



Διδακτορική Διατριβή

**ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ZERUMIN
B, CHINENSINES A-E ΚΑΙ PREMNALANE A ΣΤΗ ΒΑΣΗ
ΒΙΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ
ΤΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ**

ΜΑΡΓΑΡΟΣ Α. ΙΩΑΝΝΗΣ

Υπευθ. Καθηγητής: **Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2008

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

UNIVERSITY OF CRETE



Philosophy Doctorate Thesis

**TOTAL SYNTHESSES OF THE NATURAL PRODUCTS
ZERUMIN B, CHINENSINES A-E AND PREMNALANE A IN
THE CONTEXT OF BIOMIMETIC PHOTOCHEMICAL
TRANSFORMATIONS MEDIATED BY MOLECULAR OXYGEN**

MARGAROS A. IOANNIS

Superv. Professor: **Vassilikogiannakis Georgios**

HERAKLION, CRETE 2008



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Τ.Θ. 2208, 71003 Βούτες, Ηράκλειο Κρήτης
Τηλ.: +30 2810 545024, 545077 Fax: +30 2810 545167

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΤΟΥ
Κου ΜΑΡΓΑΡΟΥ ΙΩΑΝΝΗ
ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Η Επταμελής Επιτροπή της Διδακτορικής Διατριβής του **Κου Μαργαρού Ιωάννη** η οποία ορίστηκε στην Γ.Σ.Ε.Σ. στις 27/9/2007, εκλήθη την Τρίτη 22 Ιανουαρίου 2008 να εξετάσει την σύμφωνα με το Νόμο υποστήριξη της διατριβής του υποψήφιου με τίτλο:

«Ολική Σύνθεση των Φυσικών Προϊόντων Chinensines A-E, Zerumin B και Premnalane A στη βάση Βιομημητικών Φωτοχημικών Μετασχηματισμών του Μοριακού Οξυγόνου»

Τα παρόντα μέλη της επταμελούς Επιτροπής εκφράζουν ομόφωνα την πλήρη ικανοποίησή τους για την υψηλή ποιότητα του περιεχομένου και της υποστήριξης της διατριβής.

Τα ερευνητικά αποτελέσματα της εργασίας του **Κου Μαργαρού Ιωάννη** είναι σημαντικά, πρωτότυπα και διευρύνουν το πεδίο της έρευνας στον Τομέα της Οργανικής Χημείας

Ως εκ τούτου η Εξεταστική Επιτροπή προτείνει ομόφωνα την απονομή του Διδακτορικού Διπλώματος στον κ. Μαργαρό Ιωάννη.

Τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για την αξιολόγηση της Διδακτορικής Διατριβής του Κου Μαργαρού Ιωάννη:

Η Επταμελής Επιτροπή:

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Κατερινόπουλος Χαράλαμπος

Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Στρατάκης Εμμανουήλ

Αν/τής Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Ορφανόπουλος Μιχαήλ

Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Σμόνου Ιουλία

Αν/τρια Καθ/τρια Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Νταής Φώτης

Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Στεφάνου Ευριπίδης

Καθ/τής Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης

Στην οικογένεια μου...

*«Παιδεία Δύναμις
Θεραπευτική Ψυχής»*

Πλάτων, Όροι 416

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την παροχή της απαραίτητης υλικοτεχνικής υποδομής για την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Ευχαριστώ το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για την υποτροφία που μου παρείχε καθώς επίσης και το Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Β ΕΠΕΑΕΚ, Πυθαγόρας Ι) για την χρηματοδότηση.

Στον καθηγητή μου κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο οφείλω ένα μεγάλο και θερμό ευχαριστώ. Ως πρώτος φοιτητής στο εργαστήριο του, είχα την ευτυχία να διδαχθώ από τον ίδιο και να μαθητεύσω διπλά του, εργαζόμενος στην ίδια απαγωγό εστία. Τόσο η παρουσία όσο και η καθοδήγηση του καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου, ήταν και παραμένει συνεχής και απρόσκοπτη. Συνάμα θέλω να εκφράσω την εκτίμηση μου, για την υπομονή αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Οφείλω όμως ένα ακόμα μεγαλύτερο ευχαριστώ στον άνθρωπο Γιώργο Βασιλικογιαννάκη γιατί στις δύσκολες και κάποιες φορές ιδιαίτερα κρίσιμες στιγμές που παρουσιάστηκαν στα πέντε αυτά χρόνια, υπήρξε διαρκώς δίπλα μου με τρόπο ουσιαστικό. Έχει υπάρξει με πολλούς τρόπους συμπαραστάτης και αρωγός στην προσπάθειά μου, και για το λόγο αυτό του είμαι βαθύτατα ευγνώμων.

Ευχαριστώ την επταμέλη επιτροπή μου που δέχτηκε να κρίνει την παρούσα διατριβή και ιδιαίτερα τους: καθηγητή κ. Κατερινόπουλο Χαράλαμπο, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Στρατάκη Μανώλη και τον καθηγητή κ. Ορφανόπουλο Μιχάλη για τις πολύτιμες συμβουλές τους αλλά και τις εποικοδομητικές συζητήσεις. Για τον ίδιο λόγο θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και την Δρ. Montagnon Tamsyn, η οποία όπως και οι προαναφερθέντες, έδειχνε πάντα προθυμία να με βοηθήσει σε οποιοδήποτε πρόβλημα προέκυπτε κατά την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Για το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους μου στο εργαστήριο και ιδιαίτερα τους φίλους μου Γεωργίου Θωμά και Παυλάκο Ηλία τόσο διότι με την παρουσία τους μετέτρεπαν τις ώρες εργασίας σε ώρες απόλαυσης όσο και για τις ωραίες στιγμές που μοιραστήκαμε εκτός εργαστηρίου.

Ευχαριστώ από καρδιάς τους φίλους και συμφοιτητές μου Αλεξανδρόπουλο Γιάννη, Θασίτη Νικόλαο, Δρ. Ρουμπελάκη Μανώλη, Δρ. Ρουσάκη Μανώλη, Δρ.

Μπουρμπάκη Γιάννη και Ξεζωνάκη Χρυσοβαλάντη, καθώς και τους φίλους μου Μαρκετάκη Μαρία και Δρ. Βουγιουκαλάκη Γιώργο. Ο καθένας συνείσφερε με τον τρόπο του στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος και με την φιλία τους ομόρφυναν την ζωή μου. Ευχαριστώ για τις ευχάριστες ώρες στην δουλειά αλλά και για την συντροφιά τους, τους Δρ. Τσαγκαράκη Κωνσταντίνο, Δρ. Αλιμπέρτη Μαρίζα, Δρ. Τσικαλά Γιώργο, Ξημεράκη Δημήτρη, Ράπτη Χρήστο και Τζιράκη Μανώλη.

Ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Σπύρο Απόστολο για την εκπαίδευση που μου παρείχε στα φασματόμετρα NMR και τη διάθεση του να βοηθήσει στην επίλυση οποιουδήποτε προβλήματος ή απορίας σχετικά με τη χρήση αυτών. Ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Τρικαλίτη Παντελή για την λήψη των κρυσταλλογραφικών δεδομένων ακτινών Χ. Ευχαριστώ επίσης την Δρ. Σαρλή Βάσω για την λήψη των φασμάτων HR-MS.

Χρωστώ ένα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους και φίλες μου από την Αθήνα και ιδιαίτερα στον καλό μου φίλο Σανδαλάκη Νικόλα αλλά και στην φίλη μου Δουρουντάκη Αναστασία, που αν και μακριά, υπήρξαν με τον τρόπο τους δίπλα μου στην προσπάθεια αυτή.

Τέλος, αν και η λέξη αυτή δεν είναι αρκετή, θέλω να ευχαριστήσω την μητέρα μου Καίτη και την αδελφή μου Έλενα για την συμπαράσταση και την υποστήριξη τους σε κάθε μου βήμα. Η αγάπη τους μου δίνει δύναμη και σε αυτές τις δυο γυναίκες αφιερώνω την διδακτορική διατριβή μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: **Μαργαρός Α. Ιωάννης**
Ημερομηνία Γέννησης: 6 Ιουλίου 1977
Τόπος Γέννησης: Αθήνα
e-mail: gmargaros@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2005 έως και σήμερα
Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Οργανική Χημεία, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Βασιλικογιαννάκη Γεώργιου.
- Οκτώβριος 2005
Παρακολούθηση Εντατικών Σεμιναρίων στην Οργανική Χημεία: “Chemistry at the Interface of Biology and Medicine”, Ischia, Italy.
- 2002 – 2005
Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης με θέμα: «Βιομιμητική Σύνθεση των Litseaverticillols B, E, I και J και Επαναπροσδιορισμός της Δομής της Litseaverticillol E» Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή Βασιλικογιαννάκη Γεώργιου.
- 1997 – 2002
Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, με βαθμό επίδοσης «Λίαν Καλώς» 7.88.

ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ

- 2004 έως και σήμερα:
Υπότροφος Ι.Κ.Υ. (Επιλογή μετά από εθνικές εξετάσεις).

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2006
Βοηθός Διδασκαλίας στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Οργανικής Χημείας I
Βοηθός Διδασκαλίας στην Οργανική Χημεία II

- 2005

Παραδόσεις Διαλέξεων για το Εργαστήριο Φυσικοχημείας ΙΙΙ

- 2004

Βοηθός Διδασκαλίας στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας Ι

- 2003

Βοηθός Διδασκαλίας στο Προπτυχιακό Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας Ι

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **Margaros, I.**; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, in press. “Synthesis of (+)-Zerumin B Using a Regioselective Singlet Oxygen Furan Oxidation.”
- **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585–5588. “Spiroperoxy Lactones from Furans in One Pot: Synthesis of (+)-Premnalane A.”
- **Margaros, I.**; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4826–4831. “Synthesis of Chinensines A–E.”
- **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308–5317. “The power of singlet oxygen chemistry in biomimetic syntheses.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899–5907. “Illustrating the Power of Singlet Oxygen Chemistry in a Synthetic Context: Biomimetic Syntheses of Litseaverticillols A–G, I and J and the Structural Reassignment of Litseaverticillol E.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039–2042. “Biomimetic Total Synthesis of Litseaverticillols B, E, I, and J and Structural Reassignment of Litseaverticillol E.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Tofi, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 205–208. “Olefin Metathesis: Remote Substituents Governing the Stereoselectivity of 11-Membered-Ring Formation.”

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- 2^ο Διεθνές Συμπόσιο Οργανικής Σύνθεσης με θέμα: «Από τη Χημεία στη Βιολογία, στην Ιατρική και στην Επιστήμη Υλικών», 19 έως 21 Απριλίου 2007, Πανεπιστήμιο Αθηνών.

- Ευρωπαϊκό συνέδριο Cost D28-007: “Developing biomimetic synthetic strategies for making the spiroketal motifs present in a slew of bioactive natural products”, 22 έως 24 Ιουνίου 2006, Ηράκλειο Κρήτης.
- Ευρωπαϊκό συνέδριο COST D28 Workshop: “*Natural Products as a Source for Discovery, Synthesis and Application of New Pharmaceuticals*”, 19 έως 23 Οκτωβρίου 2005, Ischia, Ιταλία.
- 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας. Γραπτή ανακοίνωση (poster), με τίτλο: «Βιομιμητική Ολική Σύνθεση των Litseaverticillols A, B, C, D, E, F, G, I και J και Επαναπροσδιορισμός της Δομής της Litseaverticillol E», 20 έως 24 Σεπτεμβρίου 2005, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- 1^ο Ευρωπαϊκό συνέδριο Cost D-28 “*Natural Products as a Source for Discovery, Synthesis, and Application of new Pharmaceuticals*” 6 έως 9 Νοεμβρίου 2003, Ηράκλειο Κρήτης.
- 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας με θέμα: «*Η Πολυμορφικότητα της Χημείας και οι Εφαρμογές της*», 6 έως 10 Νοεμβρίου 2002, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

CURRICULUM VITAE

Personal Data

Name: **Margaros A. Ioannis**
Date of Birth: 6 July 1977
Place of Birth: Athens, Greece
e-mail: gmargaros@gmail.com

EDUCATION

- 2005 – current
Ph.D. Thesis in Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, under the supervision of professor Vassilikogiannakis Georgios.
- October 2005
Participation in Postgraduate Training School: “Chemistry at the Interface of Biology and Medicine”, Ischia, Italy.
- 2002 – 2005
Master’s of Science degree in Organic Chemistry titled: “Biomimetic Total Synthesis of Litseaverticillols B, E, I and J and Structural Reassignment of Litseaverticillol E” Department of Chemistry, University of Crete, Greece, under the supervision of professor Vassilikogiannakis Georgios.
- 1997 – 2002
B.Sc. in Chemistry (GPA: 7.88), Department of Chemistry, University of Crete, Greece.

SCHOLARSHIP

- 2004 – current:
Greek National Scholarships Foundation (I.K.Y.) Fellow

TEACHING EXPERIENCE

- 2006
Laboratory Assistant in Organic Chemistry I
Teaching Assistant in Organic Chemistry II
- 2005

Teaching Assistant in Physical Chemistry III

- 2004

Laboratory Assistant in Inorganic Chemistry I

- 2003

Laboratory Assistant in Inorganic Chemistry I

RESEARCH PUBLICATIONS

- **Margaros, I.**; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, In press. “Synthesis of (+)-Zerumin B Using a Regioselective Singlet Oxygen Furan Oxidation.”
- **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585–5588. “Spiroperoxy Lactones from Furans in One Pot: Synthesis of (+)-Premnalane A.”
- **Margaros, I.**; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4826–4831. “Synthesis of Chinensines A–E.”
- **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308–5317. “The power of singlet oxygen chemistry in biomimetic syntheses.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899–5907. “Illustrating the Power of Singlet Oxygen Chemistry in a Synthetic Context: Biomimetic Syntheses of Litseaverticillols A–G, I and J and the Structural Reassignment of Litseaverticillol E.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039–2042. “Biomimetic Total Synthesis of Litseaverticillols B, E, I, and J and Structural Reassignment of Litseaverticillol E.”
- Vassilikogiannakis, G.; **Margaros, I.**; Tofi, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 205–208. “Olefin Metathesis: Remote Substituents Governing the Stereoselectivity of 11-Membered-Ring Formation.”

CONFERENCES - PARTICIPATIONS

- 2nd Hellenic Symposium in Organic Synthesis, 19 – 21 April 2007, University of Athens, Greece.
- Cost D28-007 working group meeting in natural products as a source for discovery, synthesis, and application of new pharmaceuticals: “*Developing*

biomimetic synthetic strategies for making the spiroketal motifs present in a slew of bioactive natural products”, 22 – 24 June, 2006, Heraklion, Greece.

- COST D28 Workshop: “*Natural Products as a Source for Discovery, Synthesis and Application of New Pharmaceuticals*”, 19 – 23 October 2005, Ischia, Italy.
- 20th Greek National Conference of Chemistry, written presentation (poster), titled: “Biomimetic Total Synthesis of Litseaverticillols A, B, C, D, E, F, G, I and J and Structural Reassignment of Litseaverticillol E”, 20 - 24 September 2005, University of Ioannina, Greece.
- 1st COST D28 Workshop: “*Natural Products as a Source for Discovery, Synthesis, and Application of new Pharmaceuticals*”, 6 – 9 November 2003, Heraklion, Greece.
- 19th Greek National Conference of Chemistry, 6 - 10 November 2002, University of Crete, Greece.

Περίληψη

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζεται η ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων τα οποία διαθέτουν αξιοσημείωτες βιολογικές δραστηριότητες. Συγκεκριμένα περιγράφεται η πρώτη ολική σύνθεση του αντικαρκινικού διτερπενοειδούς Chinensine B (**3**), καθώς και των Chinensines A, C, D και E (**2**, **4-6**), τα οποία αποτελούν μέλη της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Chinensines, η οποία εμφανίζει αντιασθματική και αναλγητική δραστηριότητα. Η σύνθεση τους συνοδεύτηκε από την σύνθεση του φυσικού προϊόντος Coronarin E (**1**), καθώς και των φυσικών προϊόντων **65**, **79**, και Villosin (**92**). Μέσω των ολικών αυτών συνθέσεων κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός της απόλυτης στεreoχημείας αυτών των φυσικών προϊόντων. Επίσης πραγματοποιήθηκε η τοποεκλεκτική σύνθεση του αντικαρκινικού διτερπενοειδούς (+)-Zerumin B (**7**) καθώς και της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**). Τέλος πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της (+)-Premnalane A (**9b**) η οποία επίσης συνοδεύτηκε από τον προσδιορισμό της απόλυτης στεreoχημείας της. Η σύνθεση αυτή συνοδεύτηκε από την εύρεση μιας νέας συνθετικής μεθοδολογίας για την σύνθεση [5,5] και [5,6] γ -σπιροπερόξυ γ -λακτονών.

Όλες οι συνθέσεις πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια κατάλληλων βιομιμητικών σεναρίων που προτάθηκαν από την ερευνητική μας ομάδα. Στα στάδια κλειδιά των συνθετικών προσεγγίσεων λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανικών παραγώγων με το διεγερμένο μοριακό οξυγόνο ($^1\text{O}_2$). Η υιοθέτηση της συγκεκριμένης στρατηγικής είχε ως αποτέλεσμα την πραγματοποίηση των συνθέσεων με τρόπο σύντομο αλλά και αποδοτικό. Ειδικότερα, η αξιοποίηση των συνθετικών δυνατοτήτων του $^1\text{O}_2$ οδήγησε στην έμπνευση και υλοποίηση μιας domino διαδικασίας στην περίπτωση της Premnalane A. Η εφαρμογή τέτοιων διαδικασιών καθιστά δυνατή τη σύνθεση πολύπλοκων δομών από πολύ απλούστερα μόρια, σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο. Επιπλέον το $^1\text{O}_2$ είναι το πλέον φιλικό προς το περιβάλλον οξειδωτικό αντιδραστήριο.

Λέξεις κλειδιά: ολική σύνθεση – φυσικά προϊόντα – βιομιμητική σύνθεση – οξυγόνο απλής κατάστασης – φωτοοξείδωση φουρανίων – [4+2] κυκλοπροσθήκη – τοποεκλεκτική σύνθεση – domino αντιδράσεις – Zerumin B – Chinensine A – Chinensine B – Chinensine C – Chinensine D – Chinensine E – Villosin – Coronarin E – Premnalane A.

Summary

In this dissertation the successful syntheses of natural products that exhibit interesting biological activities are described. In particular, the first total synthesis of the antitumor diterpenoids Chinensine B (**3**) and Chinensines A, C, D and E (**2**, **4-6**) is disclosed herein. En route to the Chinensines, Coronarin E (**1**), as well as natural products **65**, **79** and Villosin (**92**) were synthesized. Synthesis of the aforementioned natural products facilitated elucidation of their absolute stereochemistry. The regioselective synthesis of antitumor diterpenoids (+)-Zerumin B (**7**) and (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**)¹⁴¹ was also achieved. The synthesis of (+)-Premnalane A (**9b**) was also accomplished, allowing elucidation of its absolute stereochemistry. Synthesis of (+)-Premnalane A, also led us to the disclosure of a new efficient synthetic methodology for constructing [5,5] and [5,6] γ -spiroperoxy γ -lactones.

Biomimetic strategies were incorporated into our synthetic plans as a result of a continuing effort to improve our synthetic designs. These biomimetic scenarios led to short and efficient synthetic routes for the construction of all these compounds. The use of singlet oxygen (¹O₂) harmonizes ideally with biomimetic synthetic strategies. Reactions of suitably substituted furans with singlet oxygen lie at the heart of many of these scenarios. Application of such biomimetic designs and strategies combined with the utilization of singlet oxygen's many and versatile reaction modes, allowed for dramatic increases in molecular complexity within short sequences and for impressive chemo- and regioselectivities. The one pot synthesis of Premnalane A, using a domino reaction sequence to convert a simple furan motif into an architecturally complex [5,6] γ -spiroperoxy γ -lactones, provides excellent example verifying this assertion. Furthermore and in general, the use of singlet oxygen as an oxidizing agent is in accordance with the demand for more environmentally benign chemical processes.

Keywords: total synthesis – natural products – biomimetic synthesis – singlet oxygen – furans photooxygenation – [4+2] cycloaddition – regioselective synthesis – cascade reactions – Zerumin B – Chinensine A – Chinensine B – Chinensine C – Chinensine D – Chinensine E – Villosin – Coronarin E – Premnalane A.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iv
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	vi
CURRICULUM VITAE.....	ix
Περίληψη.....	xii
Summary.....	xiii
Περιεχόμενα.....	xiv
Κεφάλαιο 1: Φάρμακα, Φυσικά Προϊόντα και Χημεία.....	1
1.1 Πρόλογος.....	1
1.2 Ο Ρόλος των Φυσικών Προϊόντων και της Χημείας στην Ανακάλυψη Νέων Φαρμάκων.....	2
1.3 Δομική Πολυπλοκότητα Φυσικών Προϊόντων και Ολική Σύνθεση.....	6
1.4 Δομική Πολυπλοκότητα Φυσικών Προϊόντων: Πιθανή Λύση.....	7
Κεφάλαιο 2: Ολική Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων: Η Στρατηγική.....	10
2.1 Στόχος της Ερευνητικής Εργασίας.....	10
2.2 Βιομιμητικά Σενάρια και Πλεονεκτήματα Εφαρμογής τους.....	11
2.3 Βιοχημική και Βιολογική Σημασία του Οξυγόνου Απλής Κατάστασης ($^1\text{O}_2$)..	14
2.4 Οι Αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$	16
2.5 Φουράνια: Βιολογική Σημασία και Συνθετικές Δυνατότητες.....	20
2.6 Φωτοοξειδωση Φουρανίων – Μηχανιστικές Λεπτομέρειες.....	22
2.7 Φουράνια: Χημικά Ισοδύναμα Βουτενολιδίων.....	25
2.8 Επιτυχής Εφαρμογή: Βιομιμητική Ολική Σύνθεση των Litseaverticillols A–G, I και J στη Βάση της Χημείας του $^1\text{O}_2$	29
Κεφάλαιο 3: Ολική Σύνθεση των Chinensines A –E και του Αντικαρκινικού Διτερπενοειδούς (+)-Zerumin B.....	33
3.1 Απομόνωση, Ταυτοποίηση και Βιολογική Δραστικότητα.....	33
3.2 Προτεινόμενο Βιογεννητικό Σενάριο.....	35
3.3 Ρετροσυνθετική Ανάλυση.....	43
3.4 Συνθετική Προσέγγιση της (+)-Zerumin B.....	45
3.5 Συνθετική Προσέγγιση των Chinensines A-E.....	55
Κεφάλαιο 4: Ολική Σύνθεση της (+)-Premnalane A. Ανάπτυξη Νέας Μεθοδολογίας Σύνθεσης γ-Σπιροπερόξυ γ-Λακτονών.....	63
4.1 Απομόνωση, Ταυτοποίηση και Βιολογική Δραστικότητα.....	63
4.2 Ρετροσυνθετική Ανάλυση.....	64
4.3 Πρώτη Συνθετική Προσέγγιση.....	65
4.4 Δεύτερη Ρετροσυνθετική Ανάλυση.....	70
4.5 Δεύτερη Συνθετική Προσέγγιση.....	72
Επίλογος.....	80
Κεφάλαιο 5: Πειραματικές Διαδικασίες.....	81
Γενικές Τεχνικές.....	81
Παρασκευές Αντιδραστηρίων.....	82
• Οξαζιριδίνη του Davis (100).....	82
• IBX.....	82
• NaIO_4 προσροφημένο σε silica gel.....	83

• AgNO ₃ προσροφημένο σε silica gel.....	83
Σύνθεση (+)-Zerumin B (7) και (+)-12-epi-Zerumin B (8).....	84
• 8α-Hydroxy-15,16-epoxylabda-13(16),14-diene-12-one (79).....	84
• 15,16-Epoxy-labda-8(17),13(16),14-triene-12-one (80).....	85
• 15,16-epoxy-12-hydroxy-labda-8(17),13(16),14-triene (65 _R /65 _S).....	86
• Diastereomeric (1-(furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)ethoxy)triisopropylsilane (83).....	87
• Diastereomeric 1-(2-(triisopropylsilyl)furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)ethanol (68).....	88
• (+)-Zerumin B (7) και (+)-epi-Zerumin B (8).	90
Σύνθεση των Chinensines A–E	92
• Coronarin E (1).	92
• Chinensine A (15-hydroxylabda-8(17),11,13-trien-16,15-olide [E]) και Chinensine B (16-hydroxylabda-8(17),11,13-trien-15,16-olides [E]).....	93
• Villosin (Labda-8(17),11,13-trien-15(16)-olide [E]).	95
• Chinensine C (Diastereomeric 15,16-Epoxy-labda-8(17),11,13-trien-16-ol [E]).	96
• Chinensine D και Chinensine E (15-Hydroxy-11ξ,14ξ-peroxylabda-8(17),12-dien-16-al).....	97
Σύνθεση του διοξετανίου 110.....	99
• Triisopropyl(4-methylfuran-2-yloxy)silane (96).	99
• (3aR,5aS,9aS,9bS)-1-hydroxy-3a,6,6,9a-tetramethyldecahydro-naphtho[2,1-b]furan-2(3aH)-one (98).	99
• (R)-1-((1S,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl)ethane-1,2-diol (97) και (3aR,5aS,9aS,9bS)-3a,6,6,9a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan-1,2-diol (101, 102).....	100
• (1R,2R,4aS,8aS)-1-formyl-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-yl formate (103) και (1R,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalene-1-carbaldehyde (104).....	101
• (4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (95).....	102
• 4-methyl-5-(((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)(triisopropylsilyloxy)methyl)furan-2(5H)-one (106).....	102
• (Z)-4-methyl-5-(((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methylene)furan-2(5H)-one (94).....	103
• (Z)-5-(((4aS,8aS)-1-hydroperoxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methylene)-4-methylfuran-2(5H)-one (109) και 4-methyl-5-(((4a'S,8a'S)-5',5',8a'-trimethyl-2'-methyleneoctahydro-2'H-spiro[[1,2]dioxetane-3,1'-naphthalene]-4-yl)furan-2(5H)-one (110).....	104
Σύνθεση των (+)-Premnalane A (9b), (+)-8-epi-Premnalane A (9a) και των διαστερεομερών [5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδικών γ-λακτονών 128.	106
• (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan-2-ol (120).	106
• 2-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)acetaldehyde (122).	107

• 3-methyl-1-((4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-ol (123).....	107
• 3-methyl-1-((4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-one (124).....	109
• 3-methyl-2-(((4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan (111).....	109
• trimethyl(4-methyl-5-(((4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2-yl)silane (125).....	110
• 5-hydroxy-4-methyl-5-(((4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2(5 <i>H</i>)-one (114).....	111
• (+)-Premnalane A (9b), 8- <i>epi</i> -Premnalane A (9a) και διαστερομερείς [5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδικές γ-λακτόνες 128 σε ένα στάδιο από το φουράνιο 125	112
Παράρτημα Φασμάτων ¹H και ¹³C NMR.....	115
Σύνθεση (+)-Zerumin B (7) και (+)-12- <i>epi</i> -Zerumin B (8).....	115
Σύνθεση των Chinensines A–E.....	125
Σύνθεση του διοξετανίου 110	131
Σύνθεση (+)-Premnalane A (9b), (+)-8- <i>epi</i> -Premnalane A (9a) και διαστερομερείς [5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδικές γ-λακτόνες 128	138
Παράρτημα Φασμάτων HR-MS (ESI-TOF).....	149

Κεφάλαιο 1: Φάρμακα, Φυσικά Προϊόντα και Χημεία

1.1 Πρόλογος

Στις απαρχές του 21^{ου} αιώνα είναι πλέον εδραιωμένη η αντίληψη πως το σημαντικότερο «αγαθό» στις σύγχρονες κοινωνίες είναι η πληροφορία καθώς και η όσο το δυνατόν ταχύτερη διάδοση της. Αν και η αξία της πληροφορίας για τον σύγχρονο άνθρωπο είναι αδιαμφισβήτητη ωστόσο η πεποίθηση αυτή δεν αντικατοπτρίζει την πραγματικότητα σε παγκόσμιο επίπεδο. Αν κανείς περιοριστεί στις αναπτυγμένες τεχνολογικά και οικονομικά εύρωστες χώρες θα έχει αγνοήσει ένα πολύ μεγάλο, αν όχι και το μεγαλύτερο, ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού που ζει σε αναπτυσσόμενα -όπως συνηθίζεται να αποκαλούνται- κράτη. Οι άνθρωποι αυτοί ζουν σε συνθήκες κάτω από τα όρια της φτώχειας και κύριο μέλημα τους δεν είναι φυσικά η πρόσβαση στην πληροφορία αλλά η επιβίωση. Για τους πληθυσμούς αυτούς ένα τεράστιας σημασίας ζήτημα είναι η αντιμετώπιση ασθενειών, γεγονός που προϋποθέτει την παροχή βασικής ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Υπολογίζεται πως το 1/3 του πληθυσμού των αναπτυσσόμενων κρατών δεν έχει πρόσβαση σε απαραίτητα φάρμακα.¹ Η πρόσβαση στα κατάλληλα φάρμακα αλλά και το χαμηλό κόστος αυτών είναι κρίσιμης σημασίας για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού.

Αν κανείς αναλογιστεί αυτό το τεράστιας σημασίας κοινωνικό-οικονομικό ζήτημα σε στενά όρια, πιθανότατα να καταλήξει στο συμπέρασμα πως η λύση ανάγεται σε καθαρά ιατρικό επίπεδο. Ωστόσο η ιατρική αποτελεί τον πιο εμφανή «κρίκο» μιας «αλυσίδας» άρρηκτα συνδεδεμένων επιστημών. Η στενή συνεργασία των επιστημών της Ιατρικής, της Βιολογίας και της Χημείας, καλείται να δώσει λύσεις σε αυτά τα προβλήματα. Είναι πλέον τόσο ισχυρή η αλληλεπίδραση αυτών των επιστημών που έχει οδηγήσει στην δημιουργία νέων πεδίων, όπως αυτά της Ιατρικής Χημείας, της Βιοοργανικής Χημείας, της Κυτταρικής Φαρμακολογίας καθώς και άλλων. Ειδικότερα η επιστήμη της Χημείας, διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην έρευνα για την εύρεση νέων φαρμάκων.

¹ Στατιστικά στοιχεία βασισμένα σε έρευνες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Για περισσότερες πληροφορίες βλ. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>.

1.2 Ο Ρόλος των Φυσικών Προϊόντων και της Χημείας στην Ανακάλυψη Νέων Φαρμάκων

Είναι ιστορικά αλλά και επιστημονικά επιβεβαιωμένο πως εδώ και αιώνες η ανθρωπότητα κατέφευγε στην λεγόμενη «παραδοσιακή» ή εναλλακτική ιατρική προκειμένου να αντιμετωπίσει προβλήματα υγείας. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) υπολογίζεται πως ακόμα και στις μέρες μας σημαντικό ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού εκμεταλλεύεται τα οφέλη της.¹ Μάλιστα σε περιοχές όπως η αφρικανική ήπειρος, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 80% του συνολικού πληθυσμού. Ωστόσο, ακόμα και σε βιομηχανοποιημένες περιοχές, όπως η Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική, υπολογίζεται πως ποσοστό μεγαλύτερο του 50% του πληθυσμού έχει κάνει χρήση μεθόδων βασισμένων στην εναλλακτική ιατρική, τουλάχιστον μια φορά.

Τα «γιατροσόφια» της «παραδοσιακής» ιατρικής στηρίζονται στην χρήση παρασκευασμάτων κυρίως φυτικής προέλευσης. Οι ευεργετικές ιδιότητες αυτών των παρασκευασμάτων οφείλονται στην παρουσία μορίων, φυσικών προϊόντων, τα οποία διαθέτουν βιολογική δραστηριότητα. Τα φυσικά προϊόντα συντίθενται από την Φύση με σκοπό να επιτελούν συγκεκριμένες διαδικασίες με επιλεκτικό αλλά και ιδιαίτερα αποτελεσματικό τρόπο. Καθ' όλη την διάρκεια της εξέλιξης της ζωής στον πλανήτη μας, τα φυσικά προϊόντα έχουν βελτιστοποιηθεί σε ότι αφορά στην πραγματοποίηση της συγκεκριμένης λειτουργίας τους. Για το λόγο αυτό αποτελούν σημαντικότερη πηγή για την εύρεση και ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η Φύση διαθέτει ένα τεράστιο πλούτο φυσικών προϊόντων την οποία ο άνθρωπος δύναται να εκμεταλλευτεί. Το σχόλιο του Dr. N. Farnsworth στο κύριο άρθρο τεύχους του περιοδικού *Pharmaceutical Technologies* είναι χαρακτηριστικό: «*An old source for new drugs. The world of plants, represents a virtually untapped reservoir of novel drugs awaiting imaginative and progressive organizations*».²

Τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιείται συστηματική και εντατική έρευνα για την ανακάλυψη και ταυτοποίηση νέων φυσικών προϊόντων και την διευκρίνηση της βιολογικής δραστηριότητας τους. Από τον συνολικό αριθμό των φυσικών προϊόντων που μελετώνται ετήσια και τα οποία επιδεικνύουν κάποια αξιοσημείωτη βιολογική δραστηριότητα, ένα ελάχιστο ποσοστό είναι αυτό που τελικά θα χρησιμοποιηθεί για φαρμακευτικούς σκοπούς. Η συνεισφορά της Χημείας σε αυτή

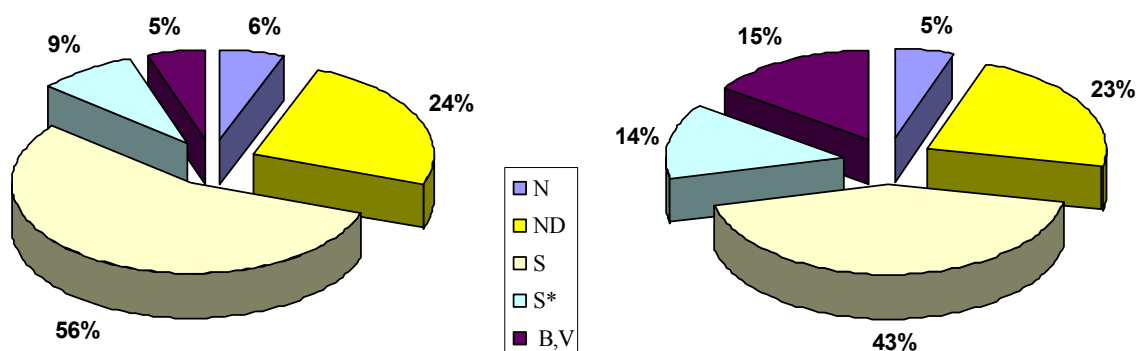
² Farnsworth, N. R. *Pharm. Technol.* **1995**, 14.

τη διαδικασία είναι ιδιαίτερος σημαντική. Η δυνατότητα σύνθεσης των φυσικών προϊόντων σε εργαστηριακή κλίμακα κατ' αρχή, αλλά και σε μεγαλύτερες κλίμακες αν αυτό κριθεί αναγκαίο, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την συνολική επιτυχία της έρευνας για την δημιουργία νέων φαρμάκων, όπως αυτό έχει αποδειχθεί πάρα πολλές φορές στην πράξη.

Η ανάπτυξη της Χημείας έχει δώσει μεγάλη ώθηση στην φαρμακολογική έρευνα. Η ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθοδολογιών και η βελτιστοποίηση των ήδη υπάρχουσών, καθιστά δυνατή την σύνθεση ενός ολοένα μεγαλύτερου αριθμού φυσικών προϊόντων. Ο καλύτερος τρόπος για να γίνει αντιληπτός ο ρόλος της Χημείας αλλά και των φυσικών προϊόντων στην έρευνα αυτή, είναι η στατιστική μελέτη του αριθμού των εγκεκριμένων φαρμάκων σε παγκόσμια κλίμακα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με μελέτες³ που αναφέρονται στην περίοδο μεταξύ 1983 και 1994, το ποσοστό των νέων εγκεκριμένων φαρμάκων σε παγκόσμια κλίμακα (Συνολικός αριθμός, N=520) που είχε σαν πηγή τα φυσικά προϊόντα ήταν της τάξης του 39%. Είναι εντυπωσιακό πως η συντριπτική πλειοψηφία των φαρμάκων αυτών (95%, Σχήμα 1.1) αποτελείται από χημικά συντιθέμενες ενώσεις.³

New approved drugs 1983-1994 (N=520)

New approved drugs 1981-2002 (N=1031)



Σχήμα 1.1: Κατηγοριοποίηση των εγκεκριμένων φάρμακων ("N"=Natural Products, "ND"=Derived from NP, "S"=Totally synthetic, "S*"=Made by total synthesis, but the pharmacophore is/was from NP, "B" =Biological, usually large peptide or protein from organism/cell produced biotechnologically, "V"=Vaccines).^{3,4}

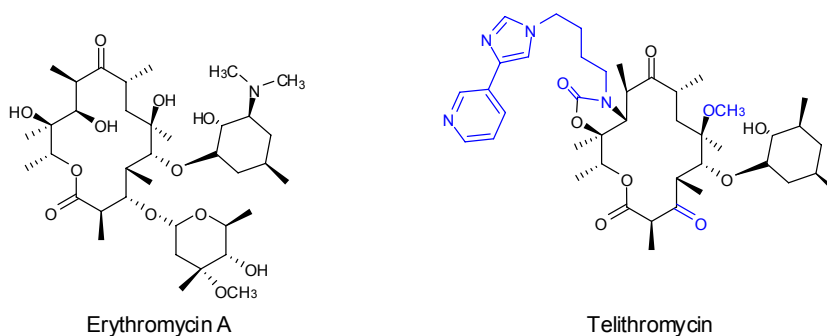
Σύμφωνα με νεότερες μελέτες⁴ που πραγματοποιήθηκαν και συμπεριελάμβαναν την ευρύτερη χρονική περίοδο μεταξύ 1981 και 2002, το ποσοστό των νέων φαρμάκων

³ a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215; b) Cragg M. G.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52.

⁴ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.

παγκοσμίως (Συνολικός αριθμός, N=1031) που είχε ως βάση τα φυσικά προϊόντα ανήλθε στο 42%, ενώ και πάλι η πλειοψηφία αυτών αποτελείται από ενώσεις χημικά συντιθέμενες (85%). Ειδικά για την κατηγορία των αντικαρκινικών φαρμάκων, το ποσοστό αυτών που έχουν ως βάση φυσικά προϊόντα ανέρχεται σε 62%. Για την αξία των φυσικών προϊόντων στην έρευνα για νέα φάρμακα, χαρακτηριστικό είναι το σχόλιο του καθηγητή S. J. Danishefsky: «*Thus, the decision on the part of several pharma companies to get out of the natural products business is gross foolishness. There are major teachings in these natural products that we would do well to consider. They may be reflecting eons of wisdom and refinement. The much maligned natural products collections did, after all, bring us to statin, β -lactam (penicillin), aminoglycoside, and macrolide blockbuster drugs. In fact, one of the most promising approaches in diversity chemistry is to produce diversity-chemistry-derived collections that benefit from or partake of the 'wisdom' of natural products*».⁵

Αξίζει να τονιστεί πως ο ρόλος της Χημείας δεν περιορίζεται αποκλειστικά και μόνο στην απομόνωση, χαρακτηρισμό και σύνθεση φυσικών προϊόντων αλλά και στην χημική τροποποίηση τους, στην προσπάθεια για αναζήτηση νέων ενώσεων οι οποίες δεν είναι φυσικά προϊόντα αλλά αναμένεται να εμφανίζουν καλύτερη δραστηριότητα, εκλεκτικότητα και φαρμακοκινητική συμπεριφορά. Ένα καλό παράδειγμα της εφαρμογής της μεθόδου της χημικής τροποποίησης αποτελεί το αντιβιοτικό Τελιθρομυκίνη (Telithromycin, Σχήμα 1.2).⁶ Η Τελιθρομυκίνη αποτελεί αντιβιοτικό 3^{ης} γενιάς και προέρχεται από χημική τροποποίηση του αντιβιοτικού Ερυθρομυκίνη Α (Erythromycin A, Σχήμα 1.2) το οποίο είναι φυσικό προϊόν.

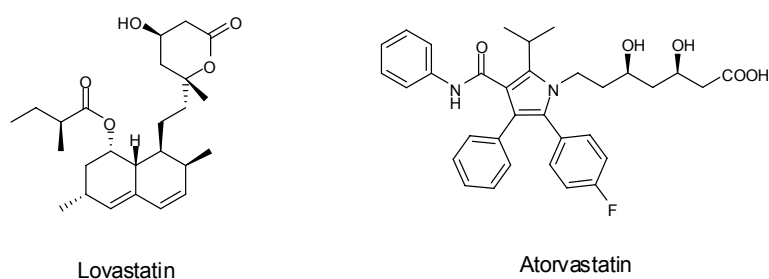


Σχήμα 1.2: Με γαλάζιο χρώμα υποδεικνύονται οι τροποποιήσεις στο μόριο της Τελιθρομυκίνης.

⁵ Borman, S. *Chem. Eng. News* **2002**, 80 (2), 23.

⁶ Denis, A.; Agouridas, C.; Auger, J. M.; Benedetti, Y.; Bonnefoy, A.; Bretin, F.; Chantot, J. F.; Dussarat, A.; Fromentin, C.; D'Ambrieres, S. G.; Lachaud, S.; Laurin, P.; Le Matret, O.; Loyau, V.; Tessot, N.; Pejac, J. M.; Perron, S. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1999**, 9, 3075.

Οι δομικές τροποποιήσεις σε σχέση με το φυσικό προϊόν φαίνονται στο Σχήμα 1.2. Η Τελιθρομυκίνη διαθέτει τόσο αυξημένη δραστικότητα όσο και βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε σχέση με το φυσικό προϊόν.⁶ Ακόμη πιο εντυπωσιακό είναι όμως το παράδειγμα της Λοβαστατίνης (Lovastatin, Σχήμα 1.3) και της Ατορβαστατίνης (Atorvastatin, Σχήμα 1.3). Η Λοβαστατίνη είναι προϊόν μεταβολισμού μυκήτων και αποτελεί φάρμακο που ως σκοπό έχει τη μείωση των επιπέδων της χοληστερίνης. Υπήρξε το πρώτο μέλος της κατηγορίας των στατινών (statins) που εγκρίθηκε για να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο για αυτό το σκοπό. Οι μελέτες με βάση αυτό το φυσικό προϊόν είχαν ως αποτέλεσμα την δημιουργία της Ατορβαστατίνης η οποία είναι ένα πλήρως συνθετικό μόριο που δεν απαντάται στην φύση.



Σχήμα 1.3: Οι δομές της Λοβαστατίνης και της Ατορβαστατίνης.

Η Ατορβαστατίνη είναι το ισχυρότερο φάρμακο της οικογένειας των στατινών κατά της χοληστερίνης⁷ και από το 2002 έως και σήμερα αποτελεί το κορυφαίο παγκοσμίως φάρμακο (εμπορική ονομασία Lipitor) σε πωλήσεις. Οι πωλήσεις του φαρμάκου αυτού μόνο για το έτος 2006 ανέρχονται σε 12.9 δισεκατομμύρια US\$.⁸

Παραδείγματα όπως το παραπάνω, όπου πλήρως συνθετικά μόρια επιδεικνύουν βελτιωμένες δραστικότητες σε σχέση με φυσικά προϊόντα αποδεικνύουν με τον καλύτερο τρόπο πως η επιστήμη της Χημείας αποτελεί την εμπροσθοφυλακή στον «αγώνα» για την δημιουργία νέων φαρμάκων σε συνεργασία με τις επιστήμες της Βιολογίας και της Ιατρικής.

⁷ Hadjibabaie, M.; Gholami, K.; Khalili, H.; Khoei, S. H.; Nakhjavani, M.; Rayati, K.; Tohidi, A.; Rahimi, R.; Abdollahi, M. *Therapy* **2006**, 3(6), 759.

⁸ Maggon, K. *Drug Discovery Today*, **2005**, 10(11), 739.

1.3 Δομική Πολυπλοκότητα Φυσικών Προϊόντων και Ολική Σύνθεση

Όταν γίνεται λόγος για τα επιτεύγματα της σύγχρονης Οργανικής Συνθετικής Χημείας καθώς και για τις συνθετικές δυνατότητες που αυτή παρέχει τότε αξίζει να αναφερθεί το παράδειγμα της Ταξόλης. Η Ταξόλη (Σχήμα 1.4), είναι ένα φυσικό προϊόν που διαθέτει ισχυρή αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι διαφόρων τύπων λευχαιμίας καθώς επίσης και σε εντοπισμένους όγκους που απαντώνται στο στήθος, στις ωοθήκες, στον εγκέφαλο και στους πνεύμονες. Η ταξόλη είναι ένα από τα σημαντικότερα αντικαρκινικά φάρμακα με ετήσιες πωλήσεις που ανέρχονται στο 1 δισεκατομμύριο US\$ παγκοσμίως.



Σχήμα 1.4: Από αριστερά: η δομή της ταξόλης, οι γεωγραφικές τοποθεσίες όπου ευδοκίμει το δένδρο *Taxus brevifolia* και όψη του κορμού του δένδρου.

Η ιστορία της ταξόλης είναι αρκετά ενδιαφέρουσα. Στις αρχές της δεκαετίας του '60 έλαβε χώρα μια προσπάθεια του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των Η.Π.Α. να γίνει συλλογή φυτικών δειγμάτων με σκοπό την εύρεση νέων φυσικών προϊόντων με αντικαρκινική δράση. Έτσι το 1962 από δειγματοληψία που πραγματοποιήθηκε στον Εθνικό Δρυμό Gifford Pinchot, ελήφθη μέρος του φλοιού του δέντρου *Taxus brevifolia* που απαντάται στις βορειοδυτικές περιοχές των Η.Π.Α.. Ανακαλύφθηκε πως το εκχύλισμα του φλοιού εμφάνιζε ισχυρή βιολογική δραστηριότητα. Το 1964 πραγματοποιήθηκε η απομόνωση του δραστικού μορίου από το εκχύλισμα, και το οποίο ακολούθως ονομάστηκε ταξόλη. Η διευκρίνιση της δομής της ταξόλης πραγματοποιήθηκε μερικά χρόνια αργότερα, το 1971, στο ίδιο εργαστήριο που πραγματοποιήθηκε και η απομόνωση της, από την ερευνητική ομάδα των καθηγητών M. Wall και M. Wani.⁹ Οι κλινικές μελέτες που ακολούθησαν, έδειξαν πως διαθέτε

⁹ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

εξαιρετική αντικαρκινική δράση και έναν άγνωστο, έως τότε, τρόπο έκφρασης της δραστηριότητας αυτής. Δεδομένου πως για μια και μόνο δόση του φαρμάκου απαιτούνταν καταστροφή ενός ολόκληρου φλοιού του δένδρου, ακολούθησε ένας πρωτοφανής πολυετής «αγώνας δρόμου» προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εργαστηριακή σύνθεση της ταξόλης. Η δομική πολυπλοκότητα της τελευταίας αποτελούσε για παραπάνω από δύο δεκαετίες απροσπέλαστο εμπόδιο στο δρόμο της σύνθεσης της. Τελικά, το 1994 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες ολικές συνθέσεις της ταξόλης από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή K. C. Nicolaou¹⁰ και την ερευνητική ομάδα του καθηγητή R. A. Holton.¹¹ Ένα χρόνο αργότερα δημοσιεύτηκε η ολική σύνθεση της ερευνητικής ομάδας του καθηγητή S. J. Danishefsky.¹²

Αν και τέτοιου είδους συνθέσεις αποτελούν θρίαμβο της Συνθετικής Οργανικής Χημείας ωστόσο έκαναν φανερό το ακόλουθο πρόβλημα. Συνθετικές πορείες πολυάριθμων σταδίων, με χαμηλότερες συνολικές αποδόσεις, δεν θα αποτελούσαν σε καμία περίπτωση εφαρμόσιμες λύσεις σε ζητήματα όπως αυτό της παραγωγής φαρμάκων. Η απλότητα, η συντομία αλλά και η αποδοτικότητα από τις οποίες πρέπει να διέπεται μια σύνθεση, ειδικά όταν αυτή ενδέχεται να εφαρμοσθεί σε μεγάλης κλίμακας παραγωγή φαρμάκων, συχνά είναι αδύνατο να ικανοποιηθούν λόγω της δομικής πολυπλοκότητας των φυσικών προϊόντων.

1.4 Δομική Πολυπλοκότητα Φυσικών Προϊόντων: Πιθανή Λύση

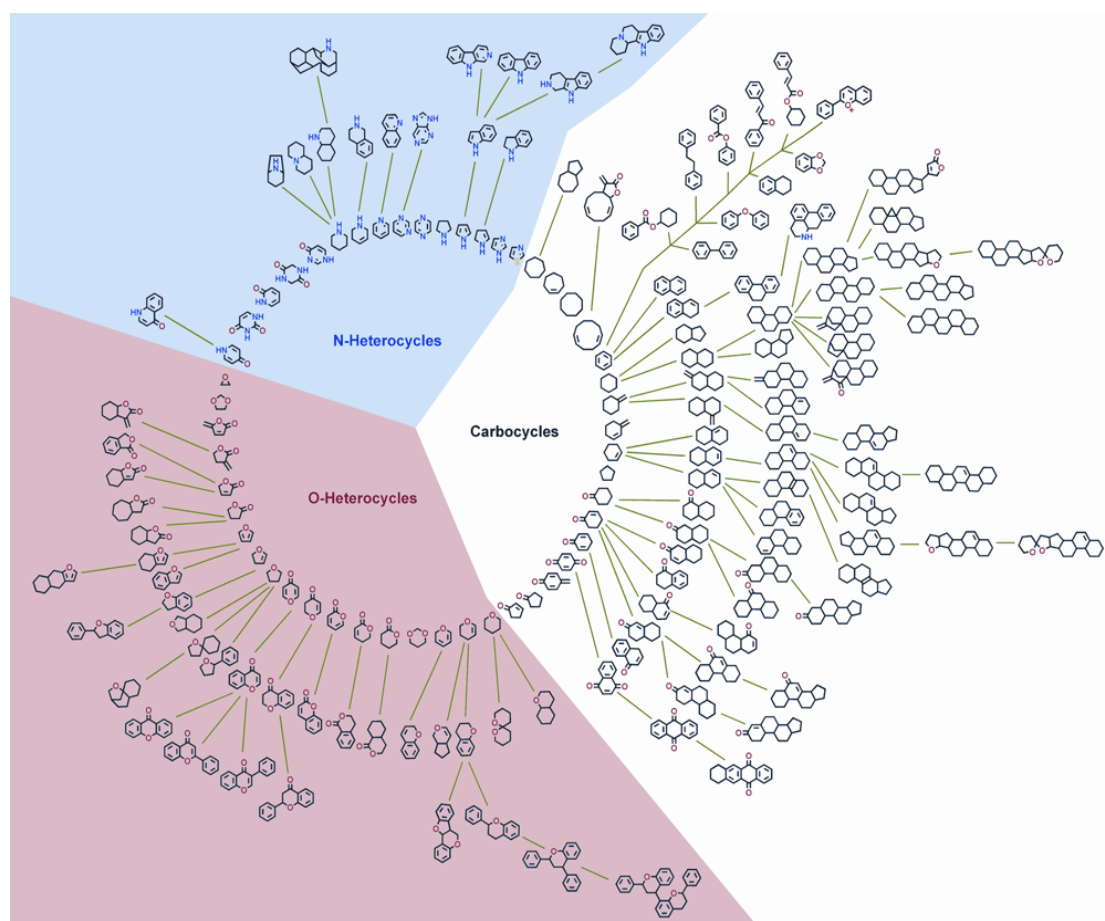
Η δομική πολυπλοκότητα που πολλές φορές εμφανίζουν τα φυσικά προϊόντα αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στις προσπάθειες ολικής σύνθεσης τους. Πρωτοποριακές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έρχονται να δώσουν μια πιθανή λύση στο πρόβλημα αυτό. Ο καθηγητής H. Waldmann και οι συνεργάτες του σε συνεργασία με επιστήμονες μεγάλης φαρμακευτικής εταιρείας κατέστρωσαν αυτό που οι ίδιοι αποκαλούν «περιοδικό πίνακα» των φυσικών

¹⁰ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature (London)* **1994**, *367*, 630.

¹¹ a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Thang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; b) Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Thang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.

¹² Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

προϊόντων. Στην ουσία κατόρθωσαν να διασαφηνίσουν τους δομικούς αλληλοσυσχετισμούς μεταξύ φυσικών προϊόντων, μελετώντας περίπου 200.000 μόρια. Η ανάλυση αυτή τους οδήγησε σε μια καινοτόμο ταξινόμηση των φυσικών προϊόντων με βάση τη δομή τους και την οποία ονόμασαν SCONP (Structural Classification Of Natural Products).¹³ Η ταξινόμηση αυτή απέδωσε ένα φυλλογενετικό δενδρόγραμμα (Σχήμα 1.5).



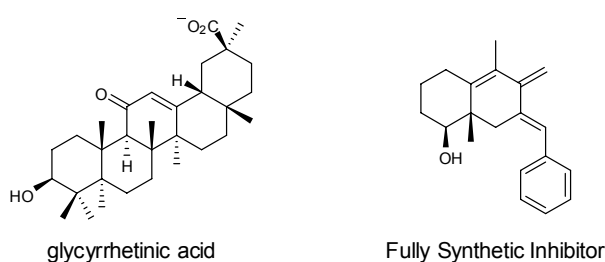
Σχήμα 1.5: Διάγραμμα SCONP. Για λόγους ευκρίνειας απεικονίζονται μόνο σκελετοί οι οποίοι αντιπροσωπεύουν αθροιστικά, τουλάχιστον το 0.2% των φυσικών προϊόντων.

Στο διάγραμμα αυτό η ταξινόμηση έχει πραγματοποιηθεί αποκλειστικά βάσει των ομοιοτήτων του δομικού σκελετού των φυσικών προϊόντων καθώς και του αριθμού των δακτυλίων που αυτά διαθέτουν. Κάθε κόμβος στο δενδρόγραμμα αναπαριστά ένα συγκεκριμένο σκελετό. Από κάθε τέτοιο κόμβο μπορεί κάποιος να οδηγηθεί ακολούθως σε άλλους κόμβους που αναπαριστούν πιο πολύπλοκες δομές. Σε κάθε

¹³ Koch, M. A.; Schuffenhauer, A.; Scheck, M.; Wetzel, S.; Casaulta, M.; Odermatt, A.; Ertl, P.; Waldmann, H. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* **2005**, *102*, 17272.

κόμβο έχει πραγματοποιηθεί συσχετισμός μεταξύ της δομής που αντιπροσωπεύεται και των ιδιοτήτων αυτής, όπως δηλαδή την βιολογική δραστικότητα που εμφανίζει και από ποιο βιολογικό οργανισμό προέρχεται. Η μετάβαση από τα άκρα του δενδρογράμματος προς το κέντρο έχει τελικά ως αποτέλεσμα την σημαντική απλούστευση των δομικών μοτίβων.

Βασισμένοι στην ανάλυση SCONP ερευνητές μπόρεσαν να δημιουργήσουν μια καινούρια οικογένεια αναστολέων του ενζύμου 11bHSD1 των οποίων η δομή είναι σημαντικά απλούστερη από αυτή του φυσικού προϊόντος γλυκυρετινικού οξέος (glycyrrhetic acid, Σχήμα 1.6) το οποίο είναι ο φυσικός αναστολέας του ενζύμου.¹⁴



Σχήμα 1.6: Δομή του φυσικού προϊόντος γλυκυρετινικού οξέος και του συνθετικού αναστολέα του ενζύμου 11bHSD1 με χρήση της SCONP.

Οι συντιθέμενοι αυτοί αναστολείς αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί αλλά και σημαντικότερα πιο εκλεκτικοί από το φυσικό προϊόν. Αξίζει να αναφερθεί πως η αναστολή του ενζύμου 11bHSD1 θεωρείται μια ιδιαίτερα υποσχόμενη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη τύπου 2 καθώς και άλλων νόσων.¹⁵

Τέτοιου είδους εργαλεία όπως η SCONP αποτελούν σημαντικές προσθήκες στο οπλοστάσιο των συνθετικών οργανικών χημικών. Η σύνθεση όσο το δυνατόν απλούστερων μορίων τα οποία ωστόσο θα διαθέτουν κατάλληλη δραστικότητα αλλά και εκλεκτικότητα αποτελεί επιδίωξη μέγιστης σημασίας.

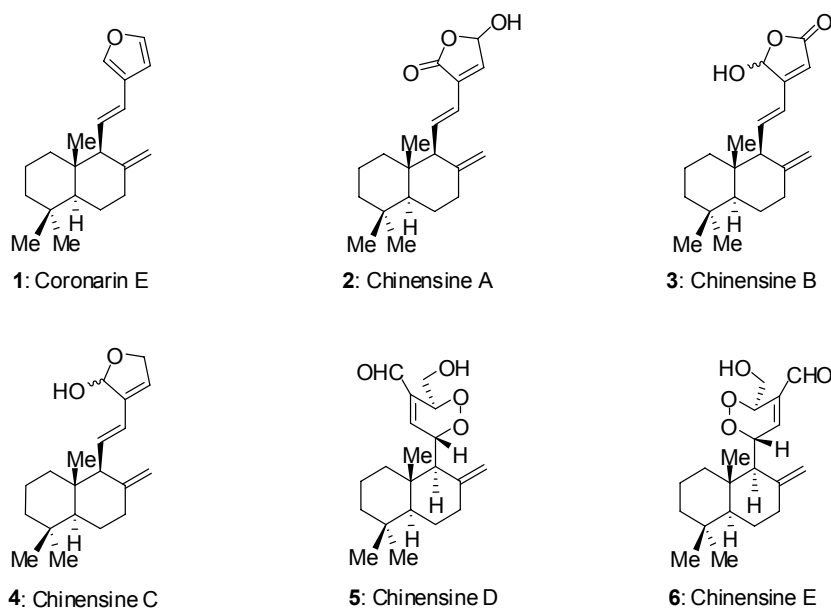
¹⁴ Arve, L.; Voigt, T.; Waldmann, H. *QSAR & Comb. Sci.* **2006**, 25, 449.

¹⁵ a) Schweizer, R. A. S.; Atanasov, A. G.; Frey, B. M.; Odermatt, A. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2003**, 212, 41; b) Sandeep, T. C.; Yau, J. L. W.; MacLulich, A. M. J.; Noble, J.; Deary, I. J.; Walker, B. R.; Seckl, J. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 6734.

Κεφάλαιο 2: Ολική Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων: Η Στρατηγική

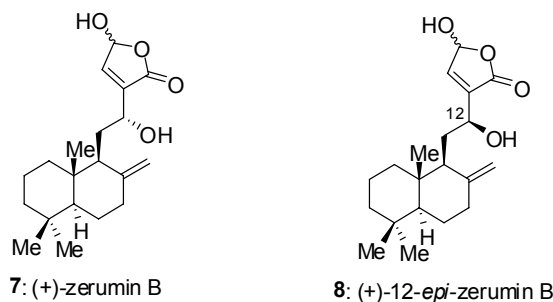
2.1 Στόχος της Ερευνητικής Εργασίας

Ο στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ολική σύνθεση των μορίων που εικονίζονται στα σχήματα 2.1, 2.2 και 2.3.

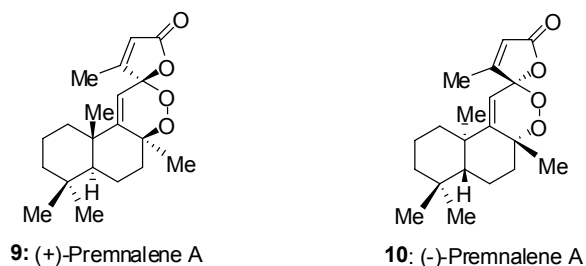


Σχήμα 2.1: Επιλεγμένα μέλη της οικογένειας των φυσικών προϊόντων *Chinensines*.

Στο Σχήμα 2.1 εικονίζονται τα φυσικά προϊόντα Coronarin E (1), Chinensine A (2), Chinensine B (3), Chinensine C (4), Chinensine D (5) και Chinensine E (6) ενώ στο Σχήμα 2.2 εικονίζεται το φυσικό προϊόν (+)-Zerumin B καθώς και το ισομερές του, (+)-12-*epi*-Zerumin B (8). Στο Κεφάλαιο 3 θα γίνει αναλυτική αναφορά σε αυτά τα φυσικά προϊόντα.



Σχήμα 2.2: Οι δομές της (+)-Zerumin B και της (+)-12-*epi*-Zerumin B.



Σχήμα 2.3: Η δομή της (+)-Premnalene A (**9**) και του φυσικού προϊόντος (-)-Premnalene A (**10**).

Στο Σχήμα 2.3 εικονίζεται η δομή της (+)-Premnalene A (**9**) η οποία είναι εναντιομερές του φυσικού προϊόντος (-)-Premnalene A (**10**). Για την σύνθεση της (+)-Premnalene A (**9**) και για την (-)-Premnalene A (**10**) πραγματοποιείται αναφορά στο Κεφάλαιο 4. Αξίζει να τονιστεί πως τα φυσικά προϊόντα που αναφέρθηκαν, επιδεικνύουν αξιοσημείωτες βιολογικές δραστηριότητες και διαθέτουν οξυγονωμένες δομές, στοιχείο ιδιαίτερης σημασίας όπως θα φανεί στη συνέχεια.

Η επίτευξη των ολικών συνθέσεων των βιολογικά δραστικών φυσικών προϊόντων τα οποία αποτελούν τους συνθετικούς στόχους της παρούσας διατριβής, σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα, ήταν επιθυμητό να πραγματοποιηθεί με τρόπο όσο το δυνατό πιο απλό, σύντομο και συνάμα αποδοτικό. Καταβλήθηκε προσπάθεια, ώστε οι συνθέσεις αυτές να υλοποιηθούν εντός των πλαισίων κατάλληλων βιομημητικών σεναρίων. Στα στάδια-κλειδιά των σεναρίων αυτών έλαβαν χώρα αντιδράσεις φουρανίων παρουσία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$). Η εφαρμογή αυτής της συνθετικής στρατηγικής οδήγησε στις ολικές συνθέσεις των Chinensines A-E, του φυσικού προϊόντος (+)-Zerumin B (**7**) και του ισομερούς του (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**), καθώς και της (+)-Premnalene A (**9**). Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί αναλυτική αναφορά τόσο στους λόγους που οδήγησαν στην υιοθέτηση της συγκεκριμένης στρατηγικής όσο και στα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από την υιοθέτηση αυτής.

2.2 Βιομημητικά Σενάκια και Πλεονεκτήματα Εφαρμογής τους

Ως επί το πλείστον, οι συνθέσεις που πραγματοποιούνται σε κάποιο εργαστήριο ακολουθούν μια «βήμα προς βήμα» προσέγγιση ούτως ώστε να επιτευχθεί η σύνθεση του μορίου-στόχου. Η όλη διαδικασία αποτελείται από διακριτά βήματα-αντιδράσεις και συνήθως μεταξύ αυτών είναι αναγκαία η παρεμβολή χρωματογραφικών, ή ίσως

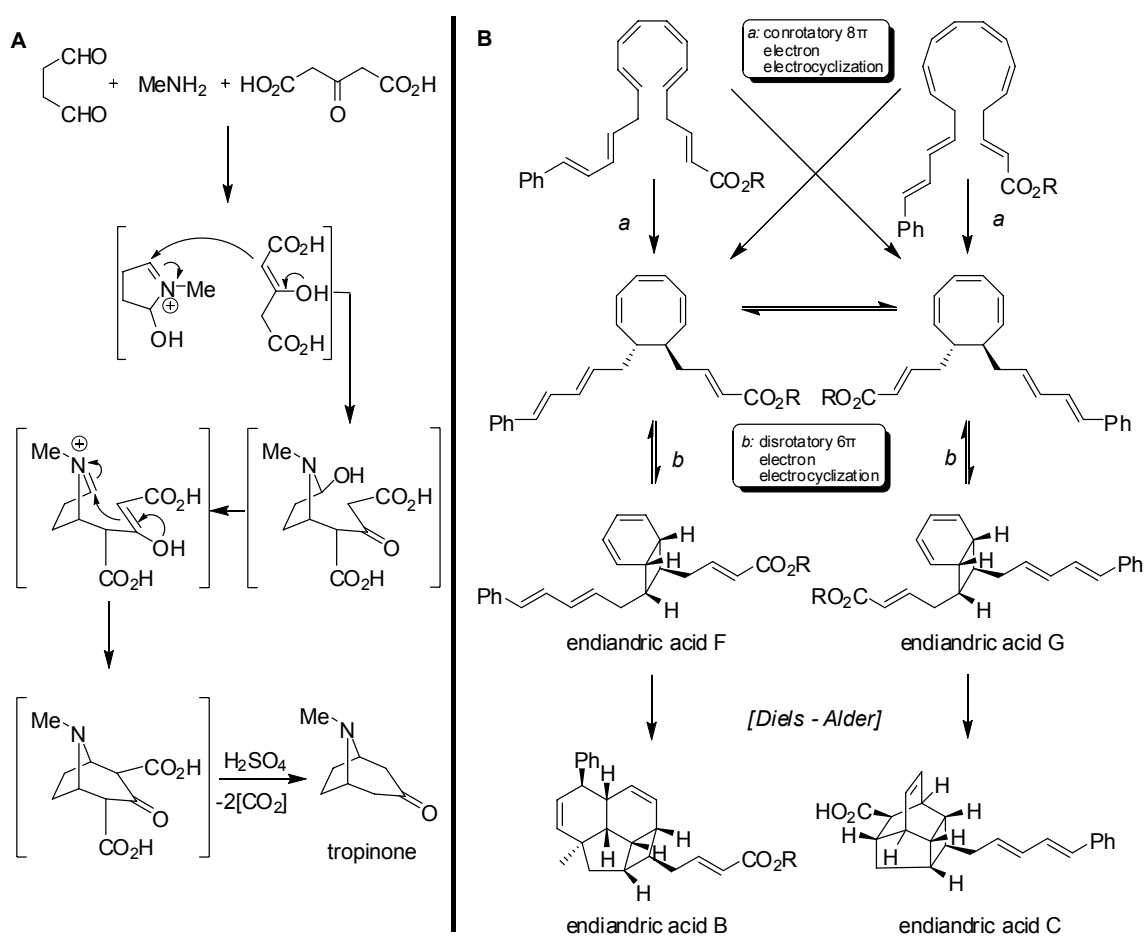
και άλλου είδους διαχωρισμών προκειμένου να απομονωθεί και να χαρακτηριστεί το (ή τα) επιθυμητό(ά) προϊόν(τα). Συχνά προκειμένου να πραγματοποιηθεί η χημική τροποποίηση κάποιας λειτουργικής ομάδας που φέρει το μόριο είναι απαραίτητη η προστασία κάποιας άλλης ομάδας, ή ακόμα και πολλών ομάδων, του μορίου. Αυτή η αναπόφευκτη προσθήκη συνθετικών σταδίων έχει πολλά μειονεκτήματα, όπως την μείωση της συνολικής απόδοσης της σύνθεσης, την αύξηση του χρόνου που απαιτείται για την ολοκλήρωση της, την αύξηση του κόστους της, καθώς και άλλα.

Η Φύση πραγματοποιεί τους δικούς της χημικούς μετασχηματισμούς με αξιοθαύμαστους τρόπους, όσον αφορά στην απλότητα αλλά και στην αποτελεσματικότητά τους. Οι φυσικές διαδικασίες λαμβάνουν χώρα διαδοχικά χωρίς να είναι αναγκαίος κανενός είδους ενδιάμεσος διαχωρισμός, όπως συνήθως συμβαίνει στο χημικό εργαστήριο. Η υιοθέτηση βιομιμητικών προσεγγίσεων για την ολοκλήρωση μιας σύνθεσης στο εργαστηριακό περιβάλλον αποσκοπεί σε μεγάλο βαθμό στην αξιοποίηση της παραπάνω δυνατότητας. Ο κύριος στόχος είναι η πραγματοποίηση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου αριθμού χημικών μετασχηματισμών, εντός της ίδιας φιάλης χωρίς την παρεμβολή χρονοβόρων χρωματογραφικών αλλά και άλλου είδους διαχωρισμών. Το αποτέλεσμα είναι η σύνθεση πολύπλοκων δομών σε ένα συνθετικό στάδιο, ξεκινώντας από δομικά απλούστερα αντιδρώντα.

Αν και σαφώς πλεονεκτικότερη η βιομιμητική προσέγγιση μιας συνθετικής πορείας, ωστόσο η κατάστρωση και εφαρμογή κατάλληλων βιομιμητικών πλάνων είναι μια πολύ δύσκολη υπόθεση. Είναι μάλιστα σαφώς δυσκολότερη από ότι η σύλληψη και εφαρμογή μιας «βήμα προς βήμα» προσέγγισης. Σε μια «βήμα προς βήμα» προσέγγιση, η γνώση της χημικής «συμπεριφοράς» της λειτουργικής ομάδας στην οποία ανά περίπτωση θα πραγματοποιηθεί ο μετασχηματισμός είναι συνήθως αρκετή για την πραγματοποίηση αυτού. Αντίθετα, η δημιουργία βιομιμητικών σεναρίων προϋποθέτει την γνώση της χημικής «συμπεριφοράς» συνολικά, τόσο του αντιδρώντος μορίου, όσο και όλων των ενδιάμεσων μορίων που θα συμμετάσχουν σε τέτοιου είδους διαδικασίες. Πέρα από κάθε αμφιβολία η, σε βάθος, γνώση των μηχανισμών των αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα σε τέτοιες διαδικασίες είναι απολύτως απαραίτητη.

Είναι χαρακτηριστικό, πως ο αριθμός των ερευνητικών εργασιών στις οποίες αξιοποιούνται οι δυνατότητες των βιομιμητικών προσεγγίσεων στην σύνθεση φυσικών προϊόντων αλλά και άλλων πολύπλοκων μορίων, ολοένα και αυξάνει. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακό το γεγονός πως η πρώτη βιομιμητική ολική

σύνθεση φυσικού προϊόντος πραγματοποιήθηκε σχεδόν πριν από ένα αιώνα! Συγκεκριμένα, το 1917, αναφέρθηκε η παραδειγματική “one pot” βιομιμητική ολική σύνθεση της τροπινόνης (tropinone, Σχήμα 2.4 A) από τον Sir R. Robinson.¹⁶ Ένα επίσης πολύ όμορφο παράδειγμα βιομιμητικής ολικής σύνθεσης είναι αυτό των ενδιαδρικών οξέων. Το σενάριο βιοσύνθεσης αυτών των φυσικών προϊόντων προτάθηκε από τον C. Black και τους συνεργάτες του¹⁷ και υλοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του K. C. Nicolaou (Σχήμα 2.4 B).¹⁸



Σχήμα 2.4: A) Η βιομιμητική ολική σύνθεση της τροπινόνης. B) Η διαδοχική ακολουθία αντιδράσεων της βιομιμητικής σύνθεσης των ενδιαδρικών οξέων B και C (R = H, Me).

Είναι αξιοσημείωτο πως η υλοποίηση αυτού του βιομιμητικού σεναρίου είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση σε ένα στάδιο, μορίων τα οποία διαθέτουν οχτώ στερεογονικά κέντρα (ενδιαδρικά οξέα B και C), ξεκινώντας από μη χειρόμορφα

¹⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.

¹⁷ a) Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. St. C.; Fallon, G. D.; Gatehouse, B. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 162; b) Bandaranayake, W. M.; Banfield, J. E.; Black, D. St. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 902.

¹⁸ Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E.; Uenishi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5555.

πρόδρομα μόρια (πολυολεφίνες). Πρέπει να αναφερθεί ότι ένα από τα φυσικά αυτά προϊόντα (ενδιαδρικό οξύ D) απομονώθηκε μετά από την σύνθεση του. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα θαυμάσιο παράδειγμα της δυνατότητας της Συνθετικής Χημείας να «προβλέπει» διαδικασίες της Φύσης.¹⁹

2.3 Βιοχημική και Βιολογική Σημασία του Οξυγόνου Απλής Κατάστασης (¹O₂)

Αναφέρθηκε νωρίτερα πως πολλές από τις ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων που πραγματοποιούνται στην παρούσα διατριβή, λαμβάνουν χώρα αξιοποιώντας τις συνθετικές δυνατότητες του ¹O₂. Στο σημείο αυτό θα επιχειρηθεί μια πιο αναλυτική αναφορά στις συνθετικές δυνατότητες και στα πλεονεκτήματα που προσφέρει η χρησιμοποίηση του ¹O₂ στις ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων, ειδικά όταν αυτές πραγματοποιούνται στα πλαίσια βιομηχανικών σεναρίων. Η αναφορά αυτή θα χωριστεί σε 2 μέρη. Αρχικά θα γίνει λόγος για το ρόλο που διαδραματίζει το ¹O₂ στη λειτουργία των βιολογικών συστημάτων. Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά στους λόγους που το καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμο συνθετικά.

Η περιεκτικότητα του ατμοσφαιρικού αέρα σε O₂ ανέρχεται περίπου σε 20% ενώ ακόμα και ο φλοιός της Γης αποτελείται κατά ~50% από οξυγόνο. Το οξυγόνο συνδέεται πολλαπλά και στενά με την ύπαρξη ζωής στον πλανήτη μας αφού αποτελεί θεμελιώδη συνιστώσα των μεταβολικών διαδικασιών όλων των ανώτερων οργανισμών.²⁰ Οι οξειδωτικές διαδικασίες στις οποίες συμμετέχει το ¹O₂ είναι υψίστης σημασίας για τα κυτταρικά συστήματα για δυο λόγους. Ο πρώτος είναι πως πολλές από αυτές τις διαδικασίες είναι απολύτως απαραίτητες για την ορθή λειτουργία των βιολογικών συστημάτων. Αντίθετα, ο δεύτερος λόγος αναφέρεται στην δυνατότητα αυτών των διαδικασιών να αποβούν εξαιρετικά καταστρεπτικές για τα κυτταρικά συστήματα. Ο δεύτερος τρόπος δράσης του ¹O₂ εκ πρώτης όψεως διαφαίνεται πως μόνο αρνητικές επιπτώσεις είναι δυνατό να έχει σε ζώντες οργανισμούς. Ωστόσο, η ανάπτυξη και εξέλιξη της *Φωτοδυναμικής Θεραπείας*²¹

¹⁹ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics In Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, 272.

²⁰ Ho, R. Y. N.; Liebman, J. F.; Valentine, J. S. *Overview of the Energetics and Reactivity of Oxygen*. In *Active Oxygen in Chemistry*, Foote, C. S.; Valentine, J. S.; Greenberg, A.; Liebman, J. F., Eds. Blackie Academic & Professional: New York, N.Y., **1995**, 2, 1.

²¹ Για πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης σχετικά με την ιστορία της Φ.Θ. βλ: Moan, J.; Peng, Q. *Anticancer Research*, **2003**, 23, 3591.

(PDT) η οποία αξιοποιεί ακριβώς αυτή τη προαναφερθείσα δυνατότητα δράσης του $^1\text{O}_2$, έχει αποδειχθεί εξαιρετικά σημαντική αλλά και ιδιαίτερα υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας εντοπισμένων καρκινικών όγκων αλλά και άλλων ασθενειών.²²

Οι οξειδωτικές διαδικασίες που συμμετέχει το $^1\text{O}_2$ σε βιολογικά συστήματα είναι δυνατό να διαιρεθούν σε δύο κύριες κατηγορίες:

1. Οξειδώσεις που προάγονται από την παρουσία φωτός, ενός φωτοευαισθητοποιητή και οξυγόνου (φωτοδυναμικά φαινόμενα).
2. Μεταβολικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα χωρίς την παρουσία ακτινοβολίας.

Στην δεύτερη κατηγορία εξετάζεται αν το $^1\text{O}_2$ διαδραματίζει κάποιο βιολογικό ρόλο α) στη μικροβιοκτόνο δράση που εμφανίζουν τα φαγοκύτταρα καθώς και β) στους τρόπους δράσης των ενζύμων οξειδασών. Συνολικά αποτελούν πολύ μικρό ποσοστό του συνόλου των διαδικασιών στις οποίες μετέχει το $^1\text{O}_2$.

Στην πρώτη κατηγορία συμπεριλαμβάνεται η συντριπτική πλειοψηφία των βιολογικών διαδικασιών στις οποίες συμμετέχει το $^1\text{O}_2$ και για αυτές έχει δημοσιευτεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός ερευνητικών εργασιών τόσο σε βιοχημικό όσο και σε βιολογικό επίπεδο.^{23,24,25} Ο λόγος είναι πως στη Φύση υπάρχουν σε αφθονία τα τέσσερα απαραίτητα στοιχεία για την δημιουργία, αλλά και τη δράση του $^1\text{O}_2$, μέσω διαδικασιών που εντάσσονται στην πρώτη κατηγορία. Τα στοιχεία αυτά είναι:

- α) ορατό φως (380-780 nm)
- β) πλήθος φωτοευαισθητοποιητών όπως ταννίνες, χλωροφύλλες, πορφυρίνες κ.α.
- γ) μοριακό οξυγόνο (~20% του ατμοσφαιρικού αέρα)
- δ) αφθονία υποστρωμάτων ικανών να συμμετέχουν σε αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$.

Η ύπαρξη αλλά και η συμμετοχή του $^1\text{O}_2$ στις διαδικασίες που πραγματοποιούνται σε όλους τους ζώντες οργανισμούς είναι καθοριστικότητας σημασίας. Γίνεται εύκολα αντιληπτό λοιπόν γιατί επιλέχθηκε η πραγματοποίηση των βιομημητικών σεναρίων της εργασίας αυτής, να λάβει χώρα στα πλαίσια της χημείας του $^1\text{O}_2$. Ωστόσο, αυτός είναι ο ένας από τους δυο βασικούς λόγους που οδήγησαν σε

²² Για πρόσφατα άρθρα ανασκόπησης σχετικά με τις φωτοχημικές διαδικασίες στη Φ.Θ. βλ: a) Clo, E.; Snyder, J. W.; Ogilby, P. R.; Gothelf, K. V. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 475; b) Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R. *Photodiagnosics and Photodynamic Therapy*, **2005**, *1*, 279; c) Sharman, W. M.; Allen, C. M.; van Lier, J. E. *Methods in Enzymology*, **2000**, *319*, 376.

²³ Spikes, J. D.; Straight, R. in *Oxygen and Oxy-Radicals in Chemistry and Biology*, ed. Rodgers, M. A. J.; Powers, E. L. Academic Press, New York, **1981**.

²⁴ Foote, C. S. in *Free Radicals in Biology*, Vol.11, ed. Pryor, W. A.; Academic Press, New York, **1976**.

²⁵ Kanofsky, J. R. *Oxygen Free Radic. Tissue Damage* **1993**, *77*.

μια τέτοια επιλογή. Οι δυνατότητες αλλά και τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη χρήση του $^1\text{O}_2$ σε συνθετικές διαδικασίες συνιστούν τον δεύτερο λόγο, ο οποίος αναλύεται ευθύς αμέσως.

2.4 Οι Αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$

Η πρώτη αναφορά ύπαρξης μιας μετασταθούς ιδιαίτερας δραστικής κατάστασης του μοριακού οξυγόνου έγινε από τον Kautsky²⁶ στην δεκαετία του 1930. Ωστόσο, η απόδειξη της ύπαρξης του μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης ήλθε πολλά χρόνια αργότερα, το 1963 από τους Khan και Kasha.²⁷

Ο όρος «διεγερμένο μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης» αναφέρεται στη πρώτη διεγερμένη ηλεκτρονιακή κατάσταση ($^1\Delta_g$) του μοριακού οξυγόνου, της οποίας το ενεργειακό περιεχόμενο βρίσκεται κατά 22.4 kcal/mol υψηλότερα από την βασική κατάσταση, η οποία είναι τριπλής πολλαπλότητας. Η αμέσως επόμενη διεγερμένη κατάσταση είναι κατά 37 kcal/mol υψηλότερα από την βασική κατάσταση και είναι μια επίσης απλή κατάσταση ($^1\Sigma_g^+$), η οποία όμως έχει πολύ μικρότερη διάρκεια ζωής (10^{-12} sec) σε διάλυμα σε σχέση με την πρώτη διεγερμένη κατάσταση (10^{-3} - 10^{-6} sec). Λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ζωής και της ηλεκτρονιοφιλικότητας της, η πρώτη διεγερμένη κατάσταση του οξυγόνου ($^1\Delta_g$) αποτελεί το δραστικό ενδιάμεσο κατά την φωτοοξειδωση των οργανικών ενώσεων σε διάλυμα και κάθε αναφορά σε αυτή γίνεται με χρήση του συμβόλου $^1\text{O}_2$. Οι φυσικές²⁸ όσο και χημικές²⁹ διαδικασίες σχηματισμού και αποδιέγερσης του $^1\text{O}_2$ έχουν μελετηθεί εκτενέστατα και δεν θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά σε αυτές.

Οι δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του $^1\text{O}_2$ σε διάλυμα³⁰ είναι η χημική παραγωγή (π.χ. με αντίδραση H_2O_2 και NaOCl)³¹ και η ευαισθητοποιούμενη, με χρήση χρωστικών ουσιών, φωτοχημική παραγωγή του

²⁶ a) Kautsky, H. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35*, 216; b) Kautsky, H.; de Bruijn, H. *Naturwiss* **1931**, *19*, 1043; c) Kautsky, H.; de Bruijn, H.; Neuwirth, R.; Baumeister, W. *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 1588.

²⁷ a) Khan, A. U.; Kasha, M. J. *J. Chem. Phys.* **1963**, *40*, 605; b) Khan, A. U.; Kasha, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *92*, 3293; c) Khan, A. U.; Kasha, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879.

²⁸ Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685.

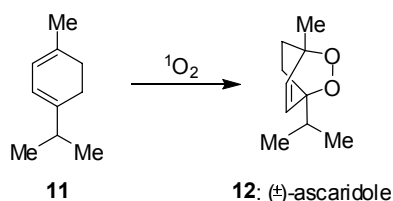
²⁹ Clennan, E. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151.

³⁰ In *Singlet Oxygen* Ed. Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press. New York, **1979**.

³¹ a) Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879; b) McKeown, E.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1966**, *8*, 1040; c) Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W.; Higgins, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 975.

μοριακού οξυγόνου (φωτοευαισθητοποίηση).³² Η τελευταία τεχνική είναι μακράν η πιο αποτελεσματική αλλά και ευρέως χρησιμοποιούμενη στις συνθετικές εφαρμογές του $^1\text{O}_2$. Ο μηχανισμός της περιλαμβάνει την διέγερση της κατάλληλης χρωστικής (φωτοευαισθητοποιητής) όπως π.χ. Tetraphenylporphine (TPP) και Methylene Blue (MB), με χρήση ορατού φωτός προς δημιουργία της διεγερμένης απλής κατάστασης. Ταχεία διασυστημική διασταύρωση (intersystem crossing) παράγει την διεγερμένη τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή ($E_T \gg 22.4$ kcal/mol). Μεταφορά ενέργειας από τον φωτοευαισθητοποιητή στο μοριακό οξυγόνο, οδηγεί στο σχηματισμό του $^1\text{O}_2$ με ταυτόχρονη μετάπτωση του φωτοευαισθητοποιητή στη βασική του κατάσταση (Type II process).

Μια από τις πρώτες συνθετικές εφαρμογές του $^1\text{O}_2$ απαντάται στην πρωτοποριακή εργασία των Schenck και Ziegler το 1954, όπου περιγράφεται η σύνθεση της (\pm)-ασκαριδόλης (**12**) κατόπιν φωτοοξειδωσίας του α -τερπενίου **11** (Σχήμα 2.5).³³



Σχήμα 2.5: Η σύνθεση του φυσικού προϊόντος (\pm)-ascaridole (**12**) από το α -τερπένιο **11**.

Ουσιαστικά όμως, η έρευνα στο μεγάλο αυτό πεδίο σχετικά με τις αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$ με οργανικά μόρια σε διάλυμα, ξεκίνησε το 1964 από τις καινοτόμες εργασίες του C. S. Foote.^{31a,34} Οι εργασίες αυτές απέδειξαν ότι το δραστικό ενδιάμεσο στις φωτοοξειδώσεις σε διάλυμα, ήταν το $^1\text{O}_2$. Έκτοτε το $^1\text{O}_2$ έχει βρεί ευρεία εφαρμογή στην Συνθετική Οργανική Χημεία και ειδικότερα στις συνθέσεις πλήθους φυσικών προϊόντων.³⁵ Οι κυριότερες κατηγορίες αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$ με οργανικά μόρια είναι οι ακόλουθες:

1. Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης, με συζυγή διένια και γενικότερα με μόρια που διαθέτουν 1,3-διενικά συστήματα³⁶ προς σχηματισμό ενδοπεροξειδίων

³² a) Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 579; b) Kautsky, H. *Biochem. Z.* **1937**, *291*, 271.

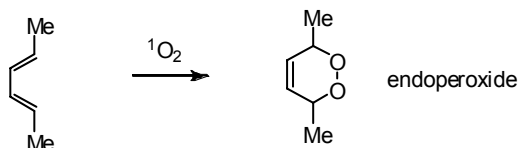
³³ a) Schenck, G. O.; Ziegler, K. *Naturwissenschaften*, **1954**, *32*, 157; b) Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12.

³⁴ Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880.

³⁵ Για άρθρο ανασκόπησης σχετικά με την χρήση του $^1\text{O}_2$ στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, βλ: Wasserman, H. R.; Ives, J. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825.

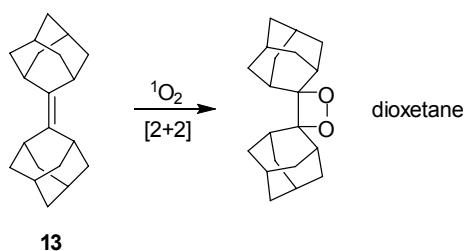
³⁶ Για άρθρο ανασκόπησης, βλ: Clennan, E. L. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1343.

(Σχήμα 2.6). Ειδικότερα για τις αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ με φουράνια (κυκλικά αρωματικά 1,3-διενικά συστήματα) θα γίνει αναλυτική αναφορά στο υποκεφάλαιο 2.5.



Σχήμα 2.6: Αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ με συζυγές διένιο.

2. Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης σε ολεφίνες προς σχηματισμό ασταθών, συνήθως, διοξετανίων (Σχήμα 2.7) οι οποίες διασπώνται εύκολα σε καρβονυλικές ενώσεις³⁷ με εκπομπή ακτινοβολίας (χημειοφωταύγεια).³⁸



Σχήμα 2.7: Αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ στο αδαμαντάνο αδαμαντυλιδένιο (13).³⁹

Ο σχηματισμός των 1,2-διοξετανίων με την προσθήκη του $^1\text{O}_2$ σε ολεφινικά συστήματα συνήθως λαμβάνει χώρα με ηλεκτρονικά πλούσιες ολεφίνες όπως ενολαιθέρες,⁴⁰ εναμίνες,⁴¹ θειοαιθυλένια⁴² και αλκένια που δεν διαθέτουν αλλυλικά υδρογόνα και άρα δεν μπορούν να συμμετέχουν σε αντιδράσεις τύπου ενίου.

3. Αντίδραση ενίου με αλκένια που φέρουν αλλυλικά υδρογόνα προς σχηματισμό αλλυλικών υδροπεροξειδίων (Σχήμα 2.8).⁴³

³⁷ Για άρθρο ανασκόπησης στη χημεία των διοξετανίων, βλ: Bartlett, P.; Landis, M. *The Dioxeranes in Singlet Oxygen* Ed. Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, New York, 1979.

³⁸ Schaap, A. P.; Zaklika, K. A. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, New York, 1979, 250.

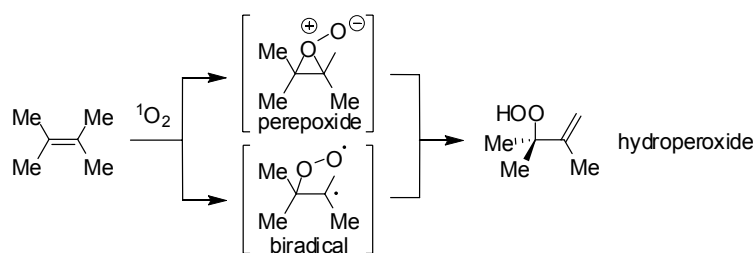
³⁹ Hasty, N. M.; Kearns, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3380.

⁴⁰ Schaap, A. P.; Zaklika, K. A. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, New York, 1979, 188.

⁴¹ Schaap, A. P.; Zaklika, K. A. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, New York, 1979, 180.

⁴² Adam, W.; Liu, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1206.

⁴³ Gollnick, K.; Kuhn, H. J. *In Singlet Oxygen* Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Academic Press, New York, 1979, 188.



Σχήμα 2.8: Αντίδραση ενίου του $^1\text{O}_2$ με ολεφίνη.

Η αντίδραση τύπου ενίου έχει μελετηθεί εξαντλητικά τα τελευταία 50 χρόνια. Ωστόσο ο μηχανισμός της αντίδρασης αυτής συνεχίζει να είναι αμφιλεγόμενος. Ο μεγαλύτερος όγκος των πειραματικών αποτελεσμάτων συμφωνούν με την ύπαρξη ενός υπερεποξειδικού ενδιάμεσου (peroxide, Σχήμα 2.8) ενώ οι θεωρητικές μελέτες συγκλίνουν προς ένα δίριζο ενδιάμεσο (biradical, Σχήμα 2.8). Έχει δημοσιευτεί πολύ μεγάλος αριθμός επιστημονικών άρθρων καθώς και ιδιαίτερος κατατοπιστικών άρθρων ανασκόπησης^{29,44,45,46} που διερευνούν τις μηχανιστικές λεπτομέρειες της συγκεκριμένης αντίδρασης οπότε και δεν θα πραγματοποιηθεί περαιτέρω αναφορά σε αυτό το σημείο.⁴⁷

4. Αντιδράσεις οξείδωσης δεσμών C=X όπου X κάποιο ετεροάτομο.⁴⁸

Η δυνατότητα πραγματοποίησης ποικίλων χημικών μετασχηματισμών σε οργανικά μόρια μέσω των τεσσάρων αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$, αποτελεί το γεγονός που καθιστά το $^1\text{O}_2$ ένα ιδιαίτερος χρήσιμο συνθετικό εργαλείο.

Στη παρούσα ερευνητική εργασία θα αναφερθούν πειραματικά αποτελέσματα τα οποία περιλαμβάνουν αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$ που ανήκουν στις 2 από αυτές τις κατηγορίες. Συγκεκριμένα αξιοποιούνται οι συνθετικές δυνατότητες της αντίδρασης ενίου καθώς και της αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης, τόσο με συζυγή διένια όσο και με φουράνια. Επιπρόσθετα θα παρουσιαστεί ένα ιδιαίτερο παράδειγμα σύνθεσης σταθερού και απομονώσιμου διοξετανίου. Πρέπει να αναφερθεί πως η σύνθεση του διοξετανίου αυτού δεν είναι αποτέλεσμα μιας [2+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ αλλά μιας domino διαδικασίας η οποία θα εξηγηθεί αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4.

⁴⁴ Stephenson, L. M.; Grdina, M. J.; Orfanopoulos, M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419.

⁴⁵ Για άρθρο ανασκόπησης της τοποεκλεκτικότητας της αντίδρασης ενίου του $^1\text{O}_2$ με αλκένια, βλ.: Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595.

⁴⁶ Cleenan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665.

⁴⁷ Για περαιτέρω πληροφορίες, βλ. επίσης: Μαργαρός, Ι. Βιομημητική Σύνθεση των Litseaverticillols B, E, I και J και Επαναπροσδιορισμός της Δομής της Litseaverticillol E. Μ.Δ.Ε. Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, **2005**.

⁴⁸ Bunnelle, W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 335.

2.5 Φουράνια: Βιολογική Σημασία και Συνθετικές Δυνατότητες

Ο φουρανικός δακτύλιος αποτελεί βασική δομική μονάδα πολλών φυσικών προϊόντων, όπως τα τερπένια και τα αλκαλοειδή και γενικότερα απαντάται τόσο σε υποστρώματα τα οποία είναι σημαντικά από βιολογικής άποψης,⁴⁹ όσο και σε μόρια που εμφανίζουν φαρμακευτικό^{50,51} αλλά και γεωπονικό ενδιαφέρον.⁵²

Ο φουρανικός δακτύλιος αποτελεί μια χημική οντότητα η οποία μέσω πλήθους διαφορετικών μεθόδων και αντιδράσεων είναι δυνατόν να μετασχηματιστεί σε μια πλειάδα πολύ χρήσιμων, από συνθετική άποψη, προϊόντων (synthons). Μετασχηματισμοί φουρανικών παραγώγων έχουν βρει εφαρμογή στις ολικές συνθέσεις πλήθους φυσικών προϊόντων με ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον, όπως η σύνθεση σακχάρων, μακροκυκλικών αντιβιοτικών (macrolides drugs), ισοπρενοϊδών αλλά και στεροϊδών.⁵³

Στους συνήθεις μετασχηματισμούς που λαμβάνουν μέρος τα φουράνια περιλαμβάνονται οι εκτενέστατα μελετημένες αντιδράσεις τύπου Diels-Alder^{54,55,56,57} καθώς και οι αντιδράσεις οξειδωτικής μετατροπής τους, προς βουτενολίδια (butenolides ή αλλιώς φουρανόνες), 1,4-ενεδιόνες καθώς και προς πολλά άλλα, χρήσιμα συνθετικά ενδιάμεσα. Ειδικότερα η δυνατότητα σύνθεσης βουτενολιδίων από φουράνια αποτελεί μια διαδικασία ιδιαίτερου συνθετικού ενδιαφέροντος. Βουτενολίδια απαντώνται τόσο στις δομές των φυσικών προϊόντων των οποίων η ολική σύνθεση αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, όσο και στις δομές των ενδιάμεσων ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν στις συνθέσεις αυτές.

Οι αντιδράσεις οξείδωσης των υποκατεστημένων φουρανίων εμφανίζουν αυξημένο ενδιαφέρον, τόσο από μηχανιστικής όσο και από συνθετικής άποψης. Ο λόγος είναι πως το τελικό αποτέλεσμα αυτών των μετασχηματισμών εξαρτάται τόσο από τις πειραματικές συνθήκες που εφαρμόζονται, όσο και από τους υποκαταστάτες

⁴⁹ Vargas, F.; Volkmar, I. M.; Sequera, J.; Mendez, H.; Rojas, J.; Fraile, G.; Velasquez, M.; Medina, R. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1998**, *42*, 219.

⁵⁰ Latch, D. E.; Stender, B. L.; Packer, J. L.; Arnold, W. A.; McNeill, K. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 3342.

⁵¹ Tonnesen, H. H. *Photostability of Drugs and Drugs Formulations*; Taylor & Francis: London, **1996**.

⁵² Donnelly, D. M. X.; Meegan, M. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Ed. Katritzky, A. R. Pergamon Press, NY, **1984**, 705.

⁵³ Για άρθρο ανασκόπησης στη χρήση φουρανίων για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων βλ.: Raczko, J.; Jurcjak, J. *Studies in Natural Products Chemistry* **1995**, *16*, 639.

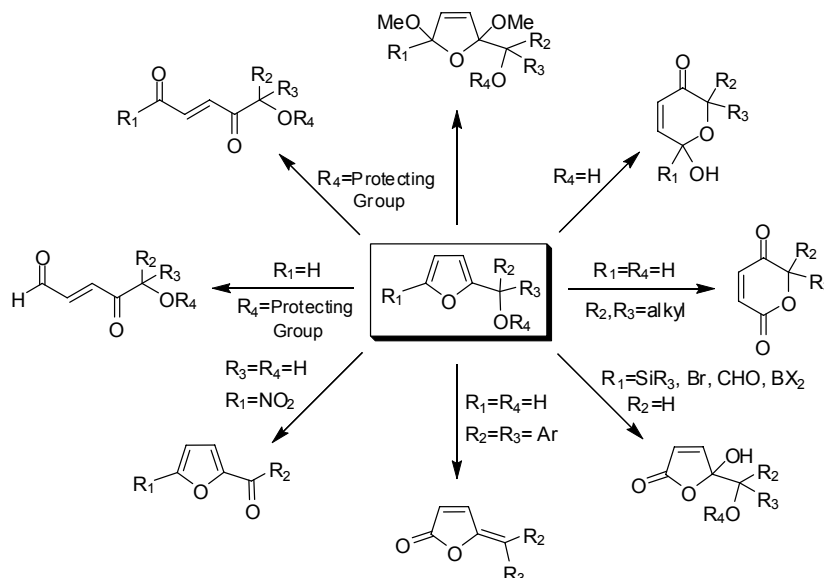
⁵⁴ Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 250.

⁵⁵ Lipschutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.

⁵⁶ Rodrigo, R. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2093.

⁵⁷ Ichihara, A. in: Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry* **1989**, *4*, 579.

που φέρει το φουράνιο. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.9 οι υποκαταστάτες λειτουργούν σαν «μοριακοί διακόπτες» καθορίζοντας ουσιαστικά τον τρόπο που θα μετασχηματιστεί το φουράνιο, και άρα το τελικό αποτέλεσμα.



Σχήμα 2.9: Οξειδωτικοί μετασχηματισμοί του φουρανικού δακτυλίου βάσει της υποκατάστασης του.

Για την οξειδωτική μετατροπή υποκατεστημένων φουρανικών παραγώγων είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί μεγάλος αριθμός πειραματικών μεθοδολογιών. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται η χρήση μεθόδων όπως: Br₂ σε MeOH (μέθοδος Clauson-Kaas)⁵⁸ ή σε συστήματα διαλυτών όπως CH₃CN/H₂O,⁵⁹ Cl₂ σε MeOH/H₂O,⁶⁰ PCC,⁶¹ NBS,⁶² TsOH, HCOOH αλλά και άλλων οξέων,⁶³ υπεροξέων όπως m-CPBA,⁶⁴ t-BuOOH ή H₂O₂ παρουσία οξέων,⁶⁵ BuOOH ή H₂O₂ παρουσία συμπλόκων μετάλλων όπως Mo(VI) ή Cr(VI),⁶⁶ VO(acac)₂⁶⁷ αλλά και άλλων μετάλλων, ηλεκτροχημικών μεθόδων,⁶⁸ μεθόδων οζονόλυσης,⁶⁹ και τέλος με χρήση ¹O₂ παραγόμενου χημικά⁷⁰ ή

⁵⁸ Clauson-Kaas, N. *Acta Chem Scand.* **1955**, 9, 17.

⁵⁹ Pikul, S.; Jurczak, J.; Gryniewicz G. *Bull. Pol. Acad. Sci.* **1987**, 35, 293.

⁶⁰ Weeks, P. D.; Brennan, T. M.; Brannegan, D. P.; Kuhla, D. E.; Elliot, M. L.; Warson, H. A.; Wlodecki, B.; Breitenback, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1109.

⁶¹ Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2199.

⁶² Georgiadis, M. P.; Kouladourous, E. A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2725.

⁶³ Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3555.

⁶⁴ Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 133.

⁶⁵ Antonioletti, R.; Arista, L.; Bonadies, F.; Locati, L.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7089.

⁶⁶ Massa, A.; Acocella, M. R.; De Rosa, M.; Soriente, A.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 835.

⁶⁷ Ho, T. L.; Sapp, S. G. *Synth. Comm.* **1983**, 13, 207.

⁶⁸ Shono, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1363.

⁶⁹ Schmid, G.; Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 259.

φωτοχημικά.⁷¹ Η οξειδωση φουρανίων με φωτοχημικά παραγόμενο $^1\text{O}_2$ εμφανίζεται να είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος σε αυτές τις περιπτώσεις και η πιο αποτελεσματική.^{35,72} Ο λόγος είναι πως οι υπόλοιπες μέθοδοι δεν επιδεικνύουν ούτε την επιθυμητή δραστικότητα αλλά ούτε και εκλεκτικότητα και συχνά οδηγούν σε σχηματισμό παραπροϊόντων, ειδικότερα με πολύπλοκα φουρανικά παράγωγα, λόγω παράπλευρων αντιδράσεων με άλλες λειτουργικές ομάδες που φέρει το φουρανικό παράγωγο και είναι δυνατό να οξειδωθούν.⁷³ Επίσης πολλές φορές είναι αδύνατος ο έλεγχος των αντιδράσεων αυτών, με αποτέλεσμα την πραγματοποίηση περαιτέρω οξειδωσης των επιθυμητών προϊόντων των αντιδράσεων. Η χρήση φωτοχημικά παραγόμενου $^1\text{O}_2$ στην οξειδωτική μετατροπή φουρανικών παραγώγων διαθέτει και άλλα πλεονεκτήματα. Γίνεται εύκολα αντιληπτό πως η χρήση του $^1\text{O}_2$ ως οξειδωτικού αντί για την χρήση αντιδραστηρίων όπως τα PCC και PDC και γενικότερα συμπλόκων τοξικών μετάλλων σε υψηλές οξειδωτικές βαθμίδες (όπως Mo(VI), Cr(VI), Ce(IV)) ή μεθόδων που κάνουν χρήση αλογόνων, αποτελεί μια σαφώς φιλικότερη προς το περιβάλλον συνθετική μεθοδολογία. Η εύρεση και εφαρμογή «πράσινων» μεθοδολογιών αποτελεί πλέον επιταγή της σύγχρονης συνθετικής χημείας. Στα πλεονεκτήματα της χρήσης του $^1\text{O}_2$ πρέπει να συμπεριληφθεί και η ευκολία με την οποία μπορεί να παραχθεί αλλά και να χρησιμοποιηθεί αυτό το οξειδωτικό αντιδραστήριο στο εργαστήριο. Χαρακτηριστικό της ευκολίας των οξειδώσεων με $^1\text{O}_2$ είναι πως αυτές πραγματοποιούνται ακόμα και κατά την παραμονή των καταλλήλων υποστρωμάτων σε διαλύματα που έρχονται σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα, περιέχουν καταλυτική ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή και βρίσκονται σε σημεία που φωτίζονται επαρκώς με ορατό φως.

2.6 Φωτοοξείδωση Φουρανίων – Μηχανιστικές Λεπτομέρειες

Τα φουράνια δίνουν με ευκολία αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης με το $^1\text{O}_2$. Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα ελκυστική όσον αφορά στις συνθετικές της εφαρμογές αφού αποτελεί εκλεκτικό τρόπο *cis*-1,4-διοξυγόνωσης. Πρώτος ο

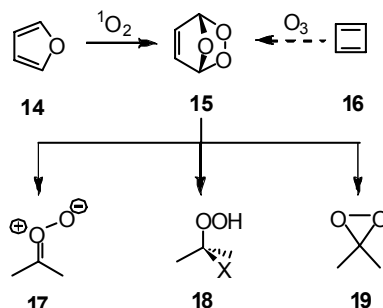
⁷⁰ Kuo, Y. H.; Shih, K. S. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1941.

⁷¹ Adam, W.; Takayama, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1727.

⁷² Για άρθρα ανασκόπησης, βλ: a) Feringa, B. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 469; b) Matsumoto, M. In *Singlet Oxygen*, Vol. II; Frimer A. A., Ed.; CRC Press Inc.: Boca Raton, FL, **1985**.

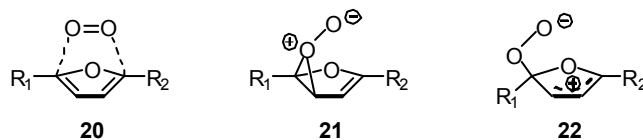
⁷³ Kuo, Y. H. *J. Ch. Chem. Soc.* **1986**, *33*, 95.

Schenck,⁷⁴ σε μια πρωτοποριακή μελέτη του, ανακάλυψε πως τα φουράνια (**14**, Σχήμα 2.10) είναι δυνατό να μετατραπούν σε οζονίδια (**15**), επιλεκτικά και με υψηλές αποδόσεις μέσω φωτοευαισθητοποιούμενης οξείδωσης.



Σχήμα 2.10: Πιθανά προϊόντα διάσπασης των φουρανικών ενδοπεροξειδίων.

Τα παραγόμενα φουρανικά ενδοπεροξειδία **15** μπορούν να θεωρηθούν προϊόντα μόνο-οζονόλυσης του κυκλοβουταδιενίου (**16**). Η αυξημένη τάση δακτυλίου που εμφανίζει το τριοξαδικυκλο[2.2.1]επτανικό σύστημα που διαθέτουν, καθιστά την μελέτη της χημικής τους συμπεριφοράς πολύ ενδιαφέρουσα. Τα φουρανικά ενδοπεροξειδία **15** είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα ακόμα και σε μικρές αλλαγές του στερεοχημικού αλλά και του ηλεκτρονικού τους περιβάλλοντος. Η διαδικασία θερμικής διάσπασης τους εξαρτάται σημαντικά τόσο από τους υποκαταστάτες που φέρουν, όσο και από τον διαλύτη. Η διάσπαση τους πραγματοποιείται μέσω ποικίλων μηχανισμών με αποτέλεσμα να σχηματίζονται διάφορα προϊόντα, είτε μέσω αντιδράσεων επαναδιευθέτησης, είτε μέσω μετατροπής τους σε υδροπεροξειδία. Τα φουρανικά ενδοπεροξειδία **15** αποτελούν πρόδρομα μόρια των: α) καρβονυλικών οξειδίων **17**, β) υποκατεστημένων υδροπεροξειδίων **18** και γ) διοξιρανίων **19**. Για τον σχηματισμό των φουρανικών ενδοπεροξειδίων έχουν προταθεί αρκετά μηχανιστικά σενάρια, όπως μια σύγχρονη Diels-Alder αντίδραση (**20**, Σχήμα 2.11), ή σχηματισμός ενός ενδιάμεσου υπερεποξειδίου (**21**), ή σχηματισμός ενός ενδιάμεσου δίπολου (**22**).



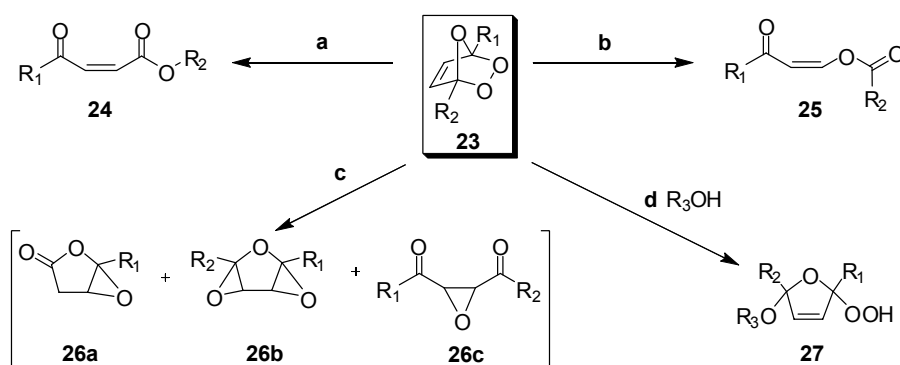
Σχήμα 2.11: Πιθανοί μηχανισμοί της [4+2] κυκλοπροσθήκης του 1O_2 σε φουράνια.

⁷⁴ a) Schenck, G. O. *Angew. Chem.* **1944**, 56, 101; b) Schenck, G. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 156.

Τα πειραματικά δεδομένα των κινητικών μελετών προσθήκης του $^1\text{O}_2$, σε μη συμμετρικώς υποκατεστημένα φουράνια, υποδεικνύουν πως η αντίδραση προσθήκης σε αυτές τις περιπτώσεις λαμβάνει χώρα μέσω μιας μη συμμετρικής μεταβατικής κατάστασης^{75,76} με μη σύγχρονο σχηματισμό και διάσπαση δεσμών. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα ενδιάμεσα **21** και **22** μπορούν να θεωρηθούν ως οι οριακές καταστάσεις ασύμμετρης κατανομής ηλεκτρονίων κατά την μη σύγχρονη προσθήκη $^1\text{O}_2$ σε φουρανικά παράγωγα. Ωστόσο για συμμετρικά δι- και τετραϋποκατεστημένα φουράνια προκύπτει πως ο σχηματισμός του ενδοπεροξειδίου λαμβάνει χώρα μέσω μιας σύγχρονης αντίδρασης κυκλοπροσθήκης.^{77,78,79,80} Βρέθηκε επίσης πως αύξηση του αριθμού των υποκαταστατών που φέρει το φουράνιο έχει ως αποτέλεσμα και την αύξηση της σταθεράς ταχύτητας των αντιδράσεων προσθήκης.^{72a}

Οι κυριότερες διαδικασίες θερμικής διάσπασης των φουρανικών ενδοπεροξειδίων **23** (Σχήμα 2.12) είναι οι ακόλουθες:

- Επαναδιευθέτηση προς 4-οξο-2,3-ακόρεστους εστέρες **24** με εισαγωγή του οξυγόνου στον C – R₂ δεσμό.
- Επαναδιευθέτηση προς ενολικούς εστέρες **25** με εισαγωγή του οξυγόνου σε βινυλική θέση.
- Επαναδιευθέτηση προς εποξειδία **26a**, **26b** και **26c**.
- Σχηματισμός υδροπεροξειδίου **27** μέσω προσθήκης ενός μορίου αλκοόλης R₃OH (R₃=Me, Et ή *i*-Pr).



Σχήμα 2.12: Οι κυριότερες διαδικασίες θερμικής διάσπασης φουρανικών ενδοπεροξειδίων.

⁷⁵ Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5932.

⁷⁶ Dewar, M. J. S.; Theil, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2338.

⁷⁷ Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057.

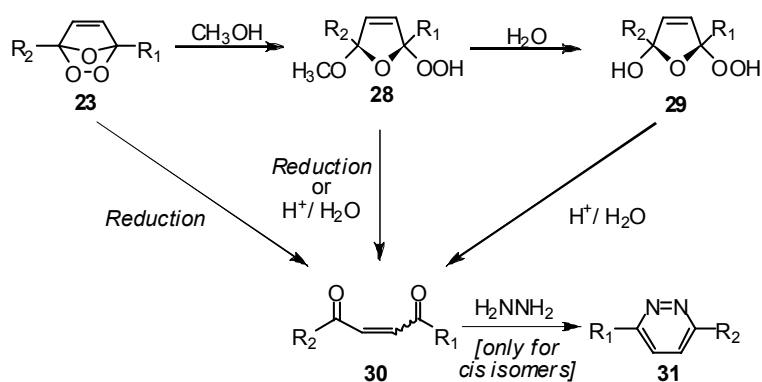
⁷⁸ Young, R. H.; Martin, L. R.; Chinh, N.; Mallon, C.; Kayser, R. H. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 932.

⁷⁹ Gorman, A. A.; Lovering, G.; Rodgers, M. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3050.

⁸⁰ Monroe, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7253.

Εκτός της περίπτωσης όπου πραγματοποιείται επαναδιευθέτηση προς εποξειδίο, υπάρχουν τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την διάσπαση φουρανικών ενδοπεροξειδίων αλλά και τα παραγόμενα προϊόντα αυτής.^{81,82,83,84}

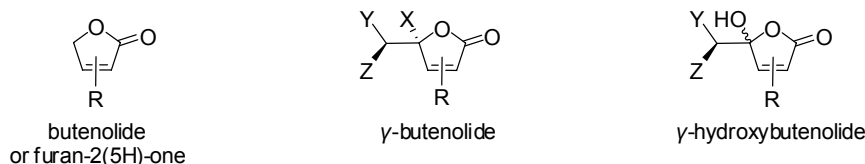
Τα φουρανικά ενδοπεροξείδια **23** αλλά και τα προκύπτοντα από αυτά υδροπεροξείδια **28** και **29** (Σχήμα 2.13), μετατρέπονται εύκολα σε 1,4-δικαρβονυλικές ενώσεις **30**. Απευθείας αναγωγή του οζονιδίου **23** αλλά και του υδροπεροξειδίου **28** οδηγεί στον σχηματισμό της ενεδιόνης **30**. Στο ίδιο προϊόν επίσης οδηγεί η υδρόλυση σε ήπιες συνθήκες των υδροπεροξειδίων **28** και **29**. Με βάση τις παραπάνω διαδικασίες είναι δυνατό να σχηματιστούν τόσο *cis*⁷³ όσο και *trans*-ενεδιόνες.⁸⁵



Σχήμα 2.13: Σύνθεση 1,4-δικαρβονυλικών ενώσεων, μέσω μετασχηματισμού των φουρανικών ενδοπεροξειδίων και των προϊόντων διαλυτόλυσής τους.

2.7 Φουράνια: Χημικά Ισοδύναμα Βουτενολιδίων

Γενικότερα ο όρος «βουτενολίδια» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ευρύτερη ομάδα χημικών ενώσεων που περιλαμβάνει δομές όπως αυτές που φαίνονται στο Σχήμα 2.14.



Σχήμα 2.14: Δομές βουτενολιδίων.

⁸¹ Bailey, P. S. *Ozonation in Organic Chemistry*, Vol. I, Chapter V, Academic Press: NY, **1978**.

⁸² Feringa, B. L.; Butselaar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1447.

⁸³ Young, W. G.; McKinnis, A. C.; Webb, I. D.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 293.

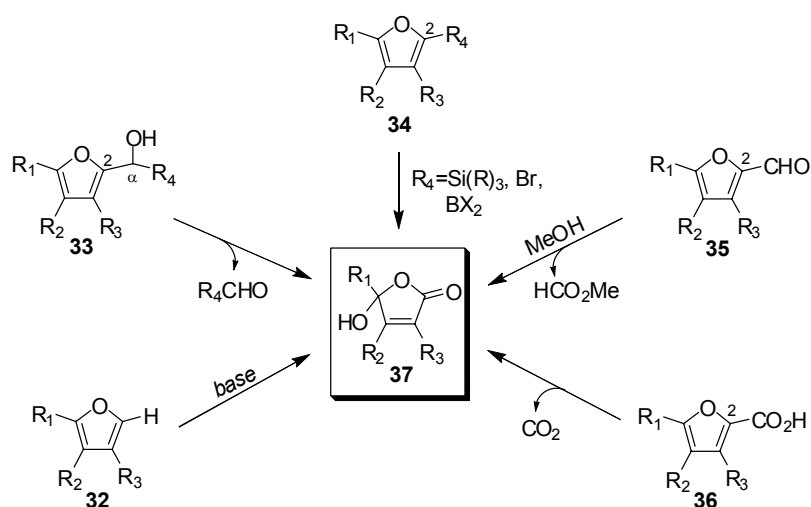
⁸⁴ Adam, W.; Rodriguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3505.

⁸⁵ Foote, C. S.; Wuesthoff, M. T.; Wexler, S.; Burstain, I. G.; Denny, R.; Schenck, G. O.; Schulte-Elte, K. H. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583.

Τα βουτενολίδια αποτελούν δομικές μονάδες σε έναν πολύ μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων Έχει βρεθεί πως ο γ-βουτενολιδικός δακτύλιος απαντάται στις δομές περισσότερων από 13.000 φυσικών προϊόντων.⁸⁶ Τα μόρια που ενσωματώνουν βουτενολιδικούς δακτυλίους, είτε πρόκειται για φυσικά προϊόντα είτε όχι, επιδεικνύουν ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων (μυκητοκτόνα, αντιβακτηριακά, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινικά, αντι-HIV, καρδιοτονωτικά κ.α.).⁸⁷

Το συνθετικό ενδιαφέρον⁸⁸ για αυτούς τους δακτυλίους επεκτείνεται σε πολλά ακόμη επιστημονικά πεδία, αφού βρίσκουν πολυποίκιλες εφαρμογές όπως π.χ. στην σύνθεση αντισωμάτων, ως εκλεκτικοί καταλύτες, καθώς και στην επιστήμη της χημείας υλικών με ενσωμάτωση τους στις έρευνες για δημιουργία υγρών κρυστάλλων, πολυμερών υλικών και πολλών άλλων.^{87f}

Τα γ-υδροξυβουτενολίδια **37** (Σχήμα 2.15) είναι δυνατό να προκύψουν από οξείδωση φουρανίων που διαθέτουν υδρογόνο σε ορθο-θέση όπως το φουράνιο **32** ή φουρανίων κατάλληλα υποκατεστημένων στη θέση-2 όπως τα **33**, **34**, **35** και **36**.



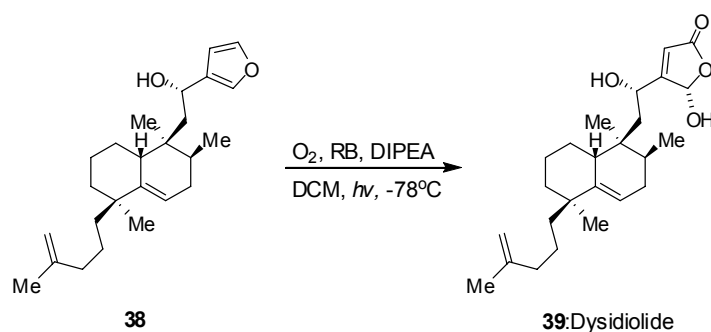
Σχήμα 2.15: Σχηματισμός υποκατεστημένων 4-υδροξυβουτενολιδίων από την οξείδωση υποκατεστημένων φουρανίων.

⁸⁶ a) Ο στατιστικός αυτός αριθμός προέκυψε από έρευνα στη βάση δεδομένων Beilstein; b) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.

⁸⁷ Για πρόσφατα, αντιπροσωπευτικά παραδείγματα κυτταροτοξικών, αντιβιοτικών και αντιμυκητιακών βουτενολιδίων, βλ.: a) Wright, A. D.; Nys, R. D.; Angerhofer, C. K.; Pezzuto, J. M.; Gurrath, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1180; b) Husain, A.; Khan, M. S. Y.; Hasan, S. M.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1394; c) Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Lee, D. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 721; d) Braun, M.; Hohmann, A.; Rahematpura, J.; Rahemne, C.; Grimme, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4584; e) Grossmann, G.; Poncioni, M.; Bornand, M.; Jolivet, B.; Neuburger, M.; Sequin, U. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3237; f) De Souza, M. V. N. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2005**, *2*, 139.

⁸⁸ Για άρθρα ανασκόπησης των μεθόδων σύνθεσης βουτενολιδίων, βλ.: a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625; b) Knight, D. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287; c) Brückner, R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 679; d) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2324.

Η οξειδωση των 2-υποκαταστημένων φουρανίων προς γ-υδροξυβουτενολιδια είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί με χρήση οξειδωτικών μέσων όπως τα: PCC και PDC,⁸⁹ υπεροξοξέα (*m*-CPBA, MMPP κ.α.),⁹⁰ καθώς και άλλων,⁹¹ όμως και πάλι η χρήση ¹O₂ έχει αποδειχθεί πως είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος.^{72,92} Η φωτοοξειδωση φουρανίων του τύπου **32**, παρουσία βάσης, αποδίδει ανάμεσα σε άλλα προϊόντα και 4-υδροξυβουτενολιδια. Ένα παράδειγμα αξιοποίησης της μεθόδου αυτής αποτελεί η σύνθεση του φυσικού προϊόντος dysidiolide (**39**, Σχήμα 2.16) το οποίο εμφανίζει αντικαρκινική δραστηριότητα και αποτελεί το πρώτο φυσικό προϊόν που βρέθηκε πως αναστέλλει την πρωτεΐνη φωσφατάση cdc25A.⁹³ Τόσο η ερευνητική ομάδα του E. J. Corey⁹⁴ όσο και η ομάδα του S. J. Danishefsky⁹⁵ στις ανεξάρτητες ολικές συνθέσεις του φυσικού αυτού προϊόντος, ως τελικό στάδιο είχαν την φωτοοξειδωση με ¹O₂ του 3-υποκατεστημένου φουρανίου **38** (Σχήμα 2.16).



Σχήμα 2.16: Το τελικό στάδιο της ολικής σύνθεσης του Dysidiolide.

Γενικότερα όμως, η χρήση της συγκεκριμένης μεθοδολογίας για την σύνθεση 4-υδροξυβουτενολιδίων έχει περιοριστεί σημαντικά, κυρίως διότι πραγματοποιείται συνήθως με χαμηλές αποδόσεις^{72a,77} και με ταυτόχρονο σχηματισμό πλήθους παραπροϊόντων.

⁸⁹ Pianacatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1507.

⁹⁰ a) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Miltz, W.; Vanasse, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1423; b) Perron, F.; Albizatti, K. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2047.

⁹¹ Για την χρήση άλλων οξειδωτικών αντί του ¹O₂, βλ: Clive, D. L. J.; Minaruzzaman; Ou, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3318 και τις παραπομπές 4a-h που βρίσκονται εκεί.

⁹² Για αρχικές εργασίες μετατροπής φουρανίων σε γ-υδροξυβουτενολιδια μέσω φωτοοξειδωσης, βλ: a) Grimminger, W.; Kraus, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *10*, 1571; b) Brownbridge, P.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3431; c) Katsumura, S.; Hori, K.; Fugiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4625; d) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

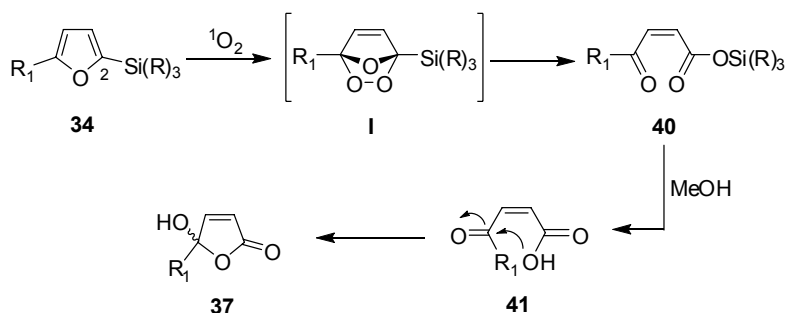
⁹³ Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

⁹⁴ Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425.

⁹⁵ Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615.

Η παρουσία στην θέση-2 του φουρανικού δακτυλίου αλδεϋδομάδας (**35**, Σχήμα 2.15),^{53,72a} καρβοξυλομάδας (**36**)⁹⁶ ή υποκαταστατών που φέρουν σε θέση-α υδροξυλομάδα (**33**),⁹⁷ δίνει λύση στο πρόβλημα αυτό, αφού έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της απόδοσης της αντίδρασης σχηματισμού 4-υδροξυβουτενολιδίων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η φωτοοξείδωση των φουρανίων ακολουθείται από αυθόρμητη αποβολή ενός μορίου μεθανικού μεθυλεστέρα (HCO₂Me), διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) ή μορίου αλδεϋδης (R₄CHO) αντίστοιχα, οδηγώντας τελικά στον σχηματισμό του επιθυμητού 4-υδροξυβουτενολιδίου.

Το ίδιο αποτέλεσμα όμως είναι δυνατό να προκύψει από την παρουσία στη θέση-2 του φουρανικού δακτυλίου ομάδων όπως SiR₃,^{98,99} Br¹⁰⁰ καθώς και BX₂ (**34**).^{101,102} Ειδικότερα στην περίπτωση των 2-υποκατεστημένων σιλυλοφουρανίων, η φωτοοξείδωση τους οδηγεί στον ποσοτικό μετασχηματισμό τους στα αντίστοιχα 4-υδροξυβουτενολίδια.^{84,103} Η πραγματοποίηση μελετών με 2-σιλυλοφουράνια, έχει οδηγήσει στην πρόταση του μηχανισμού του Σχήματος 2.17 για την εξήγηση της μετατροπής αυτής.^{72a,84}



Σχήμα 2.17: Μηχανιστική εξήγηση της μετατροπής 2-σιλυλοφουρανίων προς 4-υδροξυβουτενολίδια.

Φωτοοξείδωση του 2-σιλυλοφουρανίου **34** σχηματίζει το ενδιάμεσο φουρανικό ενδοπεροξείδιο **I**, το οποίο μετασχηματίζεται στον 4-όξο-σιλυλεστέρα **40**. Σε διαλύτη

⁹⁶ White, J. D.; Carter, J. P.; Kezar, H. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929.

⁹⁷ Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, E. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7007.

⁹⁸ Katsumura, S.; Hori, K.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4625.

⁹⁹ Goldsmith, D.; Liotta, D.; Saindane, M.; Waykole, L. L.; Bowen, P. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5835.

¹⁰⁰ Pianacatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 1507.

¹⁰¹ Pelter, A.; Rowlands, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1203.

¹⁰² Descotes, G.; Cottier, L.; Neyeret, C.; Raczko, J.; Pikul, S.; Jurczak, J. *Pol. J. Chem.* **1993**, *67*, 71.

¹⁰³ Για άμεση σύγκριση μεταξύ της φωτοοξείδωσης σίλυλο-υποκατεστημένων και μη υποκατεστημένων φουρανίων, βλ: a) Bury, P.; Hareau, G.; Kocieński, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793; b) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2845.

MeOH ο εστέρας **40** μετατρέπεται στο αντίστοιχο 4-οξο-καρβοξυλικό οξύ **41** το οποίο κατόπιν ενδομοριακής κεταλοποίησης σχηματίζει το 4-υδροξυβουτενολίδιο **37**. Η μέθοδος εισαγωγής σιλυλομάδων έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε διάφορες συνθέσεις.¹⁰⁴ Συγκεκριμένα, η ίδια μεθοδολογία σύνθεσης 4-υδροξυβουτενολιδίων μέσω φωτοοξειδωσης 2-σιλυλοφουρανίων, εφαρμόστηκε στην σύνθεση του σκελετού των φυσικών προϊόντων Prunolides, αποδίδοντας εξαιρετικά αποτελέσματα.¹⁰⁵

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης φουρανίων ως «χημικών ισοδυνάμων» των γ -υδροξυβουτενολιδίων είναι πολλαπλά. Τα φουράνια είναι σταθερά στις συνθήκες πυρηνόφιλων αντιδράσεων, σε ήπιες οξειδωτικές συνθήκες καθώς και σε συνθήκες διαλυτόλυσης, σε αντίθεση με τα γ -υδροξυβουτενολίδια. Η χημική τροποποίηση των πλευρικών αλυσίδων που πιθανό να φέρει ένα βουτενολίδιο θα ήταν αδύνατη υπό τέτοιες συνθήκες χωρίς την προηγούμενη προστασία αυτού. Η χρήση $^1\text{O}_2$ για την «αποκάλυψη» του βουτενολιδικού δακτυλίου αποτελεί μια μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη, αφού το $^1\text{O}_2$ αποδεικνύεται πως είναι ένα επιλεκτικό, ήπιο και συνάμα αποτελεσματικότερο αντιδραστήριο για τέτοιους μετασχηματισμούς.

Συνοψίζοντας, τα φουρανικά παράγωγα παρέχουν μεγάλο αριθμό χημικών μετασχηματισμών. Ο έλεγχος των μετασχηματισμών αυτών είναι δυνατό να προκύψει τόσο με επιλογή των συνθηκών της αντίδρασης, όσο και με την επιλογή των υποκαταστατών τους. Επίσης, πολύ σημαντικό στοιχείο είναι η παρουσία του φουρανικού δακτυλίου στις δομές πολλών φυσικών προϊόντων, το οποίο καθιστά αυτά τα μόρια ιδανικούς υποψήφιους για την υλοποίηση βιομιμητικών συνθετικών πλάνων!

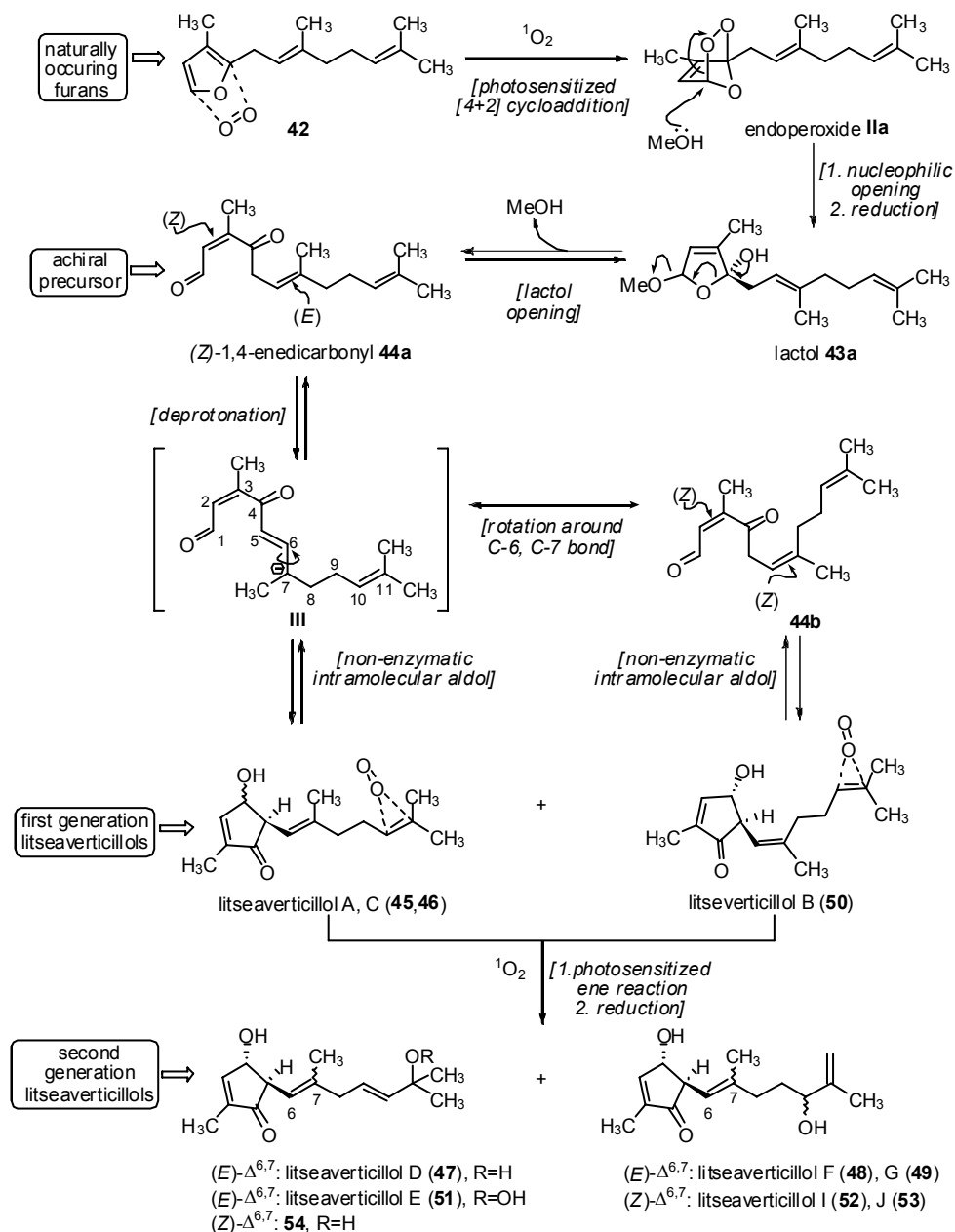
2.8 Επιτυχής Εφαρμογή: Βιομιμητική Ολική Σύνθεση των Litseaverticillols A–G, I και J στη Βάση της Χημείας του $^1\text{O}_2$

Στην αρχή του κεφαλαίου αναφέρθηκε πως ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η ολική σύνθεση, των βιολογικά δραστικών, Chinensines A-E, (+)-Zerumin B, της (+)12-*epi*-Zerumin B καθώς και της (+)-Premnalane A. Αναφέρθηκε πως οι συνθέσεις αυτές είναι επιθυμητό να πραγματοποιηθούν υιοθετώντας βιομιμητικά πλάνα των οποίων τα στάδια κλειδιά θα συμπεριλαμβάνουν αντιδράσεις φωτοοξειδωσης με $^1\text{O}_2$ των κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανίων. Η εφαρμογή

¹⁰⁴ Tanaka, K.; Hata, T.; Hara, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4945.

¹⁰⁵ Sofikiti, N.; Tofí, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2357.

της συγκεκριμένης στρατηγικής έχει οδηγήσει στη επιτυχή σύνθεση αρκετών φυσικών προϊόντων. Η ολική σύνθεση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Litseaverticillols^{106,107,108} (Σχήμα 2.18) και η σύνθεση του δι-σπυροκεταλικού σκελετού του φυσικού προϊόντος Salinomycin¹⁰⁹ αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα.



Σχήμα 2.18: Τελικά στάδια της βιομιμητικής ολικής σύνθεσης των Litseaverticillols.

¹⁰⁶ Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5465.

¹⁰⁷ Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039.

¹⁰⁸ Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Montagnon, T.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899.

¹⁰⁹ Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 772.

Πιο συγκεκριμένα, τα φυσικά προϊόντα Litseaverticillols αποτελούν μια οικογένεια σεσκιτερπενίων τα οποία επιδεικνύουν ισχυρή αλλά και εκλεκτική αντί-HIV δραστηριότητα.¹¹⁰ Το 2003 ολοκληρώθηκε η ολική σύνθεση των Litseaverticillols A (45), C (46), D (47), F (48), G (49)¹⁰⁶ και το 2004 των Litseaverticillol B (50), E (51), I (52), J (53),^{107,108} η οποία συνοδεύτηκε από τον επαναπροσδιορισμό της αρχικά προτεινόμενης δομής της Litseaverticillol E (51),^{107,108} στη βάση ενός πιθανού σεναρίου βιογένεσης (Σχήμα 2.18). Η συνθετική πορεία περιλαμβάνει μια ιδιαίτερα κομψή αλλά και αποδοτική διαδοχική διαδικασία 5 σταδίων, η οποία εκκινείται από την [4+2] κυκλοπροσθήκη του ¹O₂ στο φυσικό προϊόν σεσκιροσεφουράνιο (42, Σχήμα 2.18) και αποδίδει τα φυσικά προϊόντα Litseaverticillol A (45) και B (50). Στη συνέχεια, οξειδωση της πλευρικής αλυσίδας της Litseaverticillol A (45) και B (50) πάλι με χρήση ¹O₂, σε μια αντίδραση τύπου ενίου αυτή τη φορά όμως, έχει ως αποτέλεσμα τον τοποεκλεκτικό σχηματισμό των τριών πιθανών προϊόντων φωτοοξειδωσης του λιγότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένου διπλού δεσμού (ακραίος δ.δ.) της πλευρικής ανθρακικής αλυσίδας. Συνολικά η διαδικασία αποδίδει τελικά τις Litseaverticillols E (51), D (47), F (48) και G (49) ως προϊόντα φωτοοξειδωσης της Litseaverticillol A (45) ενώ από την Litseaverticillol B (50) προκύπτουν αντίστοιχα οι Litseaverticillols I (52), J (53) καθώς και η τριτοταγής αλκοόλη 54 της οποίας η δομή είχε αρχικά προταθεί για την Litseaverticillol E (51).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του προτεινόμενου βιομιμητικού πλάνου, είναι η ολική σύνθεση των φυσικών προϊόντων πρώτης γενιάς, Litseaverticillols A (45) και B (50) σε τέσσερα συνθετικά στάδια και μάλιστα με συνολική απόδοση 31% και 28% αντίστοιχα. Επίσης, ο μετασχηματισμός της Litseaverticillol A (45) και της Litseaverticillol B (50) στα αντίστοιχα παράγωγα δεύτερης γενιάς, λαμβάνει χώρα σε ένα μόνο συνθετικό στάδιο, με συνολική απόδοση 70% και 75% αντίστοιχα. Τόσο ο επαναπροσδιορισμός της δομής της Litseaverticillol E (51)^{107,108} ως τριτοταγές υδροπεροξείδιο, όσο και η συμφωνία μεταξύ των αποδόσεων σχηματισμού των μελών της οικογένειας βάσει του προτεινόμενου βιομιμητικού πλάνου σε σχέση με τις φυσικές αφθονίες των Litseaverticillols, αποτελούν την επιβεβαίωση αν όχι και την απόδειξη της ορθότητας της προτεινόμενης βιομιμητικής προσέγγισης.

¹¹⁰ Zhang, H. J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 141.

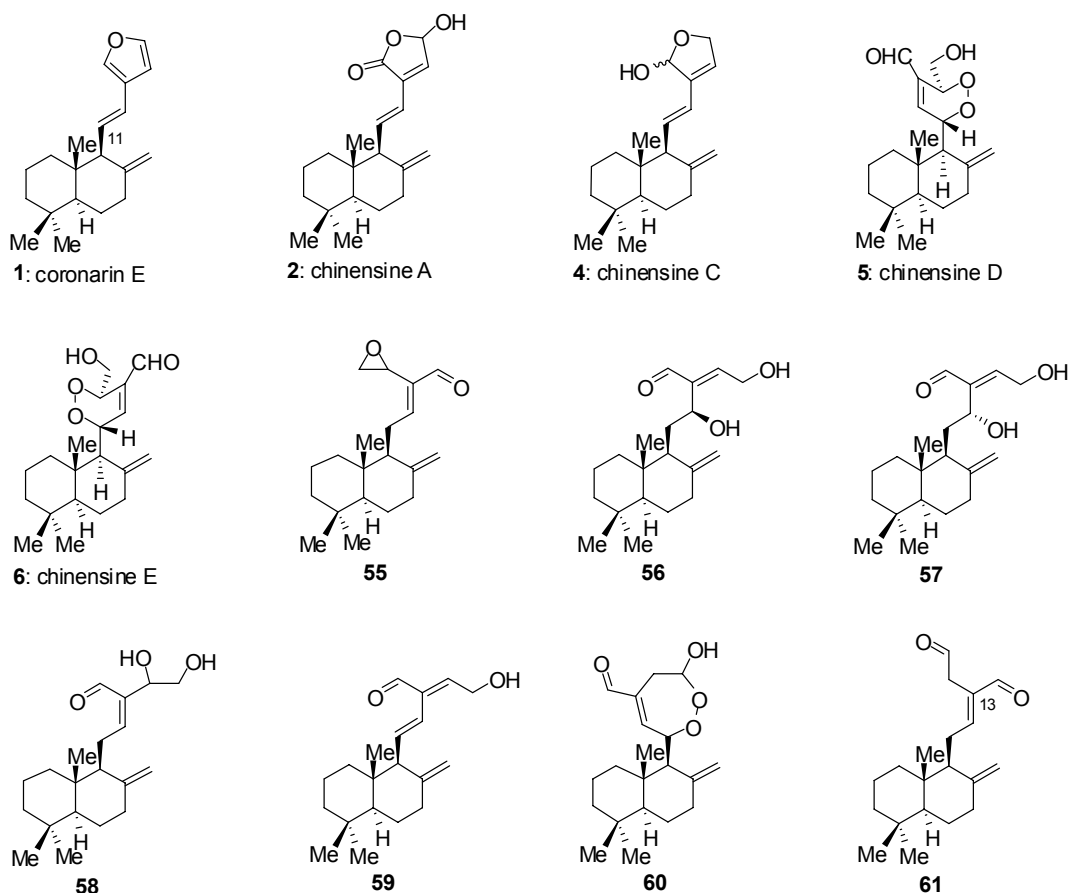
Αναφέρθηκε και προηγουμένως πως το $^1\text{O}_2$ τα τελευταία 50 χρόνια έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει δημοσιευτεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός ερευνητικών εργασιών σε μια προσπάθεια να διασαφηνιστούν οι μηχανιστικές λεπτομέρειες της δράσης του τόσο σε βιολογικό-βιοχημικό επίπεδο όσο και σε καθαρά συνθετικό επίπεδο. Αν και οι μηχανιστικές λεπτομέρειες της αλληλεπίδρασης του $^1\text{O}_2$ με μικρά οργανικά μόρια έχουν κατανοηθεί σε μεγάλο βαθμό, ωστόσο η εύρεση μεθοδολογιών που θα βελτιώνουν την χήμειο-, τόπο-, αλλά κυρίως την διαστέreo- καθώς και την εναντιοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων του $^1\text{O}_2$ με πολύπλοκα οργανικά μόρια αποτελεί επιδίωξη ιδιαίτερης σημασίας. Επιπρόσθετα, οι συνθετικές δυνατότητες του $^1\text{O}_2$ σε καμία περίπτωση δεν έχουν αξιοποιηθεί σε όλο το εύρος τους. Επίσης ανεκμετάλλευτη παραμένει και η δυνατότητα χρήσης του $^1\text{O}_2$ σε διαδοχικές διαδικασίες οι οποίες θα εκκινούνται από αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$ με τα κατάλληλα υποστρώματα. Τέτοιες domino διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα μέσω διαδοχικών αντιδράσεων είναι δυνατό να ενσωματωθούν στα πλαίσια των κατάλληλων βιομιμητικών προσεγγίσεων.

Τα ζητήματα αυτά συνιστούν κεντρικό ερευνητικό άξονα της παρούσας ερευνητικής διατριβής. Στα πλαίσια των ολικών συνθέσεων των φυσικών προϊόντων Chinensines A-E (**2-6**) και (+)-Zerumin B (**7**), καθώς και της (+)-12-epi-Zerumin B (**8**) αλλά και (+)-Premnalane A (**9**) θα παρουσιαστούν οι προσεγγίσεις και οι λύσεις που υιοθετήθηκαν και αφορούν τα ανωτέρω ζητήματα.

Κεφάλαιο 3: Ολική Σύνθεση των Chinensines A–E και του Αντικαρκινικού Διτερπενοειδούς (+)-Zerumin B

3.1 Απομόνωση, Ταυτοποίηση και Βιολογική Δραστικότητα

Το 1997 δημοσιεύτηκε ερευνητική εργασία στην οποία αναφερόταν η απομόνωση και ταυτοποίηση εννέα νέων λαβδανικών διτερπενοειδών (2, 4-6, 55-60, Σχήμα 3.1) καθώς και δύο ήδη γνωστών (1, 61), από τα υπέργεια μέρη του φυτού *Alpinia Chinensis*.¹¹¹ Το φυτό *Alpinia Chinensis* Rosc. (Zingiberaceae) απαντάται στις δασώδεις περιοχές του Hong-Kong, όπου και χρησιμοποιείται στην τοπική παραδοσιακή ιατρική ως αντιασθματικό αλλά και ως αναλγητικό φάρμακο.¹¹²



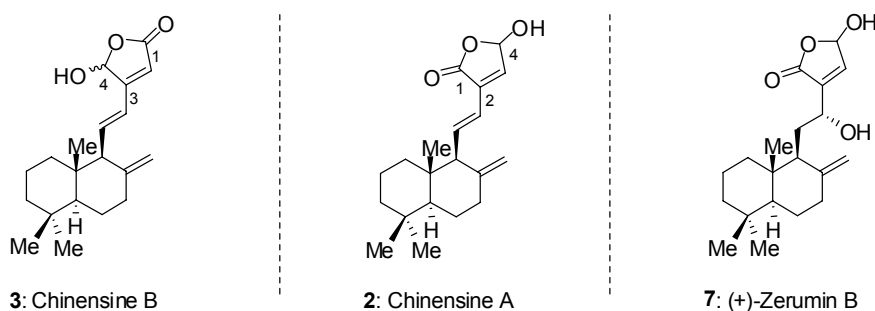
Σχήμα 3.1: Δομές των φυσικών προϊόντων που απομονώθηκαν από το φυτό *Alpinia Chinensis*.

¹¹¹ Sy, L. K.; Brown, G. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 904.

¹¹² Cheung, S. C. *Chinese Medicinal Herbs of Hong Kong*; The Commercial Press: Hong Kong, 1988; Vol. 5, 198.

Παρατηρώντας το σχήμα 3.1 γίνεται εύκολα αντιληπτό πως τα φυσικά προϊόντα που απομονώθηκαν από το φυτό *Alpinia Chinensis* διαθέτουν ως κοινό δομικό στοιχείο τον υποκατεστημένο δεκαλινικό δακτύλιο λαβδανικού τύπου. Η διαφοροποίηση μεταξύ των δομών αυτών προέρχεται από τον C₁₁ πολυοξυγονωμένο υποκαταστάτη που φέρει ο δακτύλιος. Το γεγονός αυτό δείχνει πως πρόκειται για οικογένεια φυσικών προϊόντων, τα οποία εφεξής θα αναφέρονται ως Chinensines.¹¹³

Το φυσικό προϊόν Chinensine B (**3**, Σχήμα 3.2)) απομονώθηκε το 2005 από το εκχύλισμα του φυτού *Etlingera Elatior*, το οποίο απαντάται στην Νοτιοανατολική Ασία.¹¹⁴



Σχήμα 3.2: Οι δομές των τοποισομερών chinensine B και chinensine A καθώς και της (+)-Zerumin B.

Το εκχύλισμα του φυτού *E. