ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Σύνθεση της Pandanusine A και Pandalizine C και μελέτες σύνθεσης της Pandanusine B με βάση την χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου

Δασκαλάκης Κωνσταντίνος

Υπεύθυνος Καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2019

UNIVERSITY OF CRETE

ISOLATION AND SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Master Thesis

Synthesis of Pandanusine A and Pandalizine C and synthetic studies towards Pandanusine B based on singlet oxygen chemistry

Daskalakis Konstantinos

Thesis Supervisor: Georgios Vassilikogiannakis

HERAKLION 2019

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

Καθηγητής (επιβλέπων), Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Στρατάκης Εμμανουήλ

Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σμόνου Ιουλία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποδομή αλλά και τις επιστημονικές βάσεις που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών και μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον υπεύθυνο Καθηγητή μου Δρ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη που με εμπιστεύτηκε, αρχικά ως προπτυχιακό φοιτητή και έπειτα ως μεταπτυχιακό και μου έδωσε την δυνατότητα να εργαστώ πάνω σε σύγχρονα θέματα Οργανικής Χημείας.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου που δέχτηκαν να αξιολογήσουν το παρόν δίπλωμα ειδίκευσης, Δρ. Μανώλη Στρατάκη και Δρ. Ιουλία Σμόνου.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο ο οποίος με καθοδήγησε καθ'όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού μου σε όλα τα πρακτικά και θεωρητικά ζητήματα που προέκυπταν. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στον Μανώλη Σοφιαδή που πάντα μου προσέφερε πρόθυμα τις γνώσεις και τις ανεκτίμητες συμβουλές του σε εργαστηριακά θέματα.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τη Δρ. Tamsyn Montagnon, τον Δρ. Μύρωνα Τριανταφυλλάκη, τον Δρ. Γιώργο Ιωάννου, την Πόπη Σφακιανάκη, τον Βασίλη Τσοπανάκη και τον Γιάννη Σαρρή για τη βοήθεια τους και τη συνεργασία μας αυτά τα χρόνια. Ένα ευχαριστώ και στα υπόλοιπα μέλη του τομέα Οργανικής Χημείας.

Αφήνω το τελευταίο ευχαριστώ στους φίλους μου και στην οικογένεια μου, χωρίς τους οποίους οι σπουδές μου θα ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθούν.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Κωνσταντίνος Ν. Δασκαλάκης - Μεταπτυχιακός Φοιτητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: Τμήμα Χημείας **E-mail:** kondaskala@windowslive.com

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βασιλικά Βουτών 71003,

Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 26 Οκτωβρίου 1995

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Χανιά, Ελλάδα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

02/2017 - σήμερα: Μεταπτυχιακός φοιτητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης. Μεταπτυχιακό πρόγραμμα με τίτλο "Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα" υπό την επίβλεψη του Καθ. Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη.

02/2018 – 05/2018: Πρακτική άσκηση σε εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης στην εταιρεία Randox Laboratories, Crumlin, Northern Ireland, στα πλαίσια του προγράμματος Erasmus+.

09/2013 - 02/2017: Πτυχίο Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Ελλάδα). Βαθμός 8.77/10. Αποφοίτηση σε 3.5 χρόνια.

09/2016 - 01/2017: Εκπόνηση διπλωματικής εργασίας στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Καθ. Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη με τίτλο "Στερεοεκλεκτική σύνθεση 3-υδροξυ-2,3-διυδρο-1Η-πυρρολιζιν-5(7αΗ)-ονών βασισμένη στο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης και στην οργανοκατάλυση".

07/2016 - 09/2016: Πρακτική άσκηση στο Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Βιοχημικό εργαστήριο.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

02/2017 - 12/2017: Βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Γενικής Χημείας.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Γ2

Γερμανικά: Β2

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Daskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1146-1149. "Assymetric and Site-Selective [3 + 2]-Annulations for the Synthesis of High-Value Bicyclic Lactams".

2. Kalaitzakis, D; Daskalakis, K.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *in preparation* "Synthesis of Pandanusine A and Pandalizine C and structural revision of Pandanusine B".

CURRICULUM VITAE

Konstantinos N. Daskalakis – Graduate student, University of Crete

ADDRESS: Department of Chemistry

University of Crete

Vasilika Vouton 71003,

Heraklion, Crete, Greece

E-mail: kondaskala@windowslive.com

DATE OF BIRTH: October 26th, 1995

PLACE OF BIRTH: Chania, Greece

EDUCATION

02/2017 - today: Graduate student, Department of Chemistry, University of Crete in the graduate program titled: "Isolation and Synthesis of Natural Products with Biological Activity" supervision by Prof. Georgios Vassilikogiannakis.

02/2018 – 05/2018: Organic Synthesis placement at Randox Laboratories, Crumlin, Northern Ireland, funded by the Erasmus+ program.

09/2013 - 02/2017: B.Sc. in Chemistry, University of Crete (Greece). Grade 8.77/10.

09/2016 -01/2017: Undergraduate Research Thesis at the Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor Georgios Vassilikogiannakis titled: *"Stereoeclectic synthesis of 3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5(7aH)-ones based on singlet oxygen and organocatalysis"*.

07/2016 - 09/2016: Placement at the Biochemistry laboratory of the General Hospital of Rethymnon. .

TEACHING EXPERIENCE

02/2017 - 12/2017: Teaching assistant at the undergraduate General Chemistry laboratories.

FOREIGN LANGUAGES

English: C2

German: B2

PUBLICATIONS

1. Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Daskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1146-1149. "Assymetric and Site-Selective [3 + 2]-Annulations for the Synthesis of High-Value Bicyclic Lactams"

2. Kalaitzakis, D; Daskalakis, K.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *in preparation* "Synthesis of Pandanusine A and Pandalizine C and structural revision of Pandanusine B".

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πρώτο, εισαγωγικό, κεφάλαιο παρουσιάζονται αρχικά οι δομές των φυσικών προϊόντων που έχουν απομονωθεί από το φυτό *Pandanus amaryllifolius* και εξετάζονται συνοπτικά μεθοδολογίες σύνθεσης τους. Σπουδαίο ρόλο σε πολλές από αυτές παίζει η χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου.

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται η σύνθεση των φυσικών προϊόντων pandalizine C και pandanusine A. Στάδιο κλειδί των συνθετικών πορειών αποτελεί η φωτοξείδωση κατάλληλα υποκατεστημένων φουρυλοαμινών. Αρχικά παρουσιάζονται προηγούμενες μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας και έπειτα η εφαρμογή των μεθόδων αυτών για τη σύνθεση των επιθυμητών φυσικών προϊόντων.

Στο τρίτο μέρος περιγράφονται οι προσπάθειες για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος pandanusine B. Προτείνεται μία νέα δομή για το φυσικό αυτό προϊόν και στη συνέχεια περιγράφονται οι πορείες που ακολουθήθηκαν με σκοπό τη σύνθεση του. Μελέτες πραγματοποιήθηκαν επίσης και για τη σύνθεση της προτεινόμενης από τη βιβλιογραφία δομής της pandanusine B.

Λέξεις κλειδιά: Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο, φωτοξείδωση φουρανίων, ινδολιζιδίνες, γ-υδροξυ α,β-ακόρεστες γ-λακτάμες, *Pandanus amaryllifolius*

ABSTRACT

In the first, introductory, chapter the structures of natural products from the *Pandanus amaryllifolius* plant are presented, followed by methods for their synthesis. Singlet oxygen chemistry is of big importance in many of those syntheses.

In the second chapter the synthesis of pandalizine C and pandanusine A natural products is presented. Photooxygenation of substituted furylamines is the key step of the synthetic routes. At first, previous studies of our research group are discussed, followed by their application towards the synthesis of the desired natural products.

In the third chapter, studies towards the sysnthesis of pandanusine B are discussed. A new structure is proposed for the natural product and synthetic studies for its synthesis are described. Studies towards the synthesis of the initially proposed structure of pandanusine B are also included.

Key words: Singlet oxygen, furan photooxidation, indolizidines, γ-hydroxy α,β-unsaturated γ-lactams, *Pandanus amaryllifolius*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ IV

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣΗΜΕΙΩΜΑ V

ΠΕΡΙΛΗΨΗ IX

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 (ΕΙΣΑΓΩΓΗ): Φυσικά προϊόντα από το *Pandanus amaryllifolius* και μεθοδολογίες σύνθεσης τους

1.1 Το φυτό *Pandanus amaryllifolius* 1

1.2 Σύνθεση φυσικών προϊόντων του *Pandanus amaryllifolius*

1.2.1 Προτεινόμενοι βιοσυνθετικοί μετασχηματισμοί 2

1.2.2 Βιομιμητική σύνθεση των pandamarilactonine A και B 3

1.3 Σύνθεση φυσικών προϊόντων του *Pandanus amaryllifolius*: Συνθετικοί μετασχηματισμοί βασισμένοι στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου

1.3.1 Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο 4

1.3.2 Σύνθεση της pandamarilactone-1 6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων pandalizine C και pandanusine A

2.1 Απομόνωση των pandalizine C και pandanusine A 8

2.2 Μελέτες για τη σύνθεση της pandalizine C

2.2.1 Προηγούμενες μελέτες: Χρήση του methylene blue και ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη σύνθεση σκελετών ινδολιζιδινών 9

2.2.2 Σύνθεση της pandalizine C: Αποτελέσματα και συζήτηση 11

2.3 Σύνθεση της pandanusine A: Αποτελέσματα και συζήτηση 14

2.4 Συμπεράσματα 16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B

3.1 Απομόνωση και δομή του φυσικού προϊόντος pandanusine B:

Πρώτη και δεύτερη προτεινόμενη δομή 17

3.2 Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B: Προσέγγιση μέσω αλκυλίωσης της pandanusine A 17

3.3 Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B: Προσέγγιση μέσω αντίδρασης υδροαμίνωσης 19

3.4 Μελέτες σύνθεσης της πρώτης προτεινόμενης δομής 20

3.5 Συμπεράσματα 22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Πειραματικό Μέρος

4.1 Γενικές Τεχνικές 23

4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2 23

4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3 28

4.4 Παράρτημα φασμάτων ^{1}H, ^{13}C NMR και NOE 35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 (ΕΙΣΑΓΩΓΗ)

Φυσικά προϊόντα από το Pandanus amaryllifolius και μεθοδολογίες σύνθεσης τους

1.1 Το φυτό *Pandanus amaryllifolius*

Το φυτό *Pandanus amaryllifolius* καλλιεργείται στη Νοτιοανατολική Ασία και στην Ινδία, σε περιοχές με τροπικό και υποτροπικό κλίμα. Αναπτύσσεται καλύτερα σε έδαφος πλούσιο σε οργανική ύλη, υπό μερική σκιά και σε συνθήκες υψηλής υγρασίας. Ένα φυτό αυτού του είδους έχει αναπτυχθεί κατά ένα μέτρο στον πρώτο χρόνο και αποδίδει περίπου 60 φύλλα, βάρους 10 γραμμαρίων το καθένα, ενώ το τελικό του ύψος δεν ξεπερνά τα 2,5 – 3 μέτρα. Η προέλευση του φυτού εντοπίζεται στα νησιά Μολούκες της Ινδονησίας.[1]

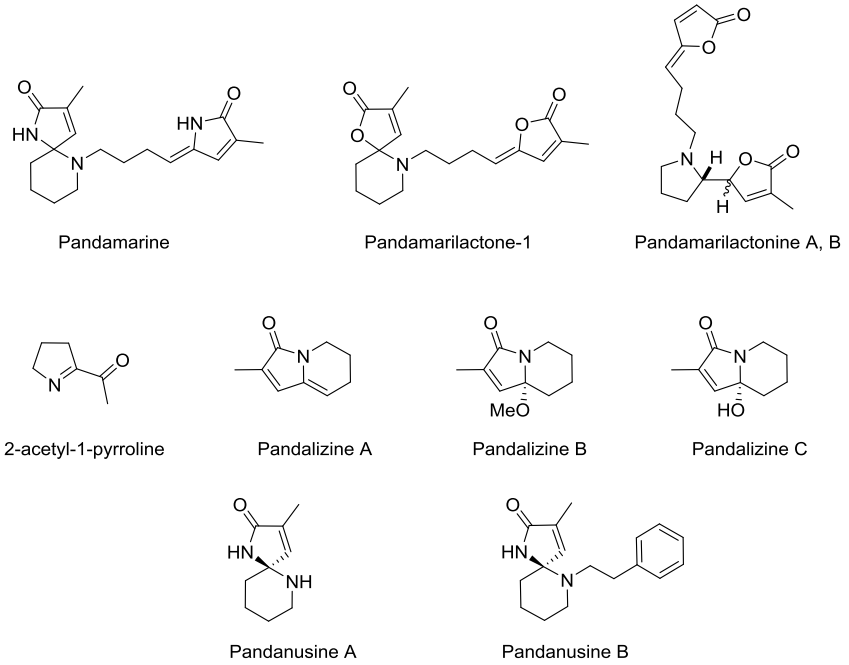
Είναι το μοναδικό είδος της οικογένειας Pandanaceae του οποίου τα φύλλα είναι αρωματικά και μάλιστα είναι το φυτό με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα στην ένωση 2-ακετυλο-1-πυρρολίνη. Η ένωση αυτή δίνει το χαρακτηριστικό άρωμα σε ποικιλίες ρυζιού όπως το Basmati της Ινδίας, το Jasmin της Ταϊλάνδης και το Kaorimai της Ιαπωνίας. Για το λόγο αυτό, τα φύλλα του *Pandanus amaryllifolius* χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην ασιατική κουζίνα ως ενισχυτικό γεύσης στην αρτοποιία και ζαχαροπλαστική και κυρίως για την αρωματοποίηση κατώτερης ποιότητας ρυζιών. Ο χυμός από τα φύλλα χρησιμοποιείται επιπλέον για να δώσει το πράσινο χρώμα της χλωροφύλλης σε αφεψήματα και ποτά.[2]

Λόγω του οικονομικού ενδιαφέροντος για το φυτό αυτό, έχει πραγματοποιηθεί μια πληθώρα ερευνητικών μελετών για την φαρμακευτική δράση εκχυλισμάτων του, καθώς και την απομόνωση και σύνθεση των φυσικών προϊόντων – μεταβολητών του. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι εκχυλίσματα του φυτού παρουσιάζουν, μεταξύ άλλων, αντιοξειδωτικές,[3] αντιδιαβητικές,[4] κυταροτοξικές[5] και αντιϊκές[6] ιδιότητες. Αναφορικά με τα φυσικά προϊόντα, οι περισσότερες ενώσεις που έχουν απομονωθεί είναι αλκαλοειδή μεταξύ των οποίων οι pandamarine,[7] pandamarilactone-1, pandamarilactonine A και B,[8] pandalizine

---

[1] Stone, B. *Econ. Bot.* **1978**, *32*, 285.
[2] Wakte, K. V.; Nadaf, A. B.; Thengane R. J.; Jawali N. *Genet. Resour. Crop. Evol.* **2009**, *56*, 735.
[3] Jong, T.; Chau S. W. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2145.
[4] Sasidharan, S.; Sumathi, V.; Jegathambigai, N. R.; Latha, L. Y. *Nat. Prod. Res.* **2011**, *25*, 1982.
[5] Chong, H. Z.; Yeap, S. K.; Rahmat, A.; Akim, A. M.; Alitheen, N. B.; Othman, F.; Gwendoline-Ee, C. *BMC Complementary Altern. Med.* **2012**, *12*, 134.
[6] Ooi, L.; Sun, S.; Ooi, V. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 1440.
[7] Byrne, L. T.; Guevara, B. Q.; Patalinghug, W. C.; Recio, B. V.; Ualat, C. R.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1903.

A και B,[9] pandalizine C, pandanusine A και pandanusine B.[10] Οι παραπάνω ενώσεις είναι όλες ετεροκυκλικές και διαθέτουν είτε αζασπιροκυκλικό σκελετό είτε σκελετό ινδολιζιδίνης είτε είναι παράγωγα της πυρρολιδίνης (Σχήμα 1.1).



Σχήμα 1.1: Αλκαλοειδή από το φυτό *Pandanus Amaryllifolius.*

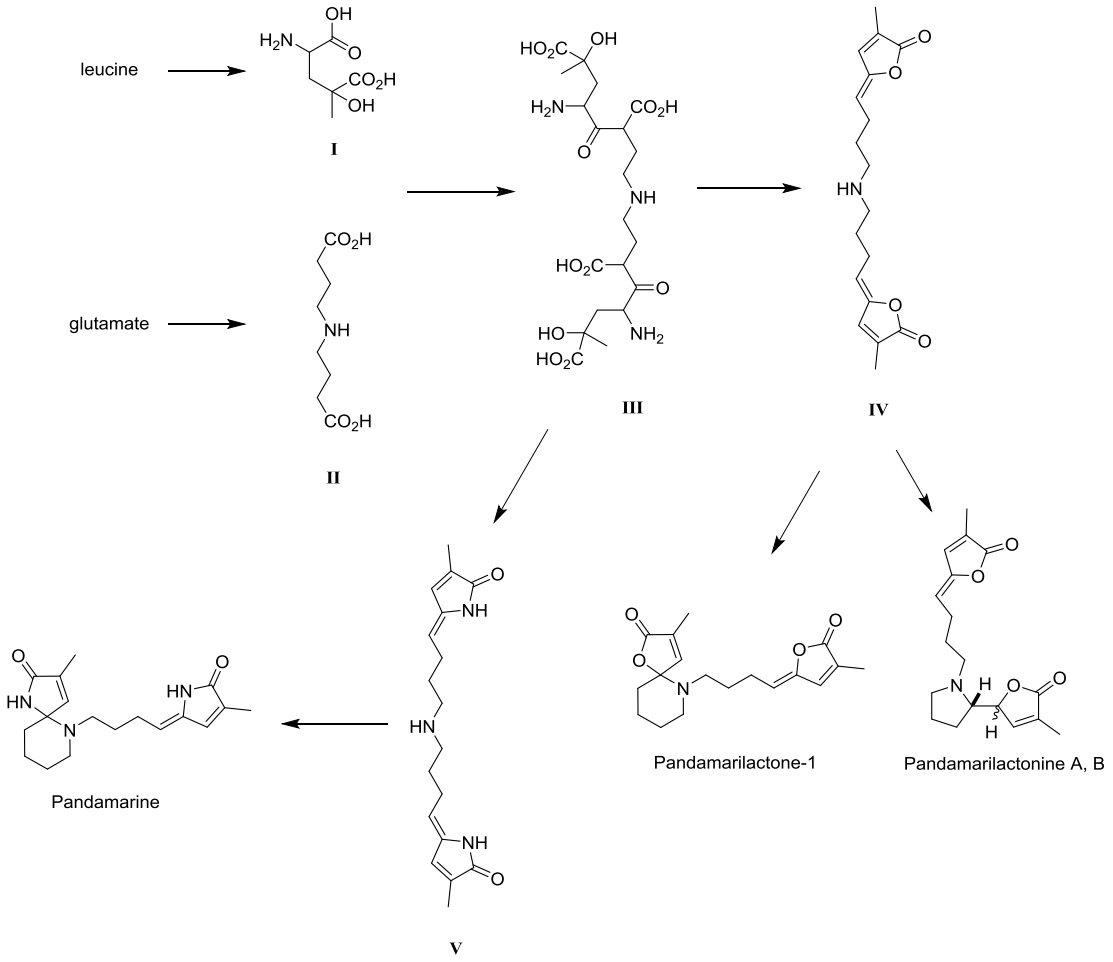
1.2 Σύνθεση φυσικών προϊόντων του *Pandanus amaryllifolius*

1.2.1 Προτεινόμενοι βιοσυνθετικοί μετασχηματισμοί

Για την βιοσύνθεση των pandamarilactone-1, pandamarilactonine A και B και pandamarine έχει προταθεί ένα κοινό βιοσυνθετικό σχήμα (Σχήμα 1.2).[11] Με συμπύκνωση δύο μορίων 4-υδροξυ-4-μεθυλογλουταμινικού οξέος, **I**, ένωση η οποία παράγεται από τη λευκίνη και απαντάται στα φυτά του γένους Pandanus, [12] και ενός συμμετρικού δικαρβοξυλικού οξέος, **II**, το οποίο μπορεί να παραχθεί από το γλουταμινικό οξύ, σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο τύπου **III**, το οποίο διαθέτει κατάλληλο δομικό σκελετό. Έπειτα από διαδοχικές αντιδράσεις αποκαρβοξυλίωσης, κυκλοποίησης, αναγωγής και αφυδάτωσης παράγονται οι συμμετρικές ενώσεις **IV** και **V**. Από τις τελευταίες μέσω αντιδράσεων ενδομοριακής κυκλοποίησης είναι δυνατόν να προκύψουν τα τελικά φυσικά προϊόντα.

---

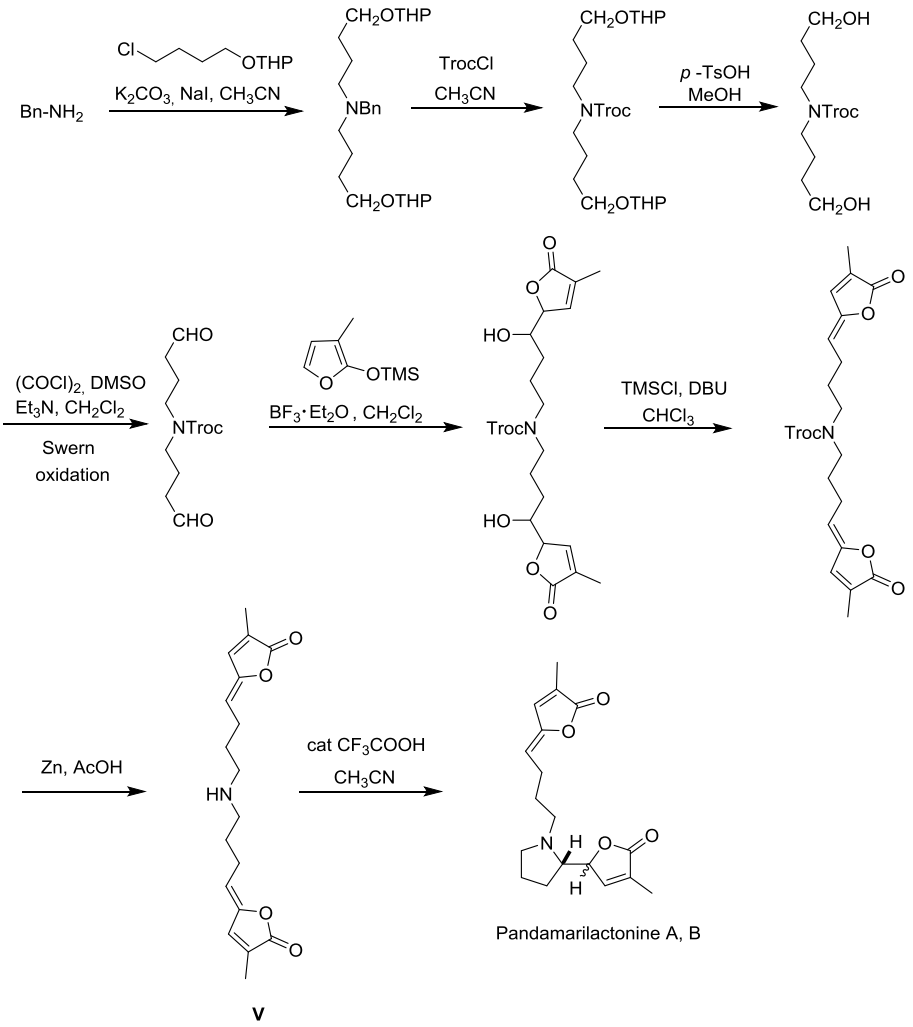
[8] Nonato, M. G.; Garson, M. J.; Truscott, R. J. W.; Carver, J. A. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1159.
[9] Tsai, Y.; Yu, M.; El-Shazly, M.; Beerhues, L.; Cheng, Y.; Chen, Y.; Hwang, T.; Chen, H.; Chung, Y.; Hou, M.; Wu, Y.; Chang, F. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2346.
[10] Cheng, Y.; Hu, H.; Tsai, Y.; Chen, S.; El-Shazly, M.; Nonato, M. G.; Wu, Y.; Chang, F. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3423.
[11] Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kuwajima, T.; Kitajima, M.; Seki, H.; Aimi, N.; Nonato, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8635.
[12] Bell, E. A.; Meier, L. K.; Sorenson, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2213.



