

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ.

«ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ»

«Σύνθεση Δισπειροκεταλικών Σκελετών Φυσικών
Προϊόντων από Φουράνια: Ολική Σύνθεση των
8-*epi*, 9-*epi* και 4, 9-*epi*-Pyrenolide D»

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΘΩΜΑΣ

Υπευθ. Καθηγητής: Γ. Βασιλικογιαννάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2007

UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

MASTER OF SCIENCE
E.P.E.A.E.K

«ISOLATION AND SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS
WITH BIOLOGICAL ACTIVITY»

**«Synthesis of Natural Products' Bis-Spiroketal
Motifs from Furans: Total Synthesis of
8-*epi*, 9-*epi* and 4, 9-*epi*-Pyrenolide D»**

GEORGIU THOMAS

Supervisor: Professor G. Vassilikogiannakis

HERAKLION NOVEMBER 2007

Στην οικογένεια μου...

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου όχι μόνο για την οικονομική υποστήριξη αλλά πάνω από όλα για την εμπιστοσύνη της όλα αυτά τα χρόνια. Η συμπαράσταση και η συμβολή τους με κάθε τρόπο υπήρξε καθοριστική σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Βασιλικογιαννάκη για την επιστημονική καθοδήγηση, την ανθρώπινη συμπαράσταση και κυρίως για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλη αυτή την περίοδο. Παράλληλα θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την οικονομική ενίσχυση που μου προσέφερε και φυσικά την υπομονή που έδειξε τα τελευταία 3 χρόνια. Αποτέλεσε σίγουρα τον σημαντικότερο άνθρωπο της φοιτητικής μου ζωής.

Ευχαριστώ την Δρ. Tamsyn Montagnon για τις πολύτιμες συμβουλές που μου έδωσε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της ερευνητικής αυτής εργασίας καθώς και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, καθηγητές κ. Μιχάλη Ορφανόπουλο και κ. Χαράλαμπο Κατερινόπουλο, που δέχτηκαν να την κρίνουν.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Μαργαρό Ιωάννη για τις ευχάριστες ώρες δουλειάς και τις για τις εποικοδομητικές μας συζητήσεις. Αποτέλεσε πραγματικά τον δεύτερο καθηγητή εντός του εργαστηρίου αλλά πάνω απ' όλα ένα καλό φίλο. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα Τοφή Μαρία για την άψογη συνεργασία και τη βοήθεια που μου προσέφερε, όπως και τον συνάδελφο Παυλάκο Ηλία με τον οποίο μοιραστήκαμε ατέλειωτες ώρες εντός και εκτός του εργαστηρίου. Οι αναμνήσεις από την κοινή μας πορεία θα μείνουν αλησμόνητες.

Ευχαριστώ για και την εποικοδομητική συνεργασία τους συνεργάτες, συναδέλφους και φίλους: Δρ. Μαρίζα Αλμπέρτη, Μανόλη Τζιράκη, Δρ. Μανόλη Ρουσάκη, Δρ. Κωστή Τσαγκαράκη, Δρ. Γιώργο Τσικαλά, Δρ. Γιάννη Λυκάκη, Μανόλη Ρουμπελάκη, Χρήστο Ράπτη, Μιχάλη Σμαραγδάκη, Στέλλα Βουτσαδάκη, Πόπη Σοφού, και Άκη Ζαραβίνο. Για τον ίδιο λόγο ευχαριστώ και τους υπόλοιπους μεταπτυχιακούς φοιτητές του τμήματος Χημείας με τους οποίους συνεργαστήκαμε.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ιωάννα Ψύχου για την υπομονή, την κατανόηση και την στήριξη της όλα αυτά τα χρόνια, καθώς επίσης και τους φίλους Νίκο Τριανταφύλλου και Αλέκα Ψύχου για τις υπέροχες ώρες εκτός εργαστηρίου.

Βιογραφικό Σημείωμα

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο : Γεωργίου Θωμάς
Τόπος γεννήσεως : Αθήνα
Ημερομηνία γεννήσεως : 15/05/1981
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: georgiou.thomas@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

2001-2005 : Προπτυχιακός φοιτητής στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης
2004-2005 : Πτυχιακή Εργασία στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη με θέμα: «Τοποεκλεκτική Όρθο-λιθίωση των 3-Άρυλο και 3-Στύρυλο Φουρανίων»
2005-2007 : Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, στο Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ, «Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστηρότητα», του τμήματος Χημείας, του Πανεπιστημίου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γ. Βασιλικογιαννάκη.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2006-2007 : Βοηθός διδασκαλίας στα εργαστήρια Γενικής Χημείας Ι και ΙΙ.

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2^ο Ελληνικό Συμπόσιο Οργανικής Σύνθεσης με τίτλο: «Από την Χημεία στη Βιολογία, στην Ιατρική και στην Επιστήμη Υλικών». Πανεπιστήμιο Αθηνών, Απρίλιος 2007.
- 13^ο Συμπόσιο Μεταπτυχιακών Φοιτητών Χημείας, Σαντορίνη 2007.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Tofi, M.; Georgiou, T.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3347–3350, «Regioselective Ortho-Lithiation of 3-Aryl and 3-Styryl Furans».
- Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945–1948, «A Versatile and General One-Pot Method for Synthesizing Bis-Spiroket Motifs».
- Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 772–777, «Using singlet oxygen to synthesize a [6,6,5]-bis-spiroketal in one-pot from simple 2,5 disubstituted furan».

Curriculum Vitae

GENERAL INFORMATION

Full name : Georgiou Thomas
Place of birth : Athens
Date of birth : 15/05/1981
e-mail : georgiou.thomas@gmail.com

STUDIES

2001-2005 : Undergraduate student at the Department of Chemistry, University of Crete
2004-2005 : Undergraduate Research Thesis at the Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis entitled: «Regioselective Ortho-Lithiation of 3-Aryl and 3-Styryl Furans».
2005-2007 : Master of Science degree at the Department of Chemistry, University of Crete, under the supervision of Professor G. Vassilikogiannakis.

EDUCATIONAL EXPERIENCE

2006-2007 : Teaching Assistant in General Chemistry Laboratory I and II.

SYMPOSIA ATTENDED

- 2nd Hellenic Symposium of Organic Synthesis entitled: From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science. University of Athens, April 2007.
- 13th Symposium of Chemistry graduate students, Santorini 2007.

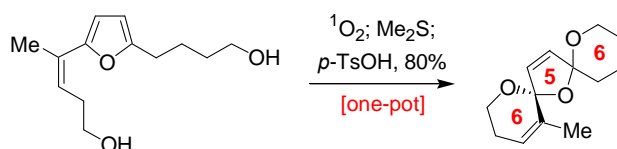
RESEARCH PUBLICATIONS

- Tofi, M.; Georgiou, T.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3347–3350, «Regioselective Ortho-Lithiation of 3-Aryl and 3-Styryl Furans».

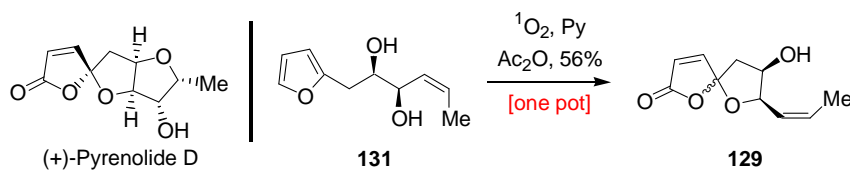
- Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945–1948, «A Versatile and General One-Pot Method for Synthesizing Bis-Spiroket Motifs».
- Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 772–777, «Using singlet oxygen to synthesize a [6,6,5]-bis-spiroketal in one-pot from simple 2,5 disubstituted furan».

Περίληψη

Η φύση έχει συμπεριλάβει τους δισπειροκεταλικούς σκελετούς σε μια πληθώρα αρχιτεκτονικά πολύπλοκων φυσικών προϊόντων. Πολλές διαφορετικές κατηγορίες θαλάσσιων τοξινών όπως τα spiroolides, τα rinnatoxins, τα pteriatoxins και τα azaspiracids καθώς και ιονοφόρα αντιβιοτικά που προέρχονται από μη θαλάσσιους οργανισμούς, περιλαμβάνουν το σκελετό αυτό. Καθώς το ενδιαφέρον για την σύνθεση των μορίων αυτών ολοένα και αυξάνεται θεωρήθηκε σκόπιμη η εύρεση μιας αποδοτικής συνθετικής μεθοδολογίας για την δημιουργία δισπειροκεταλικών δομών από απλά πρόδρομα μόρια. Το στάδιο “κλειδί” για τη βιομιμητική σύνθεση των δομών αυτών είναι μια κομψή διαδοχική διαδικασία, εκκινούμενη από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$) σε φουράνια.



Το 1992 αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία η απομόνωση ενός νέου μεταβολίτη, του (+)-Pyrenolide D, από τον φυτικό μύκητα *Pyrenophora Teres*. Το φυσικό αυτό προϊόν διαφέρει δομικά από τα υπόλοιπα μέλη της σειράς, (Pyrenolides A-C), και επιπλέον εμφανίζει αξιοπρόσεκτη κυτταροτοξικότητα στα HL-60 καρκινικά κύτταρα (IC_{50} 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Η βιολογική του δραστηριότητα σε συνδυασμό με την ενδιαφέρουσα πολυκυκλική δομή του, οδήγησε την ερευνητική μας ομάδα στη συνθετική προσέγγιση του.

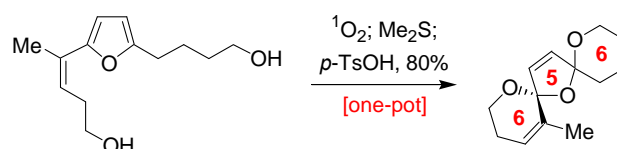


Το βασικό στάδιο της συνολικής συνθετικής προσέγγισης είναι μια αντίδραση φωτοξείδωσης με $^1\text{O}_2$ του φουρανίου **131** που οδηγεί σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο στο σχηματισμό της σπειροκεταλικής γ -λακτόνης **129**.

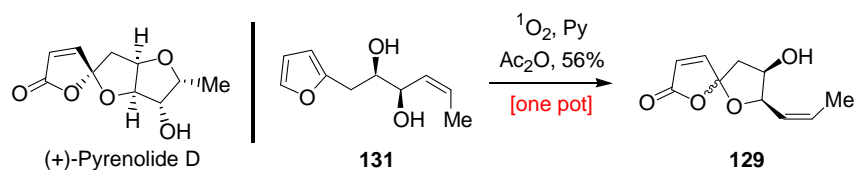
Λέξεις κλειδιά: δισπειροκεταλικός σκελετός, μοριακό οξυγόνο, [4+2] κυκλοπροσθήκη, (+)-Pyrenolide D, βιομιμητική σύνθεση, φυσικά προϊόντα.

Abstract

Nature has seen fit to include the delicate bis-spiroketal functionality in a wide range of architecturally complex natural products. Several different classes of marine toxins including spirolides, pinnatoxins, pteriatoxins and azaspiracids contain this motif. It is also a subunit present in certain terrestrially derived ionophore antibiotics. Since interest in the synthesis of these molecules abounds, we were left in no doubt that there was a need for a direct and general method for the formation of these spirocycles from simple precursors. The key step of our biomimetic synthesis is an elegant and versatile one-pot cascade sequence initiated by the [4+2] cycloaddition of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) with an easily accessible furan nuclei.



In 1992, the isolation of (+)-Pyrenolide D, from the phytogetic fungus *Pyrenophora Teres*, was first reported. This natural product is not only structurally distinguished from the other members of its family, (Pyrenolides A-C), but exhibits significant cytotoxic activity toward HL-60 cancer cells (IC_{50} 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$). This attractive biological profile, in combination with its functionalized polycyclic structure, prompted us to develop a new synthetic approach to Pyrenolide D.



The key step of the synthetic approach is a photooxygenation, using $^1\text{O}_2$, of furan **131** leading to the formation of spiriketal γ -lactone **129** in one operation.

Keywords: bis-spiroketal, singlet oxygen, [4+2] cycloaddition, (+)-Pyrenolide D, biomimetic synthesis, natural products.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	IV
Βιογραφικό Σημείωμα.....	V
Curriculum Vitae.....	VII
Περίληψη.....	IX
Abstract.....	X
Περιεχόμενα.....	XI
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1: Βιομημητική σύνθεση των δισπειροκεταλικών σκελετών των Φυσικών Προϊόντων Pinnatoxins και Pteriatoxins	1
1.1 Εισαγωγή στη χημεία των σπειροκεταλικών σκελετών.....	1
1.2 Μέθοδοι για τη σύνθεση δισπειροκεταλικών σκελετών.....	4
1.3 Προτεινόμενο σενάριο βιοσύνθεσης δισπειροκεταλικών σκελετών.....	6
1.4 Χημεία οξυγόνου απλής κατάστασης $^1\text{O}_2$	8
1.5 Φωτοξειδώσεις φουρανίων.....	11
1.6 Συνθετική Ανάλυση-Συζήτηση Αποτελεσμάτων.....	15
Κεφάλαιο 2: Συνθετική προσέγγιση του φυσικού προϊόντος Pyrenolide D: Ολική Σύνθεση των 8-epi, 9-epi και 4, 9-epi-Pyrenolide D.....	23
2.1 Εισαγωγή.....	23
2.2 Απομόνωση και βιολογική δράση του Pyrenolide D.....	24
2.3 Πρώτη ολική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D.....	26
2.4 Προτεινόμενο ρετροσυνθετικό σενάριο για τη βιομημητική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D.....	28
2.5 Συνθετική Προσέγγιση – Συζήτηση αποτελεσμάτων.....	30
Κεφάλαιο 3: Πειραματικό Μέρος.....	43
Γενικές Τεχνικές.....	43
Αναλυτική Πειραματική Διαδικασία.....	44
Παράρτημα Φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR.....	58

Εισαγωγή

Από το 400 π.Χ. ακόμα, όταν ο Δημόκριτος πρότεινε την ατομική θεωρία, γίνεται φανερή η ανάγκη για κατανόηση της ύλης και των μεταβολών της. Η γέννηση της νεότερης χημείας έγινε τον 17^ο αιώνα και τα χρόνια που ακολούθησαν σημειώθηκαν μεγάλες εξελίξεις τόσο σε θεωρητικό όσο και σε πειραματικό επίπεδο. Ένα από τα σπουδαιότερα επιτεύγματα του αιώνα που ακολούθησε θεωρείται η σύνθεση της ουρίας το 1828 αποδεικνύοντας έτσι, για πρώτη φορά, ότι οι βιολογικές ενώσεις μπορούσαν να παρασκευαστούν και να μελετηθούν. Η εξέλιξη αυτή αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη ενός ολόκληρου επιστημονικού κλάδου, δηλαδή της οργανικής χημείας, και ειδικότερα της οργανικής σύνθεσης.

Στις μέρες μας, η απαίτηση του ανθρώπου για την βελτίωση του τρόπου ζωής του γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη. Ένα από τα σπουδαιότερα προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας είναι η αντιμετώπιση διαφόρων νόσων. Η επιτακτική ανάγκη για την επίλυση των προβλημάτων αυτών οδήγησε την επιστημονική κοινότητα να στραφεί προς την ίδια την φύση. Τα φυσικά προϊόντα με βιολογική δραστηριότητα αποτελούν, ίσως, το πιο πολύτιμο εφόδιο των επιστημόνων στη προσπάθεια αυτή. Έτσι η συνθετική οργανική χημεία, μέσω της εργαστηριακής σύνθεσης βιολογικά δραστικών ενώσεων, καθώς και οι επιστήμες με τις οποίες είναι άμεσα συνδεδεμένη, όπως η βιοχημεία και η βιοϊατρική, παραμένει βασικός αρωγός προς αυτή την κατεύθυνση.

Κεφάλαιο 1: Βιομιμητική σύνθεση των δισπειροκεταλικών σκελετών των Φυσικών Προϊόντων Pinnatoxins και Pteriatoxins

1.1 Εισαγωγή στη χημεία των σπειροκεταλικών σκελετών

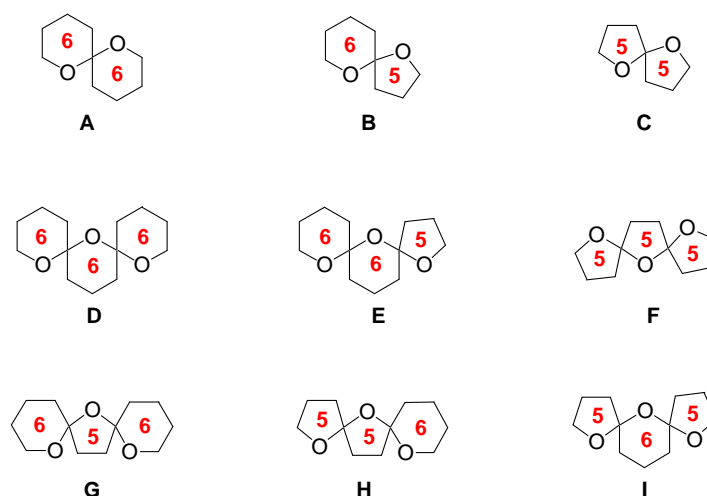
Το έντονο ενδιαφέρον για τη σύνθεση των σπειροκεταλικών σκελετών ξεκίνησε από τη στιγμή που βρέθηκε ότι αποτελούν βασικές υπομονάδες μιας πλειάδας φυσικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων πολυαιθερικών αντιβιοτικών.¹

² Συγκεκριμένα το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε αρχικά στους δικυκλικούς σκελετούς

¹ Miyazaki, Y.; Shibuya, M.; Sugawara, H.; Kawaguchi, O.; Hirose, C.; Nagatsu, J. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 814.

² Tone, J.; Shibakawa, R.; Maeda, H.; Inoue, K.; Ishiguro, S.; Cullen, W. P.; Routien, J. B.; Chappel, R. L.; Moppett, C. E.; Jefferson, M. T.; Celmer, W. D. Abstract 171, 18th ICAAC meeting, Atlanta, Georgia, October **1978**.

A, B, C (Σχήμα 1.1) καθώς τα περισσότερα φυσικά προϊόντα που διαθέτουν σπειροκεταλικές δομές εμπίπτουν σε κάποια από τις κατηγορίες αυτές.



Σχήμα 1.1: Δομές σπειροκεταλικών συστημάτων.

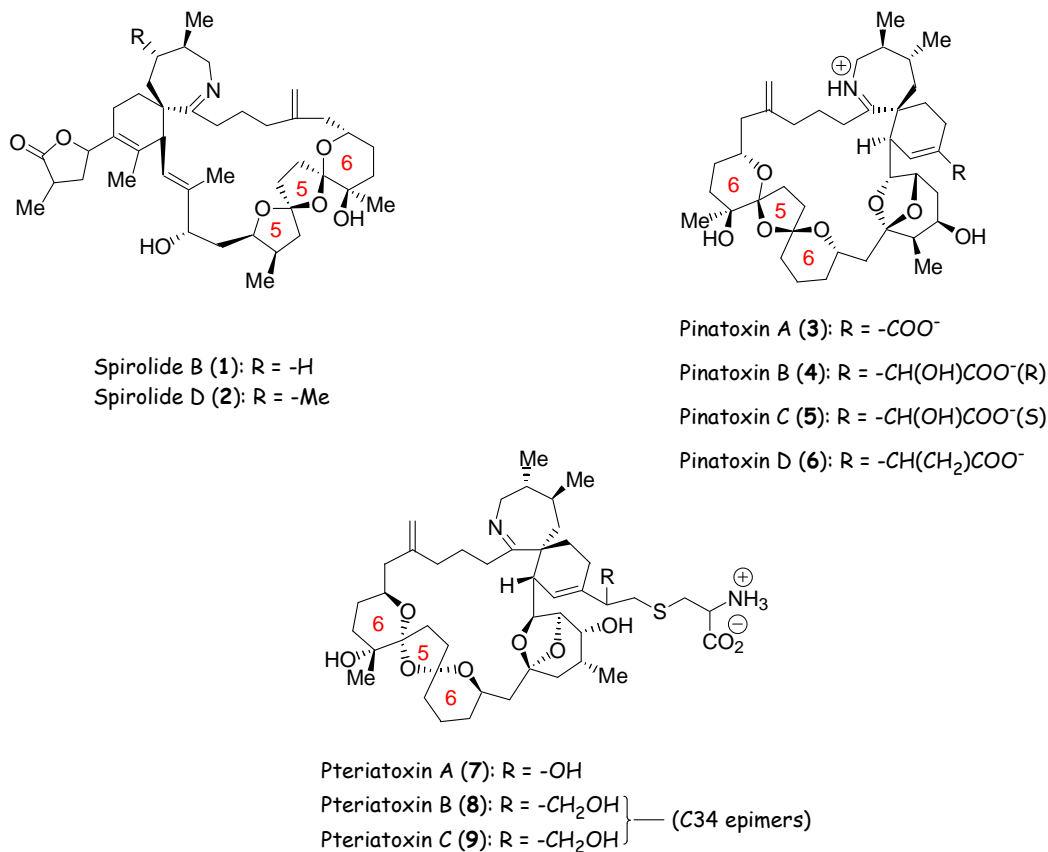
Με τη πάροδο του χρόνου βρέθηκαν πολλά φυσικά προϊόντα που περιέχουν τρικυκλικούς, δισπειροκεταλικούς σκελετούς (**D–I**, Σχήμα 1.1). Χαρακτηριστικές περιπτώσεις μορίων που εμφανίζουν δισπειροκεταλικούς σκελετούς είναι τα Spirolides B και D (Σχήμα 1.2).³ Τα Spirolides, που απομονώθηκαν το 1995 από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή Wright^{3a} είναι λιποδιαλυτά μακροκυκλικά μόρια που απομονώθηκαν από συγκεκριμένα είδη μυδιών (*Mytilus edulis*) και οστράκων (*Placopecten magellanicus*). Τα Spirolides B και D προκαλούν ισχυρές τοξικολογικές παρενέργειες σε ποντίκια ($LD_{100} = 250 \mu\text{g}/\text{kg}$) ενώ η πλήρης διερεύνηση της τοξικολογικής τους δράση είναι ακόμα υπό μελέτη. Επιπλέον βρέθηκε ότι αποτελούν ασθενείς ενεργοποιητές των τύπου L καναλιών ασβεστίου των κυττάρων.

Την ίδια χρονιά πραγματοποιήθηκε η απομόνωση και η εξακρίβωση της απόλυτης στερεοδομής των φυσικών προϊόντων Pinnatoxins A, B, C και D⁴ (Σχήμα 1.2). Οι τοξίνες αυτές βρέθηκαν σε μεγάλο ποσοστό στα μαλάκια του γένους *Pinna muricata* και αποτελούν και αυτές ενεργοποιητές των καναλιών ασβεστίου. Καθώς

³ (a) Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A. S.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2159–2169. (b) Hu, T.; Burton, I. W.; Cembella, A. D.; Curtis, J. M.; Quilliam, M. A. S.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 308–312.

⁴ (a) Uemura, D.; Chou, T.; Haino, T.; Nagatsu, A.; Fukuzawa, S.; Zeng, S. Z.; Chen, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1155–1156; (b) Chou, T.; Kamo, O.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4023–4026; (c) Chou, T.; Haino, T.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4027–4030.

τα συγκεκριμένα θαλασσινά αποτελούν μέρος της διατροφής των κατοίκων σε Ιαπωνία και Κίνα, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις παράλυσης και άλλων νευροτοξικών συμπτωμάτων που έχουν καταγραφεί.



Σχήμα 1.2: Οικογένειες θαλάσσιων τοξινών που περιέχουν δισπειροκεταλικούς σκελετούς.

Επίσης το 2001 η ερευνητική ομάδα του καθηγητή Uemura κατάφερε να απομονώσει σε μικρές ποσότητες τα φυσικά προϊόντα Pteriatoxins A, B και C (Σχήμα 1.2) από φυτό της οικογένειας *Pteria penguin*⁵ τα οποία παρουσιάζουν παρεμφερή νευροτοξικότητα με τα Pinnatoxins.

Παρατηρώντας τα παραπάνω μόρια γίνεται εύκολα αντιληπτό πως ένα βασικό δομικό χαρακτηριστικό τους είναι ένας [5,5,6] για τα Spirolides ή ένας [6,5,6] για τα Pinnatoxins και τα Pteriatoxins δισπειροκεταλικός σκελετός. Παρόμοιοι σκελετοί εμφανίζονται επίσης και σε πολλά ιονοφόρα αντιβιοτικά⁶ που προέρχονται από μη θαλάσσιους οργανισμούς. Αν και το ενδιαφέρον για τη σύνθεση των, αρχιτεκτονικά,

⁵ (a) Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Chou, T.; Nagatsu, A.; Haino, T.; Yamada, K.; Uemura, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3491-3494.

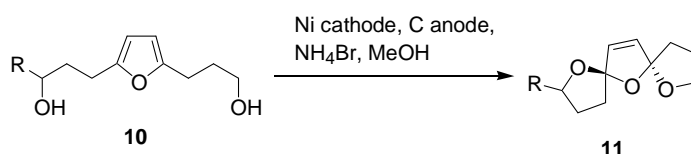
(b) Takada, N.; Umemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3495-3497.

⁶ Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165-181.

πολύπλοκων αυτών μορίων ολοένα και αυξάνεται, δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία απλές και αποδοτικές συνθετικές μεθοδολογίες για την δημιουργία δισπειροκεταλικών δομών.

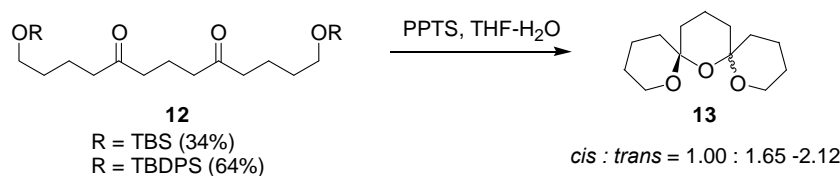
1.2 Μέθοδοι για τη σύνθεση δισπειροκεταλικών σκελετών

Η πρώτη σύνθεση ανάλογου σκελετού πραγματοποιήθηκε το 1963 με τη χρήση της ηλεκτροχημείας όπου ένα 2,5-διυποκατεστημένο φουράνιο κυκλοποιείται σε ένα στάδιο⁷ (Σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3: Ηλεκτροχημική οξείδωση φουρανίων.

Όμως, το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο έχει επικεντρωθεί στη χρήση όξινα καταλυόμενων αντιδράσεων για την κυκλοποίηση ενδιαμέσων του τύπου **12** (Σχήμα 1.4).⁸



Σχήμα 1.4: Παραδοσιακή μέθοδος ενδομοριακής όξινης κυκλοποίησης για τη σύνθεση δισπειροκεταλικών σκελετών.

Σύμφωνα με τη προσέγγιση αυτή οι τρεις σπειροκυκλικοί δακτύλιοι μπορούν να σχηματιστούν σε ένα συνθετικό στάδιο.⁹ Συχνά, ωστόσο, μια τέτοια προσέγγιση λαμβάνει χώρα μέσω δύο ανεξάρτητων κυκλοποιήσεων στις οποίες παρεμβάλλεται τουλάχιστον μία αντίδραση αποπροστασίας και/ή οξείδωσης.⁹ Επιπλέον, η

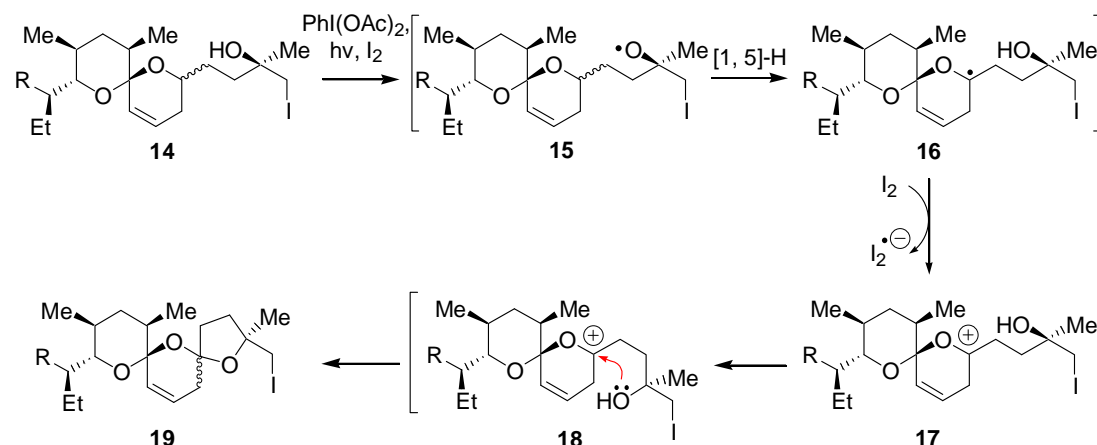
⁷ Ponomarev, A. A.; Markushina, I. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, *33*, 3955–3961.

⁸ Brimble, M. A.; Fare's, F. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7661–7706.

⁹ (a) McGarvey, G. J.; Stepanian, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5461–5464. (b) McGarvey, G. J.; Stepanian, M. W.; Bressette, A. R.; Ellena, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5465–5468. (c) Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7379–7382. (d) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647–7648.

στρατηγική αυτή, φαντάζει ακόμα πιο απρόσιτη εξαιτίας των δυσκολιών της σύνθεσης (πολλές προστασίες/ αποπροστασίες) των ενδιάμεσων του τύπου **12**.

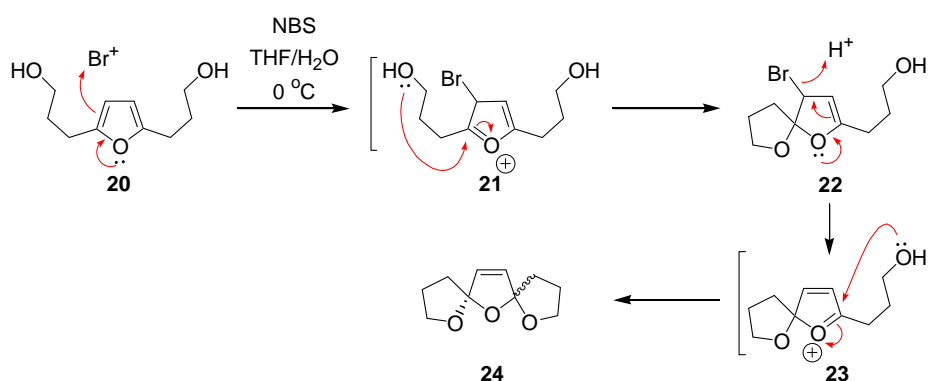
Η καθηγήτρια Brimble και οι συνεργάτες της κατάφεραν να πετύχουν μια οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας μοριακό I_2 , $PhI(OAc)_2$ και φως,¹⁰ μέσω μιας διαδικασίας ελευθέρων ριζών (Σχήμα 1.5).



Σχήμα 1.5: Οξειδωτική κυκλοποίηση με ορατό φως και I_2 .

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει μια [1,5] μετάθεση υδριδίου κατά την οποία σχηματίζεται το ενδιάμεσο **16**. Κατόπιν, η προσθήκη I_2 οδηγεί στο σχηματισμό του αντίστοιχου καρβοκατιόντος **17** όπου με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή παράγεται το τρικυκλικό σύστημα **19**.

Ευρέως χρησιμοποιούμενη, είναι και η μέθοδος των Albizati,¹¹ Kocienski¹² και Stockman,¹³ κατά την οποία χρησιμοποιείται το ηλεκτρονιόφιλο βρώμιο ως αναγωγικό, μετατρέποντας τα υποκατεστημένα φουράνια στον επιθυμητό δισπειροκεταλικό σκελετό (Σχήμα 1.6).



¹⁰ Meilert, K.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3497-3500.

¹¹ Perron, F.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2044-2047.

¹² (a) Kocienski, P. J.; Fall, Y.; Whitby, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 841-844. (b) Brown, R. C. D.; Kocienski, P. J. *Synlett* **1994**, 415-417.

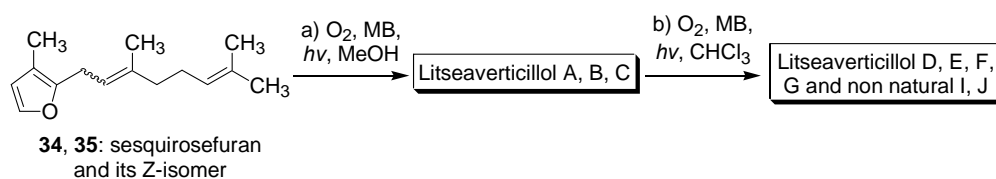
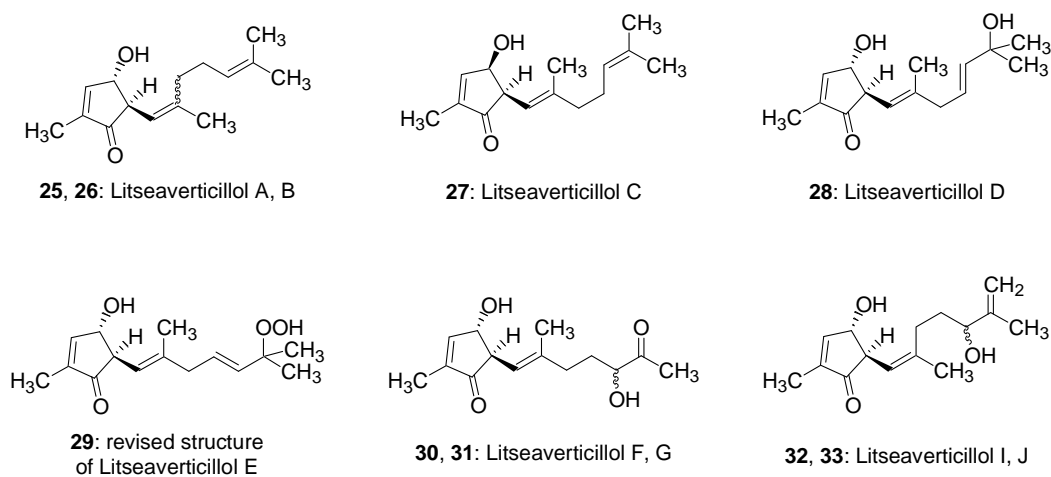
¹³ McDermott, P. J.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 27-29.

Σχήμα 1.6: Οξειδωτική κυκλοποίηση 2,5-διυποκατεστημένων φουρανίων από το αναγωγικό βρώμιο.

Η μεθοδολογία αυτή περιλαμβάνει το σχηματισμό δύο ενδιάμεσων φουρλικών κατιόντων **21** και **23**, ακολουθούμενες από δύο διαδοχικές κυκλοποιήσεις.

