

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



Διπλωματική Εργασία

Σύνθεση της Pyrgrolam B. Συνθετικές προσεγγίσεις για τα φυσικά προϊόντα Isoretrosecanol και Trachelanthamidine.

Κοντζεδάκη Ρενάτε

Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2016

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον υπεύθυνο Καθηγητή μου Δρ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την ανάθεση του θέματος, την πολύτιμη βοήθεια του, το ενδιαφέρον του αλλά και τον χρόνο που διέθεσε για την διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον μεταπτυχιακό φοιτητή υποψήφιο διδάκτωρ Σοφιαδη Μανόλη για την καθοριστική και πολύτιμη βοήθεια του και τον χρόνο που αφιέρωσε κατά την εκτέλεση του εργαστηριακού μέρους αλλά και για τις συμβουλές και τις γνώσεις του κατά την συγγραφή της εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποδομή αλλά και για το θεωρητικό υπόβαθρο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Οξυγόνο απλής κατάστασης

1.1 Ηλεκτρονική δομή και διάρκεια ζωής του οξυγόνου απλής κατάστασης	1
1.2 Σχηματισμός οξυγόνου απλής κατάστασης	2
1.3 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης	2
1.4 Εφαρμογές του οξυγόνου απλής κατάστασης	4

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σύνθεση Pyrrolam B

2.1 Απομόνωση	5
2.2 Σύνθεση δικυκλικού συστήματος πυρρολιζιδινονών μέσω φωτοξείδωσης αμινοφουρανίων.	5
2.3 Εφαρμογή της μεθοδολογίας για τη σύνθεση της Pyrrolam B	6
2.4 Συμπεράσματα	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Συνθετικές προσεγγίσεις για τα φυσικά προϊόντα Isoretronecanol και Trachelanthamidine

3.1 Απομόνωση-δραστικότητα	9
3.2 Σύνθεση (±) – Isoretronecanol	9
3.3 Σύνθεση (±) – trachelanthamidine	10
3.4 Εφαρμογή της μεθοδολογίας για την σύνθεση της Isoretronecanol και Trachelanthamidine.	11
3.5 Συμπεράσματα	13

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πειραματικό Μέρος

4.1 Γενικές Τεχνικές	14
4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2	14
4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3	16
4.4 Παράρτημα φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR	19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Οξυγόνο απλής κατάστασης

Εισαγωγή

Το οξυγόνο είναι πανταχού παρών. Αποτελεί το 20 % περίπου του ατμοσφαιρικού αέρα και εμφανίζει καθοριστικό ρόλο σε πολλές σημαντικές διεργασίες στη φύση. Είναι ένα βασικό συστατικό για τα μεταβολικά μονοπάτια όλων των ανώτερων οργανισμών καθιστώντας το ως απαραίτητο συστατικό για την ζωή στη Γη. Εντοπίστηκε για πρώτη φορά από τον Carl Wilhelm Scheele και τον Joseph Priestly στα τέλη του 18^{ου} αιώνα. Τα ασύζευκτα ζεύγη ηλεκτρονίων καθώς και η δυνατότητα ύπαρξης ηλεκτρονιακής κατάστασης με συζευγμένα spin προβλέφθηκαν για πρώτη φορά από τον Lewis το 1924¹. Στη συνέχεια η πρόβλεψη για την ύπαρξη δύο ηλεκτρονιακά διεγερμένων καταστάσεων του μοριακού οξυγόνου ($^1\Delta_g$ και $^1\Sigma_g^+$) από τον Mulliken² και η επίδειξη μετασταθών ενδιάμεσων σε αντιδράσεις φωτοξείδωσης τη δεκαετία του 1930, έθεσαν τα θεμέλια για την έρευνα του οξυγόνου απλής κατάστασης. Τα έτη μεταξύ του 1940 και 1990 οριοθετήθηκαν οι φυσικοί και χημικοί τρόποι σχηματισμού του οξυγόνου απλής κατάστασης. Παρά το γεγονός ότι ανακαλύφθηκε το 1924¹, το οξυγόνο απλής κατάστασης έγινε το επικέντρο των ερευνών μετά το 1963 όταν οι Khan και Kasha³ ερμήνευσαν τη χημική φωταύγεια αντίδρασης που προκαλείται από το οξυγόνο απλής κατάστασης.

1.1 Ηλεκτρονική δομή και διάρκεια ζωής του οξυγόνου απλής κατάστασης

Η θεωρία των μοριακών τροχιακών μπορεί να εξηγήσει την ηλεκτρονική δομή του οξυγόνου απλής κατάστασης. Η βασική κατάσταση του μοριακού οξυγόνου είναι η $^3\Sigma_g^-$ με τριπλή πολλαπλότητα spin. Η κατάσταση αυτή διαθέτει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια τα οποία καταλαμβάνουν τα υψηλότερα κατειλημένα τροχιακά π^* . Η αναδιάταξη του spin του ηλεκτρονίου σε αυτά τα δύο εκφυλισμένα τροχιακά δημιουργεί τις δύο διεγερμένες καταστάσεις. Η κατάσταση $^1\Delta_g$ έχει ενέργεια 23 kcal υψηλότερη από την θεμελιώδη κατάσταση ενώ τα δύο ηλεκτρόνια βρίσκονται συζευγμένα στο ένα τροχιακό αφήνοντας το δεύτερο τροχιακό κενό. Η $^1\Delta_g$ εμφανίζει ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα λόγω του κενού π^* αντιδεσμικού τροχιακού και για το λόγο αυτό συμμετέχει σε αντιδράσεις με ηλεκτρονιακά πλούσια υποστρώματα. Στη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση ($^1\Sigma_g^+$) τα δύο ηλεκτρόνια βρίσκονται σε διαφορετικά τροχιακά. Εμφανίζει πολύ μικρό χρόνο ζωής καθώς η μετάβαση προς το οξυγόνο απλής κατάστασης είναι δυνατή και άμεση. Έτσι ενώ η δεύτερη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση έχει χρόνο ζωής αμελητέο με βάση τους χρόνους αντίδρασης, το οξυγόνο απλής κατάστασης έχει σαφώς μεγαλύτερο χρόνο ζωής.⁴

¹ Lewis, G. N. *Chem. Rev.*, **1924**, *1*, 231.

² Mulliken, R. S. *Nature* **1928**, *122*, 505..

³ Khan A. U.; Kasha M. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2105.