Σχήμα 1.2: Προτεινόμενοι μετασχηματισμοί βιοσύνθεσης των pandamarine, pandamarilactone-1 και pandamarilactonine A και B.[11]

1.2.2 Βιομιμητική σύνθεση των pandamarilactonine A και B

Η ολική σύνθεση των pandamarilactonine A και B επιτεύχθηκε για πρώτη φορά από τις ομάδες των Takayama και Nonato.[11] Με διπλή αλκυλίωση της αρχικής ένωσης, της βενζυλαμίνης, και κατάλληλης παραγοντοποίησης των πλευρικών ομάδων επιτεύχθηκε η σύνθεση της ένωσης **V**, η οποία αποτελεί και το ενδιάμεσο της προτεινόμενης βιοσυνθετικής πορείας. Η ενδομοριακή κυκλοποίηση της **V** με καταλυτική χρήση τριφθοροξικού οξέος προς σχηματισμό του τελικού προϊόντος, σε συνολική απόδοση 18%, αποτελεί και την αντίδραση κλειδί του μετασχηματισμού (Σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3: Σύνθεση των pandamarilactonine A και B από τους Takayama και Nonato.

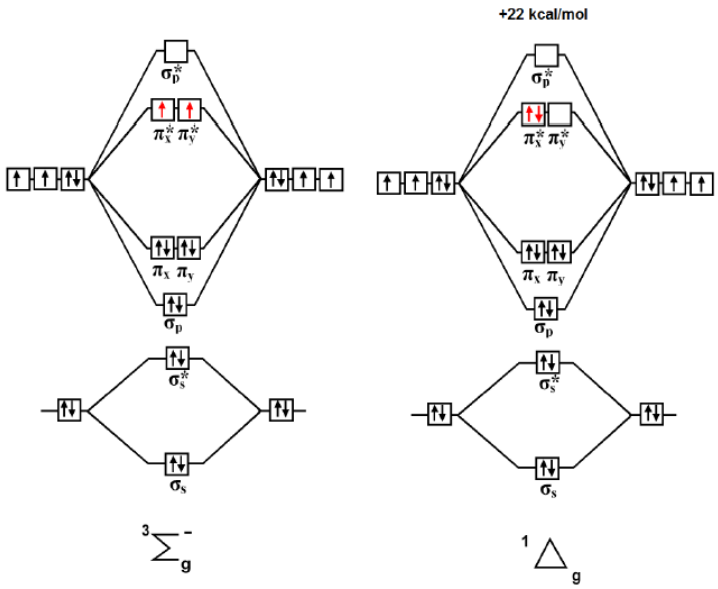
1.3 Σύνθεση φυσικών προϊόντων του *Pandanus amaryllifolius*: Συνθετικοί μετασχηματισμοί βασισμένοι στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου

1.3.1 Διεγερμένο μοριακό οξυγόνο

Το οξυγόνο, το σημαντικότερο ίσως στοιχείο για τη διατήρηση της ζωής, βρίσκεται στον ατμοσφαιρικό αέρα στην διατομική του μορφή η οποία με φυσικοχημικούς όρους ονομάζεται και μοριακό οξυγόνο τριπλής κατάστασης ($^3O_2$). Το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1O_2$) αποτελεί την πρώτη διεγερμένη του κατάσταση και περιγράφηκε με όρους μοριακών τροχιακών για πρώτη φορά το 1928 από τον Mulliken,[13] ενώ η πρώτη πειραματική απόδειξη της ύπαρξής του ήρθε αρκετές δεκαετίες αργότερα από τους Foote και Wexler.[14,15]

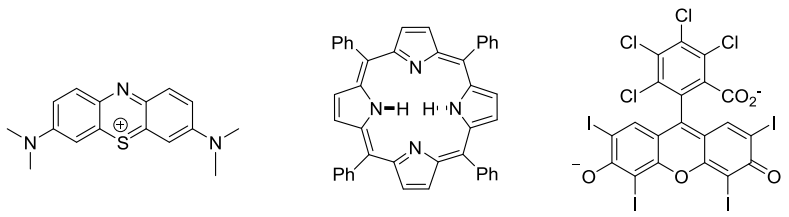
[13] Mulliken, R. S. *Nature (London)* **1928**, *122*, 505.
[14] Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879.
[15] Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880.

Από άποψη ηλεκτρονιακής διαμόρφωσης, το $^3O_2$ έχει τα 2 ηλεκτρόνια σθένους του στα εκφυλισμένα π^*_x και π^*_y αντιδεσμικά μοριακά τροχιακά (HOMO μοριακά τροχιακά), έχοντας ολικό σπιν S = 1 και πολλαπλότητα spin 2S + 1 = 3, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από τον φασματοσκοπικό όρο $^3\Sigma_g^-$. Το $^1O_2$ έχει τα 2 ηλεκτρόνια σθένους τοποθετημένα σε ζεύγος στο π^*_x μοριακό τροχιακό, έχοντας ολικό σπιν S=0 και πολλαπλότητα spin 1, κατάσταση που συμβολίζεται με τον όρο $^1\Delta_g$ (Σχήμα 1.4). Η κατάσταση αυτή είναι ενεργειακά υψηλότερη κατά 22 kcal/mol.



Σχήμα 1.4: Διάγραμμα μοριακών τροχιακών των $^3O_2$ (αριστερά) και $^1O_2$ (δεξιά).

Για να διεγερθεί, ωστόσο, το $^3O_2$ σε $^1O_2$ απαιτείται η ύπαρξη ενός φωτοευαισθητοποιητή, ο οποίος απορροφώντας ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος θα διεγερθεί ο ίδιος και θα οδηγηθούμε στη πρώτη ηλεκτρονιακά διεγερμένη του κατάσταση με απλή πολλαπλότητα (S_1) και μέσω διασυστηματικής διασταύρωσης (Intersystem Crossing, ISC) θα μετατραπεί στη ηλεκτρονιακά διεγερμένη κατάσταση τριπλής πολλαπλότητας (T_1) μέσω της οποίας θα λάβει χώρα μεταφορά ενέργειας προς το $^3O_2$ το οποίο θα μετατραπεί σε οξυγόνο απλής κατάστασης, $^1O_2$. Ο φωτοευαισθητοποιητής μπορεί να είναι ένα μόριο με εκτενές συζυγιακό σύστημα διπλών – απλών δεσμών, όπως οι ταννίνες, οι χλωροφύλλες, οι πορφυρίνες, με χαρακτηριστικότερη την τετραφαινυλοπορφυρίνη (TPP) και άλλες οργανικές ενώσεις όπως το methylene blue και το rose Bengal (Σχήμα 1.5).



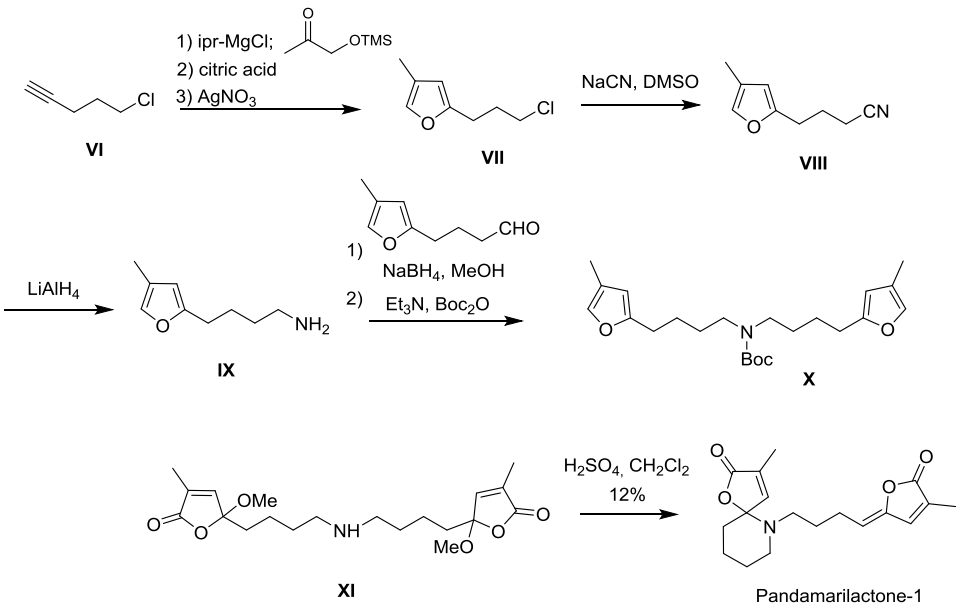
Σχήμα 1.5: Χαρακτηριστικοί φωτοευαισθητοποιητές.

Από πλευράς δραστικότητας το $^1O_2$ δρα σαν ένα πολύ ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο, διότι φέρει ένα κενό HOMO τροχιακό. Συνήθως συμμετέχει σε αντιδράσεις [2 + 2] κυκλοπροσθήκης με πλούσιους ηλεκτρονιακά διπλούς δεσμούς και σε αντιδράσεις [4 + 2] κυκλοπροσθήκης με 1,3-διένια. Ένας άλλος παράγοντας που πολλαπλασιάζει την αξία του $^1O_2$ ως συνθετικό εργαλείο είναι η φιλικότητα του προς το περιβάλλον και η οικονομία ατόμων, καθώς, σε αντίθεση με τα περισσότερα ευρέως χρησιμοποιούμενα οξειδωτικά μέσα, δεν αφήνει κατάλοιπα.[16]

1.3.2 Σύνθεση της pandamarilactone-1

Η ολική σύνθεση της pandamarilactone-1 πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Robertson στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης.[17] Ξεκινώντας από το αλκύνιο **VI** (Σχήμα 1.6), παράγεται, έπειτα από μια σειρά μετασχηματισμών που περιλαμβάνει προσθήκη στην καρβονυλική ένωση τριμεθυλοσιλυλο ακετάλη και ενδομοριακή κυκλοποίηση, το φουράνιο **VII**. Υποκατάσταση του χλωρίου με κυανομάδα ακολουθούμενη από αναγωγή του νιτριλίου οδηγεί στην αμίνη **IX**, η οποία μέσω μιας αντίδρασης αναγωγικής αμίνωσης και προστασίας οδηγεί στο συμμετρικό διφουράνιο **X**. Στάδιο κλειδί της συνθετικής πορείας αποτελεί η αντίδραση του φουρανίου αυτού με φωτοχημικά παραγώμενο διεγερμένο μοριακό οξυγόνο, αντίδραση η οποία οδηγεί στην οξείδωση και των δύο φουρανικών δακτυλίων της ένωσης προς παραγωγή του διπλού 4-μεθόξυ-βουτενολιδίου **XI** σε απόδοση 75%. Τέλος, προσθήκη 2 ισοδυνάμων θεϊικού οξέος οδηγεί, μεταξύ άλλων, και στην pandamarilactone-1 σε απόδοση 12% για το τελικό στάδιο.

[16] Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.
[17] Seah, K. Y.; Macnaughton, S. J.; Dallimore, J.; Robertson, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 884.



Σχήμα 1.6: Σύνθεση της pandamarilactone-1.[17]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

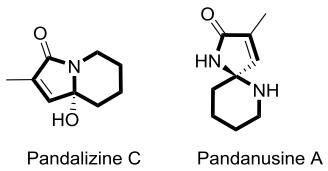
Σύνθεση των φυσικών προϊόντων pandalizine C και pandanusine A

2.1 Απομόνωση των pandalizine C και pandanusine A

Η απομόνωση και ο δομικός χαρακτηρισμός των ενώσεων pandalizine C και pandanusine A πραγματοποιήθηκε από την ομάδα των Wu και Chang.[10] Το φυτό *Pandanus amaryllifolius* εκχυλίστηκε με αιθανόλη. Το αιθανολικό κλάσμα εκχυλίστηκε μεταξύ οξικού αιθυλεστέρα και υδατικού διαλύματος υδροχλωρικού οξέος 3%. Το υδατικό κλάσμα έγινε βασικό με προσθήκη διαλύματος υδατικής αμμωνίας και εκχυλίστηκε περαιτέρω με διχλωρομεθάνιο. Έπειτα από συνεχείς χρωματογραφίες στο κλάσμα του διχλωρομεθανίου ανιχνεύθηκαν, μεταξύ άλλων, οι ενώσεις pandalizine C και pandanusine A (Σχήμα 2.1).

Η ένωση pandalizine C απομονώθηκε ως κιτρινόχρωμο έλαιο με μοριακό τύπο $C_9H_{13}NO_2$ και παρουσιάζει κορυφή μοριακού ιόντος $[M+Na]^+$ 190.0839 m/z, σύμφωνα με τα δεδομένα που λήφθηκαν από το HRMS (ESI). Το φάσμα απορρόφησης UV εμφανίζει κορυφές στα 210 και 245 nm, τα οποία είναι χαρακτηριστικά σκελετού ινδολιζιδίνης. Από το φάσμα IR ανιχνεύτηκαν κορυφές στα 3342 και 1681 cm^{-1}, χαρακτηριστικές των υδρόξυ ομάδων και των καρβονυλίων των αμιδίων. Πλήρης ταυτοποίηση της δομής έγινε με φασματοσκοπία ^1H και ^{13}C NMR καθώς και με πειράματα 2D NMR HMBC.

Η ένωση pandanusine A απομονώθηκε ως κιτρινόχρωμο έλαιο με μοριακό τύπο $C_9H_{14}N_2O$ (4 βαθμοί ακορεστότητας) και κορυφή μορικού ιόντος $[M+H]^+$ 167.1179 m/z από τα δεδομένα που λήφθηκαν από το HRMS (ESI). Η αμινομάδα και η λακτάμη βρέθηκαν από τις κορυφές IR στα 3304 και 1694 cm^{-1} αντίστοιχα. Πλήρης ταυτοποίηση της σπειροκυκλικής δομής έγινε με φασματοσκοπία ^1H και ^{13}C NMR, καθώς και με πειράματα 2D NMR COSY και HMBC.

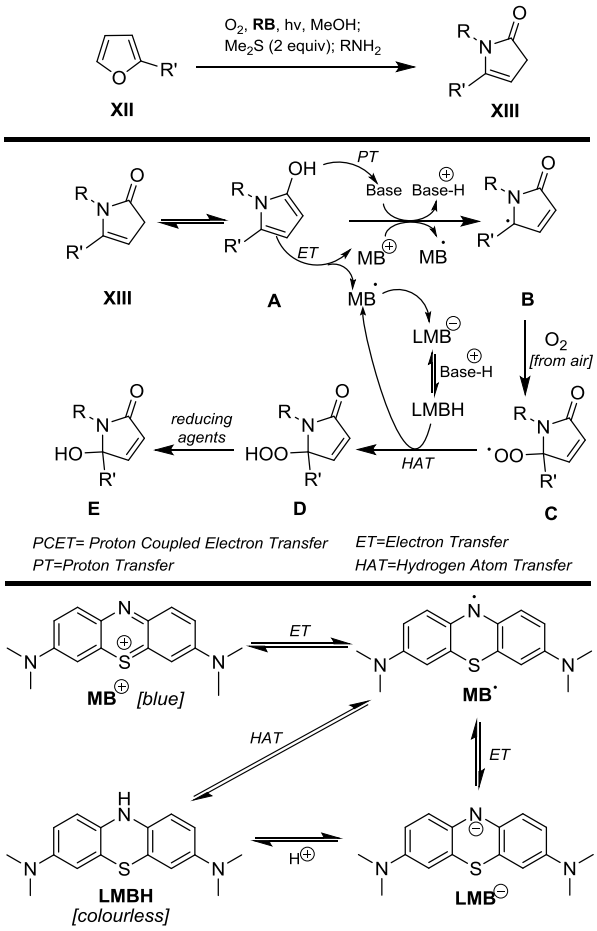


Σχήμα 2.1: Δομή των pandalizine C και pandanusine A.

2.2 Μελέτες για τη σύνθεση της pandalizine C

2.2.1 Προηγούμενες μελέτες: Χρήση του methylene blue και ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη σύνθεση σκελετών ινδολιζιδινών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το φυσικό προϊόν pandalizine C διαθέτει δομικό σκελετό ινδολιζιδίνης. Τμήμα του σκελετού αυτού αποτελείται από μία γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη. Η ερευνητική μας ομάδα ανέπτυξε το 2015[18] μεθοδολογία για τη σύνθεση των λακταμών αυτών από απλά φουράνια. Πιο συγκεκριμένα, από φωτοξείδωση αλκυλοφουρανίων τύπου **XII** παρουσία φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal σε διαλύτη μεθανόλη και επακόλουθη προσθήκη αναγωγικού παράγοντα διμέθυλο σουλφιδίου και μίας πρωτοταγούς αμίνης (RNH_2), σχηματίζονται υποκατεστημένες β,γ-ακόρεστες λακτάμες τύπου **XIII** (Σχήμα 2.2).[19]



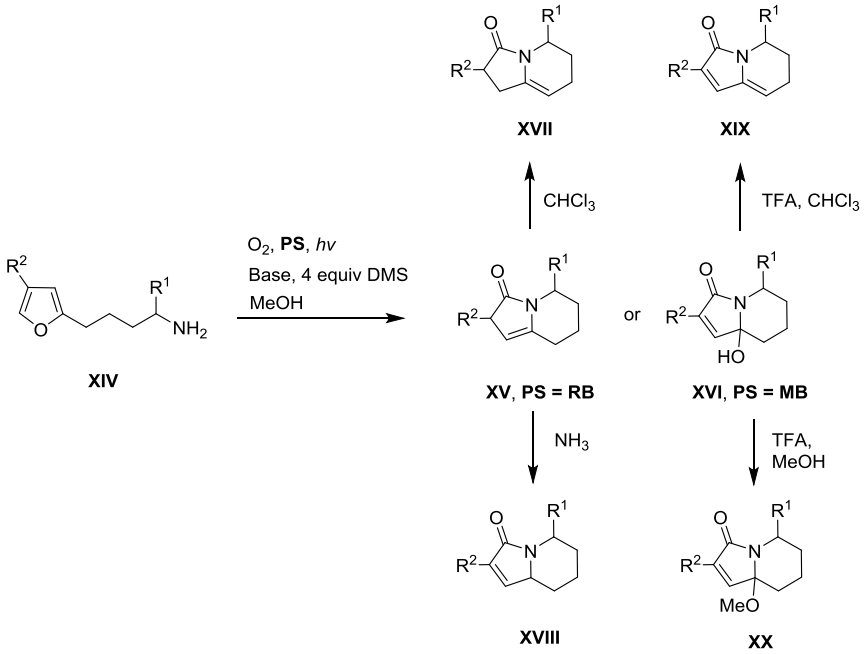
Σχήμα 2.2: Μηχανισμός σχηματισμού α,β-ακόρεστων γ-υδρόξυ λακταμών μέσω φωτοξείδωσης φουρανίων.[18]

---

[18] Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.
[19] Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.

Παρουσία methylene blue και μοριακού οξυγόνου οι β,γ-ακόρεστες λακτάμες μπορούν να μετατραπούν στις αντίστοιχες γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστες λακτάμες τύπου **E**. Για την εξήγηση του μετασχηματισμού αυτού έχει προταθεί ένας μηχανισμός μεταφοράς ηλεκτρονίου και πρωτονίου σε σύζευξη (proton-coupled electron transfer, PCET).[18] Η μεθοδολογία αυτή αξιοποιεί για πρώτη φορά το MB ως φωτοευαισθητοποιητή και ως καταλύτη οξείδωσης στον ίδιο συνθετικό μετασχηματισμό.

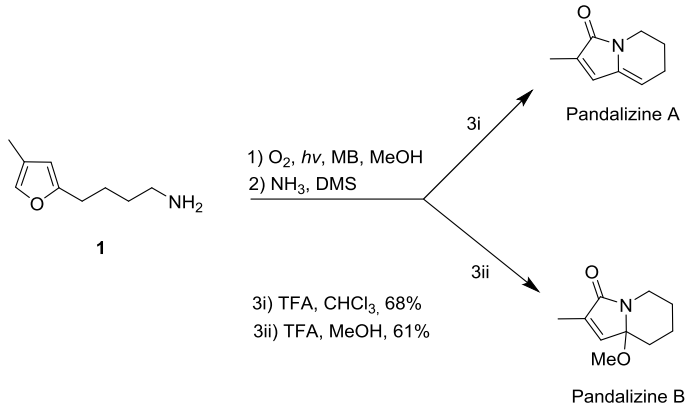
Πιο αναλυτικά, παρουσία methylene blue (MB), η ένωση **A**, δηλαδή η ταυτομερή μορφή του **XIII**, μπορεί να μεταφέρει πρωτόνιο προς τη βάση RNH_2, καθώς και ηλεκτρόνια στο MB+, δίνοντας έτσι τη συνεργιστική (captodative) ρίζα **B**. Το μοριακό οξυγόνο μπορεί να δράσει ως το τελικό οξειδωτικό παγιδεύοντας αυτή τη ρίζα προς σχηματισμό της υδροπερόξυ ρίζας **C**. Μεταφορά ατόμου υδρογόνου από το LMBH μετατρέπει τη ρίζα **C** στο υδροπεροξείδιο **D** και η ρίζα του MB που προκύπτει μπορεί να λειτουργήσει καταλυτικά για την παραγωγή της ρίζας **B**, καθώς θα λαμβάνουν χώρα περισσότερες αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων από την ένωση **A**. Εναλλακτικά η ρίζα **C** μπορεί να αποσπάσει υδρογόνο απευθείας από την **XIII**, παράγοντας ξανά τη ρίζα **B** και διαδίδοντας έτσι τη συνολική διαδικασία. Το ενδιάμεσο υδροπεροξείδιο **D** μπορεί να αναχθεί προς την επιθυμητή γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη παρουσία του αναγωγικού παράγοντα διμεθυλο σουλφιδίου.



Σχήμα 2.3: Μεθοδολογία για τη σύνθεση σκελετών ινδολιζιδίνης.

Η παραπάνω μεθοδολογία αναπτύχθηκε περαιτέρω και εφαρμόστηκε για τη σύνθεση σκελετών ινδολιζιδινών από φωτοξείδωση φουρυλο αλκυλαμινών (Σχήμα 2.3). Πιο συγκεκριμένα, από φωτοξείδωση φουρυλο αλκυλαμινών, τύπου **XIV**, σε μεθανόλη παρουσία φωτοευαισθητοποιητή (PS) και επακόλουθη προσθήκη βάσης και ενός αναγωγικού παράγοντα, του διμέθυλο σουλφιδίου, παράγονται ενώσεις τύπου **XV** (όταν ο φωτοευαισθητοποιητής είναι το rose Bengal) και ενώσεις τύπου **XVI** (όταν ο φωτοευαισθητοποιητής είναι το methylene blue). Οι ενώσεις τύπου **XV** μπορούν να ισομεριστούν σε α,β-ακόρεστα ανάλογα, **XVIII**, όταν κατεργαστούν με περίσσεια αμμωνίας, ή να ισομεριστούν σε εναμίδια τύπου **XVII**, όταν κατεργαστούν με τον ασθενώς όξινο διαλύτη χλωροφόρμιο. Οι ενώσεις τύπου **XVI** μπορούν επιπλέον με επίδραση τριφθοροξικού οξέος είτε να αφυδατωθούν προς **XIX** σε διαλύτη χλωροφόρμιο, είτε να μετασχηματιστούν σε μεθόξυ ανάλογα, **XX**, σε διαλύτη μεθανόλη.