1.3 Προτεινόμενο σενάριο βιοσύνθεσης δισπειροκεταλικών σκελετών

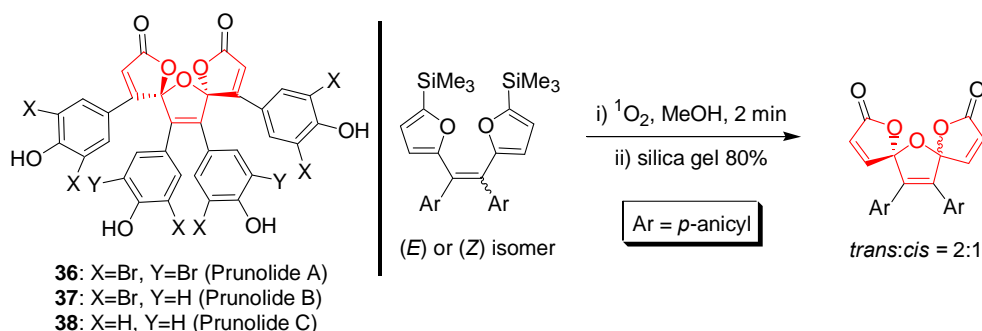
Μετά τη μελέτη των ήδη γνωστών συνθετικών μεθοδολογιών θεωρήσαμε πως υπάρχει η ανάγκη εφαρμογής μιας γενικότερης, απλής και αποδοτικής μεθόδου σύνθεσης δισπειροκεταλών. Η εμπειρία της ερευνητικής μας ομάδας στη χρήση μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (singlet oxygen, 1O_2) ως βιομιμητικό εργαλείο, όπως π.χ. για τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων Litseaverticillols A-G και των μη φυσικών αναλόγων Litseaverticillols I και J (**25-33**, Σχήμα 1.7)¹⁴,



Σχήμα 1.7: Βιομιμητική ολική σύνθεση των Litseaverticillols A-G, I και J από το σεσκιροσεφουράνιο και το Z-ομόλογο του.

¹⁴ (a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2003**, *115*, 5465-5468. (b) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039-2042. (c) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899-5907.

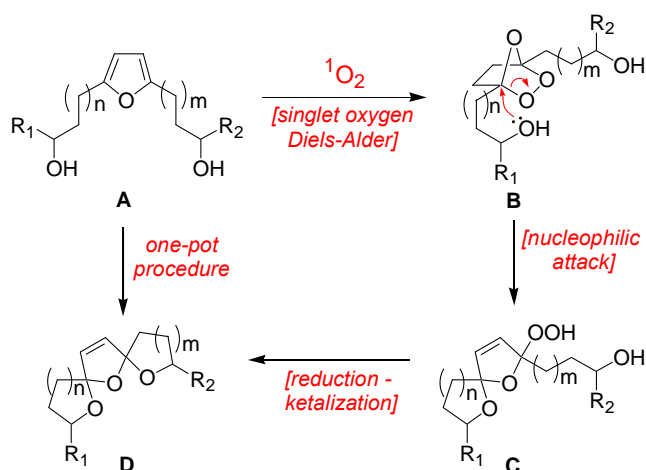
και τη σύνθεση των σπειροκυκλικών σκελετών των φυσικών προϊόντων Prunolides A-C¹⁵ (36-38, Σχήμα 1.8), μας έκανε να πιστέψουμε πως οι δομές αυτές θα μπορούσαν να προκύψουν επίσης με χημεία ¹O₂ με ένα εύκολο και αποδοτικό τρόπο.



Σχήμα 1.8: Σύνθεση του δισπειροκυκλικού σκελετού των Prunolides A-C.

Επιπλέον, με δεδομένη την ύπαρξη φουρανίων στη φύση αλλά και των απαραίτητων συστατικών για τη δημιουργία διεγερμένου μοριακού οξυγόνου (¹O₂), τα οποία είναι το μοριακό οξυγόνο του αέρα, το ορατό φως και οι φωτοευαισθητοποιητές (π.χ. χλωροφύλλες, ταννίνες και πορφυρίνες), καθιστά βιομιμητική την προτεινόμενη προσέγγιση σύνθεσης των δισπειροκεταλικών σκελετών.

Το προτεινόμενο συνθετικό σενάριο περιλαμβάνει μια [4+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης του ¹O₂ σε ένα 2,5-διυποκατεστημένο φουρανικό δακτύλιο τύπου A, ακολουθούμενη από δύο ενδιάμεσες διαδοχικές κυκλοποιήσεις με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό των σπειροκεταλικών δακτυλίων (Σχήμα 1.9).



Σχήμα 1.9: Προτεινόμενο βιομιμητικό σενάριο για τη σύνθεση [5,5,5], [5,5,6] και [6,5,6] δισπειροκεταλικών μονάδων.

¹⁵ Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2357-2359.

Πιο συγκεκριμένα, η αντίδραση φουρανίων του τύπου **A** και του $^1\text{O}_2$, οδηγεί στο σχηματισμό του ασταθούς ενδοπεροξειδίου **B** το οποίο αναμένεται να προσβληθεί πυρηνόφιλα από την μια εκ των δύο ελεύθερων υδροξυλομάδων¹⁶ σχηματίζοντας το υδροπεροξειδίο **C**. Ακολουθεί αναγωγή του υδροπεροξειδίου στην αντίστοιχη ημιακετάλη η οποία αναμένεται να κυκλοποιηθεί εκ' νέου προς την δισπειροκεταλική ένωση **D**, σε ασθενές όξινο περιβάλλον. Παράλληλα το πλάνο που προτείνεται είναι απαλλαγμένο από χρήση προστατευτικών ομάδων και στάδια ενδιάμεσων οξειδώσεων και αναγωγών, και μπορεί να βρει εφαρμογή στη κυκλοποίηση πολλών διαφορετικών υποστρωμάτων.

Πριν περάσουμε όμως στην εφαρμογή του ρετροσυνθετικού πλάνου θα ήταν χρήσιμη μια σύντομη επισκόπηση στη χημεία του οξυγόνου απλής κατάστασης.

1.4 Χημεία οξυγόνου απλής κατάστασης $^1\text{O}_2$

Η πρώτη αντίδραση του οξυγόνου απλής κατάστασης χρονολογείται το 1867,¹⁷ όπου όμως η ύπαρξη των διεγερμένων καταστάσεων του οξυγόνου ήταν άγνωστη. Αρχικά ο Lewis το 1924 προέβλεψε μια μετασταθή, ιδιαίτερα δραστική κατάσταση του μοριακού οξυγόνου, και μετέπειτα ο Kautsky^{18,19,20} με τα πειράματα που πραγματοποίησε επιβεβαίωσε τη θεωρία αυτή. Στα χρόνια που ακολούθησαν το ενδιαφέρον εστιάστηκε κυρίως σε θεωρητικές και λίγες μηχανιστικές μελέτες που αφορούσαν τη προέλευση του $^1\text{O}_2$. Μέχρι τα μέσα όμως της δεκαετίας του 1980 είχε πραγματοποιηθεί η μελέτη πολλών αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$ συμπεριλαμβανομένου των [2+2] και [4+2] κυκλοπροσθηκών, ενίου και αντιδράσεις οξείδωσης ετεροατόμων.

Η βασική ηλεκτρονιακή κατάσταση του μοριακού οξυγόνου φέρει δύο ηλεκτρόνια σθένους, με παράλληλα spin σύμφωνα με το κανόνα του Hund, στα εκφυλισμένα αντιδεσμικά τροχιακά π_x^* και π_y^* . Ο φασματοσκοπικός όρος $^3\Sigma_g^-$ που αποδίδεται στο μοριακό οξυγόνο οφείλεται στην τριπλή πολλαπλότητα του spin την οποία διαθέτει στην βασική του κατάσταση. Η ηλεκτρονική του διέγερση δίνει δύο διεγερμένες καταστάσεις (Σχήμα 1.10). Στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση ($^1\Delta_g$) τα δύο ηλεκτρόνια σθένους καταλαμβάνουν το ίδιο τροχιακό καθιστώντας τη

¹⁶ Feringa, B. A.; Butselaar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1941-1942.




¹⁷ Fritzsche, M. *Compt. Rend.* **1867**, 64, 1035-1037.

¹⁸ Kautsky, H.; Bruijn, H. *Naturwissenschaften* **1931**, 19, 1043.

¹⁹ Kautsky, H.; Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. *Chem. Ber.* **1933**, 66, 1588-1600.

²⁰ Kautsky, H. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 216-219.

κατάσταση αυτή 22.5 Kcal/mole ασταθέστερη από τη βασική. Στην δεύτερη διεγερμένη κατάσταση ($^1\Sigma_g^+$) τα δύο ηλεκτρόνια σθένους καταλαμβάνουν διαφορετικό τροχιακό. Ωστόσο η αναστροφή του spin, σε ένα από τα δύο ηλεκτρόνια, καθιστά τη κατάσταση αυτή κατά 37.5 Kcal/mole υψηλότερη ενεργειακά σε σχέση με τη βασική.

Electronic State of 1O_2	Molecular Orbitals	Energy
Second Excited		37 Kcal/mole
First Excited		22.5 Kcal/mole
Basic Electronic State		

Σχήμα 1.10: Οι ηλεκτρονιακές καταστάσεις του μοριακού οξυγόνου.

Από τις δύο διεγερμένες καταστάσεις αυτή που παρουσιάζει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι η πρώτη, η οποία έχει και το μεγαλύτερο χρόνο ζωής.^{21,22} Λόγω όμως της απαγορευμένης απευθείας μετάβασης του O_2 από τη πρώτη διεγερμένη κατάσταση στη βασική ($^1\Delta_g \rightarrow ^3\Sigma_g^-$) απαιτείται η χρήση έμμεσων τεχνικών διέγερσης όπως είναι οι φωτοευαισθητοποιητές. Ο ρόλος τους είναι να απορροφούν φως, να διεγείρονται και στην συνέχεια να μεταφέρουν την ενέργεια αυτή στο μοριακό οξυγόνο, το οποίο στη συνέχεια διεγείρεται στην πρώτη του διεγερμένη κατάσταση. Πιο συγκεκριμένα, ένας φωτοευαισθητοποιητής που απορροφά φως μεταφέρει ένα ηλεκτρόνιο από το HOMO τροχιακό του στο LUMO με ταυτόχρονη διατήρηση του spin. Η κατάσταση αυτή, με πολλαπλότητα spin μονάδα, ονομάζεται απλή (singlet state). Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις παρατηρείται αναστροφή του spin του ηλεκτρονίου με αποτέλεσμα να προκύπτει μια νέα διεγερμένη κατάσταση που ονομάζεται τριπλή (triplet state). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διασυστηματική διασταύρωση. Καθώς όμως, ο χρόνος ζωής της τριπλής κατάστασης του

²¹ Gorman, A. A.; Rodgers, M. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 205-231.

²² Khan, A.S. *In Singlet Oxygen*; Frimer, A. A. Ed. *In Physica I-Chemical Aspects* CRC Press. Boca Raton **1985**, Vol. I, pp. 39.

φωτοευαισθητοποιητή είναι μεγαλύτερος της απλής²³ παρατηρείται αναστροφή του spin του HOMO ηλεκτρονίου. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά ενέργειας στο οξυγόνο βασικής κατάστασης (triplet), το οποίο μετατρέπεται σε διεγερμένο οξυγόνο (singlet). Στη συνέχεια ο φωτοευαισθητοποιητής αποδιεγείρεται και επιστρέφει στη βασική του κατάσταση ολοκληρώνοντας με τον τρόπο αυτό τον φωτοκαταλυτικό του κύκλο.^{24,25}

Για να μπορεί ένα μόριο να χαρακτηριστεί ως φωτοευαισθητοποιητής αρκεί η ενέργεια μετάβασης στην τριπλή του κατάσταση να είναι >22.5 Kcal/mole, δηλαδή ενέργεια μεγαλύτερη από την ενέργεια μετάβασης του μοριακού οξυγόνου από την βασική στην πρώτη του διεγερμένη κατάσταση. Φωτοευαισθητοποιητές που διαθέτουν εκτεταμένη συζυγία όπως Methylene Blue, Rose Bengal, χλωροφύλλες, φλαβίνες ή ενώσεις που περιέχουν πορφυρινικούς δακτυλίους καλύπτουν συνήθως την προϋπόθεση αυτή. Θα πρέπει όμως να αποσαφηνιστεί πως ο ηλεκτρονιόφιλος χαρακτήρας του μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης οφείλεται στο γεγονός πως ένα από τα δύο εκφυλισμένα HOMO τροχιακά του είναι κενό.

Οι κυριότερες κατηγορίες αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$ με οργανικές ενώσεις είναι οι εξής:

- a. Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης με συζυγή διένια προς σχηματισμό ενδοϋπεροξειδίων.²⁶
- b. Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης με ηλεκτρονικά πλούσιες ολεφίνες.^{27,28,29}
- c. Αντιδράσεις ενίου προς σχηματισμό αλλυλικών υπεροξειδίων.^{29,30}
- d. Οξειδώσεις σουλφιδίων.³¹
- e. Αντιδράσεις με ενώσεις του τρισθενούς φωσφόρου.³²
- f. Αντιδράσεις με διαζωαλκάνια.³³

²³ Spikes, J. D.; Macknight, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1970**, *171*, 149.

²⁴ Schenck, G. O. *Z. Electrochem* **1960**, *64*, 997

²⁵ Lamberts, J. J. M.; Schumacher D. R.; Neckers, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5879-5873.

²⁶ Clennan, E. L. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1343-1382.

²⁷ Schaap, A.P.; Zaklika, K. A. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, **1979**, 180-188.

²⁸ Adam, W.; Liu, J-C; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1206-1209.

²⁹ Gollnick, K.; Kuhn, H. J. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, **1979**, 188-198.

³⁰ Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595-1615.

³¹ Ando, W. *In Singlet Oxygen Reactions, modes and products*, CRC Press. Boca Raton FL. **1984**, Vol. 3, Part 2.

³² (a) Holmes, R. R. *Pentacoordinated Phosphorus, Vol. I-II*, ACS Monograph 175-176, Washington D. C., **1980**. (b) Burkett, H. D.; Hill, W. E.; Worley, S. D. *Phosphorus and Sulfur* **1984**, *20*, 169.

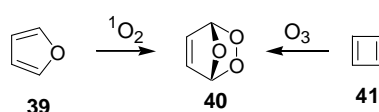
g. Αντιδράσεις με πλούσιες αρωματικές ενώσεις.³⁴

h. Οξειδώσεις δεσμών C=X (X: ετεροάτομο).³⁵

Μετά από τη σύντομη εισαγωγή στη χημεία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου κρίνεται απαραίτητη η εισαγωγή στις αντιδράσεις του με φουρανικούς δακτυλίους.

1.5 Φωτοξειδώσεις φουρανίων

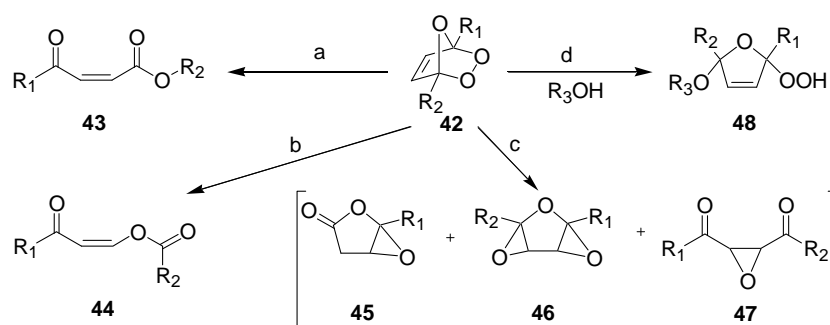
Όπως έχει αναφερθεί το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης μπορεί να πραγματοποιήσει αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης με 1,3-διένια σχηματίζοντας κυκλικά ενδοϋπεροξειδία (Σχήμα 1.11).³⁶



Σχήμα 1.11: Μέθοδοι σχηματισμού φουρανικών ενδοϋπεροξειδίων.

Το ενδοϋπεροξειδίο **40** μπορεί να θεωρηθεί ως προϊόν μονοοζονόλυσης του κυκλοβουταδιενίου **41**. Τα προϊόντα που προκύπτουν από τη θερμική διάσπαση του ενδοϋπεροξειδίου **40** εξαρτώνται από τους υποκατάστατες αλλά και από το διαλύτη.

Οι κυριότερες διαδικασίες διάσπασης των φουρανικών ενδοϋπεροξειδίων συνοψίζονται στο Σχήμα 1.12.



Σχήμα 1.12: Οι κυριότερες διαδικασίες διάσπασης φουρανικών ενδοϋπεροξειδίων.

a. Επαναδιευθέτηση προς 4-όξο-2,3-ακόρεστους εστέρες **43** με εισαγωγή του οξυγόνου στον C – R₂ δεσμό.

³³ Sander, W. *Angew. Chem Int. Ed. Eng.* **1990**, 29, 344-354.

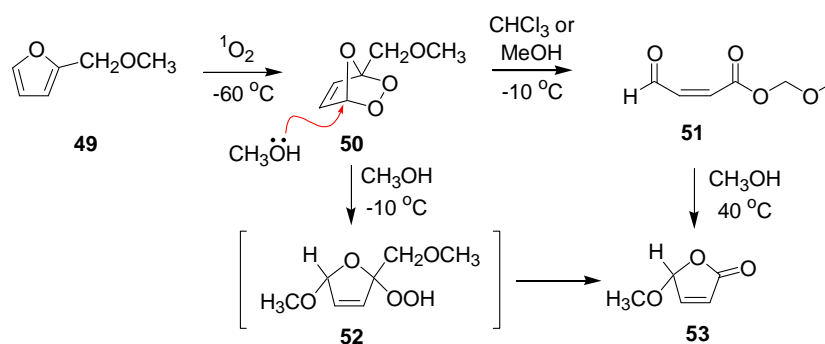
³⁴ Foote, C. S. *In Free Radicals in Biology* (Pryor, W.A. Eds), 2, p. 85, Academic Press, **1976**.

³⁵ Bunnelle, W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 335.

³⁶ (a) Schenk, G. O. *Angew. Chem.* **1944**, 56, 101; (b) Schenk, G. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 156.

- b. Επαναδιευθέτηση προς ενολικούς εστέρες **44** με εισαγωγή του οξυγόνου σε βινυλική θέση.
- c. Επαναδιευθέτηση προς τα εποξειδία **45**, **46** και **47**.
- d. Σχηματισμός των αλκόξυ υδροπεροξειδικών παραγώγων **48** με προσθήκη ενός μορίου αλκοόλης (R₃OH).³⁷

Γενικά θερμική διάνοιξη των 2-μόνο-αλκοξυμέθυλο, 2,5-δισ(αλκοξυμέθυλο) και 2-άκυλο υποκατεστημένων φουρανικών ενδοπεροξειδίων σε διαλύτη μεθανόλη οδηγούν στο σχηματισμό των 4-όξο-2,3-ακόρεστων εστέρων. Η διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου **50** (Σχήμα 1.13) δίνει αποκλειστικά το προϊόν **51** σε χλωροφόρμιο.³⁸



Σχήμα 1.13: Θερμική διάσπαση του 2-μεθοξυμέθυλο φουρανικού ενδοπεροξειδίου σε CHCl₃ ή MeOH.

Όταν ο διαλύτης είναι μεθανόλη, αν και πάλι το κύριο προϊόν (**51**, 82%) σχηματίζεται μέσω επαναδιευθέτησης του ενδιάμεσου **50**, ωστόσο σε αυτή την περίπτωση παρατηρείται και ο σχηματισμός της λακτόνης **53**. Το γεγονός πως μόνο η λακτόνη **53** απομονώθηκε τελικά ως το κύριο προϊόν της φωτοξείδωσης του **49**³⁹ οφείλεται στη σολβόλυση του **51**.

Στις περιπτώσεις όπου υποκαταστάτης του φουρανικού ενδοπεροξειδίου είναι φαινυλομάδα,⁴⁰ όπως στην περίπτωση των διφαινυλοβενζοφουρανικών ενδοπεροξειδίων ή όταν το αρχικό φουρανικό ενδοπεροξειδίο **54** φέρει εστερικούς

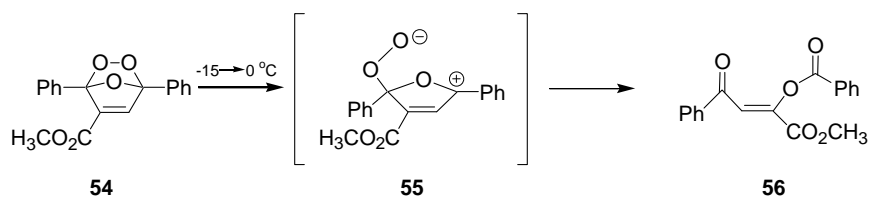
³⁷ Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K. H. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583-2599.

³⁸ Feringa, B. L.; Butselaar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1447-1450.

³⁹ Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12-23.

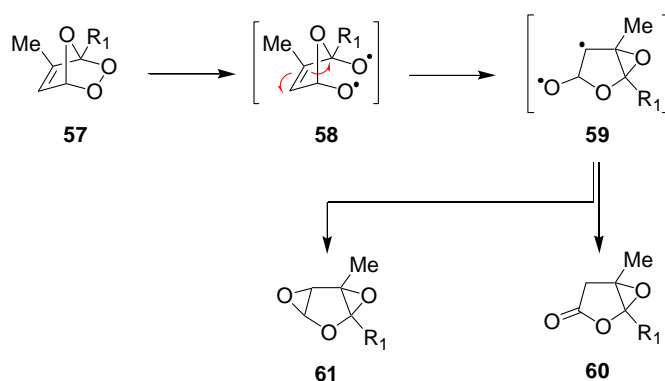
⁴⁰ (a) Wasserman, H. H.; Liberles, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2086-2086. (b) Lutz, R. E.; Welstead Jr, W. J.; Bass, R. G.; Dale, I. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1111. (c) Stevens, M. P.; Nahavandi, F.; Razmara, F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *29*, 301-302.

υποκατάστατες στην 3-θέση^{41,42} τότε το ενδιάμεσο (Σχήμα 1.14) ακολουθεί ένα διαφορετικό μηχανισμό διάσπασης. Πραγματοποιείται μετανάστευση του βινυλικού υποκαταστάτη, αντί του υποκαταστάτη στην θέση 2, σχηματίζοντας έτσι τον ενολικό εστέρα **56**. Η χρήση διαλυτών αυξημένης πολικότητας αυξάνει και την απόδοση της αντίδρασης κάτι που σημαίνει πως ο σχηματισμός του ενολικού εστέρα **56** πραγματοποιείται μέσω ενός διπολικού ενδιαμέσου του τύπου **55**.



Σχήμα 1.14: Διάσπαση υποκατεστημένου φουρανικού ενδοπεροξειδίου προς σχηματισμό ενολικού εστέρα.

Μη υποκατεστημένα και 2-άλκυλο-υποκατεστημένα ενδοπεροξειδία, όπως το **57** (Σχήμα 1.15), επαναδιευθετούνται σε ένα μείγμα επόξυ-λακτονών **60** και διεποξειδίων **61** σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και διαλύτες όπως CCl₄, CH₂Cl₂ ή CHCl₃. Η αναλογία των **60** και **61** εξαρτάται από το διαλύτη.⁴³ Γενικά, άλκυλο-υποκαταστάτες στη 2- και 5-θέση καθώς και οι πολικοί διαλύτες ευνοούν το σχηματισμό εποξειδίων.



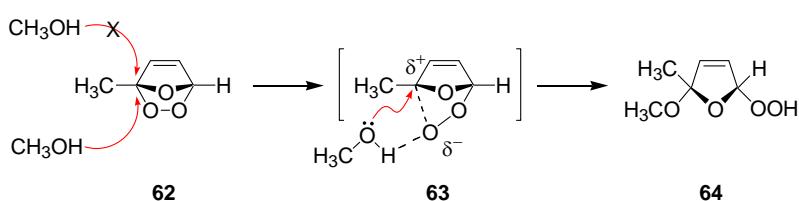
Σχήμα 1.15: Θερμική διάσπαση άλκυλο-υποκατεστημένου φουρανικού ενδοπεροξειδίου προς σχηματισμό εποξειδίων.

⁴¹ Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Carli, B.; Scarpati, R. *Synthesis* **1982**, 736.

⁴² Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2007.

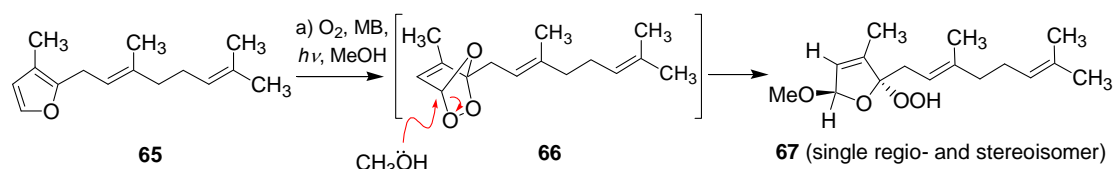
⁴³ Wilson, R. M.; Reckers, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 103, 206.

Λεπτομερείς μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Gollnick και Griesbeck⁴⁴ στα ενδοπεροξειδικά 2-αλκυλοφουράνια έδειξαν πως διαλύτες όπως η MeOH, η EtOH και η *i*-PrOH προστίθενται τοποεκλεκτικά στην πιο στερεοχημικά παρεμποδισμένη θέση-2 των υποστρωμάτων αυτών. Η τοποεκλεκτικότητα αυτή οφείλεται στη σταθεροποίηση του θετικού φορτίου. Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε *t*-BuOH έδωσε το προϊόν επαναδιευθέτησης, γεγονός που οφείλεται στην αδυναμία προσβολής του ενδοπεροξειδίου από την στερεοχημικά παρεμποδισμένη *t*-BuOH. Η παρατηρούμενη *cis*-στερεοεκλεκτικότητα κατά τη σολβόλυση των φουρανικών ενδοπεροξειδίων εξηγείται από τον σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ της υπερόξυ ομάδας του ενδιάμεσου ενδοπεροξειδίου και της υδροξυλομάδας του πυρηνόφιλου διαλύτη (**63**, Σχήμα 1.16).



Σχήμα 1.16: Μηχανιστική εξήγηση της παρατηρούμενης τόπο- και διαστερεοεκλεκτικότητας της φωτοξείδωσης του 2-μέθυλο φουρανίου σε MeOH.

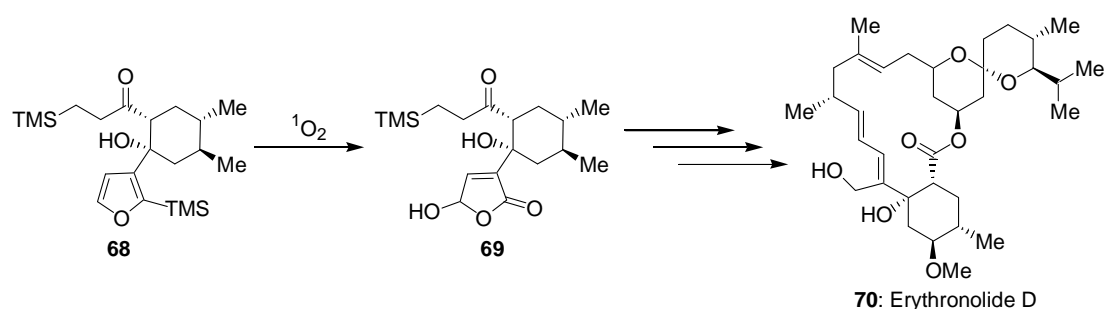
Αξίζει να αναφερθεί πως η μοναδική περίπτωση που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία στην οποία δεν παρατηρείται η προαναφερόμενη τόπο- και διαστερεοεκλεκτικότητα, είναι η φωτοξείδωση του φουρανίου **65** κατά τη σύνθεση των Litseaverticillols¹⁴ (Σχήμα 1.17) από την ερευνητική μας ομάδα. Συγκεκριμένα, η πυρηνόφιλη προσβολή της MeOH στο ενδοπεροξείδιο **66** πραγματοποιήθηκε στον λιγότερο υποκατεστημένο άνθρακα. Επίσης μη αναμενόμενη ήταν και η επιδεικνυόμενη *trans* διαστεροεκλεκτικότητα του προϊόντος **67**.



Σχήμα 1.17: Μοναδική βιβλιογραφική αναφορά αντίθετης τόπο- και στερεοεκλεκτικότητας.

⁴⁴ Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057–2068.

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη μελέτη, και χρήση, της χημείας του μοριακού οξυγόνου διαπιστώνεται από το γεγονός ότι έχει χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση φυσικών προϊόντων τα τελευταία 30 χρόνια.^{45,46,47} Ενδεικτικά αναφέρεται η σύνθεση του Erythronolide D από τον Martin⁴⁸ και τους συνεργάτες του η οποία περιλαμβάνει τη φωτοξείδωση του 2,3-διυποκατεστημένου φουρανίου **68** προς το αντίστοιχο γ-υδρόξυ βουτυνολίδιο **69** (Σχήμα 1.18).



Σχήμα 1.18: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος Erythronolide D.

1.6 Συνθετική Ανάλυση-Συζήτηση Αποτελεσμάτων

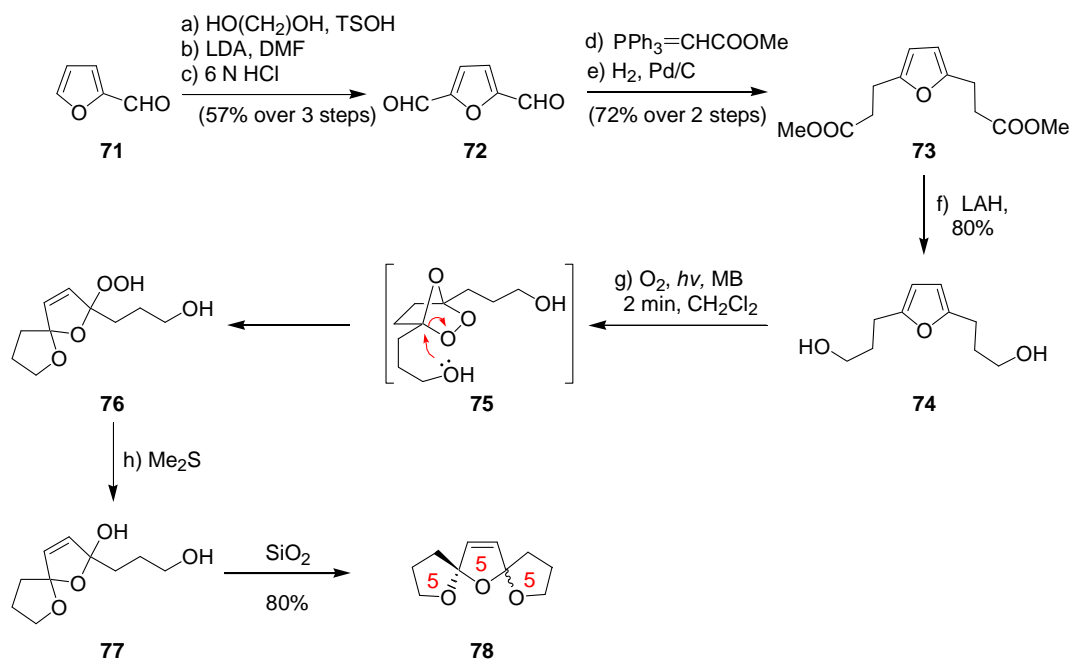
Έχοντας καθορίσει πλέον με σαφήνεια τη στρατηγική που πρόκειται να ακολουθήσουμε για τη σύνθεση του βασικού σκελετού των Spirolides, Pinnatoxins και Pteriatoxins (Σχήμα 1.19), το επόμενο στάδιο ήταν η εφαρμογή του ρετροσυνθετικού μας πλάνου.

⁴⁵ Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825–1852.

⁴⁶ Frimmer, A. A.; Stephenson, L. M. *Singlet Oxygen Reactions, Modes and Products*; Frimer, A. A. Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1985**.

⁴⁷ Foote, C. S.; Clennan, E. L. *Active Oxygen in Chemistry*; Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F., Eds.; Chapman & Hall: London, **1995**, pp 105–140.

⁴⁸ Martin, S. F.; Pacofsky, G. J.; Gist, R. P.; Lee, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1256–1258.

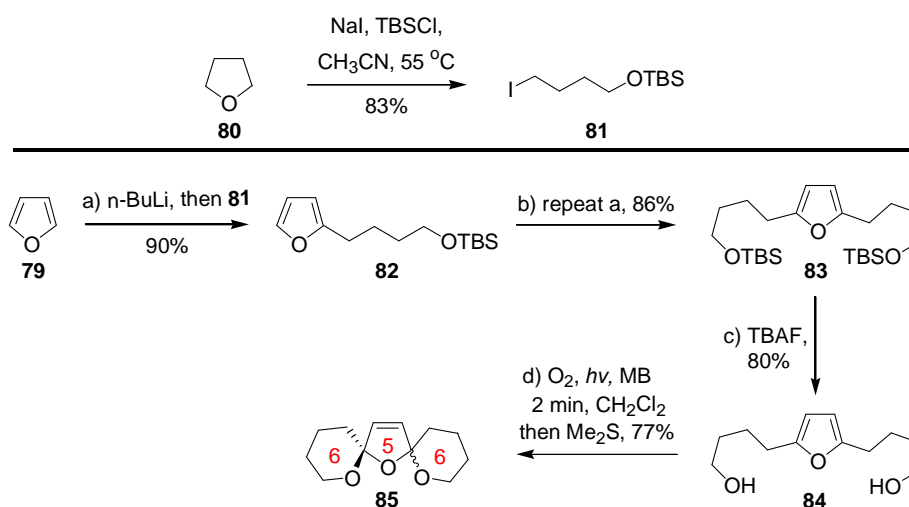


Σχήμα 1.19: Επιτυχημένη σύνθεση του [5,5,5] δισπειροκεταλικού συστήματος **78** από το φουράνιο **74**.