⁴ Foote C.S.; Clennan E.L. Properties and reactions of singlet oxygen. In *Active Oxygen in Chemistry*; Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F. Black Academic and Professional, Springer: Netherlands, 1995, pp 105-141

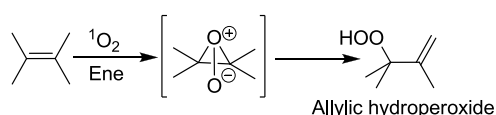
1.2 Σχηματισμός οξυγόνου απλής κατάστασης

Με τα χρόνια έχουν υπάρξει πολλές μέθοδοι για την παραγωγή οξυγόνου απλής κατάστασης. Στις αρχές του εικοστού αιώνα δημιουργήθηκε $^1\text{O}_2$ με φωτοευαισθητοποιητή από τους Moureu και Marshall οι οποίοι διερεύνησαν την φωτοξείδωση του ναφθακενίου και ρουβρενίου.⁵ Κατά τις έρευνες τους παρήγαγαν οξυγόνο απλής κατάστασης με έκθεση του ευαισθητοποιητή σε άμεσο ηλιακό φως υπό την παρουσία αέρα. Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 εισήχθησαν ηλεκτρικές και χημικές μέθοδοι σχηματισμού $^1\text{O}_2$. Οι Foner και Hudson ήταν οι πρώτοι που δημιούργησαν την διεγερμένη κατάσταση $^1\Delta_g$ του οξυγόνου απλής κατάστασης περνώντας ένα ρεύμα οξυγόνου μέσω μιας ηλεκτρικής εκκένωσης.⁶ Μερικά χρόνια αργότερα οι Foote και Wexler απέδειξαν την παρουσία του οξυγόνου απλής κατάστασης σ' αυτού του είδους τις φωτοευαισθητοποιούμενες οξειδώσεις.⁷ Το 1969, ο Evans⁸ αποδεικνύει την παραγωγή $^1\text{O}_2$ με διέγερση λέιζερ O_2 υπό υψηλή πίεση και με την παρουσία ενός μορίου δέκτη όπως 1,3-διφαινυλισοβενζοφουράνιο ή 9,10-διμεθυλανθρακένιο. Επομένως υπάρχει μια ποικιλία διαφορετικών μεθόδων για την παραγωγή οξυγόνου απλής κατάστασης, αλλά η πιο συνηθισμένη μέθοδος παραγωγής είναι με φωτοευαισθητοποιητή. Επί του παρόντος υπάρχει μια πληθώρα φωτοευαισθητοποιητών που χρησιμοποιούνται για τον σχηματισμό $^1\text{O}_2$.

1.3 Αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης

Μερικές από τις πιο χαρακτηριστικές αντιδράσεις του οξυγόνου απλής κατάστασης αναφέρονται παρακάτω:

1. Αντίδραση ενίου: Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται σε αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα⁹, σχηματίζοντας αλλυλικά υδροϋπεροξειδία τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε συνθετικά πολύτιμες αλλυλικές αλκοόλες.



Σχήμα 1.1: Αντίδραση ενίου.

2. Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης: Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται σε ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια. Τα διοξετάνια τα οποία παράγονται από τέτοιες αντιδράσεις είναι ευαίσθητα μόρια τα οποία διασπώνται προς καρβονυλικές ενώσεις.¹⁰

⁵ Moureu, C. D.; Marshall P.D. *Compt. Rend.* **1926**, 182, 1584.

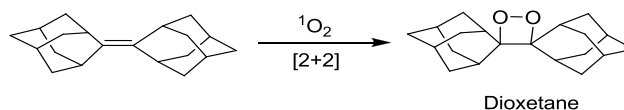
⁶ Foner S. N.; Hudson R. L. *J. Chem. Phys* **1956**, 25, 601.

⁷ a) Wolf, S.; Foote, C. S.; Rebek, Jr J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7770. b) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3879. c) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3880. d) Corey, E. J.; Taylor, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3881.

⁸ Evans D. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 367-368.

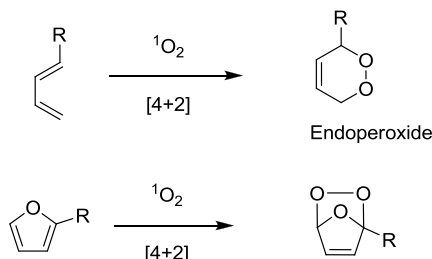
⁹ Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1595.

¹⁰ a) Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, **1972**, pp.180-198. b) Adam, W.; Liu, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1206. c) Bartlett, P. D.; Schapp, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3223.



Σχήμα 1.2: Αντίδραση [2+2].

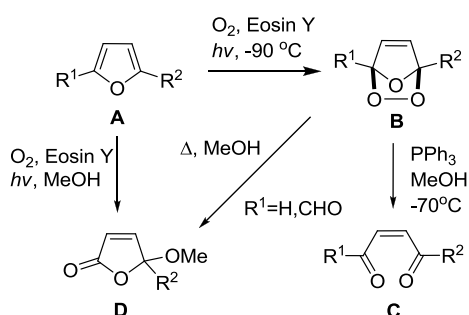
3. Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης: Η αντίδραση αυτή οδηγεί στη δημιουργία ενδοϋπεροξειδίων¹ με διατήρηση της στερεοδομής.¹¹



Σχήμα 1.3: Αντίδραση [4+2].

Τα φουράνια αντιδρούν με το οξυγόνο απλής κατάστασης οδηγώντας σε μια πληθώρα περίπλοκων δομικών μονάδων. Τα βασικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης μεταξύ φουρανίων και οξυγόνου απλής κατάστασης τα οποία την κάνουν ιδιαίτερα χρήσιμη είναι:

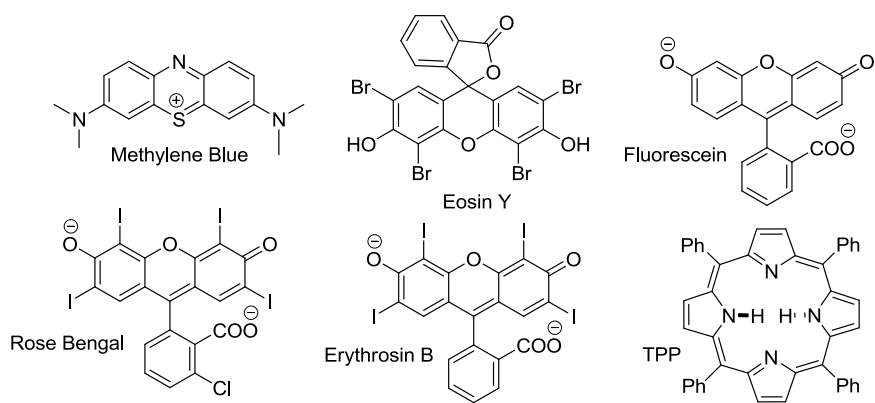
1. Προσβασιμότητα των φουρανικών υποστρωμάτων.
2. Η χημειοεκλεκτικότητα της αντίδρασης: Το οξυγόνο απλής κατάστασης είναι αξιοσημείωτα επιλεκτικό όσον αφορά την επιλογή της θέσης αντίδρασης.
3. Ευελιξία των ενδιάμεσων: Το αρχικό προϊόν της αντίδρασης του φουρανίου με το οξυγόνο απλής κατάστασης είναι πάντα το ενδοϋπεροξείδιο B (Σχήμα 1.4). Το ενδιάμεσο αυτό μπορεί να σχηματιστεί σε διάφορα τελικά προϊόντα ανάλογα με τη φύση του φουρανικού υποστρώματος, τα πρόσθετα που θα χρησιμοποιηθούν μετά το τέλος της φωτοξείδωσης και τη φύση του διαλύτη.¹²



