράσεων που περιλαμβάνει μια 1,4-προσθήκη και ακολούθως μια αλδολική αντίδραση επιτυγχάνεται η σύνθεση της ένωσης **131**. Τέλος, μέσω αντιδράσεων απόσπασης παραλαμβάνεται το φυσικό προϊόν **103**.



Σχήμα 2.9. Σύνθεση του paracaseolide A από τον Kraus

2.4.2. Τρίτη σύνθεση του paracaseolide A, Mehta 2013

Το 2013 η ερευνητική ομάδα του Mehta[65b] συνέθεσε το paracaseolide A μέσω μιας αντίδρασης διμερισμού του βουτενολίδιου **117** που πραγματοποιήθηκε υπό τις συνθήκες που αναπτύχθηκαν στο εργαστήριο μας. Ωστόσο, η σύνθεση του βουτενολιδίου **117** ξεκινά από την ένωση **133** η οποία προέρχεται από μια αντίδραση φωτοξείδωσης της φουραλδεΰδης **132** (Σχήμα 2.10). Στη συνέχεια ιωδίωση και σύζευξη του ιωδιδίου **134** με τον βινυλο βορονικό εστέρα **135** μέσω αντίδρασης Suzuki απέδωσε το παράγωγο **136** το οποίο κατεργάστηκε με όξινες συνθήκες για να αποδώσει το βουτενολίδιο **117**. Έπειτα το **117** υπέστη θέρμανση σε αυτόκλειστο δοχείο στους 110 °C για 12 ώρες η οποία οδήγησε στη σύνθεση των δύο διαστερεομερών διμερών **103** και **103'** καθώς και της ένωσης **128** σε αναλογία 4.9:1:2.4 αντίστοιχα. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η πιθανή μετατροπή του ενός διαστερεομερούς στο άλλο εφαρμόζοντας τις συνθήκες του διμερισμού στα **103** και **103'** ξεχωριστά χωρίς ωστόσο να διαπιστώσουν οποιαδήποτε αλληλομετατροπή μεταξύ τους. Το γεγονός αυτό τους οδήγησε στο συμπέρασμα πως τα δυο προϊόντα **103** και **103'** σχηματίζονται ανεξάρτητα.

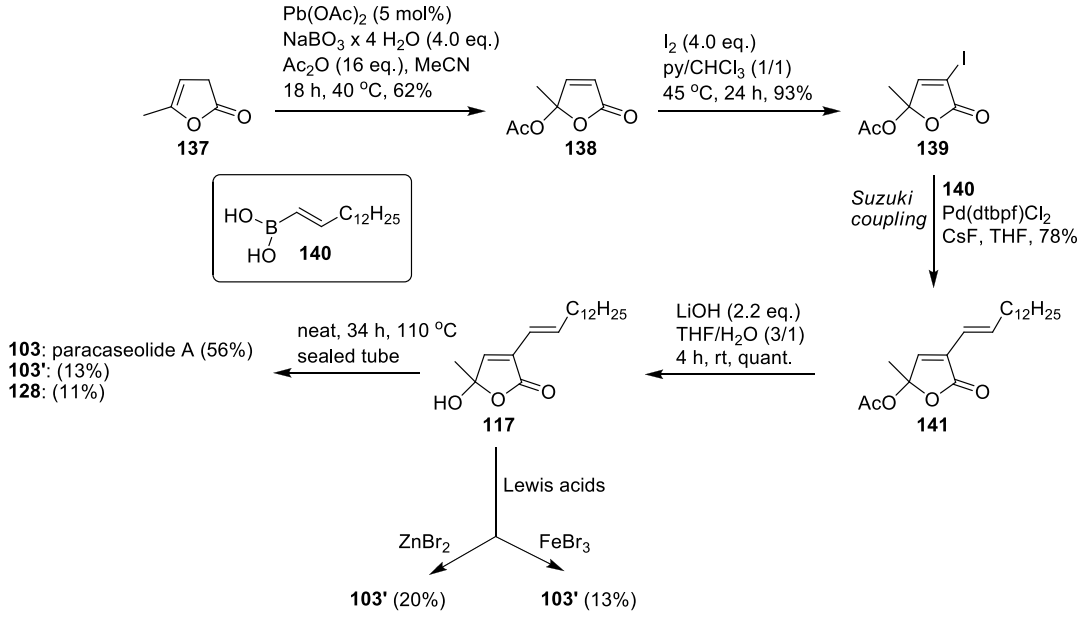


Σχήμα 2.10. Σύνθεση του paracaseolide A από τον Mehta

Ένα χρόνο αργότερα, η ίδια ερευνητική ομάδα προσπάθησε με υπολογιστικές μεθόδους να διερευνήσει τον μηχανισμό μέσω του οποίου πραγματοποιήθηκε η αντίδραση διμερισμού του βουτενολιδίου **117** και να εξηγήσει με αυτόν τον τρόπο το σχηματισμό του C_7 επιμερούς.[65c] Αρχικά εξετάστηκαν δύο πιθανοί μηχανισμοί σχηματισμού των τελικών προϊόντων **103** και **103'** οι οποίοι είναι είτε μία σύγχρονη αντίδραση κυκλοπροσθήκης ακολουθούμενη από επιμερισμό στον C_7 του **103'** διαστερεομερούς, είτε η αντίδραση να πραγματοποιείται σταδιακά μέσω ριζών. Το σενάριο μιας σύγχρονης κυκλοπροσθήκης θεωρήθηκε λιγότερο πιθανό καθώς υπολογίστηκε πως η ενέργεια που απαιτείται για να ληφθεί το C_7 επιμερές **103'** είναι μικρότερη απ' ότι για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος **103** κάτι το οποίο δεν συμβαδίζει με τα πειραματικά αποτελέσματα. Στη συνέχεια μελετήθηκε ο πιθανός επιμερισμός στον C_7 του **103'** μέσω του οποίου θα επανατοποθετηθεί η άλκυλο αλυσίδα του C_7 από την εσωτερική πλευρά της κοιλότητας που σχηματίζει το paracaseolide A στην εξωτερική (Σχήμα 2.6). Διαπιστώθηκε πως η απαιτούμενη ενέργεια για ένα τέτοιο μετασχηματισμό είναι ιδιαιτέρως υψηλή φτάνοντας έως και τα 84.2 kcal/mol. Τέλος, έπειτα από περαιτέρω υπολογιστικές μελέτες η ομάδα του Mehta αναφέρει πως το πιο πιθανό σενάριο σχηματισμού των προϊόντων **103** και **103'** είναι ένας σταδιακός μηχανισμός μέσω ριζών.

2.4.3. Τέταρτη σύνθεση του paracaseolide A, Stark 2013

Το 2013 ο Stark πραγματοποίησε την σύνθεση του paracaseolide A[65d] εφαρμόζοντας για άλλη μια φορά ως στάδιο κλειδί της συνθετικής πορείας την αντίδραση διμερισμού του βουτενολίδιου **117** που αναπτύχθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής. Η σύνθεση του Stark, η οποία πραγματοποιήθηκε σε πέντε στάδια με 25% συνολική απόδοση έχει πολλές ομοιότητες με αυτήν του Mehta. Ξεκινώντας από την εμπορικά διαθέσιμη λακτόνη **137** (Σχήμα 2.11) και μέσω μιας καταλυόμενης με Pd αντίδρασης ακυλοξυλίωσης στην οποία χρησιμοποιήθηκε υπερβορικό νάτριο ως οξειδωτικό συντέθηκε το βουτενολίδιο **138**. Στη συνέχεια με χρήση περίσσειας ιωδίου αποδόθηκε το ιωδίδιο **139** το οποίο έπειτα από μελέτη για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών υποβλήθηκε σε μια αντίδραση σύζευξης Suzuki με το βορονικό οξύ **140** η οποία απέδωσε το παράγωγο **141.** Τέλος, ύστερα από κατεργασία με LiOH παραλήφθηκε το βουτενολίδιο **117**. Κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης διμερισμού σε αυτόκλειστο δοχείο χωρίς διαλύτη οι ερευνητές διαπίστωσαν όπως και στην περίπτωση της ομάδας του Mehta,[65b] το σχηματισμό σε πολύ μικρό ποσοστό (13%) του C_7 επιμερούς, **103'**, του φυσικού προϊόντος. Επίσης, μελετήθηκε η αντίδραση διμερισμού του βουτενολιδίου **117** χρησιμοποιώντας διάφορα οξέα Lewis, χωρίς ωστόσο να επιτευχθεί η σύνθεση του φυσικού προϊόντος **103**, παρα μόνο του διαστερεομερούς **103'** με χαμηλές αποδόσεις.

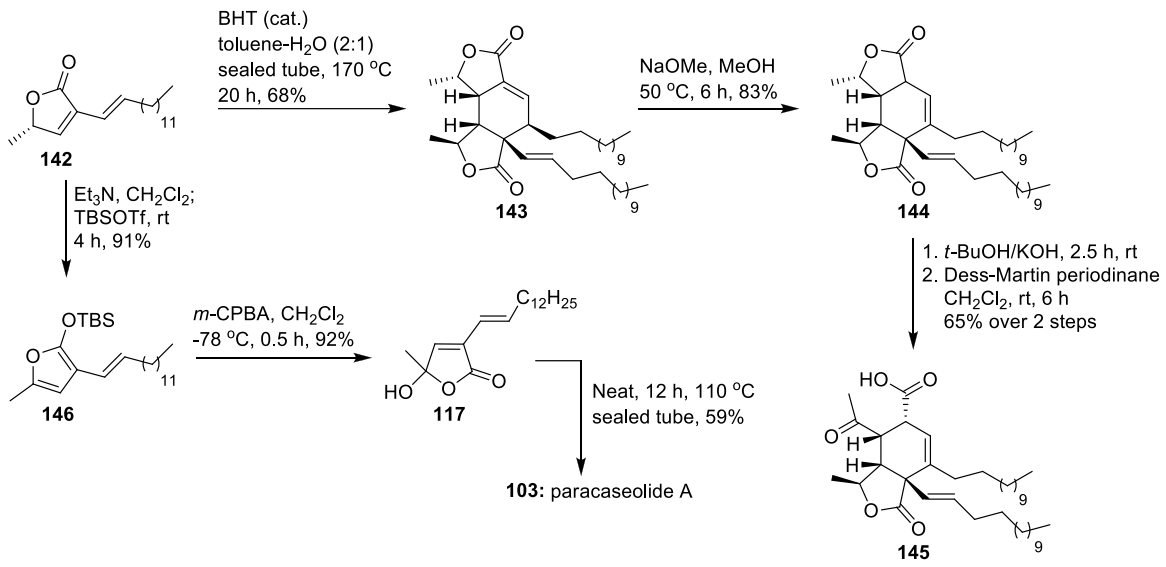


Σχήμα 2.11. Σύνθεση του paracaseolide A από τον Stark

Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.11 κατεργασία του **117** με $ZnBr_2$ και $FeBr_3$ απέδωσαν σε ποσοστά 20% και 13% αντίστοιχα την ένωση **103'** μαζί με ένα μίγμα από νέα προϊόντα διμερισμού του βουτενολιδίου **117** τα οποία, όπως αναφέρεται, θα μπορούσαν δυνητικά να είναι και αυτά φυσικά προϊόντα.

2.4.4. Σύνθεση αναλόγων του Paracaseolide A, Nan 2014

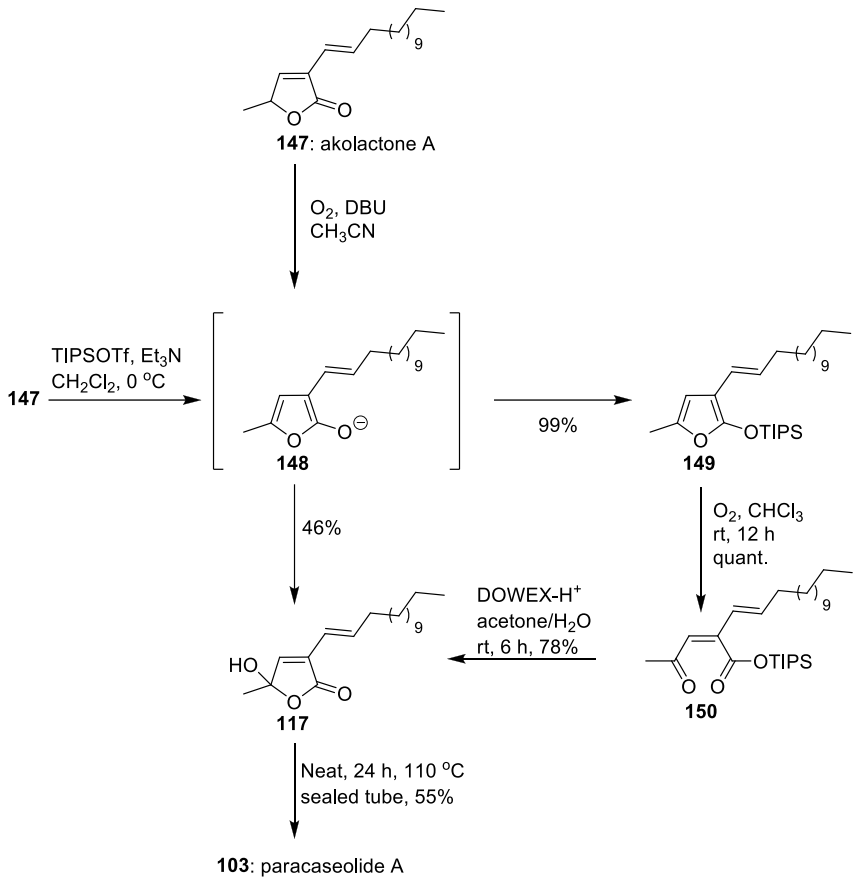
Όπως αναφέρεται και στην εισαγωγή του κεφαλαίου, το paracaseolide A έχει δείξει παρεμποδιστική δράση έναντι της φωσφατάσης PTB1B ή οποία θεωρείται από τους καλύτερους και πιο αξιόπιστους βιολογικά στόχους για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.[39-42] Το 2014, η ερευνητική ομάδα του Nan συνέθεσε μια σειρά αναλόγων του φυσικού προϊόντος τα οποία στη συνέχεια μελετήθηκαν ως προς την δράση τους έναντι της PTB1B.[65e] Αν και έχουν αναπτυχθεί αρκετά μόρια παρεμποδιστές της PTB1B τα οποία προσδένονται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου είναι σημαντικό το μόριο-παρεμποδιστής να εμφανίζει υψηλή εκλεκτικότητα ως προς το PTB1B έναντι άλλων συγγενών ενζύμων (LAR, SHP-1, SHP-2 και TC-PTP). Ανάμεσα στα διάφορα παράγωγα που συντέθηκαν αξίζει να αναφερθεί η ένωση **145** (Σχήμα 2.12) η οποία εμφάνισε πολύ ισχυρή εκλεκτική παρεμποδιστική δράση έναντι του PTB1B με τιμή IC_{50}=0.27 μM, τη στιγμή που το paracaseolide A (**103**) εμφανίζει για την ίδια φωσφατάση τιμη IC_{50}=1.50 μM. Για τη σύνθεση του **145** ακολουθήθηκε η πορεία που περιγράφεται στο Σχήμα 2.12 ξεκινώντας από την ένωση **142** η οποία συντέθηκε από εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις σε μια πορεία 3 σταδίων. Το **142** έπειτα από μια αντίδραση διμερισμού Diels Alder απέδωσε το διμερές **143** το οποίο υπέστη μετατόπιση του ενδοκυκλικού διπλού δεσμού του αποδίδοντας το **144** το οποίο έπειτα από υδρόλυση και οξείδωση απέδωσε το μόριο παρεμποδιστή **145**. Επίσης αναφέρεται πως για τη μελέτη και σύγκριση της βιολογικής δράσης του **103** με τα ανάλογα του πραγματοποιήθηκε η σύνθεση του. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.12 η ένωση **142** αρχικά μετατρέπεται στο φουράνιο **146** το οποίο οξειδώνεται με *m*-CPBA αποδίδοντας το βουτενολίδιο **117** το οποίο έπειτα από θέρμανση σε αυτόκλειστο δοχείο για 12 ώρες χωρίς διαλύτη απέδωσε το φυσικό προϊόν **103**.



Σχήμα 2.12. Σύνθεση του paracaseolide A και αναλόγων του από το Nan

2.4.5. Βιομιμητική σύνθεση του paracaseolide A, Boukouvalas 2014

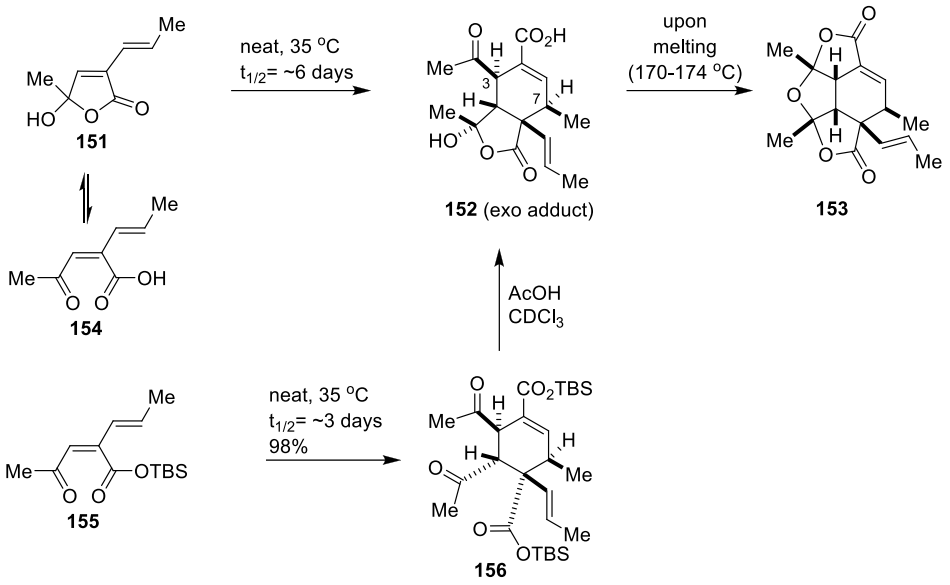
Η ομάδα του Boukouvala το 2014 πρότεινε ένα πιθανό βιομιμητικό σενάριο για τη σύνθεση του paracaseolide A (**103**).[65f] Συγκεκριμένα, πρότειναν πως το φυσικό προϊόν akolactone A (**147**),[37a] θα μπορούσε να αποτελέσει πρόδρομη ένωση του βουτενολιδίου **117** μέσω μιας αντίδρασης οξείδωσης. Για να μελετήσουν τη παραπάνω ιδέα συνέθεσαν το ρακεμικό akolactone A το οποίο ύστερα από κατεργασία με βάση DBU σε ατμόσφαιρα οξυγόνου απέδωσε το βουτενολίδιο **117** σε μέτριες αποδόσεις (Σχήμα 2.13). Προσπαθώντας να βελτιστοποιήσουν την απόδοση της μετατροπής του **147** στο **117** συνέθεσαν το σιλυλοξυ-φουράνιο **149** με απόδοση 99%. Στο σημείο αυτό, έπειτα από διάφορα πειράματα, διαπιστώθηκε πως απλή κατεργασία με οξυγόνο σε $CHCl_3$ (αναφέρεται και παρουσία ιχνοποσοτήτων HCl) απέδωσε σε 12 ώρες το σιλυλεστέρα **150** ο οποίος με όξινη κατεργασία απέδωσε το βουτενολίδιο **117**. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε η αντίδραση διμερισμού του **117** με τις συνθήκες που έχουν ήδη περιγραφεί από εμάς. Στο σημείο αυτό τονίζεται η σημασία της οξείδωσης του 2-σιλυλοξυ-φουρανίου **149**, καθώς αν και οι ενώσεις αυτές είναι γνωστές στη βιβλιογραφία, η οξείδωση του από τον αέρα δεν έχει αναφερθεί στο παρελθόν.



Σχήμα 2.13. Βιομιμητική σύνθεση του paracaseolide A από τον Boukouvala

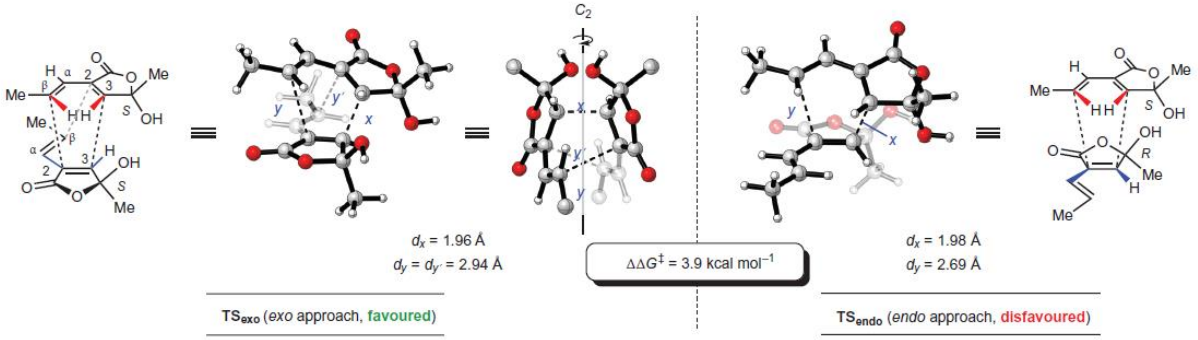
2.4.6. Μηχανιστική μελέτη της αντίδρασης [4+2] διμερισμού, Hoye 2015

Πολύ πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Hoye μελέτησε τον μηχανισμό μέσω του οποίου το βουτενολίδιο **117** μετατρέπεται στο φυσικό προϊόν **103**.[65g] Αρχικά, για τη μελέτη της αντίδρασης διμερισμού χρησιμοποιήθηκε ως μόριο μοντέλο το βουτενολίδιο **151** (Σχήμα 2.14). Το πρώτο και πολύ σημαντικό αποτέλεσμα που καταγράφηκε ήταν ο διμερισμός του βουτενολιδίου **151** στους 35 ^{o}C μέσω μιας αντίδρασης Diels Alder η οποία απέδωσε το *exo*-προϊόν **152**. Επίσης θέρμανση του κρυστάλλου του **152** στους 170-174 ^{o}C χωρίς διαλύτη απέδωσε το ανάλογο του φυσικού προϊόντος **153**. Το γεγονός πως η αντίδραση διμερισμού πραγματοποιήθηκε σε ήπια θερμοκρασία αποδίδοντας μάλιστα το *exo*-προϊόν αποτελεί από μόνο του αντικείμενο προς μελέτη καθώς οι αντιδράσεις αυτές συνήθως αποδίδουν κινητικώς τα *endo*-προϊόντα.[48]



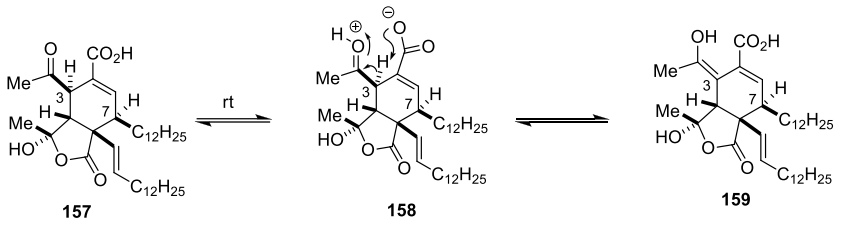
Σχήμα 2.14. Διμερισμός του βουτενολιδίου **151** στους 35 °C

Για να εξηγηθεί το πειραματικό αυτό αποτέλεσμα πραγματοποιήθηκαν θεωρητικοί υπολογισμοί (DFT) για να υπολογιστούν οι ενέργειες όλων των πιθανών μεταβατικών καταστάσεων (TS) που αποδίδουν τα *endo*- και *exo*-προϊόντα. Τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα καθώς η μεταβατική κατάσταση με την χαμηλότερη ενέργεια για την *exo*-προσέγγιση υπολογίστηκε 3.9 kcal·mol^{-1} πιο σταθερή από την αντίστοιχη για την *endo*-προσέγγιση. Αυτό το ενδιαφέρον και μη συνηθισμένο αποτέλεσμα εξηγήθηκε με βάση τη γεωμετρία της μεταβατική κατάστασης με τη χαμηλότερη ενέργεια (TS_{exo}, Σχήμα 2.15) η οποία εμφανίζει μια C_2-συμμετρία. Κάτι τέτοιο αποτελεί ένα παράδειγμα μιας δι-περικυκλικής διαδικασίας[59a] κατά την οποία οι δύο πιθανοί τρόποι κυκλοπροσθήκης, [4+2] έναντι [2+4], έχουν πλήρως συγχωνευτεί. Με πιο απλά λόγια το σύστημα λόγω συμμετρίας δεν μπορεί να ξεχωρίσει το διένιο από το διενόφιλο. Αυτός ο τύπος συμμετρικής μεταβατικής κατάστασης έχει πρωτοαναφερθεί σε Diels-Alder διμερισμούς απλών 4π-συστημάτων όπως το κυκλοπενταδιένιο[59a] και η ακρολεΐνη.[59c] Η εξήγηση που έχει δοθεί για την επιπλέον σταθεροποίηση που προσφέρει η δι-περικυκλική μεταβατική κατάσταση είναι πως "έχει λάβει την κατάλληλη διαμόρφωση για να εκμεταλλευτεί στο μέγιστο βαθμό την συσσώρευση των μη συζυγιακών κέντρων".[59a]



Σχήμα 2.15. Η συμμετρική δι-περικυκλική μεταβατική κατάσταση (TS_{exo}) και η ασταθέστερη TS_{endo}[65g]

Αξίζει να αναφερθεί επίσης πως δοκιμάστηκε η αντίδραση διμερισμού του σιλυλεστέρα **155** η οποία και πραγματοποιήθηκε σχεδόν δύο φορές γρηγορότερα απ' ότι το βουτενολίδιο **151** (Σχήμα 2.14). Το αποτέλεσμα αυτό αφήνει ανοιχτό το ενδεχόμενο η αντίδραση διμερισμού να πραγματοποιείται μέσω της ανοιχτής δομής **154** του βουτενολιδίου **151**. Παρατηρώντας τη δομή του *exo*-προϊόντος κυκλοπροσθήκης **152**, διαπιστώνεται πως η στερεοχημεία στο κέντρο του C_3 (**152**, Σχήμα 2.14) διαφέρει από αυτήν του φυσικού προϊόντος. Πραγματοποιώντας πειράματα ανταλλαγής H/D στο πραγματικό προϊόν κυκλοπροσθήκης **157** διαπιστώθηκε πως ο C_3 του *exo*-Diels-Alder προϊόντος μπορεί να πάρει μια επίπεδη γεωμετρία (sp^2) ακόμη και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και έτσι εύκολα να επιμερισθεί. Επιπλέον, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.16, αποδείχτηκε πως ο σχηματισμός της ενολικής δομής **159** μέσω της οποίας είναι δυνατό να επιμερισθεί ο C_3, πραγματοποιείται ενδομοριακά μέσω του **158**.



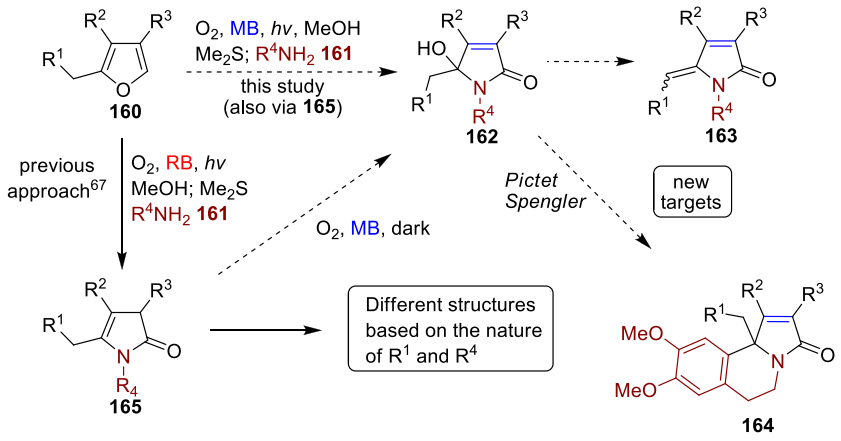
Σχήμα 2.16. Ενδομοριακός σχηματισμός της ενολικής μορφής μέσω της οποίας είναι δυνατός ο επιμερισμός του C_3

Συνήθως σε ένα κεφάλαιο μιας διδακτορικής διατριβής αναφέρεται πρώτα η γνώση από τη βιβλιογραφία του θέματος που πραγματεύεται και στη συνέχεια τα αποτελέσματα της διδακτορικής διατριβής. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο έχει γίνει το αντίθετο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η απομόνωση του paracaseolide A και η πρώτη ολική σύνθεση του (μετά από μερικούς μήνες) από την ερευνητική μας ομάδα, άνοιξε διάπλατα το δρόμο για μια σειρά από πολύ ενδιαφέρουσες συνθετικές, μηχανιστικές και βιολογικές μελέτες που ακολούθησαν.

Κεφάλαιο 3. Σύνθεση α,β-ακόρεστων γ-λακταμών με φωτοξείδωση φουράνιων. Εφαρμογή στη πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος Pandamarine.

3.1. Εισαγωγή

Πρόσφατες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στο εργαστήριο μας, οδήγησαν στην ανάπτυξη μιας συνθετικής μεθοδολογίας για το σχηματισμό τω ευαίσθητων 2-πυρρολιδινών χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη φουράνια (**160**→**165**, Σχήμα 3.1).[67] Στη συγκεκριμένη μεθοδολογία το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης το οποίο παράγεται παρουσία ορατού φωτός χρησιμοποιώντας ως φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal, εκκινεί μια διαδικασία διαδοχικών αντιδράσεων που οδηγούν στο μετασχηματισμό απλών φουρανίων σε 2-πυρρολιδινόνες οι οποίες με τη σειρά τους μετασχηματίζονται σε σημαντικές πολυκυκλικές ενώσεις όπως οι δικυκλικές λακτάμες του Meyers,[67a] ο σκελετός των αρωματικών αλκαλοειδών erythrina[67b,c] καθώς και 1-αζασπειροκυκλικά μόρια.[67d] Η σύνθεση των παραπάνω ενώσεων μέσω της ενδιάμεσης 2-πυρρολιδινόνης **165** πραγματοποιείται σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο, ξεκινώντας από τα αντίστοιχα φουράνια.

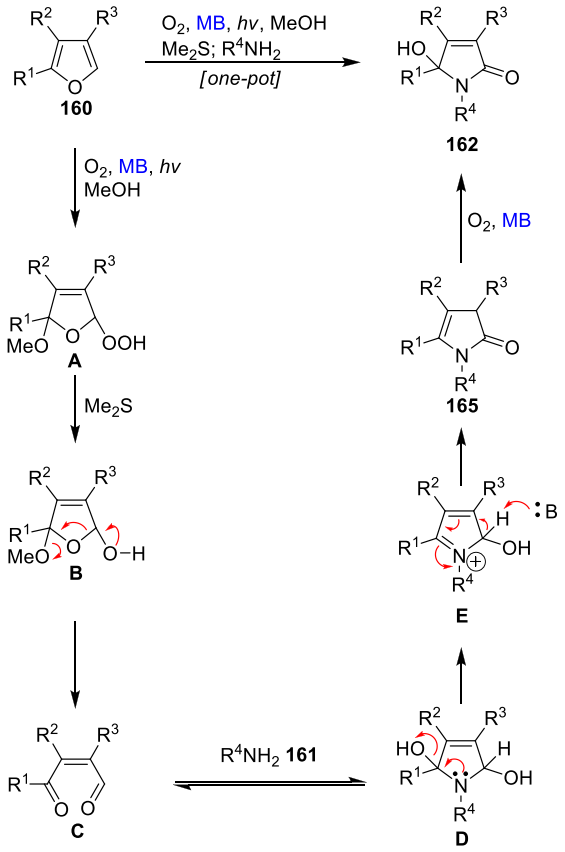


Σχήμα 3.1. Σύνθεση 2-πυρρολιδινών από φουράνια και προτεινόμενη οξείδωση τους σε α,β-ακόρεστες γ-υδροξυ-λακτάμες

Στη παρούσα εργασία προτείνεται η τροποποίηση της παραπάνω αντίδρασης χρησιμοποιώντας ως φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (MB) στη θέση του rose Bengal. Η πρωτοτυπία και ιδιαιτερότητα της συγκεκριμένης μελέτης είναι η εφαρμογή για πρώτη φορά σε μια συνθετική διαδικασία της οξειδοαναγωγικής ικανότητας της βασικής κατάστασης του methylene blue και ταυτόχρονα των ιδιοτήτων του ως

φωτοευαισθητοποιητή. Συγκεκριμένα προτείνεται η φωτοξείδωση φουρανίων χρησιμοποιώντας ως φωτοευαισθητοποιητή το MB και εν' συνεχεία η καταλυόμενη από MB οξείδωση των παραγόμενων 2-πυρρολιδινονών **165**, παρουσία μοριακού οξυγόνου, με σκοπό την σύνθεση των 5-υδροξυ-1*H*-πυρρολι-2(5*H*)-νονών **162** (**160**→**165**→**162**, Σχήμα 3.1).[68]

Πιο αναλυτικά, ο μηχανισμός ο οποίος προτείνεται περιλαμβάνει φωτοξείδωση του φουρανίου **160** από το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης, το οποίο δημιουργείται από το μοριακό οξυγόνο με ακτινοβόληση με ορατό φως παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή MB (Σχήμα 3.2). Στη συνέχεια αναγωγή του σχηματιζόμενου υδροϋπεροξειδίου **A** με DMS αναμένεται να δώσει τα ενδιάμεσα **B** και **C**. Στο σημείο αυτό γίνεται η προσθήκη της πρωτοταγούς αμίνης **161** η οποία θα αντιδράσει άμεσα δίνοντας μέσω της αμινάλης **D** την 2-πυρρολιδινόνη **165** η οποία παρουσία του MB αναμένεται να οξειδωθεί από το μοριακό οξυγόνο και να δώσει τις 5-υδροξυ-1*H*-πυρρολι-2(5*H*)-νόνες **162**.

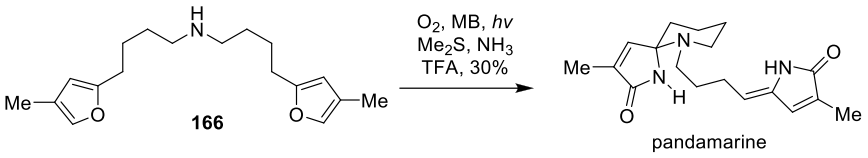


Σχήμα 3.2. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης γ-υδροξυ-γ-λακταμών από φωτοξείδωση φουρανίων

Οι γ-υδροξυ-γ-λακτάμες **162** μπορούν στη συνέχεια να μετατραπούν σε 5-υλιδενοπυρρολι-2(5*H*)-νόνες **163** καθώς και σε α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες του τύπου **164** μέσω αντίδρασης Pictet-Spengler (Σχήμα 3.1). Οι συγκεκριμένοι συνθετικοί στόχοι

αποτελούν σημαντικότατα ετεροκυκλικά μοτίβα που συναντώνται σε μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων[69] και εμφανίζουν σημαντικότατη βιολογική δραστικότητα.[70]

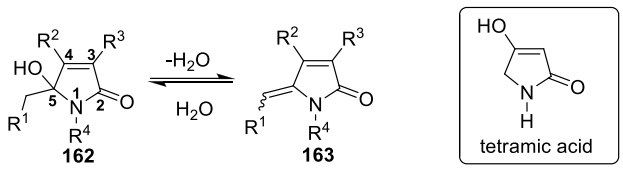
Στο δεύτερο μέρος του κεφαλαίου παρουσιάζεται η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας στη πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine ξεκινώντας από το συμμετρικό διφουράνιο **166** (Σχήμα 3.3).[71]



Σχήμα 3.3. Σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine από το διφουράνιο **166**

3.2. Οι γ-υδροξυ- και γ-υλιδενο-γ-λακτάμες

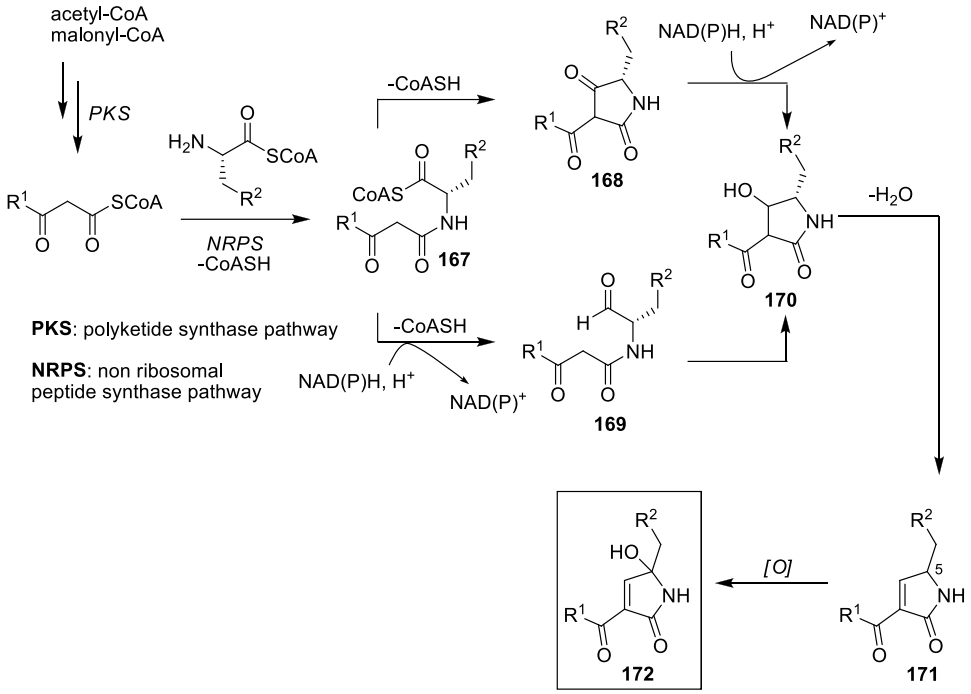
Οι 5-υδροξυ-πυρρολινόνες **162** αποτελούν *N*-ετεροκυκλικές ενώσεις με ιδιαίτερη σημασία για την οργανική και την ιατρική χημεία, καθώς επιδεικνύουν ενδιαφέρουσα φαρμακολογική και νευρολογική δράση.[69,70] Η δομή **163** αποτελεί το αφυδατωμένο παράγωγο του **162** του οποίου το στερεογονικό κέντρο είναι εύκολα επιμερίσιμο (Σχήμα 3.4). Οι φυσικές αυτές ενώσεις φέρουν συχνά μια άκυλο ομάδα ως υποκαταστάτη στη θέση 3 (R^3). Σε περίπτωση υποκατάστασης στη θέση 4, η ετεροκυκλική ένωση μπορεί να είναι τετραμική (R^2=OH ή OR) ή μη τετραμική (R^2=H ή άλκυλο). Η φύση της άλκυλο ή αλκυλιδένο ομάδας στη θέση 5 (R^1) εξαρτάται από το αμινοξύ που πιθανώς χρησιμοποιήθηκε κατά τη βιοσύνθεση του φυσικού προϊόντος.



Σχήμα 3.4. Δομικός σκελετός των γ-υδροξυ- και γ-υλιδενο-α,β-ακόρεστων γ-λακταμών

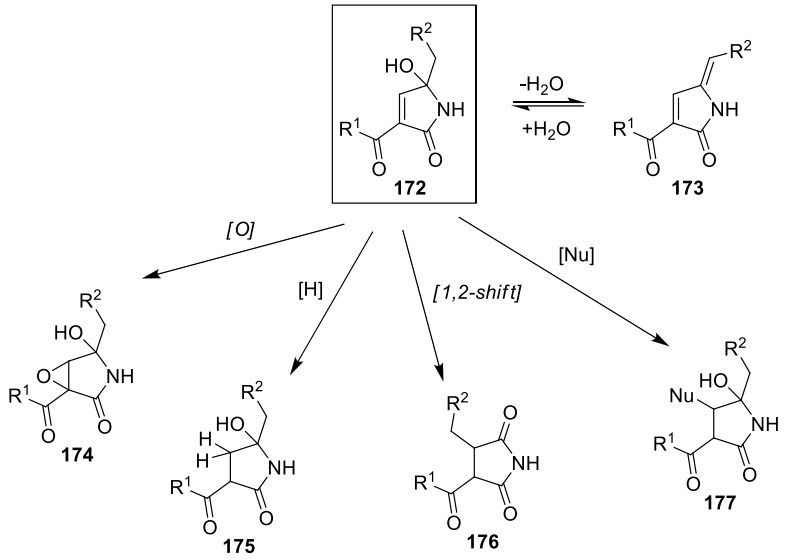
Συχνά οι ενώσεις αυτές αποτελούν προϊόντα μεταβολισμού μυκήτων αν και υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις με ενώσεις που έχουν είτε θαλάσσια προέλευση είτε έχουν απομονωθεί από χερσαία φυτά. Τα περισσότερα φυσικά προϊόντα που περιέχουν τις δομές **162** και **163** προέρχονται από μια διασταύρωση δυο βιοσυνθετικών οδών της μη ριβοσωμικής πεπτιδικής συνθάσης (non ribosomal peptide synthase, NRPS) με της πολυκετιδικής συνθάσης (polyketide synthase PKS) που οδηγούν συνήθως σε πολύπλοκες μοριακές δομές. Στη

πραγματικότητα δύο βιοσυνθετικές πορείες έχουν προταθεί ξεκινώντας από το αμίδιο **167** το οποίο προέρχεται από τη NRPS (Σχήμα 3.5). Στη πρώτη πορεία, το αμίδιο **167** μπορεί να υποστεί μια συμπύκνωση Claisen δίνοντας το τετραμικό οξύ **168**. Στη συνέχεια, αναγωγή και αφυδάτωση αποδίδει τη πυρρολινόνη **171** η οποία μπορεί να οξειδωθεί στη θέση 5 δίνοντας το υδρόξυ παράγωγο **172**.[69]



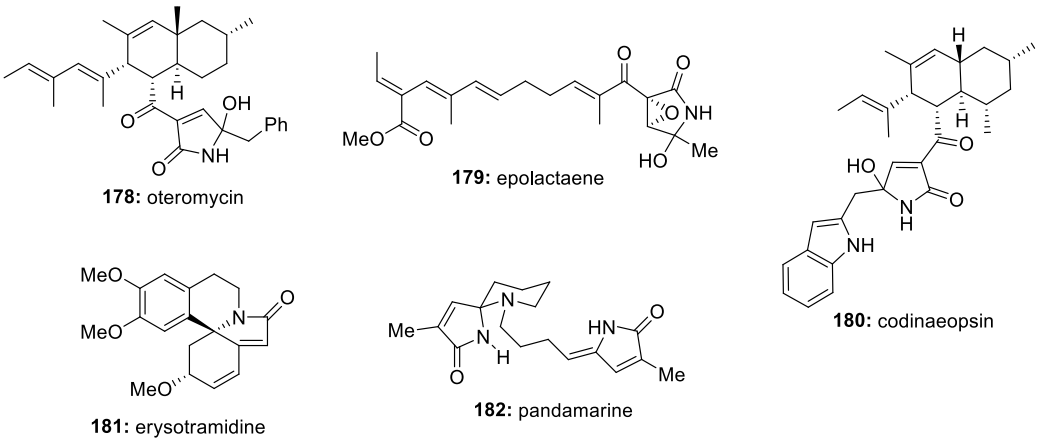
Σχήμα 3.5. Βιοσυνθετική πορεία παραγωγής των γ-υδροξυ-γ-λακταμων του τύπου **172**

Η δεύτερη πιθανή πορεία περιλαμβάνει αναγωγή του ακυλο-CoA ενδιαμέσου **167** προς την δραστική αλδεΰδη **169** η οποία μπορεί αυθορμήτως μέσω αλδολικής κυκλοποίησης να δώσει τα ενδιάμεσο **170** και στη συνέχεια με αφυδάτωση το προϊόν **171**. Το ενδιάμεσο **172** μπορεί στη συνέχεια να υποστεί διάφορους μετασχηματισμούς[69] όπως αφυδάτωση, εποξείδωση, αναγωγή, 1,2-μετατόπιση καθώς και προσθήκη Michael αποδίδοντας έτσι τα αντίστοιχα προϊόντα **173**, **174**, **175**, **176**, **177** (Σχήμα 3.6).



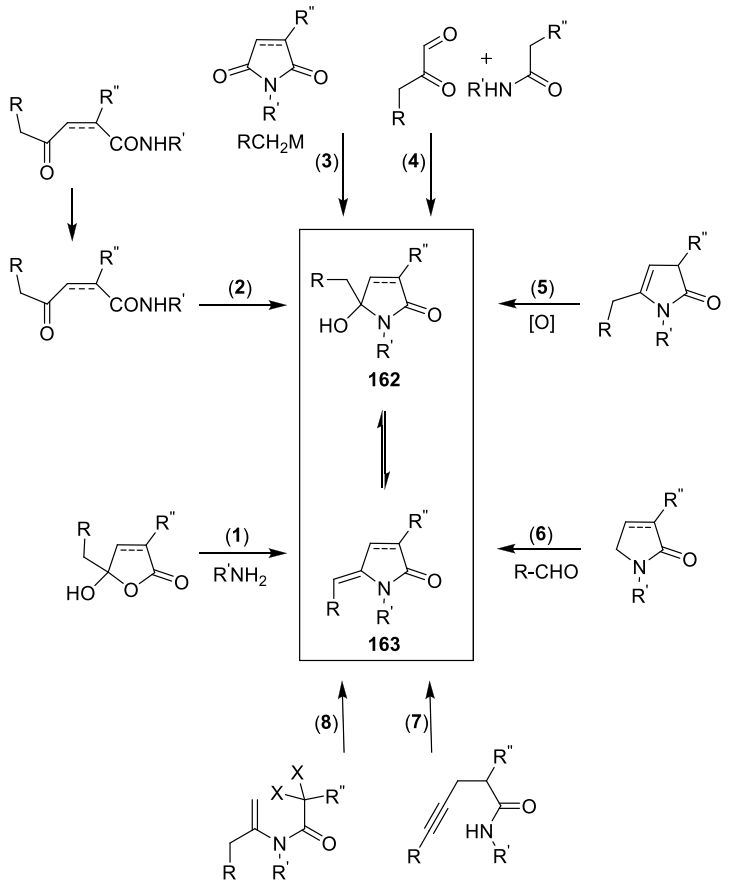
Σχήμα 3.6. Διάφοροι μετασχηματισμοί της γ-υδροξυ-γ-λακτάμης **172** που συμβαίνουν στη φύση[69]

Ένας μεγάλος αριθμός βιολογικά δραστικών φυσικών προϊόντων που περιέχουν το δομικό μοτίβο **162** ή το αφυδατωμένο παράγωγο του, **163** έχουν απομονωθεί.[69] Χαρακτηριστικά αναφέρονται η oteromycin[72] (**178**, Σχήμα 3.7) η οποία δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της ενδοθελίνης, η epolactaene[73] (**179**) η οποία είναι δραστική στη προώθηση της νευρικής απόφυσης καθώς επίσης προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G0/G1 σε σειρές ανθρώπινων κυττάρων νευροβλαστώματος[74] και η codinaeopsin[75] (**180**) η οποία δρα ενάντια στο *Placmodium falciparum* 3D7 με IC_{50}=2.3 μg/mL, το οποίο αποτελεί τον παράγοντα που προκαλεί την πιο θανάσιμη μορφή ελονοσίας. Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το φυσικό προϊόν erysotramidine[76] (**181**) το οποίο ανήκει στη μεγάλη οικογένεια αλκαλοειδών Erythrina[77] τα οποία έχουν επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.[78]



Σχήμα 3.7. Φυσικά προϊόντα που περιέχουν τις δομές **162**, **163** και **164**

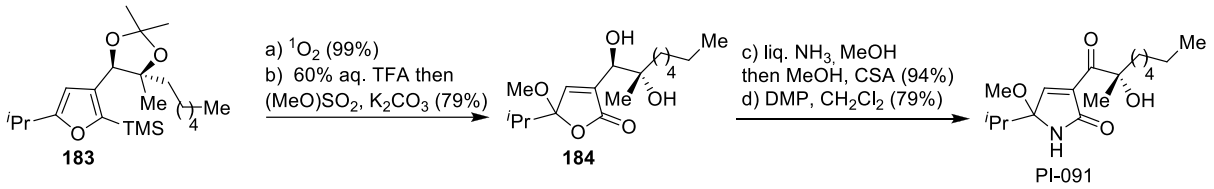
Πολλές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συνθετική προσέγγιση των 5-υδροξυ-[79] και 5-αλκυλιδενο-[80] πυρρολινονών **162** και **163** καθώς και των α,β-ακόρεστων γ-λακταμών του τύπου **164**.[79a,b,80b,81] Στο Σχήμα 3.8 συνοψίζονται οι περισσότερες από αυτές, οι οποίες είναι: (1) άμεση μετατροπή λακτονών σε λακτάμες,[82] (2) κυκλοποίηση 4-κετοαμιδίων σε γ-υδροξυλακτάμες, (3) επιλεκτική αναγωγή και προσθήκη οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων σε παράγωγα του μαλεϊμιδίου,[83] (4) συμπύκνωση 1,2-δικέτο ενώσεων με αμίδια,[84] (5) οξείδωση 2-πυρρολιδινονών,[85] (6) αντίδραση πυρρολινονών με αλδεΰδες,[86] (7) ενδομοριακή 5-*exo*-dig προσθήκη αμιδίων σε αλκύνια,[87] (8) κυκλοποίηση εναμιδίων με ρίζες.[88] Πολλές από τις παραπάνω μεθόδους, ωστόσο, απαιτούν την παρασκευή πολύπλοκων υποστρωμάτων ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζουν προβλήματα όπως χαμηλές αποδόσεις, έλλειψη τοποεκλεκτικότητας, εφαρμογή σε μικρό εύρος υποστρωμάτων, καθώς επίσης απαιτούνται έντονες συνθήκες αντίδρασης (υψηλές θερμοκρασίες, ισχυρά οξειδωτικά αντιδραστήρια).



Σχήμα 3.8. Συνοπτική απεικόνιση ορισμένων μεθόδων σύνθεσης των δομών **162** και **163**

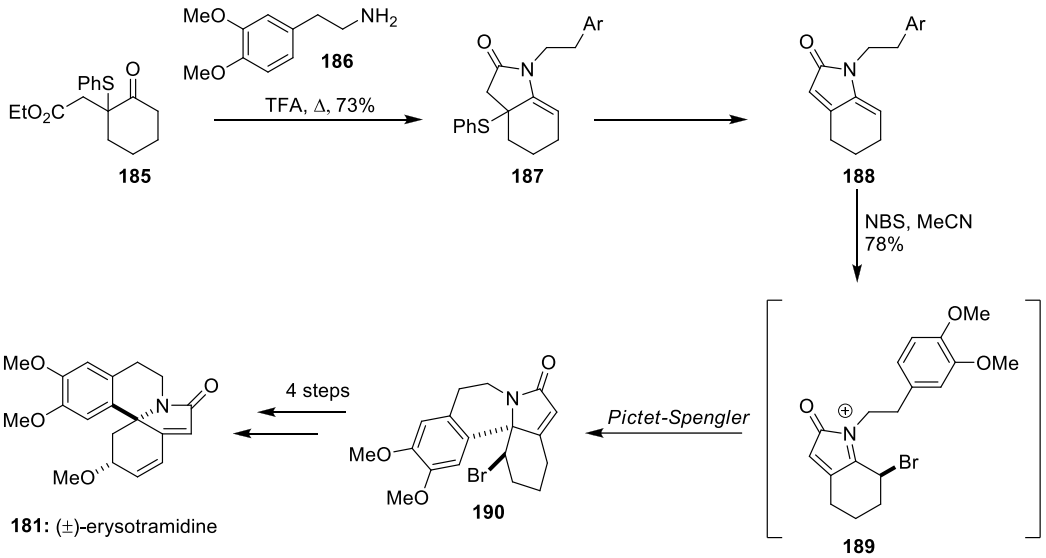
Σε ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων, ειδικά υποκατεστημένα φουράνια έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρώτες ύλες για τη σύνθεση γ-υδροξυ-γ-λακταμών.[89] Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η σύνθεση του φυσικού προϊόντος PI-091 από τον Ogawa (Σχήμα 3.9).[89f] Στη συγκεκριμένη

σύνθεση η λακτόνη **184** παραλαμβάνεται από φωτοξείδωση με διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης του φουρανίου **183**. Στη συνέχεια το βουτενολίδιο **184** κατεργάζεται με υγρή αμμωνία σε μεθανόλη αποδίδοντας την αντίστοιχη λακτάμη, η οποία έπειτα από οξείδωση με Dess Martin Periodinane (DMP) καταλήγει στο φυσικό προϊόν PI-091.



Σχήμα 3.9. Σύνθεση του φυσικού προϊόντος PI-091 από τον Ogawa

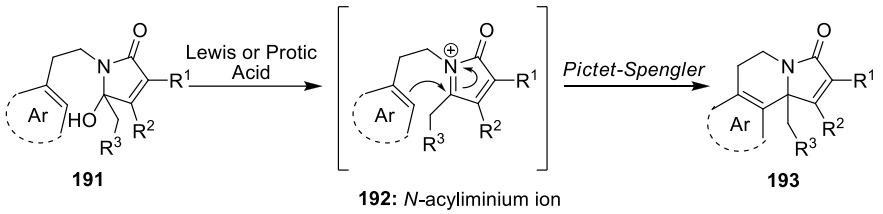
Ένα παράδειγμα σύνθεσης α,β-ακόρεστης γ-λακτάμης του τύπου **164** περιγράφεται στο Σχήμα 3.10 στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±)-Erysotramidine (**181**) από τον Padwa.[81b] Αρχικά, παρασκευάστηκε η δικυκλική λακτάμη **188** από συμπύκνωση της αμίνης **186** με τον κέτο εστέρα **185** παρουσία τριφθοροξικού οξέος (TFA). Η σύνθεση της ένωσης **188** πιθανότατα περιλαμβάνει αρχικά το σχηματισμό της δικυκλικής ένωσης **187** και εν' συνεχεία όξινα καταλυόμενη απόσπαση της θειοφαίνυλο ομάδας. Ακολουθεί κατεργασία του **188** με *N*-βρωμοσουκυνιμίδιο (NBS) σε ακετονιτρίλιο η οποία απέδωσε τον επιθυμητό σκελετό **190** μέσω μιας ενδομοριακής ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης (αντίδραση Pictet Spengler) στο *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν **189**. Στη συνέχεια μέσω μιας πορείας 4 σταδίων συντέθηκε το φυσικό προϊόν (±)-Erysotramidine.



Σχήμα 3.10. Σύνθεση του (±)-Erysotramidine από τον Padwa

3.3. Τα *N*-ακυλοϊμινικά ιόντα και η αντίδραση Pictet-Spengler

Οι ενώσεις **162** και **163** αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα καθώς μπορούν εύκολα να μετασχηματιστούν στα πολύ δραστικά *N*-ακυλοϊμινικά ιόντα[90] (**192**, Σχήμα 3.11) και στη συνέχεια μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης Pictet-Spengler[91] στις τρικυκλικές ενώσεις του τύπου **193**.

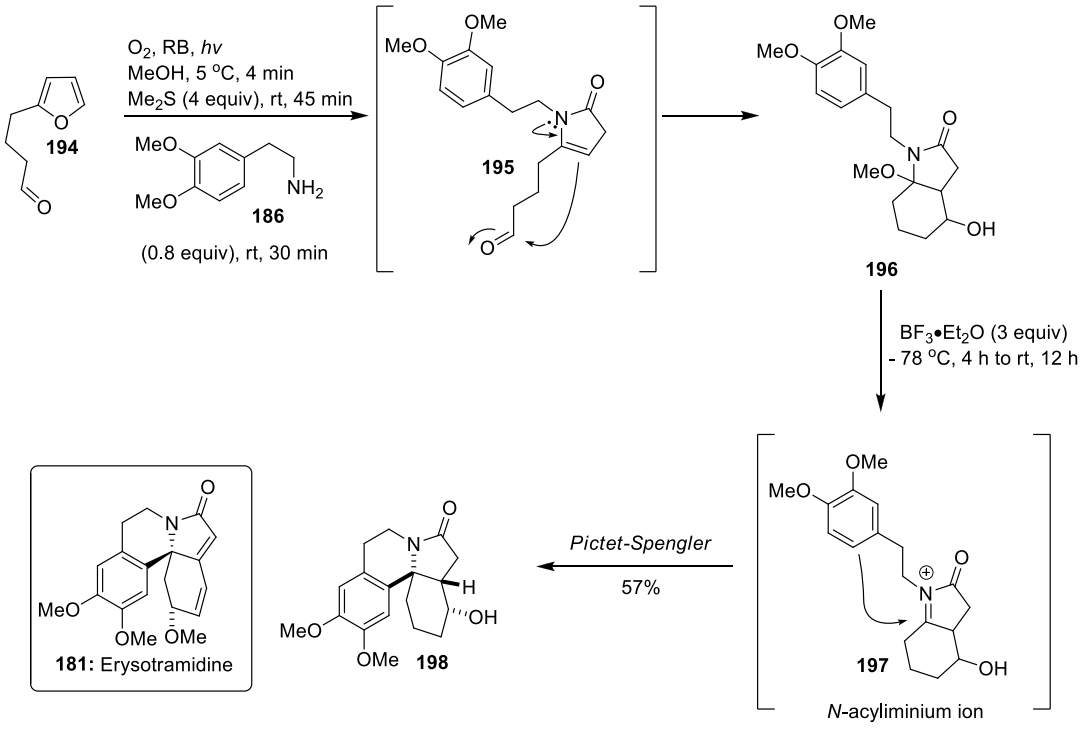


Σχήμα 3.11. Τα *N*-ακυλοϊμινικά ιόντα και η αντίδραση Pictet-Spengler

Τα ιόντα ιμινίου και ειδικότερα τα *N*-ακυλοϊμινικά ιόντα (**192**, *N*-acyliminium ion, NAI, Σχήμα 3.11) αποτελούν σημαντικά δραστικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση για την δημιουργία δεσμών άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-ετεροατόμων. Η πολύ γνωστή αντίδραση κυκλοποίησης Pictet-Spengler η οποία έχει παίξει μεγάλο ρόλο στην οργανική χημεία για περισσότερο από 100 χρόνια, κάνει αποτελεσματική χρήση των ηλεκτρονιόφιλων ιόντων ιμινίου μέσω ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης[91]. Υπάρχουν δύο βασικά πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τις ενδομοριακές αντιδράσεις του NAI έναντι των διαμοριακών. Το πρώτο πλεονέκτημα είναι ο ευκολότερος σχηματισμός προϊόντων όταν το πυρηνόφιλο δεν είναι ιδιαίτερα δραστικό όπως ένα μη ενεργοποιημένο βενζόλιο ή αλκένιο και το δεύτερο σχετίζεται με το καλύτερο στερεοχημικό έλεγχο της αντίδρασης.[90b]

Από συνθετικής πλευράς, οι αντιδράσεις του NAI σε ισχυρά όξινα μέσα όπως πολυφωσφορικό οξύ ή θειϊκό οξύ, είναι ευκολότερο να κατεργαστούν έναντι αντιδράσεων που παράγουν αμίνες ή ιμίνες καθώς η εξουδετέρωση του ισχυρού οξέος δεν είναι συχνά αναγκαία για την απομόνωση της εκάστοτε λακτάμης. Απλή κατεργασία με νερό ή brine και στη συνέχεια εκχύλιση ή διήθηση είναι συχνά αρκετή. Έτσι, οι κυκλοποιήσεις του NAI μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο στην οργανική σύνθεση καθώς προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα όπως μεγάλη δραστικότητα, καλό στερεοχημικό έλεγχο και ευκολία στη κατεργασία. Επιπλέον, υπάρχει ένα μεγάλο εύρος αντιδραστηρίων μέσω των οποίων μπορεί κανείς να πραγματοποιήσει κυκλοποιήσεις με το NAI όπως φορμικό οξύ, μεθανολικό HCl, $TiCl_4$, $BF_3{\cdot}Et_2O$, $LiClO_4$ και TMSOTf.

Η αντίδραση Pictet Spincler έχει χρησιμοποιηθεί και στο παρελθόν από το εργαστήριο μας για την σύνθεση της ένωσης **198** η οποία αποτελεί το σκελετό του φυσικού προϊόντος erysotramidine (**181**).[67c] Η σύνθεση του **198** έγινε μέσω μιας διαδοχικής σειράς αντιδράσεων ξεκινώντας με φωτοξείδωση με διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης του φουρανίου **194** προς σχηματισμό της 2-πυρρολιδινόνης **195** η οποία κυκλοποιήθηκε *in situ* αποδίδοντας το ενδιάμεσο **196**. Στο σημείο αυτό κατεργασία με Lewis acid ($BF_3 \cdot Et_2O$) οδηγεί στον σχηματισμό του *N*-ακυλοϊμινικού ιόντος **197** και την κυκλοποίηση του μέσω αντίδρασης Pictet Spengler προς το τρικυκλικό σύστημα **198**.



