

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**«ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ»**

**Σύνθεση Δισπειροκεταλών και γ-Λακταμών μέσω
Φωτοξείδωσης Απλών Φουρανίων**

ΜΥΡΩΝΑΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΑΚΗΣ

Υπεύθυνος καθηγητής: Γεώργιος Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2014

Στην οικογένειά μου...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Μέρος της εργασίας αυτής συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης της ΕΕ και εθνικούς πόρους - Υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων / ΓΓΕΤ – ΕΥΔΕ-ΕΤΑΚ, μέσω του προγράμματος Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα (ΕΠΑΝ ΙΙ), ΕΣΠΑ 2007-2013, Δράση "ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 2011" Πρόγραμμα: THERA-CAN - Νο. 11ΣΥΝ_1_485.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της υλικοτεχνικής υποδομής και των απαραίτητων γνώσεων για την πραγματοποίηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη, τόσο για την ευκαιρία να δουλέψω στο εργαστήριο του όσο και για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Η υπομονή, η εμπιστοσύνη και η διαρκής ενθάρρυνση από πλευράς του ήταν ανεκτίμητης αξίας.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, τους Καθηγητές κ. Μανώλη Στρατάκη και κ. Μιχαήλ Ορφανόπουλο που δέχτηκαν να κρίνουν την παρούσα εργασία. Οι παρατηρήσεις τους και οι συμβουλές τους αποτέλεσαν σημαντική βοήθεια για μένα.

Οι παρούσα εργασία δεν θα μπορούσε να έλθει εις πέρας χωρίς την βοήθεια τριών εξαιρετικών ερευνητών που είχα δίπλα μου τα τελευταία χρόνια. Θα ήθελα να ευχαριστήσω λοιπόν, καθένα ξεχωριστά, τους Δρ. Μαρία Τοφή, Δρ. Tamsyn Montagnon και Δρ. Δημήτρη Καλαϊτζάκη για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την βοήθεια τους. Είμαι ευτυχής που είχα την ευκαιρία να δουλέψω μαζί τους και να μάθω από την εμπειρία τους.

Ξεχωριστό μέρος της καθημερινότητας μου τα τελευταία δύο χρόνια αποτέλεσαν τα παιδιά που δουλεύουν στο εργαστήριο, αφού ήταν ουσιαστικά η δεύτερη οικογένεια μου. Ευχαριστώ από καρδιάς τους Δημήτρη Νούτσια, Αντωνία Κουριδάκη, Ιωάννα Αλεξοπούλου, Έρη Αντωνάτου, Γιώργο Ιωάννου και Μανώλη Σοφιαδή με τους οποίους μοιραστήκαμε χαρές, άγχος, αλλά πάνω απ' όλα υπέροχες στιγμές εντός και εκτός εργαστηρίου. Ευχαριστώ επίσης τους φίλους μου Γεωργία

Μενούνου, Δημήτρη Καλοφωλιά, Γιάννη Τίτιλα, Αναστασία Λουκά, Μάριο Κυδωνάκη, Χάρη Γρυπάρη και Άρη Μίχογλου για την αγάπη και τη βοήθεια τους, καθώς και όλο τον Τομέα Οργανικής Χημείας για το άψογο κλίμα και συνεργασία.

Ξεχωριστά θα ήθελα να αναφερθώ και να ευχαριστήσω τις Ελένη Βασιλικογιαννάκη και Βασιλική Κοτζαμπασάκη για την πολύ καλή συνεργασία μας στην κοινή μας δουλειά, την Άννα Μπαριωτάκη για την υπομονή και την βοήθεια της στην HPLC και τον κ. Απόστολο Σπύρο για την βοήθεια του με τα δισδιάστατα φάσματα NMR.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ ανήκει στους γονείς μου Χαράλαμπο και Άννα, καθώς και στα αδέρφια μου Κωστή και Μαρία για την οικονομική στήριξη και κυρίως για την αγάπη, την κατανόηση και την συνεχή ενθάρρυνση όλα αυτά τα χρόνια.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Μύρωνας Τριανταφυλλάκης

Τόπος Γέννησης: Ηράκλειο Κρήτης

Ημερομηνία Γέννησης: 11/8/1990

Τηλέφωνο: 6938863331

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: triantm@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

2008: Αποφοίτηση από το 11^ο Γενικό Λύκειο Ηρακλείου

2008-2012: Προπτυχιακές σπουδές στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Αποφοίτηση με βαθμό «Άριστα, 8.62».

2011-2012: Διπλωματική Εργασία στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη με θέμα: «Μελέτες σύνθεσης του ABCD σκελετού των φυσικών προϊόντων Azaspiracids».

2012-σήμερα: Μεταπτυχιακές σπουδές στα πλαίσια του προγράμματος «Απομόνωση και σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με βιολογική δραστικότητα» στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Πολύ καλό επίπεδο, Πτυχία: “Upper Intermediate Communication (CEF B2), Edexcel International, University of Westminster”, “ Certificate of Competency in English, The University of Michigan”

Γερμανικά: Καλό επίπεδο, πτυχίο: “Goethe-Zertifikat B1, Goethe-Institut”.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2008: Υποτροφία Ι.Κ.Υ. για τον καλύτερο βαθμό εισαγωγής στο Τμήμα Χημείας.

2008-2011: Υποτροφίες Ι.Κ.Υ. για την καλύτερη επίδοση κατά το 1^ο, 2^ο και 3^ο ακαδημαϊκό έτος φοίτησης.

2013: Υποτροφία κληροδοτήματος Μανασάκη

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2012: Βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια «Εργαστήρια Οργανικής Χημείας Ι»

2013: Βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια «Εργαστήρια Οργανικής Χημείας ΙΙ»

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3150; “Singlet Oxygen-Mediated Synthesis of Bis-Spiroketal Found in Azaspiracids”

Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; **Triantafyllakis, M.;** Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. feature article *Chem Commun.* **2014**, Accepted; “Furans and Singlet Oxygen – Why there is more to come from this powerful partnership”

Kalaitzakis, D.; **Triantafyllakis, M.;** Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, Accepted; “One-Pot Transformation of Simple Furans into 4-Hydroxy-2-Cyclopentenones in Water”

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Triantafyllakis, M.; Vassilikogiannakis, G. 5th EuCheMS Chemistry Congress, Istanbul, Turkey, September **2014**. “Diversity Orientated Synthesis based on one pot Furan Photooxidations”

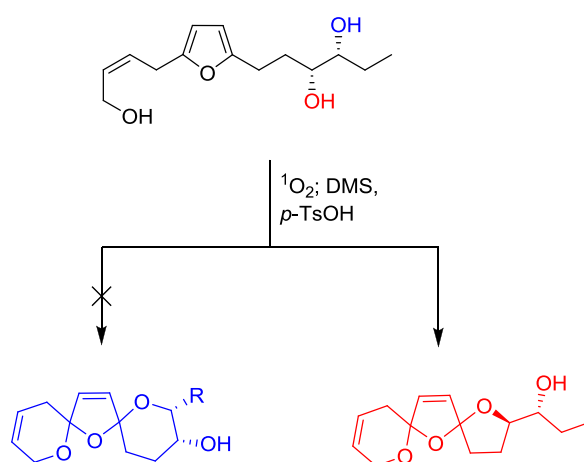
Kotzabasaki, V.; **Trantafyllakis, M.;** Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. 5th EuCheMS Chemistry Congress, Istanbul, Turkey, September **2014**. “Design, Synthesis and Evaluation of Novel Smac-AVPI Mimics”

Montagnon, T.; **Triantafyllakis, M.;** Tofi, M.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. 5th EuCheMS Chemistry Congress, Istanbul, Turkey, September **2014**. “Singlet Oxygen Mediated Synthesis of the ABCD-Ring Skeleton of the Azaspiracids”

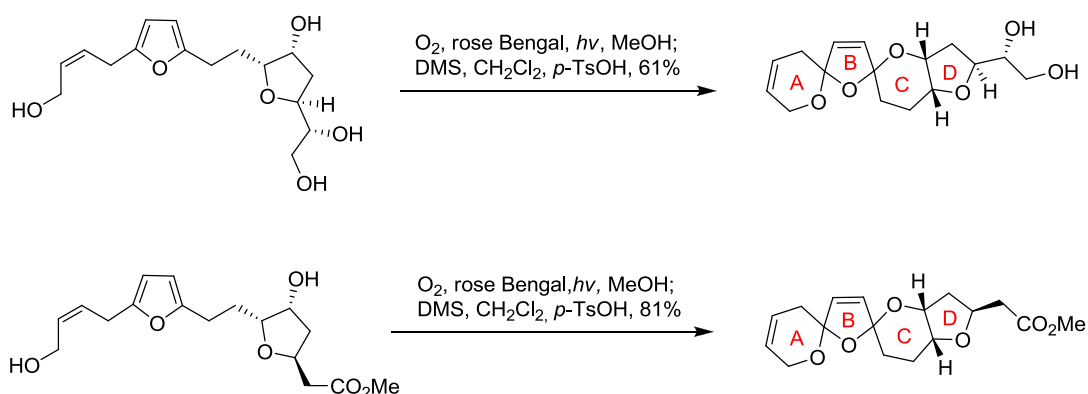
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία που ακολουθεί περιγράφεται αναλυτικά η πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση δισπυροκεταλών και γ -λακταμών από φωτοοξείδωση απλών φουρανίων.

Στο Κεφάλαιο 1 παρουσιάζεται η σύνθεση του ABCD-σκελετού των φυσικών προϊόντων Azaspiracids, ξεκινώντας από ένα απλό φουράνιο. Αρχικά μελετήθηκε το αποτέλεσμα της φωτοοξείδωσης ενός πιο απλού συστήματος στο οποίο υπήρχε ανταγωνισμός 2 υδροξυλομάδων στο στάδιο της κεταλοποίησης. Διαπιστώθηκε ότι το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης κεταλοποίησης είναι το [6,5,5]-δισπυροκεταλικό σύστημα και όχι το επιθυμητό [6,5,6].

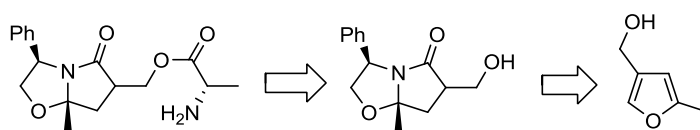


Συνεπώς, το γ -υδροξύλιο προστατεύθηκε δημιουργώντας ταυτόχρονα τον D δακτύλιο. Το τελικό δισπυροκεταλικό σύστημα συντέθηκε σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο από δύο κατάλληλα υποκατεστημένα, φουράνια.



Στο Κεφάλαιο 2 περιγράφεται η μεθοδολογία σύνθεσης μιας νέας κατηγορίας ενώσεων-μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac. Η παραπάνω πρωτεΐνη έχει την δυνατότητα να επάγει την απόπτωση των κυττάρων μέσα στον οργανισμό. Κύριο δομικό και λειτουργικό στοιχείο της είναι το προαναφερθέν τετραπεπτίδιο στο οποίο ουσιαστικά οφείλεται η βιολογική δραστηριότητα της.

Σαν μιμητής του τετραπεπτιδίου αυτού θα μπορούσε να λειτουργήσει μια δικυκλική λακτάμη τύπου Meyer. Αυτή συντέθηκε στη βάση μιας σύντομης και αποτελεσματικής πορείας της οποίας το στάδιο-κλειδί περιλαμβάνει την φωτοοξείδωση ενός απλού φουρανικού υποστρώματος.



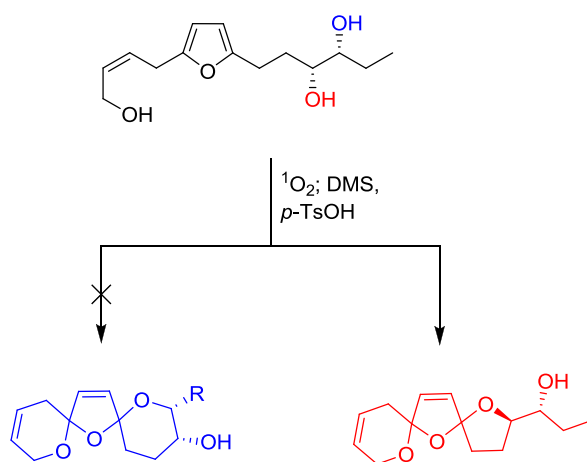
Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε προσφέρεται για το σχηματισμό μιας μικρής βιβλιοθήκης ενώσεων για βιολογική αποτίμηση.

Λέξεις κλειδιά: Δισπιροκεταλικές ενώσεις – φωτοοξείδωση φουρανίων – azaspiracids – βιώσιμη χημεία – διεγερμένο μοριακό οξυγόνο – πολυοξυγονομένα φυσικά προϊόντα – γ-λακτάμες – απόπτωση – Smac/DIABLO – AVPI – κυτταρικός θάνατος.

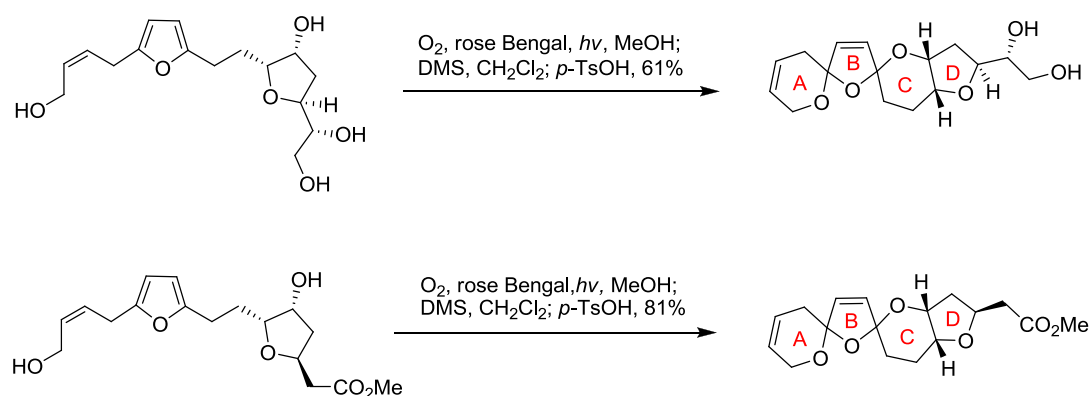
ABSTRACT

In the following work, there is extensive discussion regarding the procedures followed for the synthesis of bis-spiroketal and γ -lactams from readily accessible furan substrates.

In Chapter 1 the synthesis of the ABCD-ring skeleton of the Azaspiracids is described starting from a simple furan. In the preliminary experiments, the outcome of the reaction sequence for a simple system (bearing two hydroxyl groups that might compete at the ketalization stage) was studied. It was found that the reaction proceeded smoothly, affording the [6,5,5]-spiroketal as a sole product.

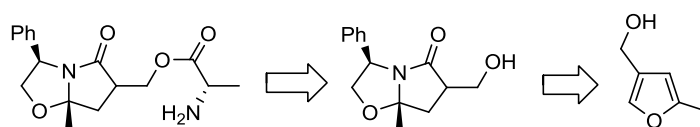


In order to get the desired reaction, therefore, the γ -hydroxyl group was efficiently protected, constructing the desired D-ring at the same time. The final bis-spiroketal system was synthesized in one synthetic operation from either one of two possible, suitably functionalized, furan substrates.



In Chapter 2 the methodology that was utilized for the synthesis of a novel mimic of the AVPI tetrapeptide, found in Smac/DIABLO protein is explained. This protein has the ability to regulate apoptosis in cells, with the AVPI having a major role in the whole process. It was proposed that a synthetic drug, fulfilling structural requirements, might mimic the endogenous tetrapeptide.

A Meyers bicyclic lactam could potentially act as an AVPI mimic. It was synthesized based on a short and effective strategy, in which the key step is the photooxidation of a furan substrate.



The synthetic method that was employed is quite versatile, offering the possibility of developing a small library of compounds. These compounds will be sent for biological evaluation.

Keywords: Bis-spiroketals – furan photooxidation – azaspiracids – sustainable chemistry – singlet oxygen – polyoxygenated natural products, γ -lactams – apoptosis – Smac/DIABLO – AVPI – cell death.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ac = Acetyl

Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl

Bn = Benzyl

n-BuLi = *n*-Butyllithium

CbzCl = Benzyl Chloroformate

DCC = Dicyclohexylcarbodiimide

Dibal-H = Diisobutylaluminum Hydride

4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridine

DMF = Dimethylformamide

DMP = Dess-Martin Periodinane

DMS = Dimethyl sulfide

Fmoc = Fluorenylmethyloxycarbonyl

HOBt = Hydroxybenzotriazole

IDCP = Iodonium dicollidine perchlorate

LDA = Lithium diisopropylamine

m-CPBA = 3-Chloroperbenzoic acid

MSA = Methanesulfonamide

NBS = N-Bromosuccinimide

N,N-DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamine

PPTS = Pyridinium *p*-toluenesulfonate

Piv = Pivalate

p-TsOH = *p*-Toluenesulfonic acid

RB = rose Bengal

TBAF = Tetrabutylammonium fluoride

TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl

TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl

THF = Tetrahydrofuran

TMS = Trimethylsilyl

TES = Triethylsilyl

TIPS = Triisopropylsilyl

Teoc = Trimethylsilylethoxycarbonyl

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	iii
<u>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</u>	v
<u>Περίληψη</u>	vii
<u>Abstract</u>	ix
<u>Συντομογραφίες</u>	xi
<u>Περιεχόμενα</u>	xiii

Κεφάλαιο 1: Σύνθεση του ABCD δισπιροκεταλικού σκελετού των φυσικών προϊόντων azaspiracids

1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Προηγούμενες συνθέσεις των φυσικών προϊόντων azaspiracid	2
1.2.1 Επαναπροσδιορισμός στερεοδομής και πρώτη ολική σύνθεση του azaspiracid-1, Νικολάου 2004	2
1.2.2 Ολική σύνθεση του (+)-azaspiracid-1, Evans 2007	4
1.2.3 Σύνθεση της ABCD υπομονάδας του azaspiracid-1, Mootoo 2007	6
1.2.4 Σύνθεση του C1-C21 τμήματος των azaspiracid-1 και -3, Forsyth 2013	7
1.3 Σύνθεση δισπιροκεταλών από φουράνια	8
1.4 Μία νέα ρετροσυνθετική ανάλυση του ABCD σκελετού των azaspiracids	12
1.5 Μοντελιστική μελέτη της αντίδρασης φωτοξείδωσης	14
1.6 Σύνθεση του ABCD σκελετού με σχηματισμό του D δακτυλίου από διάνοιξη εποξειδίου	15
1.7 Σύνθεση του ABCD σκελετού με σχηματισμό του D δακτυλίου από αντίδραση <i>Οxa-Michael</i>	20

Κεφάλαιο 2: Σύνθεση δικυκλικών γ-λακταμών μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI με στόχο τον αποπτωτικό θάνατο καρκινικών κυττάρων

2.1 Εισαγωγή	23
2.2 Ρύθμιση της απόπτωσης μέσα στο κύτταρο από μόρια πρωτεϊνικής φύσης	23
2.3 Σύνθεση της ένωσης SM-406 μιμητή του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac	24
2.4 Μια νέα κατηγορία ενώσεων-μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac	27

Κεφάλαιο 3: Πειραματικό Μέρος

3.1 Γενικές τεχνικές	31
----------------------	----

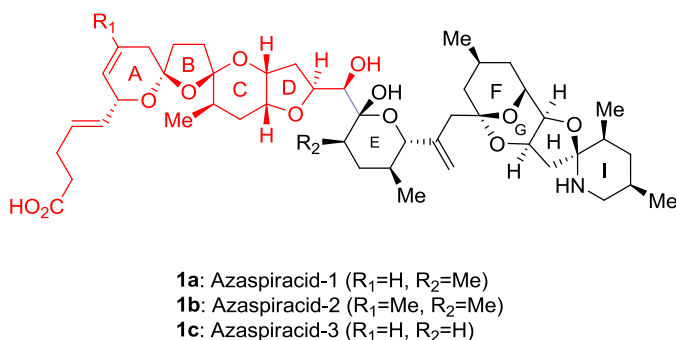
3.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 1	31
3.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 2	45
3.4 Παράρτημα φασμάτων ^1H , ^{13}C , NOE και NOESY	50
<u>Βιβλιογραφία</u>	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ABCD ΔΙΣΠΕΙΡΟΚΕΤΑΛΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ AZASPIRACIDS

1.1 Εισαγωγή

Τα azaspiracids είναι μια κατηγορία πολυοξυγονομένων φυσικών προϊόντων, τα οποία ξεχωρίζουν τόσο για την πολύπλοκη τριδιάστατη δομή τους όσο και για την πολλά υποσχόμενη βιολογική τους δραστηριότητα.

Το (-)-azaspiracid-1 (**1a**, Σχήμα 1.1) ήταν το πρώτο μέλος της οικογένειας που απομονώθηκε από το μπλε οστρακοειδές *Mytilus edulis* από το Yashimoto και τους συνεργάτες του το 1998.¹ Δύο πολύ συγγενικά δομικά ανάλογα του **1a**, τα azaspiracid-2 (**1b**, Σχήμα 1.1) και azaspiracid-3 (**1c**, Σχήμα 1.1) απομονώθηκαν από την ίδια ερευνητική ομάδα ένα χρόνο αργότερα.² Τα φυσικά προϊόντα αυτά, έχουν να επιδείξουν μια σειρά από πολύ ενδιαφέρουσες βιολογικές δραστηριότητες,³ με πιο πρόσφατη την αναστολή του ιοντικού διαύλου hERG.⁴



Σχήμα 1.1: Δομές των φυσικών προϊόντων azaspiracids 1-3

Μια πρώτη ολική σύνθεση της δομής που αρχικά είχε προταθεί για το azaspiracid-1 (**2**, Σχήμα 1.2) έγινε από την ερευνητική ομάδα του Νικολάου το 2003 με το αποτέλεσμα να αποδεικνύει το ότι η προτεινόμενη δομή ήταν λανθασμένη.⁵ Μετά από εκτενείς μελέτες, την σύνθεση διαφόρων διαστερομερών της ένωσης και τέλος την ολική σύνθεση του azaspiracid-1, η ίδια ερευνητική ομάδα αναθεώρησε την αρχικά προτεινόμενη δομή (**2**, Σχήμα 1.2) σε αυτή που φαίνεται στο Σχήμα 1.1⁶. Ακολούθησαν επίσης ολικές συνθέσεις για τις αναθεωρημένες δομές των azaspiracids-2 και 3 το 2006, καθώς και μια ολική σύνθεση δεύτερης γενιάς και των τριών azaspiracids (**1a-c**).⁷ Η ολική σύνθεση του *ent*-azaspiracid-1 [(+)-azaspiracid-1] δημοσιεύτηκε από την ερευνητική ομάδα του Evans το 2007.⁸

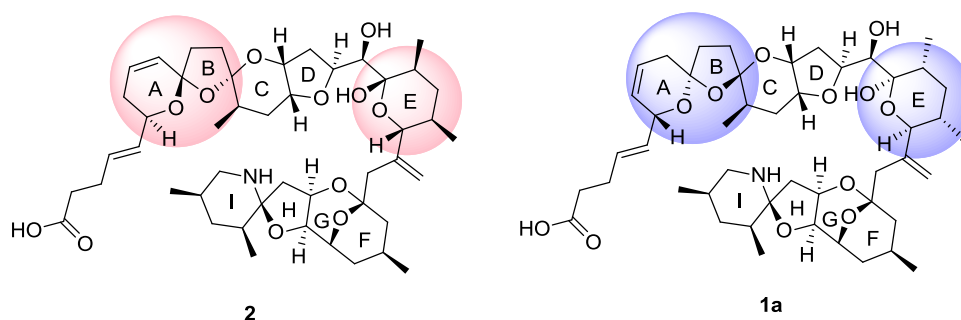
Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τα συγκεκριμένα φυσικά προϊόντα οδήγησε στην δημοσίευση πολλών διαφορετικών προσεγγίσεων για την σύνθεση του δομικά πολύπλοκου ABCD δισπειροκεταλικού συστήματος τους.⁹

1.2 Προηγούμενες συνθέσεις των φυσικών προϊόντων azaspiracids

Τα φυσικά προϊόντα azaspiracids, από την από την απομόνωση τους το 1998 έως και σήμερα έχουν προσελκύσει επανειλημμένα το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, και όχι άδικα. Η υποσχόμενη βιολογική του δραστηριότητα καθώς και η περιορισμένη διαθεσιμότητα του από φυσικές πηγές οδήγησε πολλές συνθετικές ομάδες ανά τον κόσμο να ασχοληθούν είτε με την ολική σύνθεση είτε με την σύνθεση τμημάτων και παραγώγων των φυσικών αυτών προϊόντων. Επιπλέον, τα μοναδικά δομικά του χαρακτηριστικά αποτελούν μια πρόκληση, στην οποία είναι δύσκολο να αντισταθεί κάθε συνθετικός χημικός. Παρακάτω, αναφέρονται περιληπτικά ορισμένες από τις πιο γνωστές συνθέσεις των ίδιων των azaspiracids ή τμημάτων τους, δίνοντας έμφαση στις συνθετικές προσεγγίσεις του ABCD τετρακυκλικού συστήματος.

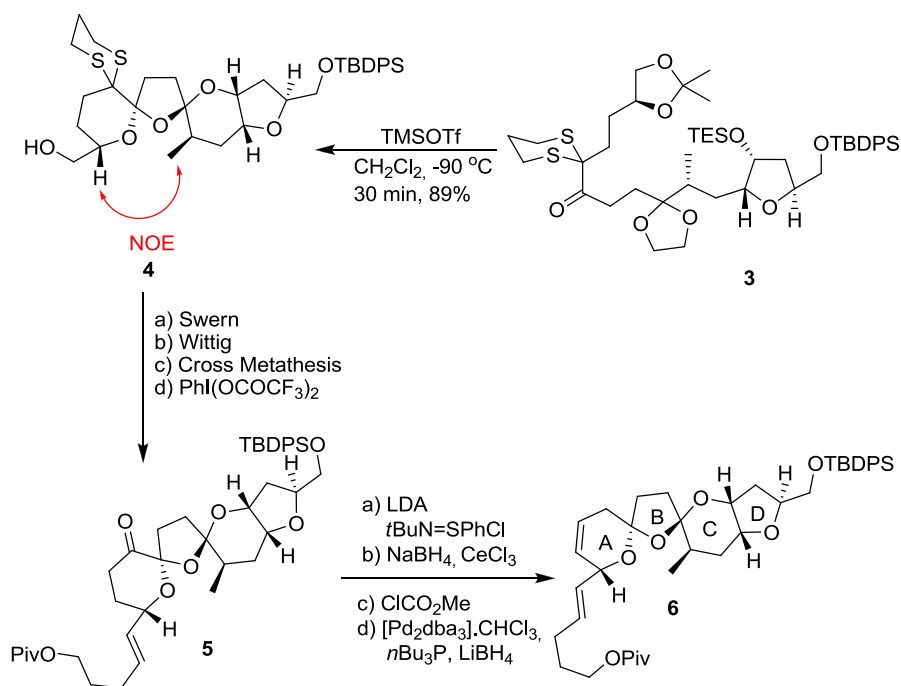
1.2.1 Επαναπροσδιορισμός στερεοδομής και πρώτη ολική σύνθεση του azaspiracid-1 (Νικολάου 2004)

Κατά την απομόνωση του πρώτου μέλους αυτής της οικογένειας των φυσικών προϊόντων, του azaspiracid-1, προτάθηκαν 4 πιθανές δομές βάση εκτενέστατων μελετών με φασματοσκοπία NMR. Το 2003 όμως, η ερευνητική ομάδα του Νικολάου συνέθεσε το azaspiracid-1 βάση της αρχικά προταθείσας δομής **2** (Σχήμα 1.2) όπως και το FGHI επιμερές της αλλά τα φασματοσκοπικά δεδομένα δεν ταίριαζαν με αυτά του φυσικού προϊόντος.⁵ Όλα τα δεδομένα συνέκλειαν στο ότι η αρχικά προτεινόμενη δομή ήταν λανθασμένη.



Σχήμα 1.2: Η αρχικά προταθείσα δομή **2** (η σχετική στερεοχημεία μεταξύ των τμημάτων ABCDE και FGHI ήταν άγνωστη) και η σωστή δομή **1a** του azaspiracid-1

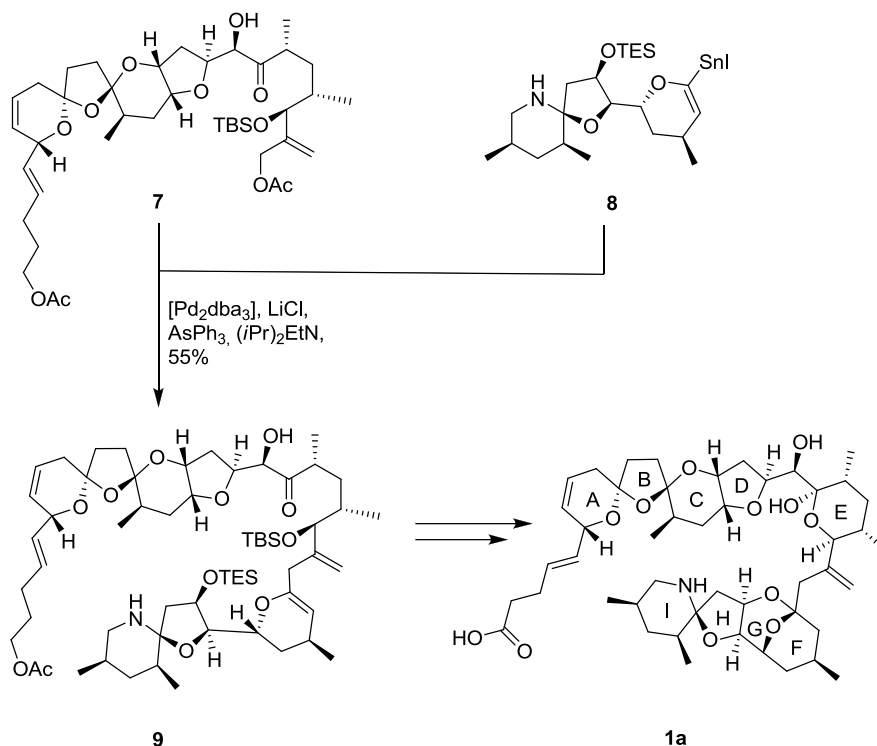
Η ερευνητική ομάδα του Νικολάου κατάφερε εν τέλει να προσδιορίσει την πραγματική δομή του φυσικού προϊόντος το 2004 έπειτα από εκτενείς μελέτες αποδόμησης και σύνθεσης. Η τελική επιβεβαίωση έγινε με την ολική σύνθεση του azaspiracid-1.⁶ Στάδιο κλειδί στην σύνθεση του ABCD τετρακυκλικού συστήματος αποτέλεσε μια αντίδραση διπλής κεταλοποίησης της ένωσης **3** με επίδραση TMSOTf προς το σχηματισμό της ένωσης **4** σαν μοναδικό διαστερομερές με απόδοση 89% (Σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3: Συνθετική προσέγγιση του ABCD συστήματος **6** του azaspiracid-1 από την ερευνητική ομάδα του Νικολάου (2004)

Η σύνθεση του ABCD τμήματος **6** του azaspiracid-1 ολοκληρώθηκε μετά από μία σειρά 8 αντιδράσεων, στις οποίες περιλαμβάνονταν μια αντίδραση cross metathesis για την εισαγωγή της πλευρικής ακόρεστης αλυσίδας καθώς και μια αντίδραση τύπου Mukaiyama (LDA-*t*BuN=SPhCl) για την δημιουργία του διπλού δεσμού στον δακτύλιο A της ένωσης **6**.

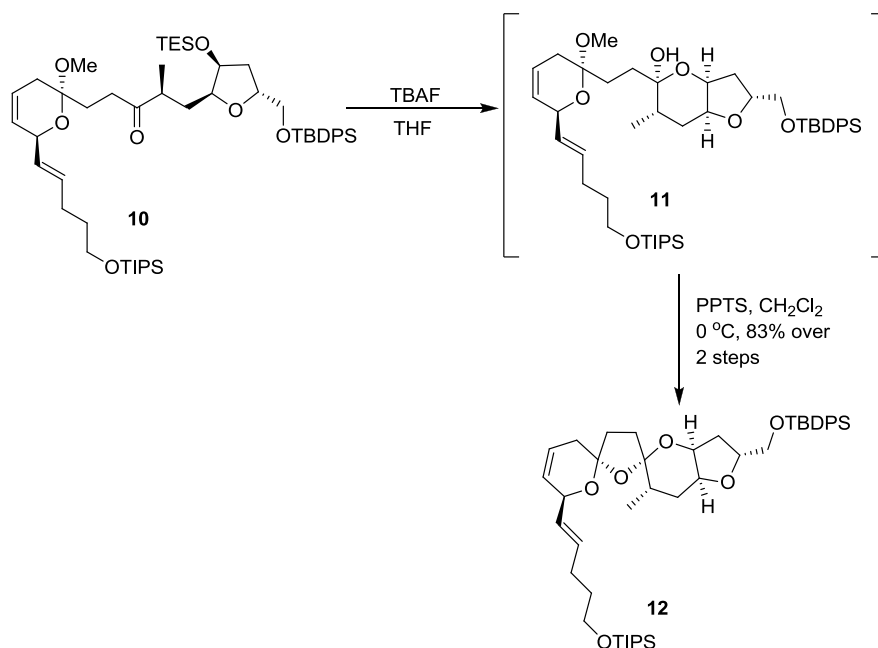
Ένα από τα τελικά στάδια της ολικής σύνθεσης πραγματοποιήθηκε με την, καταλυόμενη από παλλάδιο, σύζευξη των ενώσεων **7** και **8** προς το σχηματισμό της επτακυκλικής ένωσης **9** σε απόδοση 55% (Σχήμα 1.4). Καθώς η ένωση **9** περιέχει το σύνολο των ατόμων άνθρακα που απαιτούνται δομικά, μία σειρά 8 αντιδράσεων έφερε εις πέρας την ολική σύνθεση του μορίου στόχου.



Σχήμα 1.4: Ολοκλήρωση της σύνθεσης του azaspiracid-1 από την ερευνητική ομάδα του Νικολάου.

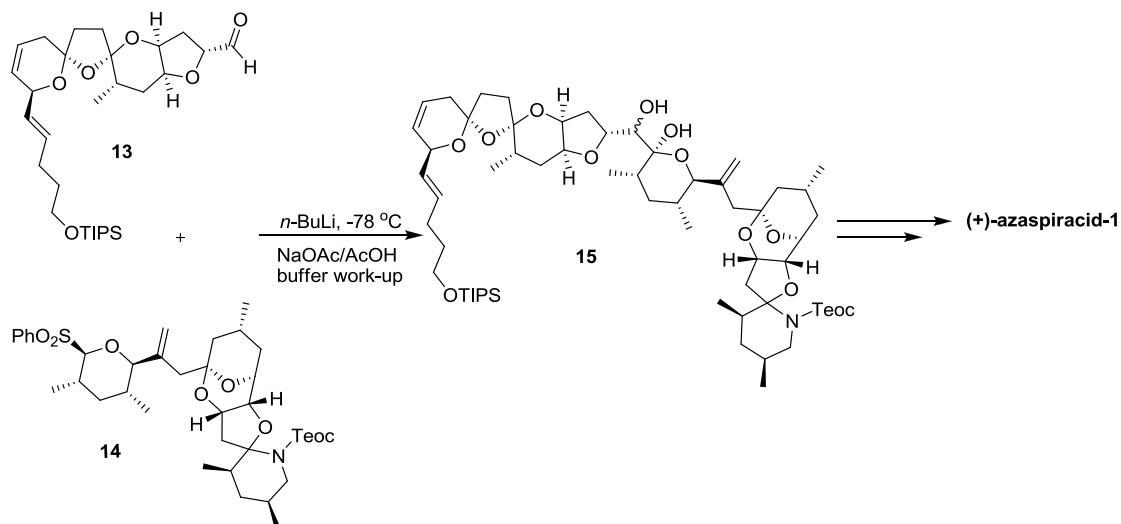
1.2.2 Ολική σύνθεση του (+)-azaspiracid-1, Evans 2007

Τρία χρόνια αργότερα από την πρώτη ολική σύνθεση του (-)-azaspiracid-1, η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Evans ολοκληρώνει την ολική σύνθεση του εναντιομερούς του φυσικού προϊόντος, (+)-azaspiracid-1.⁸ Στάδια κλειδιά για την σύνθεση του ABCD τμήματος ήταν η αποπροστασία του TES-αιθέρα **10** με επίδραση TBAF που οδήγησε στην δημιουργία του ενδιάμεσου **11**, καθώς και η κυκλοποίηση αυτού, με PPTS σε διχλωρομεθάνιο, προς την δισπειροκεταλική ένωση **12** (Σχήμα 1.5). Η ένωση αυτή απομονώθηκε σαν κύριο προϊόν της αντίδρασης, με 83% απόδοση από την **10**.



Σχήμα 1.5: Σύνθεση του ABCD τμήματος από την ερευνητική ομάδα του Evans (2007)

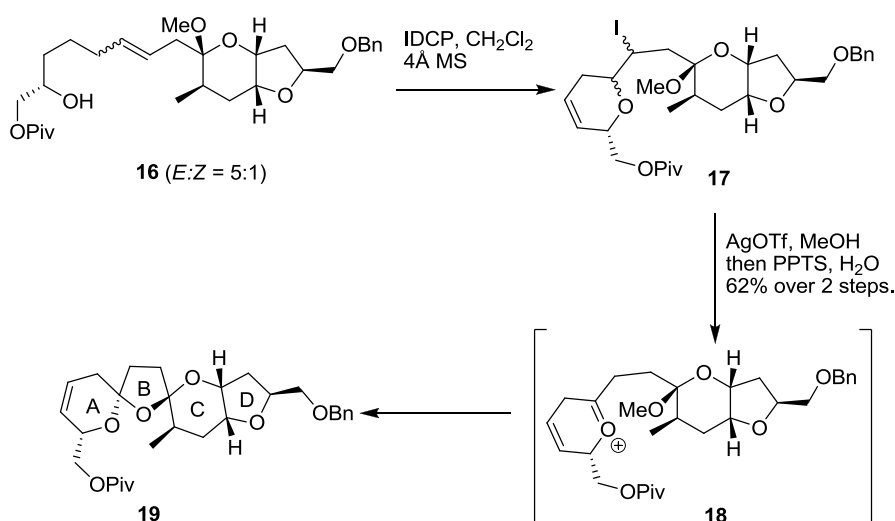
Για την ολοκλήρωση της σύνθεσης, η ένωση **12** μετατράπηκε στην αλδεΐδη **13** έπειτα από αποπροστασία της ομάδας TBDPS και οξείδωση της πρωτοταγούς αλκοόλης προς αλδεΐδη με αντίδραση Swern (Σχήμα 1.6). Ακολούθησε πυρηνόφιλη προσθήκη του ανιόντος της σουλφόνης **14** στην προαναφερθείσα αλδεΐδη προς σχηματισμό ισομοριακού μίγματος διαστερομερών της αλκοόλης **15** με συνολική απόδοση 50%. Ισομερισμός του ανεπιθύμητου διαστερομερούς και μια ακολουθία 3 σταδίων έδωσε πρόσβαση στο (+)-azaspiracid-1 σε 26 γραμμικά βήματα και με συνολική απόδοση 2,7%.



Σχήμα 1.6: Ολοκλήρωση της σύνθεσης του (+)-azaspiracid-1 από την ερευνητική ομάδα του Evans (2007)

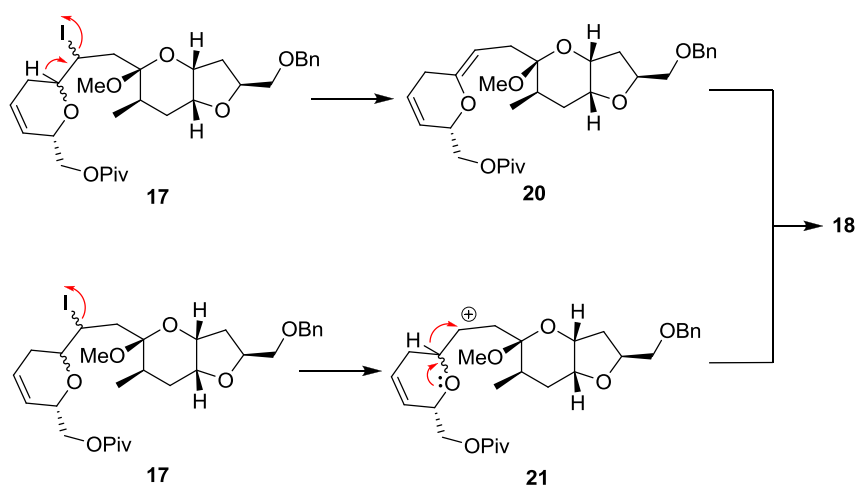
1.2.3 Σύνθεση της ABCD υπομονάδας του azaspiracid-1, Mootoo 2007

Την ίδια χρονιά που η ερευνητική ομάδα του Evans ολοκλήρωνε την ολική σύνθεση του (+)-azaspiracid-1, η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Mootoo επιτύγχανε την σύνθεση της ABCD υπομονάδας με μία στρατηγική κεταλοποίησης αρκετά διαφορετική από αυτές που ήδη είχαν χρησιμοποιηθεί, τόσο για την σύνθεση των συγκεκριμένων φυσικών προϊόντων όσο και για άλλες ενώσεις με σπειροκεταλικό σύστημα.^{9b} Το ABCD δισπειροκεταλικό σύστημα συντέθηκε σαν ένα και μόνο διαστερομερές από την πρόδρομη ένωση **16** την οποία η ομάδα συνέθεσε σε 25 συνθετικά βήματα (Σχήμα 1.7). Όταν αυτή κατεργάστηκε με iodonium dicollidine perchlorate (IDCP) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, παρουσία μοριακών κόσκινων 4Å, προέκυψε ένα ασταθές, σχεδόν ισομοριακό μίγμα 2 κύριων προϊόντων **17**. Έκθεση αυτού σε AgOTf με διαλύτη μεθανόλη, ακολουθούμενη από απομάκρυνση του διαλύτη, επαναδιαλυτοποίηση σε νερό και προσθήκη PPTS απέδωσε την ένωση **19** σαν μοναδικό διαστερομερές του οποίου η στεreoχημεία προσδιορίστηκε με πειράματα NOE (Σχήμα 1.7).