Προκειμένου να διαπιστώθει αν οι αρχικοί συλλογισμοί μπορούν να βρουν πλήρη εφαρμογή, επιχειρήθηκε η σύνθεση του πιο απλού δισπειροκεταλικού συστήματος, που δεν είναι άλλο από ένα σύστημα [5,5,5] (**78**, Σχήμα 1.19). Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε ο απλός διεστέρας **73** (ο οποίος είχε ήδη συντεθεί για τις ανάγκες μιας παλαιότερης συνθετικής προσπάθειας του εργαστηρίου). Ο διεστέρας **73** μπορεί εύκολα να αναχθεί, παρουσία LAH, σχηματίζοντας την επιθυμητή διόλη **74** (πρόδρομο μόριο απαραίτητο για την επαλήθευση του βιομιμητικού μας σεναρίου) σε καλή απόδοση (80%). Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν οι συνθήκες φωτοευαισθητοποιούμενης οξειδωσης, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές φορές στο παρελθόν από την ερευνητική μας ομάδα.^{14,15} Έτσι, ακτινοβόληση με ορατό φως διαλύματος της διόλης **74**, το οποίο περιείχε ως φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue (10^{-4} M) και από το οποίο διέρχεται O_2 με ομαλή ροή, για 2 min είχε ως αποτέλεσμα τη πλήρη μετατροπή του αντιδρώντος μορίου στο ενδιάμεσο υδροϋπεροξειδίο **76** (η πορεία της αντίδρασης παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας T.L.C.). Ακολούθησε προσθήκη διμέθυλο σουλφιδίου, ώστε να αναχθεί το υδροϋπεροξειδίο στην αντίστοιχη λακτόλη **77**. Τέλος, αφήνοντας το νέο διάλυμα να διέλθει μέσα από μικρή ποσότητα SiO_2 (silica gel) παρατηρήθηκε, προς μεγάλης μας ευχαρίστηση, η εμφάνιση του επιθυμητού δισπειροκεταλικού

παραγώγου **78** (80%) ως 1:1 μείγμα των δύο διαστερομερών⁴⁹ (ο λόγος των δύο διαστερομερών μετρήθηκε με χρήση της φασματοσκοπίας ¹H NMR, σε διαλύτη CDCl₃). Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί πως από την εκτεταμένη μελέτη της συγκεκριμένης αντίδρασης φάνηκε ότι το δισπειροκεταλικό σύστημα **78** μπορεί να δημιουργηθεί απευθείας από το ενδιάμεσο υδροϋπεροξειδίο όταν το τελευταίο παραμένει μέσα σε διάλυμα ελαφρώς όξινου διαλύτη, όπως CDCl₃, χωρίς την ανάγκη προσθήκης διμέθυλο σουλφιδίου. Επίσης σημαντικό είναι το γεγονός ότι ο μετασχηματισμός του φουρανίου **74** προς το δισπειροκεταλικό σύστημα **78** πραγματοποιείται σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο.

Έχοντας πλέον την απόδειξη για την ορθότητα του ρετροσυνθετικού μας πλάνου, επόμενος στόχος ήταν να βρεθεί ένας ευκολότερος και ταχύτερος τρόπος σύνθεσης των 2,5-διϋποκατεστημένων φουρανίων. Ο καλύτερος τρόπος θα ήταν η πραγματοποίηση δύο συνεχών αλκυλιώσεων 2-φούρυλο-ανιόντων με τα κατάλληλα άλκυλο ιωδίδια (Σχήμα 1.20). Πράγματι, με τη διαδικασία αυτή, μπορεί αρχικά να παραχθεί το μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **82** και στη συνέχεια το 2,5-διϋποκατεστημένο φουράνιο **83** με συνολική απόδοση 62% σε τρία συνθετικά στάδια. Πρόδρομο μόριο για την εφαρμογή της στρατηγικής αυτής αποτελεί το απλό και εμπορικά διαθέσιμο φουράνιο το οποίο μετατρέπεται στο 2-φούρυλο ανιόν χρησιμοποιώντας ως βάση το *n*-BuLi. Το αλκυλιωτικό αντιδραστήριο, ιωδίδιο **81**, συντέθηκε σε αντίδραση ενός σταδίου από τετραϋδροφουράνιο, NaI και TBSCl σύμφωνα με γνωστές βιβλιογραφικές αναφορές.⁵⁰



⁴⁹ Mc Dermott, P. J.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 27-29.

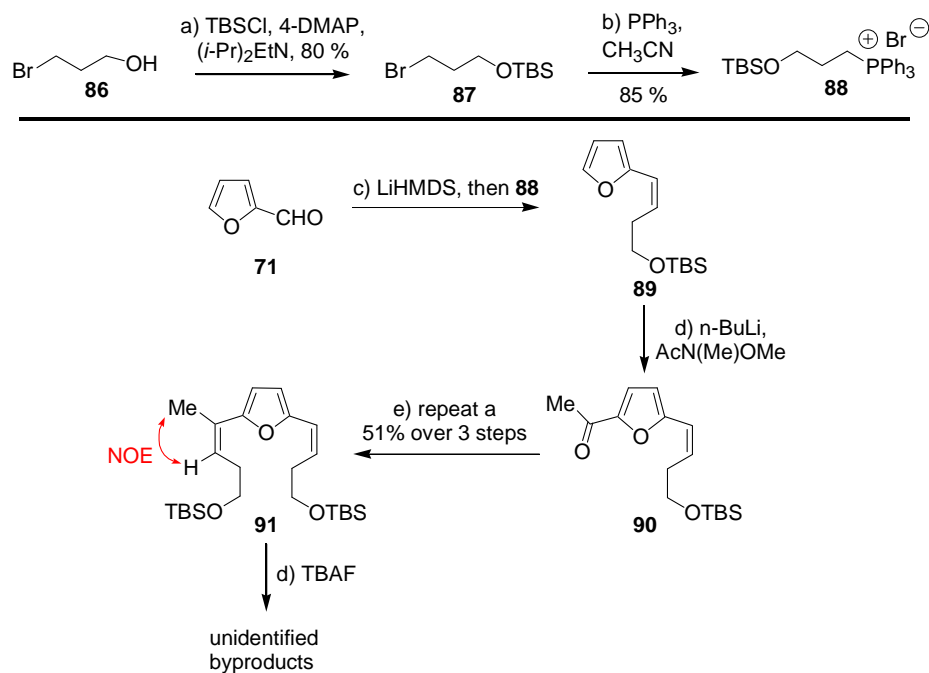
⁵⁰ McCanna, T. D.; Helquist, P.; Amouroux, R. *Synthesis* **1988**, 56-58.

Σχήμα 1.20: Επιτυχημένη σύνθεση του [6,5,6]
δισπειροκεταλικού δακτυλίου **85** από το φουράνιο **84**.

Η σημαντικότερη αντίδραση της συνθετικής αυτής πορείας είναι η φωτοξείδωση και κατόπιν η αναγωγή του φουρανίου **84**, σύμφωνα με τις συνθήκες που έχουν προηγουμένως εφαρμοστεί. Με τον τρόπο αυτό παράγεται εύκολα το αναμενόμενο [6,5,6] δισπειροκεταλικό παράγωγο **85** (77%, ως 55:45 μείγμα των δύο διαστερομερών).

Προκειμένου η παραπάνω συνθετική στρατηγική να γίνει γενικότερη ώστε να μπορεί να συμπεριλάβει τους πολύπλοκους σκελετούς των φυσικών προϊόντων, η ερευνητική μας ομάδα οδηγήθηκε στη σύνθεση διαφορετικά υποκατεστημένων φουρανίων. Τα υποστρώματα αυτά θα έπρεπε να έχουν τις κατάλληλες πλευρικές αλυσίδες ούτως ώστε να είναι εφικτή η περαιτέρω παραγοντοποίηση τους. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό κρίθηκε αναγκαία η παρουσία κάποιου τριϋποκατεστημένου διπλού δεσμού στο υπόστρωμα που πρόκειται να φωτοξειδωθεί. Το γεγονός αυτό θα έκανε εύκολη την μετέπειτα εισαγωγή της τριτοταγούς υδροξυλομάδας που εμφανίζεται στα φυσικά προϊόντα του Σχήματος 1.2. Αντίδραση Wittig, της φουραλδεΐδης **71** με το φωσφονιακό αλάτι **88**⁵¹ οδηγεί στο σχηματισμό της ολεφίνης **89** (*cis:trans* = 4:1, Σχήμα 1.21).

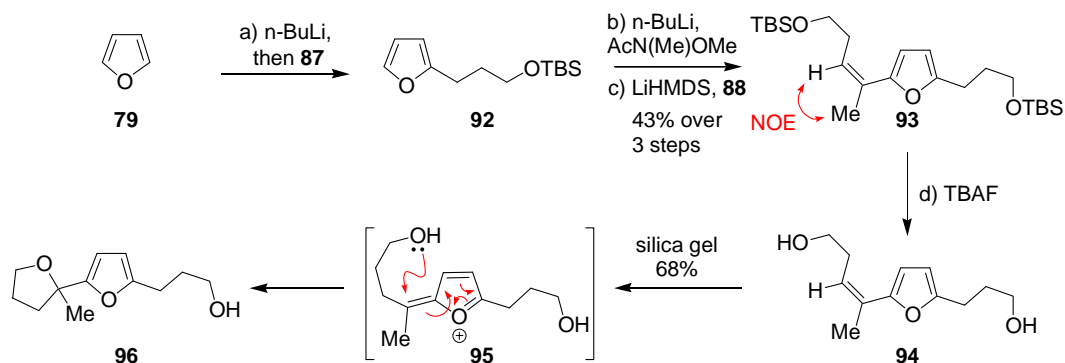
⁵¹ Cushman, M.; Golebiewski, W. M.; McMahon, J. B.; Buckheit, R. W.; Clanton, D. J.; Weislow, O.; Haugwitz, R. D.; Bader, J. P.; Graham, L.; Rice, W. G. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3040-3050.



Σχήμα 1.21: Προβλήματα κατά τη σύνθεση υποστρωμάτων με εκτεταμένη συζυγία.

Το προϊόν **89** ακυλιώνεται χρησιμοποιώντας το εμπορικά διαθέσιμο αμίδιο Weinreb (N-μεθοξυ-N-μεθυλακεταμίδιο). Η προκύπτουσα μεθυλοκετόνη **90** συμμετέχει σε μια δεύτερη αντίδραση Wittig με το ίδιο φωσφονιακό αλάτι **88** όπως προηγουμένως. Με την αποτελεσματική αυτή συνθετική πορεία παράγεται το φουράνιο **91** (81:19 *Z,Z*-ισομερές:άλλα ισομερή) με συνολική απόδοση 51 % από την αρχική 2-φουραλδεΐδη **71** και σε 3 μόνο συνθετικά στάδια. Η *cis, cis*- διαμόρφωση του κύριου ισομερούς επιβεβαιώνεται από πειράματα NOE. Δυστυχώς η εκτεταμένη συζυγία του φουρανίου **91** το καθιστά ιδιαίτερα ασταθές. Πράγματι, κατά την αποπροστασία των δύο TBS ομάδων του **91** παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ενός μείγματος μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων.

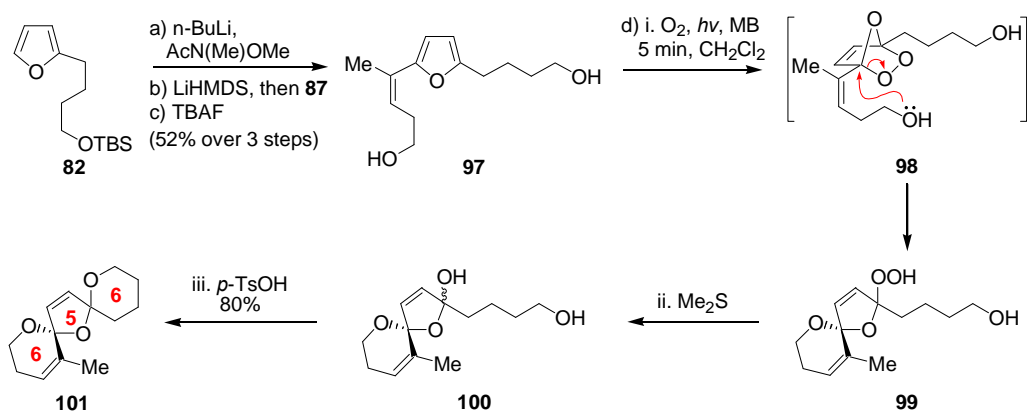
Σε μια προσπάθεια να ελαττωθεί η αστάθεια αυτών των υποστρωμάτων αποφασίστηκε η σύνθεση ενός 2,5-διϋποκατεστημένου φουρανίου το οποίο δεν θα φέρει τον *cis* διϋποκατεστημένο διπλό δεσμό. Ένα τέτοιο υπόστρωμα θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει στις βασικές δομικές μονάδες των φυσικών προϊόντων που μας ενδιαφέρουν. Έτσι, το ανιόν του φουρυλολιθίου αλκυλιώθηκε αρχικά με το βρωμίδιο **87**³² (Σχήμα 1.22) οδηγώντας στο σχηματισμό του φουρανίου **92**.



Σχήμα 1.22: Προβλήματα ακόμα και κατά τη σύνθεση υποστρωμάτων με ένα μόνο τριύποκατεστημένο διπλό δεσμό.

Ακολούθησε αντίδραση ακυλίωσης χρησιμοποιώντας το εμπορικά διαθέσιμο Weinreb αμίδιο N-μεθοξυ-N-μεθυλακεταμίδιο και κατόπιν αντίδραση Wittig με τις ίδιες συνθήκες που είχαν περιγραφεί παραπάνω για τη σύνθεση του φουρανίου **91**. Με τον τρόπο αυτό παράγεται το ακόρεστο φουράνιο **93** με συνολική απόδοση 43% (για 3 στάδια), με τον λόγο των γεωμετρικών ισομερών να είναι $Z:E = 4:1$. Στη συνέχεια ακολούθησε αποπροστασία του φουρανίου **93** με TBAF η οποία, (μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό του προϊόντος) επιβεβαίωσε τις αρχικές μας ανησυχίες σχετικά με την αστάθεια που παρουσιάζουν τα υποστρώματα της μορφής αυτής. Το γεγονός αυτό έγινε απόλυτα εμφανές από το σχηματισμό του τετραϋδροφουρανίου **96**. Το παραπροϊόν αυτό φαίνεται να προέρχεται από την παγίδευση του σταθεροποιημένου φουρυλικού κατιόντος **95**, το οποίο σχηματίζεται κατά την διέλευση του αντιδρώντος **94** από την όξινη silica της χρωματογραφίας στήλης.

Καθίσταται λοιπόν φανερό ότι θα πρέπει να αποφευχθούν οι όξινες συνθήκες στο στάδιο της αποπροστασίας. Έχοντας διαθέσιμη αρκετή ποσότητα του 2-υποκατεστημένου φουρανίου **82** θελήσαμε να το χρησιμοποιήσουμε με τελικό στόχο την σύνθεση του [6,5,6] δισπαιροκεταλικού σκελετού που φέρει ένα διπλό δεσμό. Το φουράνιο **82** μετατράπηκε στη διόλη **97** (Σχήμα 1.23) με τον τρόπο που ήδη συζητήθηκε για τις περιπτώσεις των φουρανίων **91** και **93**. Η συνολική απόδοση των τριών σταδίων ήταν 52 % ενώ η διόλη **97** απομονώθηκε ως μείγμα γεωμετρικών ισομερών ($Z:E = 85:15$, επιβεβαιώθηκε με πειράματα NOE). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας με τη χρήση TBAF δεν συνοδεύτηκε από κάποιου είδους χρωματογραφικό καθαρισμό, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αποικοδόμησης.



Σχήμα 1.23: Επιτυχημένη σύνθεση του [6,5,6] δισπειροκεταλικού δακτυλίου **101** από το διϋποκατεστημένο φουράνιο **97**.

Ακολούθησε φωτοξείδωση του φουρανίου **97** σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω. Από τη συγκεκριμένη αντίδραση, και μετά από την αναγωγή του ενδιάμεσου υδροϋπεροξειδίου **99** με διμέθυλο σουλφιδίο, προκύπτει η ημιακετάλη **100** ως 2:1 μείγμα διαστερεομερών. Το προϊόν αυτό απομονώθηκε και μετά τον χρωματογραφικό του καθαρισμό χαρακτηρίστηκε πλήρως αποδεικνύοντας ότι η ενδομοριακή πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου είναι απολύτως τοποεκλεκτική. Η τοποχημεία της ημιακετάλης **100** εξακριβώθηκε μετά από προσεκτική μελέτη της σταθεράς σύζευξης του βινυλικού πρωτονίου στο φάσμα ^1H NMR. Έτσι, ενώ το βινυλικό πρωτόνιο του αντιδρώντος **97** εμφανίζει τριπλή σχάση στο φάσμα ^1H NMR, το βινυλικό πρωτόνιο της ημιακετάλης **100** εμφανίζεται σαν μια ευρεία διπλή κορυφή. Η αξιοπρόσεκτη σταθερότητα της ημιακετάλης έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την έως τώρα γνώση μας για τις ενώσεις του τύπου αυτού μιας και κεταλοποιούνται ταχύτατα όταν βρεθούν σε όξινο περιβάλλον (συμπεριλαμβανομένης της silica gel). Στη σχηματιζόμενη ημιακετάλη προστέθηκε στη συνέχεια καταλυτική ποσότητα $p\text{-TsOH}$ που έχει ως αποτέλεσμα την κεταλοποίηση της, προς την επιθυμητή [6,5,6] δισπειροκεταλική ένωση **101** (1:1 μείγμα των δύο διαστερεομερών με βάση το ^1H NMR, σε διαλύτη C_6D_6). Η συνολική απόδοση της αντίδρασης κατά τη μετατροπή της διόλης **97** στην ένωση **101** ήταν 80 % (η απόδοση υπολογίστηκε με βάση το *Z*-ισομερές της διόλης **97**, που είναι και το μόνο που συμμετέχει στην κυκλοποίηση). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι δεν είναι απαραίτητη η απομόνωση της ημιακετάλης **100** καθώς η διπλή αντίδραση κυκλοποίησης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ένα και μόνο στάδιο εφόσον μετά την αντίδραση αναγωγής με Me_2S προστεθεί στο διάλυμα καταλυτική ποσότητα $p\text{-TsOH}$.

Με την επιτυχημένη κυκλοποίηση της διόλης **97** προς τον δισπειροκεταλικό σκελετό **101** αποδείχτηκε για ακόμα μια φορά ότι η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε ήταν γενική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων που διαθέτουν ανάλογες υπομονάδες.

Συνοψίζοντας, στο συγκεκριμένο κεφάλαιο της ερευνητικής αυτής εργασίας αναπτύχθηκε μια μεθοδολογία που δίνει τη δυνατότητα:

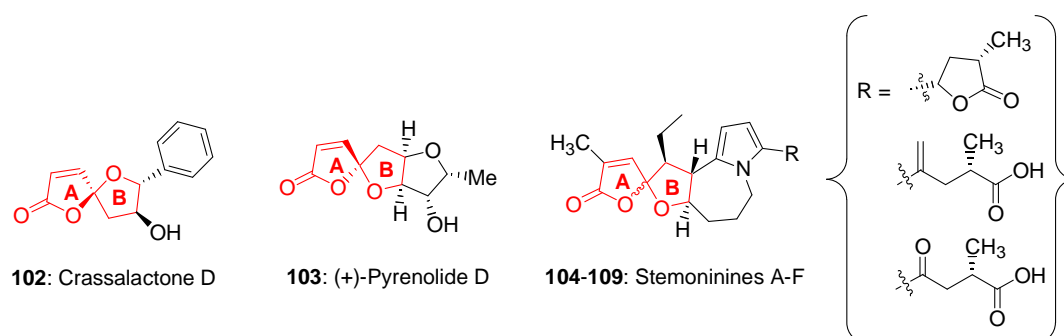
- a. Να συντίθεται πλειάδα δισπειροκεταλικών μονάδων σε αντίδραση ενός μόνο σταδίου,⁵² ξεκινώντας από 2,5-διϋποκατεστημένα φουράνια,
- b. Να αποφεύγονται δύσκολοι μετασχηματισμοί με δραστικές λειτουργικές ομάδες,
- c. Να χρησιμοποιείται, ως οξειδωτικό αντιδραστήριο για την πραγματοποίηση συγκεκριμένων μετασχηματισμών, το οξειδωτικό που η φύση διαθέτει σε μεγάλη αφθονία, το μοριακό οξυγόνο.

⁵² Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1945-1948.

Κεφάλαιο 2: Συνθετική προσέγγιση του φυσικού προϊόντος Pyrenolide D: Ολική Σύνθεση των 8-*eri*, 9-*eri* και 4, 9-*eri*-Pyrenolide D.

2.1 Εισαγωγή

Μετά την επιτυχημένη σύνθεση των δισπειροκεταλικών σκελετών που αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο θεωρήσαμε πως η συνθετική αυτή μεθοδολογία θα μπορούσε να αποτελέσει βασικό καθοδηγητή για τη σύνθεση διαφόρων φυσικών προϊόντων. Στόχος μας είναι η τροποποίηση του συνθετικού πλάνου που προτάθηκε για τη σύνθεση των δισπειροκεταλών, ώστε να συμπεριλάβει τις ιδιαίτερα ελκυστικές, δομικά, σπειροκυκλικές γ -λακτόνες (Σχήμα 2.1). Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία διαπιστώσαμε πως η δομική αυτή μονάδα απαντάται στο φυσικό περιβάλλον. Τα φυσικά προϊόντα που διαθέτουν ανάλογες δομές όπως τα Crassalactone D,⁵³ Pyrenolide D⁵⁴ και Stemoninines⁵⁵ έχουν γίνει αντικείμενο μελέτης εξαιτίας της αξιόλογης βιολογικής τους δράσης.



Σχήμα 2.1: Φυσικά προϊόντα που περιέχουν σπειροκεταλικούς γ -λακτονικούς δακτυλίους.

Από τα παραπάνω φυσικά προϊόντα εκείνο που παρουσιάζει μεγαλύτερο ενδιαφέρον από τα υπόλοιπα λόγω της δομής και της βιολογικής του δράσης είναι το (+)-Pyrenolide D.

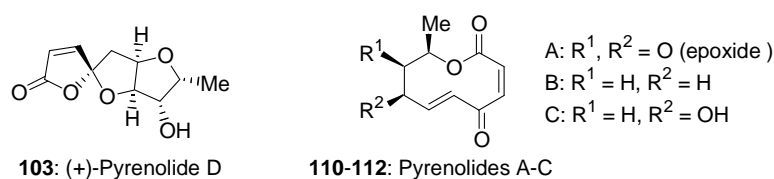
⁵³ Tuchinda, P.; Munyoo, B.; Pohmakotr, M.; Thinapong, P.; Sophasan, S.; Santisuk, T.; Reutrakul, V. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1728-1733.

⁵⁴ Nukina, M.; Hirota, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1158.

⁵⁵ Lin L.; Zhong, Q. X.; Cheng, T. Y.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Lin, G.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1051-1054.

2.2 Απομόνωση και βιολογική δράση του Pyrenolide D

Στα πλαίσια της έρευνας για την εύρεση και απομόνωση νέων φυσικών προϊόντων μελετήθηκε ο φυτικός μύκητας *Pyrenophora teres* ο οποίος έχει αποτελέσει στο παρελθόν πηγή ποικίλων μεταβολιτών με ενδιαφέρουσα βιολογική δράση. Οι μεταβολίτες αυτοί περιλαμβάνουν και μια οικογένεια φυσικών προϊόντων τα Pyrenolides A-C⁵⁶ (110-112, Σχήμα 2.2). Πρόκειται για μακροκυκλικές λακτόνες που αποτελούν ισχυρούς αναστολείς της ανάπτυξης και της μορφολογικής συγκρότησης των μυκήτων.



Σχήμα 2.2: Η οικογένεια των φυσικών προϊόντων Pyrenolides A-D.

Μερικά χρόνια αργότερα κατά τη μελέτη των ιδιοτήτων αυτών των φυσικών προϊόντων από τον καθηγητή Hirota και τους συνεργάτες του απομονώθηκε μια νέα κρυσταλλική ουσία, από το εκχύλισμα του ίδιου φυτικού μύκητα. Για την απομόνωση του νέου αυτού μορίου ακολουθήθηκαν διαδοχικοί διαχωρισμοί αρχικά με κολώνα XAD-2 και στη συνέχεια με silica gel. Τέλος τα κλάσματα διήλθαν μέσα από κολώνα Sephadex LH-20 απ' όπου απομονώθηκε η συγκεκριμένη άχρωμη ουσία. Με χρήση φασματοσκοπίας μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-MS) βρέθηκε πως ο μοριακός τύπος του μορίου είναι C₁₀H₁₂O₅. Η αποσαφήνιση της δομής πραγματοποιήθηκε αργότερα με Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR). Πιο συγκεκριμένα ο συνδυασμός 1D (¹H και ¹³C) αλλά και 2D (COSY, HMBC, NOESY) φασματοσκοπικών τεχνικών αποκάλυψε πως διαθέτει εντελώς διαφορετική δομή από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Έτσι, το 1992, από την ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία⁵⁵ η απομόνωση του νέου φυσικού προϊόντος το οποίο ονομάστηκε (+)-Pyrenolide D (Σχήμα 2.2). Αξίζει να σημειωθεί πως αρχικά δεν κατέστη δυνατή η εξακρίβωση της απόλυτης στερεοχημείας του μορίου. Επιπλέον, στη διαφορετικότητα του από τα υπόλοιπα μέλη της σειράς οφείλεται το γεγονός ότι δεν εμφανίζει κάποια αντιμυκητιακή

⁵⁶ Nukina, M.; Ikeda, M.; Sassa, T.; *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 2761; Nukina, M.; Sassa, T.; Ikeda, M. *Tetrahedron lett.* **1980**, *37*, 301.

δραστικότητα, αλλά αξιοπρόσεκτη κυτταροξικότητα στα HL-60 καρκινικά κύτταρα (IC₅₀ 4μg/mL).

Το Pyrenolide D είναι μια πολυοξυγονομένη τρικυκλική γ-λακτόνη που διαθέτει πέντε ασύμμετρα κέντρα, σε σύνολο δέκα ανθράκων. Έτσι γίνεται εύκολα αντιληπτό γιατί αποτελεί στόχο πολλών ερευνητικών ομάδων. Αξιοσημείωτο είναι πως η δομή του Pyrenolide D μοιάζει αρκετά με τη δομή δύο άλλων σπάνιων μεταβολιτών, των Cephalosporolides E και F (**114-115**, Σχήμα 2.3), που απομονώθηκαν από τον μύκητα *Cephalosporium aphidicola*.⁵⁷



113: Cephalosporolide C

114-115: Cephalosporolides E and F

Σχήμα 2.3: Cephalosporolides C, E και F.

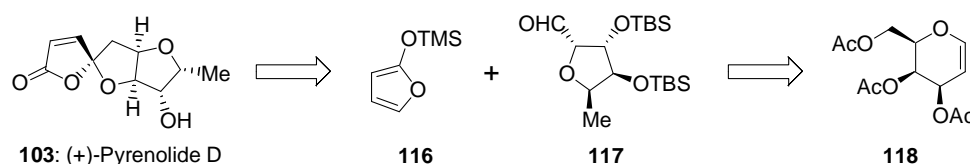
Παρατηρώντας καλύτερα τη δομή των Cephalosporolides E και F εύκολα διαπιστώνει κανείς πως η μοναδική σχεδόν διαφορά τους με το (+)-Pyrenolide D είναι πως στην περίπτωση αυτή ο λακτονικός δακτύλιος είναι *fused* συνδεδεμένος με το υπόλοιπο μόριο σε αντίθεση με τον *spiro* λακτονικό δακτύλιο που εμφανίζεται στο Pyrenolide D. Μάλιστα, η ερευνητική ομάδα που απομόνωσε τα φυσικά αυτά προϊόντα πρότεινε την βιογένεση των **114** και **115** από ένα άλλο μέλος της ίδιας οικογένειας, το Cephalosporolide C το οποίο μοιάζει δομικά με το Pyrenolide C. Η διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά υδρόλυση του **113**, στη συνέχεια επαναλακτονοποίηση και τέλος κεταλοποίηση του.⁵⁸ Ανάλογες σκέψεις έγιναν και για την οικογένεια των Pyrenolides. Έτσι, προτάθηκε πως το φυσικό προϊόν **103** πιθανόν να προέρχεται από την υδρόλυση, αρχικά, του εποξειδίου **110** ακολουθούμενη από διαδοχικές αντιδράσεις λακτονοποίησης και κεταλοποίησης. Αξίζει να σημειωθεί πως η εφαρμογή των συνθετικών αυτών πλάνων, από την ομάδα απομόνωσης των Pyrenolides, ήταν ανεπιτυχής. Για τον λόγο αυτό θεωρήθηκε πως ο σχηματισμός του Pyrenolide D λαμβάνει χώρα μόνο υπό τις συνθήκες του μυκητιακού μεταβολισμού.

⁵⁷ Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock P. B.; Ratcliffe, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 843.

⁵⁸ Juan, L.; Lopez, O.; Iranzo, M.; Oliver, E.; Cuerva, J.; Oltra, E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1172-1173.

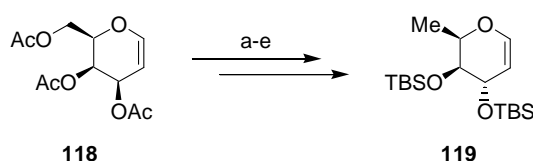
2.3 Πρώτη ολική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D

Η πρώτη ολική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D⁵⁹ πραγματοποιήθηκε το 2001. Το ρετροσυνθετικό πλάνο που εφαρμόστηκε προέβλεπε ότι το τελικό φυσικό προϊόν **103** θα μπορούσε να προκύψει από το 2-αλκοξυφουράνιο **116** και το τετραϋδροφουρανικό παράγωγο **117**, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να προέλθει από το εμπορικά διαθέσιμο κυκλοεξενικό παράγωγο **118** (Σχήμα 2.4).



Σχήμα 2.4: Ρετροσυνθετικό πλάνο της δημοσιευμένης ολικής σύνθεσης του (+)-Pyrenolide D.

Περνώντας στη συνθετική πορεία, και χωρίς να εισέλθουμε σε λεπτομέρειες, το παράγωγο **118** μετασχηματίζεται στον κυκλικό αιθέρα **119** σε μια διαδικασία που περιλαμβάνει πέντε επιμέρους συνθετικά στάδια (Σχήμα 2.5).

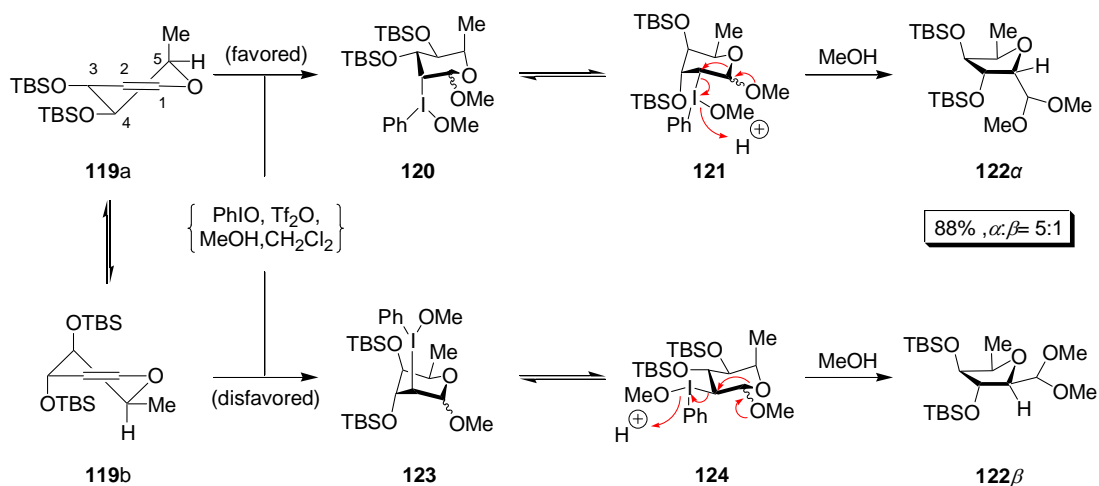


Σχήμα 2.5: Διαδικασία σύνθεσης του ενδιάμεσου **119**.

Το παράγωγο **119** είναι και το σημαντικότερο ενδιάμεσο της σύνθεσης καθώς λαμβάνει μέρος σε μια διαδικασία κατά την οποία ο εξαμελής δακτύλιος μετατρέπεται σε πενταμελή μέσω ενός οξειδωτικού μετασχηματισμού, παρουσία συμπλόκου του τρισθενούς ιωδίου και TiF_2O (Σχήμα 2.6). Το ενδιαφέρον σημείο της μεθοδολογίας αυτής είναι ο σχηματισμός κυρίως του **122α** ανωμερούς, σε σχέση με το **122β**, με την μεταξύ τους αναλογία να είναι **122α:122β** = 5:1. Από τη φασματοσκοπική ανάλυση του ενδιάμεσου **119** φάνηκε πως βρίσκεται κυρίως την **119b** διαμόρφωση αν και τα δύο διαμορφωμερή τύπου ημιανακλίντρου βρίσκονται σε θερμοδυναμική ισορροπία. Σύμφωνα με το μηχανισμό που προτείνεται η προσθήκη του οξειδωτικού πραγματοποιείται από την επιφάνεια *a*. Με τον τρόπο

⁵⁹ Engstrom, K. M.; Mendoza, R. M.; Villalobos, N. M.; Yin, Y. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 1128-1130.

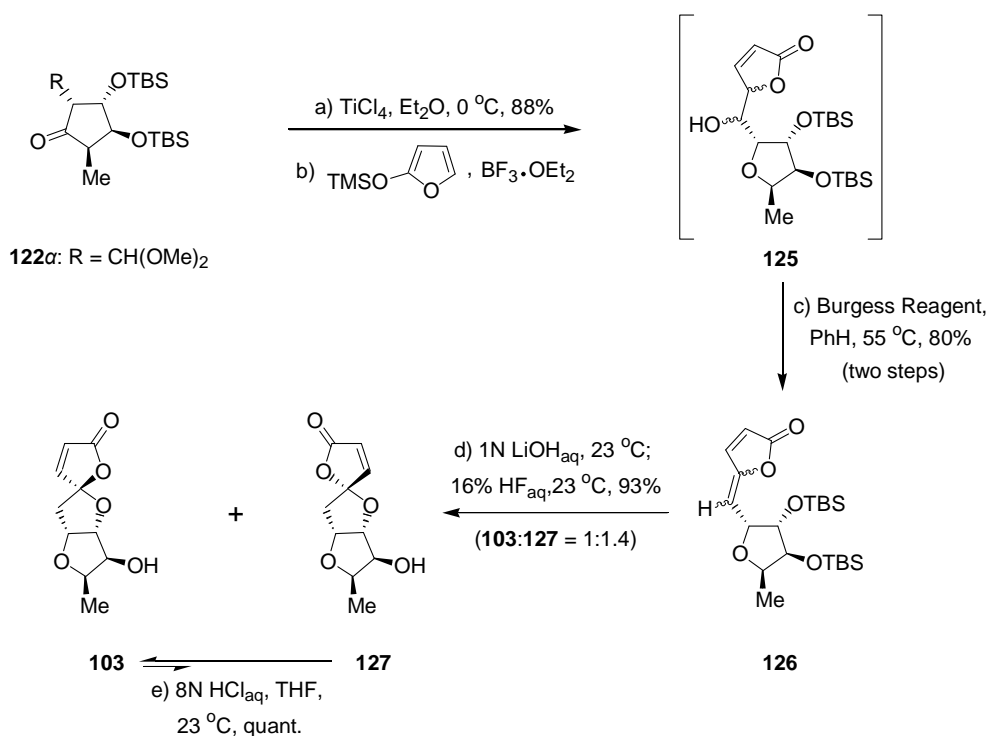
αυτό αποφεύγεται η στερική παρεμπόδιση από την μεθυλομάδα του C₅ και επιπλέον το ενδιάμεσο **120** αποκτά μορφή τύπου ανακλίντρου. Ακολουθεί αναστροφή του ανακλίντρου όπου πλέον ο υποκαταστάτης του C₁ βρίσκεται *antiperiplanar* στο δεσμό C₂-I σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **121**. Το γεγονός αυτό ευνοεί τη μετακίνηση του δεσμού C₁-O. Με τον τρόπο αυτό προκύπτει το α -ανωμερές. Η ίδια ακριβώς διαδικασία πραγματοποιείται και για την **119b** διαμόρφωση.