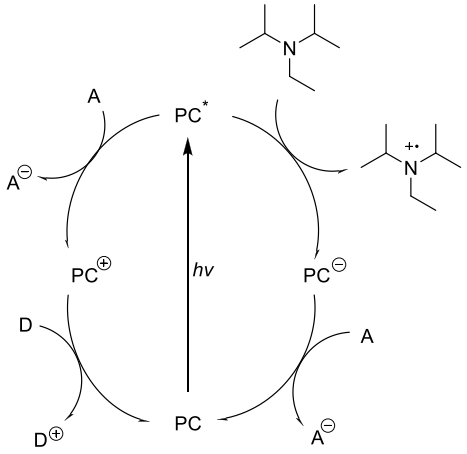
Σχήμα 3.12. Σύνθεση του σκελετού του φυσικού προϊόντος erysotramidine με φωτοξείδωση ενός απλού φουρανίου

3.4. Το methylene blue ως φωτοευαισθητοποιητής και οξειδωτικός καταλύτης.

Οι φωτοχημικές αντιδράσεις είναι υψίστης σημασίας τόσο για τη διατήρηση της ζωής στον πλανήτη όσο και για την χρήση τους στη χημική βιομηχανία. Πολύ γνωστά παραδείγματα αποτελούν η διαδικασία της φωτοσύνθεσης μέσω της οποίας τα φυτά και άλλοι οργανισμοί μετατρέπουν την ηλιακή ενέργεια σε χημική,[92] η φωτοχημική σύνθεση της βιταμίνης D[93] καθώς και η χρήση φωτοχημικών αντιδράσεων στη βιομηχανία για τη σύνθεση βιταμινών, φαρμάκων και αρωμάτων.[94] Με βασικό στόχο την εκμετάλλευση της ενέργειας

των φωτονίων, η επιστήμη έχει εξελιχθεί σημαντικά στον τομέα της φωτοκατάλυσης, μέσω της οποίας μπορεί κανείς να πραγματοποιήσει μια ποικιλία από οργανικές αντιδράσεις όπως οξειδώσεις, αναγωγές, σχηματισμό δεσμού C-C, καθώς και πολλές άλλες.[95]

Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί εκτεταμένη έρευνα πάνω στο πεδίο των φωτοκαταλυτικών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας σύμπλοκα μεταβατικών μετάλλων και κυρίως σύμπλοκα του Ru και του Ir ως φωτοκαταλύτες (PC).[96,97] Ο φωτοκαταλύτης στη διεγερμένη κατάσταση έχει την ικανότητα να ενεργοποιήσει ένα αντιδραστήριο είτε μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίων ή ατόμων. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.13, ο φωτοκαταλύτης (**PC**) μπορεί ύστερα από ακτινοβόληση να δράσει μέσω της διεγερμένης του μορφής (**PC***) ως αναγωγικό (**PC***→**PC**$^{+}$) δίνοντας ηλεκτρόνια σε ένα μόριο δέκτη ηλεκτρονίων (**A**), είτε να δράσει ως οξειδωτικό (**PC***→**PC**$^{-}$) λαμβάνοντας ηλεκτρόνια από ένα μόριο δότη ηλεκτρονίων (την διϊσοπροπυλαιθυλαμίνη για παράδειγμα). Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό δραστικών ενδιαμέσων τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συνθετικούς σκοπούς.

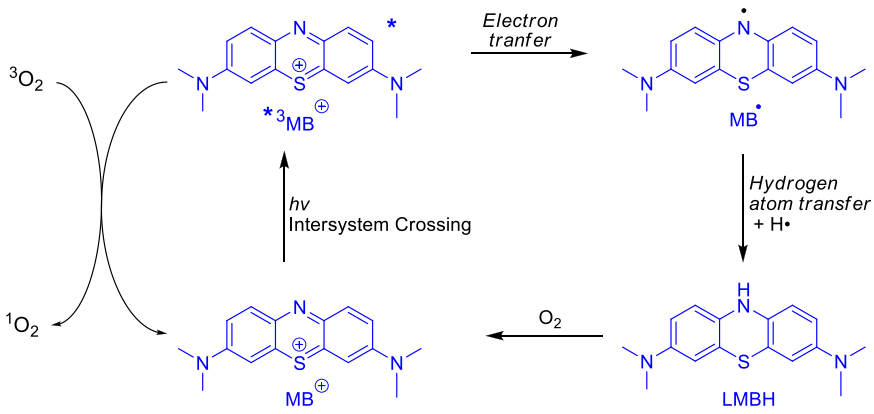


A: electron acceptor, D: electron donor, PC: photocatalyst

Σχήμα 3.13. Γενικός μηχανισμός φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων

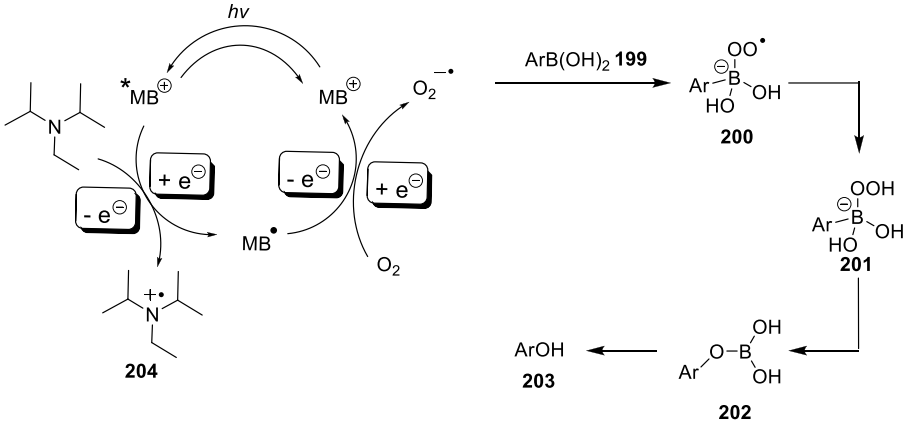
Η χρήση οργανικών ενώσεων ως φωτοκαταλύτες σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις είναι γνωστή από παλιά. Τα πρώτα παραδείγματα που είναι γνωστά στη βιβλιογραφία χρησιμοποιούσαν απλές αρωματικές κετόνες ως φωτοκαταλύτες, με πιό αντιπροσωπευτικό παράδειγμα την βενζοφαινόνη.[98] Ένας ιδανικός οργανο-φωτοκαταλύτης θα πρέπει να απορροφά έντονα στη περιοχή του ορατού, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στους φωτοευαισθοποιητές. Το methylene blue είναι ένας οργανικός φωτοευαισθητοποιητής η χρήση του οποίου είναι πολύ διαδεδομένη στη χημεία και στη βιολογία, κυρίως λόγω της

ικανότητας του να παράγει διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης.[99] Οι αντιδράσεις του MB πραγματοποιούνται συνήθως φωτοχημικά μέσω της τριπλής διεγερμένης κατάστασης του φωτοευαισθητοποιητή ο οποίος μπορεί να δράσει ως οξειδωτικός παράγοντας αλληλεπιδρώντας με μια ένωση δότη ηλεκτρονίων αποσπώντας έως δύο ηλεκτρόνια και ένα πρωτόνιο σχηματίζοντας έτσι την LMBH μορφή του που είναι άχρωμη (Σχήμα 3.14). Στη περίπτωση του οξυγόνου, η τριπλή διεγερμένη κατάσταση του MB μπορεί να αποσβεστεί παράγοντας έτσι διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης $^1O_2$.



Σχήμα 3.14. Η διπλή ικανότητα του MB να δρα ως φωτοευαισθητοποιητής αλλά και ως οξειδοαναγωγικός καταλύτης

Η οξειδοαναγωγική καταλυτική ικανότητα του MB έχει εφαρμοστεί κυρίως στο τομέα της φωτοκατάλυσης. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητη η χρήση φωτός με σκοπό την διέγερση του φωτοευαισθητοποιητή στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση καθώς και η παρουσία μιας τριτοταγούς αμίνης που λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων.[100] Μια σχετικά πρόσφατη εφαρμογή αποτελεί η φωτοκαταλυτική οξείδωση άρυλο-βορονικών οξέων για τη σύνθεση φαινολών που πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Scaiano (Σχήμα 3.15).[100c]



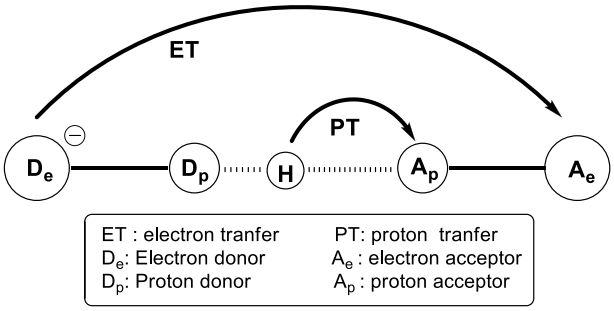
Σχήμα 3.15. Φωτοκαταλυτική οξείδωση αρυλοβορονικών οξέων

Στη συγκεκριμένη μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε 1 mol% MB ως φωτοκαταλύτης κάτω από αερόβιες συνθήκες με ταυτόχρονη χρήση της βάσης Hüning (*i*-Pr_2NEt) ως αναγκαίου δότη ηλεκτρονίων. Το MB μέσω αναγωγικής απόσβεσης της τριπλής του κατάστασης (**$^*MB^+$**) αποσπά ένα ηλεκτρόνιο από τη βάση Hüning και μετατρέπεται στην ανηγμένη του μορφή (**$MB^\cdot$**) η οποία μπορεί να δράσει ως δότης ηλεκτρονίων στο μοριακό οξυγόνο και να σχηματίστει την υπεροξειδική ρίζα $O_2^{\cdot -}$. Στη συνέχεια η υπεροξειδική ρίζα προστίθεται στο άρυλο-βορονικό οξύ **199** δίνοντας την υπεροξειδική ρίζα **200**. Ακολουθεί απόσπαση ατόμου υδρογόνου από την κατιοντική ρίζα **204**, αναδιάταξη προς το παράγωγο **202** και τέλος με υδρόλυση παραλαμβάνεται η επιθυμητή φαινόλη **203**.

Ωστόσο, και η βασική κατάσταση του methylene blue εμφανίζει δυναμικό οξειδοαναγωγής (+0.011 V, pH=7, 25 ^oC)[101] και μάλιστα έχει χρησιμοποιηθεί στην οξείδωση ορισμένων υποστρωμάτων,[102] ανάμεσα στα οποία περιλαμβάνονται υδατάνθρακες[103] και το ασκορβικό οξύ.[104] Όμως σ' αυτές τις περιπτώσεις η αντίδραση πραγματοποιείται κάτω από δύσκολες συνθήκες γεγονός που περιορίζει την ευρύτερη εφαρμογή της.

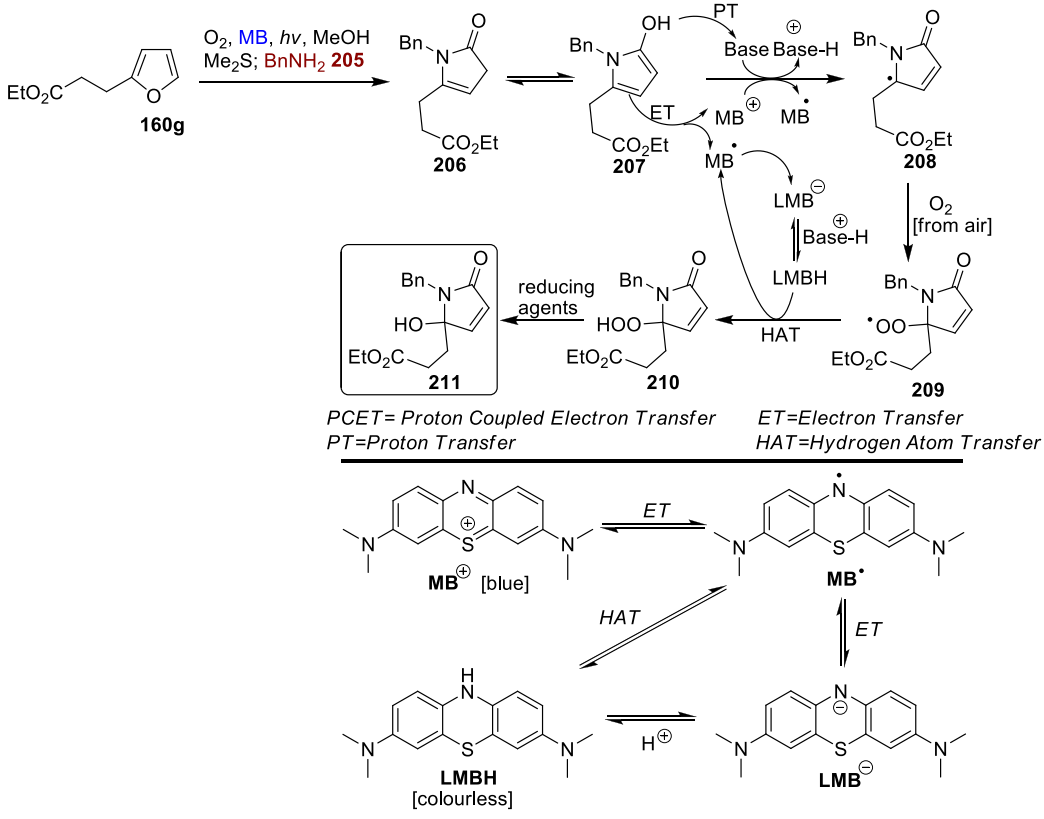
3.5. Αποτελέσματα και συζήτηση για τη σύνθεση α,β-ακόρεστων γ-λακταμών

Για τη μελέτη της προτεινόμενης ιδέας του Σχήματος 3.2 πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από πειράματα ελέγχου χρησιμοποιώντας το εμπορικά διαθέσιμο φουράνιο **160g** και την βενζυλαμίνη (**205**) με σκοπό να διευκρινιστούν όλοι οι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην πορεία της αντίδρασης.[68] Τα πειράματα αυτά καθώς και η σύνθεση μιας ποικιλίας γ-λακταμών του τύπου **162** και **163** πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της κας. Κουριδάκη Αντωνίας.[105] Μέσα από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν διαπιστώθηκε η αδυναμία πραγματοποίησης της αντίδρασης σε διαλύτη CH_2Cl_2 αντί για MeOH καθώς επίσης παρατηρήθηκε επιτάχυνση της οξείδωσης της ενδιάμεσης 2-πυρρολιδινόνης **206** (Σχήμα 3.17) μετά από προσθήκη βάσης. Οι πληροφορίες αυτές οδήγησαν σε ένα προτεινόμενο μηχανισμό που περιλαμβάνει μια διαδικασία σύζευξης μεταφοράς πρωτονίου και ηλεκτρονίου (proton-coupled electron-tranfer, PCET).[106] Στην περίπτωση του PCET οι αποδέκτες ηλεκτρονίων και πρωτονίων (**A_e, A_p**) καθώς και οι δότες (**D_e, D_p**) μπορεί να είναι τα ίδια ή διαφορετικά μόρια (Σχήμα 3.16).



Σχήμα 3.16. Γενικό σχήμα σύζευξης μεταφοράς πρωτονίου και ηλεκτρονίου.

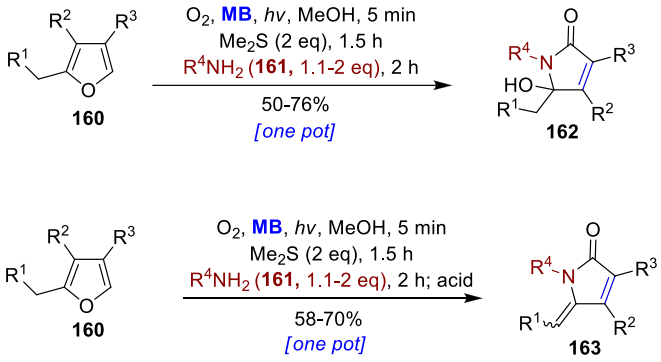
Ο μηχανισμός που προτείνεται ξεκινά από το **207** (ταυτομερές της 2-πυρρολιδινόνης **206**) το οποίο αναμένεται να υποβληθεί σε ταυτόχρονη μεταφορά πρωτονίου (στη βάση) και ηλεκτρονίου (στο MB^+), αποδίδοντας έτσι τη ρίζα **208**, η οποία στη συνέχεια μπορεί να παγιδευτεί από το μοριακό οξυγόνο καταλήγοντας στην υδροπερόξυ ρίζα **209**. Με αυτόν το τρόπο, το μοριακό οξυγόνο του αέρα χρησιμοποιείται ως τερματικό οξειδωτικό της διαδικασίας αυτής. Εν συνεχεία, μεταφορά ατόμου υδρογόνου από το LMBH θα μετατρέψει το **209** στο **210** και η παραγόμενη ρίζα του MB ($MB^{\cdot}$) θα προάγει τον κύκλο σχηματίζοντας ξανά το **208** μέσω μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου από το **207** στο $MB^{\cdot}$.



Σχήμα 3.17. Πιθανή μηχανιστική εξήγηση της καταλυόμενης από το MB οξείδωσης της 2-πυρρολιδινόνης **206** μέσω ενός μηχανισμού σύζευξης μεταφοράς πρωτονίου-ηλεκτρονίου (PCET)

Εναλλακτικά, το **209** μπορεί να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου κατευθείαν από το **206**, επαναδημιουργώντας έτσι το **208** και προάγοντας μ' αυτόν τον τρόπο τον κύκλο. Το υδροπερόξυ ενδιάμεσο **210** μπορεί να αναχθεί στο προϊόν **211** από είτε το $(CH_3)_2S$, ή το LMB,[107] ή από κάποιον άλλο αναγωγικό παράγοντα του μίγματος. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί πως η αντίδραση οξείδωσης των ενδιαμέσων 2-πυρρολιδινονών του τύπου **165** στις α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες του τύπου **162** χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το MB πραγματοποιείται με απολυτη επιτυχία απουσία φωτός γεγονός που αποδεικνύει ότι η καταλυτική οξείδωση πραγματοποιείται από την βασική (MB^+) και όχι από την διεγερμένη μορφη του καταλύτη ($^*MB^+$).

Μετά την βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε η σύνθεση μιας ποικιλίας υποστρωμάτων του τύπου **162** και **163** με σκοπό να μελετηθούν τα όρια της αντίδρασης. Οι επιθυμητές α,β-ακόρεστες γ-υδροξυ-λακτάμες του τύπου **162** παρασκευάστηκαν σε καλές αποδόσεις (50-76% απόδοση απομόνωσης) και σε μικρούς χρόνους αντίδρασης χρησιμοποιώντας στοιχειομετρική ποσότητα αμίνης (1.1 ισοδύναμα για πρωτοταγείς αμίνες και 2 ισοδύναμα στη περίπτωση της αμμωνίας), ενώ για τη σύνθεση των αφυδατωμένων παραγώγων τους χρησιμοποιήθηκαν διάφορα πρωτικά οξέα. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι συνθέσεις των παραπάνω ενώσεων πραγματοποιούνται σε ένα στάδιο μέσω μιας σειράς διαδοχικών αντιδράσεων. Όλα αυτά τα πειράματα της σύνθεσης των ενώσεων του τύπου **162** και **163** θα αναφερθούν διεξοδικά στη διδακτορική διατριβή της κας. Κουριδάκη Αντωνίας.[105]

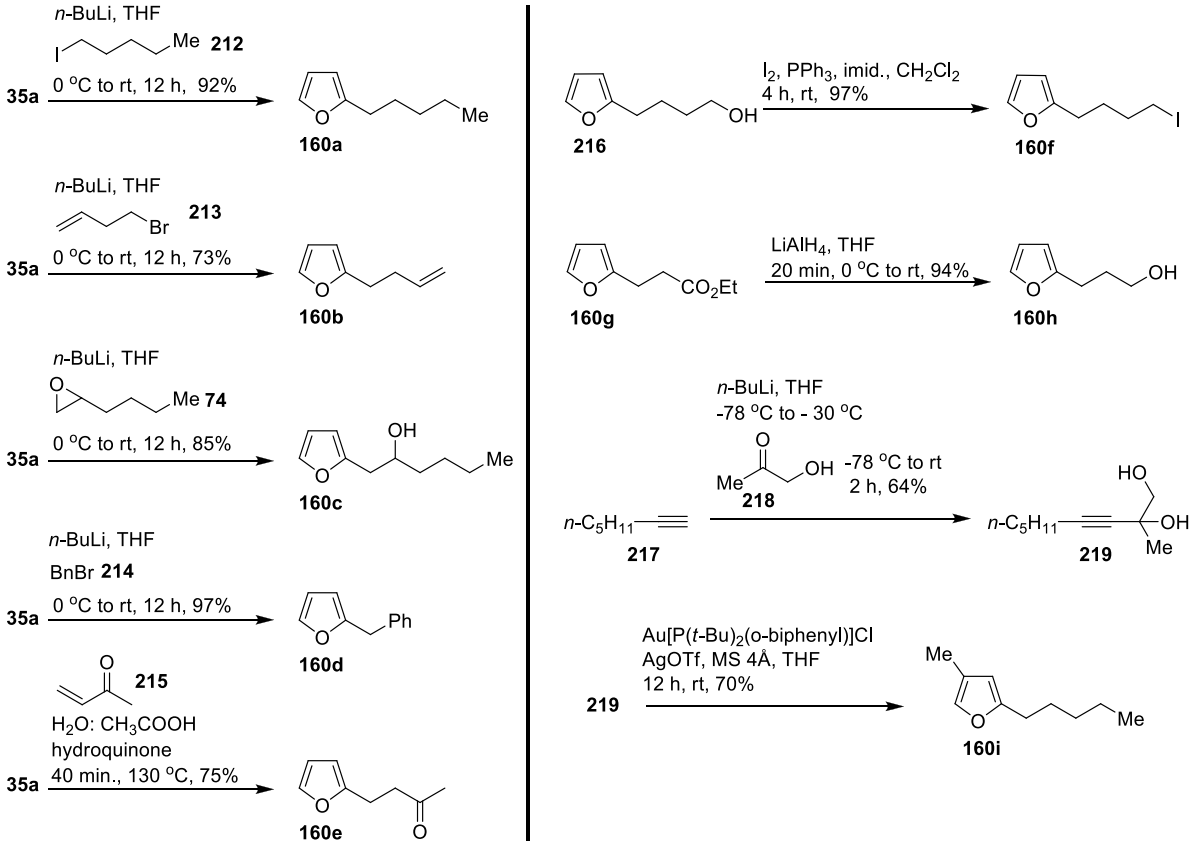


Σχήμα 3.18. Σύνθεση γ-λακταμών του τύπου **162** και **163** στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της Κουριδάκη Αντωνίας[105]

Όπως αναφέρεται και στην παράγραφο 3.3 η ενώση του τύπου **162** αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο καθώς μπορεί εύκολα να μετασχηματιστεί στο πολύ δραστικό *N*-ακυλοϊμινικό ιόν[90] (NAI, Σχήμα 3.11). Επομένως, αν ενσωματωνόταν στη παραπάνω μεθοδολογία μια ενδομοριακή αντίδραση πυρηνόφιλης προσθήκης στο NAI (μέσω αντίδρασης Pictet

Spengler[91]) θα μπορούσε εύκολα να πραγματοποιηθεί η σύνθεση τρικυκλικών ενώσεων του τύπου **164** (Σχήμα 3.1) σε ένα στάδιο. Όπως αναφέρεται και στη παράγραφο 3.2 οι τρικυκλικές ενώσεις **164** έχουν ιδιαίτερη αξία καθώς συναντώνται σε πολλούς συνθετικούς στόχους και ειδικότερα στα αλκαλοειδή της οικογένειας Erythrina.[77]

Πιο αναλυτικά, η χρήση της εμπορικά διαθέσιμης 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)αιθαναμίνης (**186**) απέδωσε τα επιθυμητά προϊόντα του τύπου **164** μέσω της ενδιάμεσα σχηματιζόμενης γ-υδροξυ-γ-λακτάμης του τύπου **162**. Για τη σύνθεση των τρικυκλικών ενώσεων του τύπου **164** χρησιμοποιήθηκαν τα απλά φουράνια **160** των οποίων η σύνθεση περιγράφεται στο Σχήμα 3.19. Η σύνθεση των φουρανίων **160a,b,c,e,f,i** πραγματοποιήθηκε αρχικά στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της Κουριδάκης Αντωνίας[105] με σκοπό την σύνθεση των αντίστοιχων α,β-ακόρεστων γ-λακταμών του τύπου **162** και **163**. Τα φουράνια **160a-d** συντέθηκαν με αλκυλίωση του λιθιακού ανιόντος του φουρανίου με το εκάστοτε αλκυλιωτικό. Το **160e** συντέθηκε με συμπύκνωση της μέθυλο-βινυλοκετόνης (**215**) με το φουράνιο.

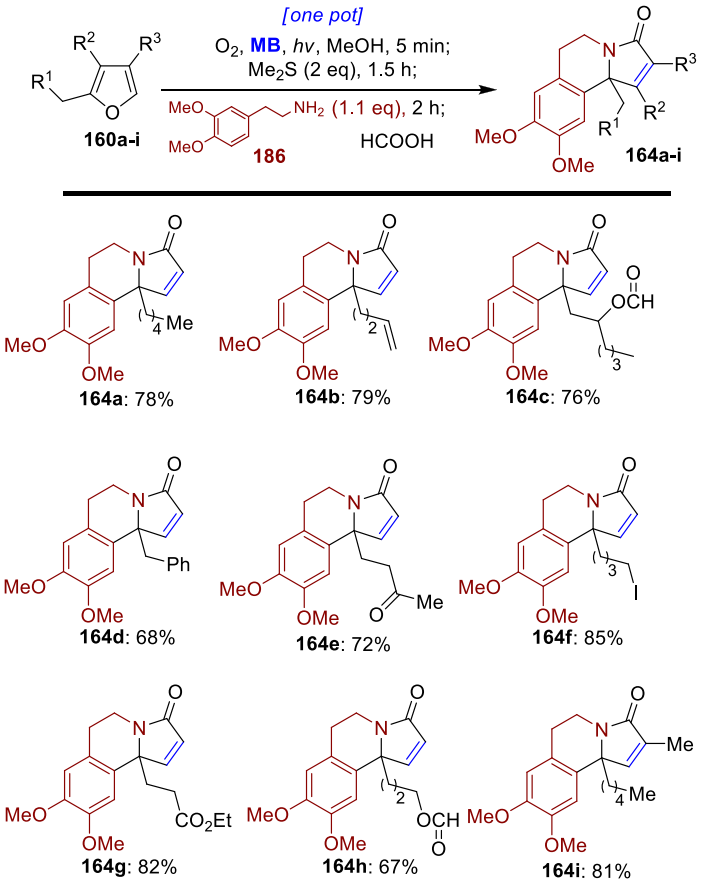


Σχήμα 3.19. Σύνθεση των πρόδρομων φουρανίων

Ιωδίωση της αλκοόλης **216** απέδωσε το ιωδίδιο **160f**. Με αναγωγή του εμπορικά διαθέσιμου εστέρα **160g** με $LiAlH_4$ συντέθηκε η αλκοόλη **160h**. Τέλος, προσθήκη του αλκύνυλο

ανιόντος της ένωσης **217** στην υδροξυακετόνη (**218**) απέδωσε την διόλη **219** η οποία κυκλοποιήθηκε χρησιμοποιώντας καταλύτη χρυσού αποδίδοντας έτσι το φουράνιο **160i.**

Βασιζόμενοι σε προηγούμενη εμπειρία[67b] του εργαστηρίου πάνω στις κυκλοποιήσεις Pictet Specler επιλέχθηκε το φορμικό οξυ (HCOOH) ως το οξύ μέσω του οποίου θα σχηματιζόταν το ενδιάμεσο *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν, το οποίο κυκλοποιείται αυθορμήτως αποδίδοντας έτσι τις τρικυκλικές ενώσεις του τύπου **164.** Το φορμικό οξύ είναι ένα ήπιο οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ως διαλύτης της αντίδρασης. Επιπλέον, η παραλαβή του τελικού προϊόντος μπορεί εύκολα να γίνει με απλή απομάκρυνση του διαλύτη στην περιστρεφόμενη αντλία κενού. Αξίζει να αναφερθεί πως η προσπάθεια πραγματοποίησης της αντίδρασης Pictet Spengler χρησιμοποιώντας άλλα πρωτικά οξέα (*p*-TsOH, TFA) απέδωσε τα αφυδατωμένα παράγωγα **163.** Οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε ένα συνθετικό στάδιο σε πολύ καλές αποδόσεις (67-85%), ειδικότερα αν λάβει κανείς υπόψη το βαθμό στον οποίο αυξάνεται η μοριακή πολυπλοκότητα.

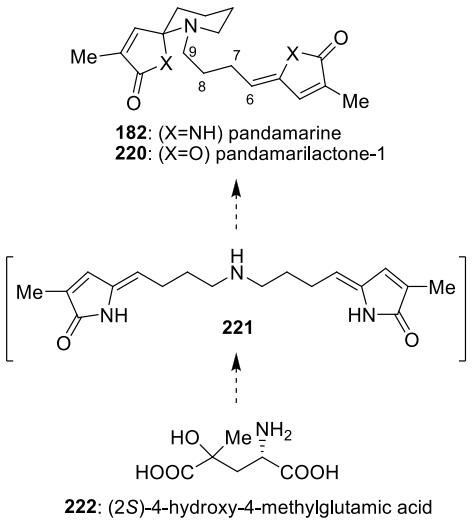


Σχήμα 3.20. Σύνθεση σε ένα στάδιο των τρικυκλικών α,β-ακόρεστων γ-λακταμών **164**

Ανακεφαλαιώνοντας, στο πρώτο μέρος του Κεφαλαίου 3 περιγράφεται μια νέα μεθοδολογία σύνθεσης των πολύ σημαντικών τρικυκλικών α,β-ακόρεστων γ-λακταμών **164**. Στη συγκεκριμένη μεθοδολογία εφαρμόζονται κριτήρια της ιδανικής σύνθεσης όπως είναι η μη χρήση προστατευτικών ομάδων,[44c] η οικονομία ατόμων[44a] και σταδίων,[44b] καθώς και η ταχεία αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας σε ένα συνθετικό στάδιο (**160→164**). Το γενικότερο συμπέρασμα είναι πως η μεθοδολογία αυτή αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα βιώσιμης χημείας (sustainable chemistry). Στο δεύτερο μέρος του συγκεκριμένου Κεφαλαίου παρουσιάζεται η πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine.

3.6. Εισαγωγή στο φυσικό προϊόν pandamarine

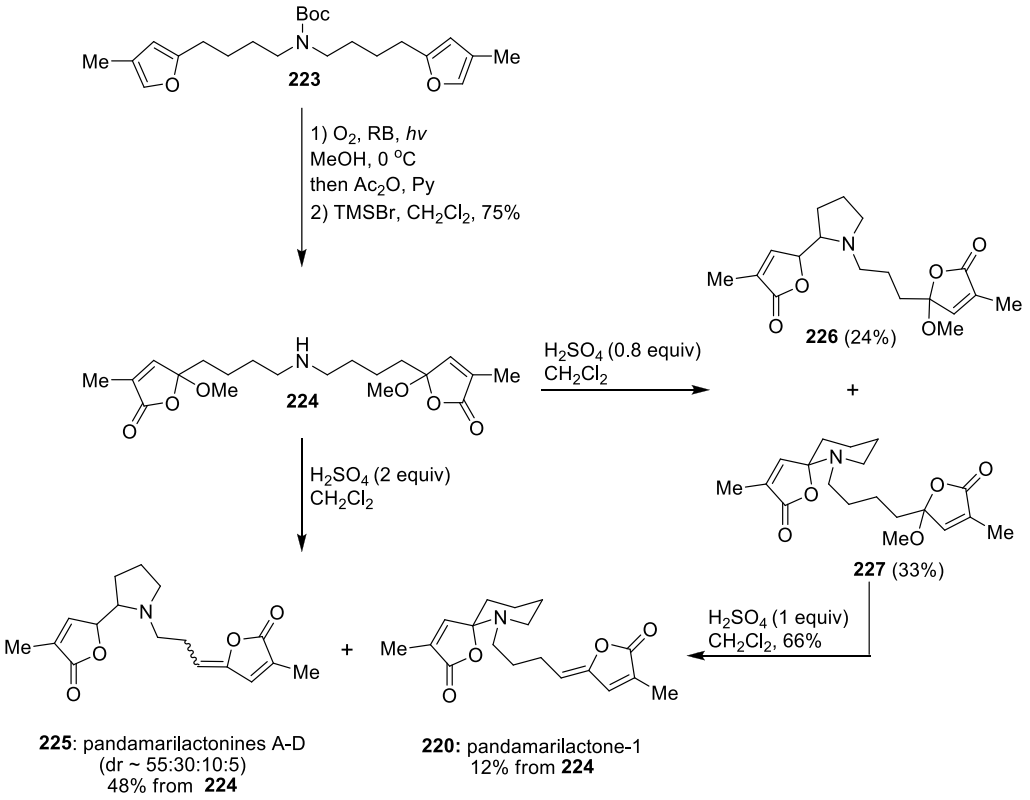
Το pandamarine (**182**, Σχήμα 3.21) είναι ένα αλκαλοειδές το οποίο απομονώθηκε το 1992 από την ομάδα του Byrne από τα φύλλα του τροπικού φυτού *Pandanus amaryllifolius*.[108] Η δομή του φυσικού προϊόντος έχει διευκρινιστεί με περίθλαση ακτίνων Χ και αποτελείται από ένα 1,6-διαζασπειρο[4.5]-δικυκλικό σύστημα καθώς και από μια γ-υλιδενο-α,β-ακόρεστη γ-λακτάμη, τα οποία συνδέονται με μια ανθρακική αλυσίδα (C_7-C_9, **182**, Σχήμα 3.21). Βιογενετικώς, η pandamarine προτείνεται ότι αποτελεί προϊόν μιας σπείρο-*N,N*-κεταλοποίησης μιας συμμετρικής διλακτάμης (**221**, Σχήμα 3.21).[108,109] Αυτή η υπόθεση στηρίζεται από το γεγονός ότι στη φύση η pandamarine (**182**) απαντάται ως ρακεμικό μίγμα. Υποστηρίζεται ότι το πιθανό βιογενετικό ενδιάμεσο **221** μπορεί να προέρχεται από το (2*S*)-4-υδροξυ-4-μεθυλογλουταμικό οξύ (**222**, Σχήμα 3.21) καθώς αυτό το αμινοξύ έχει βρεθεί στο συγγενές είδος, *Pandanus veitchii*.[110]



Σχήμα 3.21. Προτεινόμενη βιοσυνθετική προέλευση της pandamarine

Το *Pandanus amaryllifolius* είναι ένα είδος δέντρου ή θάμνου από τα 600-700 τέτοια είδη που βρίσκονται σε τροπικές χώρες. Αρκετές ιατρικές εφαρμογές από εκχυλίσματα του είδους *Pandanus* έχουν αναφερθεί.[111,112] Ανάμεσα σ' αυτές, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως εκχυλίσματα των φύλλων του *Pandanus amaryllifolius* έχουν αντιυπεργλυκεμικές ιδιότητες.[112]

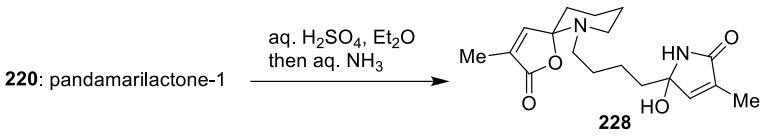
Ένα χρόνο μετά την απομόνωση της pandamarine απομονώθηκε από τα φύλλα του ίδιου φυτού η pandamarilactone-1 (**220**, Σχήμα 3.21).[113] Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Robertson δημοσίευσε την πρώτη ολική σύνθεση του **220**.[114] Η συνθετική πορεία των εννέα σταδίων που ακολουθήθηκε είχε ως στάδιο κλειδί μια αντίδραση φωτοξείδωσης του συμμετρικού N-Boc διφουρανίου **223** (Σχήμα 3.22). Μετά την αντίδραση φωτοξείδωσης ακολούθησε αποπροστασία με TMSBr της Boc ομάδας που απέδωσε την ελεύθερη δευτεροταγή αμίνη **224**. Στο στάδιο αυτό μελετήθηκε η επιθυμητή αντίδραση *N,O*-σπειροκυκλοποίησης και ταυτόχρονα απόσπασης με σκοπό την σύνθεση του **220**.



Σχήμα 3.22. Σύνθεση της pandamarilactone-1 από την ομάδα του Robertson

Κατεργασία του βουτενολίδιου **224** με 2 ισοδύναμα H_2SO_4 σε CH_2Cl_2 οδήγησε στη σύνθεση της pandamarilactone-1 (**220**, 12% απόδοση) ενώ παράλληλα η αντίδραση απέδωσε και ένα μίγμα των φυσικών προϊόντων pandamarilactonine A-D (**225**).[115,116] Αντιθέτως όταν η

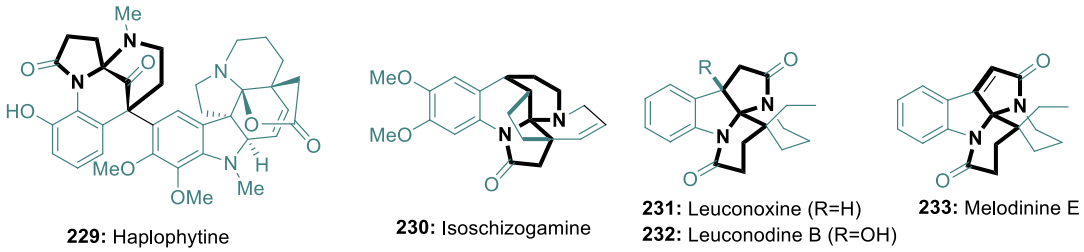
αντίδραση πραγματοποιήθηκε με 0.8 ισοδύναμα H_2SO_4 απέδωσε τα προϊόντα **226** και **227** χωρίς να γίνει εφικτή η απόσπαση της μέθοξυ ομάδας. Κατεργασία ωστόσο του **227** με 1 ακόμα ισοδύναμο H_2SO_4 οδήγησε στην απόσπαση μεθανόλης και στη σύνθεση της pandamarilactone-1 (**220**). Στην ίδια εργασία, αποδεικνύεται πως η pandamarine (**182**) δεν μπορεί να προκύψει με κατεργασία της pandamarilactone-1 (**220**) με οξύ και στη συνέχεια με βάση (H_2SO_4/NH_3), συνθήκες οι οποίες προσομοιώνουν τον τρόπο με τον οποίο απομονώθηκε το αλκαλοειδές **182** και διαχωρίστηκε από τα υπόλοιπα μη αλκαλοειδή συστατικά (Σχήμα 3.23). Συνεπώς, η pandamarine (**182**) είναι ένα γνήσιο φυσικό προϊόν και όχι κάποιο παραπροϊόν που προέκυψε κατά τη διαδικασία της απομόνωσης.



Σχήμα 3.23. Κατεργασία της pandamarilactone-1 με συνθήκες παρόμοιες της απομόνωσης της pandamarine

3.7. Μέθοδοι σύνθεσης διαζασπείρο[4.4]- και [4.5]-δικυκλικών ενώσεων

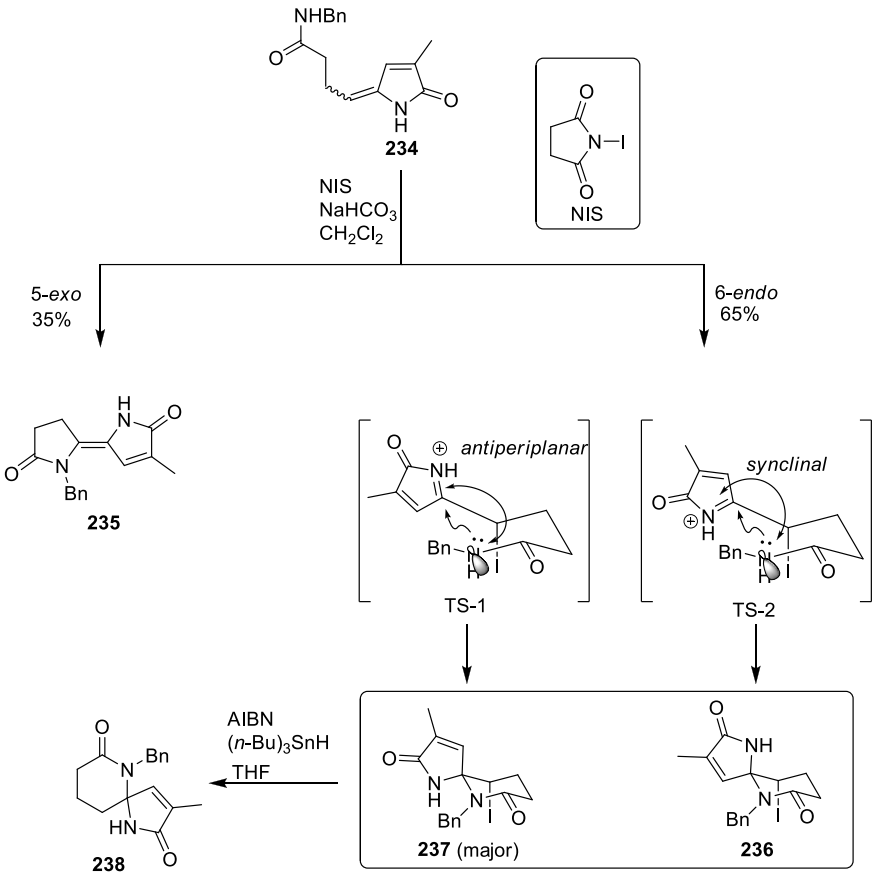
Το διαζασπείρο[4.5]-δικυκλικό μοτίβο βρίσκεται σε ένα μικρό αριθμό φυσικών προϊόντων όπως η haplophytine (**229**, Σχήμα 3.23),[117] η isoschizogamine (**230**)[118] καθώς και στα σχετιζόμενα αλκαλοειδή leuconoxine (**231**),[119] leuconodine B (**232**)[120] και στην melodinine E (**233**).[121]



Σχήμα 3.24. Φυσικά προϊόντα στα οποία εμφανίζεται το διαζασπειρο[4.5]-δικυκλικό μοτίβο

Καθώς η παρουσία του συγκεκριμένου σπειροκυκλικού μοτίβου δεν είναι συχνή σε φυσικά προϊόντα, δεν αποτελεί έκπληξη η περιορισμένη αναφορά στη βιβλιογραφία σε μεθόδους σύνθεσης τέτοιων σκελετικών δομών.[122] Παρακάτω περιγράφονται περιληπτικά τρείς περιπτώσεις σύνθεσης διαζα-σπειροκυκλικών συστημάτων μια εκ' των οποίων προέρχεται από τη δικιά μας ερευνητική ομάδα.

Το 1998 ο Bermejo περιγράφει την σύνθεση διαζα-σπειροκυκλικών συστημάτων χρησιμοποιώντας μια οξειδωτική ενδομοριακή κυκλοποίηση ολεφινικών υποστρωμάτων (Σχήμα 3.25).[122c] Στη συγκεκριμένη εργασία επετεύχθη η σύνθεση της δομής **238** η οποία αποτελεί τη σπειροκυκλική μονάδας της pandamarine (**182**). Συγκεκριμένα ιωδολακταμοποίηση μίγματος cis-trans του **234** με *N*-ιωδοσουκινιμίδιο (NIS) σε CH_2Cl_2 απέδωσε το μίγμα των ιωδολακταμών **236** και **237** (65% απόδοση) σε αναλογία 1:3 καθώς και την 5-αλκυλιδενο-πυρρολινόνη **235** (35% απόδοση).

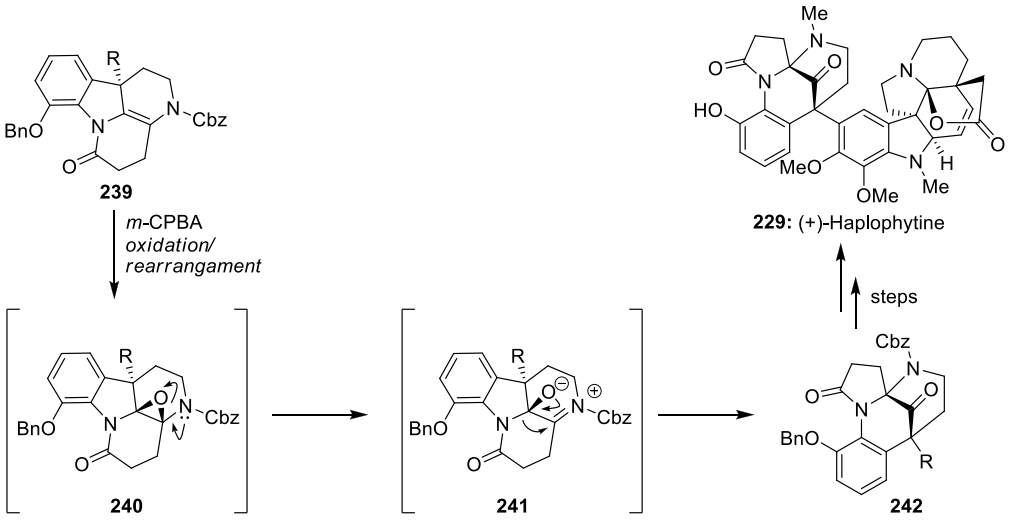


Σχήμα 3.25. Σύνθεση διαζα-σπειροκυκλικών συστημάτων μέσω οξειδωτικής ενδομοριακής κυκλοποίησης

Η 5-*exo*-κυκλοποίηση οδήγησε στο σχηματισμό της 5-αλκυλιδενο-πυρρολινόνης **235** μέσω μιας διαδικασίας οξείδωσης-απόσπασης. Τα **236** και **237** αποτελούν προϊόντα 6-*endo*-κυκλοποίησης και προκύπτουν μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης με διαμόρφωση τύπου ανακλίντρου κατά την οποία το ακυλοϊμινικό κατιόν λαμβάνει ψευδο-ισημερινή (TS-1) ή ψευδο-αξονική (TS-2) διαμόρφωση. Ο σχηματισμός του **237** ως κύριο ισομερές αποδόθηκε στη μεταβατική κατάσταση TS-1 η οποία ευνοείται καθώς το αδεσμικό ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου και το ακυλοϊμινικό κατιόν βρίσκονται σε αντιομοεπίπεδη (antiperiplanar) διαμόρφωση. Στη περίπτωση της TS-2 ωστόσο, το αδεσμικό ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου

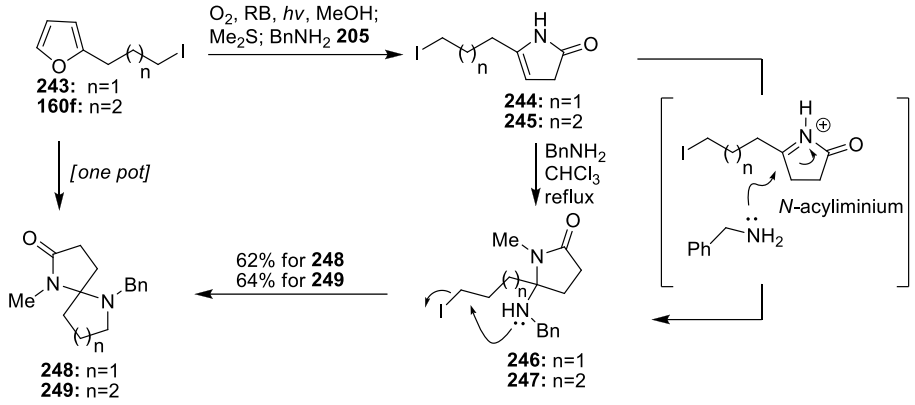
συγκλίνει με το ακυλοϊμινικό κατιόν. Τέλος κατεργασία των διαστερεομερών **236** και **237** με (*n*-Bu)$_3$SnH και AIBN σε THF απέδωσε το διαζα-σπειροκεταλικό σύστημα **238**.

Το 2009 η ομάδα του Νικολάου πραγματοποίησε την ασύμμετρη σύνθεση της (+)-haplophytine (**229**, Σχήμα 3.26)[117,123] η οποία όπως προαναφέρθηκε περιέχει στη δομή της το διαζασπείρο-[4.5]-δικυκλικό μοτίβο. Η σύνθεση του συγκεκριμένου τμήματος έγινε μέσω μιας διαδοχικής διαδικασίας οξείδωσης και στη συνέχεια αναδιάταξης. Κατεργασία της διεναμίνης **239** με *m*-CBPA σε CH_2Cl_2 στους -5 ^oC απέδωσε μέσω των ενδιαμέσων **240** και **241** την κρυσταλλική διαζασπειρο[4.5]-δικυκλική κετόνη **242** με 78% απόδοση (Σχήμα 3.26).



Σχήμα 3.26. Σύνθεση της (+)-haplophytine από την ομάδα του Νικολάου

Τέλος, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του Κεφαλαίου, η ερευνητική μας ομάδα, χρησιμοποιώντας τη τεχνολογία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης έχει αναπτύξει μια μεθοδολογία σύνθεσης 1,6-διαζασπείρο[4.4]- και [4.5]-δικυκλικών ενώσεων (Σχήμα 3.27).[67d] Στη συγκεκριμένη μεθοδολογία χρησιμοποιούνται τα φουράνια **243** και **160f** ως πρώτες ύλες, τα οποία μετασχηματίζονται στις ενδιάμεσες 2-πυρρολιδινόνες **244** και **245** αντίστοιχα. Στο σημείο αυτό πραγματοποιείται μια διαμοριακή προσθήκη της βενζυλαμίνης στο *N*-ακυλοϊμινικό κατιόν που σχηματίστηκε *in situ* αποδίδοντας έτσι τα ενδιάμεσα **246** και **247** τα οποία κυκλοποιούνται (μέσω ενδομοριακής πυρηνόφιλης υποκατάστασης του ιωδιδίου) σχηματίζοντας έτσι τις 1,6-διαζασπειρο[4.4]- και [4.5]-δικυκλικές ενώσεις **248** και **249**.

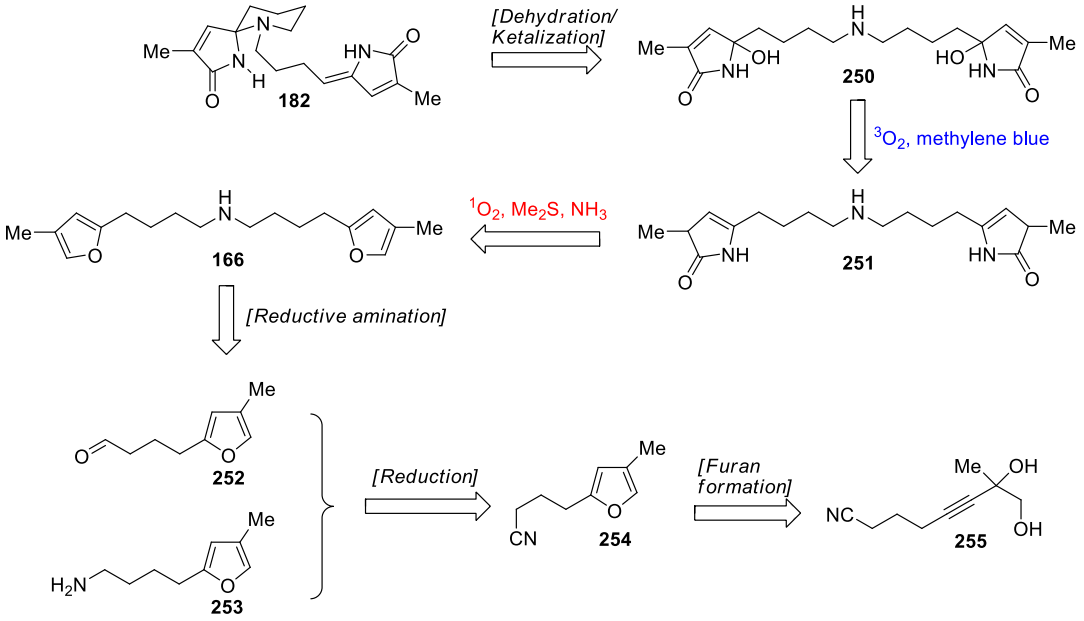


Σχήμα 3.27. Σύνθεση 1,6-διαζασπείρο[4.4]- και [4.5]-δικυκλικών ενώσεων εκινούμενη από φωτοξείδωση απλών φουρανίων

3.8. Πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine

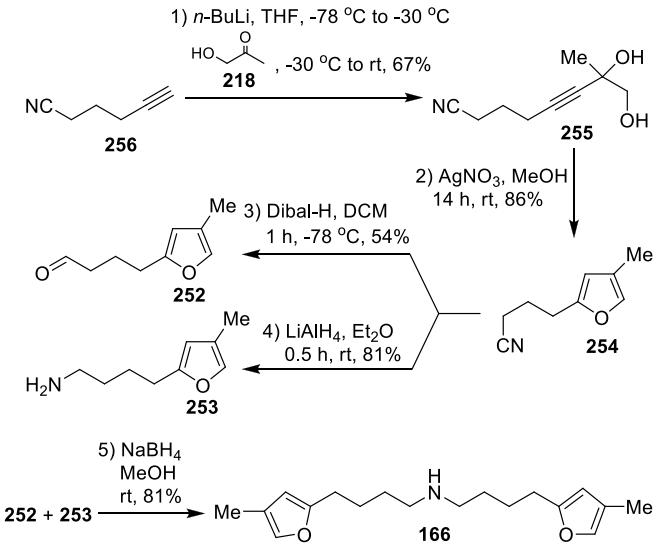
Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, στο εργαστήριο μας αναπτύχθηκε πρόσφατα[68] μια νέα συνθετική μεθοδολογία για τη σύνθεση γ-υδροξυ-γ-λακταμών **162** και των αφυδατωμένων παράγωγών τους **163**. Η σύνθεση των υποστρωμάτων αυτών γίνεται από φουράνια με τη χρήση διεγερμένου μοριακού οξυγόνου το οποίο παράγεται χρησιμοποιώντας ως φωτοευαισθητοποιητή το methylene blue (MB).[68] Η σύνθεση της pandamarine αποτελεί μια μελέτη για εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας σε ένα συμμετρικό διφουρανικό υπόστρωμα (**166**, Σχήμα 3.28) το οποίο διαθέτει επίσης μια ελεύθερη δευτεροταγή αμίνη ως τμήμα της πλευρικής αλυσίδας του φουρανίου.

Ρετροσυνθετική ανάλυση της pandamarine (**182**) οδηγεί στην συμμετρική δι-λακτάμη **250** (Σχήμα 3.28). Το **250** αναμένεται να προκύψει από μια καταλυτική οξείδωση από το MB της δι-2-πυρρολιδινόνης **251**,[68] η οποία με τη σειρά της μπορεί να συντεθεί μέσω φωτοξείδωσης του συμμετρικού διφουράνιου **166** χρησιμοποιώντας ως πηγή αζώτου την αμμωνία.[68] Η δευτεροταγής αμίνης του **166** μπορεί να συντεθεί μέσω αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΰδης **252** με την αμίνη **253**, ενώ τα δύο τελευταία μπορούν να προκύψουν μέσω αναγωγής του νιτριλίου **254**. Τέλος, κυκλοποίση της διόλης **255** αναμένεται να αποδώσει το φουράνιο **254**.



Σχήμα 3.28. Ρετροσυνθετική ανάλυση της pandamarine

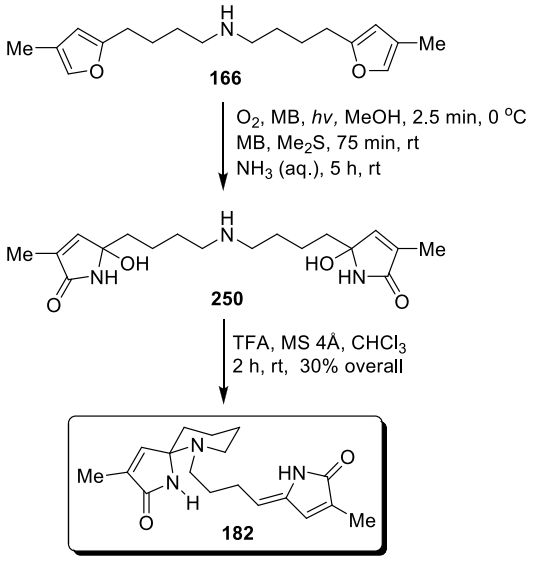
Η σύνθεση του διφουρανίου **166** ξεκινάει από το εμπορικά διαθέσιμο 5-εξινονιτρίλιο (**256**) και περιγράφεται στο Σχήμα 3.29. Περίσσεια του αλκύνυλο λιθιακού ανιόντος του **256** προστέθηκε στην μη προστατευμένη υδροξυακετόνη (**218**) και απέδωσε την διόλη **255**. Στα επόμενα βήματα ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που εφάρμοσε ο Robertson[114] στη σύνθεση της Pandamarilactone-1 (**220**), ξεκινώντας αρχικά με την κυκλοαφυδάτωση της διόλης **255** με νιτρικό άργυρο η οποία απέδωσε το φουράνιο **254**.



Σχήμα 3.29. Σύνθεση του συμμετρικού διφουρανίου **166**

Ωστόσο, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε MeOH αντί για CH_2Cl_2 εξαιτίας της πολύ χαμηλής διαλυτότητας της διόλης **255** στο CH_2Cl_2. Το νιτρίλιο **254** χωρίστηκε σε δυο τμήματα και το πρώτο τμήμα υπέστη αναγωγή προς την αλδεΰδη **252** και το δεύτερο προς την αμίνη **253**. Το διφουράνιο **166** παραλήφθηκε μέσω αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΰδης **252** από την αμίνη **253** και $NaBH_4$ ως αναγωγικό.

Η αντίδραση φωτοξείδωσης του διφουράνιου **166**, το οποίο είναι σημαντικό να τονιστεί πως περιέχει μία μη προστατευμένη δευτεροταγή αμίνη, πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη μεθανόλη (0.3 mmol, τελική συγκέντρωση 40 mM) χρησιμοποιώντας MB (0.1 mM, 0.25% σε σχέση με το φουρανικό υπόστρωμα) ως φωτοευαισθητοποιητή (Σχήμα 3.30).[71] Μετά από ακτινοβόληση του διαλύματος από το οποίο διέρχεται O_2 με ομαλή ροή η διπλή οξείδωση του υποστρώματος **166** ολοκληρώθηκε σε μόλις 2.5 λεπτά (η αντίδραση ελέγχεται με ^{1}H-NMR). Στη συνέχεια προστέθηκε επιπλέον ποσότητα MB (6 mol% τελικός λόγος σε σχέση με το διφουράνιο **166**, 2.4 mM τελική συγκέντρωση) και το προϊόν της φωτοξείδωσης υπέστη αναγωγή με Me_2S (7 ισοδύναμα, 75 λεπτά).

