

**ΒΙΟΜΙΜΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΚΟΥ
ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ MERREKENTRONE C**

ΓΡΥΠΑΡΗΣ ΧΑΡΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ. ΣΤΡΑΤΑΚΗΣ

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2010**

**BIOMIMETIC SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCT
MERREKENTRONE C**

GRYPARIS CHARIS

SUPERVISOR: PROFESSOR E. STRATAKIS

MASTER OF SCIENCE



**DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF
CRETE**

OCTOBER 2010

**“Είτε γράψε κάτι που αξίζει να διαβαστεί,
είτε κάνε κάτι που αξίζει να γραφτεί...”**

Βενιαμίν Φραγκλίνος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**Εμμανουήλ Στρατάκης, Επιβλέπων Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Κρήτης**

**Μιχάλης Ορφανόπουλος, Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Κρήτης**

**Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Κρήτης**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Εμμανουήλ Στρατάκη κυρίως για την πολύτιμη βοήθειά του στα πρώτα μου βήματα στο εργαστήριο, την καθοδήγηση, την υποστήριξη και την υπομονή που επέδειξε κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής, αλλά και ως μέλος της τριμελούς μου επιτροπής.

Ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Μιχάλη Ορφανόπουλο και τον καθηγητή κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην τριμελή επιτροπή της δικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την υλικοτεχνική υποστήριξη που μου παρείχε.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τους Χ. Εφέ, Δρ. Ι. Λυκάκη, Η. Αρκούδη, Χ. Ράπτη, Π. Ζαραβίνο, Κ. Τσαγκαράκη, Θ. Βιδάλη, Τ. Κλάδου και Α. Ψυλλάκη για την πολύτιμη βοήθεια και συνεργασία κατά την παρουσία μου στο εργαστήριο. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συναδέλφους και φίλους μου Α. Ορφανάκη, Χ. Μάρκου, Α. Μπαριωτάκη, Ι. Αλεξοπούλου, Δρ. Μ. Αλπέρη, Δρ. Μ. Τοφή, Δρ. Μ. Τζιράκη, Α. Αγιομυργιανάκη, Μ. Καλλέργη, Δ. Νούτσια, Δρ. Δ. Καλαϊτζάκη, Δρ. Γ. Τσικαλά για την πολύ καλή συνεργασία, το ευχάριστο κλίμα και τις ωραίες στιγμές που περάσαμε μαζί.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, το ταίρι μου, τους συγγενείς και τους φίλους μου για την απεριόριστη αγάπη, υποστήριξη και συμπαράσταση που μου προσέφεραν σε κάθε βήμα μου. Σε αυτούς άλλωστε αφιερώνεται και η παρούσα διατριβή.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γρυπάρης Χάρης

Ημερομηνία γέννησης: 25/02/1987, Αμαρούσιο Αττικής

Σεπτέμβριος 2004: Εισαγωγή στο Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης

Σεπτέμβριος 2008: Αποφοίτηση από το Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης με βαθμό πτυχίου **7,16**.

Οκτώβριος 2008: Εισαγωγή στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα ΕΠΕΑΕΚ “Απομόνωση και σύνθεση φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστικότητα” του Τμήματος Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης.

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Διπλωματική εργασία σε εργαστήριο Οργανικής Χημείας το έτος 2008 με τίτλο: «Σύνθεση μιας αλλυλικής υδρόξυ κινόνης, υποθετικού ενδιάμεσου βιοσύνθεσης της Acremine G». Επιβλέπων καθηγητής: Μανώλης Στρατάκης.
- Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Οργανικής Χημείας το έτος 2008-2009.
- Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Χημείας Υλικών (Τμήμα Επιστήμης & Τεχνολογίας Υλικών) για το έτος 2009.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1) Συμμετοχή στο 2^ο Συνέδριο Μεταπτυχιακών Χημείας Ελλάδας-Κύπρου στον Πλατανιά Χανίων τον Σεπτέμβριο του 2009 με τίτλο παρουσίασης: «Σύνθεση μιας αλλυλικής υδρόξυ κινόνης, ενδιάμεσο βιοσύνθεσης της Acremine G».

2) Συμμετοχή στο 3^ο Συνέδριο Μεταπτυχιακών Χημείας Ελλάδας-Κύπρου στον Πρωταρά Κύπρου τον Ιούνιο του 2010 με τίτλο παρουσίασης: «Βιομιμητική σύνθεση του φυσικού προϊόντος Merrekentrone C».

3) Ηλίας Αρκούδης, Ιωάννης Λυκάκης, Χάρης Γρυπάρης, Μανώλης Στρατάκης 10^ο Συνέδριο Χημείας Ελλάδας-Κύπρου «Βιομιμητική σύνθεση του διμερούς μεταβολίτη acremine G»

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Arkoudis, I.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2988.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία παρουσιάζεται η γενίκευση μιας απλής, ήπιας και αποτελεσματικής μεθοδολογίας σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών, κατά τη φωτοξείδωση 2'-κετο φουρανίων. Στα πλαίσια της άμεσης εφαρμογής αυτής της μεθοδολογίας, περιγράφεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία η ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone C, στη βάση ενός βιομιμητικού σεναρίου. Σαν αντίδραση «κλειδί» στην πορεία σύνθεσης της merrekentrone C χρησιμοποιήθηκε η φωτοξείδωση ενός 2'-κετο φουρανίου. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την σύνθεση των διαστερομερών φυσικών προϊόντων plakortolides E και I.

Λέξεις κλειδιά: 3(2*H*)-φουρανόνες, φωτοξείδωση, κετο-φουράνια, φυσικά προϊόντα, βιομιμητική σύνθεση, merrekentrone C.

SUMMARY

In this Thesis, a generalized simple, mild and effective methodology for the synthesis of 3(2*H*)-furanones is presented, based on the photooxidation of 2'-keto furans. This, synthetic methodology was applied, for the first time in the literature, to the biomimetic synthesis of natural product merrekentrone C. In addition, we attempted the synthesis of diastereomeric peroxy natural products plakortolides E and I.

Key words: 3(2*H*)-furanones, photooxidation, keto furanes, natural products, biomimetic synthesis, merrekentrone C.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1	Βιομημητική σύνθεση φυσικών προϊόντων.....	9
1.2	3(2 <i>H</i>)-Φουρανόνες.....	16
1.3	Σύνθεση 3(2 <i>H</i>)-φουρανονών από φωτοξείδωση 2'-κετο φουρανίων.....	19
1.4	Σκοπός της παρούσας διατριβής.....	24
2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	25
2.1	Γενίκευση της μεθοδολογίας σύνθεσης 3(2 <i>H</i>)-φουρανονών μέσω φωτοξείδωσης 2'-κετο φουρανίων.....	25
2.2	Σύνθεση του φυσικού προϊόντος Merrekentrone C.....	29
2.2.a	Merrekentrones A-D.....	29
2.2.b	Προτεινόμενη βιοσύνθεση των Merrekentrones A-D.....	29
2.2.c	Πρώτη συνθετική προσέγγιση.....	31
2.2.d	Τροποποίηση συνθετικού σεναρίου μέσω απευθείας σύνθεσης του διφουρυλο σεσκιτερπενίου 18	37
2.2.e	Αλλαγή συνθετικού σεναρίου.....	40
2.3	Μελέτες για τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων Plakortolides E,.....	44
2.3.a	Plakortolides.....	44
2.3.b	Προγενέστερη σύνθεση του 6-epi Plakortolide E.....	45
2.3.c	Προσπάθειες σύνθεσης των Plakortolides E και I.....	46
2.3.d	Μια προτεινόμενη εναλλακτική πορεία σύνθεσης των Plakortolides E και I.....	51
2.4	Σύνοψη-Συμπεράσματα.....	53
3	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	54
3.1	Όργανα, διατάξεις και γενικές πειραματικές τεχνικές.....	55
3.2	Παρασκευή των υποστρωμάτων.....	56
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	77
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	82

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Βιομηχανική σύνθεση φυσικών προϊόντων

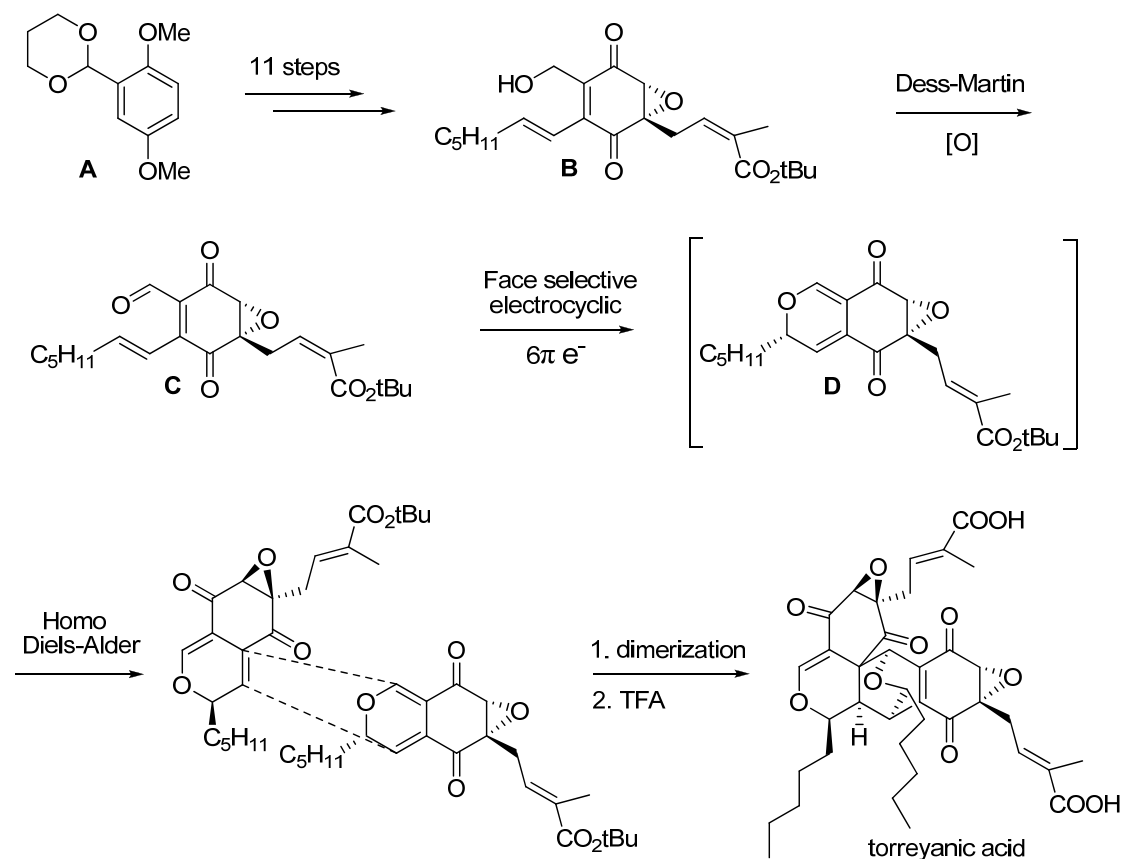
Η φύση είναι μια πλούσια πηγή φυσικών προϊόντων με μεγάλη ποικιλία βιολογικών δράσεων. Τα φυσικά προϊόντα αναφέρονται ως οι ενώσεις που αποτελούν τους φυτικούς και ζωϊκούς οργανισμούς ή παράγονται από αυτούς. Απαντούν σε όλους τους οργανισμούς και η παραγωγή τους είναι αλληλένδετη με την ύπαρξη της ζωής. Από άποψη δομής καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα οργανικών ενώσεων. Κατατάσσονται σε κατηγορίες με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά τους που αφορούν στη δομή (τερπένια, στεροειδή, αλκαλοειδή), τη φυσιολογική τους δράση (αντιβιοτικά, βιταμίνες, ορμόνες κ.λ.π.), την πηγή από την οποία προκύπτουν, καθώς και τη βιοσυνθετική τους πορεία. Ιδιαίτερη έμφαση στη διερεύνηση όλων αυτών δόθηκε κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα. Η εισαγωγή νέων τεχνικών διαχωρισμού, καθαρισμού και ανάλυσης, έκανε εφικτές αυτές τις μελέτες. Ακόμα και σήμερα, νέες πολύπλοκες δομές τροφοδοτούν το ενδιαφέρον των χημικών. Η μελέτη των φυσικών προϊόντων από πλευράς Οργανικής Χημείας περιλαμβάνει γενικά τα εξής στάδια: α) απομόνωση, β) διαχωρισμός και καθαρισμός, γ) ανάλυση χημικής δομής, δ) εργαστηριακή σύνθεση και ε) εφαρμογές.

Με τις σημερινές δυνατότητες ανάλυσης που διαθέτουν οι επιστήμονες, η πιστοποίηση της δομής ενός αγνώστου φυσικού προϊόντος, με μεγάλη μάλιστα ακρίβεια, είναι ζήτημα μερικών ημερών ή εβδομάδων. Η επιβεβαίωση της ακριβούς δομής και στερεοχημείας ενός αγνώστου φυσικού προϊόντος απαιτεί την ολική ή μερική του σύνθεση από γνωστές εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις ή απλούστερα φυσικά προϊόντα. Κατά τις συνθέσεις αυτές όλα τα στάδια παρακολουθούνται από πλευράς δομής και στερεοχημείας, ενώ το τελικό προϊόν συγκρίνεται ως προς τις φυσικές σταθερές και τα φάσματά του με το φυσικό προϊόν που απομονώθηκε. Τέλος, για την πλήρη ταυτοποίησή του πρέπει να καθοριστεί και η απόλυτη στερεοχημεία του.

Η φύση έχει ξοδέψει άπειρο χρόνο ώστε να καταφέρει να βρει τους πλέον αποδοτικούς τρόπους για να δημιουργεί μόρια. Ασφαλέστατα, λοιπόν, μπορεί να θεωρηθεί ως ο σοφότερος και πιο έμπειρος δάσκαλος για έναν συνθετικό χημικό. Η εκάστοτε ερευνητική ομάδα, όπως και η δική μας άλλωστε, βασίζεται και υποστηρίζει μέσα από την εργασία της αυτή την ιδεολογία και προσαρμόζει τις συνθετικές ιδέες της έχοντας πάντα στο μυαλό το ερώτημα: “Πώς το φτιάχνει η φύση;”.

Βιομιμητικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων έχουν προταθεί για μια πληθώρα φυσικών προϊόντων και έχουν ολοκληρωθεί εργαστηριακά με εκπληκτική καλαισθησία σε πολλές περιπτώσεις από τους συνθετικούς οργανικούς χημικούς.¹ Παρακάτω αναφέρονται επιλεγμένα βιβλιογραφικά παραδείγματα συνθέσεων γνωστών φυσικών προϊόντων μέσω των προτεινόμενων σεναρίων βιοσύνθεσης.²

α. Torreyanic acid



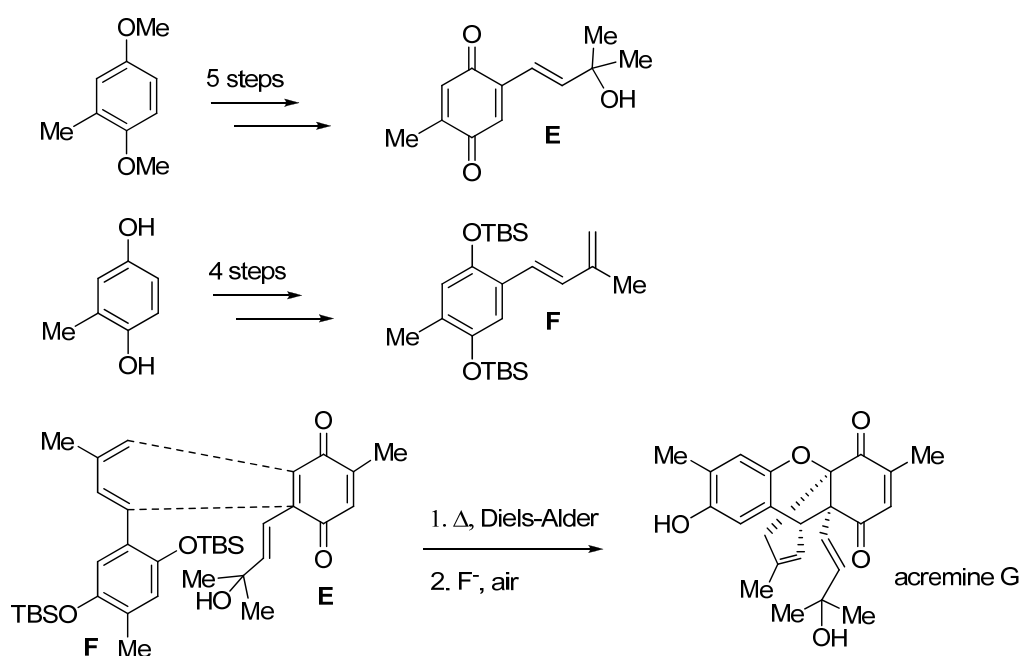
Σχήμα 1: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος torreyanic acid.

Το 2000, ο Rocco και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια θαυμάσια ολική σύνθεση για το φυσικό προϊόν torreyanic acid.³ Δομικά, η ένωση αυτή περιλαμβάνει έναν περίτεχνο κυκλικό πυρήνα, ο οποίος μαζί με το δυναμικό βιολογικό προφίλ του το μετατρέπουν σε ελκυστικό συνθετικό στόχο. Η ομάδα του Rocco κατόρθωσε να συνθέσει το δομικά πολύπλοκο αυτό μόριο μέσω μιας βιομιμητικής αντίδρασης ομοδιμερισμού Diels-Alder του ασταθούς μονομερούς **D** (Σχήμα 1), το οποίο προέκυψε μέσω μιας διαστεροεκλεκτικής ηλεκτροκυκλικής κυκλοποίησης 6π e⁻ της, επίσης, ασταθούς ακόρεστης αλδεΐδης **C**. Η αλδεΐδη **C** προήλθε από οξείδωση της

αλκοόλης **B**, η οποία με τη σειρά της παρασκευάστηκε ως ρακεμικό μίγμα από την ακετάλη **A** σε 11 συνολικά στάδια. Μετά από διμερισμό του **D** και υδρόλυση των α,β-ακόρεστων εστέρων με τριφθοροξικό οξύ προέκυψε το *torreyanic acid*.

β. Acremine G

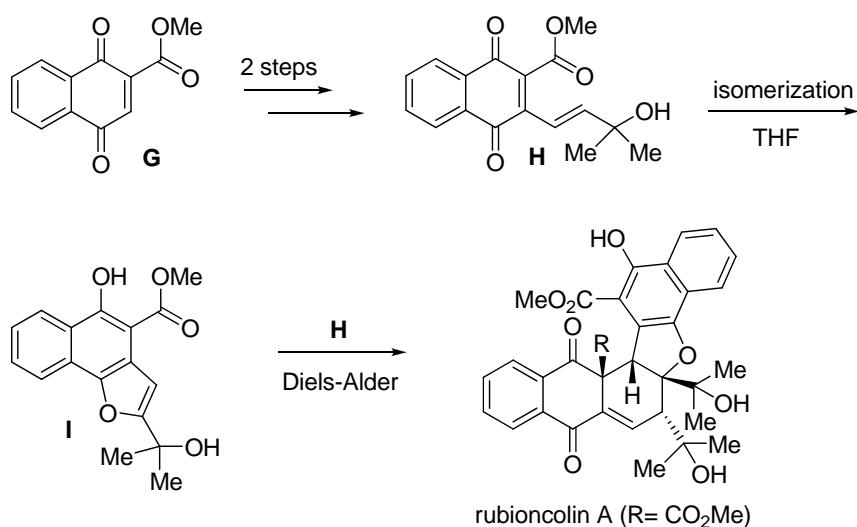
Παρόμοια φιλοσοφία (Diels-Alder) χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα και στο εργαστήριό μας για την παρασκευή του φυσικού προϊόντος *acremine G*,⁴ με τη διαφορά ότι η σύνθεση επετεύχθη μέσω μιας διαμοριακής αντίδρασης μεταξύ δύο διαφορετικών μονομερών. Η σύνθεση της *acremine G* επετεύχθη μέσω μιας τοποεκλεκτικής και στερεοεκλεκτικής Diels-Alder αντίδρασης μεταξύ δύο διαφορετικών μορίων, και συγκεκριμένα του TBS-προστατευμένου υδροκινονικού διενίου **F** και της δομικά συγγενικής αλκενυλο κινόνης **E**. Τα μονομερή **E** και **F** παρασκευάστηκαν από τις εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις τολουολοϋδροκινόνη και 2-μεθυλο-1,4-διμεθοξυβενζόλιο σε τέσσερα και πέντε συνθετικά στάδια, αντίστοιχα (Σχήμα 2). Η αντίδραση Diels-Alder ανάμεσα στο διενόφιλο **E** και το διένιο **F** σχημάτισε τοποεκλεκτικά και διαστεροεκλεκτικά (Σχήμα 2) το προϊόν κυκλοπροσθήκης, το οποίο κατά την αποπροστασία των ομάδων TBS υπέστη ταυτόχρονη ενδομοριακή οξειδωτική σύζευξη οδηγώντας στην *acremine G*.



Σχήμα 2: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος *acremine G*.

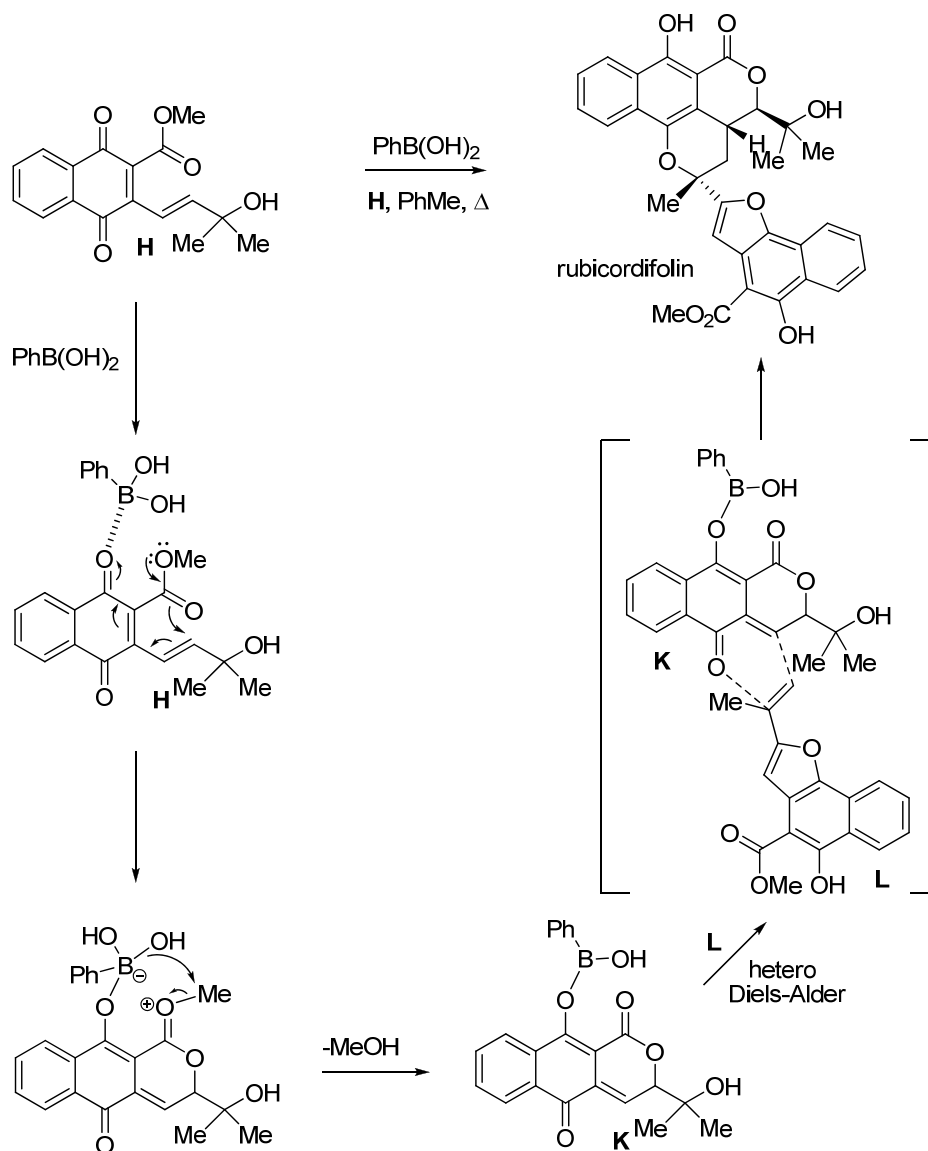
γ. Rubioncolin A - Rubicordifolin

Το 2005, οι Trauner και Lumb⁵ πρότειναν ότι η rubioncolin A θα μπορούσε να προέλθει από τη βινυλο κινόνη **H** (παρασκευάστηκε από την κινόνη **G** σε δυο στάδια) μέσω ισομερείωσης αυτής προς δημιουργία του ναφθοφουρανίου **I** ακολουθούμενη από μια [4+2] κυκλοπροσθήκη ανάμεσα στα μονομερή **H** και **I**, όπου ο διπλός δεσμός του βενζοφουρανίου **I** δρα σαν διενόφιλο και η ένωση **H** σαν διένιο (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος rubioncolin A.

Η ίδια ερευνητική ομάδα συνέθεσε το φυσικό προϊόν rubicordifolin⁵ μέσω in situ κυκλοπροσθήκης των δύο αυτών μονομερών καταλυόμενη από φαινυλοβορονικό οξύ (Σχήμα 4). Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει τη μετατροπή της **H** στο ενδιάμεσο **K** καταλυόμενη από το PhB(OH)₂, όπου το **K** πραγματοποιεί διαμοριακή ετερο-αντίδραση Diels-Alder με την ένωση **L** (προϊόν αφυδάτωσης της φουρανόλης **I**) σχηματίζοντας το φυσικό προϊόν rubicordifolin.

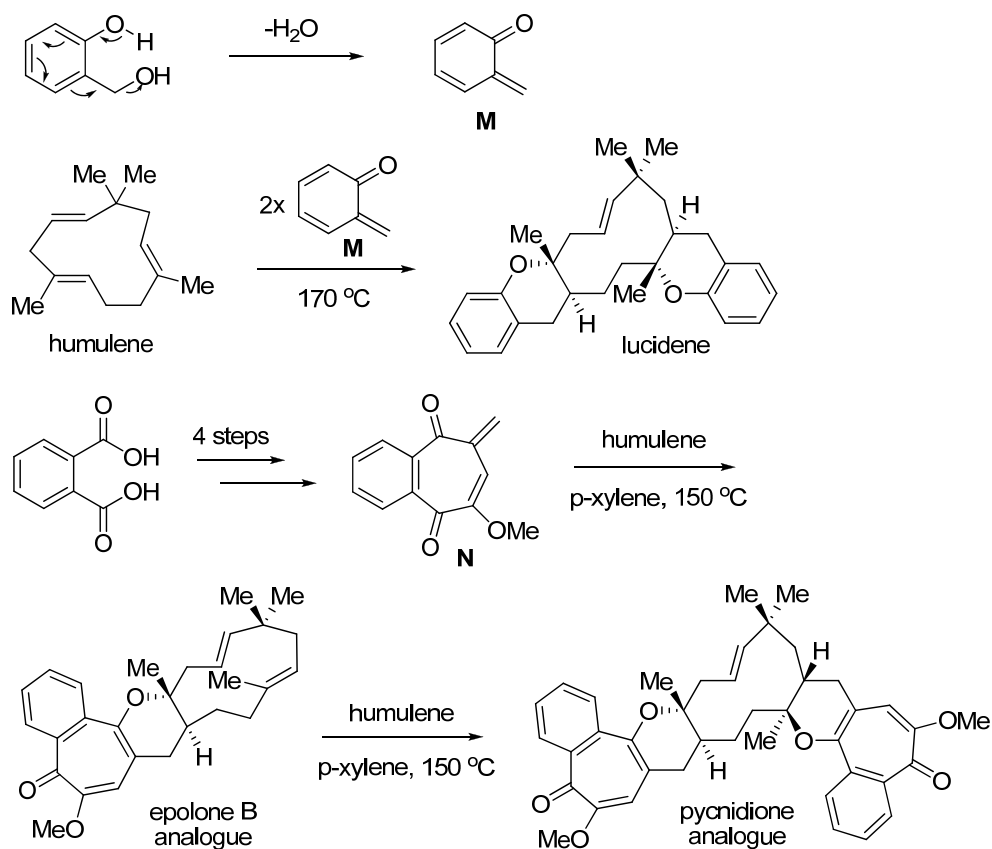


Σχήμα 4: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος rubicordifolin.

d. Lucidene

Το 1999, ο Baldwin και οι συνεργάτες του συνέθεσαν το φυσικό προϊόν lucidene⁶ από την σύζευξη της ο-υδροξυβενζυλικής αλκοόλης και του φυσικού προϊόντος humulene μέσω διπλής αντίδρασης Diels-Alder στους δύο ηλεκτρονιακά πλουσιότερους τριποκατεστημένους διπλούς δεσμούς του humulene. Η ο-υδροξυβενζυλική αλκοόλη υφίσταται σε υψηλή θερμοκρασία μια ενδομοριακή αφυδάτωση σχηματίζοντας το ασταθές ο-κινομεθάνιο **M** που πραγματοποιεί μια διπλή ετερο-αντίδραση Diels-Alder με το humulene. Η ίδια ερευνητική ομάδα συνέθεσε στη βάση της ίδιας λογικής δύο ανάλογα των φυσικών προϊόντων erolone B και ryncnidione χρησιμοποιώντας και πάλι το humulene.⁷ Συγκεκριμένα, ξεκινώντας

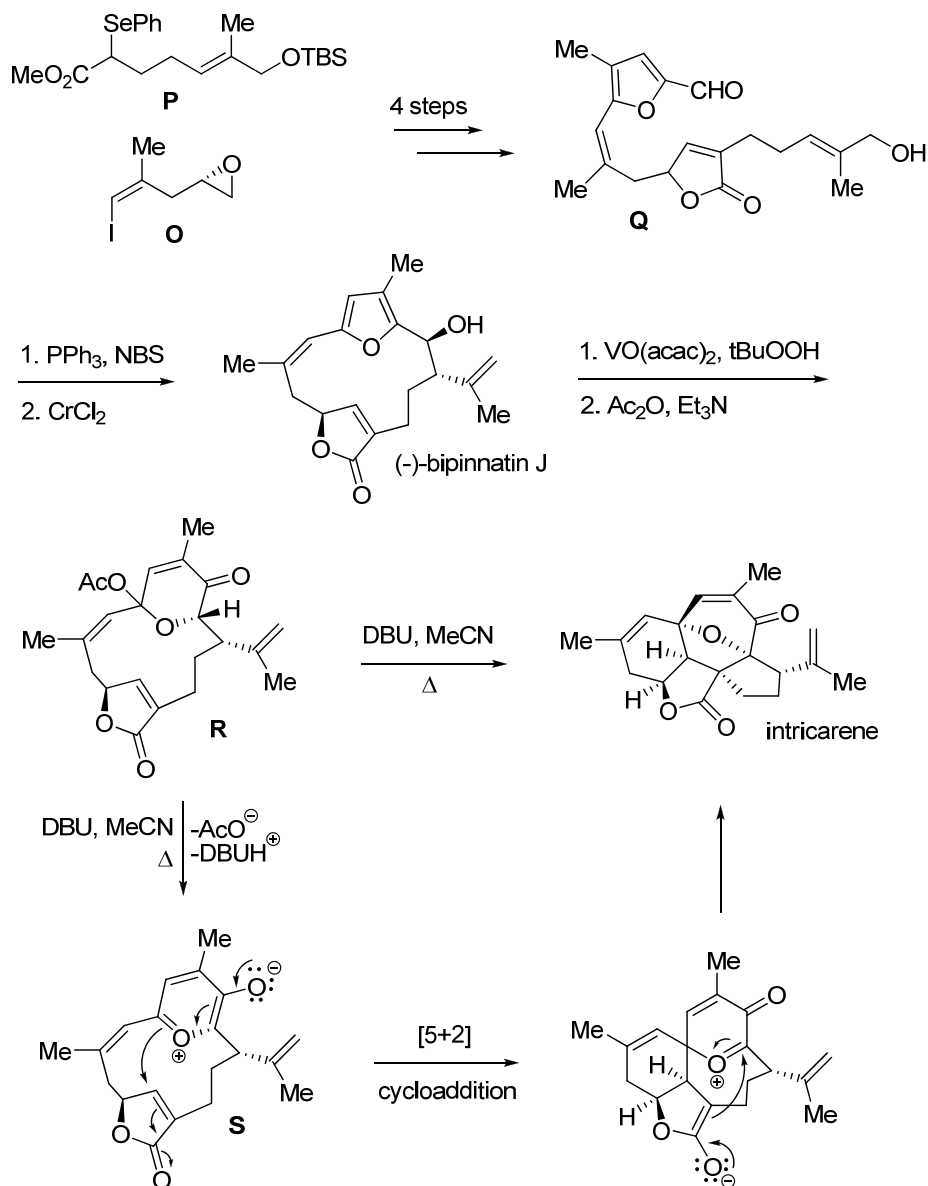
από το φθαλικό οξύ σε 4 βήματα οδηγήθηκαν στο ετερο-διένιο **N**, όπου με θέρμανση αυτού παρουσία του humulene απέδωσε το μονοϋποκατεστημένο ανάλογο της erolone B, ενώ με προσθήκη Diles-Alder ενός δεύτερου μορίου **N** οδήγησε στο ανάλογο της pycnidione (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος lucidene, καθώς και των αναλόγων των φυσικών προϊόντων erolone B και pycnidione.

Το 2006 οι ερευνητικές ομάδες των Trauner, Rawal και Pattenden συνέθεσαν με την ίδια μεθοδολογία το φυσικό προϊόν intricarene με ενδιάμεσο ένα άλλο φυσικό προϊόν, το (-)-birinnatin **J**.⁸ Η σύνθεση ξεκίνησε με τη σύζευξη του εποξειδικού παραγώγου **O** και του α-σεληνυλο εστέρα **P**, όπου σε 4 στάδια συντέθηκε η λακτόνη **Q**, και με ενδομοριακή κυκλοποίηση αυτής σε δύο στάδια [μετατροπή σε βρωμίδιο, σύζευξη του βρωμιδίου με την αλδεΐδη παρουσία Cr(II)], απέδωσε το (-)-birinnatin **J**. Ακολούθησε οξειδωτική αναδιάταξη του ηλεκτρονικά πλούσιου φουρανικού δακτυλίου παρουσία οξειδωτικών συνθηκών (αντίδραση Achmatowicz) του (-)-birinnatin **J** προς το ενδιάμεσο προϊόν **R** και ενδοκυκλική κυκλοπροσθήκη [5+2] για

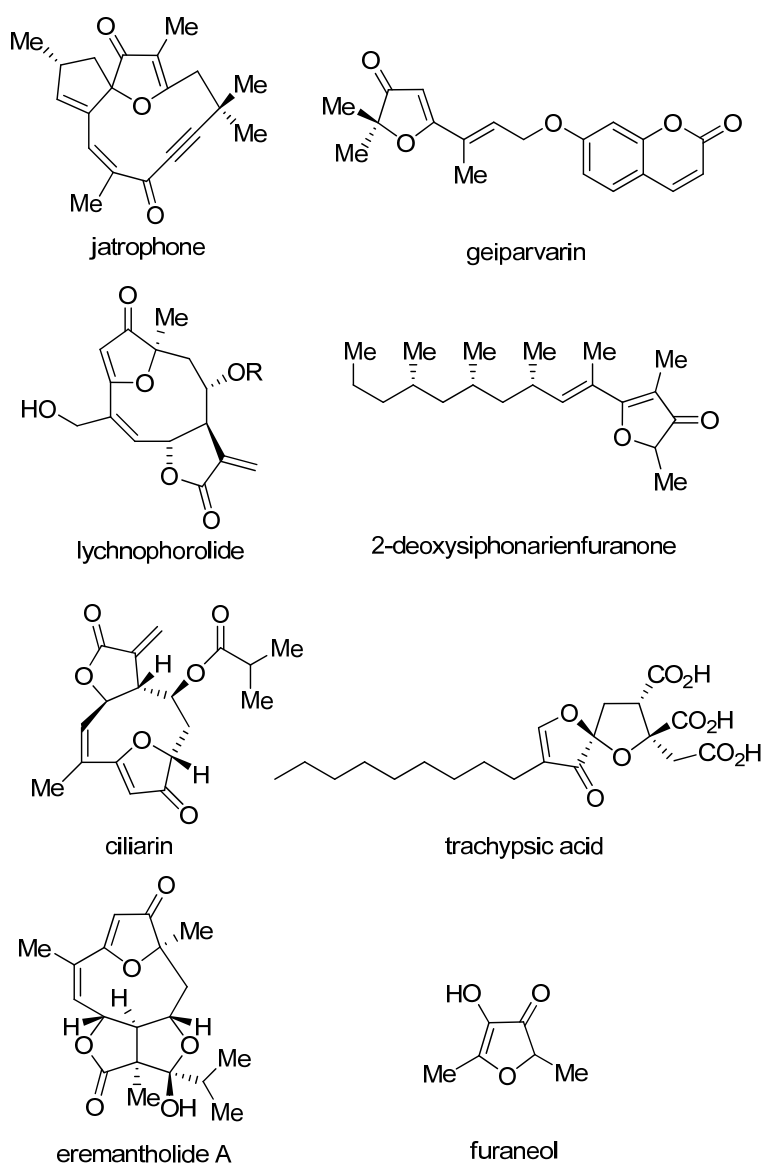
το σχηματισμό του intricarene (Σχήμα 6). Συγκεκριμένα, το προϊόν **R** υφίσταται θερμικά, παρουσία βάσης, τόσο ετερόλυση (αποβολή της οξικής ομάδας) όσο και ενολοποίηση, οπότε σχηματίζεται το δίπολο **S**. Ακολουθεί μια ενδομοριακή προσθήκη τύπου Michael στην α,β-ακόρεστη λακτόνη και το σχηματιζόμενο ενδιάμεσο, τελικά, κυκλοποιείται προς το φυσικό προϊόν intricarene. Συνολικά, τα 2 τελευταία στάδια συνιστούν μια [5+2] κυκλοπροσθήκη.



Σχήμα 6: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων (-)-bipinnatin **J** και intricarene.

1.2 3(2H)-Φουρανόνες

Ο δομικός σκελετός των 3(2H)-φουρανονών απαντάται τόσο σε αρκετές φαρμακευτικά ενεργές ουσίες,⁹ όσο και σε πολλά φυσικά προϊόντα όπως τα jatrophone,¹⁰ geiparvarin,¹¹ lychnophorolide,¹² eremantholide A,¹³ ciliarin,¹⁴ 2-deoxysiphonarienfuranone,¹⁵ longianone,¹⁶ furaneol¹⁷ και trachypsic acid¹⁸ (Σχήμα 7).

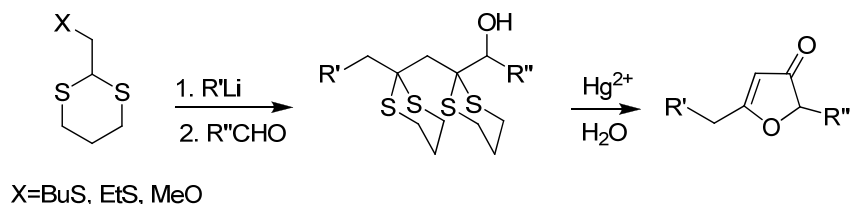


Σχήμα 7: Φυσικά προϊόντα που φέρουν τον 3(2H)-φουρανονικό δακτύλιο.

Λόγω του αυξανόμενου ενδιαφέροντος, τόσο συνθετικού όσο και βιολογικού, για τα ετεροκυκλικά αυτά μόρια, έχουν αναπτυχθεί αρκετές μεθοδολογίες παρασκευής υποκατεστημένων 3(2H)-φουρανονών. Οι πιο γνωστές συνθετικές μέθοδοι παρασκευής τους παρατίθενται παρακάτω: α) Επαγόμενη από οξέα

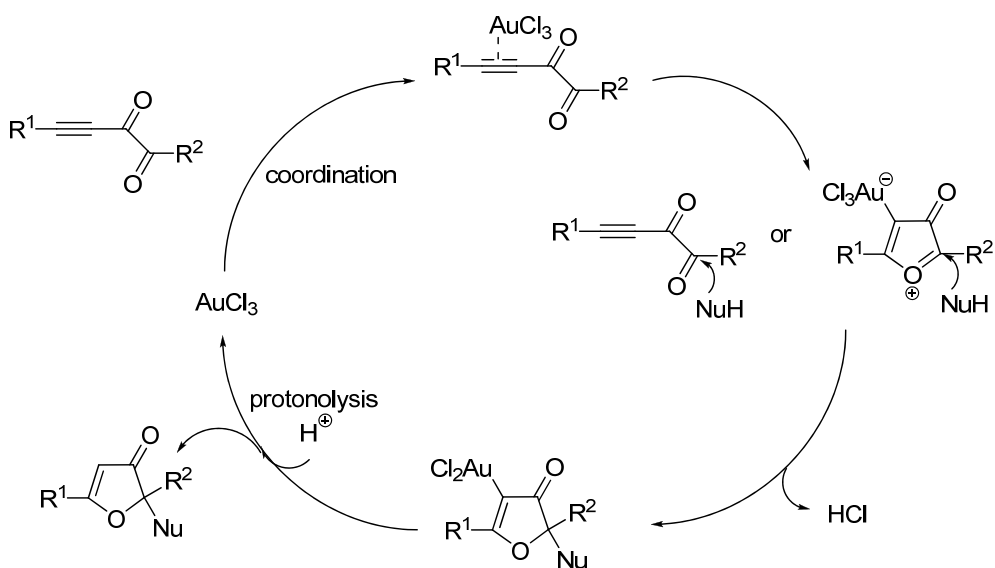
κυκλοποίηση-αφυδάτωση α-υδροξυ-1,3-δικετονών,¹⁹ β) κυκλοποίηση διανιόντων με α-χλωροοξικό οξύ,²⁰ γ) αλδολική αντίδραση 3-σιλυλοξυ φουρανίων με αλδεΐδες παρουσία οξέων Lewis,²¹ δ) μετατροπή 3-ακυλοξυ φουρανίων σε 2-αλκοξυ-3-φουρανόνες με επίδραση PTAB (phenyltrimethylammonium tribromide)²² και ε) υδρογόνωση ισοξαζολών προς β-αμινο ενόνες ακολουθούμενη από όξινη υδρόλυση.²³ Παρ'όλα αυτά, οι παραπάνω πορείες παρουσιάζουν έλλειψη γενικών μεθοδολογιών για την παρασκευή των υποστρωμάτων. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες συνθετικές μέθοδοι που απαιτούν λιγότερα συνθετικά στάδια. Αξίζει να σημειωθεί σε αυτές τις μεθοδολογίες η ευρεία χρήση μετάλλων μετάπτωσης όπως Au(III), Pd(II) και Pt(II), που δρουν καταλυτικά και πραγματοποιούν τις αντιδράσεις κυκλοποίησης με υψηλές αποδόσεις σχηματισμού των επιθυμητών προϊόντων. Ενδεικτικά, παραθέτουμε τις τέσσερις μεθοδολογίες σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών.

Η πρώτη από αυτές αφορά σε μία φαινομενικά πολυσύνθετη αντίδραση ενός σταδίου κατά την οποία σχηματίζονται τρεις δεσμοί C-C. Βασίζεται στην *in situ*, παραγωγή και στον ανιοντικό διμερισμό ενός 1,3-διθειανίου προς μια προστατευμένη 4-υδροξυ-1,3-αλκανοδιόνη, που εκτός των άλλων προσφέρεται μέσω καταλυόμενης από Hg²⁺ αποπροστασίας και υδρόλυσης της για το σχηματισμό 3(2*H*)-φουρανονών²⁴ (Σχήμα 8).



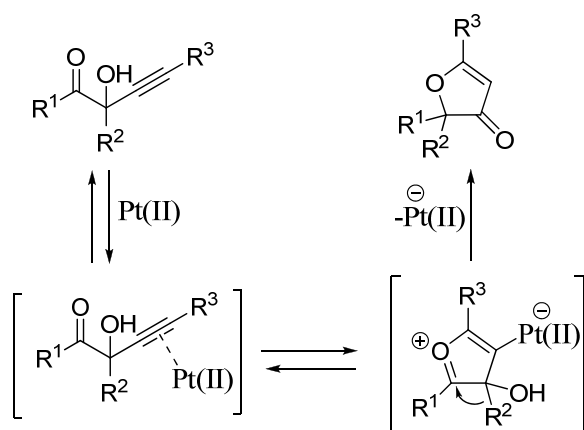
Σχήμα 8: Σύνθεση 3(2*H*)-φουρανονών με πρώτη ύλη ένα 1,3-διθειάνιο.

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί αντιδράσεις δημιουργίας δακτυλίων καταλυόμενες από μέταλλα μετάπτωσης. Η ενεργοποίηση αλκυνίων ή αλλενίων με όξινα κατά Lewis άλατα του Au αποτελεί μια νέα μεθοδολογία σχηματισμού 3(2*H*)-φουρανονών. Δραστικά υποστρώματα όπως αλλενυλο δικετόνες και αλκυνυλοδιόνες προσφέρουν υψηλές αποδόσεις σχηματισμού προϊόντων κατά την επίδραση καταλυτικής ποσότητας AuCl₃ όπως φαίνεται στον καταλυτικό κύκλο στο Σχήμα 9 που ακολουθεί.²⁵



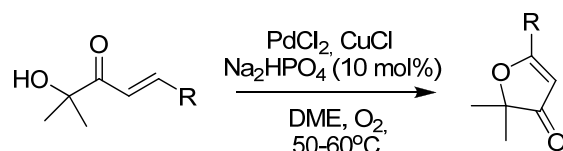
Σχήμα 9: Καταλυτικός κύκλος σχηματισμού 3(2*H*)-φουρανονών από αλκυνυλοδιόνες παρουσία AuCl₃.

Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων 3(2*H*)-φουρανονών από υδροξυ αλκυνόνες επιτεύχθηκε πρόσφατα με χρήση συμπλόκων του Pt(II) σαν καταλύτες, η δραστηριότητα των οποίων δεν υπόκειται σε περιορισμούς που αφορούν την υποκατάσταση του αλκυνικού δεσμού. Η συγκεκριμένη πορεία, ο μηχανισμός της οποίας παρατίθεται στο Σχήμα 10, εκτός των άλλων επιτρέπει και τη σύνθεση σπειροκυκλικών ενώσεων.²⁶



Σχήμα 10: Μηχανισμός σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών και την κυκλοποίηση υδροξυ αλκυνονών καταλυόμενη από Pt(II).

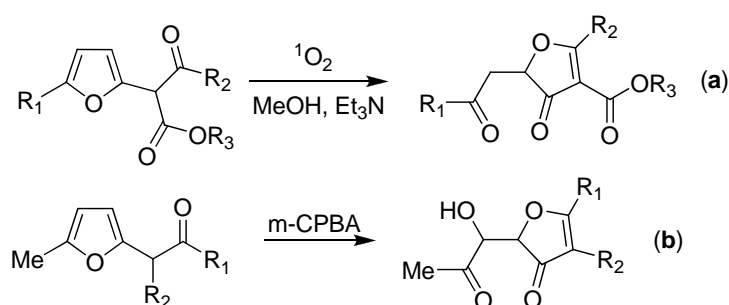
Μία άλλη προσέγγιση για τη σύνθεση 3(2*H*)-φουρανονών αφορά την κυκλοποίηση α-υδροξυ ενονών σε οξειδωτικές συνθήκες τύπου Wacker με χρήση PdCl₂ σαν καταλύτη (Σχήμα 11). Παράγοντες όπως ο τύπος υποκατάστασης του αντιδρώντος αλκενίου, το μέγεθος του νεοσχηματιζόμενου δακτυλίου και οι ηλεκτρονιακές ιδιότητες των υποκαταστατών του αλκενίου επηρεάζουν την χημειοεκλεκτικότητα και τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης αυτής.²⁷



Σχήμα 11: Σύνθεση 3(2*H*)-φουρανονών με κυκλοποίηση α-υδροξυ ενονών, καταλυόμενη από το PdCl₂.

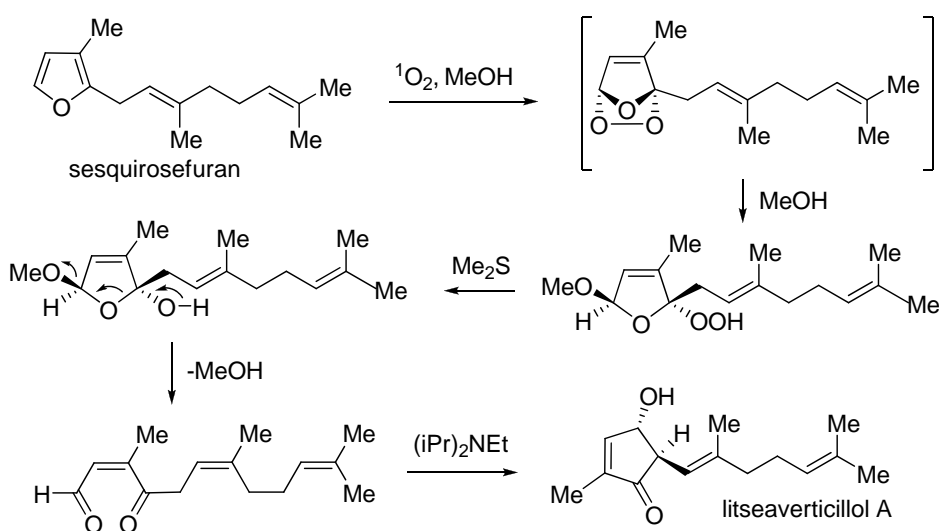
1.3 Σύνθεση 3(2*H*)-φουρανονών από τη φωτοοξείδωση 2'-κετο φουρανίων

Σχηματισμός 3(2*H*)-φουρανονών κατά τη φωτοοξείδωση 2'-κετο φουρανίων δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Το πλησιέστερο παράδειγμα αποτελεί η φωτοοξείδωση μιας 2-(2'-φουρυλο) υποκατεστημένης 1,3-δικαρβονυλικής ένωσης από τον Scettri και τους συνεργάτες τους²⁸ προς σχηματισμό ενός παραγώγου της 3(2*H*)-φουρανόνης (αντίδραση **a**, Σχήμα 12). Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε ανάλογα αποτελέσματα, τα οποία παρατηρήθηκαν και κατά την οξείδωση δομικά αναλόγων φουρανίων με *m*-CPBA (αντίδραση **b**). Χαρακτηριστικό των αντιδράσεων με *m*-CPBA ήταν ο σχηματισμός προϊόντων περαιτέρω οξείδωσης των 3(2*H*)-φουρανονών σε α-θέση ως προς το καρβονύλιο.²⁹



Σχήμα 12: Σχηματισμός 3(2*H*)-φουρανονών από 2-(2'-κετο) φουράνια κάτω από οξειδωτικές συνθήκες.