Με εφαρμογή της παραπάνω μεθοδολογίας, μέσω μιας σειράς αντίδρασεων ενός συνθετικού σταδίου (one-pot), επιτεύχθηκε με αρχική ένωση το φουράνιο **1**, η σύνθεση των pandalizine A και pandalizine B σε απόδοση 68% και 61% αντίστοιχα (Σχήμα 2.4).[20]



Σχήμα 2.4: Σύνθεση των pandalizine A και B.[20]

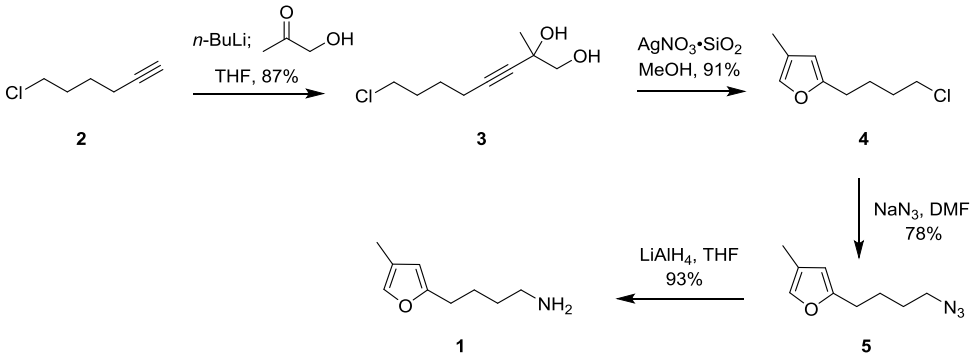
2.2.2 Σύνθεση της pandalizine C: Αποτελέσματα και συζήτηση

Το 2016 που πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των pandalizine A και B[20] δεν ήταν ακόμα γνωστή η ύπαρξη του φυσικού προϊόντος pandalizine C το οποίο απομονώθηκε το 2017.[10] Με βάση τα προηγούμενα αποτελέσματα θεωρήθηκε δυνατή η σύνθεση της pandalizine C, μέσω μιας σειράς αντιδράσεων από το φουράνιο **1**, καθώς η δομή του φυσικού

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

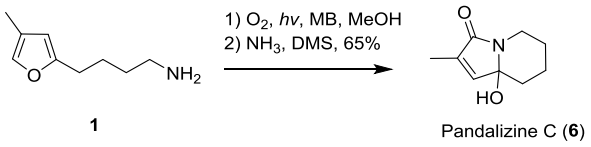
προϊόντος είχε ήδη προταθεί από την ερευνητική μας ομάδα ως πιθανό ενδιάμεσο κατά τη σύνθεση της pandalizine A.[20]

Το εμπορικώς διαθέσιμο αλκύνιο **2** χρησιμοποιήθηκε ως αρχική ένωση για τη σύνθεση του φουρανίου **1** (Σχήμα 2.5). Από αντίδραση του ανιόντος του **2** με την υδρόξυ ακετόνη παράχθηκε η διόλη **3** σε απόδοση 87%. Η διόλη αντέδρασε στη συνέχεια με SiO_2 εμποτισμένη με νιτρικό άργυρο για να παραχθεί το φουράνιο **4** σε απόδοση 91%. Αντίδραση του φουρανίου αυτού με αζίδιο του νατρίου σε διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) είχε ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του αζιδίου **5** σε απόδοση 78%. Τέλος αναγωγή με $LiAlH_4$ έδωσε την επιθυμητή αμίνη **1** σε απόδοση 93%.

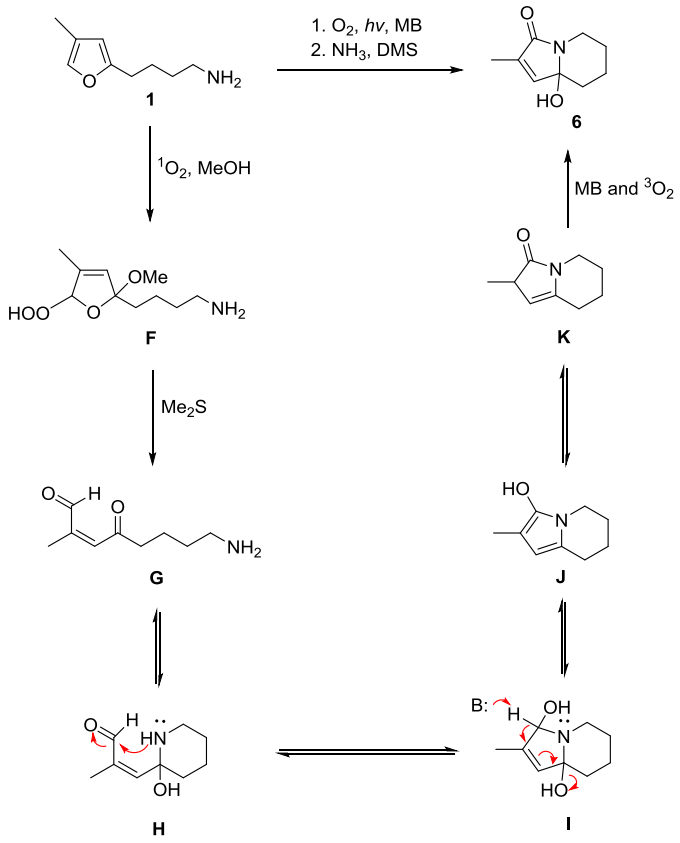


Σχήμα 2.5: Σύνθεση του φουρανίου **1**.

Στη συνέχεια, ο φουρανικός δακτύλιος της **1** φωτοξειδώθηκε παρουσία φωτοευασθητοποιητή methylene blue, και ακολούθησε κατεργασία με 0.5 ισοδύναμο αμμωνίας και 4 ισοδύναμα διμεθυλο σουλφιδίου για να δώσει το τελικό προϊόν, σε απόδοση 65%, που ταυτοποιήθηκε ως το φυσικό προϊόν pandalizine C (Σχήμα 2.6).



Σχήμα 2.6: Παραγωγή της pandalizine C από αντίδραση φωτοξείδωσης.

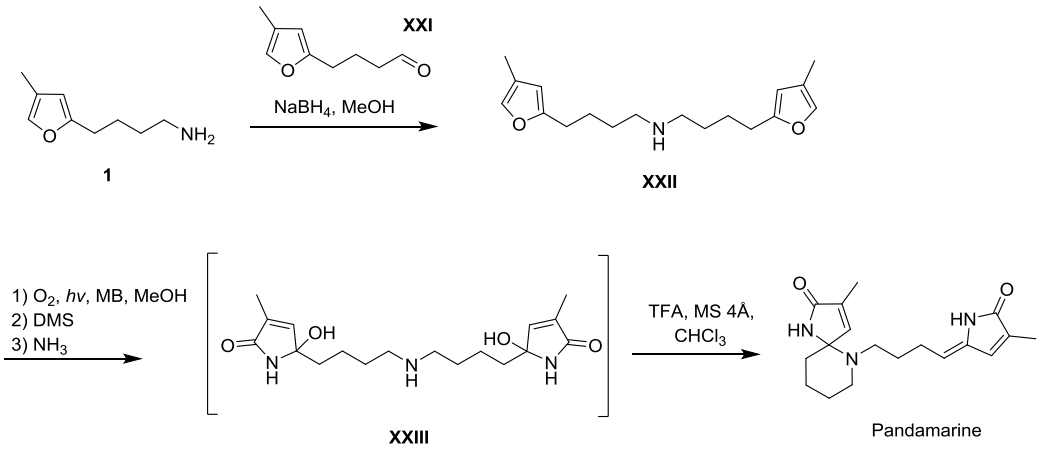


Σχήμα 2.7: Προτεινόμενος μηχανισμός φωτοξείδωσης του φουρανίου **1**.

Για την αντίδραση αυτή προτάθηκε ο μηχανισμός του Σχήματος 2.7.[20] Η φωτοξείδωση του φουρανίου **1** σε διαλύτη μεθανόλη οδηγεί τοποεκλεκτικά στο υδροϋπεροξείδιο **F**. Έπειτα από αναγωγή με διμεθυλο σουλφίδιο, σχηματίζεται η ακόρεστη 1,4 δικαρβονυλική ένωση **G**. Διαδοχικές ενδομοριακές κυκλοποιήσεις της **G** οδηγούν στη διαμινάλη **I**. Η παρουσία βάσης ευνοεί την απόσπαση πρωτονίου από την **I** και το σχηματισμό της ενόλης **J**. Παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή methylene blue το μοριακό οξυγόνο οξειδώνει την **K**, την ταυτομερή μορφή της **J**, δίνοντας, μέσω ενός μηχανισμού μεταφοράς ηλεκτρονίου και πρωτονίου σε σύζευξη (PCET),[18] το τελικό προϊόν **6**.

2.3 Σύνθεση της pandanusine A: Αποτελέσματα και συζήτηση

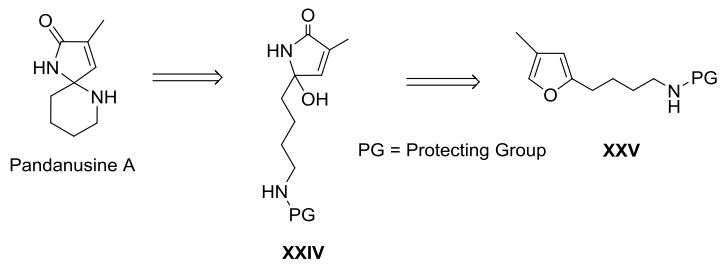
Από την ερευνητική μας ομάδα πραγματοποιήθηκε το 2015 η πρώτη ολική σύνθεση της padnamarine, ένωσης με ίδιο σπειροκυκλικό σκελετό με την pandanusine A (Σχήμα 2.8).[21] Από αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης της αλδεΰδης **XXI** με την αμίνη **1**, σχηματίζεται η συμμετρική ένωση **XXII**. Μια σειρά αντιδράσεων ενός συνθετικού σταδίου που περιλαμβάνει φωτοξείδωση με φωτοευαισθητοποιητή methylene blue σε διαλύτη μεθανόλη, προσθήκη του αναγωγικού παράγοντα διμεθυλοσουλφιδίου, αμμωνίας, και τριφθοροξικού οξέος σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, καταλήγει μέσω της α,β-ακόρεστης λακτάμης **XXIII** στην pandamarine σε συνολική απόδοση 30%.



Σχήμα 2.8: Σύνθεση της pandamarine.[21]

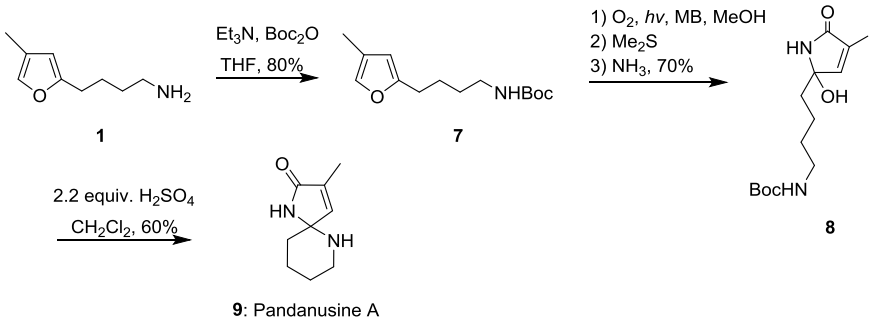
Με βάση την παραπάνω σύνθεση της pandamarine, προτείνουμε ότι η pandanusine A θα μπορούσε να προκύψει από την γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη **XXIV**. Σε αυτή την ένωση η αμινομάδα είναι προστατευμένη για να αποφευχθεί μια ενδομοριακή αντίδραση που θα οδηγούσε στο σχηματισμό μιας ινδολιζιδινόνης όπως στην περίπτωση της pandalizine C. Η ένωση αυτή θα μπορούσε να προέλθει απο το φουράνιο τύπου **XXV** από αντίδραση φωτοξείδωσης (Σχήμα 2.9).

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



Σχήμα 2.9: Προτεινόμενο ρετροσυνθετικό σχήμα της pandanusine A.

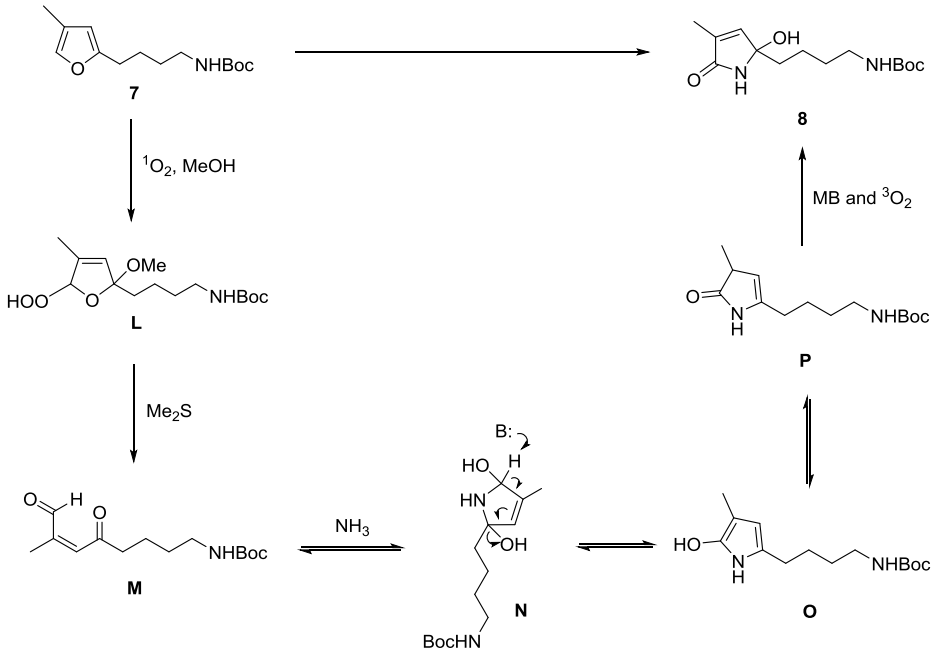
Για τη σύνθεση επιλέχτηκε η προστατευτική ομάδα Boc. Με προστασία της αμινομάδας του φουρανίου **1** με Boc-ανυδρίτη παρουσία τριαιθυλαμίνης προέκυψε το φουράνιο **7** σε απόδοση 80%. Φωτοξείδωση του φουρανίου με methylene blue, προσθήκη 4 ισοδυνάμων διμεθυλο σουλφιδίου και 1.2 ισοδυνάμων αμμωνίας είχαν ως αποτέλεσμα την παραγωγή της α,β-ακόρεστης λακτάμης **8** σε απόδοση 70%. Κατεργασία της λακτάμης αυτής με 2.2 ισοδύναμα θεϊικού οξέος σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο απέδωσε το φυσικό προϊόν pandanusine A (**9**) σε απόδοση 60%. Κατεργασία με άλλα οξέα όπως TFA, HCl ή με λιγότερα ισοδύναμα θεϊικού οξέος δεν απέδωσαν το επιθυμητό αποτέλεσμα (Σχήμα 2.10). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (^{1}H, ^{13}C-NMR) της συντεθείσας ένωσης είναι σε απόλυτη συμφωνία με αυτά του φυσικού προϊόντος pandanusine A.[10]



Σχήμα 2.10: Σύνθεση της pandanusine A.

Ο μηχανισμός της φωτοξείδωσης του φουρανίου **7** προς γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστες λακτάμες είναι παρόμοιος με αυτόν που περιγράφεται στο Σχήμα 2.7 με τη διαφορά ότι η προσβολή του αζώτου γίνεται διαμοριακά (Σχήμα 2.11).[18] Φωτοξείδωση του φουρανίου **7** σε διαλύτη μεθανόλη δίνει το ενδοϋπεροξείδιο **L**. Έπειτα από αναγωγή με διμεθυλο σουλφίδιο προκύπτει η ακόρεστη 1,4-δικαρβονυλική ένωση **M** η οποία παρουσία αμμωνίας οδηγεί στην ένωση **N**. Τέλος, με απόσπαση πρωτονίου από την **N** σε βασικές συνθήκες σχηματίζεται η

β,γ-ακόρεστη λακτάμη **P** μέσω της **O**. Παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή methylene blue το μοριακό οξυγόνο μπορεί να οξειδώσει την **P** (οι ενώσεις **O** και **P** είναι ταυτομερή), δίνοντας μέσω μηχανισμού μεταφοράς ηλεκτρονίων και πρωτονίων σε σύζευξη (PCET), την γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη **8**.



Σχήμα 2.11: Προτεινόμενος μηχανισμός φωτοξείδωσης της **7**.

2.4 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, συντέθηκαν, για πρώτη φορά, δύο φυσικά προϊόντα από το φυτό *Pandanus amaryllifolius*, η pandalizine C (**6**) και η pandanusine A (**9**) με βάση τη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου. Είναι αξιοσημείωτο ότι από το ίδιο φουράνιο, **1**, σχεδιάστηκε και επιτεύχθηκε μέσα σε λίγα στάδια η σύνθεση και των δύο φυσικών προϊόντων.

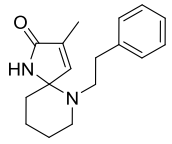
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B

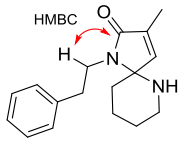
3.1 Απομόνωση και δομή του φυσικού προϊόντος pandanusine B: Πρώτη και δεύτερη προτεινόμενη δομή

Η απομόνωση και ο δομικός χαρακτηρισμός της pandanusine B πραγματοποιήθηκε από την ομάδα των Wu και Chang.[10] Η ένωση αυτή βρέθηκε στο ίδιο κλάσμα της διαδικασίας απομόνωσης με την pandanusine A και pandalizine C, όπως περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 2. Η ένωση pandanusine B απομονώθηκε ως κιτρινόχρωμο έλαιο. Η φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας HRMS (ESI) υπέδειξε τον μοριακό τύπο $C_{17}H_{22}N_2O$ (8 βαθμοί ακορεστότητας), κορυφή μοριακού ιόντος $[M + H]^+$ 190,0839 m/z. Το φάσμα IR της ένωσης εμφανίζει κορυφή στα 1691 cm^{-1}, η οποία είναι χαρακτηριστική του καρβονυλίου των λακταμών. Πλήρης ταυτοποίηση της δομής έγινε με φασματοσκοπία ^1H και ^{13}C NMR καθώς και με πειράματα 2D NMR COSY, HSQC και HMBC.

Η ερευνητική ομάδα της απομόνωσης πρότεινε την δομή **10a** ως τη δομή του φυσικού προϊόντος pandanusine B. Μετά από ενδελεχή μελέτη των φασμάτων που παρουσιάζονται στο SI (supporting information) της δημοσίευσης της απομόνωσης[10] παρατηρήσαμε την ύπαρξη ενός σήματος στο φάσμα HMBC (Σχήμα 3.1) το οποίο δεν λήφθηκε υπόψη από την ομάδα της απομόνωσης. Με βάση το σήμα αυτό, προτείνουμε την ισομερή δομή **10b** ώς την πραγματική δομή του φυσικού προϊόντος. Η δομή αυτή θα αποτελέσει στόχο κατά τις συνθετικές μελέτες αυτού του κεφαλαίου.



Pandanusine B (**10a**)
(Δομή από την ομάδα απομόνωσης)

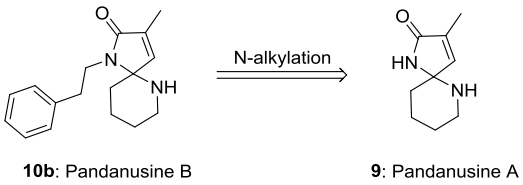


Pandanusine B (**10b**)
(Προτεινόμενη από εμάς δομή)

Σχήμα 3.1: Πρώτη και δεύτερη προτεινόμενη δομή για την pandanusine B

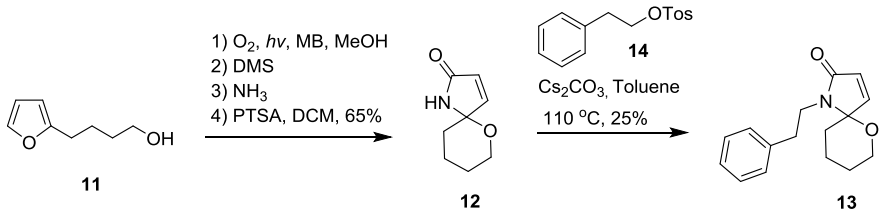
3.2 Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B: Προσέγγιση μέσω αλκυλίωσης της pandanusine A

Οι αρχικές προσπάθειες σύνθεσης της pandanusine B (**10b**), επικεντρώθηκαν στην αντίδραση N-αλκυλίωσης της pandanusine A (Σχήμα 3.2), αφού με αλκυλίωση στην αμιδική ομάδα θα μπορούσε να προκύψει η επιθυμητή ένωση **10b**.



Σχήμα 3.2: Ρετροσυνθετικό σχήμα για την σύνθεση της **10b**.

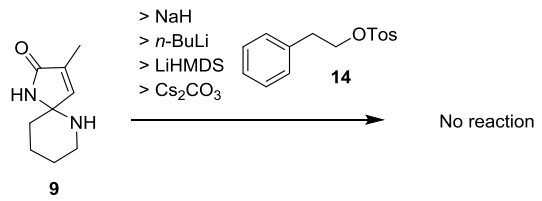
Για τον έλεγχο αυτής της μεθόδου πραγματοποιήθηκαν κάποια προκαταρκτικά πειράματα στην εύκολα διαθέσιμη ένωση μοντέλο **12** στην οποία το ένα από τα δύο άζωτα του σπειροκυκλικού συστήματος έχει αντικατασταθεί από οξυγόνο. Η σύνθεση της ένωσης **12** πραγματοποιήθηκε με φωτοξείδωση του φουρανίου **11** ακολουθούμενη από κατεργασία με Me_2S και αμμωνία.[22] Η αντίδραση της **12** με τον τοσυλεστέρα **14**[23] δεν έδωσε επιθυμητά αποτελέσματα παρουσία ισχυρών βάσεων όπως *n*-BuLi, NaH και LiHMDS. Ωστόσο παρουσία 2 ισοδυνάμων ανθρακικού ασβεστίου[24] σε θερμοκρασία 110 ^oC υπό ατμόσφαιρα αζώτου επιτεύχθηκε η σύνθεση της επιθυμητής ένωσης **13** (Σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3: Σύνθεση της ένωσης **13** με αντίδραση N-αλκυλίωσης.

Ωστόσο, όταν οι συνθήκες αυτές δοκιμάστηκαν στην πολύ παρόμοια ένωση pandanusine A (**9**) δεν ανιχνεύθηκε σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **10b** στο μίγμα της αντίδρασης (Σχήμα 3.4).

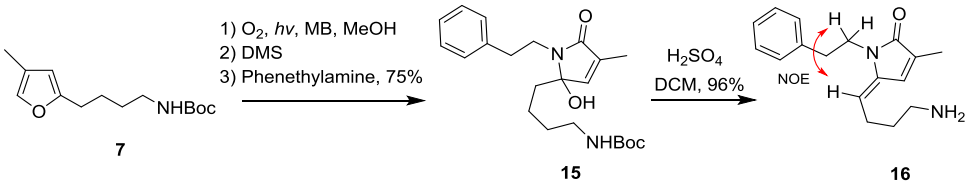
[22] Για τη σύνθεση παρόμοιων δομών βλέπε: Ioannou, G. I; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Pergantis, S. A.; Vassilikogiannakis,G. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 860.
[23] Kirby, A. J.; Parker, J.; Raithby, P. *Acta Cryst.* **1992**, *48*, 832.
[24] Wang, C.; Wang, Z.; Xie, X.; Yao, X.; Li, G.; Zu, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*. 1828.



Σχήμα 3.4: Αποτυχημένες προσπάθειες N-αλκυλίωσης της pandanusine A.