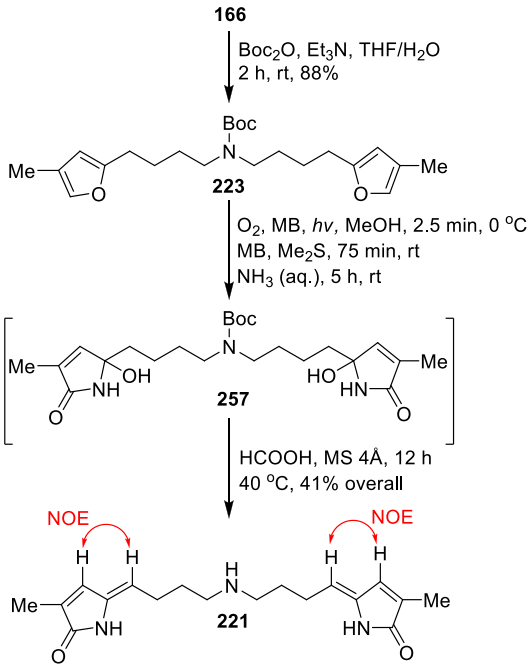


Σχήμα 3.30. Σύνθεση της pandamarine από το συμμετρικό διφουράνιο **166**

Η ακόλουθη προσθήκη υδατικής αμμωνίας (4 ισοδύναμα) απέδωσε μέσα σε 5 ώρες το ενδιάμεσο **250**, η ύπαρξη του οποίου διαπιστώθηκε από το φάσμα ^{1}H-NMR του ακατέργαστου μίγματος. Ο συνδυασμός του MB (6 mol%) με αμμωνία (4 ισοδύναμα) αποδείχτηκε πολύ αποτελεσματικός για το σχηματισμό της ενδιάμεσης δι-2-πυρρολιδινόνης **251** (Σχήμα 3.28) και της διαδοχικής οξείδωσης της στην γ-υδροξυ-λακτάμη **250** σε ένα στάδιο. Το τελικό στάδιο της ακολουθίας διαδοχικών αντιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν

ήταν το στάδιο κεταλοποίησης/αφυδάτωσης του **250**. Ωστόσο, ο μετασχηματισμός αυτός αποδείχτηκε αρκετά δύσκολος καθώς η απευθείας προσθήκη TFA σε $CHCl_3$ δεν απέδωσε την pandamarine. Τελικά, η λύση στο πρόβλημα αυτό ηταν η προσεκτική απομάκρυνση των πτητικών προσμίξεων του μίγματος πριν την προσθήκη TFA. Πιο αναλυτικά, μετά την πλήρη απομάκρυνση του διαλύτη στην περιστρεφόμενη αντλία κενού, το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε υψηλό κενό στους 50 ^oC για 5 ώρες πριν γίνει η προσθήκη του οξέος. Στη περίπτωση αυτή, επετεύχθη μέσα σε 2 ώρες η σύνθεση της pandamarine (30% ολική απόδοση ξεκινώντας από το **166**, Σχήμα 3.30) μετά από την προσθήκη TFA (2 ισοδύναμα) σε διάλυμα του **250** σε $CHCl_3$ το οποίο περιείχε μοριακά κόσκινα (4Å). Τα δεδομένα από το φάσμα ^{1}H-NMR και ^{13}C-NMR βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στην εργασία της απομόνωσης.[108]

Προχωρώντας ένα βήμα ακόμα, μελετήθηκε αν πράγματι η λακτάμη **221** (Σχήμα 3.21) μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο μόριο της pandamarine. Για το σκοπό αυτό συντέθηκε η ένωση **221** ξεκινώντας από τη Boc-προστατευμένη δι(φουρυλοαλκυλο) αμίνη **223** (Σχήμα 3.31). Εφαρμόζοντας τις ίδιες συνθήκες που οδήγησαν προηγουμένως στη σύνθεση του **250**, λήφθηκε η Boc-προστατευμένη δι-(γ-υδροξυ-γ-λακτάμη) **257** η οποία στη συνέχεια με κατεργασία με HCO_2H στους 40 ^oC απέδωσε την αφυδατωμένη και αποπροστατευμένη δι-λακτάμη **221** (41% ολική απόδοση ξεκινώντας από το **223**). Η (Z,Z) γεωμετρία στο **221** διευκρινίστηκε με πειράματα NOE. Κατεργασία του **221**, με τις συνθήκες που εφαρμόστηκαν για την μετατροπή του **250** στο **182** (Σχήμα 3.30), ή και ακόμη πιο ακραίες συνθήκες (6 ισοδύναμα TFA, 18 ώρες) δεν απέδωσε το φυσικό προϊόν (επανακτήθηκε το αντιδρών). Μέσω του πειράματος αυτού προτείνεται ότι κάτω από αυτές τις συνθήκες αντίδρασης, η σπειρο-*N,N*-κεταλοποίηση του **250** προηγείται της αφυδάτωσης. Με άλλα λόγια, το **221** δεν αποτελεί ενδιάμεσο κατά την μετατροπή του **250** στο φυσικό προϊόν **182**.



Σχήμα 3.31. Σύνθεση της συμμετρικής διλακτάμης **221**

Συμπερασματικά, στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάστηκε μια νέα μεθοδολογία σύνθεσης α,β-ακόρεστων γ-λακταμών χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα την ικανότητα του methylene blue να παράγει διεγερμένο μοριακό οξυγόνο και να δρα ως οξειδωτικός καταλύτης. Η πρωτοποριακή αυτή μεθοδολογία εφαρμόστηκε στη πρώτη ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandamarine, καθώς και, του προτεινόμενου βιοσυνθετικού του ενδιαμέσου **221**. Η συνθετική στρατηγική που αναπτύχθηκε είναι πρακτική και εξαιρετικά γρήγορη (6 συνθετικά βήματα από το **252** στο **182**). Η συγκεκριμένη σύνθεση αποτελεί παράδειγμα βιώσιμης χημείας λόγω της απουσίας προστατευτικών ομάδων, της χρήσης του οξυγόνου ως τερματικό οξειδωτικό και της οικονομίας σταδίων. Το στάδιο κλειδί και το αποκορύφωμα της συγκεκριμένης προσέγγισης είναι η ακολουθία διαδοχικών αντιδράσεων που εκκινεί το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης και η οποία οδηγεί στη μετατροπή του πολύ απλού συμμετρικού διφουρανιου **166** στο φυσικό προϊόν σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. Γενικές τεχνικές

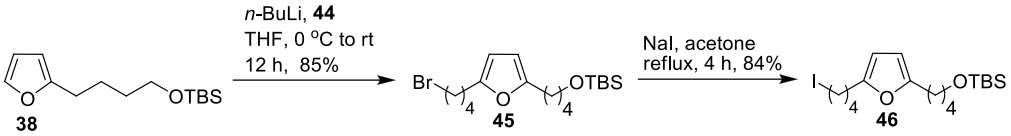
Η απόσταξη των διαλυτών Et_2O και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Για την ξήρανση του CH_2Cl_2 χρησιμοποιήθηκε P_2O_5, το οποίο προστέθηκε εντός της αποστακτικής συσκευής που περιείχε τον διαλύτη. Το διάλυμα θερμάνθηκε (reflux) για 1 ώρα και κατόπιν αποστάχθηκε. Η αποθήκευση του CH_2Cl_2 έγινε σε μπουκάλι με molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Τα πειράματα ακτινοβόλησης (φωτοοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολουθήθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρατήρησης. Ως σύστημα εμφάνισης των πλακιδίων TLC χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημήτριου (cerium(IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H_2O (94 mL), πυκνό H_2SO_4 (6 mL), $Ce(SO_4)_2{\cdot}(H_2O)$ (1,0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO_2 (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0,040–0,063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλουσης.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 και Bruker MSL-300 τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad.

4.2. Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 1

Η σύνθεση των ενώσεων **34, 38**, **51**, **52**, **69**, **70**, **91** και **92** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με ήδη γνωστές πειραματικές διαδικασίες που αναφέρονται στο μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης μου.[26]

tert-butyl(4-(5-(4-iodobutyl)furan-2-yl)butoxy)dimethylsilane (46)

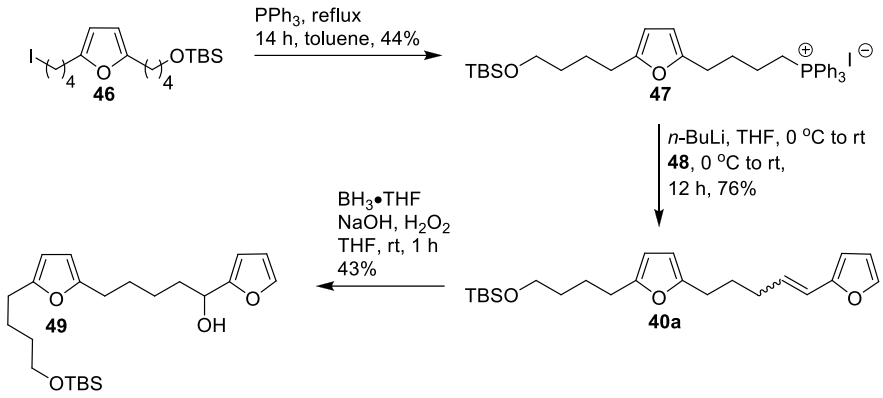


Σε διάλυμα του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **38** (1.00 g, 3.94 mmol) σε άνυδρο THF (11 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 4.91 mL, 7.86 mmol) στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν πραγματοποιείται αργή προσθήκη του **44** (940 μL, 7.86 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (20 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 50:1) προκύπτει το διαλκυλιωμένο φουράνιο **108** (1.3 g, 85%).

Σε φιάλη συνδεδεμένη με κάθετο ψυκτήρα τοποθετούνται το διαλκυλιωμένο φουράνιο **45** (1.3 g, 3.34 mmol) διαλυμένο σε ακετόνη (13 mL) και το NaI (836 mg, 5.58 mmol). Μετά από 4 ώρες ανάδευση υπό βρασμό, το διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί κατεργασία με Et_2O (20 mL) για καταβύθιση του NaBr. Εν συνεχεία, διήθηση και πλύση της οργανικής φάσης με H_2O (2× 10 mL), ξήρανση με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Απομονώνεται το ιωδίδιο **46** (1.23 g, 84%).

46: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

5-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)furan-2-yl)-1-(furan-2-yl)pentan-1-ol (49)



Σε φιάλη συνδεδεμένη με κάθετο ψυκτήρα τοποθετούνται το ιωδίδιο **46** (1.23 g, 2.82 mmol) διαλυμένο σε τολουόλιο (6 mL) και η PPh_3 (739 mg, 2.82 mmol). Μετά από 14 ώρες ανάδευση υπό βρασμό, το κίτρινο εναιώρημα που προκύπτει αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό για απομάκρυνση του διαλύτη και ύστερα από παραμονή για 12 ώρες στην αντλία υψηλού κενού παραλαμβάνεται το φωσφονιακό αλάτι **47** (867 mg, 44%).

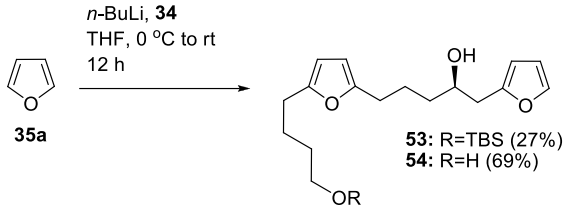
Σε εναιώρημα του φωσφονιακού άλατος **47** (867 mg, 1.24 mmoL) σε άνυδρο THF (7 mL), στους 0 °C, προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 0.85 mL, 1.36 mmoL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου οπότε και όλο το αλάτι καταναλώνεται. Μετά τη ψύξη του διαλύματος στους 0 °C προστίθεται το διάλυμα της φουραλδεΰδης (**48**, 110 μL, 1.24 mmol) σε άνυδρο THF (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί συμπύκνωση μέχρι το μισό του όγκου του και κατεργασία με πετρελαικό αιθέρα (8 mL). Το $Ph_3P=O$ που προκύπτει απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 25:1, περιέχει και μερικές σταγόνες Et_3N) απομονώθηκε η ολεφίνη **40a** (370 mg, 76%).

Σε διάλυμα του αλκενίου **40a** (366 mg, 0.94 mmoL) σε άνυδρο THF (5 mL) προστίθεται στάγδην το BH_3·THF (1 M, 0.94 mL, 0.94 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν πραγματοποιείται αργή προσθήκη υδατικού διαλύματος NaOH (3M, 1.4 mL) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα H_2O_2 (30%, 1.4 mL) και αναδεύεται για 2 επιπλέον ώρες. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et_2O (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκώνεται υπο κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης

του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1) απομονώθηκε η αλκοόλη **49** (165 mg, 43%).

49: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H, *OH*), 1.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (m, 8H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

(R)-5-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)furan-2-yl)-1-(furan-2-yl)pentan-2-ol (53) και (R)-1-(furan-2-yl)-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentan-2-ol (54)



Σε διάλυμα του φουρανίου (**35a**, 3 mL, 41.4 mmol) σε άνυδρο THF (11 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 21.6 mL, 34.6 mmol) στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του εποξειδίου **34** (780 mg, 2.3 mmol) σε άνυδρο THF (12 mL) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (20 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1→2:1) απομονώθηκαν τα φουράνια **53** (250 mg, 27%) και **54** (464 mg, 69%).

53: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.91 (quintet, J = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (dd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.60 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.5, 154.0, 152.8, 141.6, 110.3, 107.0, 105.2, 105.0, 70.2, 62.9, 36.2, 36.1, 32.3, 27.9, 27.8, 26.0 (3C), 24.4, 24.2, 18.3, -5.3 (2C) ppm.

54: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (brs, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (dd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J_1 = 14.9 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.65 (m, 8H) ppm.

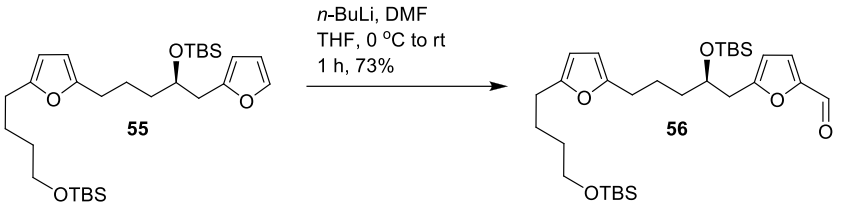
(R)-tert-butyl(4-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(furan-2-yl)pentyl)furan-2-yl)butoxy)dimethylsilane (55)

Σε διάλυμα της διόλης **54** (464 mg, 1.59 mmol) σε άνυδρο DMF (6 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (433 mg, 6.36 mmol), TBSCl (598 mg, 3.97 mmol) και 4-DMAP (9.7 mg, 0.08 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 12 ώρες ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (1 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (18 mL) και H_2O (5 × 5 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1) απομονώθηκε το διπροστατευμένο φουρανικό παράγωγο **55** (735 mg, 89%).

55: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (dd, J_1 = 1.9 Hz, J_2 = 0.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.96 (quintet, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.58 (m, 8H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), -0.01 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.4, 154.3, 153.3, 140.9, 110.2, 106.8, 105.0 (2C), 71.0, 62.9, 36.6, 36.3, 32.3, 28.1, 27.8, 26.0 (3C), 25.8 (3C), 24.4, 23.6, 18.4, 18.1 -4.8, -4.9, -5.3 (2C) ppm.

Σε διάλυμα της αλκοόλης **53** (250 mg, 0.61 mmol) σε άνυδρο DMF (4 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (83.1 mg, 1.22 mmol), TBSCl (139 mg, 0.92 mmol) και 4-DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 12 ώρες ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (0.5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (12 mL) και H_2O (5× 3 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1) απομονώθηκε το διπροστατευμένο φουρανικό παράγωγο **55** (292 mg, 92%).

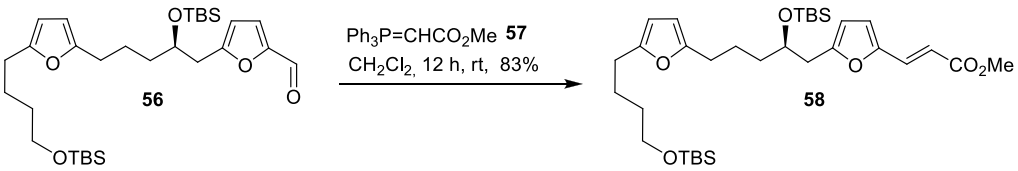
(R)-5-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)furan-2-yl)pentyl)furan-2-carbaldehyde (56)



Σε διάλυμα του διφουρανίου **55** (530 mg, 1.02 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 1.9 mL, 3.05 mmol) στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του άνυδρου DMF (316 μL, 4.08 mmol) σε άνυδρο THF (0.5 mL) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (6 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (5 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1→15:1) απομονώθηκε η αλδεΰδη **56** (410 mg, 73%).

56: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.51 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.05 (quintet, *J* = 5.7 Hz 1H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.17 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.8, 160.8, 154.4, 153.8, 151.9, 123.0, 110.7, 105.2, 105.0, 70.3, 62.8, 36.7, 36.4, 32.2, 27.9, 27.7, 25.9 (3C), 25.7 (3C), 24.4, 23.4, 18.2, 17.8, -4.8, -5.2, -5.4 (2C) ppm.

(R,E)-methyl 3-(5-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(5-(4-(tert butyl dimethyl silyloxy) butyl)furan -2-yl)pentyl)furan-2-yl)acrylate (58)

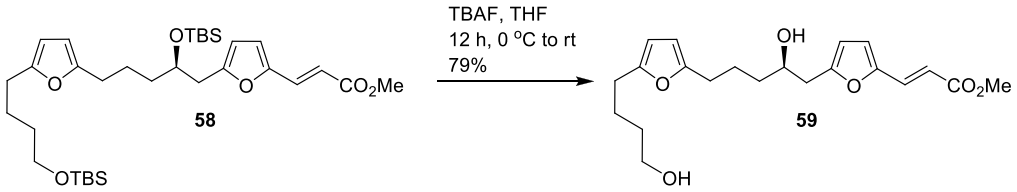


Σε διάλυμα του σταθεροποιημένου υλιδίου **57** (116 mg, 0.35 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (2 mL) προστίθεται διάλυμα της αλδεΰδη **56** (160 mg, 0.29 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (2 mL). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση μέχρι το μισό του όγκου του και κατεργασία με πετρελαικό αιθέρα (8 mL). Το Ph_3P=O που καταβυθίζεται απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό

κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 50:1) απομονώθηκε ο trans συζυγιακός εστέρας **58** (145 mg, 83%).

58: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.99 (quintet, *J* = 5.8 Hz 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.61 (m, 8H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), -0.01 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.7, 156.7, 154.5, 154.0, 149.6, 131.3, 116.4, 113.7, 110.2, 105.1, 105.0 70.7, 62.9, 51.5, 36.7, 36.5, 32.3, 28.1, 27.8, 26.0 (3C), 25.8 (3C), 24.4, 23.6, 18.3, 18.0, -4.8, -5.0, -5.3 (2C) ppm.

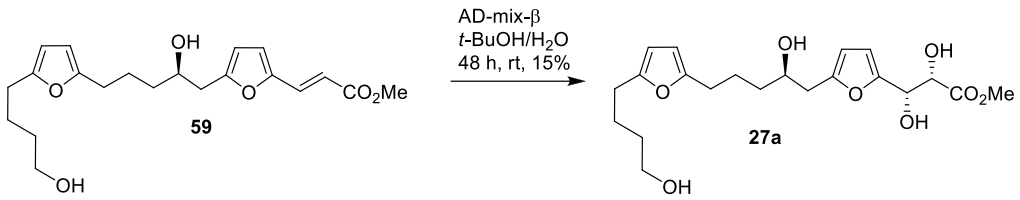
(R,E)-methyl 3-(5-(2-hydroxy-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentyl)furan-2-yl)acrylate (59)



Σε διάλυμα του διπροστατευμένου φουρανίου **58** (197 mg, 0.33 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα TBAF (1.0 M σε THF, 1.16 mL, 1.16 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (5 mL) και H_2O (4 mL). Μετα τον διαχωρισμό των δύο φάσεων, η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3× 5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→1:1) απομονώθηκε η διόλη **59** (100 mg, 79%).

59: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (m, 8H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.7, 156.1, 154.2, 153.9, 149.9, 131.1, 116.2, 114.1, 110.1, 105.4, 105.2, 69.9 62.5, 51.6, 36.5, 36.2, 32.1, 27.8, 27.7, 24.3, 24.1 ppm.

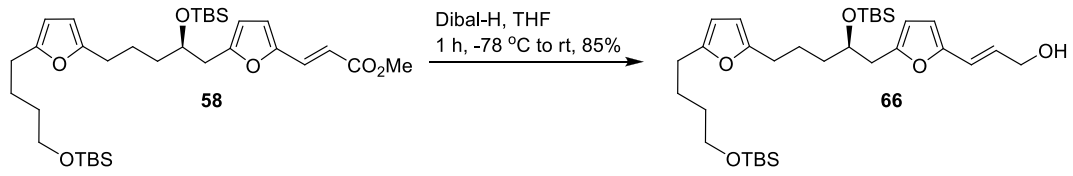
(2S,3S)-methyl 2,3-dihydroxy-3-(5-((R)-2-hydroxy-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentyl)furan-2-yl)propanoate (27a)



Σε διάλυμα του trans συζυγιακού εστέρα **59** (100 mg, 0.27 mmol) σε *t*-BuOH:H_2O (1:1, 6 mL) προστίθεται μεθανοσουλφονικό αμίδιο (MSA, 25.7 mg, 0.27 mmol) και AD-mix-β (700 mg, σε 3 δόσεις κάθε 8 ώρες). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για επιπλέον 24 ώρες μετά την προσθήκη της τρίτης δόσης σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη EtOAc (10 mL) και Na_2SO_3 (1.05 g). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3× 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 5:1→EtOAc) απομονώθηκε η τετρόλη **27a** (16 mg, 15%).

27a : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.65 (m, 8H) ppm.

(R,E)-3-(5-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(5-(4-(tertbutyldimethylsilyloxy)butyl) furan-2-yl)pentyl)furan-2-yl)prop-2-en-1-ol (66)

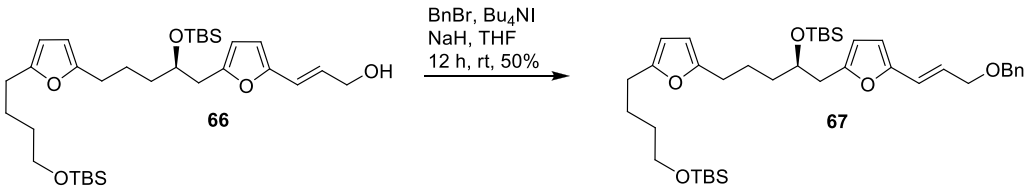


Σε διάλυμα του εστέρα **58** (300 mg, 0.5 mmol) σε άνυδρο THF (8 mL) γίνεται στάγδην προσθήκη του Dibal-H (1.0 M σε THF, 1.3 mL, 1.3 mmol) στους -78 °C. Το μίγμα στη συνέχεια αφήνεται για 1 ώρα υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος Rochelle' s salt (4 mL) στους 0 °C και το μίγμα αφήνεται για 1 ώρα υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από διαχωρισμό των φάσεων, η υδατική φάση εκχυλίζεται εκ' νέου με EtOAc (3 × 6 mL), και το σύνολο το οργανικών φάσεων ξηραίνεται

με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1→10:1) απομονώθηκε η αλλυλική αλκοόλη **66** (245 mg, 85%).

66: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.20 (dt, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H) 5.84 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (quintet, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.98 (brs, 1H, *OH*), 1.62 (m, 8H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.3, 154.1, 153.1, 150.9, 125.7, 119.5, 109.0, 108.7, 105.0 (2C), 70.9, 63.2, 62.9, 36.6, 36.4, 32.3, 28.1 27.8, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.4, 23.6, 18.3, 18.0, -4.8, -4.9, 5.3 (2C) ppm.

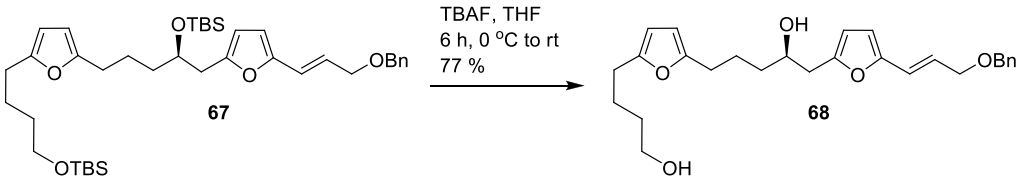
(R,E)-(4-(5-(5-(5-(3-(benzyloxy)prop-1-enyl)furan-2-yl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy) pentyl)furan-2-yl)butoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (67)



Σε μίγμα του NaH (95% dry, 15 mg, 0.59 mmol) σε άνυδρο THF (1 mL) γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος της αλλυλικής αλκοόλης **66** (245 mg, 0.42 mmol) επίσης σε άνυδρο THF (3 mL) στους 0 ^{o}C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του BnBr (50 μL, 0.42 mmol) και γρήγορη προσθήκη του $(Bu)_4NI$ (1.6 mg, 0.0042 mmol) στους 0 ^{o}C. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Εν' συνεχεία γίνεται προσθήκη MeOH (0.5 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (3 mL) και H_2O (3 mL). Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 50:1→15:1) απομονώθηκε ο βενζυλαιθέρας **67** (143 mg, 50%).

67: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39 (m, 5H), 6.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.20 (dt, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H) 5.87 (s, 2H), 4.58 (s, 2H) 4.18 (dd, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 1.0 Hz, 2H), 4.01 (quintet, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H) ppm.

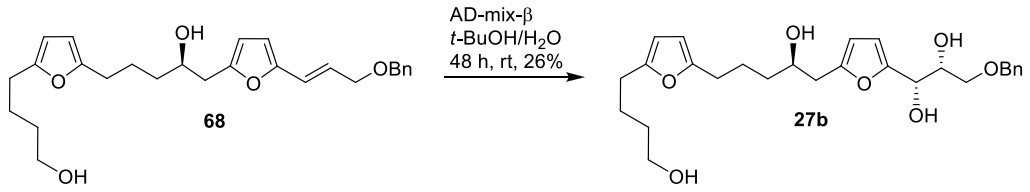
(R,E)-1-(5-(3-(benzyloxy)prop-1-enyl)furan-2-yl)-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentan-2-ol (68)



Σε διάλυμα του φουρανίου **67** (172 mg, 0.25 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα TBAF (1.0 M σε THF, 0.9 mL, 0.9 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (5 mL) και H_2O (4 mL). Μετά τον διαχωρισμό των δύο φάσεων, η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3× 5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 15:1→EtOAc) απομονώθηκε η διόλη **68** (85 mg, 77%).

68: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35 (m, 5H), 6.40 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.18 (dt, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (d, J=5.2 Hz, 2H) 3.91 (m, 1H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.60 (brt, J = 7.1 Hz, 4H), 1.64 (m, 8H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.1, 154.0, 152.6, 151.5, 138.2, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 123.7, 120.6, 109.0, 108.9, 105.3, 105.2, 72.1, 70.2, 70.1, 62.5, 36.4, 36.0, 32.1, 27.8, 27.7, 24.3, 24.2 ppm.

(1S,2R)-3-(benzyloxy)-1-(5-((R)-2-hydroxy-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentyl) furan-2-yl)propane-1,2-diol (27b)

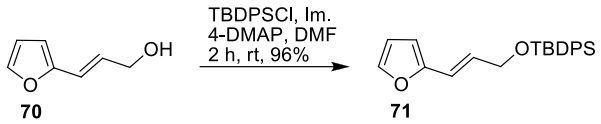


Σε διάλυμα της ένωσης **68** (85 mg, 0.19 mmol) σε *t*-BuOH:H_2O (1:1, 4 mL) προστίθεται μεθανοσουλφονικό αμίδιο (MSA, 18.4 mg, 0.19 mmol) και AD-mix-β (742 mg, σε 6 δόσεις κάθε 8 ώρες). Η αντίδραση αφήνεται συνολικά υπό ανάδευση για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη EtOAc (10 mL) και Na_2SO_3 (1.1 g). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός

των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3× 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Mg_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 5:1→EtOAc) απομονώθηκε η τετρόλη **27b** (23 mg, 26%).

27b: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (m, 5H), 6.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 3.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.57 (m, 8H) ppm.

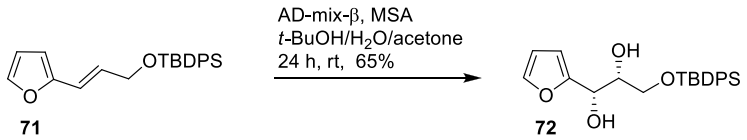
(E)-tert-butyl(3-(furan-2-yl)allyloxy)diphenylsilane (71)



Σε διάλυμα της αλκοόλης **70** (970 mg, 7.81 mmol) σε άνυδρο DMF (10 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (1.17 g, 17.2 mmol), TBDPSCl (2.44 mL, 9.37 mmol) και 4-DMAP (48 mg, 0.39 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 2 ώρες ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (1 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (20 mL) και H_2O (5× 6 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Εξαιτίας της υψηλής καθαρότητας του παραγόμενου φουρανίου **71** (2.72 g, 96%) δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης.

71: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76 (m, 4H), 7.74 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H) ppm.

(1S,2R)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-(furan-2-yl)propane-1,2-diol (72)

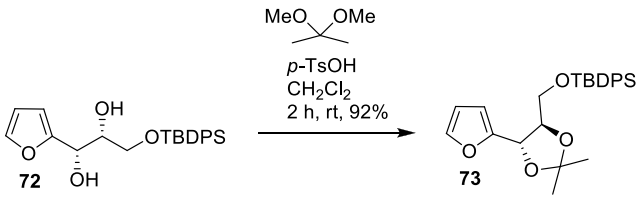


Σε διάλυμα της ολεφίνης **71** (3.5 g, 9.65 mmol) σε *t*-BuOH:H_2O:acetone (1:1:1, 45 mL) προστίθεται μεθανοσουλφονικό αμίδιο (MSA, 918 mg, 9.65 mmol) και AD-mix-β (10.65 g, σε 3 δόσεις κάθε 8 ώρες). Η αντίδραση αφήνεται συνολικά υπό ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη EtOAc (20 mL) και Na_2SO_3 (16 g). Το

διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3× 15 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→1:1) απομονώθηκε η διόλη **72** (2.4 g, 65%).

72: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (m, 4H), 7.40 (m, 7H), 6.32 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H), 2.70 (brs, 1H, *OH*), 1.08 (s, 9H) ppm.

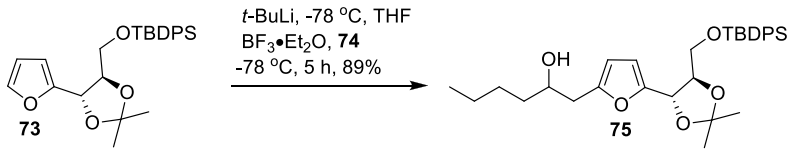
tert-butyl(((4R,5S)-5-(furan-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy) diphenylsilane (73)



Σε διάλυμα της διόλης **72** (2.4 g, 6.27 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (50 mL) γίνεται προσθήκη του 2,2-διμεθοξυπροπάνιου (2.3 mL, 18.8 mmol) και καταλυτικής ποσότητας *p*-TsOH (59.6 mg). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Εν συνεχεία γίνεται προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος $NaHCO_3$ (20 mL) και εκχύλιση με CH_2Cl_2 (20 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Εξαιτίας της υψηλής καθαρότητας του παραγόμενου ακετονιδίου **73** (2.52 g, 92%) δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης.

73: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.63 (m, 4H), 7.38 (m, 7H), 6.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.86 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1H) 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.02 (s, 9H) ppm.

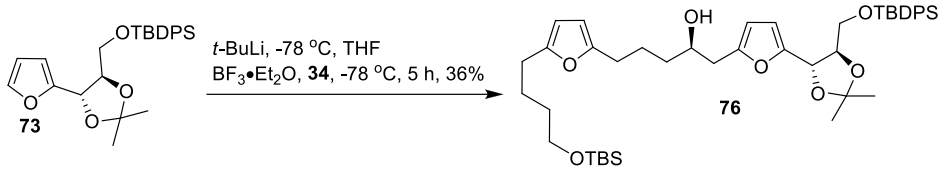
1-(5-((4S,5R)-5-((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)furan-2-yl)hexan-2-ol (75)



Σε διάλυμα του φουρανίου **73** (698 mg, 1.6 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *t*-BuLi (1.7 M σε πεντάνιο, 0.92 mL, 34.6 mmol) στους -78 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στην ίδια θερμοκρασία $BF_3{\cdot}Et_2O$ (196 μL, 1.56 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση για άλλα 5 λεπτά. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διάλυματος του εποξειδίου **74** (61 μL, 0.52 mmol) σε άνυδρο THF (0.5 mL) στους -78 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 5 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Εν συνεχεία, γίνεται στάγδην προσθήκη NH_4Cl (5 mL) στους -78 °C και το μίγμα αφήνεται να έλθει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (10 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1→7:1) απομονώθηκε το φουράνιο **75** (248 mg, 89%).

75: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), μίγμα διαστερεομερών σε αναλογία 1:1 : δ = 7.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.40 (m, 6H), 6.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.87 (m, 1H for one diastereoisomer), 3.85 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H for one diastereoisomer), 3.70 (m, 1H for one diastereoisomer), 2.82 (dt, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.02 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.6 (both diastereoisomers), 150.0, 149.9, 135.6 (4C, both diastereoisomers), 133.1 (2C, both diastereoisomers), 129.7 (2C, both diastereoisomers), 127.6 (4C, both diastereoisomers), 110.0 (both diastereoisomers), 109.6 (both diastereoisomers), 107.9 (both diastereoisomers), 79.4 (both diastereoisomers), 73.2, 73.1, 70.3, 70.2, 62.9 (both diastereoisomers), 36.4, 36.3, 27.7 (both diastereoisomers), 27.0 (both diastereoisomers), 26.8 (both diastereoisomers), 26.8 (both diastereoisomers), 26.7 (3C, both diastereoisomers), 22.6 (both diastereoisomers), 19.2 (both diastereoisomers), 14.0 (both diastereoisomers) ppm.

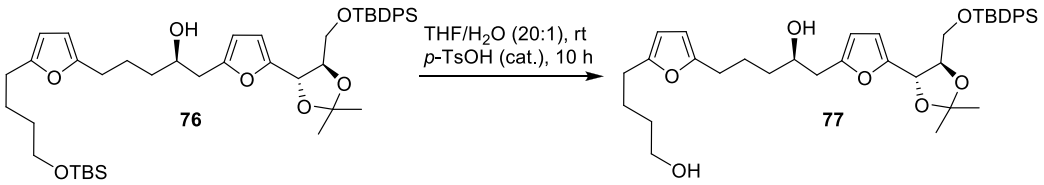
(R)-5-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)furan-2-yl)-1-(5-((4S,5R)-5-((tert-butyl diphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)furan-2-yl)pentan-2-ol (76)



Σε διάλυμα του φουρανίου **73** (113 mg, 0.26 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *t*-BuLi (1.7 M σε πεντάνιο, 0.15 mL, 0.26 mmol) στους -78 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στην ίδια θερμοκρασία $BF_3{\cdot}Et_2O$ (33 μL, 0.26 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για άλλα 5 λεπτά. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διάλυματος του εποξειδίου **34** (44 mg, 0.13 mmol) σε άνυδρο THF (0.5 mL) στους -78 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 5 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Εν συνεχεία, γίνεται στάγδην προσθήκη NH_4Cl (2 mL) στους -78 °C και το μίγμα αφήνεται να έλθει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (5 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 30:1→6:1) απομονώθηκε η αλκοόλη **76** (36 mg, 36%).

76: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (m, 4H), 7.39 (m, 6H), 6.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.84 (brs, 2H), 5.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.86 (dd, J_1 = 11.1 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J_1 = 11.1 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H) 2.82 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

(R)-1-(5-((4S,5R)-5-((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)furan-2-yl)-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentan-2-ol (77)

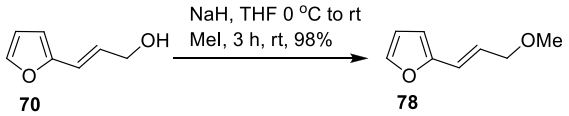


Σε διάλυμα του **76** (36 mg, 0.046 mmol) σε THF:H_2O (1.05 mL, 20:1) γίνεται προσθήκη *p*-TsOH (8.8 mg). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (4 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (2 mL), η

οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1→3:1) απομονώθηκε το φουρανικό παράγωγο **77** (19 mg, 62%). Όπως περιγράφεται και στο Σχήμα 1.26 του κειμένου, η αποπροστασία του ακετονιδίου της ένωσης **76** δοκιμάστηκε υπό διάφορες συνθήκες, αποδίδοντας όμως σε κάθε περίπτωση το προϊόν **77**.

77: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό: δ = 7.64 (m, 4H), 7.39 (m, 6H), 6.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.85 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.8 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.02 (s, 9H) ppm.

(E)-2-(3-methoxyprop-1-enyl)furan (78)

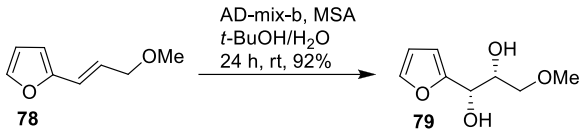


70 **78**

Σε μίγμα του NaH (95% dry, 491 mg, 20.46 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος της αλλυλικής αλκοόλης **71** (1.27 g, 10.23 mmol) επίσης σε άνυδρο THF (6 mL) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος του CH_3I (1.91 mL, 30.69 mmol) σε άνυδρο THF (1 ml) στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Εν' συνεχεία γίνεται προσθήκη MeOH (1 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και H_2O (15 mL). Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 15:1→10:1) απομονώθηκε ο μεθυλαιθέρας **78** (1.38 g, 98%).

78: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.43 (dt, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (dt, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.3, 141.9, 142.6, 120.4, 111.2, 107.9, 72.5, 57.9 ppm.

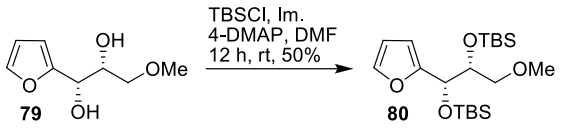
(1S,2R)-1-(furan-2-yl)-3-methoxypropane-1,2-diol (79)



Σε διάλυμα του μεθυλαιθέρα **78** (400 mg, 2.90 mmol) σε *t*-BuOH:H_2O (1:1, 12 mL) προστίθεται μεθανοσουλφονικό αμίδιο (MSA, 276 mg, 2.90 mmol) και AD-mix-β (3.89 g, σε 4 δόσεις κάθε 6 ώρες). Η αντίδραση αφήνεται συνολικά υπό ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη EtOAc (10 mL) και Na_2SO_3 (5.84 g). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3× 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (8 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 5:1→1:1) απομονώθηκε η διόλη **79** (460 mg, 92%).

79: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.51 (brs, 1H, *OH*), 3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 4H) ppm.

(5S,6R)-5-(furan-2-yl)-6-(methoxymethyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane (80)

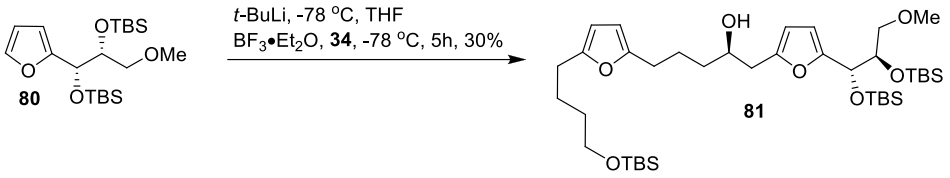


Σε διάλυμα της διόλης **79** (86 mg, 0.5 mmol) σε άνυδρο DMF (4 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (153 mg, 2.25 mmol), TBSCl (188 mg, 1.25 mmol) και 4-DMAP (3 mg, 0.025 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 12 ώρες ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (0.5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (10 mL) και H_2O (5× 5 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 30:1→20:1) απομονώθηκε το διπροστατευμένο φουρανικό παράγωγο **80** (100 mg, 50%).

80: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H) 3.11 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 6.2 Hz,

1H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.7, 141.1, 109.9, 107.4, 74.4, 74.0, 70.1, 58.8, 25.8 (3C), 25.7 (3C), 18.1 (2C), -4.7, -5.0, -5.1, -5.2 ppm.

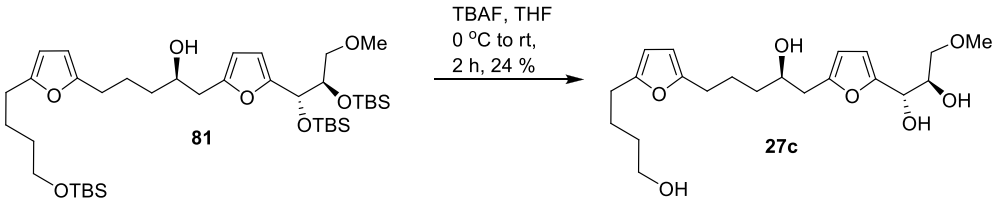
(R)-5-(5-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)furan-2-yl)-1-(5-((5S,6R)-6-(methoxymethyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)furan-2-yl)pentan-2-ol (81)



Σε διάλυμα του φουρανίου **80** (380 mg, 0.95 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *t*-BuLi (1.7 M σε πεντάνιο, 0.56 mL, 0.95 mmol) στους -78 °C και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στην ίδια θερμοκρασία $BF_3{\cdot}Et_2O$ (119 μL, 0.95 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για άλλα 5 λεπτά. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διάλυματος του εποξειδίου **34** (107 mg, 0.316 mmol) σε άνυδρο THF (1.5 mL) στους -78 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 5 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Εν συνεχεία, γίνεται στάγδην προσθήκη NH_4Cl (2 mL) στους -78 °C και το διάλυμα αφήνεται να έλθει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (5 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 30:1→6:1) απομονώθηκε το διφουράνιο **81** (71 mg, 30%).

81: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.55 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 6.1 Hz, 1H) 2.80 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.59 (q, J = 6.9 Hz, 4H) 1.68 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H) ppm.

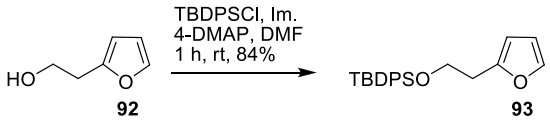
(1S,2R)-1-(5-((R)-2-hydroxy-5-(5-(4-hydroxybutyl)furan-2-yl)pentyl)furan-2-yl)-3-methoxypropane-1,2-diol (27c)



Σε διάλυμα του ένωσης **81** (71 mg, 0.096 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα TBAF (1.0 M σε THF, 0.38 mL, 0.38 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (5 mL) και H_2O (4 mL). Μετα τον διαχωρισμό των δύο φάσεων, η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3× 5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 15:1→EtOAc) απομονώθηκε η τετρόλη **27c** (9 mg, 24%).

27c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (dt, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.81 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.1, 154.0, 152.7, 152.4, 108.4, 107.7, 105.4, 105.3, 73.6, 71.8, 70.2, 68.5, 62.6, 59.3, 36.2, 36.0, 32.0, 27.8, 27.7, 24.4, 24.2 ppm.

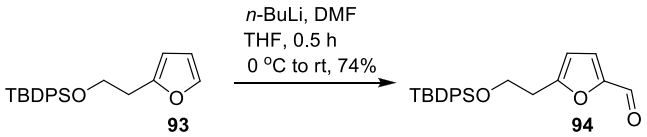
tert-butyl(2-(furan-2-yl)ethoxy)diphenylsilane (93)



Σε διάλυμα της αλκοόλης **92** (190 mg, 1.69 mmol) σε άνυδρο DMF (4 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (230 mg, 3.38 mmol), TBDPSCl (484 μL, 1.86 mmol) και 4-DMAP (10 mg, 0.084 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 1 ώρα ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (0.5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (15 mL) και H_2O (5× 6 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 15:1) απομονώθηκε το φουράνιο **93** (497 mg, 84%).

93: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.75 (m, 4H), 7.49 (m, 6H), 7.39 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 0.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 0.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H) ppm.

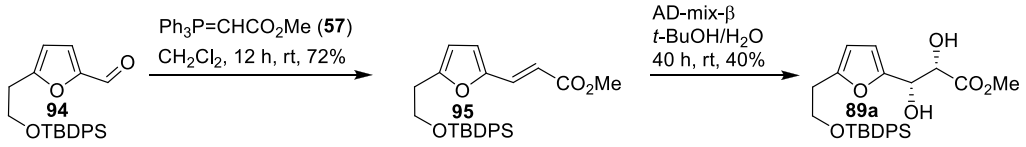
5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)furan-2-carbaldehyde (94)



Σε διάλυμα του φουρανίου **93** (3.92 g, 11.18 mmol) σε άνυδρο THF (40 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 14 mL, 22.4 mmol) στους 0 °C και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του άνυδρου DMF (2.16 mL, 27.95 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) στους 0 °C. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (20 mL), ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 και συμπύκνωση υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1→15:1) απομονώθηκε η αλδεΰδη **94** (3.15 g, 74%).

94: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.52 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.37 (m, 6H), 7.18 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 0.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 0.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H) ppm.

(2S,3S)-methyl-3-(5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)furan-2-yl)-2,3-dihydroxypropanoate (89a)



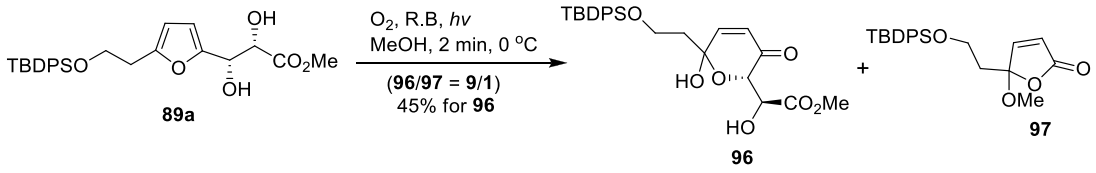
Σε διάλυμα του σταθεροποιημένου υλιδίου **57** (354 mg, 1.06 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (5 mL) προστίθεται διάλυμα της αλδεΰδη **94** (288 mg, 0.76 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (3 mL). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση μέχρι το μισό του όγκου του και κατεργασία με πετρελαικό αιθέρα (8 mL). Το Ph_3P=O που καταβυθίζεται απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel,

πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 30:1→10:1) απομονώθηκε ο trans συζυγιακός εστέρας **95** (238 mg, 72%).

Σε διάλυμα του trans συζυγιακού εστέρα **95** (1.23 g, 2.83 mmol) σε *t*-BuOH:H_2O (1:1, 50 mL) προστίθεται μεθανοσουλφονικό αμίδιο (MSA, 269 mg, 2.83 mmol) και AD-mix-β (5.24 g, σε 4 δόσεις κάθε 10 ώρες). Η αντίδραση αφήνεται συνολικά υπό ανάδευση για 40 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη EtOAc (10 mL) και Na_2SO_3 (7.86 g). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3× 50 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→1:1) απομονώθηκε η διόλη **89a** (534 mg, 40%).

89a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 6H), 6.30 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.9, 153.3, 151.2, 135.5 (4C), 133.6 (2C), 129.6 (2C), 127.6 (4C), 108.3, 107.1, 72.5, 68.8, 62.2, 53.0, 31.6, 26.7 (3C), 19.1 ppm.

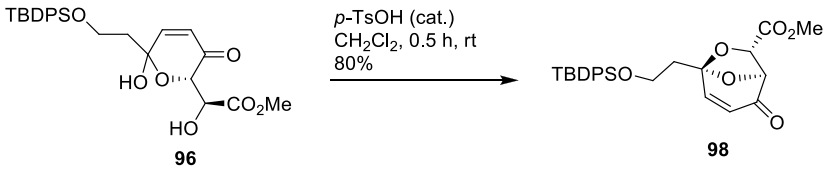
(2S)-methyl 2-((2S)-6-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-6-hydroxy-3-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-2-hydroxyacetate (96)



Διάλυμα της διόλης **89a** (131 mg, 0.28 mmol) σε MeOH (30 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal (10^{-4} M), τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O_2 με ομαλή ροή. Ακολουθεί ακτινοβόληση με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 2 λεπτά σε θερμοκρασία 0 °C. Αφού διαπιστώθηκε η κατανάλωση του αντιδρώντος με TLC, το μίγμα μεταφέρεται σε σφαιρική φιάλη και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→1:1) απομονώθηκε η πυρανόνη **96** (61 mg, 45%).

96: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), μίγμα διαστερεομερών σε αναλογία 3:2 : δ = 7.68 (m, 4H, both major and minor), 7.42 (m, 6H, both major and minor), 6.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, minor), 6.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, major), 6.62 (s, 1H, *OH*, minor), 6.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, minor), 6.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, major), 5.91 (brs, 1H, *OH*, major), 5.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, minor), 5.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, major), 4.97 (brs, 1H, *OH*, major), 4.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *OH*, minor), 4.66 (dd, J_1 = 11.1 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H, minor), 4.33 (td, J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H, major), 4.22 (td, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1H, minor), 3.79 (m, 1H, both major and minor), 3.75 (s, 3H, major), 3.74 (s, 3H, minor) 2.20 (m, 1H, both major and minor), 1.89 (m, 1H, both major and minor), 1.09 (s, 9H, minor), 1.06 (s, 9H, major) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 193.4 (major), 192.7 (minor), 172.6 (major), 171.5 (minor), 148.4 (major), 147.8 (minor), 135.4 (2C, minor), 135.3 (2C, minor), 135.2 (4C, major), 132.1 (2C, minor), 131.9 (2C, major), 130.0 (2C, major), 130.0 (1C, minor), 129.9 (1C, minor), 127.9 (2C, major), 127.8 (2C, major), 127.8 (4C, minor), 126.8 (minor), 126.0 (major), 94.2 (major), 92.5 (minor), 80.1 (minor), 75.8 (major), 72.4 (minor), 70.0 (major), 60.5 (major), 60.2 (minor), 52.5 (major), 52.2 (minor), 40.5 (minor), 39.5 (major), 26.6 (3C, minor), 26.5 (3C, major), 18.8 (both major and minor) ppm.

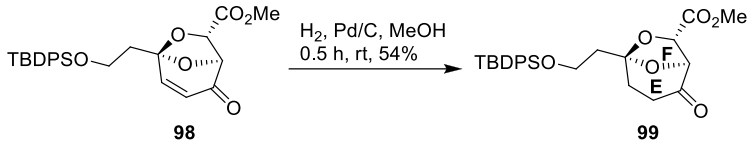
(1S,5R,7S)-methyl-5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-2-oxo-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-7-carboxylate (98)



Διάλυμα της πυρανόνης **96** (181 mg, 0.37 mmol) σε CH_2Cl_2 (10 mL) κατεργάστηκε με καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH (3.5 mg, 0.05 mmol) για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1) απομονώθηκε το δικυκλικό παράγωγο **98** (138 mg, 80%).

98: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 7.33 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.74 (s, 3H) 2.42 (m, 1H), 2.33 (dt, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.5, 169.3, 151.7, 135.5 (4C), 133.2, 133.1, 129.7 (2C), 127.7 (4C), 125.4, 106.3, 84.0, 73.0, 59.1, 52.7, 37.7, 26.7 (3C), 19.1 ppm.

(1S,5S,7S)-methyl-5-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-2-oxo-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylate (99)



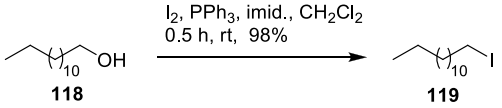
98 99

Σε διάλυμα της ένωσης **88** (133 mg, 0.29 mmol) σε άνυδρη MeOH (4 mL) προστέθηκε Pd/C (51 mg) και υπέστη απαέρωση. Ακολούθησε παροχή αέριου υδρογόνου για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το ακατέργαστο μίγμα που προκύπτει φιλτράρεται από celite® και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→1:1) απομονώθηκε η ένωση **99** (76 mg, 54%).

99: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.99 (dt, J_1 = 10.6 Hz, J_2 = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, J_1 = 10.6 Hz, J_2 = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H) 2.49 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.0, 169.7, 135.5 (4C), 133.6 (2C), 129.6 (2C), 127.7 (4C), 110.9, 83.2, 75.8, 59.6, 52.5, 39.7, 33.4, 32.4, 26.8 (3C), 19.1ppm.

4.3. Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 2

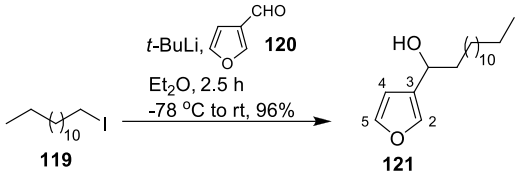
1-iodotridecane (119)



Σε διάλυμα της αλκοόλης **118** (2.0 g, 10 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (50 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (1.36 g, 20 mmol), PPh_3 (5.24 g, 20 mmol) και I_2 (5.0 g, 19.7 mmol). Η αντίδραση αφήνεται για 30 λεπτά υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικό διάλυμα $Na_2S_2O_3$ (30 mL). Μετά από διαχωρισμό των δύο φάσεων γίνεται συμπύκνωση της οργανικής φάσης μέχρι το μισό του όγκου της και προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα (30 mL). Το $Ph_3P=O$ που καταβυθίζεται απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 1:0 → 40:1) απομονώθηκε το ιωδίδιο **119** (3.04 g, 98%).

119: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (brs, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.6, 31.9, 30.5, 29.7, 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 29.3, 28.5, 22.7, 14.1, 7.2 ppm.

1-(furan-3-yl)tetradecan-1-ol (121)



Σε διάλυμα του ιωδιδίου **6** (3.0 g, 9.7 mmol) σε άνυδρο Et_2O (80 mL) στους –78 °C, γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος *t*-BuLi (12.1 mL of 1.7 M σε πεντάνιο, 20.6 mmol). Μετά από 15 λεπτά παραμονή στην ίδια θερμοκρασία, το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδευτεί σε θερμοκρασία δωματίου για άλλα 45 λεπτά. Στη συνέχεια γίνεται ψύξη του διαλυματος στους –78 °C και ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος της 3-φουραλδεΰδης (**120**, 535 μL, 6.4 mmol) σε άνυδρο Et_2O (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης επανήλθε στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου και αφέθηκε υπό ανάδευση για 90 λεπτά. Στο σημείο αυτό προστέθηκε Et_2O (10 mL) και κορεσμένο διαλύμα NH_4Cl (50 mL). Μετά από διαχωρισμό των δύο φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό

κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1 → 10:1) απομονώθηκε η αλκοόλη **121** (2.61 g, 96%)

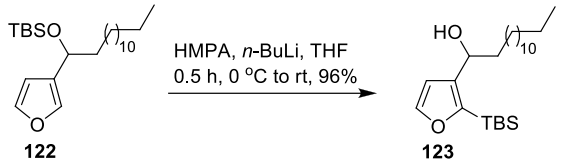
121: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.91 (brs, -OH) 1.71 (m, 2H), 1.25 (brs, 22H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.2, 138.9, 129.3, 108.4, 67.0, 37.8, 31.9, 29.7, 29.6 (4C), 29.5, 29.4, 29.3, 25.6, 22.7, 14.1 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{32}NaO_2$: 303.2295 $[M + Na]^+$; found: 303.2287.

tert-butyl(1-(furan-3-yl)tetradecyloxy)dimethylsilane (122)

Σε διάλυμα της αλκοόλης **121** (1.8 g, 6.4 mmol) σε άνυδρο DMF (18 mL) προστίθεται ιμιδαζόλιο (1.1 g, 16.2 mmol), TBSCl (1.4 g, 9.3 mmol) και 4-DMAP (38 mg, 0.31 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από 12 ώρες ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται προσθήκη MeOH (0.5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 1 ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O (40 mL) και H_2O (3× 10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 40:1 → 10:1) απομονώθηκε η TBS-προστατευμένη φουρανόλη **122** (2.12 g, 84%).

122: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (brs, 22H), 0.88 (m, 9H of *t*-Bu plus 3H of Me), 0.05 (s, 3H), -0.05 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 142.7, 138.6, 130.1, 108.8, 67.7, 39.6, 31.9, 29.7 (4C), 29.6 (2C), 29.5, 29.4, 25.8 (3C), 25.3, 22.7, 18.2, 14.1, -4.7, -4.9 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{24}H_{46}NaO_2Si$: 417.3159 $[M + Na]^+$; found: 417.3152.

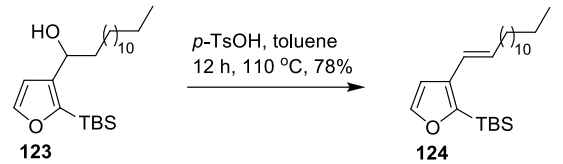
1-(2-(tert-butyldimethylsilyl)furan-3-yl)tetradecan-1-ol (123)



Σε διάλυμα της TBS-προστατευμένης φουρανόλης **122** (2.0 g, 5.06 mmol) σε άνυδρο THF (80 mL) προστέθηκε ξηρό HMPA (1.0 mL, 6.07 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 ^{o}C και ακολούθησε στάγδην προσθήκη *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 5.7 mL, 9.12 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και ακολούθησε προσθήκη Et_2O (30 mL) και κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl (40 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1) απομονώθηκε η φουρυλική αλκοόλη **123** (1.92 g, 96%).

123: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H plus 1-OH), 1.26 (brs, 22H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H) , 0.30 (s, 3H), 0.28 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.2, 146.8, 140.0, 107.7, 66.6, 38.2, 31.9, 29.7 (2C), 29.6 (3C), 29.5(2C), 29.3, 26.4 (3C), 26.1, 22.7, 17.2, 14.1, -5.2, -5.5 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{24}H_{46}NaO_2Si$: 417.3159 [M + Na]$^{+}$; found: 417.3164.

(E)-tert-butyldimethyl(3-(tetradec-1-enyl)furan-2-yl)silane (124)

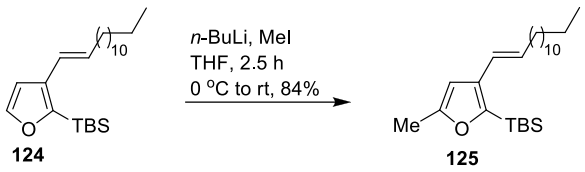


Σε διάλυμα της φουρυλικής αλκοόλης **123** (1.9 g, 4.81 mmol) σε τολουόλιο (80 mL), προστέθηκε καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH (0.05 equiv, 46 mg) και μοριακά κόσκινα 4Å. Το διάλυμα θερμάνθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο στους 140 ^{o}C (θερμοκρασία ελαιόλουτρου) για 12 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου διαλύματος $NaHCO_3$ (30 mL) και Et_2O (25 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανικη φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου

μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 50:1) απομονώθηκε η ολεφίνη **124** (1.41 g, 78%).

124: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55 (dd, J_1 = 1.7 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.98 (dt, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.32 (brs, 18H), 0.96 (s, 9H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H) 0.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.5, 146.4, 135.3, 130.8, 121.1, 107.4, 33.0, 32.0, 29.8 (2C), 29.7 (2C), 29.6, 29.4 (2C), 29.2, 26.4 (3C), 22.7, 17.7, 14.1, -5.6 (2C) ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{24}H_{45}OSi$: 377.3234 $[M + H]^+$; found: 377.3235.

(E)-tert-butyldimethyl(5-methyl-3-(tetradec-1-enyl)furan-2-yl)silane (125)

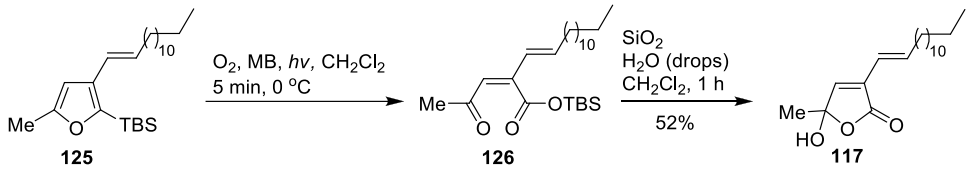


124 **125**

Σε διάλυμα του φουρανίου **124** (950 mg, 2.52 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL) στους 0 °C, προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (3.2 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο, 5.04 mmol). Μετά από 30 λεπτά ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία, γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος του CH_3I (471 μL, 7.56 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL). Ακολούθως, το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου οπότε και προστέθηκε Et_2O (20 mL) και κορεσμένο διαλύμα NH_4Cl (20 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 50:1) απομονώθηκε το τριϋποκατεστημένο φουράνιο **125** (827 mg, 84%).

125: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.33 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.87 (dt, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (q, J = 6.7 Hz, 2H) 1.43 (m, 2H), 1.28 (brs, 18H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.29 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.3, 152.8, 136.4, 130.3, 121.4, 103.7, 33.0, 31.9, 29.7 (4C), 29.5, 29.4 (2C), 29.1, 26.5 (3C), 22.7, 17.6, 14.1, 13.7, -5.4 (2C) ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{25}H_{47}OSi$: 391.3391 $[M + H]^+$; found: 391.3388.

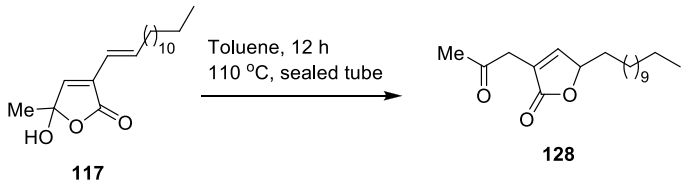
(E)-5-hydroxy-5-methyl-3-(tetradec-1-enyl)furan-2(5H)-one (117)



Διάλυμα του φουρανίου **125** (300 mg, 0.77 mmol) σε CH_2Cl_2 (25 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή methylene blue (10^{-4} M) τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O_2 με ομαλή ροή. Το διάλυμα ψύχεται στους 0 °C και ακτινοβολείται με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W για 5 λεπτά μέχρις ότου διαπιστώθηκε η κατανάλωση του αντιδρώντος με TLC. Στη συνέχεια προστέθηκαν SiO_2 και μερικές σταγόνες H_2O, και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε έντονα για 1 h. Μετά από φιλτράρισμα ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1 → 5:1) απομονώθηκε το 4-υδροξυβουτενολίδιο **117** (124 mg, 52%).