Σχήμα 1.7: Σύνθεση του ABCD συστήματος από την ερευνητική ομάδα του Mootoo

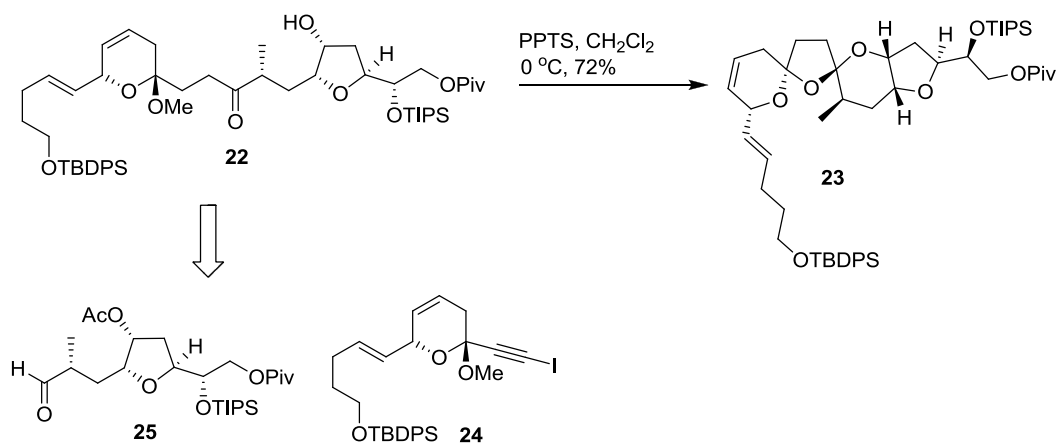
Όπως αναφέρουν, αυτή η ασυνήθιστη αντίδραση κεταλοποίησης πραγματοποιείται μέσω σχηματισμού ενός ενδιάμεσου εξαμελούς ιόντος οξωνίου **18**. Το συγκεκριμένο ενδιάμεσο μπορεί να προκύψει από 2 πιθανές πορείες που περιλαμβάνουν το σχηματισμό ενός εξωκυκλικού ενολικού αιθέρα **20**, είτε το σχηματισμό του καρβοκατιόντος **21**, ακολουθούμενο από επαναδιευθέτηση (Σχήμα 1.8).



Σχήμα 1.8: Μηχανιστική ανάλυση της κεταλοποίησης-κλειδί της συνθετικής πορείας της ερευνητικής ομάδας του Mootoo

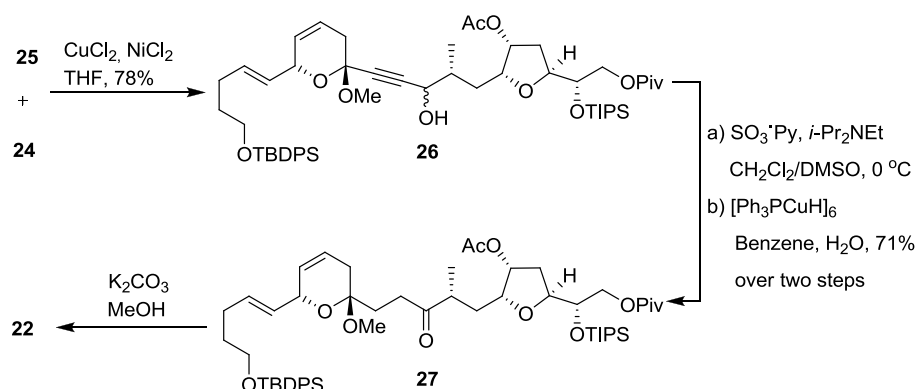
1.2.4 Σύνθεση του C1-C21 τμήματος των azaspiracid-1 και -3, Forsyth 2013

Η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Forsyth είναι μια από αυτές που έχουν ασχοληθεί κατά κόρον με τη σύνθεση των azaspiracids, μετρώντας αρκετές δημοσιεύσεις πάνω στο αντικείμενο.^{9a,d,f,m} Μια από τις πιο πρόσφατες εργασίες της είναι η σύνθεση του C1-C21 τμήματος των azaspiracid-1 και azaspiracid-3.^{9a} Η πορεία που ακολουθήθηκε έχει σαν στάδιο κλειδί την όξινα καταλυόμενη κεταλοποίηση και τρανσκεταλοποίηση του υποστρώματος **22** με την επίδραση PPTS σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο στους 0 °C (Σχήμα 1.9). Η αντίδραση αυτή απέδωσε τον επιθυμητό ABCD δισπειροκεταλικό σκελετό **23** σαν μοναδικό διαστερομερές σε απόδοση 72%.



Σχήμα 1.9: Τελική αντίδραση-κλειδί για τη σύνθεση του ABCD τμήματος από την ερευνητική ομάδα του Forsyth

Τα υποστρώματα **24** και **25** συντέθηκαν σε 13 και 14 συνθετικά βήματα αντίστοιχα, ξεκινώντας από ενώσεις γνωστές στη βιβλιογραφία. Ακολούθησε συνένωση αυτών με, καταλυόμενη από χρώμιο, αντίδραση Nozaki-Hiyama-Kishi¹⁰ σε διαλύτη THF προς το σχηματισμό μίγματος υνονών **26** με απόδοση 78%, το οποίο μετά από οξείδωση της αλκοόλης και συζυγιακή αναγωγή του τριπλού δεσμού απέδωσε σε ποσοστό 71% την επιθυμητή ένωση **27** (Σχήμα 1.10). Ήπια αποπροστασία της ακέτυλο ομάδας με K₂CO₃ σε MeOH παρείχε, τέλος, πρόσβαση στο υπόστρωμα κυκλοποίησης **22**.

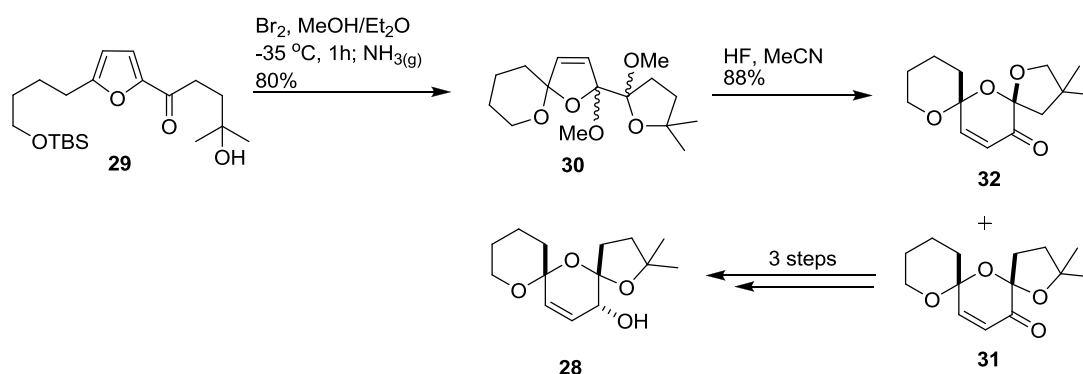


Σχήμα 1.10: Σύνθεση του υποστρώματος κυκλοποίησης από την ερευνητική ομάδα του Forsyth

1.3 Σύνθεση δισπειροκεταλών από φουράνια

Περιορισμένος αριθμός ερευνητικών ομάδων έχουν χρησιμοποιήσει φουράνια σαν πρόδρομες ενώσεις για την κατασκευή δισπειροκεταλικών σκελετών. Όταν ένας φουρανικός δακτύλιος οξειδωθεί, μπορεί να λειτουργήσει σαν ισοδύναμο 1,4-δικετόνης. Διαδοχικές ενδομοριακές κεταλοποιήσεις από κατάλληλους υποκαταστάτες μπορούν να οδηγήσουν σε ποικιλία δισπειροκεταλικών συστημάτων.

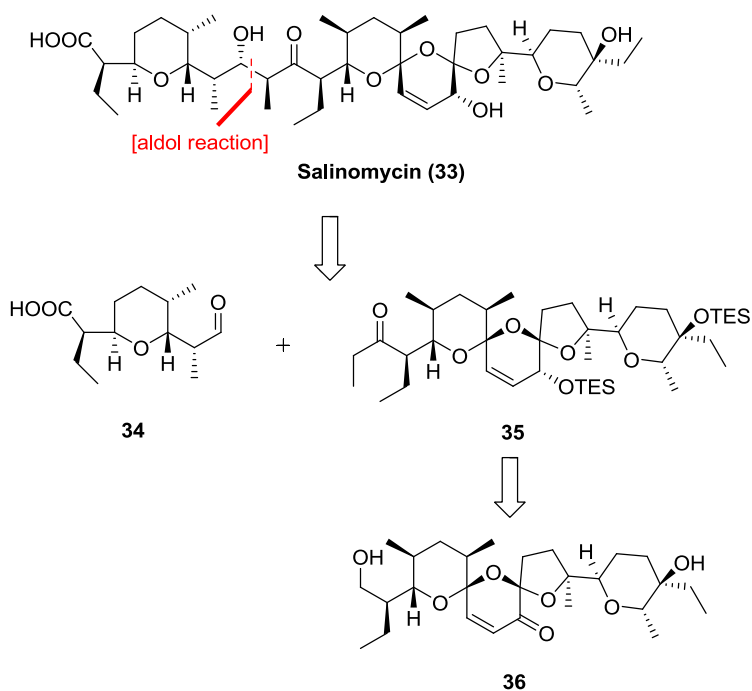
Το 1989 η ερευνητική ομάδα του Kocięński δημοσίευσε τη σύνθεση του δισπειροκεταλικού σκελετού **28** που βρίσκεται στο φυσικό προϊόν Salinomycin καθώς και σε άλλα πολυαιθερικά αντιβιοτικά.¹¹ Στάδιο κλειδί στην σύνθεση του ήταν η οξείδωση του φουρανικού παραγώγου **29** με χρήση Br₂ σε διαλύτη MeOH/Et₂O ακολουθούμενη από προσθήκη αέριας NH₃ προς το σχηματισμό της ενδιάμεσης ένωσης **30** (Σχήμα 1.11). Επίδραση HF σε διαλύτη MeCN απέδωσε τις διαστερομερείς ενώσεις **31** και **32**. Από την **31** σε 3 συνθετικά βήματα ολοκληρώθηκε η σύνθεση της επιθυμητής ένωσης **28**.



Σχήμα 1.11: Σύνθεση του δισπειροκεταλικού συστήματος του φυσικού προϊόντος salinomycin από την ερευνητική ομάδα του Kociejński

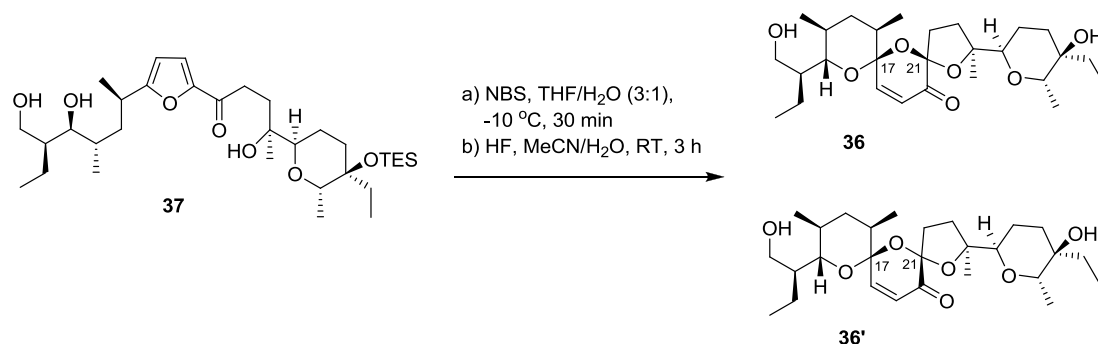
Την ίδια χρονιά, οι Perron και Albizati κατάφεραν να συνθέσουν το ίδιο [6,6,5]-δισπειροκεταλικό σύστημα, ξεκινώντας από το ίδιο ακριβώς φουρανικό υπόστρωμα.¹² Αυτή τη φορά, η οξείδωση του φουρανίου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση NBS σε διαλύτη THF/H₂O καταλήγοντας και πάλι στο ίδιο μίγμα διαστερομερών ενώσεων με αυτό του Kociejński.

Η οξείδωση με τη χρήση NBS βρήκε εφαρμογή μετέπειτα και από την ερευνητική ομάδα του Kociejński κατά την ολική σύνθεση του φυσικού προϊόντος salinomycin.¹³ Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση, η salinomycin **33** θα προέκυπτε από την αλδολική συμπύκνωση της αλδεΐδης **34** με την κετόνη **35** (Σχήμα 1.12).



Σχήμα 1.12: Ρετροσυνθετική ανάλυση της salinomycin από την ερευνητική ομάδα του Kociejński

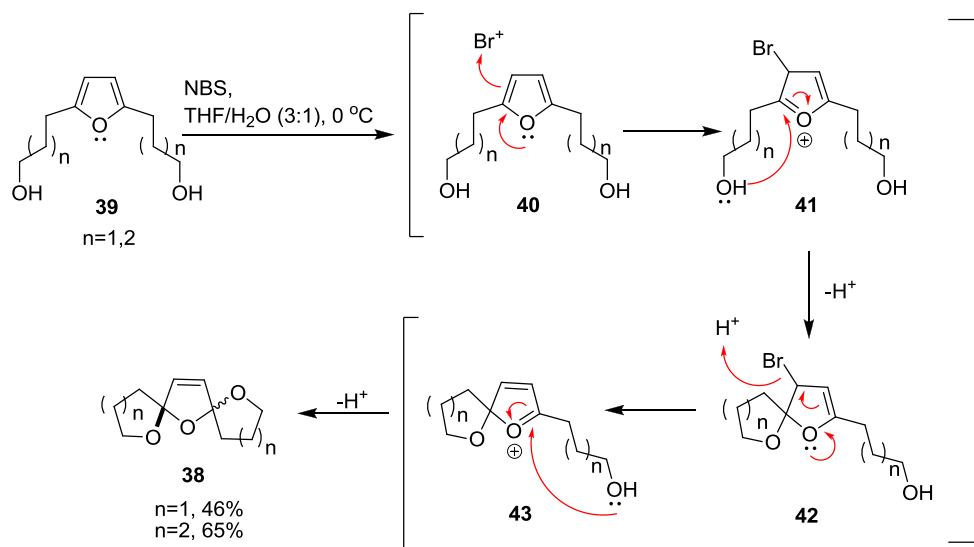
Η κετόνη **35** θα παρασκευαζόταν από την ένωση **36** μετά από μια αλληλουχία οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων και σταδίων προστασίας. Αφού λοιπόν συντέθηκε το διυποκατεστημένο φουρανικό υποστρώμα **37**, κατεργάστηκε με NBS σε διαλύτη THF-H₂O (3:1) και έπειτα με HF σε υδατικό MeCN για να απομονωθεί η ένωση **36** σαν μίγμα με τη διαστερεομερή της ένωση **36'**, σε αναλογία **36:36'**=1:3 (Σχήμα 1.13).



Σχήμα 1.13: Οξείδωση του φουρανίου **37** με NBS

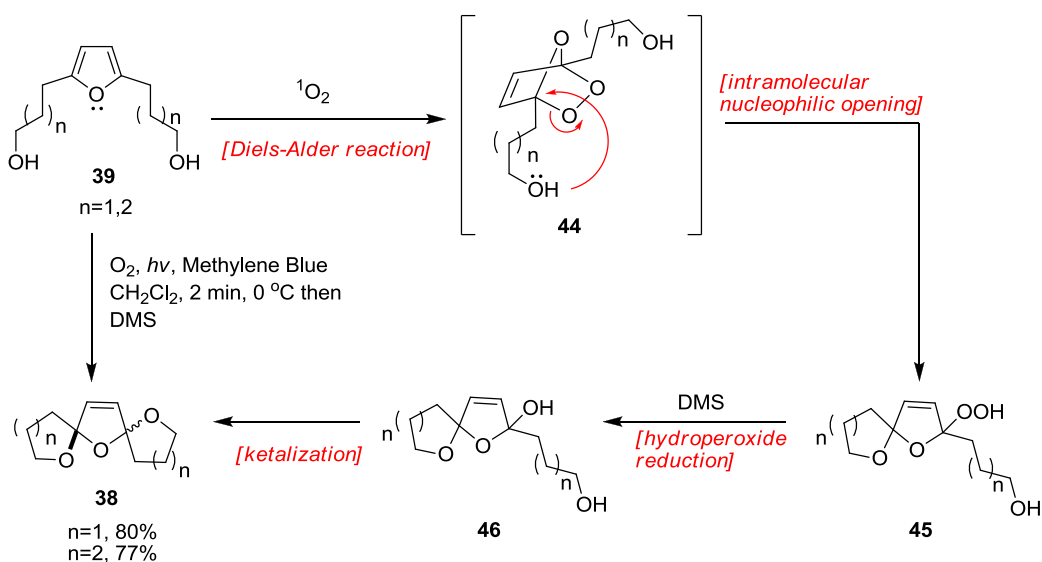
Το αποτέλεσμα της αντίδρασης δεν ήταν το ιδανικό καθώς σαν κύριο προϊόν απομονώθηκε το διυποκατεταλικό σύστημα με τη λανθασμένη στερεοχημεία. Για το λόγο αυτό υιοθετήθηκε μία διαφορετική προσέγγιση για τη σύνθεση του παραπάνω συστήματος από την συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα. Παρ' όλα αυτά το αποτέλεσμα της αντίδρασης του φουρανικού υποστρώματος παραμένει εντυπωσιακό λαμβάνοντας υπόψιν το βαθμό πολυπλοκότητας του υποστρώματος.

Σε μια πιο πρόσφατη εργασία, η ερευνητική ομάδα του Stockman κατάφερε να συνθέσει τους [5,5,5] και [6,5,6]-διυποκατεταλικούς σκελετούς **38** ξεκινώντας από τα απλά διυποκατεστημένα φουράνια **39**.¹⁴ Τα υποστρώματα αυτά έφεραν υδροξυλομάδες σε γ- ή δ-θέση της πλευρικής αλυσίδας του φουρανίου. Έπειτα από επίδραση NBS οι πλευρικές υδροξυλομάδες κεταλοποιήθηκαν ενδομοριακά ώστε να προκύψει το τελικό διυποκατεταλικό σύστημα (Σχήμα 1.14). Τα τελικά συστήματα λαμβάνονταν πάντα σαν ένα μίγμα *cisoidal* και *transoidal* ισομερών ενώσεων. Οι ενώσεις ήταν μεν διαχωρίσιμες με χρωματογραφία στήλης, αλλά παρατηρήθηκε ισομερισμός των καθαρών ενώσεων σε διάλυμα έπειτα από αρκετές ώρες.



Σχήμα 1.14: Προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης διπλής κεταλοποίησης με τη χρήση NBS από την ερευνητική ομάδα του Stockman

Η ερευνητική μας ομάδα θέλησε να προχωρήσει ένα βήμα παραπέρα τις μέχρι τότε υπάρχουσες μεθοδολογίες για τη σύνθεση τέτοιων συστημάτων. Κατάφερε έτσι να αντικαταστήσει τα συνήθη τοξικά οξειδωτικά αντιδραστήρια (Br₂, NBS, *m*-CPBA) με το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης (¹O₂).¹⁵ Έτσι η συνθετική μέθοδος γίνεται πολύ πιο φιλική προς το χρήστη και το περιβάλλον και τα τοξικά απόβλητα εκμηδενίζονται. Επίσης, λόγω της μεγάλης εκλεκτικότητας του ¹O₂, αίρονται περιορισμοί που αφορούν την φύση των υποστρωμάτων με τη μέθοδο να είναι συμβατή με μια μεγάλη ποικιλία λειτουργικών ομάδων.



Σχήμα 1.15: Σύνθεση δισπειροκεταλών από φουράνια με τη χρήση του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (¹O₂)

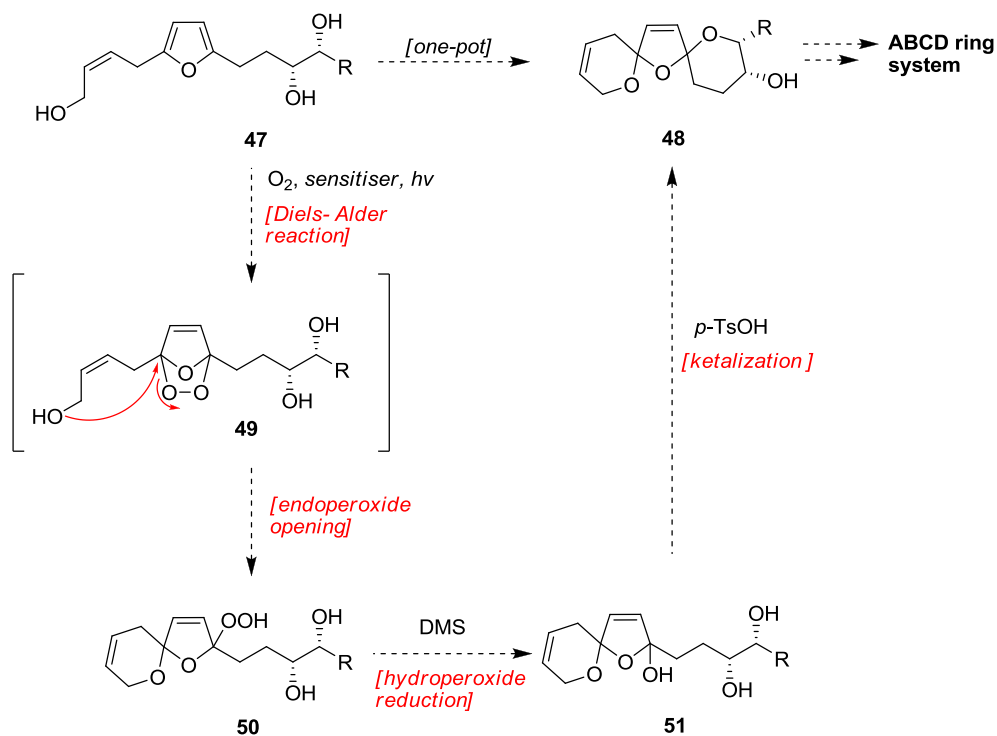
Έπειτα από αυτό το πρώτο παράδειγμα δημοσιεύτηκαν πολλές ακόμα εργασίες στις οποίες το $^1\text{O}_2$ χρησιμοποιείται σαν συνθετικό εργαλείο για τη σύνθεση σκελετών διαφόρων φυσικών προϊόντων ξεκινώντας από ποικιλία φουρανικών υποστρωμάτων.¹⁶

1.4 Μία νέα ρετροσυνθετική ανάλυση του ABCD σκελετού των azaspiracids

Όπως είδαμε στα παραδείγματα που προηγήθηκαν και αφορούν την σύνθεση του ABCD συστήματος των azaspiracids, πάντα πραγματοποιείται ενδομοριακή κεταλοποίηση/τρανσκεταλοποίηση, υπό όξινες συνθήκες, ενός κατάλληλα σχεδιασμένου πρόδρομου μορίου. Όμως, σύνθεση τέτοιων πρόδρομων υποστρωμάτων απαιτεί, τις περισσότερες φορές, εκτεταμένη χρήση προστατευτικών ομάδων. Επίσης, συχνή είναι η χρήση τοξικών αντιδραστηρίων και μετάλλων για την εισαγωγή και τον έλεγχο της οξειδωτικής βαθμίδας των απαραίτητων λειτουργικών ομάδων οξυγόνου.

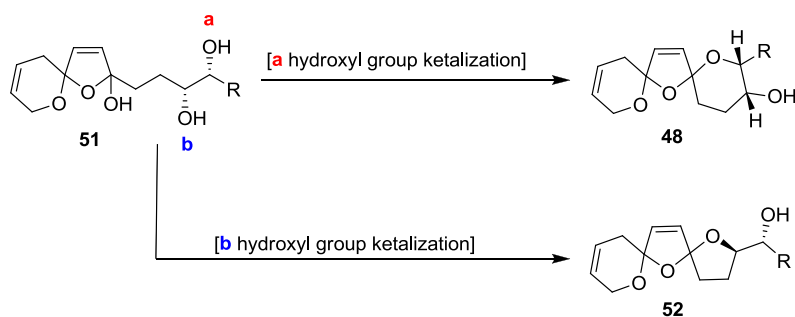
Σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου μας για την σύνθεση των [6,5,6] και [5,5,5] δισπειροκεταλικών συστημάτων¹⁵ (Σχήμα 1.15) προτείνεται ότι ο δομικός σκελετός ABC των azaspiracids **48** μπορεί να προκύψει από αντίδραση φωτοξείδωσης της τριόλης **47**, ακολουθούμενη από κατεργασία με DMS και *p*-TsOH. Κατάλληλη πλευρική ομάδα R, θα μας επέτρεπε την σύνθεση και του D δακτυλίου.

Μια τέτοια εναλλακτική στρατηγική θα μπορούσε να αναδείξει ακόμα περισσότερο την συνθετική αξία του $^1\text{O}_2$. Τα δυνητικά πλεονεκτήματα της χρήσης του, όπως η μείωση των συνθετικών σταδίων, η μείωση της χρήσης προστατευτικών ομάδων και οξειδοαναγωγικών μετασχηματισμών στο ελάχιστο δυνατό θα μπορούσαν να το καταστήσουν κύρια επιλογή για την σύνθεση τέτοιου είδους δισπειροκεταλών.



Σχήμα 1.16: Προτεινόμενος σχηματισμός του ABCD συστήματος των azaspiracids από φωτοξείδωση ενός απλού διϋποκατεστημένου φουρανίου

Στο παραπάνω πλάνο, υπάρχουν όμως παράγοντες οι οποίοι δεν έχουν μελετηθεί σε προηγούμενες εργασίες του εργαστηρίου. Πρώτον, η συμπεριφορά της ηλεκτρονικά πλούσιας αλλυλικής αλκοόλης στην ένωση **47**, καθώς και ο ανταγωνισμός των 2 ελεύθερων υδροξυλομάδων (a) και (b), που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο σχηματισμό 2 διαφορετικών προϊόντων κεταλοποίησης (Σχήμα 1.17).

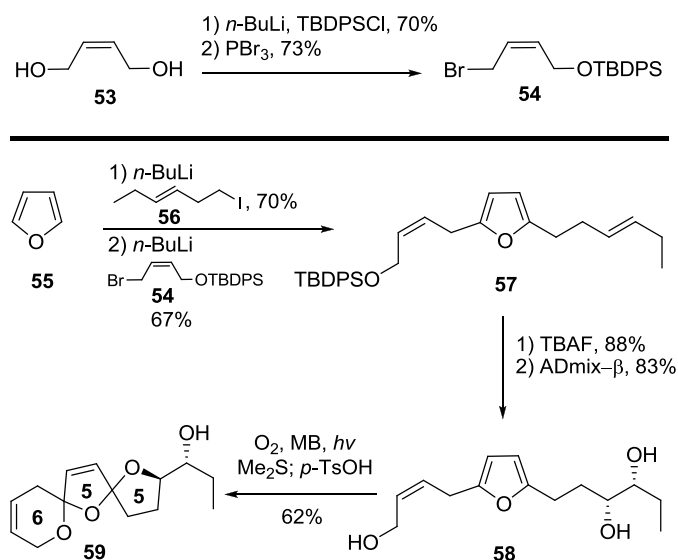


Σχήμα 1.17: Πιθανός ανταγωνισμός των δύο υδροξυλομάδων κατά το στάδιο της κεταλοποίησης

Κρίθηκε λοιπόν αναγκαία η δοκιμή της αντίδρασης κλειδί σε ένα πιο απλό σύστημα για να διαπιστωθεί η λειτουργικότητα της αρχικής ιδέας.

1.5 Προκαταρκτική μελέτη της αντίδρασης φωτοξείδωσης

Για την μελέτη της αντίδρασης, κρίθηκε σκόπιμο να συντεθεί ένα απλό υπόστρωμα με τα δομικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται. Έτσι, συντέθηκε το υπόστρωμα **58** μέσα σε μόλις 4 στάδια από το φουράνιο (Σχήμα 1.18).

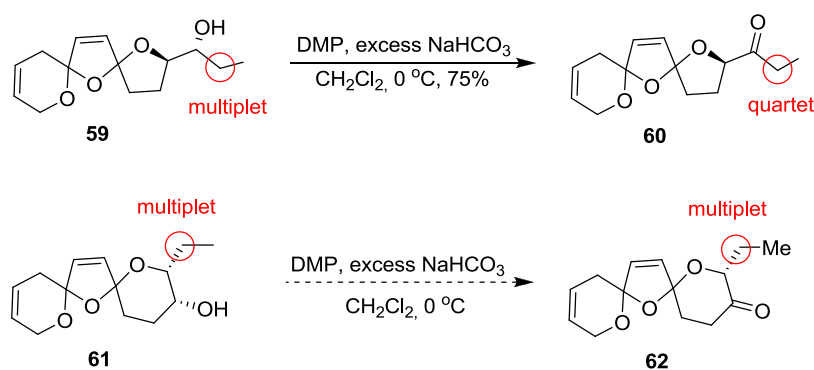


Σχήμα 1.18: Σύνθεση του [6,5,5]-δισπειροκεταλικού συστήματος **59**

Αρχικά συντέθηκε το ωδίδιο **56** από την εμπορικά διαθέσιμη αντίστοιχη αλκοόλη με την χρήση I_2 , ιμιδαζολίου και PPh_3 σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Το αλλυλικό βρωμίδιο **54** συντέθηκε σε δύο βήματα από την εμπορικά διαθέσιμη βουτενοδιόλη **53** με προστασία της μίας εκ των δύο υδροξυλομάδων σαν TBDPS-αιθέρα και αντικατάσταση της δεύτερης με βρώμιο με επίδραση PBr_3 . Ακολούθησαν 2 διαδοχικές όρθο-αλκυλίωσεις του φουρανίου (**55**) με τα **56** και **54** αντίστοιχα, προς την σύνθεση του διυποκατεστημένου φουρανίου **57**. Αποπροστασία με την χρήση TBAF και ασύμμετρη διυδροξυλίωση κατά Sharpless απέδωσε την τριόλη **58**. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αντίδραση διυδροξυλίωσης ήταν απολύτως τοποεκλεκτική, αφήνοντας ανέπαφο το *cis* διπλό δεσμό. Με το υπόστρωμα **58** στα χέρια μας, δοκιμάστηκε η αντίδραση φωτοξείδωσης. Η τριόλη διαλύθηκε σε διχλωρομεθάνιο και προστέθηκε καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή methylene blue. Το διάλυμα ακτινοβολήθηκε με λάμπα ορατού φωτός, ενώ ομαλή ροή οξυγόνου διερχόταν από αυτό, έως ότου η τριόλη να καταναλωθεί πλήρως (1.5 λεπτό, TLC). Έπειτα από *in situ* αναγωγή του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου με DMS και κατεργασία με *p*-TsOH απομονώθηκε η [6,5,5]-δισπειροκεταλική ένωση **59** σαν μίγμα τεσσάρων, μερικώς διαχωρίσιμων, διαστερομερών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα σήματα ^{13}C NMR των τεσσάρων διαστερομερών της [6,5]-κετάλης στα 107 ppm είναι εντελώς διαφορετικά από αυτά της [5,5]-κετάλης στα περίπου 117 ppm. Το ίδιο συμβαίνει και με τα σήματα ^{13}C -NMR του αιθερικού άνθρακα του εξαμελούς δακτυλίου γύρω στα 62 ppm, ενώ αυτά του πενταμελούς δακτυλίου

εμφανίζονται περίπου στα 75 ppm. Αυτές οι χημικές μετατοπίσεις είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα αποτελέσματα για τα [5,5,5]- και [6,5,6]-τριοξαδισπειροκεταλικά συστήματα που συντέθηκαν παλαιότερα στο εργαστήριο μας.¹⁵

Για την πλήρη επιβεβαίωση της δομής του δισπειροκεταλικού συστήματος οξειδώθηκε η ελεύθερη υδροξυλομάδα του προϊόντος. Ο μετασχηματισμός αυτός είχε σαν αποτέλεσμα την μετατόπιση των $-CH_2-$ πρωτονίων, «α» προς το νεοσχηματισθέν καρβonyλίο, σε χαμηλότερα πεδία καθώς και απλοποίηση των σχάσεων τους. Αυτό αποτελεί μια επιπλέον απόδειξη του ότι το προϊόν της αντίδρασης φωτοξείδωσης είναι η [6,5,5]-δισπειροκετάλη.

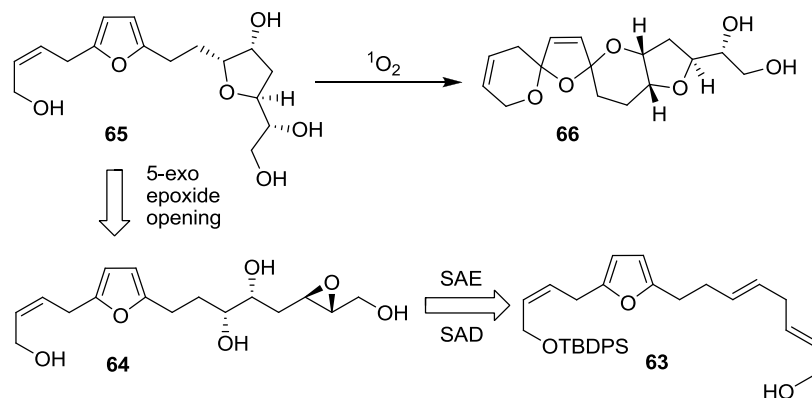


Σχήμα 1.19: Οξείδωση του προϊόντος φωτοξείδωσης και αναμενόμενες πολλαπλότητες των σημειωμένων πρωτονίων στο φάσμα ^1H-NMR

Το ατυχές αυτό αποτέλεσμα υποδηλώνει την ανάγκη προστασίας του γ -υδροξυλίου ώστε να είναι δυνατός μόνο ο σχηματισμός του εξαμελούς δακτυλίου. Για την αποφυγή της χρήσης μη παραγωγικών σταδίων προστασίας/αποπροστασίας στην συνθετική πορεία, αποφασίστηκε η προστασία του προαναφερθέντος υδροξυλίου με την δημιουργία του D δακτυλίου. Αυτό θα μας επέτρεπε την σύνθεση του επιθυμητού ABCD σκελετού από το κατάλληλο πρόδρομο φουράνιο σε ένα συνθετικό στάδιο.

1.6 Σύνθεση του ABCD σκελετού με σχηματισμό του D δακτυλίου από διάνοιξη εποξειδίου

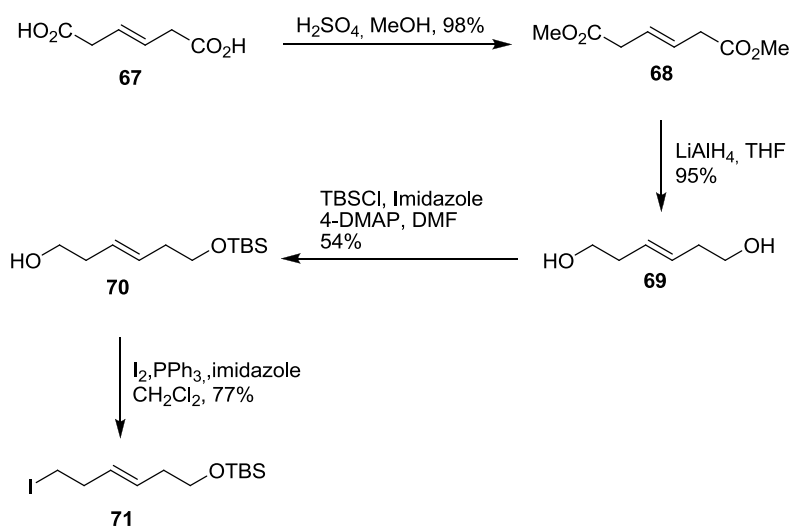
Έχοντας αποφασίσει το ότι το νέο φουρανικό υπόστρωμα φωτοξείδωσης θα πρέπει να φέρει τον D δακτύλιο προκατασκευασμένο, υποθέσαμε ότι αυτός μπορεί να προέλθει από την 5-εχο διάνοιξη του κατάλληλου εποξειδίου **64** (Σχήμα 1.20).



Σχήμα 1.20: Ρετροσύνθεση του φουρανικού υποστρώματος **65**

Το εποξείδιο **64** είναι πιθανόν να προέλθει από τοποεκλεκτικές αντιδράσεις ασύμμετρης εποξείδωσης κατά Sharpless και ασύμμετρης διυδροξυλίωσης κατά Sharpless στο τριένιο **63** (Σχήμα 1.20).

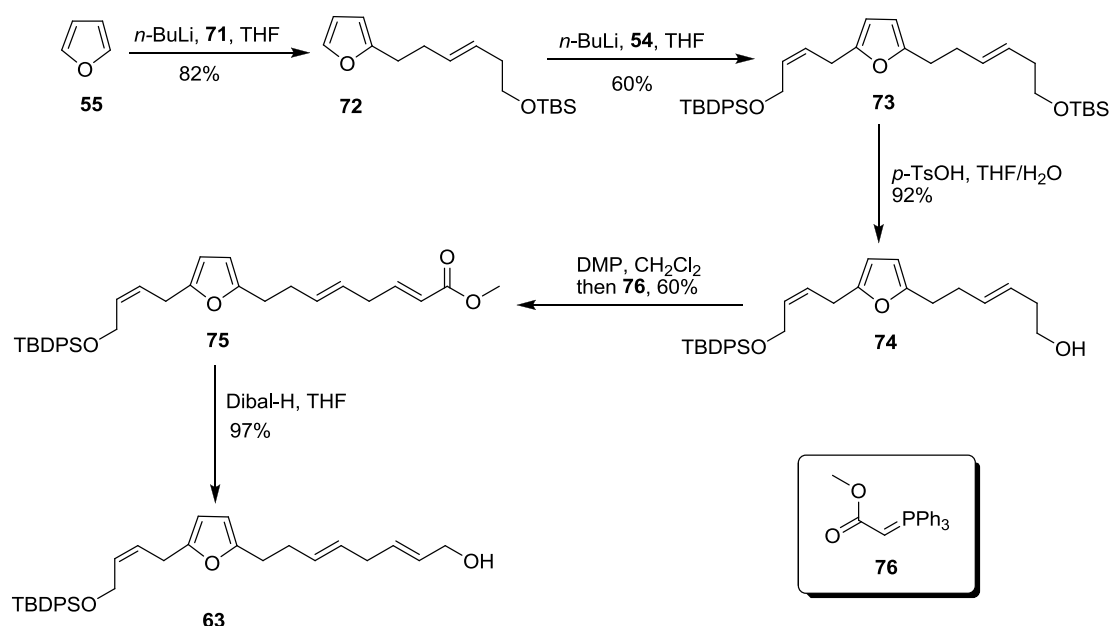
Η συνθετική πορεία ξεκίνησε με την διπλή εστεροποίηση του εμπορικά διαθέσιμου διοξέος **67** προς τον αντίστοιχο διεστέρα **68**. Αναγωγή αυτού με LiAlH_4 έδωσε την διόλη **69**, η οποία με μονοπροστασία μετασχηματίστηκε στην αλκοόλη **70**. Κατεργασία της προαναφερθείσας αλκοόλης με I_2 , PPh_3 και ιμιδαζόλιο σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο οδήγησε στο αντίστοιχο ιωδιδίο **71** (Σχήμα 1.21).



Σχήμα 1.21: Σύνθεση του ιωδιδίου **71**

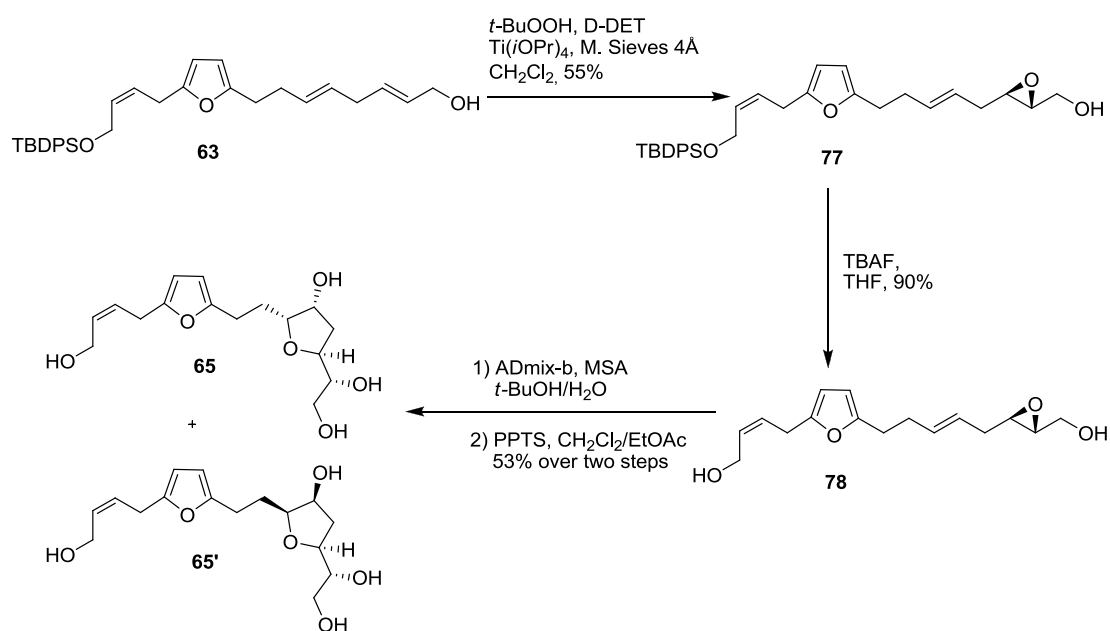
Στην συνέχεια, το φουράνιο (**55**) αλκυλιώθηκε προς το μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **72** και στην συνέχεια με δεύτερη αλκυλίωση προς το διϋποκατεστημένο παράγωγο **73**. Ακολούθησε αποπροστασία της ομάδας TBS προς την αλκοόλη **74**. Στην συνέχεια οξείδωση αυτής προς την αντίστοιχη αλδεΐδη και *in situ* αντίδραση Wittig με το σταθεροποιημένο υλίδιο **76** προς σχηματισμό του α,β -ακόρεστου

εστέρα **75**. Ο εστέρας ανάχθηκε με επίδραση Dibal-H προς την αντίστοιχη αλκοόλη **63** (Σχήμα 1.22).