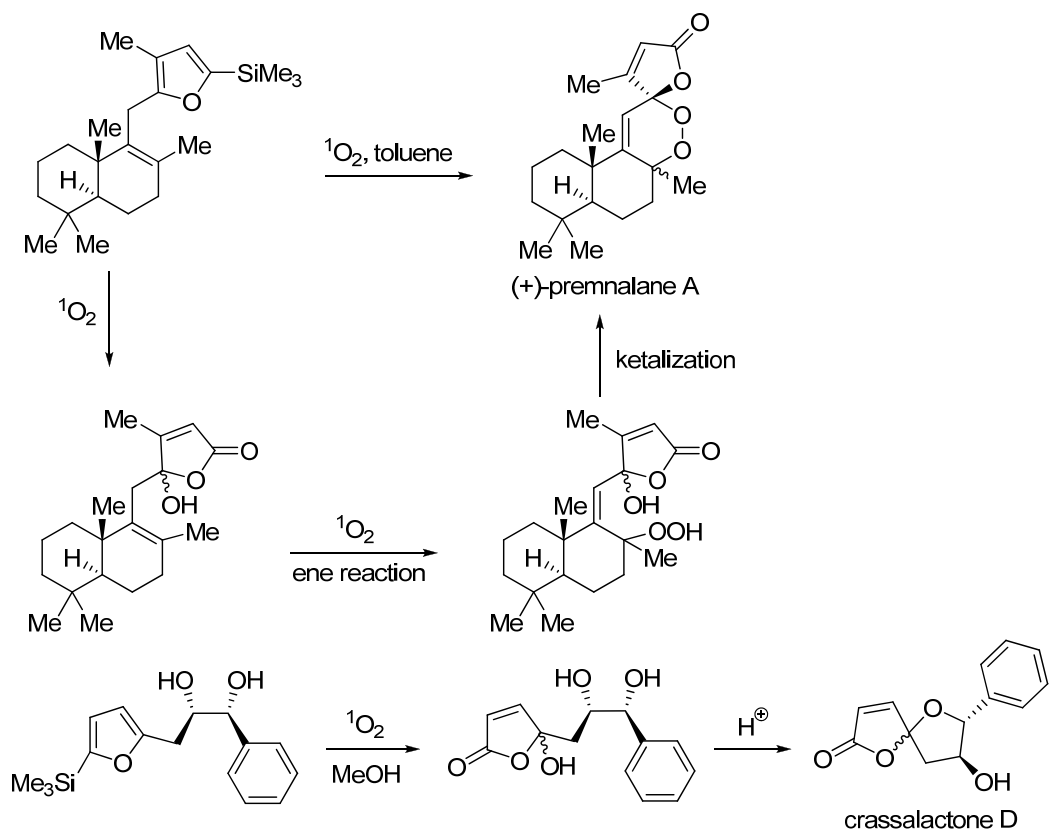
Η ευελιξία που παρουσιάζουν τα φουρανικά συστήματα κατά τη φωτοξείδωση τους, οδήγησε στην εφαρμογή αυτής και όσον αφορά στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, προκαλώντας το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων. Σε μία από αυτές επετεύχθη η σύνθεση της litseaverticillol A (Σχήμα 13).³⁰



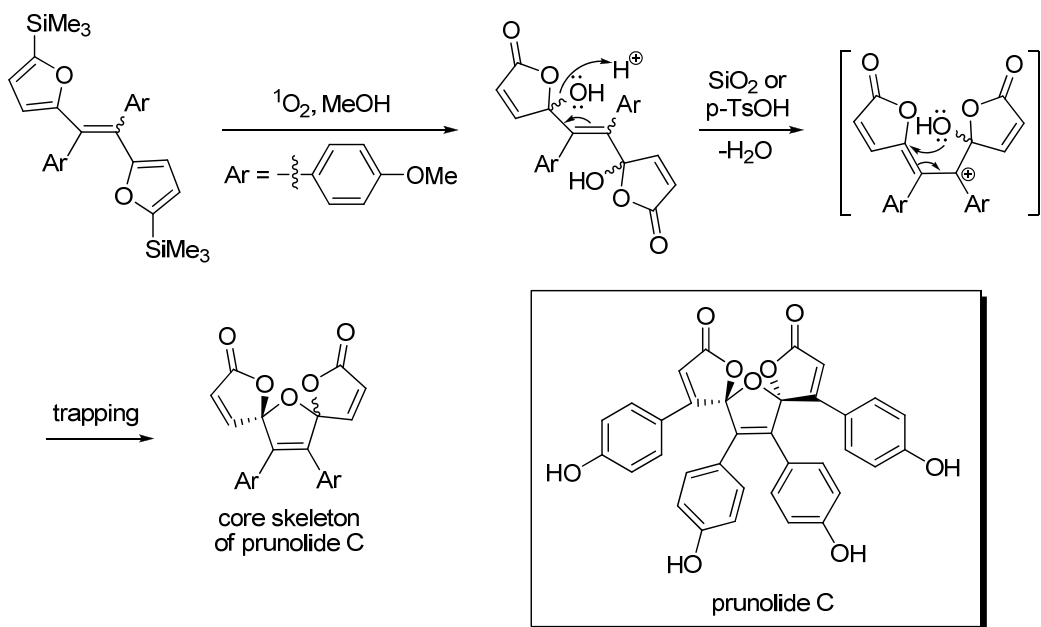
Σχήμα 13: Σύνθεση της litseaverticillol A μέσω φωτοξείδωσης ενός φουρανίου.

Έτσι, κατά τη φωτοξείδωση του σεσκιροζεφουρανίου (2-γερανυλο-3-μεθυλοφουράνιο) σε διαλύτη MeOH, ακολουθούμενη από προσθήκη Me_2S σχηματίστηκε μια συζυγής 1,4-δικαρβονυλική ένωση. Παρουσία δϊίσοπροπυλοαιθυλαμίνης πραγματοποιήθηκε ενδομοριακή αλδολική συμπύκνωση προς σχηματισμό του φυσικού προϊόντος litseaverticillol A.

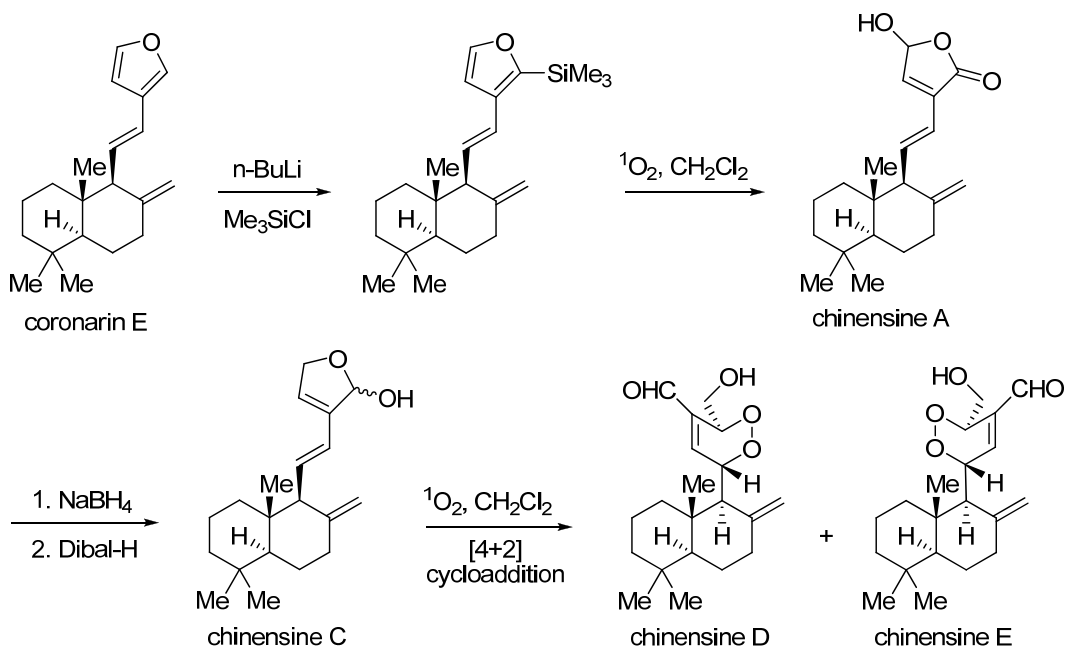
Η εύκολη φωτοξείδωση φουρανίων έχει οδηγήσει στη σύνθεση είτε φυσικών προϊόντων, είτε δομικών μονάδων φυσικών προϊόντων. Ορισμένα παραδείγματα παρατίθενται στα Σχήματα 14-16 και περιλαμβάνουν την ολική σύνθεση των φυσικών προϊόντων (+)-premnalare A³¹ και crassalactone D³² (Σχήμα 14), καθώς και τον δομικό σκελετό του φυσικού προϊόντος prunolide C³³ (Σχήμα 15). Τέλος, συντέθηκαν και τα φυσικά προϊόντα chinensine D και E³⁴ με πρώτη ύλη το, επίσης, φυσικό προϊόν coronarin E και ενδιάμεσα τα chinensine A και C (Σχήμα 16).



Σχήμα 14: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων (+)-premnalane A και crassalactone D μέσω φωτοξείδωσης σιλυλο φουρανίων.

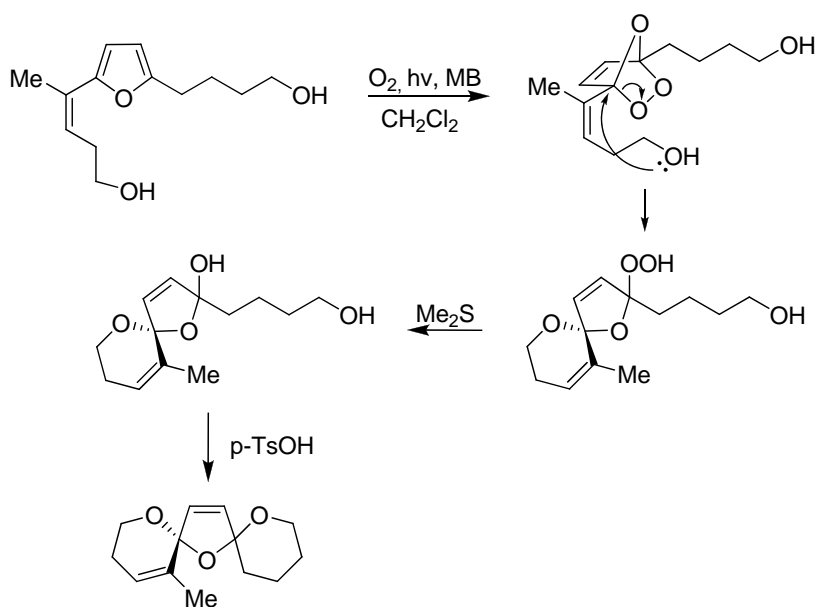


Σχήμα 15: Σύνθεση του δομικού σκελετού του φυσικού προϊόντος prunolide C.



Σχήμα 16: Σύνθεση των chinensine D και E από το φυσικό προϊόν coronarin E.

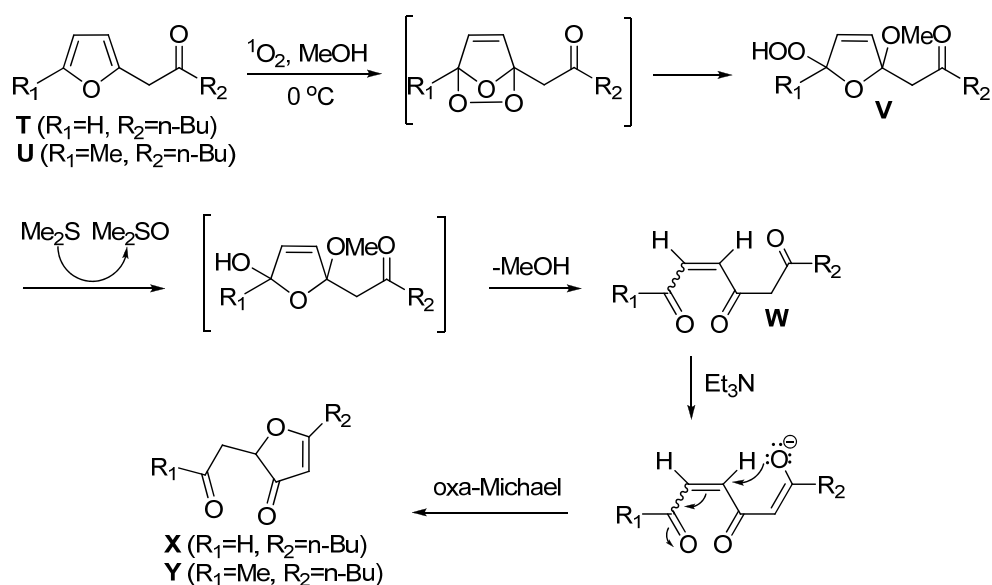
Πρόσφατη δουλειά από την ερευνητική ομάδα του Γ. Βασιλικογιαννάκη στο τμήμα μας, χρησιμοποίησε σαν αντίδραση κλειδί τη φωτοξείδωση υποκατεστημένων φουρανίων για την δημιουργία [5,5,5] και [6,5,6] δι-σπειροκεταλικών μονάδων,³⁵ καθώς και σπειρολακτονικών σκελετών.³⁶



Σχήμα 17: Σύνθεση μιας [6,5,6] δι-σπειροκεταλικής μονάδας κατά τη φωτοξείδωση ενός φουρανίου.

Σχετικά με την πρώτη περίπτωση, φωτοξείδωση ενός 2,5-διϋποκατεστημένου φουρανίου που φέρει υδροξυλομάδες στα άκρα των πλευρικών ομάδων σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, δημιούργησε το αναμενόμενο ενδοϋπεροξειδίο το οποίο υπέστη ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή από το ένα αλκοολικό οξυγόνο. Αναγωγή του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου με Me_2S οδήγησε στην αντίστοιχη ημιακετάλη η οποία με καταλυτική ποσότητα οξέος κυκλοποιήθηκε περαιτέρω προς ένα δι-σπειροκεταλικό προϊόν (Σχήμα 17).

Στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης του Α. Ζαραβίνου (Ιανουάριος 2008) επιχειρήθηκε η ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών μέσω φωτοξείδωσης 2'-κετο φουρανίων, καθώς και η προσπάθεια εφαρμογής αυτής στη σύνθεση φυσικών προϊόντων που φέρουν τον 3(2*H*)-φουρανονικό δακτύλιο.



Σχήμα 18: Μηχανισμός σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών μέσω φωτοξείδωσης 2'-κετο φουρανίων.

Τα υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα **T** και **U**, όπου η φωτοξείδωσή τους σε διαλύτη MeOH στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ ακολουθούμενη από προσθήκη Me_2S και καταλυτικής ποσότητας Et_3N σχημάτισε τις αντίστοιχες φουρανόνες **X** και **Y**. Ο μηχανισμός που προτάθηκε παρατίθεται στο Σχήμα 18. Σύμφωνα με αυτόν, μετά τη φωτοξείδωση των φουρανίων **T** και **U** σε διαλύτη MeOH , σχηματίστηκε

ποσοτικά το υδροϋπεροξειδίο **V**, το οποίο ανάχθηκε σε αλκοόλη κατά την προσθήκη του αναγωγικού αντιδραστηρίου Me_2S . Μετά την αποβολή ενός μορίου MeOH από την ένωση μέσω διάνοιξης του δακτυλίου, σχηματίστηκε η τρικαρβονυλική ένωση **W** σε μίγμα γεωμετρικών ισομερών/ταυτομερών ένεκα του γεγονότος ότι το 1,3-δικαρβονυλικό τμήμα του μορίου απαντάται σε ισορροπία με την ενολική του μορφή. Με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας βάσης Et_3N διαπιστώθηκε ο σχηματισμός των δύο 3(2*H*)-φουρανονών **X** και **Y**. Ο σχηματισμός της 3(2*H*)-φουρανόνης πραγματοποιείται μετά από προσβολή οxa-Michael του καρβονυλικού οξυγόνου στο διπλό δεσμό του 1,4-δικαρβονυλικού συστήματος.

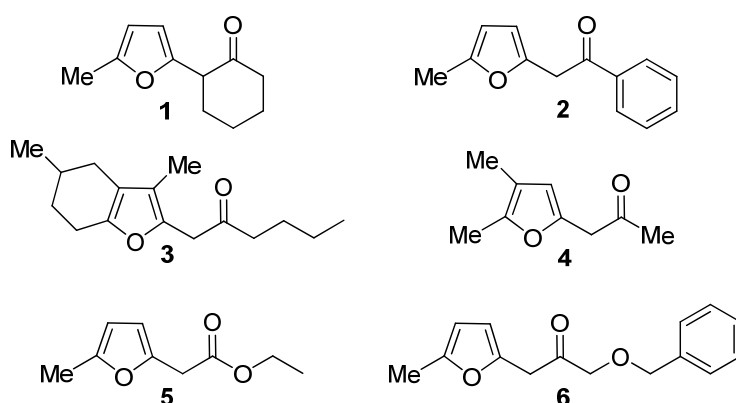
1.4 Σκοπός της παρούσας διατριβής

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής επεκτάθηκε η μεθοδολογία σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών μέσω φωτοξείδωσης 2'-κετο φουρανίων, μελετώντας μια νέα σειρά υποκατεστημένων 2'-κετο φουρανίων, ώστε να επεκταθεί η μεθοδολογία. Επιπλέον, σαν εφαρμογή, επιχειρήθηκε με επιτυχία η βιομιμητική σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone **C**, μιας ένωσης που φέρει έναν 3(2*H*)-φουρανονικό δακτύλιο. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν μελέτες με σκοπό τη σύνθεση δύο διαστερεομερών φυσικών προϊόντων, των υπεροξυ λακτονών plakortolides **E** και **I**.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.1 Γενίκευση της μεθοδολογίας σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών μέσω φωτοξείδωσης 2'-κετο φουρανίων

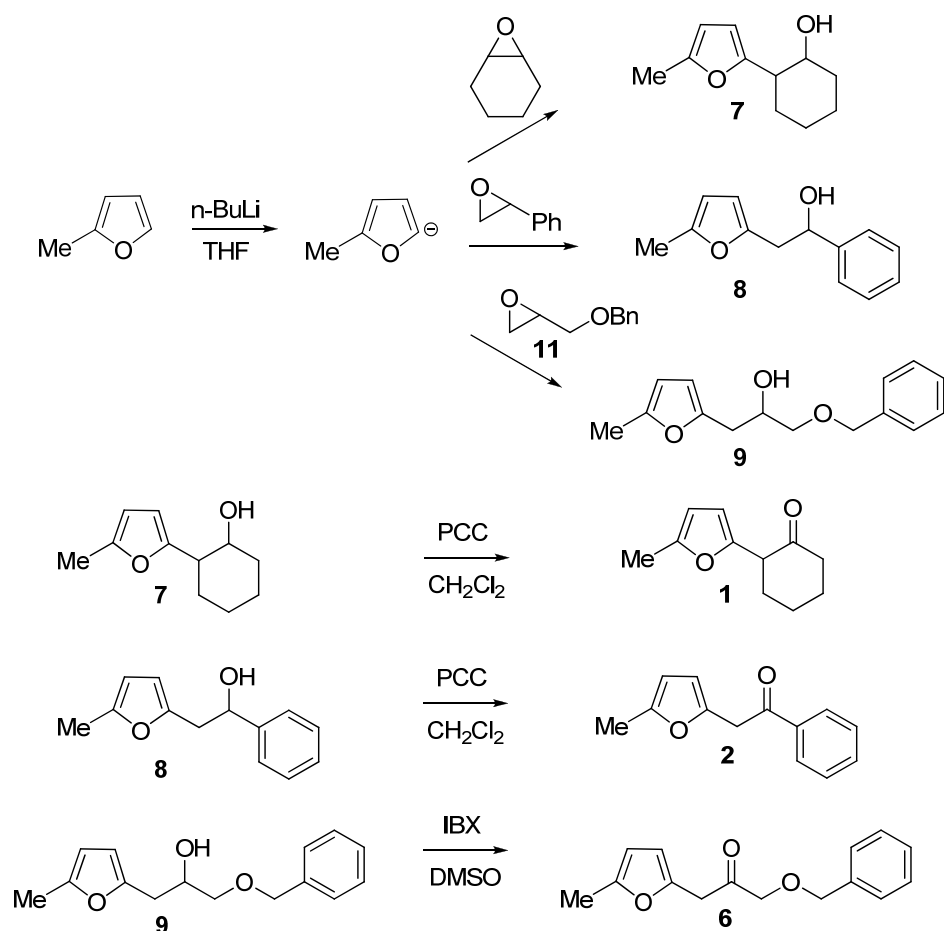
Όπως αναφέρθηκε στην Εισαγωγή (Ενότητα 1.3), η φωτοξείδωση 2'-κετο φουρανίων θα μπορούσε να αποτελέσει μια γενική μέθοδο σύνθεσης 3(2*H*)-φουρανονών. Ωστόσο, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης του Α. Ζαραβινού (Ιανουάριος 2008) παρουσιάστηκαν δύο μόνο παραδείγματα σύνθεσης των ενώσεων που μας απασχολούν. Για την πληρέστερη μελέτη της αντίδρασης αυτής αποφασίσαμε να συνθέσουμε τα 2'-κετο φουράνια **1-6** που παρατίθενται στο Σχήμα 19 και να μελετήσουμε τη δυνατότητα μετατροπής τους σε 3(2*H*)-φουρανόνες, στις συνθήκες φωτοξείδωσης που αναφέρθηκαν στην Ενότητα 1.3. Από τα υποστρώματα αυτά ολοκληρώθηκε η σύνθεση και φωτοξείδωση των **1**, **2** και **5**, ενώ τα υποστρώματα **3**, **4** και **6** έχουν συντεθεί χωρίς ωστόσο να έχει πραγματοποιηθεί η φωτοξείδωσή τους. Οι μη ολοκληρωμένες μελέτες αποτελούν τη διπλωματική εργασία των φοιτητριών Τ. Κλάδου και Θ. Βιδάλη και αναμένεται να υλοποιηθούν σύντομα.



Σχήμα 19: Δομές των 2'-κετο φουρανίων που συντέθηκαν προς σχηματισμό 3(2*H*)-φουρανονών.

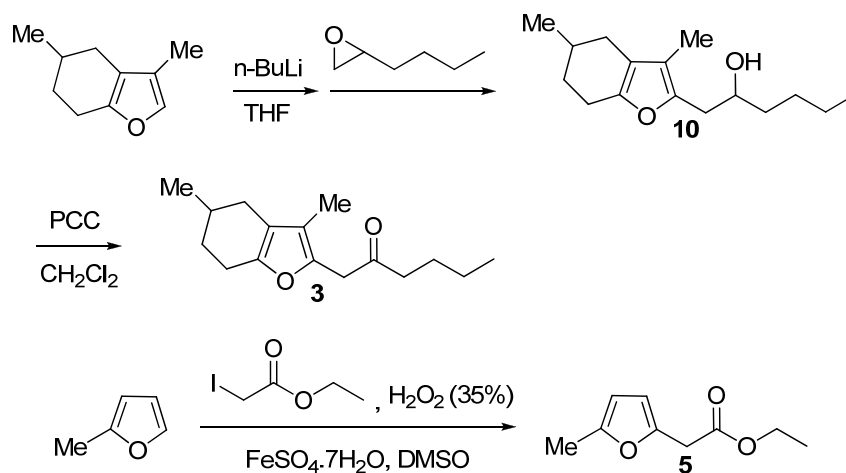
Η σύνθεση των υποστρωμάτων **1**, **2** και **6** πραγματοποιήθηκε με όρθο-μετάλλωση του 2-μεθυλοφουρανίου με επίδραση *n*-BuLi ακολουθούμενη από προσθήκη κατάλληλων εποξειδίων, προς σχηματισμό των αλκοολών **7-9** σε αποδόσεις 34-79%. Ακολούθησε οξείδωση των παραγόμενων αλκοολών με επίδραση PCC προς σχηματισμό των **1** και **2**, ενώ για τον σχηματισμό του **6** χρησιμοποιήθηκε IBX (Σχήμα 20). Για την παρασκευή της ένωσης **6**, χρησιμοποιήθηκε το εποξείδιο **11**, που προήλθε

από προστασία της εμπορικά διαθέσιμης 2-οξυραυλομεθανόλης (κατεργασία με NaH και βενζυλοβρωμίδιο).



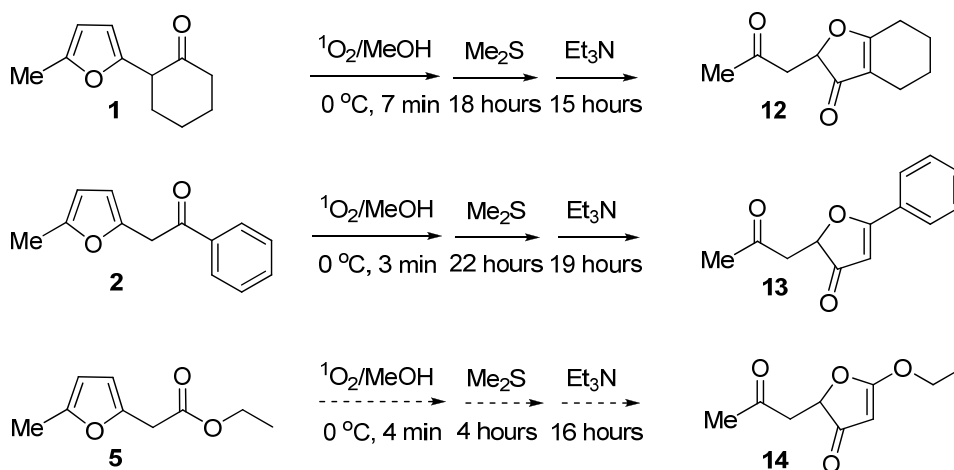
Σχήμα 20: Σύνθεση των 2'-κετο φουρανίων 1, 2 και 6.

Για τη σύνθεση του υποστρώματος 3 ακολουθήθηκε η ίδια μεθοδολογία, με τη διαφορά ότι η όρθο-μετάλλωση έγινε στο εμπορικά διαθέσιμο μενθοφουράνιο. Με προσθήκη 1,2-εποξυ εξανίου σχηματίστηκε η αλκοόλη 10, όπου οξείδωση αυτής με PCC οδήγησε στο 3. Τέλος, το 2'-κετο φουράνιο 5 συντέθηκε απευθείας με αντίδραση Baciocchi,³⁷ κατά την οποία το 2-μεθυλοφουράνιο αντέδρασε με τον οξικό ιωδοαιθυλεστέρα παρουσία H_2O_2 και $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ σε διαλύτη DMSO, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 21, σε μια αντίδραση που λαμβάνει χώρα σύζευξη μέσω ριζών των δύο υποστρωμάτων με εκκινητή το H_2O_2 .

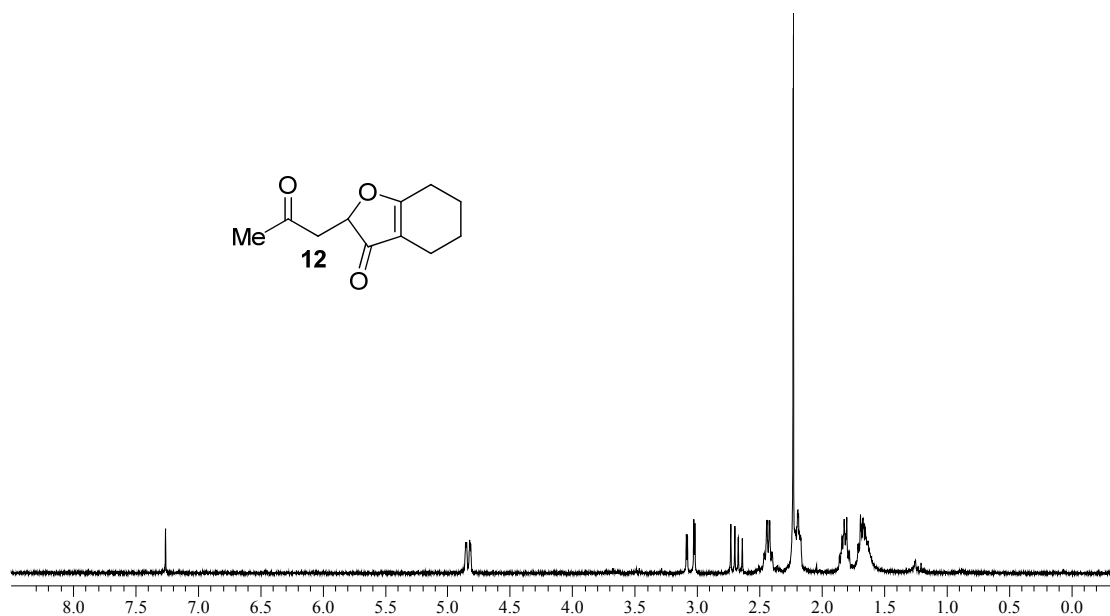


Σχήμα 21: Σύνθεση των 2'-κετο φουρανίων **3** και **5**.

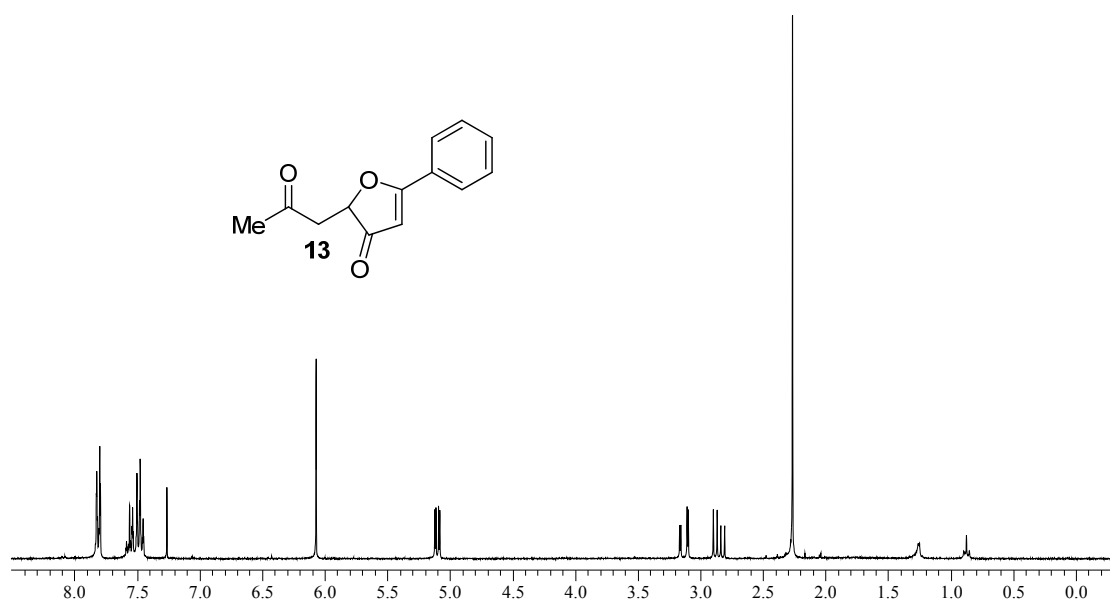
Σε πρώτη φάση, η προσπάθεια μετατροπής των 2'-κετο φουρανίων **1**, **2** και **5** σε 3(2*H*)-φουρανόνες κατά τη φωτοξείδωσή τους σε διαλύτη MeOH στους 0° C και έπειτα από προσθήκη Me₂S και καταλυτικής ποσότητας Et₃N, οδήγησε στα αποτελέσματα που φαίνονται στο Σχήμα 22. Τα υποστρώματα **1** και **2** σχημάτισαν σε ικανοποιητικές αποδόσεις (58% και 67% αντίστοιχα) τις 3(2*H*)-φουρανόνες **12** και **13**. Αντίθετα η φωτοξείδωση του **5** δεν έδωσε το επιθυμητό αποτέλεσμα, σχηματίζοντας μίγμα παραπροϊόντων. Το επιθυμητό θα ήταν ο σχηματισμός του προϊόντος **14** (Σχήμα 22).



Σχήμα 22: Σύνθεση των 3(2*H*)-φουρανονών **12** και **13**, μέσω φωτοξείδωσης των 2'-κετο φουρανίων **1** και **2**. Αποτυχία μετατροπής του 2'-κετο φουρανίου **5** στην 3(2*H*)-φουρανόνη **14**.



Φάσμα 1: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της 3(2H)-φουρανόνης **12**.



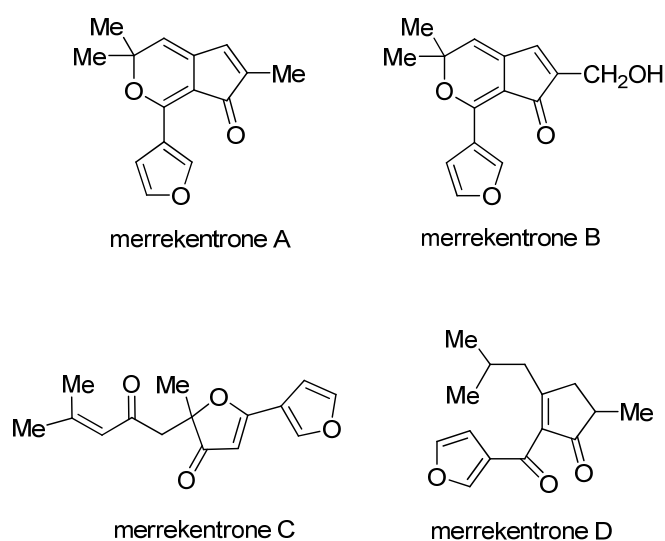
Φάσμα 2: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της 3(2H)-φουρανόνης **13**.

Ωστόσο, θελήσαμε να εφαρμόσουμε αυτή τη μεθοδολογία στη σύνθεση ενός φυσικού προϊόντος. Στην Ενότητα 2.2 που ακολουθεί, παρατίθεται η επιτυχής σύνθεση ενός φυσικού προϊόντος που φέρει χαρακτηριστικό 3(2H)-φουρανονικό δακτύλιο κατά τη φωτοξείδωση ενός πρόδρομου 2'-κετο φουρανίου.

2.2 Σύνθεση του φυσικού προϊόντος Merrekentrone C

2.2.a Merrekentrones A-D

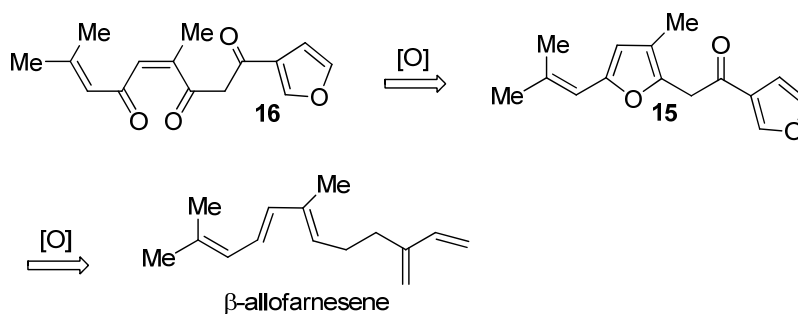
Τα φυσικά προϊόντα merrekentrones A-D (Σχήμα 23) είναι φουρανο-σεσκιτερπένια που απομονώθηκαν το 2001 από την ερευνητική ομάδα του Eich.³⁸ Η απομόνωση πραγματοποιήθηκε στις ρίζες του φυτού *Merremia kentrocaulos*. Το φυτό αυτό ανήκει στη μεγάλη οικογένεια *Convolvulaceae* που αριθμεί περίπου 2.000 είδη, τα περισσότερα από τα οποία αναπτύσσονται κυρίως σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές του πλανήτη. Είναι αναρριχώμενο, ξηλώδες και σχηματίζει κονδυλώδεις ρίζες. Συναντάται σε τροπικές περιοχές της Αφρικής και στην Ινδία. Η merrekentrone A ανιχνεύθηκε, επίσης, στις ρίζες των φυτών *M. guerrichii* και *M. Aurea*.³⁸



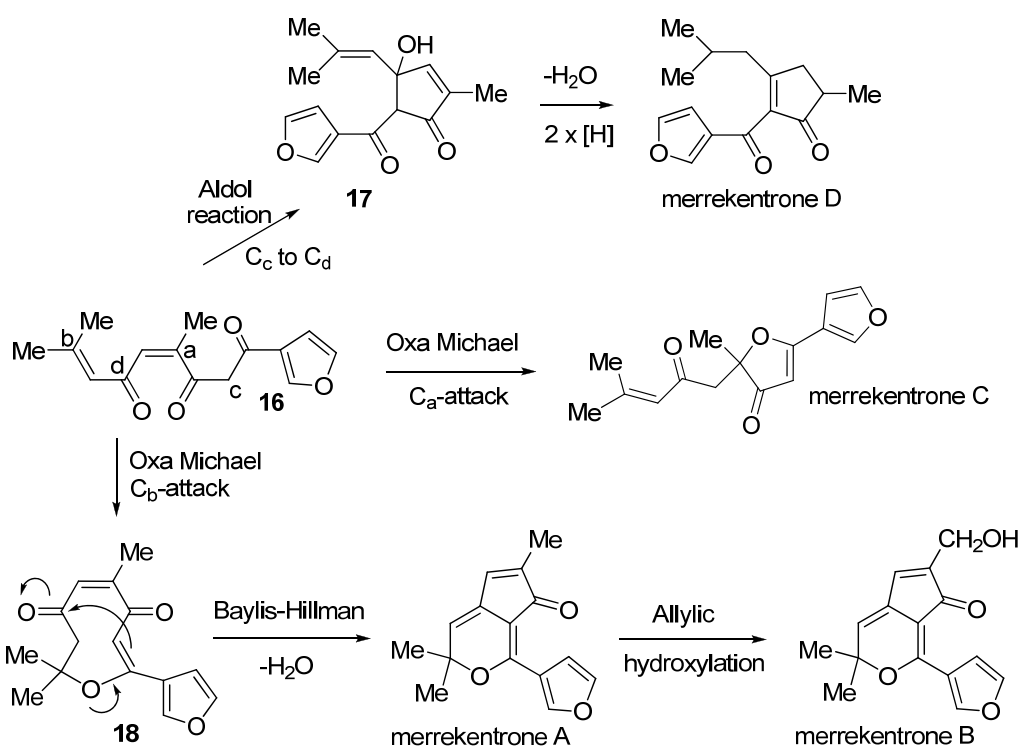
Σχήμα 23: Δομές των φυσικών προϊόντων merrekentrones A-D.

2.2.b Προτεινόμενη βιοσύνθεση των merrekentrones A-D

Οι merrekentrones A-D δείχνουν να διαφέρουν δομικά μεταξύ τους (με εξαίρεση τις A και B), ωστόσο προτείνουμε πως και οι τέσσερις είναι πολύ πιθανό να προέρχονται βιογενετικά από κοινό πρόδρομο μόριο, την τρικαρβονυλική ένωση **16** (Σχήμα 24). Η τρικετόνη **16** βιοσυνθετικά θα μπορούσε να προκύψει από οξείδωση του 2'-κετο φουρανίου **15**, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να προέλθει από οξείδωση του σεσκιτερπενίου β-αλλοφαρνεσένιο.



Σχήμα 24: Προτεινόμενο βιοσυνθετικό σενάριο σχηματισμού της τρικαρβονυλικής ένωσης **16** από το β-αλλοφαρνεσένιο.



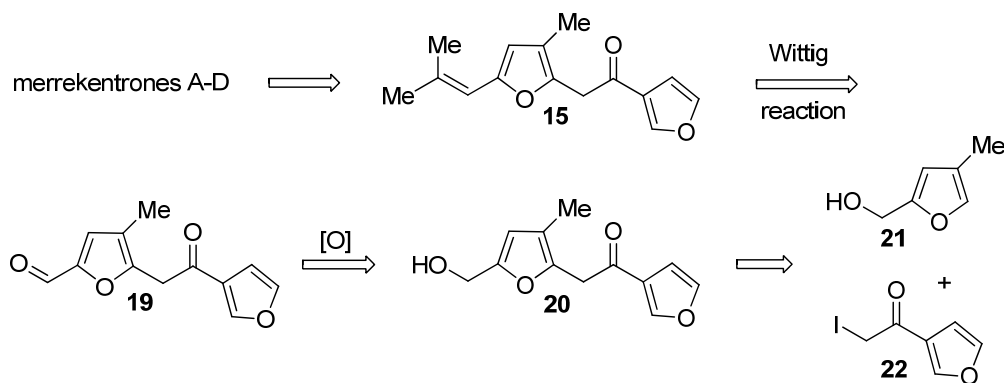
Σχήμα 25: Προτεινόμενο βιοσυνθετικό σενάριο σχηματισμού των merrekentrones A-D από μετασχηματισμούς του τρικαρβονυλικού φουρανίου **16**.

Προσβολή τύπου οxa-Michael του καρβονυλικού οξυγόνου δίπλα στο φουρανικό δακτύλιο, στον C_a της ένωσης **16** θα οδηγήσει στην merrekentrone C, ενώ κατά την προσβολή τύπου οxa-Michael του ίδιου οξυγόνου στον C_b θα προκύψει ο εννεαμελής δακτύλιος του **18**, ο οποίος μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Baylis-

Hillman, ακολουθούμενη από αφυδάτωση θα σχηματίσει την merrekentrone A. Βιοσυνθετικά, η merrekentrone B θα μπορούσε να προκύψει από την A μέσω μιας αλληλικής υδροξυλίωσης του βινυλικού μεθυλίου της. Τέλος, ενδομοριακή αλδολική αντίδραση στην **16**, ανάμεσα στον C_c και τον καρβονυλικό C_d (προκύπτει το ενδιάμεσο **17**) ακολουθούμενη από αφυδάτωση και δύο αναγωγές θα οδηγήσει στο τέταρτο κατά σειρά από τα φυσικά αυτά προϊόντα, τη merrekentrone D (Σχήμα 25).

2.2.c Πρώτη συνθετική προσέγγιση

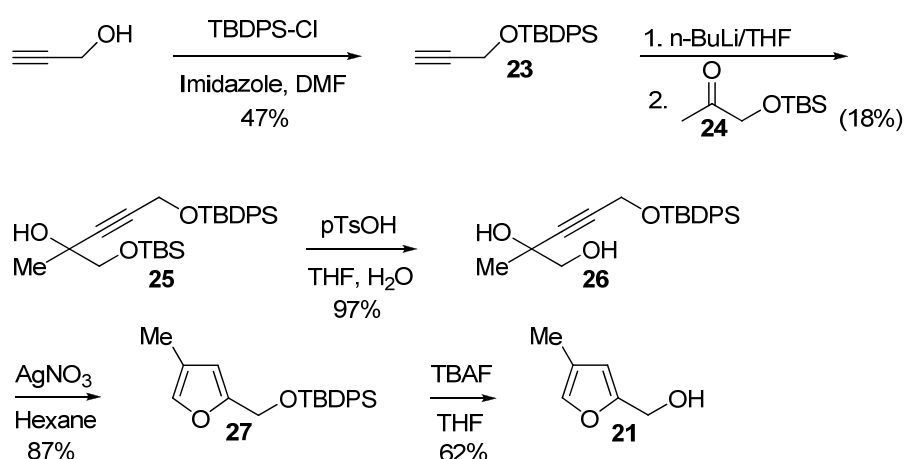
Στηριζόμενοι στα πρόσφατα αποτελέσματα του εργαστηρίου μας, πως τα 2'-κετο φουράνια μπορούν κατά τη φωτοξείδωσή τους να μετατραπούν επιτυχώς σε 3(2*H*)-φουρανόνες, θεωρήσαμε τη φωτοξείδωση του κετο διφουρανίου **15** ως ένα αποτελεσματικό μονοπάτι για τη συνθετική προσέγγιση της merrekentrone C και ενδεχόμενα και των άλλων μελών της ομάδας, σύμφωνα με την ανάλυση βιοσύνθεσης που παραθέσαμε προηγουμένως (Σχήμα 25). Σύμφωνα με το ρετροσυνθετικό μας σενάριο (Σχήμα 26), το **15** θα μπορούσε να προκύψει από αντίδραση Wittig της αλδεΐδης **19**, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προέλθει από οξείδωση της αλκοόλης **20**. Τέλος, η αλκοόλη **20** θα προέκυπτε από σύζευξη της αλκοόλης **21** και της ιωδο κετόνης **22**.



Σχήμα 26: Προτεινόμενη ρετροσύνθεση του κετο διφουρανίου **15**, πιθανού ενδιαμέσου για τη σύνθεση των merrekentrones A-D.

Οι προκαταρκτικές μας μελέτες επικεντρώθηκαν στη σύνθεση των απλούστερων δομικά αναλόγων, και συγκεκριμένα της αλκοόλης **21** και της ιωδο κετόνης **22**. Για τη σύνθεση της **21**, ξεκινήσαμε από την εμπορικά διαθέσιμη προπαργυλο αλκοόλη. Έτσι προστασία αυτής σαν TBDPS-αλκοόλη με tert-

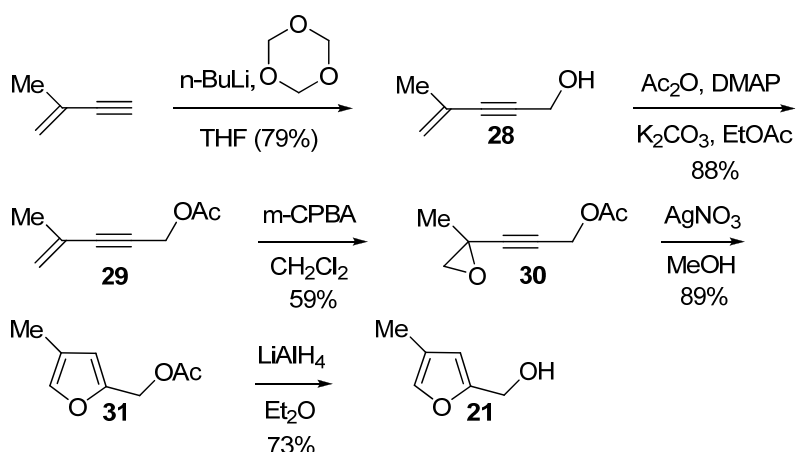
βουτυλοδιφαινυλοσιλυλο χλωρίδιο παρουσία ιμιδαζολίου σε ξηρό διαλύτη DMF, οδήγησε στον σιλυλο αιθέρα **23** σε απόδοση 47%. Ο **23** με τη σειρά του, με επίδραση n-BuLi σχημάτισε το ακετυλενικό ανιόν και με προσβολή αυτού στον σιλυλο κετο αιθέρα **24** απέδωσε το αλκύνιο **25** σε απόδοση 18%. Προηγουμένως, η ένωση **24** είχε συντεθεί από προστασία της εμπορικά διαθέσιμης υδροξυ ακετόνης με TBS-Cl και ιμιδαζόλιο σε DMF. Αποπροστασία της -TBS ομάδας του **25** με παρατολουολοσουλφονικό οξύ (p-TsOH) σε διαλύτη THF και H₂O οδήγησε στη διόλη **26**, ενώ κυκλοποίηση αυτής με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας AgNO₃ σε διαλύτη εξάνιο³⁹ σχημάτισε το 3-μεθυλο φουράνιο **27**. Η συνολική απόδοση για τα δύο αυτά στάδια ήταν 84%. Τέλος, αποπροστασία της ένωσης **27** παρουσία TBAF σε διαλύτη THF απέδωσε την επιθυμητή αλκοόλη **21** με απόδοση αντίδρασης 62%. Η πορεία που ακολουθήθηκε φαίνεται και στο Σχήμα 27 που ακολουθεί.



Σχήμα 27: Σύνθεση της αλκοόλης **21** από προπαργυλο αλκοόλη και υδροξυ ακετόνη σε 5 στάδια.

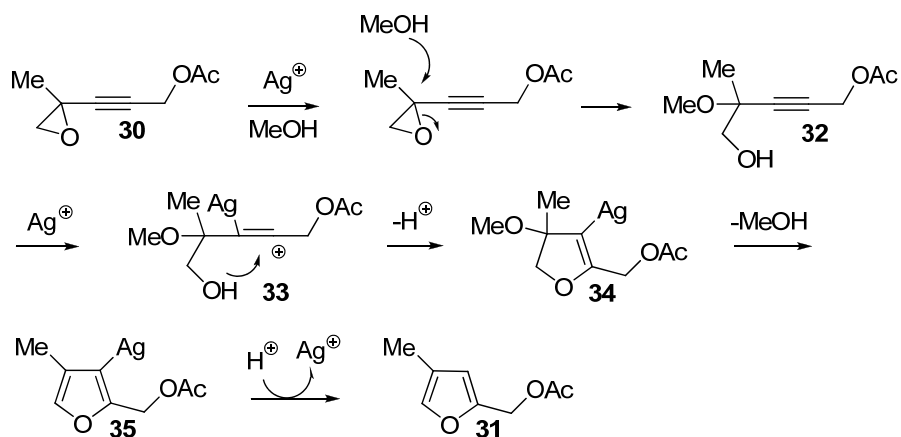
Η συνολική απόδοση της πορείας που αναφέρθηκε ήταν σχετικά χαμηλή, κυρίως λόγω της ενδομοριακής μεταφοράς των σιλυλο ομάδων, ιδιαίτερα στο ενδιάμεσο προϊόν **25**, καθώς και της δυσκολίας διαχωρισμού τους από τις ανεπιθυμητές ενώσεις με χρωματογραφία στήλης. Η παρουσία των παραπροϊόντων αυτών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της απόδοσης των τελευταίων σταδίων και το σχηματισμό μικρής ποσότητας από την αλκοόλη **21**, κάτι που καθιστούσε δύσκολη τη συνέχεια των πειραμάτων μας. Έτσι σκεφτήκαμε την αλλαγή σεναρίου σχηματισμού της επιθυμητής ένωσης με σκοπό τη βελτίωση των αποδόσεων και την παραγωγή ικανοποιητικής ποσότητας της φουρανόλης **21** για συνέχιση των πειραμάτων μας.

Η νέα πορεία (Σχήμα 28) ξεκίνησε από το εμπορικά διαθέσιμο 2-μεθυλο-1-βουτεν-3-ύνιο, όπου σχηματισμός του ανιόντος του με επίδραση n-BuLi και, στη συνέχεια, πυρηνόφιλη προσβολή αυτού στην παραφορμαλδεΐδη οδήγησε στο σχηματισμό της ακετυλενικής αλκοόλης **28** σε απόδοση 79%. Προστασία της υδροξυλομάδας της **28** με ακετυλίωση παρουσία οξικού ανυδρίτη, K₂CO₃ και καταλυτικής ποσότητας DMAP σε διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα οδήγησε στον σχηματισμό του οξικού εστέρα **29** σε απόδοση 88%. Εποξειδωση του διπλού δεσμού του εστέρα **29** με επίδραση m-CPBA σε διαλύτη CH₂Cl₂ απέδωσε το εποξειδίο **30**, το οποίο με τη σειρά του κυκλοποιήθηκε παρουσία καταλυτικής ποσότητας AgNO₃ σε διαλύτη MeOH οδηγώντας στο φουράνιο **31**, με συνολική απόδοση 53% για τα δύο τελευταία στάδια. Τέλος, αποπροστασία της εστερομάδας με επίδραση LiAlH₄ σε διαλύτη διαιθυλαιθέρα οδήγησε στην επιθυμητή αλκοόλη **21** σε απόδοση 73%.



Σχήμα 28: Βελτίωση της απόδοσης σχηματισμού της αλκοόλης **21**, ξεκινώντας από 1-βουτεν-3-ύνιο σε 5 στάδια.