3.3 Μελέτες σύνθεσης της pandanusine B: Προσέγγιση μέσω αντίδρασης υδροαμίνωσης

Περαιτέρω προσπάθειες για τη σύνθεση της **10b** επικεντρώθηκαν σε μια μεθοδολογία όμοια με αυτής της σύνθεσης της pandanusine A που αναπτύχθηκε στο Κεφάλαιο 2 (Σχήμα 3.5). Φωτοξείδωση του φουρανίου **7** με φωτοευαισθητοποιητή methylene blue σε διαλύτη μεθανόλη, προσθήκη 4 ισοδύναμων διμεθυλο σουλφιδίου και 1.2 ισοδύναμων φαιναιθυλαμίνης, απέδωσε την γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη **15** σε απόδοση 75%. Η ένωση αυτή κατεργάστηκε με διάφορα οξέα Brønsted (H_2SO_4, TFA) και Lewis ($TiCl_4$, $AlCl_3$, $Sc(OTf)_3$), ωστόσο δεν επιτεύχθηκε η σύνθεση της επιθυμητής ένωσης **10b**, αλλά της ένωσης **16**, σε απόδοση 96%, όταν η **15** κατεργάστηκε με 2 ισοδύναμα θειϊκού οξέος σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Η γεωμετρία του διπλού δεσμού της **16** προσδιορίστηκε με πείραμα NOE.

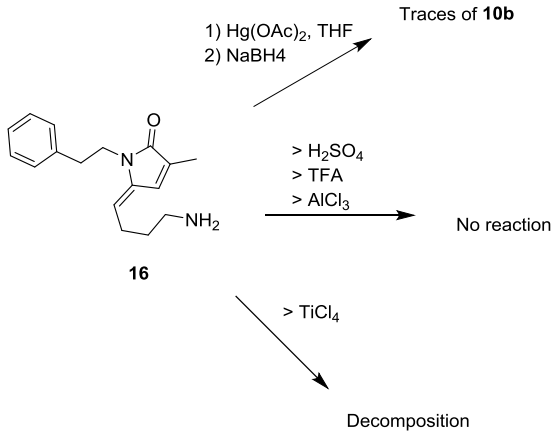


Σχήμα 3.5: Σύνθεση της λακτάμης **16**.

Η ένωση **10b** θα μπορούσε πιθανώς να προκύψει μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης υδροαμίνωσης του διπλού δεσμού της ένωσης **16**. Αντίδραση της τελευταίας με οξικό υδράργυρο και βοροϋδρίδιο του νατρίου[25] έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα καθώς στο μίγμα της αντίδρασης ανιχνεύτηκαν με φασματοσκοπία ^{1}H NMR κορυφές οι οποίες ταυτίζονται με αυτές του απομονωμένου φυσικού προϊόντος (βλ. Κεφάλαιο 4). Ωστόσο, επειδή ίχνη της **10b** ανιχνεύονται με φασματοσκοπία ^{1}H NMR και κατά την αντίδραση της **15** με θειϊκό οξύ που έχει προηγηθεί, η πραγματική αιτία σχηματισμού της **10b** δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη και βρίσκεται υπό διερεύνηση. Περαιτέρω αντίδραση της **16** με οξέα που

[25] Barluenga, J.; Najera, C.; Yus, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, 18, 1297.

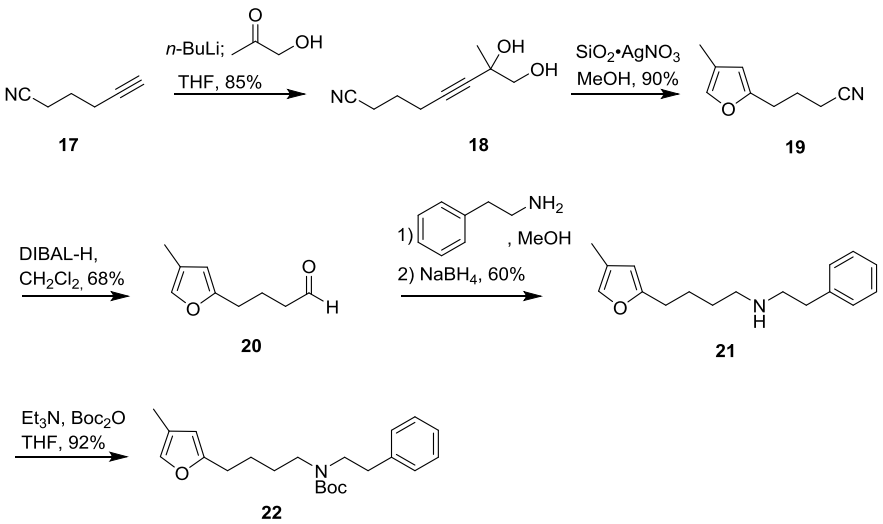
χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως και για την κατεργασία της **15** (TFA, $TiCl_4$, $AlCl_3$) δεν έδωσαν το επιθυμητό αποτέλεσμα (Σχήμα 3.6).



Σχήμα 3.6: Προσπάθειες για τη σύνθεση της **10b** μέσω αντίδρασης υδροαμίνωσης.

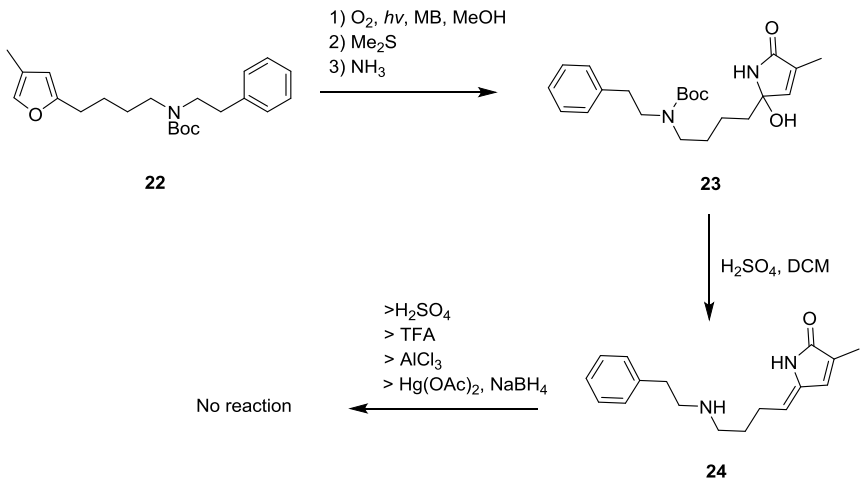
3.4 Μελέτες σύνθεσης της πρώτης προτεινόμενης δομής

Επιπλέον των μελετών για τη σύνθεση της δεύτερης προτεινόμενης δομής της pandanusine B (**10b**), πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες και για τη σύνθεση της πρώτης προτεινόμενης δομής από την ομάδα της απομόνωσης (**10a**). Σύνθεση και χαρακτηρισμός της **10a** θα αποδείκνυε ότι η δομή αυτή δεν είναι η σωστή για το φυσικό προϊόν pandanusine B. Σε αυτή την προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο της φωτοξείδωσης η ήδη αλκυλιωμένη και προστατευμένη αμίνη **22** (Σχήμα 3.7). Ξεκινώντας από την αντίδραση του εμπορικώς διαθέσιμου νιτριλίου **17** με την υδρόξυ ακετόνη, συντέθηκε η διόλη **18**, η οποία κυκλοποιήθηκε παρουσία σίλικας εμποτισμένης με νιτρικό άργυρο προς το φουράνιο **19**. Από αναγωγή του φουρανίου **19** με DIBAL-H παράχθηκε η αλδεΰδη **20** από την οποία με αντίδραση αναγωγικής αμίνωσης με φαιναιθυλαμίνη προέκυψε η αμίνη **21**. Τέλος, για τη σύνθεση της επιθυμητής προστατευμένης αμίνης **22**, η **21** αντέδρασε με τον Boc-ανυδρίτη παρουσία Et_3N.



Σχήμα 3.7: Σύνθεση της αμίνης **22**.

Φωτοξείδωση της **22** παρουσία φωτοευαισθητοποιητή methylene blue σε διαλύτη μεθανόλη και επακόλουθη αναγωγή με διμεθυλοσουλφίδιο και κατεργασία με αμμωνία απέδωσε την ενδιάμεση γ-υδρόξυ α,β-ακόρεστη λακτάμη **23**, η οποία χωρίς να απομονωθεί αφέθηκε να αντιδράσει με περίσσεια θειϊκού οξέος σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο προς σχηματισμό της ένωσης **24**. Η γεωμετρία του διπλού δεσμού της ένωσης αυτής καθορίστηκε με πείραμα NOE και βρέθηκε cis για το κύριο γεωμετρικό ισομερές (88% το κύριο ισομερές, βλέπε Κεφάλαιο 4). Περαιτέρω κατεργασία της **24** με οξέα όπως H_2SO_4, TFA, $AlCl_3$, καθώς και αντίδραση με οξικό υδράργυρο δεν απέδωσαν το επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή την **10a**, καθώς η αρχική ένωση δεν αντέδρασε (Σχήμα 3.8).



Σχήμα 3.8: Προσπάθειες για τη σύνθεση της **10a**.

3.5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, πραγματοποιήθηκαν μελέτες για τη σύνθεση των δύο προτεινόμενων δομών του φυσικού προϊόντος pandanusine B (**10a** και **10b**). Προσπάθειες για τη σύνθεση της **10b** με N-αλκυλίωση της pandanusine A απέτυχαν, παρόλο που οι ίδιες συνθήκες εφαρμόστηκαν με επιτυχία για τη σύνθεση της ένωσης μοντέλο **13**. Κατεργασία της ένωσης **16** με $Hg(OAc)_2$ και $NaBH_4$ απέδωσε ίχνη της **10b** στο μίγμα της αντίδρασης, ωστόσο ο μετασχηματισμός αυτός βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση με την υποψία ότι η παρουσία του **10b** μπορεί να οφείλεται στην προηγούμενη κατεργασία με H_2SO_4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

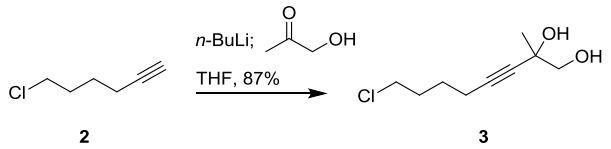
Πειραματικό μέρος

4.1 Γενικές Τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών Et_2O και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Η ξήρανση του CH_2Cl_2 έγινε με κολώνα SiO_2 και αποθηκεύτηκε σε δοχείο 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 περιείχε 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 (^{1}H, ^{13}C, NOE) ελήφθησαν σε όργανα Bruker Avance III-500 και Avance-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, quint = quintet, dt = doublet of triplets, m = multiplet, brs = broad singlet, dd = doublet of doublets. Τα HRMS δεδομένα λήφθησαν σε ανιχνευτή Time of Flight χρησιμοποιώντας πηγή ιονισμού ESI-APCI.

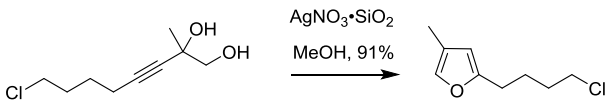
4.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 2



Σε διάλυμα του εμπορικώς διαθέσιμου χλωριδίου **2** (33 mmol, 3.65 g) σε φρεσκοαπεσταγμένο άνυδρο THF (50 mL) στους -78° C προστίθεται 2.5M διάλυμα n-BuLi σε THF (33 mmol, 13.2 mL) στους. Η αντίδραση αναδεύεται στη θερμοκρασία αυτή για 30 λεπτά και έπειτα για 30 λεπτά επιπλέον στους -30 ^{o}C. Στη συνέχεια προστίθεται στους -30 ^{o}C

διάλυμα της υδρόξυ ακετόνης (15 mmol, 1.05 mL) σε άνυδρο THF (2mL). Ύστερα από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, στο διάλυμα προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (20 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 20 mL) και όλες οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 20:1 → 1:1) απομονώθηκε η διόλη **3** σε απόδοση 87% (2.50 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.63 -3.42 (m, 4H), 2.36 (brs, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 84.3, 82.3, 70.8, 68.6, 44.5, 31.5, 25.6, 25.5, 17.9 ppm.

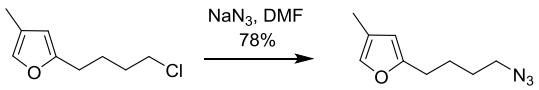


3 **4**

Για την παρασκεύη σίλικας εμποτισμένης με 10 %w/w νιτρικό άργυρο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα σίλικας (SiO_2) σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα νιτρικού αργύρου. Το μίγμα αναδεύεται έντονα μέχρι να ομογενοποιηθεί και ξηραίνεται σε φούρνο, στους 80 ^oC , για 48 ώρες.

Σε διάλυμα της διόλης **3** (13.1 mmol, 2.50 g) σε διχλωρομεθάνιο (60 mL) σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται σίλικα εμποτισμένη με 10% w/w νιτρικό άργυρο (4.5 g) . Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά και έπειτα διηθείται υπό κενό σε μια στρώση από celite. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό και παραλαμβάνεται το φουράνιο **4** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό σε απόδοση 91% (2.06 g).

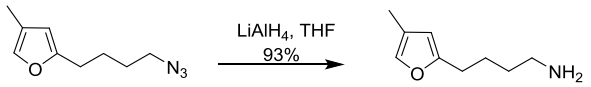
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.5, 137.4, 120.4, 107.9, 44.7, 31.9, 27.2, 25.3, 9.8 ppm.



4 **5**

Σε διάλυμα του φουρανίου **4** (4.4 mmol, 0.76 g) σε DMF (12 mL) στους 80 ^{o}C προστίθεται αζίδιο του νατρίου (13.2 mmol, 0.86 g). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ώρες. Έπειτα προστίθεται απεσταγμένο νερό (10 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό για να παραληφθεί η ένωση **5**, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, σε απόδοση 78% (0.62 g).

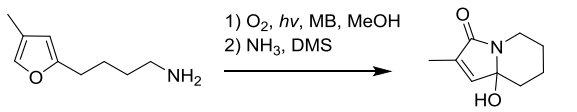
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.3, 137.4, 120.3, 107.8, 51.0, 28.2, 27.4, 25.1, 9.6 ppm.



5 **1**

Σε διάλυμα του **5** (3.5 mmol, 0.62 g) σε φρεσκοαπεσταγμένο άνυδρο THF (8 mL) προστίθεται στερεό $LiAlH_4$ (5.2 mmol, 0.20 g) στους 0 ^{o}C. Έπειτα το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα άλατος Rochelle (τρυγικό καλιονάτριο, 8 mL) και αφήνεται υπό ανάδευση για 10 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, DCM: MeOH = 100:1 → 20:1) απομονώθηκε η αμίνη **1** σε απόδοση 93% (0.50 g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9, 137.1, 120.2, 107.4, 41.7, 33.0, 27.6, 25.1, 9.6 ppm;

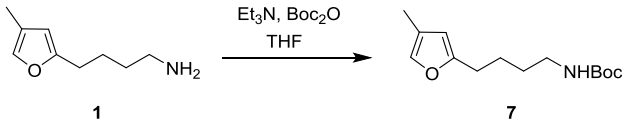


1 **6**: Pandalizine C

Το φουράνιο **1** (0.5 mmol, 76 mg) διαλύθηκε σε MeOH (10 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (3 mol%). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντιδρασης (4 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη υδατικού διαλύματος NH_3 28% w/w (0.25 mmol, 17 μL) και DMS (2.0 mmol, 140 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε

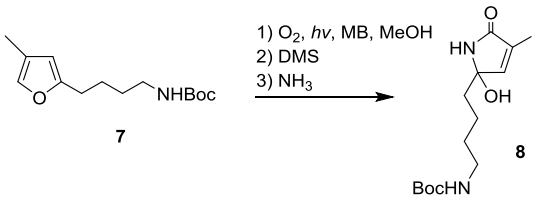
και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με Et_3N, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 1:1) και απομονώθηκε η pandalizine C (**6**) σε απόδοση 65% (54 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J_1 = 13.0 Hz, J_2 = 4.9 Hz 1H), 2.96 (td, J_1 = 13.0 Hz, J_2 = 3.4 Hz 1H), 2.10 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.22 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2, 143.6, 134.3, 85.9, 36.6, 34.4, 25.1, 19.2, 10.8 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογίστηκε για $C_9H_{14}NO_2$: 168.1019 $[M + H]^+$; βρέθηκε: 168.1019.



Σε διάλυμα του φουρανίου **1** (6.52 mmol, 1.00 g) σε φρεσκοαπεσταγμένο THF (25 mL) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (7.83 mmol, 1.1 mL) στους 0 ^oC. Στη συνέχεια προστίθεται ο Boc-ανυδρίτης (7.83 mmol, 1.7 g) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα από ανάδευση 3 ωρών στο διάλυμα προστέθηκε απεσταγμένο νερό (20 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 20 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 20:1 → 6:1) απομονώθηκε το φουράνιο **7** σε απόδοση 80% (1.32 g).

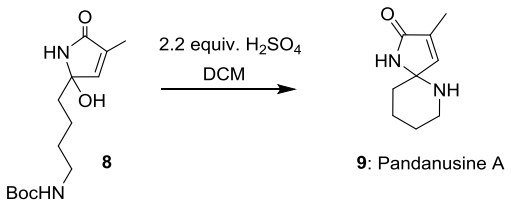
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.57 (brs, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9, 155.8, 137.3, 120.3, 107.7, 79.0, 40.2, 29.4, 28.3 (3C), 27.6, 25.2, 9.7 ppm



Το φουράνιο **7** (0.4 mmol, 100 mg) διαλύθηκε σε MeOH (10 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (4 mol%, 5 mg). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο

οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντιδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη διμεθυλοσουλφιδίου (1.6 mmol, 120 μL). Μετά από μία ώρα προστίθεται υδατικό διάλυμα NH_3 28% w/w (0.6 mmol, 41 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 4 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel εξουδετερωμένη με Et_3N, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 2:1 → 1:3) και απομονώθηκε η λακτάμη **8**, σε απόδοση 70% (79 mg).

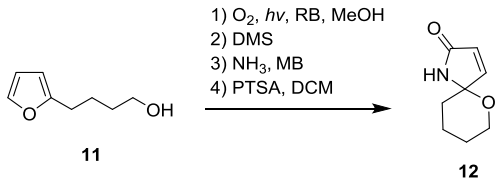
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 5H), 1.50 – 1.41 (m, 11H), 1.33 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 173.3, 157.0, 144.6, 133.6, 87.2, 78.3, 39.6, 37.1, 29.6, 27.3 (3C), 20.8, 8.9 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογίστηκε για $C_{14}H_{23}N_2O_3$: 267.1703 $[M – H_2O + H]^+$; βρέθηκε: 267.1701.



Σε διάλυμα της λακτάμης **8** (0.40 mmol, 113 mg) σε DCM (4 mL) προστέθηκε θειικό οξύ (0.88 mmol, 0.50 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 24 ώρες και στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (0.5 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (2 x 3mL) και οι οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, DCM:Methanol = 100:1 → 20:1) απομονώθηκε η pandanusine A (**9**) σε απόδοση 60% (40 mg).

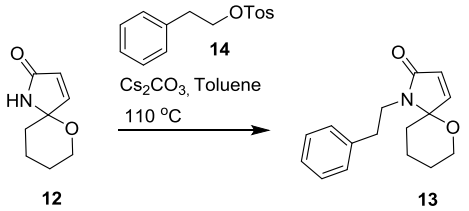
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.97 (dt, J_1 = 11.8 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.57 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 172.8, 145.9, 134.0, 74.2, 43.3, 34.1, 24.5, 22.1, 10.6 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογίστηκε για $C_9H_{15}N_2O$: 167.1179 $[M + H]^+$; βρέθηκε: 167.1177.

4.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία κεφαλαίου 3



Το φουράνιο **11** (1.6 mmol, 220 mg) , του οποίου η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με γνωστή βιβλιογραφική μέθοδο,[26] διαλύθηκε σε MeOH (30 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (1 mg). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντιδρασης (4 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη διμεθυλοσουλφιδίου (6.3 mmol, 470 μL). Μετά από μία ώρα προστίθεται υδατικό διάλυμα NH_3 28% w/w (2.4 mmol, 160 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 45 λεπτά και στη συνέχεια προστέθηκε καταλυτική ποσότητα MB (4 mol%, 15 mg). Το διάλυμα αναδεύεται για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό. Κατόπιν προστίθενται διαλύτης διχλωρομεθάνιο (6 mL) και στερεό PTSA (0.63 mmol, 120 mg). Μετά από 1 ώρα προστέθηκε διάλυμα 10% $NaHCO_3$ (2 mL) και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (3 x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 20:1 → 2:1) και απομονώθηκε η ένωση **12**, σε απόδοση 65% (159 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (brs, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.96 – 1.66 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9, 150.3, 126.7, 89.8, 65.1, 32.8, 24.6, 20.3 ppm;

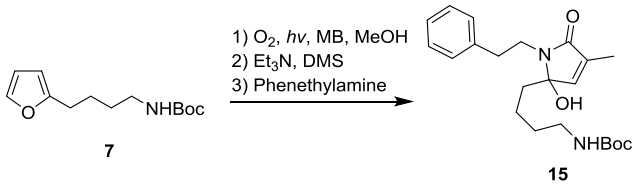


Σε διάλυμα της ένωσης **12** (0.1 mmol, 15.5 mg) σε διαλύτη τολουόλιο (1 mL) και υπό ατμόσφαιρα αζώτου προστέθηκε ανθρακικό καίσιο (0.1 mmol, 33.2 mg) και η ένωση **14** (0.2

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

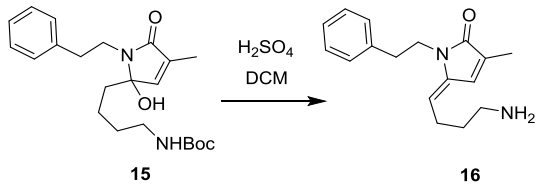
mmol, 56.4 mg). Η σύνθεση της **14** έγινε με βάση τη βιβλιογραφία.[23] Η αντίδραση αναδεύτηκε για 48 ώρες στους 110 ^{o}C οπότε και παρατηρήθηκε με TLC ο σχηματισμός ενός προϊόντος χωρίς όμως πλήρη κατανάλωση του αντιδρώντος. Στη συνέχεια προστέθηκε απεσταγμένο νερό (1 mL) και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 2 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράθηκαν με Na_2SO_4 και στη συνέχεια απομακρύνθηκαν υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, DCM : MeOH = 100:1 → 20:1) και απομονώθηκε η ένωση **13** σε απόδοση 25% (6.3 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.24 (m, 5H), 6.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.38 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 3H), 1.43 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.4, 144.6, 139.5, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 126.2, 92.3, 66.0, 40.7, 35.1, 30.7, 24.9, 21.3 ppm;



Το φουράνιο **7** (0.5 mmol, 118 mg) διαλύθηκε σε MeOH (10 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (1 mol%, 2 mg). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντιδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη καταλυτικής ποσότητας τριαιθυλαμίνης (2 mol%, 1.5 μL) και διμεθυλοσουλφιδίου (2 mmol, 150 μL). Μετά από 25 λεπτά προστίθεται επιπλέον καταλυτική ποσότητα methylene blue (2 mol%, 4 mg) και φαιναιθυλαμίνη (0.6 mmol, 76 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 4 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε και το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:EtOAc = 3:1 → 1:1) και απομονώθηκε η λακτάμη **15**, σε απόδοση 75% (135 mg).

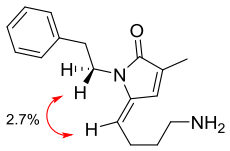
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.28 (brs, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.41 (m, 11H), 1.22 (m, 1H), 1.09 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3, 156.1, 141.4, 139.4, 135.5, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 126.4, 90.3, 79.2, 40.6, 39.9, 35.2, 34.7, 30.0, 28.4 (3C), 20.9, 10.7 ppm; HRMS (TOF ESI): υπολογίστηκε για $C_{22}H_{31}N_2O_3$: 371.2329 $[M - H_2O + H]^+$; βρέθηκε: 371.2324.