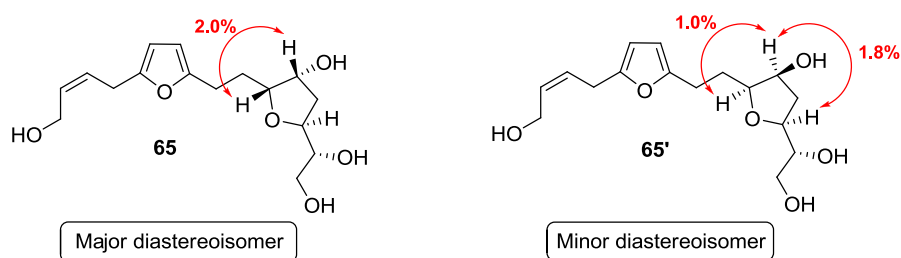
Σχήμα 1.22: Σύνθεση του τριενίου **63**

Στη συνέχεια δοκιμάστηκε η αντίδραση ασύμμετρης εποξειδωσης κατά Sharpless¹⁷ του τριενίου **63**. Η αντίδραση αναμενόταν να είναι τοποεκλεκτική ως προς τον διπλό δεσμό που σε αλλυλική θέση φέρει υδροξυλομάδα. Οι πρώτες απόπειρες δεν ήταν επιτυχημένες, καθώς η απόδοση της αντίδρασης ήταν πολύ χαμηλή. Αύξηση των ισοδυνάμων όλων των αντιδραστηρίων που παίρνουν μέρος στην αντίδραση οδήγησε στην απομόνωση του επιθυμητού εποξειδίου **77** σε 55% απόδοση (Σχήμα 1.23). Ακολούθησε αντίδραση αποπροστασίας με επίδραση TBAF σε διαλύτη THF και στην συνέχεια αντίδραση ασύμμετρης διυδροξυλίωσης κατά Sharpless¹⁸ που οδήγησε στο σχηματισμό τόσο της ένωσης **64** όσο και των διαστερομερών προϊόντων 5-εξο διάνοιξης του εποξειδικού δακτυλίου, **65** και **65'**. Το μίγμα αυτό κατεργάστηκε με PPTS σε διαλύτη CH₂Cl₂/EtOAc και απέδωσε σαν μοναδικό προϊόν το μίγμα των διαστερομερών κυκλοποιημένων ενώσεων **65** και **65'**.



Σχήμα 1.23: Σύνθεση των υποστρωμάτων φωτοξείδωσης **65** και **65'**

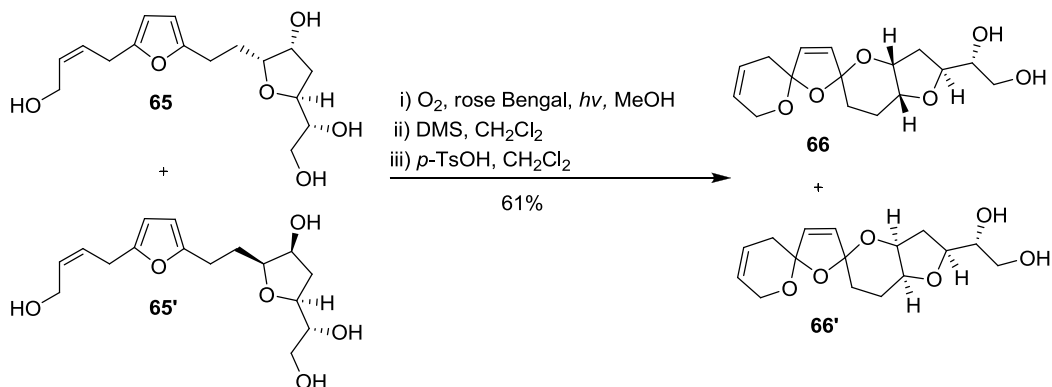
Η αναλογία των 2 μη διαχωρίσιμων διαστερομερών αυτών ενώσεων ποικίλει από 3:2 έως 2:1 με την επιθυμητή ένωση να είναι πάντα το κύριο προϊόν. Με πειράματα NOE βρέθηκε η στεreoχημεία των 2 διαστερομερών προϊόντων. Ο διαστερομερικός λόγος που αναφέρθηκε παραπάνω αντικατοπτρίζει άμεσα την χαμηλή διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης ασύμμετρης διυδροξυλίωσης, σε αντίθεση με αυτή της ασύμμετρης εποξείδωσης η οποία εκ του αποτελέσματος φαίνεται να δίνει αποκλειστικά το ένα εναντιομερές.



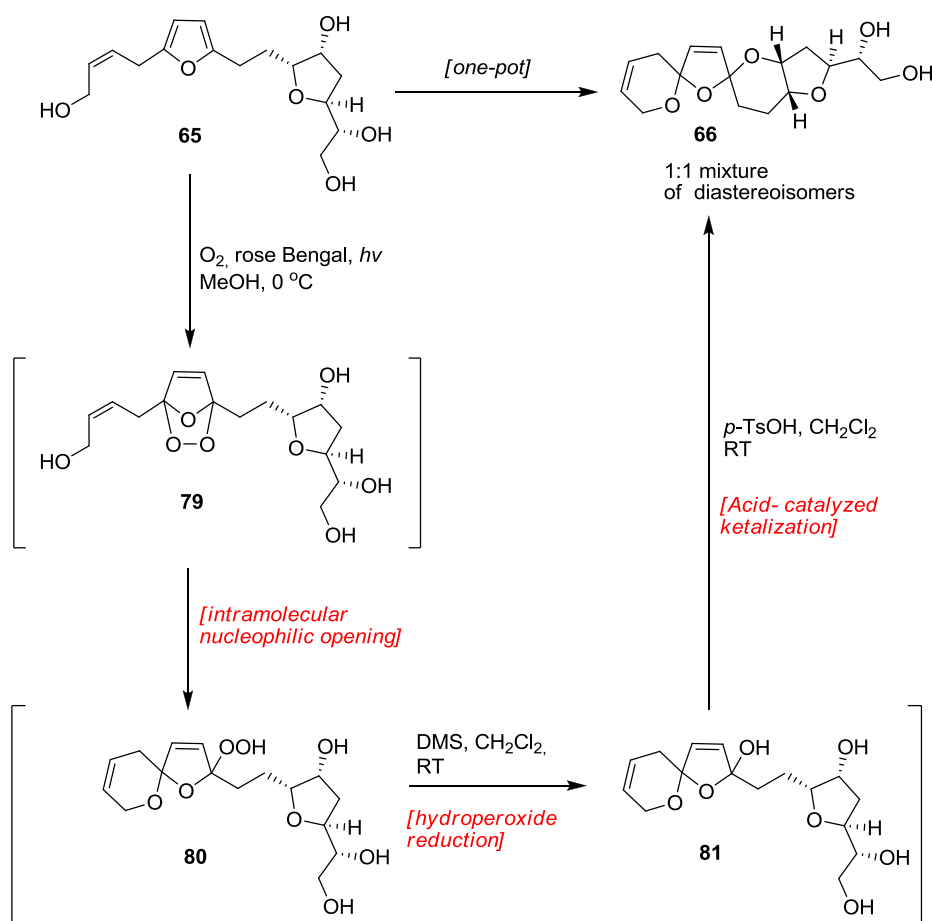
Σχήμα 1.24: Πειράματα NOE για την ταυτοποίηση της σχετικής στεreoχημείας των δύο διαστερομερών φουρανικών παραγώγων **65** και **65'**

Στη συνέχεια δοκιμάστηκε η αντίδραση φωτοξείδωσης. Οι αρχικές συνθήκες περιελάμβαναν φωτοξείδωση σε διαλύτη CH_2Cl_2 και στην συνέχεια κατεργασία με DMS και κεταλοποίηση με *p*-TsOH στον ίδιο διαλύτη.¹⁵ Οι τετρόλες **65** και **65'** δεν είναι πολύ διαλυτές στο CH_2Cl_2 . Αυτό δημιουργούσε προβλήματα και οδηγούσε σε χαμηλή απόδοση. Για το λόγο αυτό η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη μεθανόλη. Έτσι, διάλυμα των ενώσεων **65** και **65'** σε μεθανόλη εκτέθηκε σε συνθήκες φωτοξείδωσης. Στην συνέχεια, η μεθανόλη απομακρύνθηκε υπό κενό και

το υπόλειμμα επαναδιαλυτοποιήθηκε σε CH₂Cl₂. Έπειτα από αναγωγή των υπεροξειδίων με DMS και κεταλοποίηση υπο όξινες συνθήκες, απομονώθηκε μίγμα των ενώσεων **66** και **66'**, κάθε μια από τις οποίες είναι μίγμα 2 διαστερομερών (4 συνολικά διαστερομερή).



Σχήμα 1.25: Αντίδραση φωτοξείδωσης του μίγματος φουρανίων προς το σχηματισμό των διαστερομερών δισπειροκεταλικών σκελετών **66** και **66'**



Σχήμα 1.26: Μηχανιστική εξήγηση του σχηματισμού του ABCD σκελετού των azaspiracids υπό τη μορφή της ένωσης **66**

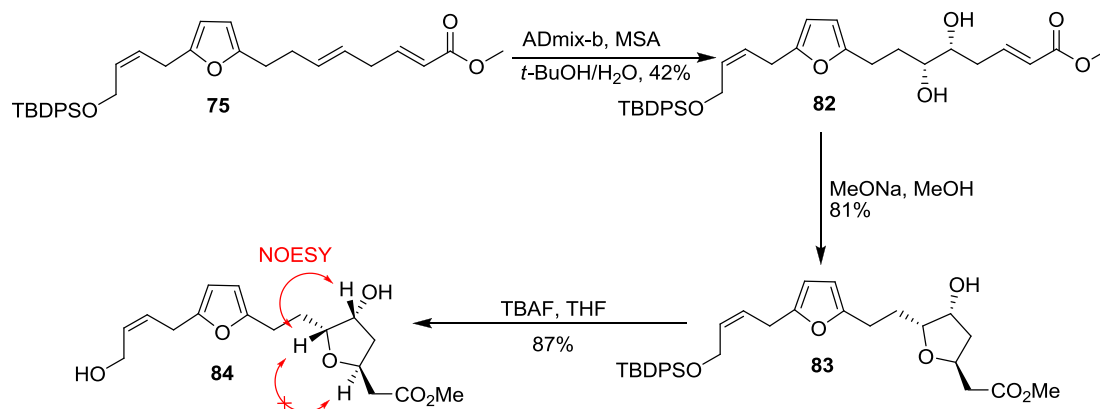
Άξιο αναφοράς είναι το ότι οι ενώσεις **66** και **66'** διατηρούν το διαστερομερικό λόγο που είχαν πριν την διαδικασία της φωτοξείδωσης. Επίσης, κάθε μια εμφανίζεται σαν 1:1 μίγμα διαστερομερών. Συνεπώς, αντιλαμβανόμαστε ότι η αντίδραση είναι διαστεροεκλεκτική, αφού μόνο δύο από τα τέσσερα πιθανά διαστερομερή κάθε ένωσης δημιουργήθηκαν στην αντίδραση.

1.7 Σύνθεση του ABCD σκελετού με σχηματισμό του D δακτυλίου από αντίδραση *Oxa-Michael*

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε, παρότι είναι πολύ σύντομη και περιλαμβάνει ελάχιστα μη παραγωγικά στάδια, έχει σαν κύρια αδυναμία την αρκετά χαμηλή διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης διυδροξυλίωσης. Αυτή αναπόφευκτα οδηγεί στην δημιουργία 2 μη διαχωρίσιμων διαστερομερών ενώσεων **66** και **66'** και σε 4 διαστερομερείς ενώσεις μετά την αντίδραση φωτοξείδωσης. Για το λόγο αυτό καθίσταται αναγκαία η εφαρμογή μιας εναλλακτικής μεθόδου σύνθεσης του D δακτυλίου, που θα μας επιτρέψει να προχωρήσουμε στην αντίδραση φωτοξείδωσης με το επιθυμητό διαστερομερές και έτσι να διασαφηνίσουμε την διαστεροεκλεκτικότητα και το στερεοχημικό αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης.

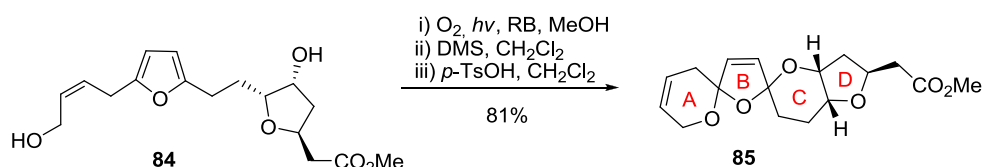
Ξεκινώντας από την ήδη γνωστή ένωση **75** κατέστη δυνατό, σε 3 στάδια, να συντεθεί η ένωση **84** σαν ένα και μοναδικό διαστερομερές. Αρχικά η ένωση **75** διυδροξυλιώθηκε ασύμμετρα με το πρωτόκολλο κατά Sharpless προς την ένωση **82**. Ακολούθησε ενδομοριακή αντίδραση *oxa-Michael* με επίδραση MeONa σε διαλύτη μεθανόλη και αποπροστασία με TBAF προς το σχηματισμό δύο διαχωρίσιμων THF-αιθέρων με διαστερομερικό λόγο 8:1. Πειράματα NOESY και NOE απέδειξαν ότι το κύριο διαστερομερές της αντίδρασης είναι η ένωση **84**, η οποία έχει την επιθυμητή στερεοχημεία (Σχήμα 1.27).

Αξίζει να σημειωθεί ότι προσπάθειες για βελτιστοποίηση της απόδοσης της αντίδρασης διυδροξυλίωσης ήταν ανεπιτυχείς. Επίσης, αποπροστασία της TBDPS ομάδας πριν την διυδροξυλίωση δεν ήταν δυνατή αφού η ένωση **75** ήταν ασταθής στις συνθήκες της αντίδρασης.



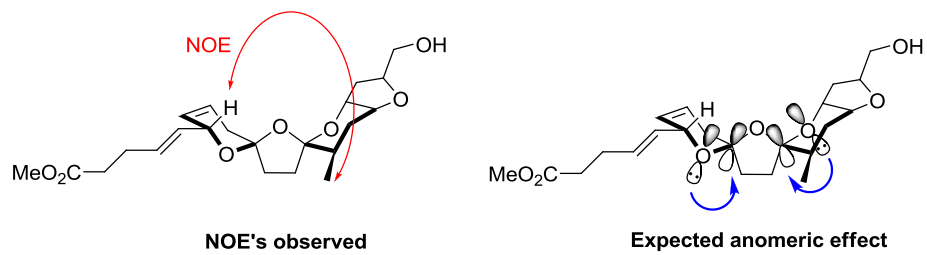
Σχήμα 1.27: Σύνθεση του προς φωτοξείδωση υποστρώματος **84**

Το φουράνιο **84** φωτοξειδώθηκε σε διαλύτη μεθανόλη και έπειτα από κατεργασία με DMS και *p*-TsOH σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο απομονώθηκαν τα 2 σχετικά διαχωρίσιμα διαστερομερή της ένωσης **85**.¹⁹



Σχήμα 1.28: Αντίδραση φωτοξείδωσης του φουρανίου **84** προς τον ABCD σκελετό των azaspiracids

Για τον προσδιορισμό της στερεοχημείας των δύο διαστερομερών της ένωσης **85** πραγματοποιήθηκαν εκτενή πειράματα NOE και NOESY, χωρίς όμως να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε ένα ασφαλές συμπέρασμα. Η κύρια διαφοροποίηση του τελικού προϊόντος **85** από το πραγματικό ABCD σύστημα των φυσικών προϊόντων έγκειται στην απουσία του μεθυλίου στον δακτύλιο C του συστήματος. Διεξοδική μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας οδηγεί στη διαπίστωση ότι όλα τα συμπεράσματα για την στερεοχημεία του συγκεκριμένου τμήματος του φυσικού προϊόντος προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις NOE μεταξύ του προαναφερθέντος μεθυλίου και πρωτονίων του δακτυλίου A.^{6,9} Στο Σχήμα 1.29 παρατίθενται οι αλληλεπιδράσεις NOE που οδήγησαν την ομάδα του Νικολάου στην διαπίστωση της σωστής δομής του δισπειροκεταλικού συστήματος ABCD και που μέχρι σήμερα αποτελούν σημείο αναφοράς για όσους ασχολούνται με τη μελέτη αυτών των πολυκυκλικών ενώσεων. Επίσης υποδηλώνεται το ανωμερικό φαινόμενο, το οποίο σταθεροποιεί τη συγκεκριμένη στερεοδομή.



Σχήμα 1.29. Τα NOE που παρατηρήθηκαν από την ομάδα του Νικολάου καθώς και το αναμενόμενο διπλό ανωμαρικό φαινόμενο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΚΥΚΛΙΚΩΝ γ-ΛΑΚΤΑΜΩΝ ΜΙΜΗΤΩΝ ΤΟΥ ΤΕΤΡΑΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΑΝΡΙ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟΝ ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟ ΘΑΝΑΤΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

2.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα πάνω στο σχεδιασμό και τη σύνθεση μορίων τα οποία θα μπορούν να επάγουν την διαδικασία της απόπτωσης. Ο όρος απόπτωση περιγράφει τον προγραμματισμένο και φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο που συμβάλλει τα μέγιστα στην σωστή λειτουργία του συνόλου των ζωντανών οργανισμών. Με την απόπτωση γίνεται η απαραίτητη ανανέωση των κυττάρων σε όλα τα ζωτικά όργανα και ιστούς και έτσι εξασφαλίζεται σε μεγάλο βαθμό η υγεία και η λειτουργικότητά τους.

Μη φυσιολογική αναστολή της απόπτωσης συνήθως οδηγεί σε σοβαρότατα προβλήματα υγείας. Για παράδειγμα μια από τις μεγαλύτερες μάστιγες της εποχής μας, ο καρκίνος, είναι άμεση συνέπεια του μη φυσιολογικού κυτταρικού θανάτου. Τα κύτταρα ενός ιστού με καρκίνο συνεχίζουν να ανανεώνονται με γρήγορο ρυθμό, χωρίς όμως να υπάρχει ο θάνατος των ήδη υπαρχόντων. Αυτό οδηγεί σε περιοχές όπου τα κύτταρα συνωστίζονται και δημιουργούν όγκους.

Βρίσκοντας λοιπόν ενώσεις που θα μπορούσαν να επάγουν τον κυτταρικό θάνατο, την απόπτωση, σε καρκινικά κύτταρα θα ήταν ένα μεγάλο βήμα προς την καταπολέμηση της ασθένειας.

2.2 Ρύθμιση της απόπτωσης μέσα στο κύτταρο από μόρια πρωτεϊνικής φύσης²⁰

Όπως όλες οι φυσιολογικές διεργασίες ενός οργανισμού, έτσι και η απόπτωση μπορεί και ρυθμίζεται από ένα σύνολο μορίων που περιλαμβάνει τόσο υποδοχείς όσο και σηματοδοτικά μόρια που κατά κύριο λόγο είναι πρωτεϊνικής φύσης. Οι *πρωτεϊνικοί αναστολείς της απόπτωσης (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs)* είναι μια κύρια κατηγορία πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό θάνατο. Οι X-linked IAP (XIAP) και οι κυτταρικοί IAP1 (cIAP1) και IAP2 (cIAP2) κατέχουν εξέχοντα ρόλο σαν αναστολείς των σημάτων θανάτου των κυττάρων που πραγματοποιείται με διάφορους τρόπους.

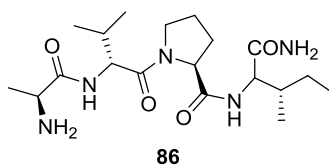
Οι XIAP δρουν άμεσα σαν αναστολείς της απόπτωσης. Μπορούν και συνδέονται σε τρεις κύριες *κασπάσες (caspases)*, τις κασπάσες-3, -7 και -9, απενεργοποιώντας τις και αποτρέποντας έτσι τον κυτταρικό θάνατο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι κασπάσες είναι μια κατηγορία πρωτεασών που κύρια λειτουργία τους είναι η αποδόμηση λειτουργικών πρωτεϊνών μέσα στο κύτταρο ή η παρεμπόδιση της φυσιολογικής λειτουργίας τους, οδηγώντας το κύτταρο στο

θάνατο. Γι' αυτό το λόγο πολλές φορές αναφέρονται και σαν «πρωτεΐνες εκτελεστές» (executioner proteins). Κύριες κατηγορίες τους είναι οι *initiator caspases* και οι *effector caspases*. Οι πρώτες έχουν σαν κύρια λειτουργία την μετατροπή μη λειτουργικών πρόδρομων κασπασών της δεύτερης κατηγορίας σε λειτουργικές. Η δεύτερη κατηγορία κασπασών είναι αυτή που αποδομεί λειτουργικές πρωτεΐνες, κόβοντας τις σε διάφορα σημεία ή τροποποιώντας τις ομοιοπολικά.

Επιπλέον, οι IAPs επηρεάζουν και διάφορες άλλες διεργασίες που πραγματοποιούνται φυσιολογικά στο κύτταρο, όπως η σήμανση από ουβικιτίνη (ubiquitine) που με τη σειρά της ωθεί την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ (Nuclear factor κΒ, NFκΒ). Ο παράγοντας αυτός είναι απαραίτητος για την έκφραση γονιδίων σημαντικών για το ανοσοποιητικό σύστημα και την επιβίωση των κυττάρων.

Η πρωτεΐνη *Smac/DIABLO* (second mitochondria-derived activator of caspases ή direct IAP binding protein with low pI) είναι μια ταυτοποιημένη ενδογενής ουσία που δρα σαν φυσιολογικός ανταγωνιστής των XIAP, cIAP1 και cIAP2. Έχει την δυνατότητα να εκμηδενίζει σχεδόν την αναστολή των κασπασών, και ειδικότερα της κασπάσης-9, από τους XIAP. Αυτή της η ικανότητα οφείλεται σε ένα N-τελικό-τετραπεπτίδιο Αλανίνης-Βαλίνης-Προλίνης-Ισολευκίνης (*Ala-Val-Pro-Ile, AVPI, 86*, Σχήμα 2.1) που έχει τα δομικά χαρακτηριστικά για να συνδεθεί με το XIAP εμποδίζοντας την σύνδεση του με τις κασπάσες-3, -7 και -9. Παρόμοιος μηχανισμός φαίνεται να ακολουθείται και για τον cIAP1.

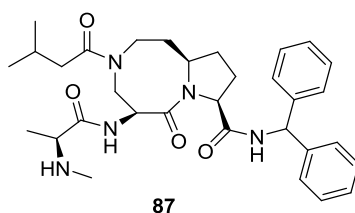
Καθώς η δομή του τετραπεπτιδίου AVPI είναι πολύ συγκεκριμένη (Σχήμα 2.1), όπως συμβαίνει και με την κοιλότητα των IAPs στην οποία προσδένεται, είναι λογικό να υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον πάνω στην σύνθεση μικρών μορίων μη πεπτιδικής φύσης, που θα προσομοιάζουν την λειτουργία του AVPI. Έτσι, είναι δυνατόν να συντεθεί μια νέα κατηγορία ουσιών με υποσχόμενη θεραπευτική δράση που θα λειτουργεί επάγοντας την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα.



Σχήμα 2.1: Δομή του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac

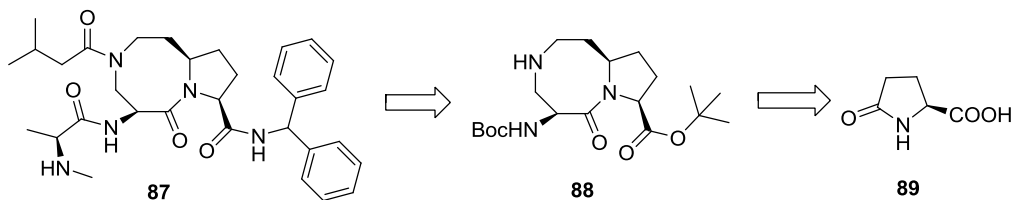
2.3 Σύνθεση της ένωσης SM-406 μιμητή του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac (2011)²⁰

Σαν αποτέλεσμα του έντονου ενδιαφέροντος πάνω στη σύνθεση μορίων με παρόμοια δομικά χαρακτηριστικά με το τετραπεπτίδιο AVPI **86**, μια ερευνητική ομάδα του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου του Michigan σε συνεργασία με την Ascenta Therapeutics, κατάφεραν να συνθέσουν τη ένωση **87**. Η ένωση αυτή έχει όλα τα χαρακτηριστικά για να λειτουργήσει σαν μιμητής του τετραπεπτιδίου AVPI. Σαν φαρμακευτική ουσία μπορεί να ληφθεί από την στοματική οδό και οι μελέτες έδειξαν καλή βιοδιαθεσιμότητα στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα σκυλιά. Έχει την ικανότητα να παρεμποδίζει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε διάφορες ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές.

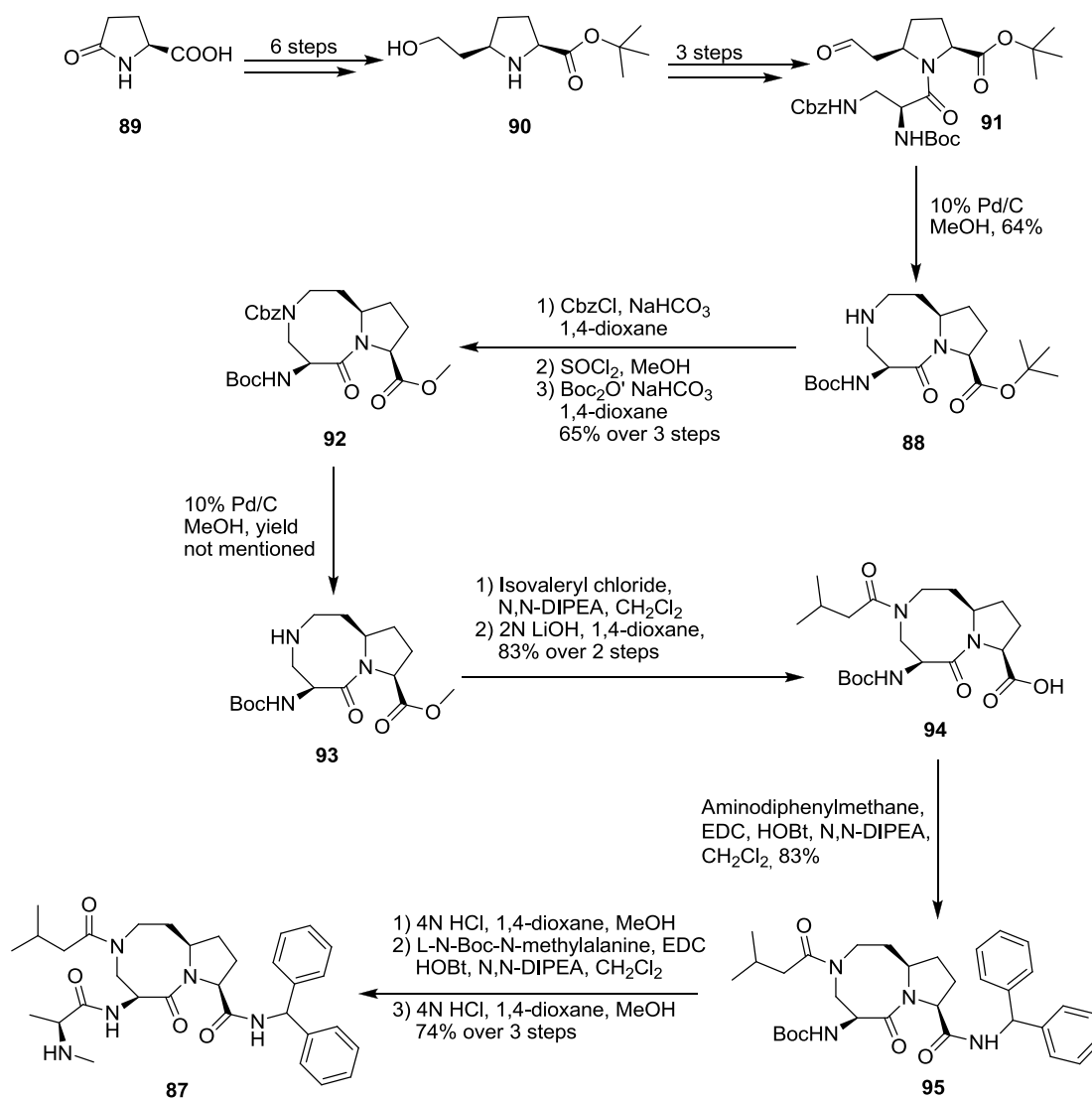


Σχήμα 2.2: Δομή της ένωσης SM-406

Η ένωση **87** συντέθηκε από την ένωση **88**²¹ που με τη σειρά της συντέθηκε από την πυρρολιδινόνη **89** με μία πορεία γνωστή στη βιβλιογραφία (Σχήμα 2.3).²²



Σχήμα 2.3: Ρετροσυνθετική ανάλυση της βιολογικά ενεργής ένωσης SM-406 (**87**)

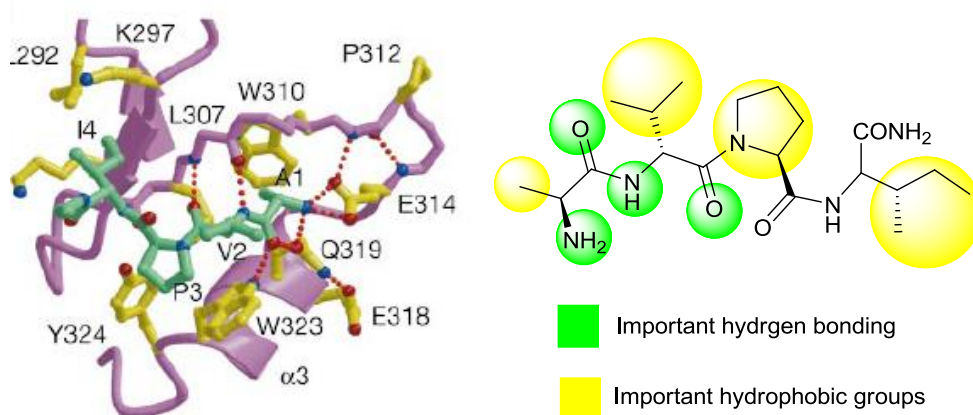


Σχήμα 2.4: Σύνθεση της ένωσης **87** από την εμπορικά διαθέσιμη πυρρολιδινόνη **89**

Η ένωση **89** μετατράπηκε στην **91** μετά από 9 συνθετικά στάδια γνωστά στη βιβλιογραφία (Σχήμα 2.4). Ακολούθησε αποπροστασία της ομάδας Cbz με υδρογόνωση και ταυτόχρονος σχηματισμός της ενδιάμεσης μίνης. Υδρογόνωση αυτής στις συνθήκες της αντίδρασης απέδωσε την ένωση **88**. Στην συνέχεια, προστασία με Cbz, μετεστεροποίηση με SOCl₂ σε διαλύτη μεθανόλη και επαναπροστασία με τη χρήση Boc₂O οδήγησε στο σχηματισμό της ένωσης **92** που σε συνθήκες υδρογόνωσης μετατράπηκε στην **93**. Τέλος, 6 συνθετικά στάδια οδήγησαν στην ολοκλήρωση της σύνθεσης της ένωσης **87** σε 59.1% απόδοση από την πρόδρομη ένωση **93**.

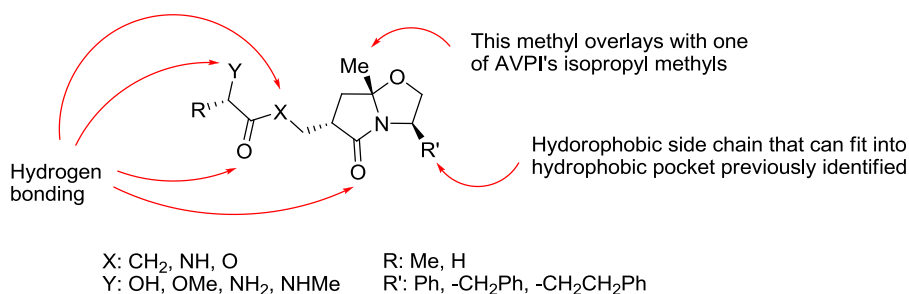
2.4 Μια νέα κατηγορία ενώσεων-μιμητών του τετραπεπτιδίου AVPI της πρωτεΐνης Smac

Σύμφωνα με εκτεταμένες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, η πρωτεΐνη Smac δρα χάρη στην πρόσδεση της με τους αναστολείς απόπτωσης IAPs που έχουν ήδη αναφερθεί (βλ. Κεφ 2.2). Η πρόσδεση αυτή γίνεται με την αλληλεπίδραση ενός κατάλληλου N-τελικού τετραπεπτιδίου Ala-Val-Pro-Ile (AVPI) και μιας καλά καθορισμένης περιοχής των IAPs (BIR3). Παρακάτω, φαίνονται οι κύριες αλληλεπιδράσεις του τετραπεπτιδίου με την περιοχή πρόσδεσης οι οποίες περιλαμβάνουν την αγκυροβόληση της αλανίνης σε μια υδρόφοβη κοιλότητα καθώς και την σταθεροποίηση της δομής με δεσμούς υδρογόνου και σημαντικές υδρόφοβες αλληλοεπιδράσεις (Σχήμα 2.5).²³



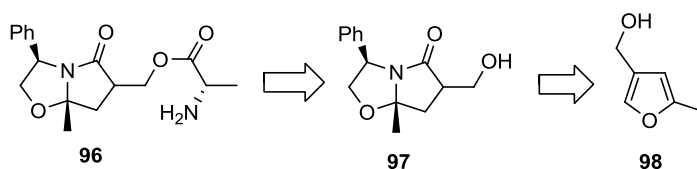
Σχήμα 2.5: Από αριστερά προς τα δεξιά: Κρυσταλλική δομή του τετραπεπτιδίου AVPI προσδεμένου στην περιοχή BIR3 της πρωτεΐνης XIAP και σημαντικές περιοχές αλληλεπίδρασης του AVPI με την περιοχή πρόσδεσης.

Με βάση τα δομικά χαρακτηριστικά του AVPI σχεδιάστηκε μια νέα δομή που θα έχει τα κατάλληλα χαρακτηριστικά αλλά δεν είναι πεπτιδικής φύσης. Προς μεγάλη μας ευχαρίστηση, μοτίβα των δικυκλικών λακταμών του Meyers φαίνεται να μπορούν να αποδώσουν αρκετά καλά τα δομικά χαρακτηριστικά του ενδογενούς υποστρώματος. Σχεδιάστηκε λοιπόν ένας αρχικός σκελετός ο οποίος με μικρές τροποποιήσεις θα μπορούσε να αποδώσει διαφορετικά υποστρώματα (Σχήμα 2.6). Μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων είναι επιθυμητή ώστε μέσα από τις βιολογικές δοκιμές να οδηγηθούμε στα πλέον κατάλληλα δομικά χαρακτηριστικά.



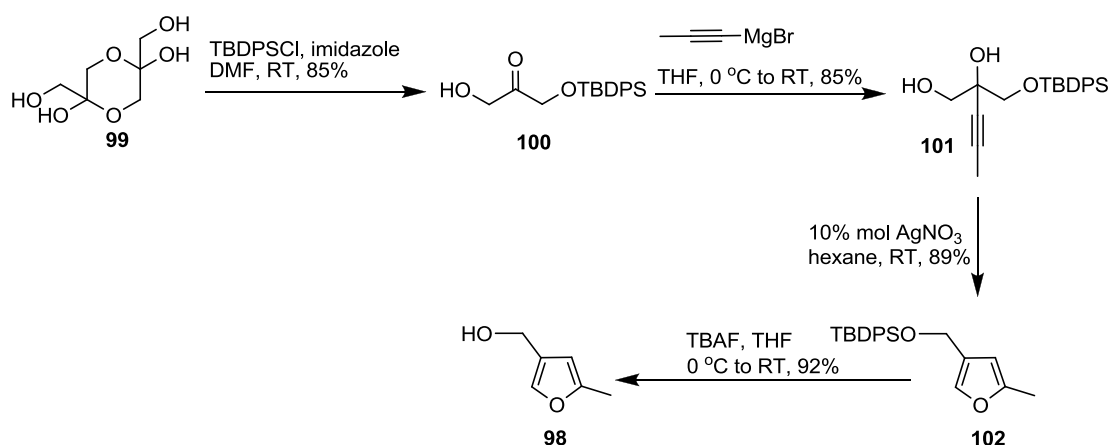
Σχήμα 2.6: Δομικό μοτίβο των προς σύνθεση ενώσεων

Σαν πρώτος στόχος επιλέχθηκε η ένωση **96**. Η προαναφερθείσα ένωση θα μπορούσε να προέλθει από την δικυκλική ένωση **97** που με την σειρά της είναι εύκολα προσβάσιμη από το απλό φουράνιο **98** μέσω μίας συνθετικής μεθόδου που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριο μας (Σχήμα 2.7).²⁴



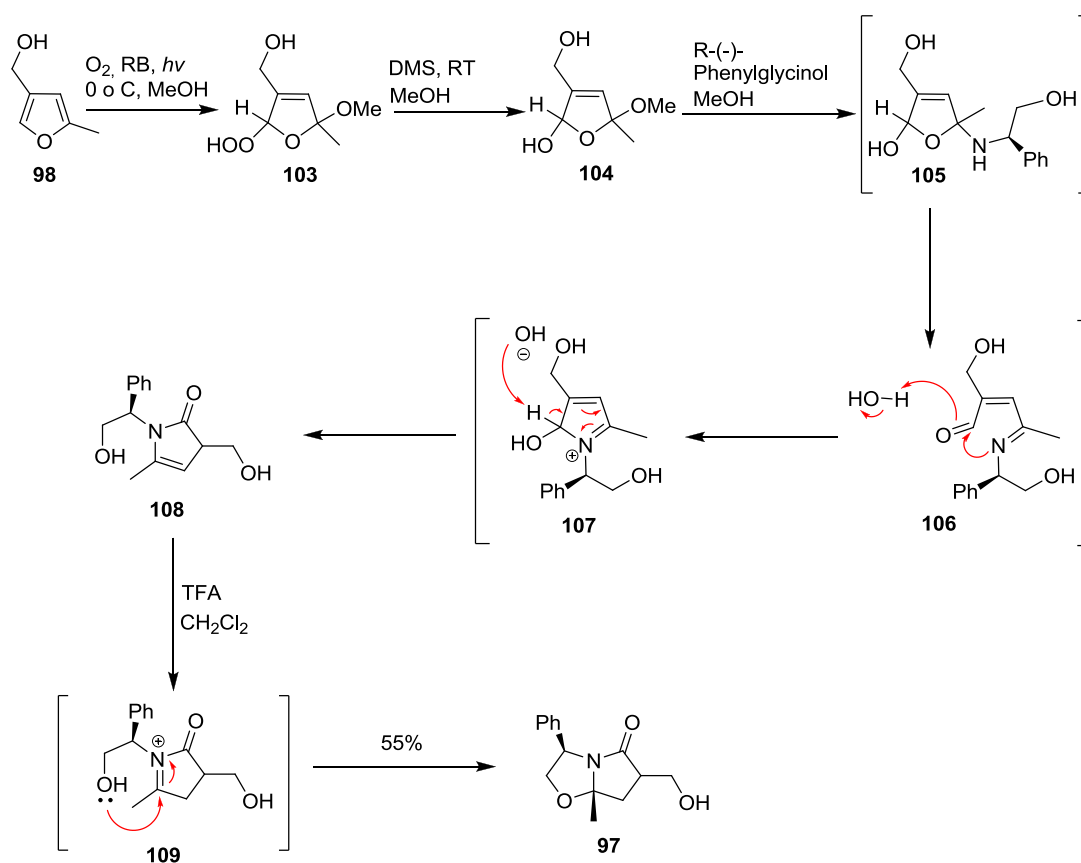
Σχήμα 2.7: Πετροσυνθετική ανάλυση ένωσης **96**

Η σύνθεση ενός φουρανίου με υποκατάσταση στην 3 ή στην 4 θέση, είναι αρκετά πιο σύνθετη διαδικασία από την σύνθεση όρθο-υποκατεστημένων φουρανίων. Η σύνθεση ξεκίνησε με την διάνοιξη και προστασία του εμπορικά διαθέσιμου διμερούς της διυδροξυακετόνης **99** προς την κετόνη **100**. Αντίδραση προσθήκης του προπυνυλομαγνησιοβρωμιδίου στην προαναφερθείσα κετόνη οδήγησε στο σχηματισμό της διόλης **101** σε 85% απόδοση. Η διόλη κυκλοποιήθηκε στην συνέχεια, παρουσία AgNO₃ σε εξάνιο προς το φουράνιο **102**, το οποίο με επίδραση TBAF σε διαλύτη THF απέδωσε την επιθυμητή φουρανόλη **98** (Σχήμα 2.8).