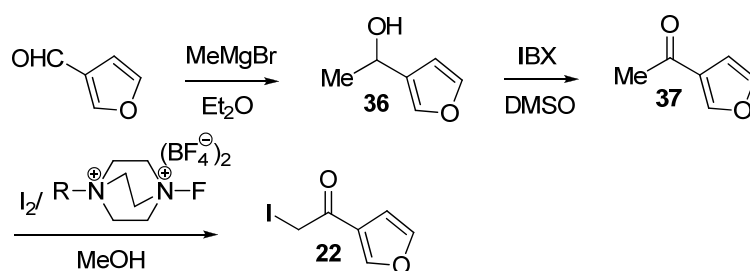
Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μηχανισμός κυκλοποίησης του εποξειδίου **31** με επίδραση νιτρικού αργύρου σε διαλύτη MeOH αναφέρθηκε σχετικά πρόσφατα στη βιβλιογραφία από την ερευνητική ομάδα του Pale³⁹ (Σχήμα 29).



Σχήμα 29: Μηχανισμός κυκλοποίησης του εποξειδίου **30** παρουσία καταλυτικής ποσότητας AgNO_3 σε διαλύτη MeOH .

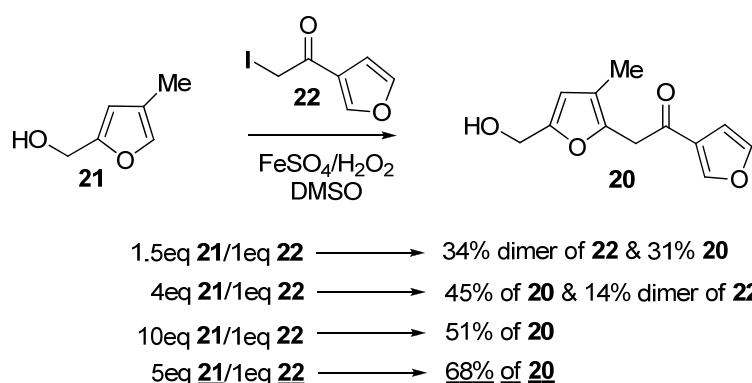
Σύμφωνα με αυτόν, το κατιόν Ag^+ αλληλεπιδρά με το εποξειδικό οξυγόνο του **30** και ευνοεί τη διάνοιξη του εποξειδίου ύστερα από πυρηνόφιλη προσβολή ενός μορίου MeOH , σχηματίζοντας την αλκοόλη **32**. Στη συνέχεια, ο Ag^+ παίζει το ρόλο του ενεργοποιητή για τον τριπλό δεσμό οδηγώντας στο βινυλο καρβοκατιόν **33**, του οποίου η παγίδευση από την υδροξυλομάδα αποδίδει το διϋδροφουράνιο **34**. Λόγω της αστάθειας της ένωσης **34** ευνοείται η αποβολή ενός μορίου MeOH δίνοντας τον εστέρα **35** με το σταθερό αρωματικό σύστημα, από όπου με υποκατάσταση του κατιόντος Ag^+ με H^+ σχηματίζεται το επιθυμητό φουράνιο **31**.

Για τη σύνθεση της ιωδο κετόνης **22**, σαν πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η 3-φουραλδεΐδη, αντίδραση της οποίας με MeMgBr σε διαλύτη Et_2O σχημάτισε την αλκοόλη **36** σε απόδοση 96%. Οξειδωση της **36** με ιωδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX) σε διαλύτη DMSO ⁴⁰ οδήγησε στην κετόνη **37**, η οποία ιωδιώθηκε με επίδραση στοιχειακού I_2 και Selectfluor (για πόλωση του δεσμού του I_2) σε διαλύτη MeOH ,⁴¹ οδηγώντας στην επιθυμητή ιωδο κετόνη **22**. Η συνολική απόδοση για τα δύο τελευταία στάδια ήταν 58%. Αξίζει να σημειωθεί πως στο στάδιο της οξειδωσης δοκιμάστηκε και η περίπτωση του διοξειδίου του μαγγανίου (MnO_2) σε διαλύτη CH_2Cl_2 , δίνοντας χαμηλότερη απόδοση από αυτή με το IBX. Τέλος, εναλλακτικές μέθοδοι εφαρμόστηκαν και στο στάδιο της ιωδίωσης, όπως η επίδραση της **37** με στοιχειακό I_2 και CAN (ceric ammonium nitrate) σε διαλύτες οξικό οξύ και H_2O ⁴² και η χρησιμοποίηση στοιχειακού I_2 και οξειδίου του χαλκού (CuO) σε διαλύτη MeOH ,⁴³ όπου στην πρώτη περίπτωση δεν πήραμε το επιθυμητό προϊόν, ενώ στη δεύτερη σχηματίζεται η επιθυμητή κετόνη **22**, σε χαμηλότερη όμως απόδοση (Σχήμα 30).



Σχήμα 30: Σύνθεση της ιωδο κετόνης **22** από την εμπορικά διαθέσιμη 3-φουραλδεΐδη.

Μετά τη σύνθεση των ενώσεων **21** και **22** ακολούθησε η σύζευξή τους προς σχηματισμό της επιθυμητής, σύμφωνα με το ρετροσυνθετικό σενάριο, αλκοόλης **20**. Στηριζόμενοι στο θετικό αποτέλεσμα της αντίδρασης σύζευξης Baciocchi μέσω ριζών³⁷ που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 2.1, θελήσαμε να επεκτείνουμε αυτή τη μεθοδολογία και στην περίπτωση σύζευξης δύο φουρυλο παραγώγων στην ορθο-θέση του 2'-υδροξυ φουρανίου **21** προς σχηματισμό του επιθυμητού κετο διφουρανίου **20**. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία είναι γνωστή η σύζευξη φουρανίων με α-ιωδο εστέρες,³⁷ αλλά όχι με α-ιωδο κετόνες όπως στη δικιά μας περίπτωση.

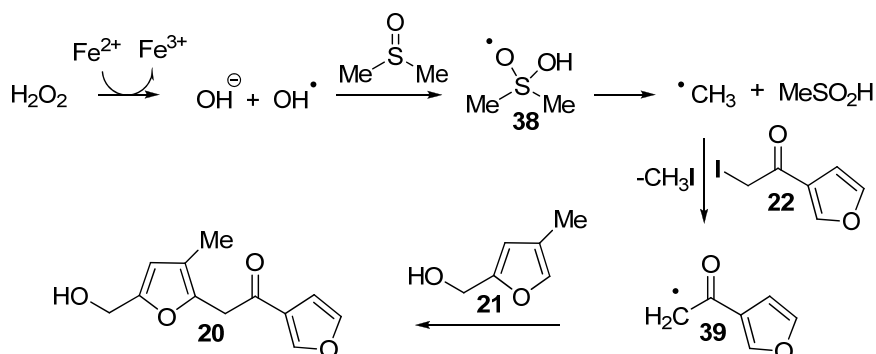


Σχήμα 31: Αντίδραση σύζευξης μέσω ριζών της αλκοόλης **21** και της ιωδο κετόνης **22** προς σχηματισμό του κετο διφουρανίου **20** με βέλτιστη αναλογία **21/22**=5:1.

Μετά από αρκετές προσπάθειες σύζευξης των δύο ενώσεων σε διαφορετικές κάθε φορά αναλογίες με επίδραση H_2O_2 και $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ σε διαλύτη DMSO, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ο βέλτιστος δυνατός σχηματισμός της αλκοόλης **20**,

χωρίς την εμφάνιση παραπροϊόντων (π.χ., διμερισμός της ιωδο κετόνης), επιτυγχάνεται με την προσθήκη ενός ισοδυνάμου ιωδο κετόνης και πέντε ισοδυνάμων αλκοόλης (Σχήμα 31). Σε αυτή την αναλογία και με σταδιακή προσθήκη της υποπενταπλάσσιας, κάθε φορά, ποσότητας ιωδοκετόνης από την περισσευούμενη αλκοόλη μετά το πέρας της αντίδρασης, επιτύχαμε το σχηματισμό της αλκοόλης **20** σε απόδοση 68% ως προς την ιωδο κετόνη **22**.

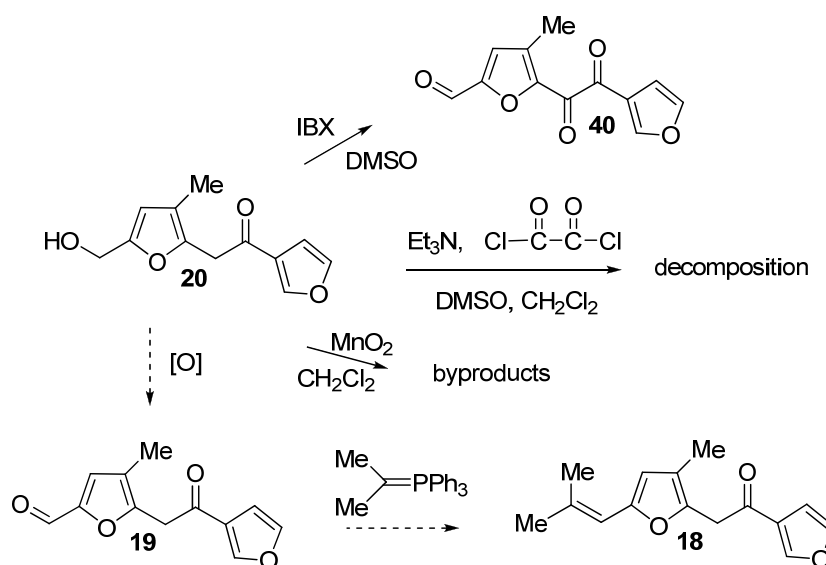
Ο μηχανισμός της αντίδρασης σύζευξης Baciocchi παρατίθεται στο Σχήμα 32. Σύμφωνα με αυτόν, το H₂O₂ ως εκκινητής ριζών υφίσταται ομολυτική διάσπαση του δεσμού O-O με ταυτόχρονη οξειδωση του Fe²⁺ σε Fe³⁺, οδηγώντας στο σχηματισμό μιας ρίζας OH[·] και του ανιόντος OH⁻. Στη συνέχεια, η ρίζα OH[·] πραγματοποιεί προσθήκη στο διμεθυλο σουλφοξείδιο σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **38**, η διάσπαση του οποίου οδηγεί στο σχηματισμό ρίζας μεθυλίου και μεθανοσουλφινικού οξέος (MeSO₂H). Η ρίζα μεθυλίου αποσπά το άτομο ιωδίου της ιωδοκετόνης **22** σχηματίζοντας CH₃I και το ριζικό ενδιάμεσο **39**, όπου με τύπου ηλεκτρονιόφιλη προσβολή αυτού στη μοναδική ορθο- θέση της αλκοόλης **21**, τελικώς οδηγεί στην διφουρυλο κετόνη **20**.



Σχήμα 32: Μηχανισμός αντίδρασης σύζευξης Baciocchi μέσω ριζών προς σχηματισμό της διφουρυλο κετόνης **20**.

Οι προσπάθειες οξειδωσης της αλκοόλης **20** προς την αλδεΐδη **19** είτε με IBX σε διαλύτη DMSO, είτε με αντίδραση Swern (οξάλυλο χλωρίδιο, Et₃N και DMSO σε διαλύτη CH₂Cl₂⁴⁴), είτε με επίδραση MnO₂ στον ίδιο διαλύτη, δεν ολοκληρώθηκαν επιτυχώς σχηματίζοντας παραπροϊόντα (Σχήμα 33). Στην πρώτη περίπτωση, η αλκοόλη **20** οξειδώθηκε και στην α-θέση ως προς το καρβονύλιο, δίνοντας το παραπροϊόν **40** (GC-MS, NMR). Κατά την αντίδραση Swern ενώ αρχικά φάνηκε να σχηματίζεται

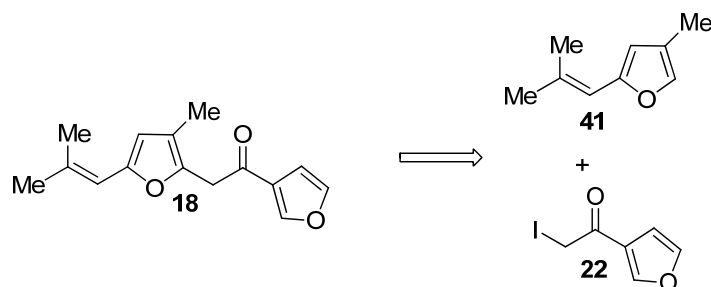
καθάρια το προϊόν οξείδωσης (έλεγχος με TLC), στη συνέχεια προέκυψαν παραπροϊόντα διάσπασης. Τέλος, στην περίπτωση του MnO_2 ο διυποκατεστημένος φουρανικός δακτύλιος μάλλον υπέστη διάνοιξη, σχηματίζοντας αδιευκρίνιστικά μονοφουρανικά παραπροϊόντα. Έτσι απέτυχε το σενάριο σύνθεσης της αλδεΐδης **19** και κατ'επέκταση η παρασκευή του διφουρυλο σεσκιτερπενίου **18** μέσω περαιτέρω αντίδρασης Wittig της **19**.



Σχήμα 33: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης της αλδεΐδης **19**, ενδιάμεσου σύνθεσης του κετο διφουρανίου **18**.

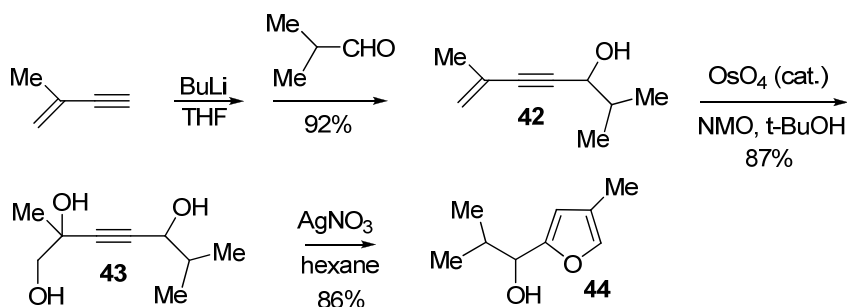
2.2.d Τροποποίηση συνθετικού σεναρίου μέσω απευθείας σύνθεσης του διφουρυλο σεσκιτερπενίου **18**

Η αλλαγή σεναρίου ήταν απαραίτητη, όμως η βασική ιδέα της συνθετικής μας πορείας παρέμεινε αμετάβλητη. Σαν εναλλακτικό σενάριο επιλέχθηκε η απευθείας σύνθεση του κετο διφουρανίου **18** μέσω αντίδρασης Baciocchi του φουρυλο αλκενίου **41** με τη γνωστή ιωδο κετόνη **22** που συντέθηκε προηγουμένως (Σχήμα 34). Σύμφωνα με αυτό, το επόμενο συνθετικό στάδιο προϋποθέτει τη σύνθεση του πρόδρομου αυτού φουρυλο αλκενίου **41** που είναι απαραίτητο για τη σύζευξη με την ένωση **22**.



Σχήμα 34: Σενάριο ρετροσύνθεσης προς απευθείας σχηματισμό του κετο διφουρανίου **18**.

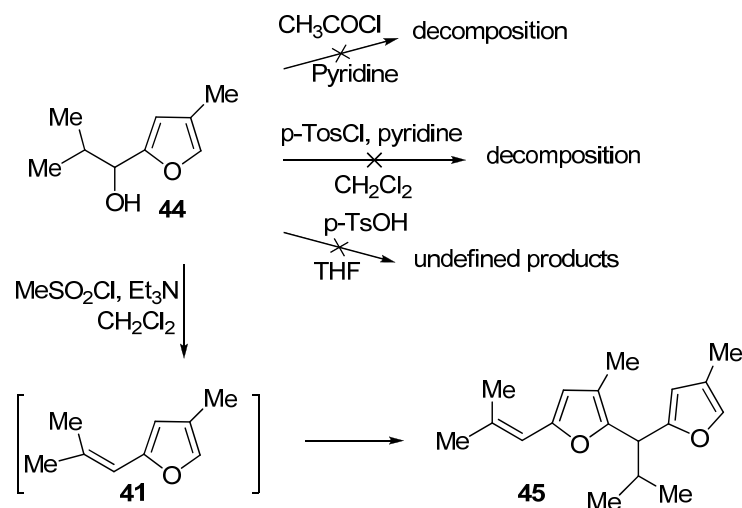
Σαν πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε και πάλι το 1-βουτεν-3-ύνιο, όπου σχηματισμός του ανιόντος αυτού με την επίδραση n-BuLi και, στη συνέχεια, πυρηνόφιλη προσβολή του στην ισοβουτυραλδεύδη οδήγησε στην ακετυλενική αλκοόλη **42** σε απόδοση 92%. Με διϋδροξυλίωση του διπλού δεσμού της **42** παρουσία OsO₄ και NMO σε μίγμα διαλυτών t-BuOH και H₂O,⁴⁵ σχηματίστηκε η τριόλη **43**, όπου με κυκλοποίηση αυτής χρησιμοποιώντας καταλυτική ποσότητα AgNO₃ σε διαλύτη εξάνιο παρασκευάστηκε η αλκοόλη **44** (Σχήμα 35). Η συνολική απόδοση για τα δύο τελευταία στάδια ήταν 75%.



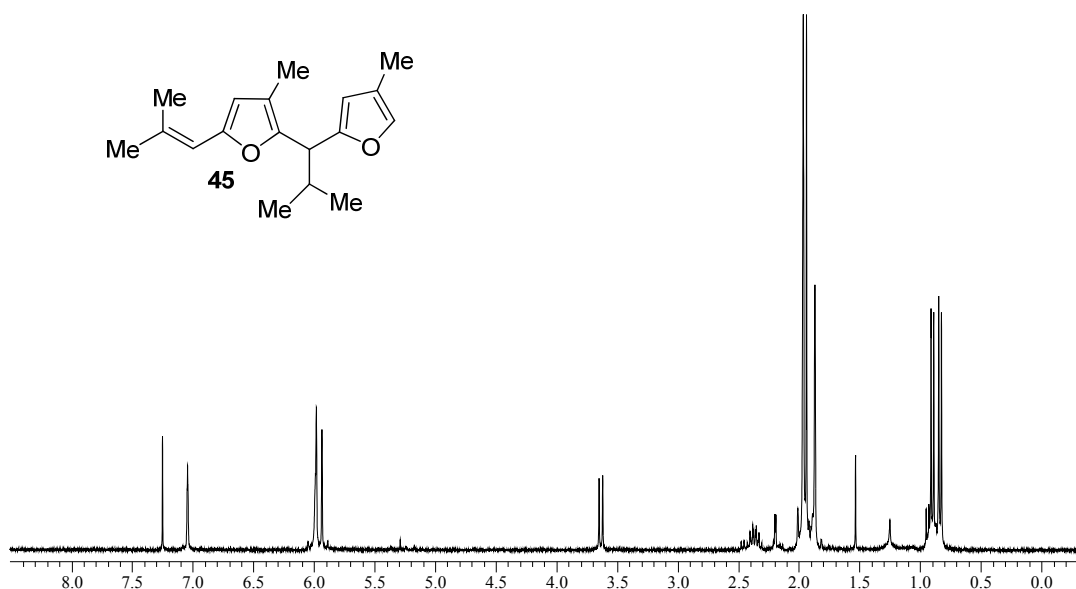
Σχήμα 35: Σύνθεση της αλκοόλης **44**, πρόδρομης ένωσης του κετο διφουρανίου **18**.

Για την επιτυχή πορεία του νέου σεναρίου δοκιμάστηκαν ορισμένες μέθοδοι αφυδάτωσης της αλκοόλης **44** προς σχηματισμό του αλκενίου **41**, χωρίς όμως να καταλήξουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, κατά την επίδραση ακετυλο χλωριδίου (CH₃COCl) σε πυριδίνη, ή p-TsCl με πυριδίνη σε διαλύτη CH₂Cl₂, όπως και p-TsOH σε THF, οδηγηθήκαμε σε προϊόντα διάσπασης της ένωσης ή σε ανεπιθύμητα άλλα παραπροϊόντα. Τέλος, στην περίπτωση του μεθανοσουλφονυλο χλωριδίου

(MeSO₂Cl) παρουσία Et₃N σε διαλύτη CH₂Cl₂, σχηματίστηκε το επιθυμητό αλκένιο **41**, σε μικρό ποσοστό, ενώ παρατηρήθηκε κατά κύριο λόγο ο σχηματισμός της διμερούς ένωσης **45**, ενός παραπροϊόντος που προέκυψε από την αντίδραση σύζευξης τύπου Friedel-Crafts μορίων ενδιάμεσου αλκενίου με το ενδιάμεσο καρβοκατιόν (Σχήμα 36).



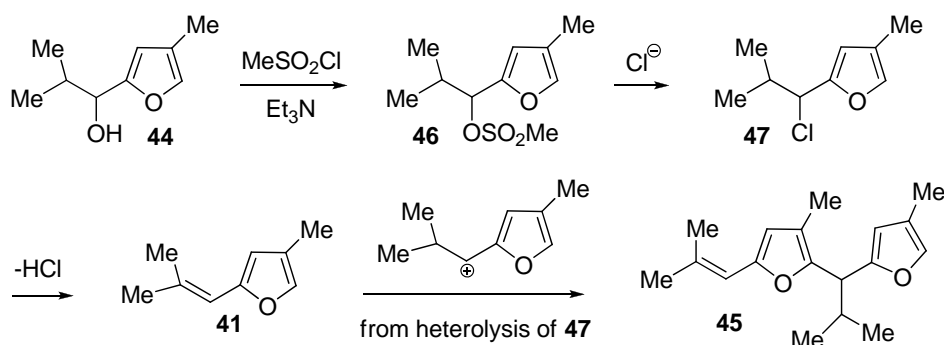
Σχήμα 36: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης του φουρυλο αλκενίου **41** με επακόλουθο διμερισμό του.



Φάσμα 3: Φάσμα ¹H-NMR του διμερούς ανεπιθύμητου προϊόντος **45**.

Μελετώντας τη συγκεκριμένη αντίδραση με φασματοσκοπία GC-MS διαπιστώθηκε ότι αρχικά σχηματίζεται το χλωρίδιο **47**, το οποίο αφυδραλογονώνεται

στο αλκένιο **41**. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου αρχίζει να σχηματίζεται το διμερές προϊόν **45**, το οποίο μετά την πάροδο 24 ωρών είναι και το κύριο (>85%). Το προϊόν αυτό απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά. Ο μηχανισμός σχηματισμού του **45** (Σχήμα 37) περιλαμβάνει αντίδραση Friedel-Crafts του χλωριδίου **47** στο ηλεκτρονιακά πλούσιο φουρυλο αλκένιο **41**. Είναι, ωστόσο, εντυπωσιακό το γεγονός ότι ενώ οι συνθήκες της αντίδρασης είναι βασικές, η εν λόγω αντίδραση πραγματοποιείται. Πιθανότατα αυτό συμβαίνει μέσω μηχανισμού S_N1, όπου το χλωρίδιο **47** υφίσταται ετερόλυση λόγω του πολικού περιβάλλοντος της αντίδρασης και δημιουργείται έτσι το απαραίτητο καρβοκατίον για την αντίδραση προσθήκης. Παρόμοιες αντιδράσεις προσθήκης βενζυλο χλωριδίων σε φουράνιο σε βασικές συνθήκες έχουν αναφερθεί από την ερευνητική ομάδα του Mayr.⁴⁶

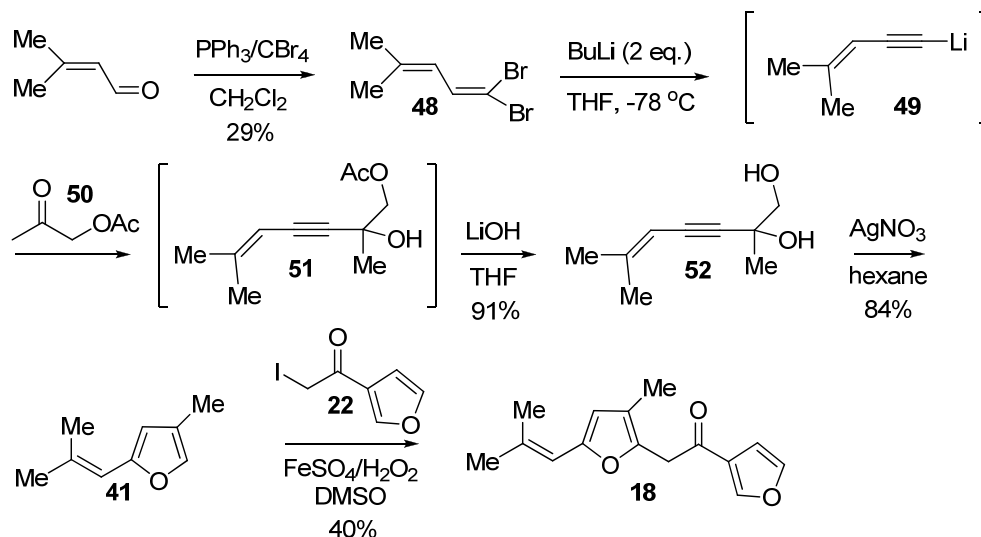


Σχήμα 37: Μηχανισμός σχηματισμού του διμερούς **45**.

2.2.e Αλλαγή συνθετικού σεναρίου

Το νέο εναλλακτικό συνθετικό σενάριο που ακολουθήθηκε στη συνέχεια, περιελάμβανε τη σύνθεση του αλκενίου **41** από την εμπορικά διαθέσιμη 3-μεθυλο-2-βουτενάλη (Σχήμα 38). Αντίδραση Corey-Fuchs αυτής με PPh₃ και CBr₄ σε διαλύτη CH₂Cl₂ απέδωσε το διβρωμο παράγωγο **48**, ενώ με επίδραση 2 ισοδυνάμων n-BuLi σε διαλύτη THF σχηματίστηκε η ενδιάμεση οργανομεταλλική ένωση **49**, η οποία παγιδεύοντας τον κετο εστέρα **50** οδήγησε στο ενύνιο **51** και με αφυδάτωση αυτού παρουσία LiOH σε THF στη διόλη **52**.⁴⁷ Η συνολική απόδοση ήταν 26%. Τέλος, η κυκλοποίηση του **52** με επίδραση καταλυτικής ποσότητας AgNO₃ σε εξάνιο σχημάτισε ταχύτατα (5 min) και ποσοτικά το αλκένιο **41**, προς μεγάλη μας ικανοποίηση (85% απόδοση αντίδρασης). Η σύζευξη μέσω ριζών του **41** με την ιωδοκετόνη **22** σε μια αντίδραση Baciocchi παρουσία H₂O₂ και FeSO₄·H₂O σε διαλύτη DMSO και με τις

γνωστές πλέον αναλογίες (αναλογία ισοδυνάμων **41/22**=5:1) έδωσε σε ικανοποιητική απόδοση (40% ως προς το ιωδίδιο **22**) το επιθυμητό διφουρυλο σεσκιτερπένιο **18**, πρόδρομο βιογενετικά (κατά την άποψή μας) μόριο των merrekentrones.



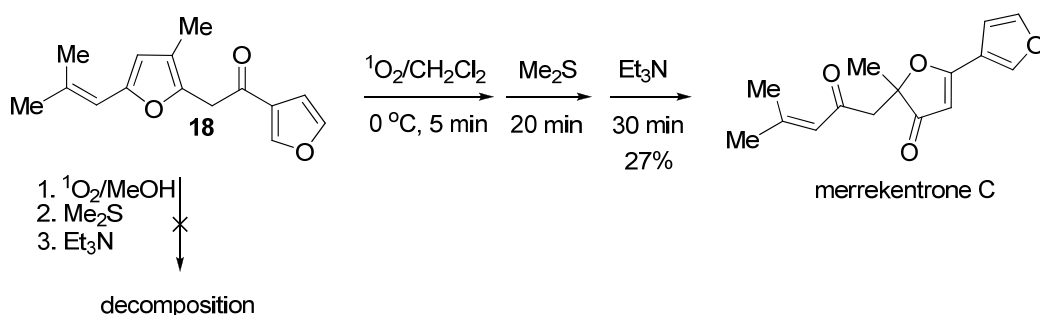
Σχήμα 38: Επιτυχής σύνθεση του κετο διφουρανίου **18** σε 4 στάδια από την εμπορικά διαθέσιμη 3-μεθυλο-2-βουτενάλη.

Έτσι μετά την επιτυχή σύνθεση του φουρανίου **18**, η προσοχή μας στράφηκε στην προσπάθεια φωτοξειδωσίας του προς παρασκευή κάποιων από τις merrekentrones. Έτσι κατά την πρώτη προσπάθεια δοκιμάστηκε η φωτοξειδωση του **18** σε διαλύτη MeOH στους 0°C ακολουθούμενη από προσθήκη Me_2S και καταλυτικής ποσότητας Et_3N (Σχήμα 39). Από αυτή την προσπάθεια δεν απομονώθηκε κάποιο προϊόν, και καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι το μόριο διασπάστηκε. Πιθανότατα, εκτός της οξειδωσης του πλέον ηλεκτρονιακά πλούσιου τριϋποκατεστημένου φουρανικού δακτυλίου, πραγματοποιήθηκε και οξειδωση/σχάση του λιγότερου υποκατεστημένου 3-κετο φουρανικού δακτυλίου, που τελικά οδήγησαν σε κατακερματισμό του μορίου.

Η οξειδωση του δεύτερου φουρανικού δακτυλίου (μη αναμενόμενη εκ πρώτης όψεως) θα μπορούσε να γίνει λόγω προσθήκης της MeOH στο κετονικό καρβονύλιο, οπότε σχηματίζεται μια ασταθή ημιακετάλη, η οποία όμως δεν απενεργοποιεί ηλεκτρονικά τον φουρανικό δακτύλιο, κι έτσι και αυτός οξειδώνεται. Για παράδειγμα, η 2-φουραλδεΐδη είναι γνωστό ότι φωτοξειδώνεται, αλλά μόνο σε διαλύτη MeOH ,⁴⁸ ο οποίος προσβάλλει το αλδεϋδικό καρβονύλιο, οπότε η ηλεκτρονική πυκνότητα του

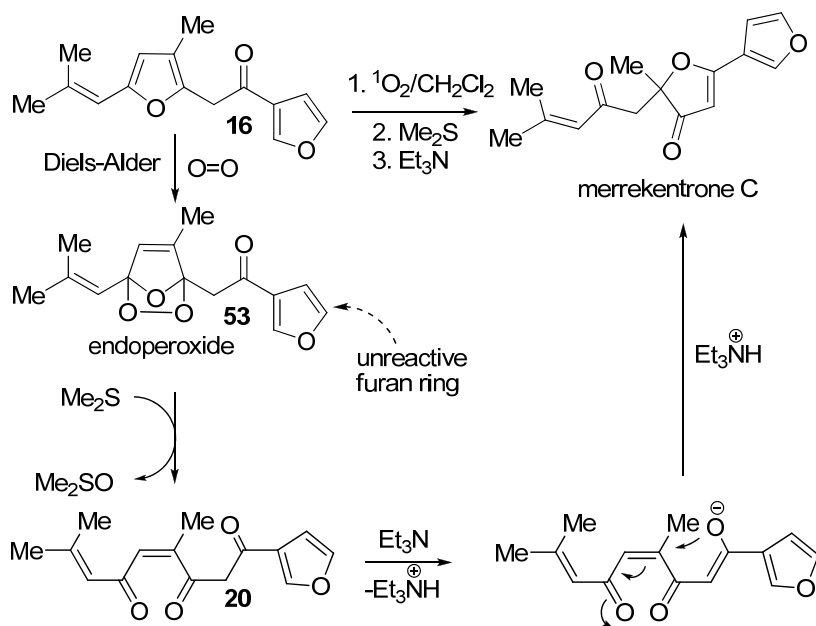
φουρανικού δακτυλίου αυξάνεται και είναι πλέον σε θέση να αντιδράσει με το ηλεκτρονιόφιλο $^1\text{O}_2$.

Παρά το πρώτο ανεπιθύμητο αποτέλεσμα, δοκιμάστηκε η φωτοξείδωση του ίδιου φουρανίου σε διαλύτη CH_2Cl_2 στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και ακολούθως πραγματοποιήθηκε η προσθήκη Me_2S και καταλυτικής ποσότητας Et_3N . Μετά και την τελευταία προσθήκη στο διάλυμα, κατά τον έλεγχο της πορείας της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (TLC) διαπιστώθηκε η εμφάνιση ενός και μοναδικού πολικού νέου προϊόντος, που απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε με φασματοσκοπία NMR και βρέθηκε να ταυτίζεται σε όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα με το φυσικό προϊόν merrekentrone C (Σχήμα 39). Η απόδοση της τελευταίας αντίδρασης ήταν 27%.

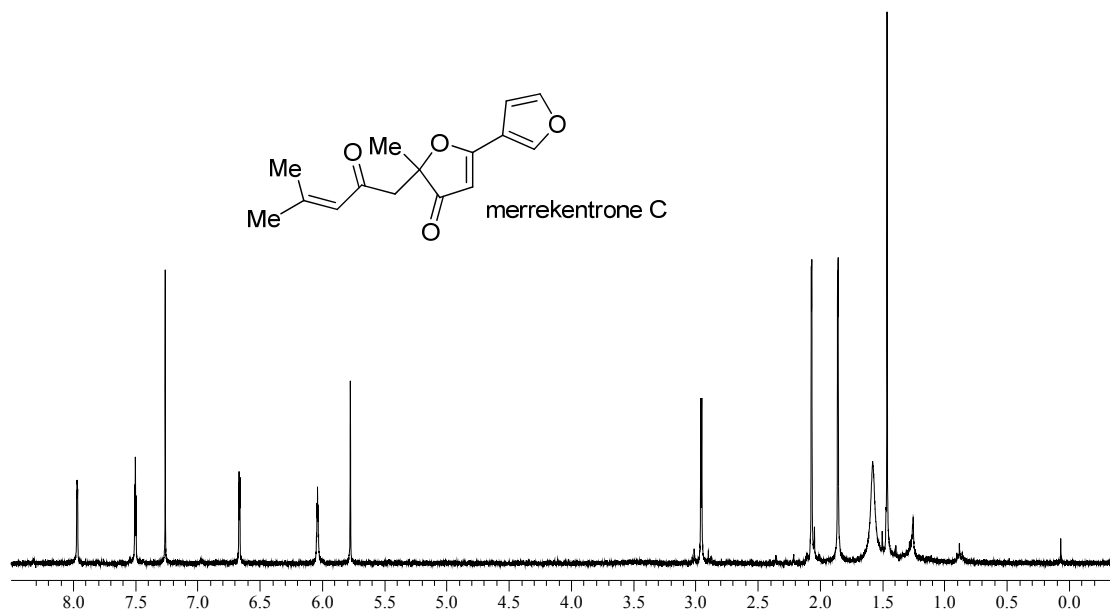


Σχήμα 39: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone C από φωτοξείδωση του 2'-κετο διφουρανίου **18**.

Ο μηχανισμός σχηματισμού της merrekentrone C παρατίθεται στο Σχήμα 40. Αρχικά, το διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$) αντιδρά με τον πιο πλούσιο ηλεκτρονικά τριϋποκατεστημένο φουρανικό δακτύλιο, σχηματίζοντας το ενδοϋπεροξειδίο **53**. Η αναγωγή του **53** με προσθήκη Me_2S οδηγεί στο πρόδρομο βιοσυνθετικά μόριο των merrekentrones, την τρικετόνη **16**, η οποία με τη σειρά της παρουσία καταλυτικής ποσότητας Et_3N σχημάτισε το ενολικό ιόν που ευνοεί την πραγματοποίηση της oxa-Michael προσβολής που αναφέρθηκε και στην Ενότητα 2.2.b, οδηγώντας αποκλειστικά στο φυσικό προϊόν merrekentrone C. Το μονοπάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει στην merrekentrone A (σχηματισμός εννεαμελούς δακτυλίου) μέσω μιας αντίστοιχης oxa-Michael αντίδρασης δεν πραγματοποιείται, προφανέστατα για εντροπικούς λόγους. Επιπλέον, δεν πραγματοποιείται η ενδομοριακή αλδολική αντίδραση που θα οδηγούσε στο δομικό σκελετό της merrekentrone D.



Σχήμα 40: Μηχανισμός φωτοξείδωσης του **16** προς σχηματισμό του φυσικού προϊόντος merrekentrone C.



Φάσμα 4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του φυσικού προϊόντος merrekentrone C.

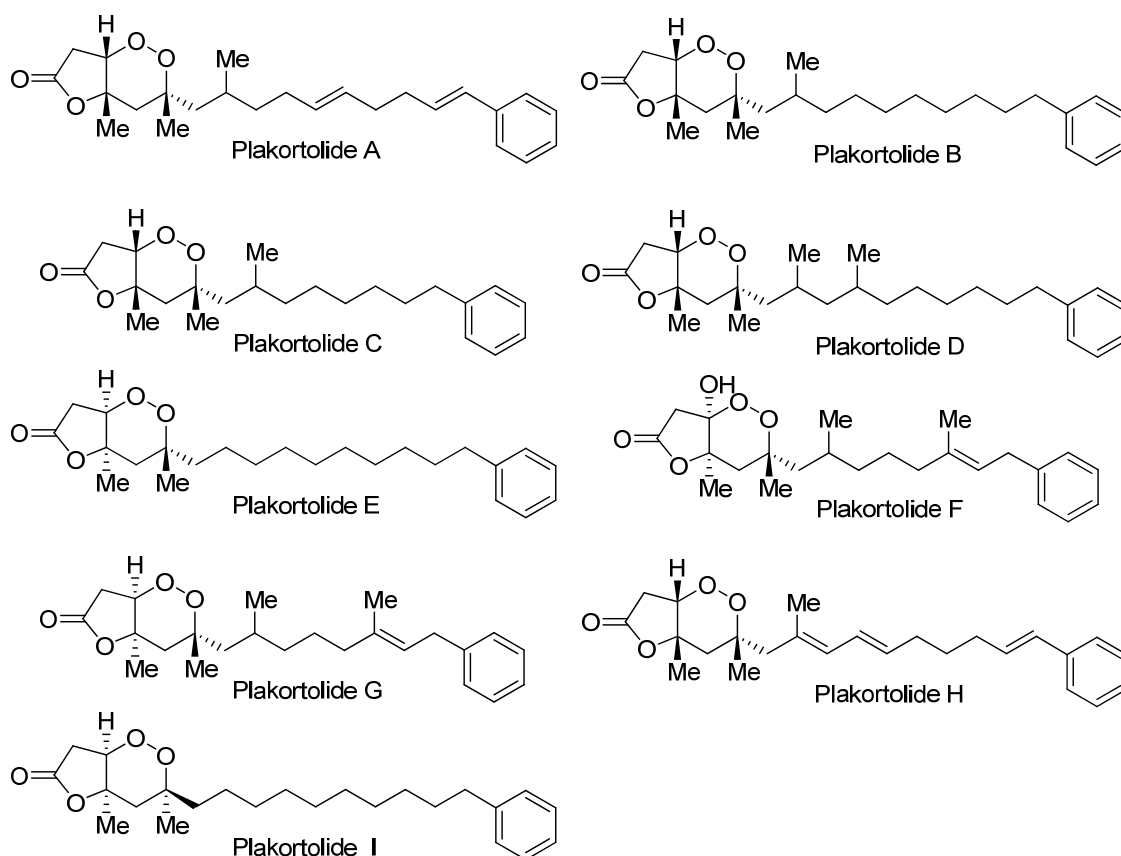
2.3 Μελέτες για τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων plakortolides E και I

2.3.a Plakortolides

Τα plakortolides (Σχήμα 41) είναι υπεροξυ λακτόνες που απομονώθηκαν από τους θαλάσσιους σπόγγους *Plakortis*, *Plakortis simplex*, *Plakinastrella onkodes* και μερικά άλλα μέλη του γένους *Plakinastrella*. Τα συγκεκριμένα είδη σπόγγων ανήκουν στην οικογένεια των *Plakinidae* και ενδημούν στα νησιά Φίτζι, τις Φιλιππίνες, τη Μαδαγασκάρη, τον κόλπο του Μεξικού και τις Σεϋχέλλες. Η οικογένεια αυτή αποτελεί πλούσια πηγή μεταβολιτών που φέρουν μονάδα υπεροξειδίου, συμπεριλαμβανομένων στεροειδών, πολυκετιδικών υπεροξειδίων, υπεροξυ λακτονών και υπεροξυ κεταλών, πολλά από τα οποία εμφανίζουν αντιμυκητιασική, αντιβακτηριδιακή και ισοτοξική δράση.^{49,50} Στα plakortolides, το κυκλικό υπεροξειδίο συνδέεται με αρωματικό δακτύλιο μέσω αλειφατικής αλυσίδας.

Πιο συγκεκριμένα, το plakortolide A απομονώθηκε το 1991 από τον Davidson,⁵¹ τα plakortolides B-D το 1994 από τον Horton και τους συνεργάτες του,⁴⁹ το plakortolide E το 1995 από την ερευνητική ομάδα του Varoglu,⁵⁰ τα plakortolides F και G το 2001 από τον Perry και τους συνεργάτες του⁵² και, τέλος, τα plakortolides H και I το 2003 από την ερευνητική ομάδα του Kashman⁵³. Για το φυσικό προϊόν plakortolide F έχουν προταθεί δύο δομές, καθώς την ίδια χρονιά (2001) η ερευνητική ομάδα του Wright δημοσίευσε την απομόνωση μιας κυκλικής υπεροξυ λακτόνης που μοιάζει με το φυσικό προϊόν που πρότεινε ο Perry και ανήκει σε σπόγγο του ίδιου γένους.⁵⁴

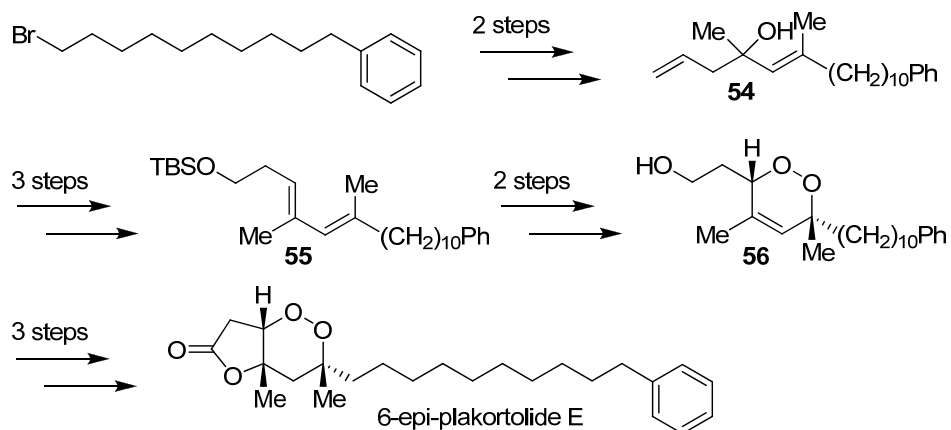
Τα νέα αυτά φυσικά προϊόντα που απομονώθηκαν, υποβλήθηκαν σε μελέτες της βιολογικής τους δράσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα plakortolides B και D εμφανίζουν κυτταροτοξικότητα κατά του καρκίνου του πνεύμονα A549 και των κυτταρικών σειρών ποντικών με λευχαιμία P388 και επάγουν την κυτταρική επούλωση σε δοκιμαστική προσκόλληση της κυτταρικής σειράς EL-4.IL-2, η οποία σχετίζεται με τη δραστηριότητα μεταγωγής του σήματος.⁴⁹ Ακόμα, τα plakortolides B-D παρουσιάζουν μικρή δραστικότητα απέναντι στα ισόενζυμα της πρωτεϊνική κινάσης C.⁵² Τέλος, το plakortolide E εμφανίζει επιλεκτικά δραστικότητα κατά του μελανώματος και του καρκίνου του μαστού στις κυτταρικές σειρές *vitro* 60 του πίνακα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου,⁵⁰ ενώ η δράση του plakortolide G είναι ισχυρά ανασταλτική απέναντι στο πρωτόζωο *Toxoplasma gondii* σε κύτταρα HFF.⁵²



Σχήμα 41: Η οικογένεια των φυσικών προϊόντων plakortolides.

2.3.b Προγενέστερη σύνθεση μέλους των plakortolides

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα μία δημοσίευση σύνθεσης ενός μέλους της ομάδας των plakortolides και συγκεκριμένα του 6-*epi*-plakortolide E, ενός διαστερομερούς του plakortolide E.

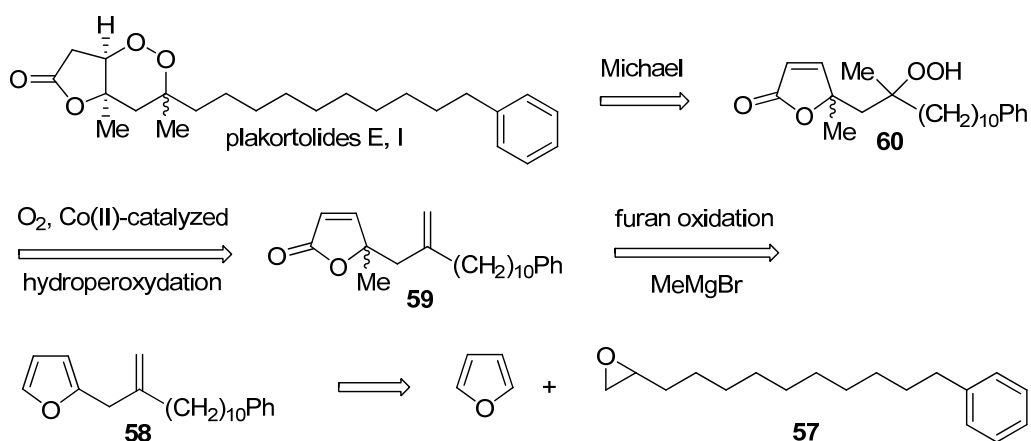


Σχήμα 42: Βιβλιογραφική σύνθεση του 6-*epi*-plakortolide E.⁵⁵

Η συνθετική πορεία δημοσιεύτηκε το 2002 από την ερευνητική ομάδα του Song⁵⁵ και περιελάμβανε συνολικά 10 στάδια με πρώτη ύλη το εμπορικά διαθέσιμο 10-βρωμοδεκυλο βενζόλιο και ενδιάμεσο την κυκλική υπεροξυ αλκοόλη **56**, η οποία προήλθε από την προστατευμένη διενόλη **55** και αυτή με τη σειρά της από την τεταρτοταγή αλκοόλη **54** (Σχήμα 42).

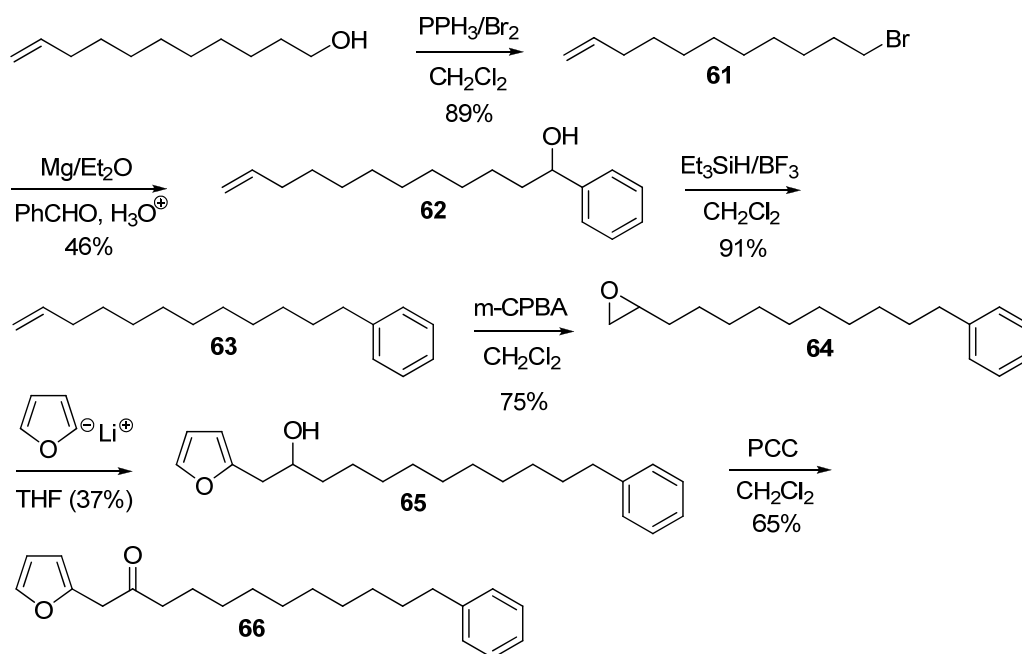
2.3.c Προσπάθειες σύνθεσης των plakortolides E και I

Από την οικογένεια των plakortolides, αποφασίσαμε να ασχοληθούμε συνθετικά με τα διαστερομερή plakortolides E και I, ακολουθώντας μια νέα προσέγγιση σε σχέση με αυτή του Song. Στη ρετροσυνθετική ανάλυση που πραγματοποιήσαμε, τα φυσικά αυτά προϊόντα φέρουν ως πρόδρομη «ένωση-κλειδί» το αλκένιο **58**, το οποίο θα μπορούσε να προέλθει από το φουράνιο και το εποξειδίο **57** (Σχήμα 43). Με κατάλληλη οξειδωση του φουρανίου **58** (σχηματισμός ενός γ-υδροξυ βουτενολιδίου) και προσθήκη 2 ισοδυνάμων MeMgBr θα μπορούσε να σχηματιστεί η λακτόνη **59**. Στη συνέχεια, μέσω μιας υδροϋπεροξειδωσης του διπλού δεσμού από O₂ παρουσία Co(acac)₂/Et₃SiH⁵⁶ θα μπορούσε να σχηματιστεί το υδροϋπεροξειδίο **60**, που μέσω αντίδρασης Michael⁵⁷ θα σχηματίσει τα plakortolides E και I. Η αναμενόμενη στερεοχημεία στη σύζευξη των δύο δακτυλίων θα είναι cis, άρα από την όλη πορεία αναμένεται να σχηματιστούν εν δυνάμει δύο διαστερομερή, τα plakortolides E και I.



Σχήμα 43: Προτεινόμενη ρετροσύνθεση των plakortolides E και I.