117: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.82 (s, 1H), 6.75 (dt, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.23 (brs, 1H, *OH*), 2.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.24 (brs, 18H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.3, 144.1, 140.9, 130.7, 117.8, 104.1, 33.5, 31.9, 29.7 (2C), 29.6 (2C), 29.5, 29.3, 29.2, 28.6, 24.8, 22.7, 14.1 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{19}H_{32}NaO_3$: 331.2244 $[M + Na]^+$; found: 331.2236.

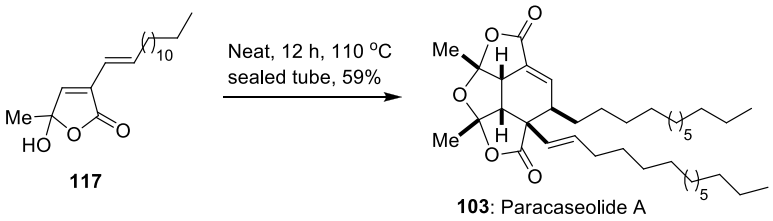
5-dodecyl-3-(2-oxopropyl)furan-2(5H)-one (128)



Διάλυμα του 4-υδροξυβουτενολιδίου **117** (63 mg, 0.20 mmol) σε τολουόλιο (1 mL) θερμάνθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο στους 110 °C για 12 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και συμπυκώθηκε υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1→2:1) απομονώθηκε το διϋποκατεστημένο βουτενολίδιο **128** (26 mg, 42%).

128: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.24 (brs, 20H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.1, 173.4, 152.2, 126.5, 82.0, 38.8, 33.3, 31.9, 30.2, 29.6 (3C), 29.5, 29.3 (3C), 25.0, 22.6, 14.1 ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{19}H_{32}NaO_3$: 331.2244 $[M + Na]^+$; found: 331.2237.

Paracaseolide A (103)



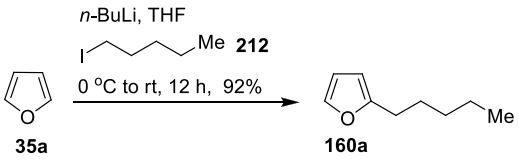
Διάλυμα του 4-υδροξυβουτενολιδίου **117** (71 mg, 0.23 mmol) θερμάνθηκε χωρίς διαλύτη σε αυτόκλειστο δοχείο στους 110 °C για 12 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το ακατέργαστο φάσμα ^{1}H-NMR έδειξε το σχηματισμό ενός μίγματος του paracaseolide A (**103**) και του παραπροϊόντος βουτενολιδίου **128** σε λόγο 3:1. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1→5:1) απομονώθηκε το paracaseolide A **103** ως άμορφη λευκή σκόνη (41 mg, 59%).

103: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, 1H), 5.83 (dt, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 6.9 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 3.1 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.25 (brs, 41H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.0, 166.1, 144.7, 135.1, 129.3, 126.3, 115.3, 113.8, 58.3, 50.3, 46.7, 45.1, 32.7, 31.9 (2C), 29.6 (8C), 29.5, 29.4 (2C), 29.3 (2C), 29.1, 29.0, 28.2, 28.0, 26.6, 25.7, 22.7 (2C), 14.1 (2C) ppm. HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{38}H_{63}O_5$: 599.4670 $[M + H]^+$; found: 599.4669.

4.4. Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 3

Το φουράνιο **160g** είναι εμπορικά διαθέσιμο ενώ οι σύνθεσεις των ενώσεων **160f**,[67b] **160d** και **160i**,[67a] **160e**[124] και **160h**[67d] είναι ήδη γνωστές στην βιβλιογραφία.

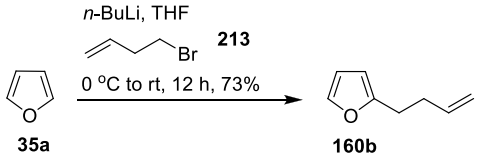
2-pentylfuran (160a)



Σε διάλυμα του φουρανίου **35a** (472 μL, 6.5 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος *n*-BuLi (3.7 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 5.9 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια γίνεται αργή προσθήκη διαλύματος 1-ιωδοπεντανίου (574 μL, 4.4 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη Et_2O (15 mL) και κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl (10 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Εξαιτίας της υψηλής καθαρότητας του προιόντος **160a** (558 mg, 92%) δεν απαιτειται περαιτέρω χρωματογραφικός καθαρισμός.

160a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H) 6.27 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 5.96 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 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, 31.4, 27.9, 27.7, 22.4, 14.0 ppm.

2-(but-3-enyl)furan (160b)

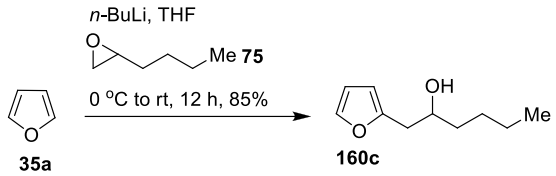


Σε διάλυμα του φουρανίου **35a** (472 μL, 6.5 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος *n*-BuLi (3.7 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 5.9 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια γίνεται αργή προσθήκη διαλύματος του 4-βρώμο-1-βουτενίου (450 μL, 4.4 mmol)

σε άνυδρο THF (3 mL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη Et_2O (15 mL) και κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl (10 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) απομονώθηκε το φουράνιο **160b** (392 mg, 73%).

160b: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H) 6.28 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.06 (dq, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (dq, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.6, 140.8, 137.5, 115.2, 110.0, 104.9, 32.1, 27.5 ppm.

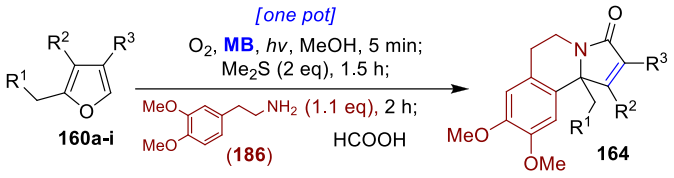
1-(furan-2-yl)hexan-2-ol (160c)



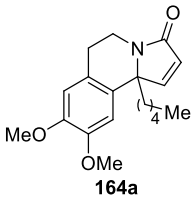
Σε διάλυμα του φουρανίου **35a** (872 μL, 12 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, γίνεται στάγδην προσθήκη διαλύματος *n*-BuLi (5.6 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 8.96 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια γίνεται αργή προσθήκη διαλύματος του 1,2-εποξυεξανίου (722 μL, 6 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη Et_2O (15 mL) και κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl (10 mL). Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1) απομονώθηκε το φουράνιο **160c** (857 mg, 85%).

160c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34 (dd, J_1 = 1.9 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H) 6.31 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 0.7 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.84 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 1.51 – 1.43 (m, 3H), 1.38 – 1.31 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.9, 141.6, 110.3, 107.0, 70.5, 36.4, 36.1, 27.8, 22.6, 14.0 ppm.

Γενική διαδικασία σύνθεσης α,β-ακόρεστων γ-λακταμών του τύπου 164 (164a-i)



Τα υποκατεστημένα φουράνια (0.5 mmol, 69 mg για το **160a**, 61 mg για το **160b**, 84 mg για το **160c**, 79 mg για το **160d**, 69 mg για το **160e**, 125 mg για το **160f**, 84 mg για το **160g**, 63 mg για το **160h** και 76 mg για το **160i**) διαλύθηκαν σε MeOH (6 mL) η οποία περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (3 mg, 2 mol%). Τα διαλύματα ψύχθηκαν σε παγόλουτρο. Αέριο οξυγόνο διέρχεται με ομαλή ροή από το διάλυμα καθώς αυτό ακτινοβολείται ακτινοβολείται με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων (5 λεπτά), τα διαλύματα επανέρχονται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη Me_2S (80 μL, 1.0 mmol). Οι αντιδράσεις αναδεύονται για 1.5 ώρα. Στη συνέχεια, προστίθεται η 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine (**186**, 100 mg, 0.55 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλες δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό κενό, προστίθεται φορμικό οξύ (500 μL) και οι αντιδράσεις αναδεύονται για επιπλέον 1 ώρα, ή 4 ώρες στην περίπτωση των προιόντων **164c** and **164h**. Μετα την ολοκλήρωση των αντιδράσεων, όπως διαπιστώνεται από το TLC, τα μίγματα συμπυκνώνονται υπό κενο και με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης απομονώνονται τα τελικά προιόντα (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc, 2:1 → 1:1 για όλα τα προϊόντα).

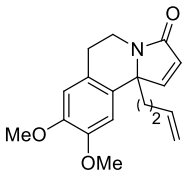


8,9-Dimethoxy-10b-pentyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164a)

Απόδοση 78% (123 mg).

164a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (ddd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 11.9, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.21 (m, 4H), 1.09 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C

NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.7, 151.8, 148.0, 147.5, 129.6, 126.0, 125.1, 112.0, 109.1, 68.4, 56.1, 55.8, 38.8, 34.6, 31.6, 28.9, 22.7, 22.4, 13.8 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{19}H_{26}NO_3$: 316.1907 $[M+H]^+$; found: 316.1899.

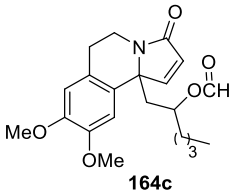


164b

10b-(But-3-enyl)-8,9-Dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164b)

Απόδοση 79% (118 mg).

164b: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.42 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (ddd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.66 (dd, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (q, J = 7.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.8, 151.6, 148.2, 147.7, 137.4, 129.3, 126.4, 125.3, 115.2, 112.1, 109.2, 68.3, 56.2, 55.9, 37.8, 34.7, 29.0, 27.5 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{22}NO_3$: 300.1594 $[M+H]^+$; found: 300.1597.



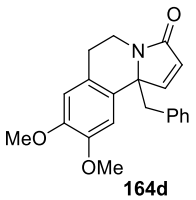
164c

1-(8,9-Dimethoxy-3-oxo-3,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-10b-yl)hexan-2-yl formate (164c)

Η ένωση **164c** παρασκευάστηκε ως ένα μη διαχωρίσιμο μίγμα διαστερεομερών σε αναλογία 1:1. Απόδοση 76% (142 mg).

164c: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (s, 1H for both diastereoisomers), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H for one diastereoisomer), 7.26 (d, J = 5.8 Hz, 1H for one diastereoisomer), 6.67 (s, 1H for one diastereoisomer), 6.64 (s, 1H for one diastereoisomer), 6.58 (s, 1H for one diastereoisomer), 6.57 (s, 1H for one diastereoisomer), 6.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H for one

diastereoisomer), 6.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H for one diastereoisomer), 4.88 (m, 1H for one diastereoisomer), 4.64 (m, 1H for one diastereoisomer), 4.40 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H for one diastereoisomer), 4.34 (dd, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H for one diastereoisomer), 3.86 (s, 3H for one diastereoisomer), 3.85 (s, 3H for one diastereoisomer), 3.80 (s, 3H for both diastereoisomers), 3.25 (ddd, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 4.4 Hz, 1H for one diastereoisomer), 3.08 (ddd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 12.2 Hz, J_3 = 4.2 Hz, 1H for one diastereoisomer), 2.89 (m, 1H for both diastereoisomers), 2.64 (dd, J_1 = 16.5 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H for one diastereoisomer), 2.61 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H for one diastereoisomer), 2.33 (m, 1H for both diastereoisomers), 2.18 (dd, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H for one diastereoisomer), 2.14 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H for one diastereoisomer), 1.49 (m, 2H for both diastereoisomers), 1.21 (m, 4H for both diastereoisomers), 0.83 (t, J = 6.6 Hz, 3H for one diastereoisomer), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H for one diastereoisomer) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.2, 170.2, 160.3, 160.1, 151.7, 150.7, 148.2 (for both diastereoisomers), 147.7, 147.5, 128.5 (for both diastereoisomers), 126.8, 125.2, 125.1 (for both diastereoisomers), 112.1, 112.0, 109.1 (for both diastereoisomers), 70.0, 69.9, 67.1, 66.9, 56.2, 56.1, 55.8 (for both diastereoisomers), 42.6, 42.5, 35.0, 34.7, 34.6, 34.5, 28.6 (for both diastereoisomers), 26.9 (for both diastereoisomers), 22.2 (for both diastereoisomers), 13.8 (for both diastereoisomers) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{21}H_{28}NO_5$: 374.1962 $[M+H]^+$; found: 374.1961.

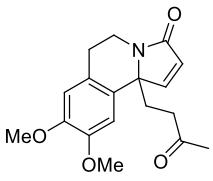


164d

10b-Benzyl-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164d)

Απόδοση 68% (114 mg).

164d: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (ddd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.6, 151.5, 148.2, 147.2, 135.0, 130.1 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 127.0, 125.8, 125.7, 112.0, 109.7, 68.5, 56.0, 55.8, 45.8, 34.9, 29.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{21}H_{22}NO_3$: 336.1594 $[M+H]^+$; found: 336.1598.

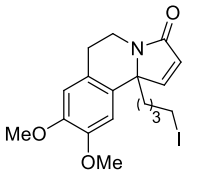


164e

8,9-Dimethoxy-10b-(3-oxobutyl)-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164e)

Απόδοση 72% (113 mg).

164e: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (ddd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 12.1 Hz, J_3 = 4.2 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.64 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 3H), 2.09 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 207.5, 171.0, 151.8, 148.2, 147.7, 128.7, 126.2, 125.0, 112.0, 109.1, 67.8, 56.1, 55.8, 36.8, 34.7, 31.1, 30.2, 28.9 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{22}NO_4$: 316.1543 $[M+H]^+$; found: 316.1543.

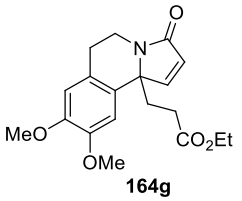


164f

10b-(4-Iodobutyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164f)

Απόδοση 85% (181 mg).

164f: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.19 – 3.06 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (dd, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 4.1 Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.23 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.9, 151.8, 148.1, 147.6, 129.0, 126.1, 125.0, 112.0, 109.0, 68.3, 56.1, 55.8, 37.4, 34.8, 32.9, 28.9, 24.0, 6.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{23}INO_3$: 428.0717 $[M+H]^+$; found: 428.0725.

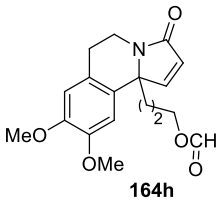


164g

Ethyl-3-(8,9-dimethoxy-3-oxo-3,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-10b-yl)propanoate (164g)

Απόδοση 82% (141 mg).

164g: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (ddd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 12.0, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.64 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.0, 170.9, 151.2, 148.2, 147.7, 128.6, 126.6, 125.2, 112.0, 109.0, 67.8, 60.6, 56.1, 55.8, 34.7, 32.9, 28.8, 28.2, 14.1 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{19}H_{24}NO_5$: 346.1649 $[M+H]^+$; found: 346.1657.

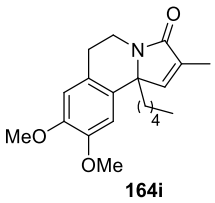


164h

3-(8,9-Dimethoxy-3-oxo-3,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-10b-yl)propyl formate (164h)

Απόδοση 67% (111 mg).

164h: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.00 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (ddd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 12.0 Hz, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (dd, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.49 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.8, 160.8, 151.5, 148.2, 147.7, 128.9, 126.5, 125.1, 112.1, 109.0, 67.9, 63.3, 56.2, 55.8, 34.9, 34.7, 28.9, 22.4 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{22}NO_5$: 332.1492 $[M + H]^+$; found: 332.1488.



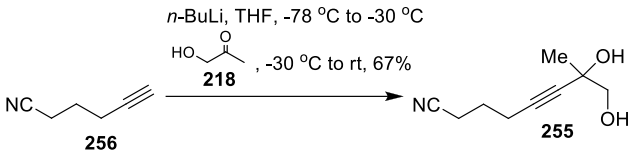
164i

8,9-Dimethoxy-2-methyl-10b-pentyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10b*H*)-one (164i)

Απόδοση 81% (133 mg).

164i: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.39 (dd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (ddd, J_1 = 13.3 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 4.3 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.64 (dd, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 1.09 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.5, 147.9, 147.5, 144.7, 134.1, 130.5, 125.0, 112.0, 109.3, 66.0, 56.2, 55.8, 39.0, 34.9, 31.8, 29.0, 22.8, 22.4, 14.0, 11.0 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{20}H_{28}NO_3$: 330.2064 $[M+H]^+$; found: 330.2074.

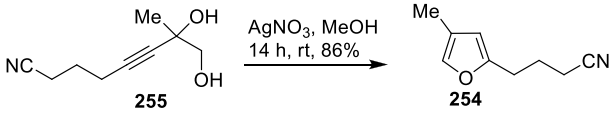
7,8-dihydroxy-7-methyloct-5-ynenitrile (255)



Σε διάλυμα του 5-εξινονιτριλίου **256** (2.46 mL, 23.8 mmol) σε άνυδρο THF (35 mL) στους -78 °C και κάτω από ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (14.2 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 22.7 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια για άλλα 30 λεπτά στους -30 °C. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος της υδροξυακετόνης **218** (740 μL, 10.8 mmol) σε άνυδρο THF (1.0 mL) και η αντίδραση στη συνέχεια αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για άλλες 2 ώρες. Στο σημείο αυτό προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (15 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3× 15 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 10:1 → 1:2) απομονώθηκε η διόλη **255** (1.21 g, 67%).

255: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.16 (brs, 1H, *OH*), 2.77 (brs, 1H, *OH*), 2.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 119.4, 84.0, 81.7, 70.5, 68.4, 25.5, 24.1, 17.8, 16.1 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{12}NO$: 150.0913 $[M + H - H_2O]^+$; found: 150.0915.

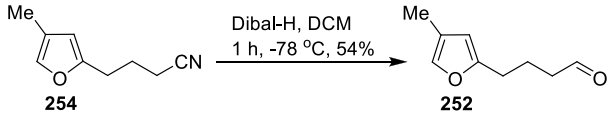
4-(4-methylfuran-2-yl)butanenitrile (254)



Σε διάλυμα της διόλης **255** (870 mg, 5.2 mmol) σε MeOH (50 mL) προστίθεται $AgNO_3$ (969 mg 5.7 mmol). Το μείγμα αναδεύεται απουσία φωτός για 14 h σε θερμοκρασία δωματίου έως ότου η εξέταση με το TLC δείξει την απουσία του **255**. Μετα από συμπύκνωση του διαλύματος υπό κενό, προστίθεται CH_2Cl_2 (10 mL) και το μίγμα φιλτράρεται από celite για απομάκρυνση των περισσοτέρων, αλλά όχι και όλων των νιτρικών αλάτων. Ο διαλύτης απομακρύνεται για άλλη μια φορά υπό κενό και με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 30:1 → 15:1) απομονώθηκε η ένωση **254** (667 mg, 86%).

254:^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.07 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 1.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H) 1.97 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.2, 138.0, 120.5, 119.3, 109.0, 26.6, 23.9, 16.3, 9.6 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{12}NO$: 150.0913 $[M + H]^+$; found: 150.0919.

4-(4-methylfuran-2-yl)butanal (252)[114]

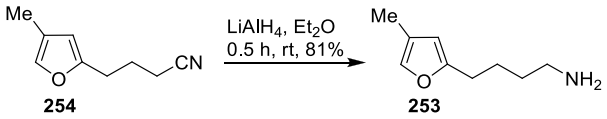


Σε αναδευόμενο διάλυμα του νιτριλίου **254** (667 mg, 4.47 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 (25 mL), στους -78 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην Dibal-H (4.91 mL, 1.0 M διάλυμα σε εξάνιο, 4.91 mmol). Το διάλυμα παραμένει στη θερμοκρασία αυτή για μια ώρα και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη υδατικού διαλύματος Rochelle's salt (6 mL) και αναδεύτηκε για άλλη μια ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από διαχωρισμό των φάσεων η υδατική φάση εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (2× 6 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων

ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:Et_2O = 10:1 → 5:1) απομονώθηκε η αλδεΰδη **252** (367 mg, 54%).

252: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.73 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (td, J_1 = 7.2, J_2 = 1.4 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H) 1.94 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 202.0, 154.8, 137.6, 120.4, 108.3, 42.9, 27.1, 20.5, 9.7 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{13}O_2$: 153.0910 $[M + H]^+$; found: 153.0908.

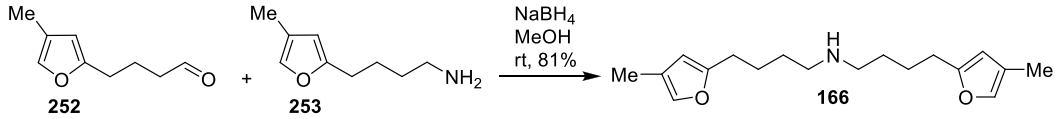
4-(4-methylfuran-2-yl)butan-1-amine (253)[114]



Σε αναδευόμενο εναιώρημα του $LiAlH_4$ (229 mg, 6.03 mmol) σε άνυδρο Et_2O (11 mL), στους 0 °C και κάτω από ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην διάλυμα του νιτριλίου **254** (600 mg, 4.03 mmol) σε άνυδρο Et_2O (3 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 0.5 ώρα. Στη συνέχεια το μίγμα επαναψύχεται στους 0 °C και προστίθεται νερό (0.5 mL), ακολούθως ένα υδατικό διάλυμα 15% NaOH (0.5 mL) και μια επιπλέον ποσότητα νερού (1.0 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά και στη συνέχεια φιλτράρεται απο celite. Με συμπύκνωση υπό κενό του διηθήματος απομονώθηκε η αμίνη **253** (499 mg, 81%).

253: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.05 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.36 (brs, 2H, NH_2) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.9, 137.1, 120.1, 107.4, 41.8, 33.1, 27.7, 25.2, 9.6 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_9H_{16}NO$: 154.1226 $[M + H]^+$; found: 154.1227.

bis(4-(4-methylfuran-2-yl)butyl)amine (166)[114]

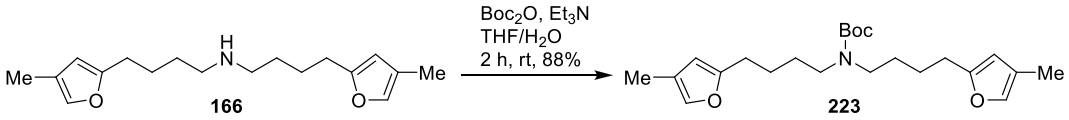


Διάλυμα της αμίνης **253** (329 mg, 2.15 mmol) και της αλδεΰδης **252** (251 mg, 1.65 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (5 mL) αναδεύεται για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη $NaBH_4$ (93 mg, 2.47 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για επιπλέον 40 λεπτά και ακολούθως προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH (1.0 M, 10 mL). Το διάλυμα

συμπυκώνεται στα δύο τρίτα του αρχικού του όγκου. Το εναπομείναν υδατικό διάλυμα διαλύεται σε νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3× 30 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, EtOAc:aq. NH_3 (14.8 M), 100:1) απομονώθηκε το συμμετρικό διφουράνιο **166** (386 mg, 81%).

166: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.03 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 1.64 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.25 (brs, 1H, *NH*) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.0 (2C), 137.2 (2C), 120.3 (2C), 107.6 (2C), 49.7 (2C), 29.6 (2C), 27.8 (2C), 25.8 (2C), 9.7 (2C) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{28}NO_2$: 290.2115 $[M + H]^+$; found: 290.2125.

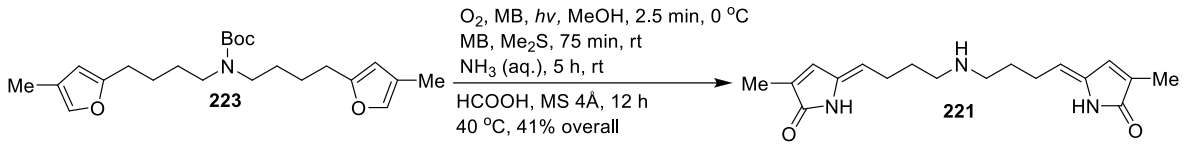
tert-butyl bis(4-(4-methylfuran-2-yl)butyl)carbamate (223)



Σε διάλυμα του διφουρανίου **166** (200 mg, 0.69 mmol) σε THF/H_2O (4 mL, 3:1) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (115 μL, 0.83 mmol) και di-*tert*-butyl dicarbonate (180 mg, 0.83 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από την ολοκλήρωση της αντίδρασης όπως φαίνεται και από το TLC, το μίγμα διαλύθηκε σε νερό (10 mL) και το THF απομακρύνθηκε υπό κενό. Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με διχλωρομεθάνιο (3× 15 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:Et_2O = 10:1) απομονώθηκε η ένωση **223** (236 mg, 88%).

223: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.04 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 1.56 (m, 8H), 1.43 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.0 (2C), 155.6, 137.3 (2C), 120.4 (2C), 107.7 (2C), 79.1, 46.6 (2C), 28.4 (3C), 27.9 (2C), 27.7 (2C), 25.3 (2C), 9.8 (2C) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{28}NO_2$: 290.2115 $[(M - Boc + H) + H]^+$; found: 290.2107.

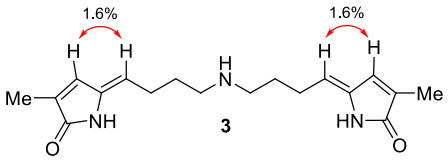
(5Z,5'Z)-5,5'-(4,4'-azanediylbis(butan-4-yl-1-ylidene))bis(3-methyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one) (221)



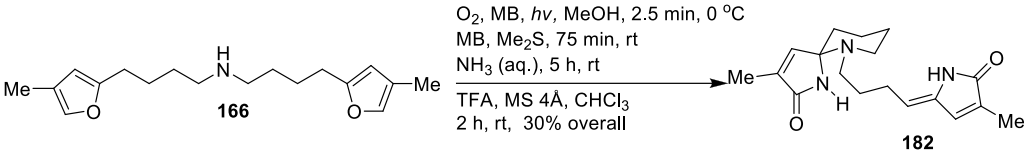
Το διφουράνιο **223** (117 mg, 0.3 mmol) διαλύεται σε μεθανόλη (7.5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (0.25 mol%). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο. Στη συνέχεια διοχετεύτηκε οξυγόνο στο διάλυμα με ομαλή ροή καθώς αυτό ακτινοβολείται με μια λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Μετά από την ολοκήρωση της αντίδρασης (2.5 λεπτά), όπως φαίνεται από το TLC και το φάσμα ^{1}H NMR, μια επιπλέον ποσότητα MB (5.5 mg, 6 mol% τελικό ποσοστό σε σχέση με το **223**) προστέθηκε στο διάλυμα. Στη συνέχεια το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται Me_2S (153 μL, 2.1 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για άλλα 75 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθως προστέθηκε αμμωνία (1.2 mmol, 81 μL of a 14.8 M διάλυμα σε νερό) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και στη συνέχεια προστέθηκε φορμικό οξύ (1 mL) το οποίο περιείχε μοριακά κόσκινα (4 Å) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 12 h στους 40 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως φαίνεται και από το TLC, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό, και στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (6 mL) και εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (3× 8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, $CHCl_3$:MeOH:aq. NH_3 14.8 M, 95:5:1) απομονώθηκε η ένωση **221** (39 mg, 41%). R_f 0.09 ($CHCl_3$:MeOH:aq. NH_3 14.8 M, 100:10:1).

221: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.57 (q, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.39 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 1.70 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.0 (2C), 139.2 (2C), 133.6 (2C), 132.2 (2C), 112.4 (2C), 47.8 (2C), 28.8 (2C), 24.7 (2C), 10.6 (2C) ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{26}N_3O_2$: 316.2019 $[M + H]^+$; found: 316.2006.

NOEs



Pandamarine (182)[108]



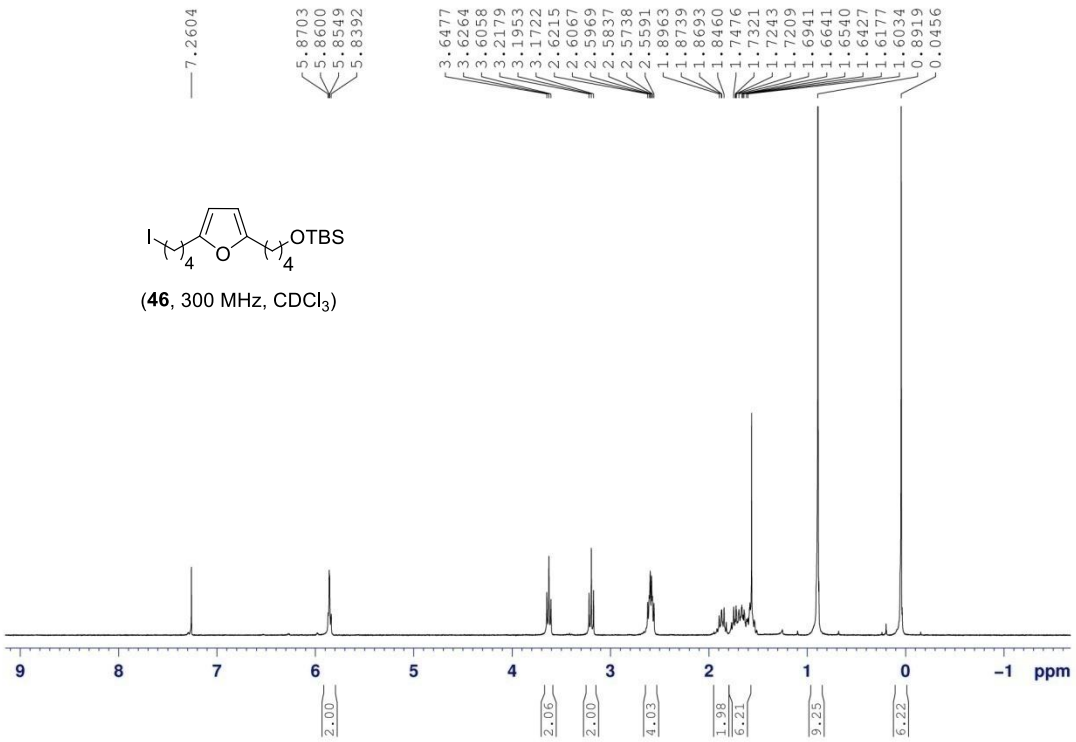
Το διφουράνιο **166** (87 mg, 0.3 mmol) διαλύεται σε μεθανόλη (7.5 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (0.25 mol%). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο. Στη συνέχεια διοχετεύτηκε οξυγόνο στο διάλυμα με ομαλή ροή καθώς αυτό ακτινοβολείται με μια λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Μετά από την ολοκήρωση της αντίδρασης (2.5 min), όπως φαίνεται από το TLC και το φάσμα ^{1}H NMR, μια επιπλέον ποσότητα MB (5.5 mg, 6 mol % τελικό ποσοστό σε σχέση με το **166**) προστέθηκε στο διάλυμα. Στη συνέχεια το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται Me_2S (153 μL, 2.1 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για άλλα 75 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθως προστέθηκε αμμωνία (1.2 mmol, 81 μL ενός διαλύματος 14.8 M σε νερό) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και στη συνέχεια αφέθηκε για άλλες 5 ώρες στους 50 ^{o}C στην αντλία υψηλού κενού. Στη συνέχεια το μίγμα διαλύθηκε σε $CHCl_3$ (3 mL) το οποίο περιείχε μοριακά κόσκινα (4 Å) και προστέθηκε TFA (0.6 mmol, 46 μL). Το μίγμα αναδεύτηκε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (6 mL). Το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3× 10 mL) και η οργανική φάση συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό στήλης του ακατέργαστου μίγματος (silica gel, EtOAc) απομονώθηκε η pandamarine **182** (28 mg, 30%). R_f 0.32 (EtOAc:MeOH, 95:5).

182: ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 6.72 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (dt, J_1 = 11.8, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (dt, J_1 = 13.1, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ = 175.2, 175.0, 148.0, 139.0, 135.4, 134.5, 133.6, 117.1, 80.0, 50.1, 49.7, 37.2, 28.7, 26.6, 26.1, 22.7, 10.5, 10.4 ppm; HRMS (TOF ESI): calcd for $C_{18}H_{26}N_3O_2$: 316.2020 $[M + H]^+$; found: 316.2029.

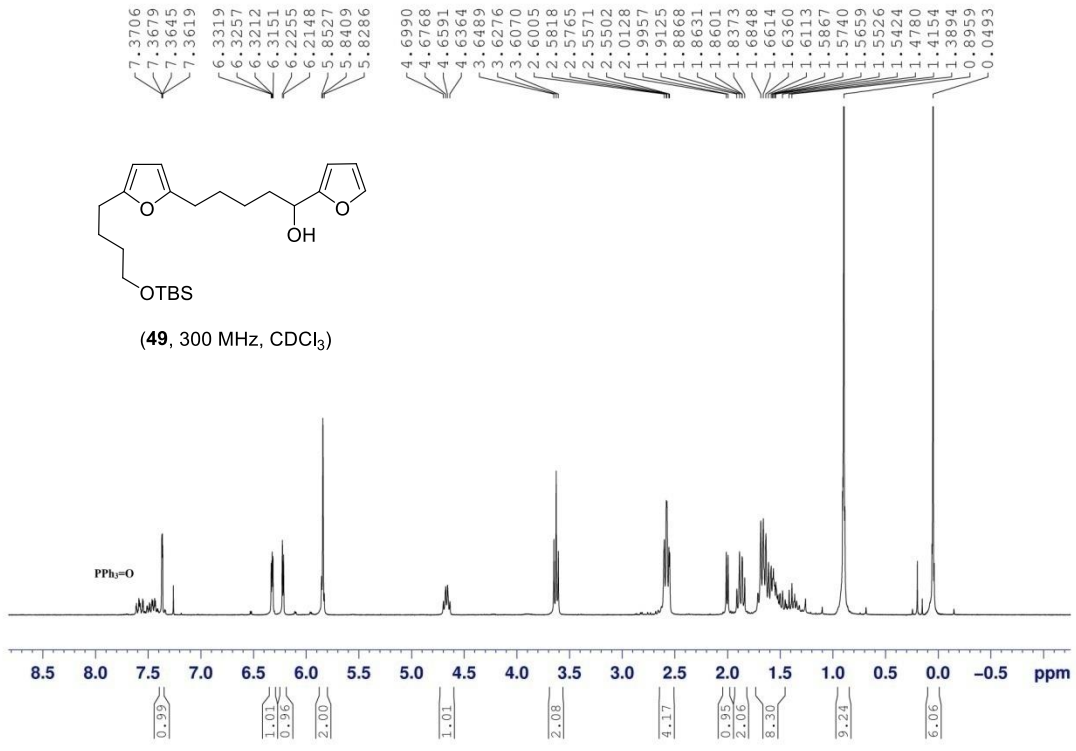
^{13}C NMR data comparisons for pandamarine (CD_3OD, ppm)

Lit. data[108] (1992)	Synthetic
10.4	10.4
10.5	10.5
22.7	22.7
26.1	26.1
26.6	26.6
28.7	28.7
37.2	37.2
49.6	49.7
50.1	50.1
80.0	80.0
117.1	117.1
133.6	133.6
134.4	134.5
135.4	135.4
138.9	139.0
148.0	148.0
175.0	175.0
175.2	175.2

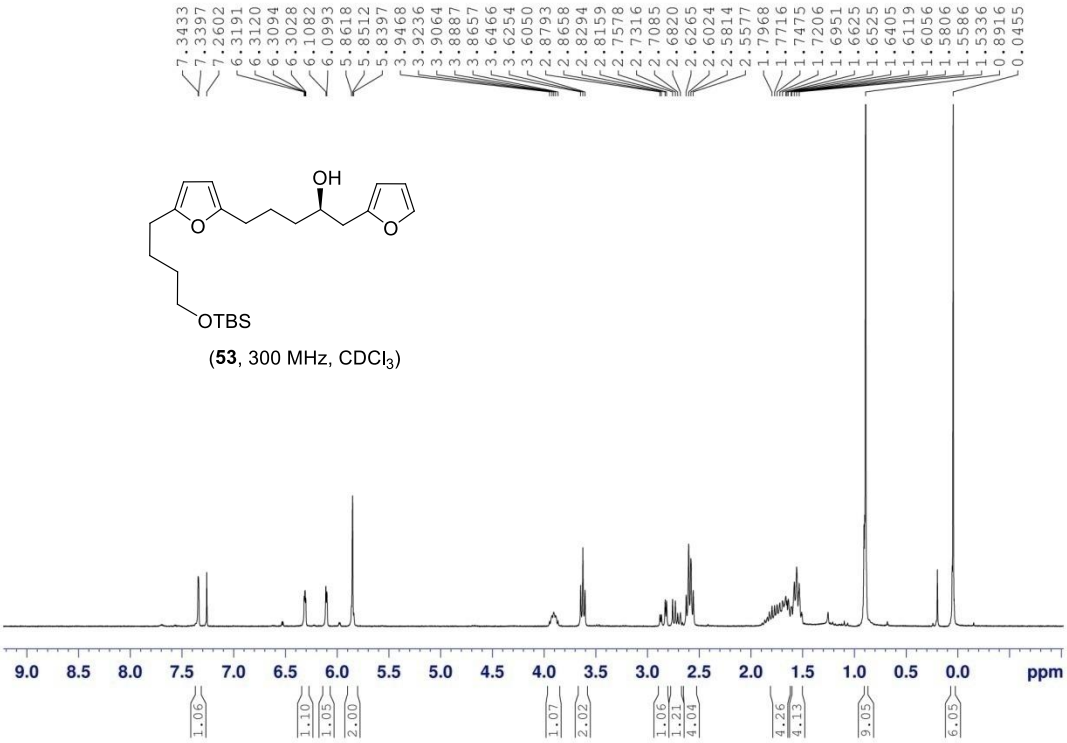
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{1}H και ^{13}C NMR



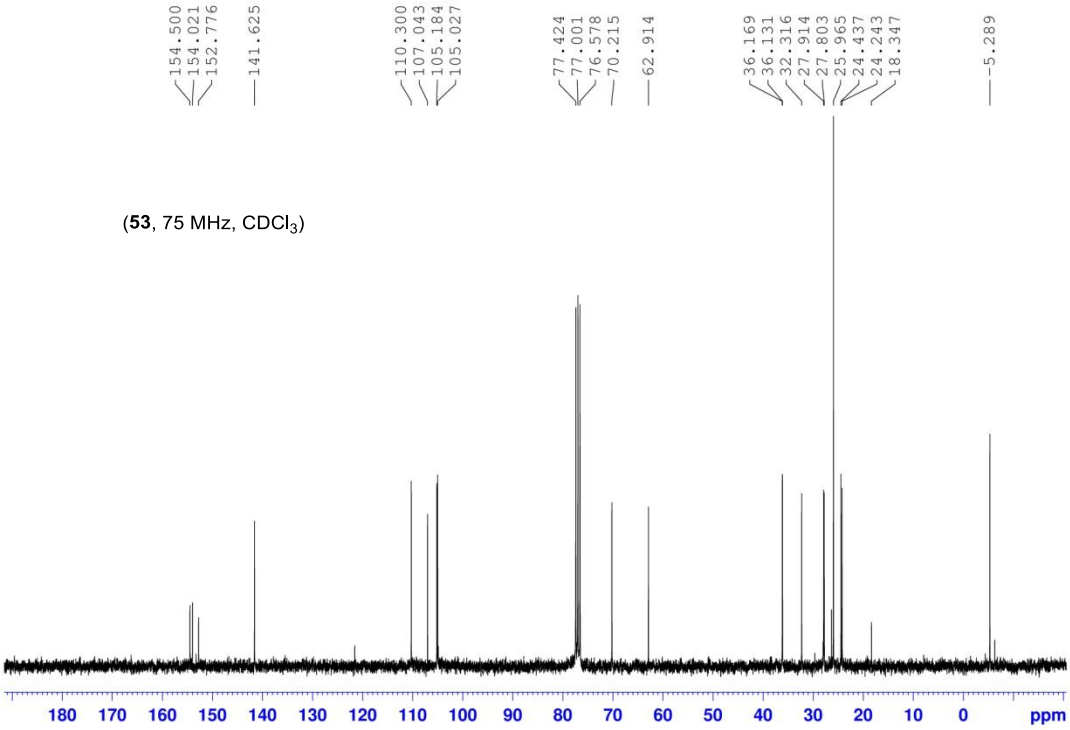
(**46**, 300 MHz, $CDCl_3$)



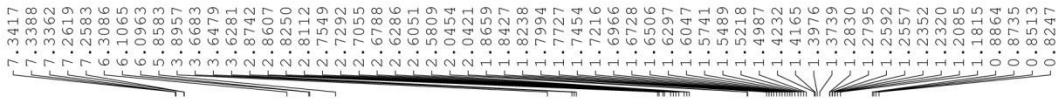
(**49**, 300 MHz, $CDCl_3$)

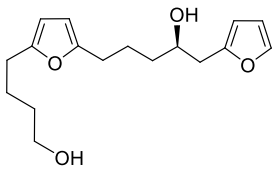


(**53**, 300 MHz, $CDCl_3$)

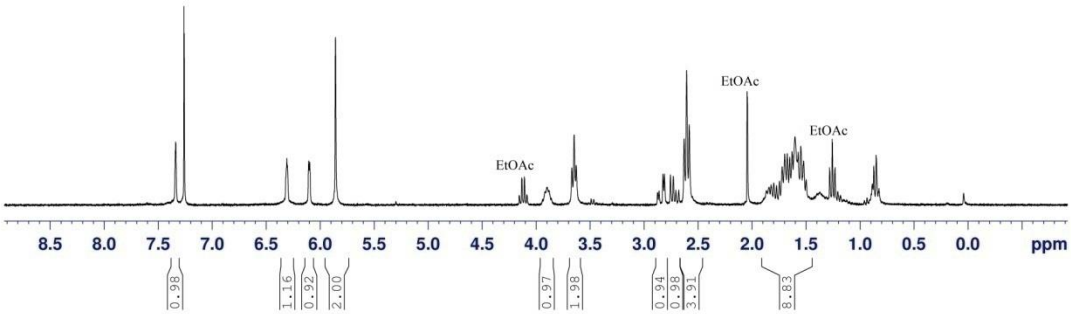


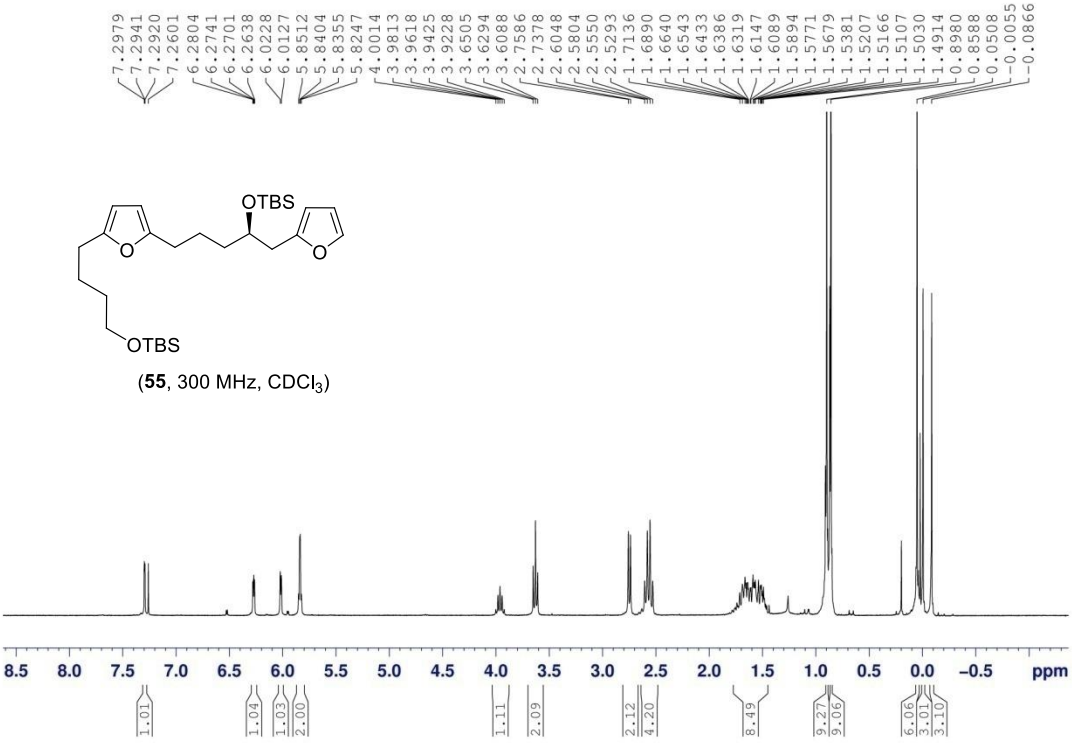
(**53**, 75 MHz, $CDCl_3$)



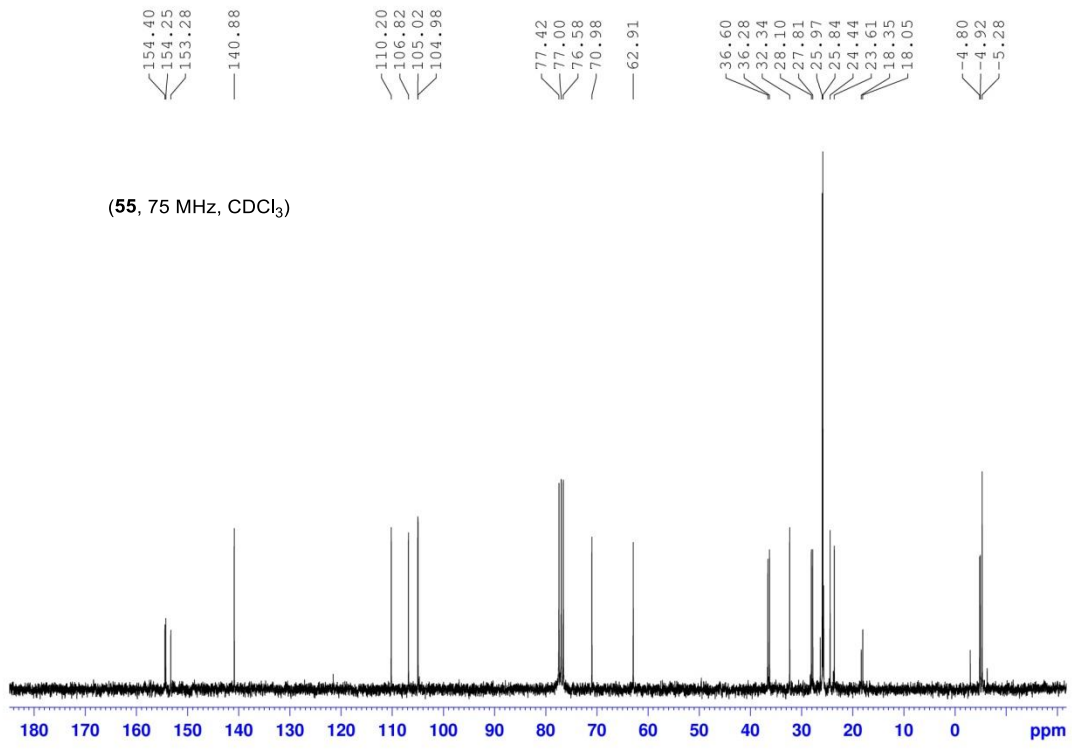


(**54**, 300 MHz, $CDCl_3$)

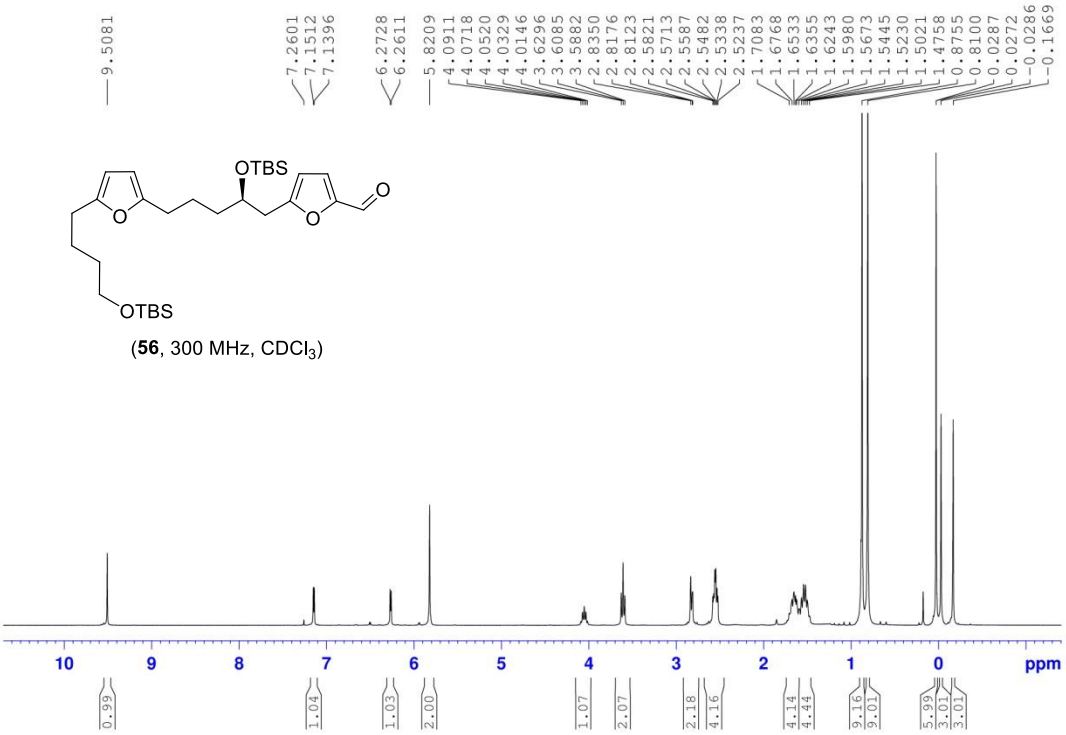




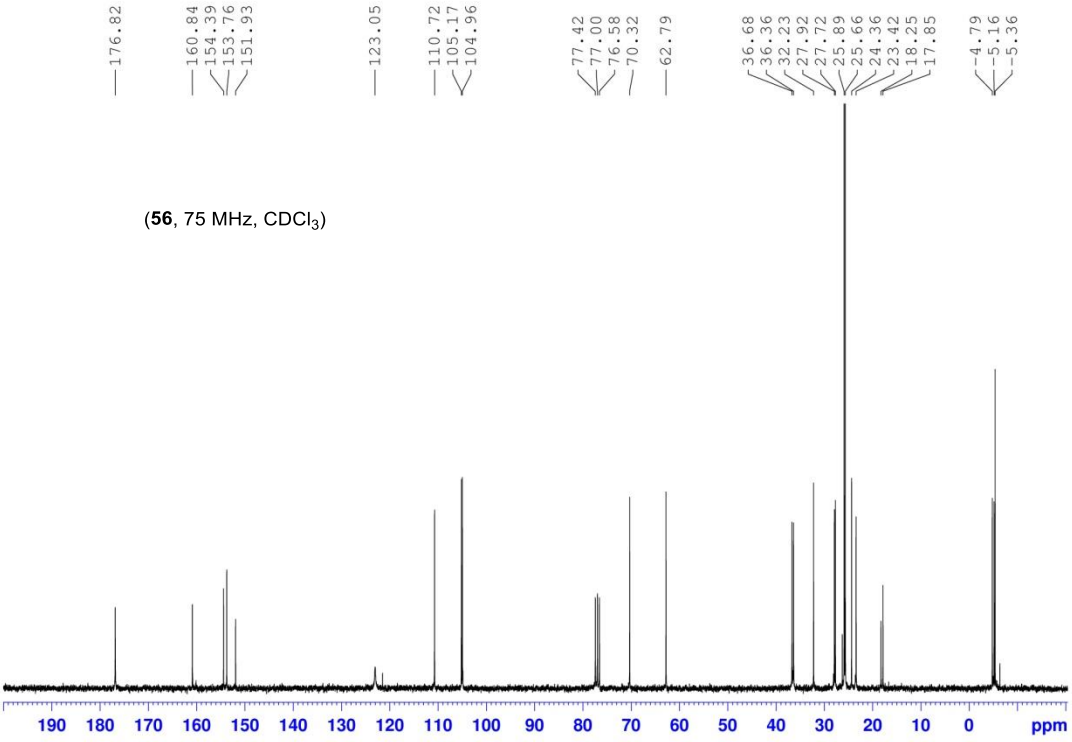
(**55**, 300 MHz, $CDCl_3$)



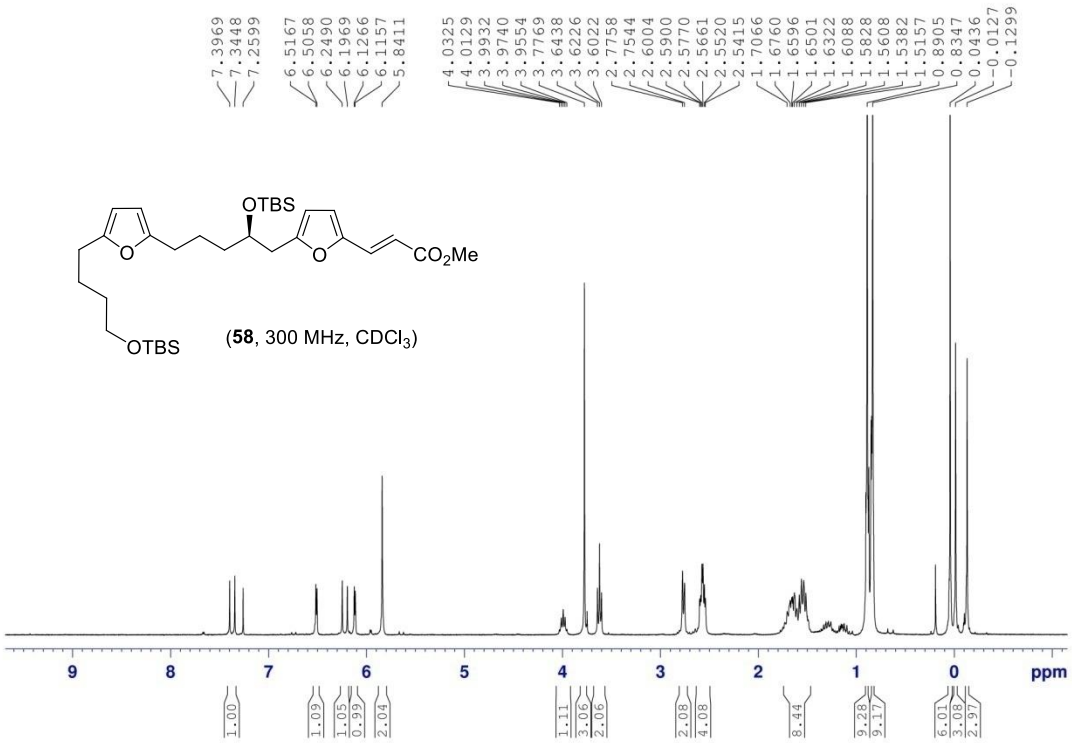
(**55**, 75 MHz, $CDCl_3$)



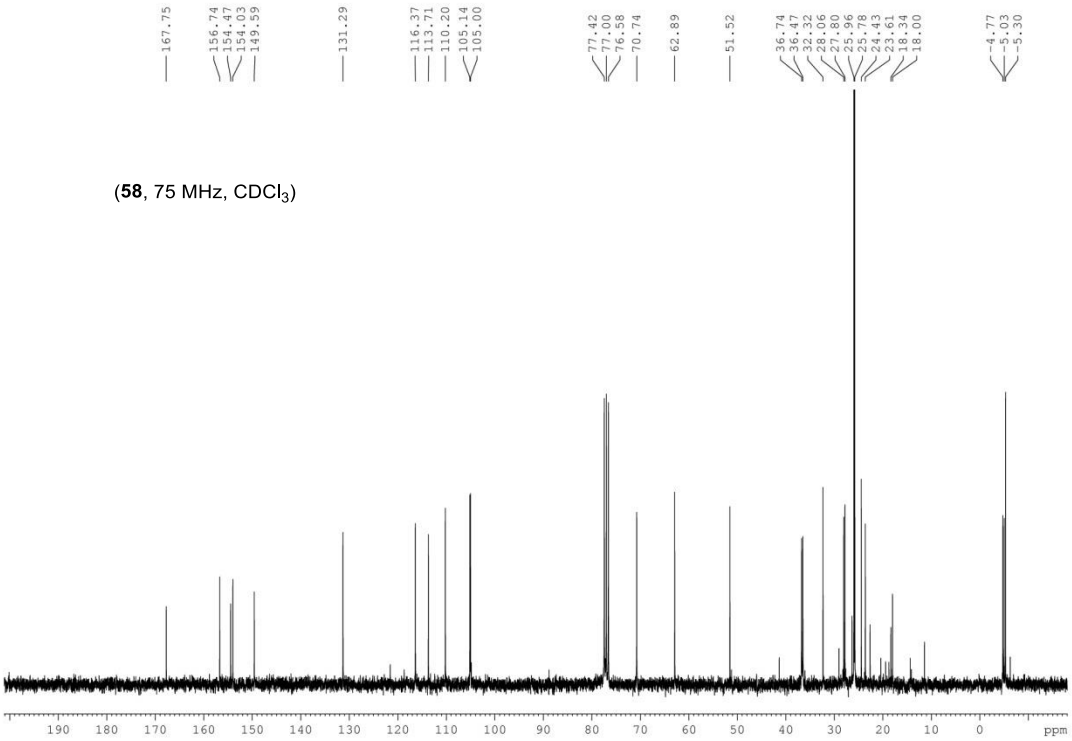
(**56**, 300 MHz, $CDCl_3$)



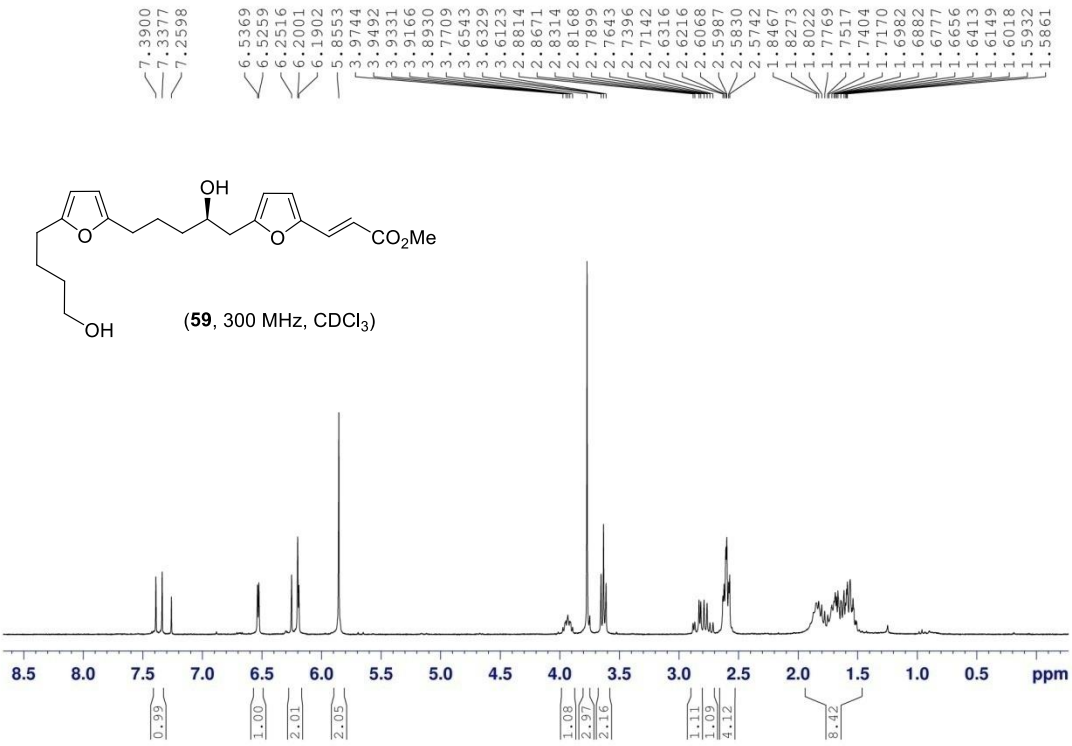
(**56**, 75 MHz, $CDCl_3$)