Σχήμα 2.8: Σύνθεση της φουρανόλης **98**

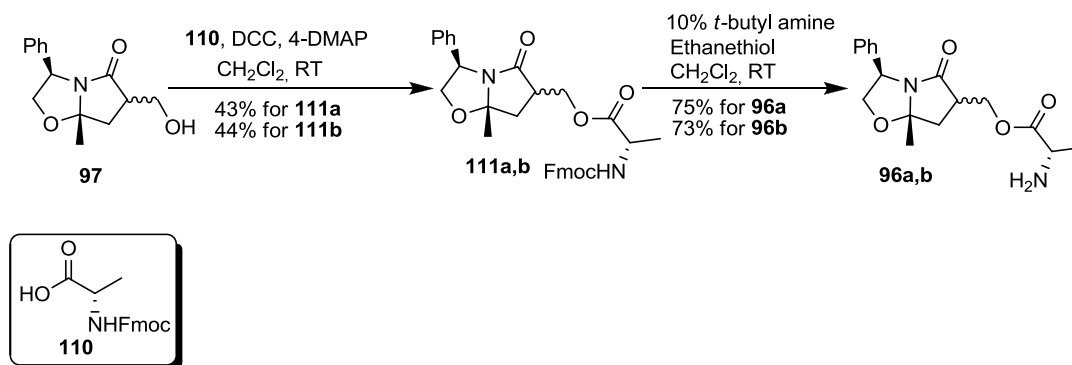
Η ένωση **98** διαλύθηκε σε MeOH με καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή rose Bengal και ακτινοβολήθηκε με ορατό φως, ενώ οξυγόνο διερχόταν από το διάλυμα. Αποτέλεσμα ήταν η δημιουργία του υδροϋπεροξειδίου **103** το οποίο ανάχθηκε *in situ* στην ημιακετάλη **104** με επίδραση DMS. Ακολούθησε τοποεκλεκτική προσθήκη της εμπορικά διαθέσιμης R-(-)-Φαινυλογλυκινόλης στον ίδιο διαλύτη προς το σχηματισμό του ενδιάμεσου **105** το οποίο αναδιατάχθηκε στο εναμίδιο **108**. Αλλαγή του διαλύτη από MeOH σε CH₂Cl₂ και προσθήκη καταλυτικής ποσότητας TFA οδήγησε στο σχηματισμό του ενδιάμεσου N-ακυλοϊμινιακού κατιόντος **109** το οποίο με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη της πλευρικής υδροξυλομάδας απέδωσε τον τελικό δικυκλικό σκελετό **97** σαν μίγμα δύο μη διαχωρίσιμων διαστερεομερών σε ένα συνθετικό στάδιο και με συνολική απόδοση 55% (Σχήμα 2.9).



Σχήμα 2.9: Σύνθεση του δικυκλικού σκελετού-κλειδί **97**

Το τελευταίο τμήμα της σύνθεσης του μορίου-στόχου είναι η εστεροποίηση της πρωτοταγούς αλκοόλης του **97** με μια προστατευμένη αλανίνη και έπειτα η αποπροστασία του αμινοξέος προς το σχηματισμό της ελεύθερης αμίνης. Έτσι λοιπόν, αντίδραση της εμπορικά διαθέσιμης Fmoc-αλανίνης **110** με τον δικυκλικό σκελετό **97** παρουσία DCC και 4-DMAP σε διαλύτη CH₂Cl₂ απέδωσε τους διαχωρίσιμους διαστερεομερείς εστέρες **111a** και **111b** σε απόδοση 43 % και 44%

αντίστοιχα. Ακολούθησε αποπροστασία της ομάδας Fmoc για κάθε ένα από τα δύο διαστερομερή με 10% *tert*-βουτυλαμίνη σε διαλύτη CH₂Cl₂, παρουσία ενός ισοδυνάμου αιθανοθειόλης, για να παραλάβουμε τις ενώσεις **96a** και **96b** (Σχήμα 2.10). Αξίζει να σημειωθεί ότι είχαν γίνει προσπάθειες εστεροποίησης και με Βοc-αλανίνη, όμως το προϊόν ήταν ευαίσθητο στις συνθήκες αποπροστασίας της Βοc ομάδας (μεγάλη περίσσεια TFA).



Σχήμα 2.10: Ολοκλήρωση της σύνθεσης του μορίου-στόχου **96**

Οι τελικές ενώσεις δεν ήταν δυνατόν να καθαριστούν με χρωματογραφία στήλης καθώς όπως διαπιστώθηκε είναι ευαίσθητες στην επαφή με silica gel αλλά και με ουδέτερη ή βασική alumina. Έτσι, έγιναν αρκετές εκπλύσεις με εξάνιο για να απομακρυνθούν τα παραπροϊόντα της αποπροστασίας που είναι εντελώς άπολα.

Με αυτό τον τρόπο ολοκληρώθηκε η σύνθεση του μορίου στόχου το οποίο έχει σταλεί για βιολογική αποτίμηση. Ταυτόχρονα, αναπτύχθηκε μια αξιόπιστη συνθετική πορεία για την σύνθεση διαφόρων παραγώγων της ένωσης **96** που η σύνθεση τους βρίσκεται σε εξέλιξη. Τελικός στόχος είναι η δημιουργία μιας μικρής βιβλιοθήκης μορίων που θα σταλούν για βιολογικές δοκιμές όσον αφορά την επαγωγή του κυτταρικού θανάτου.

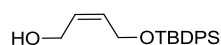
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Γενικές τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών διαιθυλαιθέρα (Et₂O) και τετραυδροφουρανίου (THF) πραγματοποιήθηκαν παρουσία νατρίου και βενζοφαινόνης. Για την ξήρανση του διχλωρομεθανίου (CH₂Cl₂) χρησιμοποιήθηκε P₂O₅ το οποίο προστέθηκε εντός της αποστακτικής συσκευής που περιείχε το διαλύτη. Το διάλυμα θερμάνθηκε (reflux) για μία ώρα και στην συνέχεια αποστάχθηκε και αποθηκεύτηκε σε φιάλη με μοριακά κόσκινα 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες καθαρότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επιπλέον διαδικασίες καθαρισμού. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με την χρήση χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλακίδια silica gel (60F-254) και με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο παρατήρησης. Σαν σύστημα βαφής των πλακιδίων χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdicacid)/θειικού δημητρίου (Cerium (IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση. Αναλυτικά το διάλυμα εμβάπτισης περιείχε 94 mL νερό, 6 mL πυκνό θειικό οξύ (H₂SO₄), 1.0 g Ce(SO₄)₂·H₂O και 1.5 g φωσφομολυβδαινικό οξύ. Η χρωματογραφία στήλης πραγματοποιήθηκε υπό πίεση, με υλικό πλήρωσης silica gel 60 (μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm) και καθορισμένο διαλύτη έκλυσης.

Τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 και Bruker MSL-300 τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο. Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = απλή (singlet), d = διπλή (doublet), t = τριπλή (triplet), q = τετραπλή (quartet), m = πολλαπλή (multiplet), b = ευρεία (broad).

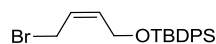
3.2 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 1



Προστατευμένη αλκοόλη

Σε διάλυμα της 1,2-διόλης **53** (2.03 g, 22.70 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL) στους 0 °C, προστέθηκε διάλυμα *n*-BuLi (14.20 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 22.70 mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστέθηκε *tert*-βουτυλοδιφαινυλοσίλυλο χλωρίδιο (5.82 mL, 22.70 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου, αραιώθηκε με Et₂O (15 mL) και ακολούθησαν εκχυλίσες με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (8 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1 → 10:1) απέδωσε το μονοπροστατευμένο προϊόν

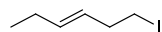
(5.20 g, 70%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 5.68 (m, 2H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 135.6 (4C), 133.4 (2C), 130.9, 129.9, 129.7 (2C), 127.7 (4C), 60.2, 58.7, 26.7 (3C), 19.1 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}$: 349.1594 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 349.1596.



Βρωμίδιο 54

Σε διάλυμα της αλλυλικής αλκοόλης που παρασκευάστηκε παραπάνω (893 mg, 2.73 mmol) σε άνυδρο Et_2O (20 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στους 0 °C PBr_3 (102 μL , 1.09 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (20 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) για να απομονωθεί το βρωμίδιο **54** (773 mg, 73%).

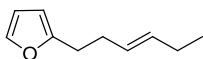
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 5.74 (m, 2H), 4.32 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 135.5 (4C), 133.7 (2C), 133.3, 129.8 (2C), 127.8 (4C), 126.2, 59.7, 26.8, 26.7 (3C), 19.1 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNaOSi}$: 411.0750 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 411.0768.



Ιωδίδιο 56

Σε διάλυμα της εμπορικά διαθέσιμης (*E*)-εξ-3-εν-1-όλης (600 mg, 5.99 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (5 mL) στους 0 °C, προστέθηκαν αργά PPh_3 (1.88 g, 7.19 mmol), ιμιδαζόλιο (530 mg, 7.79 mmol) και I_2 (1.82 g, 7.19 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε να φτάσει θερμοκρασία δωματίου και έπειτα αναδεύτηκε 45 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά έως ότου η οργανική φάση γίνει διαυγής. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 . Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) για να παραληφθεί το ιωδίδιο **56** (1.03 g, 82%).

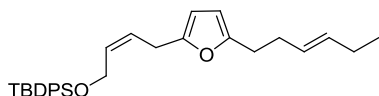
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.57 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 135.0, 127.3, 36.7, 25.5, 13.6, 6.2 ppm.



Μονουποκατεστημένο φουράνιο

Σε διάλυμα φουρανίου (**55**) (1.4 mL, 19.6 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL), στους 0 °C και υπο ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (9.2 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 14.7 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και έπειτα προστέθηκε στάγδην διάλυμα του ιωδιδίου **56** (1.0 g, 4.9 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL). Το μίγμα αναδεύτηκε για 2 ακόμα ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστέθηκε Et₂O (15 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (12 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) για να απομονωθεί το μονουποκατεστημένο φουράνιο (515 mg, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J*₁ = 2.3 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.9, 140.7, 133.0, 127.7, 110.0, 104.7, 31.0, 28.2, 25.6, 13.8 ppm.

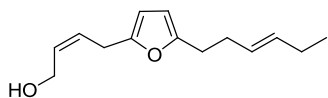


Διυποκατεστημένο φουράνιο **57**

Σε διάλυμα του μονουποκατεστημένου φουρανίου που παρασκευάστηκε παραπάνω (250 mg, 1.66 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL), στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.0 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.6 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και έπειτα προστέθηκε στάγδην διάλυμα του βρωμιδίου **54** (269 mg, 0.69 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL). Το μίγμα αναδεύτηκε για 4 ακόμα ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστέθηκε Et₂O (6 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:0 → 40:1) για να απομονωθεί το διυποκατεστημένο φουράνιο **57** (212 mg, 67%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (dd, *J*₁ = 7.9 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 4H), 7.39 (m, 6H), 5.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 152.0, 135.6 (4C), 133.7, 132.8 (2C), 130.9, 129.6 (2C), 127.9,

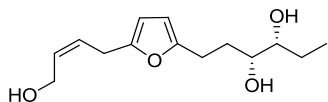
127.6 (4C), 125.8, 105.4, 105.2, 60.2, 31.0, 28.3, 26.8 (3C), 26.6, 25.6, 19.1, 13.9 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₃₀H₃₈NaO₂Si: 481.2533 [M + Na]⁺; found: 481.2528.



Φουρανόλη

Σε διάλυμα του διυποκατεστημένου φουρανίου **57** (212 mg, 0.46 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL) στους 0 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα TBAF (0.55 mL, 1.0 M σε THF, 0.55 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (5 mL) και το διάλυμα εκχυλίσθηκε με H₂O (4 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1 → 2:1) για να παραλάβουμε την αλκοόλη (89 mg, 88%).

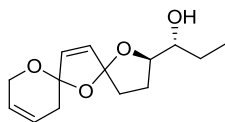
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.73 (m, 2H), 5.46 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.83 (brs, 1-OH), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 151.6, 132.9, 130.4, 127.8, 127.7, 105.6, 105.3, 58.3, 31.0, 28.2, 26.4, 25.5, 13.8 ppm.



Τριόλη 58

Σε διάλυμα της ένωσης που παρασκευάστηκε παραπάνω (78 mg, 0.35 mmol) σε *t*-BuOH:H₂O (1.5 mL:1.5 mL) στους 0 °C, προστέθηκαν ωριαία σε επτά ισόποσα μέρη 708 mg ADmix-β και 33.7 mg (0.35 mmol) μεθανοσουλφοναμίδιο. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 24 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα, προστέθηκε Na₂SO₃ (1.0 g) και η ανάδευση συνεχίστηκε για ακόμα 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με ζεστό EtOAc (2x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1 → 0:1) για να παραλάβουμε την ένωση **58** (73 mg, 83%).

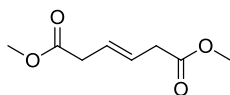
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (s, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.3 Hz), 3.43 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.86 (brs, 2-OH), 2.76 (m, 1H + 1-OH), 2.67 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 151.7, 130.4, 127.4, 105.8, 105.6, 75.7, 73.1, 58.1, 32.0, 26.4, 26.2, 24.2, 9.9 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₂₀NaO₂: 243.1356 [M + Na]⁺; found: 243.1347



[6,5,5]-δισπειροκεταλικό σύστημα 59

Διάλυμα του φουρανίου **58** (73 mg, 0.29 mmol) σε CH₂Cl₂ (7 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), σαν φωτοευαισθητοποιητή, ακτινοβολήθηκε με λάμπα xenon Variac Eimas Cermax 300 W στους 0 °C ενώ O₂ διερχόταν από αυτό ακριβώς πριν και κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος παρατηρήθηκε μετά από 1.5 λεπτό ακτινοβόλησης, σύμφωνα με το tlc. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη προστατευμένη από το φώς με φύλλο αλουμινίου. Στο μίγμα αυτό προστέθηκε περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (0.18 mL, 2.9 mmol) και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκε *p*-TsOH•H₂O (5.51 mg, 0.029 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για επιπλέον 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (5 ml). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1 → 2:1) για να αποδώσει ένα 3:3:1:1 μίγμα από τέσσερα μερικώς διαχωρίσιμα διαστερομερή δισπειροκεταλικά συστήματα **59** (45 mg, 62%).

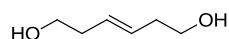
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, of the less polar major diastereoisomer): δ = 6.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.77 (AB system, Δδ = 0.042 ppm, *J* = 10.5 Hz, 2H), 4.44 (dt, *J*₁ = 16.6, *J*₂ = 3.6 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 1H), 2.27 – 1.98 (m, 5H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, of the less polar major diastereoisomer): δ = 134.6, 132.0, 125.1, 121.3, 117.8, 107.1, 83.0, 74.4, 62.3, 37.7, 34.7, 27.8, 26.0, 10.3 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₂₀NaO₄: 275.1254 [M + Na]⁺; found: 275.1251. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, of the more polar major diastereoisomer): δ = 6.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.78 (brs, 2H), 4.42 (dt, *J*₁ = 16.3 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.91 (brd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 5H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, of the more polar major diastereoisomer): δ = 134.7, 132.0, 125.1, 121.5, 117.2, 106.6, 83.6, 75.4, 62.2, 37.2, 33.7, 26.9, 26.5, 10.2 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₂₀NaO₄: 275.1254 [M + Na]⁺; found: 275.1251.



Διεστέρας 68

Πυκνό θειικό οξύ (0.5 mL, 9.4 mmol) προστέθηκε στάγδην σε διάλυμα του *trans*-υδρομουκονικού οξέος **67** (3.0 g, 20.8 mmol) σε MeOH (15 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε θερμαινόμενο σε συνθήκες επαναρροής για 21 ώρες. Το μίγμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα επαναδιαλύθηκε σε Et₂O (20 mL) και εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (2× 4 mL), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (2× 4 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (4 mL). Το σύνολο των υδατικών στοιβάδων επανεκχυλίστηκε με Et₂O (15 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό για να δώσουν τον επιθυμητό διεστέρα **68** (3.5 g, 98%).

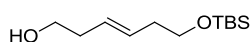
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.08 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (2C), 125.7 (2C), 51.5 (2C), 37.4 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₈H₁₂NaO₄: 195.0628 [M + Na]⁺; found: 195.0633.



Διόλη 69

Σε αιώρημα του LiAlH₄ (1.0 g, 26.42 mmol) σε άνυδρο THF (40 mL), στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα του διεστέρα **68** που παρασκευάστηκε παραπάνω (3.5 g, 20.32 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για ακόμα 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος άλατος του Rochelle (10 mL) στους 0 °C καθώς και EtOAc (25 mL). Ακολούθησε 1 ώρα ισχυρής ανάδευσης σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι η οργανική στοιβάδα να γίνει εντελώς διαυγής). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε με EtOAc (20 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και η διόλη **69** που προέκυψε (2.24 g, 95%) χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

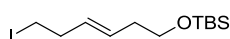
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.52 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.29 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 129.4 (2C), 61.5 (2C), 35.8 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₆H₁₂NaO₂: 139.0730 [M + Na]⁺; found: 139.0715.



Αλκοόλη 70

Σε διάλυμα της 1,2-διόλης **69** (1.03 g, 8.87 mmol) σε άνυδρο DMF (10 mL) σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκαν ιμιδαζόλιο (724 mg, 10.64 mmol), *tert*-βουτυλοδιμεθυλοσίλυλο χλωριδίου (1.47 g, 9.75 mmol) και 4-DMAP (43 mg, 0.35 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στο μίγμα προστέθηκε MeOH (0.5 mL) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (12 mL) και η οργανική φάση εκπλύθηκε με H₂O (4× 5 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 15:1 → 10:1) για να παραληφθεί το επιθυμητό μονοπροστατευμένο προϊόν **70** (1.10 g, 54%), καθώς και μικρή ποσότητα (0.55 g) από τη διπροστατευμένη ένωση.

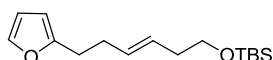
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.52 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 1.72 (brs, 1-OH), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 130.3, 128.0, 62.9, 61.8, 36.3, 36.0, 25.9 (3C), 18.3, -5.3 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₂₆NaO₂Si: 253.1594 [M + Na]⁺; found: 253.1580.



Ιωδίδιο 71

Σε διάλυμα της αλκοόλης **70** (900 mg, 3.91 mmol) σε CH₂Cl₂ (15 mL) στους 0 °C, προστέθηκαν αργά PPh₃ (1.23 g, 4.69 mmol), ιμιδαζόλιο (319 mg, 4.69 mmol) και I₂ (1.19 g, 4.69 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 10 λεπτά. Ακολούθως προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (10 mL) και η ανάδευση συνεχίστηκε για ακόμα 10 λεπτά έπειτα από τα οποία οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική επανεκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (15 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether) για να παραληφθεί το ιωδίδιο **71** (1.02 g, 77%).

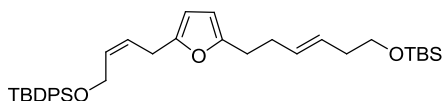
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.47 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.55 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 130.4, 129.7, 62.8, 36.8, 36.1, 25.9 (3C), 18.3, 5.5, -5.3 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₂₅INaOSi: 363.0612 [M + Na]⁺; found: 363.0611.



Μονοϋποκατεστημένο φουράνιο 72

Σε διάλυμα του φουρανίου (**55**, 0.77 mL, 10.64 mmol) σε άνυδρο THF (8 mL), στους 0 °C και υπο ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (4.99 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 7.98 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα του ιωδιδίου **71** (900 mg, 2.65 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL). Η αντίδραση αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 2 ώρες ακόμα στην ίδια θερμοκρασία. Στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε Et₂O (15 mL) και εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (12 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1) για να απομονωθεί το μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **70** (612 mg, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.8, 140.7, 131.0, 127.6, 110.0, 104.8, 63.2, 36.2, 31.1, 28.1, 25.9 (3C), 18.3, -5.3 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₈NaO₂Si: 303.1751 [M + Na]⁺; found: 303.1739.

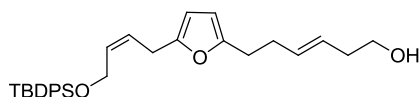


Διϋποκατεστημένο φουράνιο 73

Σε διάλυμα του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **72** που παρασκευάστηκε παραπάνω (612 mg, 2.18 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα *n*-BuLi (1.26 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 2.03 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα του βρωμιδίου **54** (605 mg, 1.56 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) και το διάλυμα αφέθηκε για ανάδευση για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε Et₂O (8 mL) και η οργανική φάση εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:0 → 60:1) για να απομονωθεί το διϋποκατεστημένο φουράνιο **73** (550 mg, 60%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 5.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H),

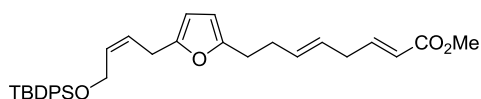
3.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.23 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.4, 152.0, 135.6$ (4C), 133.7 (2C), 131.1, 130.9, 129.6 (2C), 127.7 (4C), 127.4, 125.8, 105.5, 105.3, 63.2, 60.2, 36.2, 31.1, 28.1, 26.8 (3C), 26.6, 25.9 (3C), 19.1, 18.3, -5.2 (2C) ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_a\text{O}_3\text{Si}_2$: 611.3347 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 611.3357.



Φουρανόλη 74

Καταλυτική ποσότητα *p*-TsOH (17 mg, 0.089 mmol) προστέθηκε σε διάλυμα του διυποκατεστημένου φουρανίου **73** (523 mg, 0.89 mmol) σε THF:H₂O (21 mL, 20:1) σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 24 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (10 mL) και το μίγμα εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (8 mL). Η υδατική φάση επανεκχυλίστηκε με EtOAc (10 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και εκπλύθηκαν με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 10:1 → 2:1) για να αποδώσει την επιθυμητή αλκοόλη **74** (388 mg, 92%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 5.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.57 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.1, 152.2, 135.5$ (4C), 133.7 (2C), 132.7, 130.9, 129.6 (2C), 127.6 (4C), 126.9, 125.7, 105.5, 105.4, 61.7, 60.1, 35.8, 31.1, 28.0, 26.8 (3C), 26.6, 19.1 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$: 497.2482 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 497.2475.

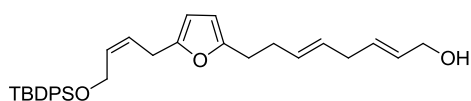


Ακόρεστος εστέρας 75

Σε διάλυμα της αλκοόλης **74** που παρασκευάστηκε παραπάνω (388 mg, 0.82 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (25 mL), στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε το αντιδραστήριο υπερασθενούς ιωδίου των Dess-Martin (589 mg, 1.39 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 40 min στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα προστέθηκε το σταθεροποιημένο υλίδιο **76** (548 mg, 1.64 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφήθηκε υπο ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης

απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 40:1 → 20:1) για να απομονωθεί ο επιθυμητός trans εστέρας **75** (260 mg, 60%).

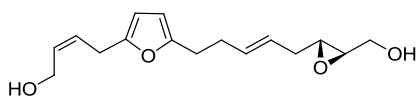
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.96 (dt, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.76 (m, 3H), 5.63 - 5.39 (m, 3H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.0, 154.0, 152.1, 147.6, 135.5 (4C), 133.7 (2C), 132.2, 130.9, 129.6 (2C), 127.6 (4C), 126.0, 125.8, 121.2, 105.5 (2C), 60.2, 51.4, 34.9, 31.0, 27.9, 26.8 (3C), 26.6, 19.1 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NaO}_4\text{Si}$: 551.2588 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 551.2564.



Φουρανόλη **63**

Σε διάλυμα του εστέρα **75** (260 mg, 0.49 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL), στους -78°C και υπο ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα Dibal-H (1.1 mL, 1.0 M in σε εξάνιο, 1.1 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για ακόμα 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στην συνέχεια προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα άλατος του Rochelle (5 mL) στους 0°C και ακολούθησε έντονη ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση επανεκχυλίστηκε με EtOAc (2×5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1) για να απομονωθεί η επιθυμητή αλκοόλη **63** (235 mg, 97%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (m, 4H), 7.39 (m, 6H), 5.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 5.46 (m, 2H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (brd, J = 4.0 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (brt, J = 4.1 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.32 (brs, 1-OH), 1.06 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.3, 152.1, 135.6 (4C), 133.7 (2C), 131.3, 130.9, 130.4, 129.6 (2C), 129.5, 128.4, 127.6 (4C), 125.8, 105.4, 105.3, 63.6, 60.2, 35.1, 31.0, 28.1, 26.8 (3C), 26.6, 19.1 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NaO}_3\text{Si}$: 523.2639 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 523.2641.

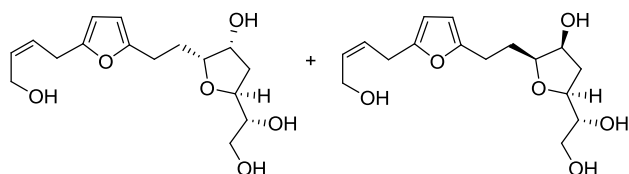


Εποξειδίο 78

Σε αιώρημα μοριακών κόσκιων 4Å (450 mg) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (3 mL) στους 0 °C, προστέθηκε D-τρυγικός διαιθυλεστέρας (0.4 mL, 2.35 mmol) και ισοπροποξειδίο του τιτανίου (IV) (0.56 mL, 1.88 mmol). Μετά από 5 λεπτά το μίγμα ψύχθηκε στους -20 °C και προστέθηκε στάγδην το *tert*-βούτυλοϋδροπεροξειδίο (0.55 mL, 5-6 M σε εννεάνιο, ~3.0 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους -20 °C για 20 λεπτά και έπειτα προστέθηκε στάγδην διάλυμα της αλλυλικής αλκοόλης **63** (235 mg, 0.47 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (2 mL). Η ανάδευση συνεχίστηκε στους -20 °C για 48 ώρες. Στην συνέχεια προστέθηκε υδατικό διάλυμα 10% τρυγικού οξέος (2 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία μέχρι η οργανική φάση να γίνει διαυγής. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και εκπλύθηκαν με υδατικό διάλυμα 0.5 M NaOH (3 mL), κορεσμένο διάλυμα NaCl (3 mL) και ξηράθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1 → 2:1) για να δώσει το επιθυμητό εποξειδίο **77** (136 mg, 55%).

Σε διάλυμα του εποξειδίου **77** που παρασκευάστηκε παραπάνω (136 mg, 0.26 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) τους 0 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα TBAF (0.26 mL of 1.0 M σε THF, 0.26 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για ακόμα 2.5 ώρες. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (5 mL) και ακολούθησε εκχύλιση με H₂O (2 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική επανεκχυλίστηκε με EtOAc (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν ξανά και οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1 → 0:1) για να απομονωθεί η επόξυ-διόλη **78** (65 mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.72 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (td, *J*₁ = 5.3 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.10 (brs, 1-OH) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.3, 151.8, 132.4, 130.4, 127.6, 124.9, 105.6 (2C), 61.6, 58.3, 57.9, 55.2, 34.3, 31.0, 27.8, 26.4 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₂NaO₄: 301.1410 [M + Na]⁺; found: 301.1400.

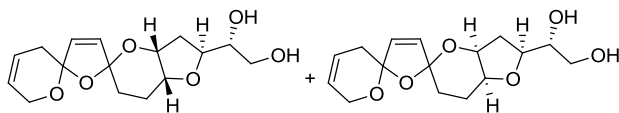


Τετρόλες 65 και 65'

Σε διάλυμα της επόξυ-διόλης **78** (64 mg, 0.23 mmol) σε *t*-BuOH:H₂O (2.0 mL:2.0 mL) στους 0 °C, προστέθηκαν ωριαία σε 7 δόσεις 700 mg ADmix-β και μεθανοσουλφοναμίδιο (27 mg, 0.28 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 48 ώρες. Έπειτα, προστέθηκε Na₂SO₃ (945 mg) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 1 ώρα μετά το πέρας της οποίας το μίγμα εκχυλίστηκε με ζεστό EtOAc (5× 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό για να απομονωθεί ένα μίγμα της τετρόλης **64** και του διαστερομερούς της, καθώς και των κυκλοποιημένων τετρολών **65** και **65'**.

Καταλυτική ποσότητα PPTS (7.0 mg, 0.028 mmol) προστέθηκε σε διάλυμα του παραπάνω μίγματος σε EtOAc:CH₂Cl₂ (1:1) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 10 λεπτά μετά το πέρας των οποίων προστέθηκε EtOAc (5 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (3 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση επανεκχυλίστηκε με EtOAc (4×5 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων συγκεντρώθηκε και ξηράνθηκε με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:1 → 0:1) για να απομονωθούν μόνο οι δύο κυκλοποιημένες διαστερομερείς τετρόλες **65** και **65'** σε αναλογία σχεδόν 2:1 (38 mg, 53% over 2 steps).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, major): δ = 5.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.23 (brt, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (dt, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 3.82 (td, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.91 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, major): δ = 155.8, 153.3, 131.8, 127.8, 106.6, 106.5, 83.6, 78.8, 75.4, 73.5, 65.0, 58.6, 37.9, 29.0, 27.3, 25.8 ppm. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, minor): δ = 5.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.91 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, minor): δ = 155.7, 153.4, 131.8, 127.8, 106.6, 106.5, 83.8, 79.2, 74.7, 72.5, 64.9, 58.6, 36.8, 28.8, 27.3, 25.8 ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₄NaO₆: 335.1465 [M + Na]⁺; found: 335.1466.

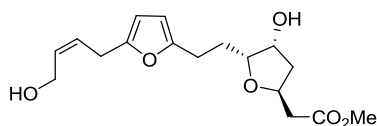


[6,5,6]-δισπειροκεταλικά συστήματα 66 και 66'

Διάλυμα των φουρανίων **65** και **65'** (15 mg, 0.048 mmol) σε MeOH (4 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (10^{-4} M), σαν φωτοευαισθητοποιητή, ακτινοβολήθηκε με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W στους 0 °C ενώ O₂ διερχόταν υπο μορφή φυσαλίδων από αυτό ακριβώς πριν και κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος παρατηρήθηκε μετά από 1 λεπτό ακτινοβόλησης, σύμφωνα με το tlc. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη προστατευμένη από το φώς με φύλλο αλουμινίου. Η μεθανόλη αντικαταστάθηκε με CH₂Cl₂ (3 mL). Στο μίγμα αυτό προστέθηκε περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (31 μL, 0.5 mmol) και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκε *p*-TsOH•H₂O (3 mg, 0.015 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για επιπλέον 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (3 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 1:5 → 0:1) για να απομονωθεί ένα μίγμα 4 μη διαχωρίσιμων διαστερεομερών σε αναλογία 3:3:2:2 (9.3 mg, 61%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, four diastereoisomers): δ = 6.05 - 5.95 (m, 2H for all isomers), 5.79 (brs, 2H for all isomers), 4.52 - 4.39 (m, 2H for all isomers), 4.29 - 4.15 (m, 2H for all isomers), 3.95 (m, 1H for two major isomers), 3.87 (brs, 1H for all isomers), 3.76 (m, 1H for two minor isomers), 3.70 (m, 1H for all isomers), 3.60 (m, 1H for all isomers), 2.53 (m, 1H for all isomers) 2.36 - 1.91 (m, 8H for all isomers), 1.58 (m, 1H for two minor isomers), 1.43 (m, 1H for two major isomers).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, four diastereoisomers): δ = 134.4, 134.3, 134.0, 133.8, 133.7, 133.6, 133.3, 133.2, 125.1, 125.0, 125.0 (2C), 121.8, 121.6 (2C), 121.5, 110.0, 109.9, 109.2, 109.0, 108.5, 108.1, 107.8, 107.5, 79.7, 79.5 (3C), 75.4, 75.3, 75.0 (2C), 73.9, 73.5 (2C), 73.4, 73.2, 73.0 (2C), 72.7, 64.2 (2C), 63.7 (2C), 62.6, 62.5, 62.3, 62.2, 35.1, 35.0, 34.6, 34.5, 34.4, 34.3, 33.9, 33.8, 28.4, 28.3, 28.0 (2C), 21.9, 21.7, 21.2, 21.0 ppm. HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₂NaO₆: 333.1309 [M + Na]⁺; found: 333.1300.



Διόλη 84

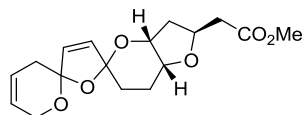
Σε διάλυμα του φουρανίου **75** (115 mg, 0.22 mmol) σε *t*-BuOH:H₂O (8.0 mL:8.0 mL) στους 0 °C, προστέθηκαν 220 mg ADmix-β και μεθανοσουλφοναμίδιο (27 mg, 0.28 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 12 ώρες στην ίδια θερμοκρασία και στην συνέχεια προστέθηκαν άλλα 220 mg ADmix-β. Η ανάδευση συνεχίστηκε για 12 ακόμα ώρες. Έπειτα, προστέθηκε Na₂SO₃ (660 mg) και το μίγμα αναδεύτηκε για 1 ώρα μετά το πέρας της οποίας το μίγμα εκχυλίστηκε με ζεστό EtOAc (5× 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 6:1 → 2:1) αποδίδοντας την επιθυμητή διόλη **82** (50.8 mg, 41%).

Σε διάλυμα της διόλης που παρασκευάστηκε παραπάνω (47 mg, 0.09 mmol) σε άνυδρη MeOH (3 mL) και υπο ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε MeONa (14.6 mg, 0.27 mmol) στους 0 °C και το μίγμα αναδεύτηκε για 3 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και προστέθηκε EtOAc (10 mL). Το διάλυμα εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (2 mL), H₂O (2 mL) και Κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ and και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Η αναλογία των δύο διαστερομερών πριν το καθαρισμό και βάση του ¹H-NMR ήταν 8:1. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 8:1 → 4:1 → 2:1) αποδίδοντας το επιθυμητό κυκλοποιημένο προϊόν **83** σχεδόν σαν το μοναδικό διαστερομερές (41.1 mg, 81%). Το επιθυμητό διαστερομερές που ήταν το κύριο προϊόν ήταν εύκολα διαχωρίσιμο από το άλλο διαστερομερές και με αυτό προχωρήσαμε στην επόμενη αντίδραση.

Σε διάλυμα της ένωσης **83** που παρασκευάστηκε παραπάνω (30 mg, 0.053 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) στους 0 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα TBAF (64 μL of 1.0 M σε THF, 0.064 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίστηκε για 2.5 ώρες. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (10 mL) και ακολούθησε εκχύλιση με H₂O (2 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική ξηράνθηκε με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 2:1 → 0:1) αποδίδοντας της διόλη **84** (14.9 mg, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (brs, 1H), 3.82 (td, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 2.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m,

1H), 2.62 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.85 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5, 154.2, 151.9, 130.6, 127.6, 105.9, 105.8, 81.6, 73.1, 72.8, 58.3, 51.7, 41.3, 40.7, 27.2, 26.4, 24.7$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$: 347.1465 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 347.1453.



[6,5,6]-δισπειροκεταλικό σύστημα **85**

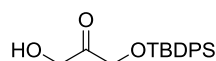
Διάλυμα του φουρανίου **84** (14.9 mg, 0.046 mmol) σε MeOH (4 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (10^{-4} M), σαν φωτοευαισθητοποιητή, ακτινοβολήθηκε με λάμπα xenon Variac Eimas Cermax 300 W στους 0 °C ενώ O_2 διερχόταν από αυτό ακριβώς πριν και κατά την διάρκεια της ακτινοβόλησης. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος παρατηρήθηκε μετά από 1.5 λεπτό ακτινοβόλησης, σύμφωνα με το tlc. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη προστατευμένη από το φως με φύλλο αλουμινίου. Η μεθανόλη αντικαταστάθηκε με CH_2Cl_2 (4 mL). Στο μίγμα αυτό προστέθηκε περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (31 μL , 0.5 mmol) και το διάλυμα που προέκυψε αναδεύτηκε για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκε $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 mg, 0.015 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για επιπλέον 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίστηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (3 ml). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 2:1) αποδίδοντας ένα σχεδόν πλήρως διαχωρισμένο μίγμα 2 διαστερομερών **85** σε αναλογία 1:1 (12 mg, 81%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Less polar diastereoisomer): $\delta = 5.98$ (AB, $\Delta\delta = 0.012$ ppm, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.78 (AB, $\Delta\delta = 0.024$ ppm, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.64 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.52 (dd, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz, 1H), 1.59 (1H hidden by H_2O peak) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , less polar diastereoisomer): $\delta = 171.6, 134.5, 133.2, 125.0, 121.8, 110.0, 108.0, 74.8, 74.6, 73.6, 62.2, 51.7, 40.8, 40.0, 34.6, 28.4, 21.8$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$: 345.1309 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 345.1304.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , More polar diastereoisomer): $\delta = 6.02$ (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.80 (AB, $\Delta\delta = 0.025$ ppm, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (dd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.28 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.10 (m,

1H), 2.04 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 4.1$ Hz, 1H), 1.41 (dt, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , more polar diastereoisomer): $\delta = 171.6, 134.5, 133.1, 125.1, 121.7, 109.2, 107.4, 74.8, 74.7, 74.0, 62.5, 51.7, 40.8, 40.0, 34.0, 28.0, 21.6$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$: 345.1309 [M + Na] $^+$; found: 345.1302.

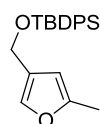
3.3 Αναλυτική πειραματική διαδικασία Κεφαλαίου 2



Υδροξυκετόνη 100

Σε διάλυμα της εμπορικά διαθέσιμης ένωσης **99** (2.7 gr, 15.0 mmol) σε άνυδρο DMF (10 mL) και υπο ατμόσφαιρα αργού, προσθέτουμε το ιμιδαζόλιο (510 mg, 7.5 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια, προσθέτουμε στάγδην το *tert*-βουτυλοδιφαινυλοσίλυλο χλωρίδιο (1.4 mL, 5.0 mmol) σε ισόποσες δόσεις των 0.3 mL ανά 2.5 ώρες και το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 24 ώρες. Στην συνέχεια ο προστίθεται EtOAc (30 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με H_2O (4 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 20:1 \rightarrow 5:1) αποδίδοντας το επιθυμητό προϊόν **100** (1.4 gr, 85%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.10 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.3, 135.46, 132.0, 130.3, 128.0, 68.3, 66.8, 26.8, 26.7, 19.2$ ppm.

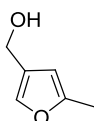


Φουράνιο 102

Σε διάλυμα του προπυνυλομαγνήσιο βρωμιδίου (18.7 mL, 0.5 M σε THF, 9.35 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL) και υπο ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην διάλυμα της ένωσης **100** (1.4 gr, 4.25 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) στους 0 °C. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και στην συνέχεια αραιώθηκε με Et_2O (30 mL). Ακλούθησε εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (10 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc = 5:1 \rightarrow 2:1) αποδίδοντας το επιθυμητό προϊόν **101** (1.3 gr, 85%).

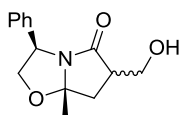
Σε διάλυμα της διόλης **101** (1.3 gr, 3.61 mmol) σε εξάνιο (16 mL) προστέθηκε AgNO₃ (61.3 mg, 0.36 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και το διάλυμα αφέθηκε σε ανάδευση για 3 ώρες στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια το διάλυμα διηθήθηκε από ένα λεπτό στρώμα silica gel και ακολούθησαν εκπλύσεις με Et₂O (3x 5 mL). Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το φουράνιο **102** (1.01 gr, 89%) χρησιμοποιήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 5.95 (d, *J*= 0.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*= 0.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.09 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 152.6, 137.5, 135.6, 133.7, 129.7, 127.7, 126.2, 105.6, 58.5, 26.8, 19.3, 13.6 ppm.



Φουράνιο 98

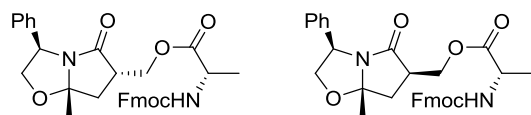
Σε διάλυμα του φουρανίου **102** (1.01 gr, 2.89 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL) προσθέτουμε διάλυμα TBAF (3.47 mL, 1M σε THF) στους 0 °C. Το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για περεταίρω 1.5 ώρα. Στην συνέχεια προστέθηκε EtOAc (15 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με H₂O (5 mL). Η φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική επανεκχυλίστηκε με EtOAc (10 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράθηκαν με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc =10:1 → 2:1) αποδίδοντας το επιθυμητό προϊόν **98** (298 mg, 92%).



Δικυκλική λακτάμη 97

Διάλυμα της ένωσης **98** (112 mg, 1.0 mmol) σε MeOH (12 mL) που περιείχε καταλυτική ποσότητα rose Bengal (10⁻⁴ M), σαν φωτοευαισθητοποιητή, ακτινοβολήθηκε με λάμπα xenon Variac Eimax Cermax 300 W στους 0 °C ενώ O₂ διερχόταν από αυτό ακριβώς πριν και κατά την διάρκεια της ακτινοβολήσης. Πλήρης κατανάλωση του αντιδρώντος παρατηρήθηκε μετά από 5 λεπτά ακτινοβολήσης, σύμφωνα με το tlc. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη προστατευμένη από το φώς με φύλλο αλουμινίου. Στην συνέχεια προστέθηκε περίσσεια διμέθυλο σουλφιδίου (292 μL, 4.0 mmol) και το διάλυμα αφέθηκε σε ανάδευση για 45 λεπτά μετά το πέρας των οποίων προστέθηκε η (R)-(-)-Phenylglycinol (123.46 mg, 0.9 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για ακόμα 1 ώρα.

Ακολούθως, η MeOH αντικαταστάθηκε από CH₂Cl₂ (8 mL) και προστέθηκε TFA (57 μL, 0.5 mmol). Το διάλυμα αφέθηκε για ανάδευση 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ισομοριακή ποσότητα Et₃N (69.7 μL, 0.5 mmol) για την εξουδετέρωση του οξέος και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπο κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc =10:1 → 1:1) για να απομονωθεί η ένωση **97** (136 mg, 55%) σαν μίγμα 2 μη διαχωρίσιμων διαστερεομερών.