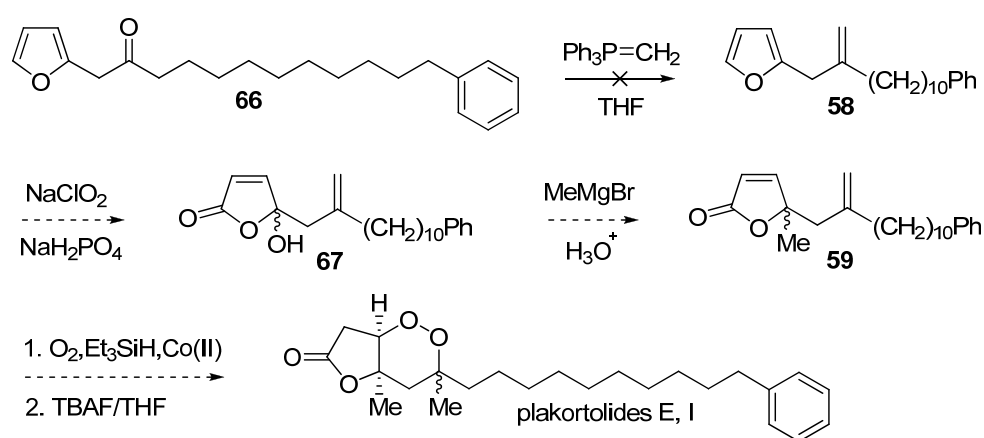
Στις προκαταρκτικές μας μελέτες ασχοληθήκαμε με τη σύνθεση της πρόδρομης ένωσης **66** (Σχήμα 44), από την οποία θα προέκυπτε το αλκένιο **58** με αντίδραση Wittig. Για την παρασκευή της κετόνης αυτής χρησιμοποιήθηκε η εμπορικά διαθέσιμη ενδεκ-10-εν-1-όλη. Βρωμίωση της αλκοόλης παρουσία Br_2 και PPh_3 σε διαλύτη CH_2Cl_2 ⁵⁸ οδήγησε στη μετατροπή της προς το βρωμίδιο **61** σε απόδοση 89%. Το **61** με τη σειρά του παρουσία Mg σε διαλύτη διαιθυλαιθέρα σχημάτισε το αντίστοιχο αντιδραστήριο Grignard και με πυρηνόφιλη προσβολή του στην βενζαλδεύδη σχηματίστηκε η αλκοόλη **62** σε ποσοστό 46%. Εκλεκτική αναγωγή της **62** με επίδραση Et_3SiH και BF_3 σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο⁵⁹ οδήγησε στο αλκένιο **63**, του οποίου η εποξείδωση με *m*-CPBA σε CH_2Cl_2 σχημάτισε το εποξείδιο **64** με συνολική απόδοση και για τα δύο στάδια 68%. Το ανιόν του φουρανίου (από προσθήκη BuLi στο φουράνιο) αντέδρασε στη συνέχεια με το εποξείδιο **64** σε διαλύτη THF σχηματίζοντας την αλκοόλη **65**, η οποία μετατράπηκε στη φουρουλο κετόνη **65** παρουσία του οξειδωτικού αντιδραστηρίου PCC σε διαλύτη CH_2Cl_2 (Σχήμα 44). Η συνολική απόδοση αντίδρασης για τα δύο τελευταία στάδια ήταν 24%.



Σχήμα 44: Σύνθεση της φουρουλο κετόνης **66**.

Οι προσπάθειες που κατεβλήθησαν για την μετατροπή της **66** στο αλκένιο **58** εφαρμόζοντας με αντίδραση Wittig κατά την επίδραση του φωσφονιακού υλιδίου $\text{PPh}_3=\text{CH}_2$ σε διαλύτη THF, δεν οδήγησαν στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, σχηματίστηκε μίγμα άπολων προϊόντων με κυριότερο από αυτά προς

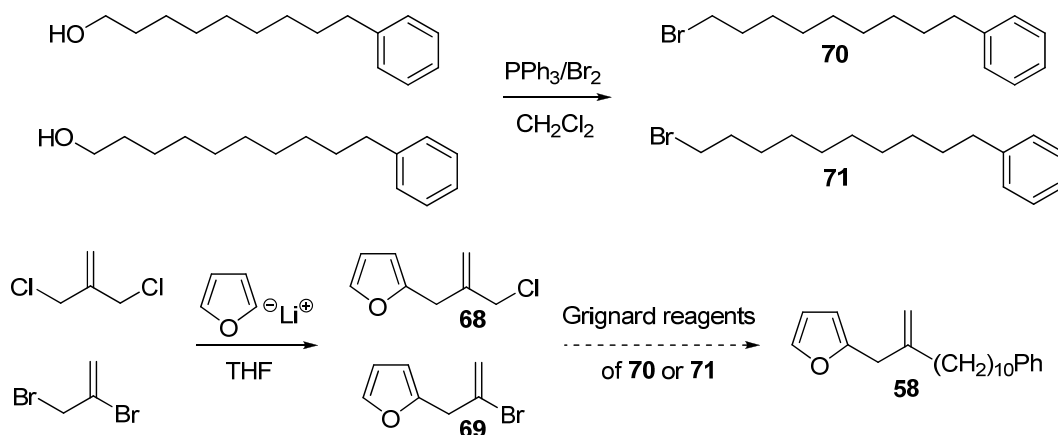
έκπληξή μας το αλκένιο **63**, που είχε χρησιμοποιηθεί προηγουμένως. Τα επιθυμητά φυσικά προϊόντα plakortolides E και I θα προέκυπταν ύστερα από οξείδωση του αλκενίου **58** στον φουρανικό δακτύλιο μετά από προσθήκη NaClO_2 και NaH_2PO_4 , οδηγώντας στην υδροξυ λακτόνη **67**, ακολουθούμενη από έμμεση υποκατάσταση της υδροξυλομάδας από μεθύλιο με επίδραση MeMgBr προς σχηματισμό της λακτόνης **59** και, τέλος, την αντίδραση με ατμοσφαιρικό O_2 παρουσία Et_3SiH και καταλυτικής ποσότητας ενός συμπλόκου του Co(II) , ακολουθούμενη από αποπροστασία του σιλλυλο-υπεροξειδίου με TBAF και αντίδραση οξα-Michael προς σχηματισμό των κυκλικών υπερόξυ λακτονών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 45.



Σχήμα 45: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης του αλκενίου **58** με στόχο τον τελικό σχηματισμό των φυσικών προϊόντων plakortolides E και I.

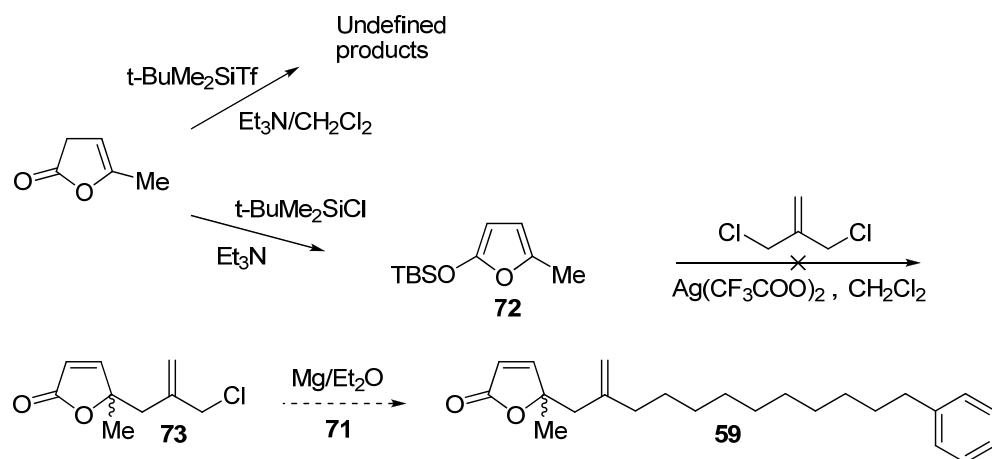
Με βάση τα παραπάνω ανεπιτυχή αποτελέσματα, το ενδιαφέρον μας στράφηκε σε μια νέα συνθετική προσέγγιση του αλκενίου **58**. Η εναλλακτική αυτή πορεία περιελάμβανε σύνθεση του «αλκενίου-κλειδί» σε μόλις 3 στάδια και δύο εναλλακτικές διαδρομές σύνθεσης του αλκενίου με αντίδραση κλειδί την αντίδραση σύζευξης μεταξύ ενός αντιδραστήριου Grignard και ενός φουρυλο αλογονιδίου. Στην προσπάθειά μας αυτή συνθέσαμε με αλκυλίωση του φουρανίου ($n\text{-BuLi}$, 3-χλωρο-2-χλωρομεθυλο-1-προπένιο ή 2,3-διβρωμο-1-προπένιο) τα αλογονίδια **68** και **69**. Σκοπός μας ήταν η σύζευξή τους με τα αντιδραστήρια Grignard των βρωμιδίων **70** και **71**, αντίστοιχα, παρουσία καταλύτη Ni ή Pd .⁶⁰ Τα βρωμίδια **70** και **71**, παρασκευάστηκαν από τις αντίστοιχες εμπορικά διαθέσιμες αλκοόλες 10-φαινυλο-1-δεκανόλη και 9-φαινυλο-1-εννεανόνη με επίδραση PPh_3/Br_2 σε διαλύτη CH_2Cl_2 και αποδόσεις αντίδρασης 70% και 63% αντίστοιχα. Ωστόσο, προς μεγάλη μας έκπληξη η σύνθεση των

αντιδραστηρίων Grignard των βρωμιδίων **70** και **71** σε αιθέρα δεν κατέστη δυνατή παρά τις επανειλημμένες μας προσπάθειες (Σχήμα 46).



Σχήμα 46: Αποτυχία σύνθεσης του αλκενίου **58** με δύο εναλλακτικές πορείες.

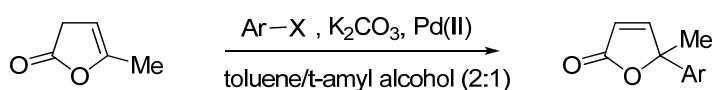
Η επόμενη εναλλακτική συνθετική πορεία που δοκιμάσαμε περιελάμβανε την απευθείας σύνθεση της φαινυλο αλκενυλο λακτόνης **59** ξεκινώντας από το εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο α-αγγελικά λακτόνη (Σχήμα 47), όπου με προσθήκη σε αυτήν του τριαλκυλοσιλυλο χλωριδίου $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ παρουσία Et_3N ⁶¹ οδήγησε στο 2-τριαλκυλοσιλυλοξυ φουράνιο, σε αντίθεση με την προσπάθεια σύνθεσής του από $t\text{-BuMe}_2\text{SiTf}$ και Et_3N σε διαλύτη CH_2Cl_2 ⁶² που δεν απέδωσε. Κατόπιν, η αλκυλίωση του



Σχήμα 47: Αποτυχία σύνθεσης του χλωριδίου **73**, πρόδρομου μορίου της φαινυλο αλκενυλο λακτόνης **59**.

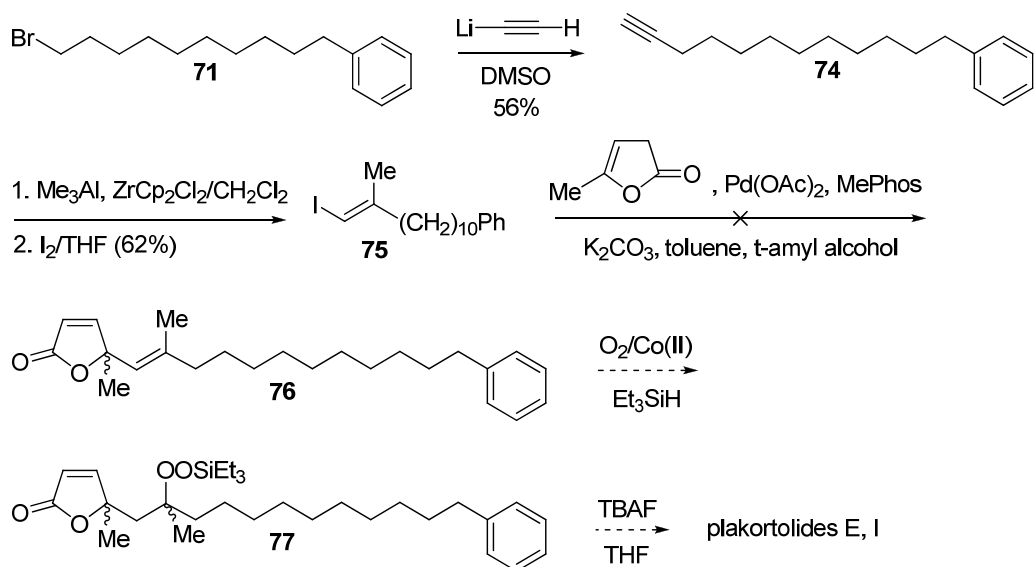
σίλλο φουρανίου με το εμπορικά διαθέσιμο 3-χλωρο-2-χλωρομεθυλο-1-προπένιο παρουσία $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ σε διαλύτη CH_2Cl_2 ⁶³ οδήγησε σε προϊόντα διάσπασης, έτσι σταμάτησε και αυτή η συνθετική προσπάθεια.

Η τελευταία εναλλακτική συνθετική πορεία που δοκιμάσαμε, περιελάμβανε την σύνθεση ενός ισομερούς της **59**, και συγκεκριμένα της φαινυλο αλκενυλο λακτόνης **76** από την οποία σε 2 μόλις στάδια (υδροϋπεροξειδωση καταλυόμενη από $\text{Co}(\text{II})$, οxa-Michael) θα μπορούσαν να προκύψουν τα διαστερομερή plakortolides E και I. «Αντίδραση-κλειδί» σε αυτή την πορεία χαρακτηρίστηκε η αντίδραση σύζευξης μεταξύ της α -αγγελικα λακτόνης και του βινυλο ιωδιδίου **75** παρουσία καταλυτών $\text{Pd}(\text{II})/\text{MePhos}$ σε διαλύτες τολουόλιο και tert-αμυλο αλκοόλη. Ανάλογη εκλεκτική σύζευξη της α -αγγελικα λακτόνης με αρυλο αλογονίδια αποκλειστικά στη γ -θέση (Σχήμα 48) καταλυόμενη από $\text{Pd}(\text{II})$ και κατάλληλα ligands παρουσιάστηκε πρόσφατα από την ερευνητική ομάδα του Buchwald.⁶⁴



Σχήμα 48: Σύνθεση γ -βουτενολιδίων από σύζευξη της α -αγγελικα λακτόνης με αρυλο αλογονίδια, καταλυόμενη από $\text{Pd}(\text{II})$.

Η πορεία σύνθεσης της λακτόνης **76** θα ολοκληρωνόταν σε μόλις 3 στάδια (Σχήμα 49) ξεκινώντας από το βρωμίδιο **71** που συντέθηκε προηγουμένως. Από το βρωμίδιο **71**, με επίδραση ακετυλενικού λιθίου (lithium acetylide) σε διαλύτη DMSO ⁶⁵ σχηματίστηκε το φαινυλο αλκύνιο **74** σε 56% απόδοση. Ακολούθως, το αλκύνιο **74** αντέδρασε με Me_3Al παρουσία καταλυτικής ποσότητας ZrCr_2Cl_2 σε διαλύτη CH_2Cl_2 και η αντίδραση ολοκληρώθηκε με προσθήκη στοιχειακού I_2 σε διαλύτη THF ⁶⁶ σχηματίζοντας το βινυλο ιωδίδιο **75** σε 62% απόδοση. Η προσπάθεια σύζευξης του **75** με τη λακτόνη **76** παρουσία καταλυτικής ποσότητας $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ με ligand το MePhos και K_2CO_3 σε μίγμα διαλυτών τολουολίου και tert-αμυλο αλκοόλης⁶⁴ ήταν ανεπιτυχής, με αποτέλεσμα τη μη ολοκλήρωση της πολύ ενδιαφέρουσας πορείας που ακολουθήθηκε εδώ. Προφανώς, η μεθοδολογία του Buchwald βρίσκει εφαρμογή μόνο σε αρυλο αλογονίδια και όχι σε βινυλο ιωδίδια.



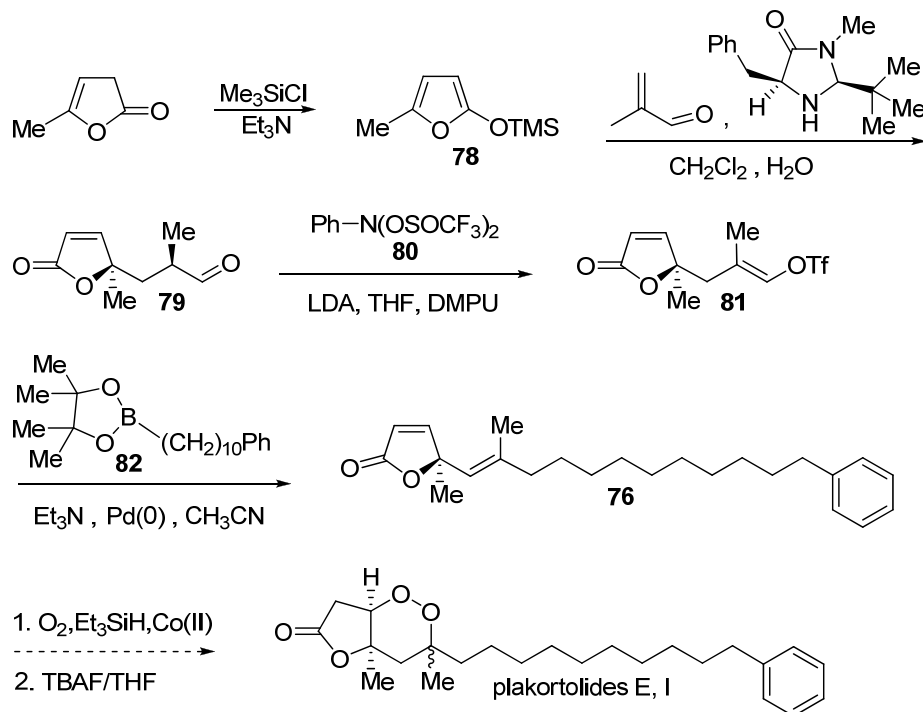
Σχήμα 49: Ανεπιτυχής προσπάθεια σύνθεσης της λακτόνης **76**.

2.3.d Μια προτεινόμενη εναλλακτική πορεία σύνθεσης των plakortolides E και I

Στα πλαίσια της έρευνας σχετικά με τη σύνθεση των διαστερομερών φυσικών προϊόντων plakortolides E και I και βάσει της εμπειρίας που αποκτήσαμε στην προσπάθεια σύνθεσης αυτών, θελήσαμε να προτείνουμε ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον εναλλακτικό συνθετικό σενάριο που περιλαμβάνει και πάλι τη σύνθεση της φαινυλο αλκενυλο λακτόνης **76** ξεκινώντας από τη γνωστή μας α-αγγελικά λακτόνη σε μόλις τρία στάδια με «αντίδραση-κλειδί» τη σύζευξη μεταξύ του βινυλο αιθέρα **81** και του βορονικού εστέρα **82** παρουσία Et_3N και καταλύτη $\text{Pd}(0)$ σε διαλύτη CH_3CN ⁶⁷ (Σχήμα 50).

Προσθήκη στην α-αγγελικά λακτόνη του τριμεθυλο σιλυλο χλωριδίου Me_3SiCl παρουσία Et_3N ⁶⁸ θα οδηγήσει στο 2-τριαλκυλοσιλυλοξυ φουράνιο **78**, όπου με εναντιοεκλεκτική οργανοκαταλυτική αντίδραση Mukaiyama-Michael αυτού με τη 2-μεθυλοακρυλο αλδεΐδη παρουσία ενός εκ των καταλυτών του McMillan σε διαλύτη CH_2Cl_2 και H_2O ⁶⁹ θα σχηματίσει το γ-βουτενολίδιο **79**. Το **79** με τη σειρά του μπορεί να μετατραπεί στον βινυλο αιθέρα **81** παρουσία LDA και του μεθανοσουλφοναμιδίου **80** σε διαλύτη THF και DMPU σαν συνδιαλύτη, ενώ η σύζευξη του **81** με τον βορονικό εστέρα **82** χρησιμοποιώντας Et_3N και καταλυτική ποσότητα $\text{Pd}(0)$ σε διαλύτη CH_3CN , όπως προαναφέρθηκε, θα σχηματίσει την πρόδρομη ένωση των plakortolides E και I, την φαινυλο αλκενυλο λακτόνη **76**. Τέλος, υδροϋπεροξειδωση της **76** με ατμοσφαιρικό O_2 παρουσία Et_3SiH και

καταλυτικής ποσότητας συμπλόκου Co(II), και ακολούθως αποπροστασία του σιλυλο-υπεροξειδίου με TBAF και ενδομοριακή προσβολή οxa-Michael θα δώσει τα φυσικά προϊόντα plakortolides E και I.

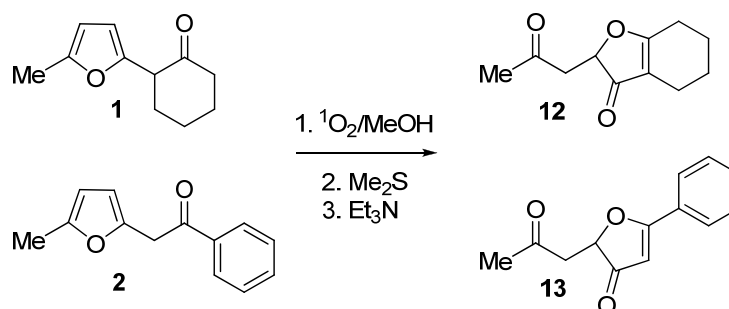


Σχήμα 50: Πρόταση για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση των φυσικών προϊόντων plakortolides E και I μέσω της ενδιάμεσης λακτόνης **76** σε 5 στάδια.

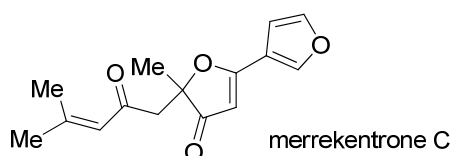
2.4 Σύνοψη-Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως εξής:

α) Παρουσιάστηκε μια απλή, ήπια και αποτελεσματική μεθοδολογία για τη φωτοοξειδωση 2' κετο φουρανίων προς σχηματισμό 3(2*H*)-φουρανονών.



β) Επετεύχθη η ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος merrekentrone C (η πρώτη σύνθεση μέλους της ομάδας των merrekentrones) στη βάση ενός βιομιμητικού σεναρίου.



γ) Πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την προσπάθεια σύνθεσης των διαστερομερών φυσικών προϊόντων plakortolides E και I και κατατέθηκε νέο προτεινόμενο σενάριο σύνθεσής τους. Τόσο στις συνθετικές μας προσπάθειες όσο και στο νέο σενάριο, «αντίδραση κλειδί» θεωρείται μια αντίδραση υδροϋπεροξειδωσης ενός διπλού δεσμού καταλυόμενη από Co(II) , ακολουθούμενη από ενδομοριακή αντίδραση oxa-Michael.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

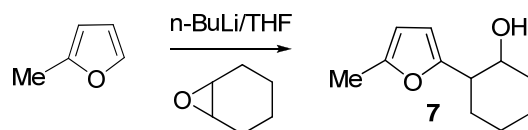
3.1 Όργανα, διατάξεις και γενικές πειραματικές τεχνικές

- Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) πλακιδίων silica gel (60F-254). Για την οπτική παρατήρηση έγινε χρήση UV ακτινοβολίας. Ακολούθησε βαφή του πλακιδίου με όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος/θειϊκού δημητρίου [phosphomolybdic acid/cerium(IV) sulfate] και θέρμανση αυτού. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O)_n (1.0 g) και φωσφομολυβδαινικό οξύ (1.5 g).

Εναλλακτικά, ο έλεγχος της πορείας των αντιδράσεων έγινε με αέριο χρωματογράφο Hewlett-Packard μοντέλο 5890 εφοδιασμένο με τριχοειδή στήλη, 20% πλήρως μεθυλιωμένη β-κυκλοδεξτρίνη και ανιχνευτή FID.
- Οι διαχωρισμοί και η απομόνωση των σχηματιζόμενων προϊόντων επιτεύχθηκαν με την χρήση χρωματογραφίας στήλης μεσαίας πίεσεως (flash column chromatography), χρησιμοποιώντας ως πληρωτικό υλικό SiO₂ (silica gel 60), με μέγεθος σωματιδίων 0.040–0.063 mm.
- Η απόσταξη των διαλυτών διαιθυλαιθέρα και THF πραγματοποιήθηκε παρουσία Na (υπό αδρανείς συνθήκες) έχοντας ως δείκτη βενζοφαινόνη.
- Τα πειράματα ακτινοβολήσης (αντιδράσεις φωτοξειδώσεων) πραγματοποιήθηκαν με ορατό φως από λυχνία xenon Variac Eimac Cermax 400 W.
- Τα φάσματα ¹H-NMR, καθώς και ¹³C-NMR, ελήφθησαν σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο σε φασματόμετρο 300 MHz MSL της Bruker, το οποίο βαθμονομήθηκε με χρήση κατάλοιπου του μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q=quartet, m = multiplet, br =broad.

3.2 Παρασκευή των υποστρωμάτων

❖ 2-(5-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)κυκλοεξανόλη (7)

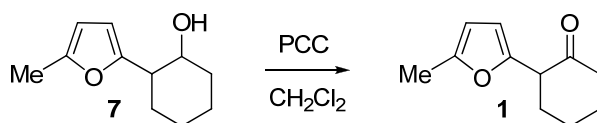


Σε δίλαιομη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 100 mL που περιείχε 10 mL ξηρό THF, προστέθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 2.5 gr 2-μεθυλοφουρανίου (30 mmol) και ακολούθως 10 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 15 mmol) στάγδην στους 0 °C. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη 0.49 gr εποξυ κυκλοεξενίου (5 mmol) και το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. Κατόπιν, το μίγμα αραιώθηκε με αιθέρα, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄. Η απομάκρυνση των διαλυτών έγινε υπό κενό και ο καθαρισμός της αλκοόλης 7 με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως μίγμα διαλυτών έκλουσης εξάνιο και οξικό αιθυλεστέρα σε αναλογία 20/1. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 35%.

¹H NMR: 5.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.48 (dt, J₁=11.0 Hz, J₂=3.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71-2.10 (m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.30 (m, 2H).

¹³C NMR: 155.3, 151.0, 106.1, 105.9, 73.0, 45.9, 34.0, 30.1, 25.4, 24.6, 13.5.

❖ 2-(5-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)κυκλοεξανόνη (1)

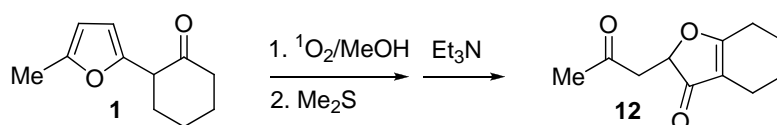


Σε μονόλαιμη σφαιρική των 20 mL προστέθηκαν 0.3 gr PCC (1.3 mmol) σε 5 mL ξηρού CH₂Cl₂. Στη συνέχεια, έγινε στάγδην προσθήκη στους 0 °C της αλκοόλης 7 (0.2 gr, 1.1 mmol) και το αντιδρών μίγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες, ενώ η πορεία της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα διηθήθηκε για την απομάκρυνση των στερεών υπολειμάτων. Η κετόνη 1 καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης CH₂Cl₂. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 20%.

^1H NMR: 6.02 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.82-2.08 (m, 3H), 1.39-1.78 (m, 2H).

^{13}C NMR: 208.9, 151.2, 150.6, 107.3, 106.1, 50.7, 41.5, 32.2, 27.6, 24.3, 13.5.

❖ **2-(2-Οξοπροπυλο)-4,5,6,7-τετραυδροβενζοφουραν-3(2H)-όνη (12)**

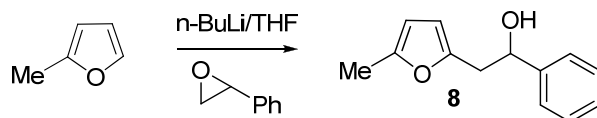


Σε φιαλίδιο των 4 mL εισήχθησαν 37 mg της φούρυλο κετόνης **1**, 2 mL MeOH και κυανούν του μεθυλενίου σαν φωτοευαισθητοποιητής. Πραγματοποιήθηκε ακτινοβόληση για 7 λεπτά με διαρκή ροή οξυγόνου μέσα στο διάλυμα. Μετά από 18 ώρες, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, το μίγμα διαλύθηκε σε CDCl_3 και προστέθηκε μικρή ποσότητα Me_2S . Μετά την αναγωγή του ενδουπεροξειδίου (έλεγχος με TLC και ^1H NMR) προστέθηκε καταλυτική ποσότητα Et_3N με αποτέλεσμα τον σταδιακό σχηματισμό της φουρανόνης **12**. Ακολούθησε καθαρισμός της ένωσης με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/ $\text{EtOAc}=5/1$) και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό. Απόδοση αντίδρασης: 58%.

^1H NMR: 4.83 (td, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=9.5$ Hz, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.58 (m, 3H).

^{13}C NMR: 204.1, 202.1, 188.6, 112.9, 80.3, 44.5, 30.1, 25.8, 21.7, 21.6, 18.1

❖ **2-(5-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)-1-φαινυλοϊθανόλη (8)**



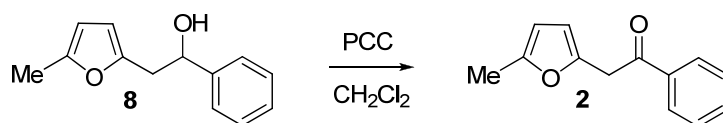
Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε όπως και στην περίπτωση παρασκευής της **7** που αναφέρθηκε προηγουμένως. Χρησιμοποιήθηκαν 10 mL $n\text{-BuLi}$ (1.6 M σε εξάνιο, 15 mmol), 2.5 gr 2-μεθυλοφουρανίου (30 mmol) σε 10 mL THF. Μετά την πάροδο μιας ώρας στους 0°C προστέθηκαν 0.6 mL εποξυ στυρενίου (5 mmol), ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 15 ώρες. Με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο-

EtOAc=15/1) και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό απομονώθηκε καθαρή η αλκοόλη **8**. Απόδοση αντίδρασης: 34%.

$^1\text{H NMR}$: 7.29-7.38 (m, 5H), 5.98 (d, $J=3.0$ Hz), 5.89 (d, $J=3.0$ Hz), 4.97 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H) 2.95 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (br s, 1H –OH).

$^{13}\text{C NMR}$: 151.3, 150.4, 143.4, 128.4, 127.6, 125.7, 108.1, 106.2, 72.9, 38.6, 13.6.

❖ 2-(5-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)-1-φαινυλοαιθανόνη (2)



Για την παρασκευή της κετόνης **2**, προστέθηκαν 0.74 gr PCC (3.4 mmol) σε 10 mL ξηρού CH_2Cl_2 και στη συνέχεια στους 0°C στάγδην η αλκοόλη **8** (0.58 gr, 2.9 mmol). Το μίγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες, ενώ η πορεία της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα διηθήθηκε για την απομάκρυνση των στερεών υπολειμάτων και μετά από απόσταξη υπό κενό το υπόλειμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας CH_2Cl_2 σαν διαλύτη έκλουσης. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 28%.

$^1\text{H NMR}$: 8.00 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.10 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 195.3, 151.7, 146.3, 136.3, 133.3, 128.6, 109.0, 106.5, 38.5, 13.5.

❖ 2-(2-Οξοπροπυλο)-5-φαινυλοφουραν-3(2H)-όνη (13)



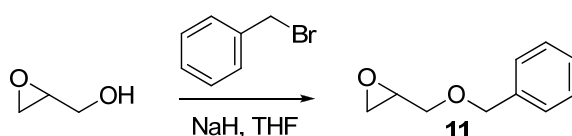
Η διαδικασία που ακολουθείται είναι ίδια με την περίπτωση παρασκευής της **12**. Σε φιαλίδιο των 4 ml εισήχθησαν 0.16 gr της φούρλο κετόνης **2**, 2 mL MeOH και κυανούν του μεθυλενίου σαν φωτοευαισθητοποιητής. Πραγματοποιήθηκε ακτινοβόληση για 3 λεπτά με διαρκή ροή οξυγόνου μέσα στο διάλυμα. Μετά από 22 ώρες, ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, το μίγμα διαλύθηκε σε CDCl_3 και προστέθηκε μικρή ποσότητα Me_2S . Μετά την αναγωγή του ενδουπεροξειδίου (έλεγχος με TLC και $^1\text{H NMR}$) έγινε προσθήκη καταλυτικής ποσότητας Et_3N με

αποτέλεσμα τον σταδιακό σχηματισμό της φουρανόνης **13**. Ακολούθησε καθαρισμός της ένωσης με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/EtOAc=5/1) και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό. Απόδοση αντίδρασης: 67%.

$^1\text{H NMR}$: 7.80 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.10 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 203.7, 203.3, 185.7, 132.9, 128.9, 128.6, 127.2, 100.7, 81.4, 44.6, 30.2.

❖ **2-(Βενζυλοξυμεθυλο)οξιράνιο (11)**

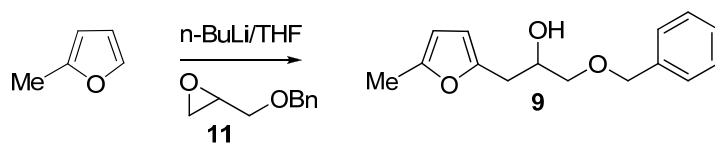


Σε δίλιαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50 mL που περιείχε 15 mL ξηρό THF, προστέθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.92 gr NaH (22.9 mmol) και ακολούθως, στους 0 °C, 0.9 mL οξυραν-2-οϋλο μεθανόλης (13.5 mmol) διαλυμένα σε 10 mL THF. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη 1.76 mL βενζυλοβρωμιδίου (14.8 mmol) διαλυμένα σε 7 mL THF και το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Κατόπιν, το μίγμα αραιώθηκε με αιθέρα, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με H_2O και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 . Η απομάκρυνση των διαλυτών έγινε υπό κενό και ο καθαρισμός του εποξειδίου **11** με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας ως μίγμα διαλυτών έκλουσης εξάνιο και οξικό αιθυλεστέρα σε αναλογία 15/1. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 49%.

$^1\text{H NMR}$: 7.29-7.37 (m, 5H), 4.62 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$: 137.9, 128.4, 127.7, 73.3, 70.8, 50.9, 44.3.

❖ **1-(Βενζυλοξυ)-3-(5-μεθυλοφουραν-2οϋλο)προπαν-2-όλη (9)**



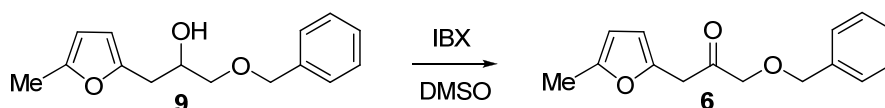
Όπως και στις περιπτώσεις παρασκευής των **7** και **8**, χρησιμοποιήθηκαν 3.5 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 5.6 mmol), 0.9 gr 2-μεθυλοφουρανίου (11.3 mmol) σε 10 mL

THF. Μετά την πάροδο μιας ώρας στους 0 °C προστέθηκαν 0.3 gr του εποξειδίου **11** (1.9 mmol), ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 18 ώρες. Με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο-EtOAc=10/1) και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό απομονώθηκαν 0.37 gr καθαρής αλκοόλης **9**. Απόδοση αντίδρασης: 79%.

¹H NMR: 7.28-7.35 (m, 5H), 5.95 (d, J=3.0 Hz), 5.85 (d, J=3.0 Hz), 4.57 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.54 (dd, J₁=9.5 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J₁=9.5 Hz, J₂=6.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR: 151.8, 150.1, 137.9, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 73.5, 73.4, 69.3, 32.4, 13.5.

❖ **1-(Βενζυλοξυ)-3-(5-μεθυλοφουραν-2-οϋλο)προπαν-2-όνη (6)**

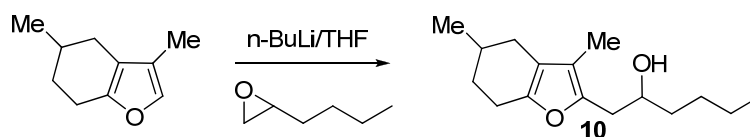


Σε σφαιρική φιάλη των 10 mL αναμείχθηκαν 0.12 gr της αλκοόλης **9** (0.5 mmol), 1.5 mL DMSO και 0.43 gr IBX. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 6 ώρες. Μετά από εκχύλιση με NaHCO₃ και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl απομονώθηκε καθαρή η κετόνη **6** (0.08 gr) με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=15/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 67%.

¹H NMR: 7.31-7.37 (m, 5H), 6.06 (d, J=3.0 Hz), 5.90 (d, J=3.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR: 203.9, 151.8, 145.3, 137.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 109.2, 106.5, 74.3, 73.3, 39.1, 13.5.

❖ **1-(3,5-Διμεθυλο-4,5,6,7-τετραϋδροβενζοφουραν-2-υλο)εξαν-2-όλη (10)**

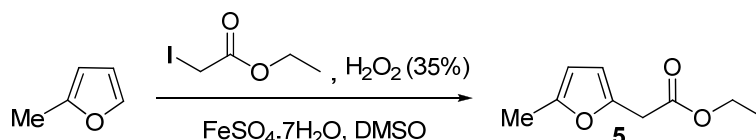


Για την παρασκευή της αλκοόλης **10**, σε δύλαμη σφαιρική φιάλη διαλύθηκαν 1.25 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 2.0 mmol) και 0.3 gr μενθοφουρανίου (2.0 mmol) σε 5 mL THF στους 0 °C. Μετά την πάροδο μιας ώρας προστέθηκαν 0.4 gr του 1,2-εποξυεξανίου (4.0 mmol), ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 29 ώρες. Με

χρωματογραφία στήλης (εξάνιο-EtOAc=10/1) και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό απομονώθηκαν 0.15 gr καθαρής αλκοόλης **10**. Απόδοση αντίδρασης: 31%.

^1H NMR: 3.85 (m, 1H), 2.75 (dd, $J_1=11.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.30-1.49 (m, 5H), 1.06 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=4.5$ Hz, 3H).

❖ **Αιθυλο 2-(5-μεθυλοφουραν-2-υλο)ακετοξικός εστέρας (5)**

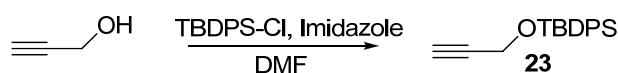


Σε μονόλαιμη σφαιρική των 50 mL προστέθηκαν 3.66 gr μεθυλοφουρανίου (44.6 mmol, 10 ισοδύναμα), 1.0 gr του αιθυλοϊώδο ακετοξικού εστέρα (4.46 mmol, 1 ισοδύναμο) και 0.62 gr $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.23 mmol, 0.5 ισοδύναμο) σε 20 mL DMSO. Ακολούθησε στάγδην προσθήκη 0.73 mL H_2O_2 (35% σε H_2O , 8.47 mmol, 1.9 ισοδύναμο) στους 0°C και η αντίδραση σε μισή ώρα είχε ολοκληρωθεί (εξαφάνιση του αιθυλοϊώδο ακετοξικού εστέρα). Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο διάλυμα NaCl και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=15/1) προς απομόνωση 0.49 gr του εστέρα **5**. Απόδοση αντίδρασης: 65%.

^1H NMR: 6.08 (d, $J=3.0$ Hz), 5.90 (d, $J=3.0$ Hz), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.62 (d, $J=0.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR: 169.7, 151.6, 145.8, 108.6, 106.3, 61.1, 34.2, 14.1, 13.5.

❖ **tert-Βουτυλοδιφαινυλο(προπ-2-υνυλοξυ)σιλάνιο (23)**

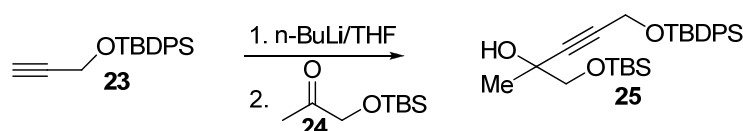


Σε δίλαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 100 mL προστέθηκαν, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, 1.15 mL προπαργυλο αλκοόλης (19.8 mmol). Ακολούθησε προσθήκη 3.1 gr ιμιδαζολίου (45.5 mmol) σε 9.0 mL ξηρού DMF στους 0°C , καθώς και 5.7 mL tert-βουτυλοδιφαινυλοσιλυλο χλωριδίου. Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από εκχύλιση με H_2O και χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=30/1), απομονώθηκαν 2.71 gr. του σιλυλο αιθέρα **23**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 47%.

^1H NMR: 7.71 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 4H), 7.36-7.46 (m, 6H), 4.31 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H).

^{13}C NMR: 135.6, 132.9, 129.8, 127.7, 82.0, 73.0, 52.5, 26.7, 19.1.

❖ **2,2,3,3,6,12,12-Επταμεθυλο-11,11-διφαινυλο-4,10-διοξα-3,11-δισιλατριδεκ-7-υν-6-όλη (25)**

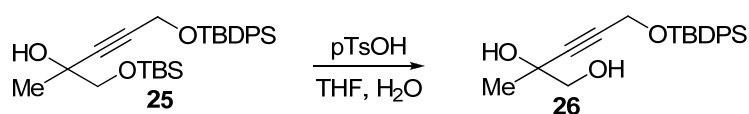


Σε δόλιαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν, υπό αδρανείς συνθήκες, 2.71 gr του αλκυνίου **23** (9.2 mmol) σε 5 mL ξηρό THF και, στη συνέχεια, στους 0 °C στάγδην 6.9 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 11.0 mmol). Μετά την πάροδο μιας ώρας, στην ίδια θερμοκρασία προστέθηκαν 1.73 gr της σιλυλο-προστατευμένης αλκοόλης **24** (9.2 mmol) και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες. Ακολούθησε εκχύλιση με H_2O και χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=30/1). Απομονώθηκαν 0.80 gr από την αλκοόλη **25** (απόδοση 18%).

^1H NMR: 7.72 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 4H), 7.36-7.43 (m, 6H), 4.33 (s, 2H), 3.57 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

^{13}C NMR: 135.6, 133.1, 129.7, 127.6, 87.1, 81.5, 70.8, 67.9, 52.6, 26.7, 25.8, 25.1, 19.1, 18.3, -5.3, -5.4.

❖ **5-(tert-Βουτυλοδιφαινυλοσιλυλοξυ)-2-μεθυλοπεντ-3-υνε-1,2-διόλη (26)**

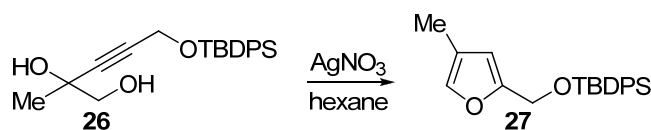


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 ml, προστέθηκαν 2.2 gr της αλκοόλης **25** (4.55 mmol) και καταλυτική ποσότητα p-τολουολοσουλφονικού οξέος (8 mg, 0.04 mmol) σε 5 mL THF και 0.25 mL H_2O . Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 22 ώρες και, ακολούθως απομακρύνθηκαν οι διαλύτες υπό κενό. Η διόλη **26** απομονώθηκε σε καθαρή μορφή σε (1.62 gr) μετά από χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=10/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 97%.

^1H NMR: 4.33-4.34 (m, 2H), 3.65 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=11.0$ Hz, 1H) (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

^{13}C NMR: 86.3, 82.4, 70.1, 68.2, 51.6, 25.7, 25.1, 18.1, -5.2.

❖ **Tert-Βουτυλο[(4-μεθυλοφουραν-2-οϋλο)μεθοξύ]διφαινυλοσιλάνιο (27)**

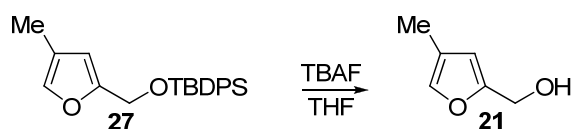


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση κυκλοποίησης της διόλης **27**. Για το σκοπό αυτό διαλύθηκαν 1.62 gr της **26** (4.40 mmol) σε 5 mL εξάνιο και προστέθηκε καταλυτική ποσότητα AgNO_3 (8 mg, 0.02 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 7 ώρες και, ακολούθως το διάλυμα διηθήθηκε, οι διαλύτες απομακρύνθηκαν με απόσταξη υπό κενό και η προστατευμένη φουρανόλη **27** απομονώθηκε καθαρή (1.34 gr), κατόπιν καθαρισμού του με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 87%.

^1H NMR: 7.12 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.99 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR: 154.2, 138.6, 120.4, 109.9, 58.2, 25.9, 18.4, 9.7, -5.3.

❖ **(4-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)μεθανόλη (21)**

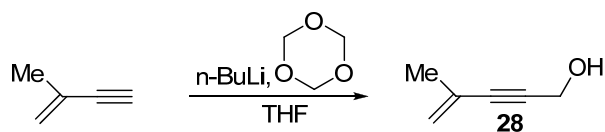


Σε μονόλαιμη σφαιρική των 25 mL προστέθηκαν 1.34 gr της προστατευμένης φουρουλο αλκοόλης **27** (3.83 mmol) σε 10 mL απεσταγμένου THF, ενώ στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 4.85 mL τετραβουτυλαμμωνιακού φθοριδίου (1M σε THF, 1.14 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε 5 ώρες μετά την προσθήκη του TBAF. Η αλκοόλη **21** παραλήφθηκε (192 mg) μετά από εκχύλιση με κορεσμένο διάλυμα NaCl και καθαρισμό αυτής με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=12/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 62%.

^1H NMR: 7.12 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR: 154.0, 139.0, 120.6, 110.3, 57.3, 9.6.

❖ 4-Μεθυλοπεντ-4-εν-2-υν-1-όλη (28)

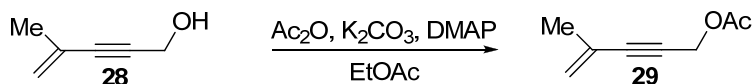


Σε προξηραμένη δίλαιομη σφαιρική φιάλη των 100 mL και κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα, προστέθηκαν 3.5 mL 2-μεθυλο-1-βουτεν-3-υνίου (37.8 mmol) διαλυμένα σε 20 mL ξηρού THF. Κατόπιν, στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 25.9 mL n-BuLi (41.5 mmol, c=1.6 M σε εξάνιο) και το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε αυτές τις συνθήκες για μία ώρα. Έπειτα, έγινε προσθήκη 1.47 gr παραφορμαλδεΐδης (49.1 mmol) διαλυμένης σε 5 mL ξηρού THF. Μετά από 4 ώρες προστέθηκε 1 mL H₂O στο μίγμα της αντίδρασης και ακολούθησε εκχύλιση. Απομονώθηκαν 2.86 gr της αλκοόλης **28** σε καθαρή μορφή, χωρίς να απαιτείται περαιτέρω χρωματογραφικός καθαρισμός. Απόδοση αντίδρασης: 79%.

¹H NMR: 5.29 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.88 (m, 3H).

¹³C NMR: 126.2, 122.3, 86.9, 86.2, 51.5, 23.3.

❖ Ακετοξικός εστέρας της 4-μεθυλοπεντ-4-εν-2-υν-1-όλης (29)

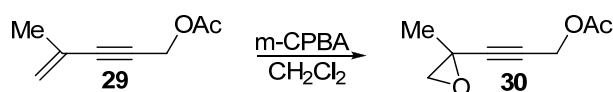


Σε μονόλαιομη σφαιρική φιάλη των 100 mL προστέθηκαν 2.86 gr της αλκοόλης **28** (29.7 mmol), 3.37 mL οξικού ανυδρίτη (35.7 mmol), καταλυτική ποσότητα DMAP (3 mg) και 50 mL οξικού αιθυλεστέρα. Στους 0 °C έγινε σταδιακή προσθήκη 6.15 gr K₂CO₃ και η αντίδραση εστεροποίησης ολοκληρώθηκε μετά από 1.5 ώρα. Ο εστέρας **29** απομονώθηκε ύστερα από εκχύλιση του μίγματος με NaHCO₃ και απόσταξη των διαλυτών υπό κενό (3.6 gr). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 88%.

¹H NMR: 5.32 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.87 (m, 3H).

¹³C NMR: 170.3, 125.9, 123.0, 87.6, 81.8, 52.7, 23.1, 20.8.

❖ 3-(2-Μεθυλοξιραν-2-υλο)προπ-2-υνυλο ακετοξικός εστέρας (30)

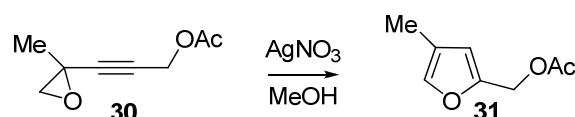


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 mL προστέθηκαν 3.6 gr του εστέρα **29** (26.0 mmol) σε 20 mL διαλύτη CH₂Cl₂ και, σταδιακά στους 0 °C, 1 ισοδύναμο m-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος (4.49 gr, 26.0 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 22 ώρες, οπότε και το μίγμα εκχυλίστηκε με NaHCO₃. Απομονώθηκαν 2.33 gr καθαρού εποξειδίου **30** μετά από χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=25/1). Απόδοση αντίδρασης: 59%.

¹H NMR: 4.66 (s, 2H), 3.01 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

¹³C NMR: 170.1, 85.9, 76.0, 55.2, 52.0, 47.0, 22.5, 20.7.

❖ (4-Μεθυλοφουραν-2-οϋλο)μεθυλο ακετοξικός εστέρας (**31**)



Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν 2.33 gr του εποξειδίου **30** (15.1 mmol), 20 mL MeOH και καταλυτική ποσότητα AgNO₃ (6 mg). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε μετά από 3 ώρες. Μετά από διήθηση και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό απομονώθηκαν 2.07 gr του εστέρα **31**. Απόδοση αντίδρασης: 89%.

¹H NMR: 7.17 (br s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (d, J=1.0 Hz, 3H).

¹³C NMR: 170.7, 149.3, 139.9, 120.9, 113.2, 58.3, 20.9, 9.6.

❖ (1-Φουραν-3-οϋλο)αιθανόλη (**36**)



Σε δίλαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν, υπό αδρανή ατμόσφαιρα 6.8 mL MeMgBr (3 M σε Et₂O, 20.3 mmol) και, κατόπιν, στάγδην στους 0 °C 1.3 mL 3-φουραλδεϋδης (15.6 mmol) διαλυμένα σε 15 mL ξηρού Et₂O. Η αντίδραση ήταν βίαια εξώθερμη και ολοκληρώθηκε σε λιγότερο από 30 λεπτά. Ακολούθησε καταβύθιση των αλάτων με σταδιακή προσθήκη H₂O και έκπλυση της αιθερικής στιβάδας. Μετά από ξήρανση της οργανικής φάσης με MgSO₄ και

απόσταξη των διαλυτών υπό κενό απομονώθηκαν 1.47 gr της αλκοόλης **36**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 96%.

$^1\text{H NMR}$: 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.23 (br s, 1H –OH), 1.48-1.50 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 143.1, 138.4, 130.3, 108.6, 62.7, 23.8.

❖ (1-Φουραν-3-οϋλο)αιθανόνη (**37**)

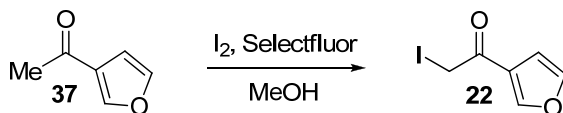


Σε σφαιρική φιάλη των 25 mL αναμείχθηκαν 1.47 gr της αλκοόλης **36** (13.1 mmol), 17 mL DMSO και 4.40 gr IBX με την εξώθερμη αυτή αντίδραση να ολοκληρώνεται σε 30 λεπτά. Μετά από εκχύλιση με NaHCO_3 και χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=10/1) απομονώθηκε καθαρή η κετόνη **37** με τη μορφή λευκού στερεού (1.02 gr). Απόδοση αντίδρασης: 71%.

$^1\text{H NMR}$: 8.01 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.76 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 192.4, 147.5, 144.3, 128.1, 108.6, 27.8.