Σχήμα 1.4: Φωτοξείδωση φουρανίων και δραστικά ενδιάμεσα.

¹¹ Woodward, R. B.; Hoffman, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

¹² Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.



Σχήμα 1.5: Γνωστοί και ευρέως χρησιμοποιούμενοι φωτοευαισθητοποιητές.

1.4 Εφαρμογές του οξυγόνου απλής κατάστασης

Η παραγωγή του οξυγόνου απλής κατάστασης είναι χρήσιμη σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών όπως στην ιατρική, μέσω της φωτοδυναμικής θεραπείας, στην οργανική σύνθεση, τον καθαρισμό του νερού και την απολύμανση.¹³

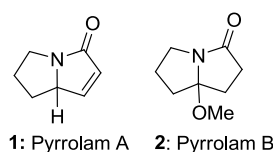
¹³ DeRosa, M.C.; Crutchley R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 351.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σύνθεση της Pyrrolam B

2.1 Απομόνωση

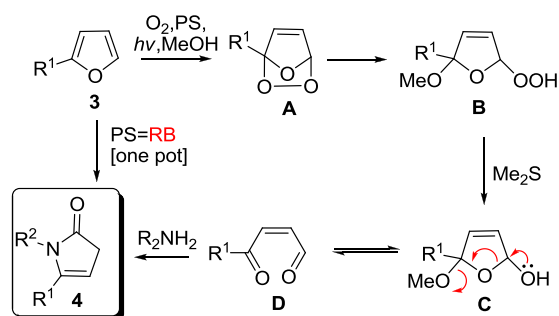
Η ένωση Pyrrolam B απομονώθηκε από τον Zahner και τους συνεργάτες του το 1990¹⁴ από το βακτηριακό στέλεχος *Streptomyces olivaceus*. Το 2004¹⁵ αποδείχθηκε από τους Watson *et. al.* ότι η Pyrrolam B δεν αποτελεί φυσικό προϊόν αλλά είναι παράγωγο της διαδικασίας απόμωωσης της Pyrrolam A.



Σχήμα 2.1: Δομή των Pyrrolam A και B.

2.2 Σύνθεση δικυκλικού συστήματος πυρρολιζιδινονών μέσω φωτοξείδωσης αμινοφουρανίων

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί πληθώρα μεθοδολογιών από την ερευνητική μας ομάδα για την σύνθεση πυρρολιδινικών συστημάτων.¹⁶ Ειδικότερα είναι δυνατή η σύνθεση 2-πυρρολιδινονών **4** φωτοξειδώνοντας υποκατεστημένα φουράνια **3** (Σχήμα 2.2). Η διαδικασία περιλαμβάνει την φωτοξείδωση του φουρανίου και την *in situ* αναγωγή του ενδιάμεσου **B**. Στη συνέχεια προσθήκη μιας πρωτοταγούς αμίνης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της 2-πυρρολιδινόνης **4**.



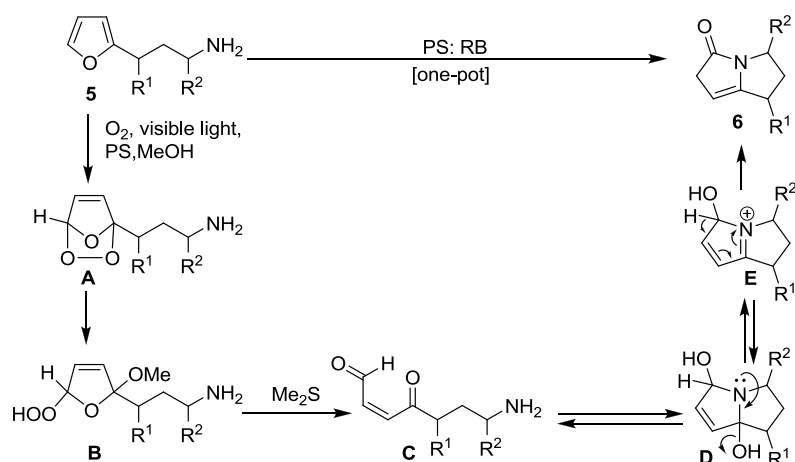
Σχήμα 2.2: Σύνθεση 2-πυρρολιδινονών εκκινούμενη από φωτοξείδωση φουρανίων.

¹⁴ Grote, R.; Zeeck, A.; Stumpf, J.; Zahner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 525.

¹⁵ Watson, R.; Gore, V. K.; Chandupatla K. R.; Dieter, R. K.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6105.

¹⁶ Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.

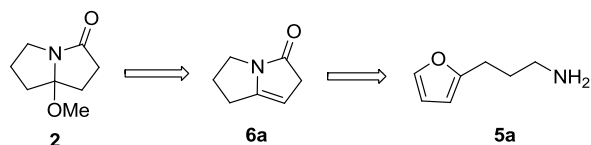
Η μεθοδολογία αυτή επεκτάθηκε στη σύνθεση δικυκλικών συστημάτων¹⁷ ξεκινώντας από αμινοφουράνια **5** (Σχήμα 2.3). Φωτοξειδωση των φουρανίων αυτών και επακόλουθη αναγωγή είχε ως αποτέλεσμα των σχηματισμό των πυρρολιζιδινονών τύπου **6**.



Σχήμα 2.3: Σύνθεση πυρρολιζιδινονών.

2.3 Εφαρμογή της μεθοδολογίας για τη σύνθεση της Pyrrolam B.