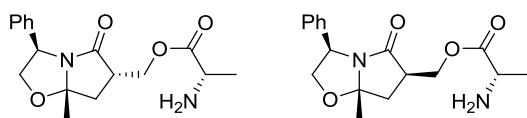


Εστέρες **111a,b**

Σε διάλυμα της εμπορικά διαθέσιμης Fmoc-προστατευμένης αλανίνης **110** (205 mg, 0.66 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (4 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθενται DCC (136.2 mg, 0.66 mmol) και 4-DMAP (80.6 mg, 0.66 mmol) στους 0 °C και το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται διάλυμα της ένωσης **97** (136 mg, 0.55 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (1 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 3 ώρες επιπλέον. Έπειτα, ο διαλύτης απομακρύνεται υπο κενό και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε EtOAc (5mL). Ακολουθεί φιλτράρισμα, το διήθημα συγκεντρώνεται και ο διαλύτης απομακρύνεται υπο κενό. Χρωματογραφία στήλης (silica gel, petroleum ether:EtOAc =10:1 → 4:1) απέδωσε τις διαστερεομερείς ενώσεις **111a** (129 mg, 43%) και **111b** (129.7 mg, 44%).

111a: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (brs, 2H), 7.41-7.22 (m, 10H), 5.50 (brs, 1H), 5.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J*₁ = 4.3 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 4H), 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.47 (dd, *J*₁ = 8.9 Hz, *J*₂ = 13.0 Hz, 1H), 2.17 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (d, *J* covered by previous peak, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.5, 172.7, 155.6, 143.8, 141.3, 139.5, 128.7, 127.7, 127.6, 127.1, 125.5, 125.1, 120.0, 98.1, 66.9, 63.7, 57.4, 49.7, 47.1, 43.8, 38.2, 24.2, 18.7 ppm.

111b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.42-7.22 (m, 10H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*₁ = 5.1 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 4H), 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.58 (dd, *J*₁ = 14.3 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J*₁ = 14.3 Hz, *J*₂ = 4.6 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 179.2, 172.9, 155.7, 143.8, 143.7, 141.3, 140.09, 128.7, 127.7, 127.5, 127.1, 125.3, 125.1, 120.0, 99.3, 67.1, 64.9, 58.4, 49.7, 44.1, 35.3, 24.6, 18.6 ppm.



Αμίνες 96a και 96b

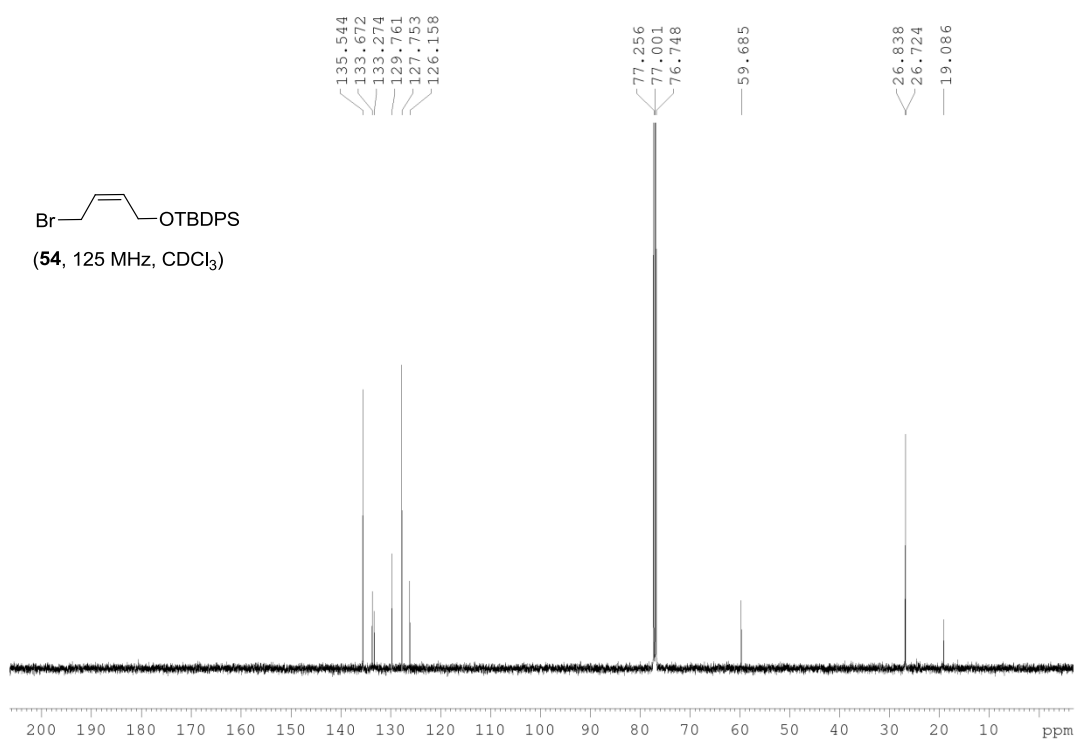
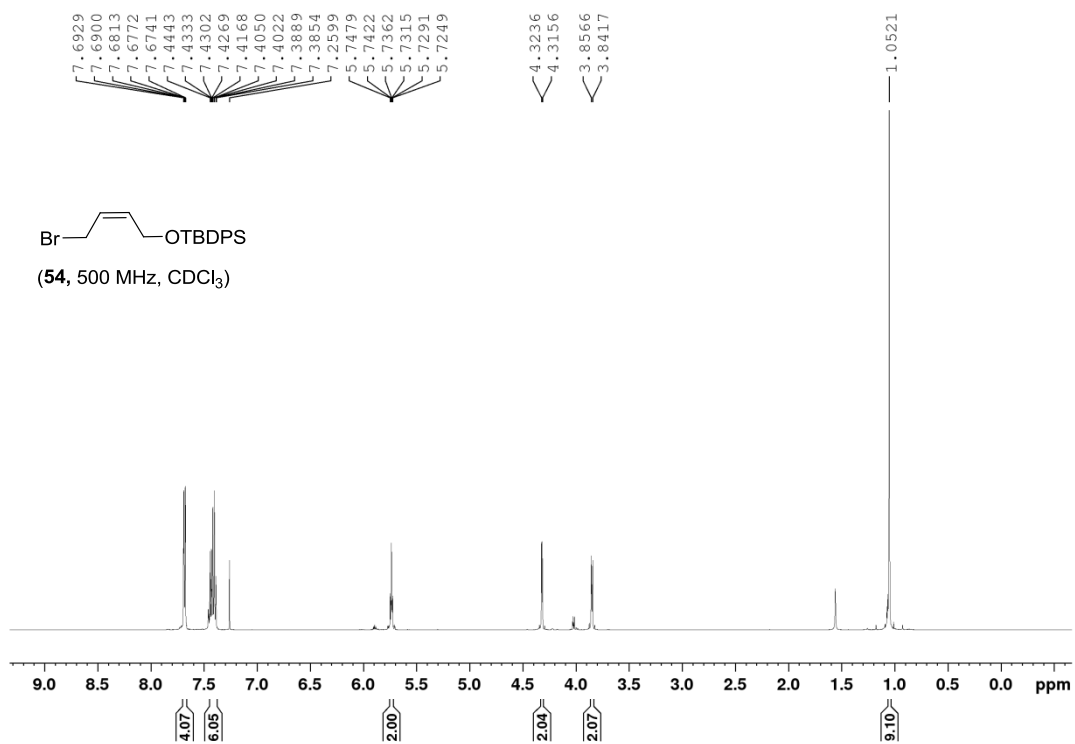
Η πειραματική διαδικασία περιγράφεται για την ένωση **96a**. Ομοίως πραγματοποιείται για την ένωση **96b**

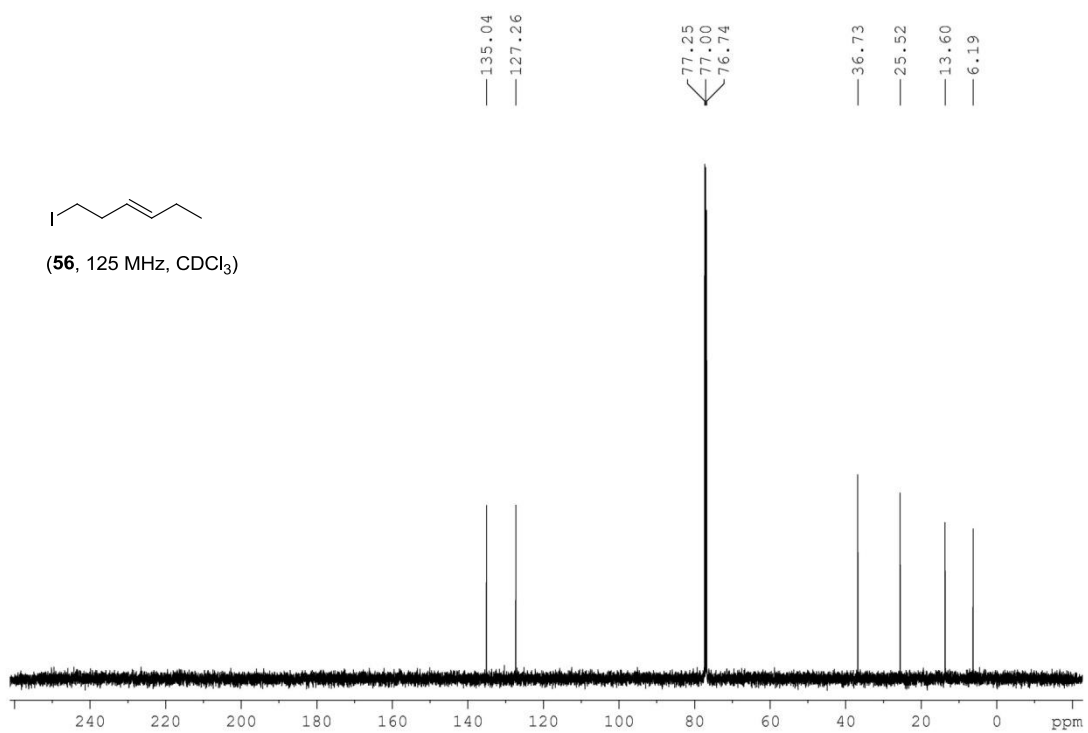
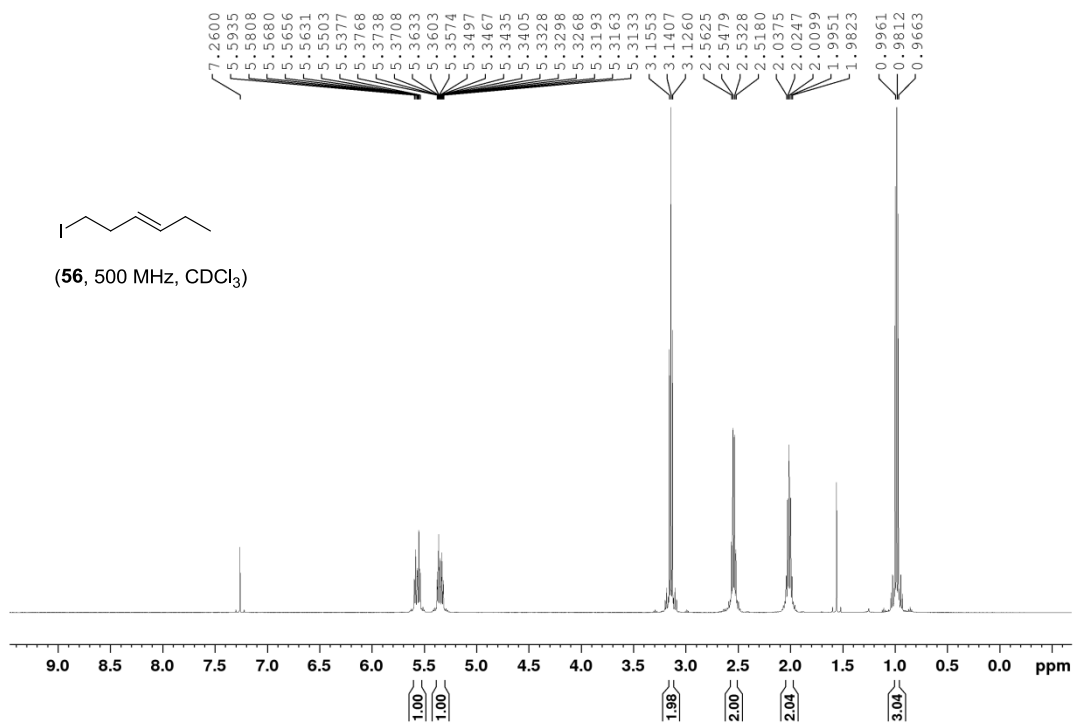
Σε διάλυμα της ένωσης **111a** (120 mg, 0.22 mmol) σε CH₂Cl₂ (2.7 mL) προσθέτουμε *tert*-βουτυλαμίνη (300 μL) έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι 10% v/v. Στην συνέχεια προστίθεται αιθανοθειόλη (13.7 μL). Η φιάλη σφραγίζεται καλά και το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση 24 ώρες. Στην συνέχεια τα πτητικά συστατικά απομακρύνονται υπο κενό και το υπόλειμμα ξεπλένεται με εξάνιο (4x 1 mL). Ο βαθμός καθαρότητας του προϊόντος **96a** (52.5 mg, 75%) που έχει μείνει στη φιάλη ελέγχεται με φασματοσκοπία NMR και αν χρειαστεί ακολουθούν επιπλέον εκπλύσεις με εξάνιο.

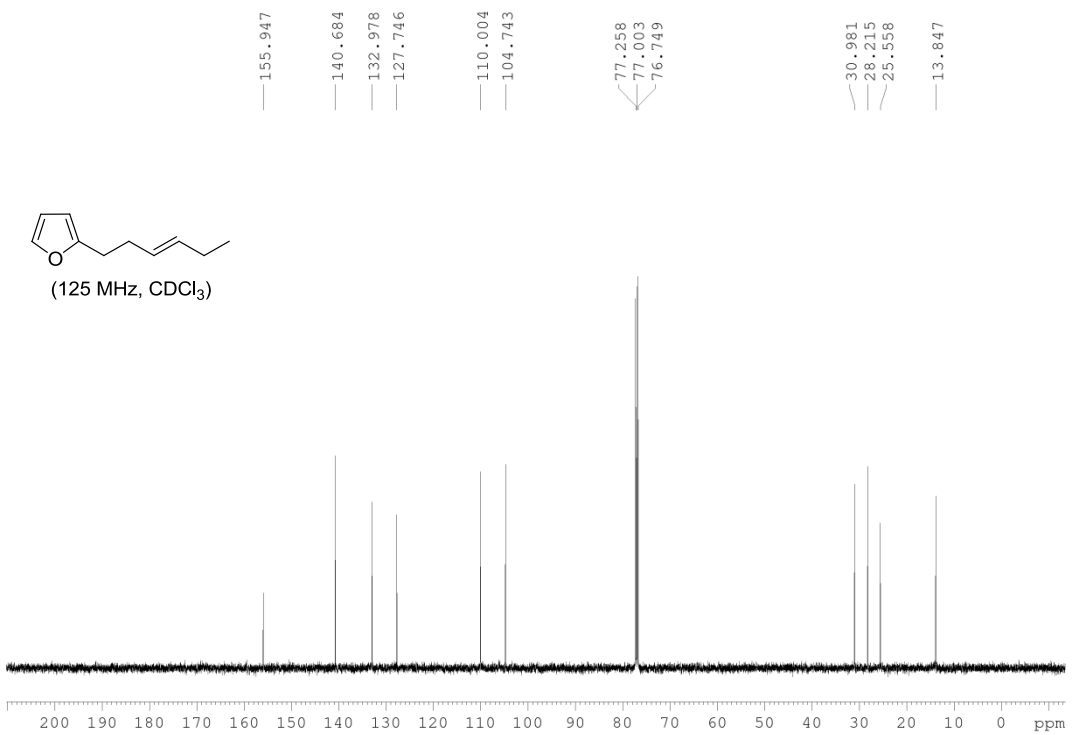
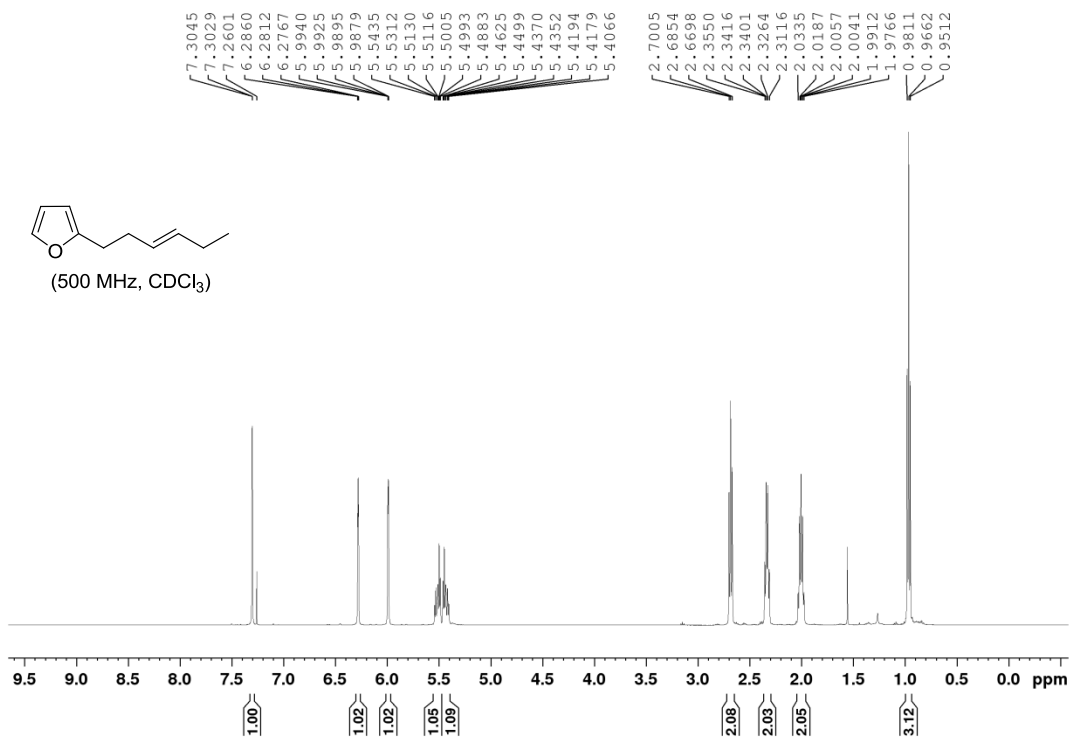
96a: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 5.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.46 (dd, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J*₁ = 10.7 Hz, *J*₂ = 13.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.5, 139.5, 128.7, 127.5, 98.0, 73.1, 63.1, 57.4, 49.9, 34.9, 24.3, 20.2 ppm.

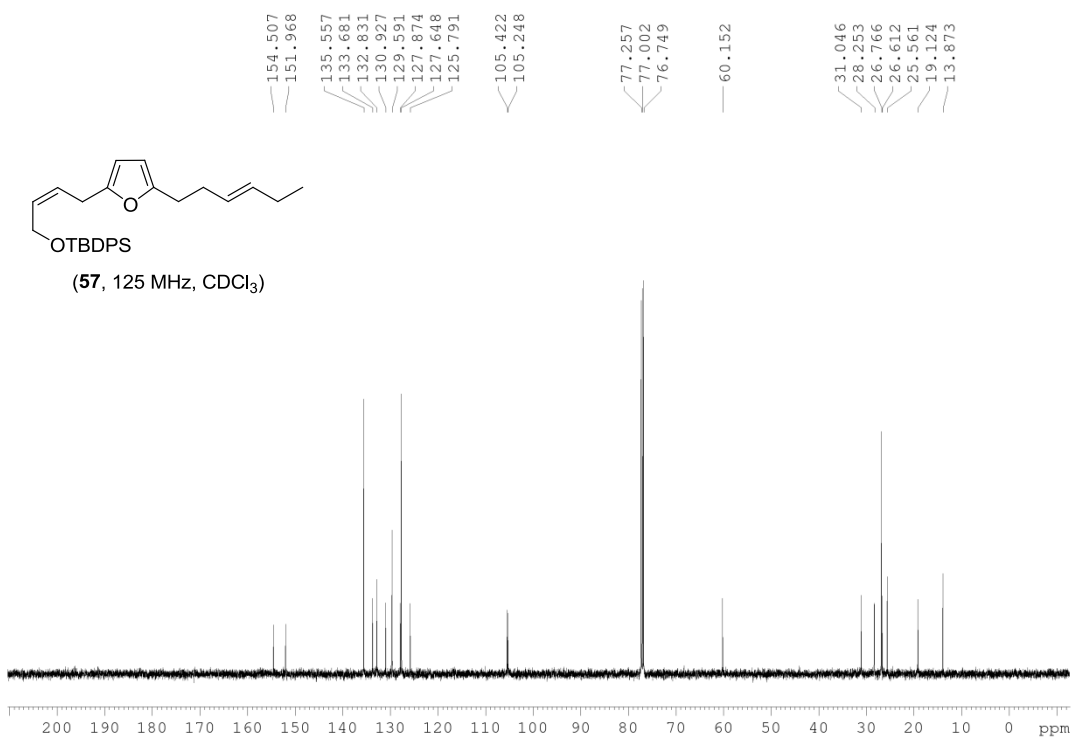
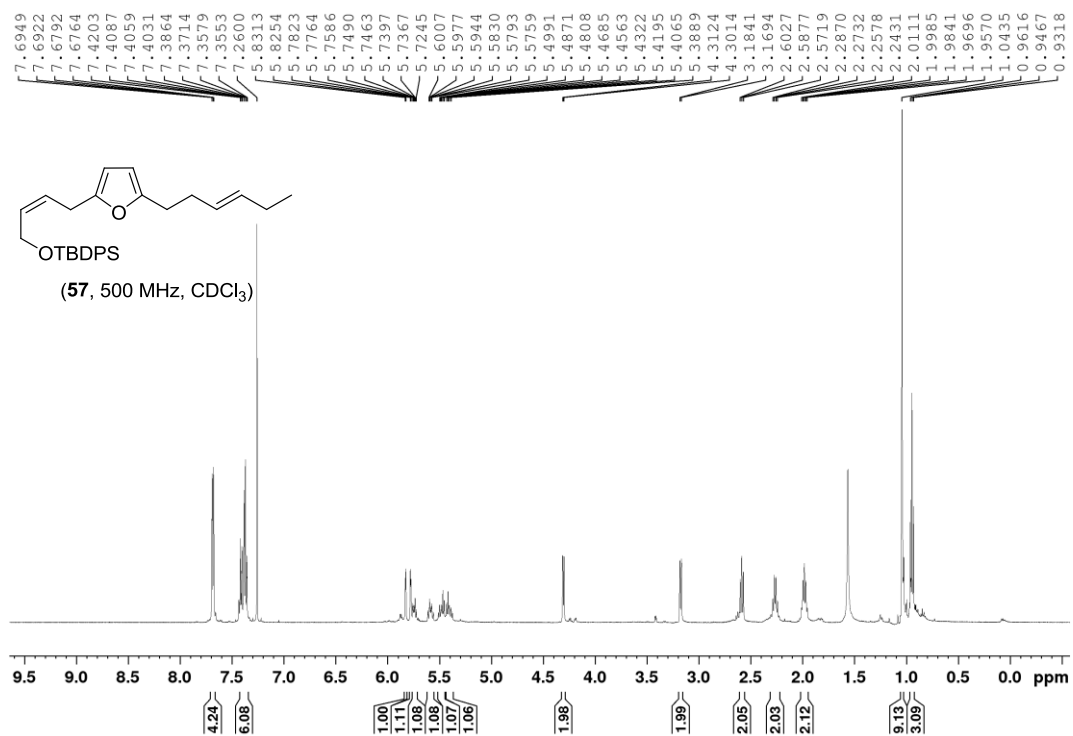
96b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.57 (dd, *J*₁ = 14.2 Hz, *J*₂ = 10.7 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J*₁ = 14.2 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 179.1, 140.1, 128.6, 127.4, 125.3, 99.2, 76.7, 72.3, 64.6, 58.2, 50.0, 44.2, 35.6, 24.6, 20.5 ppm.

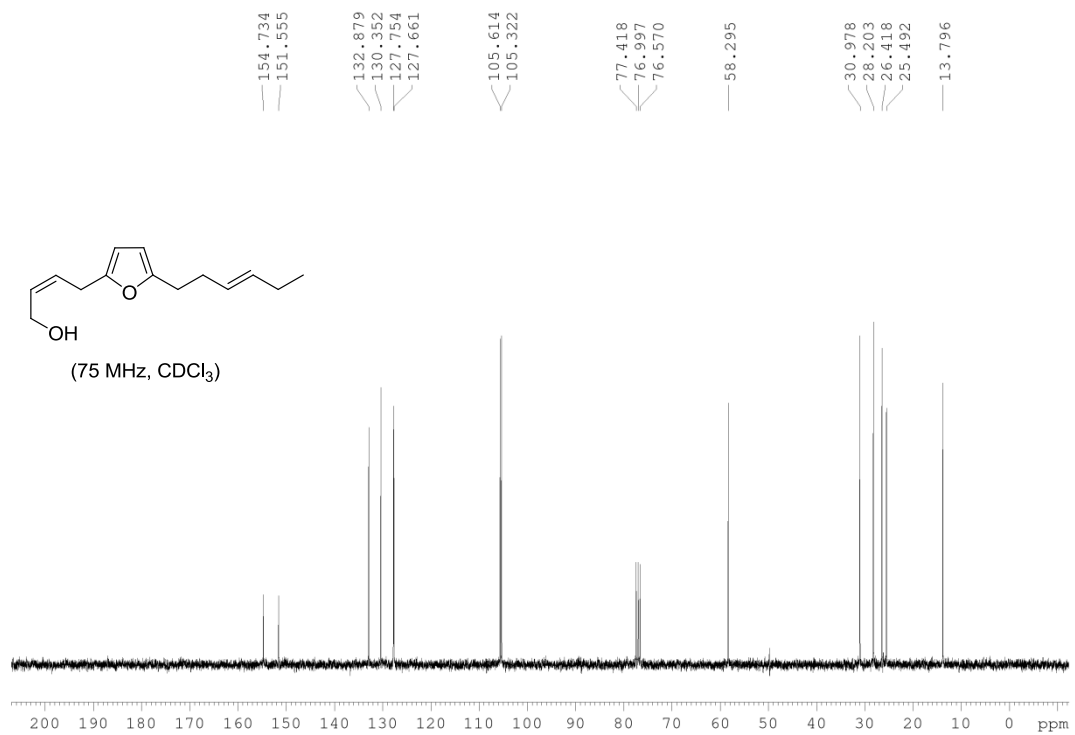
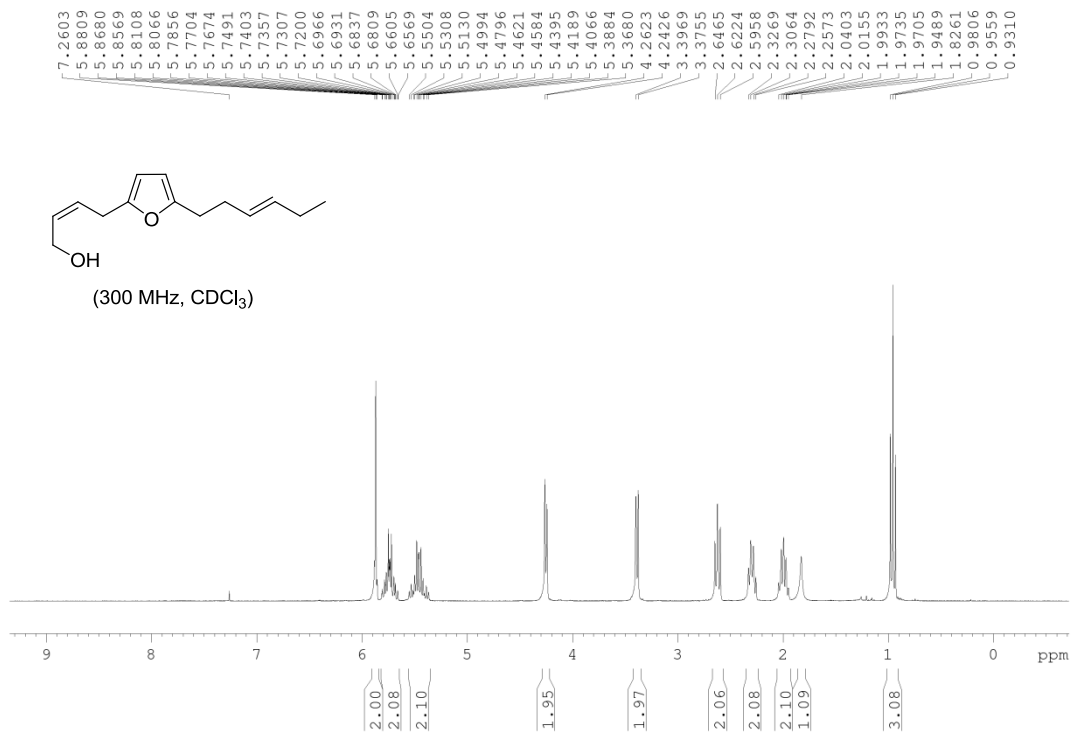
3.4 Παράρτημα Φασμάτων ^1H , ^{13}C , NOE και NOESY

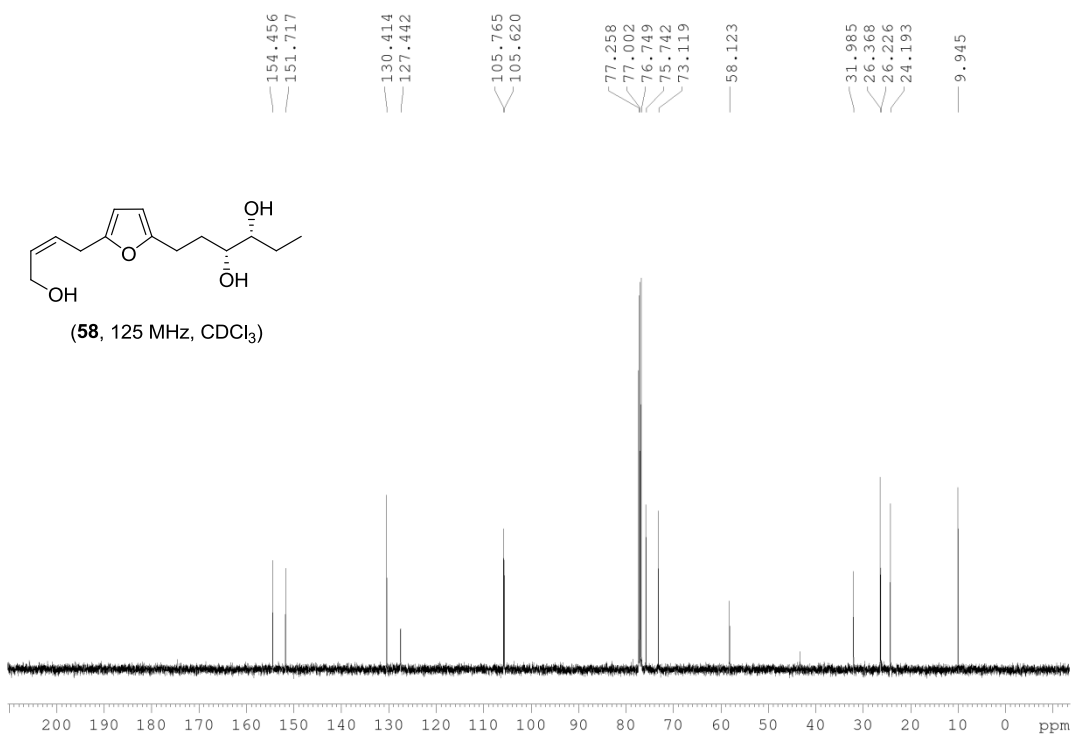
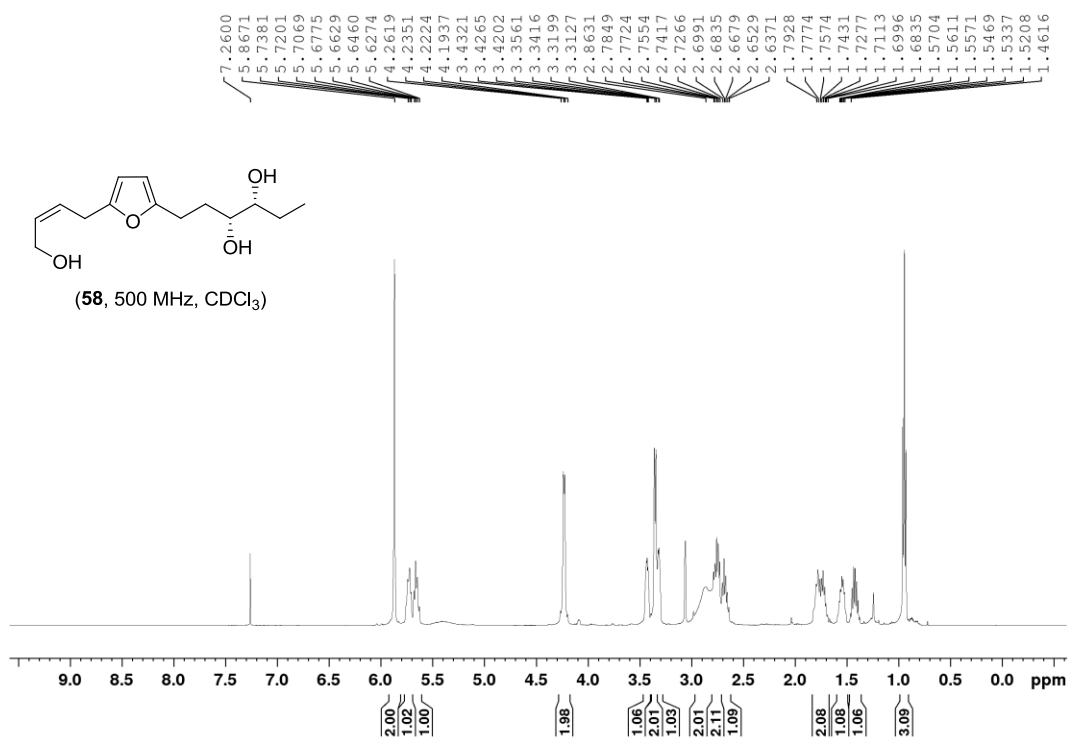


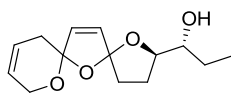




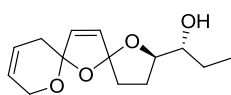
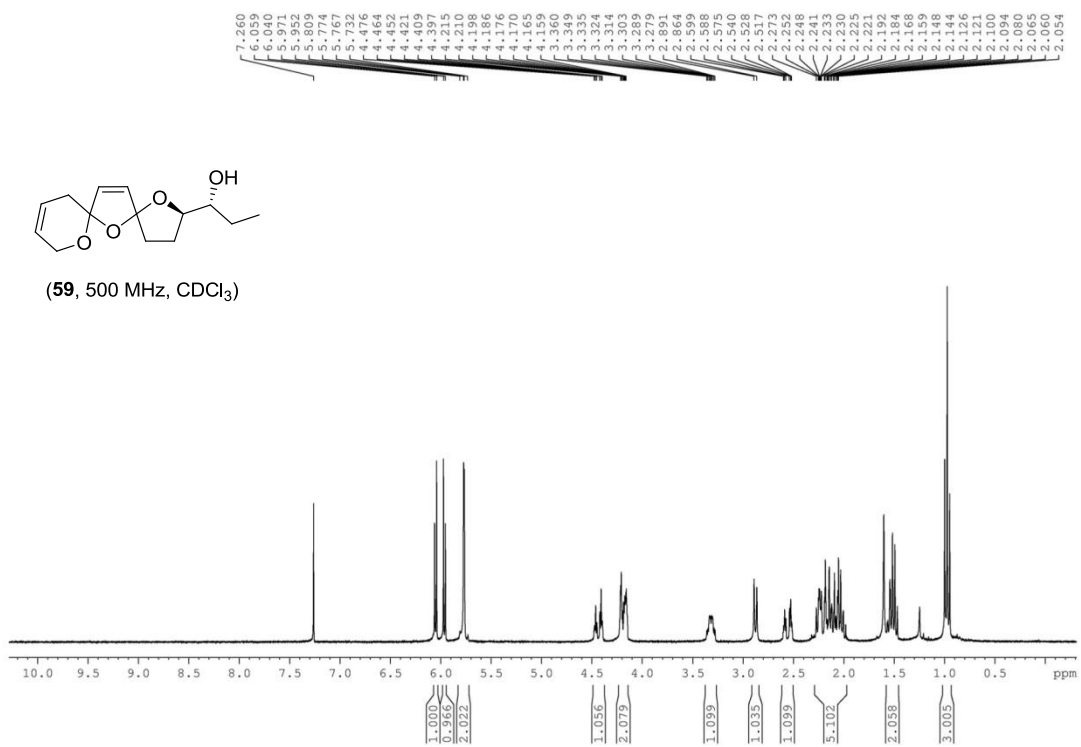




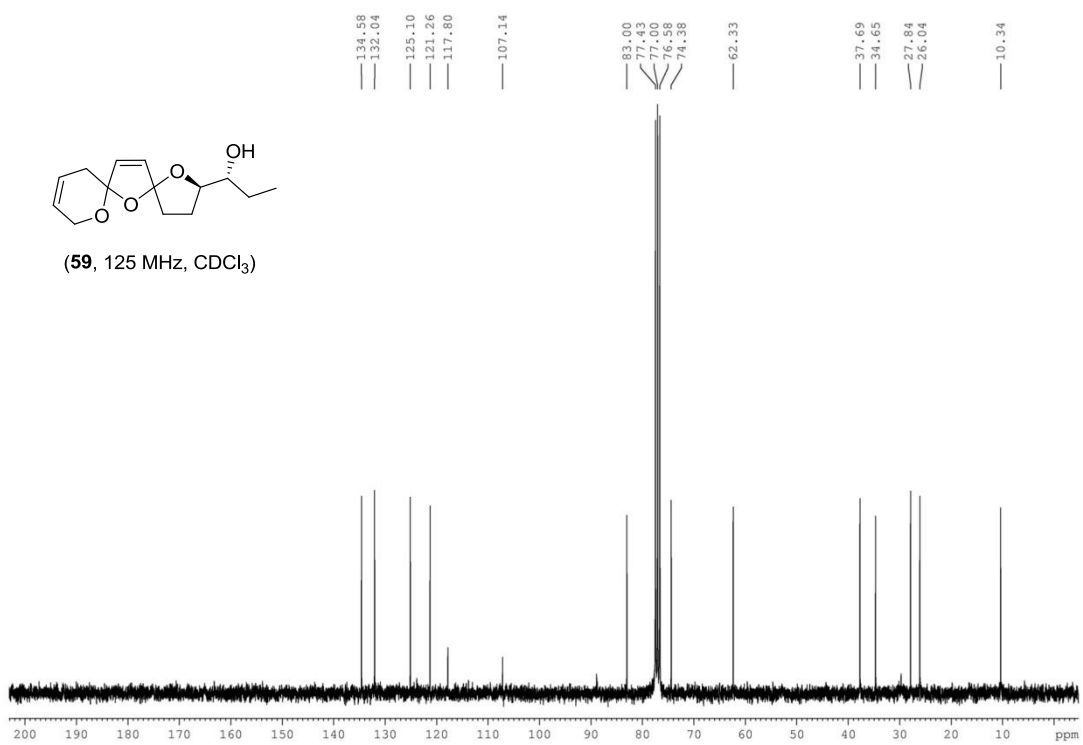


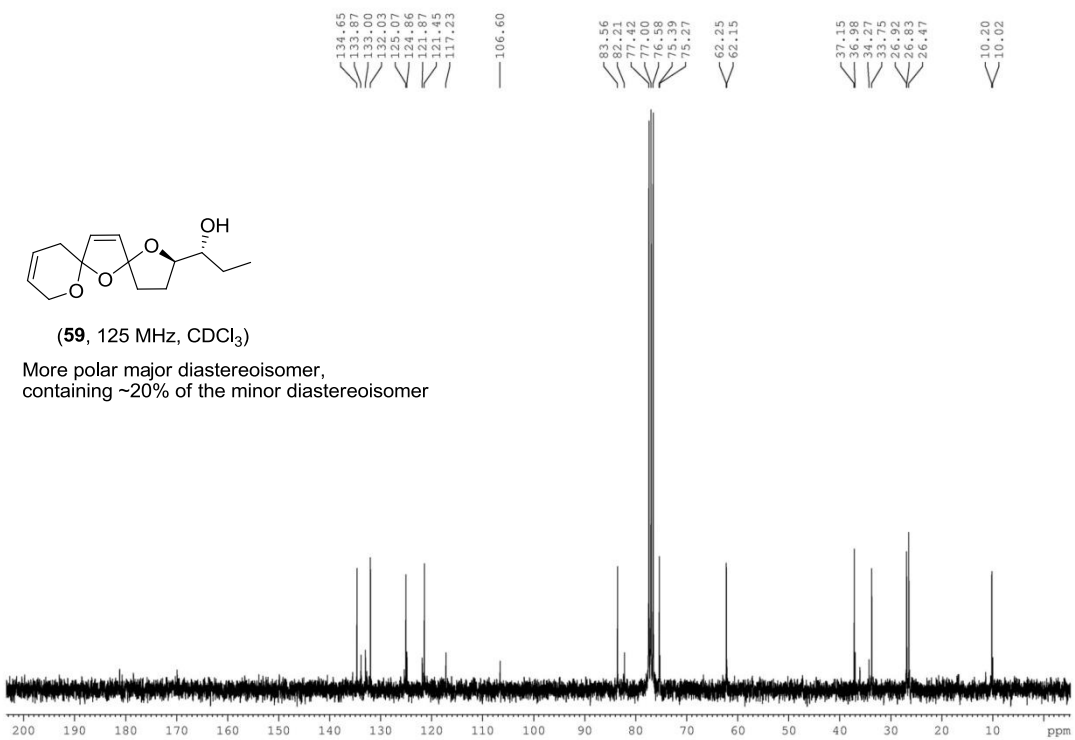
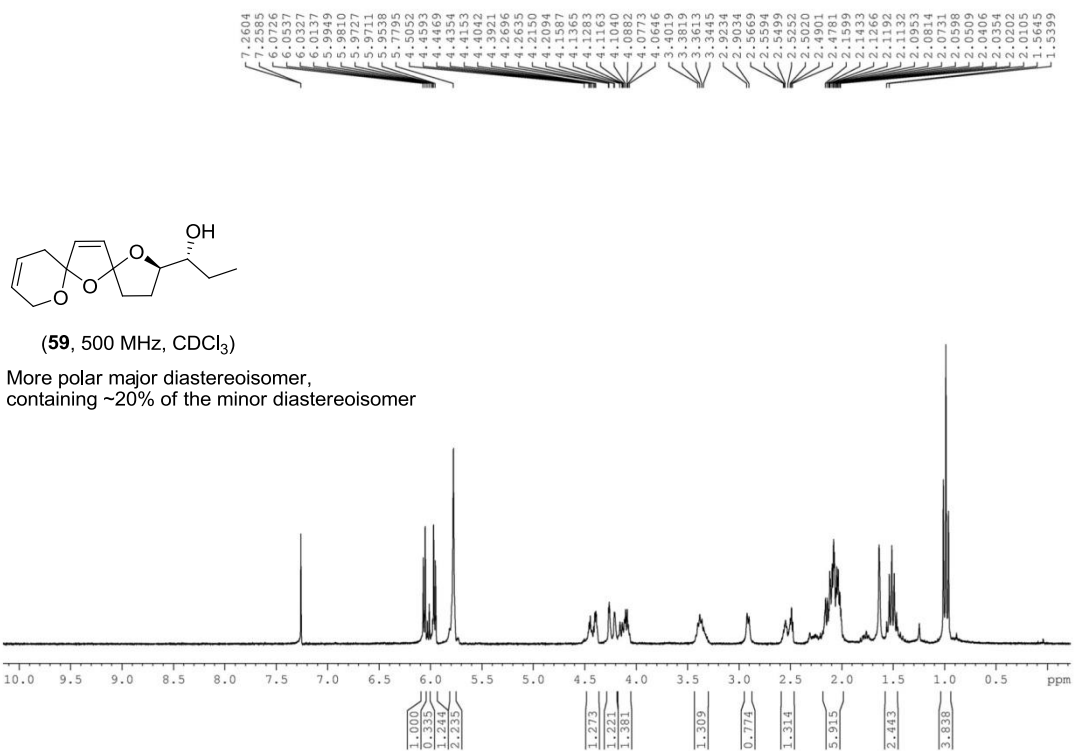