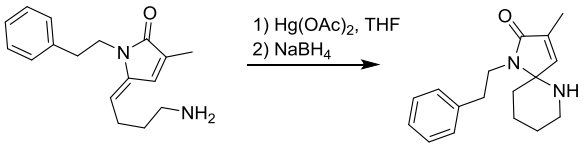
Σε διάλυμα της λακτάμης **15** (0.2 mmol, 70 mg) σε διχλωρομεθάνιο (1 mL) προστέθηκε 95% υδατικό διάλυμα H_2SO_4 (0.4 mmol, 25 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 16 ώρες και στη συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $NaHCO_3$ (0.5 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (2 x 3mL) και οι συγκεντρωμένες οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και η ένωση **16** απομονώθηκε δίχως περεταίρω καθαρισμό σε απόδοση 96% (52 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.52 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 138.7, 138.3, 133.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.3 (2C), 111.7, 41.3, 40.7, 35.1, 33.9, 24.7, 11.0 ppm.

Χαρακτηριστικό NOE



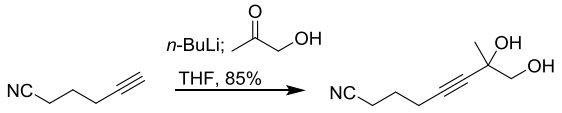
16



16 **10b**

Σε διάλυμα της λακτάμης **16** (0.03 mmol, 8.0 mg) σε THF (300 μL) στους 0 ^oC προστίθεται διάλυμα οξικού υδραργύρου (0.045 mmol, 14.3 mg) σε THF (300 μL). Η αντίδραση αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια προστίθεται $NaBH_4$ (0.045 mmol, 1.7 mg). Το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται απεσταγμένο νερό (500 μL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 1 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ξηραίνονται με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και από το φάσμα ^{1}H NMR του μίγματος λαμβάνονται κορυφές που ταιριάζουν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για την pandanusine B.[10]

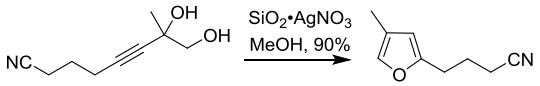
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές: δ 7.19 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H) ppm.



17 **18**

Η σύνθεση των ενώσεων **18** – **20** πραγματοποιήθηκε με γνωστή βιβλιογραφική μέθοδο.[21] Σε διάλυμα του εμπορικώς διαθέσιμου νιτριλίου **17** (53.6 mmol, 5.0 g) σε φρεσκοαπεσταγμένο THF (60 mL) στους -78 ^oC προστίθεται 1.6 M διαλύματος *n*-BuLi σε THF (51.2 mmol, 32 mL). Το μίγμα αφήνεται στην θερμοκρασία αυτή για 30 λεπτά και έπειτα για 30 λεπτά επιπλέον στους -30° C. Στη συνέχεια, στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται διάλυμα της υδρόξυ ακετόνης (24.4 mmol, 1.7 mL) σε άνυδρο THF (15 mL). Ύστερα από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, στο διάλυμα προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (20 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 30 mL) και ξηράνθηκε με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 20:1 → 1:1) απομονώθηκε η διόλη **18** σε απόδοση 85% (3.4 g).

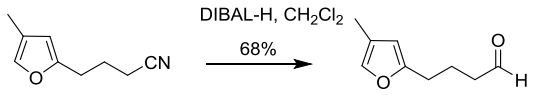
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.88 (brs, 1H), 3.61 (brs, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H) ppm;



18 **19**

Σε διάλυμα της διόλης **18** (18.1 mmol, 3.0 g) σε μεθανόλη (80 mL) σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται σίλικα εμποτισμένη με 10% w/w νιτρικό άργυρο (3.1 g) . Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά και έπειτα διηθείται υπό κενό σε μια στρώση από celite. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό και παραλαμβάνεται το φουράνιο **19** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό σε απόδοση 90% (2.43 g).

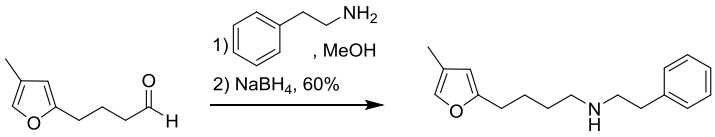
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (m, 5H) ppm;



19 **20**

Σε διάλυμα του φουρανίου **19** (8.24 mmol, 1.23 g) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (40 mL) στους -78 ^{o}C προστίθεται στάγδην διάλυμα 1M DIBAL-H (9.06 mmol, 9.06 mL) και η αντίδραση αναδεύεται στη θερμοκρασία αυτή για 1.5 ώρα. Στη συνέχεια προστίθεται κρύο κορεσμένο διάλυμα άλατος Rochelle (20 mL) και το μίγμα αναδεύεται για μισή ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ξηραίνονται με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας:Et_2O = 20:1 → 6:1) απομονώνεται η αλδεΰδη **20** σε απόδοση 68% (850 mg).

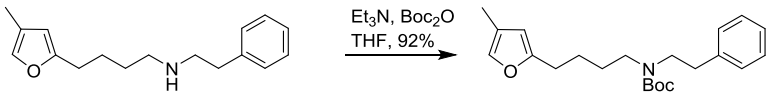
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.69 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.90 (m, 5H) ppm;



20 **21**

Σε διάλυμα του φουρανίου **20** (5.58 mmol, 850 mg) σε ξηρή μεθανόλη (10 mL) προστίθεται σε θερμοκρασία δωματίου φαιναιθυλαμίνη (7.25 mmol, 913 μL) και η αντίδραση αναδεύεται για 4 ώρες. Στη συνέχεια τοποθετείται παγόλουτρο και προστίθεται στάγδην διάλυμα $NaBH_4$ (5.58 mmol, 211 mg) σε ξηρή μεθανόλη (10 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα προστίθεται απεσταγμένο νερό (10 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, DCM:MeOH = 100:1 → 10:1) απομονώνεται το προϊόν **21** σε απόδοση 60% (840 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.0, 140.0, 137.2, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 120.3, 107.6, 51.2, 49.5, 36.4, 29.5, 27.8, 25.7, 9.8 ppm.



21 **22**

Σε διάλυμα του φουρανίου **21** (3.26 mmol, 840 mg) σε φρεσκοαπεσταγμένο άνυδρο THF (16 mL) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (3.92 mmol, 546 μL) στους 0 ^{o}C. Στη συνέχεια προστίθεται ο Boc-ανυδρίτης (3.92 mmol, 854 mg) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα από ανάδευση 3 ωρών στο διάλυμα προστέθηκε απεσταγμένο νερό (10 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 10 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας: EtOAc = 50:1 → 10:1) απομονώθηκε το φουράνιο **22** σε απόδοση 92% (1.05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.35 (t, *J* =7.7 Hz, 2H), 3.14 (brs, 2H), 2.80 (t, *J* =7.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* =7.0 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.0, 155.4, 139.4, 137.3, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 120.4, 107.7, 79.2, 49.2, 47.4, 46.9, 35.3, 34.7, 28.4 (3C), 28.1, 27.9, 27.7, 25.3, 9.8 ppm.

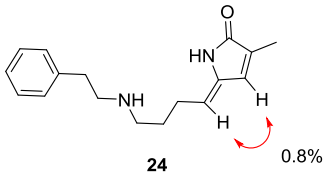
22 **24**

Το φουράνιο **22** (0.31 mmol, 112 mg) διαλύθηκε σε MeOH (6 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (3 mol%, 3 mg). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο, αέριο οξυγόνο αφέθηκε να διέλθει με ομαλή ροή και το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της αντιδρασης (2 λεπτά), το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και γίνεται προσθήκη διμεθυλοσουλφιδίου (1.24 mmol, 91 μL). Μετά από 45 λεπτά προστίθεται υδατικό διάλυμα αμμωνίας 28% w/w (0.465 mmol, 31.4 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 4 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε και προστέθηκε διαλύτης διχλωρομεθάνιο (5 mL) και 95% w/w διάλυμα θειϊκού οξέος (0.6 mmol, 33 μL). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκε διάλυμα 10% w/w $NaHCO_3$ (2 mL) και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (3 x 3 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώθηκαν και ξηράθηκαν με Na_2SO_4. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και έπειτα από

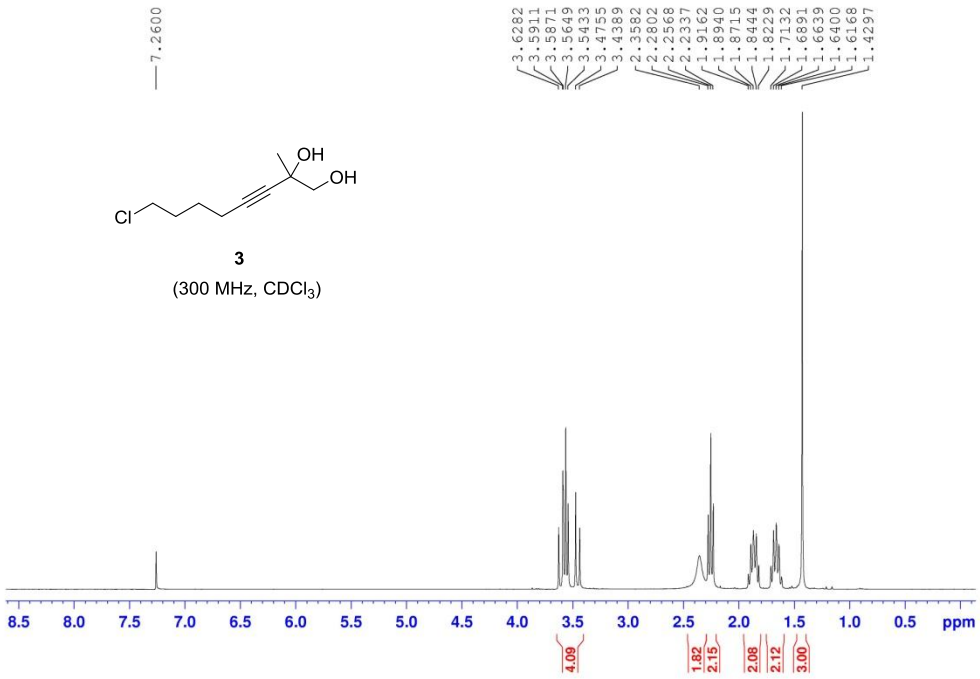
χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel, DCM:MeOH = 100:1 → 10:1) απομονώθηκε η ένωση **24**, σε απόδοση 60% (48 mg) και ως μίγμα δύο γεωμετρικών ισομερών σε αναλογία Z:E = 88:12.

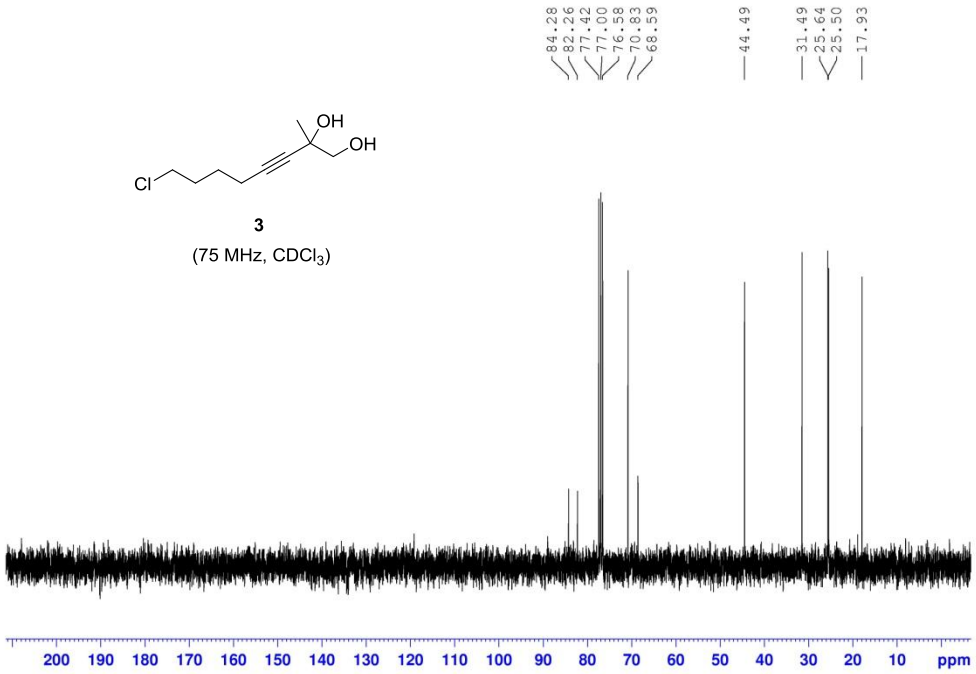
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.88 (m, 1H, minor), 6.57 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 8.0 Hz, minor), 5.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.64 (quant, *J* =6.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) για το κύριο γεωμετρικό ισομερές: δ 173.0, 139.7, 133.7, 132.0, 128.8 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 126.2, 111.8, 50.5, 46.6, 35.8, 28.3, 23.9, 10.6 ppm.

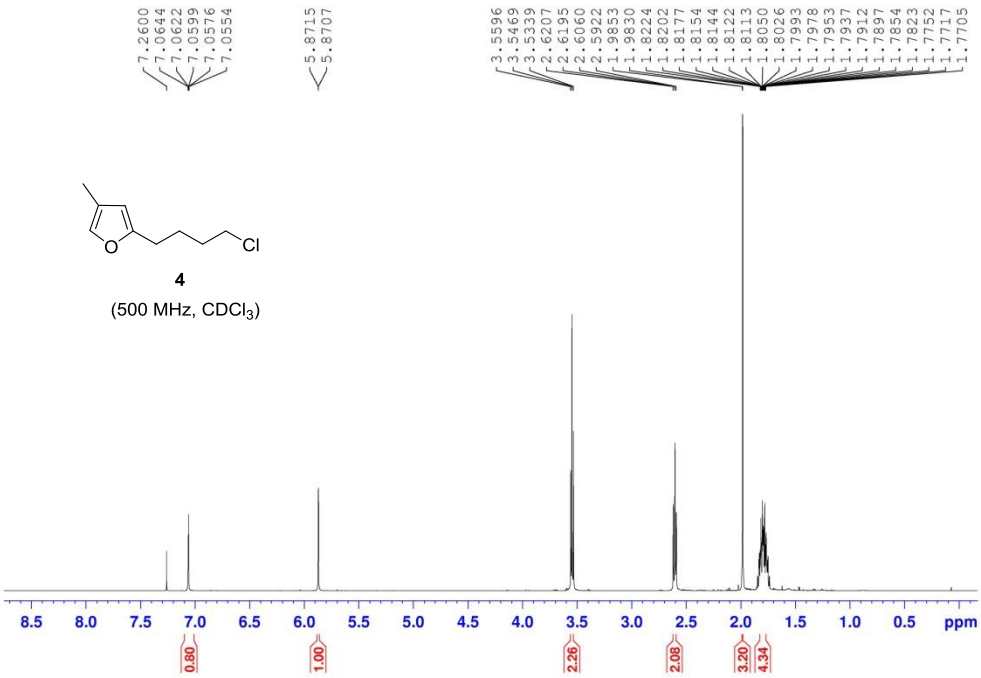
Χαρακτηριστικό NOE

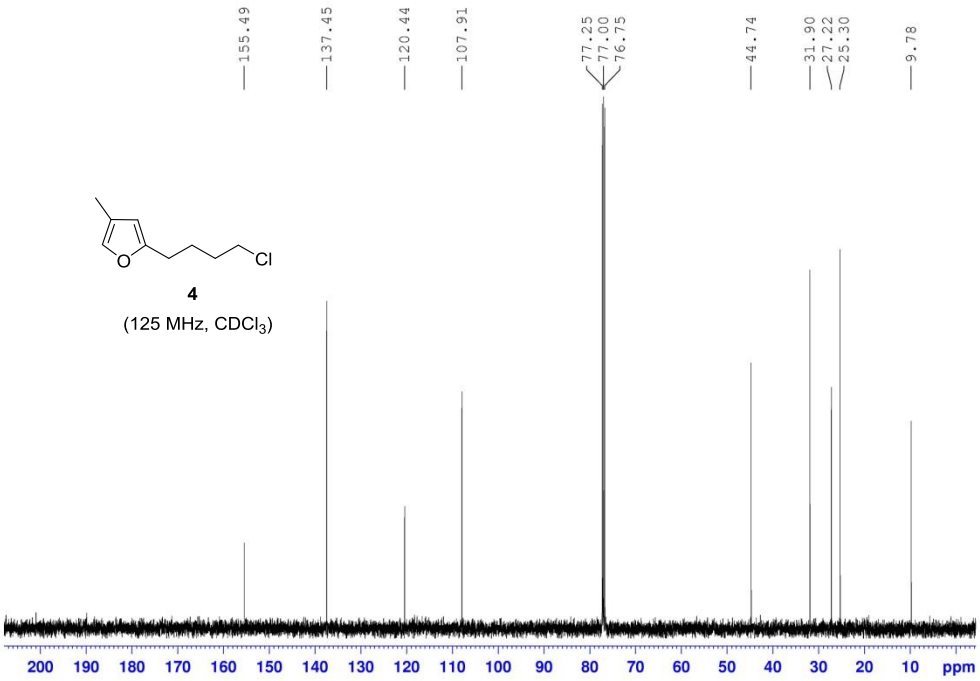


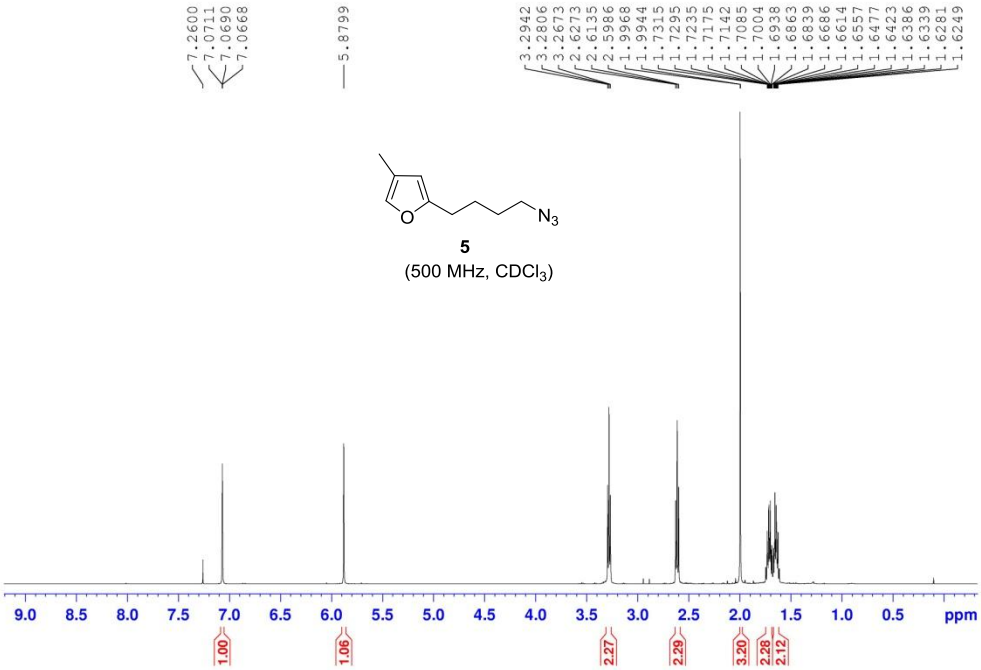
4.4 Παράρτημα Φασμάτων ^{1}H και ^{13}C NMR

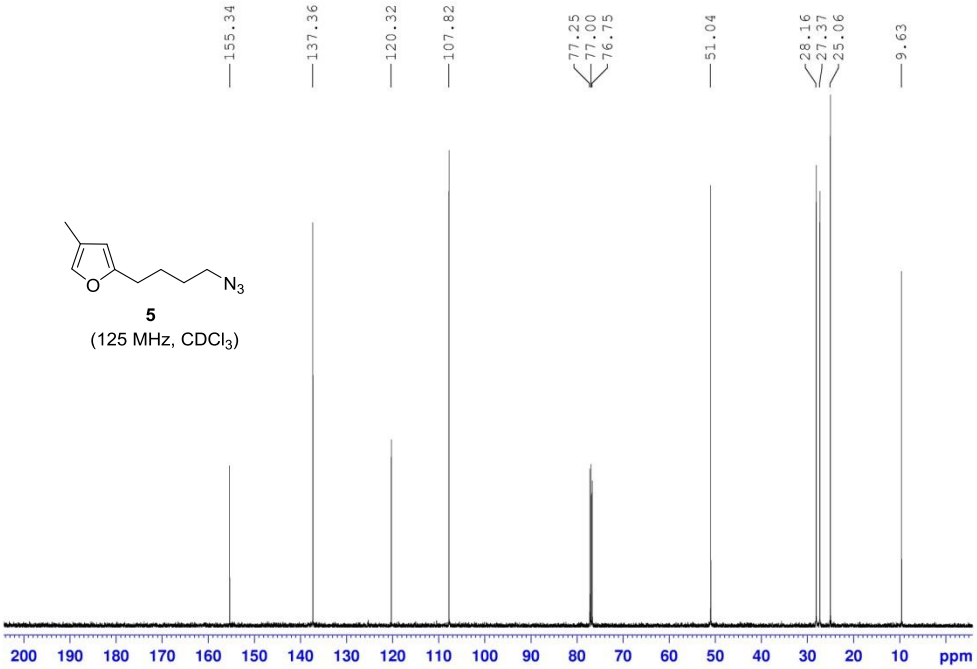


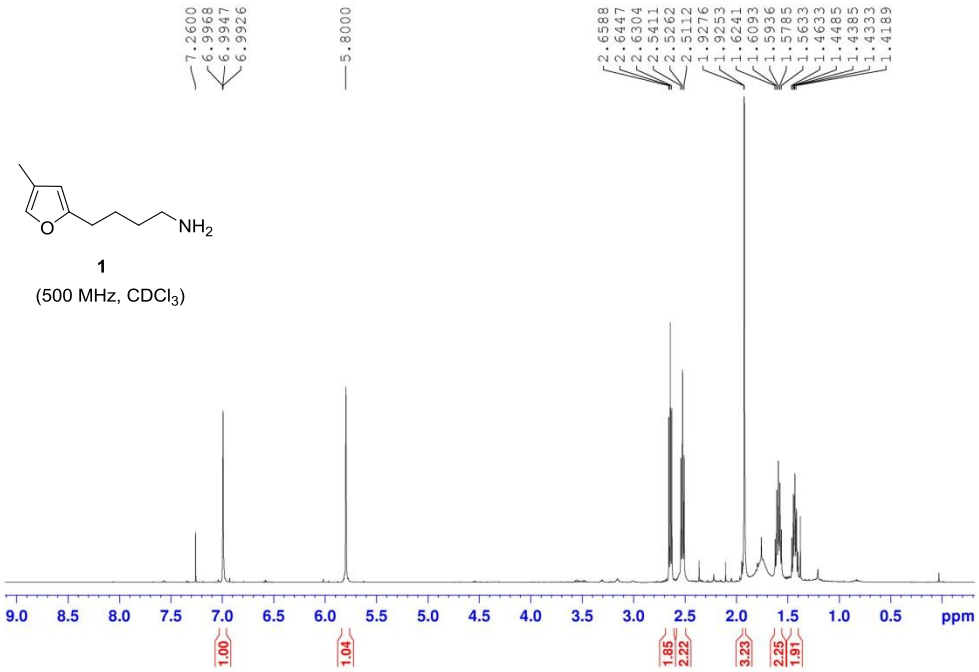


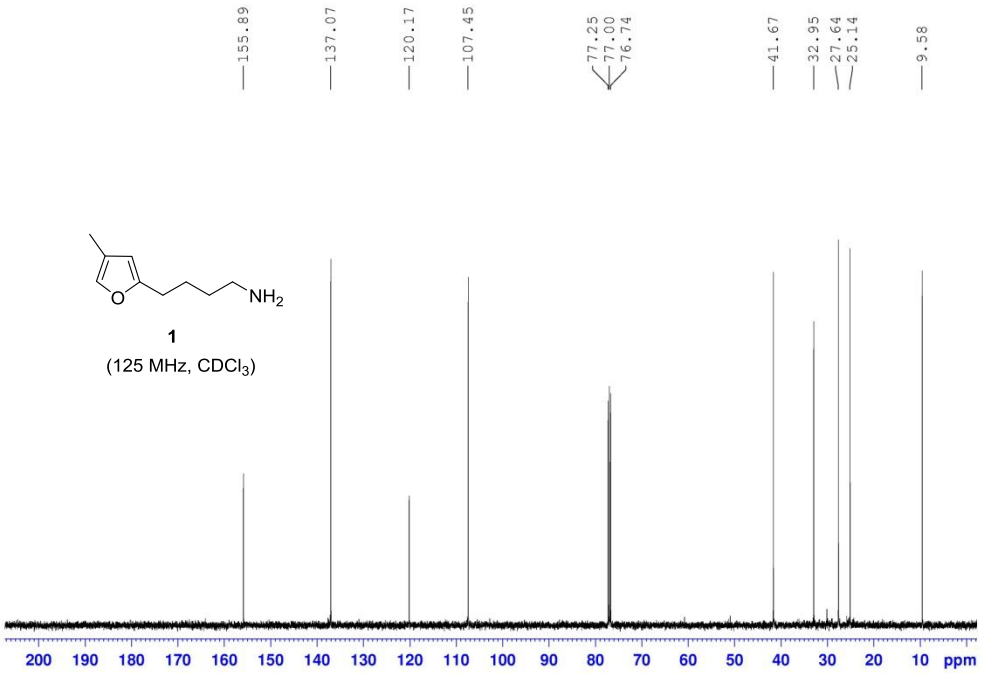

7.2600
7.0644
7.0622
7.0599
7.0576
7.0554
5.8715
5.8707
3.5596
3.5469
3.5339
2.6207
2.6195
2.6060
2.5922
1.9853
1.9830
1.8224
1.8202
1.8177
1.8154
1.8144
1.8122
1.8113
1.8050
1.8026
1.7993
1.7978
1.7953
1.7937
1.7912
1.7897
1.7854
1.7823
1.7752
1.7717
1.7705
O
Cl
4
(500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
0.80
1.00
2.26
2.08
3.20
4.34