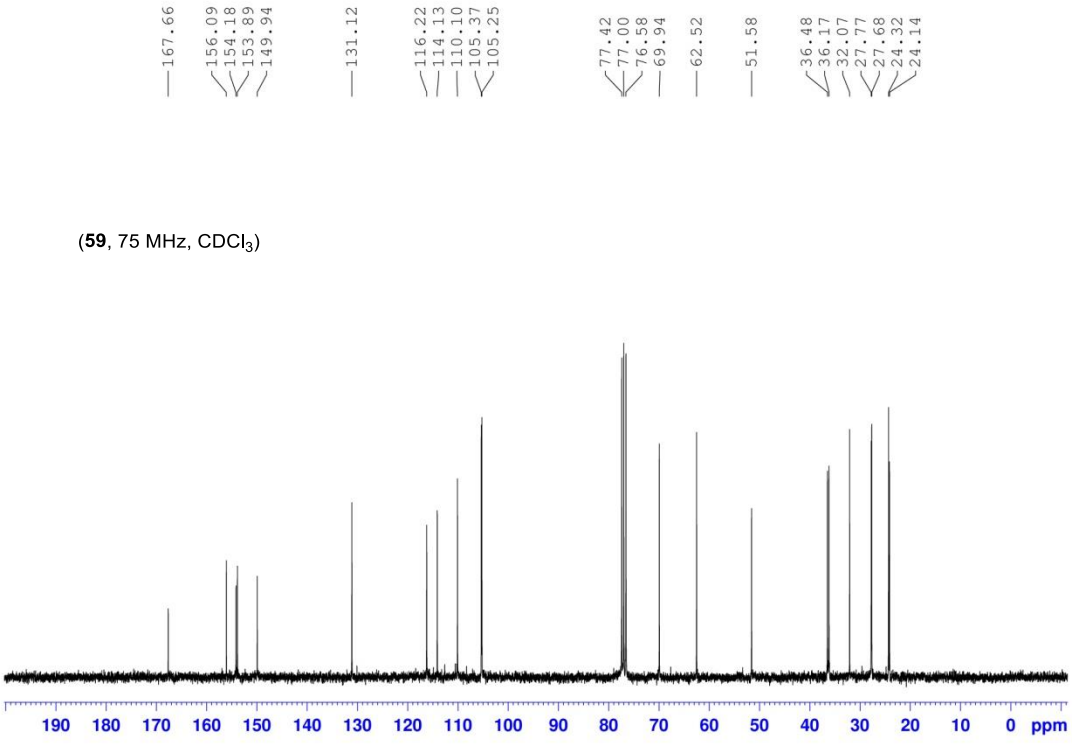
(**58**, 300 MHz, $CDCl_3$)



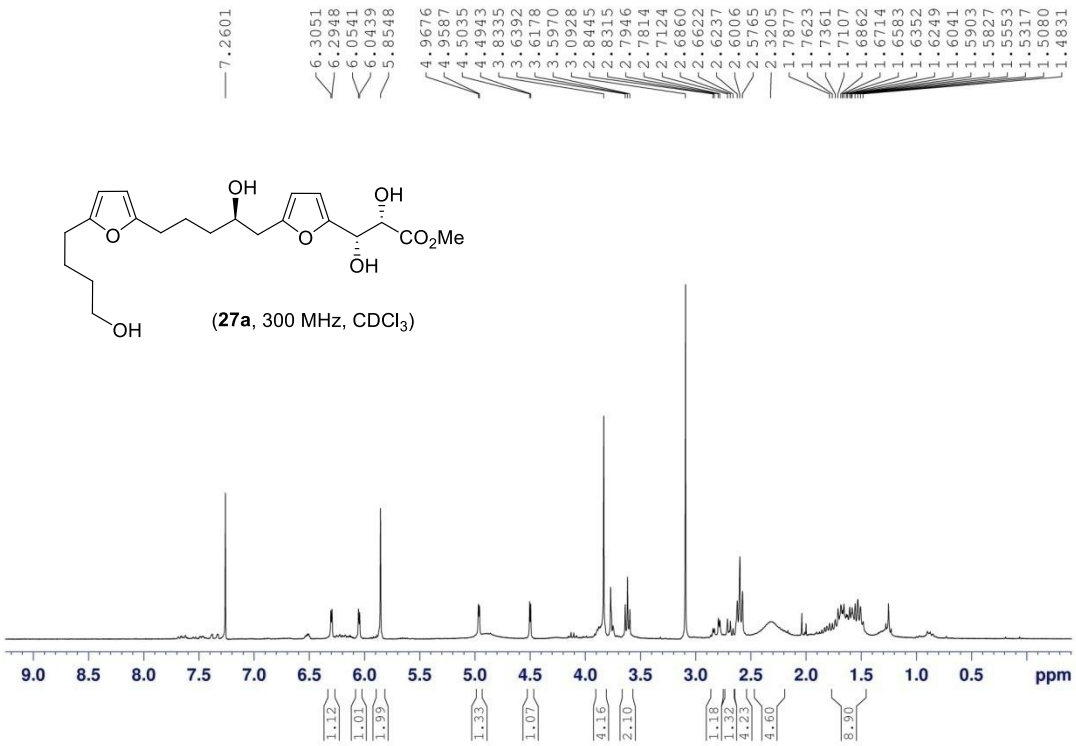
(**58**, 75 MHz, $CDCl_3$)

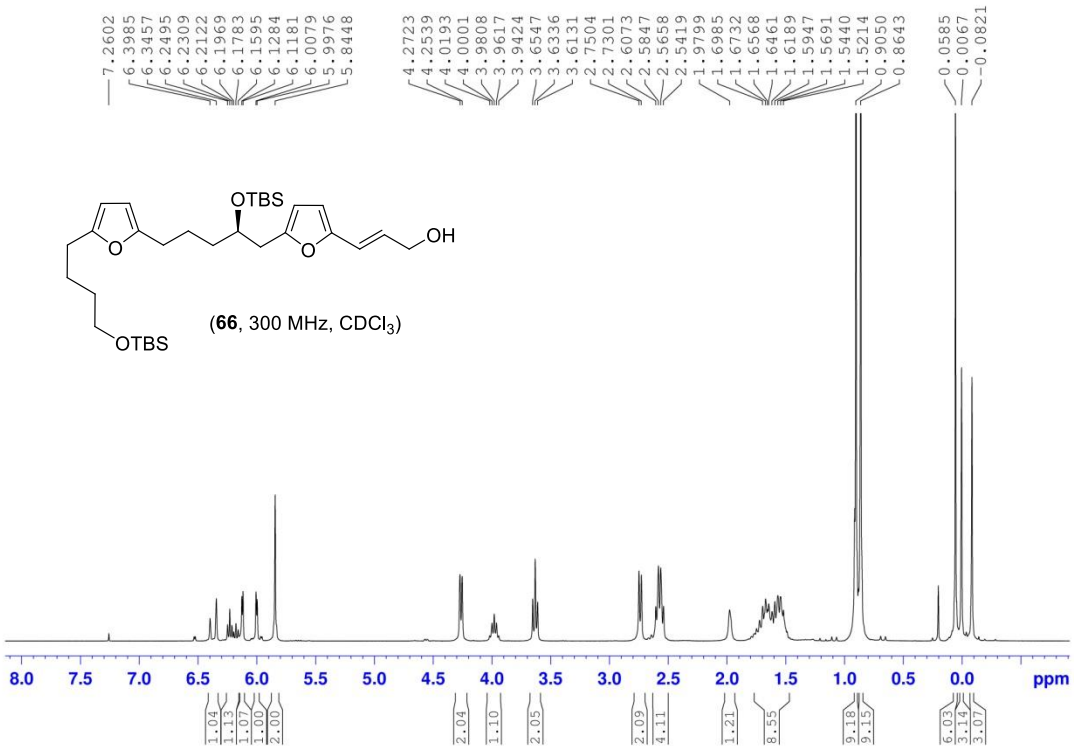


(**59**, 300 MHz, $CDCl_3$)

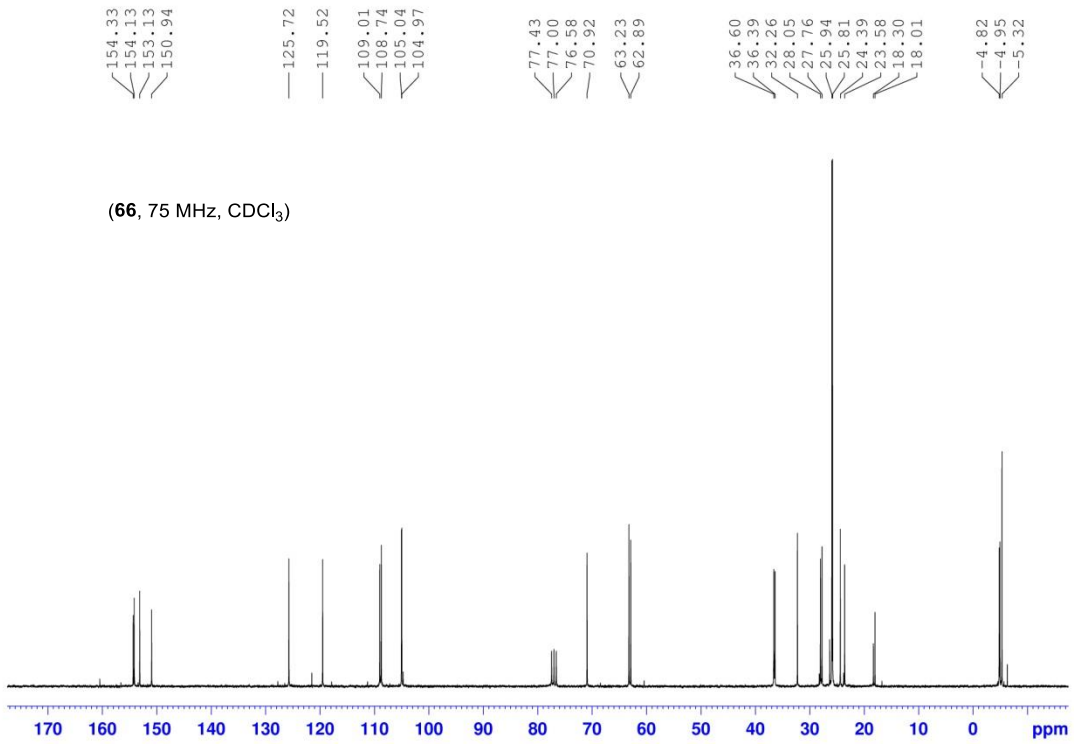


(**59**, 75 MHz, $CDCl_3$)

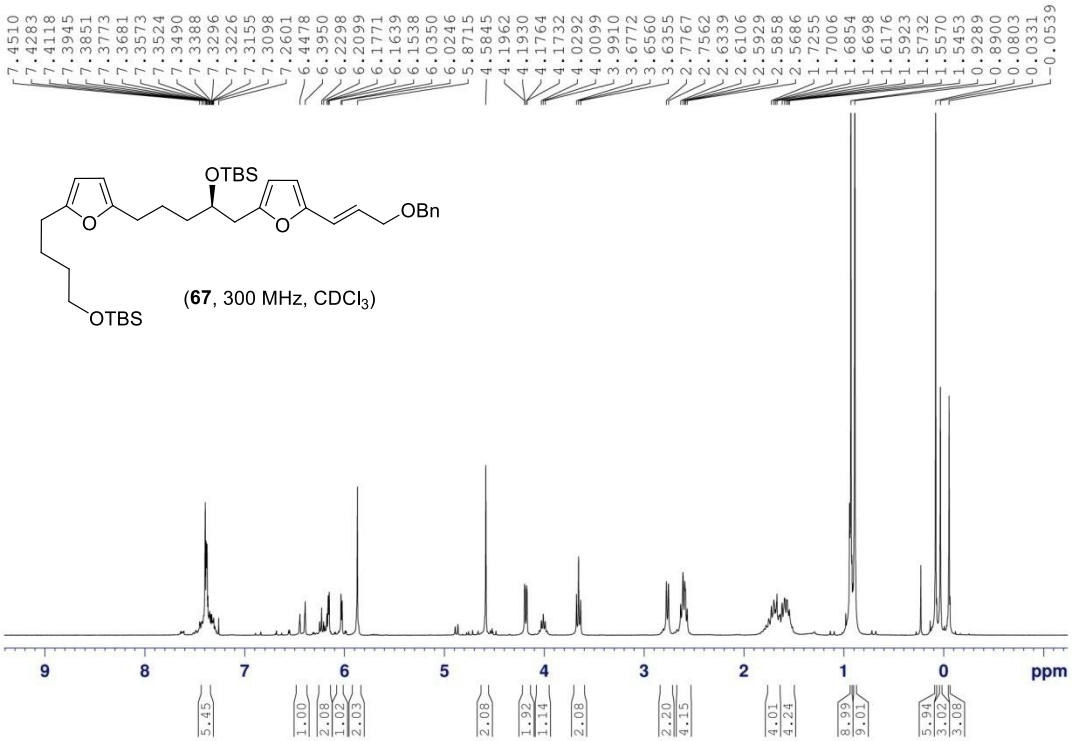

7.2601
6.3051
6.2948
6.0541
6.0439
5.8548
4.9676
4.9587
4.5035
4.4943
3.8335
3.6392
3.6178
3.5970
3.0928
2.8445
2.8315
2.7946
2.7814
2.7124
2.6860
2.6622
2.6237
2.6006
2.5765
2.3205
1.7877
1.7623
1.7361
1.7107
1.6862
1.6714
1.6583
1.6352
1.6249
1.6041
1.5903
1.5827
1.5553
1.5317
1.5080
1.4831
OH
OH
O
O
CO2Me
OH
OH
(27a, 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
ppm
1.12
1.01
1.99
1.33
1.07
4.16
2.10
1.18
1.32
4.23
4.60
8.90

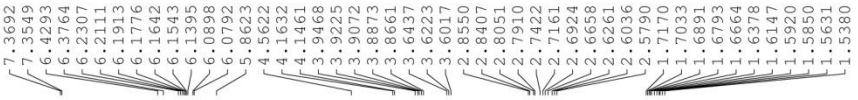


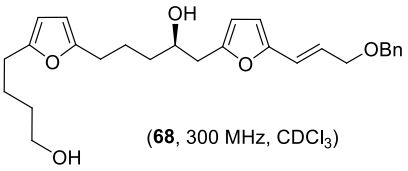
(**66**, 300 MHz, $CDCl_3$)



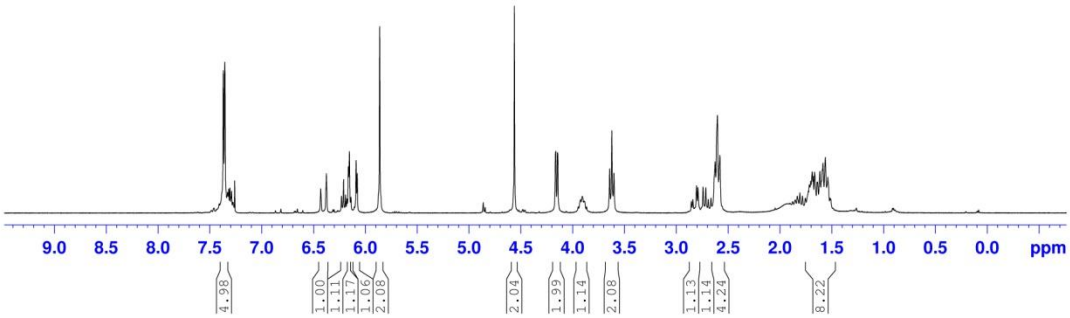
(**66**, 75 MHz, $CDCl_3$)


OTBS
OBn
OTBS
(67, 300 MHz, CDCl3)
ppm

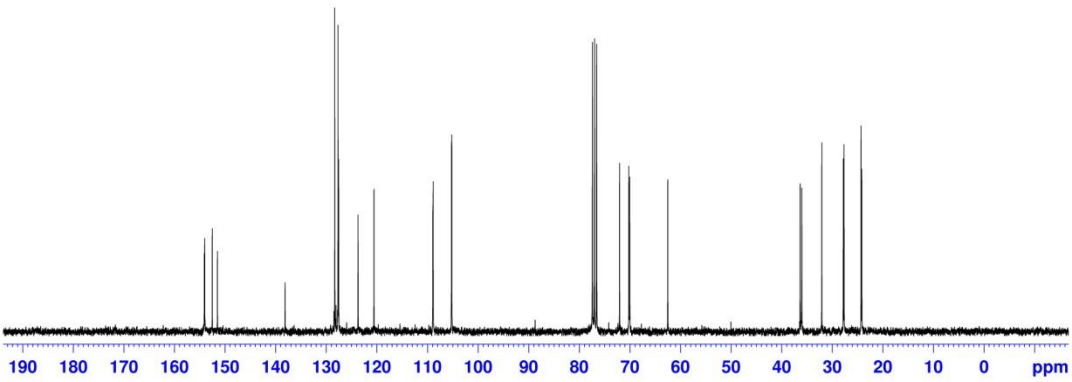


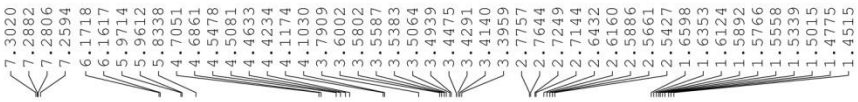


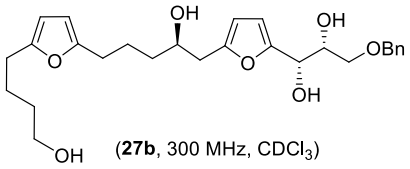
(**68**, 300 MHz, $CDCl_3$)



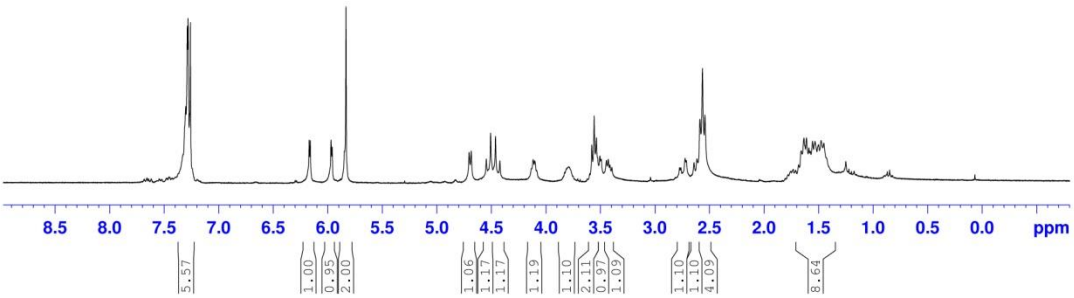
(**68**, 75 MHz, $CDCl_3$)



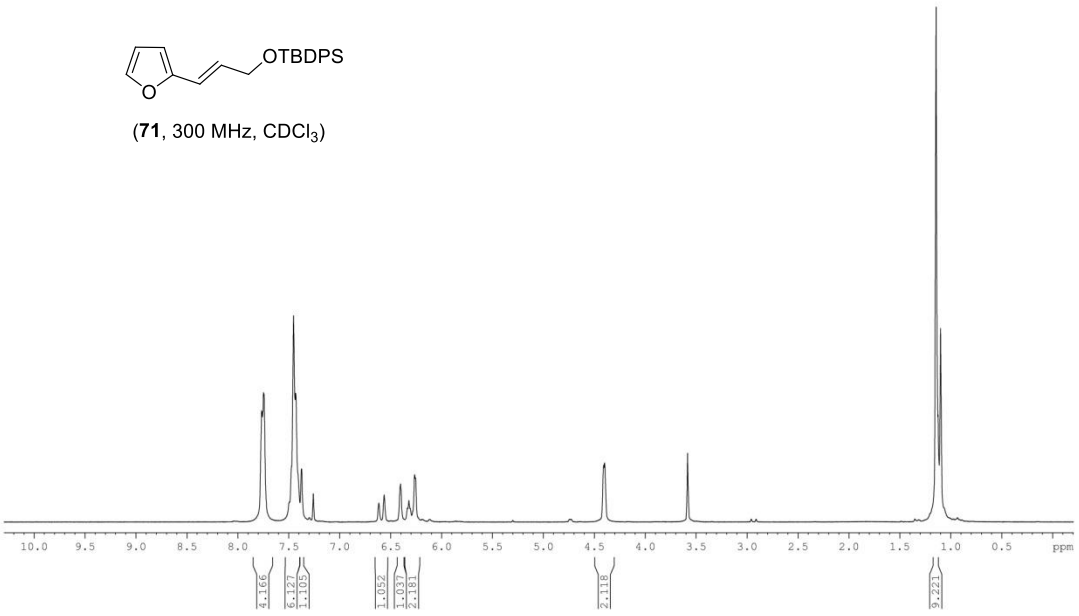


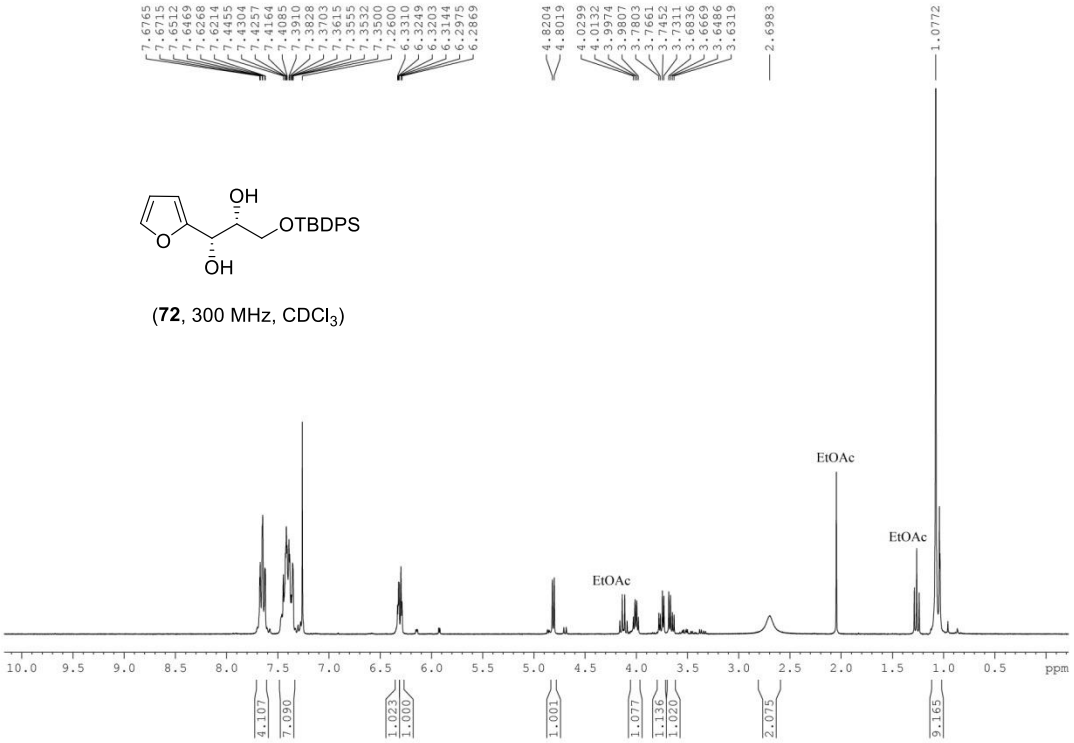


(**27b**, 300 MHz, $CDCl_3$)

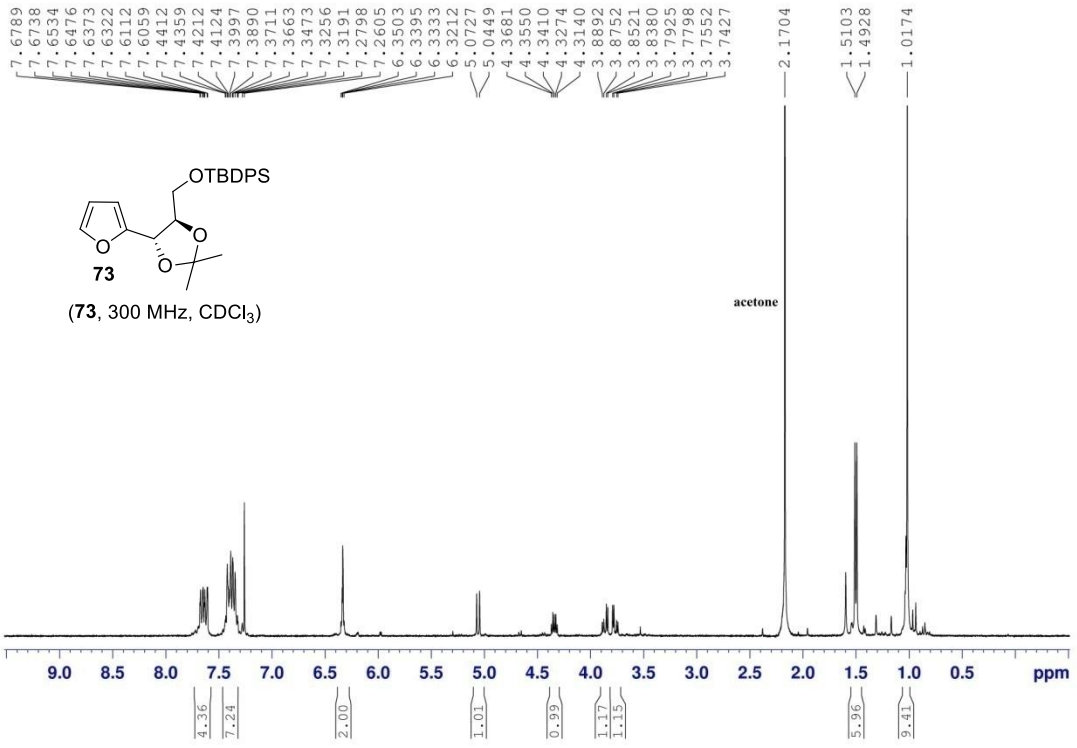


(**71**, 300 MHz, $CDCl_3$)

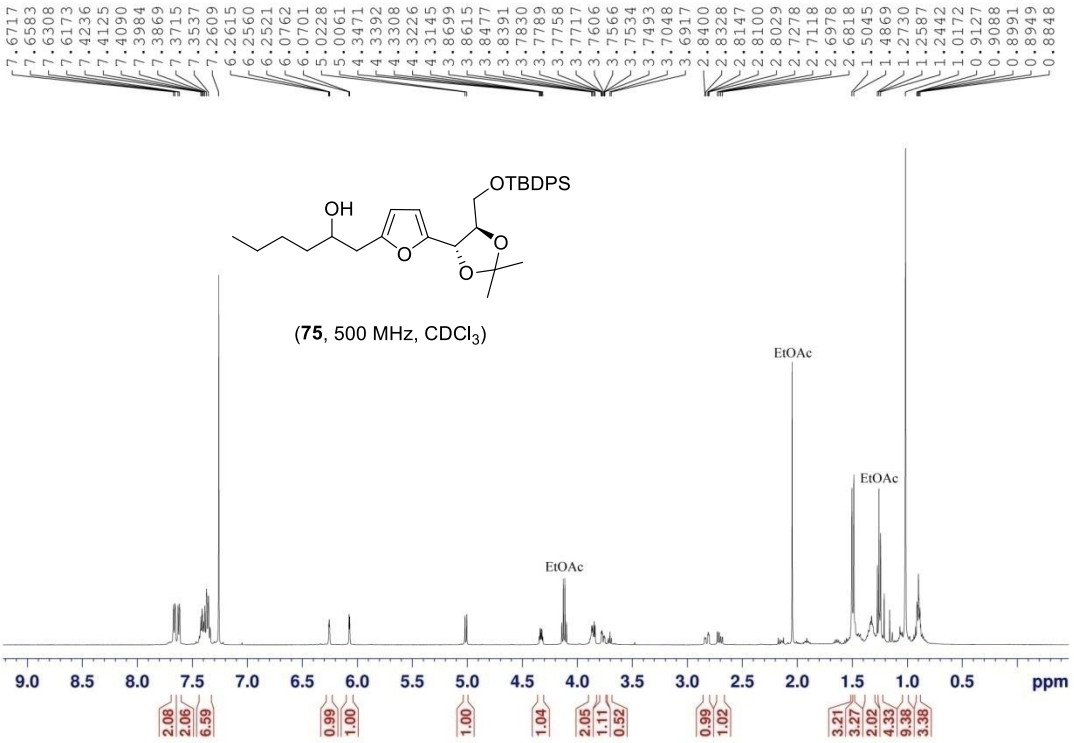




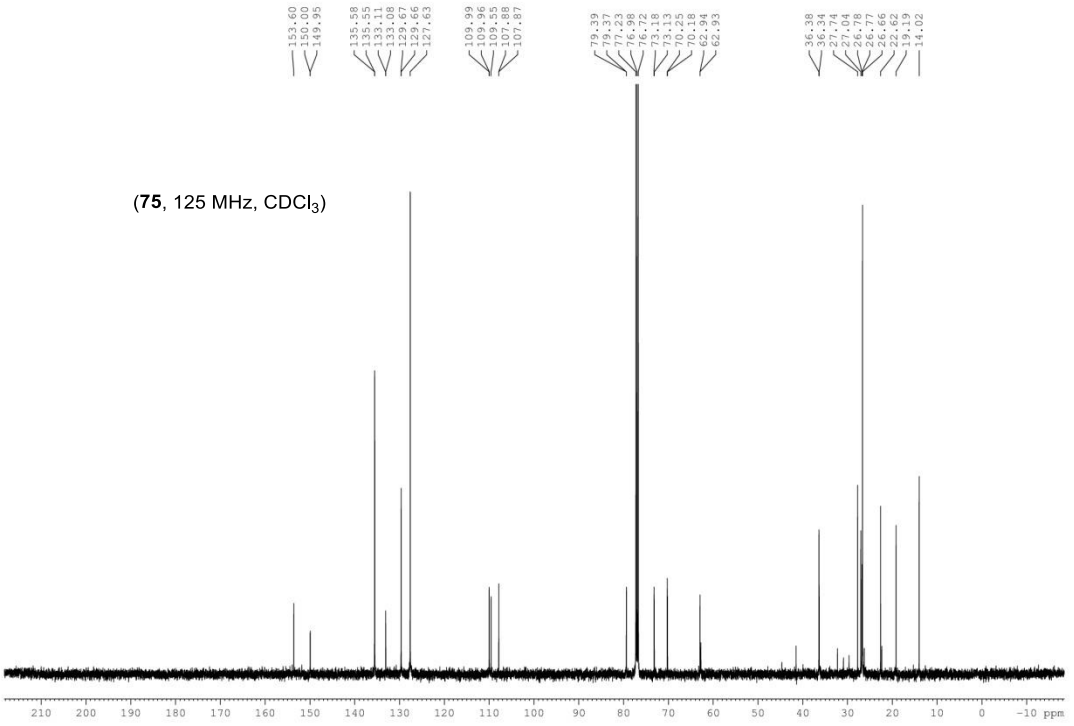
(**72**, 300 MHz, $CDCl_3$)



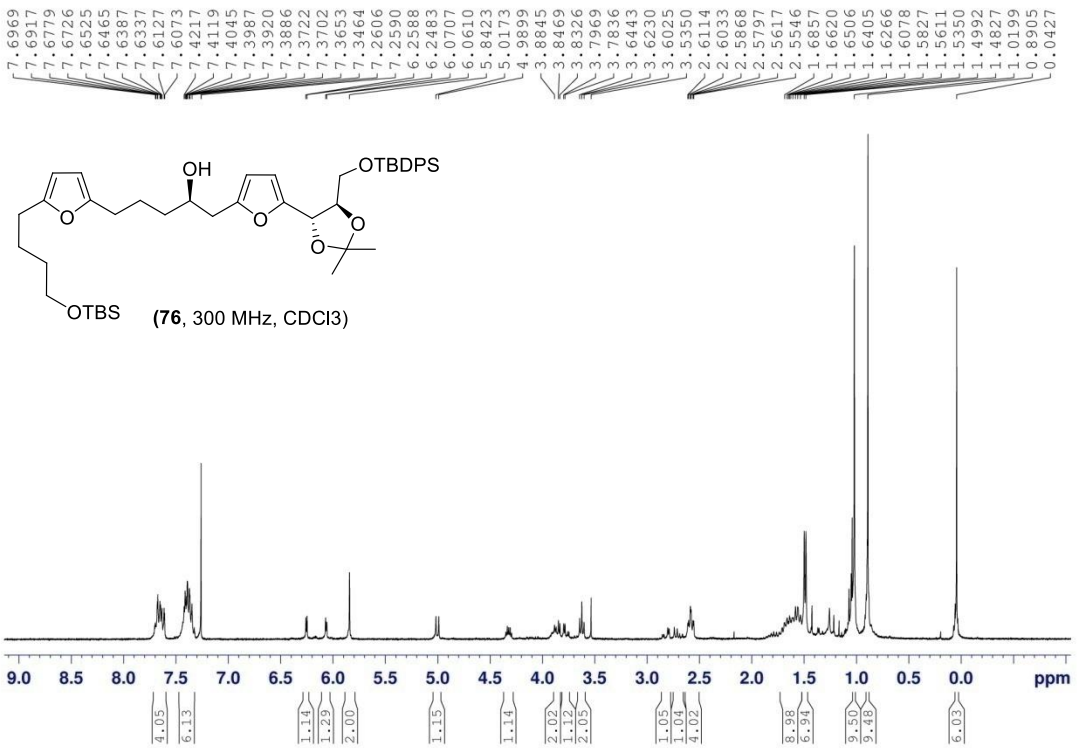
(**73**, 300 MHz, $CDCl_3$)



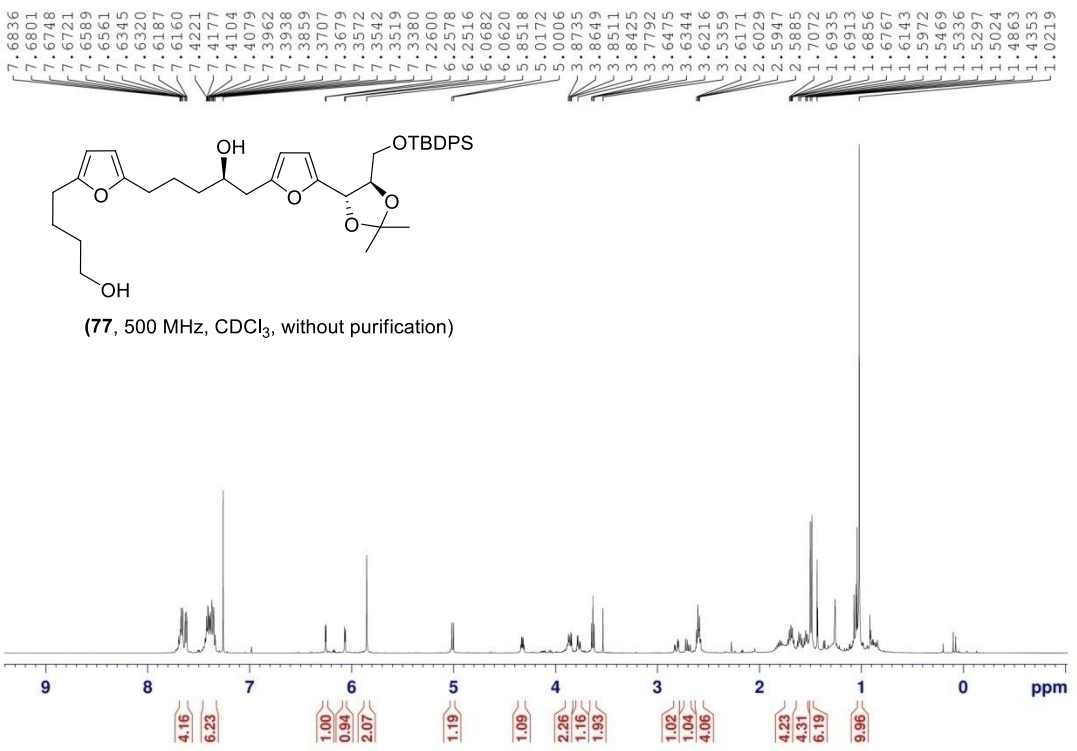
(**75**, 500 MHz, $CDCl_3$)



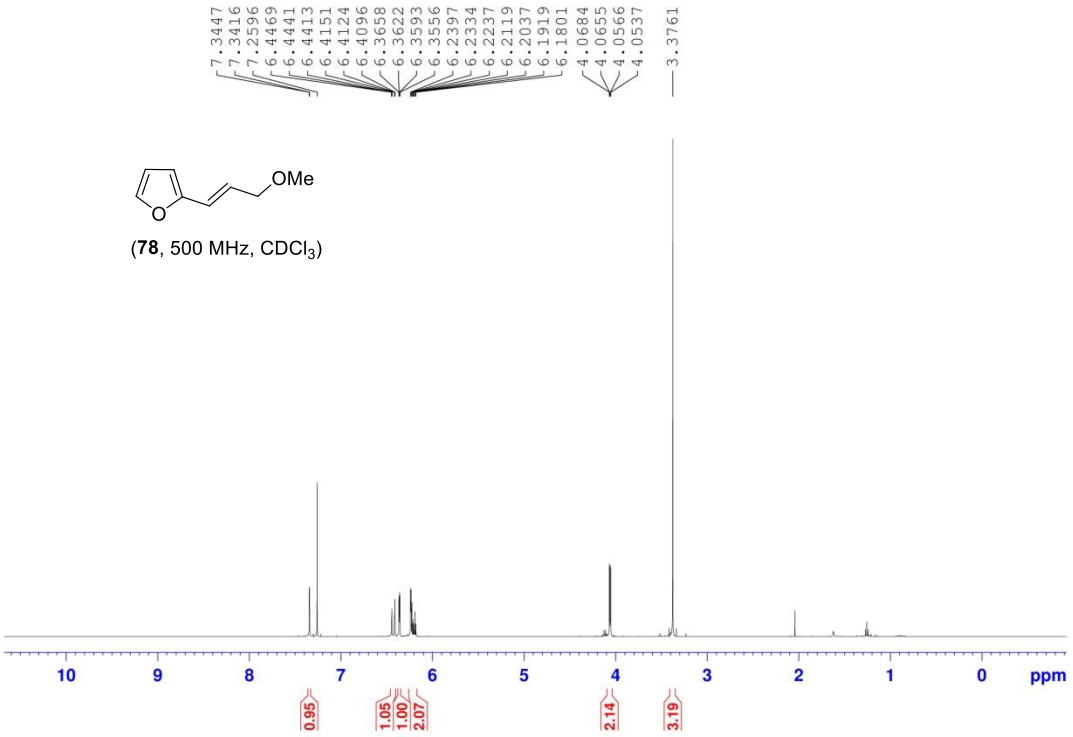
(**75**, 125 MHz, $CDCl_3$)



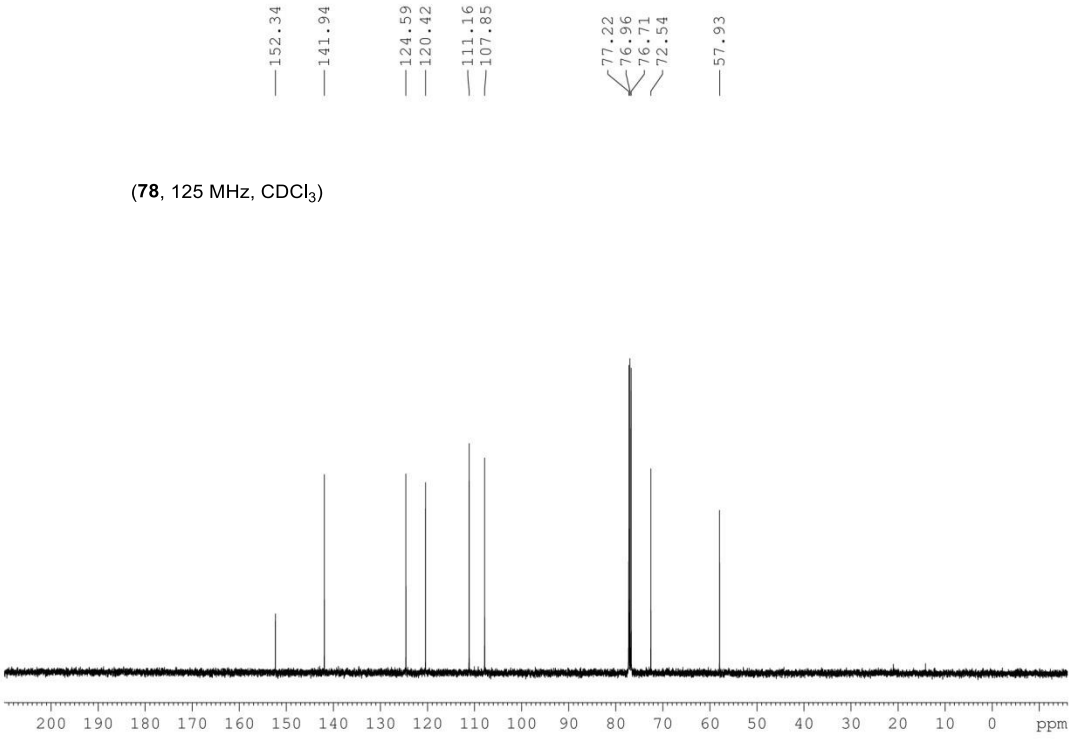
(**76**, 300 MHz, CDCl3)



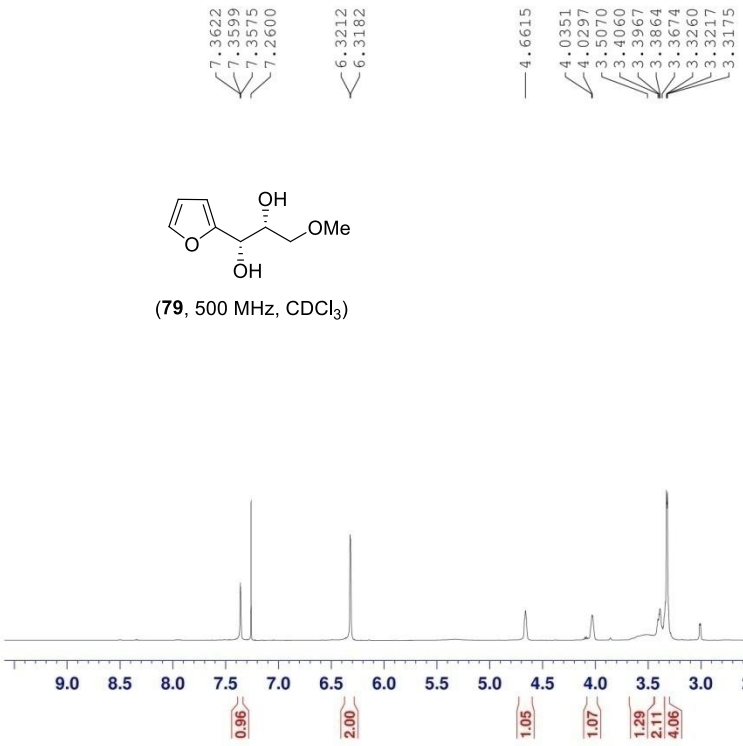
(**77**, 500 MHz, $CDCl_3$, without purification)



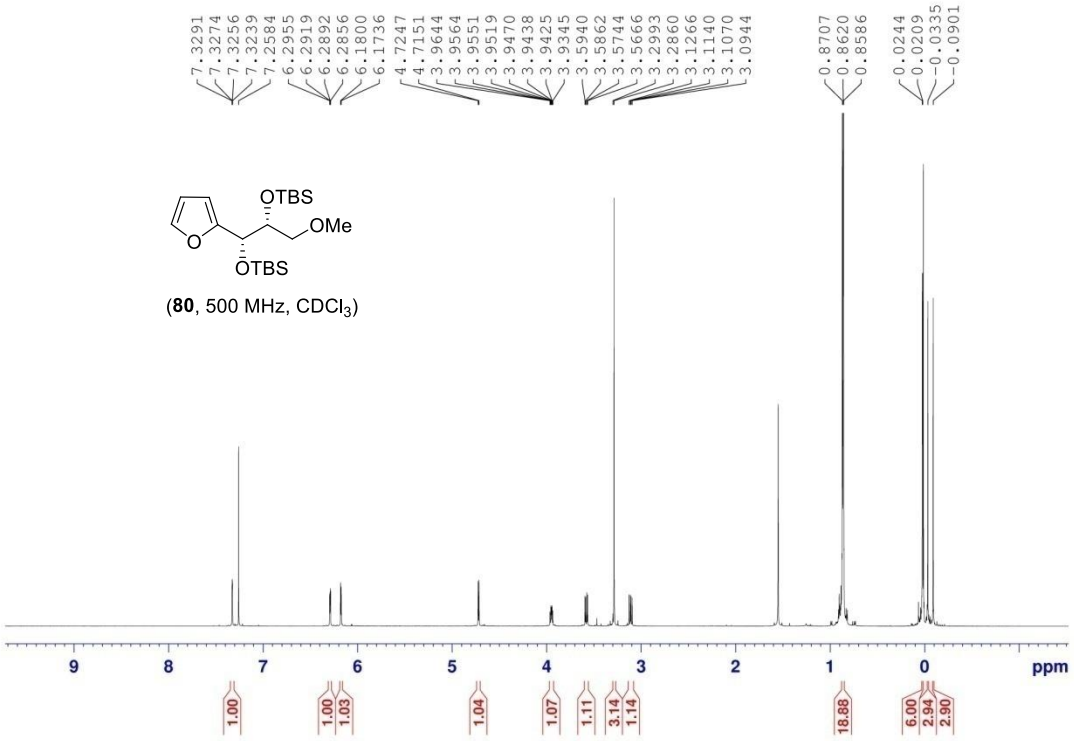
(**78**, 500 MHz, $CDCl_3$)



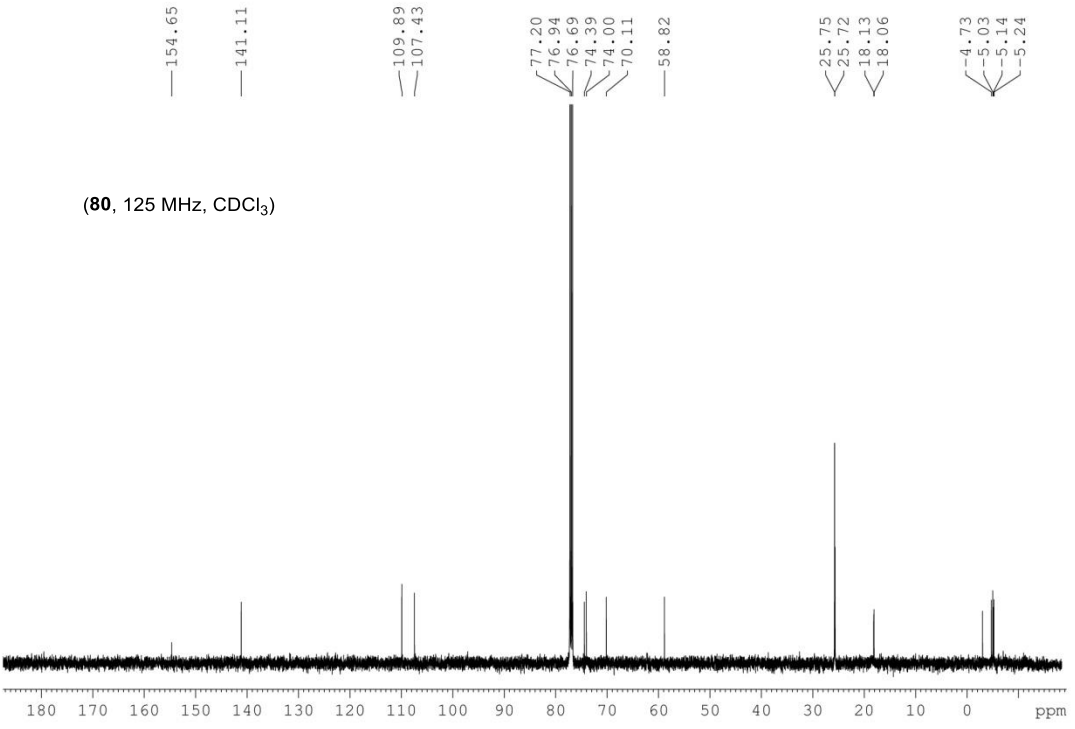
(**78**, 125 MHz, $CDCl_3$)



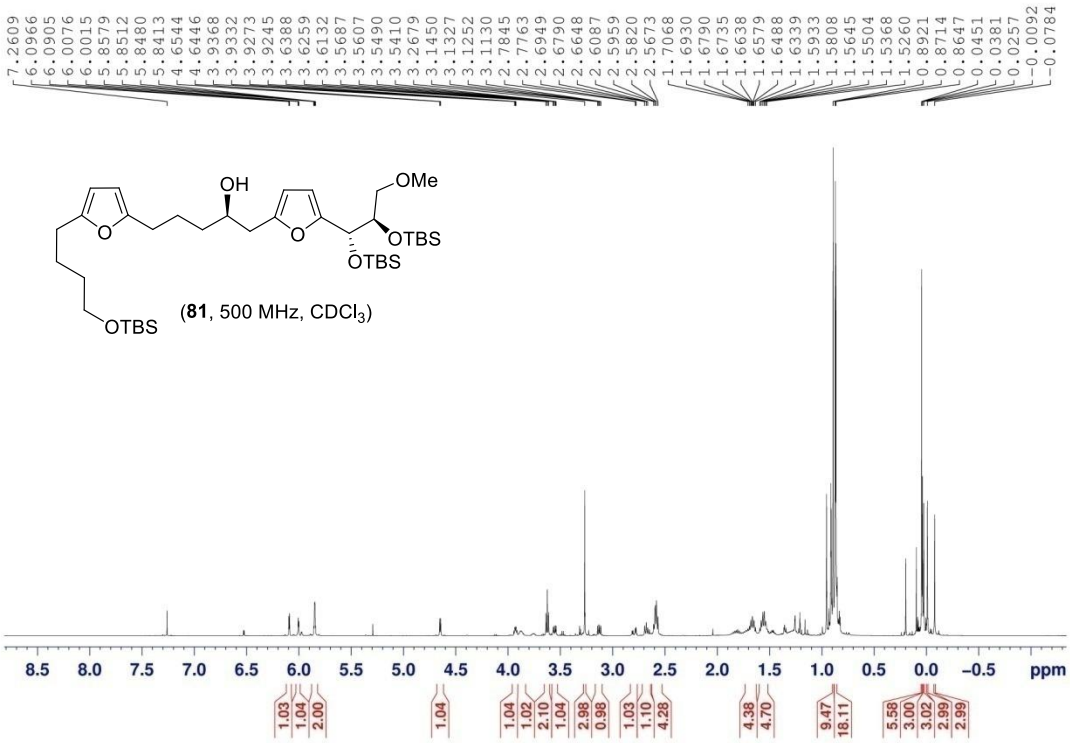
(**79**, 500 MHz, $CDCl_3$)

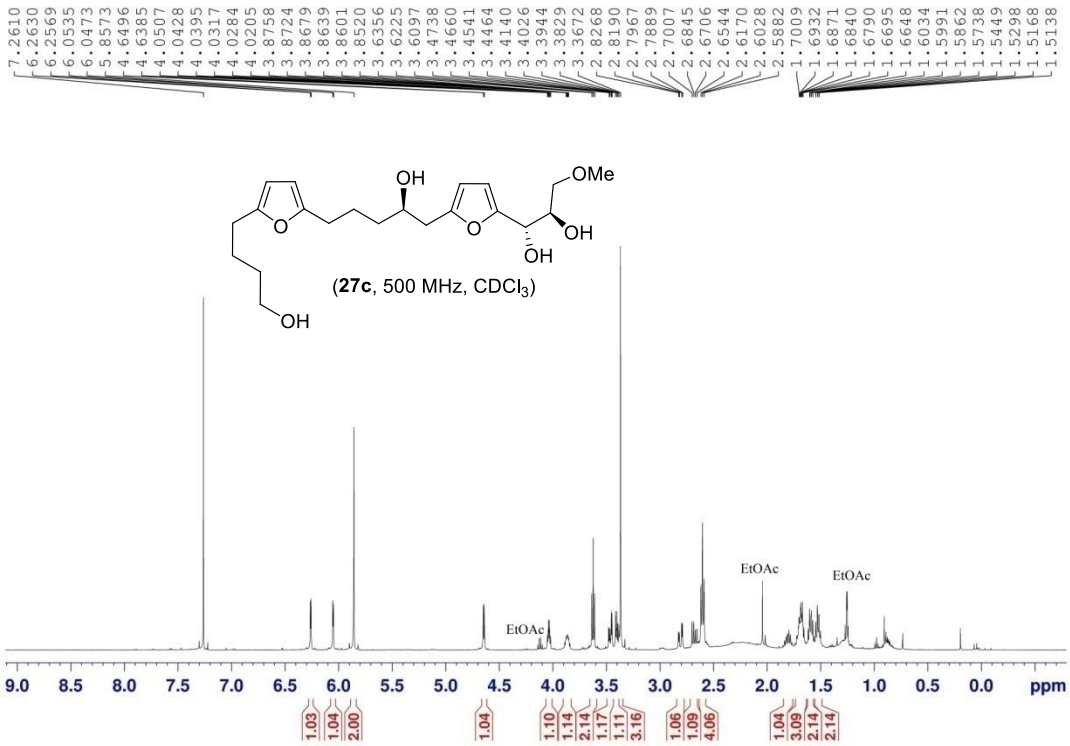


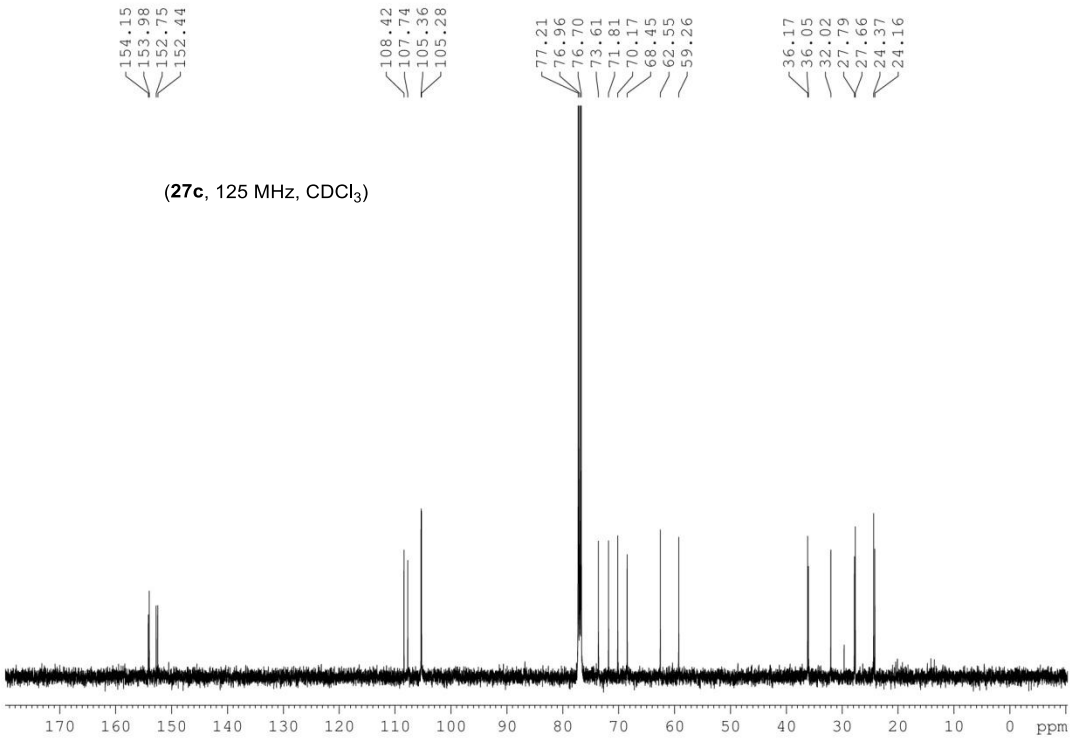
(**80**, 500 MHz, $CDCl_3$)

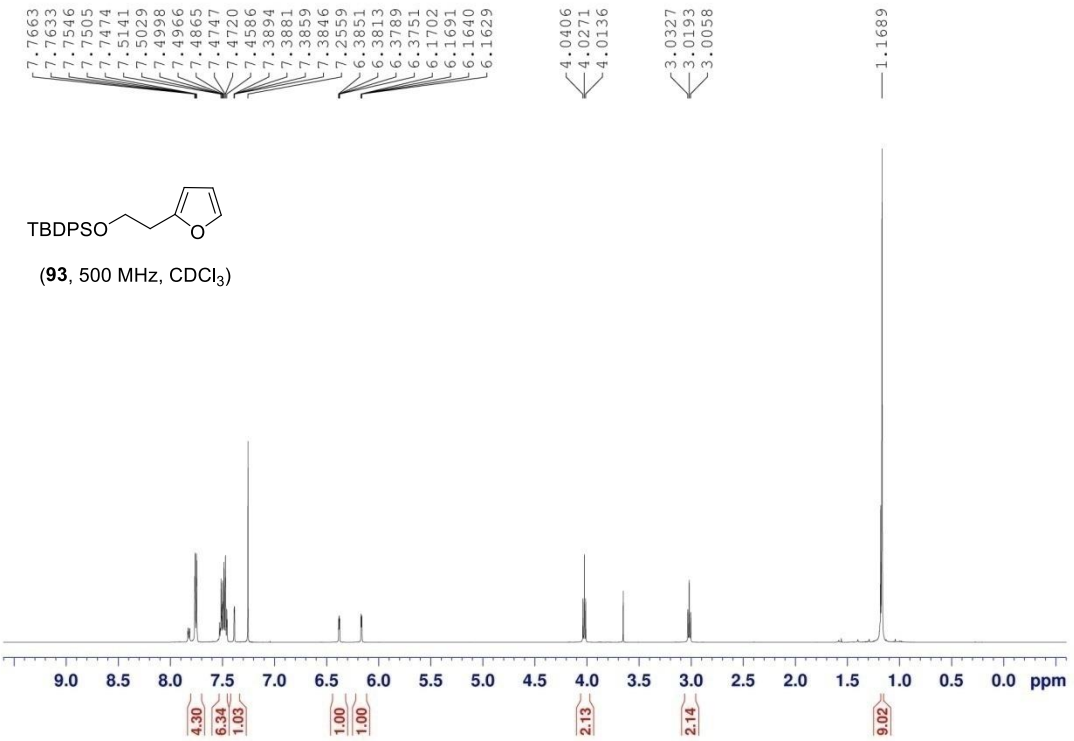


(**80**, 125 MHz, $CDCl_3$)

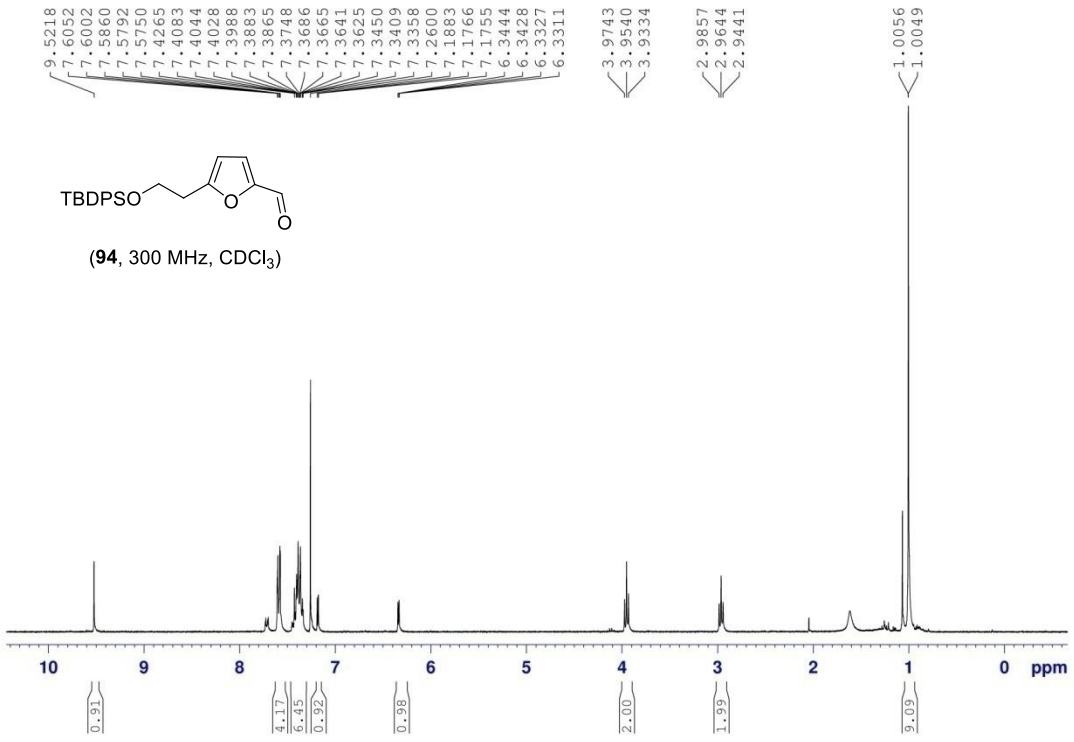

7.2609
6.0966
6.0905
6.0076
6.0015
5.8579
5.8512
5.8480
5.8413
4.6544
4.6446
3.9368
3.9332
3.9273
3.9245
3.6388
3.6259
3.6132
3.5687
3.5607
3.5490
3.5410
3.2679
3.1450
3.1327
3.1252
3.1130
2.7845
2.7763
2.6949
2.6790
2.6648
2.6087
2.5959
2.5820
2.5673
1.7068
1.6930
1.6790
1.6735
1.6638
1.6579
1.6488
1.6339
1.5933
1.5808
1.5645
1.5504
1.5368
1.5260
0.8921
0.8714
0.8647
0.0451
0.0381
0.0257
-0.0092
-0.0784
OH
OMe
OTBS
OTBS
OTBS
O
O
(81, 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
0.5
0.0
-0.5
ppm
1.03
1.04
2.00
1.04
1.04
1.02
2.10
1.04
2.98
0.98
1.03
1.10
4.28
4.38
4.70
9.47
18.11
5.58
3.00
3.02
2.99
2.99