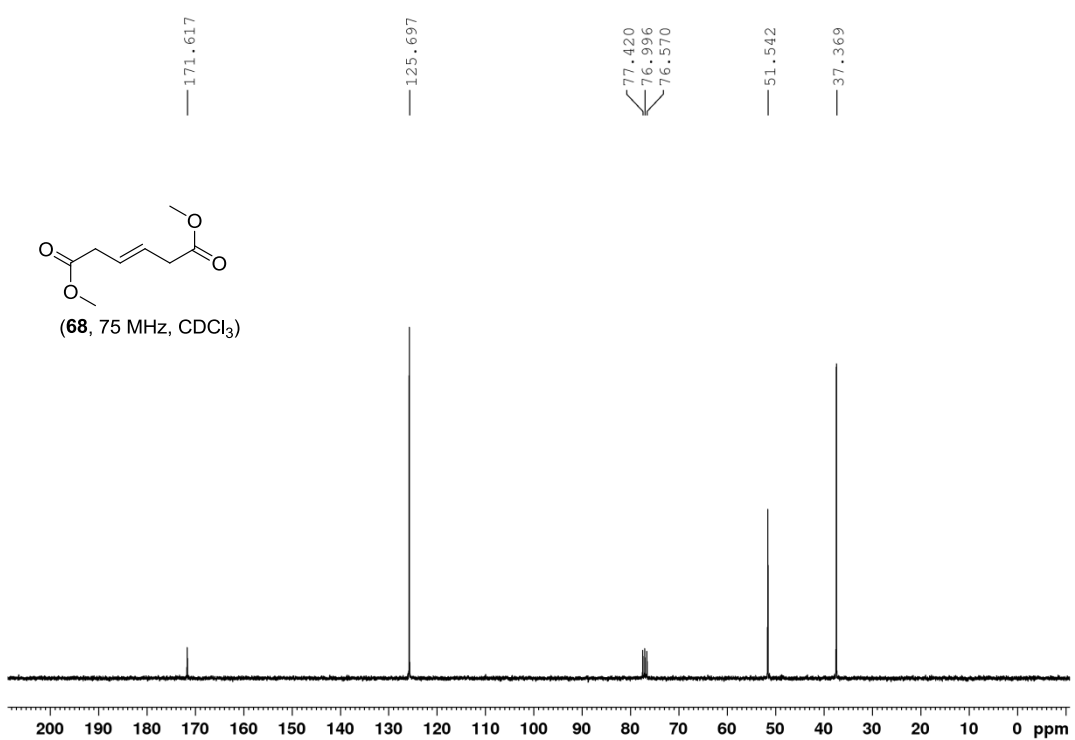
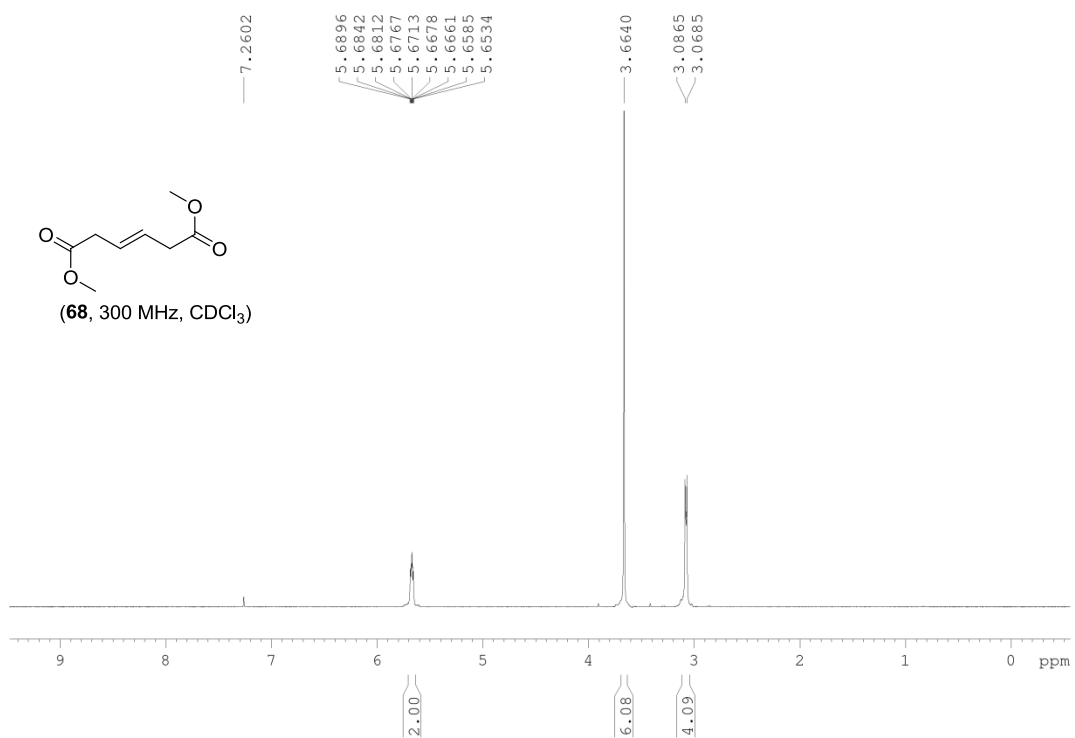
(59, 500 MHz, CDCl₃)

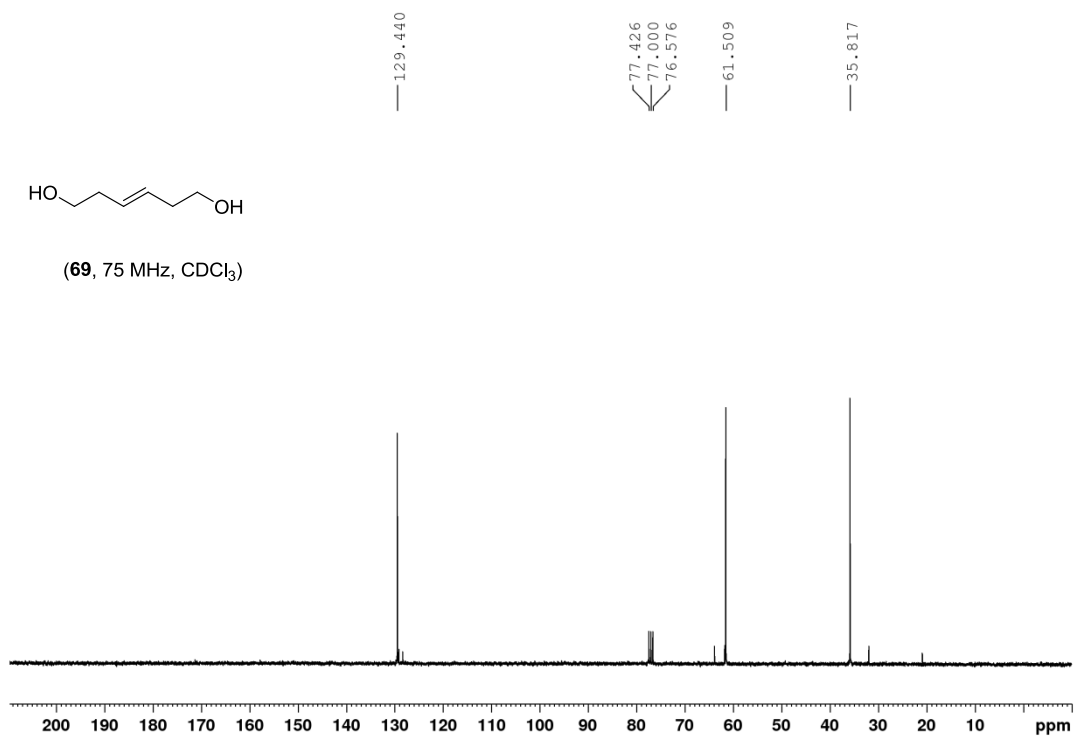
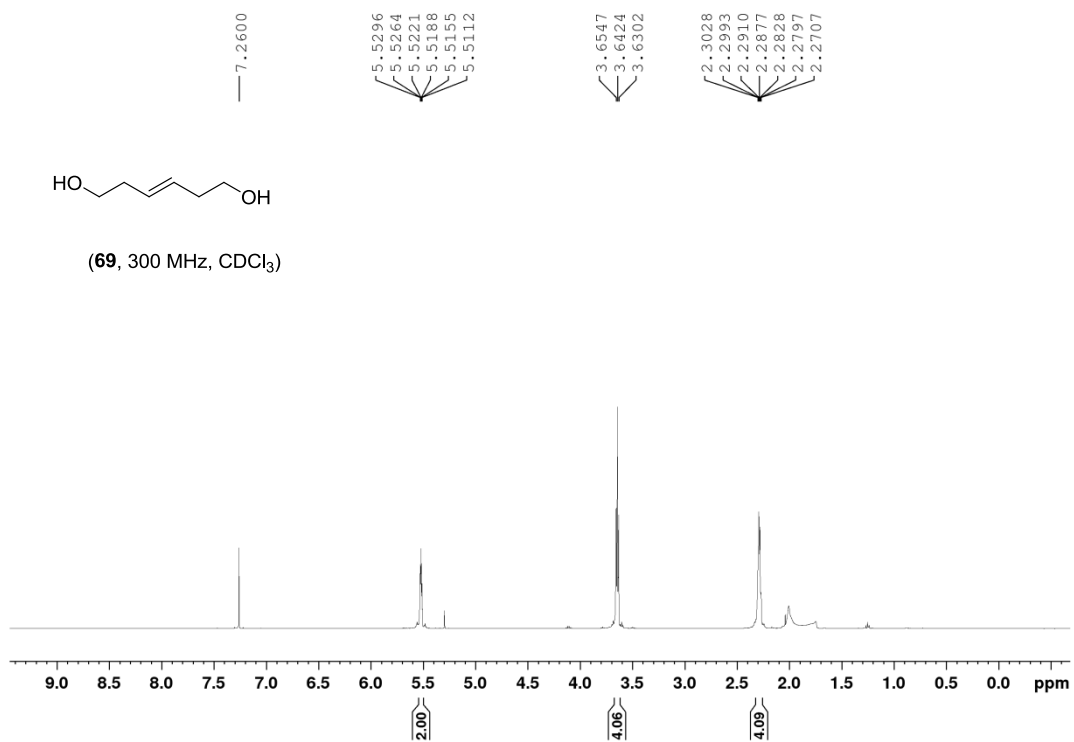


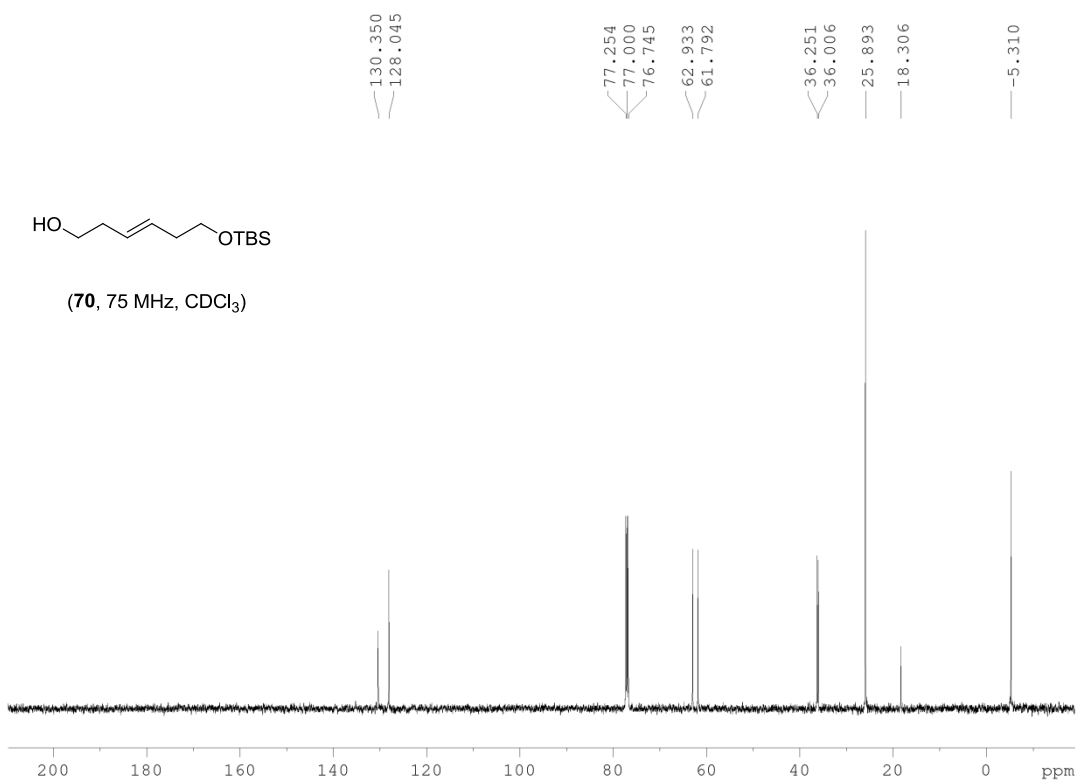
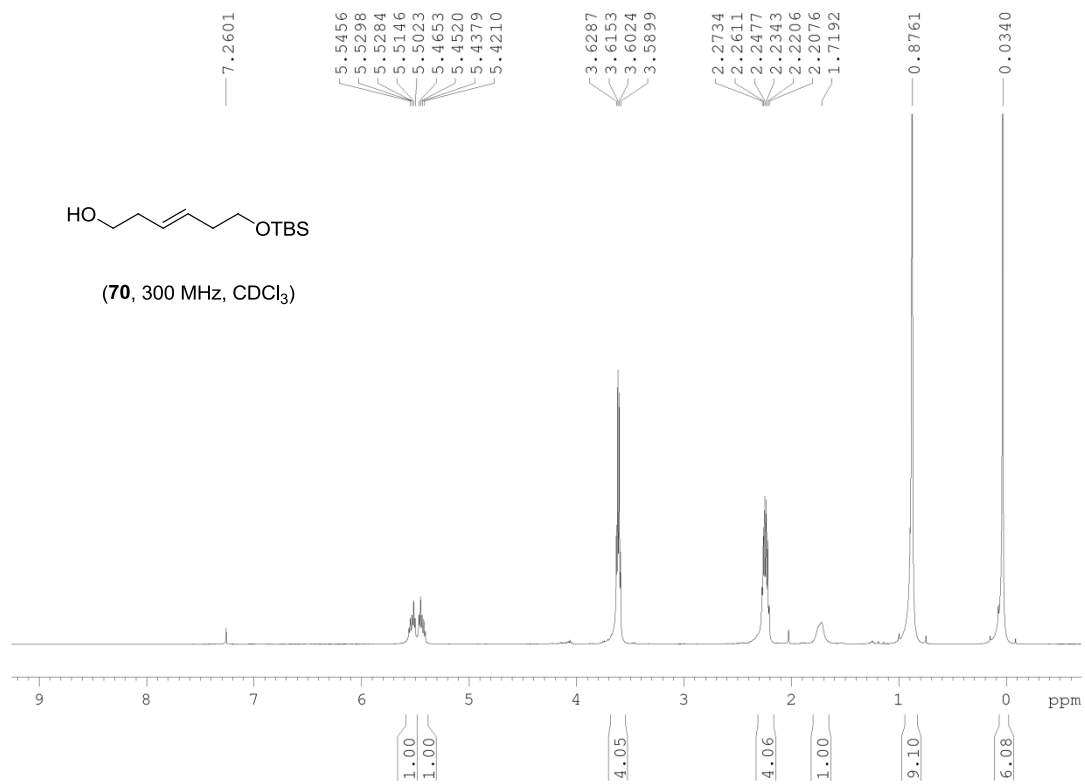
(59, 125 MHz, CDCl₃)

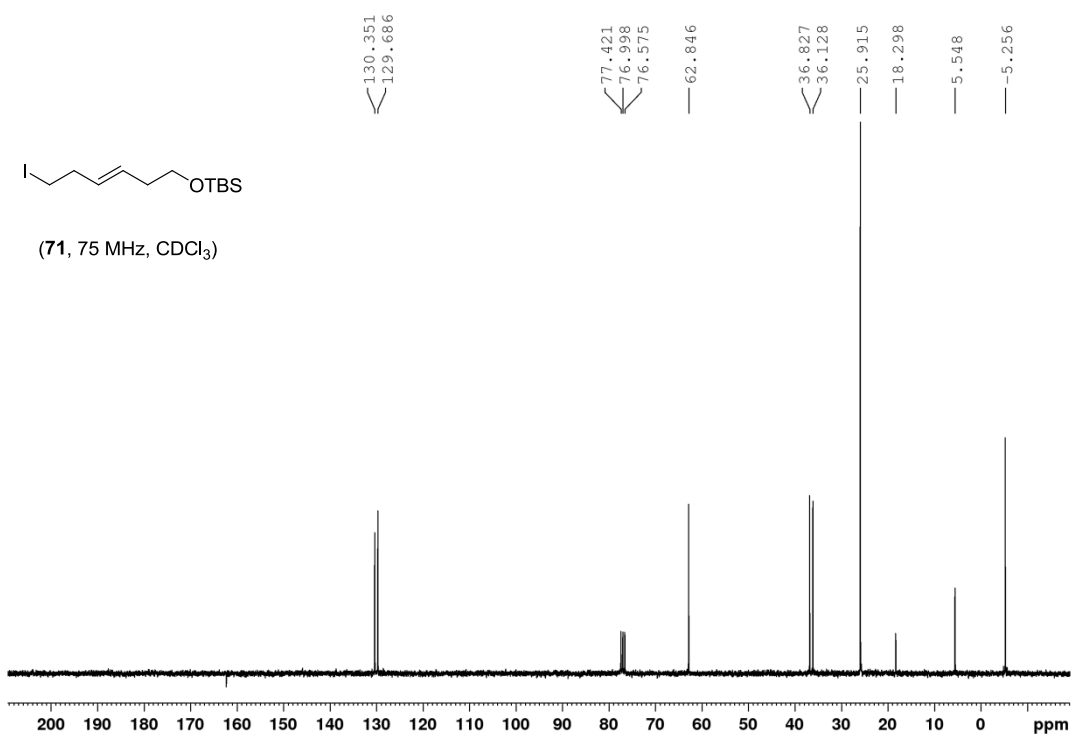
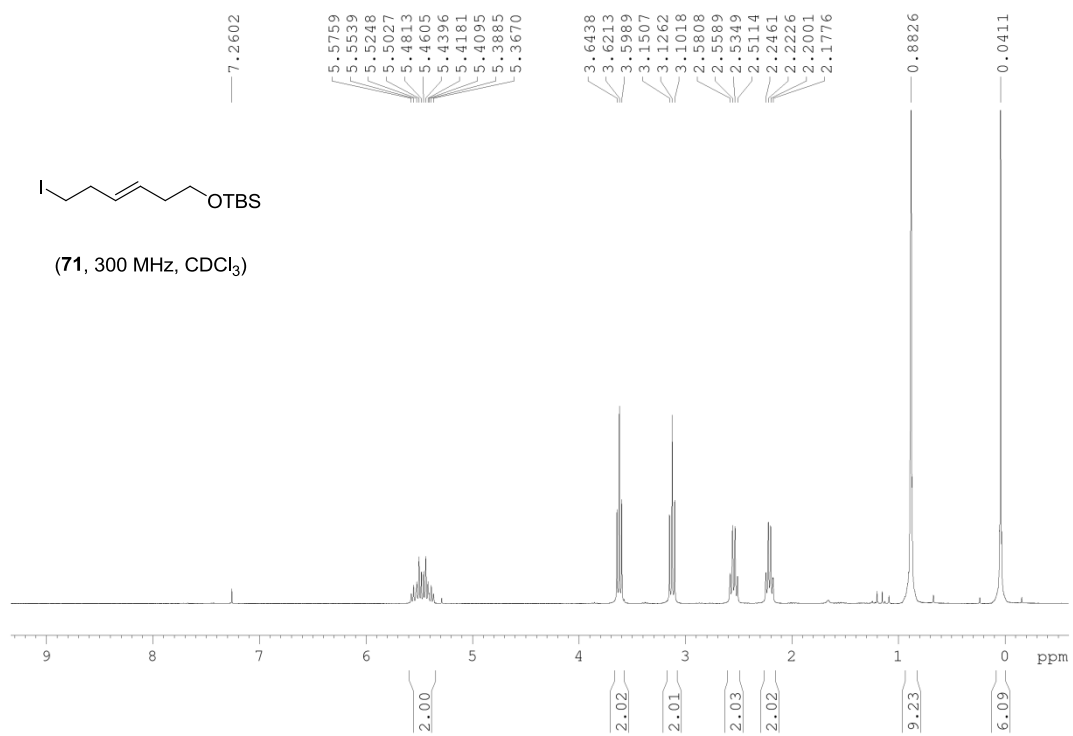


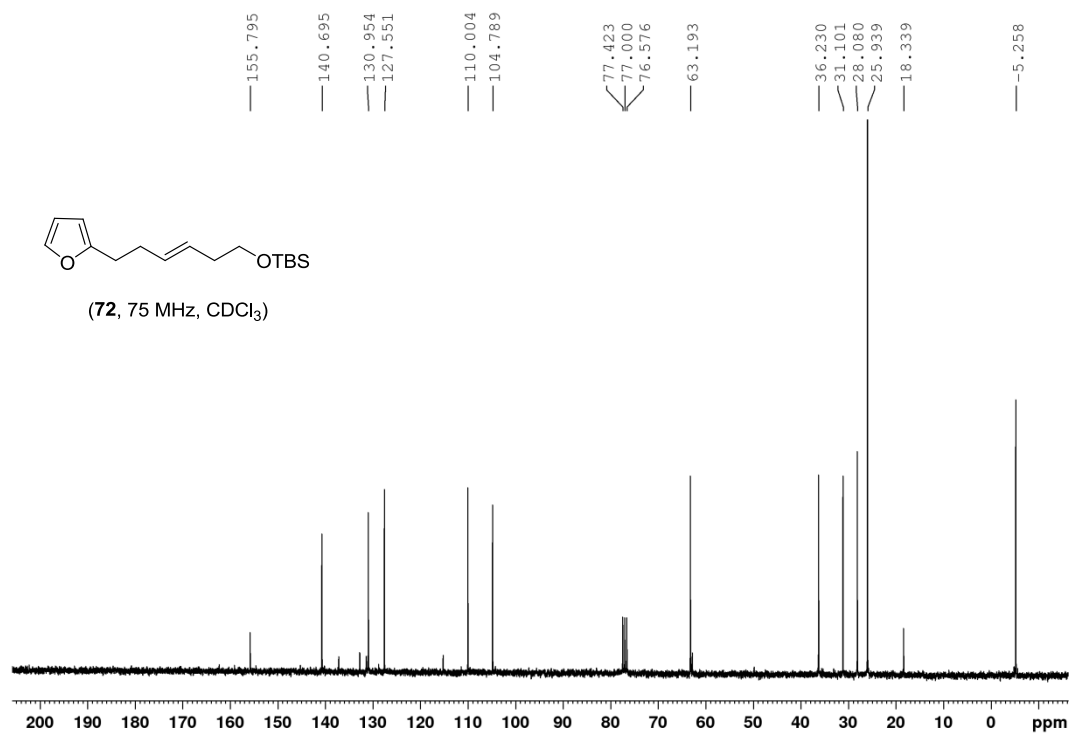
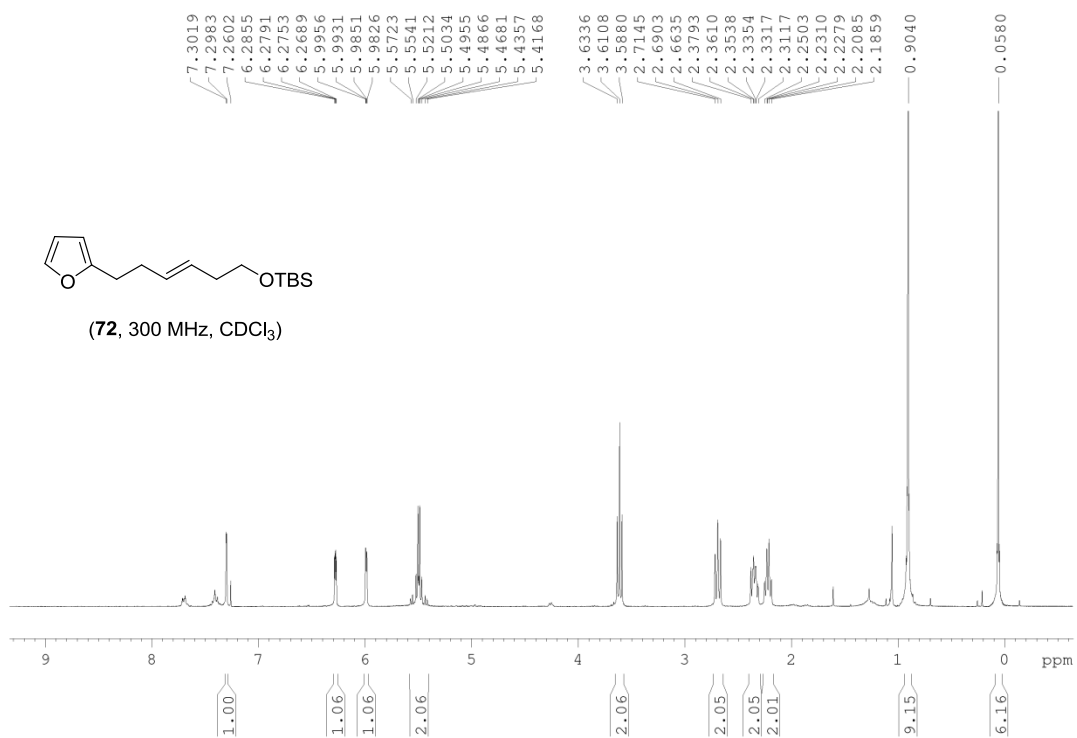


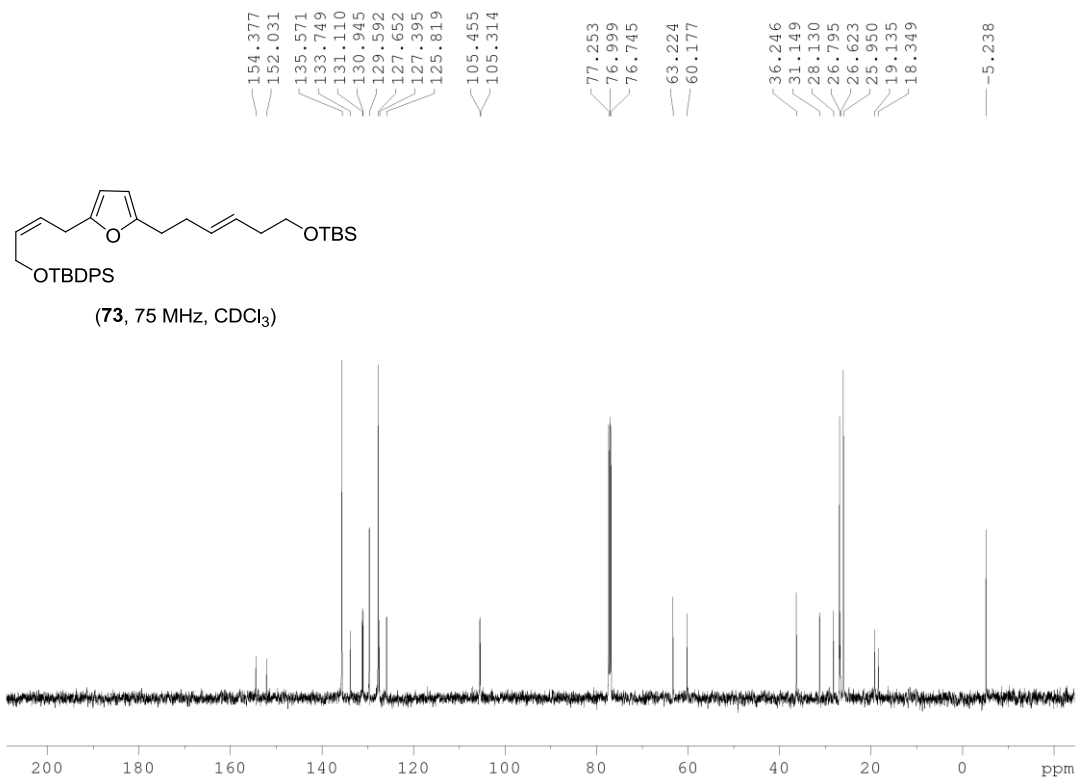
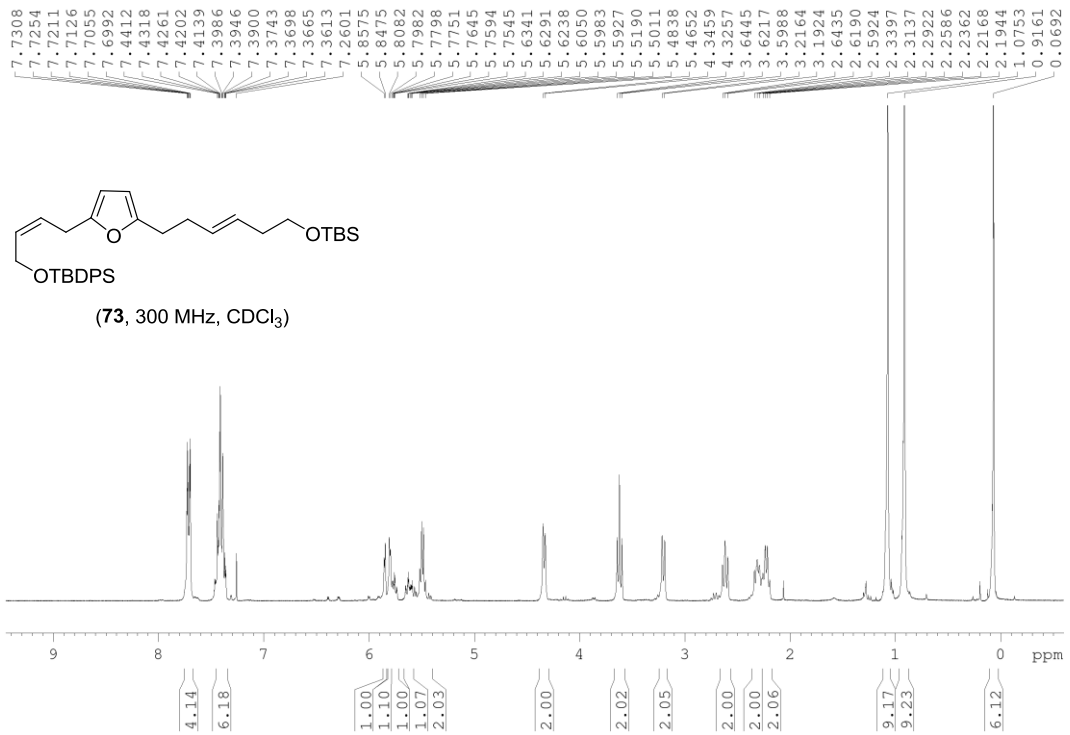


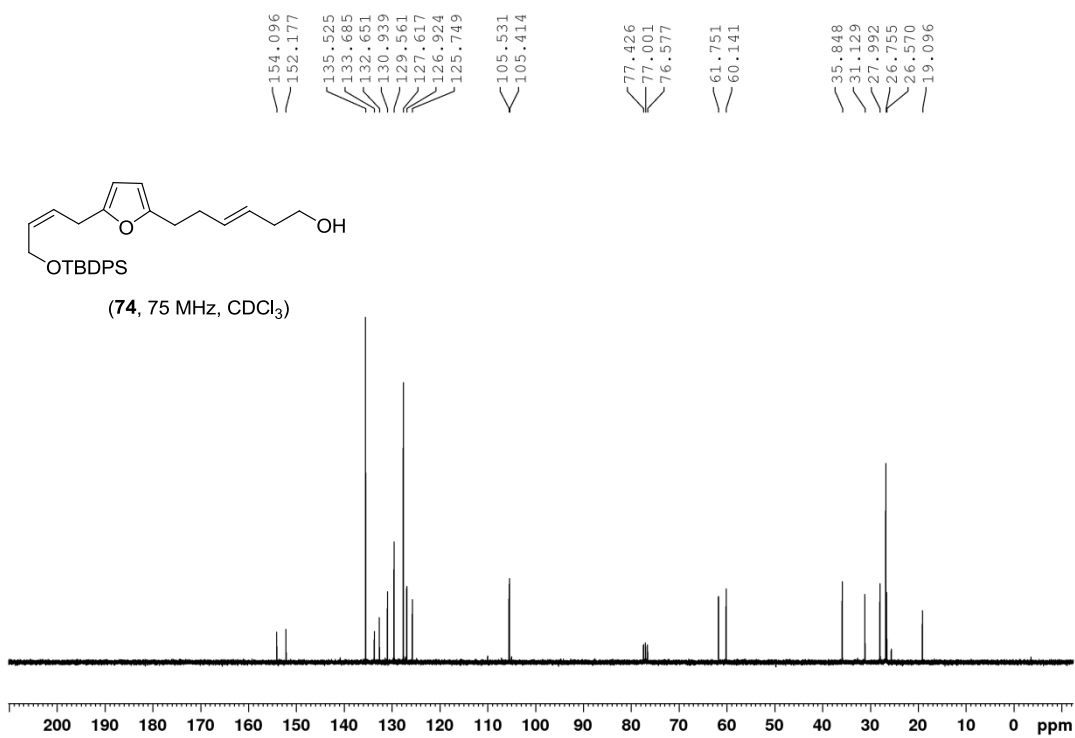
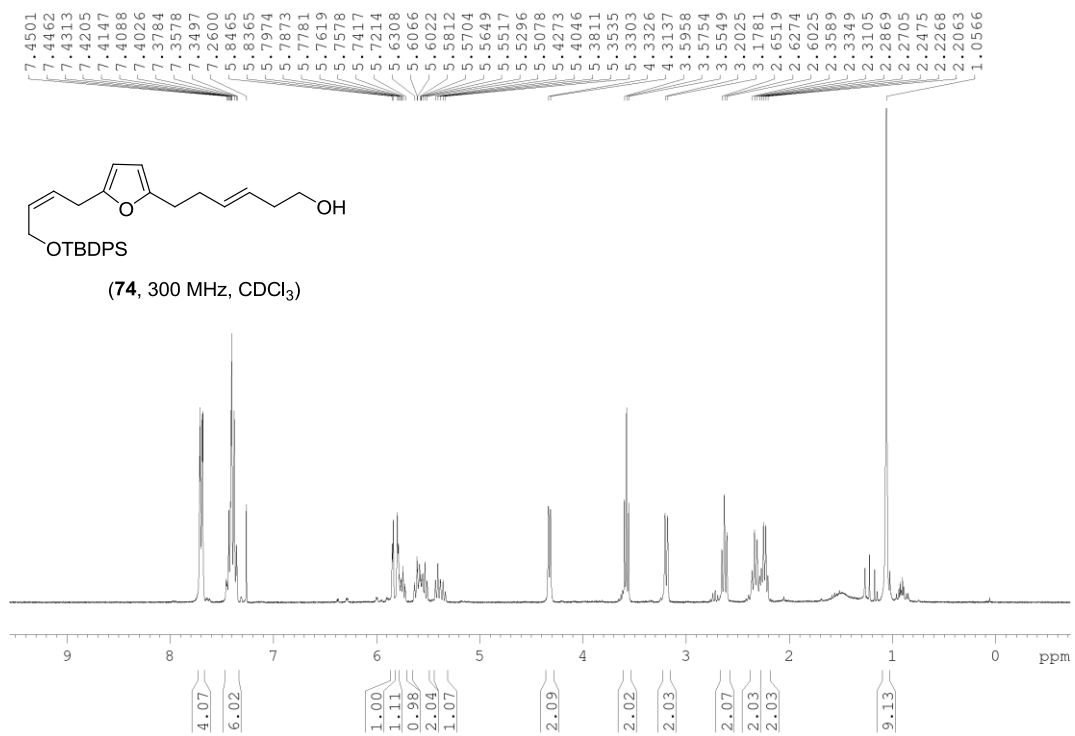


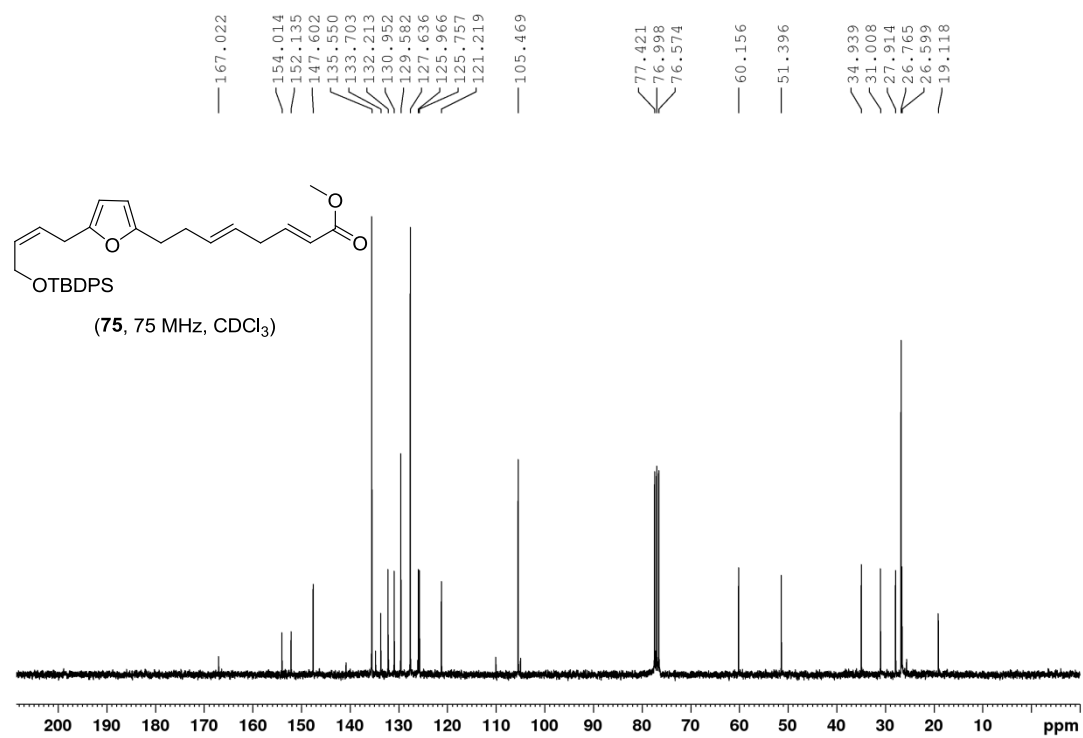
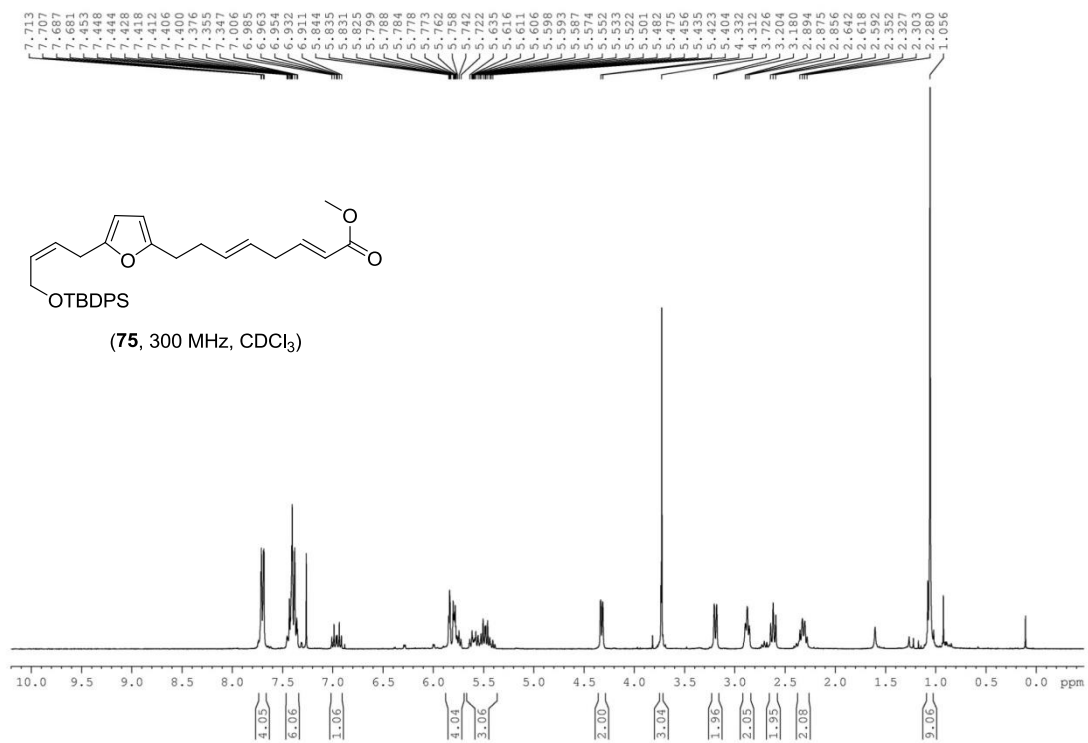