❖ (1-Φουραν-3-οϋλο)-2-ιωδοαιθανόνη (**22**)

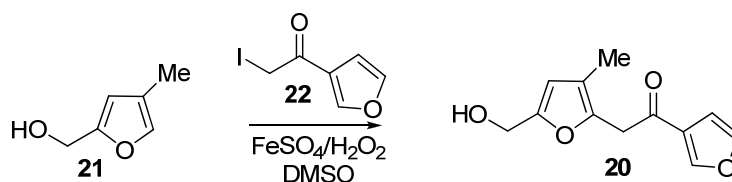


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν 15 mL MeOH, 1.02 gr της κετόνης **37** (9.3 mmol), 1.65 gr στοιχειακού I_2 (6.5 mmol) και 1.97 gr Selectfluor. Η αντίδραση ελέγχθηκε με TLC και παρατηρήθηκε η ολοκλήρωσή της μετά από 15 ώρες. Ακολούθηκε απόσταξη υπό κενό της μεθανόλης, αραιώση με CH_2Cl_2 , έκπλυση με υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ και απομόνωση 1.53 gr της ιωδοκετόνης **22**. Απόδοση αντίδρασης: 82%.

$^1\text{H NMR}$: 8.12 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=1.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$: 187.6, 148.2, 144.6, 124.3, 109.1, 2.5.

❖ **1-(Φουραν-3-οϋλο)-2-(5-(υδροξυμεθυλο)-3-μεθυλοφουραν-2-οϋλο)αιθανόνη (20)**

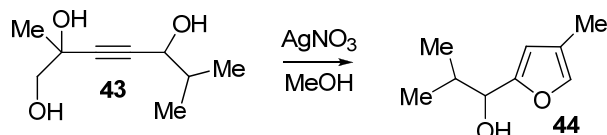


Σε μονόλαιμη σφαιρική των 25 mL προστέθηκαν 0.83 gr της αλκοόλης **21** (7.4 mmol, 5 ισοδύναμα), 0.35 gr του ιωδιδίου **22** (1.48 mmol, 1 ισοδύναμο) και 0.17 gr $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.74 mmol, 0.5 ισοδύναμα) σε 7 mL DMSO. Ακολούθησε στάγδην προσθήκη 0.23 mL H_2O_2 (35% σε H_2O , 2.8 mmol, 1.9 ισοδύναμα) στους 0°C . Η αντίδραση σε μισή ώρα είχε ολοκληρωθεί (εξαφάνιση της ιωδο κετόνης). Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο διάλυμα NaCl και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=3/1) προς απομόνωση 0.07 gr της ένωσης **20**. Απόδοση αντίδρασης: 68%.

$^1\text{H NMR}$: 7.97 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.31 (br s, 3H), 1.94 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 190.2, 153.1, 148.0, 144.0, 143.0, 126.7, 118.1, 111.2, 108.8, 57.0, 38.8, 9.8.

❖ **2-Μεθυλο-1-(4-μεθυλοφουραν-2-οϋλο)προπαν-1-όλη (44)**

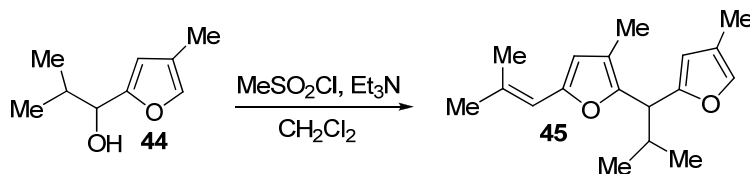


Για την αντίδραση κυκλοποίησης της **43** αναμίχθηκαν 3.0 gr της τριόλης (19.4 mmol), 0.2 gr AgNO_3 (1.2 mmol) και 24 mL MeOH σε μονόλαιμη σφαιρική των 50 mL. Μετά από 3 ώρες ανάδευσης, η αντίδραση ολοκληρώθηκε και η αλκοόλη **44** παραλήφθηκε μετά από απόσταξη υπό κενό της MeOH και εκχύλιση με H_2O (2.28 gr). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 86%.

$^1\text{H NMR}$: 7.11 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.28 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 0.99 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 156.1, 138.3, 120.3, 109.1, 73.6, 33.2, 18.7, 18.2, 9.7.

❖ **3-Μεθυλο-2-(2-μεθυλο-1-(4-μεθυλοφουραν-2-οϋλο)προπυλο)-5-(2-μεθυλοπροπ-1-ενυλο)φουράνιο (45)**

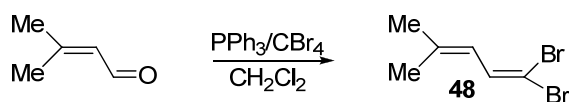


Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 10 mL προστέθηκαν 0.2 gr της αλκοόλης **44** (1.3 mmol), 0.5 mL Et₃N (3.24 mmol), 3 mL CH₂Cl₂ και, κατόπιν, στάγδην στους 0 °C 0.13 mL μεθανοσουλφονυλο χλωριδίου (1.69 mmol). Μετά από έλεγχο με χρωματογραφία GC-MS διαπιστώθηκε ο σχηματισμός του αντίστοιχου χλωριδίου (M⁺=172) και μικρής ποσότητας του αλκενίου **41** (M⁺=136) στην αντίδραση. Σταδιακά, με την πάροδο μερικών ωρών, τα ενδιάμεσα μετασηματίστηκαν στο διμερές **45** (M⁺=272), το οποίο απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=100/1) και χαρακτηρίστηκε με φασματοσκοπία NMR.

¹H NMR: 7.04 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR: 155.6, 151.2, 147.6, 137.2, 133.4, 120.4, 116.5, 114.5, 110.4, 108.6, 44.2, 32.0, 27.0, 21.2, 20.6, 20.0, 9.9, 9.8.

❖ **1,1-Διβρωμο-4-μεθυλοπεντα-1,3-διένιο (48)**



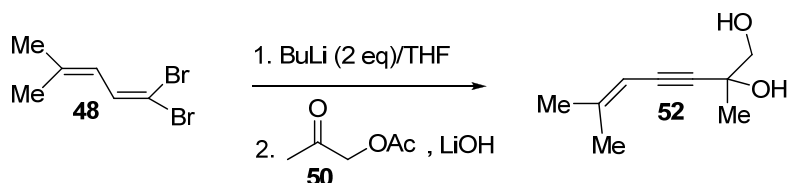
Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 250 mL αναμίχθηκαν, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, 11 gr CBr₄ (33.0 mmol) σε 25 mL ξηρό CH₂Cl₂ και σε αυτά προστέθηκε στους -78 °C μίγμα αποτελούμενο από 17 gr PPh₃ (65.0 mmol) και 40 mL ξηρό CH₂Cl₂. Ακολούθησε προσθήκη 2.7 mL Et₃N στάγδην (19.0 mmol), μαζί με 5 mL ξηρό CH₂Cl₂ στους -78 °C. Σχηματίστηκε ένα μίγμα χρώματος σκούρο καφέ και στην ίδια θερμοκρασία η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση για 40 λεπτά προς σχηματισμό του φωσφονιακού άλατος Ph₃P=CBr₂. Ακολούθησε προσθήκη 2.0 mL 3,3-διμεθυλο ακρολεΐνης (21.0 mmol) και το χρώμα του μίγματος σταδιακά μετατράπηκε σε κοκκινωπό, ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 6 ώρες. Ακολούθησε εκχύλιση του μίγματος με NaHCO₃ και μεταφορά αυτού σε σφαιρική των 500 mL όπου με

προσθήκη 350 mL εξάνιου και ισχυρή ανάδευση καταβυθίστηκε το στερεό Ph_3PO . Με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης το εξάνιο απομονώθηκαν 1.4 gr του διβρωμιδίου **48**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 29%.

$^1\text{H NMR}$: 7.10 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=10.5$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 140.8, 133.6, 122.2, 88.5, 26.3, 19.3.

❖ **2,6-Διμεθυλοεπτ-5-εν-3-υνε-1,2-διόλη (52)**

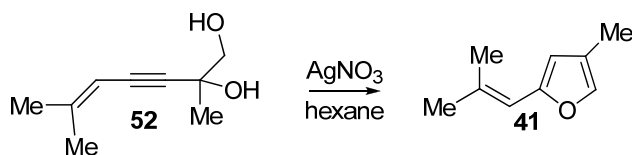


Σε δίλαιομη σφαιρική φιάλη των 50 mL, κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα, προστέθηκαν 1.4 gr του διβρωμιδίου **48** (6.0 mmol) σε 7 mL ξηρό THF. Η θερμοκρασία ρυθμίστηκε στους -78 °C και τότε έγινε η προσθήκη 8.6 mL n-BuLi (1.6M σε εξάνιο, 13.8 mmol). Μετά την πάροδο 1.5 ώρας στην ίδια θερμοκρασία, προστέθηκαν στο μίγμα 0.77 gr από τον εστέρα **50** μαζί με 8 mL ξηρού THF. Η αντίδραση σε 2 ώρες είχε ολοκληρωθεί (έλεγχος με χρωματογραφία TLC) και, ακολούθησε προσθήκη 1.5 ισοδυνάμων LiOH και 1 mL H_2O . Μετά από 10 ώρες είχε σχηματιστεί η διόλη **52** και απομονώθηκε καθαρή σαν ένα λευκό στερεό (0.85 gr) με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=7/1). Απόδοση αντίδρασης: 91%.

$^1\text{H NMR}$: 5.25 (s, 1H), 3.65 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H) 2.14 (br s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: 149.7, 104.2, 92.3, 82.6, 70.9, 69.1, 25.5, 24.8, 21.0.

❖ **4-Μεθυλο-2-(2-μεθυλοπροπ-1-ενυλο)φουράνιο (41)**

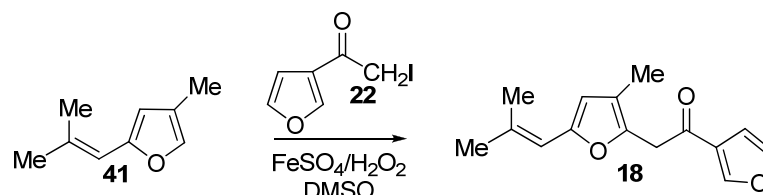


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 20 mL τοποθετήθηκε η διόλη **52** (0.85 gr, 5.5 mmol) και 10 mL εξάνιο, ενώ ακολούθως προστέθηκαν 0.16 gr AgNO_3 (0.92 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 10 λεπτά και το αλκένιο **41**, μετά από διήθηση και εκπλύσεις με εξάνιο, παραλήφθηκε καθαρό (0.63 gr). Απόδοση αντίδρασης: 84%.

^1H NMR: 7.09 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

^{13}C NMR: 153.6, 137.1, 134.8, 121.2, 114.5, 109.8, 26.9, 20.0, 9.8.

❖ **1-(Φουραν-3-οϋλο)-2-(3-μεθυλο-5-(2-μεθυλοπροπ-1-ενυλο)φουραν-2-οϋλο)αιθανόνη (18)**

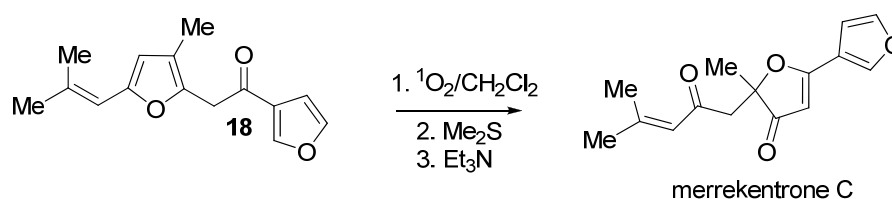


Όπως και στην περίπτωση της αντίδρασης Basioschi προς παρασκευή της αλκοόλης **20**, προστέθηκαν σε μονόλαιμη σφαιρική των 25 mL 0.63 gr του αλκενίου **41** (4.63 mmol, 5 ισοδύναμα), 0.22 gr του ιωδιδίου **22** (0.92 mmol, 1 ισοδύναμο) και 0.13 gr $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.46 mmol, 0.5 ισοδύναμα) σε 5 mL διαλύτη DMSO. Ακολούθησε στάγδην προσθήκη 0.14 mL H_2O_2 (35% σε H_2O , 1.72 mmol, 1.9 ισοδύναμα) στους 0 °C και η αντίδραση σε μισή ώρα είχε ολοκληρωθεί. Ακολούθως, για τη βελτίωση της απόδοσης της αντίδρασης προστέθηκε άλλες 4 φορές επιπλέον ποσότητα ιωδιδίου **22**, θειϊκού σιδήρου και H_2O_2 (πρώτη: 0.17 gr, 0.1 gr και 0.12 mL αντίστοιχα, δεύτερη: 0.13 gr, 0.08 gr και 0.09 mL, τρίτη: 0.09 gr, 0.05 gr και 0.06 mL και τέταρτη: 0.04 gr, 0.03 gr και 0.03 mL) κρατώντας σταθερή κάθε φορά την αναλογία αλκενίου-ιωδιδίου στο μίγμα σε 5/1. Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο διάλυμα NaCl και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1) προς απομόνωση 0.27 gr του διφουρανίου **18**. Απόδοση αντίδρασης: 40% ως προς το ιωδιδίο **22**.

^1H NMR: 7.94 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 6.76 (t, $J=0.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.96 (s, 1H) 3.94 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

^{13}C NMR: 190.0, 152.2, 147.9, 143.9, 141.2, 134.8, 126.8, 118.8, 114.2, 110.9, 109.0, 39.3, 27.0, 20.1, 9.9.

❖ **Σύνθεση της merrekentrone C**

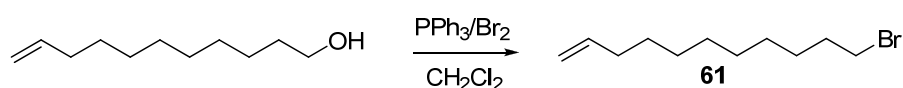


Σε φιαλίδιο των 4 mL εισήχθησαν 11 mg του κετο-διφουρανίου **18**, 1 mL CH₂Cl₂ και κυανούν του μεθυλενίου σαν φωτοευαισθητοποιητής. Πραγματοποιήθηκε ακτινοβόληση με λάμπα για 5 λεπτά με διαρκή ροή οξυγόνου μέσα στο διάλυμα. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, το μίγμα διαλύθηκε σε CDCl₃ και τοποθετήθηκε σε σωλήνα NMR. Προστέθηκαν 2 μL Me₂S και μισή ώρα μετά (το φάσμα ¹H NMR δεν ήταν κατατοπιστικό) καταλυτική ποσότητα Et₃N. 15 λεπτά μετά την προσθήκη και έπειτα από λήψη φάσματος ¹H NMR, διαπιστώθηκε ο σταδιακός σχηματισμός του φυσικού προϊόντος merrekentrone C. Μετά από 15 ώρες, οι διαλύτες απομακρύνθηκαν υπό κενό και το υπόλλειμα χρωματογραφήθηκε με μίγμα διαλυτών εξάνιο/EtOAc σε αναλογία αρχικά από 10/1-2/1 για να απομονωθεί το φυσικό προϊόν σε καθαρή μορφή. Απόδοση αντίδρασης: 27%.

¹H NMR της Merrekentrone C: 7.97 (br s, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.97 (d, J=15.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J=15.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

¹³C NMR της Merrekentrone C: 205.1, 195.0, 178.1, 156.9, 144.4, 144.2, 123.6, 117.7, 108.5, 99.8, 87.7, 49.6, 27.7, 22.5, 18.9.

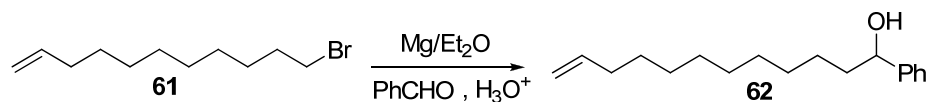
❖ 11-Βρωμο-εντεκ-1-ένιο (**61**)



Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, 3.15 gr PPh₃ (12 mmol) διαλυμένα σε 12 mL ξηρού CH₂Cl₂. Κατόπιν, στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 0.51 mL Br₂ (10 mmol) και παρατηρήθηκε ο ταυτόχρονος σχηματισμός του υποκίτρινου άλατος Ph₃PBr₂. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και ύστερα προστέθηκαν 2 mL ω-ενδεκενόλης, διαλυμένης σε 5 mL ξηρού CH₂Cl₂ στάγδην στους 0 °C με ταυτόχρονη έκλυση αερίου HBr. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σχεδόν αμέσως μετά το τέλος της προσθήκης. Ακολούθως, προστέθηκε πετρελαϊκός αιθέρας για την καταβύθιση των αλάτων και του παραγόμενου Ph₃PO και η ποσότητα βρωμιδίου **61** που απομονώθηκε, καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλυσης εξάνιο (1.05 gr). Απόδοση αντίδρασης: 89%.

^1H NMR: 5.81 (m, 1H), 4.99 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.37-1.42 (m, 4H), 1.29 (m, 8H).

❖ **1-Φαινυλοδωδεκ-11-εν-1-όλη (62)**

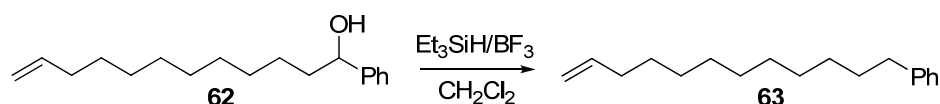


Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη που έφερε ψυκτήρα, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, προστέθηκαν 0.15 gr μεταλλικού Mg (6.3 mmol) και 3 mL ξηρού Et_2O . Στη συνέχεια προστέθηκε το 1/5 της ποσότητας (συνολικά 1.05 gr, 4.5 mmol) του βρωμιδίου **61** διαλυμένο σε 8 mL ξηρού Et_2O . Μετά από έντονη ανάδευση, ξεκίνησε ο σχηματισμός του αντιδραστήριου Grignard, οπότε και προστέθηκε στάγδην και η υπόλοιπη ποσότητα βρωμιδίου. Μετά την ολοκλήρωση σχηματισμού της οργανομαγνησιακής ένωσης προστέθηκαν στους 0°C 0.45 mL βενζαλδεΐδης διαλυμένης σε 5 mL ξηρού αιθέρα. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε υπό ανάδευση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε και προστέθηκε 0.5 mL H_2O . Ακολούθησε αραίωση με αιθέρα, ξήρανση με MgSO_4 , εξάτμιση του διαλύτη και χρωματογραφία στήλης (εξάνιο: $\text{EtOAc}=20/1$) από όπου και απομονώθηκαν 0.52 gr της αλκοόλης **62**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 46%.

^1H NMR: 7.34-7.36 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 5.81 (m, 1H), 4.99 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.34-1.38 (m, 4H), 1.26 (m, 10H).

^{13}C NMR: 144.9, 139.2, 128.4, 127.5, 125.9, 114.1, 74.7, 39.1, 33.8, 29.5, 29.4, 29.1, 28.9, 28.8, 25.8.

❖ **Δωδεκ-11-ενυλοβενζόλιο (63)**



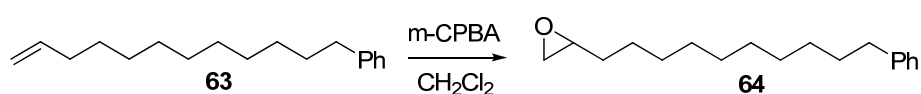
Σε ξηρή δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, τοποθετήθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.52 gr της αλκοόλης **62** (1.98 mmol) και 5 mL ξηρό CH_2Cl_2 . Στο μίγμα αυτό προστέθηκαν στους 0°C 1.3 mL Et_3SiH (8 mmol) και 1 mL $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (4 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για

30 λεπτά και, στη συνέχεια, προστέθηκε υδατικό διάλυμα NaOH, έγινε εκχύλιση με NaHCO₃ και τελικά συλλέχτηκαν 0.44 gr από το αλκένιο **63**. Απόδοση αντίδρασης: 91%.

¹H NMR: 7.25-7.30 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 5.81 (m, 1H), 4.99 (dd, J₁=18.0 Hz, J₂=5.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J₁=18.0 Hz, J₂=3.0 Hz, 1H), 2.60 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.30-1.35 (m, 4H), 1.27 (m, 10H).

¹³C NMR: 142.9, 139.2, 128.3, 128.1, 125.5, 114.0, 35.9, 33.8, 31.5, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3.

❖ **2-(10-Φαινυλοδεκυλο)οξειράνιο (64)**

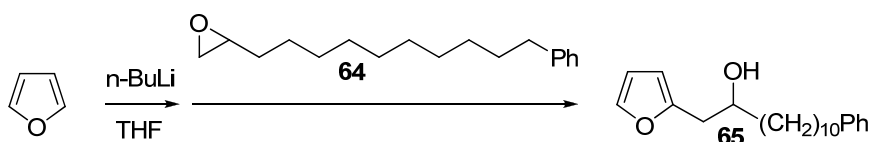


Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 20 mL προστέθηκαν 0.4 gr του αλκενίου **63** (1.8 mmol) σε 10 mL CH₂Cl₂ και, σταδιακά στους 0 °C, 1 ισοδύναμο m-χλωρο υπερβενζοϊκού οξέος (0.44 gr, 1.8 mmol). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε στις 3 ώρες και το μίγμα εκχυλίστηκε με NaHCO₃. Απομονώθηκαν 0.34 gr καθαρού εποξειδίου **64** μετά από χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1). Απόδοση αντίδρασης: 75%.

¹H NMR: 7.25-7.27 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (dd, J₁=4.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 2.57-2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.47 (dd, J₁=4.5 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 1.38-1.62 (m, 8H), 1.23-1.37 (m, 10H).

¹³C NMR: 142.9, 128.4, 128.2, 125.5, 52.4, 47.1, 36.0, 32.5, 31.5, 29.5, 29.4, 29.3, 26.0.

❖ **1-(Φουραν-2οϋλο)-12-φαινυλοδωδεκαν-2-όλη (65)**



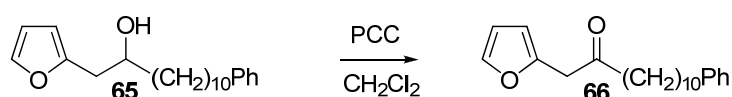
Σε δίλαιμη προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL που περιείχε 10 mL ξηρό THF, προστέθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.26 mL φουρανίου (3.7 mmol) και ακολούθως 1.3 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 2 mmol) στάγδην στους 0 °C. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε η προσθήκη 0.33 gr του εποξειδίου **64** (1.3 mmol) και το μίγμα παρέμεινε σε

θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Κατόπιν, το μίγμα αραιώθηκε με αιθέρα, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄. Η απομάκρυνση των διαλυτών έγινε υπό κενό και ο καθαρισμός της αλκοόλης **65** (0.07 gr) με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 37%.

¹H NMR: 7.37 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 3H), 6.34 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H –OH), 2.87 (dd, J₁=15.0 Hz, J₂=4.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, J₁=15.0 Hz, J₂=4.5 Hz, 1H), 2.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 14H).

¹³C NMR: 153.0, 142.9, 141.5, 128.4, 128.2, 125.5, 110.3, 107.0, 70.5, 36.7, 36.1, 36.0, 31.5, 29.6, 29.5, 29.3, 25.6.

❖ **1-(Φουραν-2οϋλο)-12-φαινυλοδωδεκαν-2-όνη (66)**

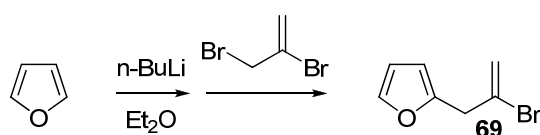


Σε μονόλαιμη σφαιρική των 25 mL τοποθετήθηκαν 0.1 gr PCC (0.5 mmol) σε 2 mL ξηρού CH₂Cl₂. Στη συνέχεια, προστέθηκε στάγδην στους 0 °C η αλκοόλη **65** (0.14 gr, 0.4 mmol) και το αντιδρών μίγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 9 ώρες, ενώ η πορεία της αντίδρασης ελέγχθηκε με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης CH₂Cl₂) από όπου και απομονώθηκαν 0.08 gr κετόνης **66**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 65%.

¹H NMR: 7.37 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 6.35 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.60 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.4 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.50-1.69 (m, 6H), 1.22-1.37 (m, 10H).

¹³C NMR: 206.3, 148.4, 142.9, 142.0, 128.4, 128.2, 125.5, 110.7, 108.1, 42.4, 41.9, 36.0, 31.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 23.6.

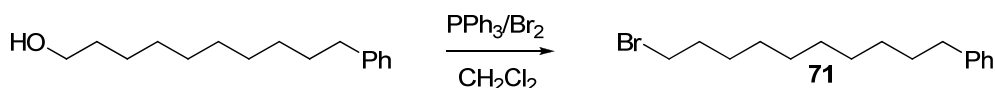
❖ **2-(2-Βρωμοαλλυλο)φουράνιο (69)**



Σε δίλαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 25 mL που περιείχε 7 mL ξηρό Et₂O, προστέθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.75 mL φουρανίου (10.4 mmol) και

ακολουθώς 2.6 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 4.2 mmol) στάγδην στους 0 °C. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 1.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε η προσθήκη 0.61 mL 2,3-διβρωμο-1-προπενίου (5.0 mmol) στους 0 °C και το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 7 ώρες. Κατόπιν, προστέθηκε 1 mL H₂O και το μίγμα αραιώθηκε με αιθέρα, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄. Η απομάκρυνση των διαλυτών έγινε υπό κενό και ο καθαρισμός του βινυλο βρωμιδίου **69** (0.16 gr) με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 20%. ¹H NMR: 7.37 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.53 (s, 2H).

❖ (10-Βρωμοδεκυλο)βενζόλιο (**71**)

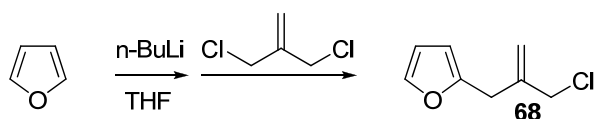


Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, 0.98 gr PPh₃ (3.7 mmol) διαλυμένης σε 5 mL ξηρού CH₂Cl₂. Στους 0 °C προστέθηκαν στάγδην 0.19 mL Br₂ (3.7 mmol) και παρατηρήθηκε ο ταυτόχρονος σχηματισμός του υποκίτρινου άλατος Ph₃PBr₂. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και ύστερα προστέθηκαν 0.76 gr 10-φαινυλοδεκαν-1-όλης, διαλυμένης σε 5 mL ξηρού CH₂Cl₂ στάγδην στους 0 °C, με ταυτόχρονη έκλυση αερίου HBr. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε 15 λεπτά μετά το τέλος της προσθήκης. Ακολουθώς, προστέθηκε πετρελαϊκός αιθέρας για την καταβύθιση των αλάτων και του παραγόμενου Ph₃PO και η ποσότητα του βρωμιδίου **71** που απομονώθηκε, καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλυσης εξάνιο (0.61 gr). Απόδοση αντίδρασης: 63%.

¹H NMR: 7.25-7.28 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 3.40 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 10H).

¹³C NMR: 142.9, 128.4, 128.2, 125.5, 36.0, 34.0, 32.8, 31.5, 29.4, 29.3, 28.7, 28.2.

❖ 2-(2-(Χλωρομεθυλο)αλλυλο)φουράνιο (**68**)



Σε δίλαιομη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 25 mL που περιείχε 7 mL ξηρό Et₂O, προστέθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα 0.48 mL φουρανίου (6.7 mmol) και ακολούθως 1.7 mL n-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 2.7 mmol) στάγδην στους 0 °C. Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη 0.66 mL 3-χλωρο-2-χλωρομεθυλο-1-προπενίου (5.7 mmol) στους 0 °C και το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Κατόπιν, το μίγμα αραιώθηκε με αιθέρα, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄. Η απομάκρυνση των διαλυτών έγινε υπό κενό και ο καθαρισμός του αλλυλο χλωριδίου **68** (0.13 gr) με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=20/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 32%.

¹H NMR: 7.33 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J₁=3.0 Hz, J₂=1.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.53 (s, 2H).

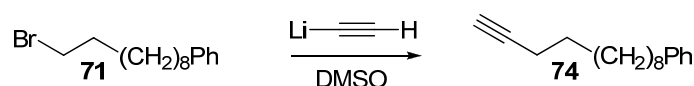
❖ **tert-Βουτυλοδιμεθυλο(5-μεθυλοφουραν-2-υλοξυ)σιλάνιο (72)**



Σε φιαλίδιο των 4 mL προστέθηκαν 0.18 mL α-αγγελικά λακτόνης (2 mmol) και, κατόπιν, στους 0 °C μίγμα αποτελούμενο από 0.3 gr TBS-Cl (2 mmol) και 0.28 mL Et₃N (2 mmol). Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 8 ώρες και η πορεία της αντίδρασης ελέγχθηκε με GC-MS. Το μίγμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=30/1) όπου και απομονώθηκε 0.09 gr του σιλυλο αιθέρα **72**. Απόδοση αντίδρασης: 22%.

¹H NMR: 5.74 (m, 1H), 4.94 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 2.15 (d, J= 1.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 3H).

❖ **Δωδεκ-11-ύνυλο βενζόλιο (74)**



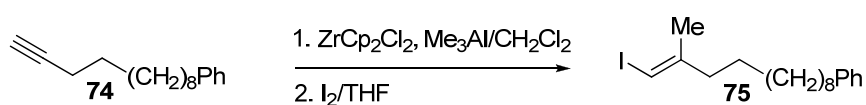
Σε μονόλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL προστέθηκαν 1.1 gr ακετυλίδιο του λιθίου σαν σύμπλοκο με την αιθυλενοδιαμίνη (12.1 mmol) μαζί με 3 mL ξηρού DMSO. Στους 0 °C προστέθηκαν, κατόπιν, 1.2 gr του βρωμιδίου **71** (4 mmol). Η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ παράλληλα ελέγχθηκε με GC και ολοκληρώθηκε μετά από 1.5 ώρα. Κατόπιν, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό

διάλυμα NaCl και το αλκύνιο απομονώθηκε καθαρό (0.55 gr) ύστερα από χρωματογραφικό καθαρισμό (εξάνιο:EtOAc=50/1). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 56%.

^1H NMR: 7.25-7.27 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 2.60 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.18 (td, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 2H), 1.94 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 1.49-1.63 (m, 4H), 1.28-1.40 (m, 12H).

^{13}C NMR: 142.9, 128.4, 128.2, 125.5, 84.8, 68.0, 50.0, 36.0, 31.5, 29.5, 29.3, 29.1, 28.7, 28.4, 18.4.

❖ **(E)-(12-Ιωδο-11-μεθυλοδωδεκ-11-ενυλο)βενζόλιο (75)**



Σε δίκαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστέθηκαν με προσοχή στους 0°C 1.7 mL Me_3Al (4.8 mmol), 0.7 gr δι-(κυκλοπενταδιενυλο)-διχλωρο ζιρκόνιο (2.4 mmol) και 0.55 gr του αλκυνίου **74** (2.4 mmol) σε 12 mL ξηρό CH_2Cl_2 . Το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 8 ώρες και έπειτα προστέθηκαν σε αυτό 0.76 gr I_2 διαλυμένο σε 8 mL THF στους 0°C . Η αντίδραση ελέγχθηκε με χρωματογραφία GC-MS και η παραγωγή του βινυλο ιωδιδίου **75** ολοκληρώθηκε σε 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίστηκε με διάλυμα NH_4Cl και $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο:EtOAc=50/1). Απομονώθηκαν 0.57 gr, ενώ η απόδοση της αντίδρασης ήταν 62%.

^1H NMR: 7.25-7.27 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 5.85 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=1.5$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.82 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 12H).

^{13}C NMR: 148.3, 142.9, 128.4, 128.2, 125.5, 74.3, 39.6, 36.0, 31.5, 29.5, 29.4, 29.3, 27.7, 23.8.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Επιλεγμένα παραδείγματα: (a) Nicolaou, K. C.; Snider, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (b) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078. (c) Mehta, G.; Pan, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3985. (d) Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F.; Chen, Q.; Hu, H.; Jia, X.; Zhai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18. (e) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533. (f) Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738. (g) Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773. (h) Porco, J. A. Jr.; Su, S.; Bardhan, S.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5790. (i) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393. (j) Nicolaou, K. C.; Lim, Y. H.; Becker, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3444.
2. Bulger, P. G.; Bagal, S. K.; Marquez, R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 254.
3. Li, C.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484.
4. Arkoudis, I.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2988.
5. Lumb, J. P.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2870.
6. Adligton, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Williams, A. J.; Watkin, D. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1937.
7. Baldwin, J. E.; Mayweg, V. W.; Neumann, K.; Pritchard, G. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1933.
8. (a) Tang, B.; Bray, C. D.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6401. (b) Roethle, P. A.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 345. (c) Huang, Q.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 543. (d) Roethle, P. A.; Hernandez, P. T.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5901.
9. (a) Felman, S. W.; Jirkovsky, I.; Memoli, K. A.; Borella, L.; Wells, C.; Russell, J.; Ward, J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1183. (b) Shin, S. S.; Byun, Y.; Lim, K. M.; Choi, J. K.; Lee, K-W.; Moh, J. H.; Kim, J. K.; Jeong, Y. S.; Kim, J. Y.; Choi, Y. H.; Koh, H-J.; Park, Y-H.; Oh, Y. I.; Noh, M-S.; Chung, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 792.
10. Smith, A. B.; Guaciaro, M. A.; Schow, S. R.; Wovkulich, P. M.; Toder, B. H.; Hall, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 219.

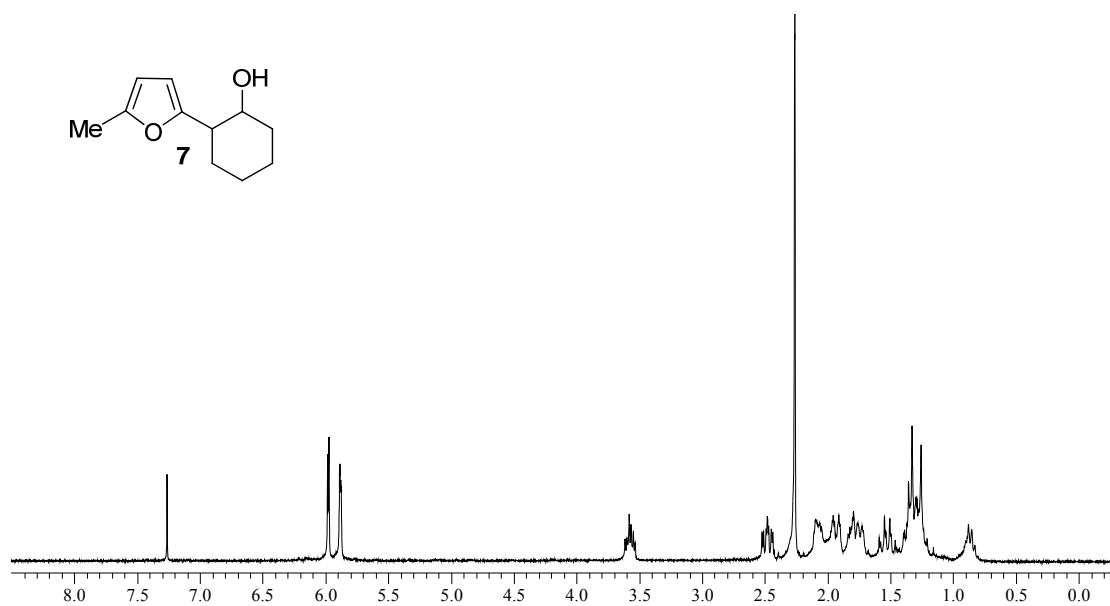
11. (a) Jerris, P. J.; Smith, A. B.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 577. (b) Dreyer, D. L.; Lee, A. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 763.
12. Le Quesne, P. W.; Menachery, M. D.; Pastore, M. P.; Kelley, C. J.; Brennan, T. F.; Onnan, K. D.; Raffauf, R. F.; Weeks, C. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1519.
13. Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6884.
14. (a) Chowdhury, P. K.; Sharma, R. P.; Thyagarajan, G.; Herz, W.; Govindan, S. V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4993. (b) Langer, P.; Krummel, T. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1720.
15. Paul, M. C.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Salva, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2303.
16. Edwards, R. L.; Maitland, D. J.; Oliver, C. L.; Pacey, M. S.; Shields, L.; Whalley, A. J. S. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 715.
17. Briggs, M. A.; Haines, A. H.; Jones, H. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1985**, 795.
18. Zammit, S. C.; Ferro, V.; Hammod, E.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2826.
19. Smith, A. B.; Levenberg, P. A.; Jerris, P. J.; Scarborough, R. M.; Wovkulich, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1501.
20. (a) Langer, P.; Krummel, T. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1720. (b) Langer, P.; Krummel, T. *Chem. Comm.* **2000**, 967.
21. Winkler, J. D.; Oh, K.; Asselin, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 387.
22. Sayama, S. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1347.
23. Chimichi, S.; Boccalini, M.; Cosimelli, B.; Dall'Aqua, F.; Viola, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5215.
24. Valiulin, R. A.; Halliburton, L. M.; Kutateladze, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4061.
25. Liu, Y.; Liu, M.; Guo, S.; Tu, H.; Zhou, Y.; Gao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3445.
26. Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Liebert, C.; Menz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878.
27. Reiter, M.; Turner, H.; Mills-Webb, R.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478.
28. Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Prencipe, T.; Scettri, A. *J. Chem. Soc. Commun.* **1988**, 850.

29. Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Prencipe, T.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2297.
30. Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465.
31. Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.
32. Pavlakos, E.; Georgiou, T.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4556.
33. Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2357.
34. Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4826.
35. Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945.
36. Παυλάκος Ηλίας, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, **2007**.
37. Loiseau, F.; Simone, J-M ; Carcache, D.; Neier, R. *Monat. für Chemie*, **2007**, *138*, 121.
38. Jenett-Siems, K.; Siems, K.; Witte, L.; Eich, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1471.
39. Blanc, A.; Tenbrick, K.; Weibel, J-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4360.
40. Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputone, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.
41. Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Chem. Comm.* **2002**, 488.
42. Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 421.
43. Yin, G.; Gao, M.; She, N.; Hu, S.; Wu, A.; Pan, Y. *Synthesis* **2007**, *20*, 3113.
44. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
45. Lidsey, C. C.; Gomez-Diaz, C.; Villalba, J. M.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4559.
46. Hofmann, M.; Hampel, N.; Kanzian, T.; Mayr, H. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 5402.
47. Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529.
48. Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.
49. Horton, P. A.; Longley, R. E.; Kelly-Borges, M.; McConnell, O. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1374
50. Varoglu, M.; Peters, B. M.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 27.

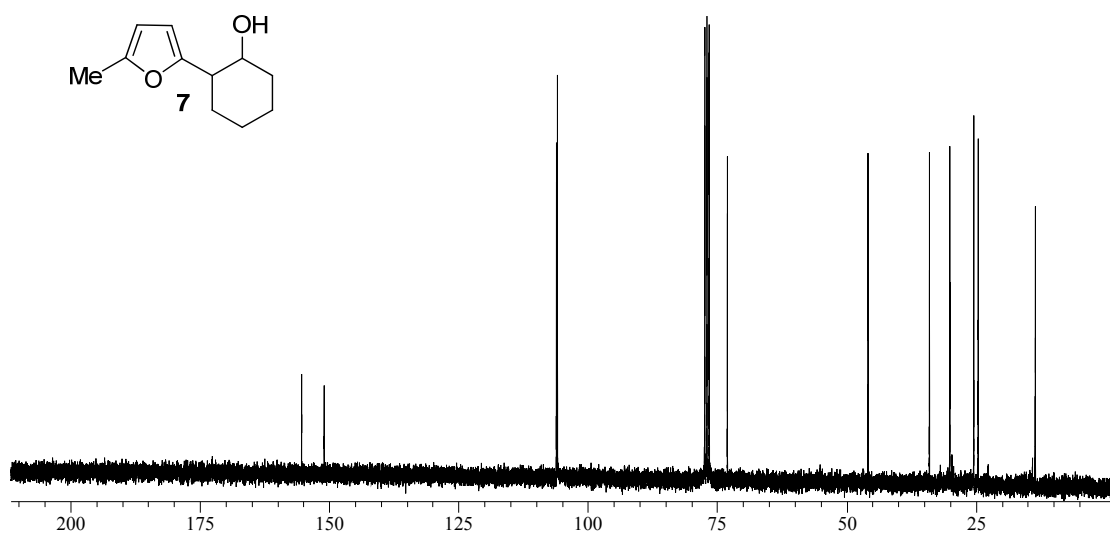
51. Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7167.
52. Perry, T. L.; Dickerson, A.; Khan, A. A.; Kondru, R. K.; Beratan, D. N.; Wipf, P.; Kelly, M.; Hamann, M. T. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1483.
53. Rudi, A.; Afanii, R.; Gravalos, L. G.; Akin, M.; Gaydou, E.; Vacelet, J.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 682.
54. Chen, Y.; Killday, K. B.; McCarthy, P. J.; Schimoler, R.; Chilson, K.; Selitrennikoff, C.; Pomponi, S. A.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 262.
55. Jung, M.; Ham, J.; Song, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2763.
56. Sugamoto, K.; Matsushita, Y.; Matsui, T. *J. Chem. Soc.* **1998**, 3989.
57. (a) Michael, A. *J. Prakt. Chem* **1887**, 36, 349 (b) Kohler, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, 37, 385.
58. Wiley, G. A.; Herskowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 964.
59. Adlington, M. G.; Orfanopoulos, M.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 34, 2955.
60. Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222.
61. Asaoka, M.; Miyake, K.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 167.
62. Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192.
63. Jefford, C. W.; Rossier, J-C.; Boukouvalas, J.; Sledeski, A. W.; Huang P-Z. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1383.
64. Hyde, A. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2663.
65. Corona, C.; Bryant, B. K.; Arterburn, J. B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1883.
66. Bick, S.; Zimmermann, S.; Meuer, H.; Sheldrick, W. S.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 2457.
67. Henaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5193.
68. Yoshii, E.; Koizumi, T.; Kitatsui, E.; Kawazoe, T.; Kaneko, T. *Heterocycles* **1976**, 4, 1663.
69. Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 125, 1192.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

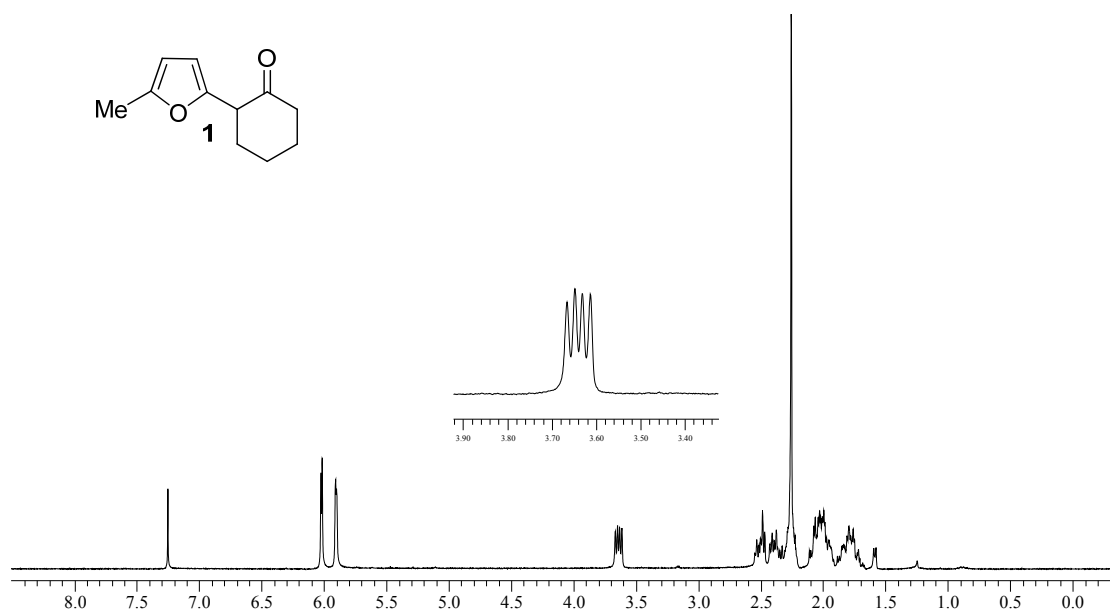
Φάσμα 1: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **7**



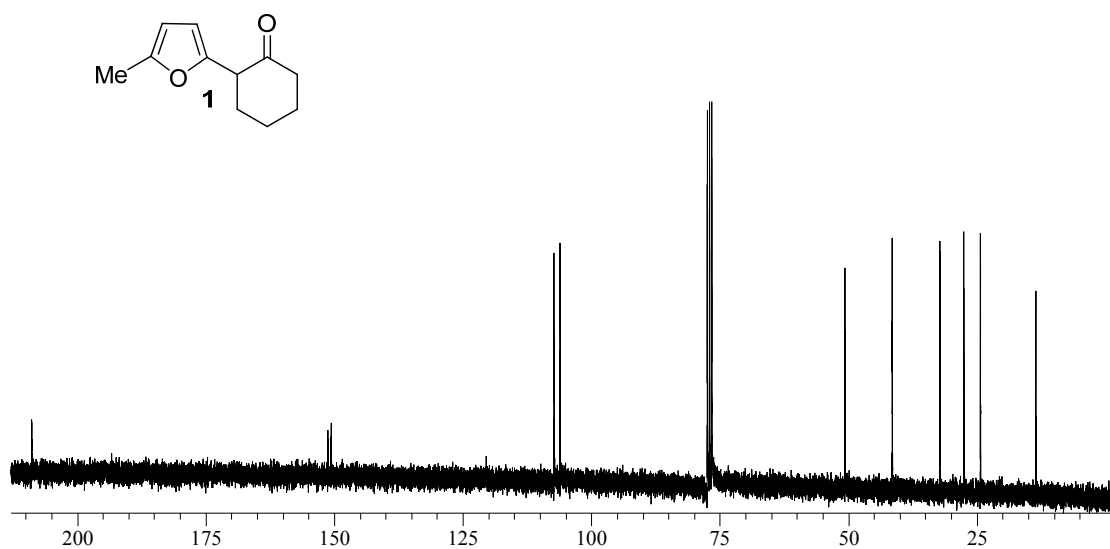
Φάσμα 2: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **7**



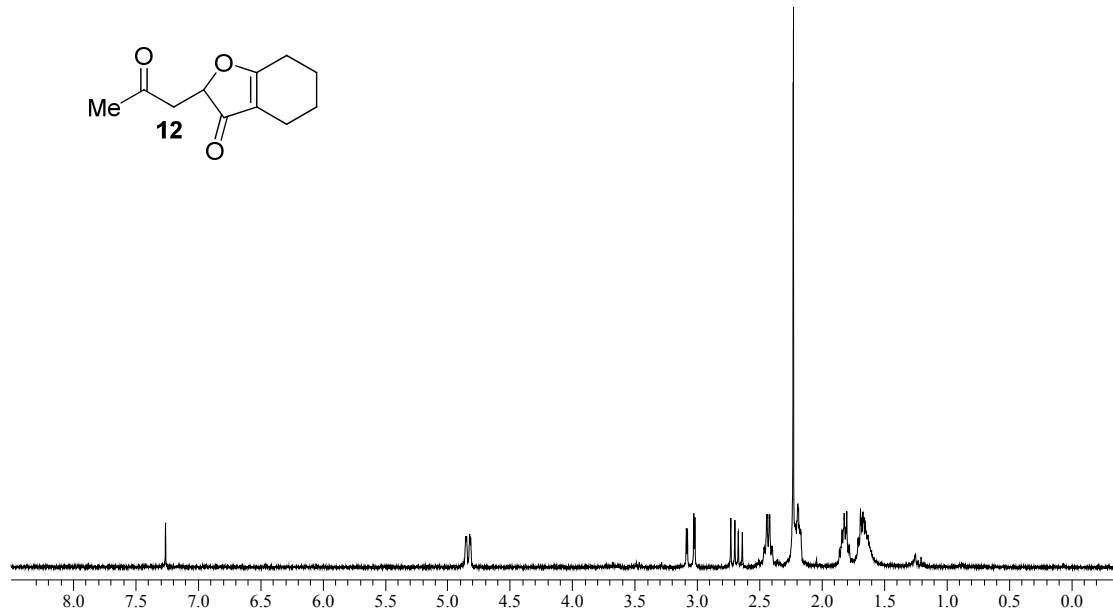
Φάσμα 3: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **1**



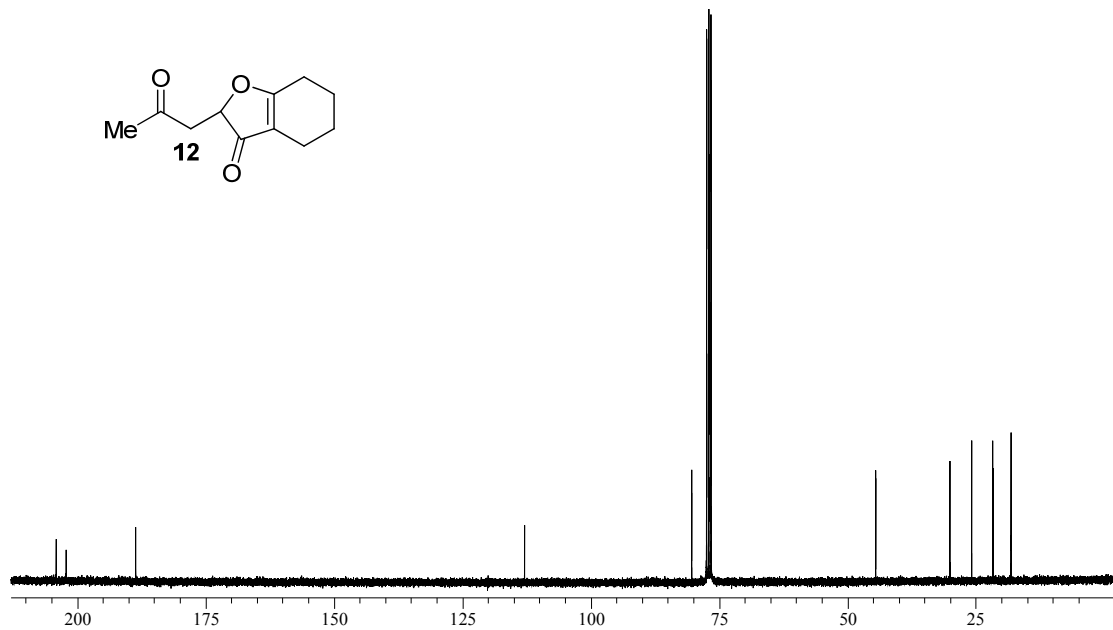
Φάσμα 4: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **1**