7.2610
6.2630
6.2569
6.0535
6.0473
5.8573
4.6496
4.6385
4.0507
4.0428
4.0395
4.0317
4.0284
4.0205
3.8758
3.8724
3.8679
3.8639
3.8601
3.8520
3.6356
3.6225
3.6097
3.4738
3.4660
3.4541
3.4464
3.4140
3.4026
3.3944
3.3829
3.3672
2.8268
2.8190
2.7967
2.7889
2.7007
2.6845
2.6706
2.6544
2.6170
2.6028
2.5882
1.7009
1.6932
1.6871
1.6840
1.6790
1.6695
1.6648
1.6034
1.5991
1.5862
1.5738
1.5449
1.5298
1.5168
1.5138
OH
OMe
OH
OH
O
O
OH
(27c, 500 MHz, CDCl3)
EtOAc
EtOAc
EtOAc
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
1.03 1.04 2.00 1.04 1.10 1.14 2.14 1.17 1.11 3.16 1.06 1.09 4.06 1.04 3.09 2.14 2.14

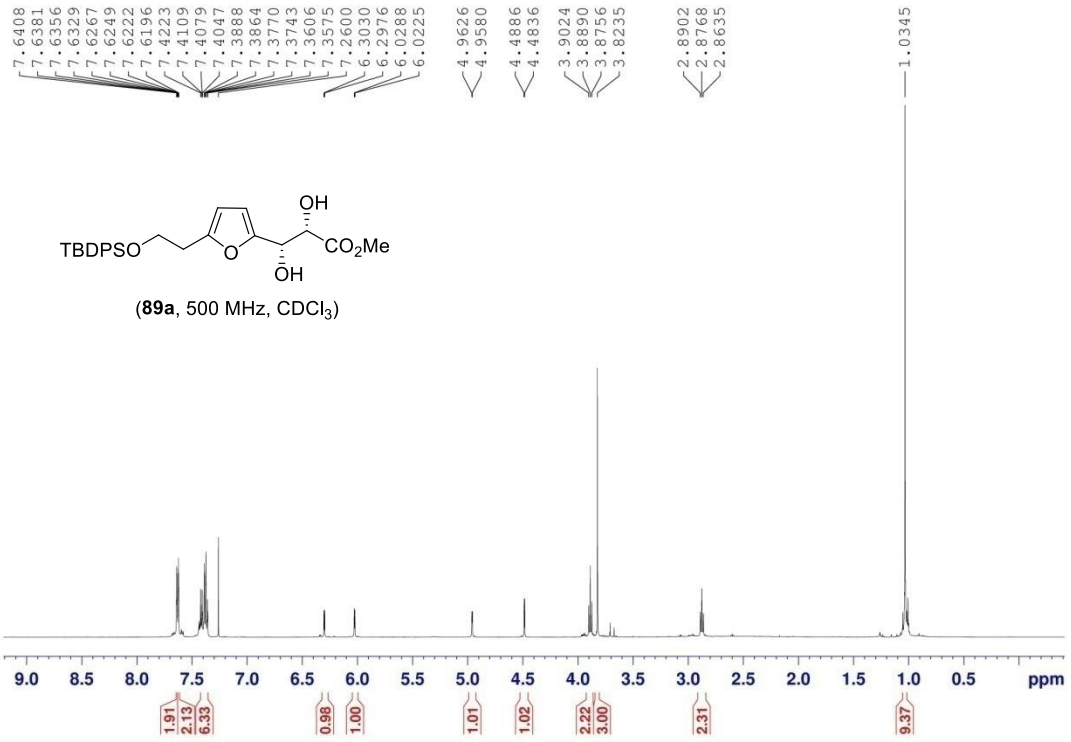

154.15
153.98
152.75
152.44
108.42
107.74
105.36
105.28
77.21
76.96
76.70
73.61
71.81
70.17
68.45
62.55
59.26
36.17
36.05
32.02
27.79
27.66
24.37
24.16
(27c, 125 MHz, CDCl3)
170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm



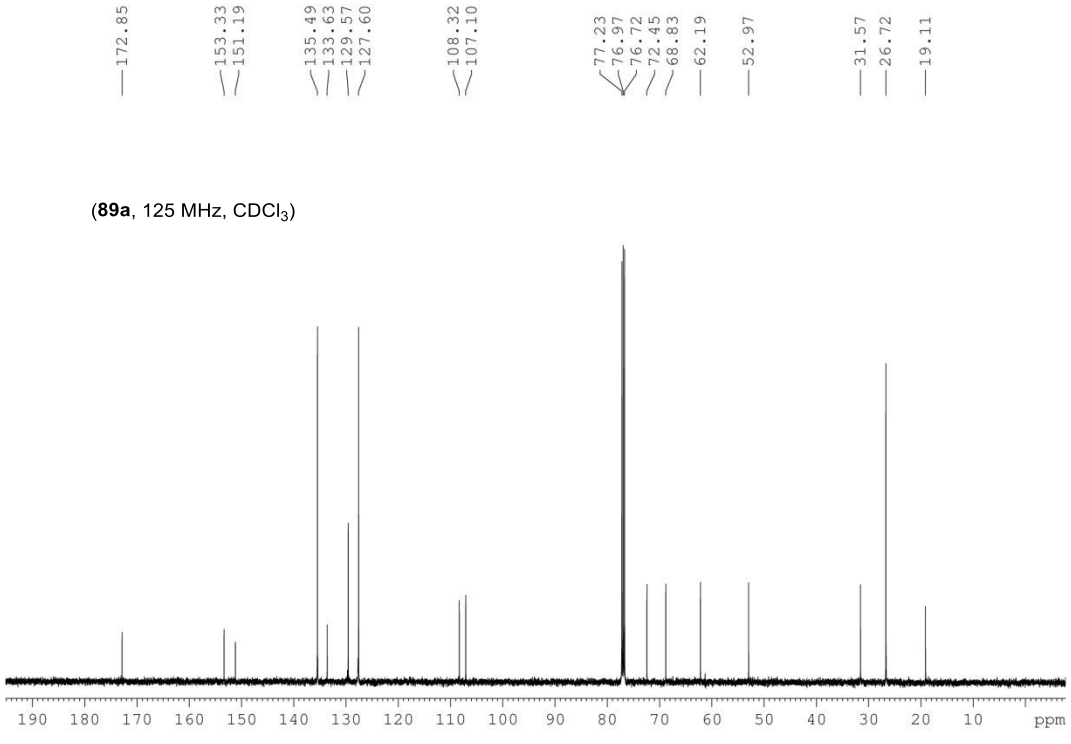
(**93**, 500 MHz, $CDCl_3$)



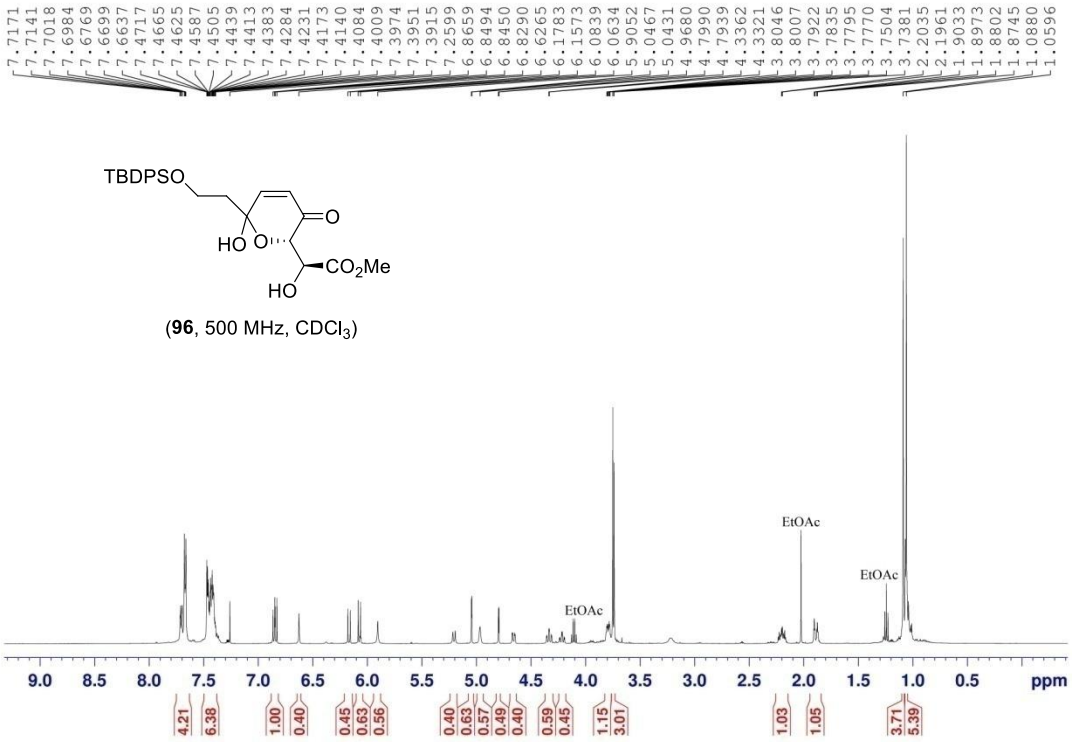
(**94**, 300 MHz, $CDCl_3$)



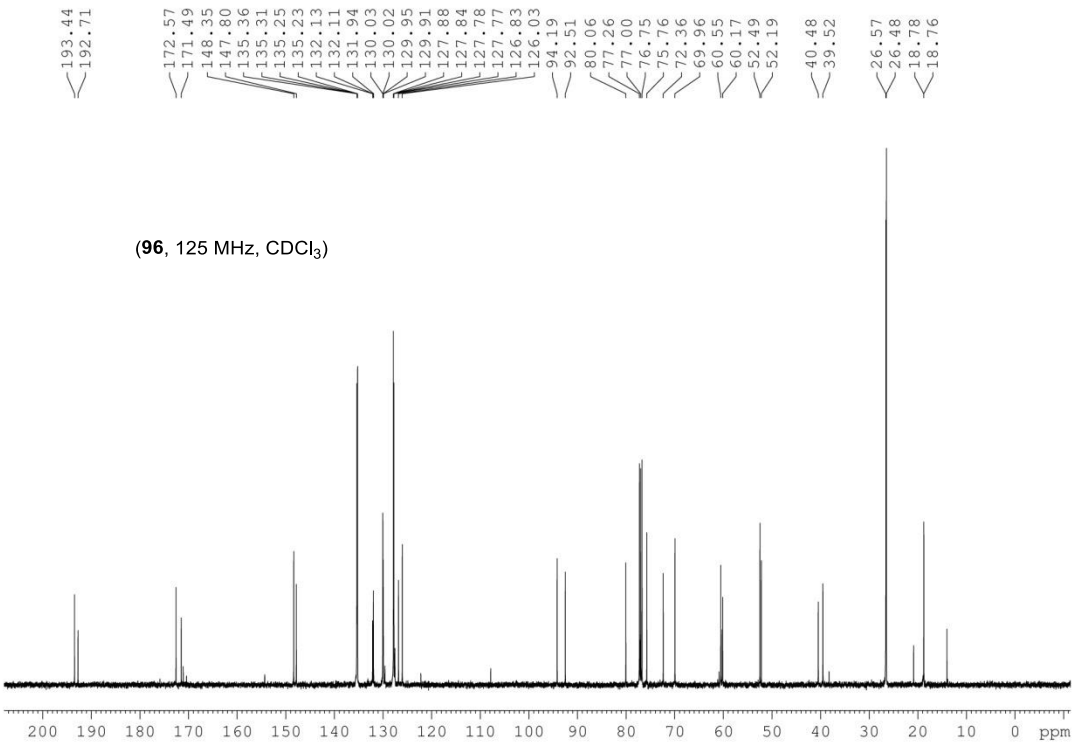
(**89a**, 500 MHz, $CDCl_3$)



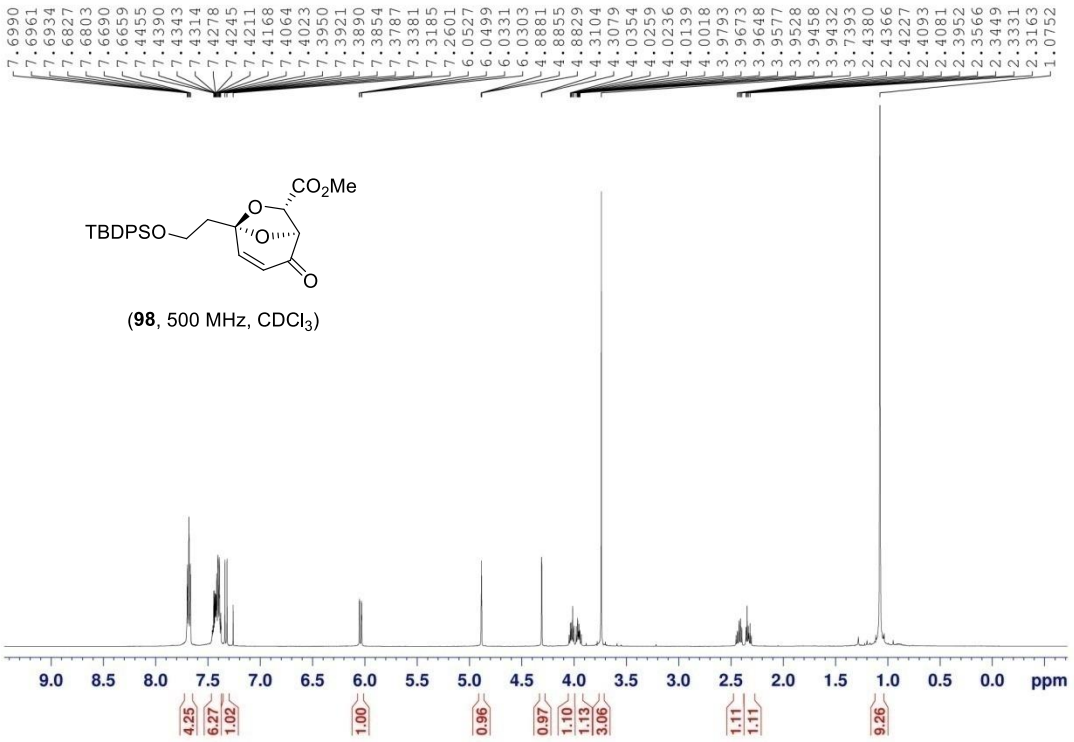
(**89a**, 125 MHz, $CDCl_3$)



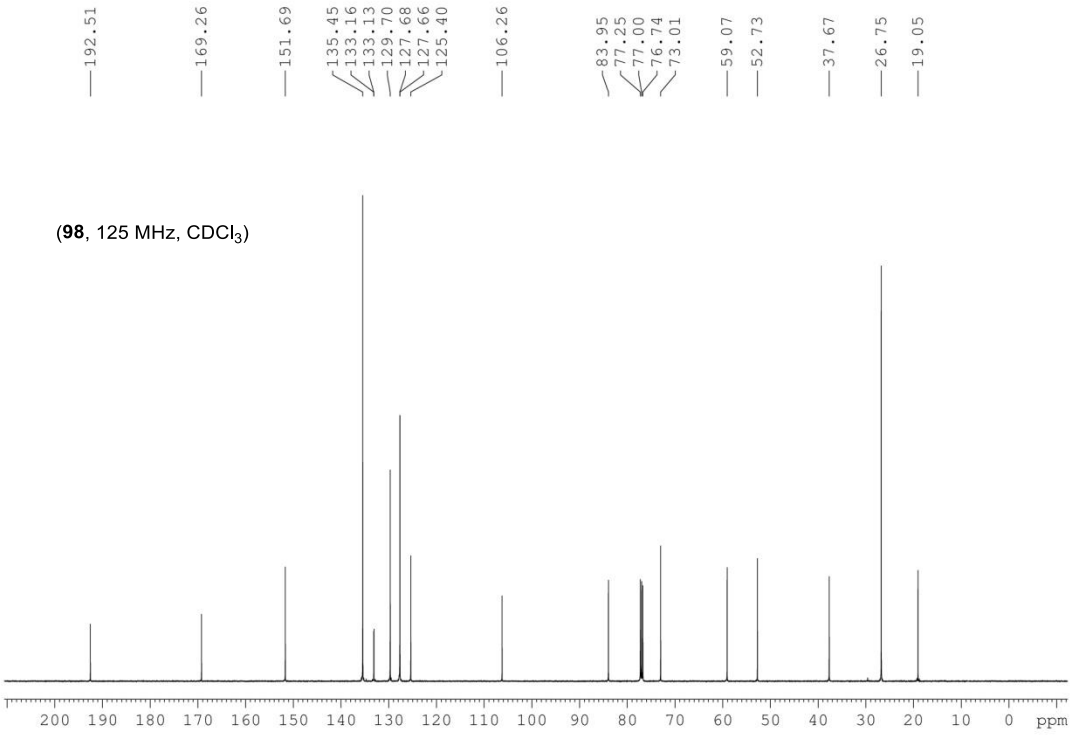
(**96**, 500 MHz, $CDCl_3$)



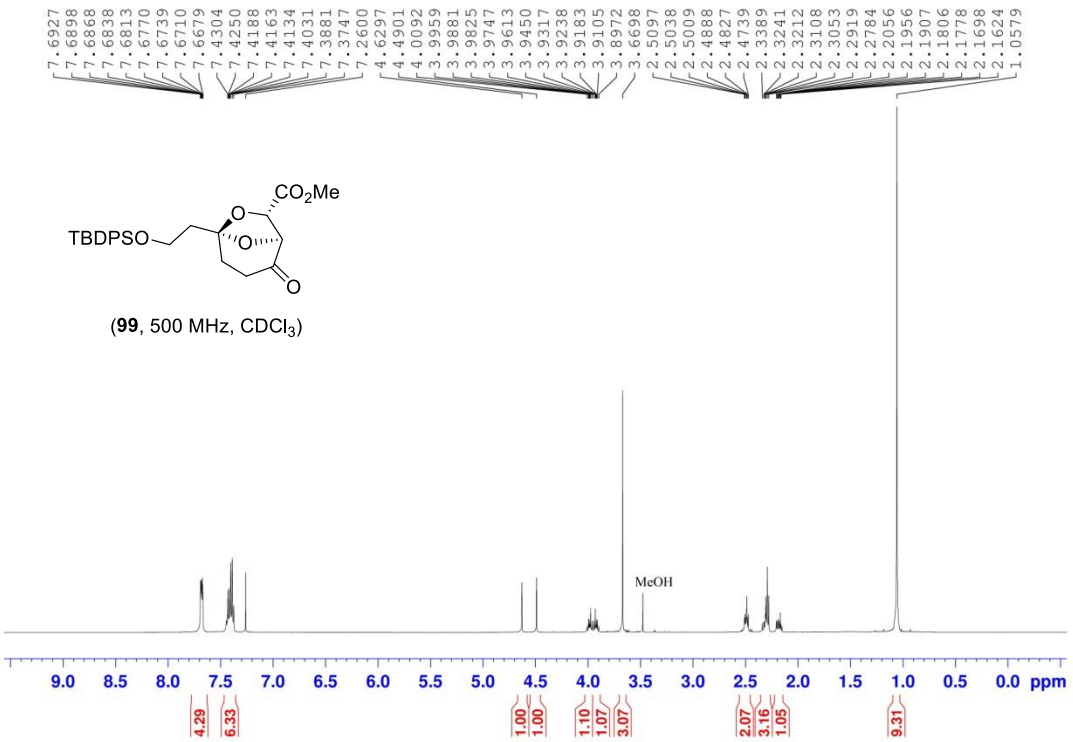
(**96**, 125 MHz, $CDCl_3$)



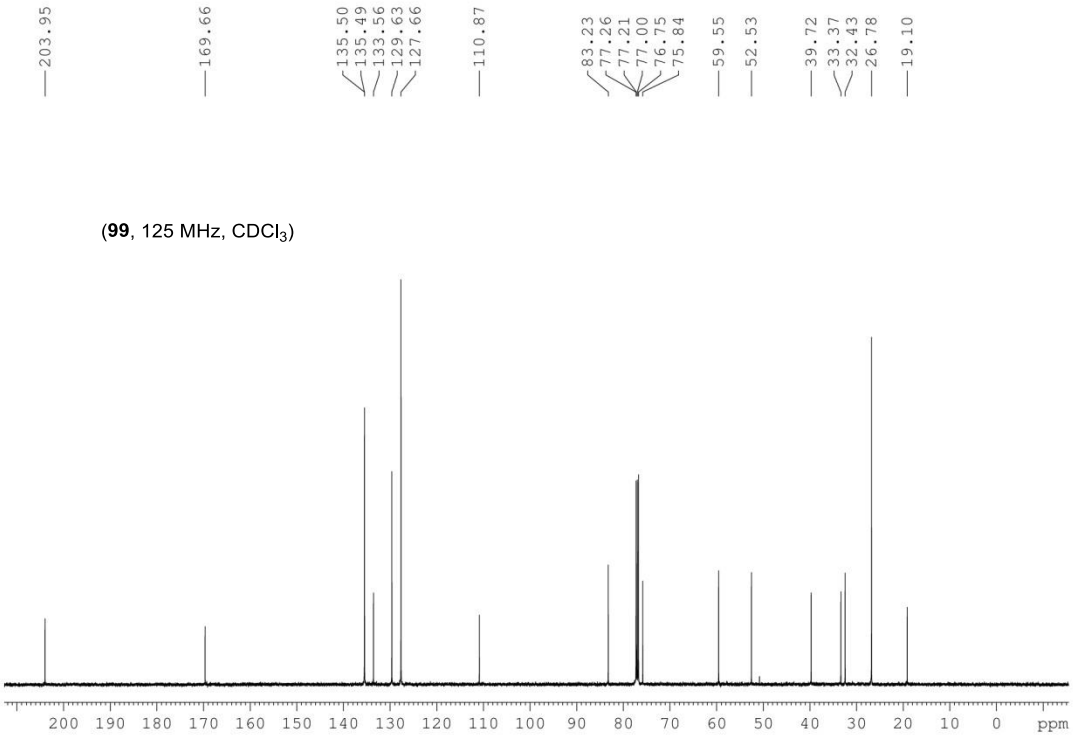
(**98**, 500 MHz, $CDCl_3$)



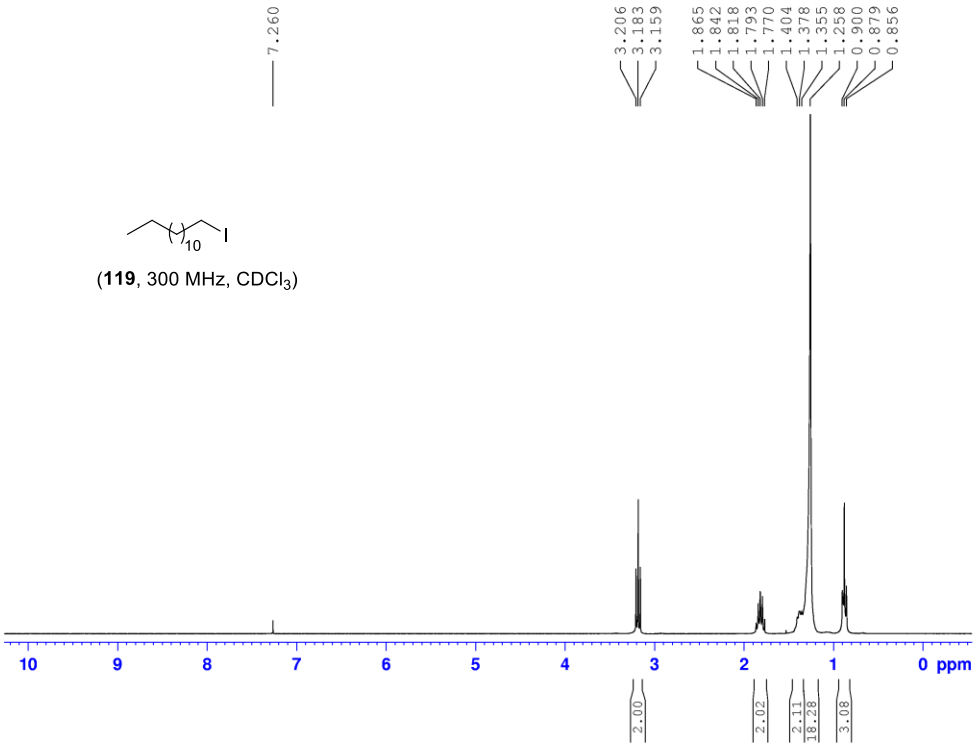
(**98**, 125 MHz, $CDCl_3$)



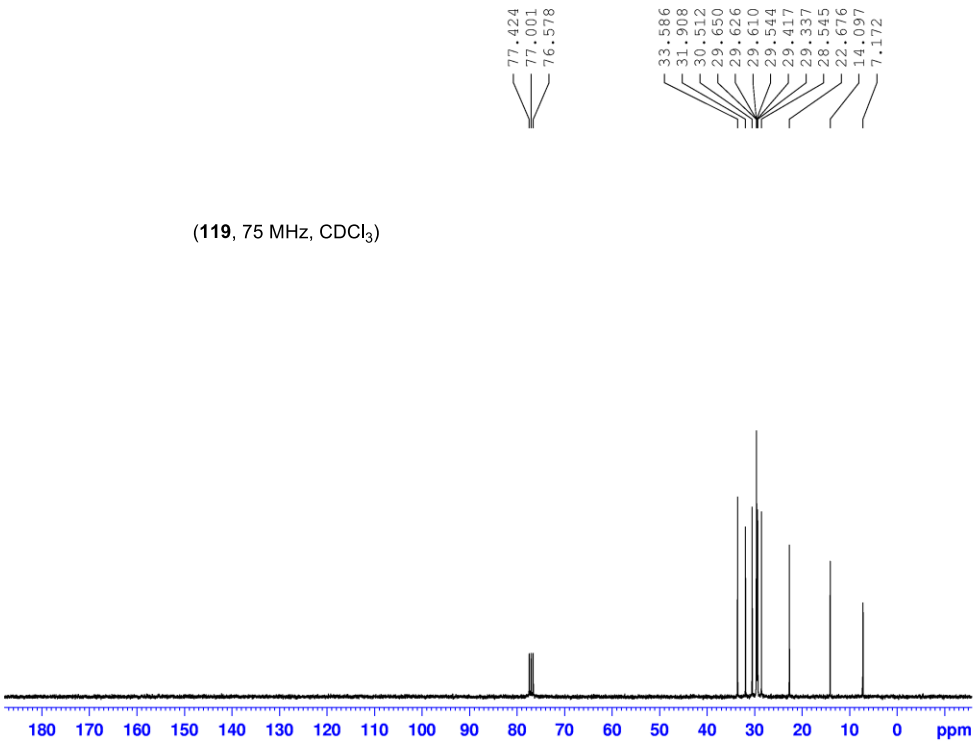
(**99**, 500 MHz, $CDCl_3$)



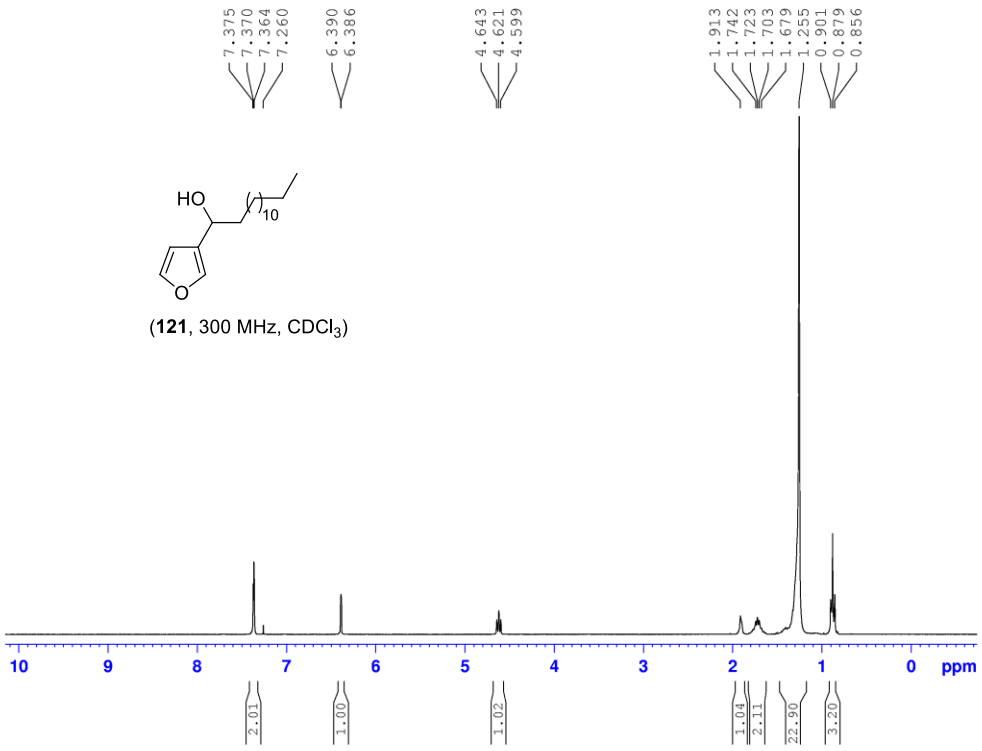
(**99**, 125 MHz, $CDCl_3$)



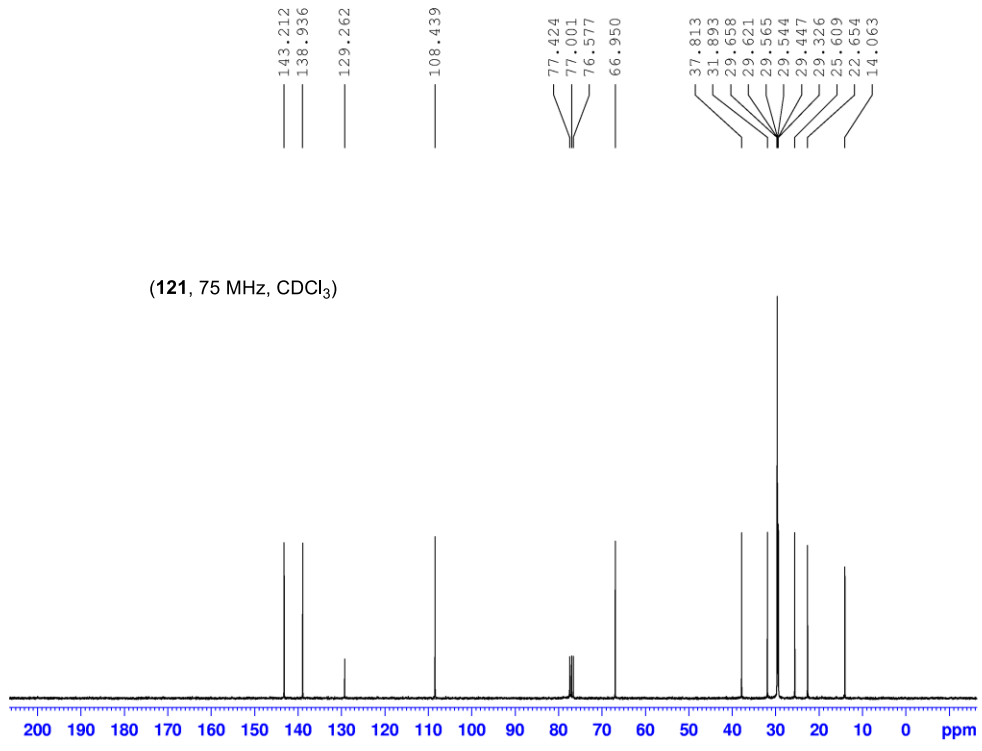
(**119**, 300 MHz, $CDCl_3$)



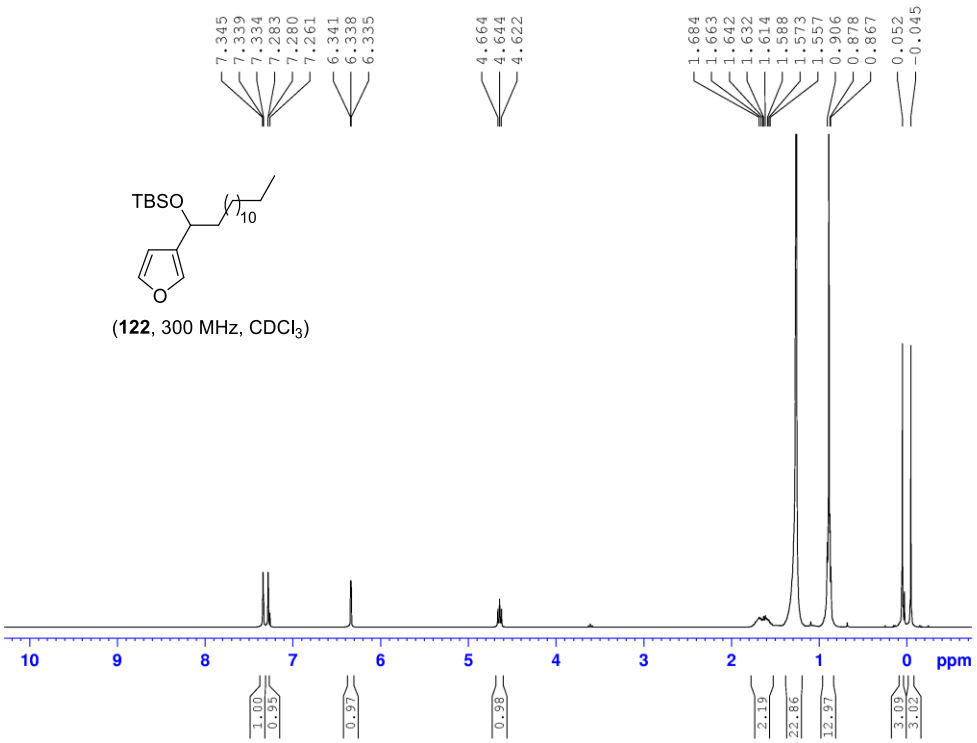
(**119**, 75 MHz, $CDCl_3$)



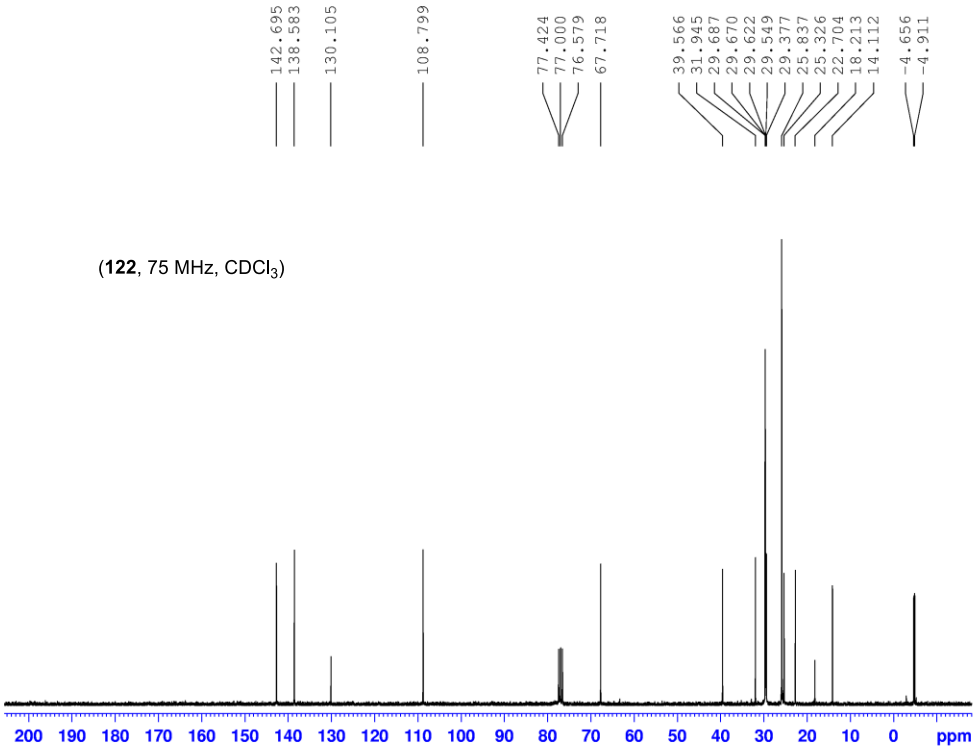
(**121**, 300 MHz, $CDCl_3$)



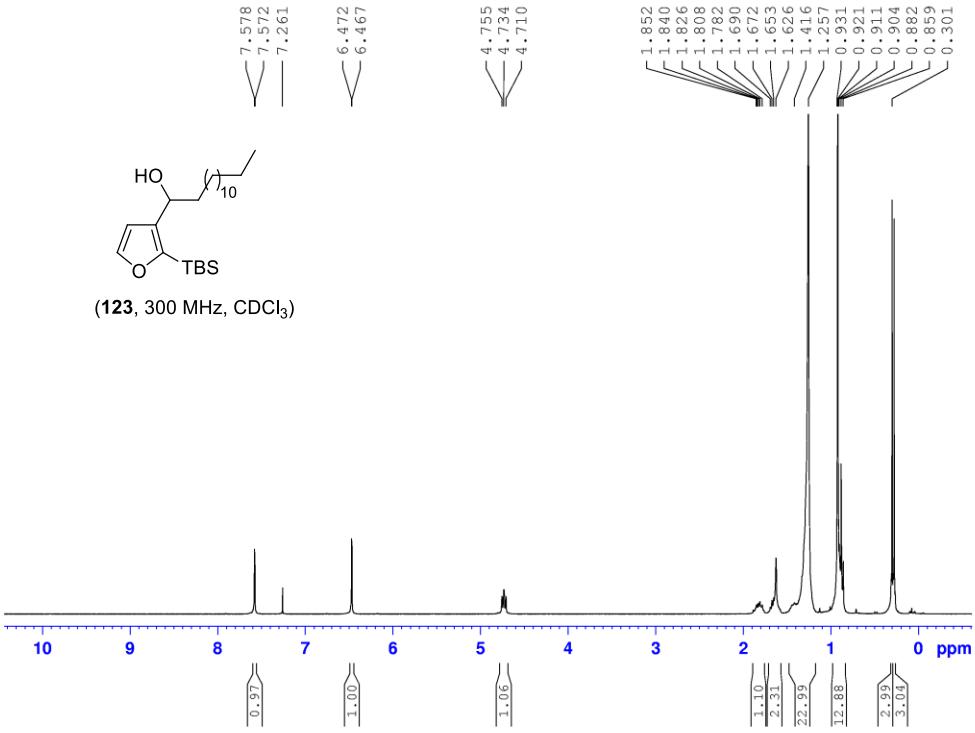
(**121**, 75 MHz, $CDCl_3$)



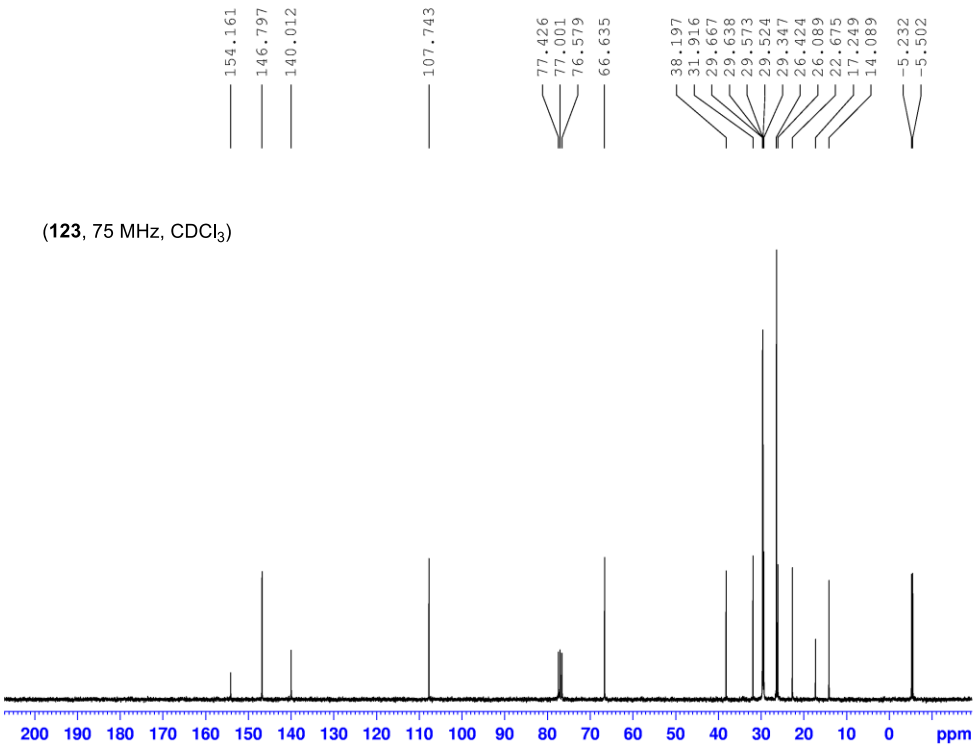
(**122**, 300 MHz, $CDCl_3$)



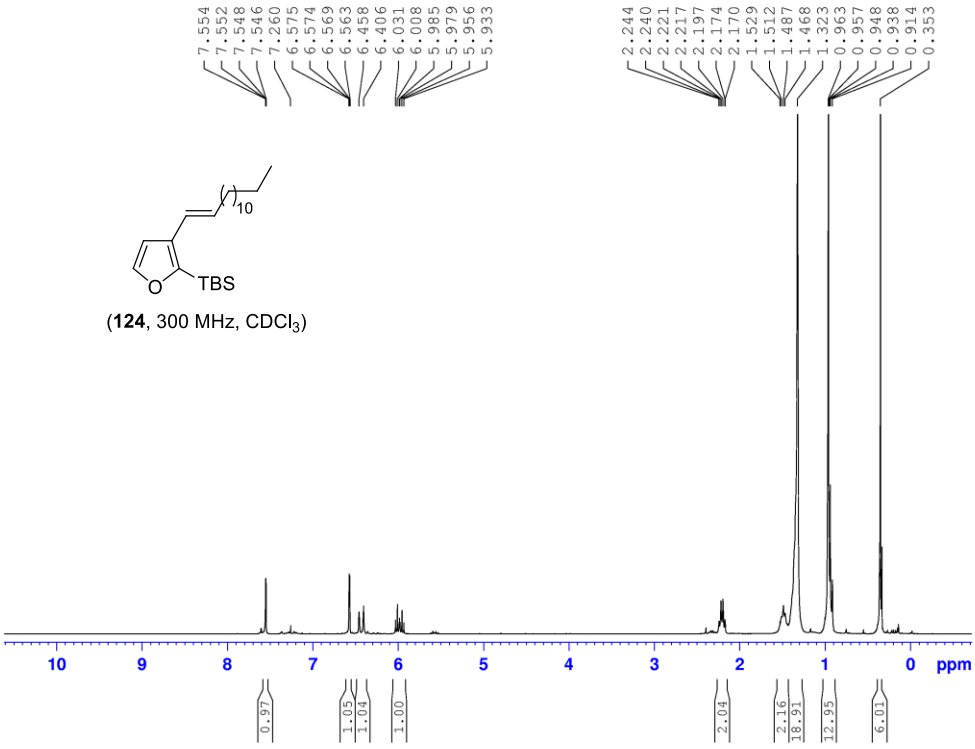
(**122**, 75 MHz, $CDCl_3$)



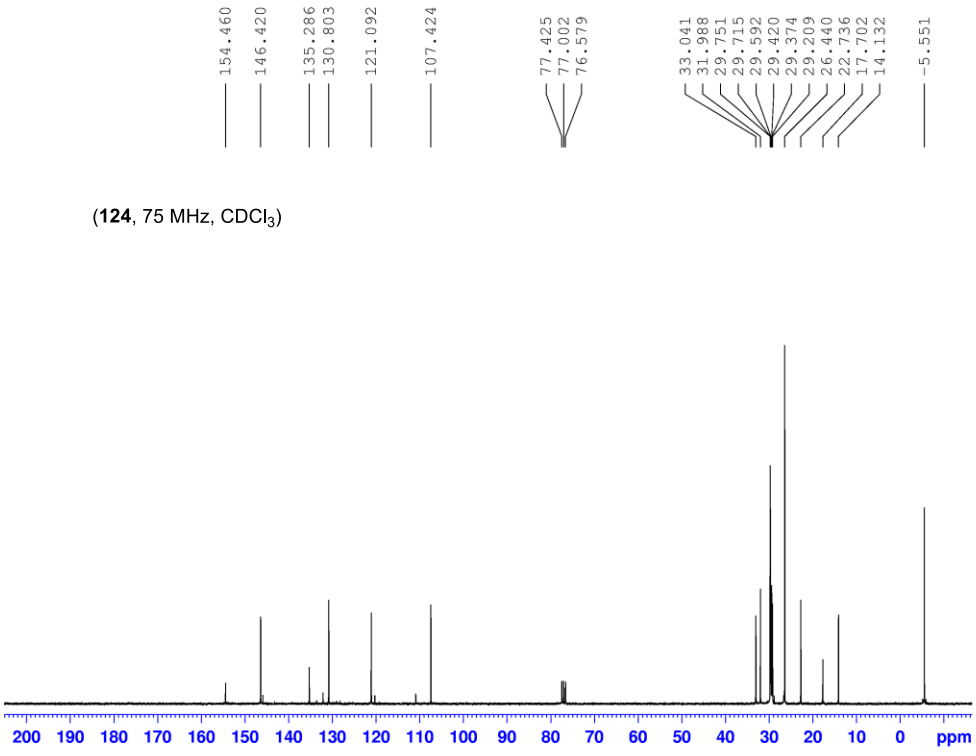
(**123**, 300 MHz, $CDCl_3$)



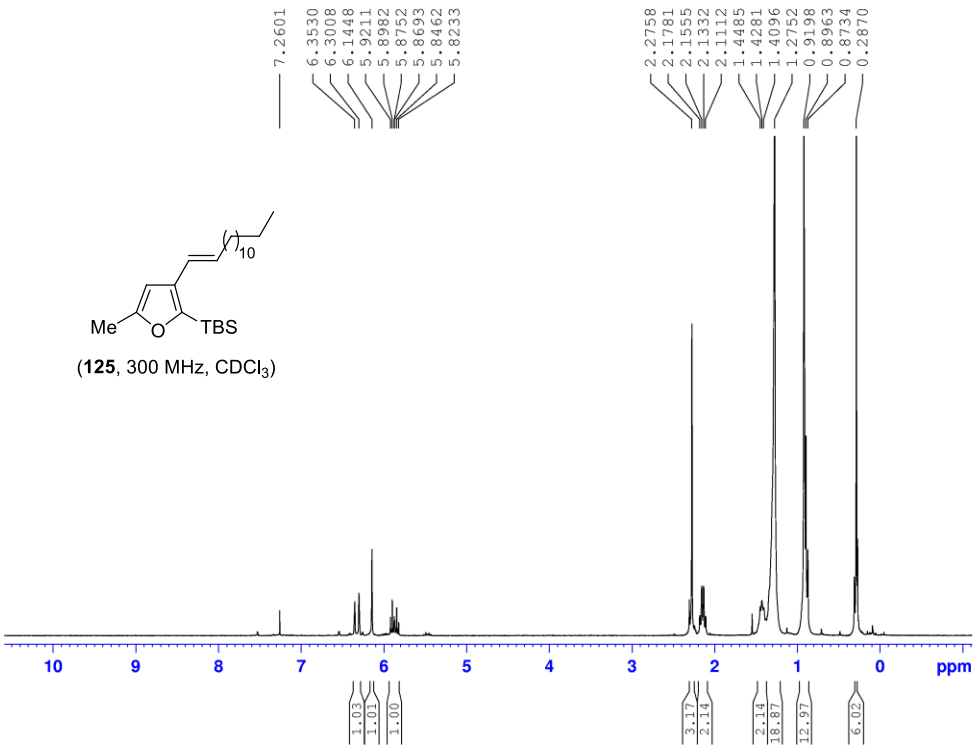
(**123**, 75 MHz, $CDCl_3$)



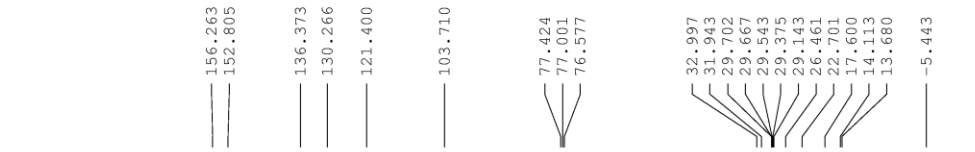
(**124**, 300 MHz, $CDCl_3$)



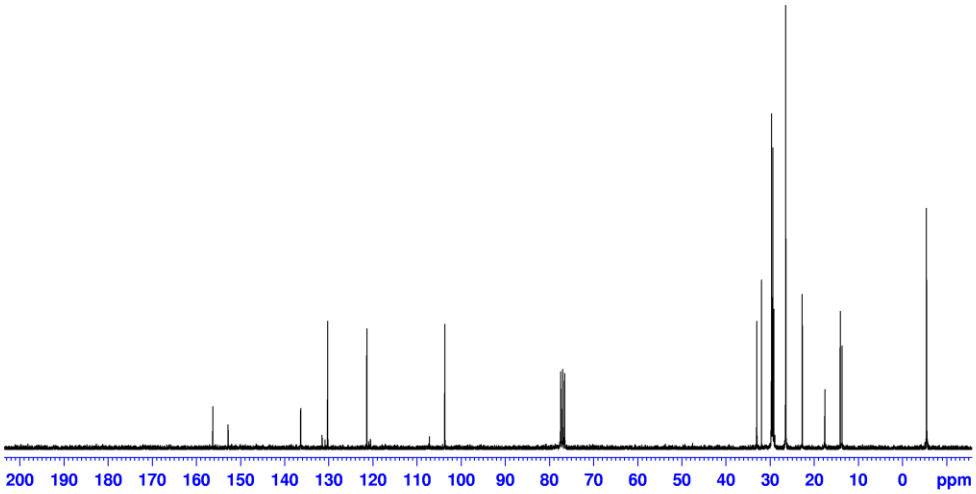
(**124**, 75 MHz, $CDCl_3$)

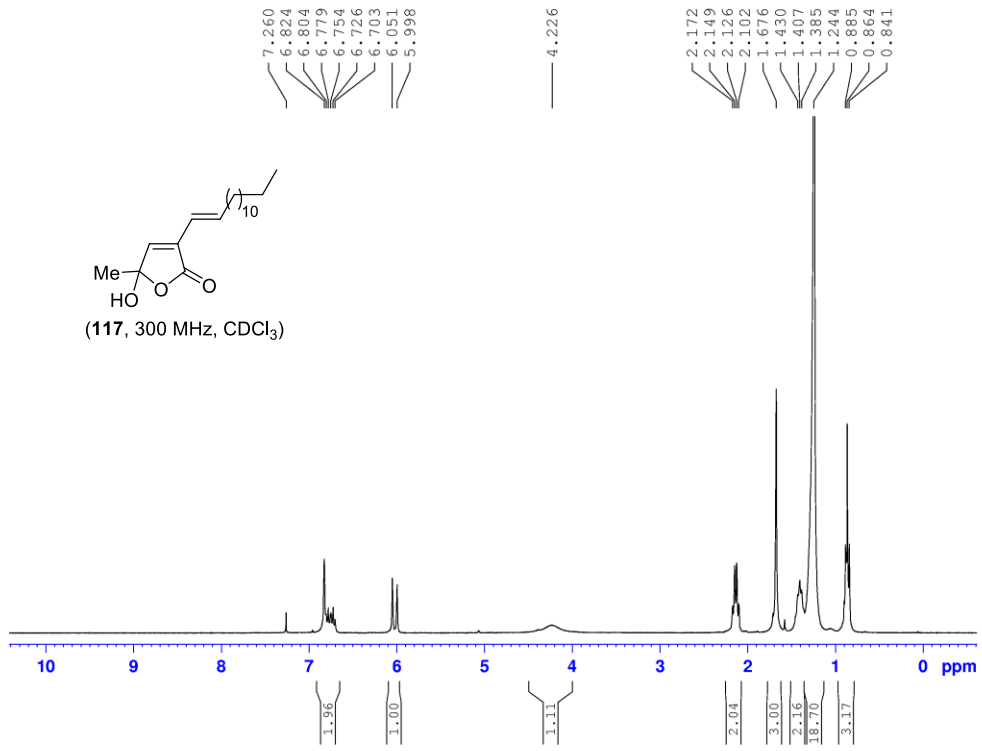


(**125**, 300 MHz, $CDCl_3$)

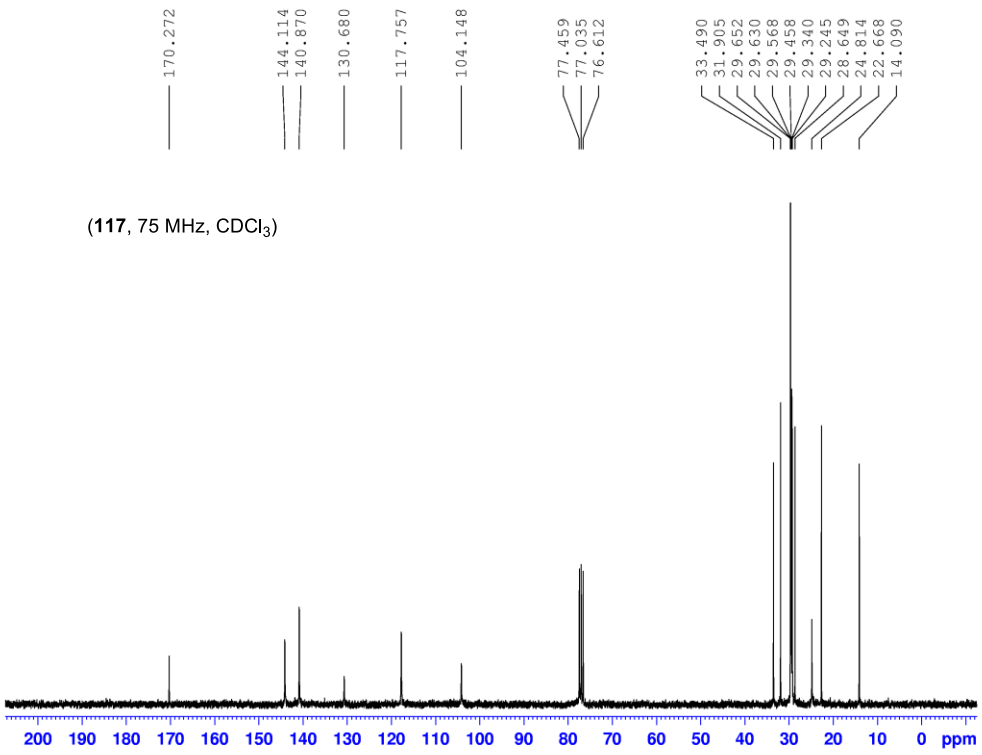


(**125**, 75 MHz, $CDCl_3$)

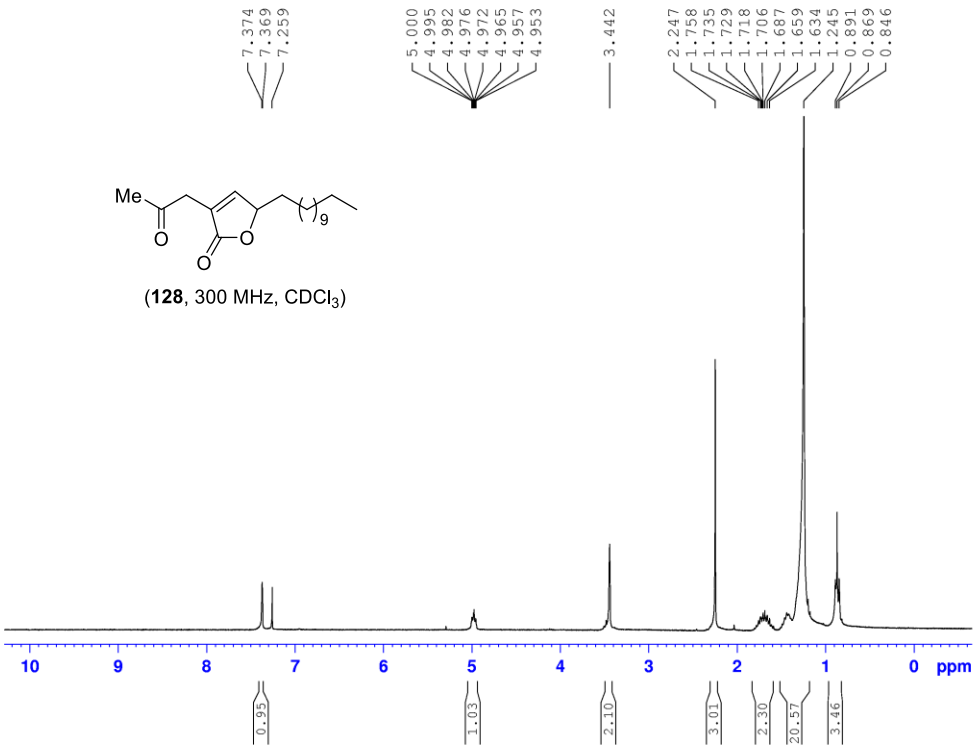




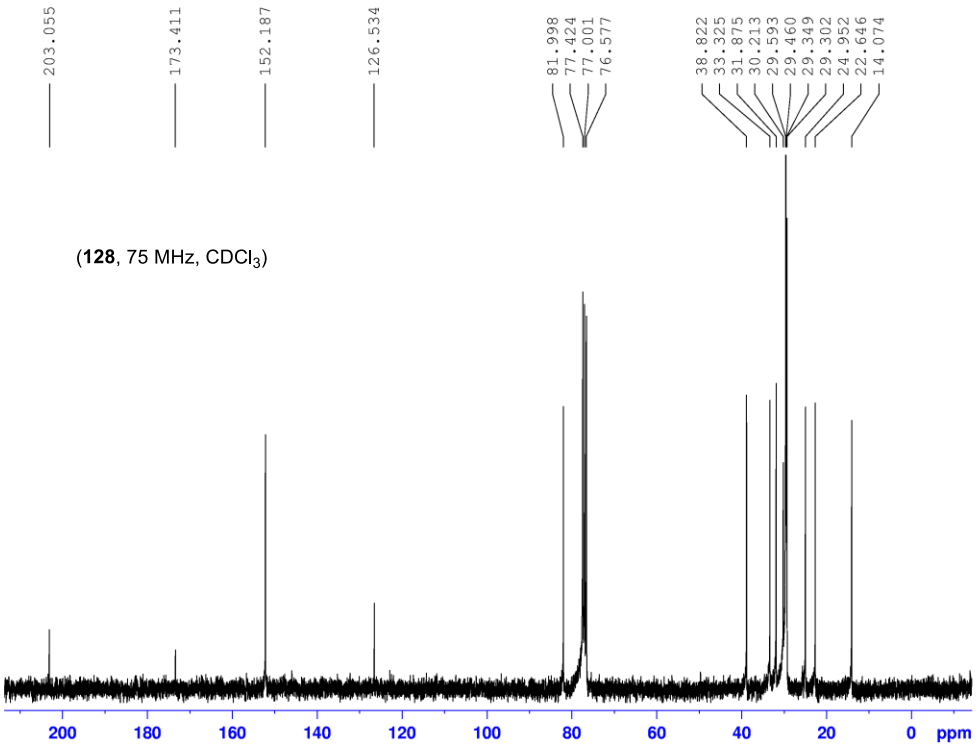
(**117**, 300 MHz, $CDCl_3$)