Σχήμα 2.6: Σύνθεση του **122 α** μέσω οξειδωτικού μετασχηματισμού του **119a**.

Στην περίπτωση αυτή όμως, δεν πραγματοποιείται ο σχηματισμός του ενδιαμέσου **123** σε μεγάλο ποσοστό εξαιτίας της στερεοχημικής τάσης που προκαλείται από τις 1,3 διαξονικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποκαταστατών των C₄ και C₂.

Στη συνέχεια της σύνθεσης, το επιμερές **119a** υδρολύεται παρουσία TiCl₄, προς την αντίστοιχη αλδεΐδη και ακολουθεί η προσθήκη του 2-(τριμεθυλσιλυλόξυ)φουρανίου απ' όπου τελικά παράγεται η αλκοόλη **125** ως μείγμα διαστερομερών (Σχήμα 2.7). Με αφυδάτωση του μείγματος των αλκοολών, με χρήση του αντιδραστήριου Burgess, προκύπτει η ακόρεστη γ -λακτόνη **126**. Το τελευταίο στάδιο της σύνθεσης περιλαμβάνει υδρόλυση αρχικά της λακτόνης, ακολουθούμενη από την αποπροστασία των δύο TBS ομάδων του **126**. Τελικά σχηματίζεται μείγμα σπειροκυκλικών γ -λακτονών (**103**:**127** = 1:1.4). Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τελικά η θερμοδυναμική ισορροπία, παρουσία οξέος, οδηγεί στον ποσοτικό σχηματισμό του φυσικού προϊόντος **103**.



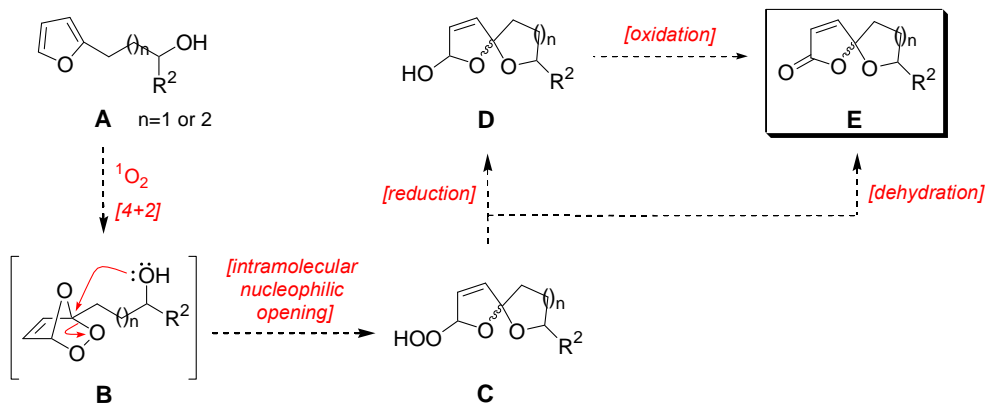
Σχήμα 2.7: Τελικά στάδια της δημοσιευμένης σύνθεσης του φυσικού προϊόντος (+)-Pyrenolide D.

Κλείνοντας την μικρή αυτή ανασκόπηση στο καλά οργανωμένο πλάνο που εφαρμόστηκε για την πρώτη ολική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D, συμπεραίνουμε πως πρόκειται για μια μεθοδολογία 12 σταδίων που επιπλέον επιβεβαίωσε την απόλυτη στερεοχημεία του φυσικού προϊόντος, που ως τότε παρέμενε ασαφής.

2.4 Προτεινόμενο ρετροσυνθετικό σενάριο για τη βιομιμητική σύνθεση του (+)-Pyrenolide D

Μελετώντας την συνθετική προσπάθεια που είχε ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία θεωρήσαμε πως έπρεπε να βρεθεί ένα απλούστερο και αποδοτικότερο σενάριο που θα οδηγούσε στη σύνθεση του φυσικού προϊόντος.

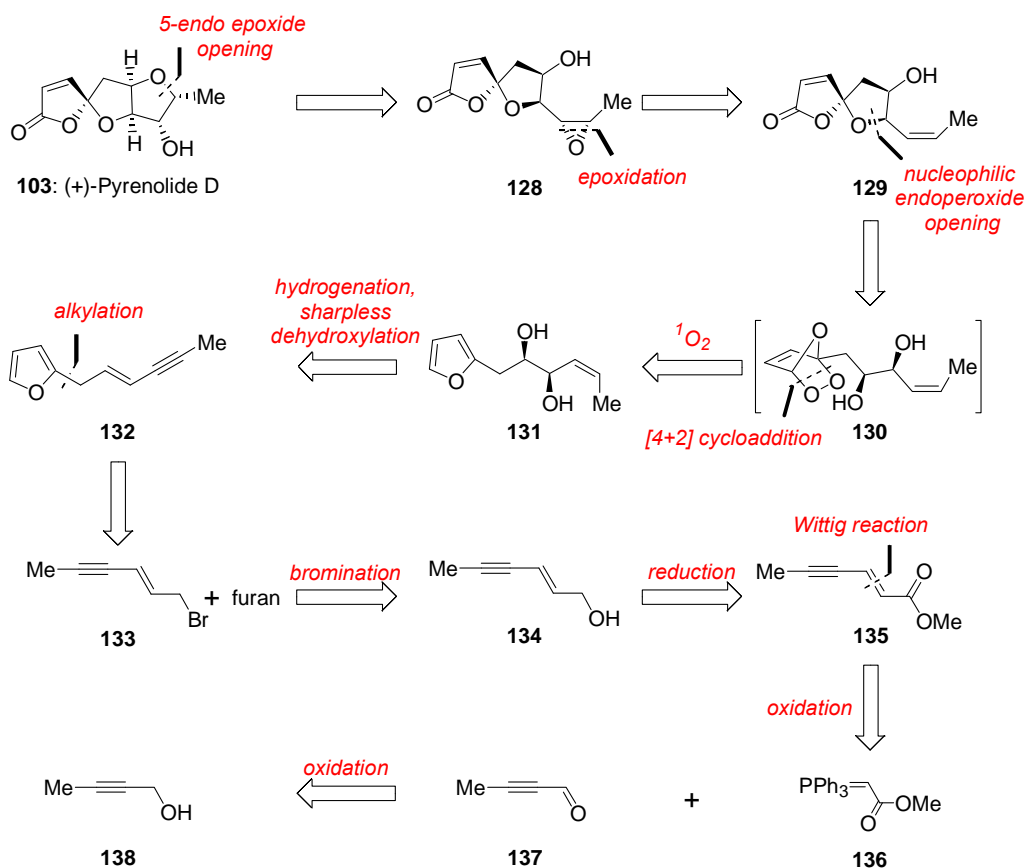
Όπως αναλύθηκε στην παράγραφο 1.5, το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης αποτέλεσε το βασικό “εργαλείο” για τη σύνθεση των [5,5,5] και [6,5,6] δισπειροκεταλικών σκελετών. Για το λόγο αυτό είμαστε πεπεισμένοι πως μια ανάλογη διαδικασία, με κάποιες όμως τροποποιήσεις, είναι δυνατόν να αποτελέσει το στάδιο “κλειδί” για τη σύνθεση της σπειροκεταλικής λακτόνης και, κατ’ επέκταση, του φυσικού προϊόντος (Σχήμα 2.8).



Σχήμα 2.8: Προτεινόμενο σενάριο για τη σύνθεση σπειροκυκλικών λακτονών.

Η γενική μέθοδος που προτείνουμε για τη σύνθεση σπειροκυκλικών λακτονών περιλαμβάνει μια [4+2] κυκλοπροσθήκη του μοριακού οξυγόνου σε υποκατεστημένα φουράνια του τύπου **A** ακολουθούμενη από μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου **B**. Το σχηματιζόμενο υδροϋπεροξείδιο **C** μπορεί με απευθείας αφυδάτωση να δώσει την επιθυμητή λακτόνη **E**. Εναλλακτικά μπορεί μέσω μίας διαδικασίας δύο σταδίων, που περιλαμβάνει το σχηματισμό της λακτόλης **D** και τη οξείδωση στη συνέχεια, να οδηγήσει στο ίδιο τελικό προϊόν.

Έχοντας κατά νου το παραπάνω βιομιμητικό σενάριο θα πρέπει να καταστρωθεί το πλήρες ρετροσυνθετικό πλάνο. Έτσι το (+)-Pyrenolide **D**, μπορεί πιθανότατα να προκύψει από το εποξείδιο **128**, με μια αντίδραση 5-*endo* διάνοιξης του εποξειδικού δακτυλίου, ο οποίος με τη σειρά του προέρχεται από την εποξείδωση της ολεφίνης **129** (Σχήμα 2.9). Στο σημείο αυτό, εφαρμόζοντας το σενάριο για τη σύνθεση των σπειροκυκλικών λακτονών που αναπτύχθηκε παραπάνω, θεωρήθηκε ότι η σπειροκυκλική λακτόνη **129** μπορεί να προκύψει από πυρηνόφιλη διάνοιξη του ενδοπεροξειδίου **130**, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να προέλθει από [4+2] κυκλοπροσθήκη του $^1\text{O}_2$ στο φουράνιο **131**. Η 1,2-διόλη **131** μπορεί να προέλθει από το υποκατεστημένο φουράνιο **132** αρχικά με διϋδροξυλίωση κατά Sharpless και έπειτα με υδρογόνωση παρουσία καταλύτη Lindlar.

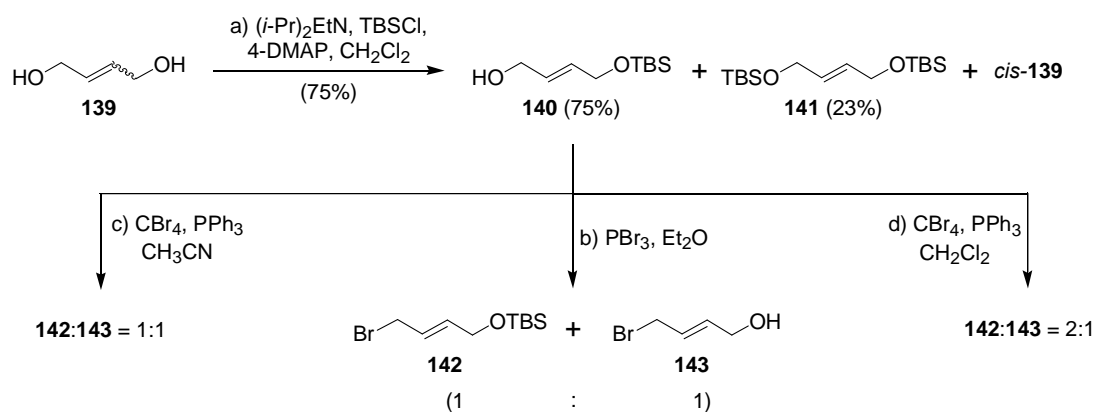


Σχήμα 2.9: Προτεινόμενο ρετροσυνθετικό σενάριο για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+)-Pyrenolide D.

Το φουράνιο **132** αποτελεί το προϊόν της αλκυλίωσης του απλού φουρανίου με το βρωμίδιο **133** το οποίο συντίθεται με βρωμίωση της αλκοόλης **134**. Η αλλυλική αυτή αλκοόλη μπορεί να προκύψει από αναγωγή του αντίστοιχου εστέρα **136** ο οποίος είναι δυνατόν να παραχθεί από αντίδραση Wittig ανάμεσα στο σταθεροποιημένο υλίδιο **136** και την αλδεΐδη **137** η οποία συντίθεται από οξείδωση της εμπορικά διαθέσιμης βουτυν-2-όλης-1.

2.5 Συνθετική Προσέγγιση – Συζήτηση αποτελεσμάτων

Κύριος στόχος της συνθετικής πορείας που μόλις αναφέρθηκε είναι ο σχηματισμός ενός φουρανίου όπως το **131** ή κάποιου παρόμοιου υποστρώματος. Σε μια παραλλαγή του πλάνου αυτού αποφασίστηκε, αρχικά, τη σύνθεση του βρωμιδίου **142** (Σχήμα 2.10), από την εμπορικά διαθέσιμη διόλη **139** (θα πρέπει να αναφερθεί πως η διόλη αυτή είναι διαθέσιμη ως μείγμα γεωμετρικών ισομερών, *cis:trans* \approx 45:55).

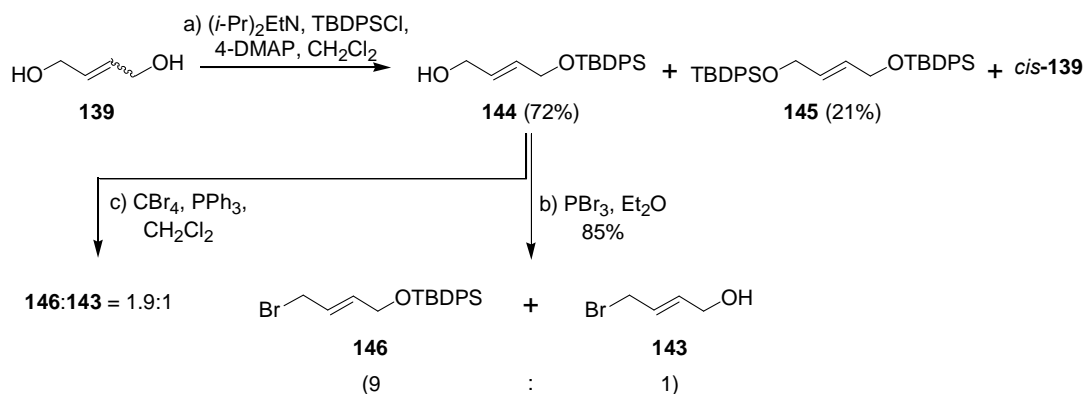


Σχήμα 2.10: Προσπάθεια σύνθεσης του βρωμιδίου **142**.

Εκλεκτική προστασία με την TBS ομάδα της μιας εκ των δύο ελεύθερων υδροξυλομάδων, σύμφωνα με γνωστές βιβλιογραφικές μεθόδους,⁶⁰ οδηγεί στον σχηματισμό του TBS-αιθέρα **140**. Ο σχηματισμός του επιθυμητού *trans* ισομερούς πραγματοποιείται με απόδοση 75% (λαμβάνοντας υπόψιν την γεωμετρική καθαρότητα της ολεφίνης **139**). Παράλληλα, σχηματίζεται το δυσλιλιωμένο παράγωγο **141**, 23%, ενώ δεν παρατηρείται καθόλου προστασία της αρχικής *cis*-διόλης. Στη συνέχεια ακολούθησε βρωμίωση της αλκοόλης **140** με PBr₃ όπου δυστυχώς ταυτόχρονα με τη δημιουργία του βρωμιδίου **142** σχηματίζεται και το προϊόν αποπροστασίας της TBS ομάδας **143**, και μάλιστα σε αναλογία 1:1. Αυτό είναι αποτέλεσμα του όξινου περιβάλλοντος της αντίδρασης, από το παραγόμενο HBr. Προκειμένου να αποφευχθεί το πρόβλημα δοκιμάστηκαν δύο εναλλακτικοί τρόποι βρωμίωσης. Έτσι, πραγματοποιήθηκε η βρωμίωση με PPh₃/CBr₄ σε διαλύτη CH₃CN και CH₂Cl₂. Από το αποτέλεσμα των αντιδράσεων προέκυψε πως η χρήση διαλύτη CH₃CN δεν επιφέρει καμία απολύτως μεταβολή στην αναλογία των προϊόντων. Χρησιμοποιώντας όμως διαλύτη CH₂Cl₂ παρατηρείται αύξηση στο ποσοστό του επιθυμητού προϊόντος (**142:143** = 2:1). Το αποτέλεσμα ωστόσο δεν κρίνεται ιδιαίτερα ικανοποιητικό ώστε να συνεχιστεί η σύνθεση με τη μεθοδολογία αυτή.

Για το λόγο αυτό θεωρήσαμε πως μια ογκωδέστερη προστατευτική ομάδα πιθανόν να έκανε δυσκολότερη την αντίδραση αποπροστασίας. Έτσι δοκιμάστηκε εκ' νέου η ίδια αλληλουχία αντιδράσεων χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά το TBDPSCI για την προστασία της διόλης **139** (Σχήμα 2.11).

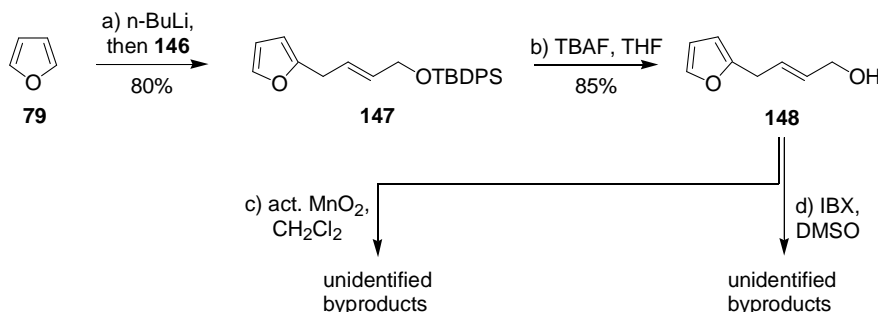
⁶⁰ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.



Σχήμα 2.11: Προσπάθεια σύνθεσης του βρωμιδίου **146**.

Η μεταβολή αυτή δεν διαφοροποίησε ιδιαίτερα την απόδοση σχηματισμού της αλκοόλης **144** ωστόσο μετέβαλε σημαντικά την απόδοση σχηματισμού του βρωμιδίου **146**. Συγκεκριμένα, οι βέλτιστες συνθήκες επιτεύχθηκαν με χρήση PBr_3 (85%, **146:143** = 9:1). Ακόμα και στη περίπτωση όμως αυτή παράγεται η αλκοόλη **143**.

Έχοντας όμως επιλύσει ένα από τα προβλήματα του συνθετικού αυτού πλάνου έγινε προσπάθεια σύνθεσης της διόλης **131** που ήταν και ο βασικός στόχος.



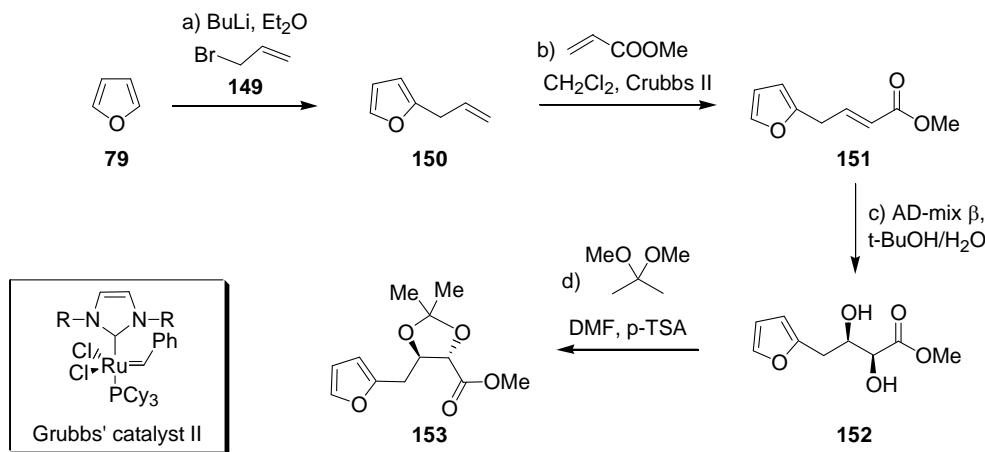
Σχήμα 2.12: Προβλήματα κατά την οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης **148**.

Έτσι, με αλκυλίωση του απλού φουρανίου με το βρωμίδιο **146** προκύπτει εύκολα το υποκατεστημένο φουράνιο **147**. Ακολούθησε αποπροστασία της TBDPS ομάδας με TBAF από την οποία προέκυψε η πρωτοταγής αλκοόλη **148** (68% απόδοση σε δύο στάδια). Παρά τις προσπάθειες οξείδωσης της αλκοόλης αυτής, αρχικά με ενεργοποιημένο MnO_2 και στη συνέχεια με IBX,⁶¹ δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση της αντίστοιχης αλδεύδης. Στη πραγματικότητα και στις δύο αυτές περιπτώσεις απομονώθηκε ένα μείγμα μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων. Το

⁶¹ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019-8022.

αναπάντεχο αυτό πρόβλημα που παρουσιάστηκε μας έκανε να οδηγηθούμε σε ένα νέο συνθετικό σενάριο.

Το νέο αυτό σενάριο περιλαμβάνει αρχικά τη σύνθεση του εστέρα **153** (Σχήμα 2.13).



Σχήμα 2.13: Σύνθεση του εστέρα **153**.

Η προσπάθεια αυτή ξεκινά και πάλι με αλκυλίωση του απλού φουρανίου με το αλλυλικό βρωμίδιο (**151**). Το παραγόμενο υποκατεστημένο φουράνιο **150**, με περίσσεια μεθακρυλικού μεθυλεστέρα λαμβάνουν μέρος σε μια αντίδραση διασταυρούμενης ολεφινικής μετάθεσης (cross metathesis)⁶² από την οποία προκύπτει ο εστέρας **151**. Βέβαια, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά παραδείγματα⁶³ κατά τα οποία να παρατηρείται εκλεκτικά η μετάθεση αυτή, και όχι η μετάθεση των ίδιων των ολεφινών (self metathesis), με ταυτόχρονη όμως εκλεκτικότητα όσον αφορά τα γεωμετρικά ισομερή. Έτσι, από την αντίδραση αυτή παράγεται μείγμα ισομερών με το επιθυμητό *trans* να είναι το κύριο (75 % απόδοση με αναλογία *cis:trans* = 1:2). Το επόμενο βήμα είναι μια αντίδραση ασύμμετρης διϋδροξυλίωσης κατά Sharpless,⁶⁴ με το AD-mix β⁶⁵ από την οποία παράγεται η διόλη **152**. Το τελικό στάδιο της σύνθεσης του εστέρα **153** περιλαμβάνει την προστασία της διόλης με τη μορφή ακετονιδίου. Ο μετασχηματισμός αυτός που

⁶² (a) Grubbs, R. H.; Pine, S. H. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. a. Eds.; Pergamon: New York, **1991**, Vol 5, Chapter 9.3. (b) Schrock, R. R. *The Strem Chemiker*, Vol. XIV, Strem Chemicals, Newburgport, **1992**, No. 1, p. 1-6. (c) Ivin, K. J. Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**.

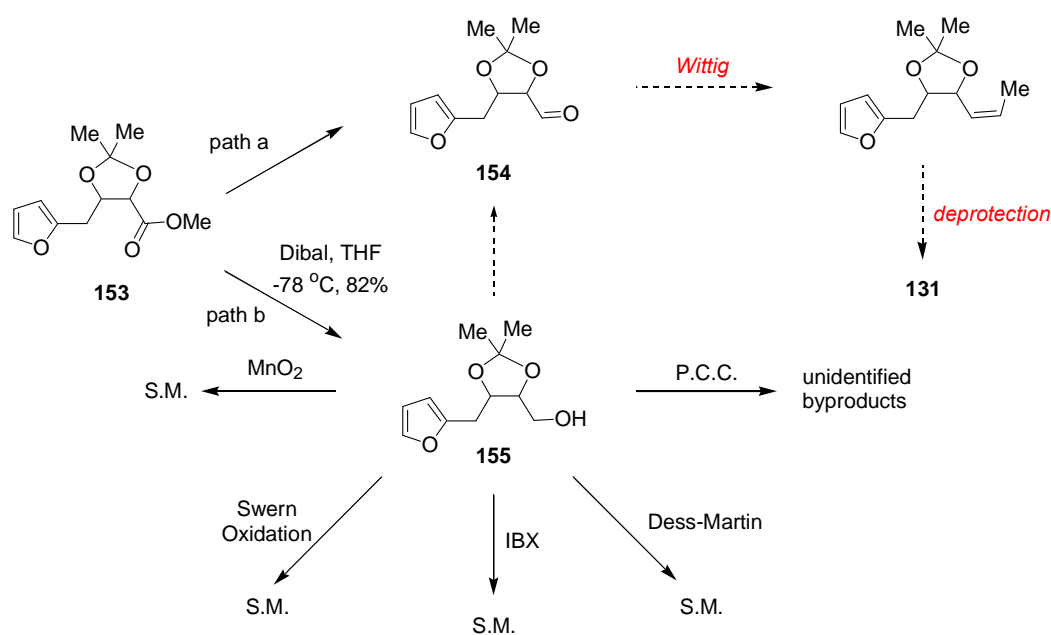
⁶³ Crowe, W. E.; Zhang, Z. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10998-10999.

⁶⁴ Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265.

⁶⁵ (a) Jacobsen. E. N.; Marko. I.; Muneall. W. S.; Schroder. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970. (b) Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125.

πραγματοποιείται μέσω του 2,2-διμεθόξυ-προπανίου παρουσία καταλυτικής ποσότητας οξέος σε διαλύτη DMF με απόδοση 88%.

Το επόμενο σκέλος της συνθετικής αυτής προσέγγισης φάνταζε ως το θεωρητικά πιο εύκολο καθώς αφορούσε αναγωγή του εστέρα στην αντίστοιχη αλδεύδη **154** (path a, Σχήμα 2.14) ακολουθούμενη από μια αντίδραση Wittig με μη σταθεροποιημένο υλίδιο. Τέλος με μια απλή αντίδραση αποπροστασίας θα μπορούσε να παραχθεί η διόλη **131** στην οποία στοχεύαμε κατά την ανάλυση του ρετροσυνθετικού μας πλάνου.

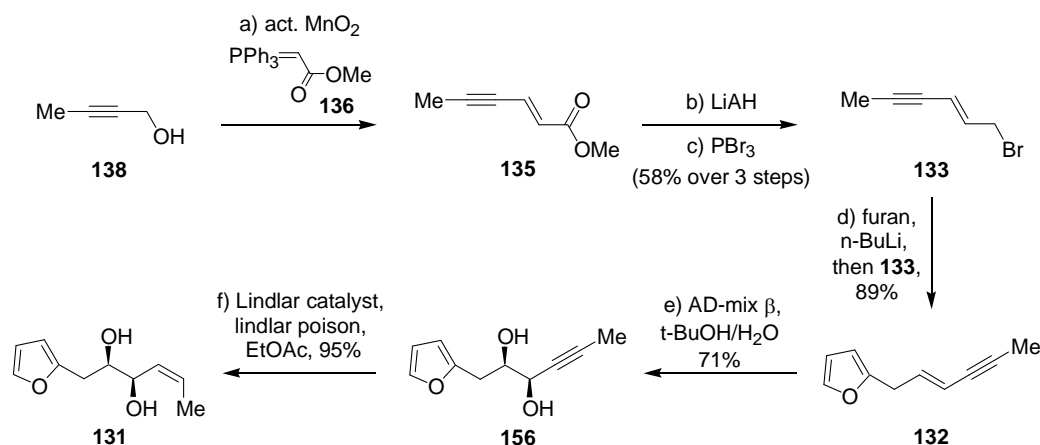


Σχήμα 2.14: Προσπάθεια σύνθεσης της διόλης **131**.

Ένας από του απλούστερους, και ευρέως γνωστούς, τρόπους για την αναγωγή υποστρωμάτων όπως ο εστέρας **153** είναι με τη χρησιμοποίηση Dibal-H. Ωστόσο, παρά τις προσπάθειες, δεν κατέστη δυνατή η αναγωγή του υποστρώματος **153** στην αντίστοιχη αλδεύδη. Ακόμα και οι μεταβολές στις συνθήκες της αντίδρασης, όπως τον διαλύτη ή τη θερμοκρασία, δεν επέφεραν ιδιαίτερες αλλαγές στην απόδοση της αντίδρασης. Σε κάθε περίπτωση η απόδοση σχηματισμού της αλδεύδης δεν ξεπέρασε το 15% ενώ το κύριο προϊόν ήταν η αλκοόλη **155**. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε πλήρη αναγωγή του εστέρα **153** προς την αλκοόλη **155**. Η πρώτη προσπάθεια οξείδωσης της αλκοόλης **155** προς την αλδεύδη **156** πραγματοποιήθηκε με P.C.C. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν ένα μείγμα μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων. Το γεγονός αυτό βέβαια ίσως θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω του όξινου χαρακτήρα της χλωροχρωμικής πυριδίνης που πιθανόν να προκαλούσε την

ταυτόχρονη αποπροστασία του ακετονοδίου **155**. Η επόμενη σκέψη αφορούσε την οξείδωση της αλκοόλης **155** με ενεργοποιημένο MnO₂ χωρίς όμως επιτυχία καθώς είναι γνωστό βιβλιογραφικά πως το συγκεκριμένο αντιδραστήριο οξειδώνει εκλεκτικά κυρίως αλλυλικές αλκοόλες. Κοινός τρόπος οξείδωσης παρόμοιων συστημάτων αποτελεί και η οξείδωση Swern.⁶⁶ Το αποτέλεσμα της νέας αυτής προσπάθειας ήταν παρόμοιο. Δηλαδή το ποσοστό οξείδωσης δεν ξεπερνούσε το 10%. Δύο ακόμα προσπάθειες αρχικά με IBX και κατόπιν με Dess-Martin periodinane⁶⁷ δεν απέδωσαν την οξείδωση της αλκοόλης **155**. Η αποτυχία οξείδωσης αποτελεί τροχοπέδη για τη συνέχεια της σύνθεσης. Μετά τα αλληπάλληλα αυτά προβλήματα ήταν φανερό πλέον ότι θα έπρεπε να οδηγηθούμε σε μια νέα συνθετική προσέγγιση.

Στο σημείο αυτό ξεκινάει η πιστή εφαρμογή του ρετροσυνθετικού σεναρίου του Σχήματος 2.9.



Σχήμα 2.15: Επιτυχημένη σύνθεση της διόλης **131**.

Οξείδωση της εμπορικά διαθέσιμης αλκοόλης **138** με ενεργοποιημένο MnO₂ και *in situ*⁶⁸ Wittig αντίδραση της παραγόμενης αλδεύδης (δεν φαίνεται στο σχήμα) με το σταθεροποιημένο υλίδιο **136** οδηγεί στο σχηματισμό του εστέρα **135** ως μείγμα γεωμετρικών ισομερών (*cis:trans* = 1:4). Ακολουθεί η αναγωγή του εστέρα με LAH και η προκύπτουσα πρωτοταγής αλκοόλη μετατρέπεται στο βρωμίδιο **133** με επίδραση PBr₃. Η συνολική απόδοση των τριών σταδίων είναι 58%. Η αλκυλίωση, στη συνέχεια του απλού φουρανίου με το βρωμίδιο **133** αποφέρει το υποκατεστημένο φουράνιο **132**. Ασύμμετρη διϋδροξυλίωση κατά Sharpless με AD-mix β οδηγεί στο

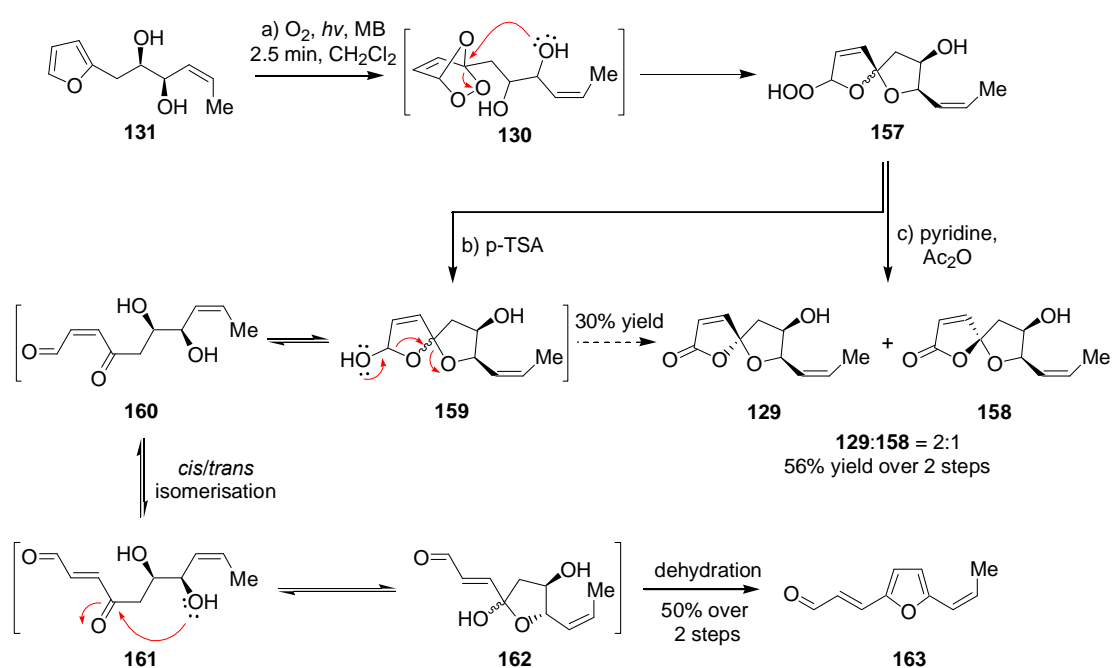
⁶⁶ Oikawa, H.; Kobayashi, T.; Katayama, K.; Suzuki, Y.; Ichihara A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748-8756.

⁶⁷ Amey, L. R.; Martin, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 300-301.

⁶⁸ Wei, X.; Taylor, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815-3818.

σχηματισμό της διόλης **156** η οποία μετασχηματίζεται στη διόλη **131** έπειτα από υδρογόνωση παρουσία καταλύτη Lindlar.