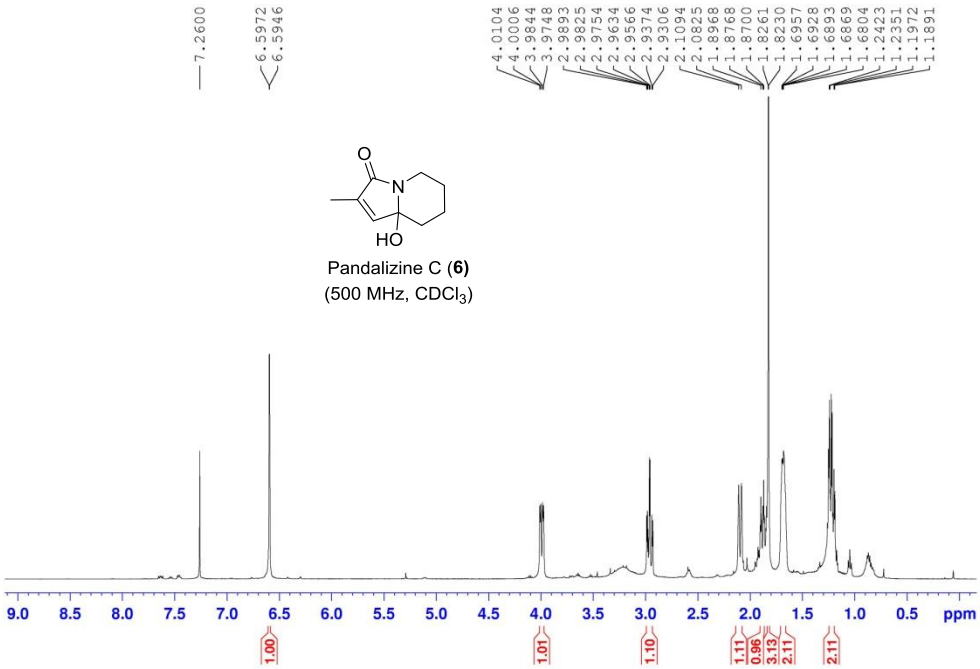

155.49
137.45
120.44
107.91
77.25
77.00
76.75
44.74
31.90
27.22
25.30
9.78
O
Cl
4
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

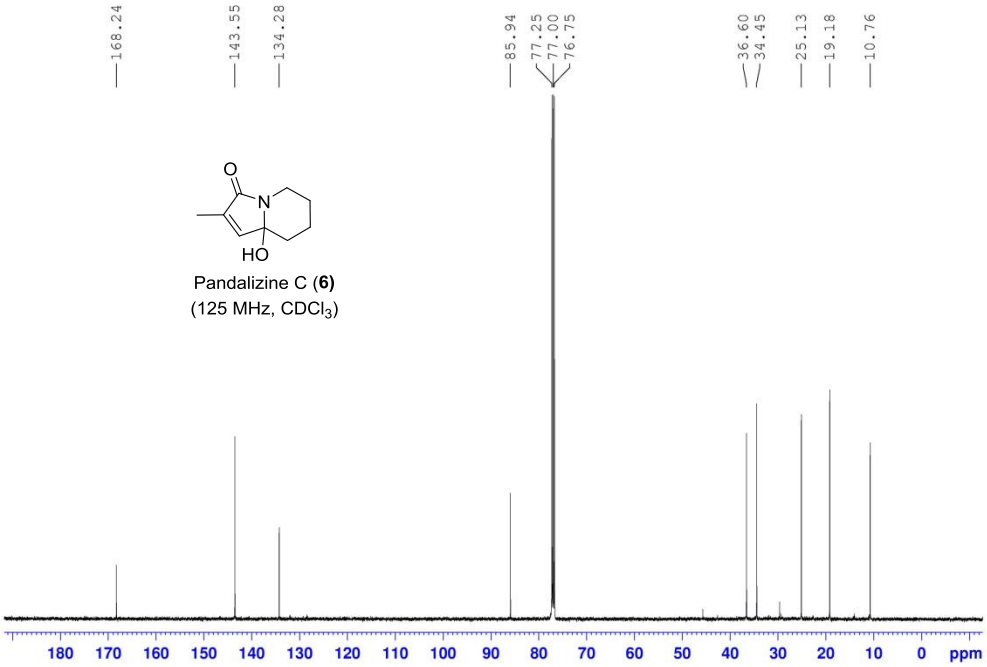

7.2600
7.0711
7.0690
7.0668
5.8799
3.2942
3.2806
3.2673
2.6273
2.6135
2.5986
1.9968
1.9944
1.7315
1.7295
1.7235
1.7175
1.7142
1.7085
1.7004
1.6938
1.6863
1.6839
1.6686
1.6614
1.6557
1.6477
1.6423
1.6386
1.6339
1.6281
1.6249
O
N3
5
(500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.06
2.27
2.29
3.20
2.28
2.12

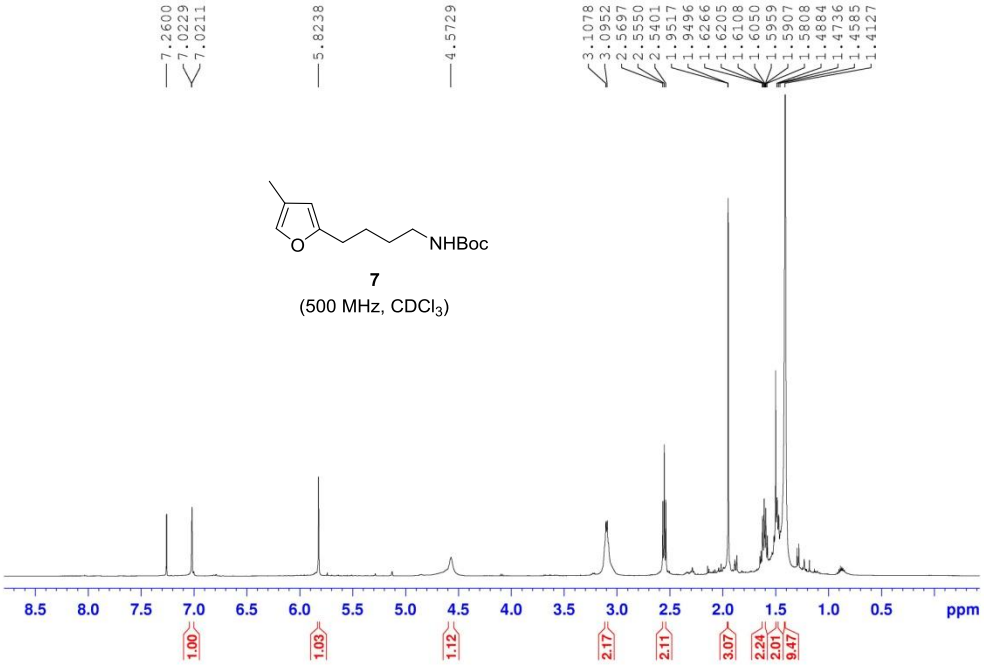

155.34
137.36
120.32
107.82
77.25
77.00
76.75
51.04
28.16
27.37
25.06
9.63
O
N3
5
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

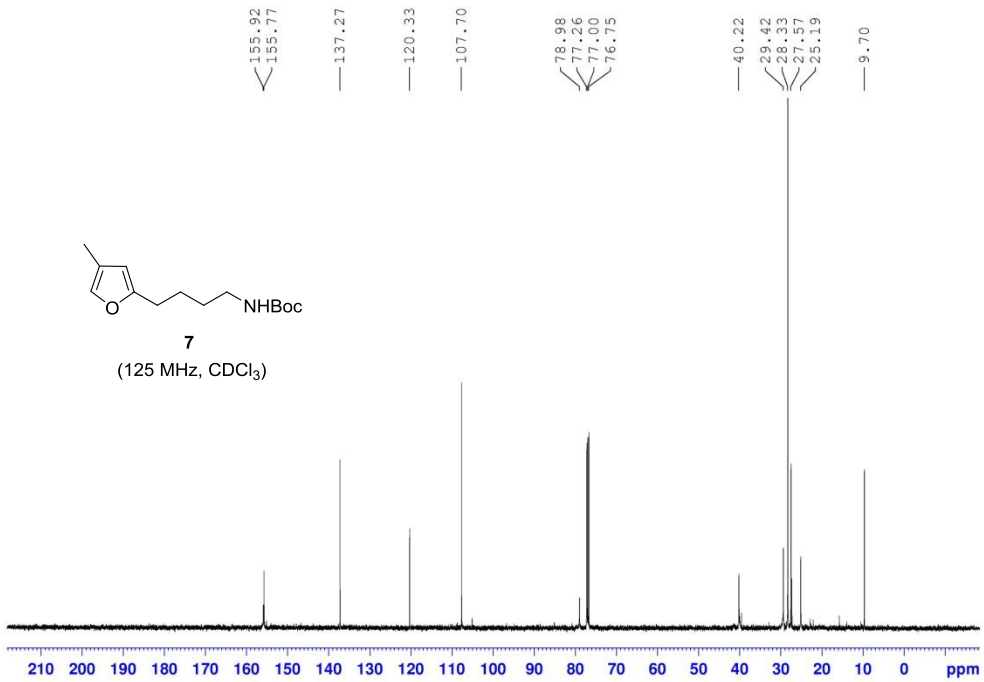

7.2600
6.9968
6.9947
6.9926
5.8000
2.6588
2.6447
2.6304
2.5411
2.5262
2.5112
1.9276
1.9253
1.6241
1.6093
1.5936
1.5785
1.5633
1.4633
1.4485
1.4385
1.4333
1.4189
NH2
1
(500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.04
1.85
2.22
3.23
2.25
1.91

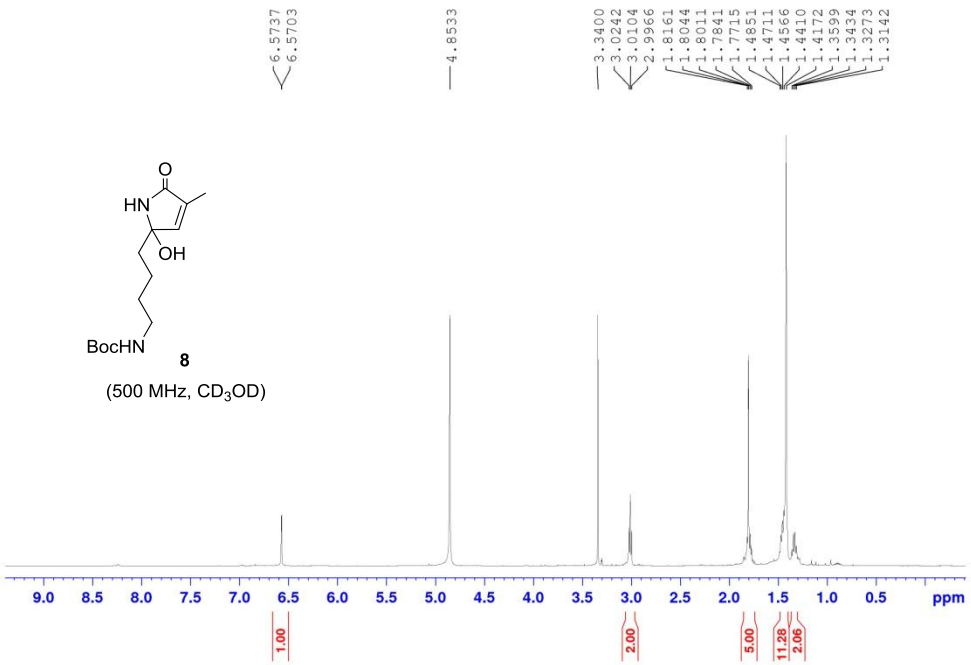

155.89
137.07
120.17
107.45
77.25
77.00
76.74
41.67
32.95
27.64
25.14
9.58
NH2
1
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

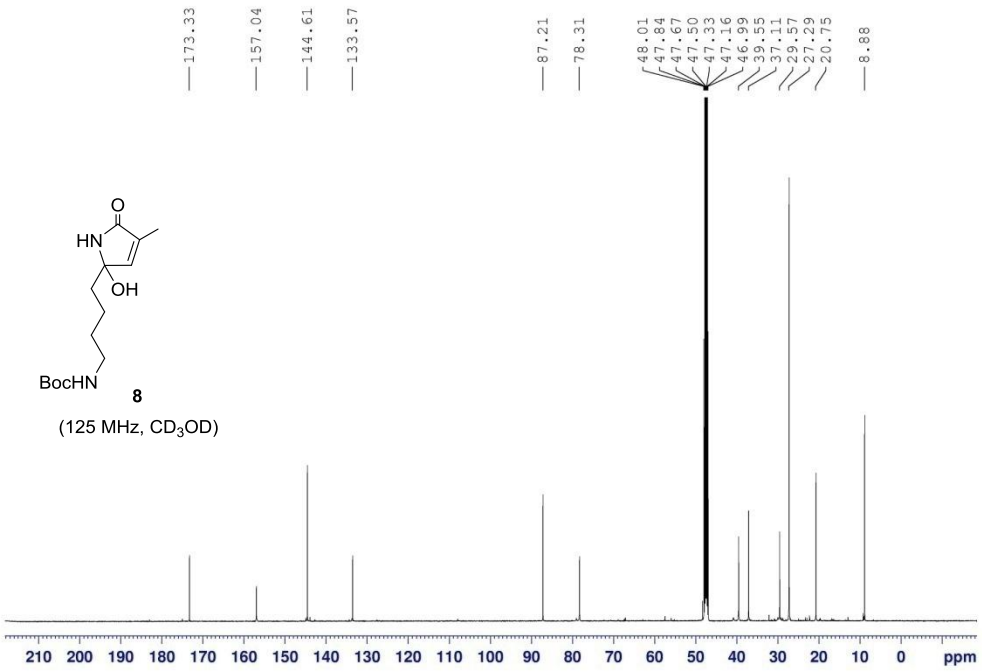

7.2600
6.5972
6.5946
4.0104
4.0006
3.9844
3.9748
2.9893
2.9825
2.9754
2.9634
2.9566
2.9374
2.9306
2.1094
2.0825
1.8968
1.8768
1.8700
1.8261
1.8230
1.6957
1.6928
1.6893
1.6869
1.6804
1.2423
1.2351
1.1972
1.1891
O
N
HO
Pandalizine C (6)
(500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.01
1.10
1.11
0.96
3.13
2.11
2.11

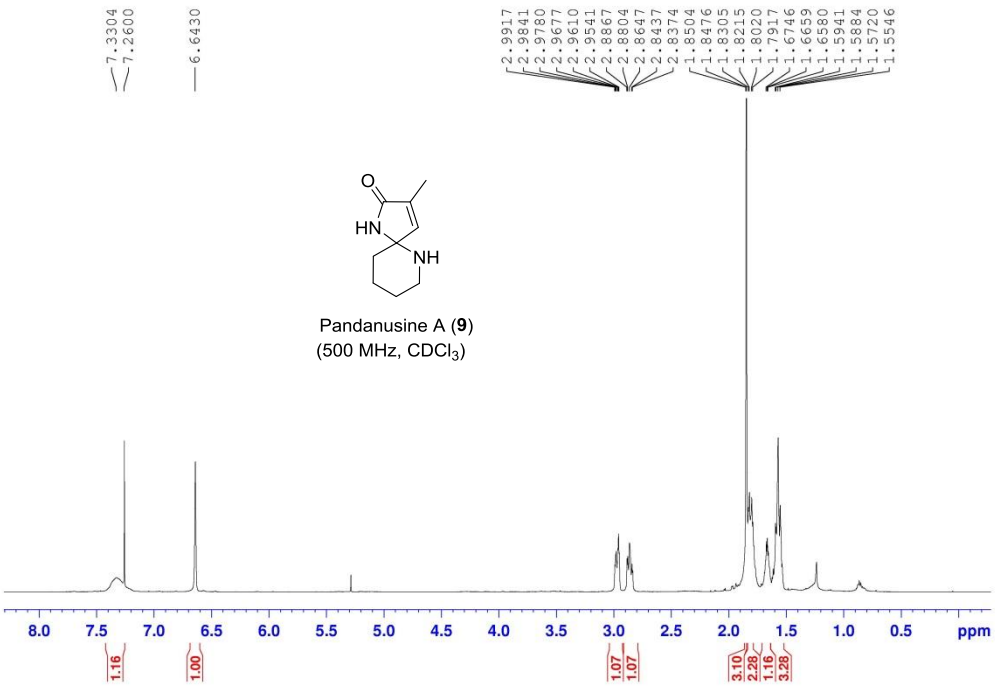

168.24
143.55
134.28
85.94
77.25
77.00
76.75
36.60
34.45
25.13
19.18
10.76
O
N
HO
Pandalizine C (6)
(125 MHz, CDCl3)
180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

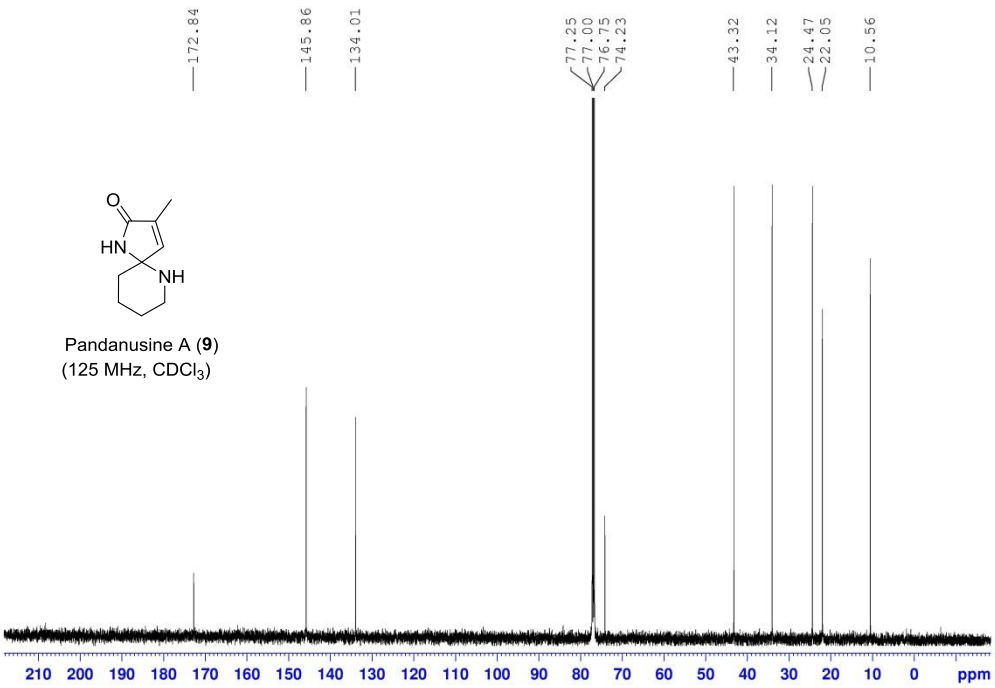

7.2600
7.0229
7.0211
5.8238
4.5729
3.1078
3.0952
2.5697
2.5550
2.5401
1.9517
1.9496
1.6266
1.6205
1.6108
1.6050
1.5959
1.5907
1.5808
1.4884
1.4736
1.4585
1.4127
NHBoc
7
(500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
1.03
1.12
2.17
2.11
3.07
2.24
2.01
9.47

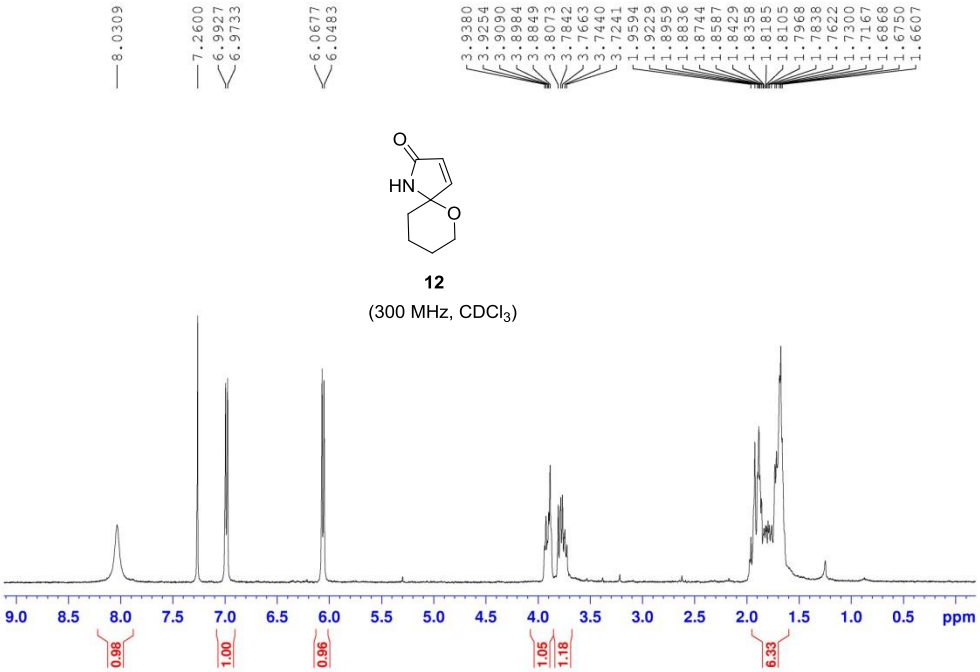

155.92
155.77
137.27
120.33
107.70
78.98
77.26
77.00
76.75
40.22
29.42
28.33
27.57
25.19
9.70
NHBoc
7
(125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