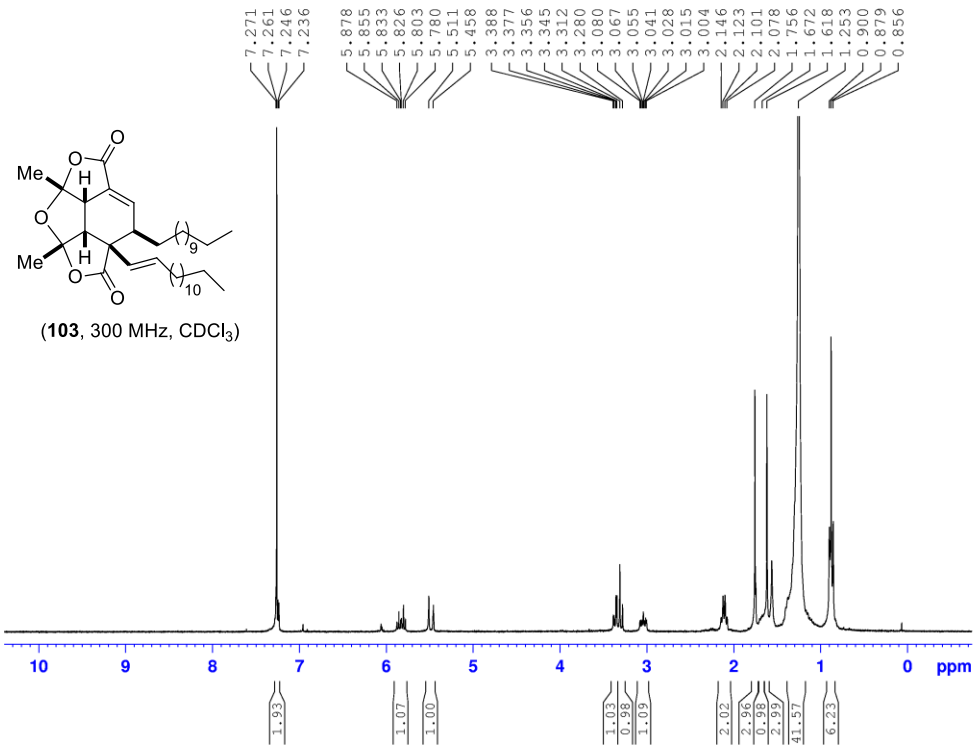
(**117**, 75 MHz, $CDCl_3$)



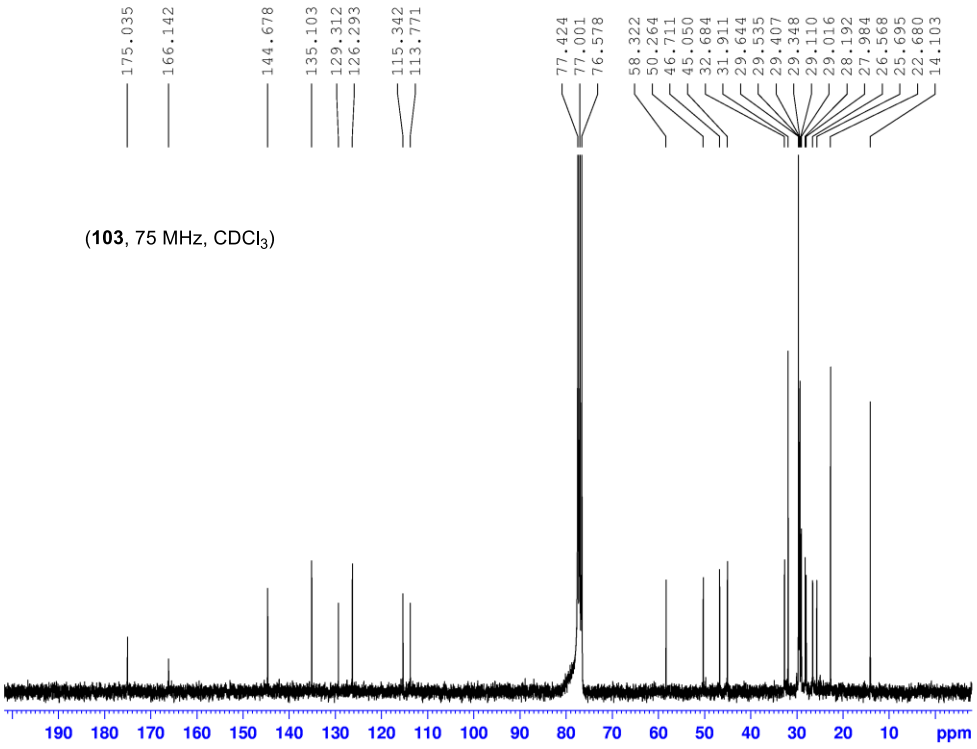
(**128**, 300 MHz, $CDCl_3$)



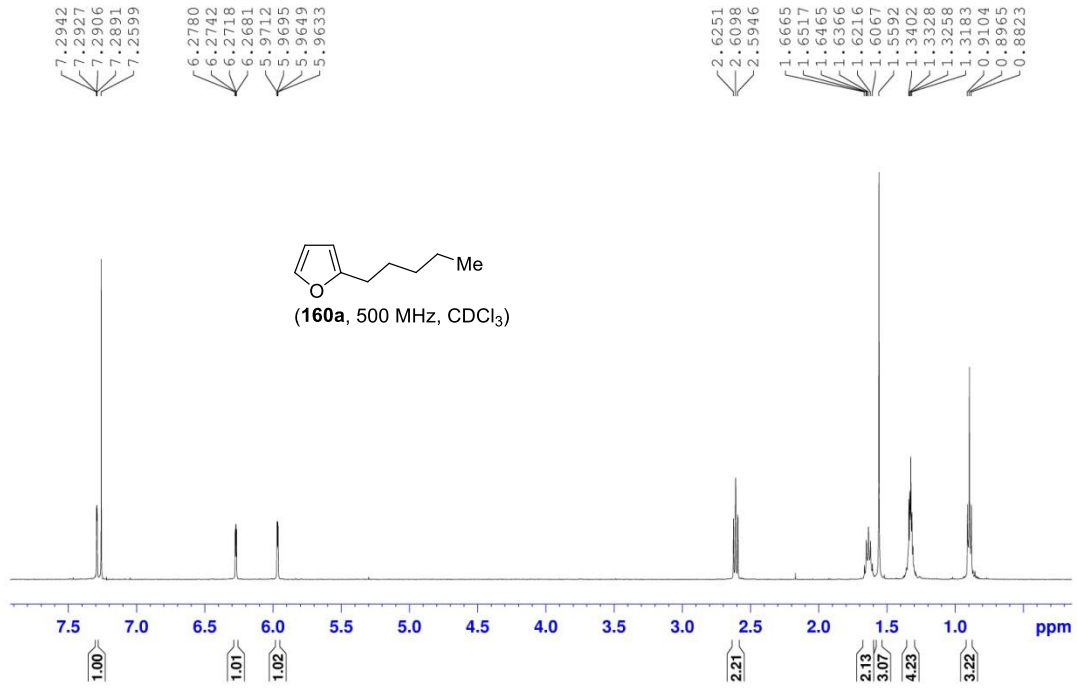
(**128**, 75 MHz, $CDCl_3$)



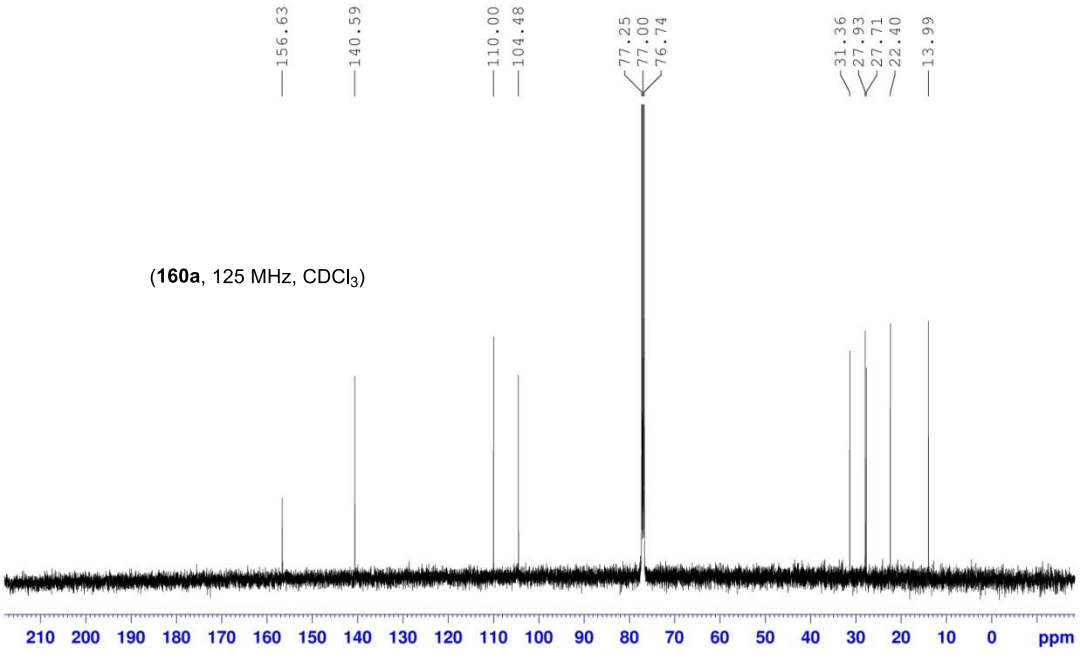
(**103**, 300 MHz, $CDCl_3$)



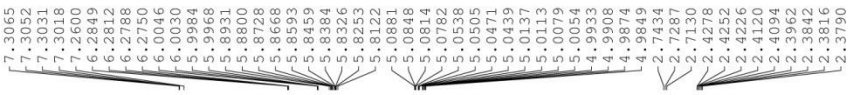
(**103**, 75 MHz, $CDCl_3$)

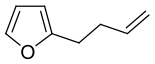


(**160a**, 500 MHz, $CDCl_3$)

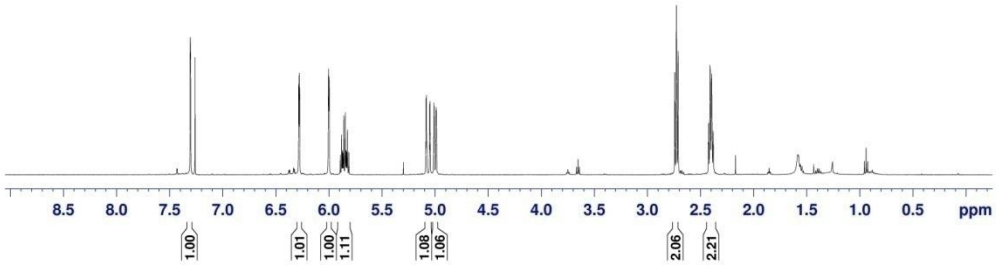


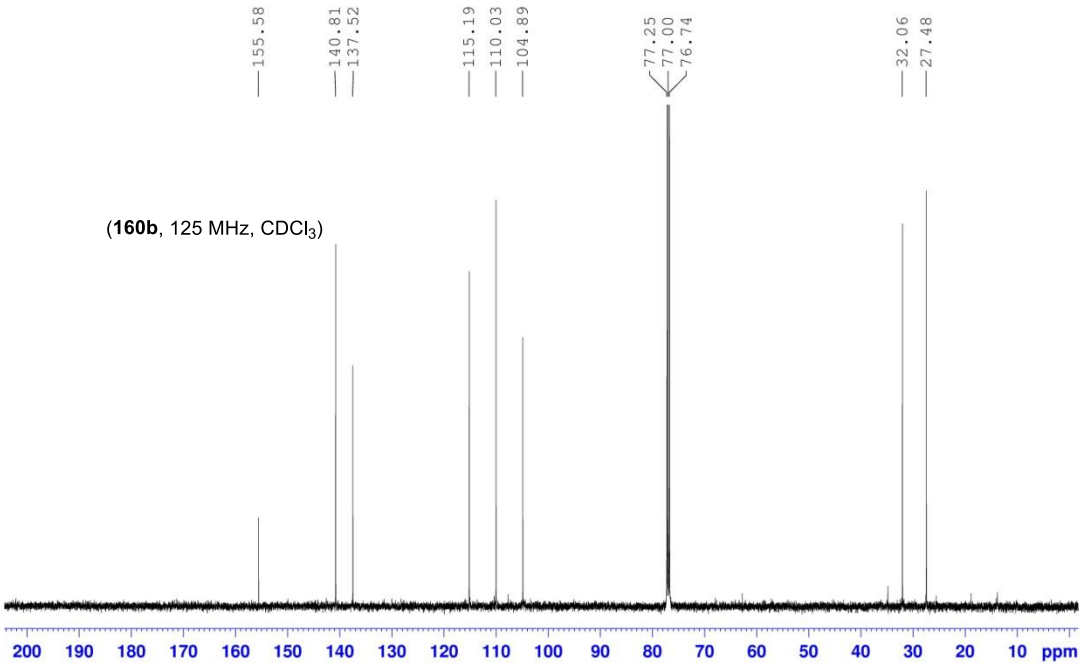
(**160a**, 125 MHz, $CDCl_3$)



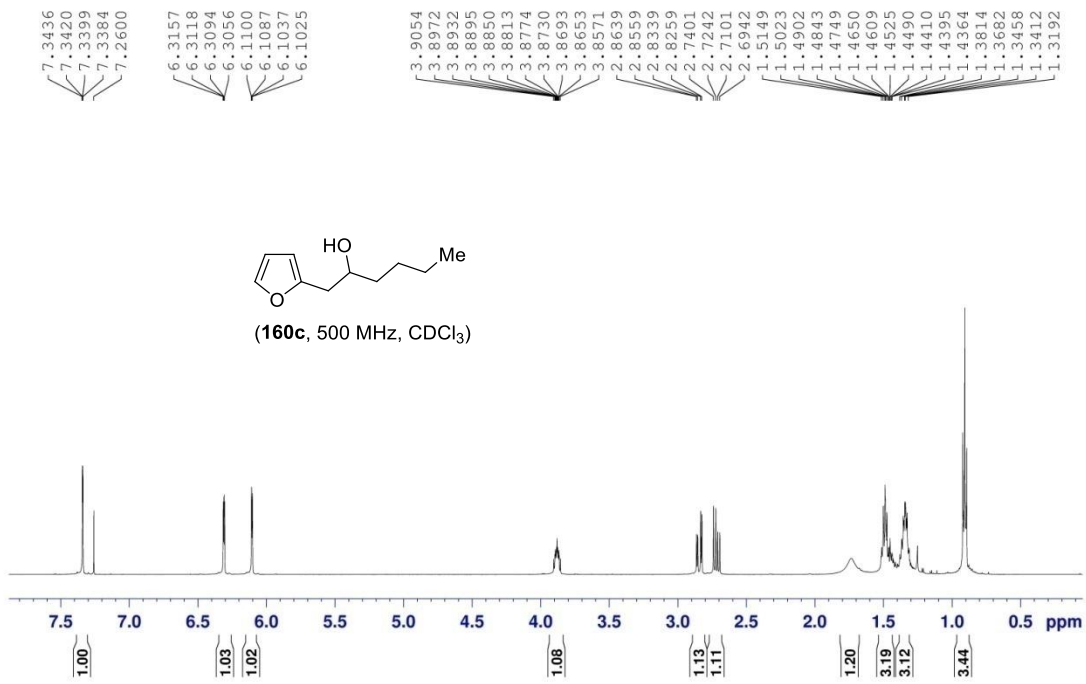


(**160b**, 500 MHz, $CDCl_3$)

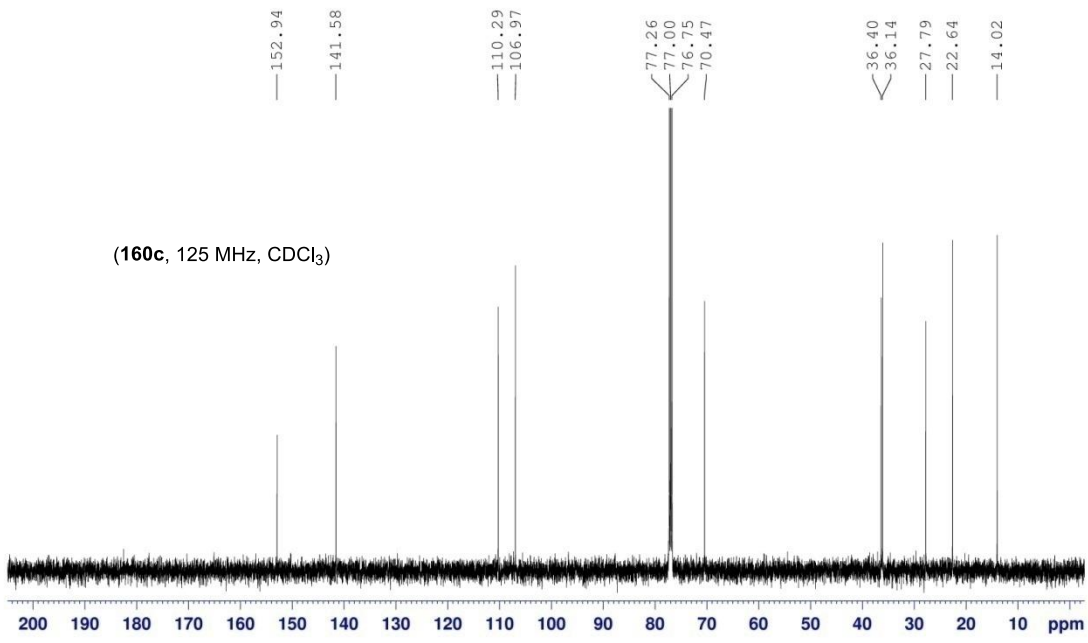




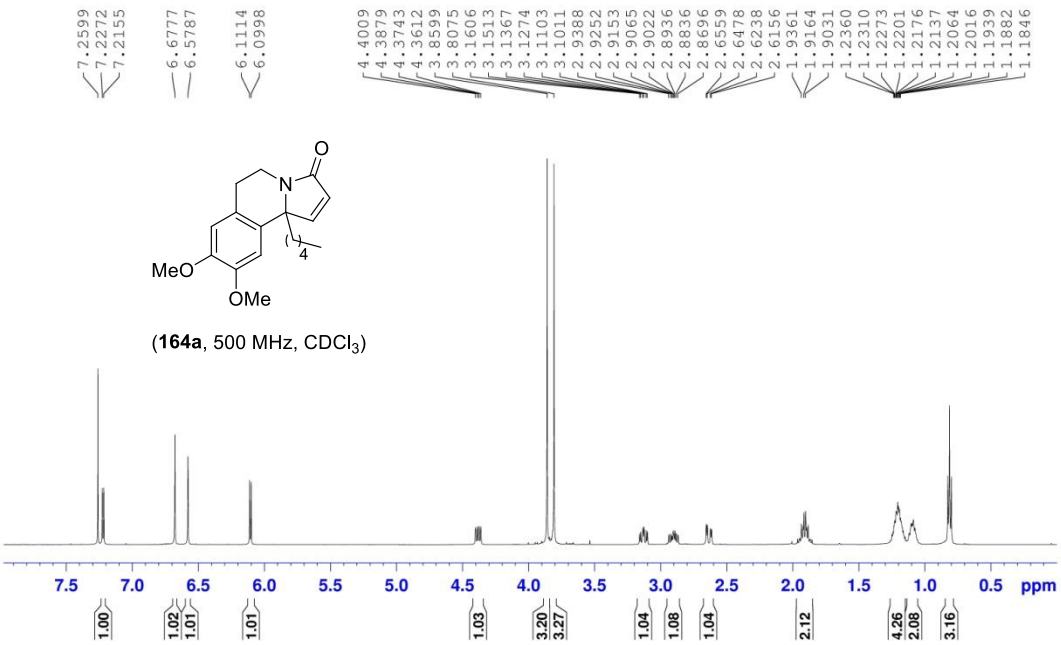
(**160b**, 125 MHz, $CDCl_3$)



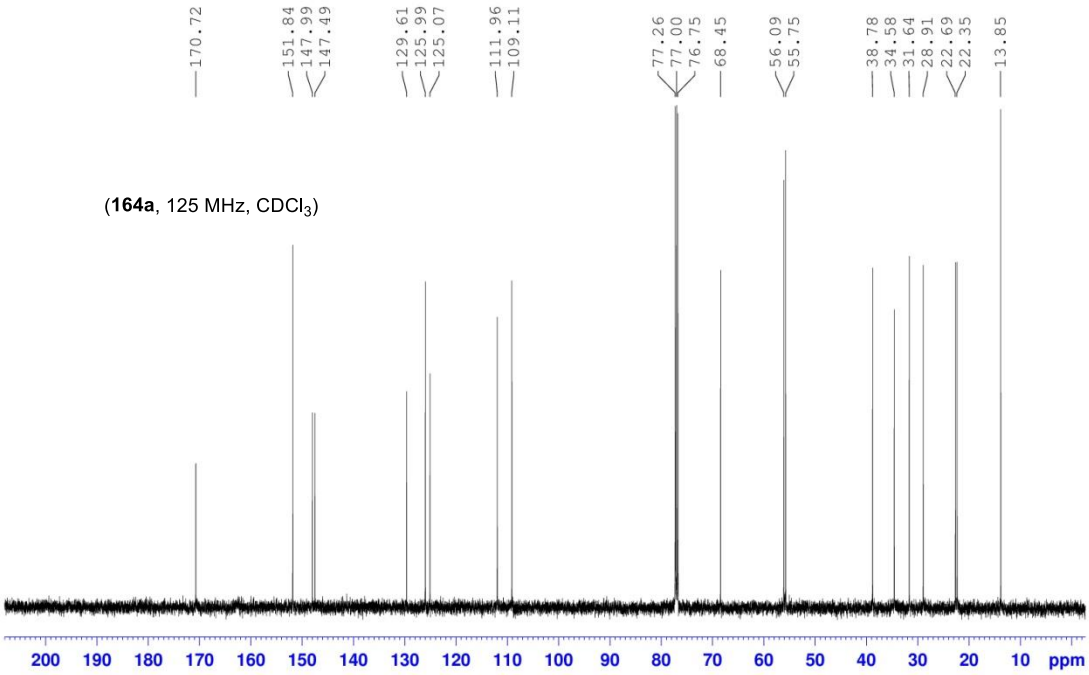
(**160c**, 500 MHz, $CDCl_3$)



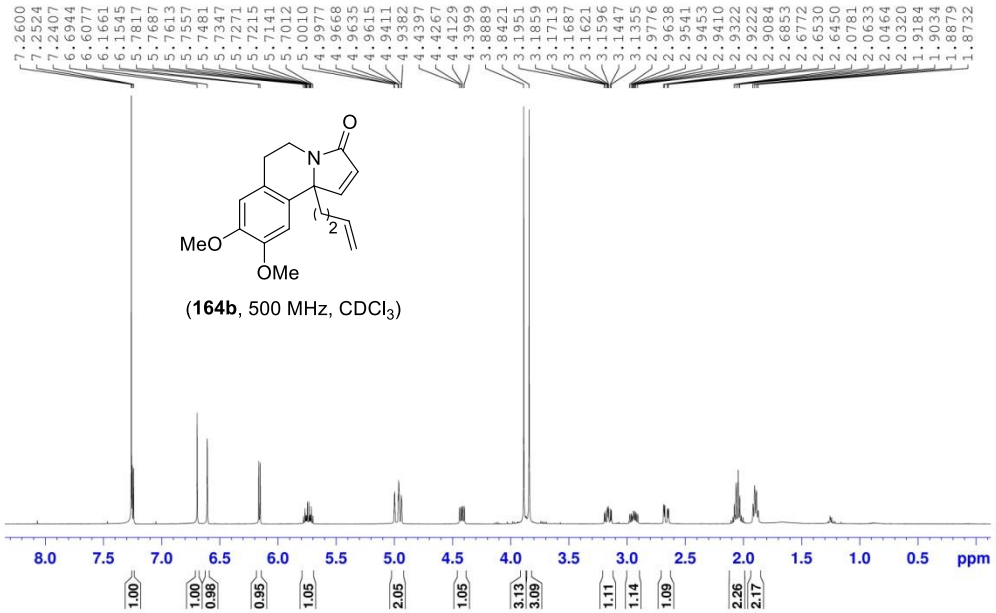
(**160c**, 125 MHz, $CDCl_3$)



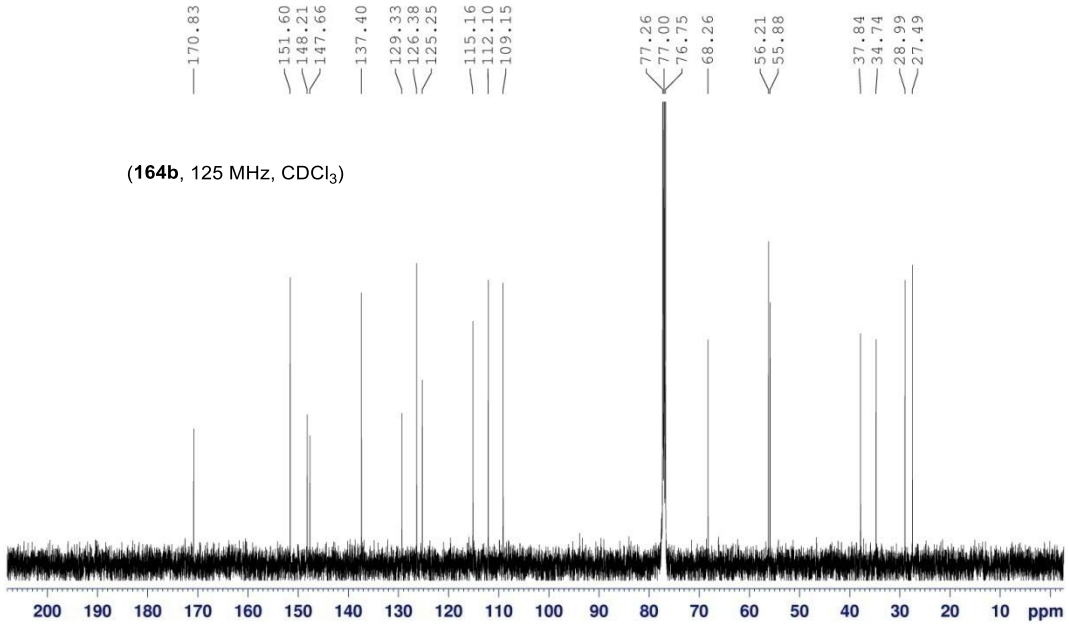
(**164a**, 500 MHz, $CDCl_3$)



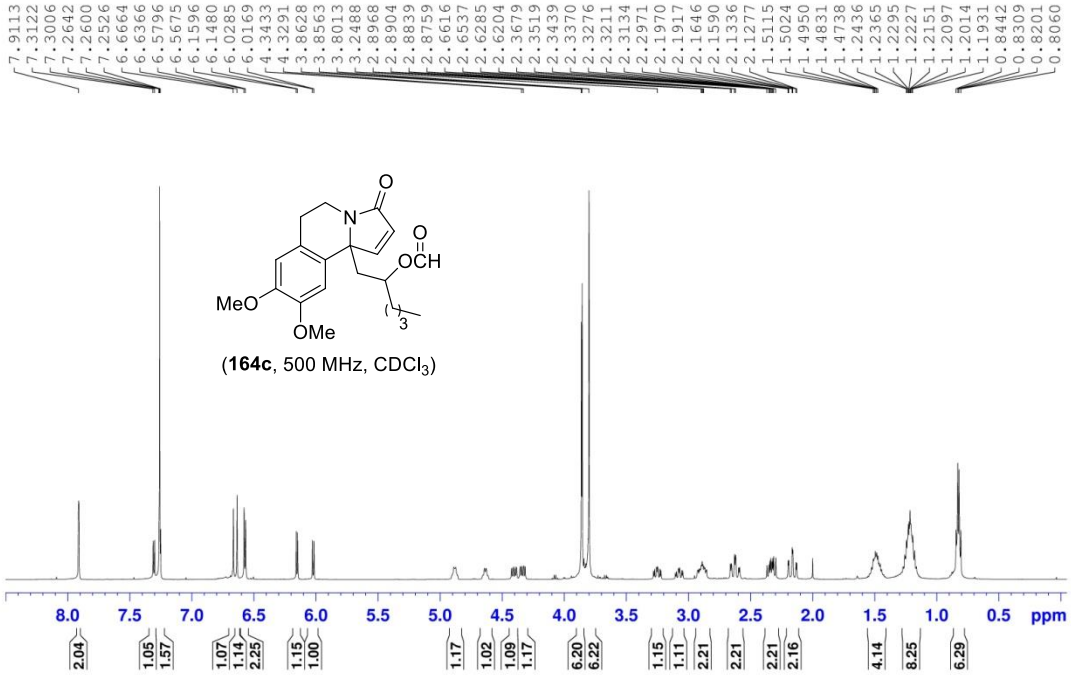
(**164a**, 125 MHz, $CDCl_3$)

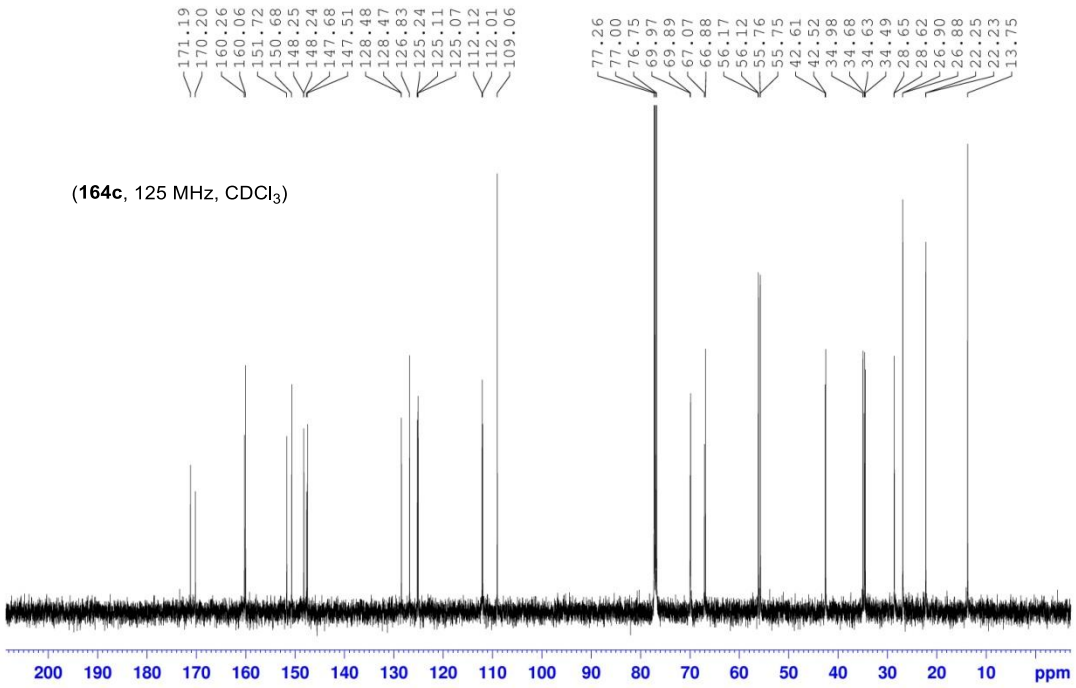


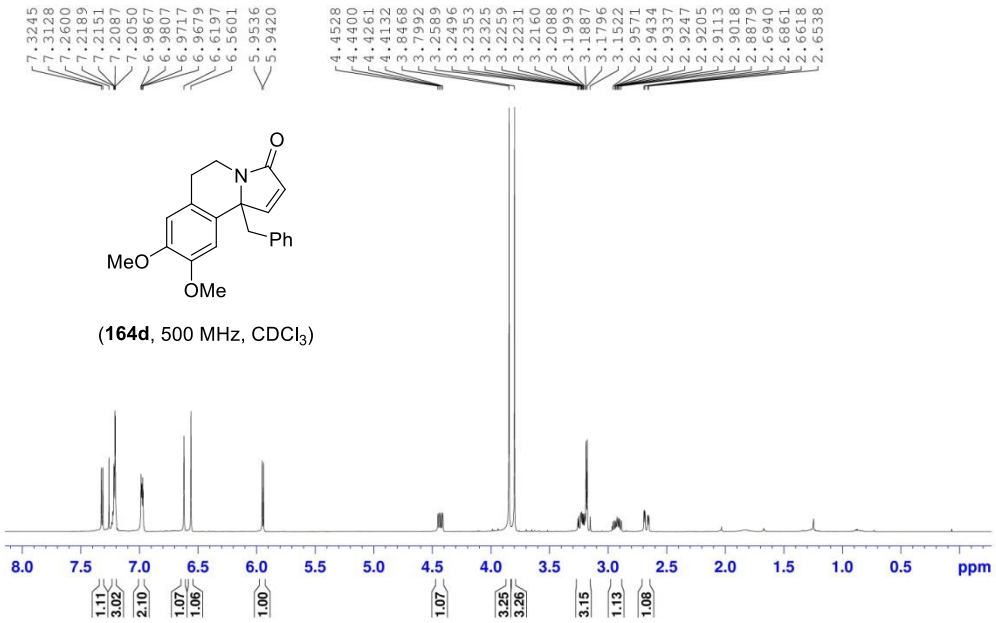
(**164b**, 500 MHz, $CDCl_3$)



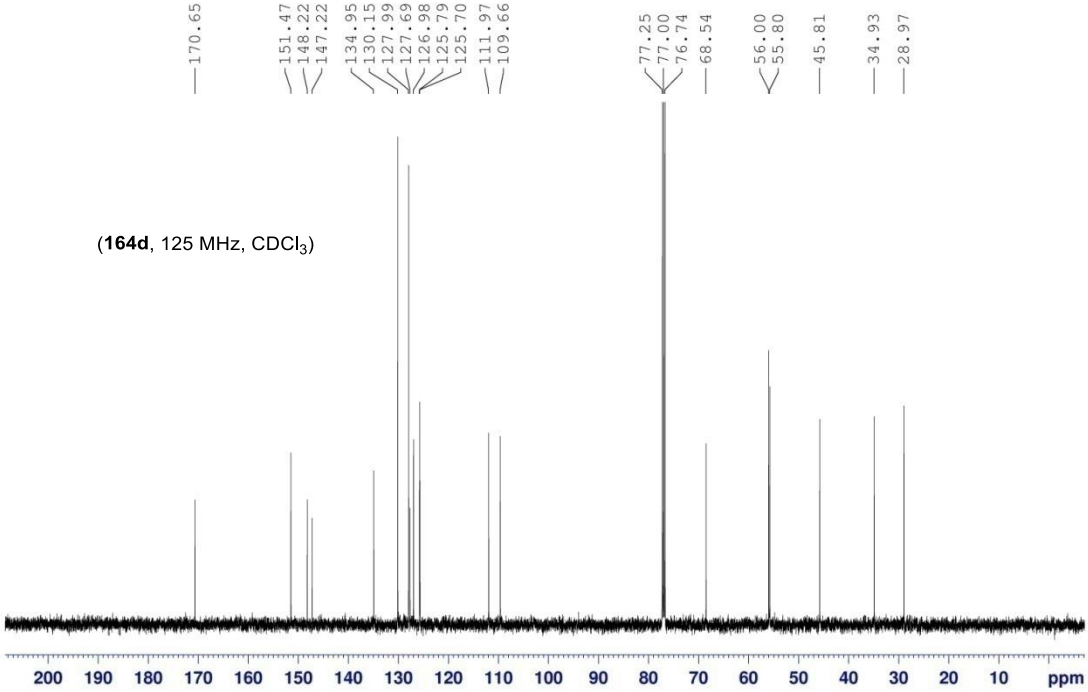
(**164b**, 125 MHz, $CDCl_3$)


7.9113
7.3122
7.3006
7.2642
7.2600
7.2526
6.6664
6.6366
6.5796
6.5675
6.1596
6.1480
6.0285
6.0169
4.3433
4.3291
3.8628
3.8563
3.8013
3.2488
2.8968
2.8904
2.8839
2.8759
2.6616
2.6537
2.6285
2.6204
2.3679
2.3519
2.3439
2.3370
2.3276
2.3211
2.3134
2.2971
2.1970
2.1917
2.1646
2.1590
2.1336
2.1277
1.5115
1.5024
1.4950
1.4831
1.4738
1.2436
1.2365
1.2295
1.2227
1.2151
1.2097
1.2014
1.1931
0.8442
0.8309
0.8201
0.8060
O
N
O
OCH
3
MeO
OMe
(164c, 500 MHz, CDCl3)
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
2.04
1.05
1.57
1.07
1.14
2.25
1.15
1.00
1.17
1.02
1.09
1.17
6.20
6.22
1.15
1.11
2.21
2.21
2.21
2.16
4.14
8.25
6.29

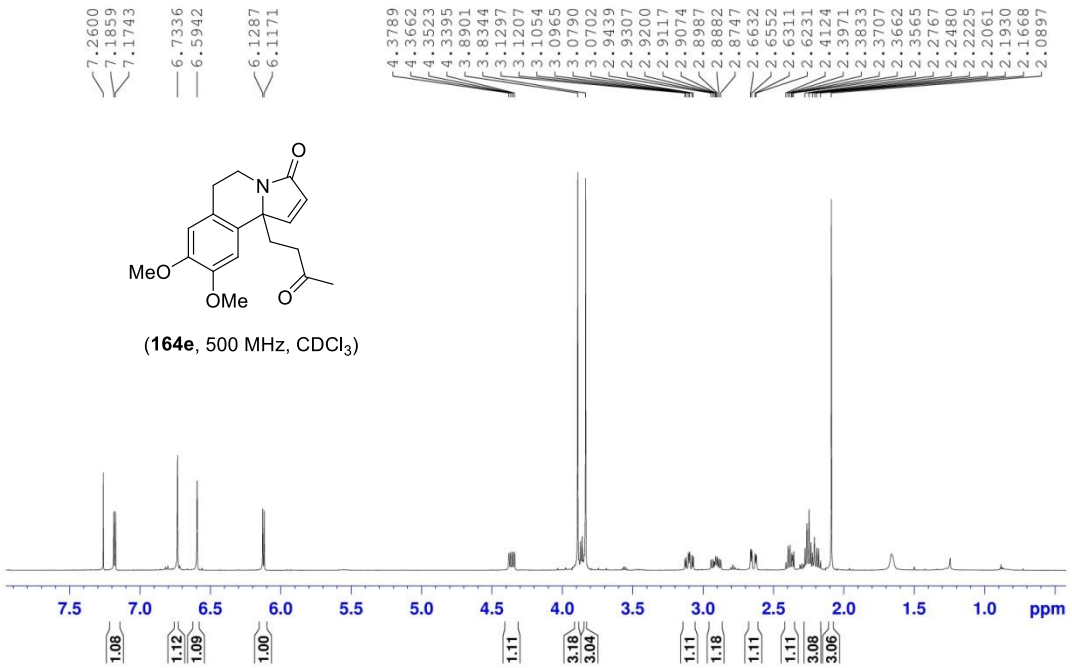

171.19
170.20
160.26
160.06
151.72
150.68
148.25
148.24
147.68
147.51
128.48
128.47
126.83
125.24
125.11
125.07
112.12
112.01
109.06
77.26
77.00
76.75
69.97
69.89
67.07
66.88
56.17
56.12
55.76
55.75
42.61
42.52
34.98
34.68
34.63
34.49
28.65
28.62
26.90
26.88
22.25
22.23
13.75
(164c, 125 MHz, CDCl3)
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
ppm



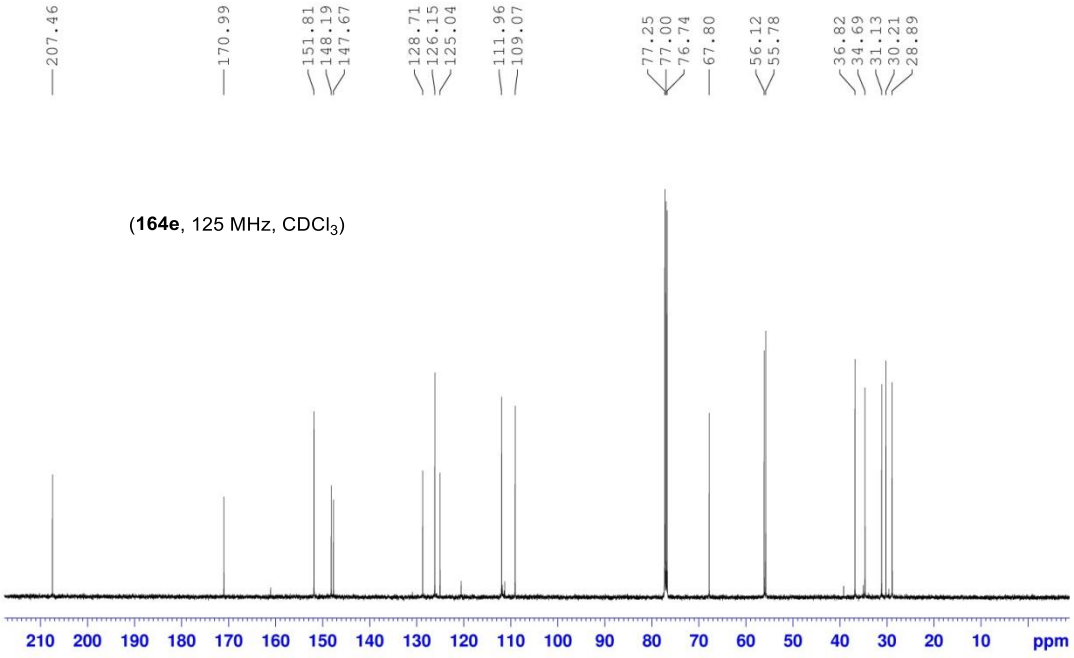
(**164d**, 500 MHz, $CDCl_3$)



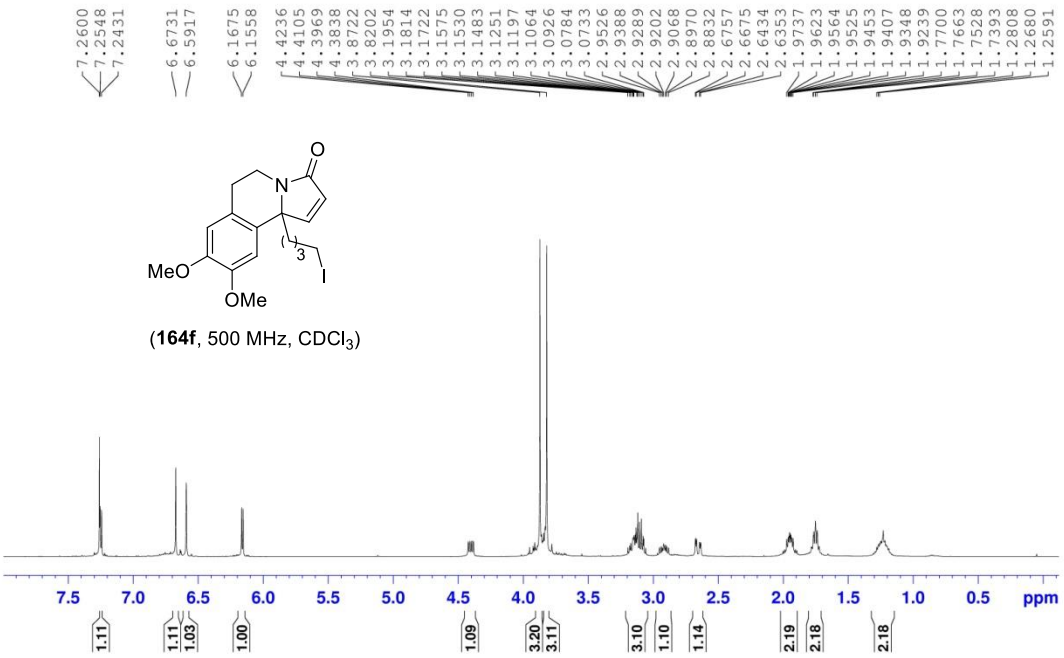
(**164d**, 125 MHz, $CDCl_3$)



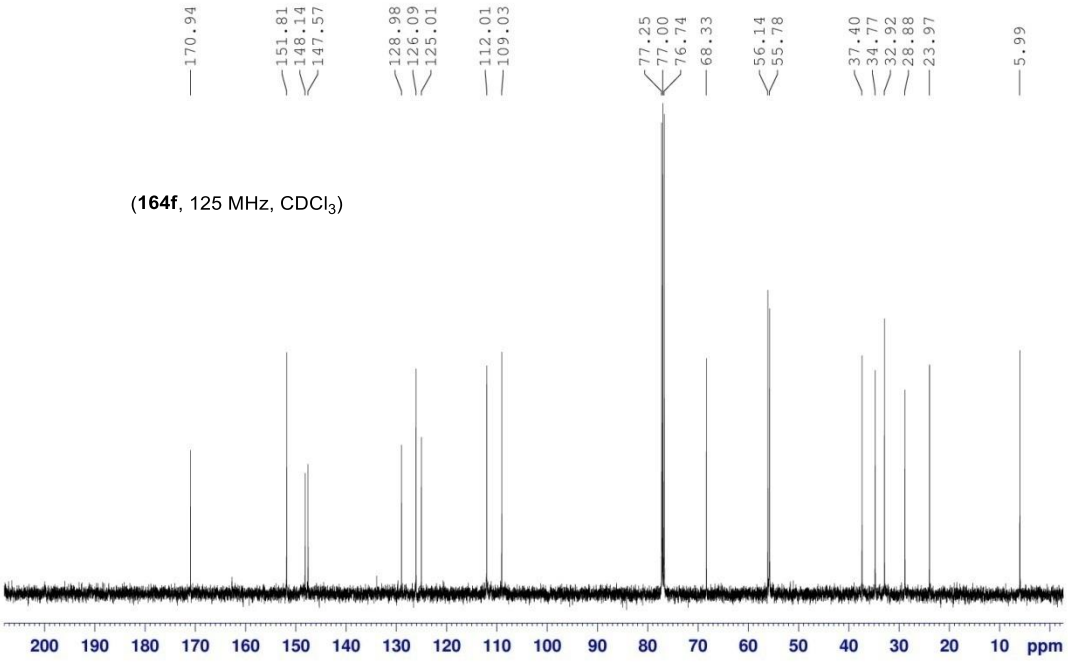
(**164e**, 500 MHz, $CDCl_3$)



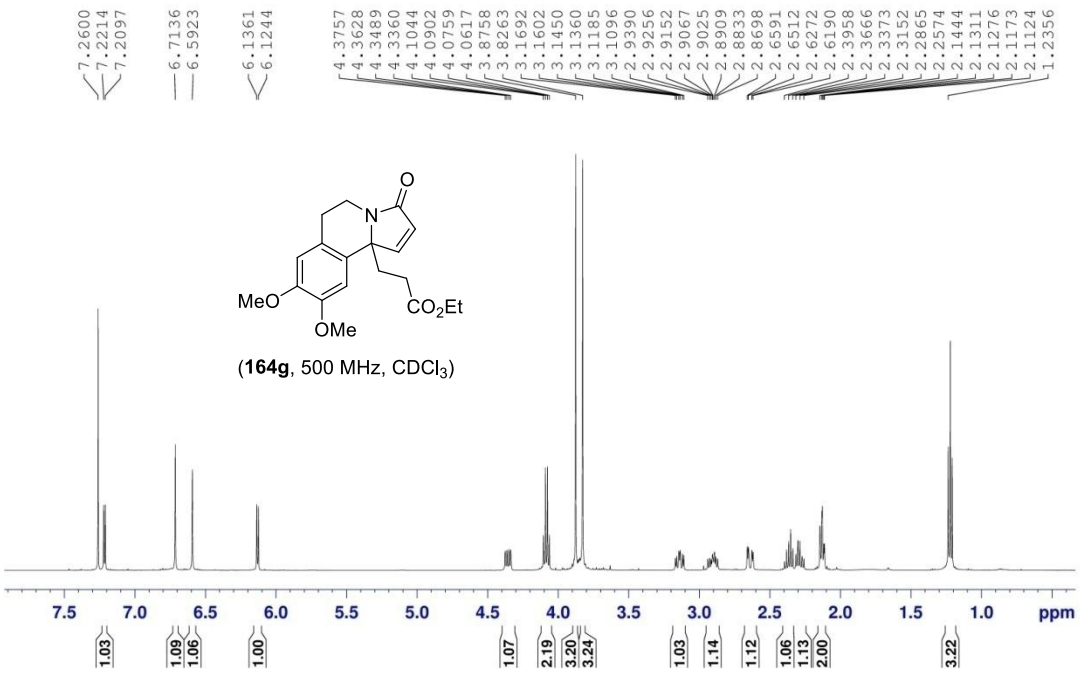
(**164e**, 125 MHz, $CDCl_3$)



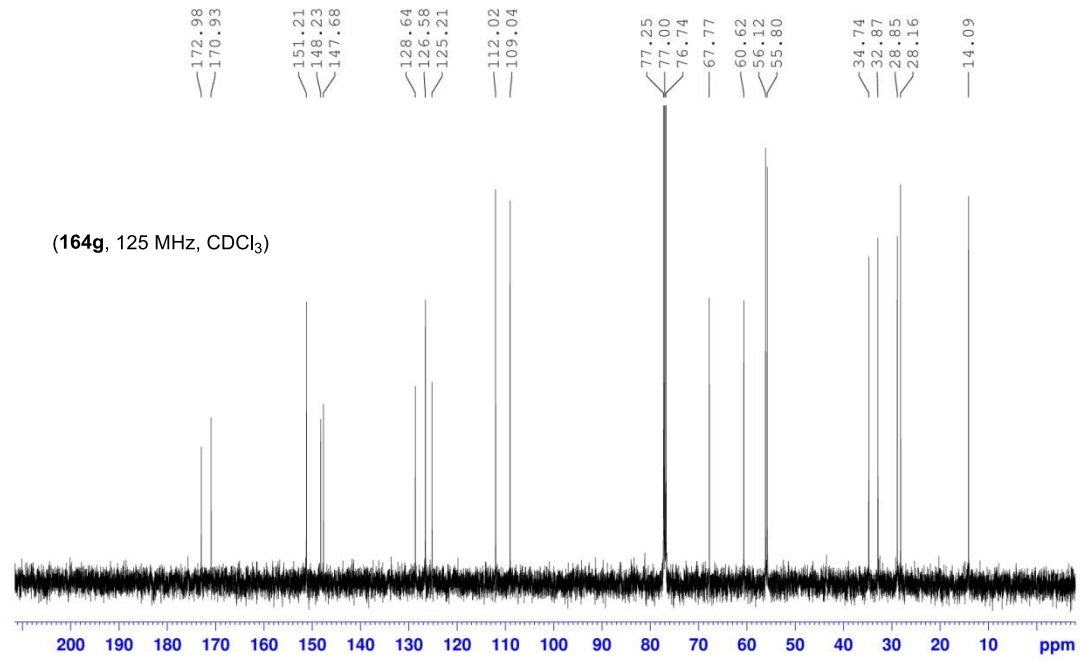
(**164f**, 500 MHz, $CDCl_3$)



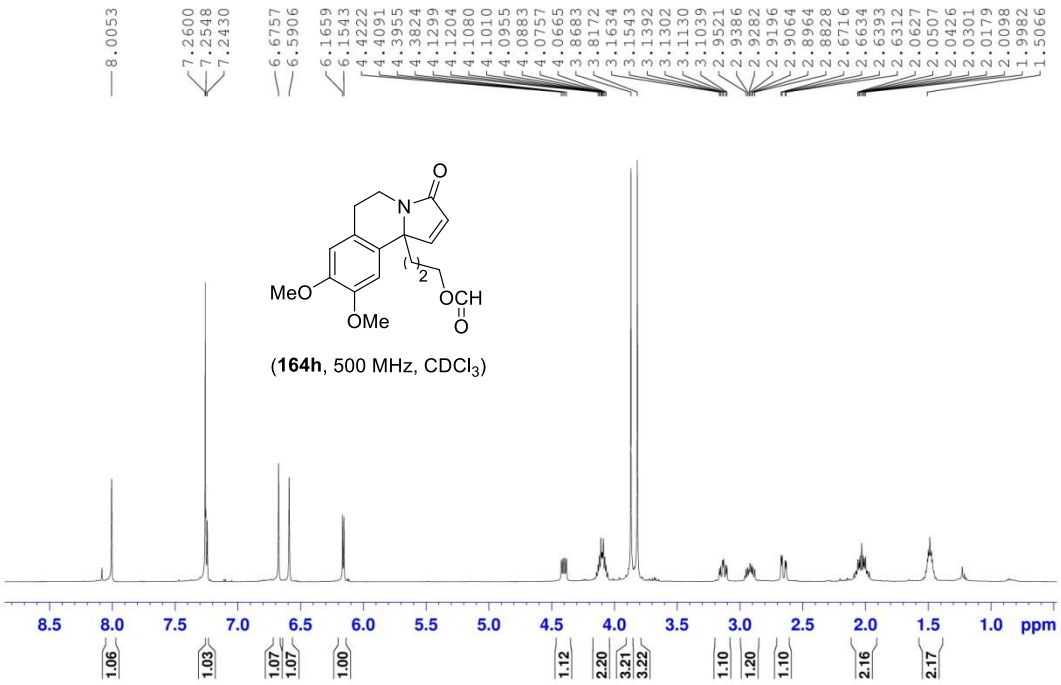
(**164f**, 125 MHz, $CDCl_3$)



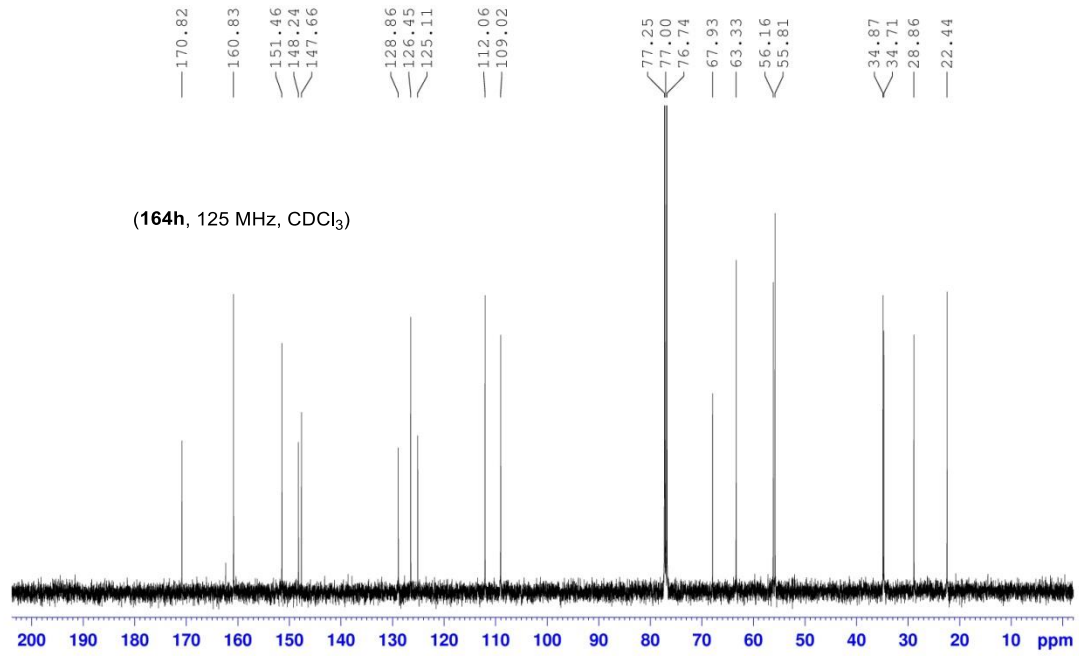
(**164g**, 500 MHz, $CDCl_3$)



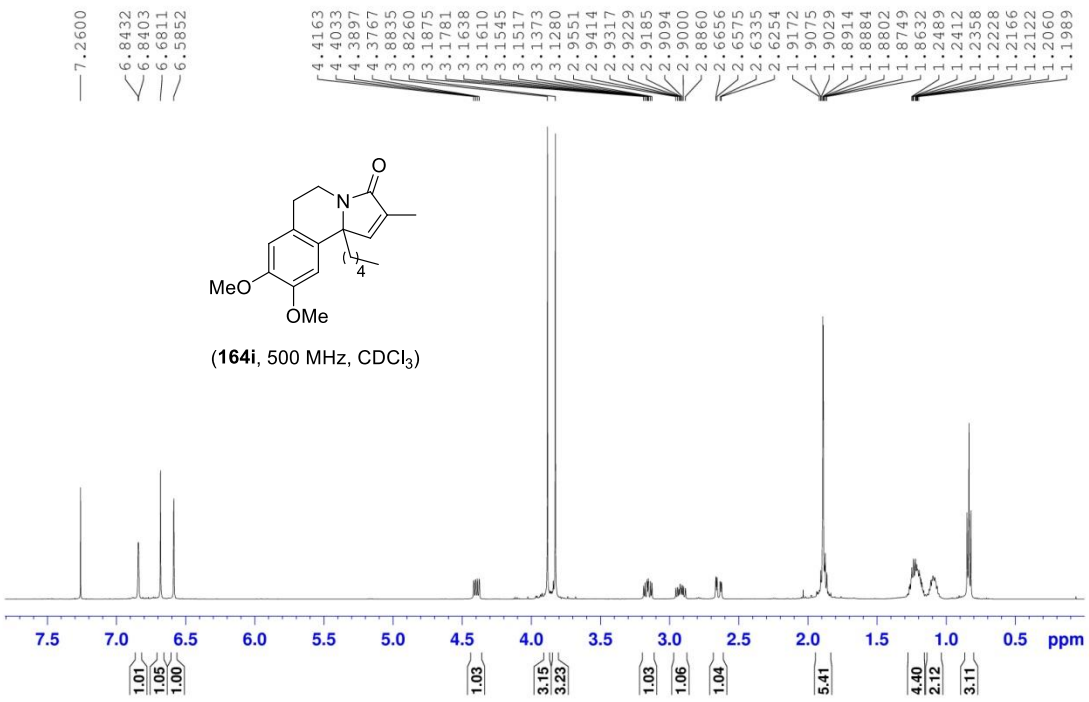
(**164g**, 125 MHz, $CDCl_3$)



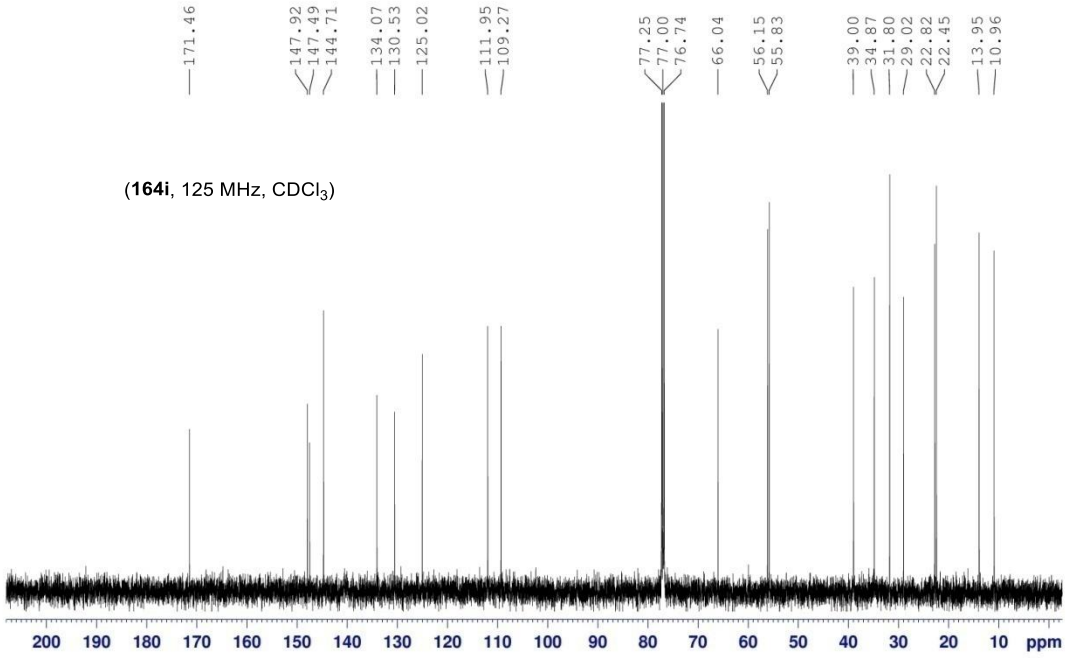
(**164h**, 500 MHz, $CDCl_3$)