Με βάση τις παραπάνω μεθοδολογίες προτείνεται η σύνθεση της Pyrrolam B σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία του Σχήματος 2.4:

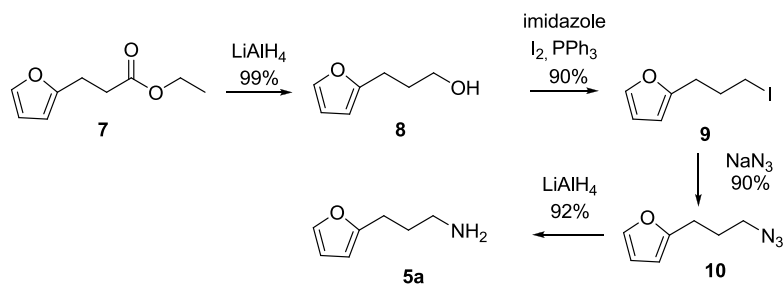


Σχήμα 2.4: Ρετροσυνθετική πορεία Pyrrolam B.

Σύμφωνα με αυτήν η Pyrrolam B θα μπορούσε να προέλθει από την διϋδροπυρρολιζιδινόνη **6a**, προϊόν φωτοξείδωσης του αντίστοιχου αμινοφουρανίου **5a**.

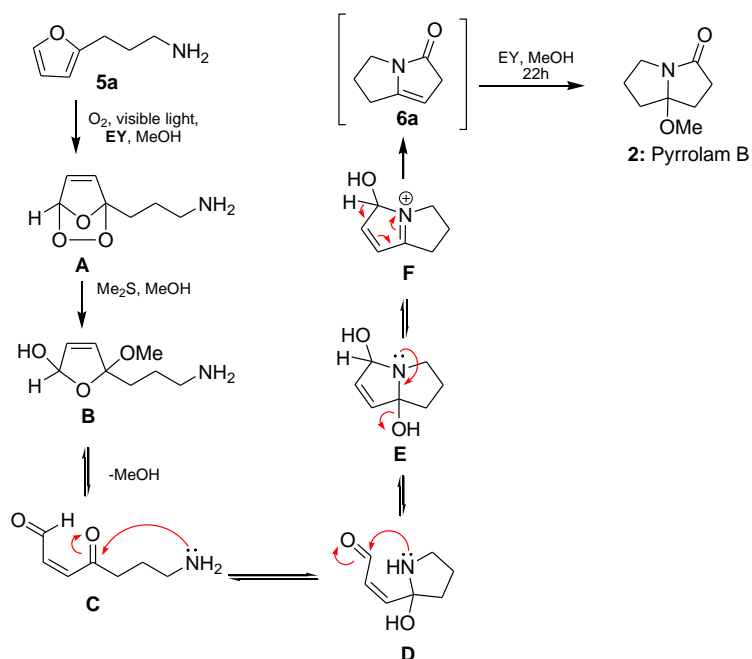
Στόχος μας λοιπόν, ήταν η σύνθεση του αμινοφουρανίου **5a**. Αρχικά πραγματοποιήθηκε αναγωγή του εστέρα **7** αποδίδοντας την αντίστοιχη αλκοόλη **8**. Στη συνέχεια η αλκοόλη **8** μετατράπηκε στο αντίστοιχο ιωδίδιο **9** το οποίο μετατράπηκε στο αζίδιο **10** όταν αντέδρασε με NaN₃. Τέλος, πραγματοποιήθηκε αναγωγή του αζιδίου **10** δίνοντας το επιθυμητό αμινοφουράνιο **5a**.

¹⁷ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4605.



Σχήμα 2.5: Πορεία σύνθεσης φουρουλαμίνης **5a**.

Έπειτα από την επιτυχή σύνθεση του αμινοφουρανίου **5a** το τελευταίο υποβλήθηκε σε συνθήκες φωτοξείδωσης (Eosin Y, MeOH, *hν*). Κύριο στοιχείο της μεθοδολογίας αποτελεί η χρήση της Eosin Y (EY) ως φωτοευαισθητοποιητή η οποία παρέχει το απαραίτητο όξινο περιβάλλον για την πρωτονίωση της ενδιάμεσης πυρρολιζιδινόνης **6a** και την επακόλουθη παγίδευση του ιμινιακού ιόντος της **6a** από την μεθανόλη οδηγώντας στον σχηματισμό της Pyrrolam B.



Σχήμα 2.6: Σύνθεση της Pyrrolam B μέσω φωτοξείδωσης του αμινοφουρανίου **5a**.

2.4 Συμπεράσματα

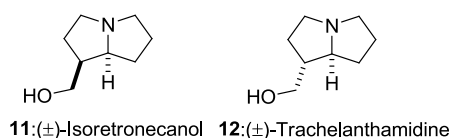
Συμπερασματικά, τροποποιήθηκε η πρόσφατα δημοσιευμένη μεθοδολογία¹⁷ με βάση την οποία είναι δυνατή η σύνθεση σκελετών 2-πυρρολιζιδινονών ξεκινώντας από αμινοφουράνια και οξυγόνο απλής κατάστασης καθώς στην περίπτωση μας έγινε χρήση της Eosin Y ως φωτοευαίσθητοποιητή η οποία είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των αντίστοιχων μεθόξυ παραγώγων και την σύνθεση της Pyrgrolam B. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η σύνθεση του συμπυκνωμένου δικυκλικού συστήματος γίνεται σε καλές αποδόσεις, δεδομένης της πολυπλοκότητας του μετασχηματισμού. Η EY εμφανίζει διττό ρόλο καθώς καταλύει τον σχηματισμό του οξυγόνου απλής κατάστασης και στη συνέχεια λειτουργεί ως όξινος καταλύτης σχηματίζοντας το ιμινιακό κατιόν της **6a** μέσω του οποίου λαμβάνεται η Pyrgrolam B. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η μεθοδολογία δεν απαιτεί την χρήση προστατευτικών ομάδων λόγω της εκλεκτικής οξειδωσης με ¹O₂ του φουρανικού δακτυλίου σε σχέση με την πρωτοταγή αμινομάδα. Η οικονομία σταδίων, που προκύπτει από τις διαδοχικές αντιδράσεις σε συνδυασμό με την οικονομία ατόμων και τα φιλικά προς το περιβάλλον χαρακτηριστικά του διεγερμένου οξυγόνου, είναι σύμφωνα με τα κριτήρια της ιδανικής σύνθεσης.¹⁸

¹⁸ Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010. b) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Συνθετικές προσεγγίσεις για τα φυσικά προϊόντα Isoretronecanol και Trachelanthamidine.

Τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδινών είναι μια σημαντική κατηγορία βιολογικά ενεργών φυσικών προϊόντων. Κατά τις τελευταίες πέντε δεκαετίες έχουν γίνει πολλές μελέτες με στόχο την απομόνωση και τις στερεοειδικές συνθέσεις αυτών των αλκαλοειδών.¹⁹ Τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδινών αποτελούνται από ένα δικυκλικό σύστημα συμπυκνωμένων πενταμελών δακτυλίων με το άζωτο στην ένωση τους. Είναι ευρέως διαδεδομένα στη φύση και ιδιαίτερα στο γένος *Senecio* (Compositae) όπου εμφανίζονται ως εστέρες και ως μονοκαρβοξυλικά ή δικαρβοξυλικά οξέα.²⁰



Σχήμα 3.1: Δομή των Isoretronecanol και Trachelanthamidine.

3.1 Απομόνωση-δραστηκότητα

Τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδινών απομονώνονται από τις οικογένειες φυτών Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Apiaceae, Convolvulaceae, Celastraceae, Proteaceae, Santalaceae, Sapotaceae, Ranunculaceae, Euphorbiaceae, Orchidaceae, Scrophulariaceae και Poaceae.¹⁹ Λόγω των ποικίλων βιολογικών δράσεων τους έχουν αποτελέσει συνθετικό στόχο πολλών ερευνητικών ομάδων.²¹

3.2 Σύνθεση (±) – Isoretronecanol

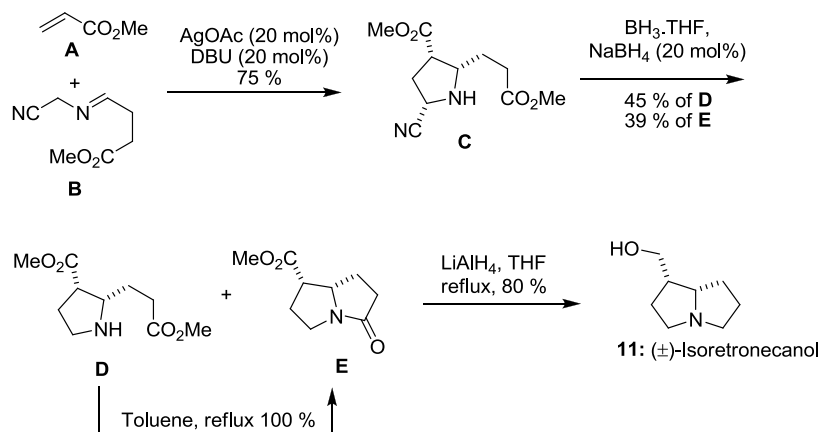
Σε μια από τις συνθέσεις κατεργασία του αλειφατικού α-αμινοιτριλίου **B** και του ακρυλικού μεθυλεστέρα **A** με AgOAc (Silver acetate) και DBU (Diazabicycloundecene) οδηγεί στην ένωση **C** η οποία κατεργάζεται με βοράνιο (BH₃) και βοροϋδρίδιο του νατρίου (NaBH₄) και προκύπτουν οι ενώσεις **D** και **E** (Σχήμα 3.2). Ακολουθεί λακταμοποίηση της **D** σε τολουόλιο δίνοντας την λακτάμη **E** σε καλή απόδοση (63% σε τρία στάδια). Τέλος αναγωγή

¹⁹ a) Hartmann, T. *Planta* **1999**, *207*, 483. b) Reimann, A.; Nurhayati, N.; Backenköhler, A.; Ober, D. *The Plant Cell* **2004**, *16*, 2772. c) Koulman, A.; Seelinger, C.; Edwards, P. J. B.; Fraser, K.; Simpson, W.; Johnson, L.; Cao, M.; Rasmussen, S.; Lane, G. A. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1927. d) Ober, D.; Kaltenecker, E. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1687.

²⁰ Pereira, E.; Alves, C. F.; Böckelmann, M.A.; Pilli, R.A. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 4, 771.

²¹ a) Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4783. b) Brambilla, M.; Davies S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 204. c) Gavhane, K. B.; Bhorkade, S. B.; Kulkarni, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 746.

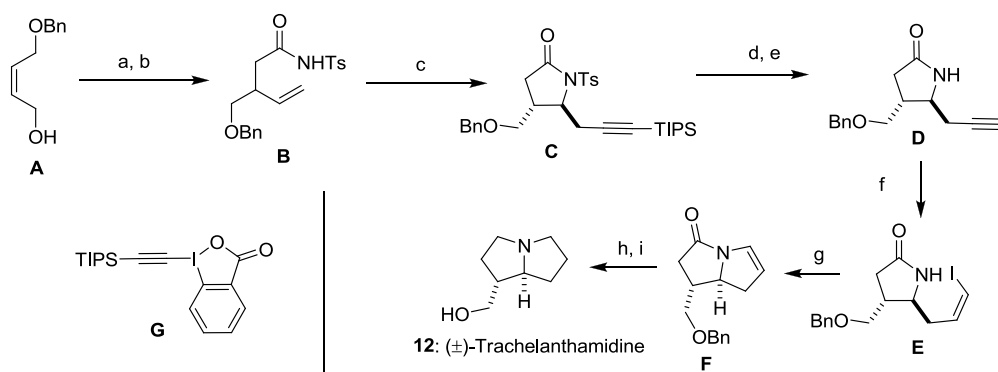
των εστερικών ομάδων και της λακτάμης με LiAlH_4 οδηγεί σε ρακεμικό μίγμα της Isoretrotronecanol σε πέντε στάδια ξεκινώντας από την **B** και με συνολική απόδοση 50%.²²



Σχήμα 3.2: Σύνθεση της (±)-Isoretrotronecanol από Jundong *et. al.*

3.3 Σύνθεση (±) – Trachelanthamidine

Σε μια από τις συνθέσεις της Trachelanthamidine (Σχήμα 3.3) το αμίδιο **B** δημιουργείται από αναδιάταξη Johnson-Claisen ακολουθούμενη από υδρόλυση και κατεργασία με ισοκυανικό τοσύλιο στην προστατευμένη διόλη **A**. Στη συνέχεια αμινοαλκυλίωση του **B** οδηγεί στο αμίδιο **C** το οποίο μετατρέπεται στο αμίδιο **D** έπειτα από αποπροστασία της τόζυλο και της σίλυλο ομάδας. Ο διαχωρισμός των δύο διαστερεοϊσομερών επιτεύχθηκε μετά την κυκλοποίηση. Έπειτα το ενδιάμεσο **D** μετατράπηκε στο **E** και στην συνέχεια έλαβε χώρα κυκλοποίηση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του δικυκλού ενδιάμεσου **F**. Τέλος, υδρογόνωση και αναγωγή με LiAlH_4 οδήγησαν στον σχηματισμό του φυσικού προϊόντος (±) – Trachelanthamidine σε 9 στάδια και 22% συνολική απόδοση.²³