Η σύνθεση της διόλης **131** ολοκλήρωσε με επιτυχία το πρώτο σκέλος της συνθετικής προσέγγισης. Το σημαντικότερο, ωστόσο, στάδιο της σύνθεσης είναι η φωτοξείδωση της διόλης **131**, όπως έχει ήδη περιγραφεί παραπάνω (Σχήμα 2.9). Έτσι, από τη φωτοευαισθητοποιούμενη οξείδωση του υποκατεστημένου φουρανίου **131** προκύπτει το ενδιάμεσο ενδοπεροξειδίο **130** (Σχήμα 2.16) το οποίο, μέσω μιας ενδομοριακής πυρηνόφιλης διάνοιξης, τελικά καταλήγει στο υδροϋπεροξειδίο **157**. Ο λακτονικός δακτύλιος του φυσικού προϊόντος μπορεί να προκύψει είτε με απευθείας αφυδάτωση είτε μέσω μιας διαδικασίας δύο σταδίων όπου ενδιάμεσα σχηματίζεται η λακτόλη **159**. Η προσπάθεια για τη σύνθεση του βασικού σκελετού του (+)-Pyrenolide D ξεκίνησε αρχικά με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TSA (Σχήμα 2.16) στο υδροϋπεροξειδίο **161**.



Σχήμα 2.16: Σύνθεση του σπειρολακτονικού σκελετού του (+)-Pyrenolide D.

Το αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής ήταν αρκετά ενδιαφέρον. Εκτός από την επιθυμητή λακτόνη που απομονώθηκε ως μείγμα διαστερομερών, **129:158** = 2:1, απομονώθηκε ένα νέο φουρανικό σύστημα το οποίο αποτελούσε και το κύριο προϊόν. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό το υδροϋπεροξειδίο **157** ανάγεται στη λακτόλη **159** η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με την ανοιχτή της μορφή, που δεν είναι άλλη από την ακόρεστη δικαρβονυλική ένωση **160**. Η τελευταία, κατόπιν,

ισομερίζεται προς το *trans* ομόλογο της το οποίο εν συνεχεία κυκλοποιείται προς την α,β-ακόρεστη αλδεΰδη **162**. Τέλος, με διπλή όξινη αφυδάτωση προκύπτει η αλδεΰδη **163** (50% ξεκινώντας από τη διόλη **131**). Αξίζει να σημειωθεί πως παρά τις επίμονες προσπάθειες να βελτιωθεί η απόδοση των σπειροκεταλικών προϊόντων σε σχέση με την αλδεΰδη **163**, κυρίως με μεταβολή του χρόνου αντίδρασης, το ποσοστό των **129** και **158** ήταν σε όλες τις περιπτώσεις πολύ χαμηλό. Μάλιστα, δεν παρατηρήθηκε απόδοση πάνω από 30% σε καμία περίπτωση. Η επόμενη μεθοδολογία που εφαρμόστηκε για τον μετασχηματισμό του υδροϋπεροξειδίου **157** στη λακτόνη **129** αφορούσε τη προσθήκη οξικού ανυδρίτη σε διαλύτη πυριδίνη.⁶⁹ Η βέλτιστη απόδοση στην περίπτωση αυτή ήταν 56% (ξεκινώντας από τη διόλη **129**) και απομονώθηκε και πάλι μείγμα διαστερομερών σε αναλογία 2:1. Στο σημείο αυτό, και καθώς δεν γνωρίζαμε την ακριβή στερεοχημεία των δύο διαστερομερών στο σπειροκυκλικό κέντρο, πραγματοποιήθηκαν πειράματα NOE σύμφωνα με τα οποία το κύριο από αυτά (**129**) παρουσίαζε ακριβώς την ίδια στερεοχημεία με το φυσικό προϊόν (Σχήμα 2.17).



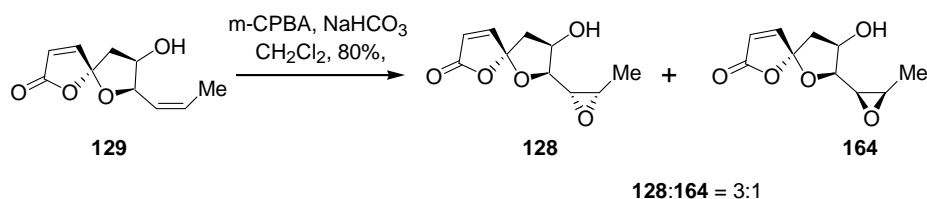
Σχήμα 2.17: Ταυτοποίηση των εποξειδίων **129** και **158** μέσω NOE πειραμάτων.

Ο σχηματισμός και των δύο διαστερομερών δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα καθώς το διαστερομερές του φυσικού προϊόντος ισομερίζεται στο φυσικό ανάλογο του, όπως απέδειξε η ερευνητική ομάδα που πραγματοποίησε την πρώτη ολική σύνθεση (Σχήμα 2.7).

Έχοντας πλέον εξασφαλίσει τη δημιουργία της σπειροκυκλικής δομικής μονάδας απέμενε μόνο ο σχηματισμός του εποξειδίου **128** (Σχήμα 2.9) για την δοκιμή της τελικής 5-*endo* κυκλοποίησης που θα οδηγήσει στο (+)-Pyrenolide D. Για την πραγματοποίηση της εποξειδωσης χρησιμοποιήθηκε αρχικά το κύριο προϊόν της φωτοευαισθητοποιούμενης οξειδωσης **129** το οποίο διαθέτει την επιθυμητή

⁶⁹ Fall, Y.; Vidal, B.; Alonso, D.; Gomez, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4467-4469.

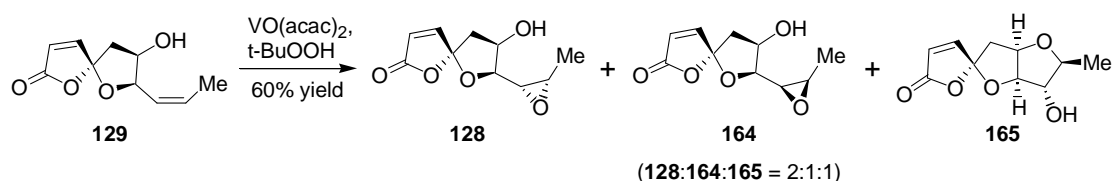
στεreoχημεία. Το πρώτο εποξειδωτικό το οποίο αρχικά δοκιμάστηκε είναι το *m*-CPBA (Σχήμα 2.18).



Σχήμα 2.18: Πρώτη προσπάθεια σύνθεσης του εποξειδίου **128**.

Από την αντίδραση αυτή αναμενόταν πως θα προκύψουν δύο προϊόντα. Η αντίδραση πραγματοποιείται με καλή απόδοση (80%) και η αναλογία των δύο χρωματογραφικά διαχωρίσιμων διαστερομερών είναι $128:164 = 3:1$. Πρέπει να τονιστεί πως η στεreoχημεία των δύο εποξειδίων δεν είναι δυνατόν να εξακριβωθεί στο σημείο αυτό. Η ελεύθερη περιστροφή του δεσμού που φέρει την πλευρική εποξειδική αλυσίδα δεν επέτρεπει στο μόριο να αποκτήσει συγκεκριμένη διάταξη και επομένως να πραγματοποιηθούν αξιόπιστα πειράματα NOE. Ωστόσο, η υποψία ότι το κύριο ισομερές αντιστοιχεί στο αναμενόμενο ήταν αρκετά βάσιμη, όπως αποδείχτηκε αμέσως μετά.

Πριν πραγματοποιηθεί όμως η τελική αντίδραση του συνθετικού πλάνου έγινε προσπάθεια βελτιστοποίησης της διαστεροεκλεκτικότητας της εποξείδωσης. Στη δεύτερη αυτή προσπάθεια χρησιμοποιήθηκε το σύμπλοκο $\text{VO}(\text{acac})_2$, παρουσία *t*-BuOOH σε διαλύτη CH_2Cl_2 ως εποξειδωτικό (Σχήμα 2.19).

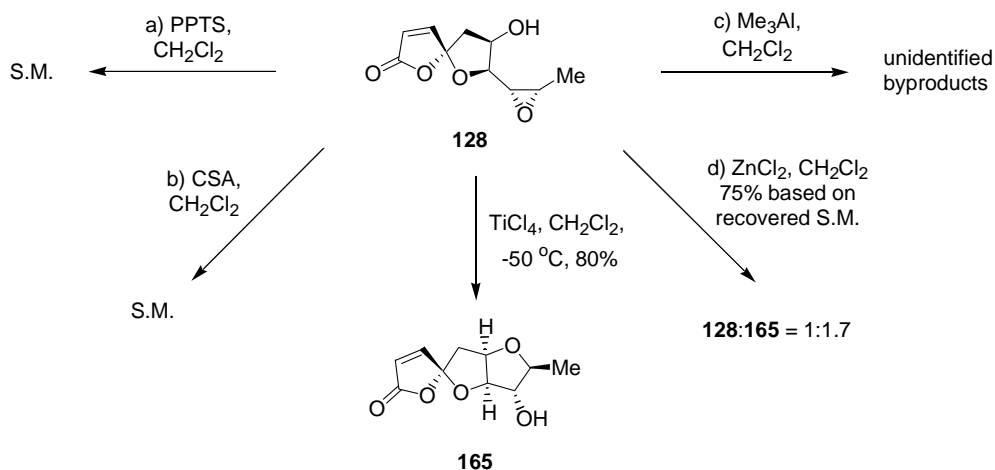


Σχήμα 2.19: Δεύτερη προσπάθεια σύνθεσης του εποξειδίου **128**.

Η αναλογία των δύο διαστερομερών εποξειδίων σε αυτή την περίπτωση, ήταν $128:164 = 2:1$, ενώ προέκυψε ένα ακόμα προϊόν σε ποσοστά παραπλήσια με αυτά του **164**. Με χρήση φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού βρέθηκε πως το νέο αυτό προϊόν διαθέτει πολύ παραπλήσια δομή με αυτή του φυσικού προϊόντος. Χωρίς αμφιβολία το παραπροϊόν **165** αποτελούσε κάποιο διαστερομερές του (+)-

Pyrenolide D χωρίς ωστόσο να γνωρίζουμε πιο ακριβώς είναι. Φαίνεται δηλαδή ότι οι συνθήκες της συγκεκριμένης αντίδρασης ευνοούν την *5-endo* διάνοιξη ενός εκ' των διαστερομερών εποξειδίων και ελπίζαμε ότι αυτό θα ήταν το **164**, του οποίου η διάνοιξη αναμένεται να οδηγήσει στο σχηματισμό ενός διαστερομερούς του φυσικού προϊόντος.

Αν και το πιο λογικό θα ήταν να πραγματοποιηθούν πειράματα NOE, ώστε να εξακριβωθεί η απόλυτη στερεοδομή του **165**, θεωρήθηκε πως ο καλύτερος τρόπος απόδειξης των παραπάνω υποθέσεων, είναι η σύνθεση του ίδιου του φυσικού προϊόντος (+)-Pyrenolide D. Στόχος λοιπόν ήταν να βρεθούν οι κατάλληλες συνθήκες για την *5-endo* διάνοιξη των εποξειδίων **129** και **164**. Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία διαπιστώθηκε πως ο συγκεκριμένος τύπος ενδομοριακής διάνοιξης εποξειδικών δακτυλίων πραγματοποιείται συνήθως παρουσία οξέων κατά Brostend-Lowry. Η πρώτη λοιπόν προσπάθεια για το τελικό καθοριστικό βήμα της σύνθεσης ξεκίνησε με τη χρήση PPTS σε CH₂Cl₂ (Σχήμα 2.20). Υπό αυτές τις συνθήκες το εποξειδίο **128** παραμένει εντελώς ενέπαφο. Ακριβώς το ίδιο συμβαίνει και με χρήση CSA.

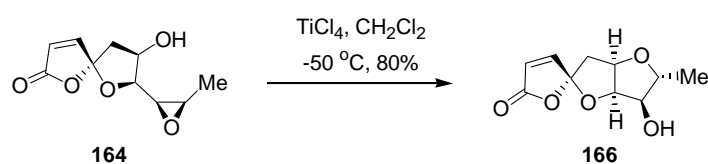


Σχήμα 2.20: Προσπάθειες για την *5-endo* διάνοιξη του εποξειδίου **128**.

Μελετώντας προσεκτικότερα τις βιβλιογραφικές αναφορές⁷⁰ για τις ενδομοριακές *5-endo* διανοίξεις εποξειδικών δακτυλίων διαπιστώθηκε πως στις περισσότερες περιπτώσεις οι δακτύλιοι αυτοί έφεραν λειτουργικές ομάδες (όπως π.χ. βενζολικούς δακτυλίους) σε θέση *α* που μπορούσαν να σταθεροποιήσουν το θετικό φορτίο που αναπτύσσεται κατά την διάρκεια της αντίδρασης. Αντίθετα, στην συγκεκριμένη

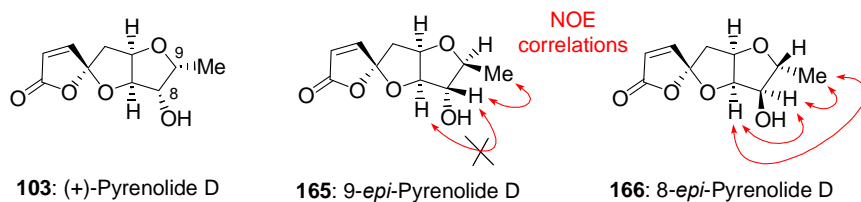
⁷⁰ Harris, M. J.; O'Doherty, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5161-5171.

περίπτωση η γειτονική, ηλεκτρονιοδοτική, μεθυλομάδα δεν προσφέρει παρόμοια σταθεροποίηση. Φάνηκε λοιπόν πως η επιζητούμενη λύση θα μπορούσε ίσως να προέλθει με χρήση οξέων κατά Lewis. Η πρώτη απόπειρα με AlMe_3 δεν στέφθηκε με επιτυχία καθώς το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν ένα μείγμα μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων. Ακολούθησε η χρήση ZnCl_2 . Η πορεία της συγκεκριμένης αντίδρασης ήταν πολύ καλύτερη παρότι δεν οδηγεί σε πλήρη κατανάλωση του αντιδρώντος εποξειδίου ($128:165 = 1:1.7$). Το απογοητευτικό και συγχρόνως ενδιαφέρον γεγονός είναι πως το παραγόμενο προϊόν δεν ήταν το (+)-Pyrenolide D, όπως αναμενόταν, αλλά η ένωση που απομονώθηκε από την αντίδραση εποξειδωσης του **129** με $\text{VO}(\text{acac})_2$ (Σχήμα 2.19). Η διάνοιξη του εποξειδίου τελικά επιτεύχθηκε με TiCl_4 με απόδοση 80% και επιβεβαίωσε το προηγούμενο αποτέλεσμα, δηλαδή τη σύνθεση του **165** το οποίο είναι διαστερομερές του φυσικού προϊόντος. Προκειμένου να εξαντληθεί όμως κάθε περιθώριο λάθους, δηλαδή η στερεοχημεία της εποξειδωσης να είναι αντίθετη από αυτή που αναμένεται, πραγματοποιήθηκε η τελική αντίδραση κυκλοποίησης και με το διαστερομερές εποξείδιο **164** (Σχήμα 2.21), παρά το ότι διαφαίνεται πως το πρόβλημα ήταν τελικά στις συνθήκες διάνοιξης και όχι στο σχηματισμό του εποξειδικού δακτυλίου.



Σχήμα 2.21: 5-*endo* διάνοιξη του εποξειδίου **164**.

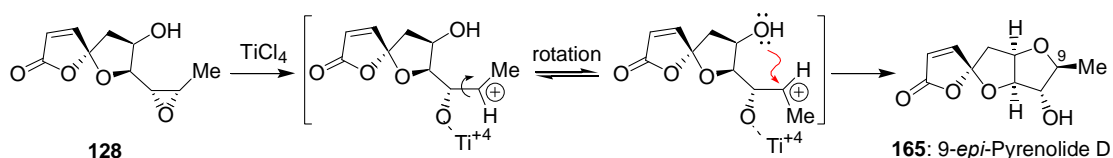
Το νέο σπειροκυκλικό γ -λακτονικό σύστημα **166** που προέκυψε ήταν πράγματι ένα άλλο διαστερομερές επιβεβαιώνοντας τις προβλέψεις. Αυτό που απέμενε πλέον ήταν η πλήρης ταυτοποίηση των προϊόντων **165** και **166** καθώς επίσης και η εξακρίβωση του μηχανισμού μέσω του οποίου σχηματίστηκαν. Τα πειράματα NOE που πραγματοποιήθηκαν στο σημείο αυτό αποσαφήνισαν πλήρως τη δομή των άγνωστων ενώσεων (Σχήμα 2.22).



Σχήμα 2.22: Ταυτοποίηση των επιμερών του φυσικού προϊόντος στους C-8 και C-9 μέσω NOE πειραμάτων.

Συγκεκριμένα, πρόκειται για δύο επιμερή του φυσικού προϊόντος εκ' των οποίων το **165** διαφέρει από το (+)-Pyrenolide D ως προς τη στεreoχημεία της μεθυλομάδας στον C-9 ενώ το **166** διαφέρει ως προς τη στεreoχημεία του υποκαταστάτη στον C-8.

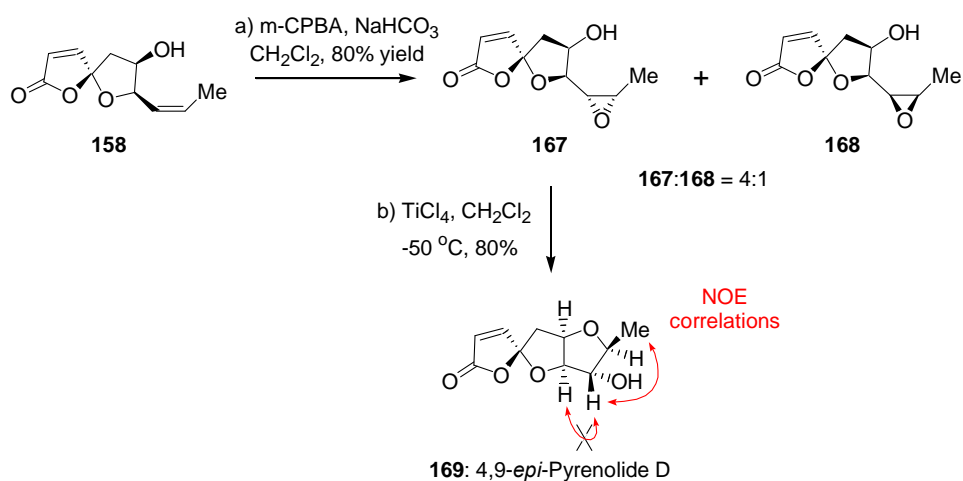
Όπως προκύπτει από τον μηχανισμό του Σχήματος 2.23 κατά την προσθήκη του TiCl_4 σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο καρβοκατιόν στον C-9 το οποίο δίνει την δυνατότητα ελεύθερης περιστροφής γύρω από τον δεσμό C₈-C₉.



Σχήμα 2.23: Μηχανισμός σχηματισμού του C-9 επιμερούς **165**.

Με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται κάθε φορά ένα προϊόν όπου η υδροξυλομάδα είναι πάντα *trans* ως προς το μεθύλιο, όπως δηλαδή συμβαίνει με τα διαστερομερή **165** και **166**. Πιθανότατα η *trans* στεreoχημική διάταξη είναι και η θερμοδυναμικά σταθερότερη.

Έχοντας πλέον αποσαφηνίσει κάθε πτυχή της συνθετικής προσέγγισης που είχαμε εξ' αρχής επιλέξει εφαρμόστηκαν οι συνθήκες εποξειδωσης και διάνοιξης του σχηματιζόμενου εποξειδίου για το διαστερομερές σπειροκεταλικό σύστημα **158** (Σχήμα 2.17). Πράγματι, εποξειδωση της ολεφίνης **158** με *m*-CPBA, σύμφωνα με τις συνθήκες που έχουν ήδη αναφερθεί, οδηγεί στο σχηματισμό των εποξειδίων **167** και **168** (**167:168** = 4:1, Σχήμα 2.24). Ακολουθεί προσθήκη TiCl_4 στο κύριο διαστερομερές **167** και σχηματισμός του προϊόντος **169**. Πειράματα NOE επιβεβαιώνουν για μια ακόμα φορά την *trans* στεreoχημεία των υποκαταστατών στους C-8 και C-9.



Σχήμα 2.24: Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από την ολεφίνη **158**.

Συνοψίζοντας, στο δεύτερο κεφάλαιο της ερευνητικής αυτής εργασίας έγινε μια προσπάθεια σύνθεσης του (+)-Pyrenolide D. Έστω και αν δεν οδηγηθήκαμε στο φυσικό προϊόν η εμπειρία και οι γνώσεις που αποκτήσαμε από τα διαδοχικά εμπόδια που έπρεπε να υπερνικήσουμε ήταν πολύ σημαντική και σίγουρα θα αποτελέσει εφαλτήριο για τις επόμενες προσπάθειες μας. Άλλωστε, δεν πρέπει να ξεχνάμε πως πρόκειται για προσπάθεια ασύμμετρης σύνθεσης που κατέληξε τελικά στον σχηματισμό τριών επιμερών του φυσικού προϊόντος (**165**, **166** και **179**). Επίσης, ιδιαίτερα σημαντική πρέπει να θεωρείται και η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για τη σύνθεση σπειροκυκλικών γ-λακτονικών δακτυλίων στη βάση της χημείας του μοριακού οξυγόνου.

Κεφάλαιο 3: Πειραματικό Μέρος

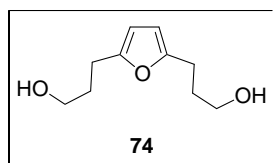
Γενικές Τεχνικές

Η απόσταξη των διαλυτών Et₂O και THF, πραγματοποιήθηκε παρουσία Na/βενζοφαινόνης. Για την ξήρανση του CH₂Cl₂ χρησιμοποιήθηκε P₂O₅ το οποίο προστέθηκε εντός της αποστακτικής συσκευής που περιείχε τον διαλύτη. Το διάλυμα θερμάνθηκε για 4 ώρες (reflux) και κατόπιν αυτού αποστάχθηκε. Η αποθήκευση του CH₂Cl₂ έγινε σε μπουκάλι με molecular sieves 4Å. Για την ξήρανση DMF αρχικά ο διαλύτης αναδεύτηκε με KOH και κατόπιν αυτού αποστάχθηκε από CaO και διατηρήθηκε άνυδρο σε μπουκάλι που περιείχε molecular sieves 4Å. Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στις υψηλότερα εμπορικά διαθέσιμες ποιότητες και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού. Τα πειράματα ακτινοβολίας (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) και πραγματοποιήθηκαν σε πλακίδια silica gel (60F-254) με χρήση UV ακτινοβολίας σαν μέθοδο οπτικής παρατήρησης. Ως σύστημα εμφάνισης χρησιμοποιήθηκε ένα όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού Δημήτριου (cerium(IV) sulfate) συνοδευόμενο από θέρμανση του πλακιδίου. Το διάλυμα εμφάνισης περιέχει H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O) (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Η χρωματογραφία στήλης αναφέρεται στην χρωματογραφία στήλης πίεσεως, η οποία πραγματοποιείται με χρήση SiO₂ (silica gel 60, με μέγεθος σωματιδίων 0.040 – 0.063 mm) και του καθορισμένου διαλύτη έκλουσης.

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

Τα φάσματα υψηλής ανάλυσης φασματομετρίας μάζας (HRMS) ελήφθησαν σε ένα φασματόμετρο μάζας Agilent υπό ESI-TOF (χρόνος πτήσης) με υψηλή ακρίβεια.

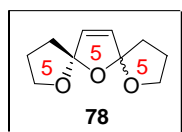
Αναλυτική Πειραματική Διαδικασία



Σύνθεση του 2,5-διϋποκαταστημένου φουρανίου 74:

Σε διάλυμα του εστέρα **73** (231 mgr, 0.96 mmol) σε άνυδρο Et₂O (4 mL) προστίθεται στους 0 °C, υπό ξηρές συνθήκες, LiAlH₄ (73 mgr, 1.92 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Κατόπιν εκχυλίζεται με Et₂O (10 mL) και NH₄Cl (10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Απομονώθηκαν τελικά 145 mgr (82 %) από το επιθημητό διϋδροξυφουράνιο.

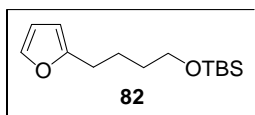
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (s, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.23 (brs, -OH), 1.85 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 153.92 (2C), 105.4 (2C), 62.0 (2C), 31.0 (2C), 24.4 (2C) ppm.



[5,5,5] Δισπειροκεταλικός Σκελετός:

Διάλυμα της διόλης **74** (70 mgr, 0.38 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O₂ με ομαλή ροή. Ακολουθεί ακτινοβολήση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W για 2 min στους 0 °C. Κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου πραγματοποιήθηκε προσθήκη (CH₃)₂S (278 μL, 3.80 mmol) με συνεχή ανάδευση για επιπλέον 12 h. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 4:1) προκύπτει η δισπειροκεταλική ένωση **78** (55 mgr, 80 %) ως 1:1 μείγμα των δύο διαστερομερών.

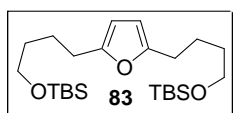
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of two stereoisomers): δ = 5.93 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 1.97 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 132.9 (2C), 132.6 (2C), 117.1 (2C), 116.2 (2C), 68.7 (2C), 68.4 (2C), 36.8 (2C), 36.4 (2C), 24.9 (2C), 24.8 (2C) ppm.



Σύνθεση του υποκατεστημένου φουρανίου **82**:

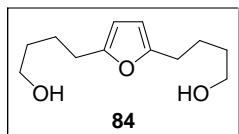
Σε διάλυμα n-BuLi (3.14 mL διαλύματος 1.4 M σε εξάνιο, 4.4 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL) στους -25 °C, προστίθεται στάγδην ένα διάλυμα φουρανίου (300 mgr, 4.4 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL). Μετά από συνεχή ανάδευση για 4 h στους -15 °C, πραγματοποιείται αργή προσθήκη διαλύματος του ιωδιδίου **81** (690 mgr, 2.2 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) και ακολουθεί επιπλέον ανάδευση για 1 h στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 4 h σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα πραγματοποιείται εκχύλιση με Et₂O (15 mL) και H₂O (15 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 20:1) προκύπτει το επιθυμητό μονοϋποκατεστημένο φουράνιο **82** (505 mgr, 90 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.3, 140.7, 110.0, 104.7, 62.8, 32.3, 27.7, 25.9 (3C), 24.4, 18.3, -5.3 (2C) ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₄H₂₆O₂NaSi: 277.1600 [M + Na]⁺; found: 277.1591.



Σύνθεση του Δι-TBS προστατευμένου φουρανίου **83**:

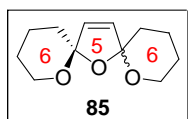
Σε διάλυμα του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **82** (200 mgr, 0.79 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL) προστίθεται στάγδην n-BuLi (0.84 mL διαλύματος 1.4 M σε εξάνιο, 1.18 mmol) στους 0 °C. Μετά από 20 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη διαλύματος του ιωδιδίου **81** (371 mgr, 1.18 mmol) σε άνυδρο THF (4 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται σε περαιτέρω ανάδευση για 3.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL), και η οργανική φάση που προκύπτει εκχυλίζεται εκ νέου με brine (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση με Na₂SO₄ και



Σύνθεση του 2,5-διϋποκαταστημένου φουρανίου **84**:

Σε διάλυμα του συμμετρικού δι-TBS προστατευμένου φουρανίου **83** (300 mgr, 0.68 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) προστίθεται στάγδην TBAF (1.71 mL διαλύματος 1.0 M σε THF, 1.71 mmol) στους 0 °C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για επιπλέον 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια πραγματοποιείται εκχύλιση με Et₂O (15 mL) και H₂O (15 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 2:1) οδηγεί στην απομόωση του διϋδροξυφουρανίου **84** (114 mgr, 80 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.61 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (2C), 105.3 (2C), 62.6 (2C), 32.1 (2C), 27.7 (2C), 24.4 (2C) ppm.

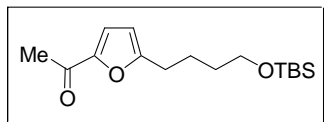


[6,5,6] Δισπειροκεταλικός Σκελετός **85**:

Διάλυμα του φουρανίου **84** (50 mgr, 0.23 mmol) σε CH₂Cl₂ (15 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O₂ με ομαλή ροή. Ακολουθεί ακτινοβολήση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W για 2 min στους 0 °C. Κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου πραγματοποιήθηκε προσθήκη (CH₃)₂S (168 μL, 2.30 mmol) με συνεχή ανάδευση για επιπλέον 12 h. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 2:1) προκύπτει η σπειροκεταλική ένωση **85** (37 mgr, 77 %) ως 55:45 μείγμα των δύο διαστερομερών (Θα πρέπει να αναφερθεί ότι πριν το χρωματογραφικό καθαρισμό η αναλογία του μείγματος των διαστερομερών ήταν 3:1).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, mixture of two stereoisomers): δ = 5.73 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.07 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (dd, *J*₁ = 13.0 Hz,

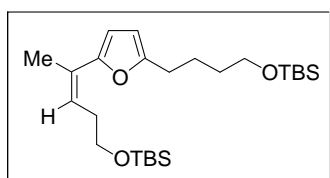
$J_2 = 4.3$ Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 8H), 1.24 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , mixture of two stereoisomers): $\delta = 134.7$ (2C), 134.6 (2C), 110.4 (2C), 109.4 (2C), 63.7(2C), 63.6 (2C), 36.2 (2C), 35.8 (2C), 26.1 (4C), 20.6 (4C) ppm.



Σύνθεση μέθυλο φουρυλοκετόνης:

Σε διάλυμα του μονοϋποκατεστημένου φουρανίου **82** (1.0 gr, 3.93 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) προστίθεται στάγδην n-BuLi (4.2 mL διαλύματος 1.4 M σε εξάνιο, 5.88 mmol) στους 0 °C. Μετά από 20 min ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία πραγματοποιείται στάγδην προσθήκη διαλύματος του *N*-μεθοξυ-*N*-μεθυλοακεταμιδίου (605 mgr, 5.88 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (20 mL), και η οργανική φάση εκχυλίζεται εκ νέου με brine (20 mL). Κατόπιν ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Με χρωματογραφικό καθαρισμό του υπολείμματος (silica gel, hexane:EtOAc = 20:1 → 10:1) προκύπτει η επιθυμητή μέθυλο φουρυλοκετόνη (0.97 g, 84%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.07$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 186.0$, 161.8, 151.4, 119.0, 108.1, 62.6, 32.1, 28.0, 25.9 (3C), 25.6, 24.1, 18.3, -5.4 (2C) ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₆ H₂₉O₃Si: 297.1886 [M + H]⁺; found: 297.1896.

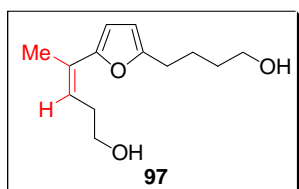


Σύνθεση του Δι-TBS προστατευμένου φουρανίου:

Σε διάλυμα του φωσφονιακού άλατος **88** (1.0 g, 1.94 mmol) σε άνυδρο THF (7 mL) προστίθεται στάγδην LiHMDS (1.94 mL διαλύματος 1.0 M σε THF, 1.94 mmol) στους -78 °C υπό ξηρές συνθήκες. Μετά από 1 h ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται διάλυμα μέθυλο φουρυλοκετόνης (0.5 g, 1.70 mmol) σε άνυδρο THF (3

mL) και το νέο μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για επιπλέον 1 h. Κατόπιν το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, μέσα σε διάστημα 2 h, και ακολουθεί ανάδευση για ακόμα 2.5 h. Στη συνέχεια προσθήκη εξανίου (40 mL), οδηγεί στη καταβύθιση του παραπροϊόντος ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) το οποίο και απομακρύνεται με φιλτράρισμα. Το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Από το υπόλειμμα, με χρήση χρωματογραφικής στήλης υψηλής πίεσεως (silica gel, hexane:EtOAc = 20:1) απομονώνεται η επιθυμητή ολεφίνη (0.58 g, 77 %) ως μίγμα γεωμετρικών ισομερών ($Z:E = 85:15$). Το γεγονός ότι το *Z*-ισομερές είναι το κύριο προϊόν επιβεβαιώθηκε με πειράματα nOe.

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , *Z*-isomer): $\delta = 6.14$ (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.41 (brt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.82 (brq, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , *Z*-isomer): $\delta = 156.1, 154.4, 126.4, 124.5, 109.9, 107.2, 64.0, 63.5, 34.2, 33.2, 28.8, 26.8$ (3C), 6.7 (3C), 25.4, 22.5, 19.2, 19.1, -4.5 (2C), -4.6 (2C) ppm; HRMS (TOF ES+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}_2$: 453.3220 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 453.3236.

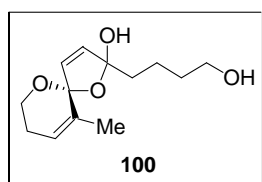


Σύνθεση του 2,5-διϋποκαταστημένου φουρανίου 97:

Σε διάλυμα της ολεφίνης που προηγουμένως συντέθηκε (262 mgr, 0.58 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) προστίθεται στάγδην TBAF (1.45 mL διαλύματος 1.0 M σε THF, 1.45 mmol) στους 0 °C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό συνεχή ανάδευση για επιπλέον 1.5 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια πραγματοποιείται εκχύλιση με Et_2O (10 mL) και H_2O (10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό, οπότε και απομονώνεται το 2,5-διϋποκαταστημένο φουράνιο 97 (108 mgr, 80 %) ως μίγμα γεωμετρικών ισομερών ($Z:E = 85:15$).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , *Z*-isomer): $\delta = 6.11$ (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.26 (brt, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 (brq, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , *Z*-isomer): $\delta = 156.3, 154.5,$

126.6, 124.0, 109.8, 107.3, 63.1, 62.7, 34.3, 33.0, 28.7, 25.5, 22.5 ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₃H₂₀O₃Na: 247.1310 [M + Na]⁺; found: 247.1302.