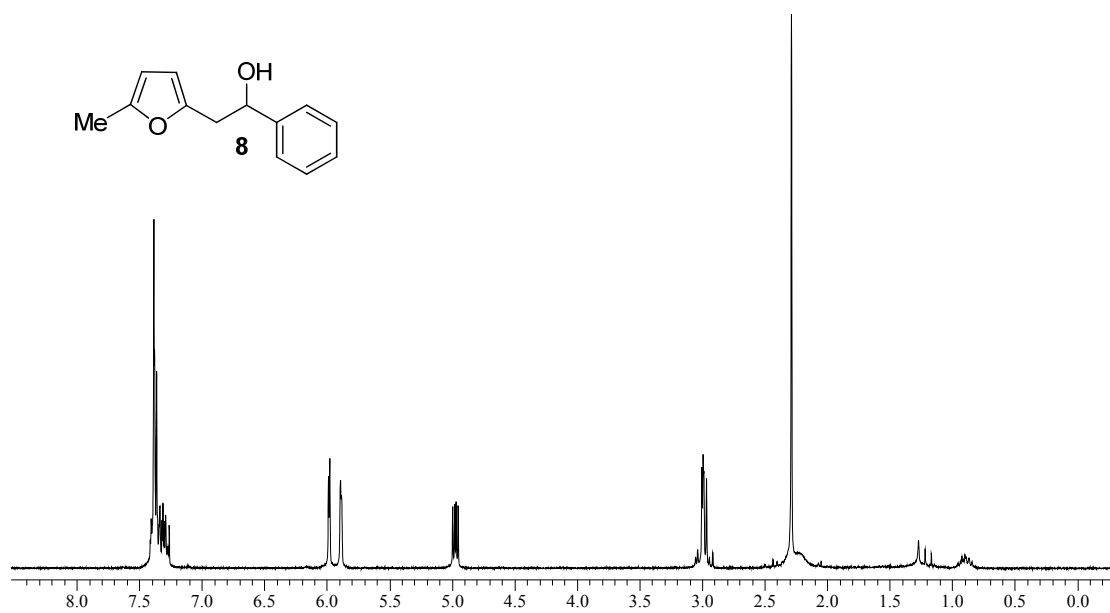
Φάσμα 5: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **12**



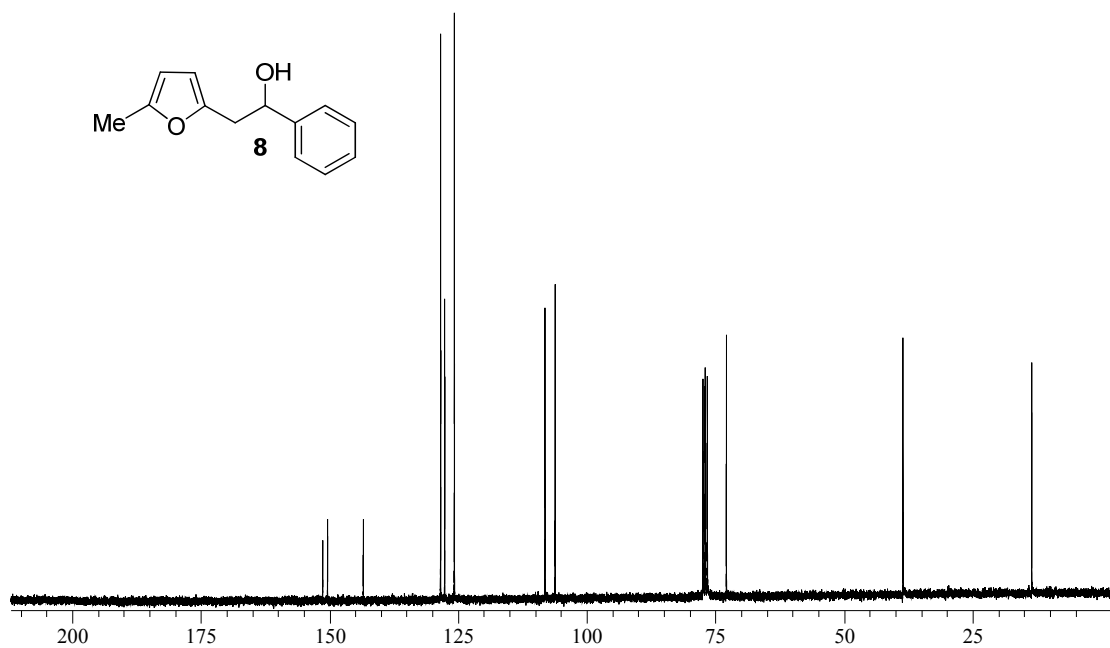
Φάσμα 6: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **12**



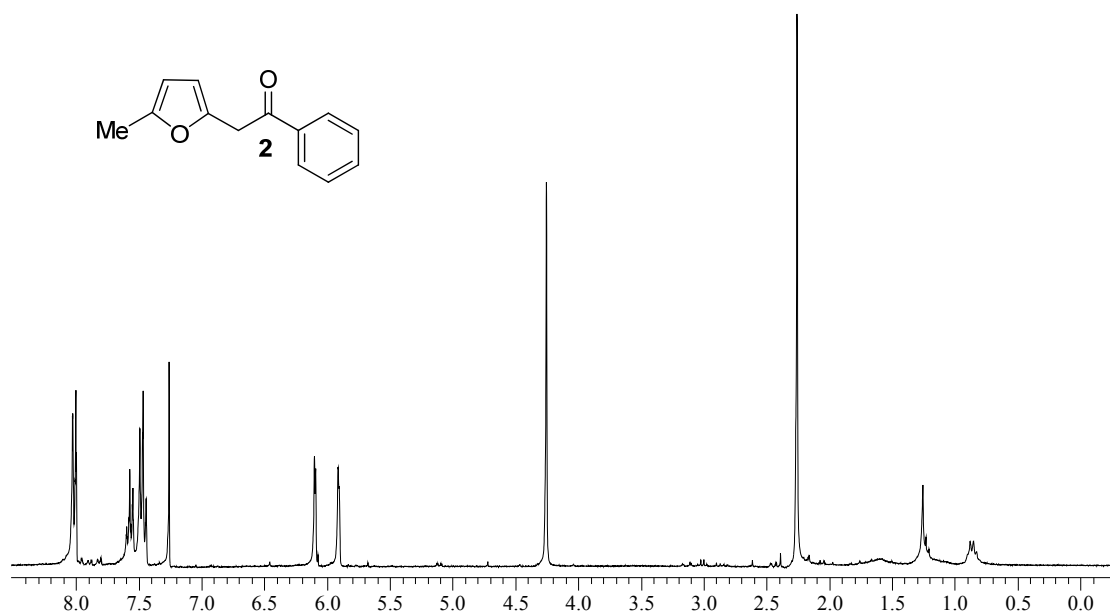
Φάσμα 7: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **8**



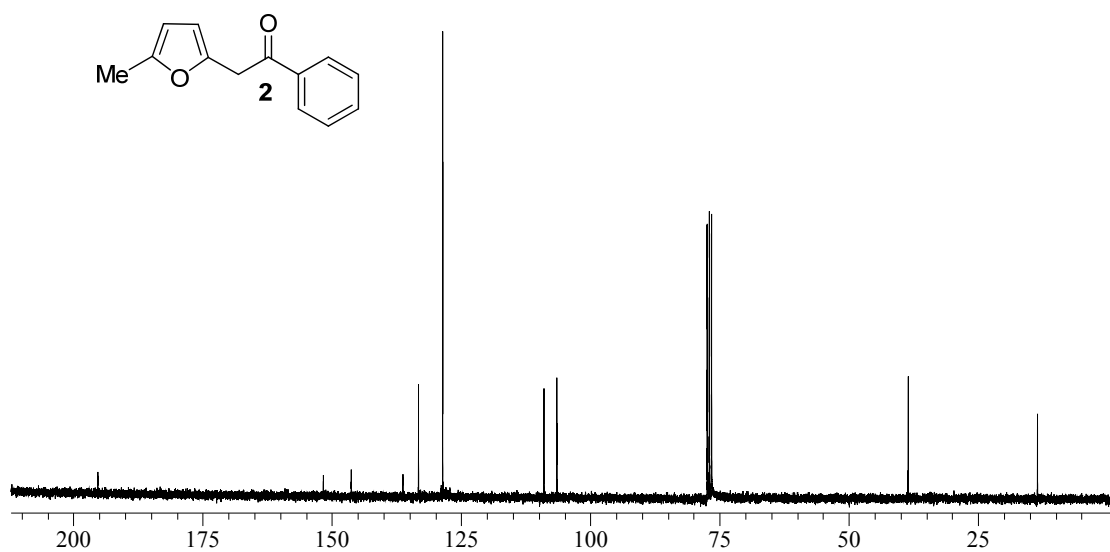
Φάσμα 8: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **8**



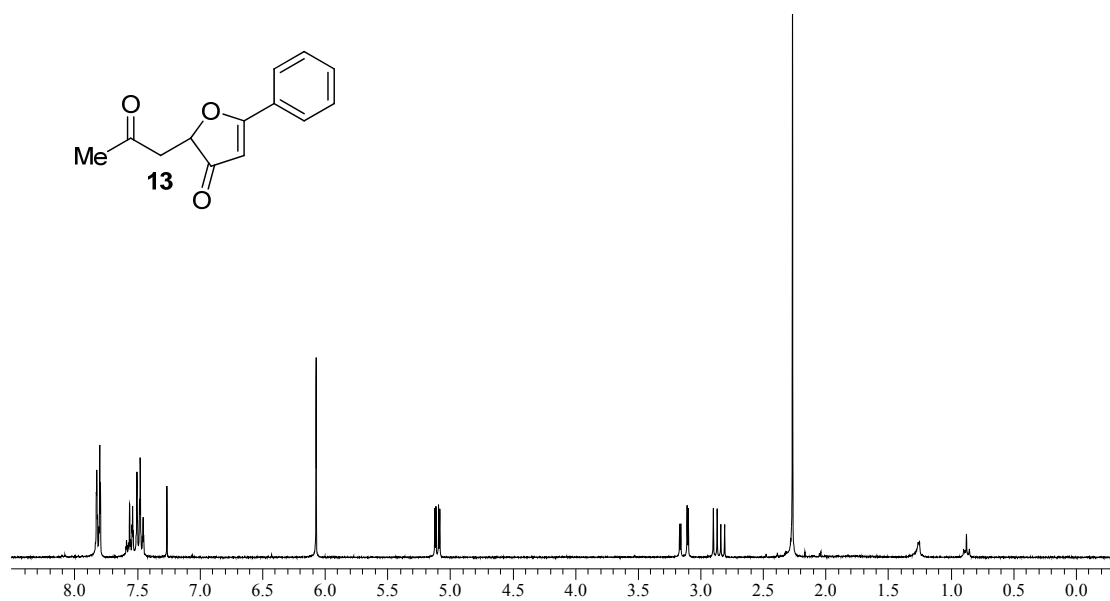
Φάσμα 9: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **2**



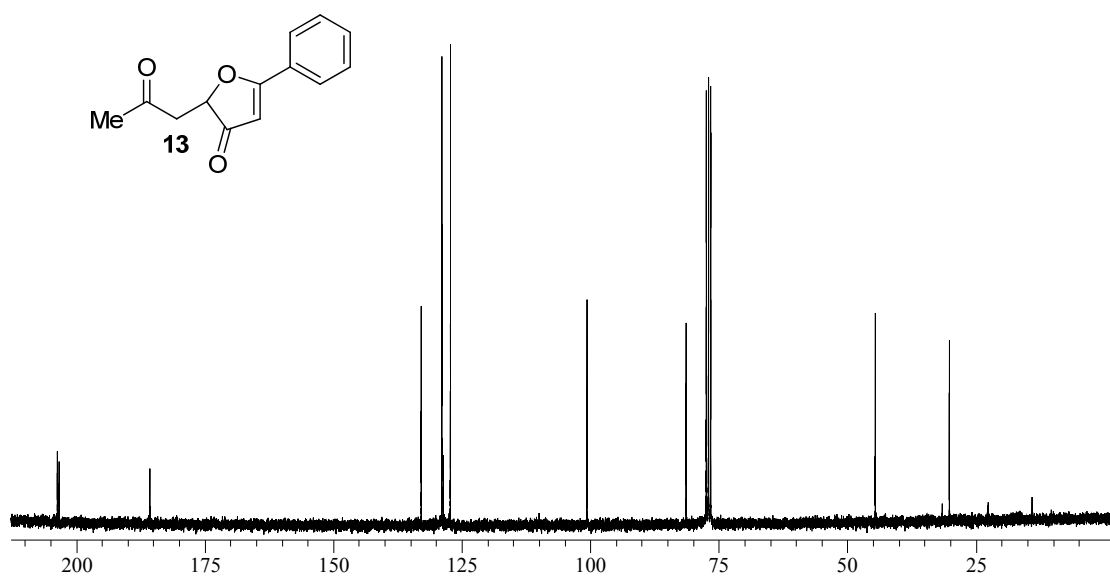
Φάσμα 10: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **2**



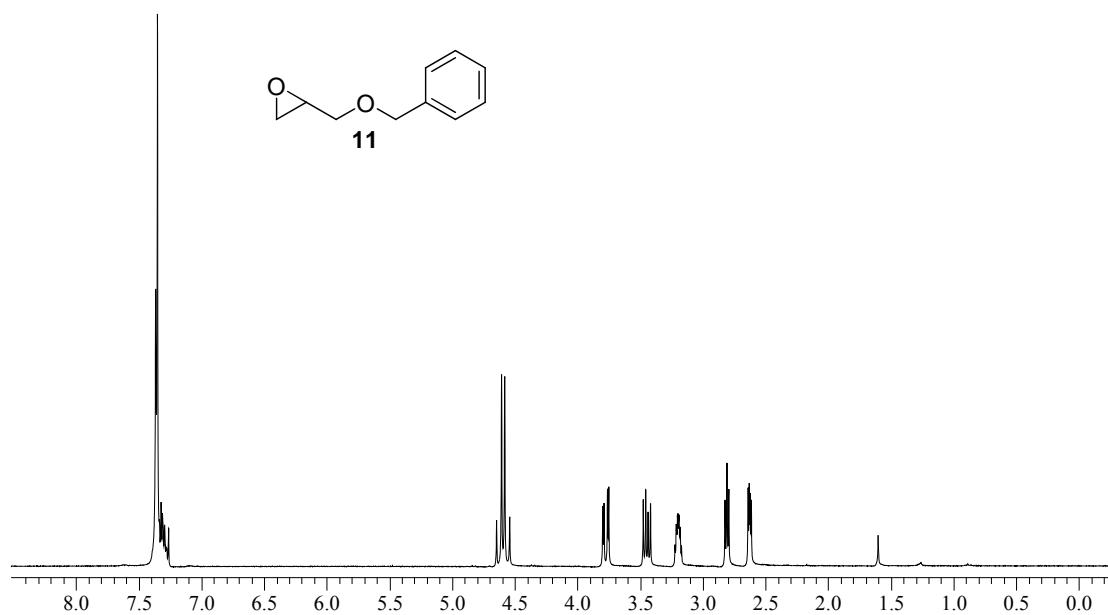
Φάσμα 11: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **13**



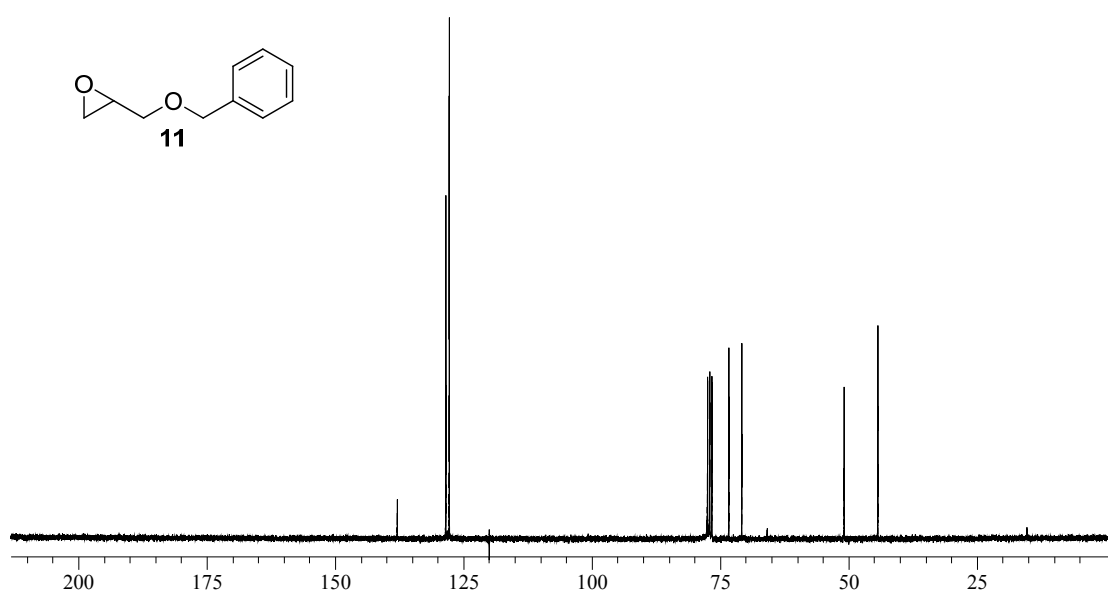
Φάσμα 12: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **13**



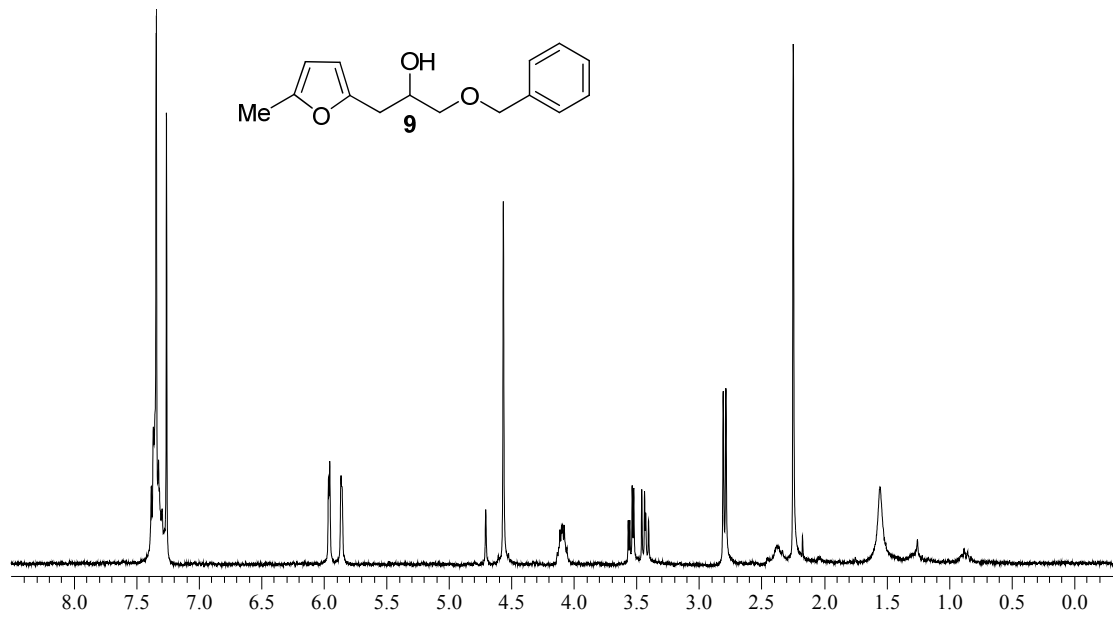
Φάσμα 13: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **11**



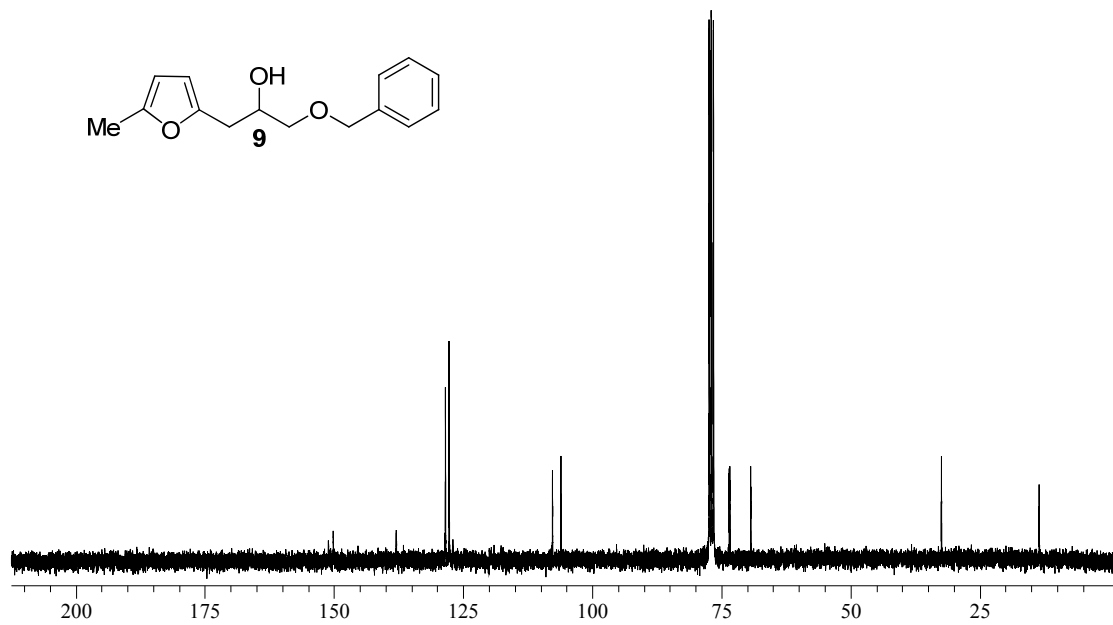
Φάσμα 14: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **11**



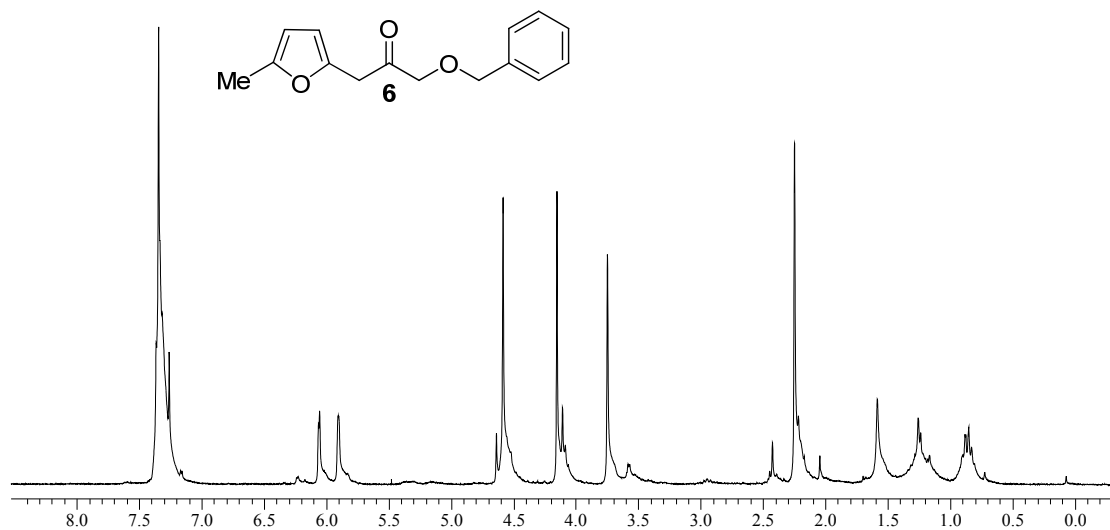
Φάσμα 15: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **9**



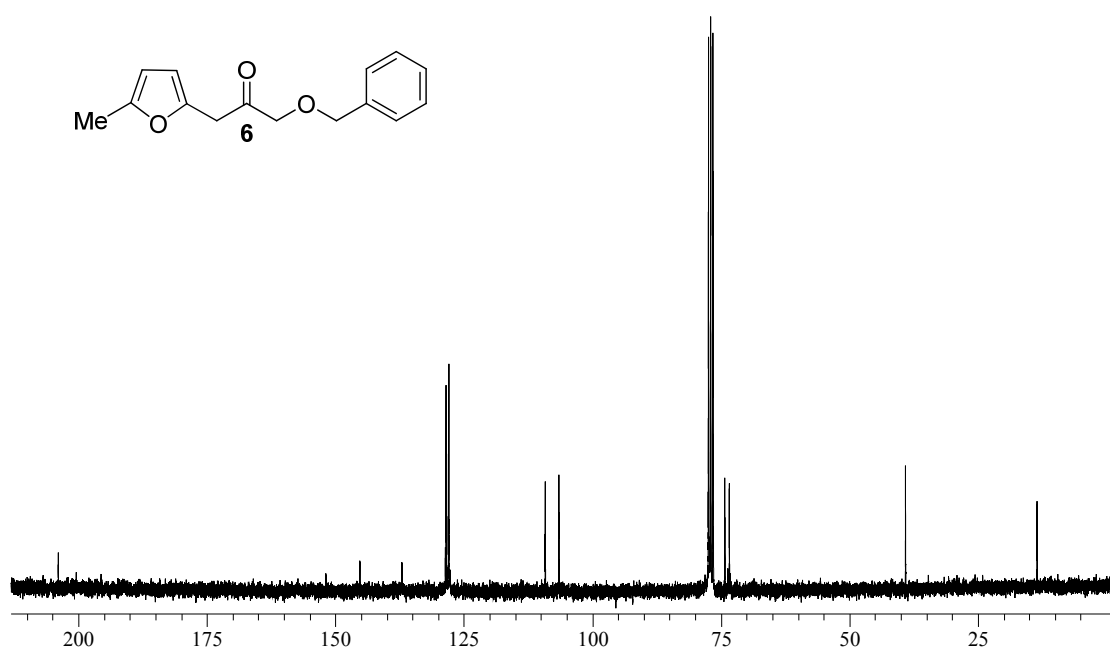
Φάσμα 16: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **9**



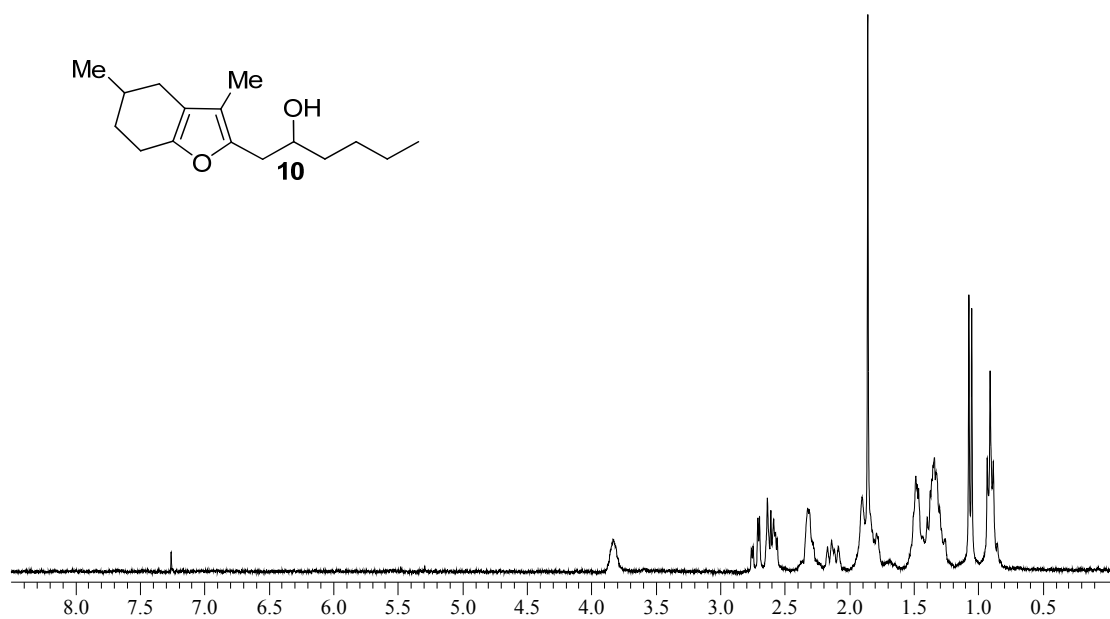
Φάσμα 17: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **6**



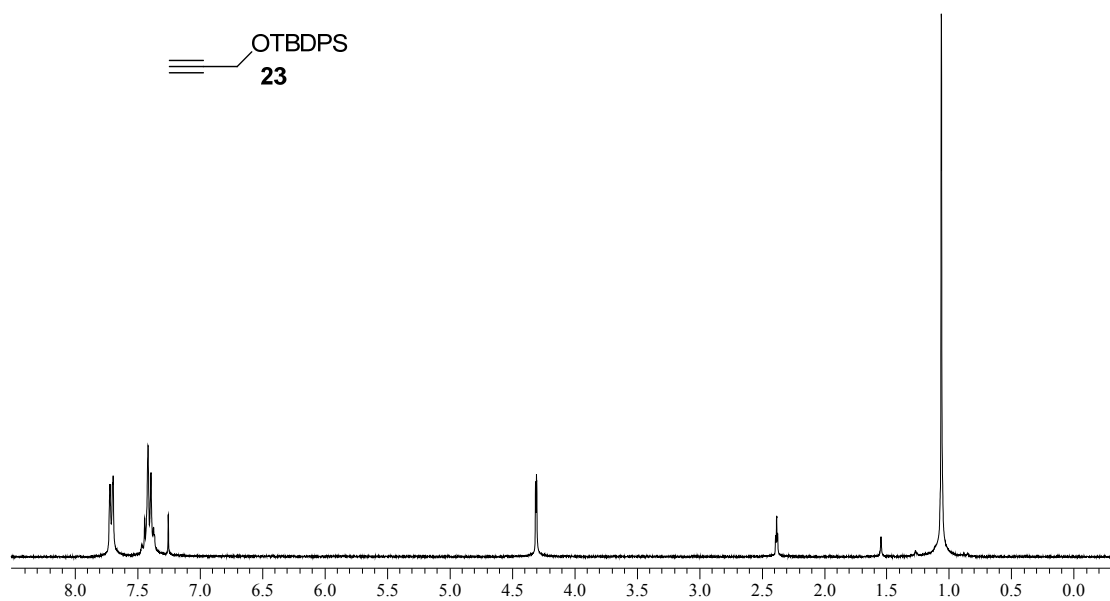
Φάσμα 18: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **6**



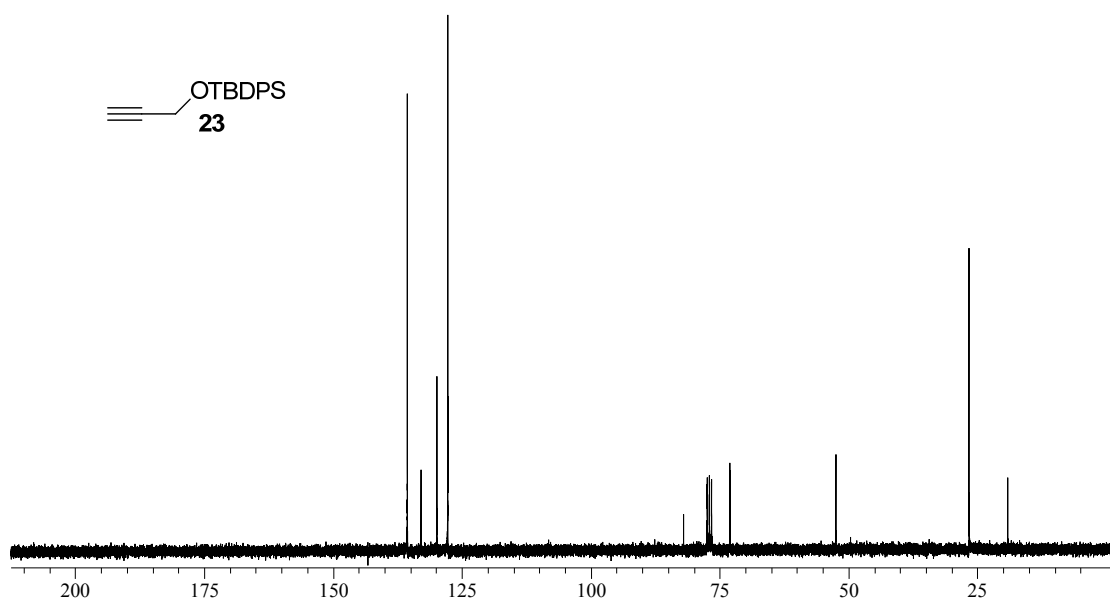
Φάσμα 19: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **10**



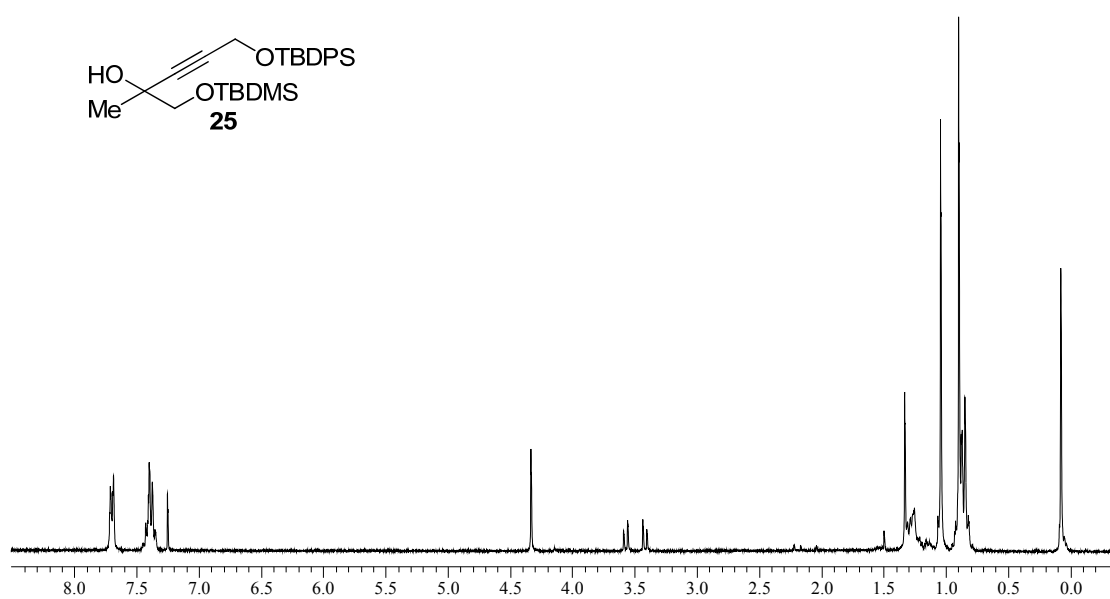
Φάσμα 20: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **23**



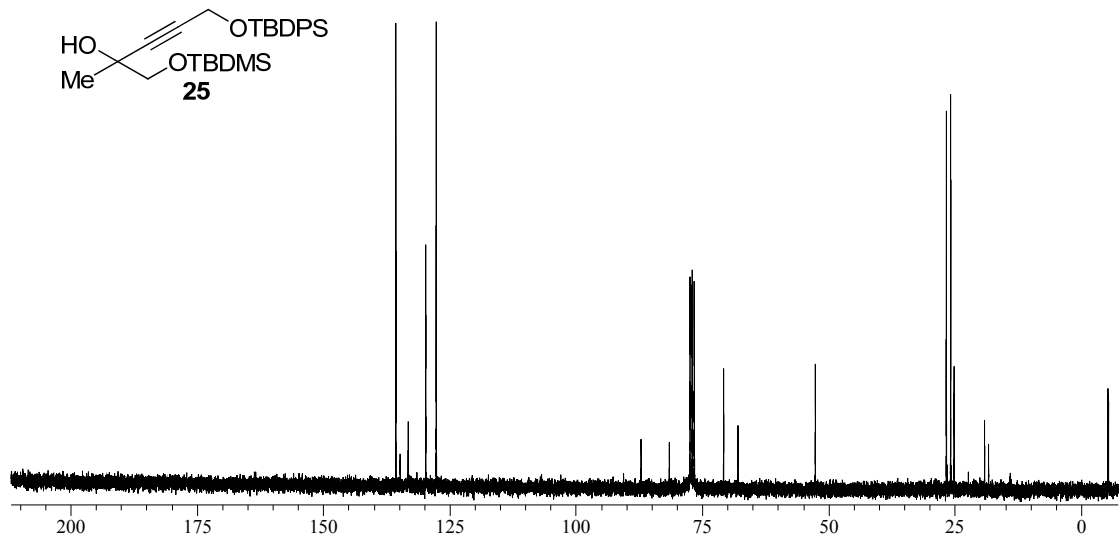
Φάσμα 21: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **23**



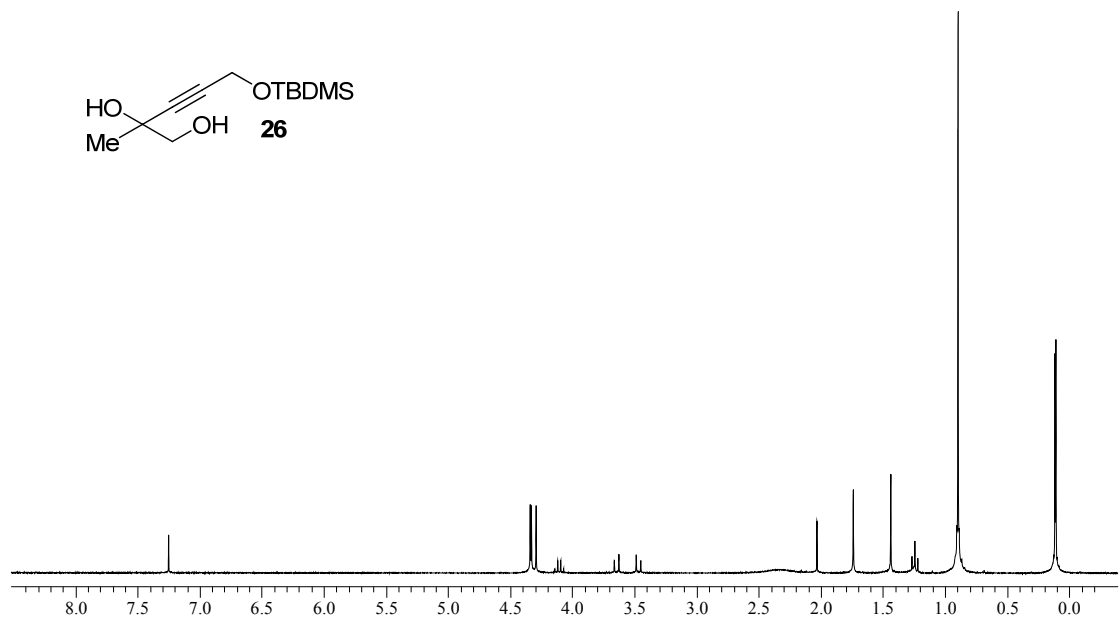
Φάσμα 22: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **25**



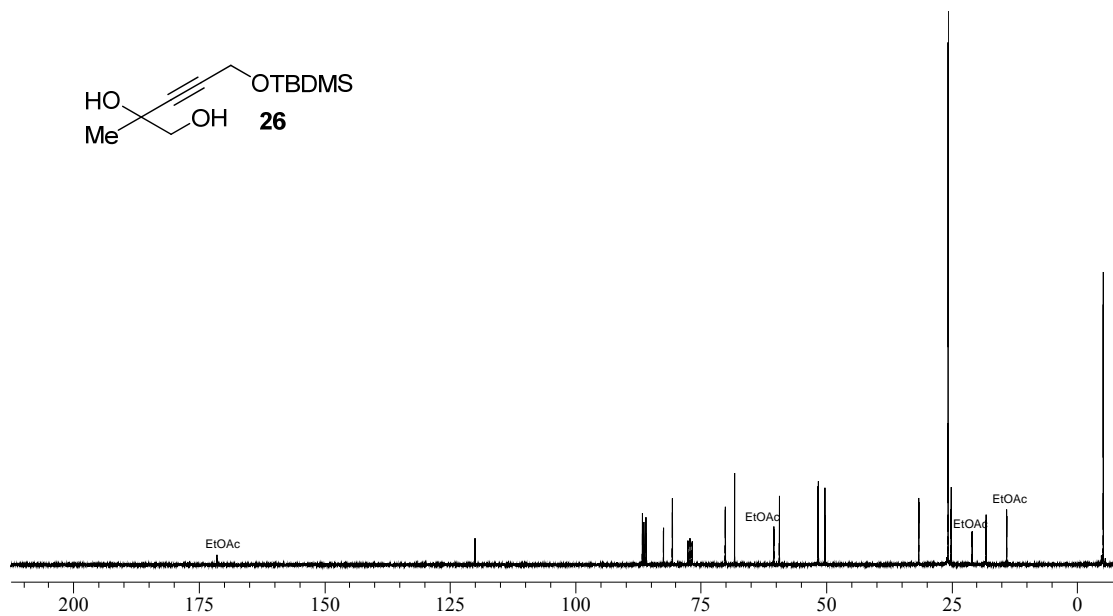
Φάσμα 23: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **25**



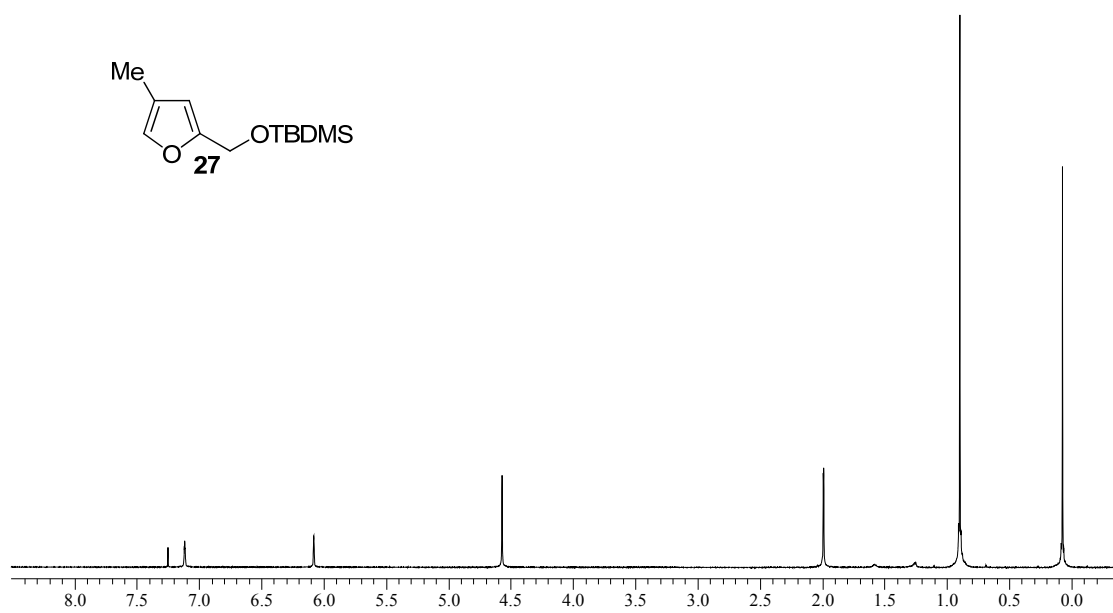
Φάσμα 24: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **26**



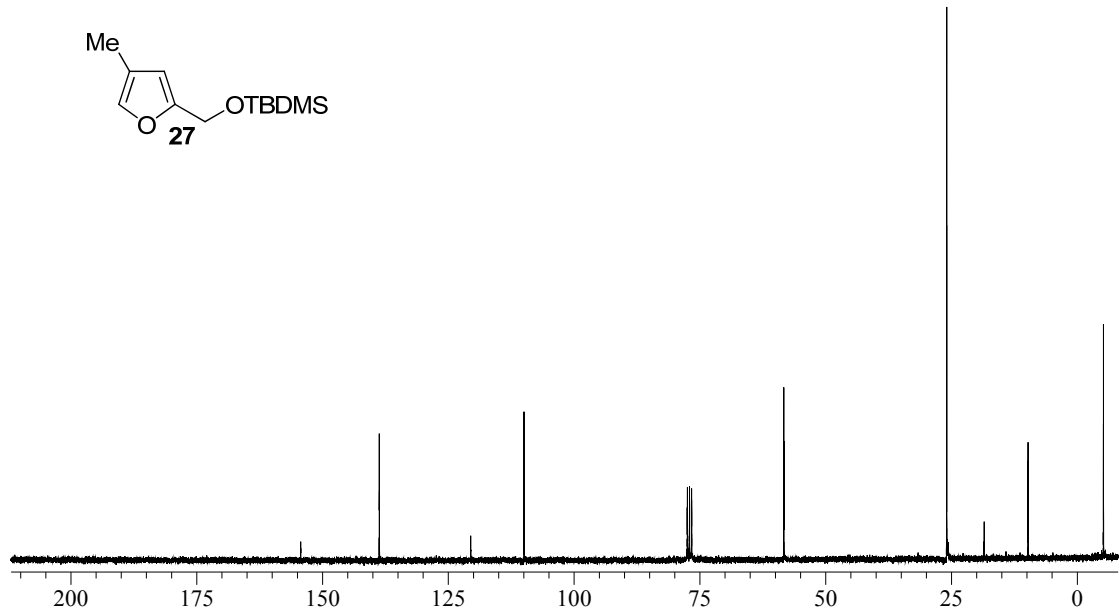
Φάσμα 25: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **26**



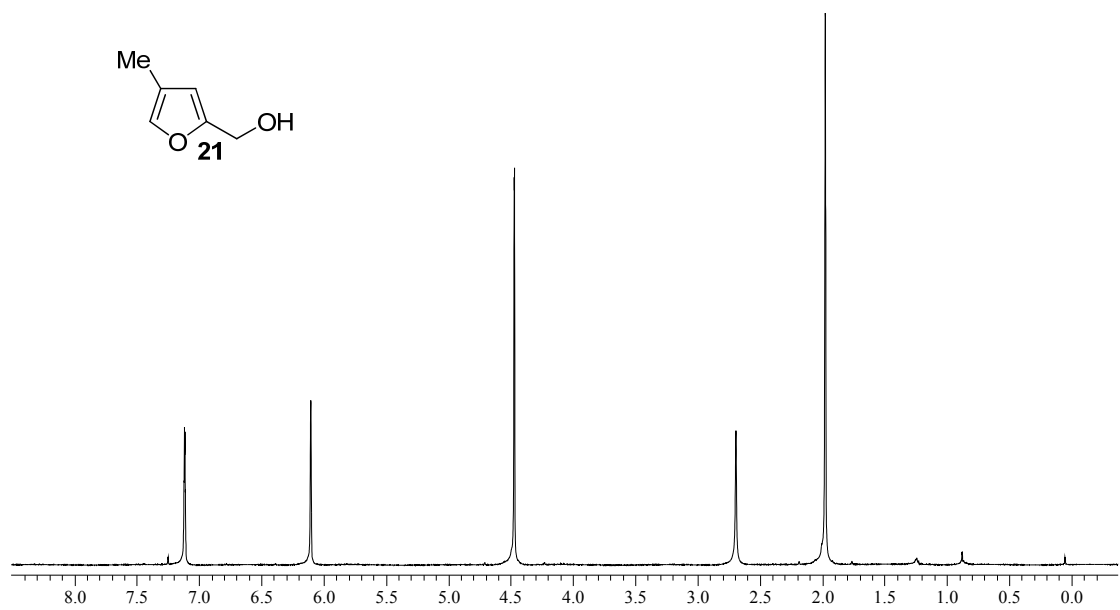
Φάσμα 26: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **27**



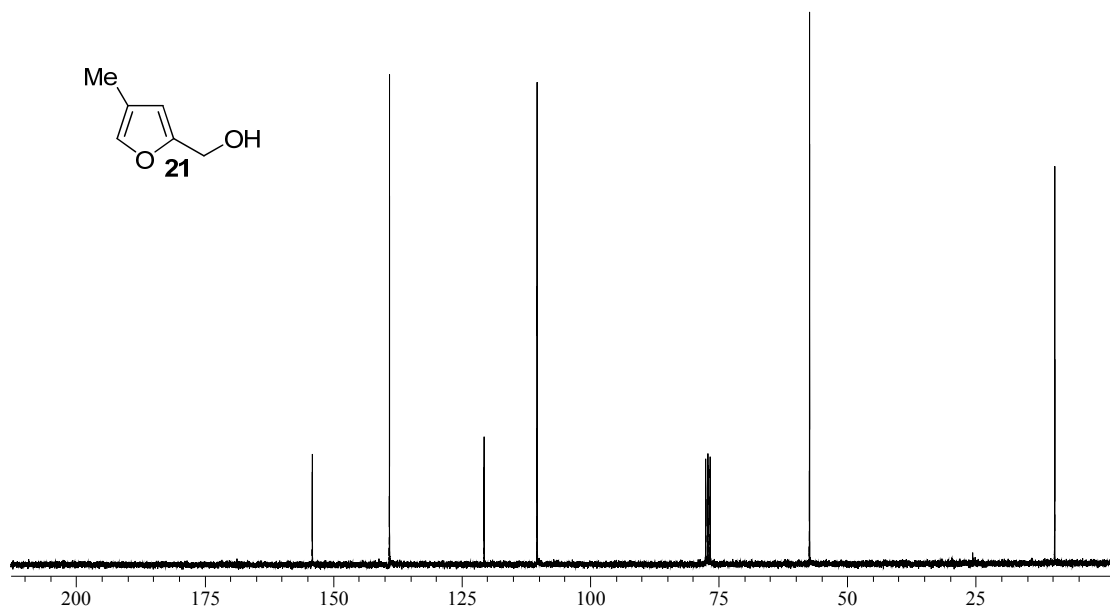
Φάσμα 27: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **27**



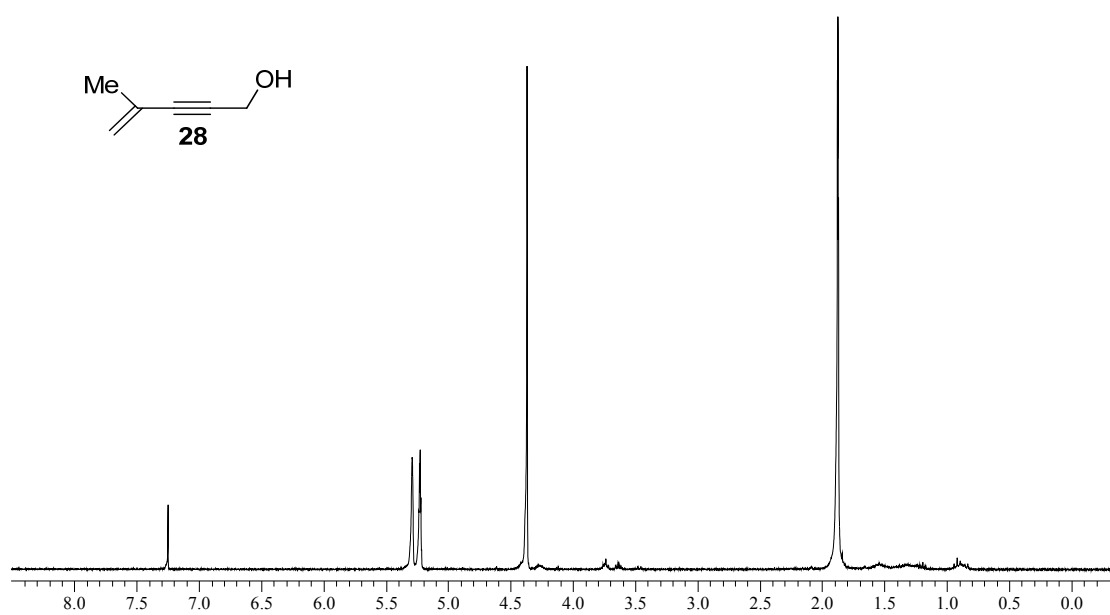
Φάσμα 28: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **21**



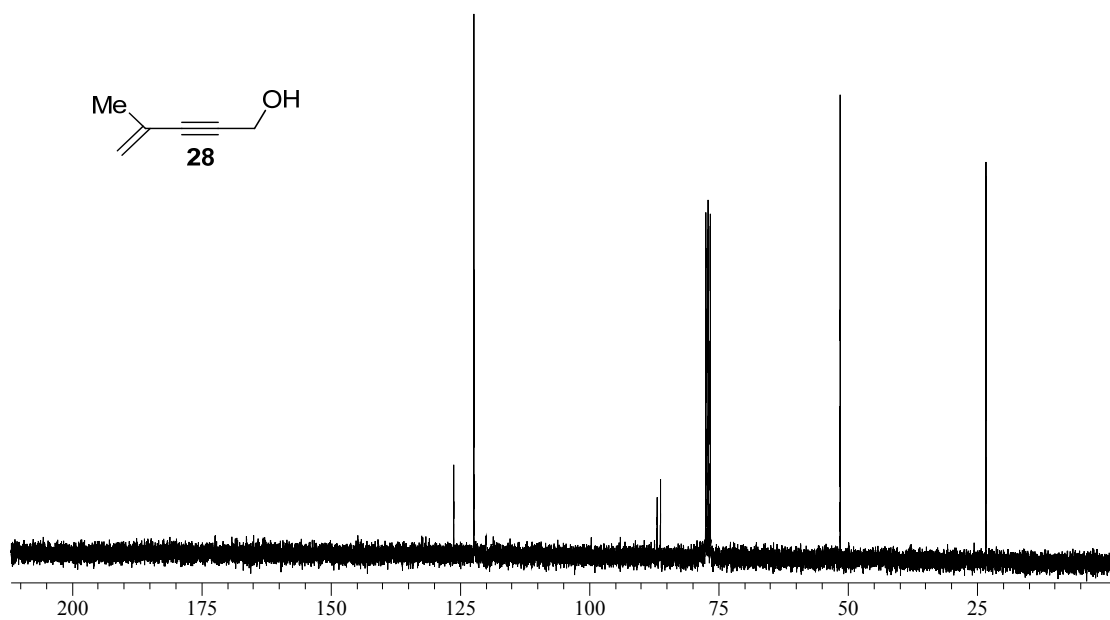
Φάσμα 29: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **21**



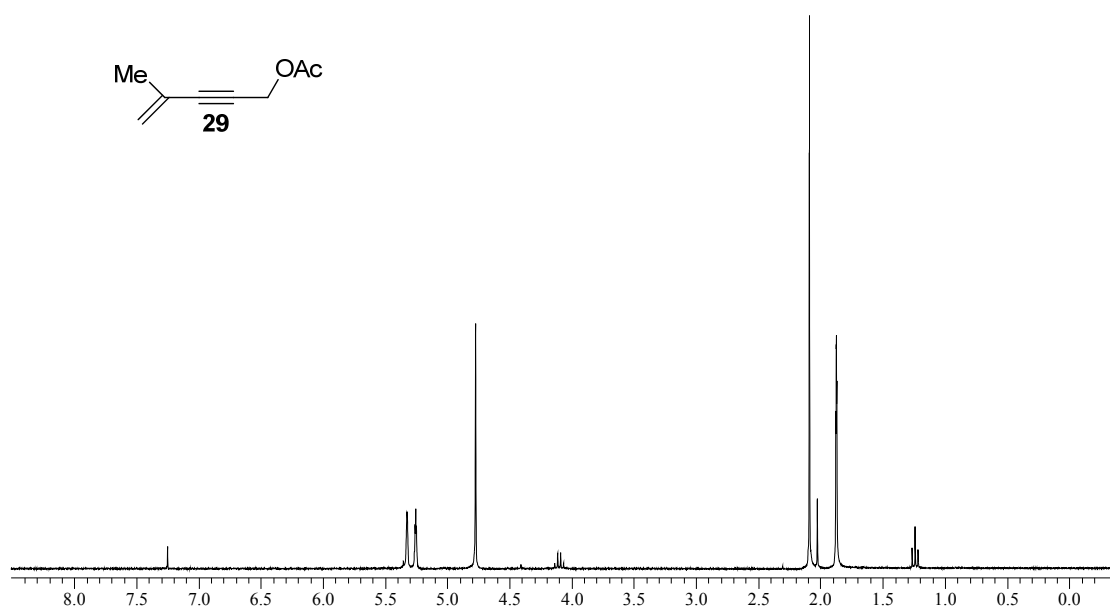
Φάσμα 30: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **28**



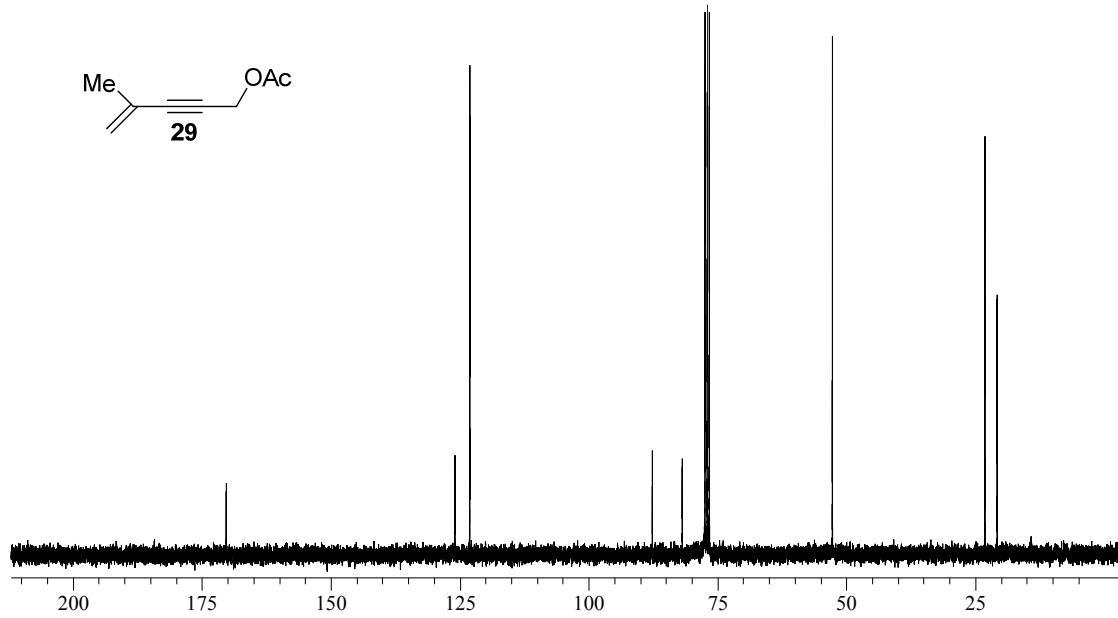
Φάσμα 31: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **28**



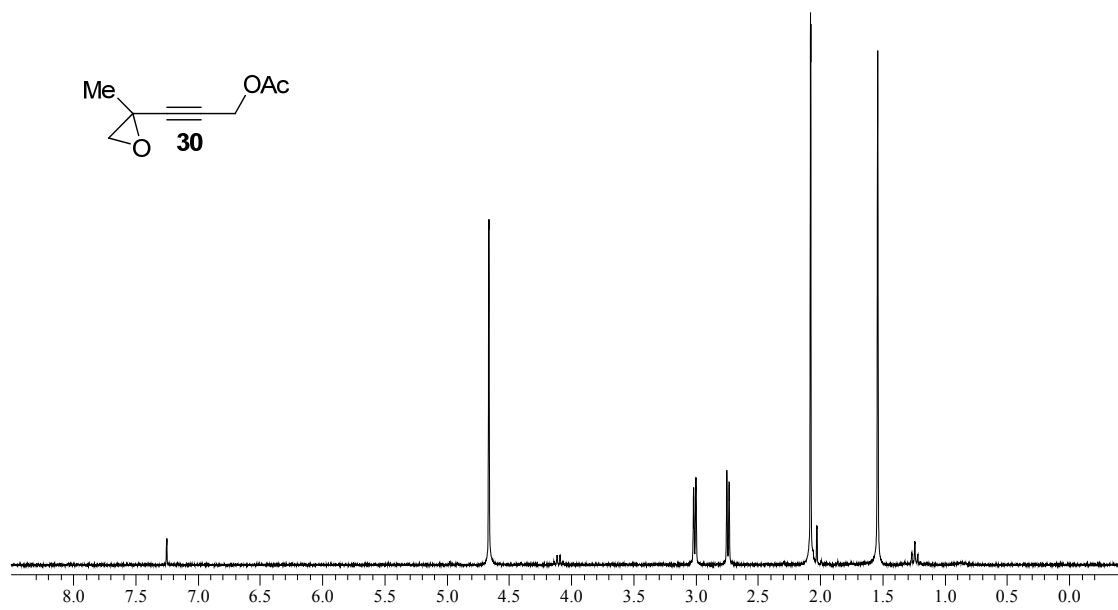
Φάσμα 32: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **29**



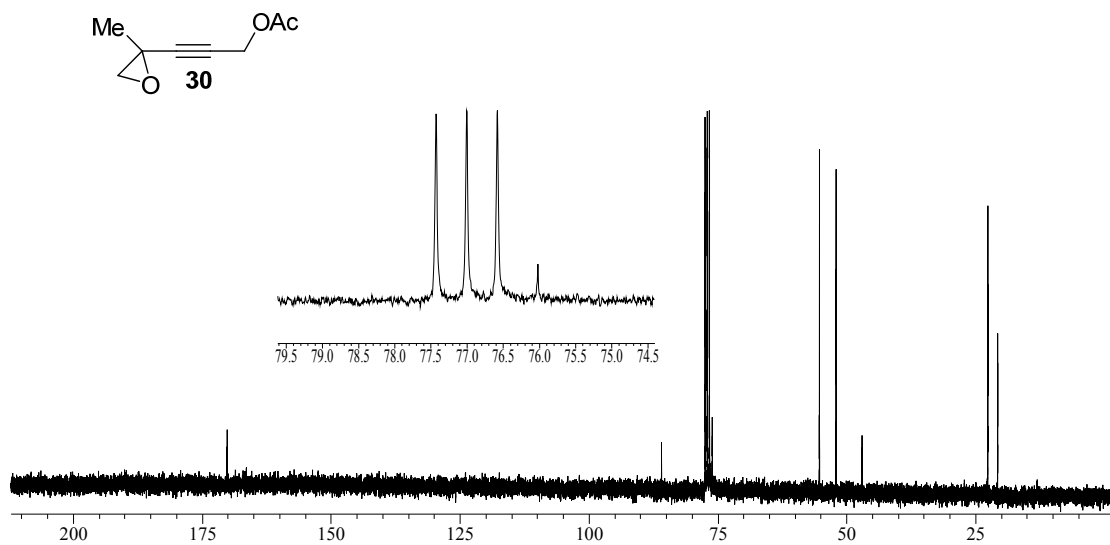
Φάσμα 33: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **29**



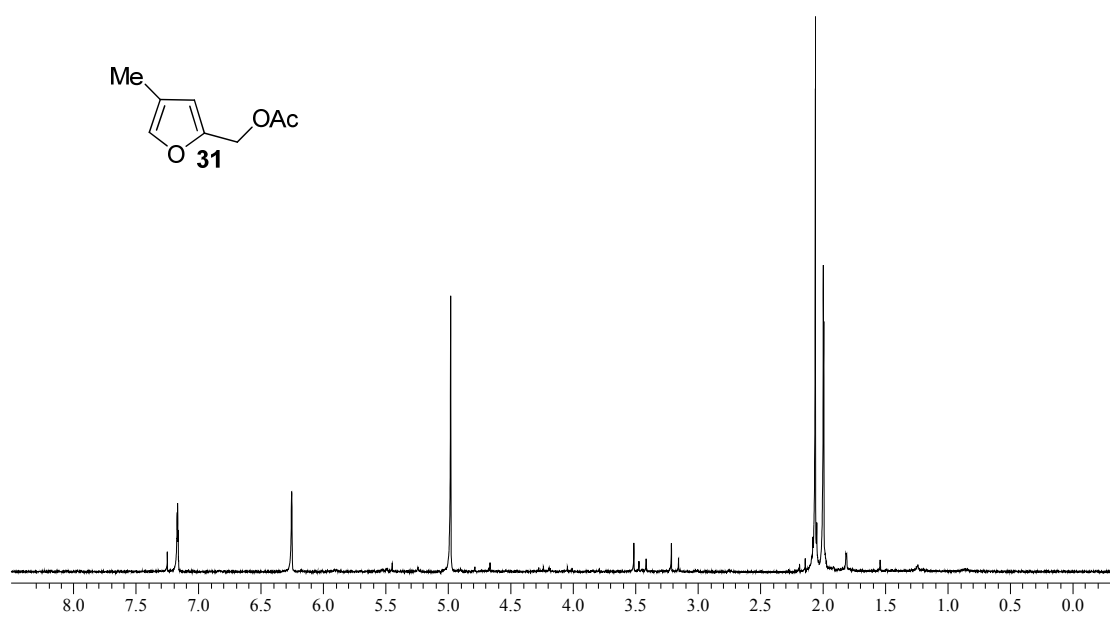
Φάσμα 34: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **30**



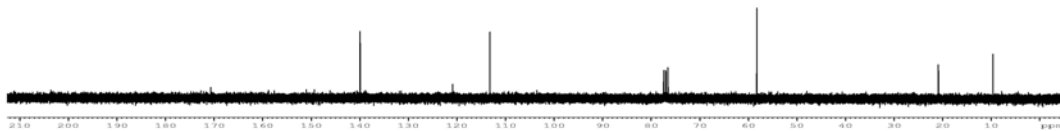
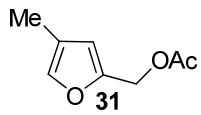
Φάσμα 35: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **30**



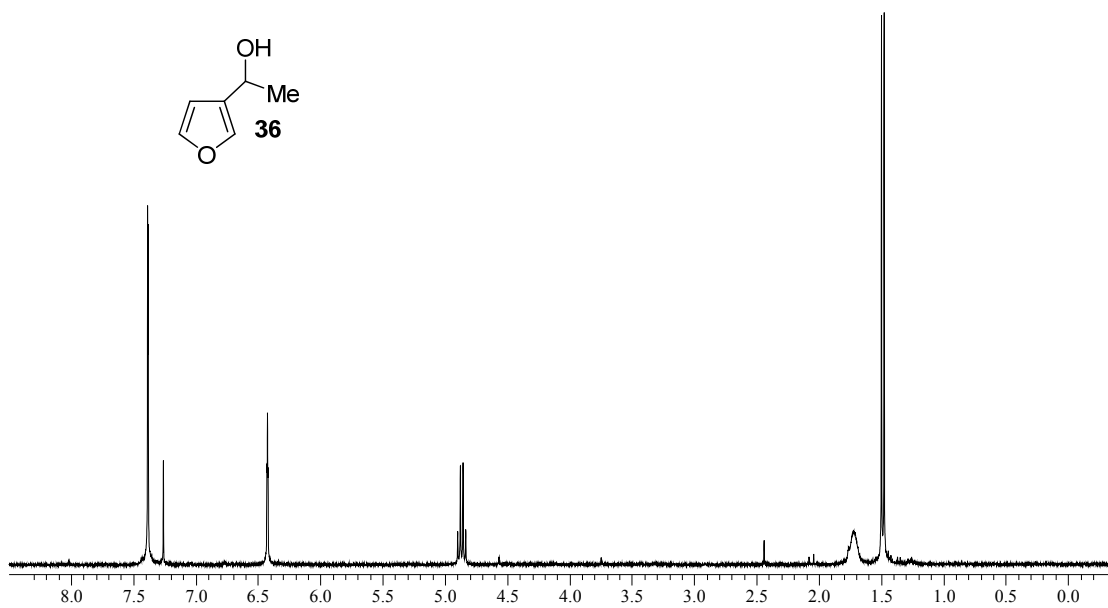
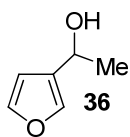
Φάσμα 36: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **31**



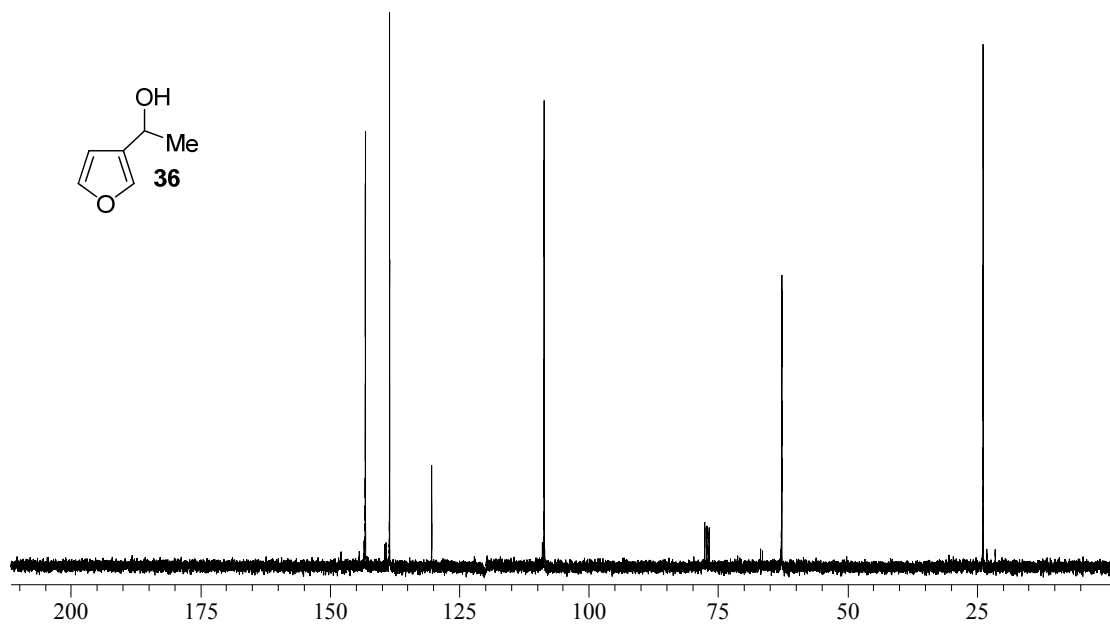
Φάσμα 37: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **31**



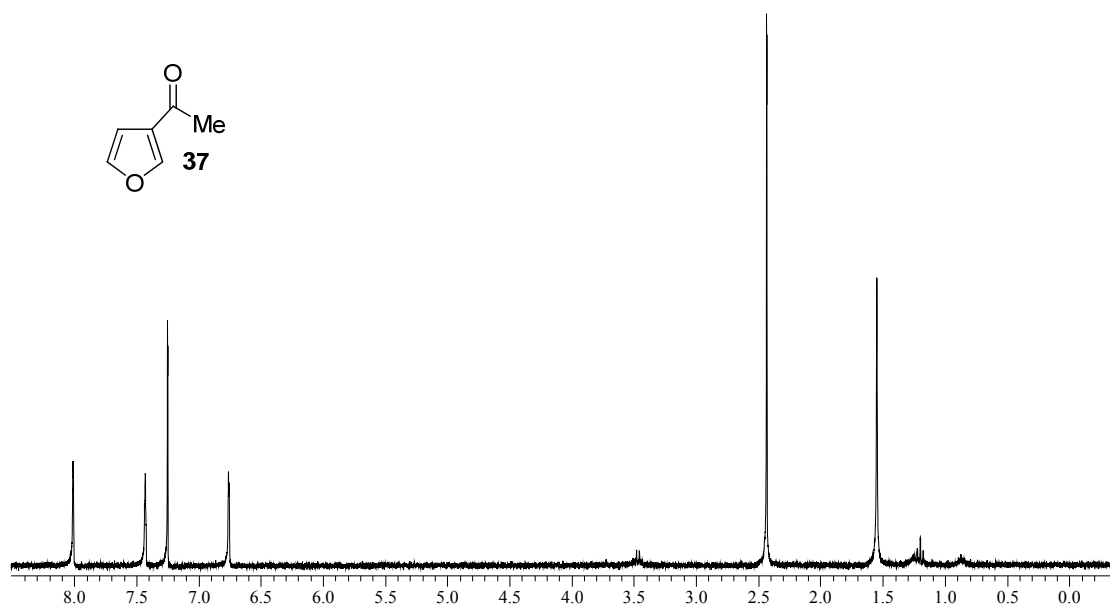
Φάσμα 38: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **36**



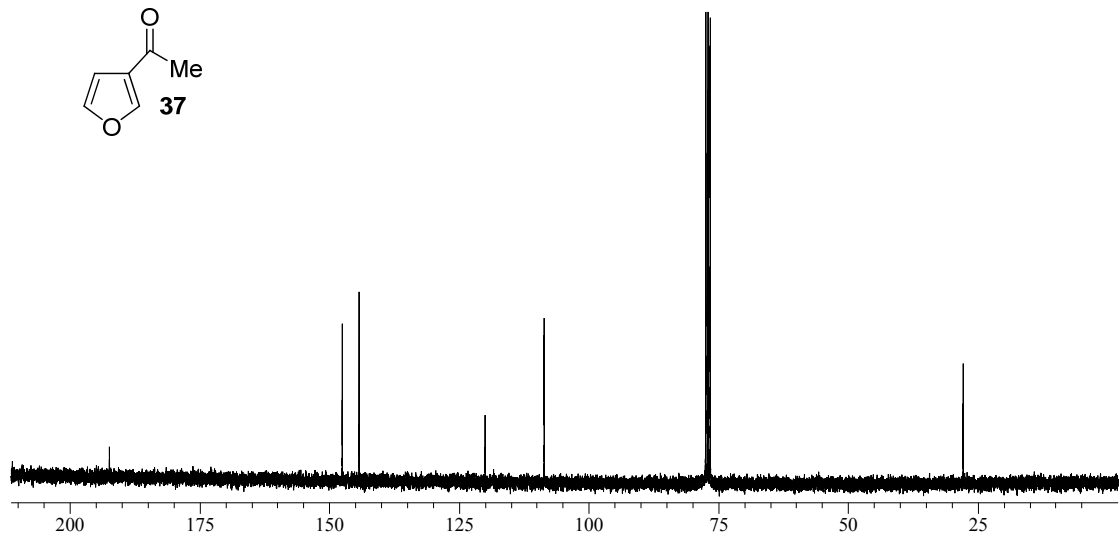
Φάσμα 39: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **36**



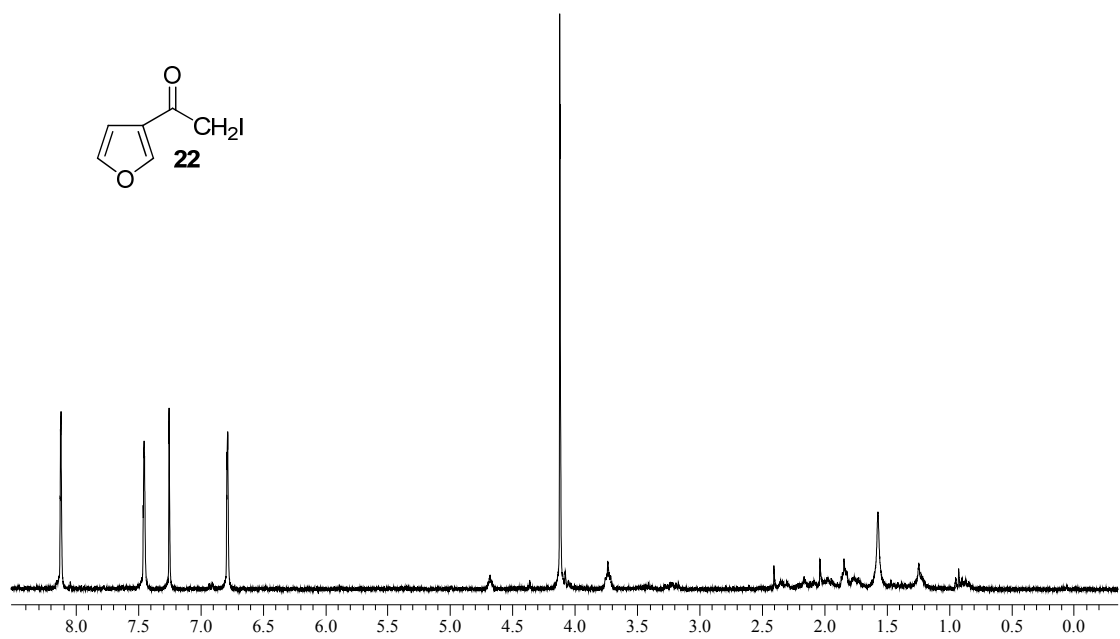
Φάσμα 40: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **37**



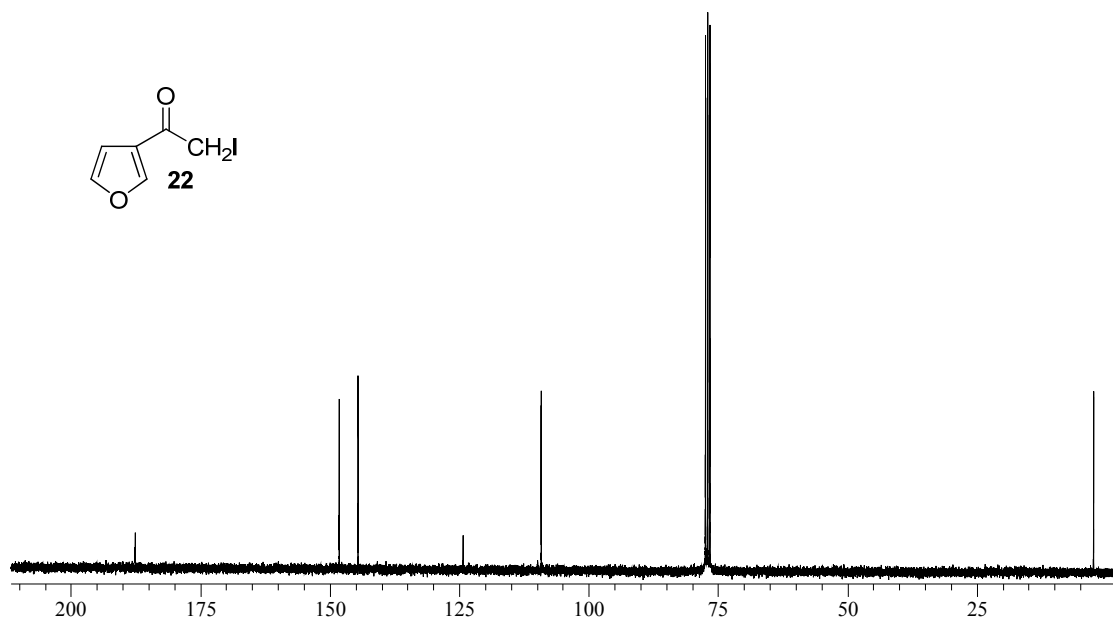
Φάσμα 41: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **37**



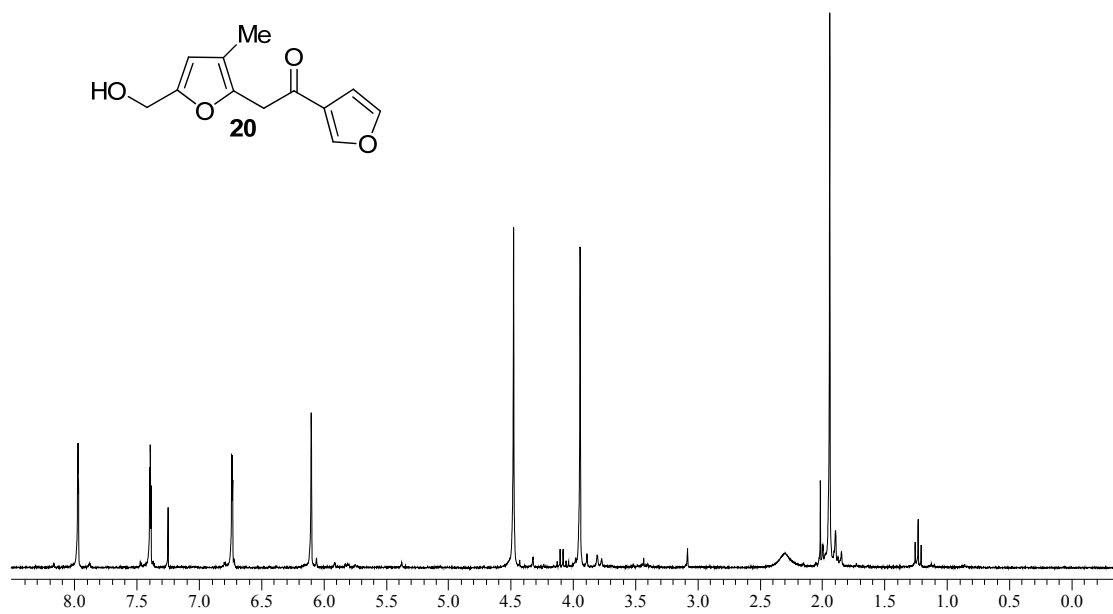
Φάσμα 42: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **22**



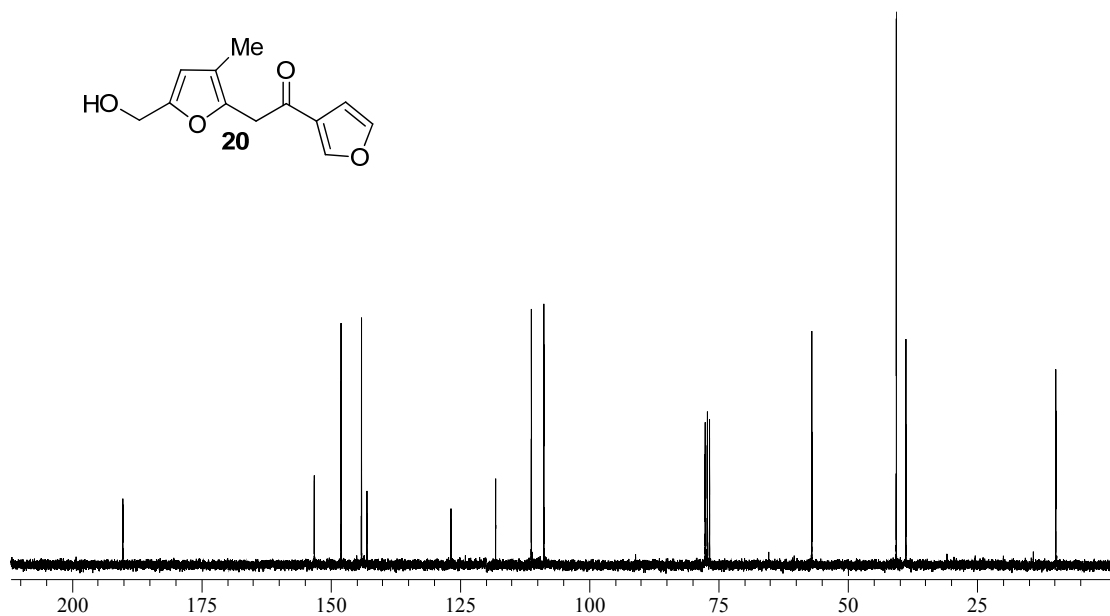
Φάσμα 43: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **22**



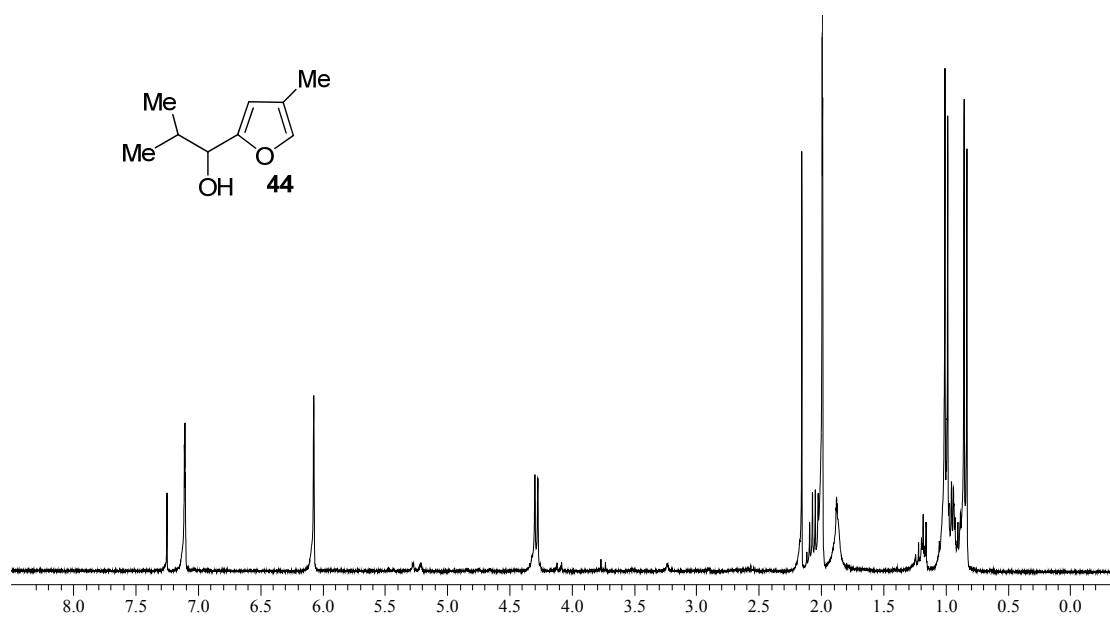
Φάσμα 44: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **20**



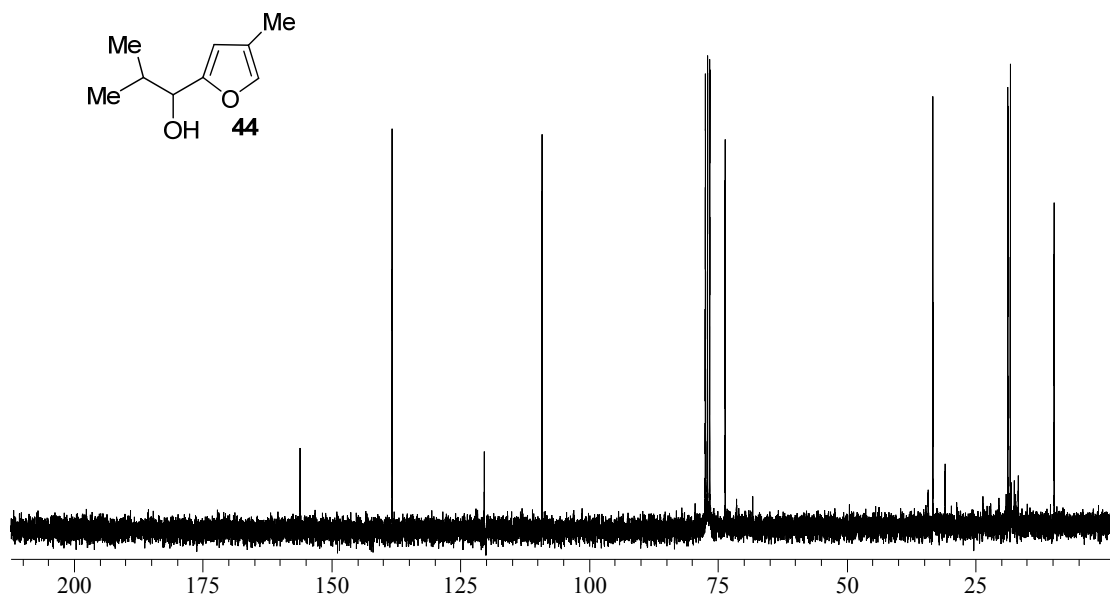
Φάσμα 45: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **20**



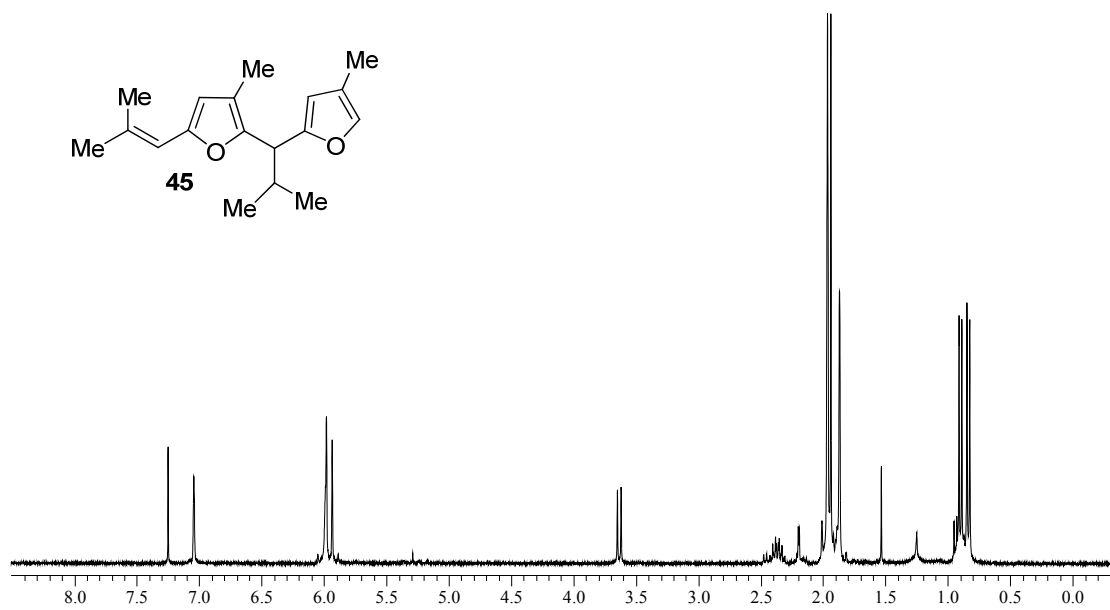
Φάσμα 46: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **44**



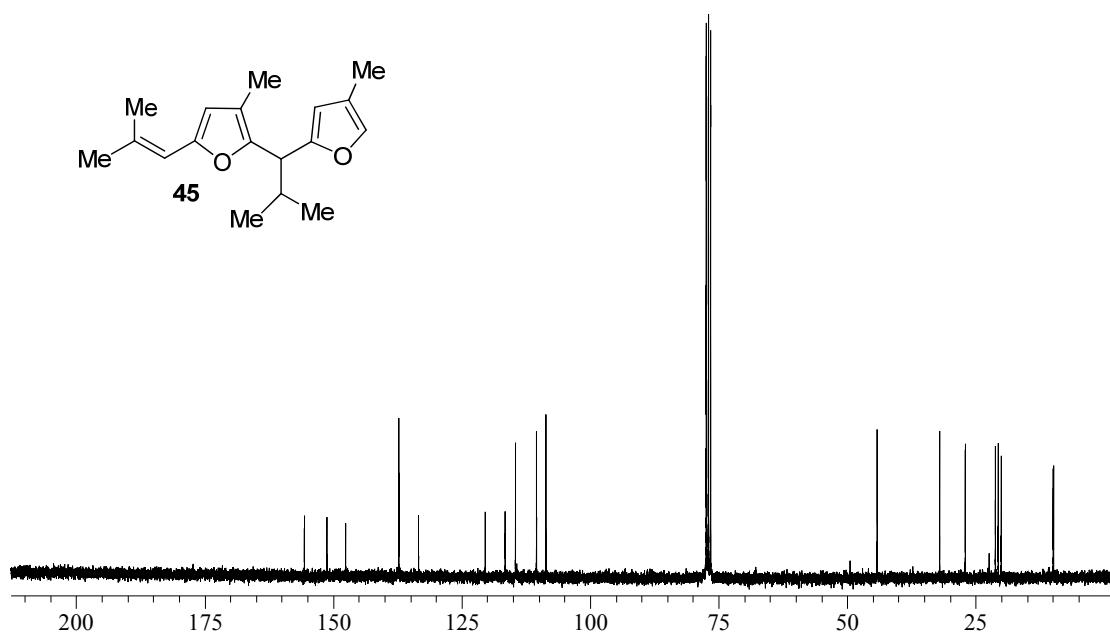
Φάσμα 47: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **44**



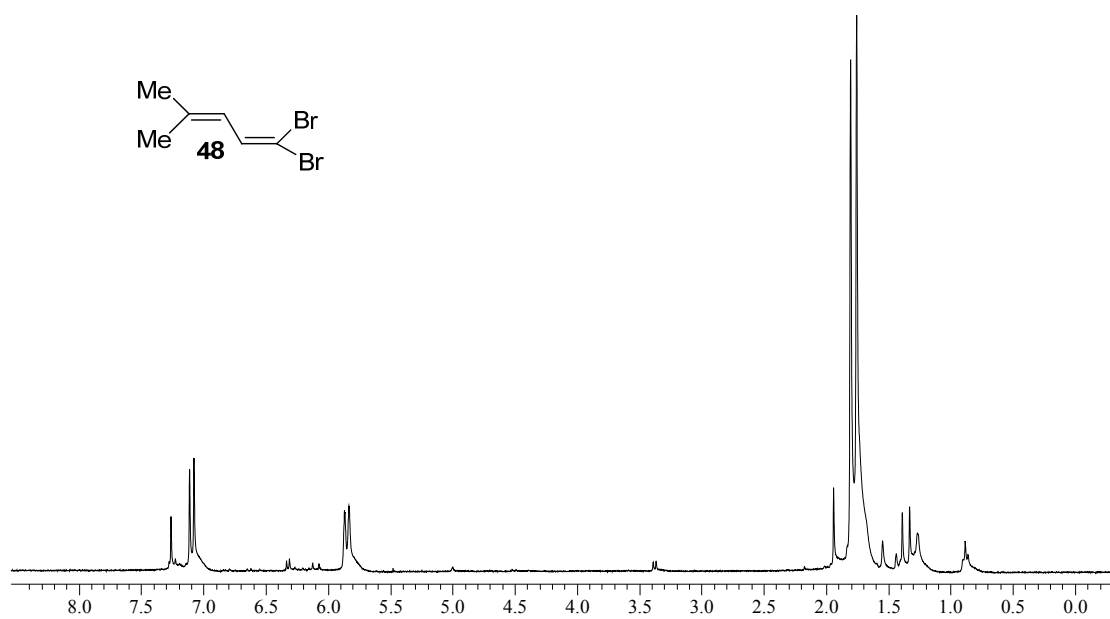
Φάσμα 48: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **45**



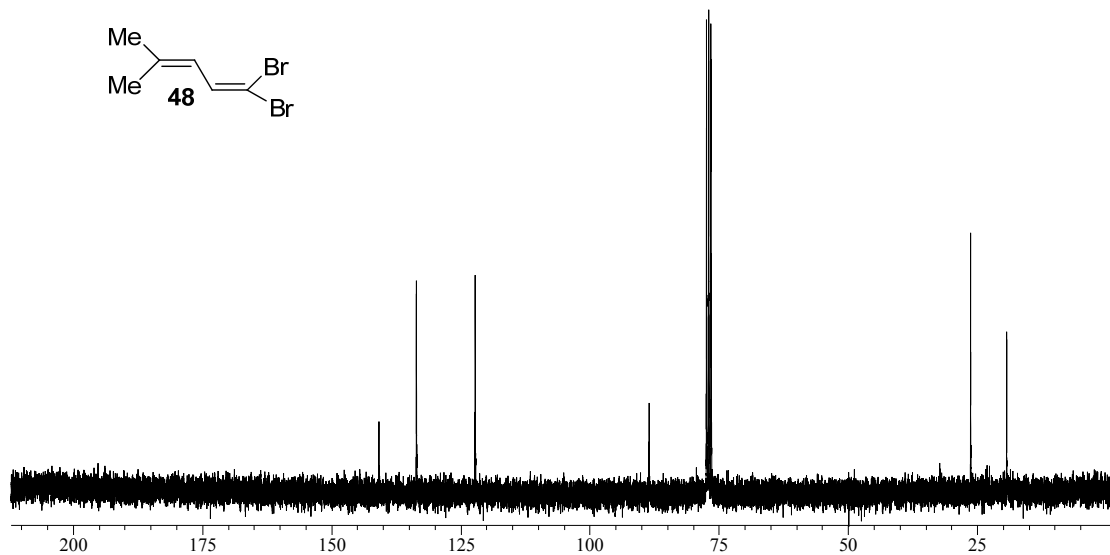
Φάσμα 49: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **45**



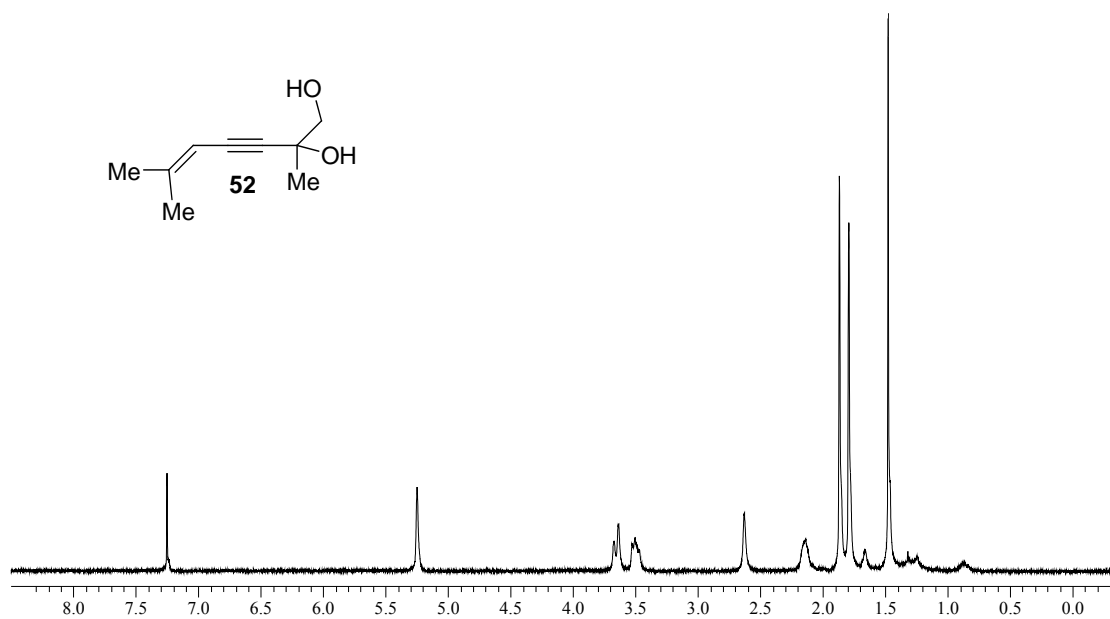
Φάσμα 50: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **48**



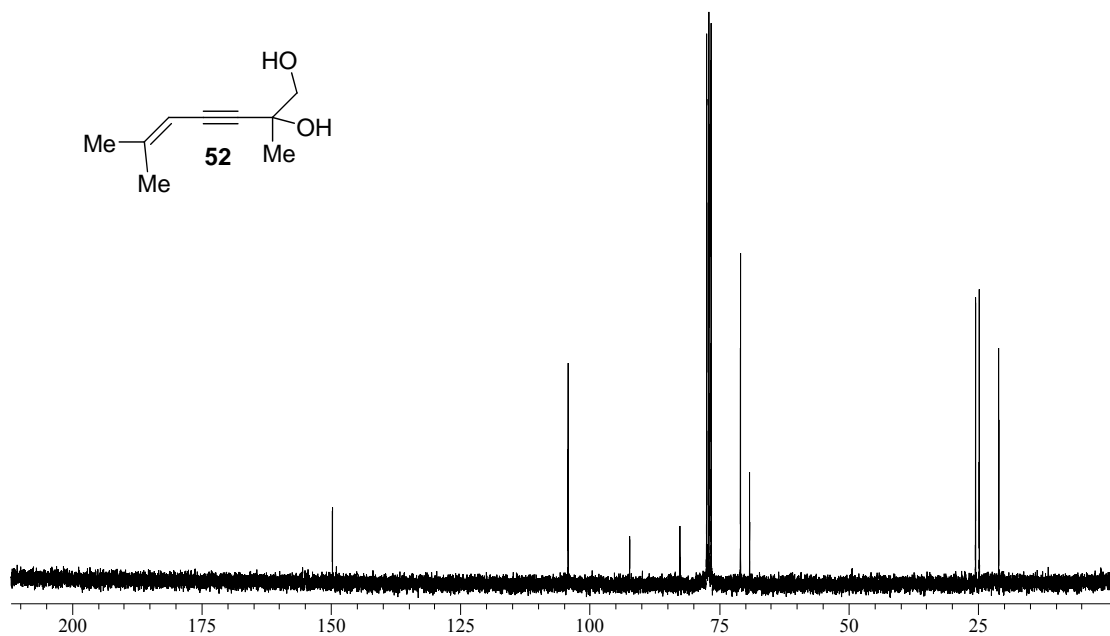
Φάσμα 51: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **48**



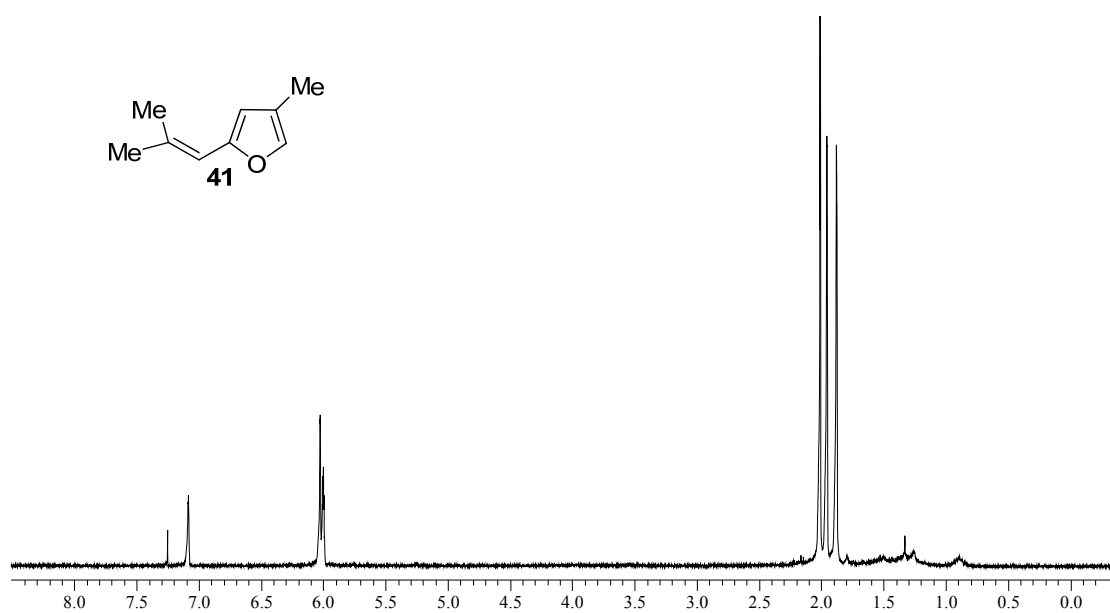
Φάσμα 52: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **52**



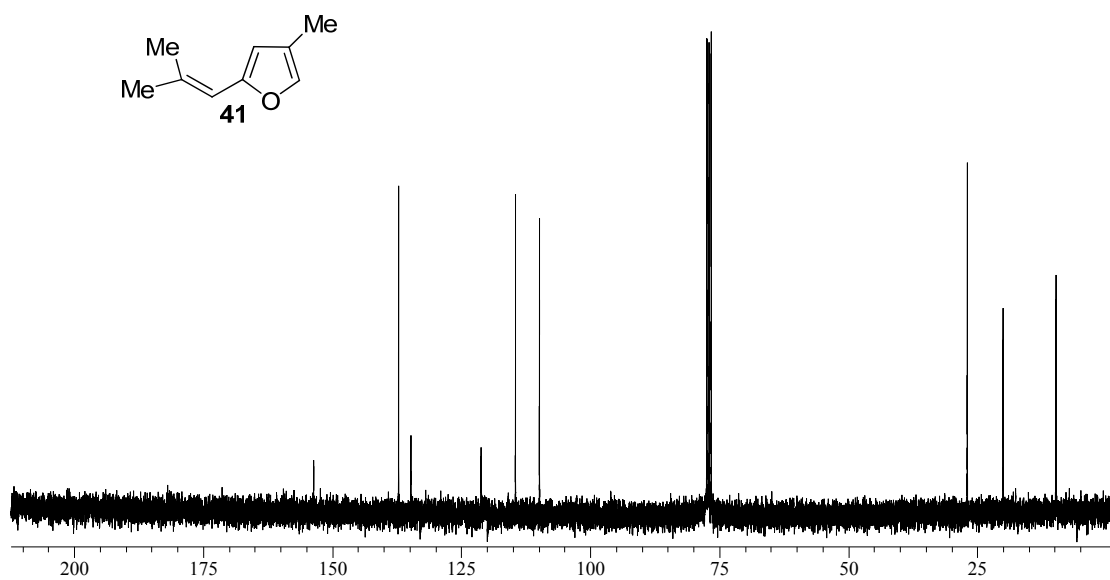
Φάσμα 53: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **52**



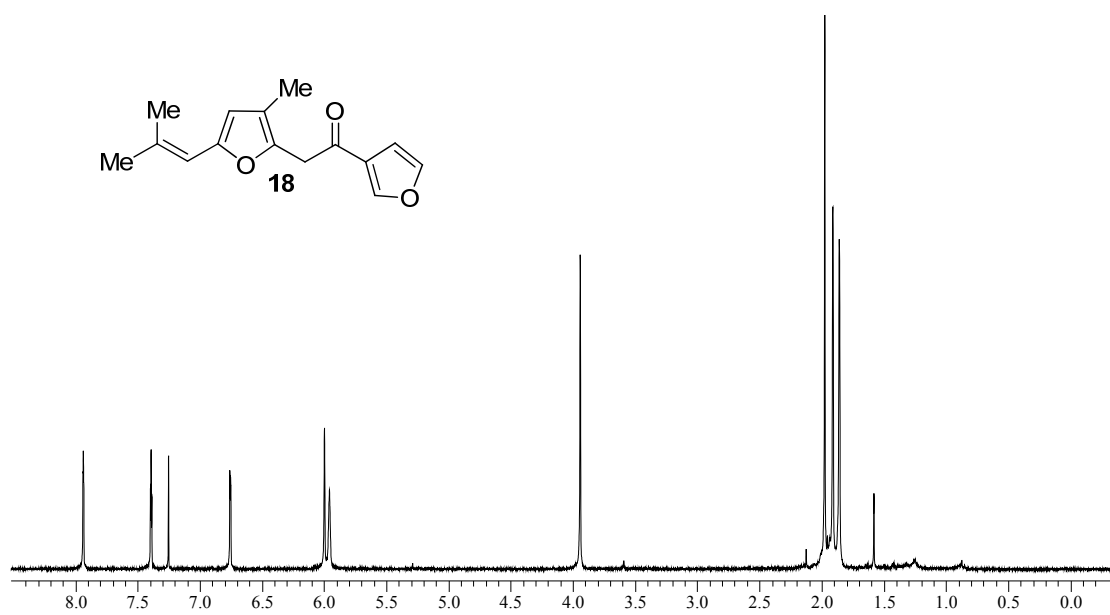
Φάσμα 54: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **41**



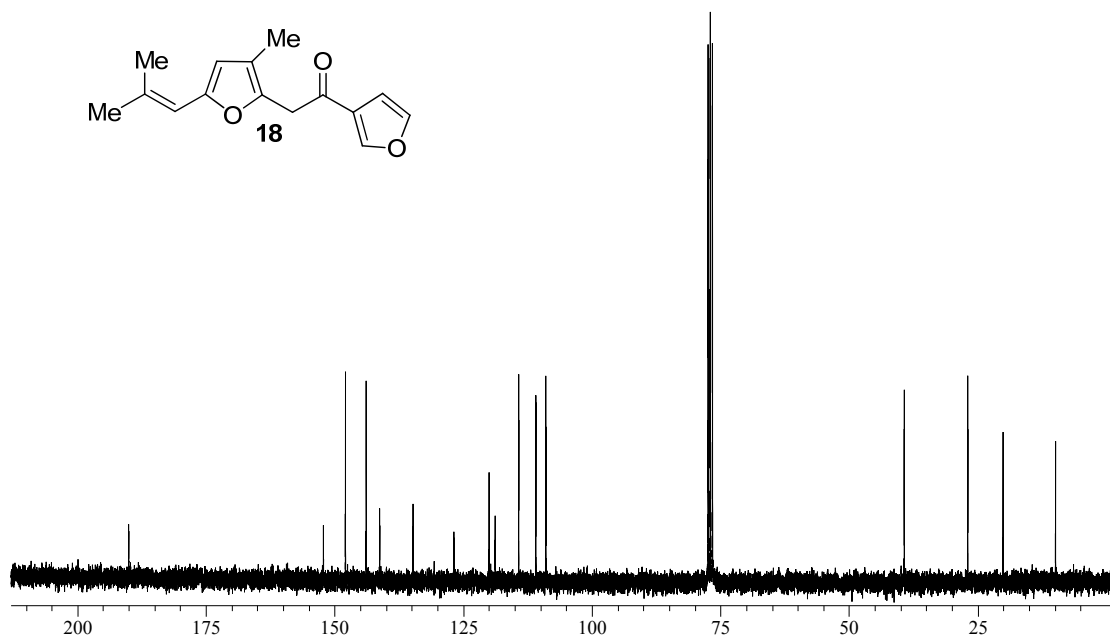
Φάσμα 55: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **41**



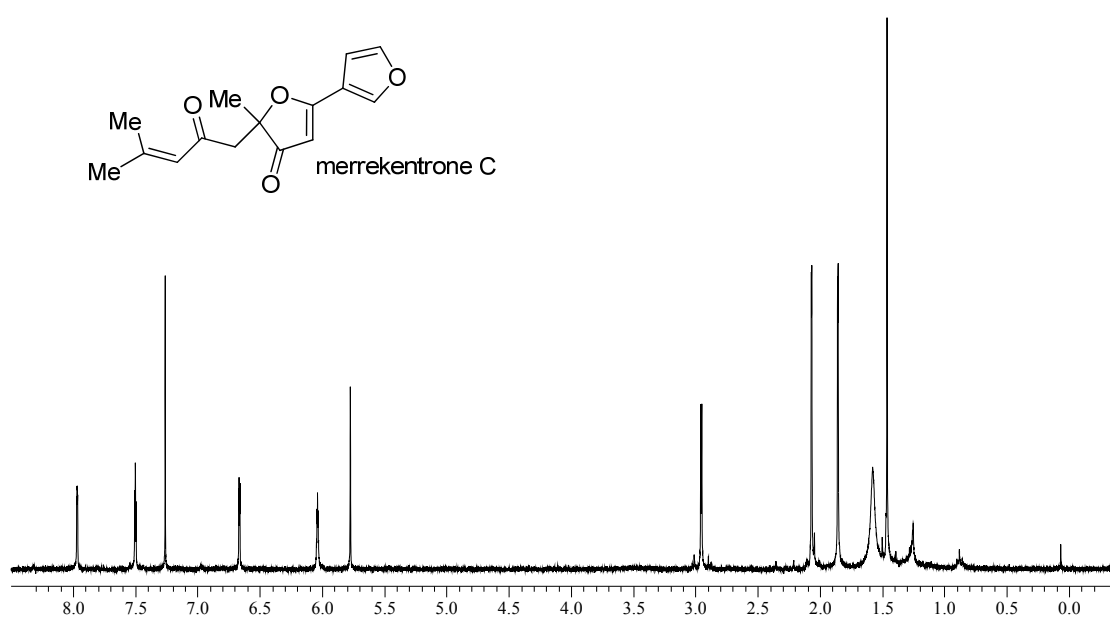
Φάσμα 56: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **18**



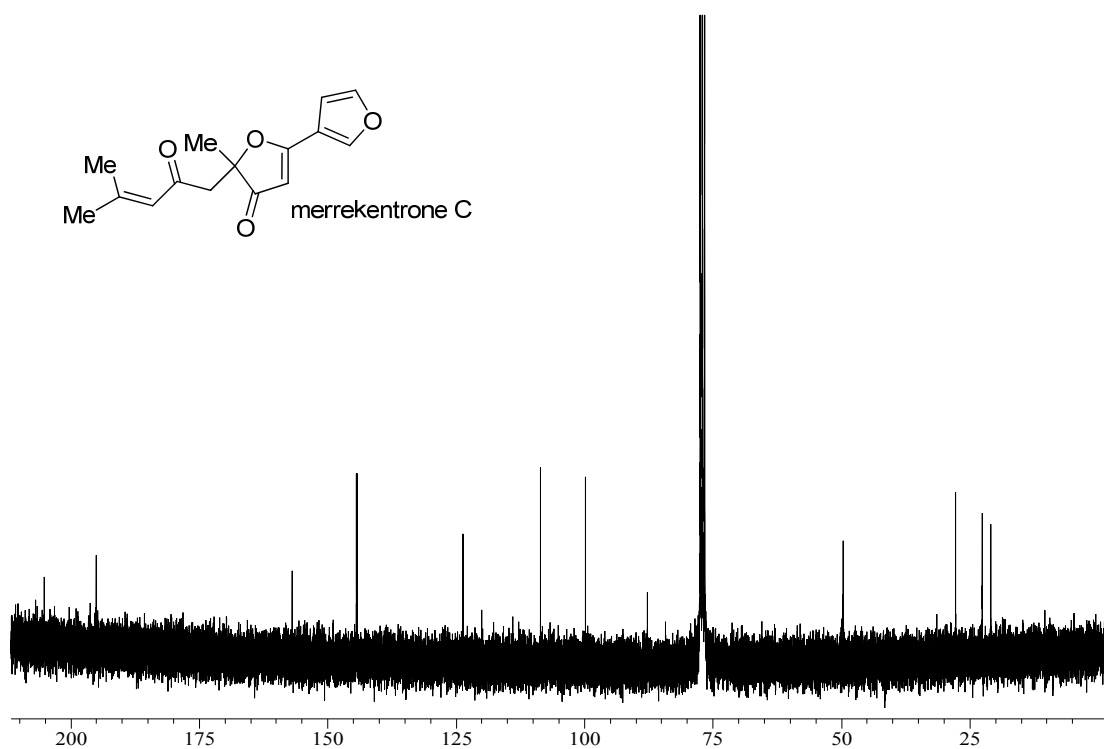
Φάσμα 57: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **18**



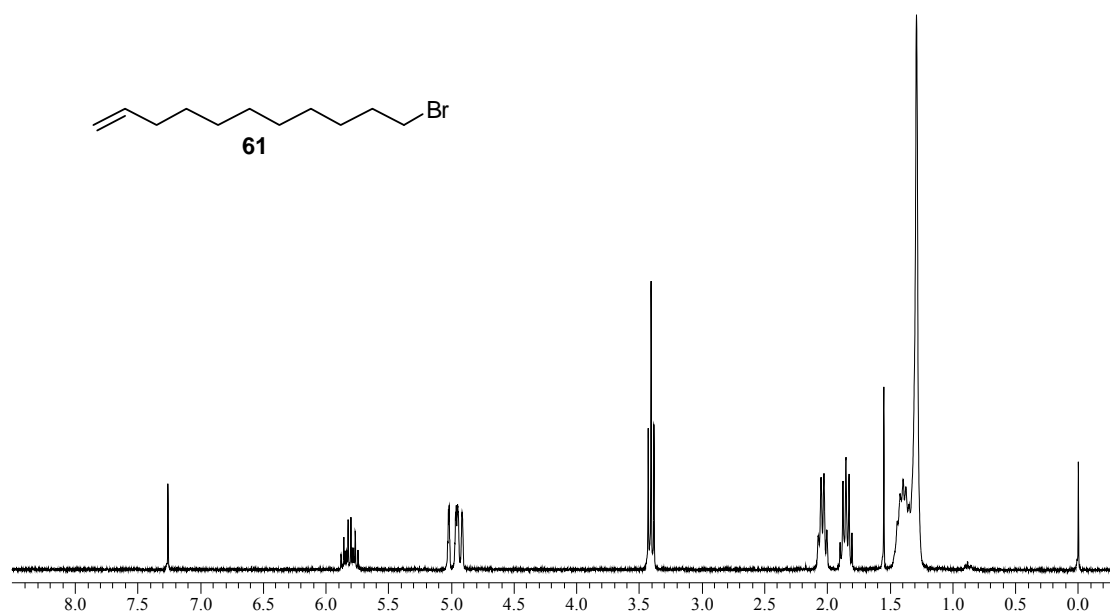
Φάσμα 58: Φάσμα ^1H NMR της Merrekentrone C



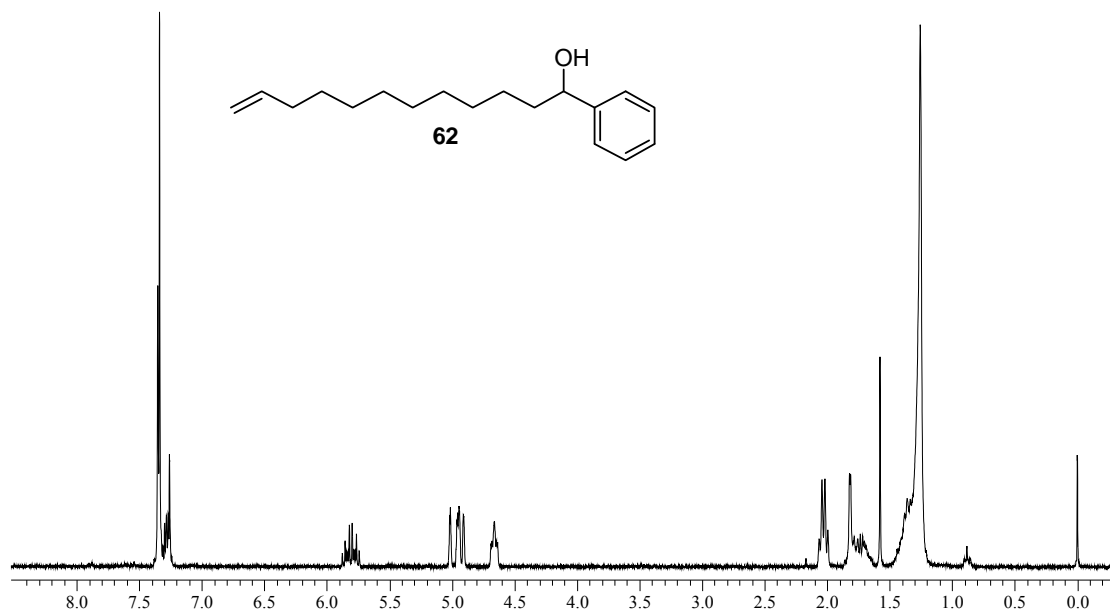
Φάσμα 59: Φάσμα ^{13}C NMR της Merrekentrone C



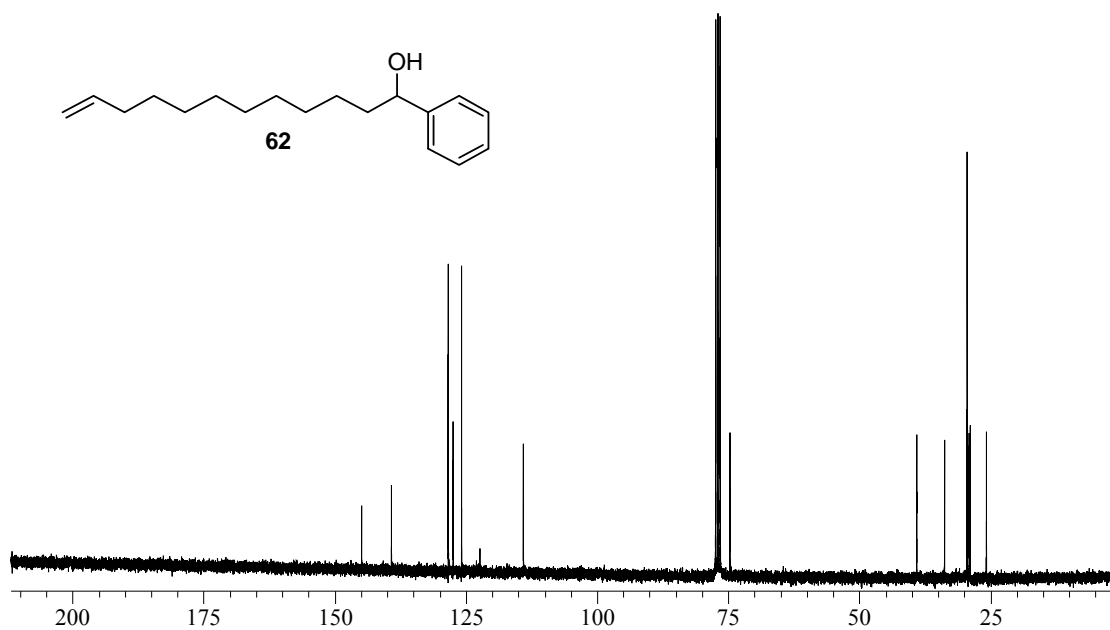
Φάσμα 60: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 61



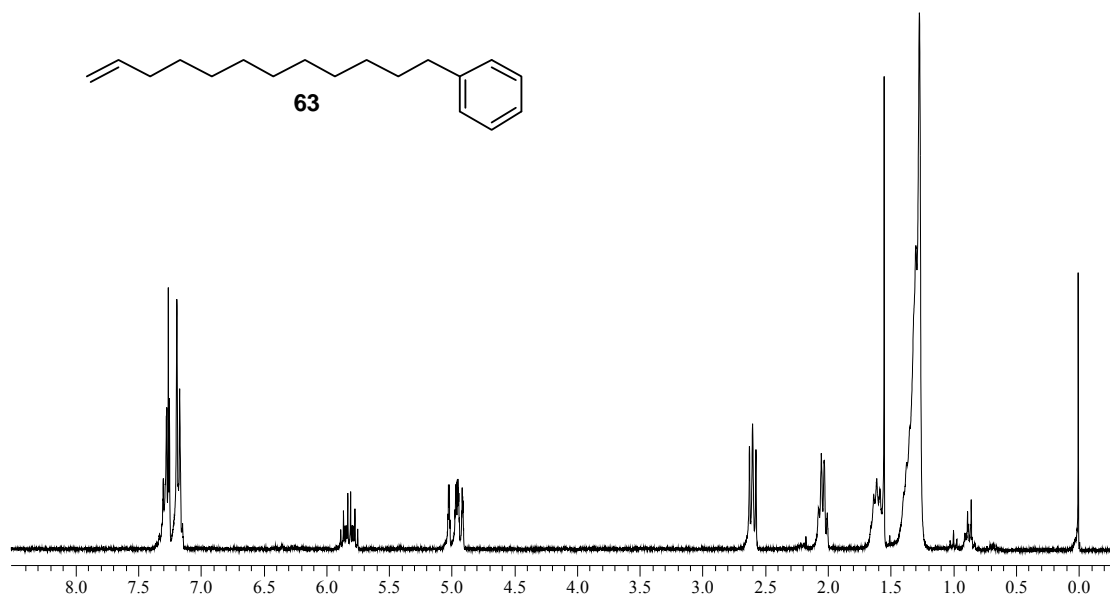
Φάσμα 61: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **62**



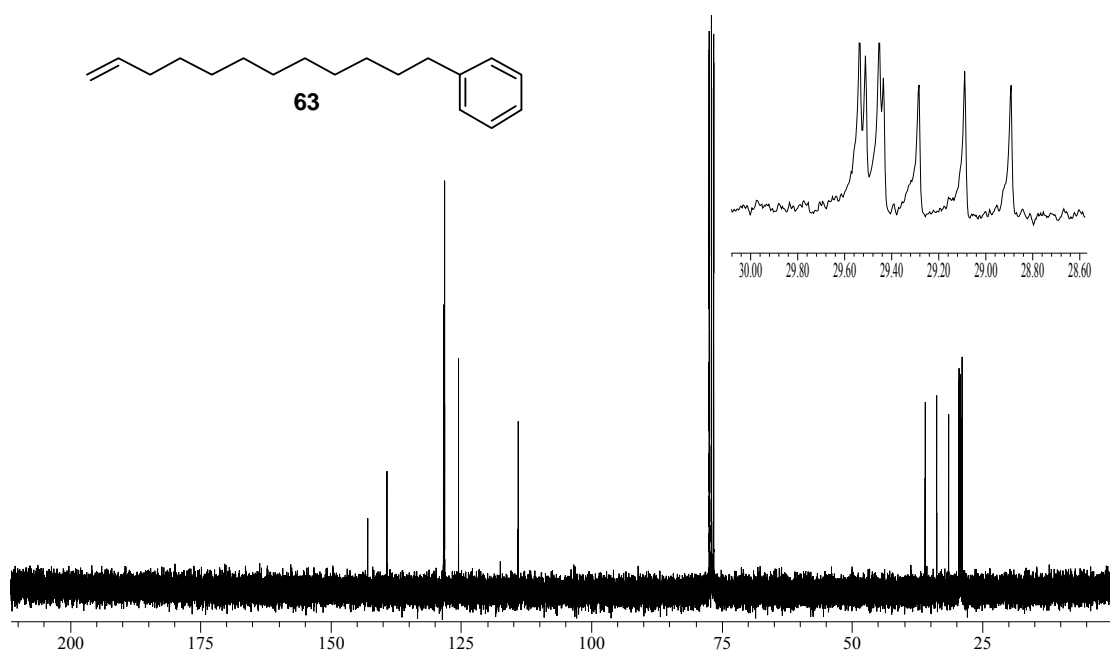
Φάσμα 62: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **62**



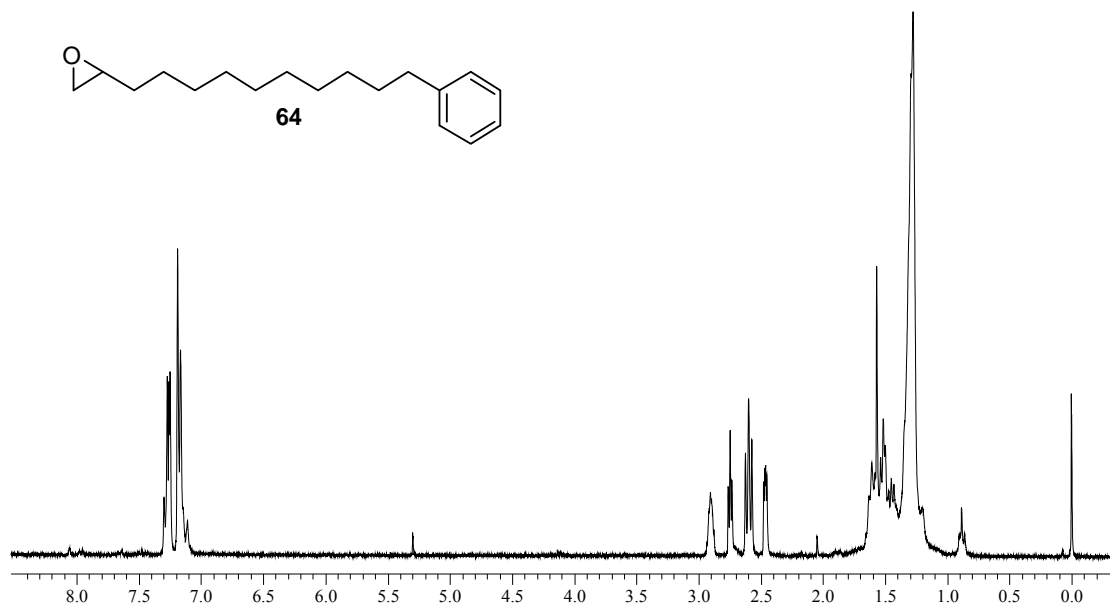
Φάσμα 63: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **63**



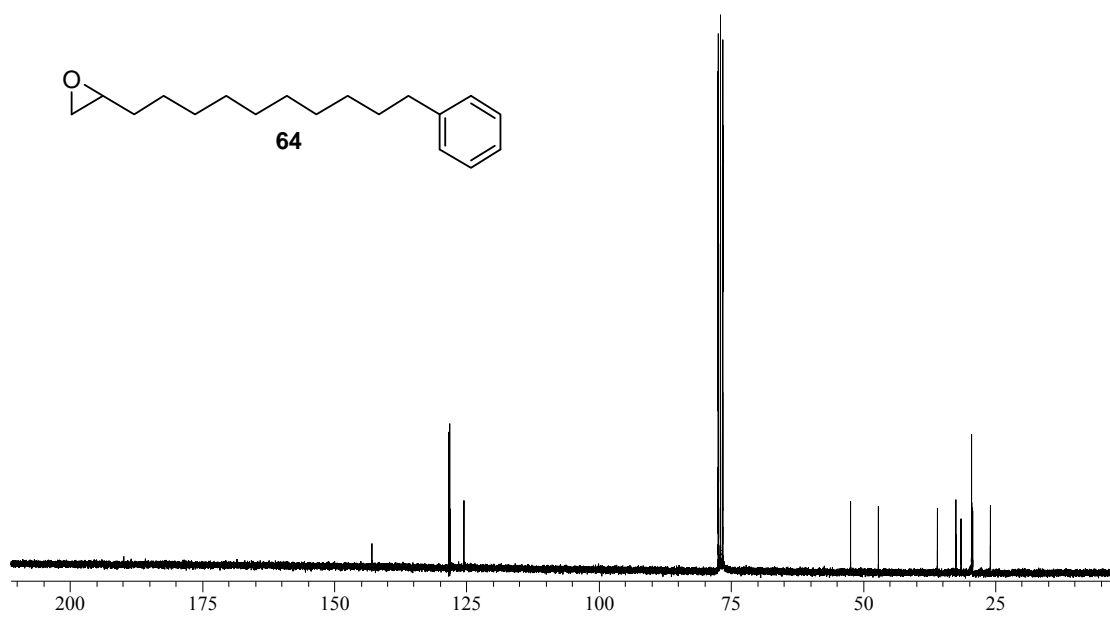
Φάσμα 64: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **63**



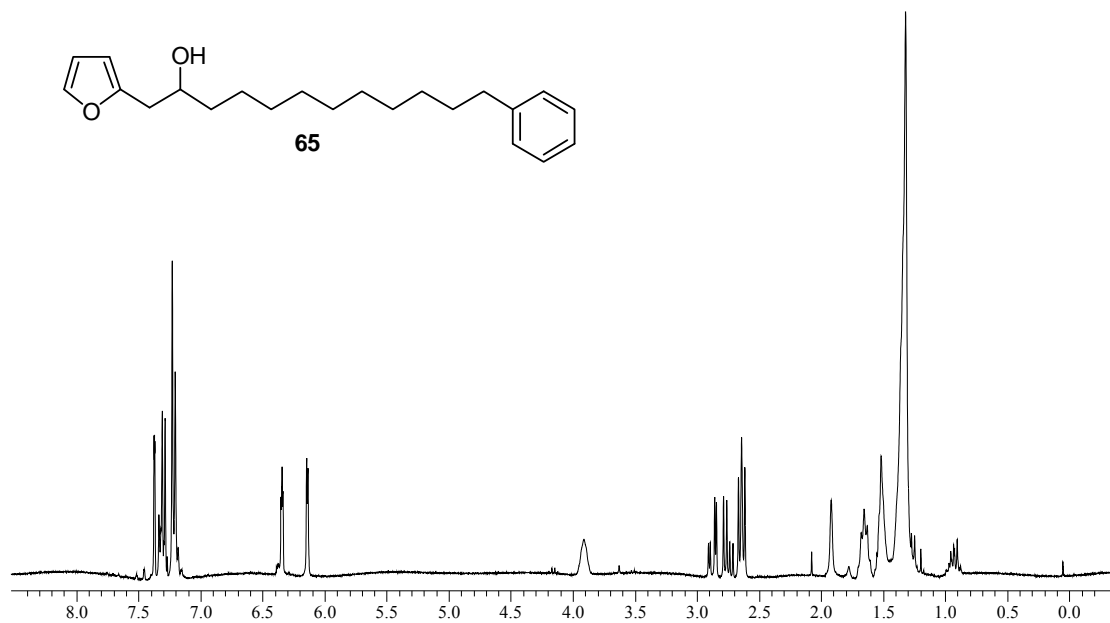
Φάσμα 65: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **64**



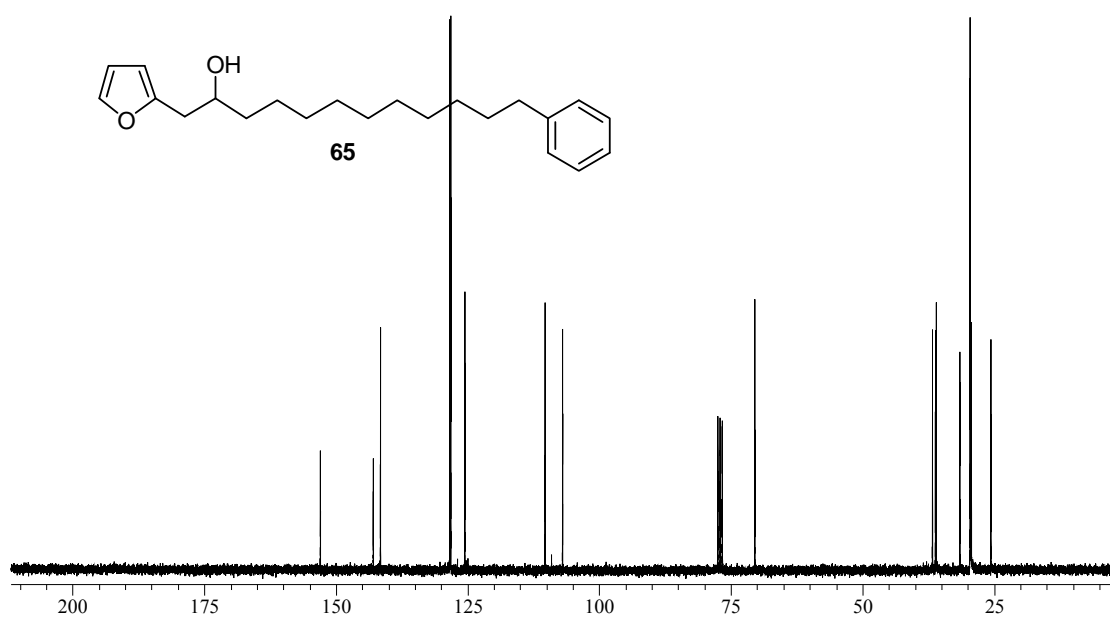
Φάσμα 66: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **64**



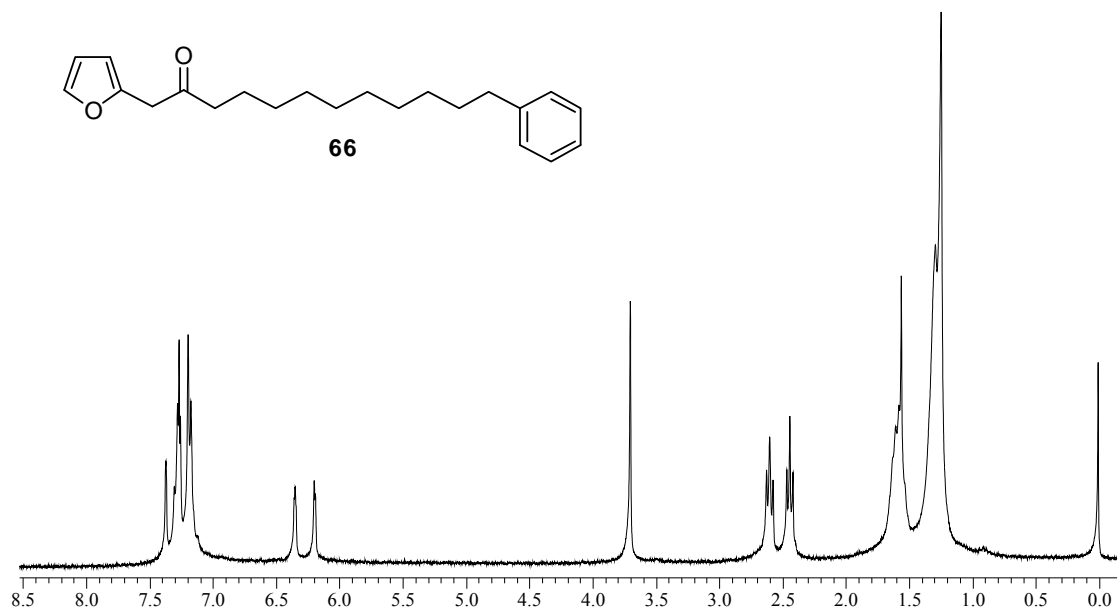
Φάσμα 67: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **65**



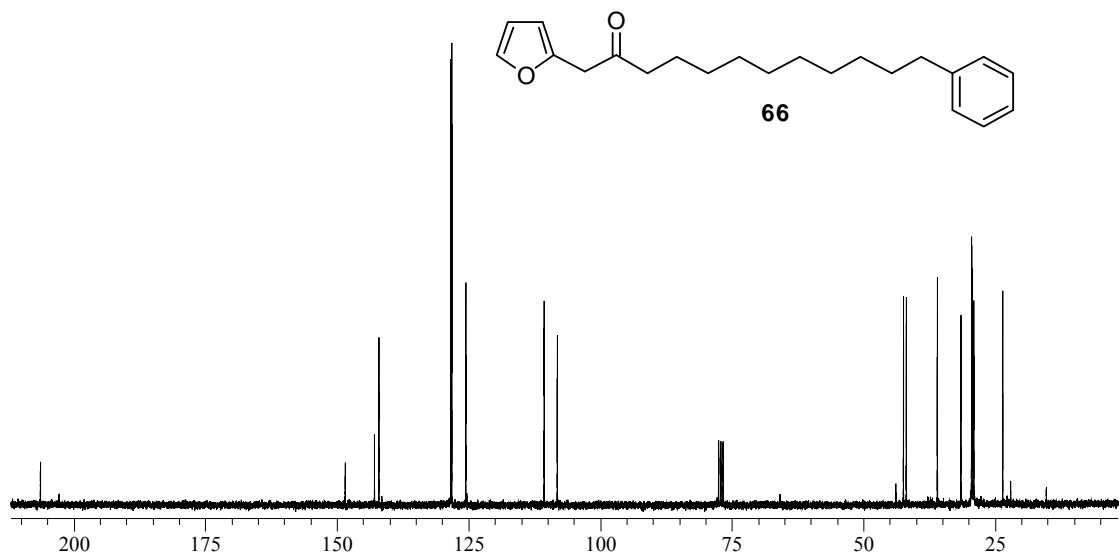
Φάσμα 68: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **65**



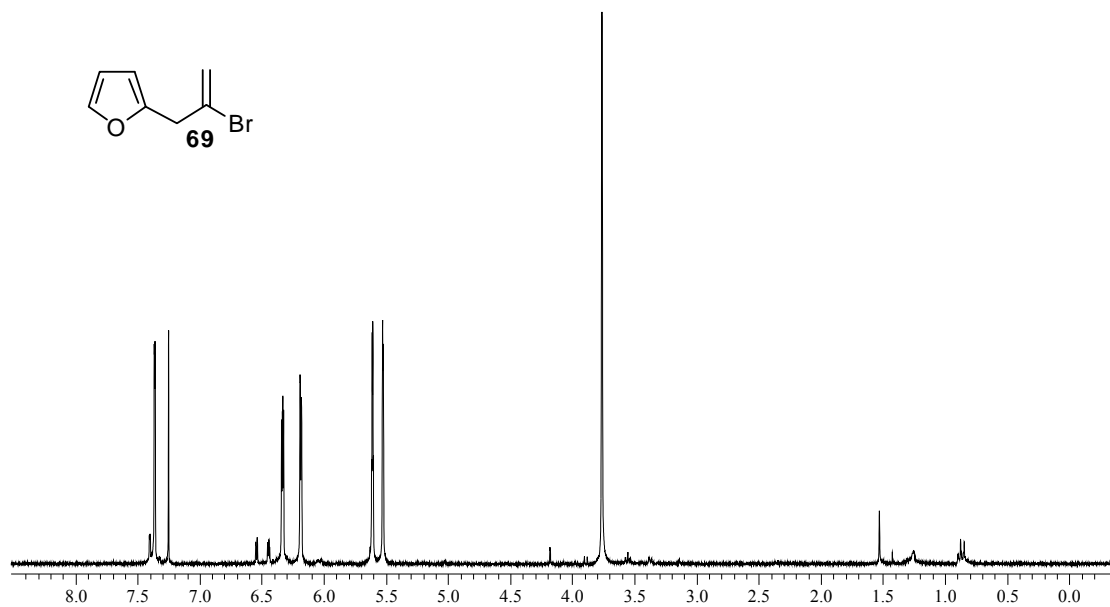
Φάσμα 69: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **66**



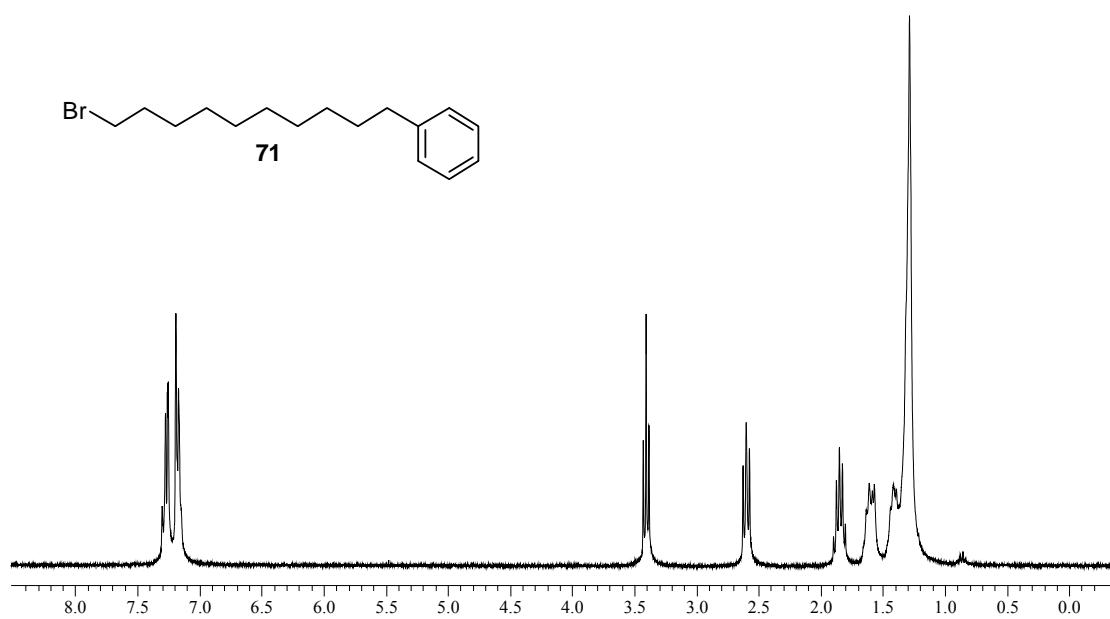
Φάσμα 70: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **66**



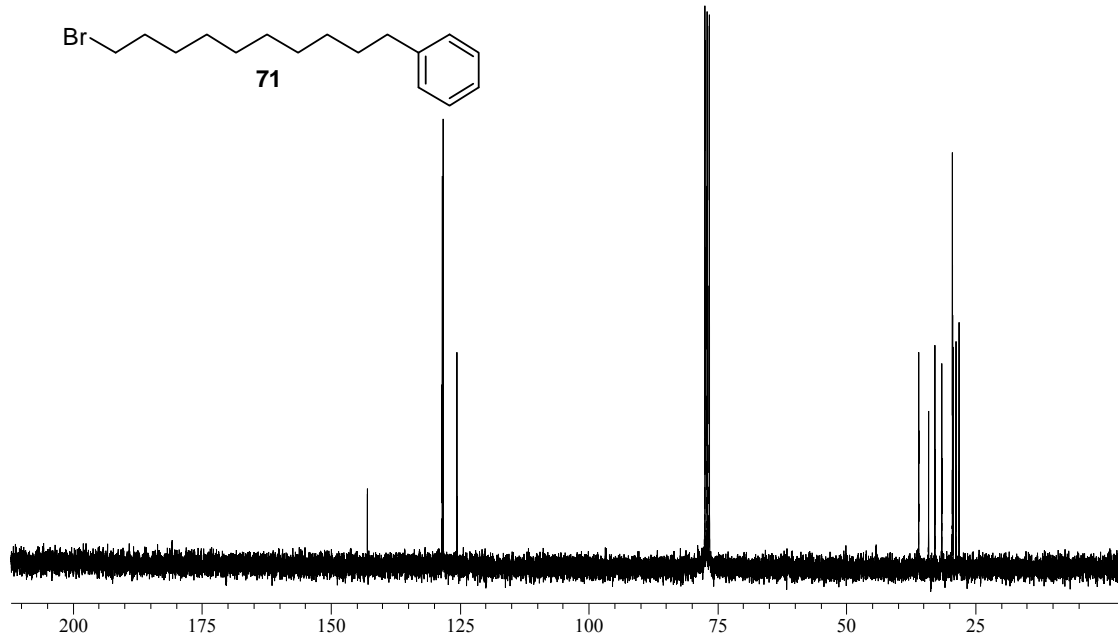
Φάσμα 71: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **69**



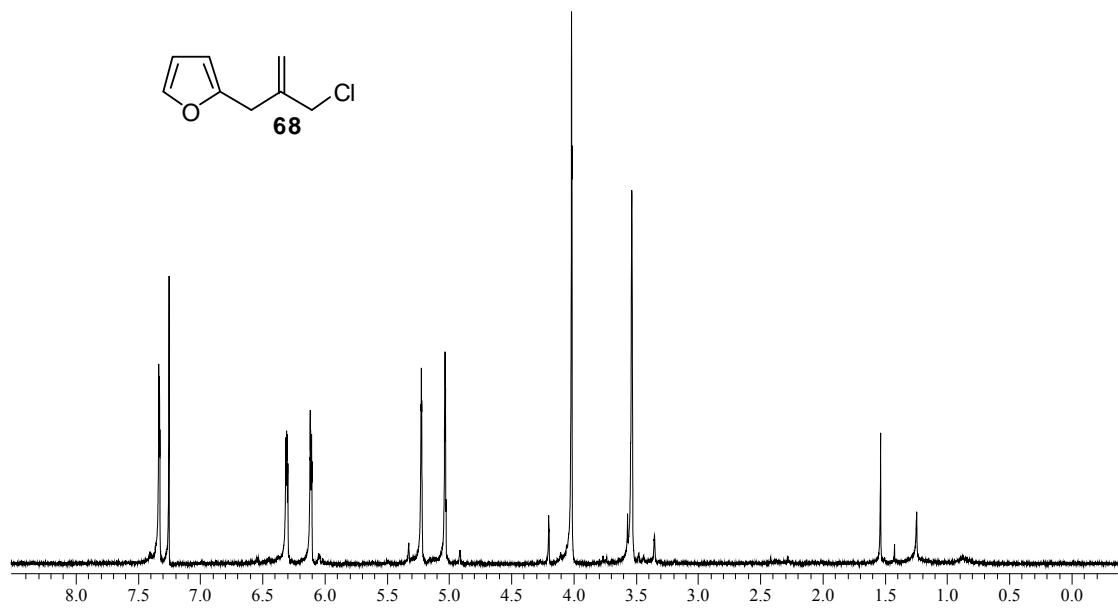
Φάσμα 72: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **71**



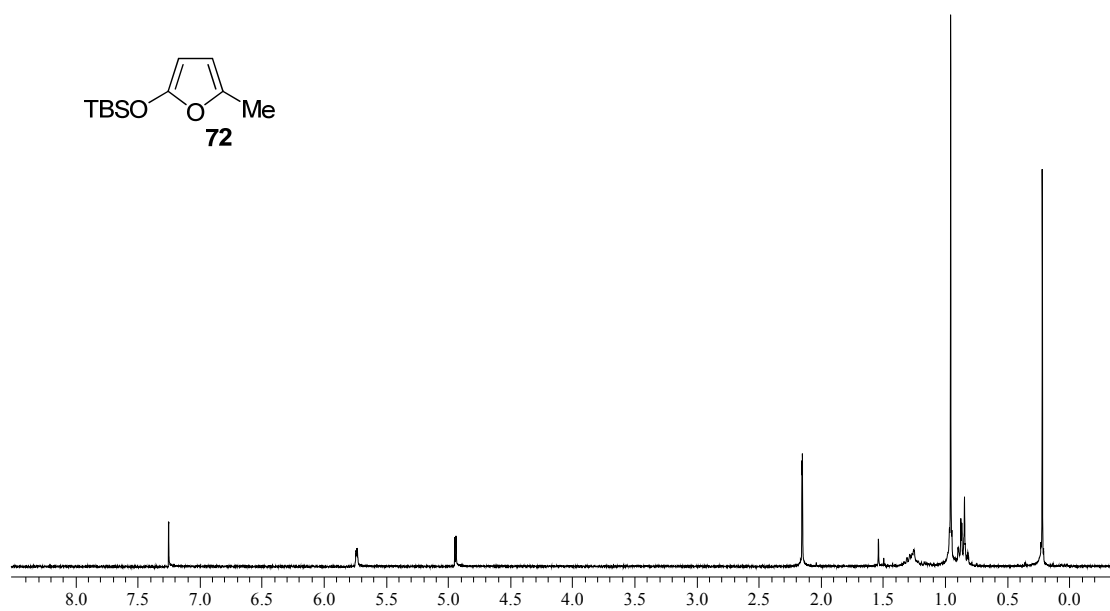
Φάσμα 73: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **71**



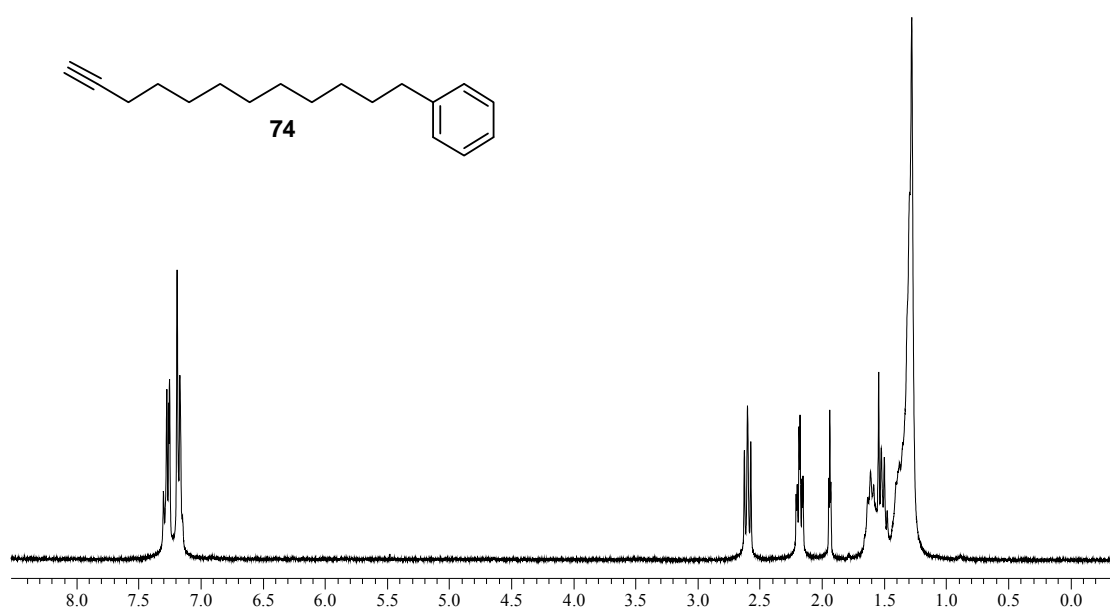
Φάσμα 74: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **68**



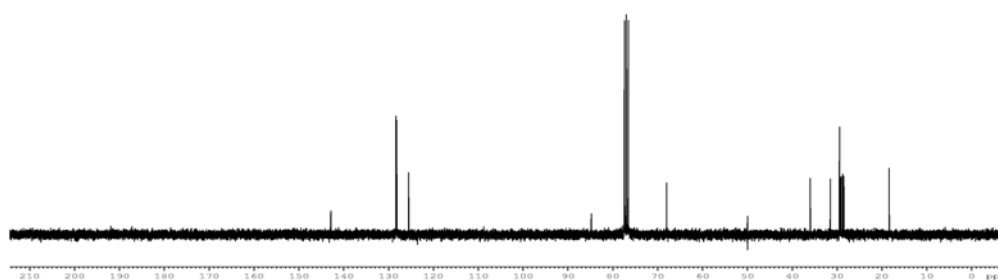
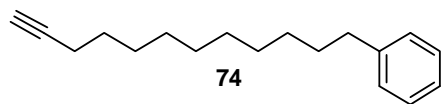
Φάσμα 75: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **72**



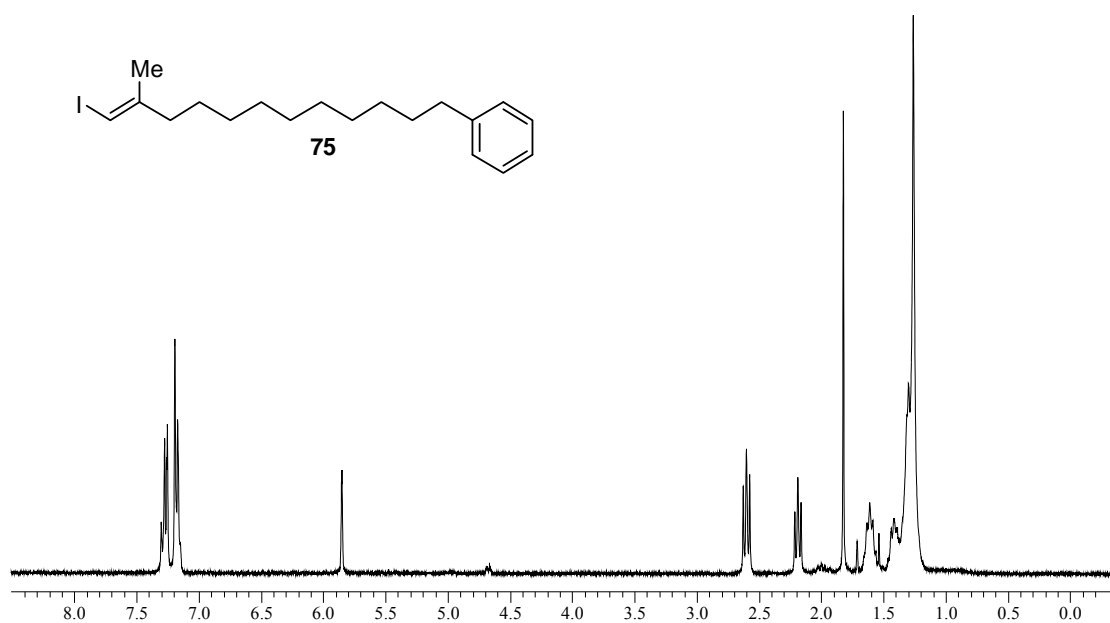
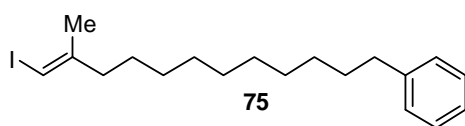
Φάσμα 76: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **74**



Φάσμα 77: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **74**



Φάσμα 78: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **75**



Φάσμα 79: Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **75**