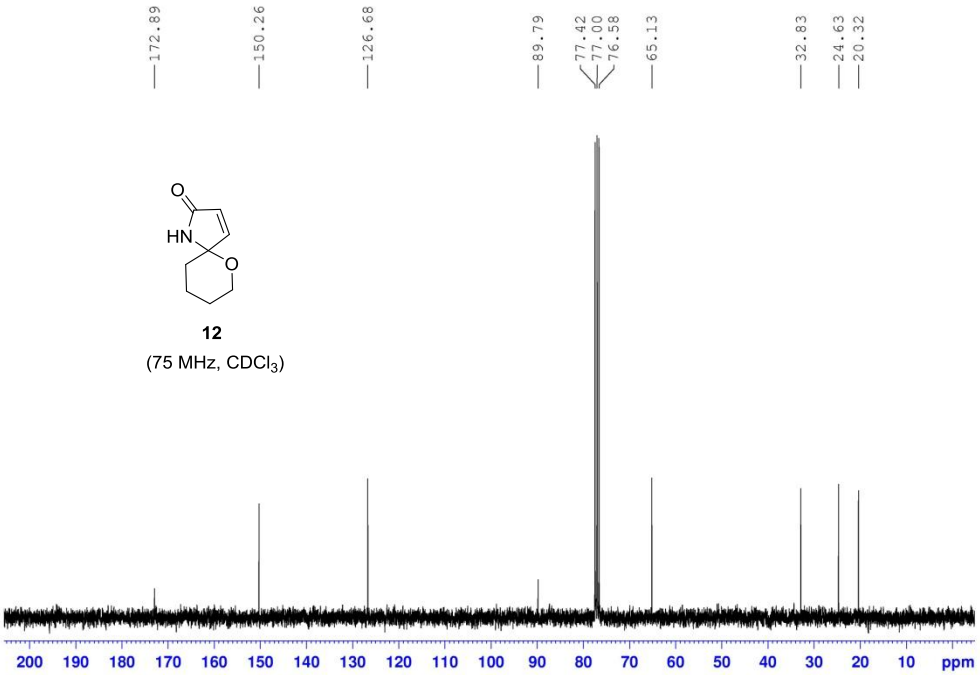

6.5737
6.5703
4.8533
3.3400
3.0242
3.0104
2.9966
1.8161
1.8044
1.8011
1.7841
1.7715
1.4851
1.4711
1.4566
1.4410
1.4172
1.3599
1.3434
1.3273
1.3142
O
HN
OH
BocHN
8
(500 MHz, CD3OD)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.00
2.00
5.00
11.28
2.06

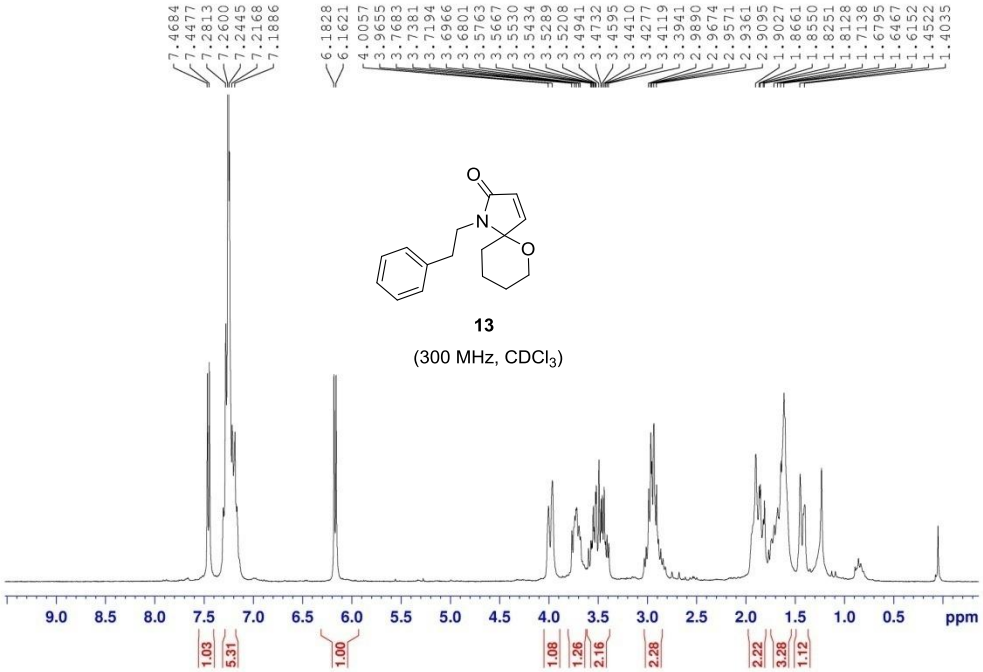

173.33
157.04
144.61
133.57
87.21
78.31
48.01
47.84
47.67
47.50
47.33
47.16
46.99
39.55
37.11
29.57
27.29
20.75
8.88
O
HN
OH
BocHN
8
(125 MHz, CD3OD)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

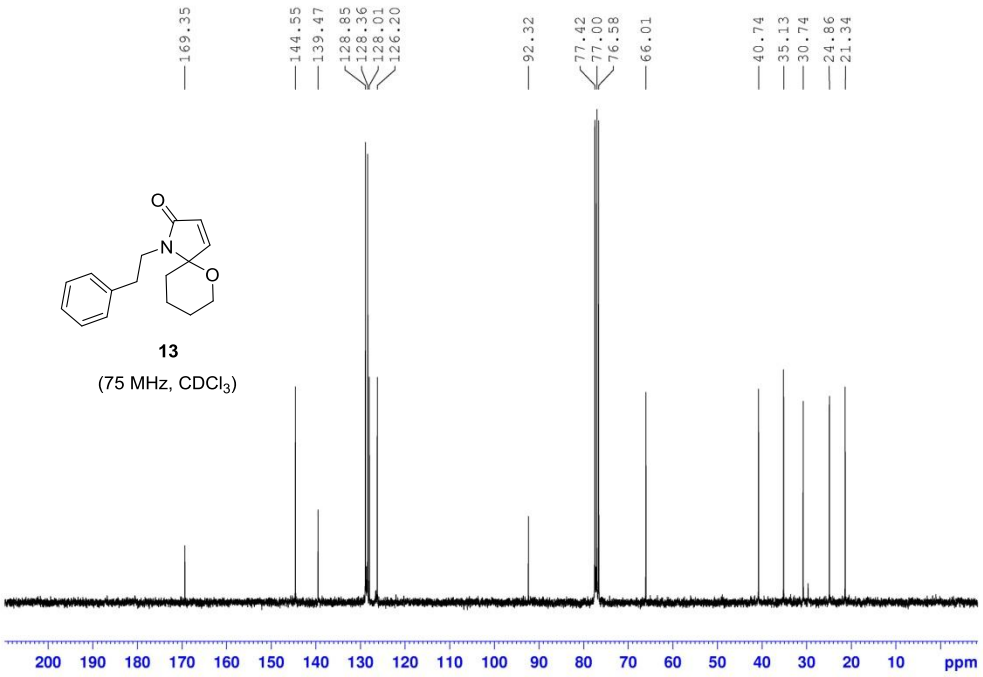

7.3304
7.2600
6.6430
2.9917
2.9841
2.9780
2.9677
2.9610
2.9541
2.8867
2.8804
2.8647
2.8437
2.8374
1.8504
1.8476
1.8305
1.8215
1.8020
1.7917
1.7746
1.6659
1.6580
1.5941
1.5884
1.5720
1.5546
O
HN
NH
Pandanusine A (9)
(500 MHz, CDCl3)
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
1.16
1.00
1.07
1.07
3.10
2.28
1.16
3.28

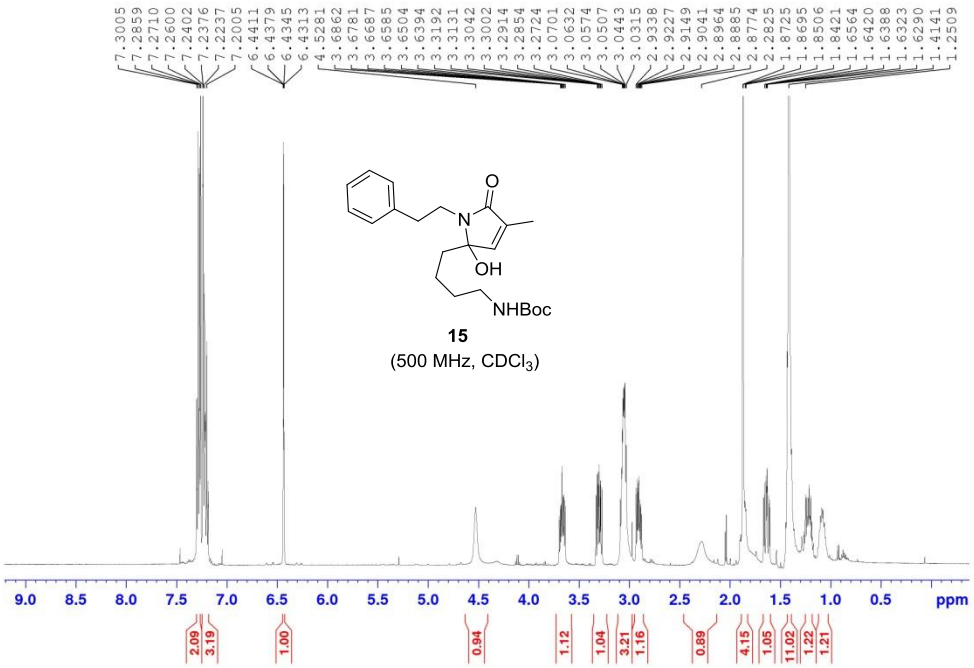

172.84
145.86
134.01
77.25
77.00
76.75
74.23
43.32
34.12
24.47
22.05
10.56
O
HN
NH
Pandanusine A (9)
(125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

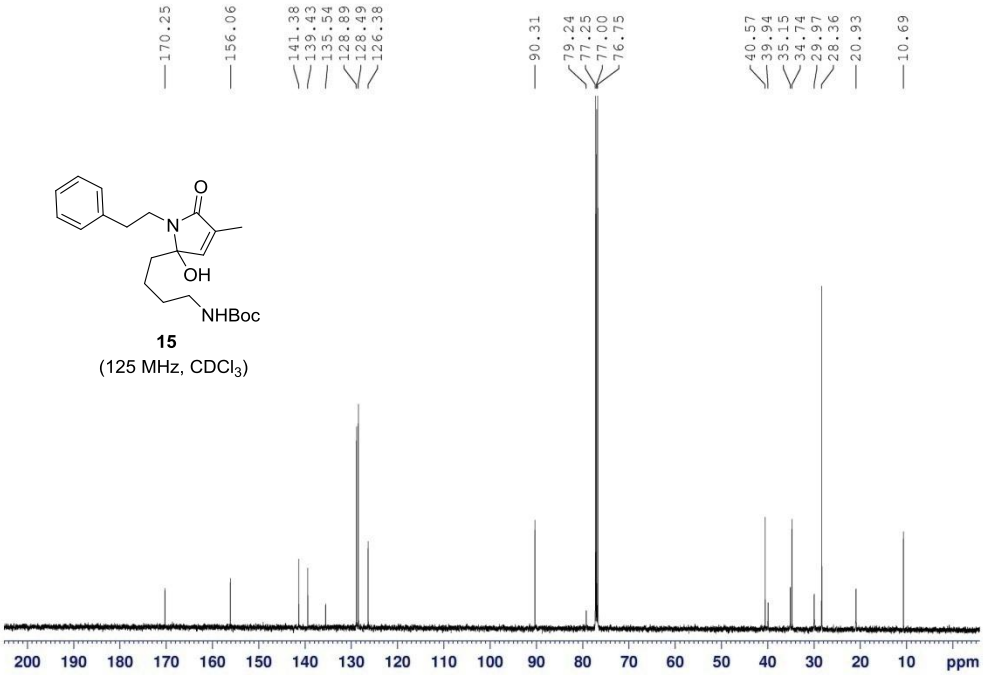

8.0309
7.2600
6.9927
6.9733
6.0677
6.0483
3.9380
3.9254
3.9090
3.8984
3.8849
3.8073
3.7842
3.7663
3.7440
3.7241
1.9594
1.9229
1.8959
1.8836
1.8744
1.8587
1.8429
1.8358
1.8185
1.8105
1.7968
1.7838
1.7622
1.7300
1.7167
1.6868
1.6750
1.6607
O
HN
O
12
(300 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
0.98
1.00
0.96
1.05
1.18
6.33

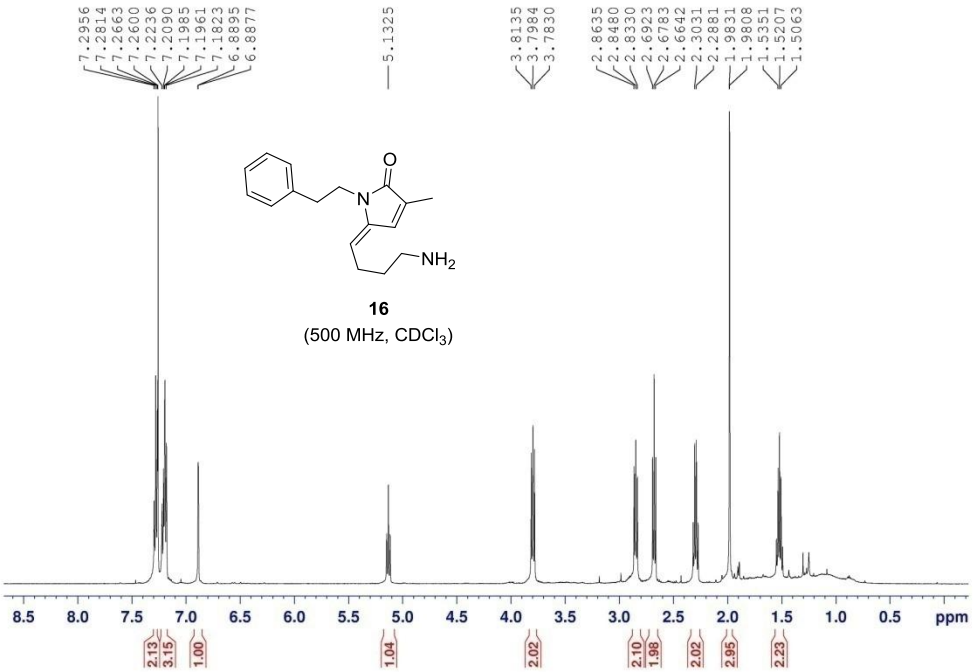

172.89
150.26
126.68
89.79
77.42
77.00
76.58
65.13
32.83
24.63
20.32
O
HN
O
12
(75 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

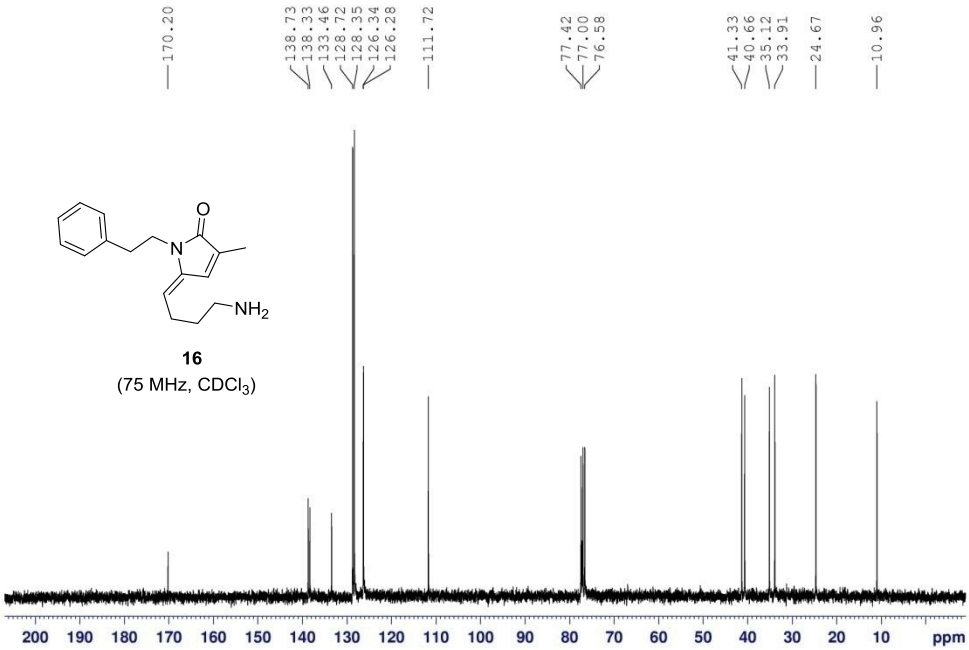

7.4684
7.4477
7.2813
7.2600
7.2445
7.2168
7.1886
6.1828
6.1621
4.0057
3.9655
3.7683
3.7381
3.7194
3.6966
3.6801
3.5763
3.5667
3.5530
3.5434
3.5289
3.5208
3.4941
3.4732
3.4595
3.4410
3.4277
3.4119
3.3941
2.9890
2.9674
2.9571
2.9361
2.9095
1.9027
1.8661
1.8550
1.8251
1.8128
1.7138
1.6795
1.6467
1.6152
1.4522
1.4035
O
N
O
13
(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
1.03
5.31
1.00
1.08
1.26
2.16
2.28
2.22
3.28
1.12

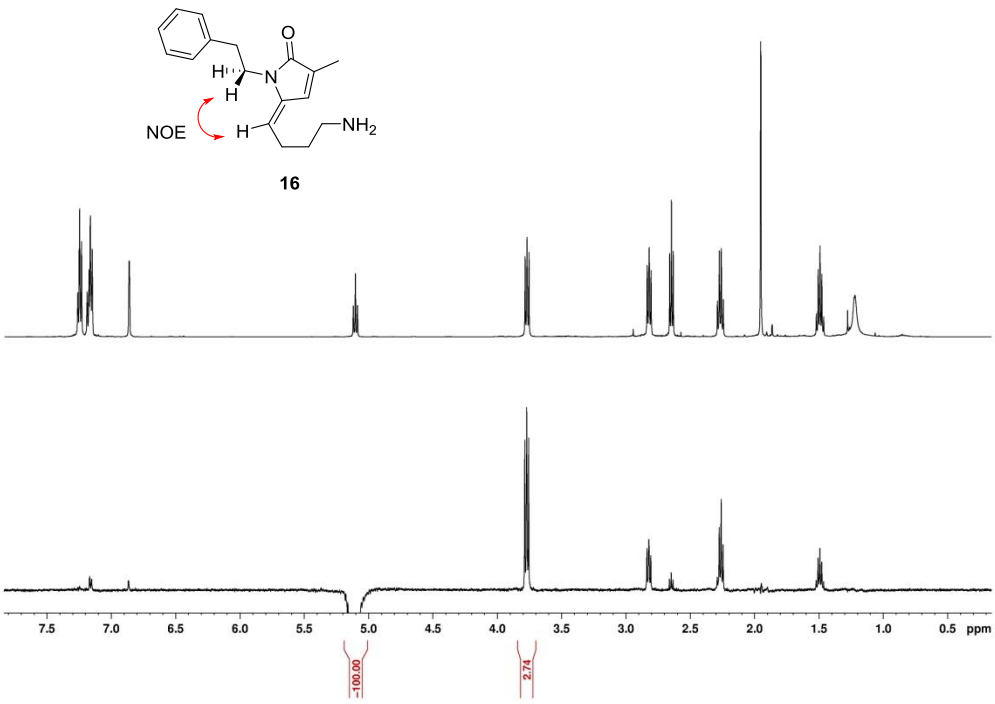

169.35
144.55
139.47
128.85
128.36
128.01
126.20
92.32
77.42
77.00
76.58
66.01
40.74
35.13
30.74
24.86
21.34
O
N
O
13
(75 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

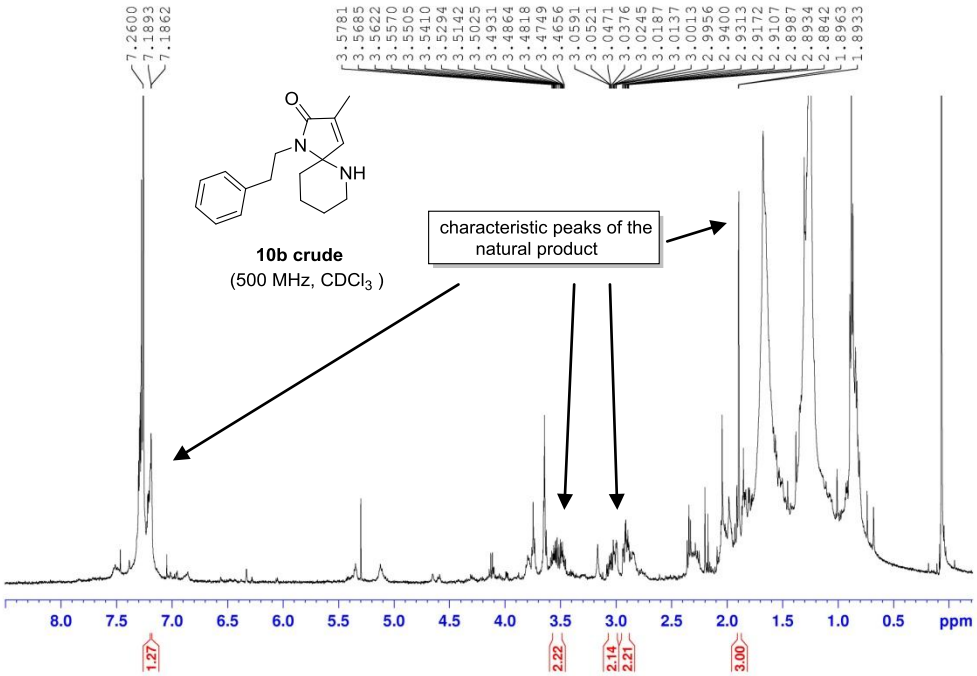

7.3005
7.2859
7.2710
7.2600
7.2402
7.2376
7.2237
7.2005
6.4411
6.4379
6.4345
6.4313
4.5281
3.6862
3.6781
3.6687
3.6685
3.6504
3.6394
3.3192
3.3131
3.3042
3.3002
3.2914
3.2854
3.2724
3.0701
3.0632
3.0574
3.0507
3.0443
3.0315
2.9338
2.9227
2.9149
2.9041
2.8964
2.8885
2.8774
2.8225
1.8725
1.8695
1.8506
1.8421
1.6564
1.6420
1.6388
1.6623
1.6290
1.4141
1.2509
O
N
OH
NHBoc
15
(500 MHz, CDCl3)
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
2.09
3.19
1.00
0.94
1.12
1.04
3.21
1.16
0.89
4.15
1.05
11.02
1.22
1.21