a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , 100 °C to 160 °C; then KOH , MeOH , reflux, 80%; b) $p\text{-TsNCO}$, Et_3N , THF, RT, 80%; c) 5 mol % PdCl_2 , LiCl , TIPS-EBX **G**, EtOH , RT, 72 %; 83:17 d.r.; d) Li/naphthalene , THF, -78°C, 77 %; e) TBAF, THF, 0 °C to RT, 98 %; f) 1) InCl_3 , DIBALH, 2) Et_3B , 3) I_2 , THF, -50°C, 95 %; g) 40 mol% CuI , Cs_2CO_3 , N,N' -dimethylethylenediamine, toluene, 85 °C, 73 %; h) H_2 , Pd/C , MeOH , RT, quantitative; i) LiAlH_4 , THF, reflux, 94 %. TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride.

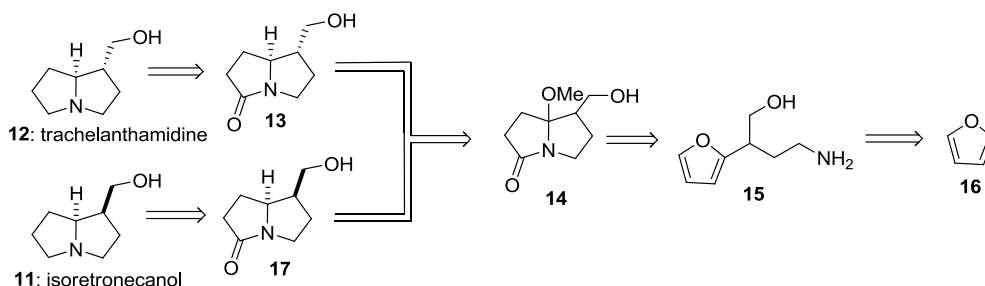
Σχήμα 3.3: Σύνθεση της (±)-Trachelanthamidine από Nicolai *et. al.*

²² Jundong, L.; Zhao, H.; Jiang, X.; Wang, X.; Hu, H.; Yu, L.; Zhang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6306.

²³ Nicolai, S.; Piemontesi, C.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680.

3.4 Εφαρμογή της μεθοδολογίας για την σύνθεση της Isoretronecanol και Trachelanthamidine.

Για τη σύνθεση των Isoretronecanol και Trachelanthamidine προτείνονται οι μετροσυνθετικές πορείες του Σχήματος 3.4.

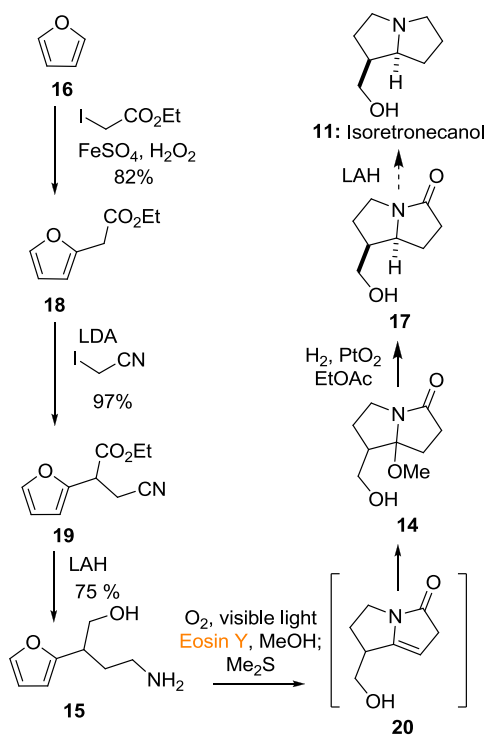


Σχήμα 3.4: Μετροσυνθετική πορεία της Isoretronecanol και της Trachelanthamidine.

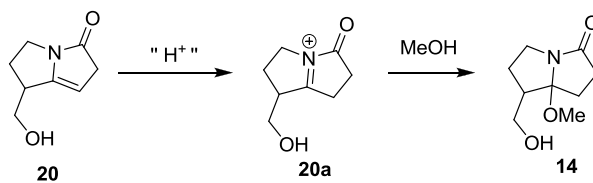
Η σύνθεση της επιθυμητής αμινόλης **15** ξεκινά από μία αντίδραση ριζών του φουρανίου με τον ιωδοξικό αιθυλεστέρα αποδίδοντας το φουράνιο **18**. Κατεργασία του εστέρα **18** με LDA έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του αντίστοιχου ενολικού ανιόντος το οποίο αλκυλιώνεται από το ιωδοακετονιτρίλιο αποδίδοντας την ένωση **19**, αναγωγή της οποίας έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση της αμινόλης **15**.

Στη συνέχεια φωτοξείδωση της αμινόλης **15** με φωτοευαίσθητοποητή Eosin Y και έπειτα αναγωγή με Me_2S έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ένωσης **20** η οποία λόγω της οξύτητας της Eosin Y πρωτονιώνεται και σχηματίζεται το ιμινιακό κατιόν **20a** το οποίο προσβάλεται από την μεθανόλη αποδίδοντας την ένωση **14** ως δύο διαστερομερή σε αναλογία περίπου 3:2.

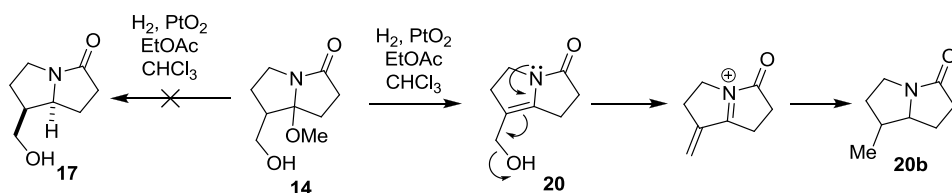
Απόπειρα υδρογόνωσης της ένωσης **14** σε ατμόσφαιρα υδρογόνου παρουσία καταλυτικής ποσότητας PtO_2 σε όξινο περιβάλλον (CHCl_3) δεν απέδωσε την επιθυμητή ένωση **17** καθώς πιθανώς έλαβε χώρα ο μετασχηματισμός του Σχήματος 3.7 με αποτέλεσμα την απομόνωση μίγματος προϊόντων **20** και **20b**.



Σχήμα 3.5: Σύνθετική πορεία για την Isoretronecanol.



Σχήμα 3.6: Σχηματισμός της μεθύξυ ένωσης **14**.



Σχήμα 3.7: Αποτέλεσμα υδρογόνωσης της ένωσης **14**.

Η συνθετική πορεία της Trachelanthamidine περιλαμβάνει τα ίδια στάδια σύνθεσης του ενδιαμέσου **14**. Η αναγωγή της ένωσης **14** με NaBH_3CN για την σύνθεση του άλλου διαστερομερούς δεν έχει ακόμα πραγματοποιηθεί.

3.5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, παρουσιάστηκε μία μεθοδολογία σύνθεσης μεθόξυ πυρρολιζιδινονών μέσω φωτοοξειδωσής αμινοφουρανίων με φωτοευαίσθητοποιητή Eosin Y, η οποία έχει διττό ρόλο. Αρχικά, είναι υπεύθυνη για τον σχηματισμό του οξυγόνου απλής κατάστασης και στη συνέχεια λειτουργεί ως όξινος καταλύτης προσφέροντας το απαραίτητο περιβάλλον για τον σχηματισμό του ιμινιακού ιόντος **20a** μέσω του οποίο οδηγούμαστε στο επιθυμητό προϊόν. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μεθοδολογία δεν απαιτεί την χρήση προστατευτικών ομάδων λόγω της εκλεκτικής οξειδωσής με $^1\text{O}_2$ του φουρανικού δακτυλίου. Η οικονομία σταδίων, που προκύπτει από τις διαδοχικές αντιδράσεις σε συνδυασμό με την οικονομία ατόμων και τα φιλικά προς το περιβάλλον χαρακτηριστικά του διεγερμένου οξυγόνου, είναι σύμφωνα με τα κριτήρια της ιδανικής σύνθεσης.¹⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

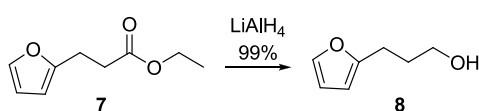
Πειραματικό Μέρος

4.1 Γενικές Τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών Et₂O και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Η ξήρανση του CH₂Cl₂ έγινε με κολώνα SiO₂ και αποθηκεύτηκε σε δοχείο με molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Τα πειράματα ακτινοβολήσης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimas Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν 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 περιείχε H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O) (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, η οποία πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης SiO₂ (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0.040–0.063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλουσης.

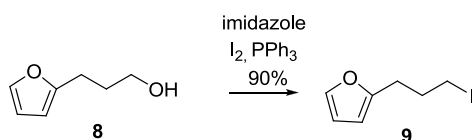
Τα φάσματα NMR ελήφθησαν στο όργανο Bruker MSL-300 (¹H, ¹³C), το οποίο βαθμονομήθηκε με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p=pentet, m = multiplet, br = broad

4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2



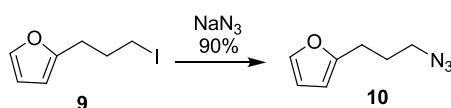
Σε αιώρημα LiAlH₄ (18.4 mmol, 0.7 g) σε ξηρό THF (25 mL) στους 0 °C προστίθεται στάγδην διάλυμα του εστέρα **7** (17.8 mmol, 3 g) σε THF (1 mL). Το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για είκοσι λεπτά. Έπειτα το αιώρημα ψύχεται με παγόλουτρο και προστίθεται διχλωρομεθάνιο (DCM, 2 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού νατρίου καλίου (0.5 mL) στάγδην. Αναδεύεται μέχρι να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια η υδατική φάση εκχυλίζεται με DCM (2 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις ενώνονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό κενό. Δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός. Απόδοση 99%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49 (brs, 1H), 1.87 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.5, 140.8, 110.0, 104.9, 61.7, 30.8, 24.2 ppm.



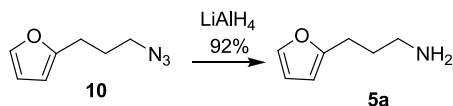
Σε διάλυμα αλκοόλης **8** (6.6 mmol, 830 mg) σε DCM (15 mL) στους 0 °C προστίθεται ιμιδαζόλιο (9.9 mmol, 670 mg). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για δύο λεπτά. Στη συνέχεια στο διάλυμα προστέθηκε I₂ (8.6 mmol, 2.2 g). Τέλος προστέθηκε PPh₃ (8.6 mmol, 2.25 g) και το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθεται DCM (20 mL) και κορεσμένο διάλυμα Na₂S₂O₃. Το διάλυμα αναδεύεται ώσπου να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια η οργανική φάση εκχυλίζεται με H₂O (2 x 20 mL), με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Το διάλυμα συμπυκνώνεται με προσοχή λόγω της μεγάλης πτητικότητας του ιωδιδίου και ακολουθεί χρωματογραφικός καθαρισμός (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας 100%). Απόδοση 90%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 141.2, 110.2, 105.8, 31.7, 28.6, 5.8 ppm.



Σε ξηρό διμέθυλοφορμαμίδιο (DMF) προστίθεται NaN₃ (25.4 mmol, 1.7 g) σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθεται το ιωδίδιο **9** (8.5 mmol, 2 g) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες. Έπειτα προστίθεται DCM (40 mL) και πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με H₂O (5 x 20 mL), με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνεται το αζίδιο **10** το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Απόδοση 90%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.4, 141.2, 110.1, 105.5, 50.6, 27.4, 25.0 ppm.

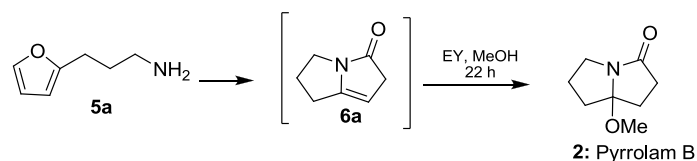


Σε αιώρημα του LiAlH₄ (13.2 mmol, 0.5 g) σε ξηρό τετραϋδροφουράνιο (THF, 40 mL) προστίθεται σταγόνην στους 0 °C διάλυμα του αζιδίου **10** (13.3 mmol, 2.2 g) διαλυμένο σε ξηρό THF (10 mL). Παρατηρείται βίαιη έκλυση αερίου αζώτου. Στη συνέχεια το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα από 10 λεπτά προστίθεται DCM (40 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού νατρίου καλίου. Εφαρμόζεται ανάδευση έως το διάλυμα να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια η υδατική φάση εκχυλίζεται με DCM (5 x 20

mL) και η οργανική φάση εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνεται η αμίνη. Η αμίνη **5a** υποβλήθηκε σε χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, DCM:MeOH:Et₃N(aq) 10:1:0.1). Απόδοση 92%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.17 (brs, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.8, 140.8, 110.0, 104.8, 41.6, 32.0, 25.3 ppm.

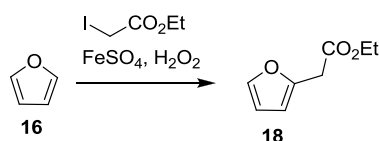
Φωτοξείδωση του αλκυλοφουρανίου **5a**



Το αλκυλοφουράνιο **5a** (0.3 mmol, 37.5 mg) διαλύθηκε σε μεθανόλη (MeOH, 6 mL, 0.05 M) που περιείχε καταλυτική ποσότητα Eosin Y (3 mol %). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimas Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη Me₂S. Το διάλυμα αφέθηκε υπό ανάδευση επί 22 ώρες και μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστέθηκαν 4μL NH₃(aq) και ακολούθησε συμπύκνωση. Το προϊόν **7** καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με NH₃, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 2:1). Απόδοση 45%.

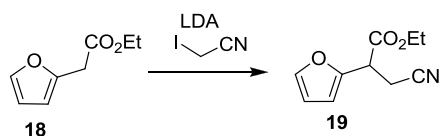
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.54 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0, 101.5, 49.5, 40.9, 37.3, 34.5, 28.0, 25.2 ppm.

4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3



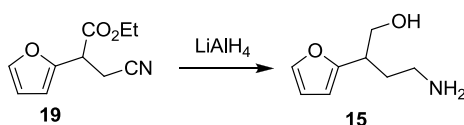
Σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO, 70 mL) προστίθεται FeSO₄ (3.2 mmol, 0.9 g) και το μίγμα αναδεύεται για πέντε λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται ιωδοξικός αιθυλεστέρας (12.7 mmol, 1.5 mL), το φουράνιο **16** (190.5 mmol, 14 mL) και τέλος το H₂O_{2(aq)} 30% (3.8 mmol, 3 mL) στάγδην και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για μία ώρα. Έπειτα προστίθεται FeSO₄ (1.8 mmol, 0.5 g) και H₂O_{2(aq)} 30% (3.8 mmol, 3 mL). Μετά το πέρας είκοσι λεπτών προστίθεται FeSO₄ (1.4 mmol, 0.4 g) και H₂O_{2(aq)} 30% (3.8 mmol, 2 mL). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται DCM (20 mL) και H₂O. Στη συνέχεια η υδατική φάση εκχυλίζεται με DCM (20 mL) και οι οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με H₂O (3 x 20 mL) Τέλος ακολουθεί ξήρανση με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 50:1) απομονώθηκε ο εστέρας **18**. Απόδοση 82%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J_1 = 3.1$, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.4, 147.7, 142.0, 110.4, 107.9, 61.1, 34.1, 14.1 ppm.



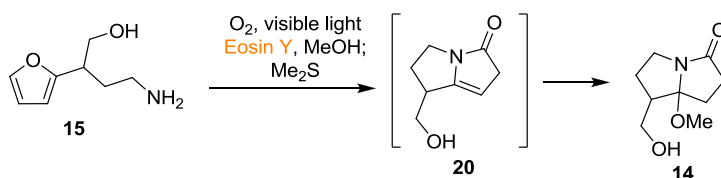
Σε ξηρό THF (12 mL) προστίθεται $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (6 mmol, 0.85 mL) και το διάλυμα ψύχεται με παγόλυτρο. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην $n\text{-BuLi}$ (6 mmol, 3.8 mL διαλύματος 1.6 M σε εξάνιο) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση στους 0°C για 20 λεπτά. Έπειτα στους -78°C προστίθεται στάγδην ο εστέρας **18** (6 mmol, 940 mg) διαλυμένος σε ξηρό THF (12 mL) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 20 λεπτά. Τέλος, στους -78°C προστίθεται ICH_2CN (3 mmol, 220 μL) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία επί 90 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (10 mL) και αιθέρας (10 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται ξανά με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται και τέλος ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc =30:1). Απόδοση 97%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 1H), 6.35 (d, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 148.1, 142.8, 117.2, 110.6, 108.4, 62.1, 41.5, 19.2, 13.9 ppm.



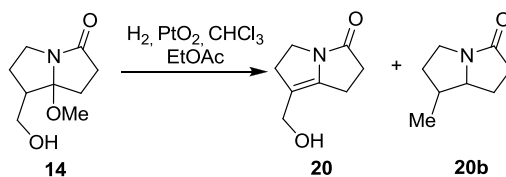
Σε αιώρημα LiAlH_4 (14 mmol, 530 mg) σε ξηρό THF (30 mL) στους 0°C προστίθεται στάγδην διάλυμα του εστέρα **19** (2.8 mmol, 540 mg) σε THF (1 mL). Το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται επί 4 ώρες. Έπειτα το αιώρημα ψύχεται με παγόλυτρο και προστίθεται DCM (20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού νατρίου καλίου (0.5 mL) στάγδην. Αναδεύεται μέχρι να γίνει διαυγές. Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (silica gel εξουδετερωμένη με NH_3 , DCM: MeOH = 100:1 \rightarrow 40:1). Απόδοση 75%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.38 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 155.9, 141.0, 109.7, 105.5, 64.1, 39.9, 39.1, 33.3 ppm.



Η αμινόλη **15** (0.6 mmol, 93 mg) διαλύθηκε σε MeOH (20 mL, 30 mM) που περιείχε καταλυτική ποσότητα Eosin Y (3 mol %). Το διάλυμα ψύχθηκε σε παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimas Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (1.5 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη Me₂S. Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση επί 22 ώρες και έπειτα από την ολοκλήρωσή της συμπυκνώθηκε και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με NH₃, πετρελαϊκός αιθέρας : EtOAc = 1:2). Απόδοση 40%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78-3.65 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 3H), 2.27-2.10 (m, 7H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.1, 174.8, 103.2, 101.8, 62.9, 60.2, 50.9, 49.0, 48.9, 47.0, 40.2, 40.1, 34.2, 33.8, 29.0, 27.4, 26.8, 23.3 ppm.



Σε διάλυμα της ένωσης **14** (13 mg, 0.07 mmol) σε ξηρό EtOAc (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε PtO₂ (20 mol%, 3.2 mg) και CHCl₃ (11.2 μL, 0.14 mmol). Το μίγμα υφίσταται απαέρωση στους -78 °C και στην συνέχεια εφαρμόστηκε ατμόσφαιρα H₂ με χρήση μπαλονιού για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα φιλτραρίστηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό.

4.4 Παράρτημα φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR