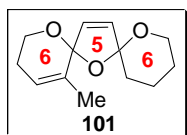


Σύνθεση της ημιακετάλης **100**:

Διάλυμα του φουρανίου **97** (50 mgr, 0.22 mmol) σε CH₂Cl₂ (15 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα methylene blue (10⁻⁴ M), τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O₂ με ομαλή ροή. Ακολουθεί ακτινοβόληση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W για 2 min στους 0 °C. Κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου πραγματοποιήθηκε προσθήκη (CH₃)₂S (161 μL, 2.20 mmol) με συνεχή ανάδευση για επιπλέον 1.5 h. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό πραγματοποιείται καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης υψηλής πίεσεως (silica gel, hexane:EtOAc = 1:1 → 1:2) προκύπτει η σπειροκεταλική ημιακετάλη **100** (40 mgr, 88 %) ως 2:1 μείγμα των διαστερεοισομερών.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, major stereoisomer, the ¹H NMR data for this compound is extremely sensitive to concentration): δ = 5.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.51 (brd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (dd, *J*₁ = 10.7 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (brs, 3H), 1.53 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, major stereoisomer): δ = 137.3, 133.8, 132.7, 125.3, 111.3, 108.6, 62.9, 60.9, 39.2, 33.8, 25.9, 21.3, 19.4 ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₃H₂₀O₄Na: 263.1259 [M + Na]⁺; found: 263.1257.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, minor stereoisomer, the ¹H NMR data for this compound is extremely sensitive to concentration): δ = 5.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.55 (brd, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (dd, *J*₁ = 10.7 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (brs, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, minor): δ = 136.3, 134.5, 133.3, 124.6, 112.2, 109.3, 62.9, 60.8, 41.4, 33.6, 26.0, 21.5, 19.6 ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₃H₂₀O₄Na: 263.1259 [M + Na]⁺; found: 263.1257.

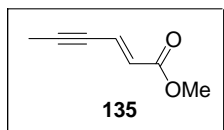


[6,5,6] Δισπειροκεταλικός Σκελετός 86:

Σε διάλυμα της ημιακετάλης **100** (39 mgr, 0.16 mmol) σε άνυδρο THF (5mL) προστίθεται *p*-TsOH·H₂O και το νέο διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (5 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (5 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται εκ νέου με brine (5 mL) και ακολούθως ξηραίνεται με Na₂SO₄. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό πραγματοποιείται καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης υψηλής πίεσης (silica gel, hexane:EtOAc = 8:1 → 4:1), οπότε και απομονώνεται η δι-σπειροκεταλική ένωση **101** (33 mgr, 0.15 mmol, 91 %) ως 3:2 μίγμα των διαστεροεμερών, το οποίο μετατρέπεται σε 1:1 μετά από ένα δεύτερο χρωματογραφικό καθαρισμό (silica gel).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, diastereoisomer A): δ = 5.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.13 (dt, *J*₁ = 11.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.54 (brs, 3H), 1.47 (m, 3H), 1.25 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, diastereoisomer A): δ = 136.2, 134.4, 133.7, 125.0, 110.6, 109.6, 63.8, 60.8, 36.4, 34.6, 26.1, 20.5, 19.4 ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₃H₁₈O₃Na: 245.1154 [M + Na]⁺; found: 245.1143.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, diastereoisomer B): δ = 5.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (brs, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.25 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, diastereoisomer B): δ = 136.2, 135.1, 133.3, 124.0, 110.1, 109.6, 63.4, 60.9, 36.4, 34.6, 26.0, 20.6, 19.4 ppm; HRMS (TOF ES⁺): calcd for C₁₃H₁₈O₃Na: 245.1154 [M + Na]⁺; found: 245.114

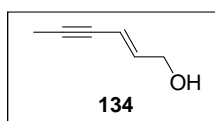


Σύνθεση του εστέρα 135:

Σε διάλυμα βουτυν-2-όλης-1 **138** (1.0 gr, 14.3 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (70 mL) προστίθεται το υλίδιο **136** (5.72 gr, 17.1 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Στη

συνέχεια προστίθεται ενεργοποιημένο MnO_2 85% (14.6 gr, 142.7 mmol) σταδιακά μέσα σε διάστημα 5 h. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για επιπλέον 12 h. Το υπόλειμμα διηθείται μέσα από celite και με χρήση χρωματογραφίας στήλης υψηλής πίεσης (silica gel, hexane:EtOAc = 20:1 \rightarrow 5:1) απομονώνεται ο επιθυμητός εστέρας **135** (1.59 g, 90 %).

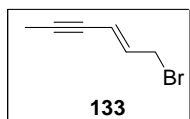
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.67 (qd, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H), 6.08 (brd, J = 15.9 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.3, 128.8, 126.1, 96.1, 77.0, 51.4, 4.4 ppm.



Σύνθεση της αλλυλικής αλκοόλης **134**:

Σε ξηρή φιάλη που περιέχει LiAlH_4 (258 mgr, 6.78 mmol) σε άνυδρο Et_2O (10 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται διάλυμα του ακόρεστου εστέρα **136** (1.26 gr, 10.2 mmol) σε άνυδρο Et_2O (14 mL) στους 0 °C. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 35 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος Rochelle's salt (15 mL) και περαιτέρω ανάδευση για επιπλέον 45 min (έως ότου υπάρξει πλήρης διαύγηση της οργανικής φάσης). Κατόπιν η υδατική φάση συλλέγεται και εκχυλίζεται εκ νέου με Et_2O (15 mL), ξηραίνεται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Η παραγόμενη πρωτοταγής αλκοόλη **134** (889 mgr, 91 %) χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον χρωματογραφικό καθαρισμό.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.03 (qtd, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 5.2 Hz, J_3 = 0.6 Hz, 1H), 5.58 (md, J = 15.9 Hz, 1H), 4.03 (brd, J = 5.2 Hz, 2H), 3.42 (brs, -OH), 1.85 (d, J = 2.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 140.2, 110.8, 86.4, 77.5, 62.4, 3.9 ppm.

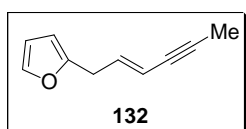


Σύνθεση του αλλυλικού βρωμιδίου **133**:

Σε ξηρή φιάλη, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, που περιέχει την ακόρεστη αλκοόλη **134** (73 mgr, 0.76 mmol) σε άνυδρο Et_2O (3 mL) προστίθεται PBr_3 (28.4 μL , 0.3 mmol)

στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα Ar. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 40 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (5 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (5 mL), και η οργανική φάση που προκύπτει εκχυλίζεται εκ' νέου με brine (5 mL). Ακολουθεί ξήρανση με Na₂SO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό, που αποφέρει το επιθυμητό πρωτοταγές βρωμίδιο **133** (113 mgr, 93 %).

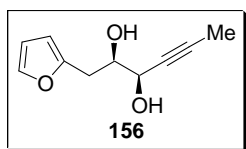
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.15 (td, *J*₁ = 15.6 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 5.70 (brd, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.5, 114.9, 88.8, 76.9, 31.8, 4.1 ppm.



Σύνθεση του υποκατεστημένου φουρανίου **132**:

Σε διάλυμα φουρανίου (1.2 mL, 17.5 mmol) σε άνυδρο THF (18 mL) προστίθεται διάλυμα n-BuLi (4.0 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 6.4 mmol) στους 0 °C. Μετά από ανάδευση για 30 min στους 0 °C, πραγματοποιείται αργή προσθήκη διαλύματος του βρωμιδίου **133** (694 mgr, 4.4 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL) και ακολουθεί επιπλέον ανάδευση για 5 min στην ίδια θερμοκρασία. Έπειτα πραγματοποιείται εκχύλιση με Et₂O (15 mL) και H₂O (15 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται εκ' νέου με brine (15 mL) ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το παραγόμενο υποκατεστημένο φουράνιο **132** (572 mgr, 89 %) χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον χρωματογραφικό καθαρισμό, διότι είναι σχετικά ασταθές.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (brs, 1H), 6.28 (brs, 1H), 6.12 (td, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.0 Hz), 5.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H) ppm.

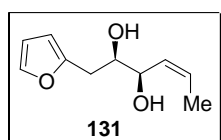


Σύνθεση της 1,2 διόλης **156**:

Σε φιάλη που περιέχει σύστημα διαλυτών *t*-BuOH:H₂O (18 mL:18 mL) προστίθενται 429 mg της ολεφίνης **132** (2.93 mmol). Ακολουθεί προσθήκη 2.93 gr ADMix-β και 279 mg μεθανοσουλφονικού αμιδίου (2.93 mmol) στους 0 °C. Η προσθήκη είναι προτιμότερο να πραγματοποιηθεί σταδιακά τις πρώτες ώρες της αντίδρασης. Η

αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h στους 0 °C. Μόλις διαπιστωθεί η κατανάλωση του αντιδρώντος προστίθεται EtOAc (18 mL) και 4.3 gr Na₂SO₃. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h ώστε να υπάρξει πλήρης διαχωρισμός των φάσεων. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με επιπλέον 18 mL EtOAc και στη συνέχεια ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί διαχωρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης πίεσεως (silica gel, εξάνιο:EtOAc = 3:1 → 1:1) και απομονώνεται η ένωση **156** (369 mg, 70 %).

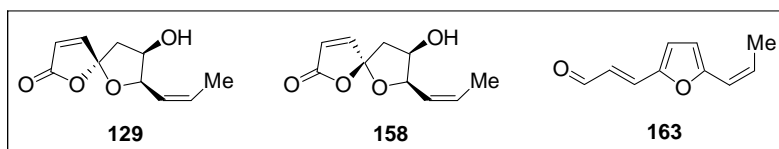
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (brd, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.0, 141.2, 110.1, 106.9, 82.6, 77.3, 73.4, 65.2, 31.3, 3.2 ppm.



Σύνθεση της 1,2 διόλης **131**:

Σε φιάλη που περιέχει 120 mgr του υποκατεστημένου φουρανίου **156** (0.66 mmol) σε 4 mL ξηρό EtOAc πραγματοποιείται απαέρωση για 20 min με αέριο H₂. Στην συνέχεια ακολουθεί προσθήκη 40 mg καταλύτη Lindlar και 4 mg 2,2'-(αιθυλενοδιθειο)διαιθανόλη (Lindlar Catalyst Poison). Στο στόμιο της φιάλης εφαρμόζεται επίθεμα στο οποίο τοποθετούνται μπαλόνια με H₂. Το διάλυμα αναδεύεται μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης για 10 h σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια το διάλυμα φιλτράρεται μέσα από *celite* και εκπλένεται με EtOAc (2×5 mL). Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη απομονώνεται η διόλη **131** (115 mg, 95 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.70 (dq, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, *J*₃ = 0.6 Hz, 1H), 5.44 (dq, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 8.2 Hz, *J*₃ = 1.8 Hz, 1H), 4.28 (brt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.04 (brs, -OH), 2.95 (brs, -OH), 2.85 (dd, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J*₁ = 15.3 Hz, *J*₂ = 8.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.3, 141.1, 129.1, 128.8, 110.1, 106.8, 73.4, 69.6, 31.6, 13.4 ppm.



Σύνθεση των ολεφινών **129** και **158** και της αλδεΐδης **163**:

Διάλυμα της διόλης **131** (30 mg, 0.16 mmol) σε CH₂Cl₂ (7 mL) που περιέχει καταλυτική ποσότητα Methylene blue (10⁻⁴ M), τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και αφήνεται να διέλθει από αυτό O₂ με ομαλή ροή. Ακτινοβολήση με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W για 2.5 λεπτά στους 0 °C έχει ως αποτέλεσμα την κατανάλωση της αρχικής διόλης **131** (παρακολουθείται με T.L.C). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης ο δοκιμαστικός σωλήνας καλύπτεται με αλουμινόχαρτο ώστε να αποφευχθεί η επιπλέον έκθεση του διαλύματος σε ορατό φως. Ακολουθεί η αφυδάτωση των υδροϋπεροξειδίων προς τις αντίστοιχες σπειροκεταλικές λακτόνες. Στην παρούσα ερευνητική εργασία δοκιμάστηκαν δύο πειραματικές μεθοδολογίες.

*Σχηματισμός των λακτονών **129** και **158** με κατεργασία με *p*-TSA:* Χωρίς να πραγματοποιηθεί κανένας καθαρισμός στο μίγμα των υδροϋπεροξειδίων γίνεται προσθήκη καταλυτικής ποσότητας *p*-TSA (3.0 mgr, 0.016 mmol) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης πραγματοποιούνται εκχυλίσεις της οργανικής φάσης με υδατικό κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ (5 mL) και brine (5 mL) Κατόπιν αυτού ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί διαχωρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης πίεσεως (silica gel, εξάνιο: EtOAc = 10:1 → 1:2) οπότε και απομονώνεται κυρίως η αλδεΐδη **163** (13.3 mg, 50 %) καθώς και οι διαστερεοϊσομερείς λακτόνες **129** (6.46 mgr, 20 %) και **160** (3.23 mgr, 10 %).

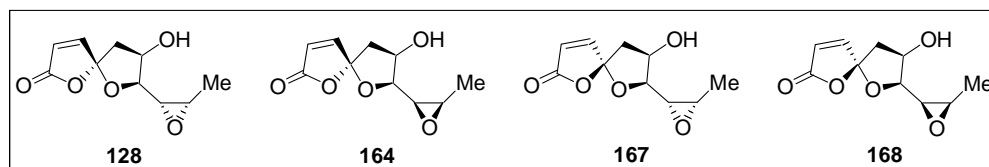
163: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J*₁ = 15.6 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.23 (qd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.88 (qd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H) ppm.

*Σχηματισμός των λακτονών **129** και **158** από κατεργασία με πυριδίνη και οξικό ανυδρίτη:* Χωρίς να πραγματοποιηθεί κανένας καθαρισμός, το μίγμα των υδροϋπεροξειδίων **157** της φωτοοξειδωσης συμπυκνώνεται υπό κενό και στην συνέχεια προστίθενται 2 mL πυριδίνης και 7.5 μL οξικού ανυδρίτη (0.16 mmol). Το

διάλυμα αναδεύεται για 7 min. Ακολουθεί προσθήκη 6 mL CH₂Cl₂ και πραγματοποιείται εκχύλιση της οργανικής φάσης με υδατικό διάλυμα CuSO₄ (3 mL). Κατόπιν η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί διαχωρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης πίεςεως (silica gel, εξάνιο: EtOAc = 3:1 → 1:2) οπότε και απομονώνονται οι διαστερεοϊσομερείς λακτόνες **129** (12.06 mgr, 37 %) και **158** (6,03 mgr, 19 %).

129: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.54 (brdd, *J*₁ = 10.4, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (brdd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 3.3 Hz, 1H), 4.55 (brs, 1H), 2.71 (dd, *J*₁ = 14.8 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J*₁ = 14.8 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 2.09 (brs, -OH), 1.74 (dd, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.2, 152.9, 131.6, 123.6, 122.8, 113.4, 81.2, 72.9, 43.7, 13.9 ppm.

158: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.71 (qdd, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, *J*₃ = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 5.1 Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.53 (dd, *J*₁ = 14.1 Hz, *J*₂ = 5.1 Hz, 1H), 2.42 (brd, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 151.6, 130.7, 124.4, 124.3, 113.9, 82.7, 72.4, 44.4, 13.6 ppm.



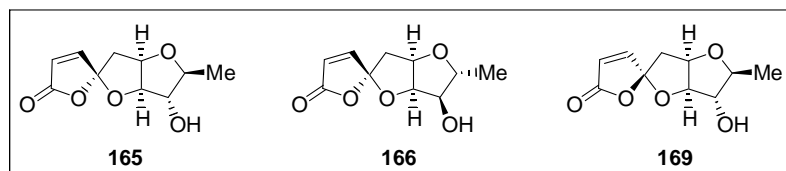
Σύνθεση των εποξειδίων **128**, **164**, **167** και **168**:

Σε φιάλη που περιέχει την λακτόνη **129** ή την **158** (10 mgr, 0.05 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL) προστίθεται στους m-CPBA (18.8 mgr 70 %, 0.076 mmol) και NaHCO₃ (42 mgr, 0.5 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με CH₂Cl₂ (6 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (3 mL). Η οργανική φάση εν συνεχεία ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί διαχωρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης πίεςεως (silica gel, εξάνιο: EtOAc = 1:1 → 1:3) απ' όπου προκύπτουν είτε τα εποξείδια **128** (6.4 mgr, 60 %) και **164** (2.2 mgr, 20 %), είτε τα εποξείδια **167** (6.8 mgr, 64 %) και **168** (1.7 mgr, 16 %).

128: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24$ (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.68 (ddd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.67 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8, 152.6, 123.0, 113.8, 80.8, 73.1, 53.6, 53.0, 43.3, 13.5$ ppm.

164: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.19 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.71 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.7, 152.2, 123.6, 113.1, 83.2, 72.3, 54.7, 51.5, 44.5, 14.0$ ppm.

167: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.11$ (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 3.94 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 3.24 (qd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 151.2, 124.6, 114.0, 83.6, 72.0, 53.0, 52.8, 44.0, 13.4$ ppm.



Σχηματισμός των επιμερών του φυσικού προϊόντος **165**, **166** και **169**:

Σε ξηρή φιάλη που περιέχει διάλυμα εποξειδίου **128**, **164** ή **167** (12 mgr, 0.06 mmol) σε ξηρό CH_2Cl_2 (3.5 mL) προστίθεται TiCl_4 (6.2 μL , 0.06 mmol), υπό ατμόσφαιρα Ar, στους -50 °C. Μετά από 10-15 min ανάδευσης πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με CH_2Cl_2 (5 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (2.5 mL). Η οργανική φάση εν συνεχεία ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται υπό κενό. Ακολουθεί διαχωρισμός με χρήση χρωματογραφίας στήλης πίεσεως (silica gel, εξάνιο: EtOAc = 1:1 \rightarrow 1:4) απ' όπου προκύπτει η σπειροκυκλική γ -λακτόνη **165**, **166** ή **169** (9.5 mgr, 80 %).

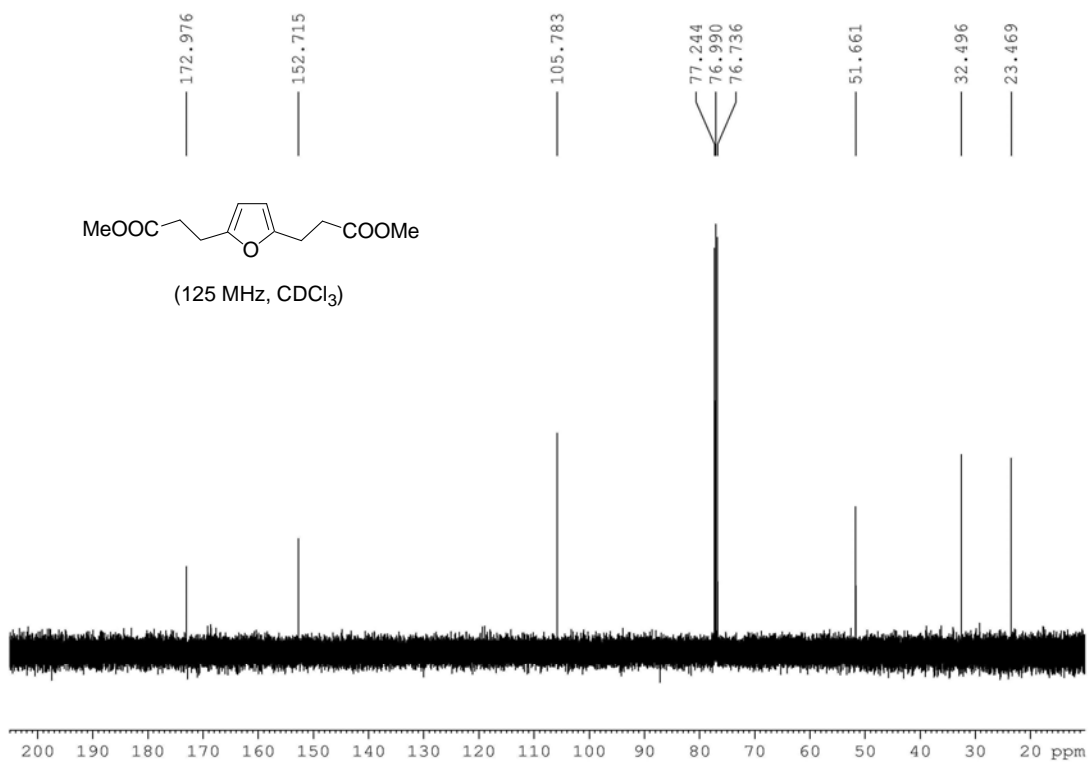
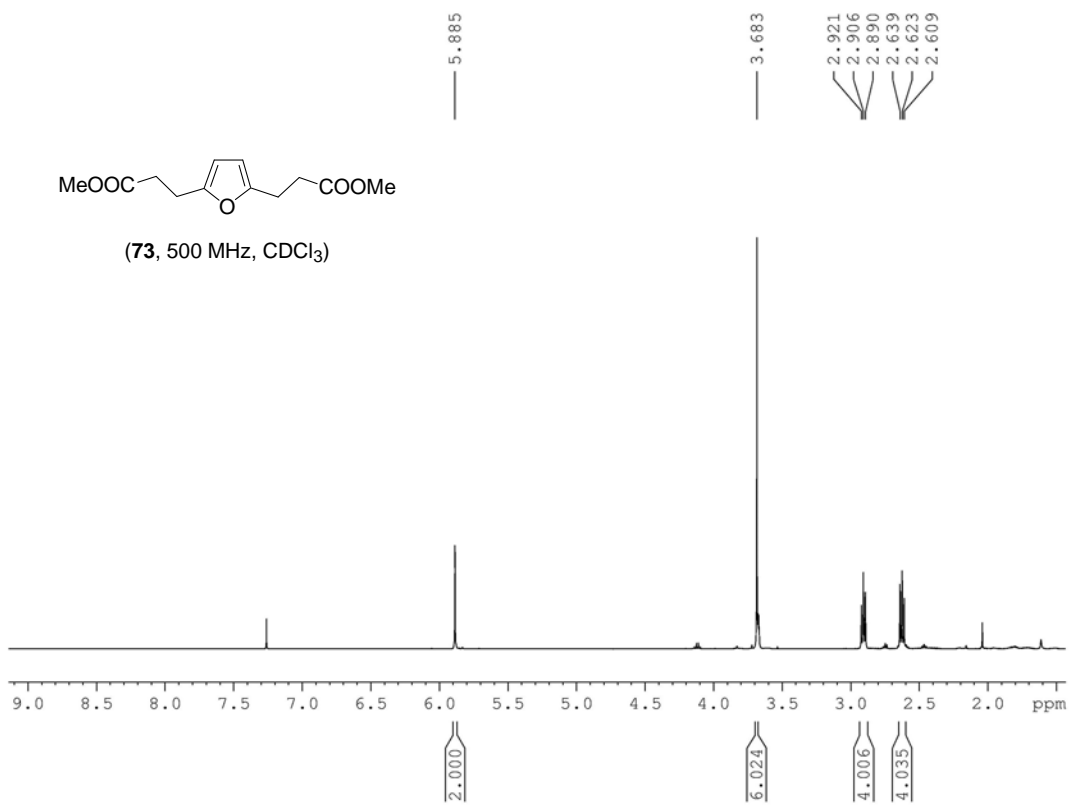
165, 9-*epi*-Pyrenolide D: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.37 (dq, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.82 (brs, -OH), 2.69 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz,

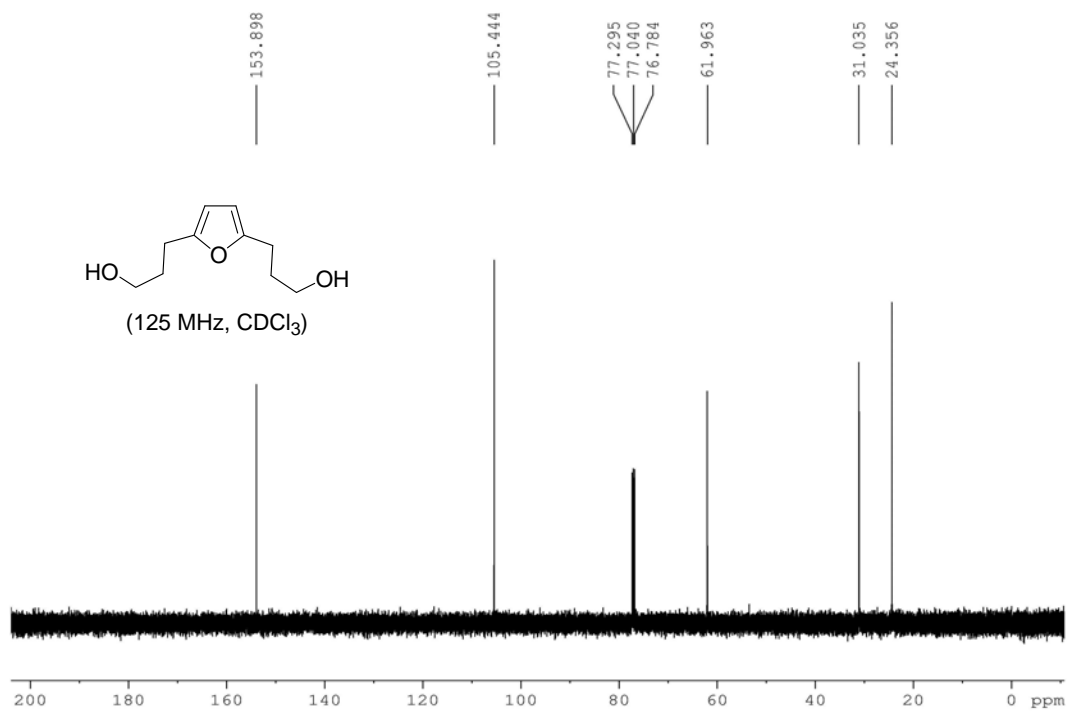
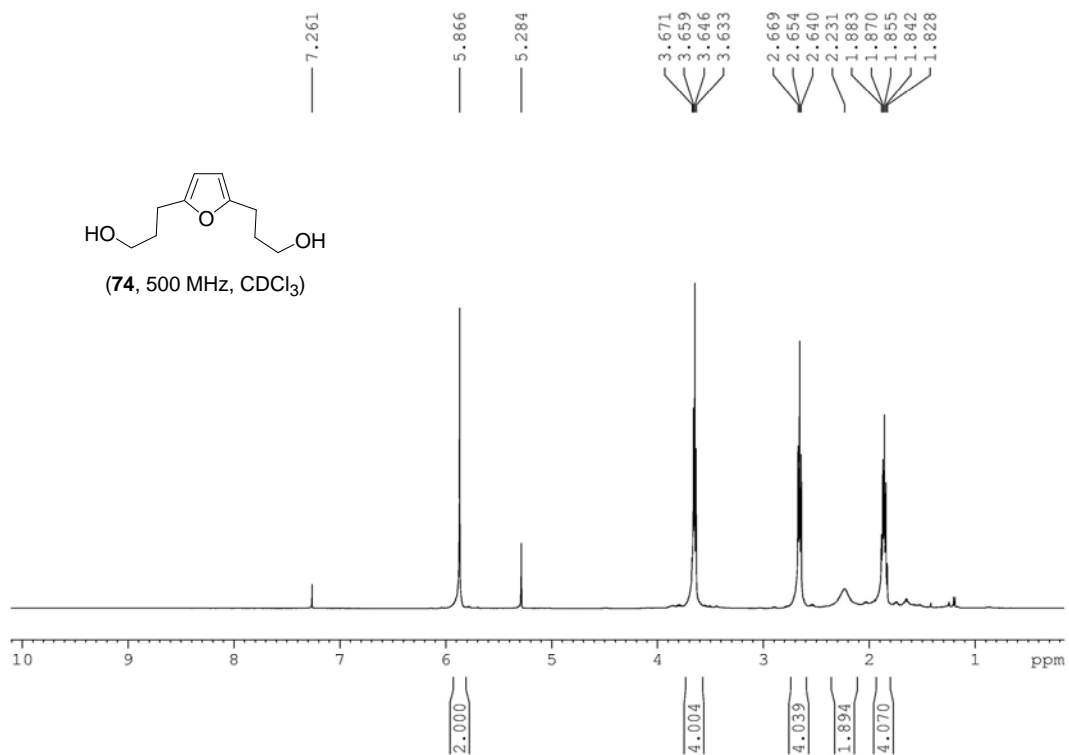
3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 152.7, 122.9, 113.8, 84.0, 73.1, 72.2, 60.8, 43.0, 21.8$ ppm.

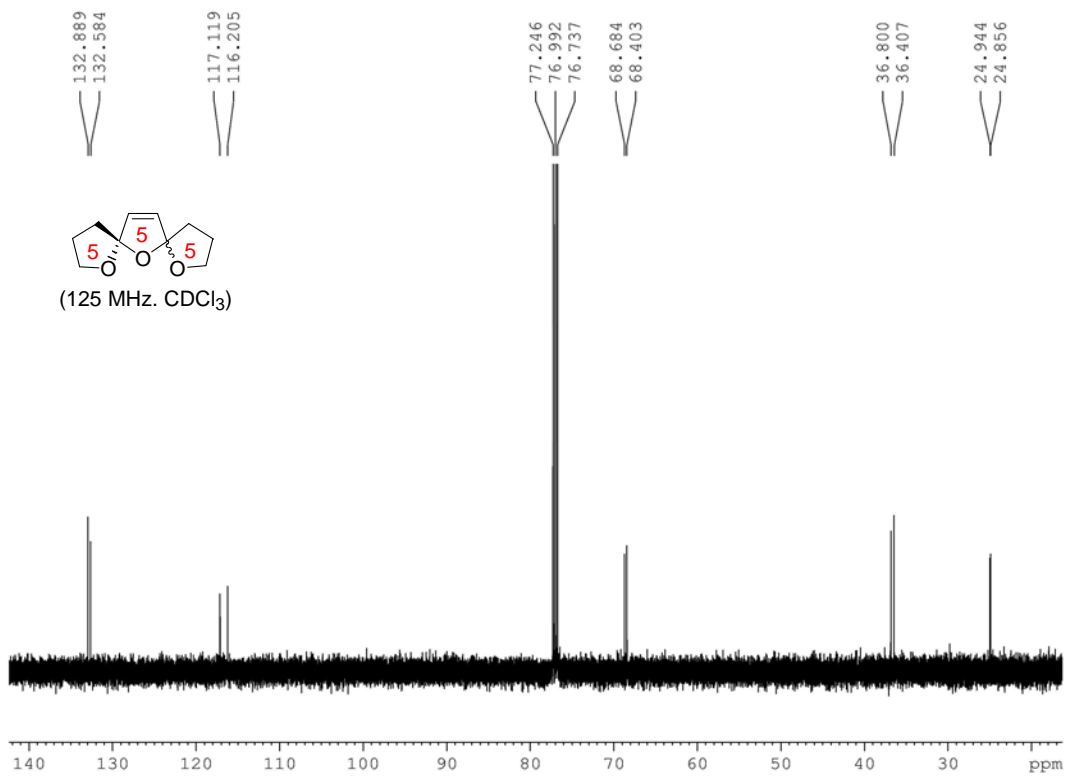
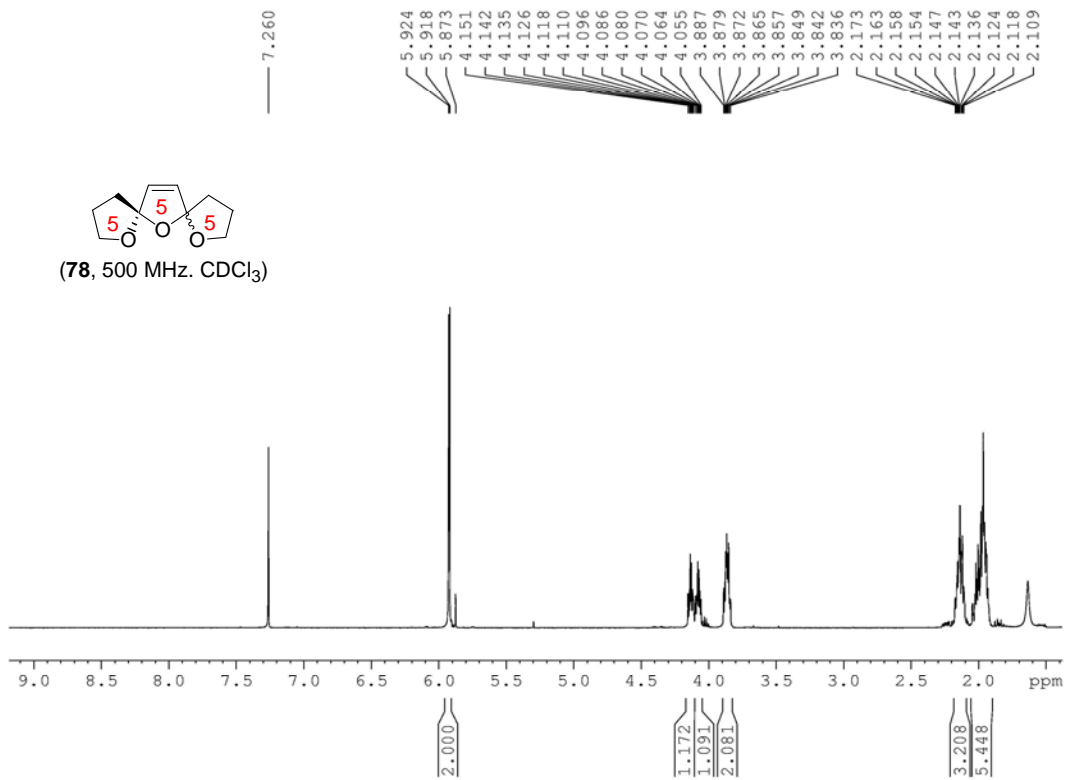
166, 8-*epi*-Pyrenolide D: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.44 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.93 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.87 (brs, -OH), 2.60 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6, 152.0, 123.7, 112.6, 80.3, 75.4, 72.7, 60.7, 44.3, 20.8$ ppm.

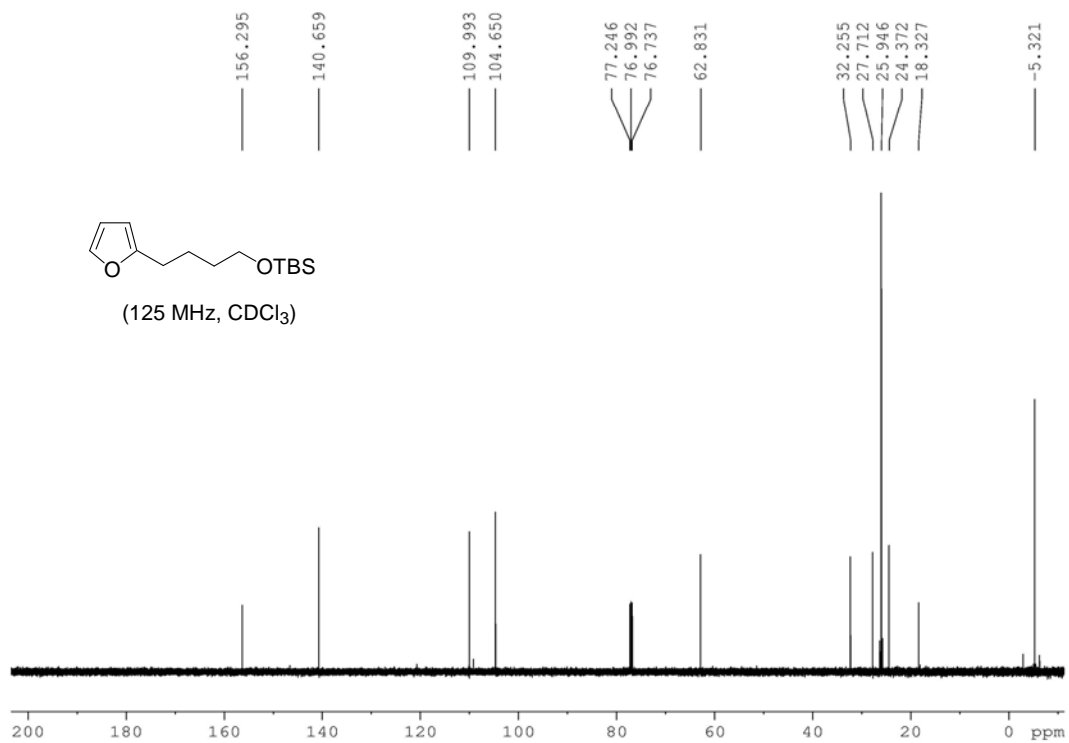
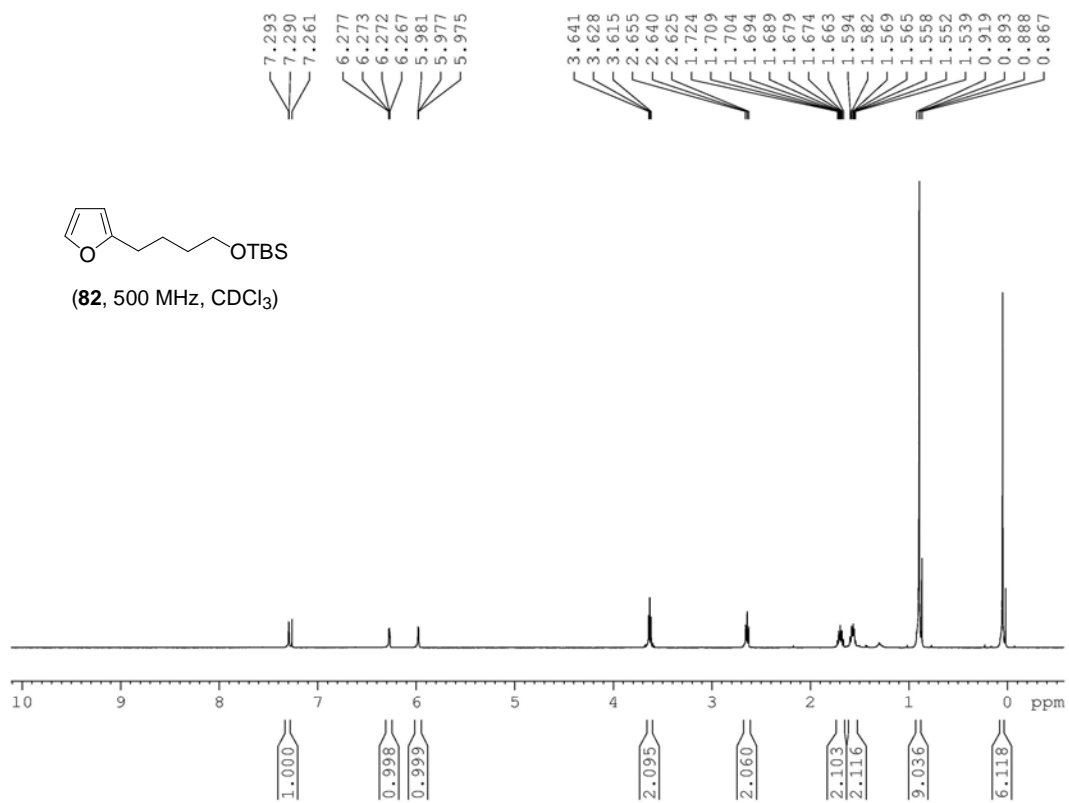
169, 4,9-*epi*-Pyrenolide D: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.72 (brt, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.40 (dq, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1, 151.4, 124.7, 114.3, 86.0, 72.7, 71.6, 60.2, 44.0, 21.8$ ppm.

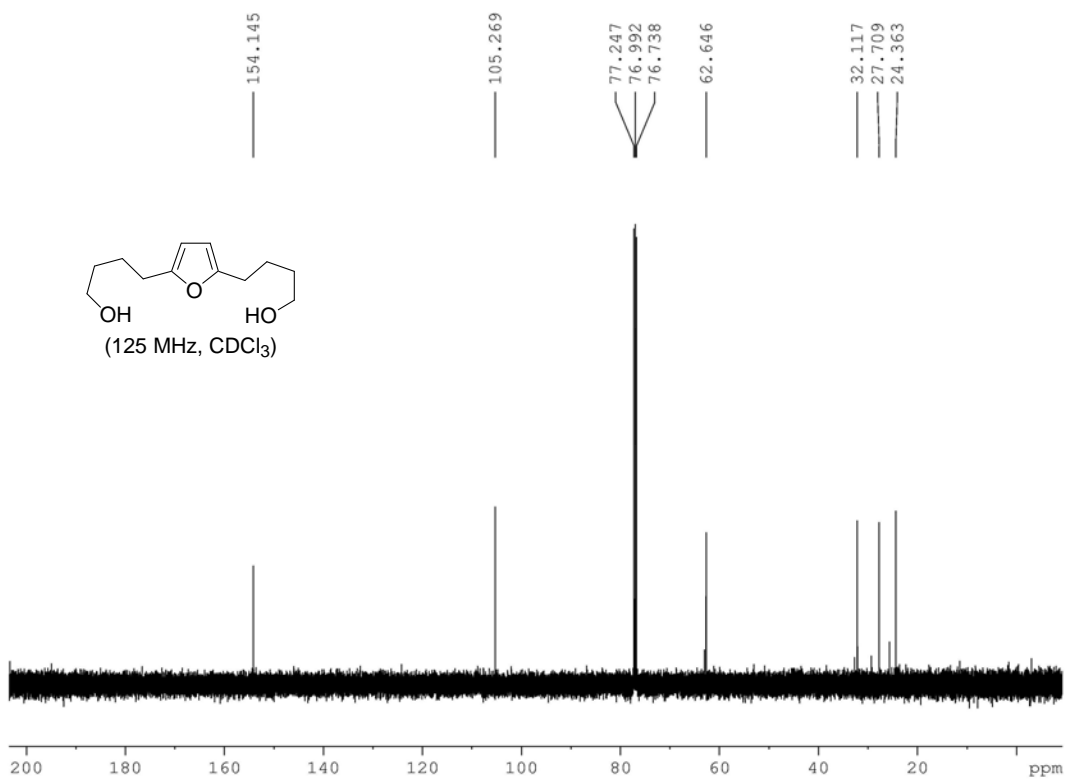
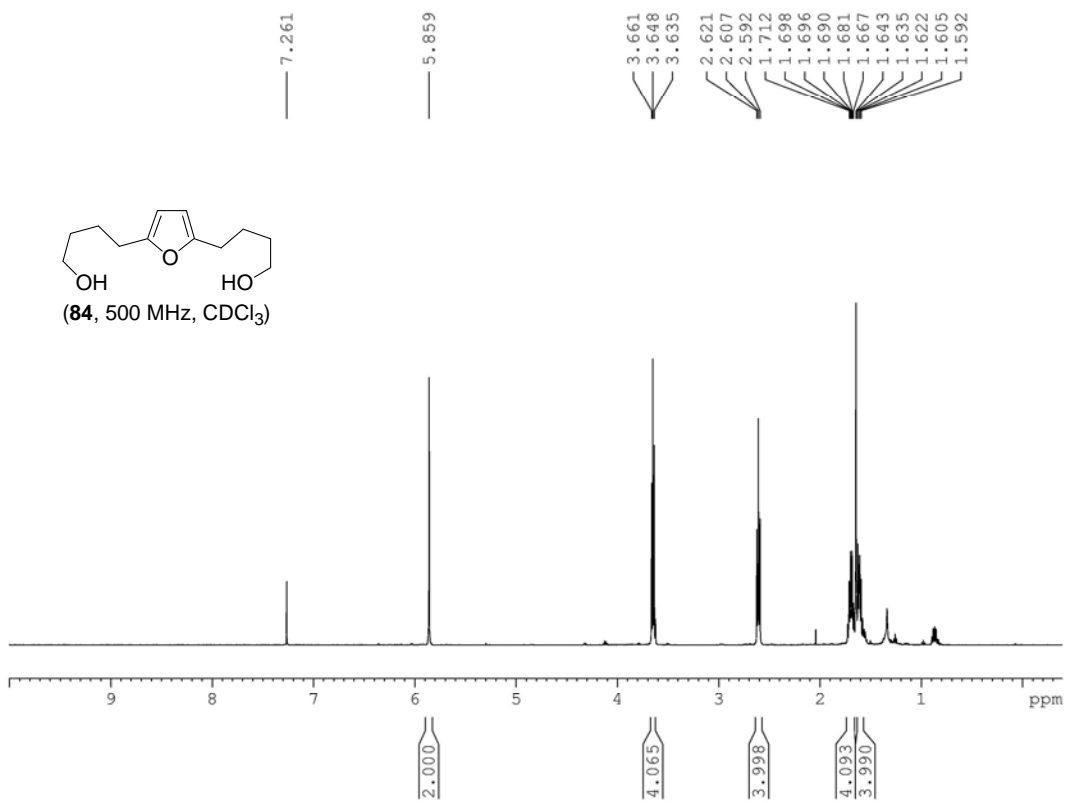
Παράρτημα Φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR

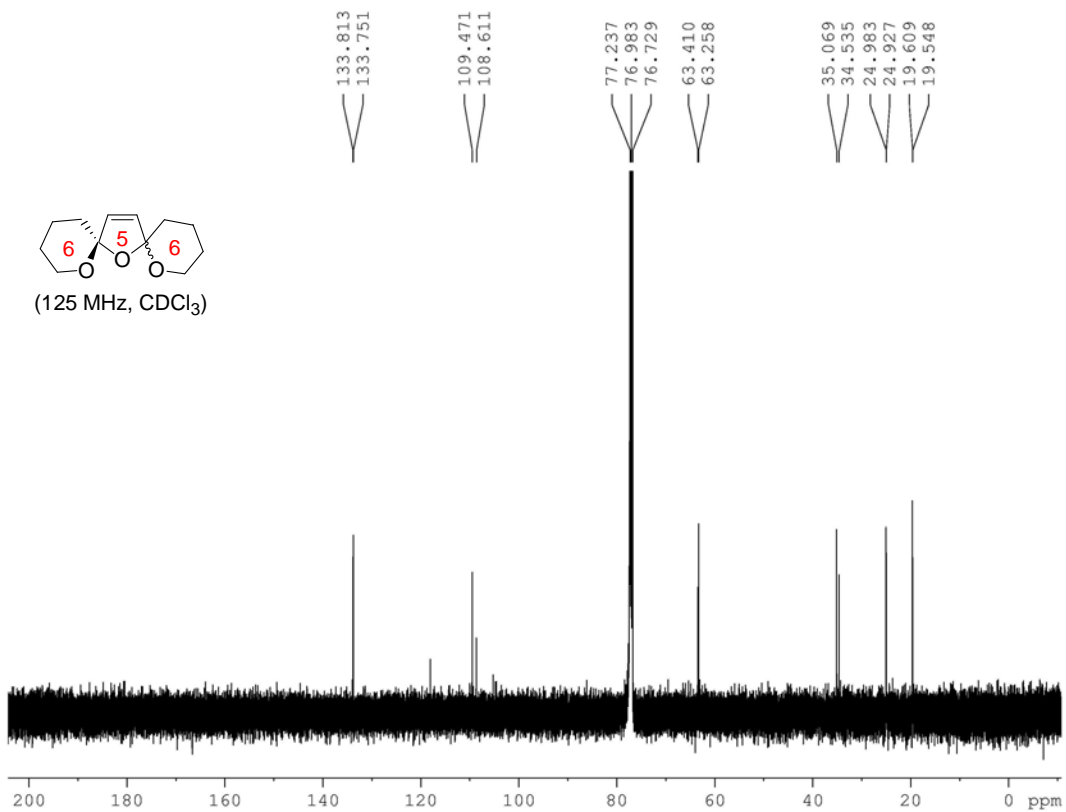
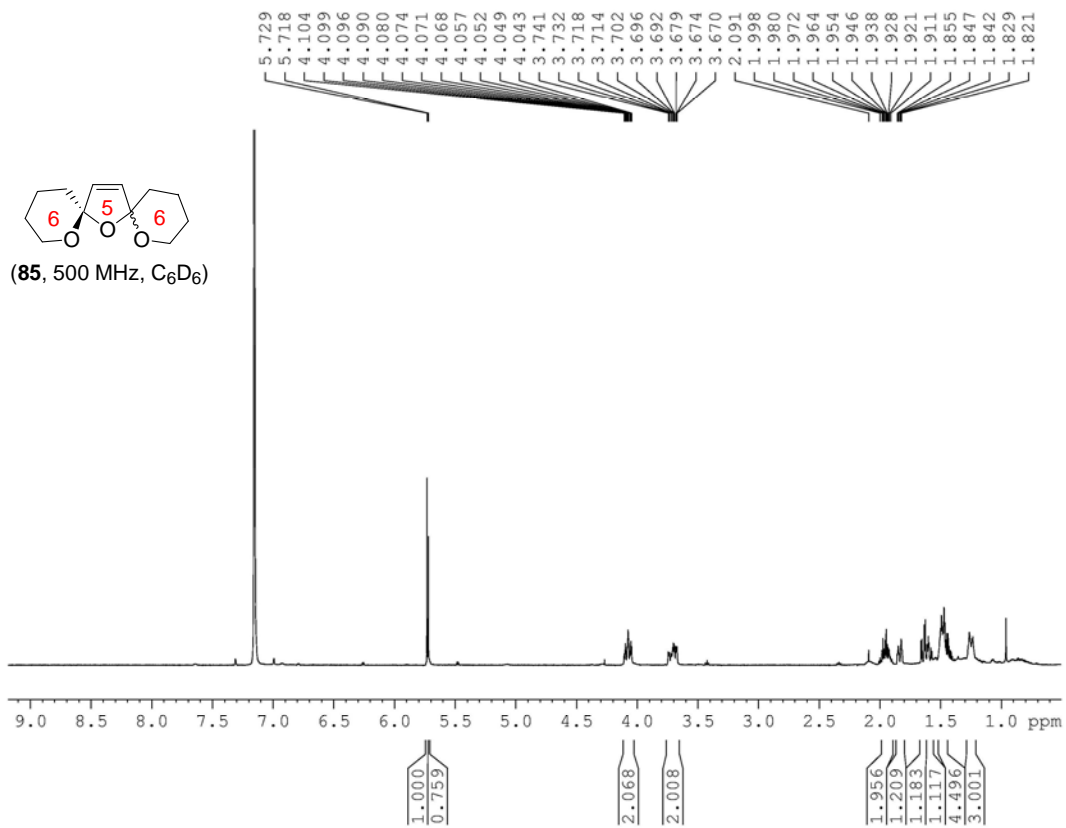


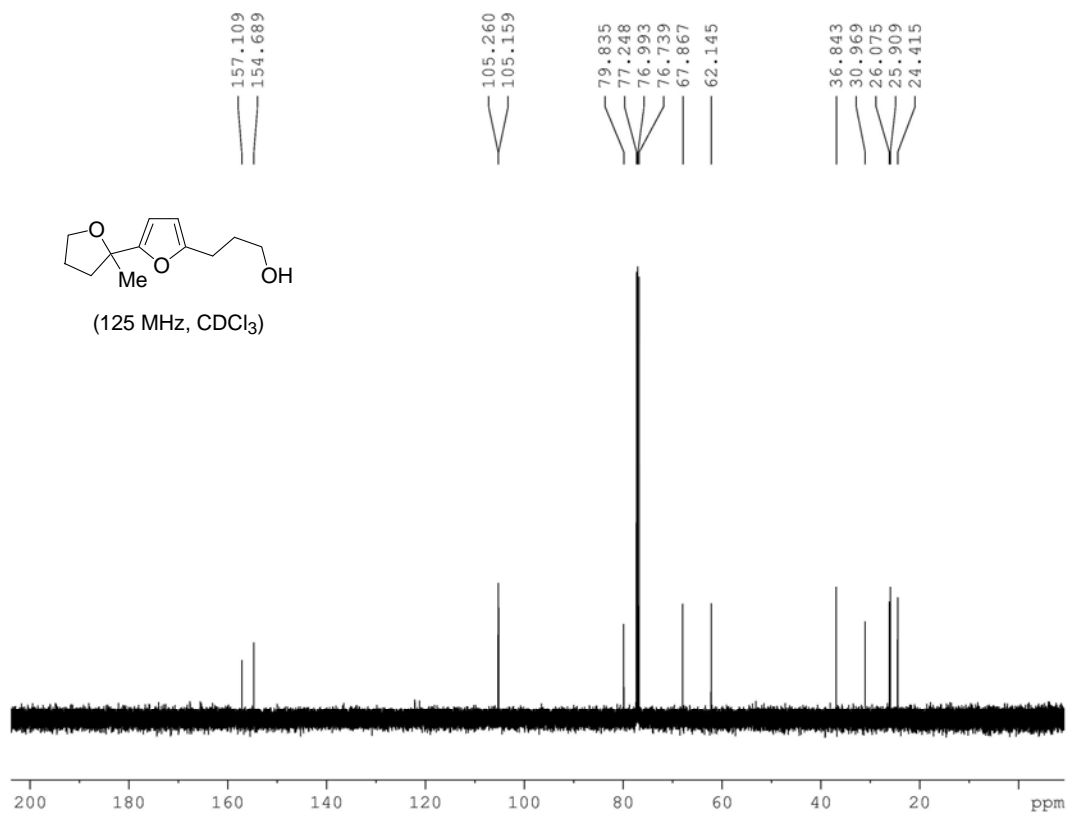
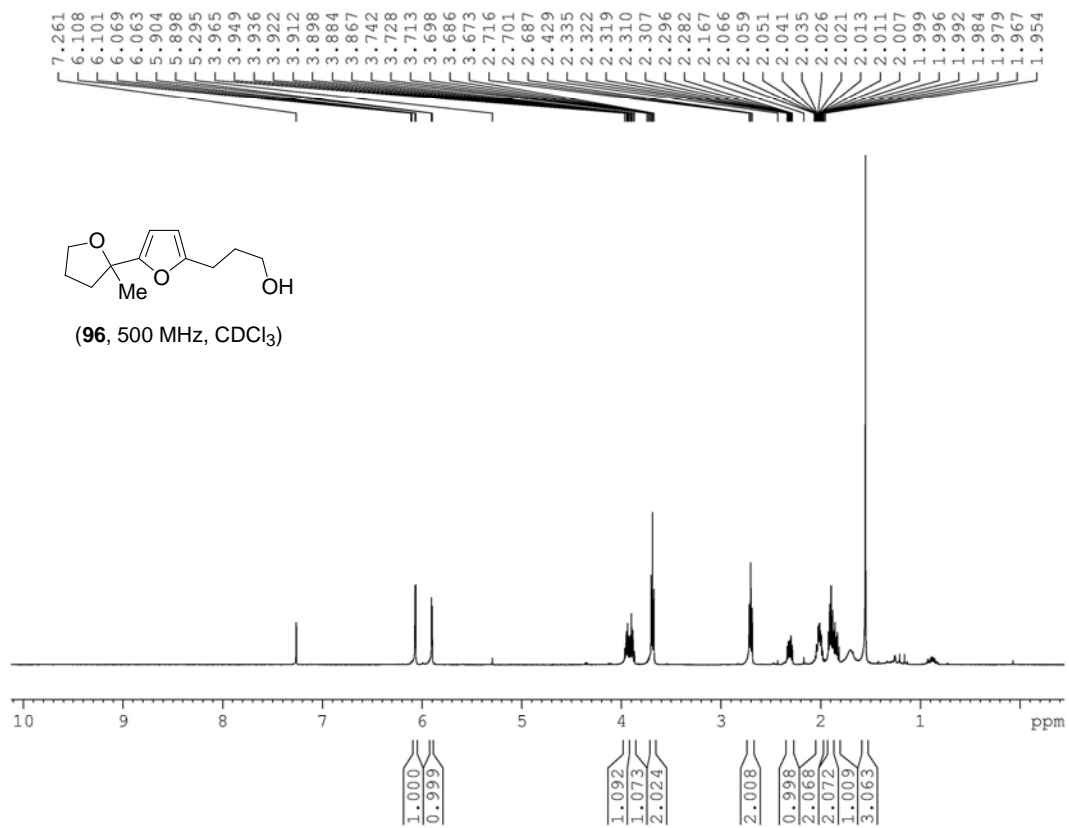


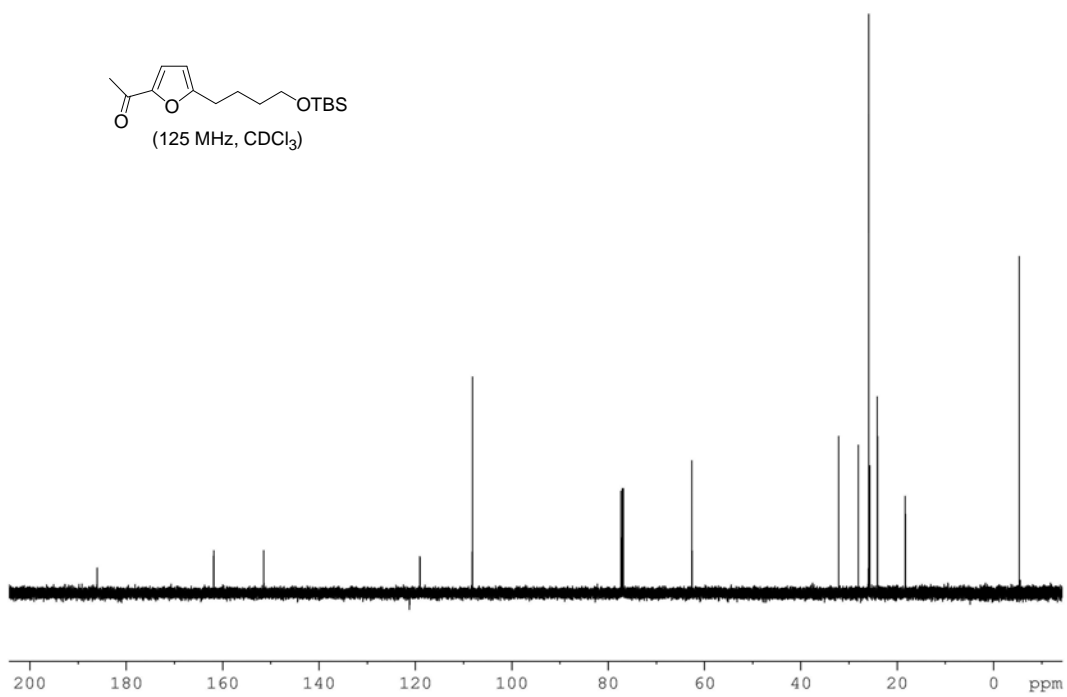
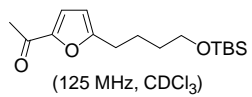
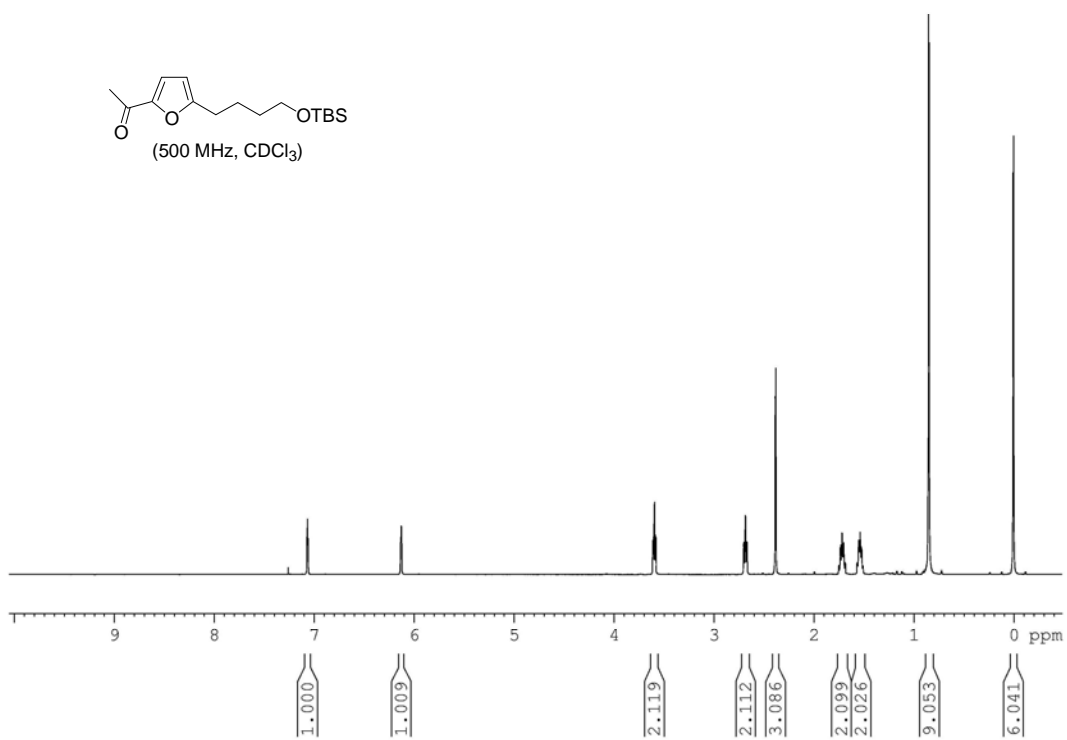
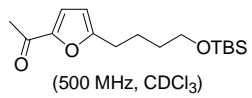


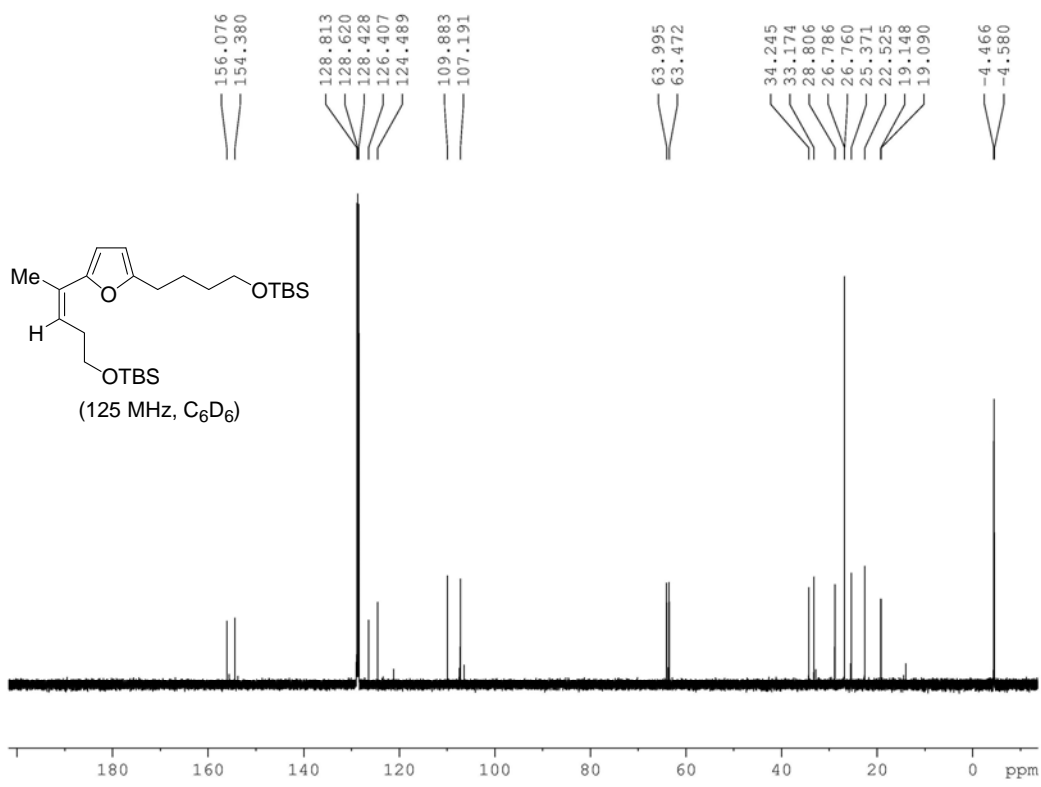
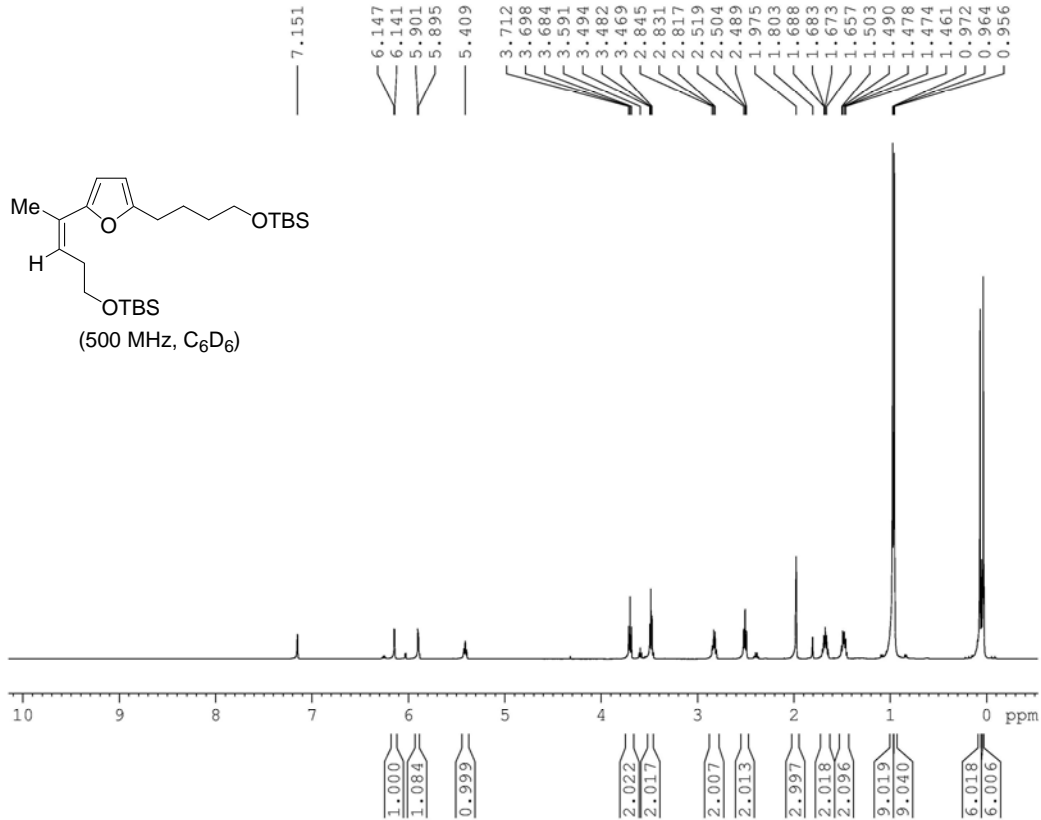


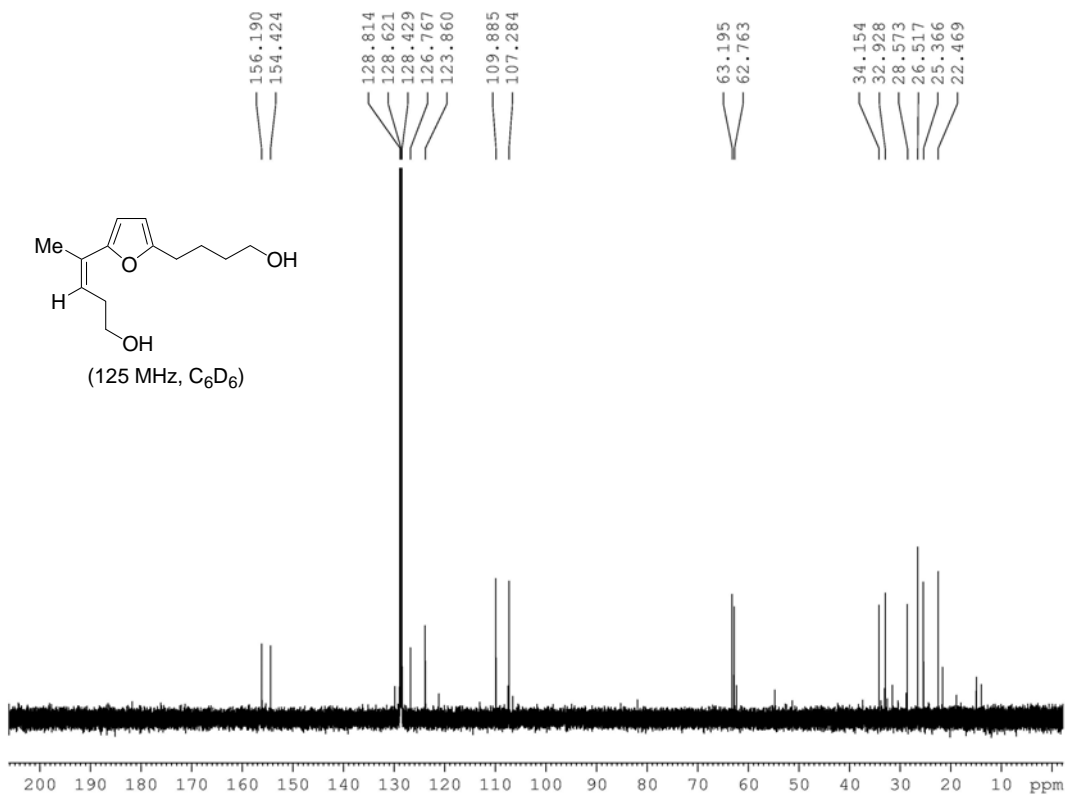
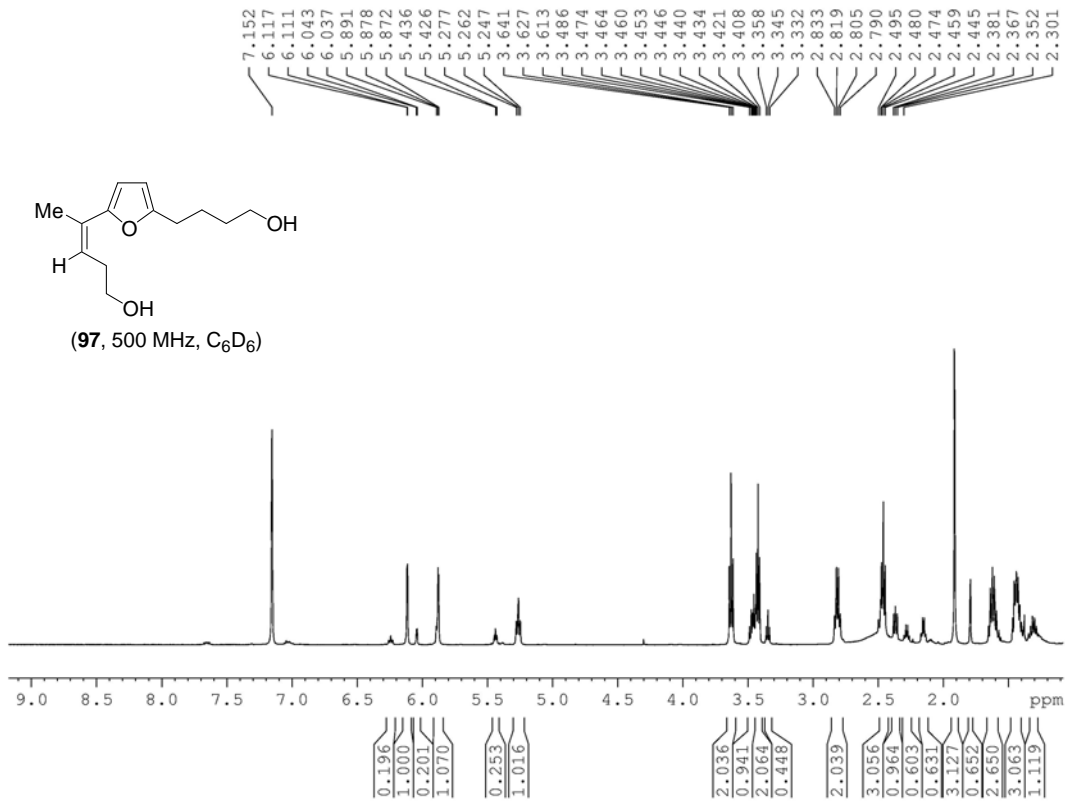


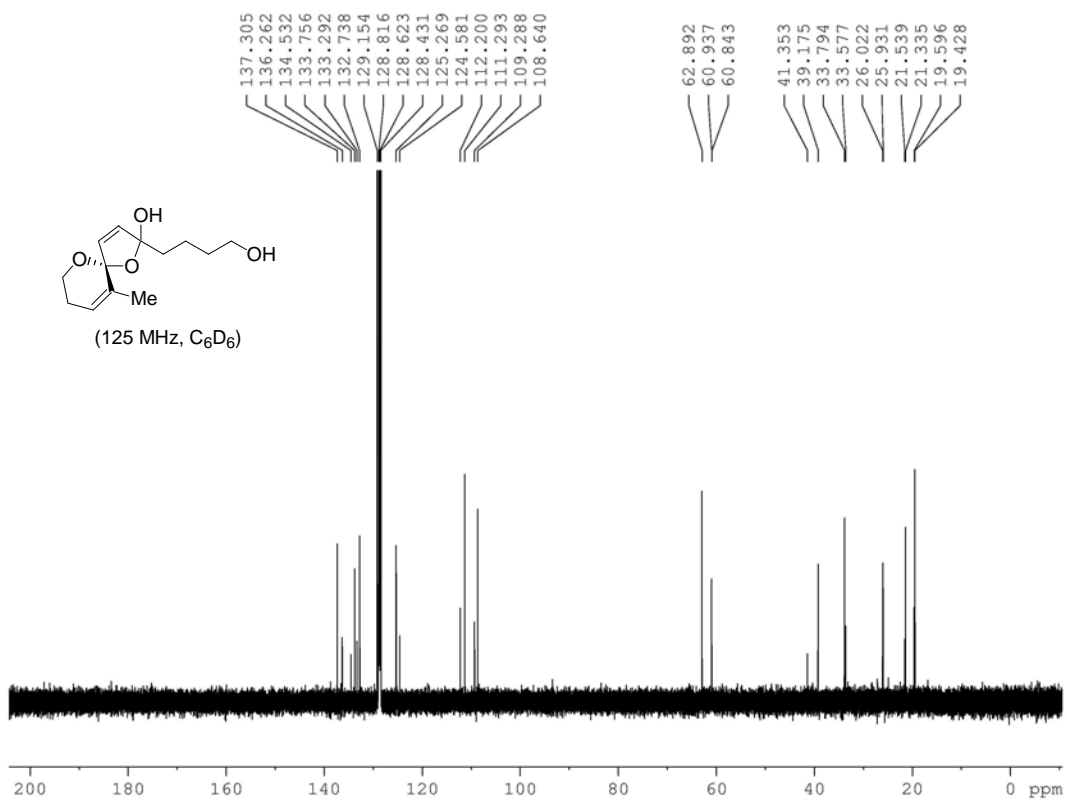
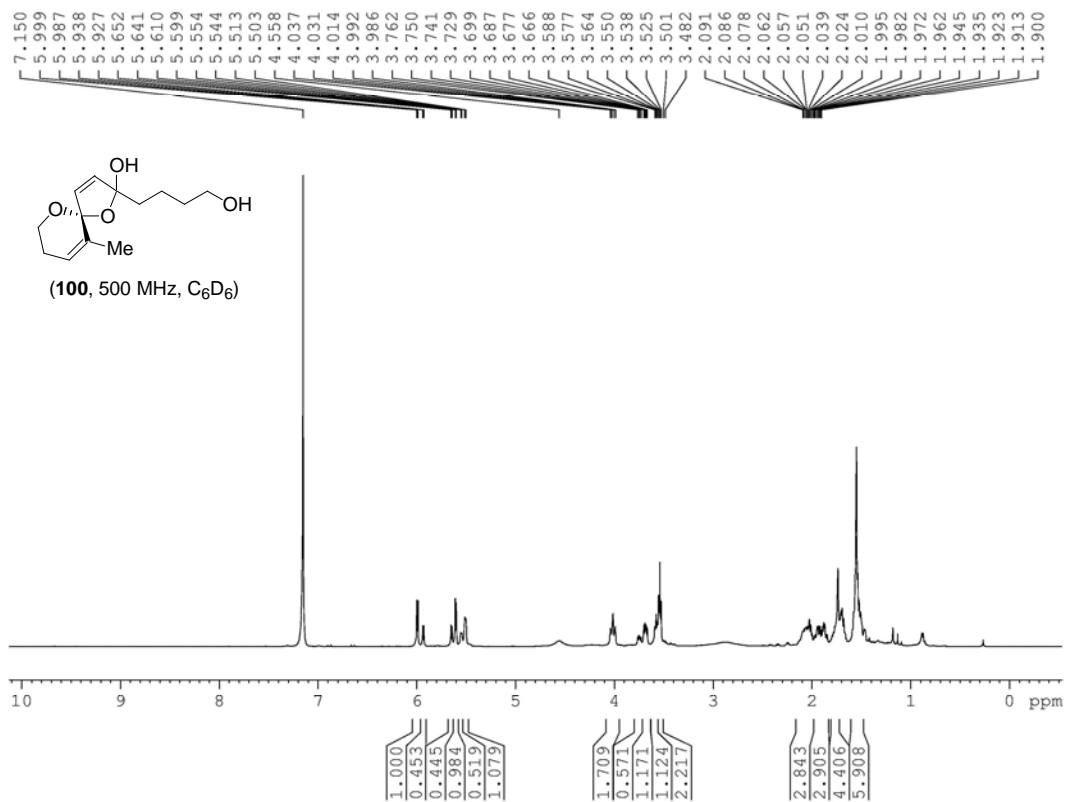


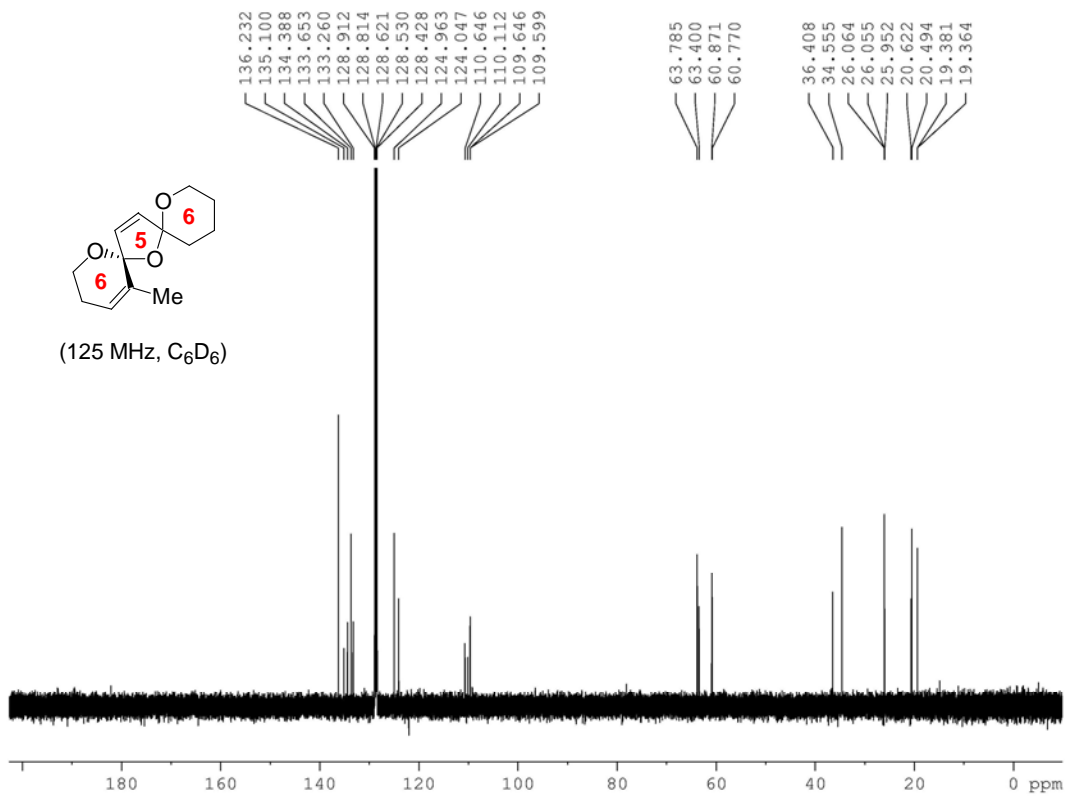
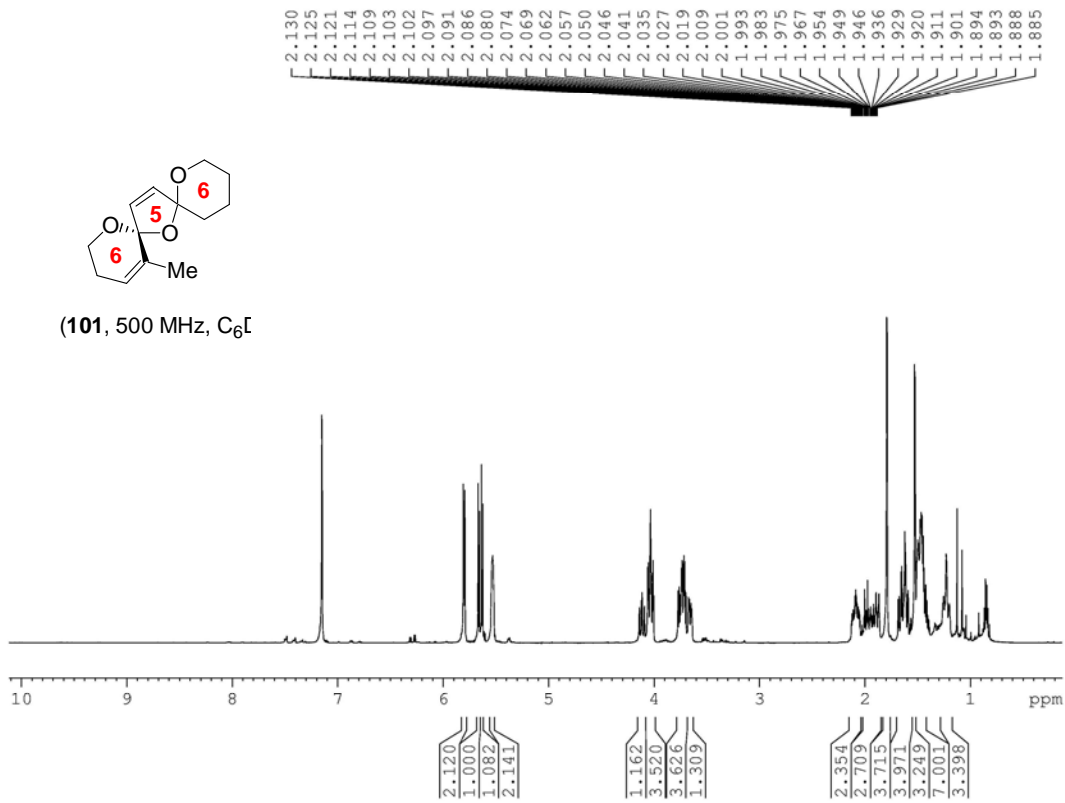


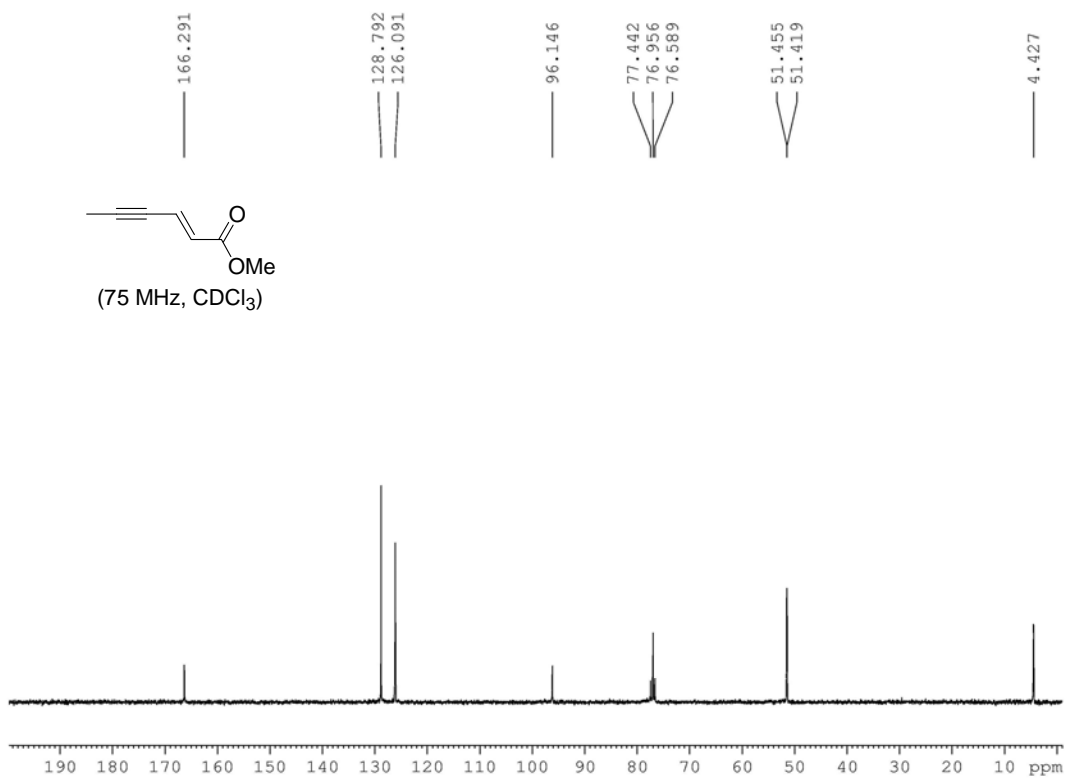
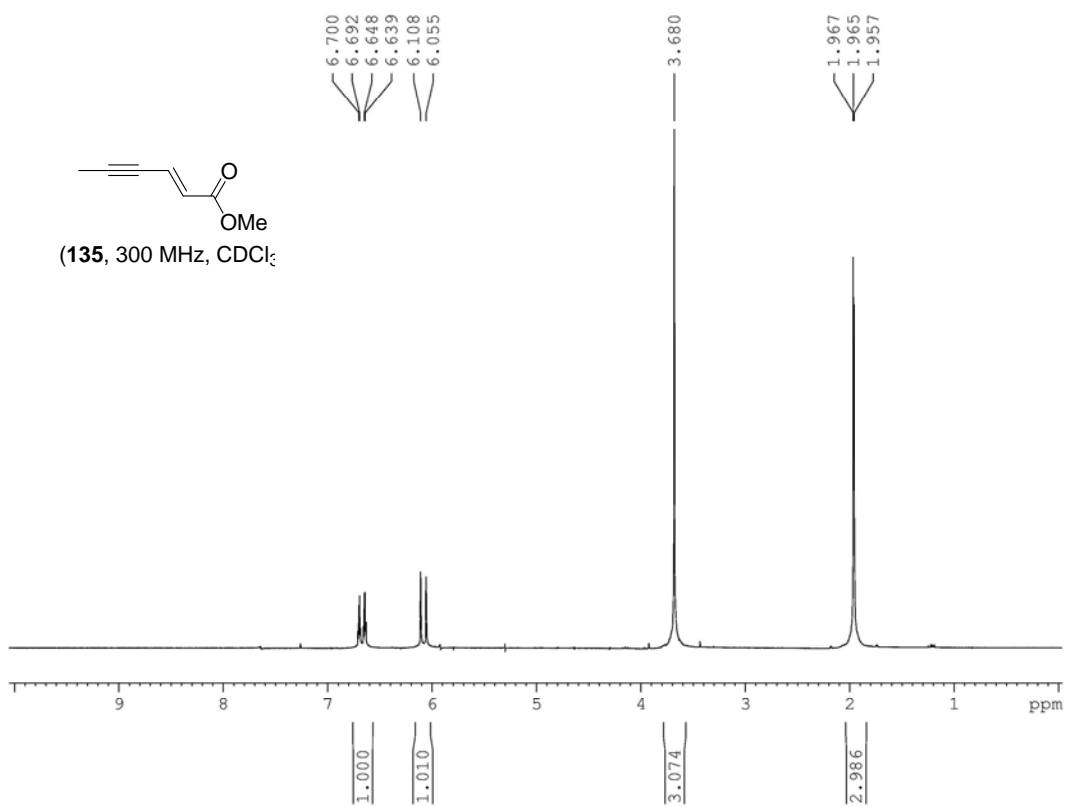


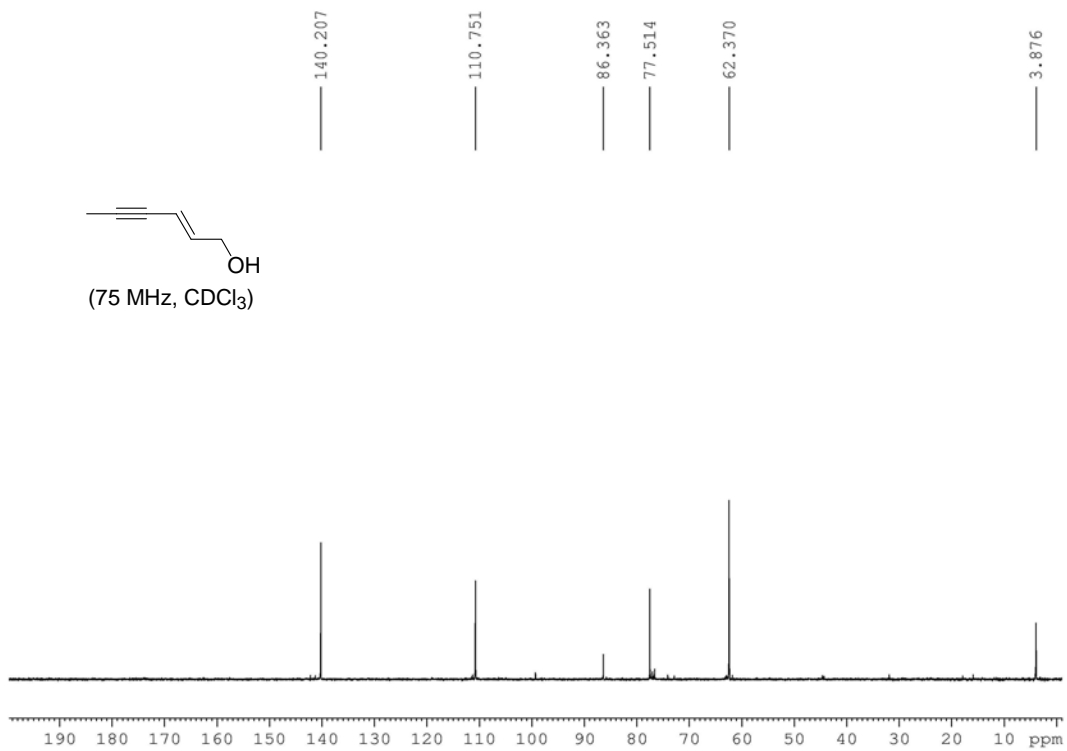
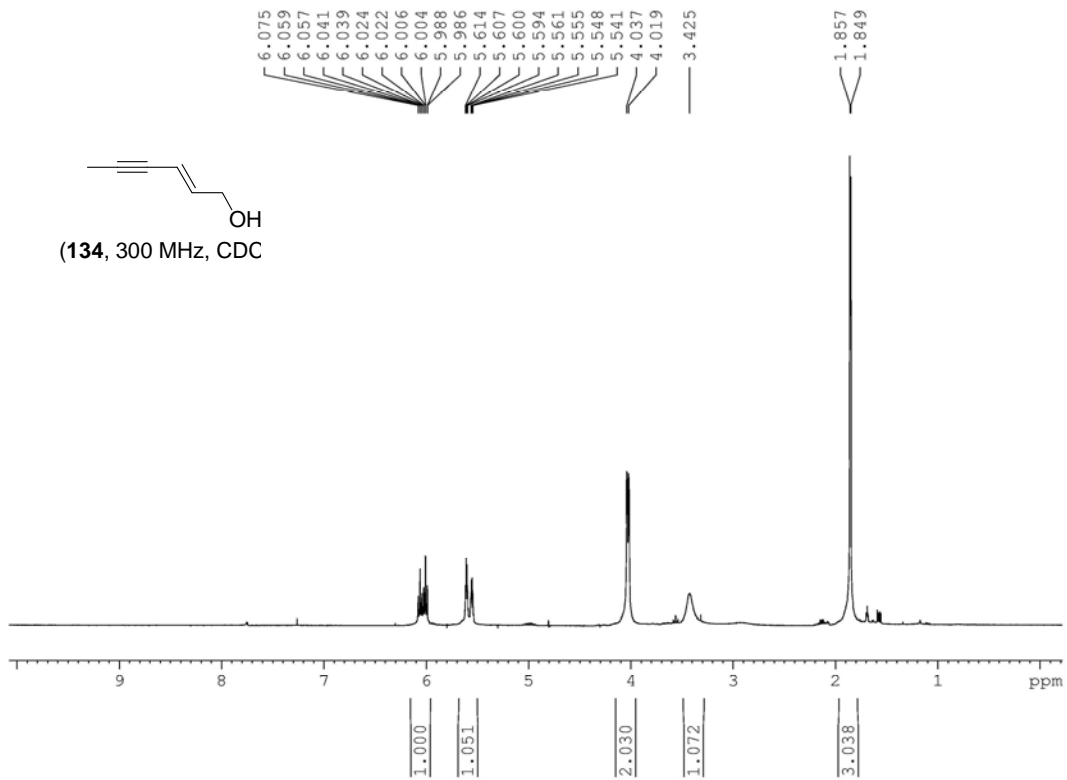


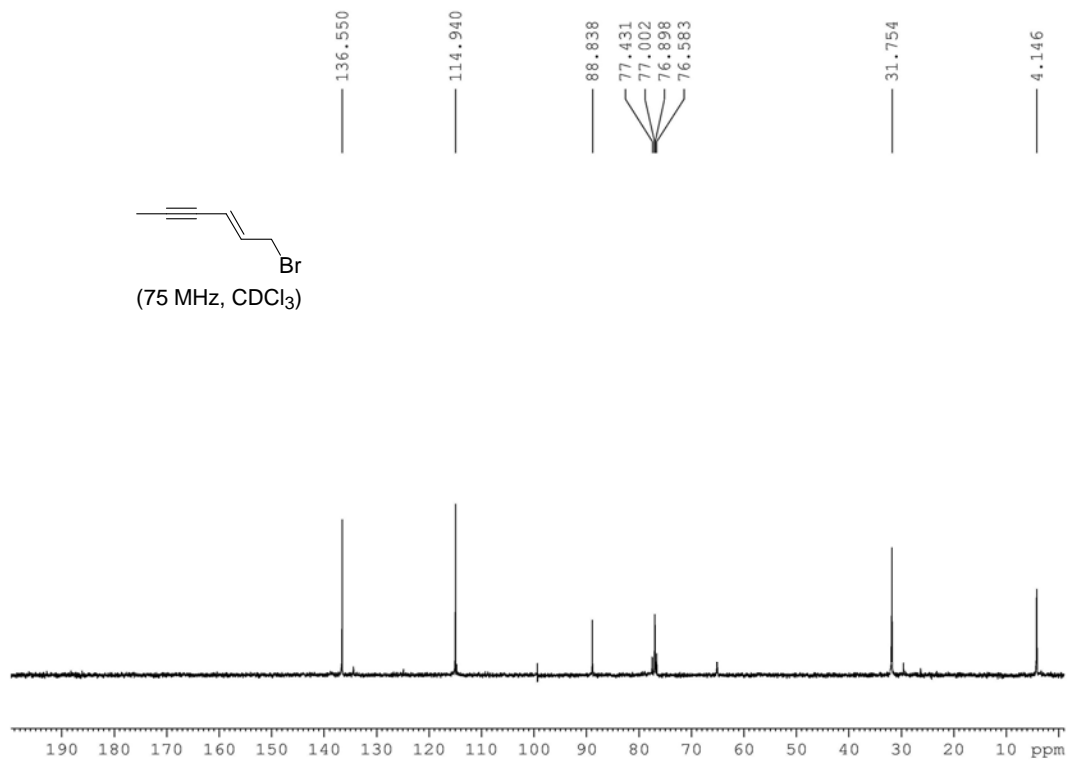
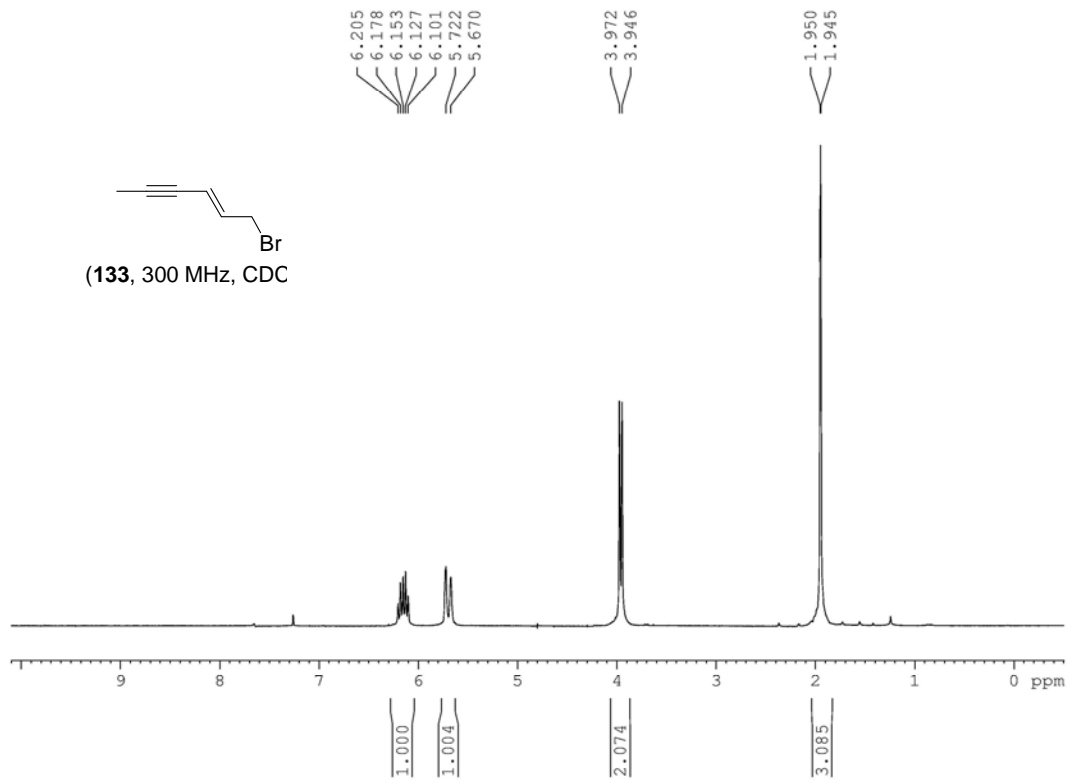


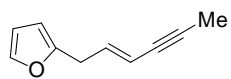




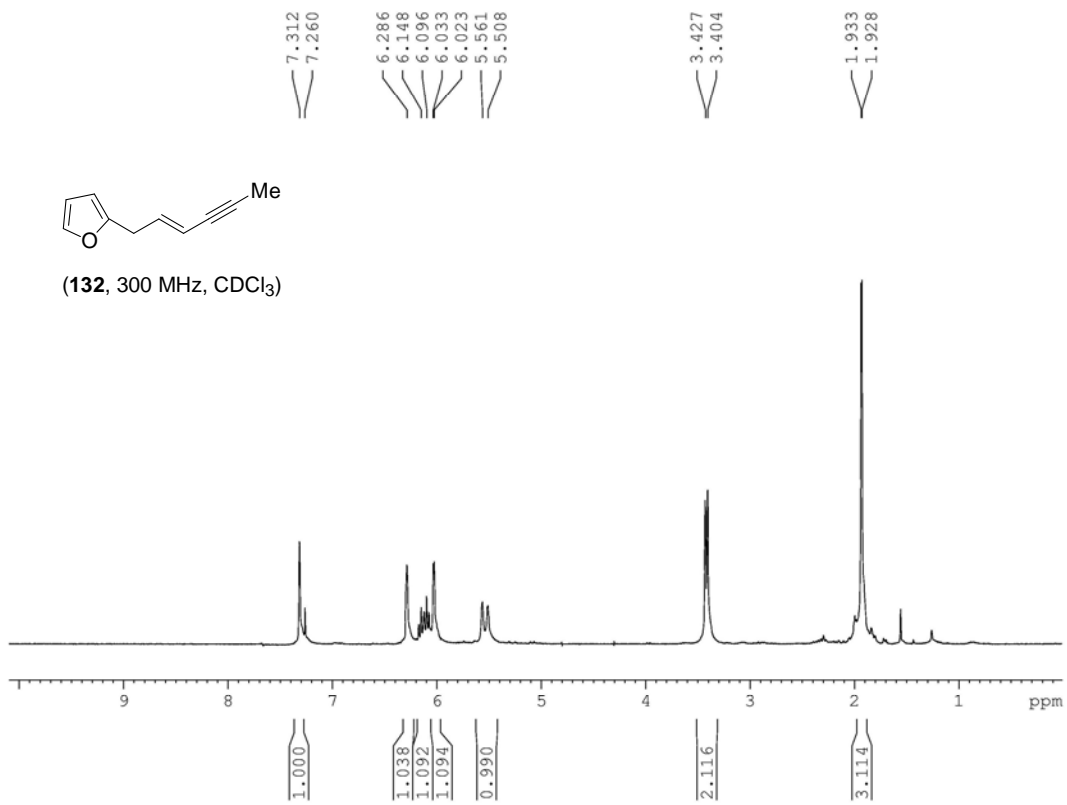


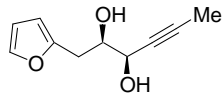




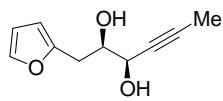
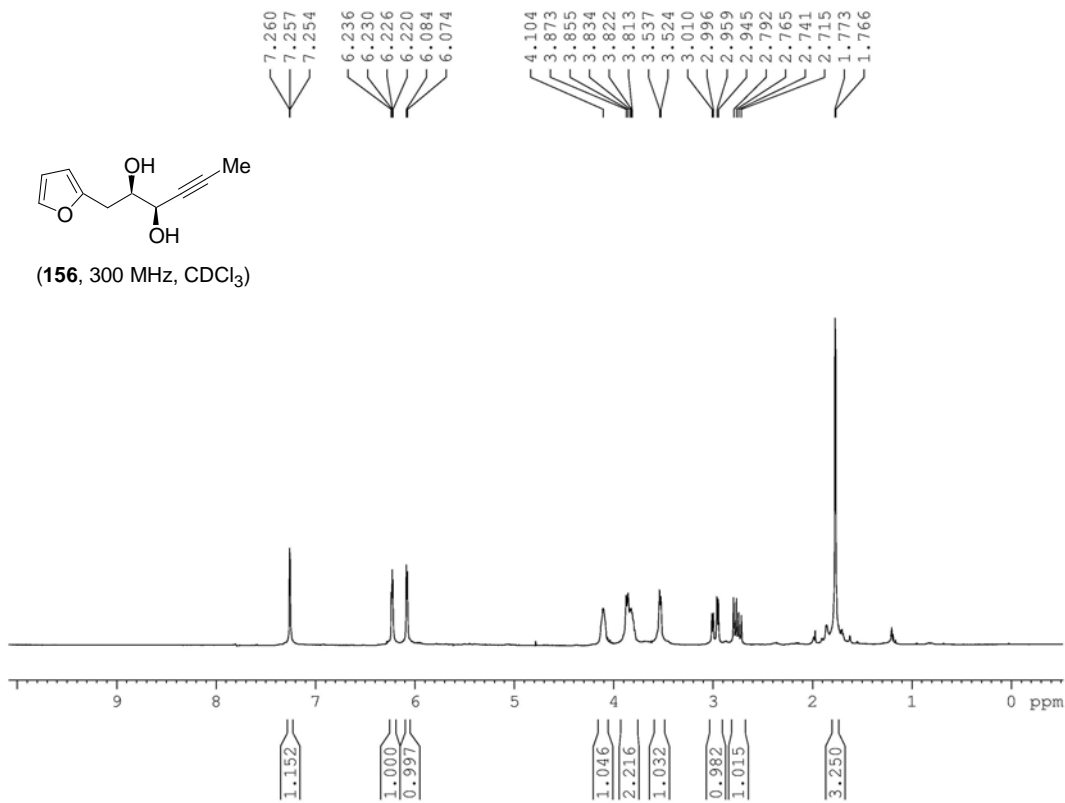


(132, 300 MHz, CDCl₃)





(156, 300 MHz, CDCl₃)



(75 MHz, CDCl₃)