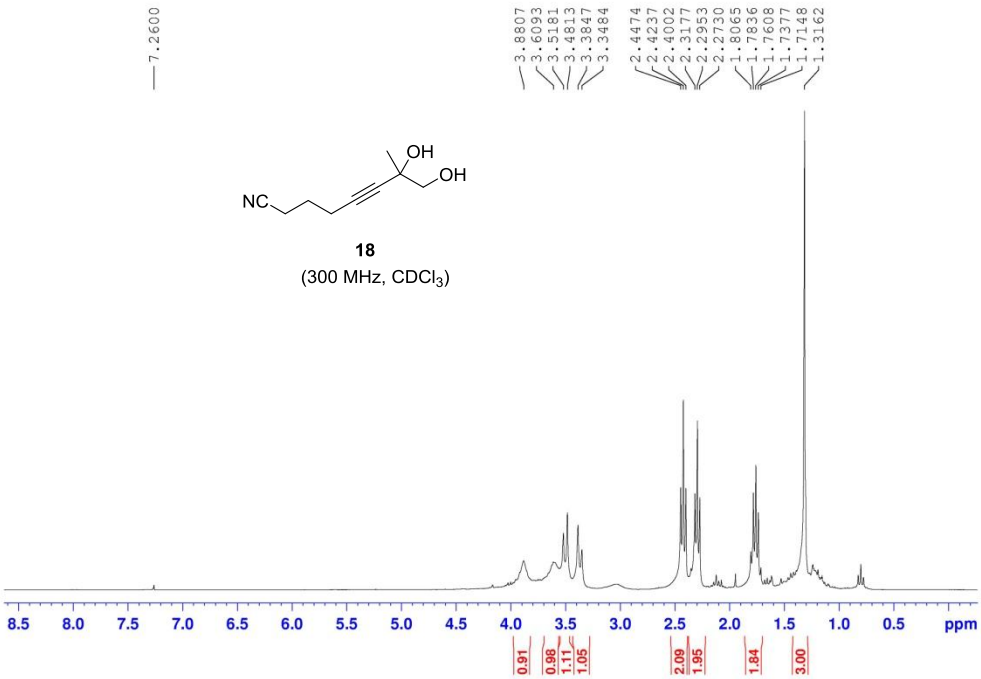

170.25
156.06
141.38
139.43
135.54
128.89
128.49
126.38
90.31
79.24
77.25
77.00
76.75
40.57
39.94
35.15
34.74
29.97
28.36
20.93
10.69
O
N
OH
NHBoc
15
(125 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

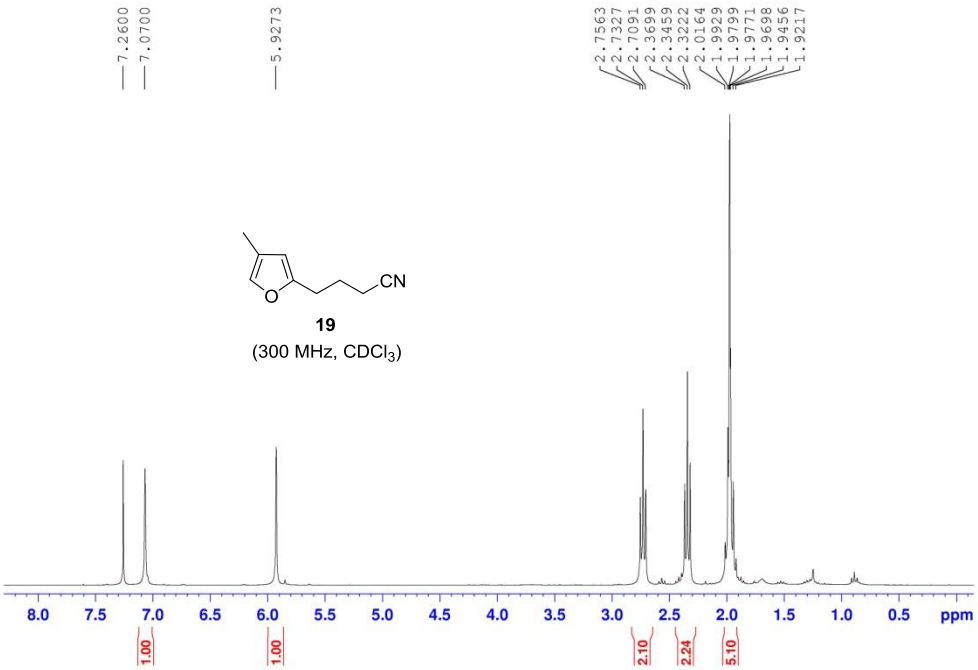

7.2956
7.2814
7.2663
7.2600
7.2236
7.2090
7.1985
7.1961
7.1823
6.8895
6.8877
5.1325
3.8135
3.7984
3.7830
2.8635
2.8480
2.8330
2.6923
2.6783
2.6642
2.3031
2.2881
1.9831
1.9808
1.5351
1.5207
1.5063
O
N
NH2
16
(500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
2.13
3.15
1.00
1.04
2.02
2.10
1.98
2.02
2.95
2.23


170.20
138.73
138.33
133.46
128.72
128.35
126.34
126.28
111.72
77.42
77.00
76.58
41.33
40.66
35.12
33.91
24.67
10.96
O
N
NH2
16
(75 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

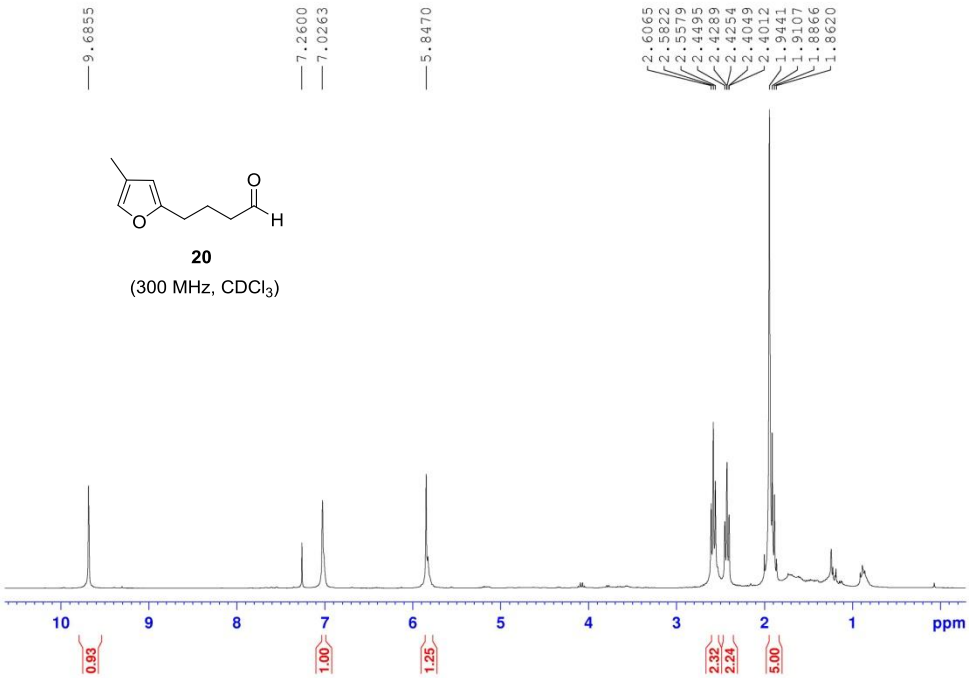

O
H
N
H
NOE
H
NH2
16
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
-100.00
2.74


7.2600
7.1893
7.1862
3.5781
3.5685
3.5622
3.5570
3.5505
3.5410
3.5294
3.5142
3.5025
3.4931
3.4864
3.4818
3.4749
3.4656
3.0591
3.0521
3.0471
3.0376
3.0245
3.0187
3.0137
3.0013
2.9956
2.9400
2.9313
2.9172
2.9107
2.8987
2.8934
2.8842
1.8963
1.8933
O
N
NH
10b crude
(500 MHz, CDCl3)
characteristic peaks of the natural product
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
1.27
2.22
2.14
2.21
3.00

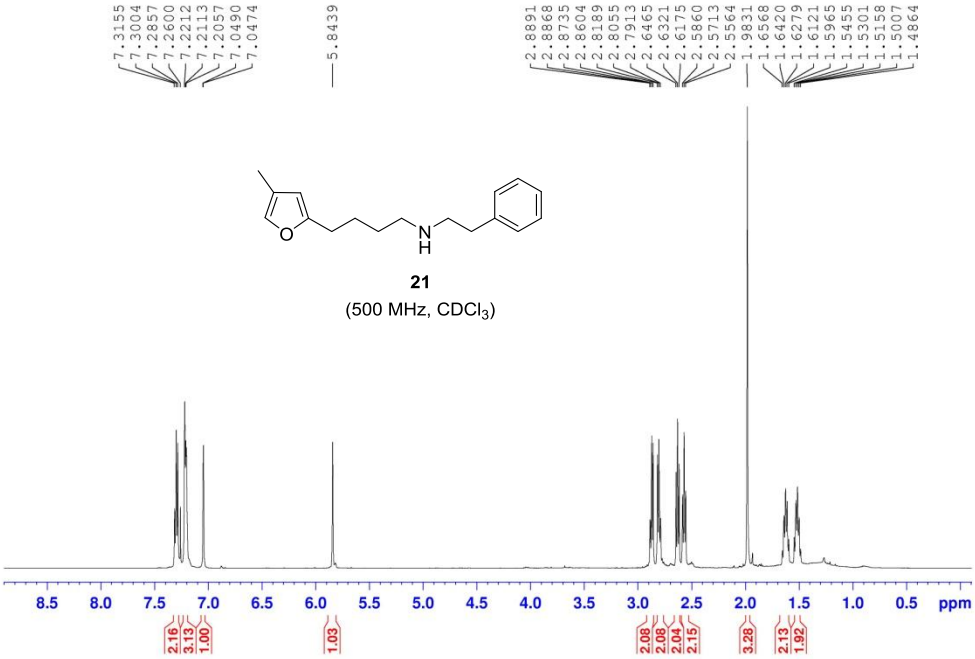

7.2600
3.8807
3.6093
3.5181
3.4813
3.3847
3.3484
2.4474
2.4237
2.4002
2.3177
2.2953
2.2730
1.8065
1.7836
1.7608
1.7377
1.7148
1.3162
OH
OH
NC
18
(300 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
0.91
0.98
1.11
1.05
2.09
1.95
1.84
3.00

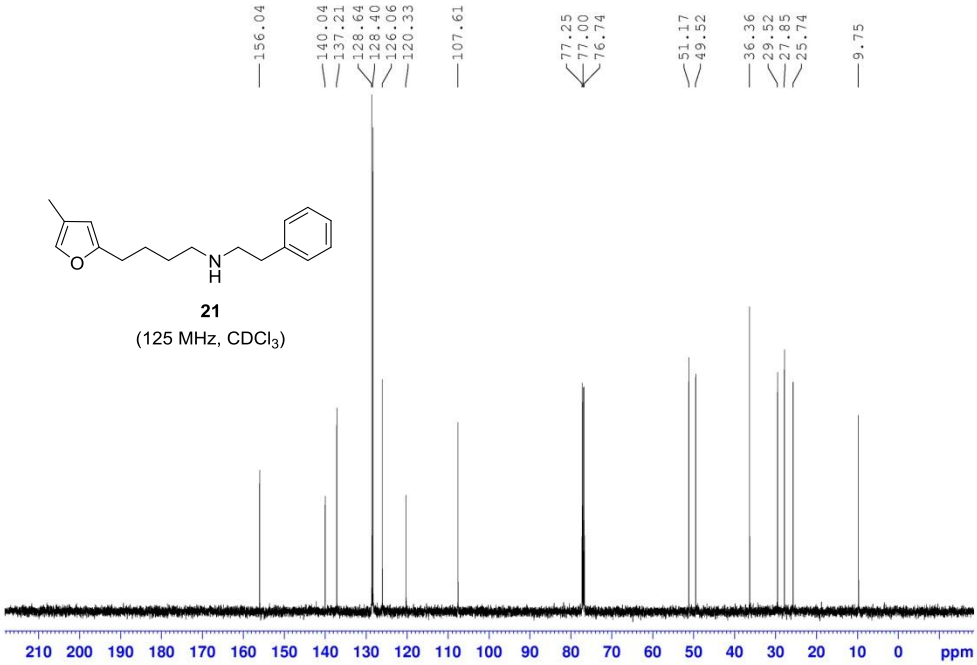


19
(300 MHz, $CDCl_3$)

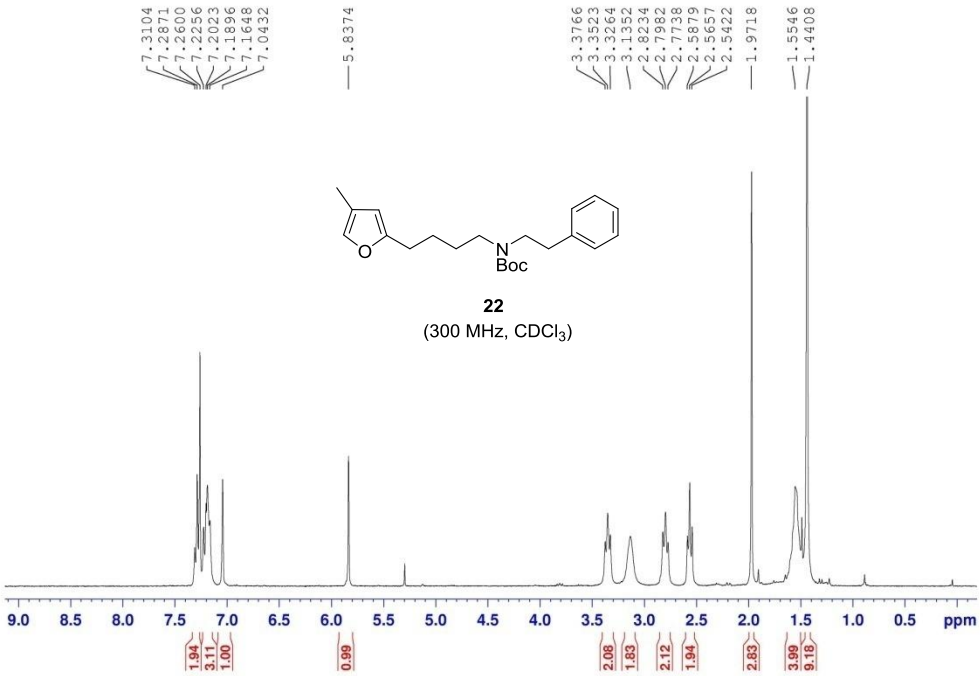


20
(300 MHz, $CDCl_3$)

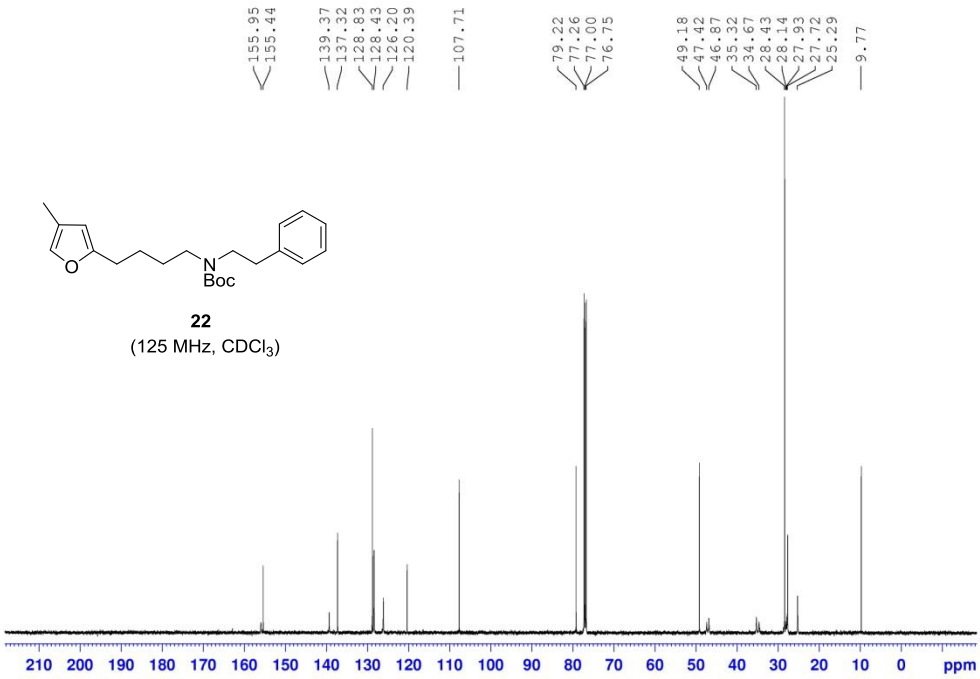

7.3155
7.3004
7.2857
7.2600
7.2212
7.2113
7.2057
7.0490
7.0474
5.8439
2.8891
2.8868
2.8735
2.8604
2.8189
2.8055
2.7913
2.6465
2.6321
2.6175
2.5860
2.5713
2.5564
1.9831
1.6568
1.6420
1.6279
1.6121
1.5965
1.5455
1.5301
1.5158
1.5007
1.4864
O
N
H
21
(500 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
2.16
3.13
1.00
1.03
2.08
2.08
2.04
2.15
3.28
2.13
1.92


156.04
140.04
137.21
128.64
128.40
126.06
120.33
107.61
77.25
77.00
76.74
51.17
49.52
36.36
29.52
27.85
25.74
9.75
O
N
H
21
(125 MHz, CDCl3)
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

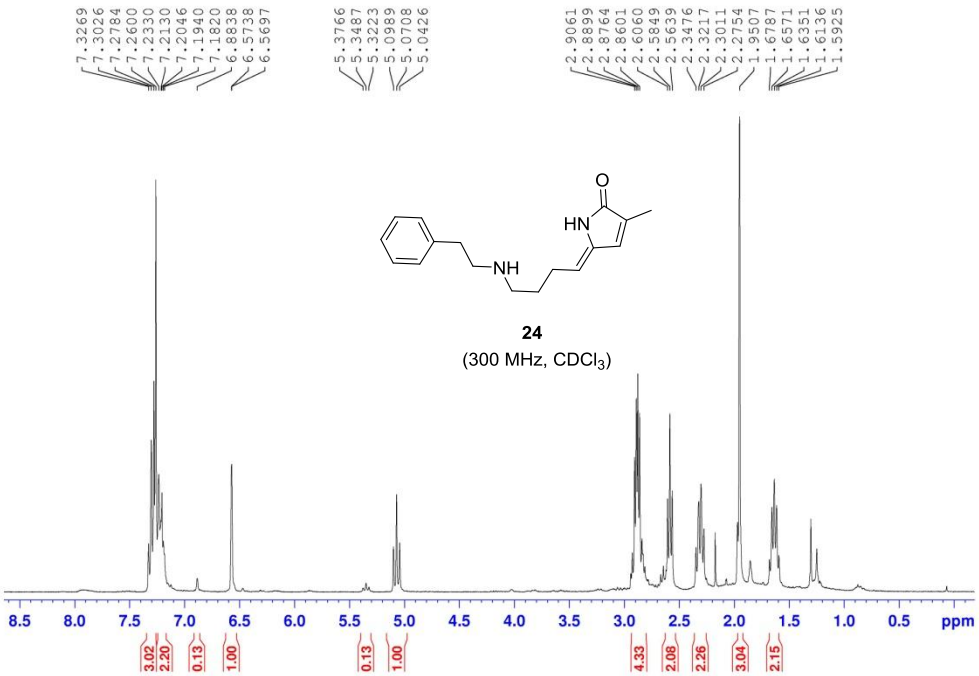
,

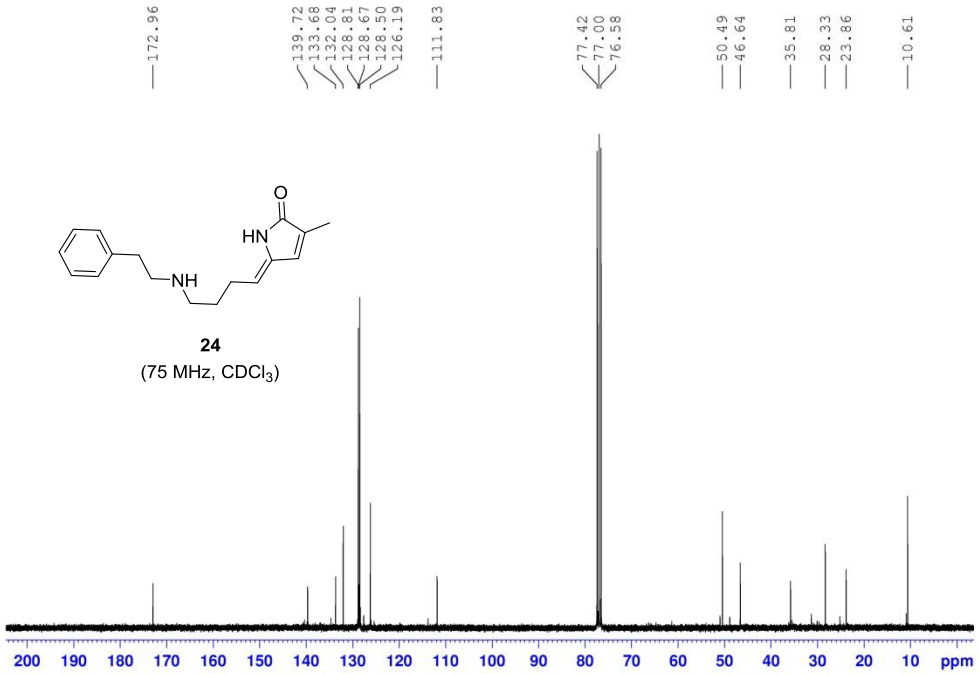


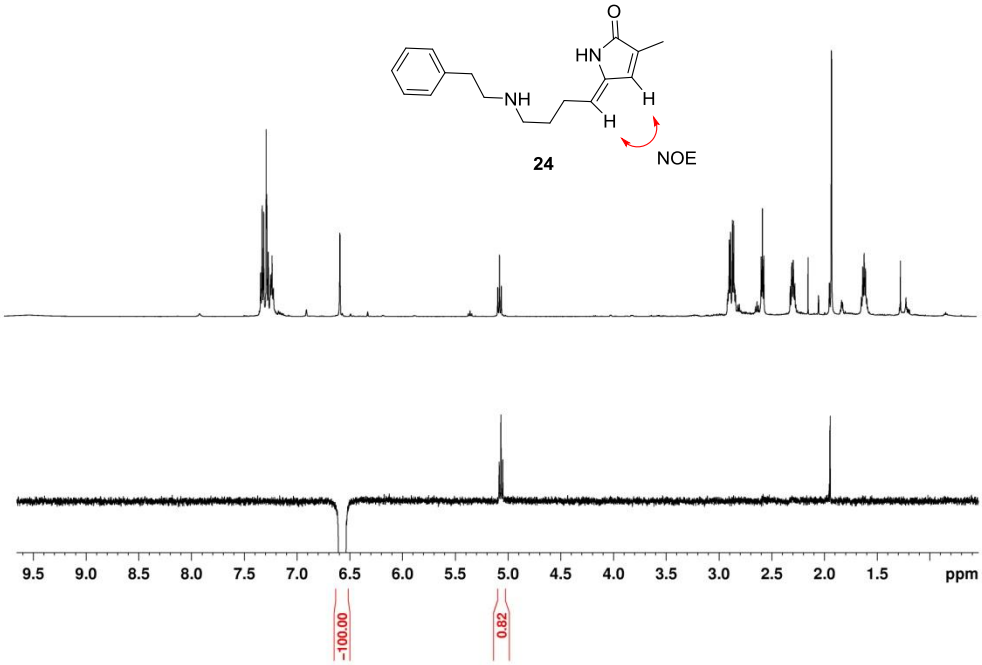
22
(300 MHz, $CDCl_3$)



22
(125 MHz, $CDCl_3$)


7.3269
7.3026
7.2784
7.2600
7.2330
7.2130
7.2046
7.1940
7.1820
6.8838
6.5738
6.5697
5.3766
5.3487
5.3223
5.0989
5.0708
5.0426
2.9061
2.8899
2.8764
2.8601
2.6060
2.5849
2.5639
2.3476
2.3217
2.3011
2.2754
1.9507
1.6787
1.6571
1.6351
1.6136
1.5925
O
HN
NH
24
(300 MHz, CDCl3)
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm
3.02
2.20
0.13
1.00
0.13
1.00
4.33
2.08
2.26
3.04
2.15


172.96
139.72
133.68
132.04
128.81
128.67
128.50
126.19
111.83
77.42
77.00
76.58
50.49
46.64
35.81
28.33
23.86
10.61
O
HN
NH
24
(75 MHz, CDCl3)
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm


O
HN
NH
H
H
NOE
24
9.5
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
ppm
-100.00
0.82