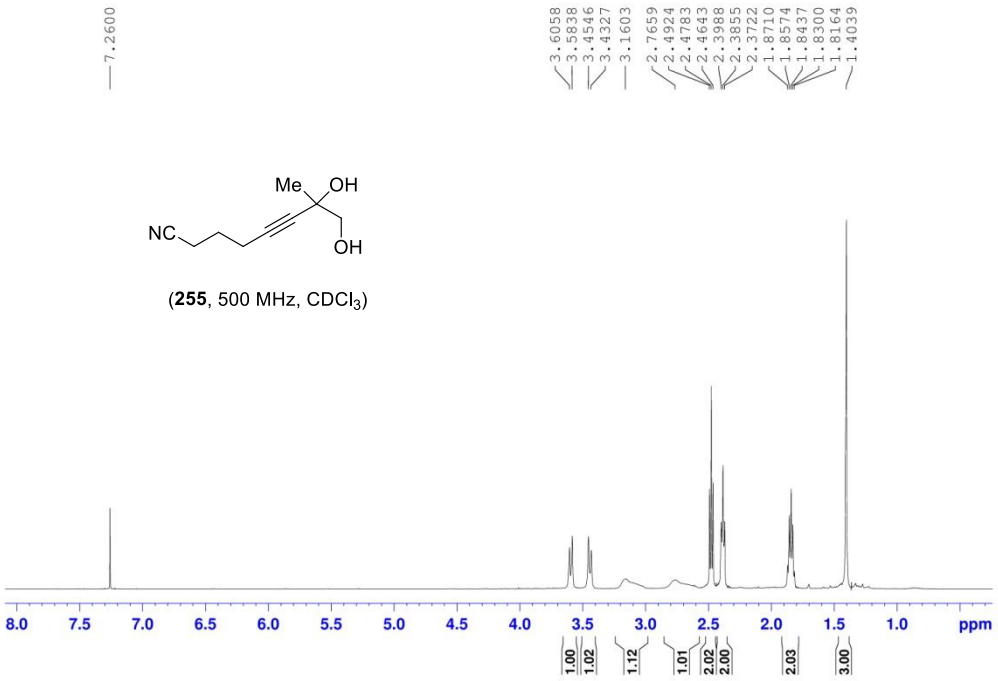
(**164h**, 125 MHz, $CDCl_3$)



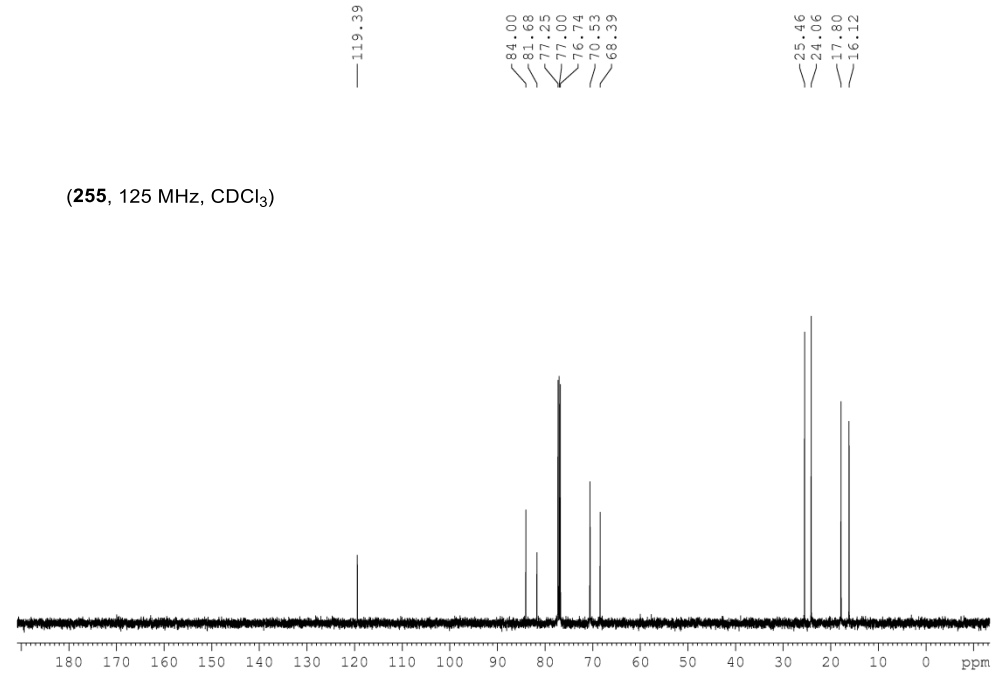
(**164i**, 500 MHz, $CDCl_3$)



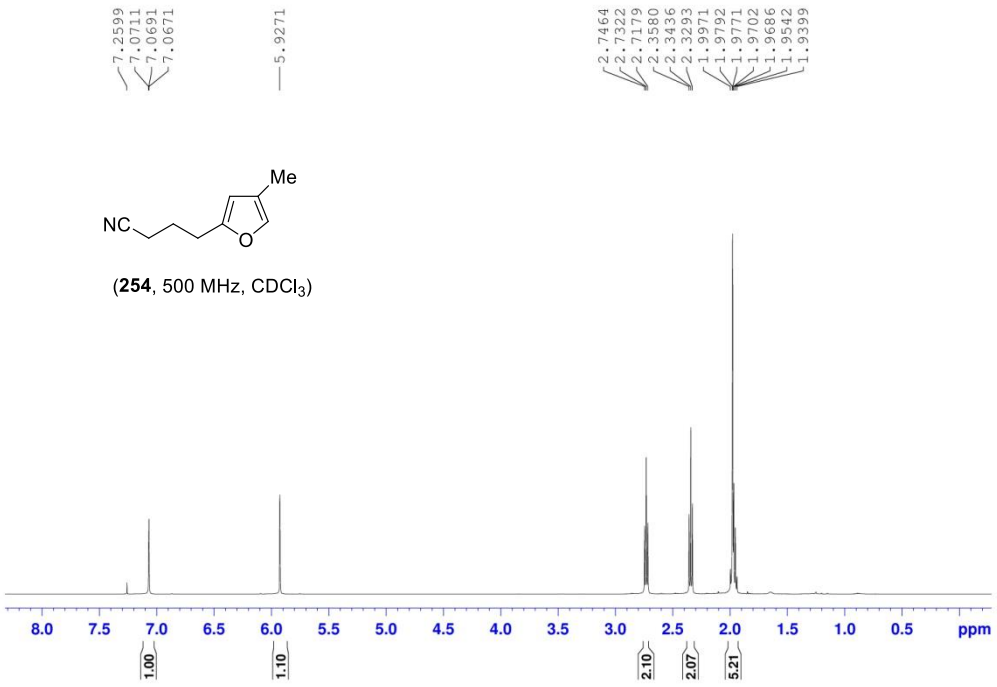
(**164i**, 125 MHz, $CDCl_3$)



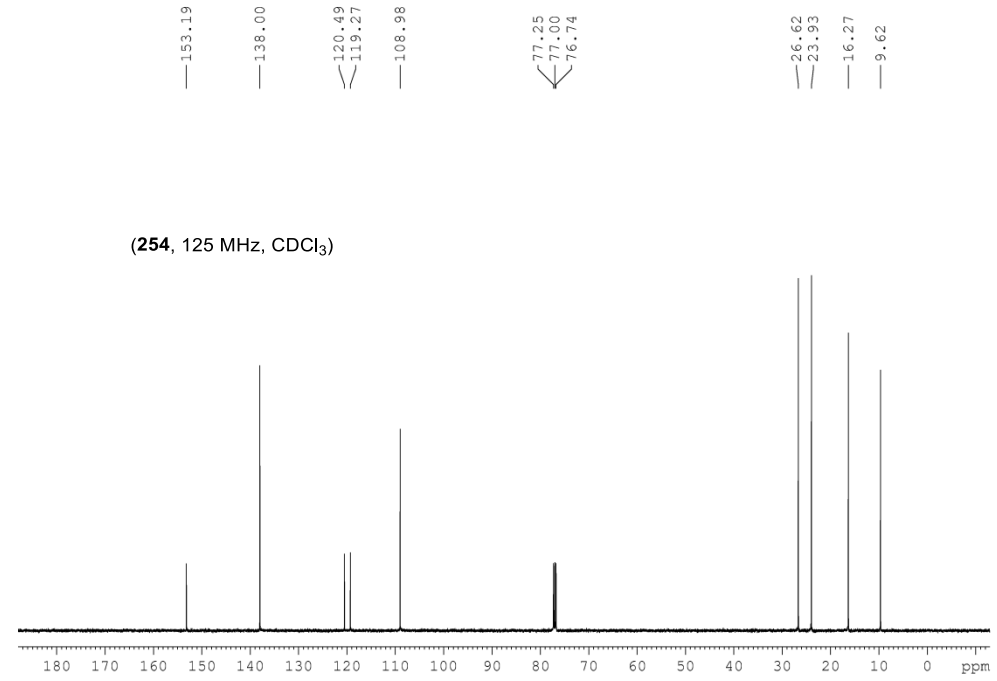
(**255**, 500 MHz, $CDCl_3$)



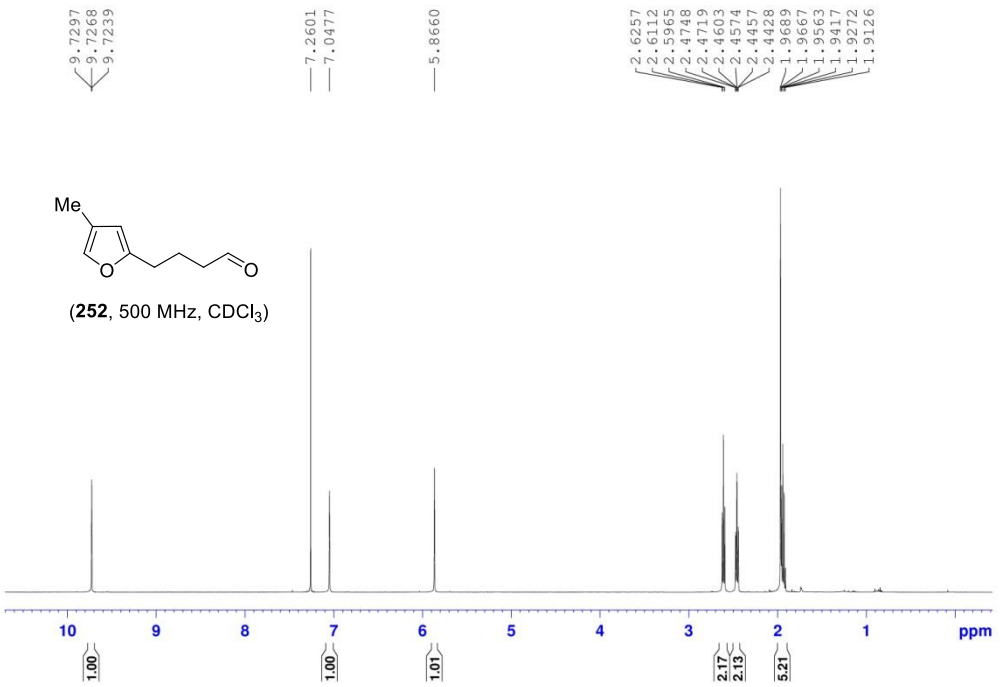
(**255**, 125 MHz, $CDCl_3$)



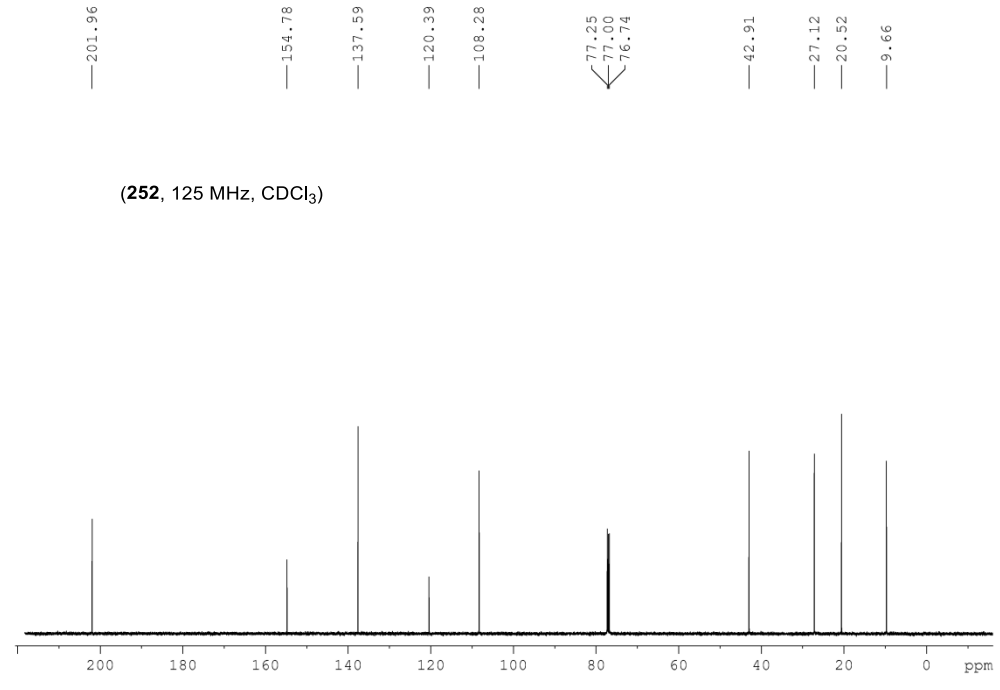
(**254**, 500 MHz, $CDCl_3$)



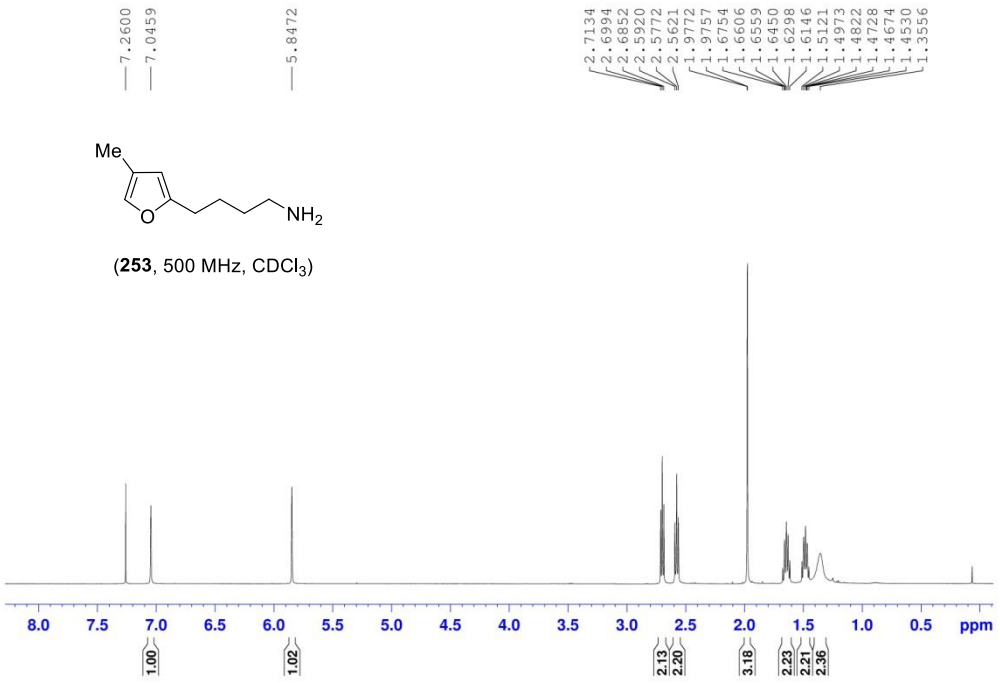
(**254**, 125 MHz, $CDCl_3$)



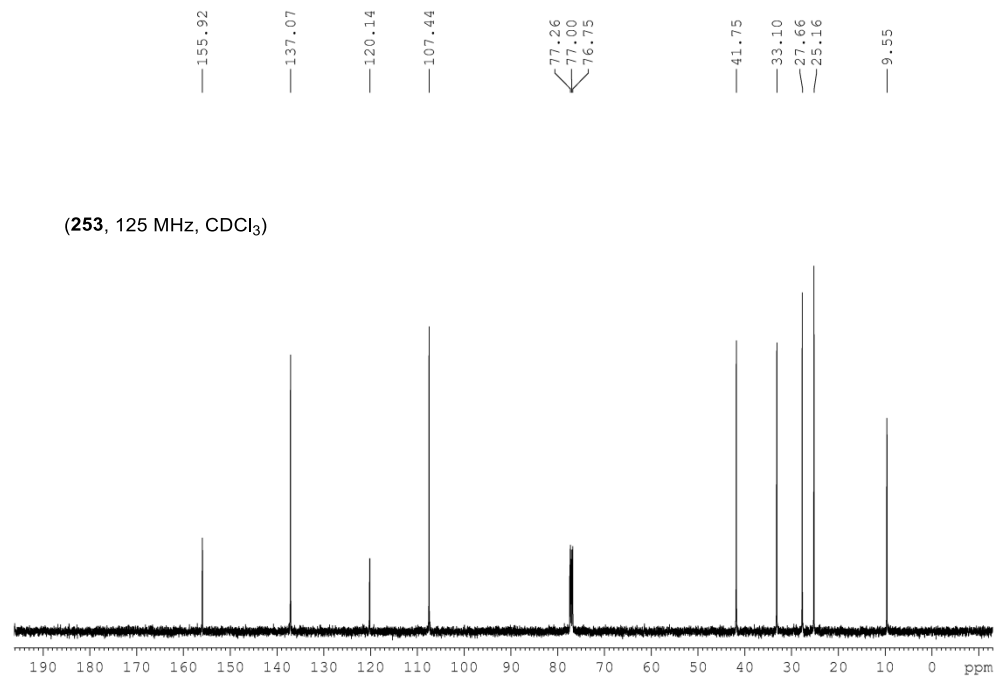
(**252**, 500 MHz, $CDCl_3$)



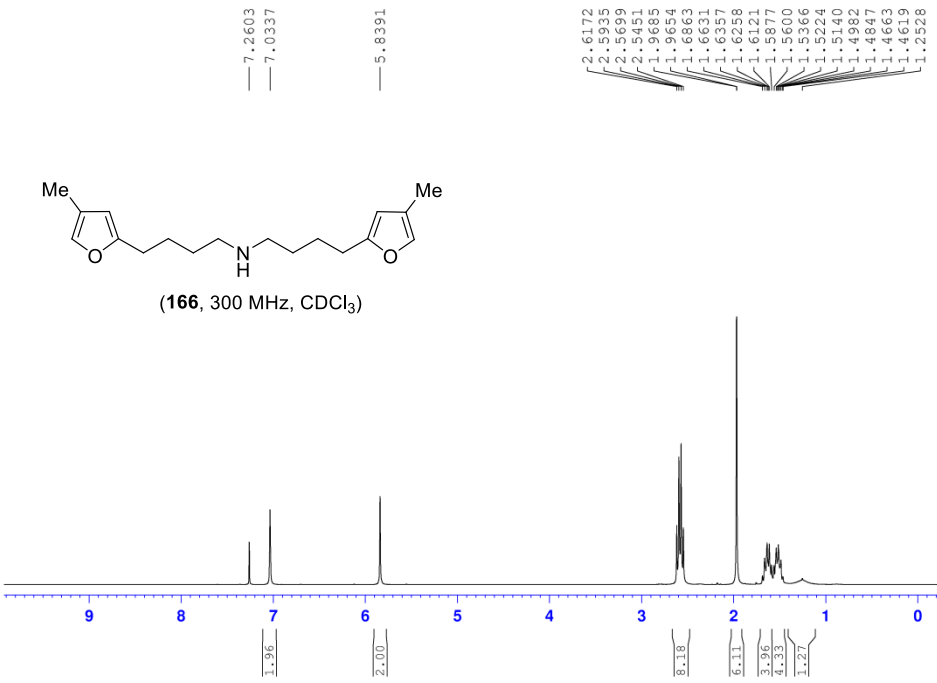
(**252**, 125 MHz, $CDCl_3$)



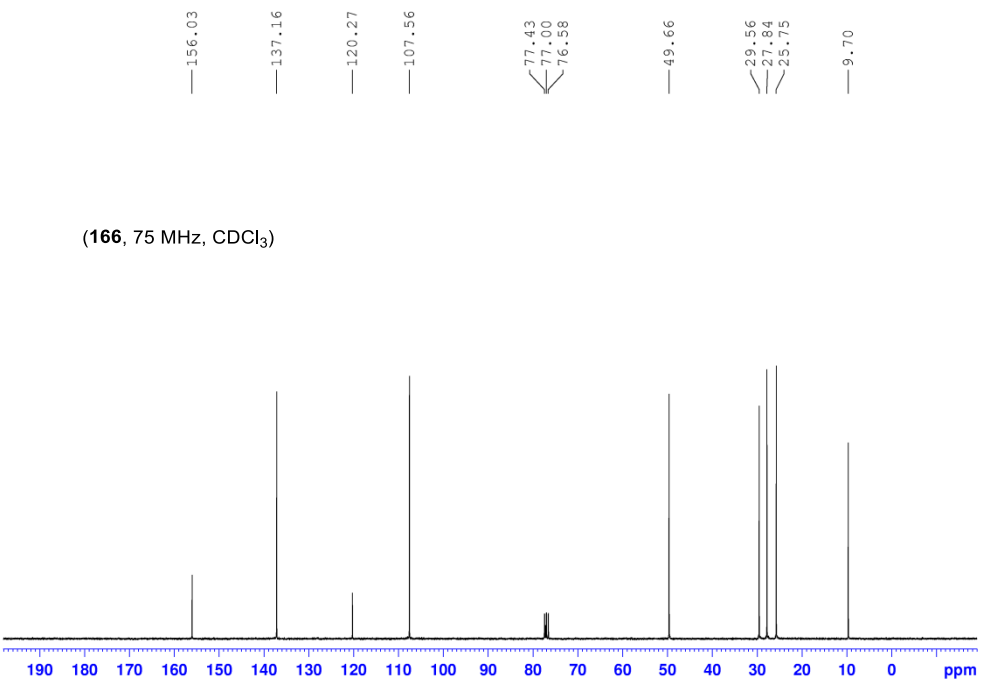
(**253**, 500 MHz, $CDCl_3$)



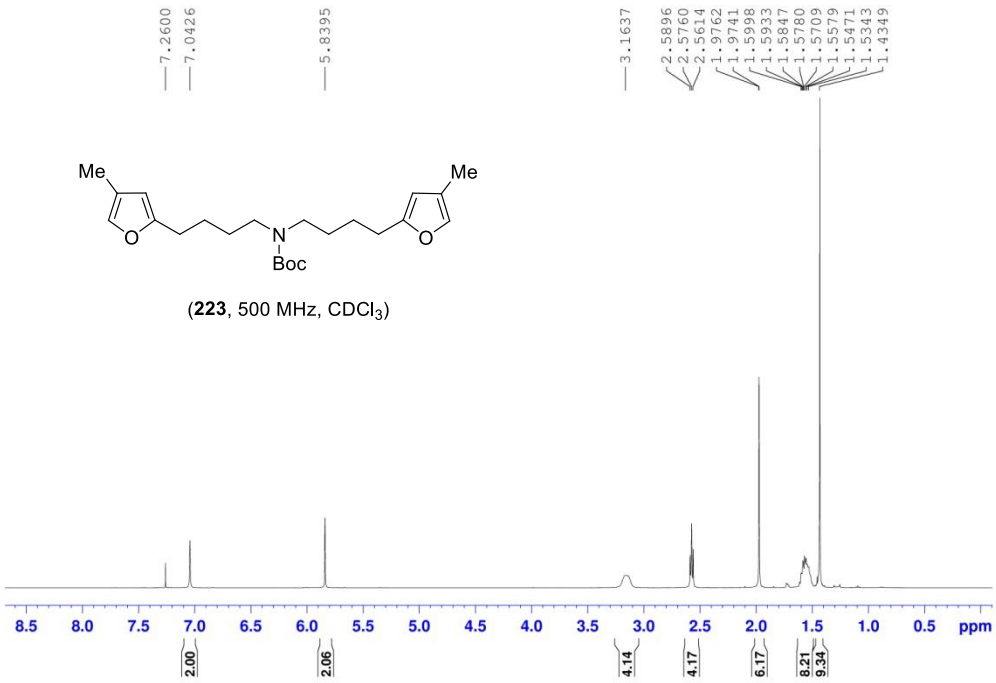
(**253**, 125 MHz, $CDCl_3$)



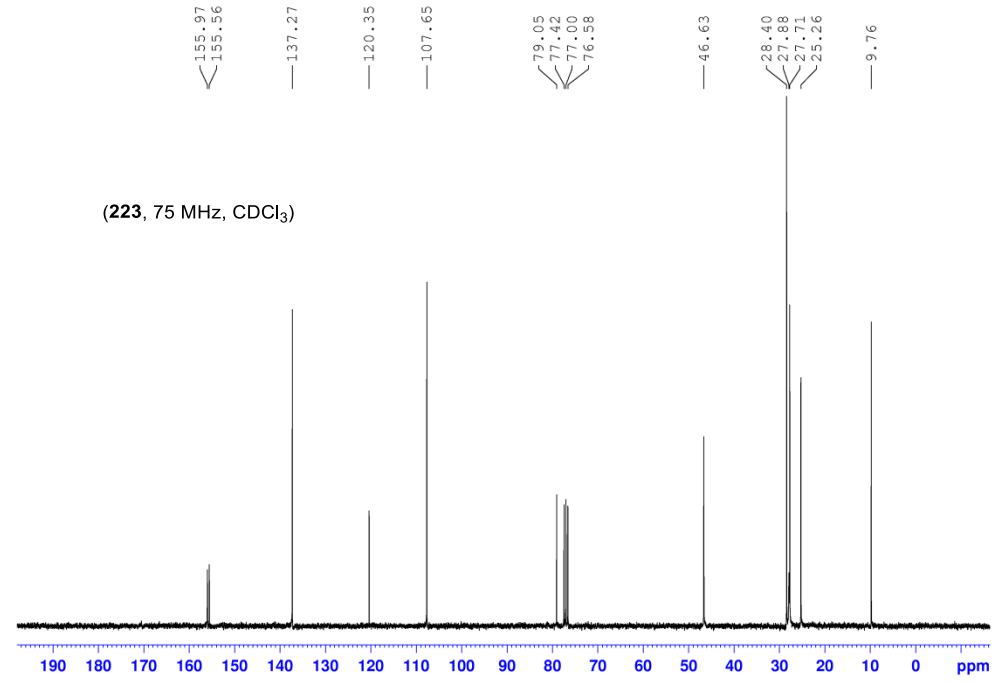
(**166**, 300 MHz, $CDCl_3$)



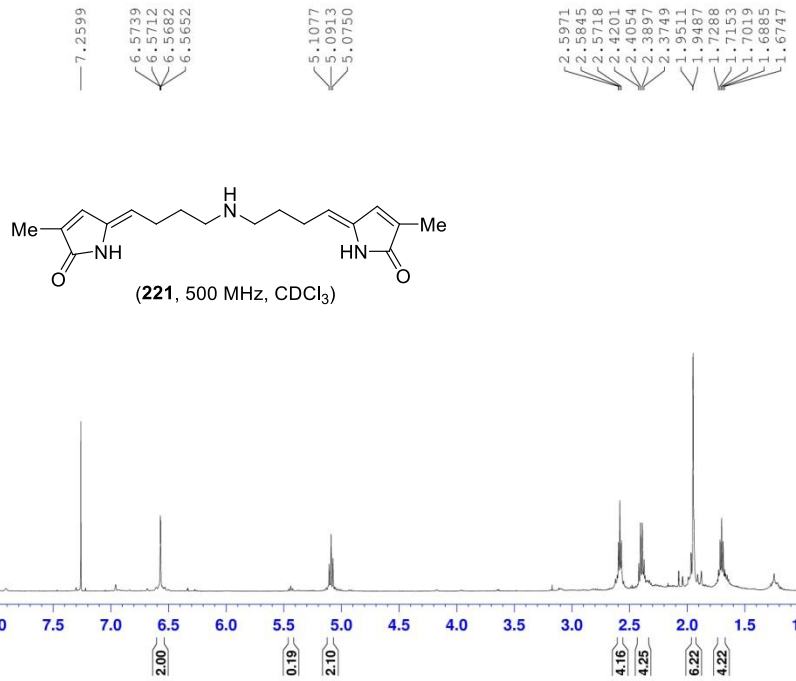
(**166**, 75 MHz, $CDCl_3$)



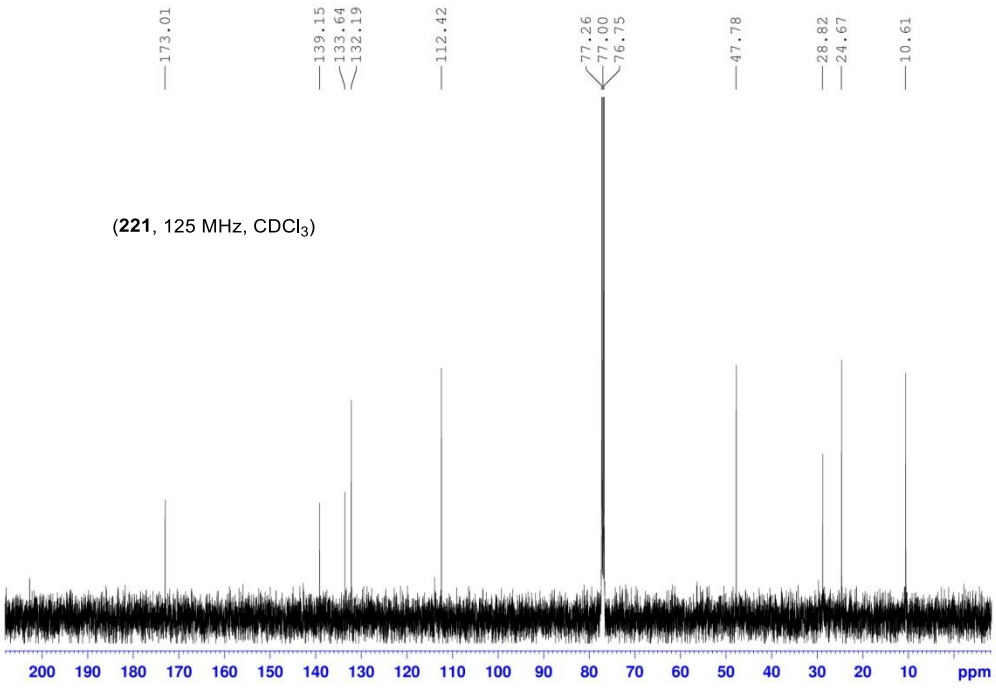
(**223**, 500 MHz, $CDCl_3$)



(**223**, 75 MHz, $CDCl_3$)

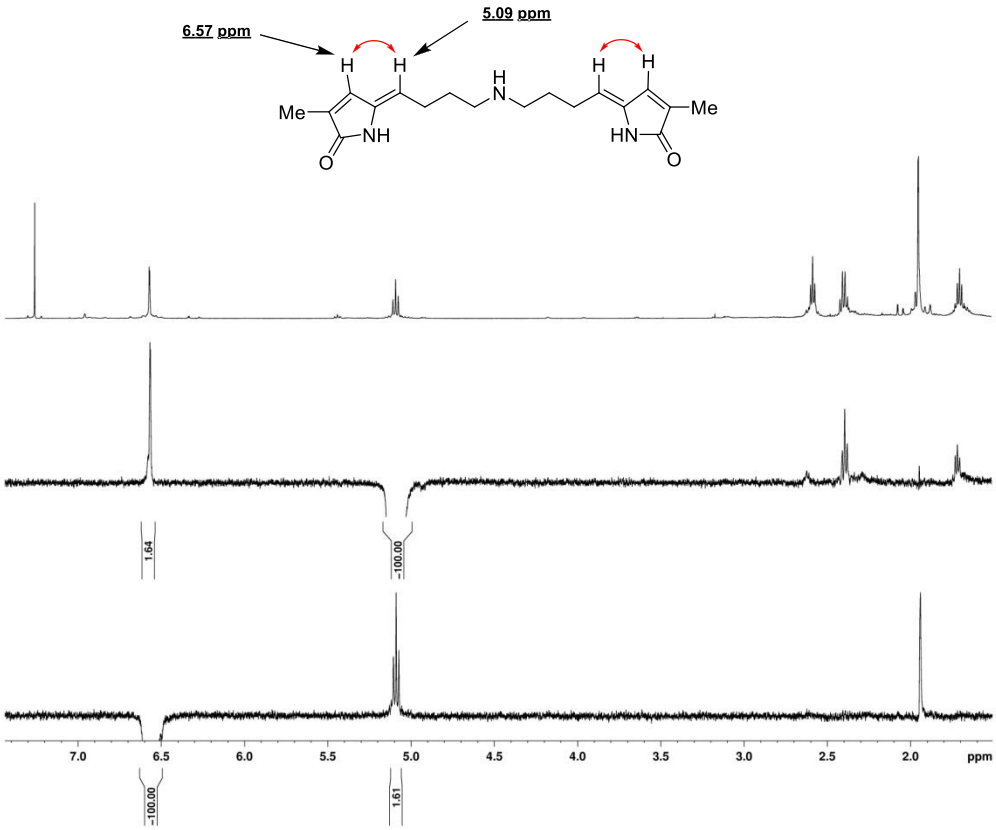


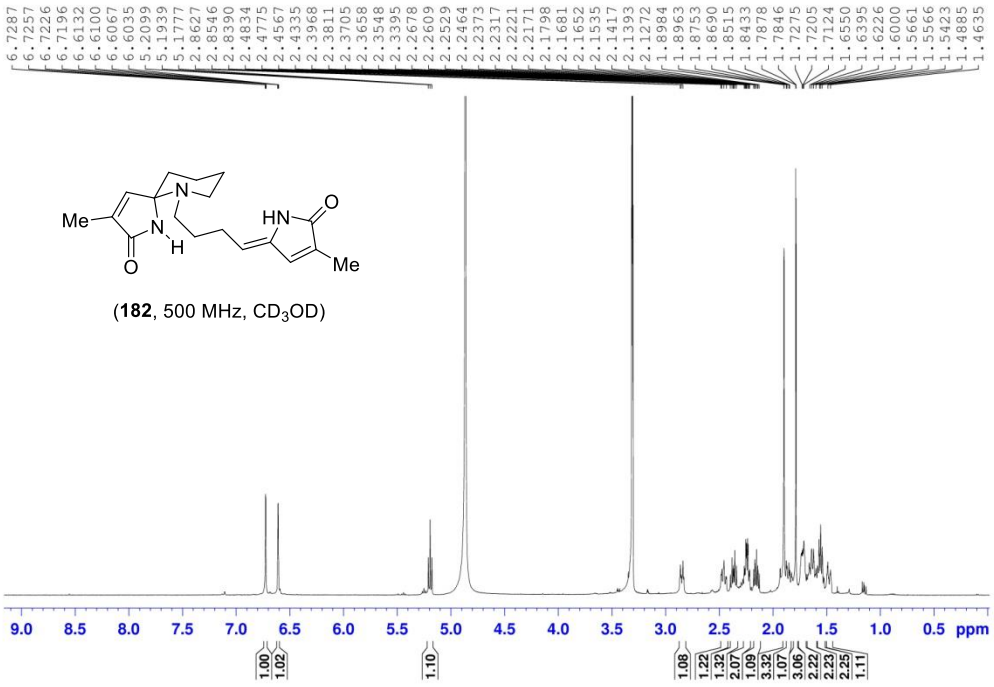
(**221**, 500 MHz, $CDCl_3$)



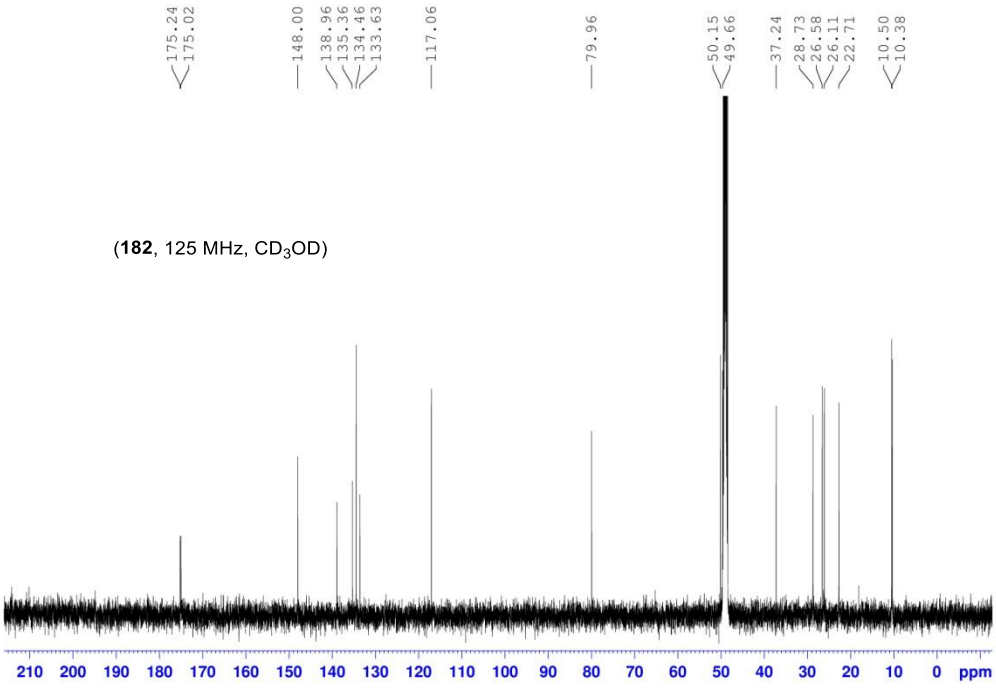
(**221**, 125 MHz, $CDCl_3$)

NOE experiment of compound **3** at 6.57 and 5.09 ppm





(**182**, 500 MHz, CD_3OD)



(**182**, 125 MHz, CD_3OD)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] (a) Wasserman, H. H.; Introductory remarks in: Wasserman H. H. ed. *Singlet Oxygen.* Vol. 40, Academic Press **1979**. (b) Kautsky, H.; de Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1588. (c) Kautsky, H.; de Bruijn, H. *Naturwissenschaften* **1931**, *19*, 1043. (d) Kautsky, H. *Biochem. Z.* **1937**, *291*, 271. (e) Kautsky, H. *Trans. Faraday. Soc.* **1939**, *35*, 216. (f) Wolf, S.; Foote, C. S.; Rebek Jr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7770. (g) Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12. (h) Khan, A. U.; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2105.

[2] Herzberg, G. Molecular Spectra and Molecular Structure I: Spectra of Diatomic Molecules, 2nd ed., VonNostrand, New York, **1950**.

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

[4] Clennan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665.

[5] (a) Clennan, E. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151. (b) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595. (c) Prein, M.; Adam, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477.

[6] Baumstark, A. L. In *Organic Peroxides*, A. A. Frimer Ed. CRC Press: Boca Raton, FL, **1985**, Vol II, pp 1-35.

[7] Clennan, E. L.; Foote, C. S. In *Organic Peroxides*, W. Ando Ed. John Wiley & Sons Ltd.: New York, **1992**, pp 255-318.

[8] (a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057. (b) Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 469. (c) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.

[9] Feringa, B. L.; Gelling, O. J.; Meesters, L. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 7201.

[10] (a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465. (b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 2039. (c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899.

[11] Schaffner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2932.

[12] Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1944**, *56*, 101.

[13] Dufraisse C.; Ecary, S. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1946**, *233*, 735.

[14] For selected leading references, see: (a) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Graziano, M. L.; Cimminiello, G.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1855 (b) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cermola, F.; Cimminiello, G.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1479. (c) Graziano, M. I.; Iesce, M. R. *Synthesis* **1985**, 1151. (d) Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*

1984, *106*, 1172. (e) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 726. (f) Schenck, G. O. *Liebigs Ann. Chem*. **1953**, *584*, 156.

[15] Greer, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 797.

[16] (a) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879. (b) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880.

[17] Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K.-H. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583.

[18] For a review of the original isolation work, see: Kita, M.; Uemura, D. *Chem. Lett*. **2005**, *34*, 454.

[19] (a) Uemura, D.; Chuo, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zheng, S.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155. (b) Chuo, T.; Kamo, O.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4023. (c) Chou, T.; Haino, T.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4027.

[20] (a) Zheng, S. Z.; Huang, F. L.; Chen, S. C.; Tan, X. F.; Zuo, J. B.; Peng, J.; Xie, R. W. *Zhongguo Haiyang Yaowu (Chin. J. Mar. Drugs)* **1990**, *33*, 33. (b) Otofuji, T.; Ogo, A.; Koishi, J.; Matsuo, K.; Tokiwa, H.; Yasumoto, T.; Nishihara, K.; Yamamoto, E.; Saisho, M.; Kurihara, Y.; Hayashida, K. *Food Sanit. Res.* **1981**, *31*, 76. (c) Department of Public Health, Fukuoka Prefecture. *Food Sanit. Res.* **1976**, *26*, 11.

[21] Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Chou, T.; Nagatsu, A.; Haino, T.; Yamada, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3491.

[22] Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495.

[23] For total synthesis of PnTXs and PtTXs, see: (a) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647. (b) Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505. (c) Matsuura, F.; Hao, J.; Reents, R.; Kishi, Y. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 3327. (d) Matsuura, F.; Peters, R.; Anada, M.; Harried, S. S.; Hao, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7463. (e) Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7091. (f) Stivala C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 3774. (g) Araoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B.; Fruchart-Gaillard, C; Benoit, C.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.

[24] Hao, J.; Matsuura, F.; Kishi, Y.; Kita, M.; Uemura, D.; Asai, N.; Iwashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7742.

[25] For synthetic studies targeting pinnatoxins, see: Hirama group: (a) Wang, J.; Sakamoto, S.; Kamada, K.; Nitta, A.; Noda, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Synlett* **2003**, 891. (b) Ishiwata, A.; Sakamoto, S.; Noda, T.; Hirama, M. *Synlett* **1999**, 692. (c) Nitta, A.; Ishiwata, A.; Noda, T.; Hirama, M. *Synlett* **1999**, 695. (d) Noda, T.; Ishiwata, A.; Uemura S.; Sakamoto, S.; Hirama, M. *Synlett* **1998**, 298. Hashimoto group: (e) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Kudo, M.; Sugimoto, T.; Obara, K.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10353. (f) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Ura, Y.;

Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10375. (g) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Kudo, M.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4075. Murai group: (h) Ishihara, J.; Horie, M.; Shimada, Y.; Tojo, S.; Murai, A. *Synlett* **2002**, 403. (i) Kamikawa, A.; Murai, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1392. (j) Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Synlett* **1999**, 541. (k) Ishihara, J.; Sugimoto, T.; Murai, A. *Synlett* **1998**, 603. (l) Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7379. Kitching group: (m) Suthers, B. D.; Jacobs, M. F.; Kitching, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2621. Zakarian group: (n) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Org.Lett.* **2005**, *7*, 1629. (o) Lu, C.-D.; Zakarian, A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3161.

[26] Νούτσιας, Δ. Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης, "Μελέτη της φωτοοξείδωσης των 2-(α-υδροξυάλκυλο) φουρανίων : Σύνθεση 6-υδρόξυ-3(2H)-πυρανονών", Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, **2011**.

[27] Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, M. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7007.

[28] Noutsias, D.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1166.

[29] Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693.

[30] Smith, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942.

[31] Tofi, M.; Koltsida, K.; Vassilikogannakis, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 313.

[32] Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Giancarlo, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817.

[33] Qin, H. N.; Graham, S.; Gilbert, M. G. In *Flora of China*; Wu, Z. Y., Eds.; Science Publishers: Beijing, **2007**; Vol. 13, pp 286-288.

[34] Wu, J.; Xiao, Q.; Xu, J.; Li, M. Y.; Pan, J. Y.; Yang, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 955.

[35] (a) Sun, Y.-Q.; Guo, Y.-W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5533. (b) Cai, Y.-S.; Guo, Y.-W; Krohn, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1840. (c) Gong, J.-X.; Sheng, X.; Yao, L.-G.; Jiang, H.-L.; Krohn, K.; Guo, Y.-W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1715. (d) Liu, H.-L.; Huang, X.-Y.; Dong, M.-L.; Xin, G.-R.; Guo, Y.-W. *Planta Med.* **2010**, *76*, 920.

[36] Chen, X.-L.; Liu, H.-L.; Li, J.; Xin, G.-R.; Guo, Y.-W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5032.

[37] (a) Chen, I.-S.; Lai-Yaun, I. -L.; Duh, C.-Y.; Tsai, I. -L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 745. (b) Davidson, B. S; Ireland C. M. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1036. (c) Stonik, V. A.; Kapustina, I. I.; Kalinovsky, A. I.; Dmitrenok, P. S.; Grebnev, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 315.

[38] Lammer, C.; Wagerer, S.; Saffrich, R.; Mertens, D.; Ansorge, W.; Hoffmann, I. *J. Cell Sci.* **1998**, *111*, 2445.

[39] Andersen, J. N.; Mortensen, O. H.; Peters, G. H.; Drake, P. G.; Iversen, L. F.; Olsen, O. H.; Jansen, P. G.; Andersen, H. S.; Tonks N. K.; Moller, N. P. *Mol. Cell. Biol.* **2001**, *21*, 7117.

[40] Yip, S.-C.; Saha S.; Chernoff, J. *Trends Biochem. Sci.* **2010**, *35*, 442.

[41] Elchebly, M.; Payette, P.; Michaliszyn, E.; Cromlish, W.; Collins, S.; Loy, A. L.; Normandin, D.; Cheng, A.; HimmsHagen, J.; Chan, C.-C.; Ramachandran, C.; Gresser, M. J.; Tremblay M. L.; Kennedy, B. P. *Science* **1999**, *283*, 1544.

[42] Klaman, L. D.; Boss, O.; Peroni, O. D.; Kim, J. K.; Martino, J. L.; Zabolotny, J. M.; Moghal, N.; Lubkin, M.; Kim, Y.-B.; Sharpe, A. H.; Stricker-Krongrad, A.; Shulman, G. I.; Neel B. G.; Kahn, B. B. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 5479.

[43] Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601.

[44] (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Wender P. A.; Miller, B. L. *Nature* **2009**, *460*, 197. (c) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193. (d) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657. (e) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.

[45] For the first introduction to the "ideal synthesis" concept, see: Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.

[46] Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3565.

[47] Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

[48] For a review of the use of the Diels-Alder reaction in synthesis, see: (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. For review and discussion of biomimetic Diels-Alder strategies, see: (b) de laTorre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 160. (c) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078. For a review of Diels-Alder-type natural products, see: (d) Ichihara, A.; Oikawa, H. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 365.

[49] Oikawa, H.; Tokiwano, T. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 321.

[50] Kim, A. H. J.; Ruszczycky, M. W.; Choi, S-H.; Liu, Y-N.; Liu, H-W. *Nature* **2011**, *473*, 109.

[51] Hashimoto, T.; Hashimoto, J.; Teruya K.; Hirano, T.; Shin-ya, K.; Ikeda, H.; Liu, H. -W.; Nishiyama M.; Kuzuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 572.

[52] Nicolaou, K. C.; Jautelat, R.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Simonsen, K. B. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651.

[53] Su, B.-N.; Zhu, Q.-X.; Jia, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 357.

[54] (a) Abe, N.; Murata, T.; Hirota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 661. (b) Abe, N.; Murata, T.; Hirota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2120.

[55] Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555.

[56] Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071.

[57] Abe, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K.; Hirota, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12606.

[58] Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533.

[59] This C_2-symmetric TS is bispericyclic, as it has the ideal geometry for both the [4+2] and [2+4] pathways on the basis of both the Woodward–Hoffmann (C3–C3') and Salem–Houk (C2–C4' and/or C2'–C4) secondary orbital interactions, which also control its preference for *endo* cycloaddition see: (a) Caramella, P.; Quadrelli, P.; Toma, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1130. (b) Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127. (c) Toma, L.; Romano, S.; Quadrelli, P.; Caramella, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5077.

[60] (a) Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1136. (b) Ohkata, K.; Tamura, Y.; Shetuni, B. B.; Takagi, R.; Miyanaga, W.; Kojima, S.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16783.

[61] For representative examples since 2000, see: (a) Simon, O.; Reux, B.; La Clair, J. J.; Lear, M. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 342. (b) Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738. (c) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552. (d) Nicolaou, K. C.; Lim, Y. H.; Piper, J. L.; Papageorgiou, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4001. (e) Shiina, J.; Oikawa, M.; Nakamura, K.; Obata, R.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5190. (f) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J. M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280. (g) Gagnepain, J.;Méreau, R.; Dejugnac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493. (h) Porco, J. A., Jr.; Su, S.; Lei, X.; Bardhan, S.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5790. (i) Mehta, G.; Chandra Pan, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3985. (j) Lei, X.; Johnson, R. P.; Porco, J. A., Jr. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3913. (k) Li, C.; Johnson, R. P.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5095. (l) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3192. (m) Li, C.; Bardhan, S.; Pace, E. A.; Liang, M.-C.; Gilmore, T. D.; Porco, J. A., Jr. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3267. (n) Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773. (o) Li, C.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484.

[62] Bures, E. J.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5965.

[63] For the silyl stabilization concept, see: (a) Adam, W.; Rodriguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3505. For use in synthesis of 4-hydroxybutenolides, see: (b) Katsumura, S.; Hori, K.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4625. (c) Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2357. For direct comparisons between the photoxygenations of silyl- and unsubstituted furans, see: (d) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773. (e) Bury, P.; Hareau, G.; Kocieński, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793. (f) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2845.

[64] For representative examples, see: (a) Held, C.; Frohlich, R.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1058. (b) de la Torre, M. C.; Garcia, I.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661. (c) Held, C.; Frohlich, R.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 720. (d) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron*

2002, *58*, 6531. (e) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A; Muller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171. (f) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5* 991. (g) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476. (h) Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712. (i) Izzo, I.; Avallone, E.; Della Monica, C.; Casapullo, A.; Amigo, M.; De Riccardis, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5587. (j) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Diego, A.; De Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

[65] (a) Guney, T.; Kraus, G. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 613. (b) Vasamsetty, L.; Khan, F. A.; Mehta, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3522. (c) Vasamsetty, L.; Sahu, D.; Ganguly, B.; Khan, F. A.; Mehta, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8488. (d) Giera, D. S.; Stark, C. B. W. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21280. (e) Yin, J. -P.; Tang, C. -L.; Gao, L. -X.; Ma, W. -P.; Li, J. -Y.; Li, Y.; Li, J.; Nan, F. -J. *Org. Biomol. Chem.* **2014** *12*, 3441. (f) Boukouvalas, J.; Jean, M. -A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4248. (g) Tao, W.; Hoye, T. R. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 641.

[66] Lin, C.-C.; Wu, H.-J. *J. Chin. Chem. Soc.* **1995**, *42*, 815.

[67] (a) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 8868. (b) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardaji, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem.−Eur. J*. **2013**, *19*, 10119. (c) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3714. (d) Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 400.

[68] Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.

[69] Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044.

[70] For recent selected examples of compounds with significant biological activity containing the 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one scaffold see: a) Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Masood, M. A.; Pimenta, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 127. (b) Cornut, D.; Lemoine, H.; Kanishchev, O.; Okada, E.; Albrieux, F.; Beavogui, A. H.; Bienvenu, A.-L.; Picot, S.; Bouillon, J.-P.; Médebielle, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 73.

[71] Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596.

[72] Singh, S. B.; Goetz, M. A.; Jones, E. T.; Bills, G. F.; Giacobbe, R. A.; Herranz, L.; Stevens-Miles, S.; Williams, D. L. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7040.

[73] Kakeya, H.; Takahashi, I.; Okada, G.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 733.

[74] Kakeya, H.; Onozawa, C.; Sato, M.; Arai, K.; Osada, H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 391.

[75] Kontnik, R.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4149.

[76] Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Blake, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1963.

[77] Amer, M. E.; Shamma, M.; Freyer, A. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 329.

[78] Deulofeu, V. The curarizing alkaloids of erythrina species. In Curare and Curare-like Agents; Bovet, D.; BovetNittland, F.; Marini-Bettolo, G. B.; Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1959**; p 163. (b) Williams, M.; Robinson, J. L. *J. Neurosci.* **1984**, *4*, 2096.

[79] For recent selected examples and references therein see: (a) Tang, Y.; Lv, M.; Liu, X.; Feng, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1382. (b) Lim, C. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1622. (c) Wu, M.-Y.; Li, K.; Wang, N.; He, T.; Yu, X.-Q. *Synthesis* **2011**, 1831. (d) Yang, L.; Lei, C.-H.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3918. (e) Dias-Jurberg, I.; Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 416. (f) Boukouvalas, J.; Xiao, Y.; Cheng, Y.-X.; Loach, R. P. *Synlett.* **2007**, 3198.

[80] For recent selected examples deal with the synthesis of both 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones and 5-ylidenepyrrol-2(5*H*)-ones see: (a) Park, B. R.; Lim, C. H.; Lim, J. W.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1337. (b) Adhikari, R.; Jones, D. A.; Liepa, A. J.; Nearn, R. H. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 882. (c) Clark, A. J.; Dell, C. P.; McDonagh, J. M.; Geden, J.; Mawdsley, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2063.

[81] (a) Osante, I.; Abdullah, M. N.; Arrasate, S.; Sotomayor, N.; Lete. E. *Arκivoc* **2007**, 206. (b) Lee, H. I.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5067. (c) Allin, S. M.; James, S. L.; Martin, W. P.; Smith, T. A. D.; Elsegood, M. R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3029.

[82] Goh, W. K.; Iskander, G.; Black, D. S.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2287.

[83] (a) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalin, S.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181. (b) Gavina, F.; Costero, A. M.; Andreu, M. R.; Carda, M.; Luis, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4017. (c) Mase, N.; Nishi, T.; Hiyoshi, M.; Ichihara, K.; Bessho, J.; Yoda, H.; Takabe, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 707. (d) Coleman, R. S.; Liu, P.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 577.

[84] (a) Kakeya, H.; Onozuka, C.; Sato, M.; Arai, K.; Osada, H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 391. (b) Howard, E. G.; Lindsey, R. V., Jr.; Theobald, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4355.

[85] (a) Snider, B. B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952. (b) Rudler, H.; Parlier, A.; Ousmer, M.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3315. (c) Clayden, J.; Turnbull, R.; Pinto, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2235.

[86] (a) Rico-Ferreira, R.; Bermejo, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5809. (b) Bermejo, F. A.; Rico-Ferreira, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8287.

[87] Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Sato, K.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Sakai, K.; Asami, Y.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002** *124*, 12078.

[88] Clark, A. J.; Dell, C. P.; McDonagh, J. M.; Geden, J.; Mawdsley, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2063.

[89] (a) Boukouvalas, J.; Loach, R. P.; Ouellet, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5047. (b) Kiren, S.; Hong, X.; Leverett, C. A.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6720. (c) Bouillon, J.-P.; Tinant, B.; Nuzillard, J.-M.; Portella, C. *Synthesis* **2004**, 711. (d) Yakushijin, K.; Kozuka, M.; Ito, Y.; Suzuki, R.; Furukawa, H. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1073. (e) Ito, K.; Yakushijin, K. *Heterocycles* **1978**, *9*, 1603. (f) Shiraki, R.;

Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2845. (g) Fariña, F.; Martín, M. V.; Paredes, M. C.; Ortega, M. C.; Tito, A. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1733. (h) Fariña, F.; Martín, M. V.; Paredes, M. C. *Synthesis* **1973**, 167.

[90] (a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 1431.

[91] Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030. (b) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 1797. (c) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8538.

[92] Blankenship, R. E. *Molecular mechanisms of photosynthesis*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2014**.

[93] Zhu, G.-D.; Okamura, W. H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877.

[94] Fischer, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1978**, *17*, 16.

[95] Ravelli, D.; Fagnoni, M. *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 169.

[96] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 5322.

[97] (a) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527. (b) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev*. **2011**, *40*, 102.

[98] Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.

[99] Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B. *J. Phys. Chem.* **1995**, *24*, 663. (b) Tanielian, C.; Wolff, C. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9831.

[100] (a) Aguirre-Soto, A.; Lim, C.-H.; Hwang, A. T.; Musgrave, C. B.; Stansbury, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7418. (b) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530. (c) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286. (d) Mills, A.; Lawrie, K.; McFarlane, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 421. (e) Kayser, R. H.; Young, R. H. *Photochem. Photobiol.* **1976**, *24*, 395.

[101] Rao, P. S.; Hayon, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1287.

[102] Azmat, R. *Reduction of methylene blue with reducing sugars: Kinetics of reduction of methylene blue with organic reductans*, VDM Verlag, VDM Verlag Saarbrücken, **2009**, pp. 1-248.

[103] (a) Anderson, L.; Wittkopp, S. M.; Painter, C. J.; Liegel, J. J.; Schreiner, R.; Bell, J. A.; Shakhashiri, B. Z. *J. Chem. Educ.* **2012**, *89*, 1425. (b) Adamčíková, L.; Pavlíková, K.; Ševčík, P. *Int. J. Chem. Kinet.* **1999**, *31*, 463. (c) Fedoroňko, M.; Temkovic, P.; Konigstein, J.; Kováčik, V.; Tvaroška, I. *Carbohydrate Res.* **1980**, *87*, 35. (d) Campbell, J. A. *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 578.

[104] (a) Hallock, A. J.; Berman, E. S. F.; Zare, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1158. (b) Mowry, S.; Ogren, P. J. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 970. (c) Snehalatha, T.; Rajanna, K. C.; Saiprakash, P. K. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 228.

[105] Κουριδάκη, Α. Διδακτορική διατριβή, "Σύνθεση του ABCDE πολυκυκλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων Pectenotoxins και α,β-ακόρεστων γ-λακταμών με φωτοξείδωση φουρανίων", Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, **2015**, υπό συγγραφή.

[106] (a) Huynh, M. H. V.; Meyer, T. J. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 5004. (b) Irebo, T.; Reece, S. Y.; Sjödin, M.; Nocera, D. G.; Hammarström, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15462.

[107] (a) Haynes, R. K.; Chan, W.-C.; Wong, H.-N.; Li, K.-Y.; Wu, W.-K.; Fan, K. M.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Prosperi, D.; Melato, S.; Coghi, P.; Monti, D. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1282. (b) Ueberreiter, K.; Sorge, G. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 352.

[108] Byrne, L. T.; Guevara, B. Q.; Patalinghug, W. C.; Regio, B. V.; Ualat, C. R.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1903.

[109] Nonato, M. G.; Takayama, H.; Garson, M. J. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* **2008**, *66*, 215.

[110] Bell, E. A.; Meier, L. K.; Sørensen, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2213.

[111] (a) Santos, A. C.; Santos, G. A.; Obligacion, M. B. S.; Olay I. P.; Fojas F. R. *Philippine Plants and their contained Natural Products and Pharmaceutical literature survey*; National Research Council of the Phillippines, Bicutan, Taguig, Metro Manila **1981**; (b) Tan, M. *Philippine Medicinal Plants in Common Use: Their Phytochemistry and Pharmacology*; AKAP: Quezon City, Philippines **1980**.

[112] Chiabchalard, A.; Nooron, N. *Pharmacognocy Magazine* **2015**, *11*, 117.

[113] Nonato, M. G.; Garson, M. J.; Truscott, R. J. W.; Carver, J. A. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1159.

[114] Seah, K. Y.; Macnaughton, S. J.; Dallimore, J. W. P.; Robertson, J. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 884.

[115] Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kuwajima, T.; Kitajima, M.; Seki, H.; Aimi, N.; Nonato, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8635.

[116] Pandamarilactonines C and D are the alkene diastereomers of pandamarilactonines A and B, respectively: Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kitajima, M.; Nonato, M. G.; Aimi, N. *Chem. Pharm. Bull*. **2002**, *50*, 1303.

[117] (a) Rogers, E. F.; Snyder, H. R.; Fischer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1987. (b) Snyder, H. R.; Fischer, R. F.; Walker, J. F.; Els, H. E.; Nussberger, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2819. (c) Snyder, H. R.; Fischer, R. F.; Walker, J. F.; Els, H. E.; Nussberger, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4601. (d) Snyder, H. R.; Strohmayer, H. F.; Mooney, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3708.

[118] (a) Renner, U.; Kernweisz, P. *Experientia* **1963**, *19*, 244. (b) Renner, U. *Lloydia* **1964**, *27*, 406. (c) Hájíček, J.; Taimr, J.; Buděšínský, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 505.

[119] Abe, F.; Yamauchi, T. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 169.

[120] Gan, C.-Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 957.

[121] Feng, T.; Cai, X.-H.; Liu, Y.-P.; Li, Y.; Wang, Y.-Y.; Luo, X.-D. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 22.

[122] (a) Büchel, K. H.; Bocz, A. K.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 724. (b) Tsuge, O.; Watanabe, H.; Masuda, K.; Yousif, M. M. *J. Org.Chem.* **1979**, *44*, 4543. (c) Martín-López, M. J.; Bermejo, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12379. (d) Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2007**, 3137.

[123] Nicolaou, K. C.; Dalby, S. M.; Li, S.; Suzuki, T.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 7752.

[124] Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2374.