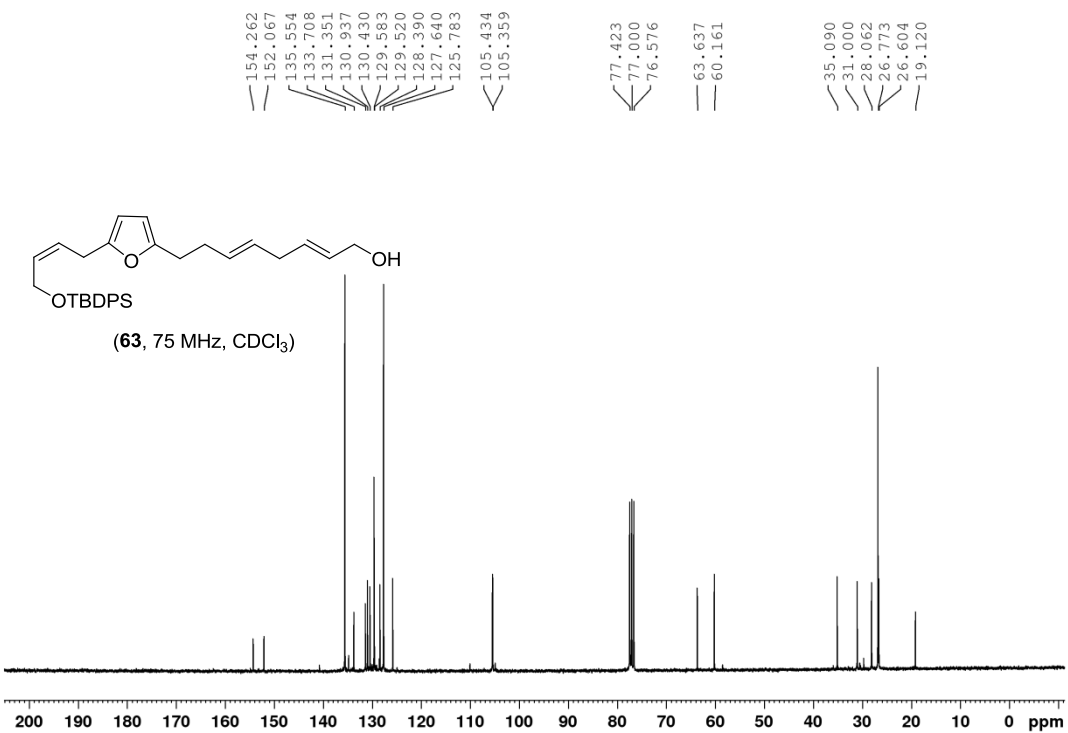
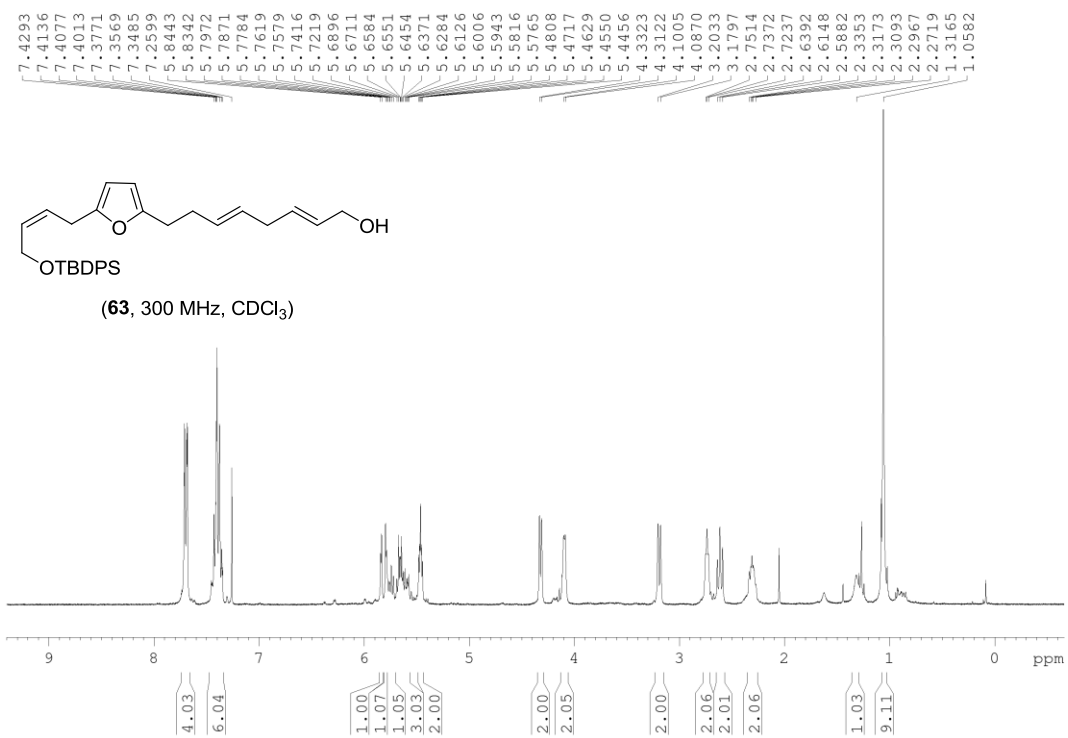


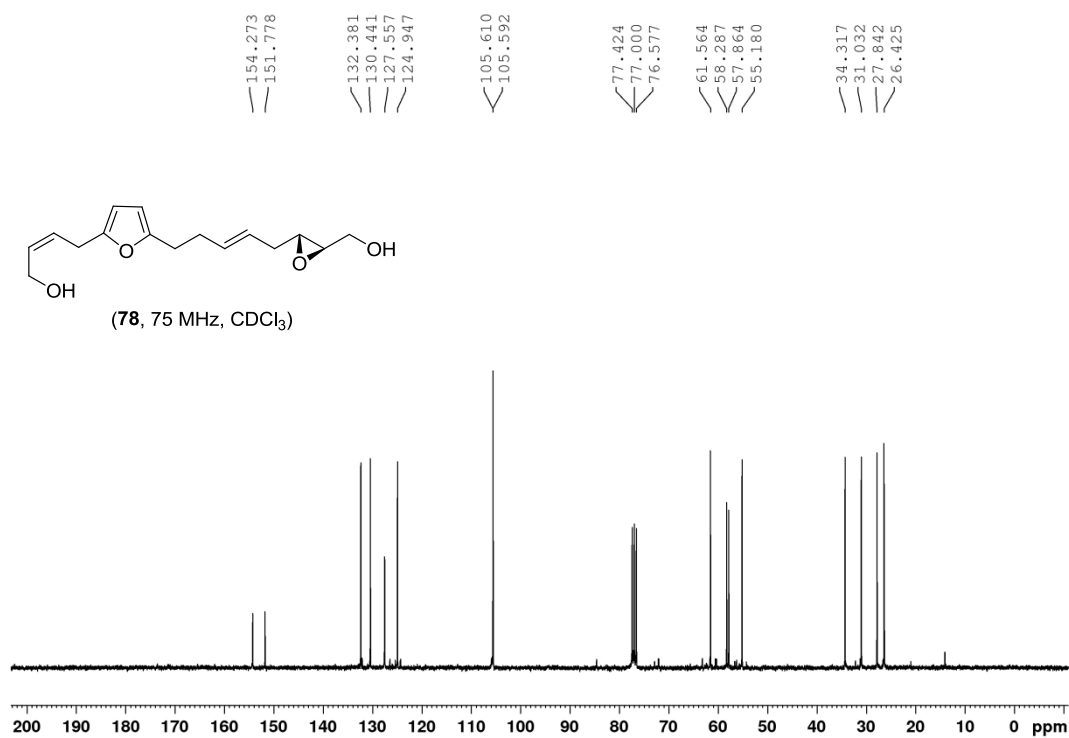
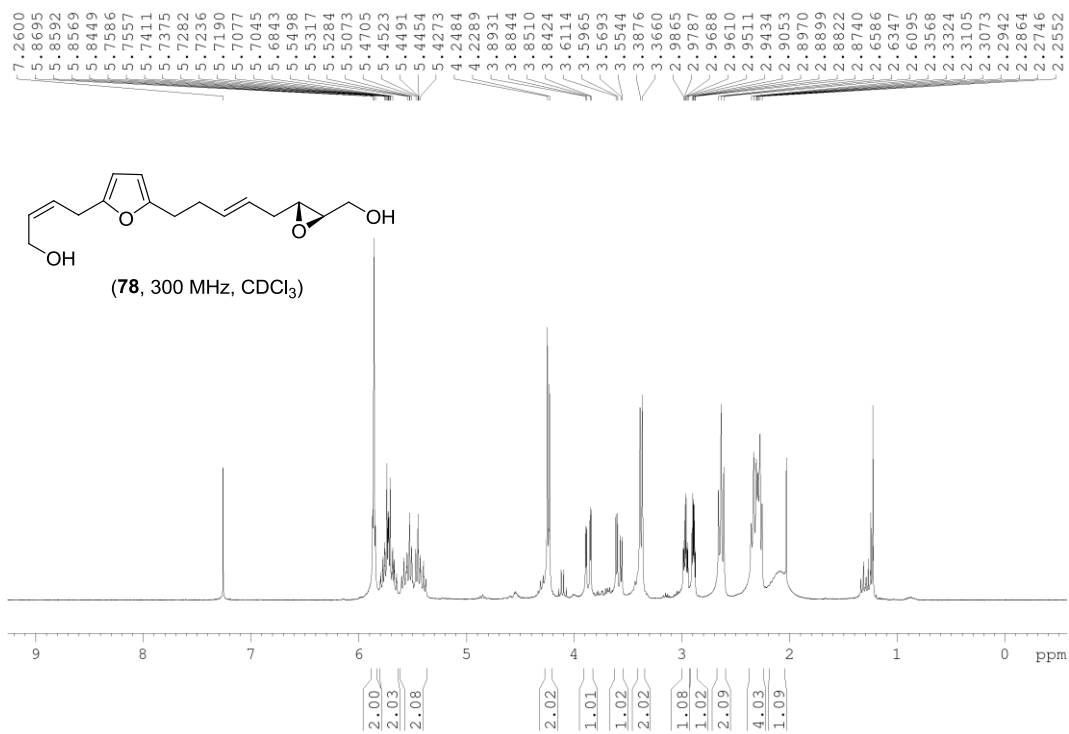


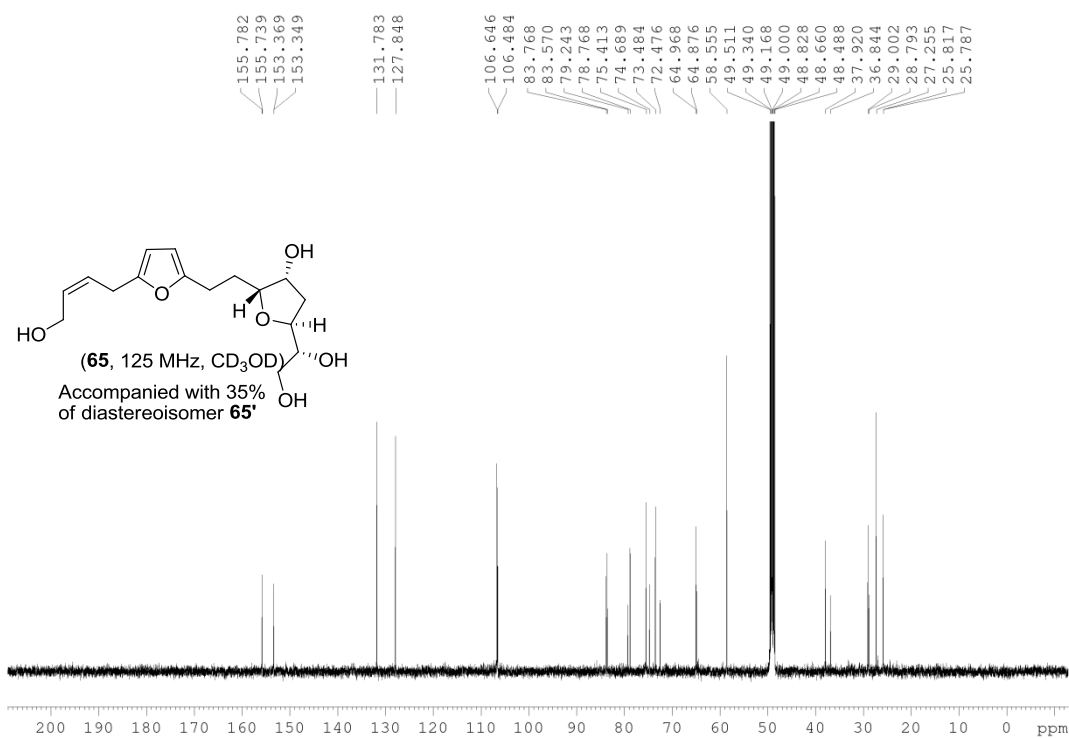
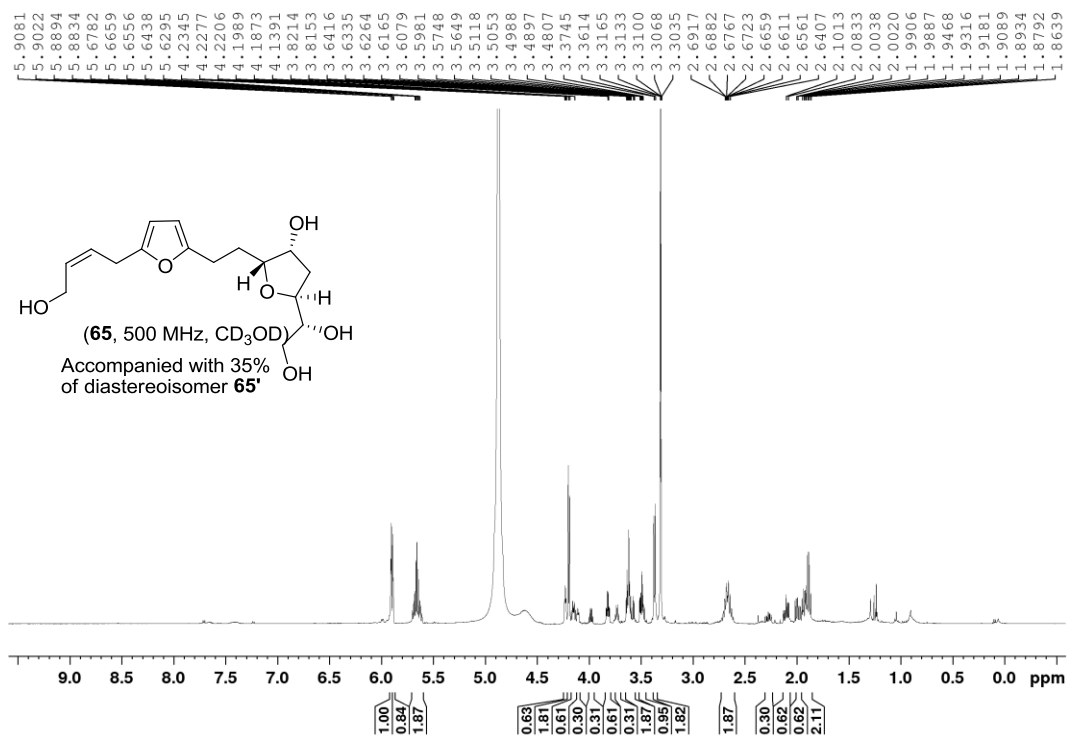


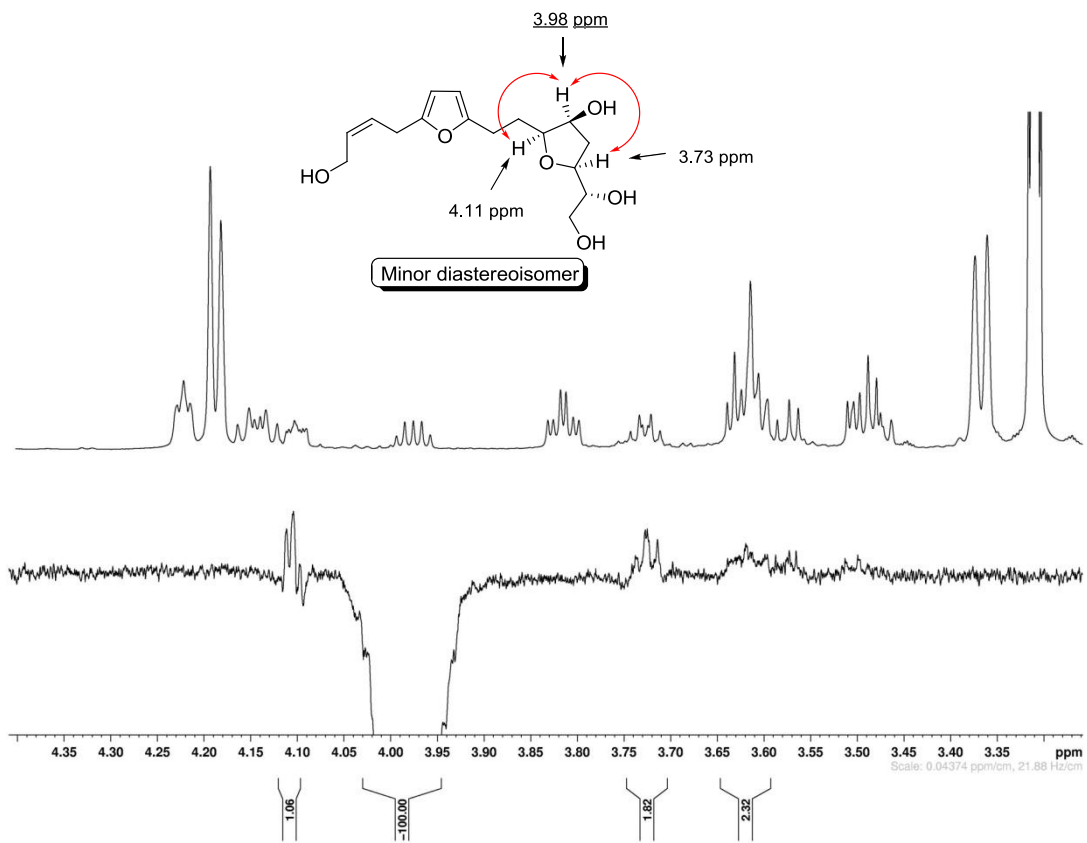
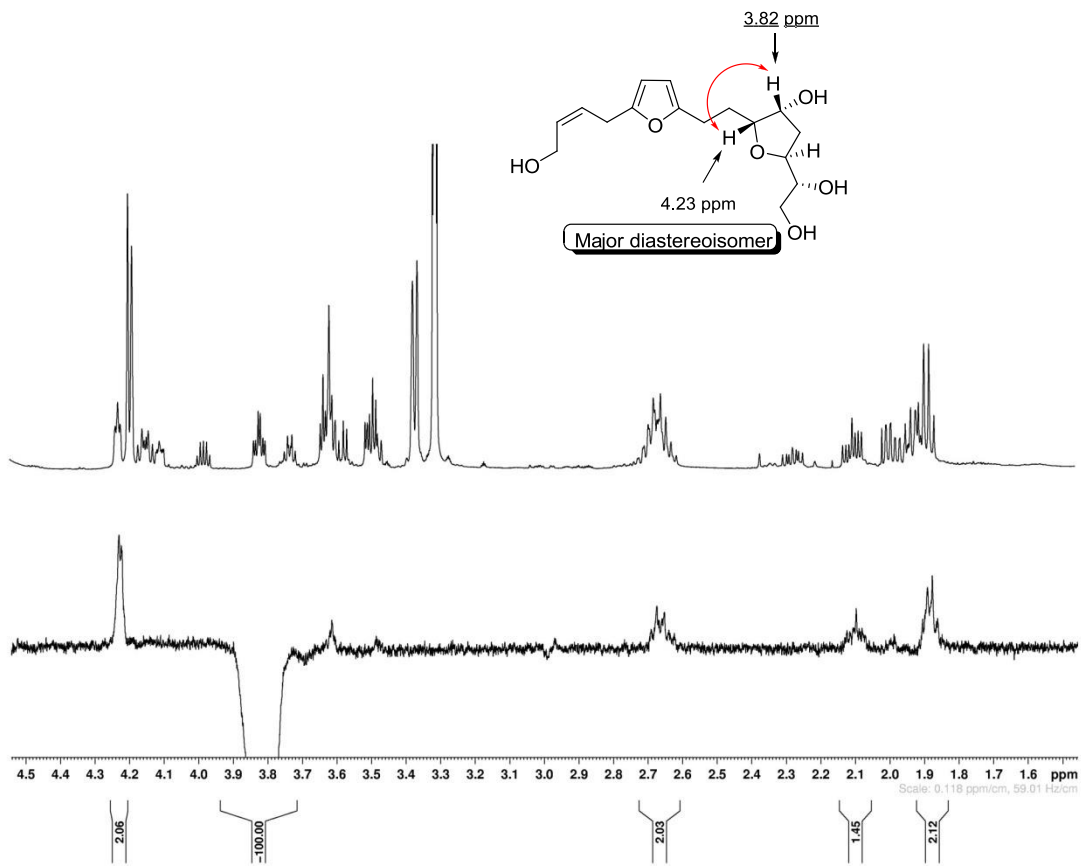


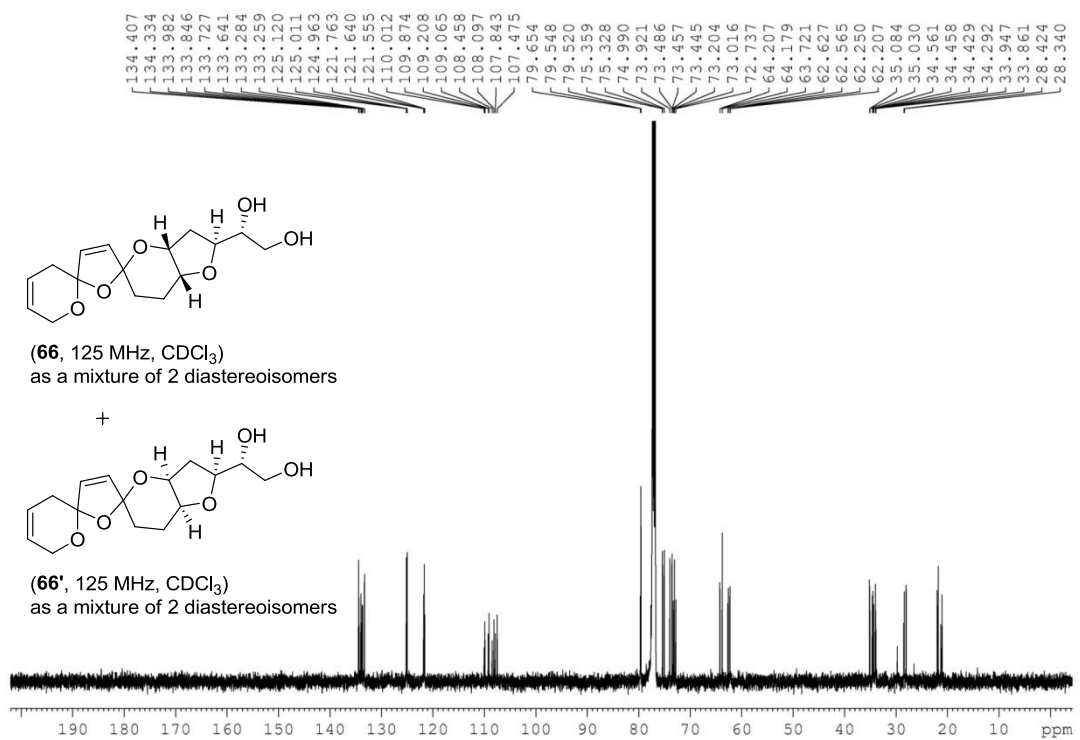
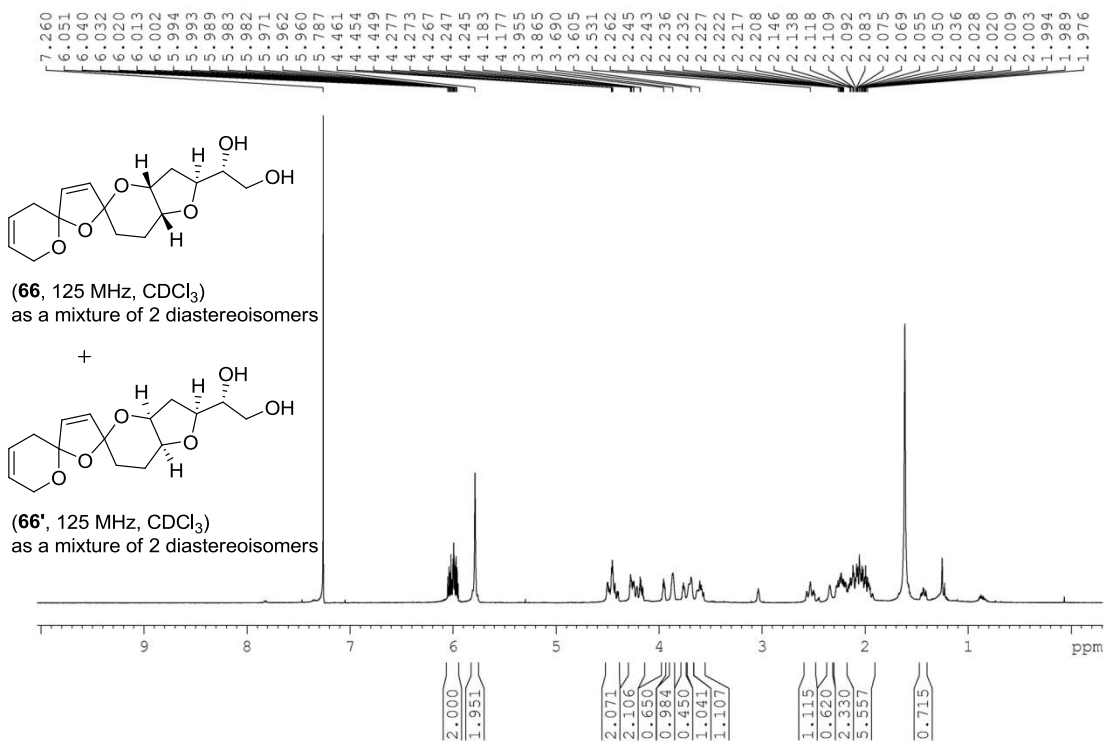


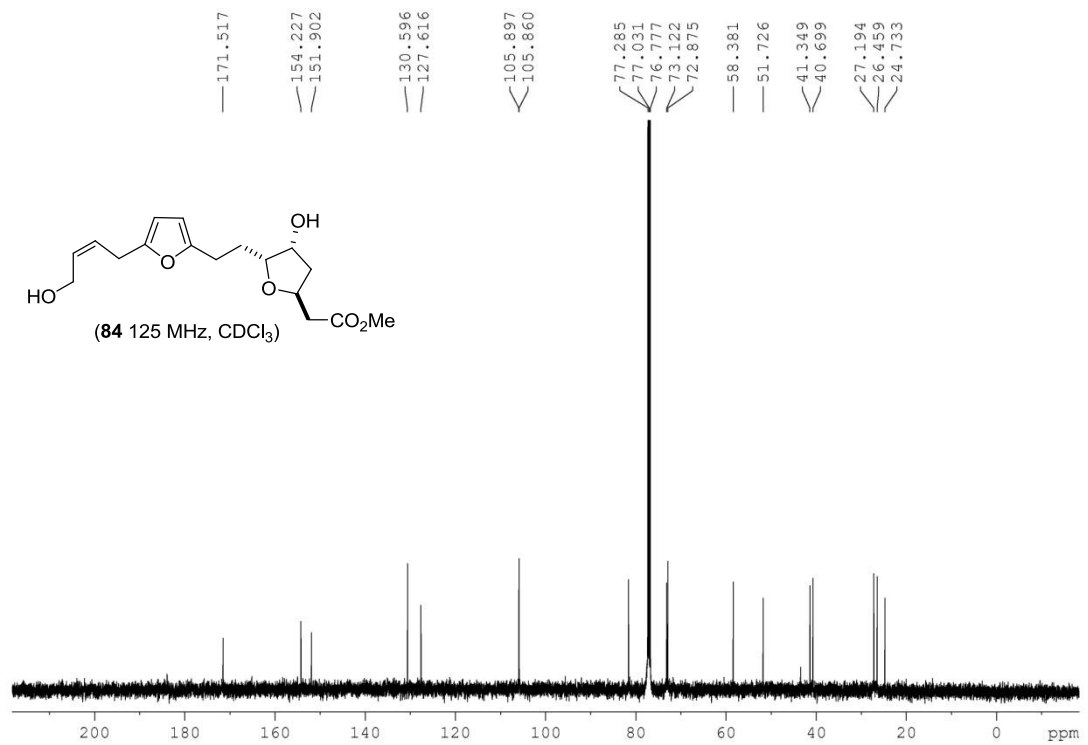
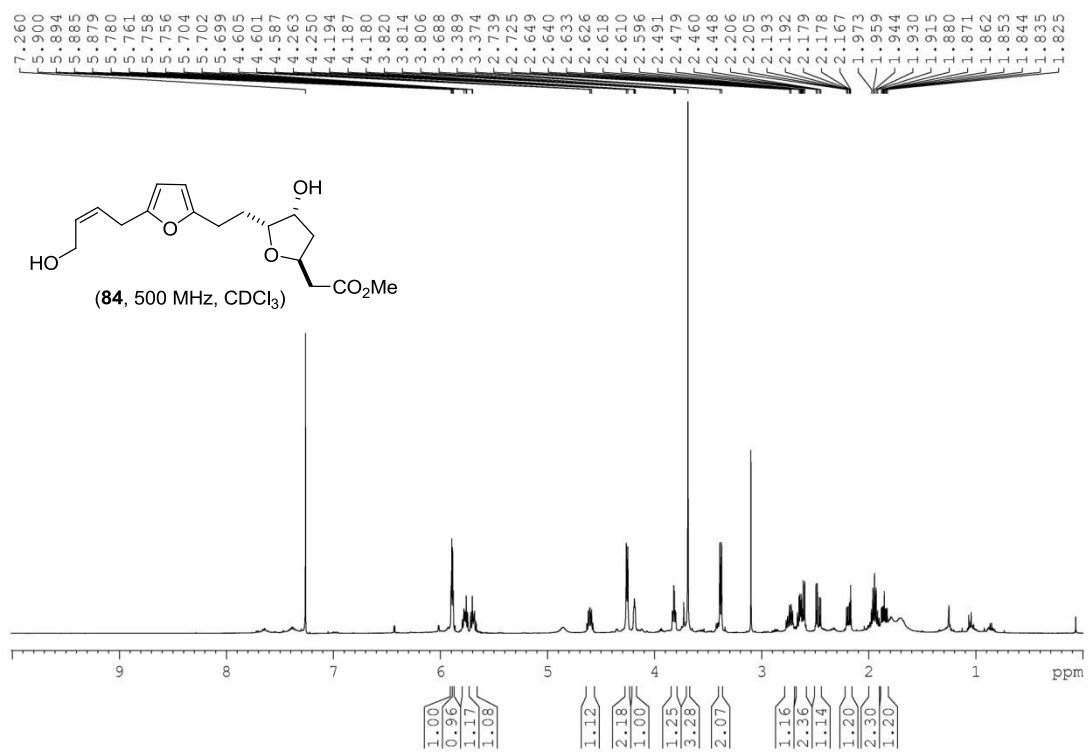


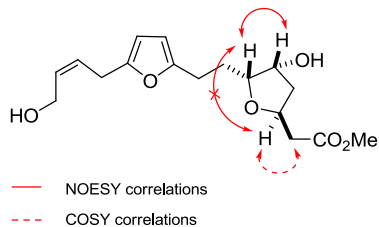




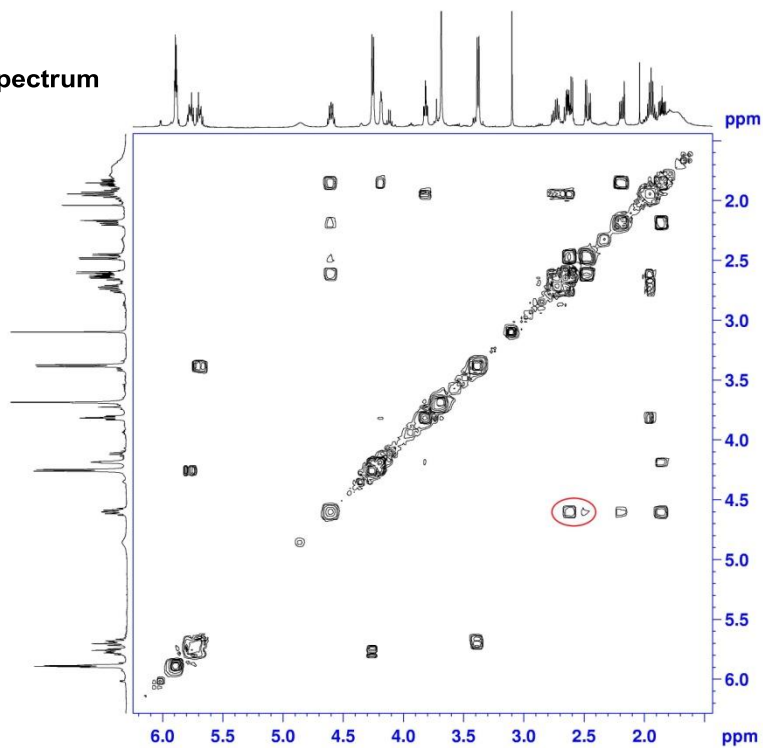




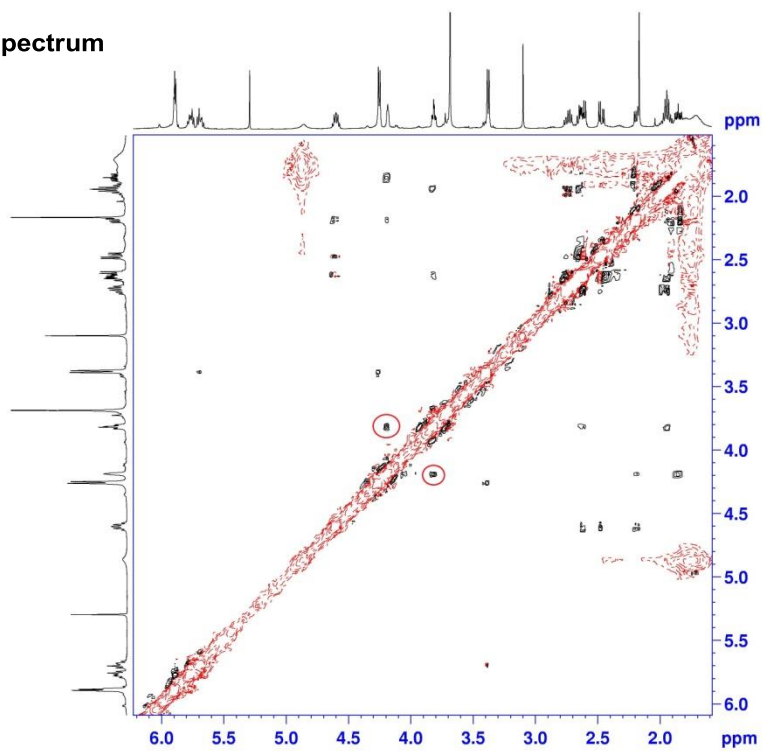


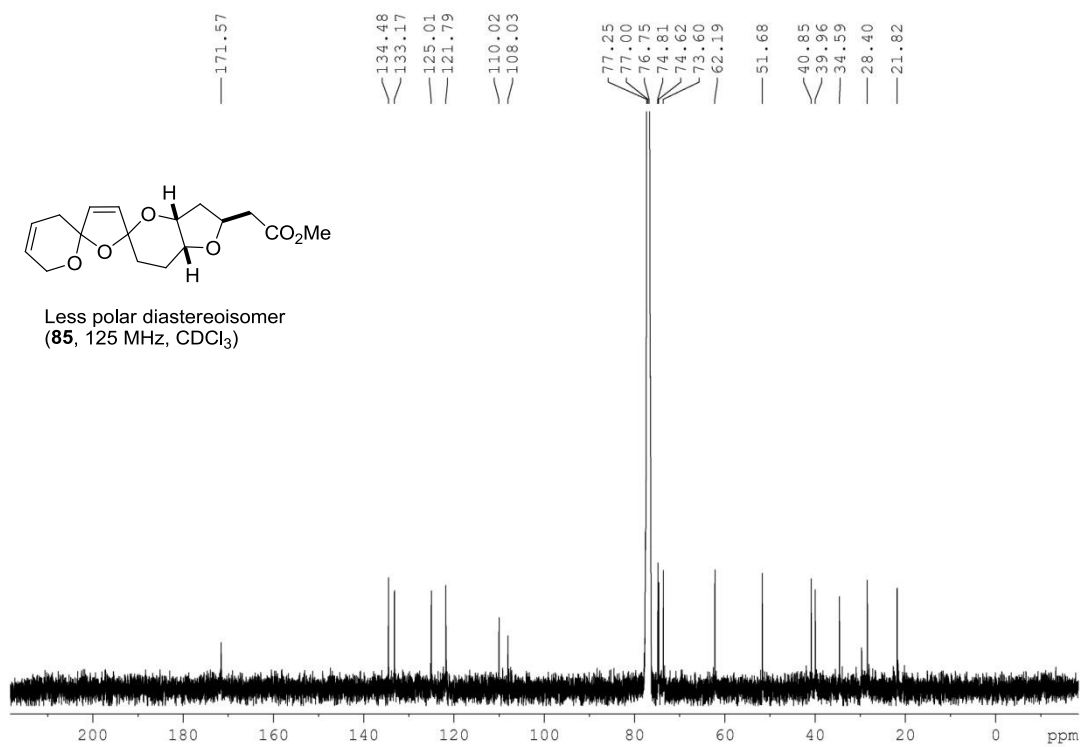
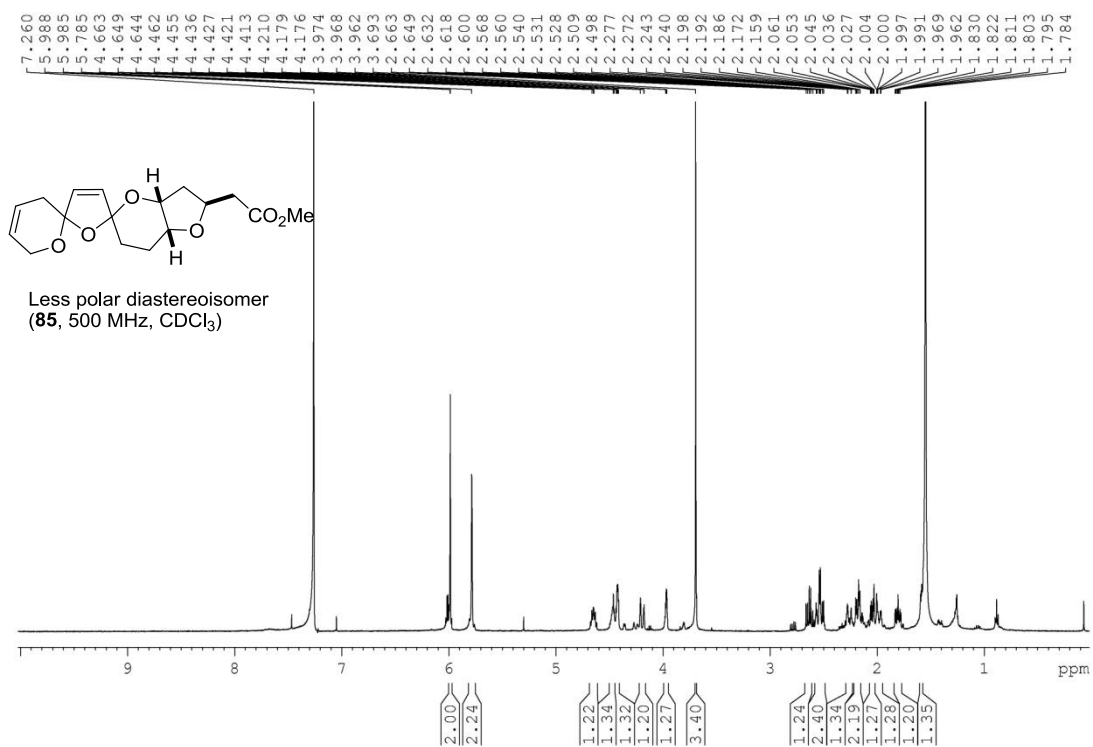


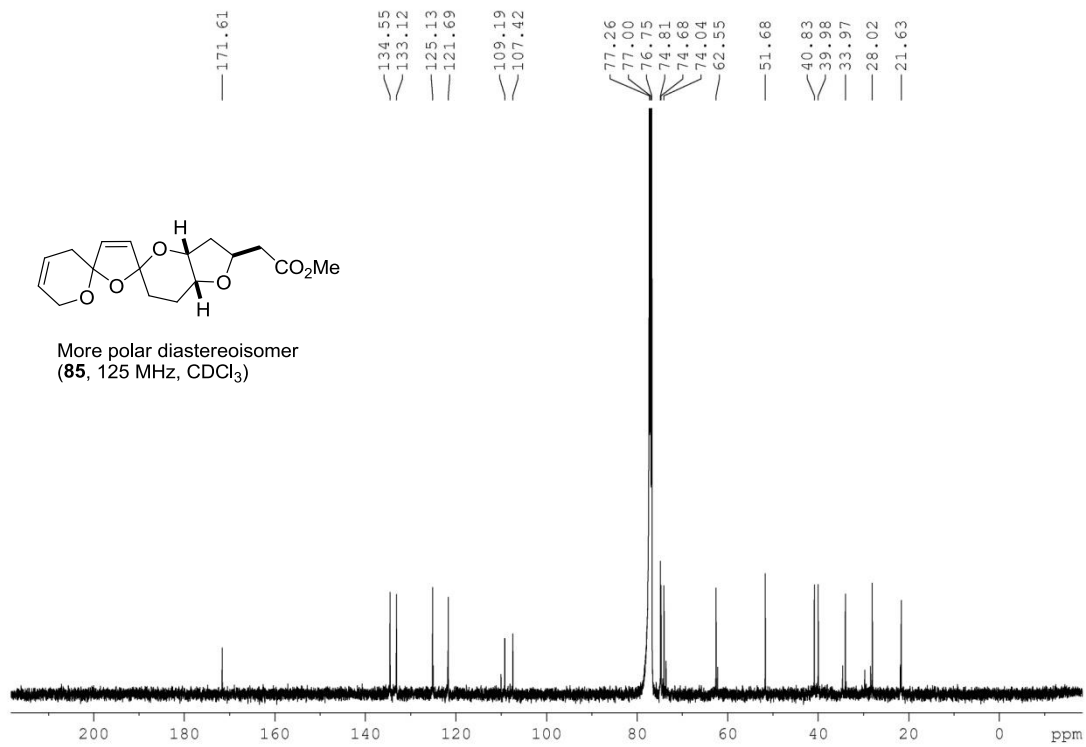
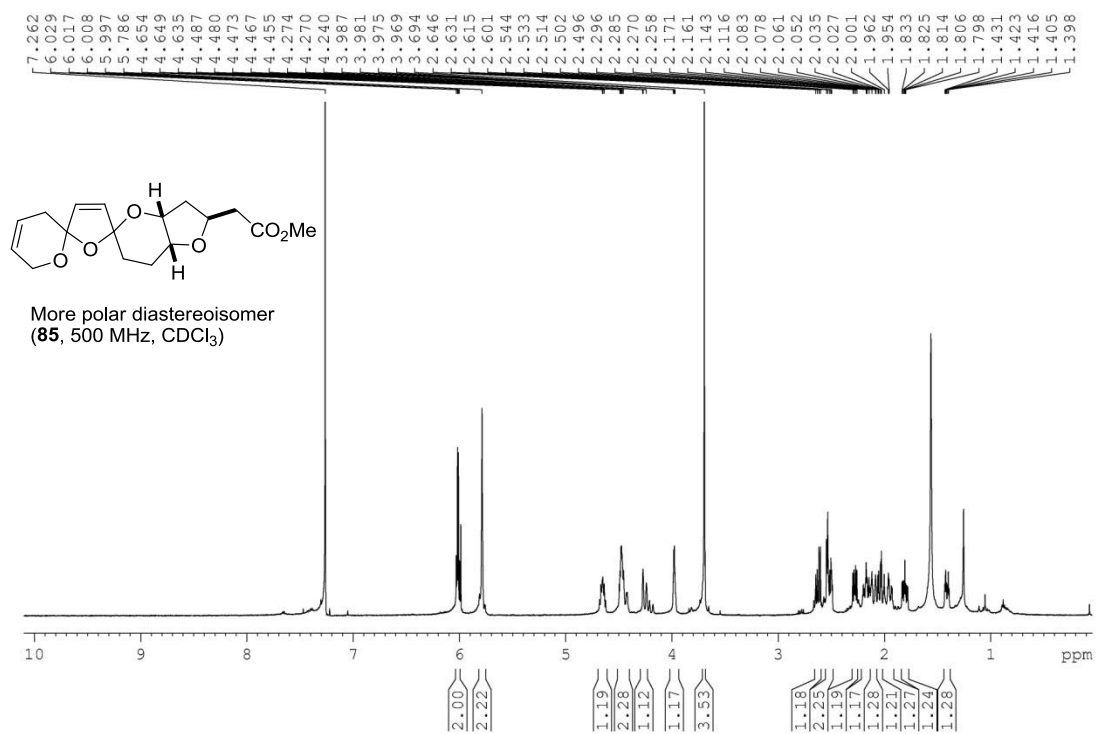
COSY Spectrum

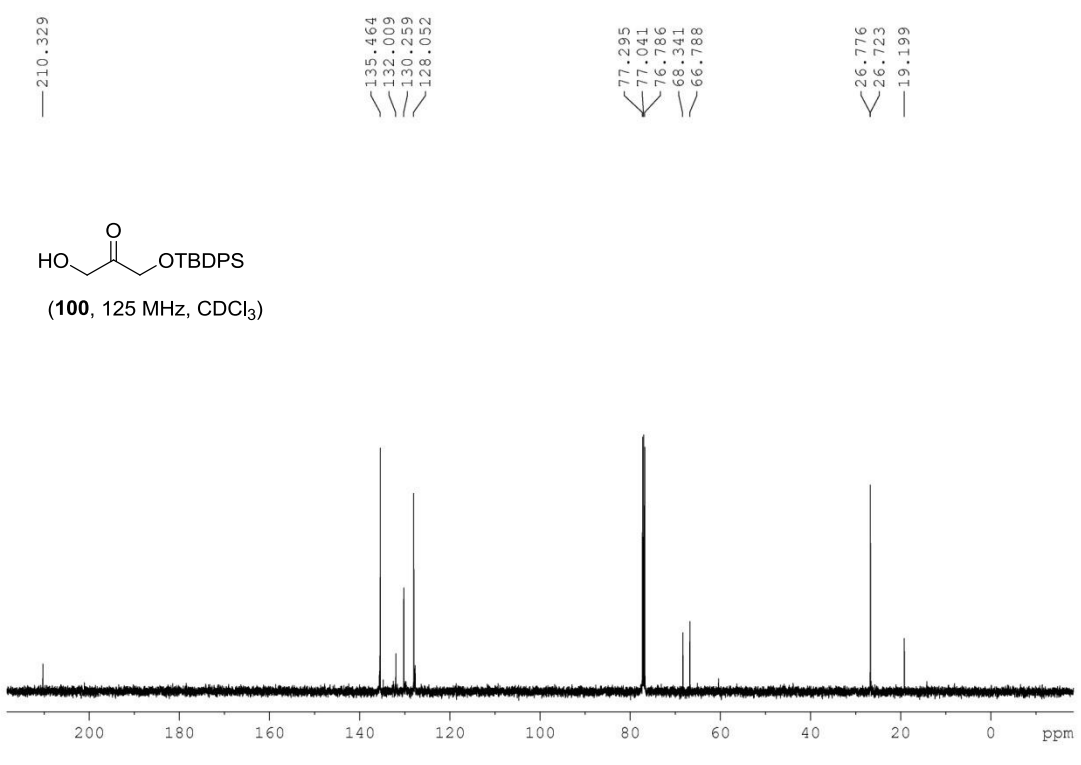
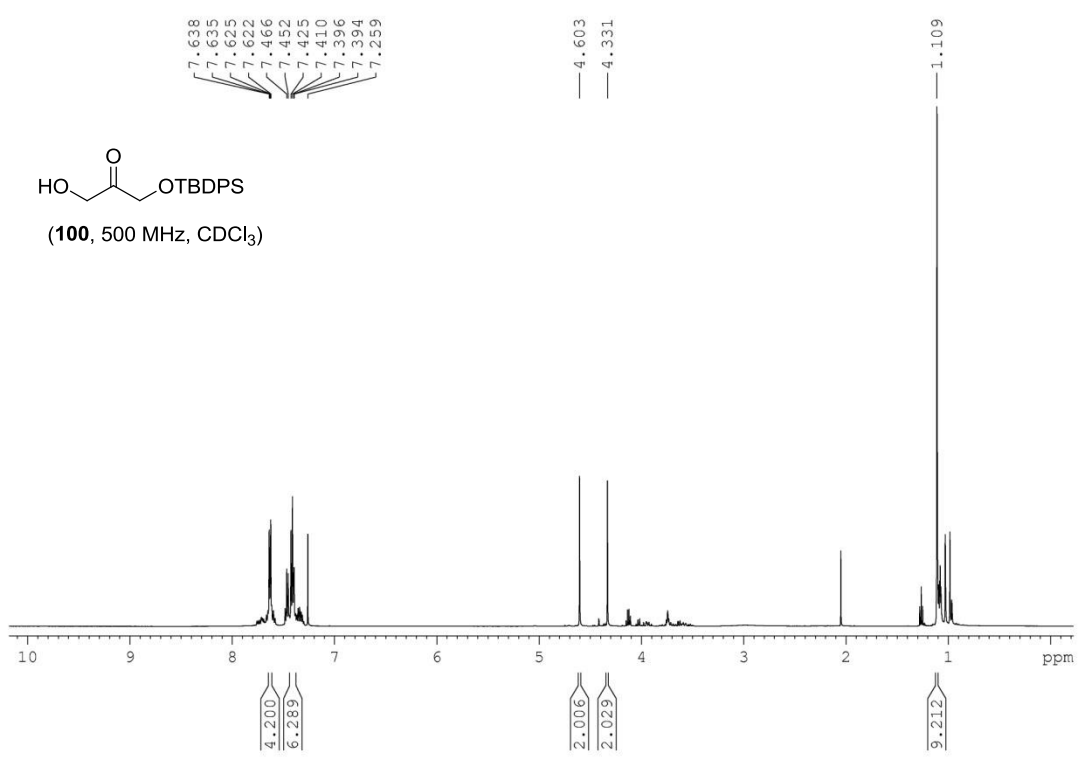


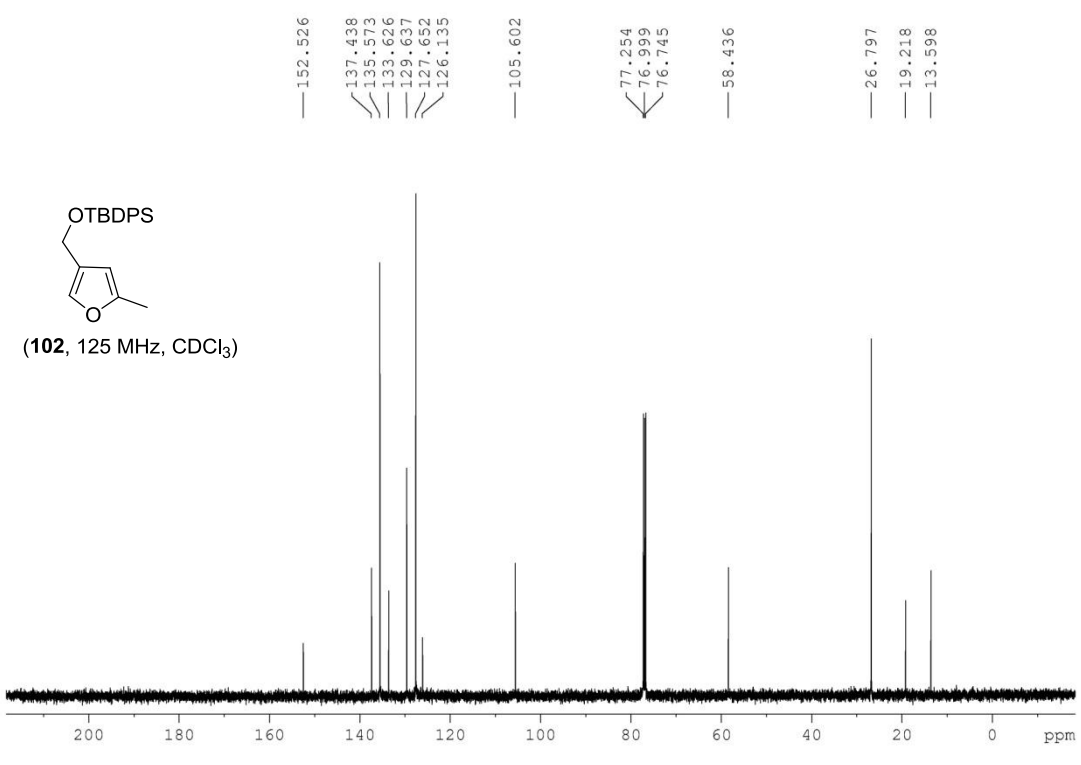
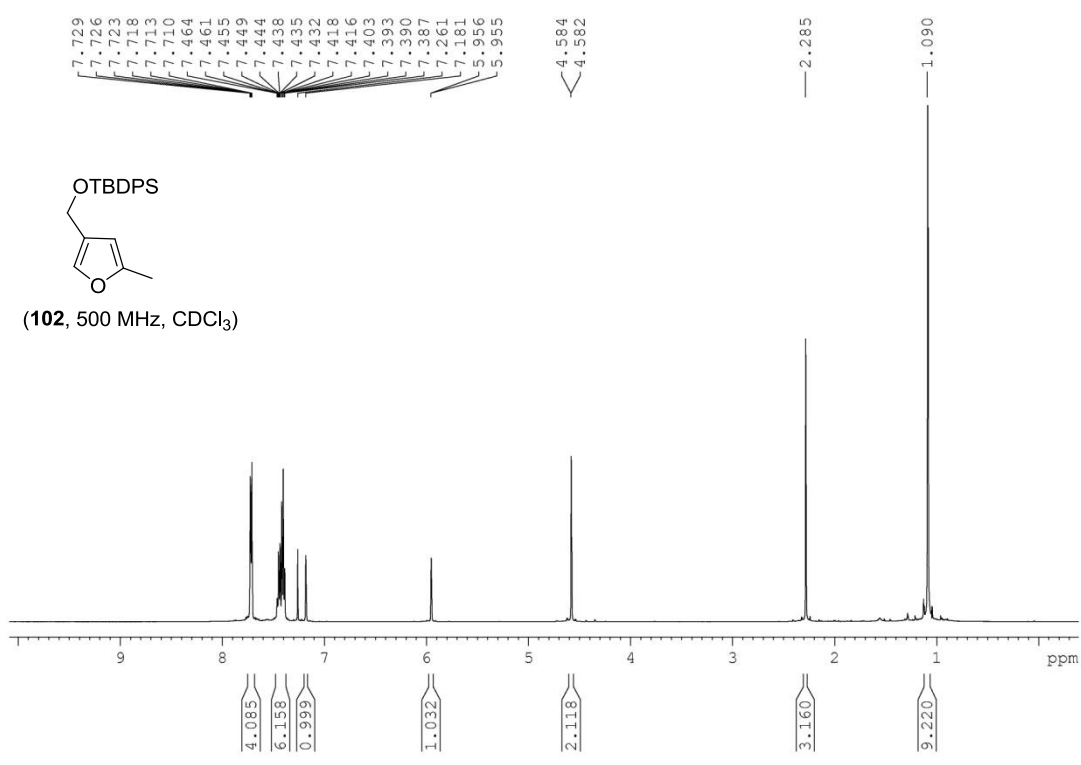
NOESY Spectrum

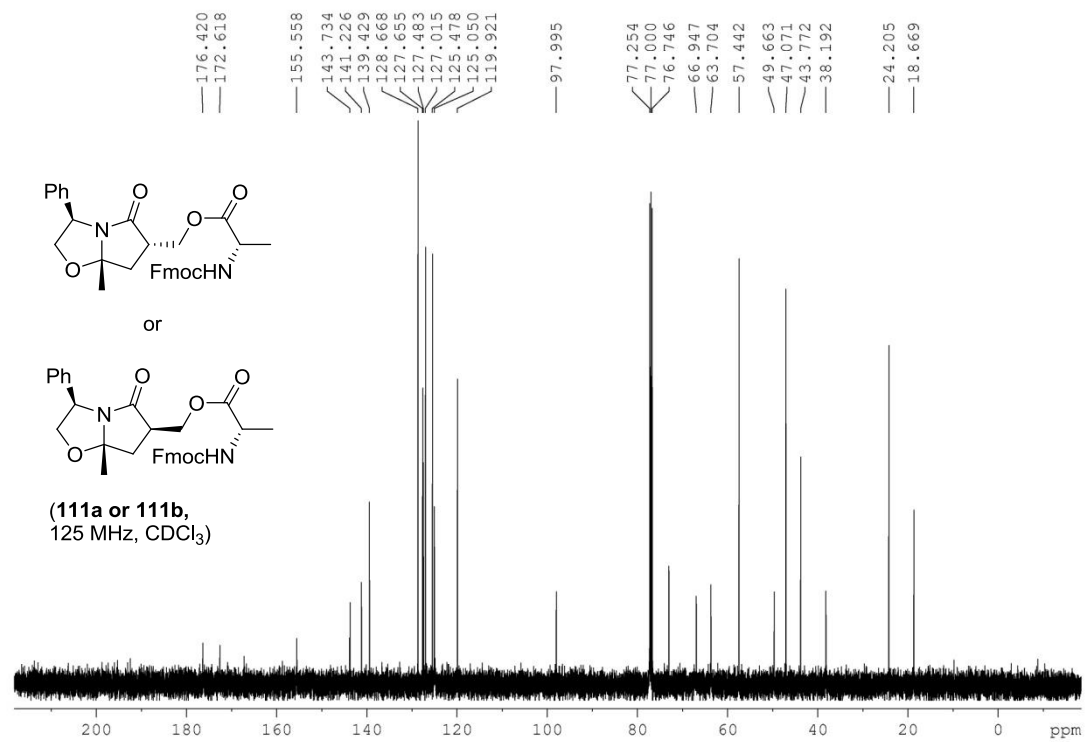
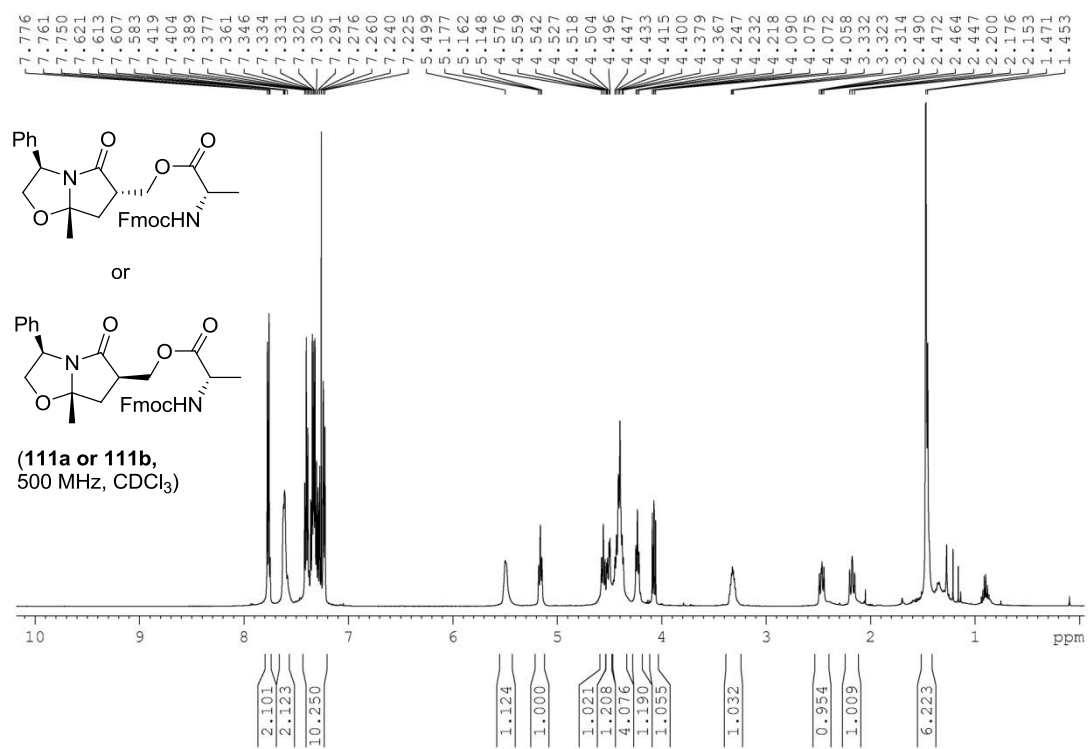


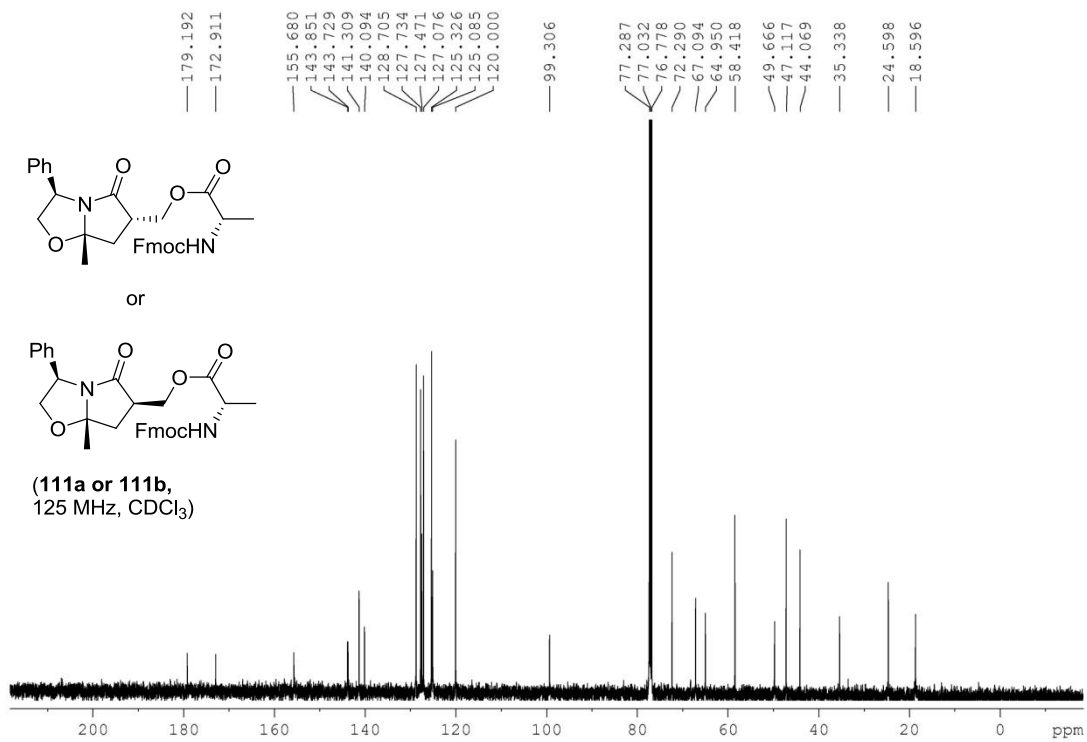
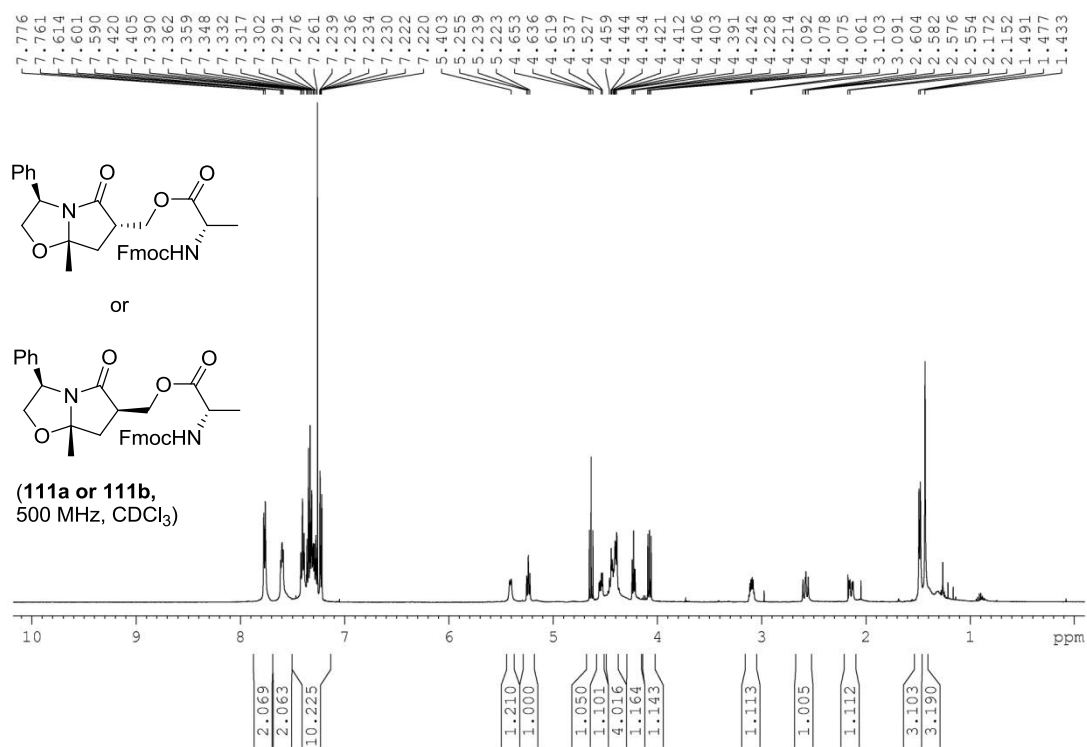


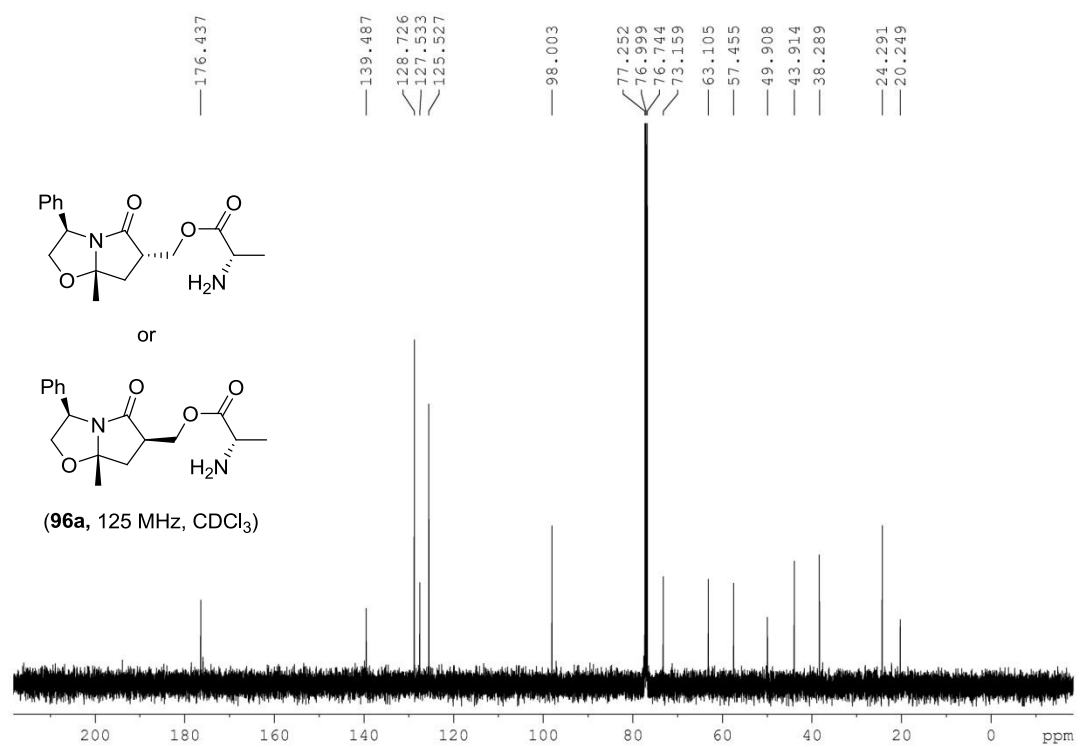
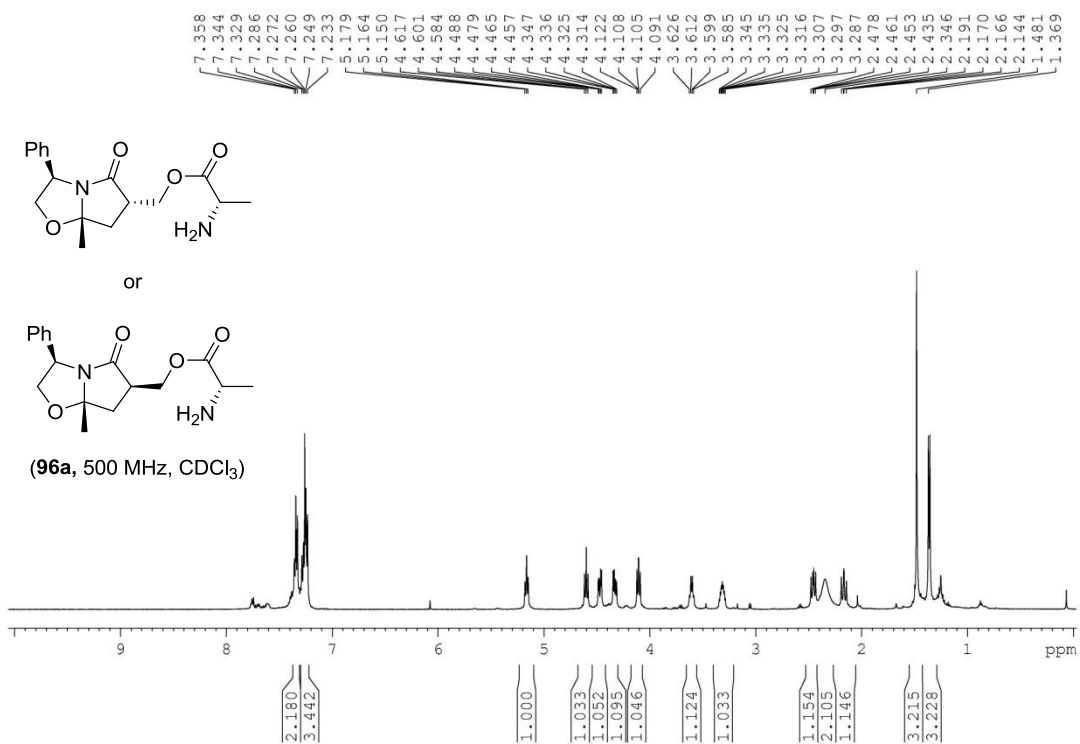


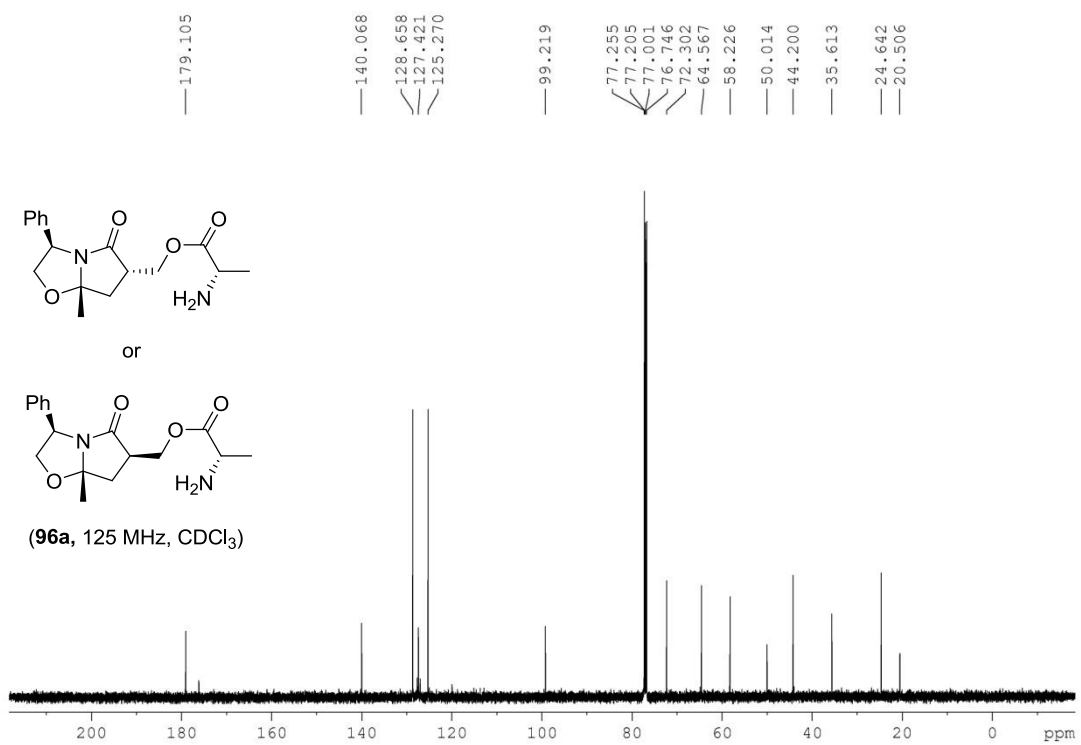
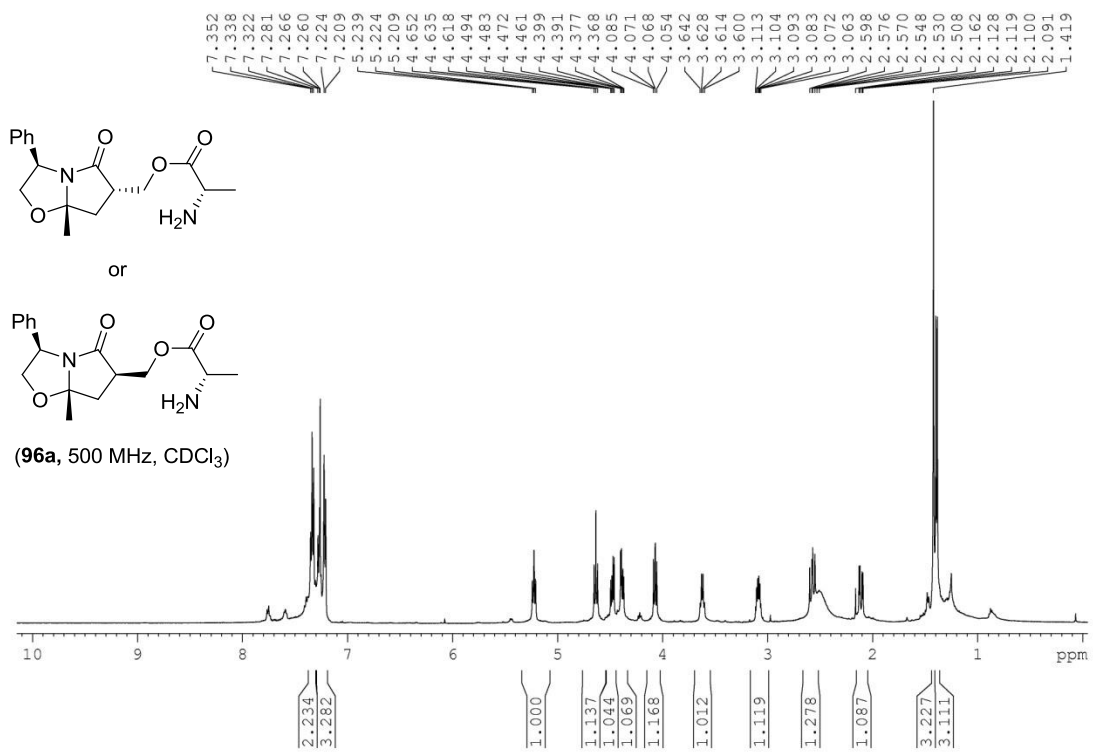












ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Satake, M.; Ofuji, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967.
2. Ofuji, K.; Satake, M.; McMahon, T.; Silke, J.; James, K. J.; Naoki, H.; Oshima, Y.; Yasumoto, T. *Nat. Toxins* **1999**, *7*, 99.
3. (a) McMahon, T.; Silke, J. *Harmful Algae News* **1996**, *14*, 2. (b) Twiner, M. J.; Rehmann, N.; Hess, P.; Doucette, G. J. *Marine Drugs* **2008**, *6*, 39. (c) Furey, A.; O'Doherty, S.; O'Callaghan, K.; Lehane, M.; James, K. J. *Toxicon* **2010**, *56*, 173.
4. Twiner, M. J.; Doucette, G. J.; Rasky, A.; Huang, X.-P.; Roth, B. L.; Sanguinetti, M. C. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 1975.
5. (a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Uesaka, N.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Ling, T.; Govindasamy, M.; Qian, W.; Bernal, F.; Chen, D. Y. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643. (b) Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y. K.; Li, Y.; Qian, W.; Ling, T.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Govindasamy, M.; Uesaka, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3649. (c) Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E. Z.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2244. (d) Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y. K.; Li, Y.; Uesaka, N.; Petrovic, G.; Koftis, T. V.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Govindasamy, M.; Ling, T.; Pihko, P. M.; Tang, W.; Vyskocil, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2258.
6. (a) Nicolaou, K. C.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Yamada, Y. M. A.; Ling, T.; Chen, D. Y. K.; Tang, W.; Petrovic, G.; Frederick, M. O.; Li, Y.; Satake, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312. (b) Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A.; Tang, W.; Frederick, M. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318. (c) Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W.; Frederick, M. O.; Chen, D. Y. K.; Li, Y.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2859.
7. Nicolaou, K. C.; Frederick, M. O.; Petrovic, G.; Cole, K. P.; Loizidou, E. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2609.
8. (a) Evans, D. A.; Kværnø, L.; Mulder, J. A.; Raymer, B.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693. (b) Evans, D. A.; Dunn, T. B.; Kværnø, L.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Olhava, E. J.; Mulder, J. A.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698.
9. Για επιλεγμένες αναφορές, δείτε: (a) Zhang, Z.; Ding, Y.; Xu, J.; Chen, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2338. (b) Li, X.; Li, J.; Mootoo, D. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4303. (c) Yadav, J. S.; Joyasawal, S.; Dutta, S. K.; Kunwar, A. C. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 5335. (d) Li, Y.; Zhou, F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279. (e) Zhou, X.-T.; Carter, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1787. (f) Geisler, L. K.; Nguyen, S.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4159. (g)

- Zhou, X.-T.; Carter, R. G. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 2138. (h) Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Heterocycles* **2004**, *63*, 885. (i) Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 351. (j) Carter, R. G.; Bourland, T. C.; Zhou, X.-T.; Gronemeyer, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8963. (k) Carter, R. G.; Graves, D. E.; Gronemeyer, M. A.; Tschumper, G. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181. (l) Carter, R. G.; Graves, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6035. (m) Dounay, A. B.; Forsyth, C. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 975.
10. (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179. (b) Jin, H. L.; Uenishi, J.; Christ, W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. (c) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
 11. Kocieński, P. J.; Fall, Y.; Whitby, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 841.
 12. Perron, F.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2044.
 13. Kocieński, P. J.; Brown, R. C.; Pommier, A.; Procter, M.; Schmidt, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 9.
 14. McDermott, P. J.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 27.
 15. (a) Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945. Για πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή του $^1\text{O}_2$ και την αντίδραση του με φουράνια δείτε: (b) R. W. Murray, In *Singlet Oxygen*, H. H. Wasserman and R. W. Murray Ed. Academic Press: New York, 1979, pp 59-114. (c) Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenk, G. O.; Schulte-Elte, K. –H. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2583.
 16. (a) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001. (b) Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5308. (c) Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031. (d) Vassilikogiannakis, G. ; Stratakis, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *43*, 5465.
 17. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.
 18. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. -S.; Kwong, H. -L.; Morikawa, K.; Wang, Z. -M.; Xu, D.; Zhang, X. –L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768
 19. Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3150.
 20. Cai, Q.; Sun, H.; Peng, Y.; Lu, J.; Nikolovska-Coleska, Z.; McEachern, D.; Liu, L.; Qiu, S.; Yang, C, -Y.; Miller, R.; Yi, H.; Zhang, T.; Sun, D.; Kang, S.; Guo, M.; Leopold, L.; Yang, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2714.
 21. Peng, Y.; Sun, D.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Yang, C, -Y.; Lu, J.; Cai, Q.; Yi, H.; Kang, S.; Yang, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8158.
 22. Peng, Y.; Sun, D.; Wang, S. *J. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4769.

23. Chai, J.; Du, C.; Wu, J. –W.; Kyin, S.; Wang, X.; Shi, Y. *Nature*, **2000**, *406*, 856.
(b) Liu, Z.; Sun, C.; Olejniczak, E. T.; Meadows, R. P.; Betz, S. F.; Oost, T.; Hemman, J.; Wu, J. C.; Fesik, S. W. *Nature*, **2000**, *408*, 1004. (c) Wu, G.; Chai, J.; Suber, T. L.; Wu, J. –W.; Du, C.; Wang, X.; Shi, Y. *Nature*, **2000**, *408*, 1009.
24. Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.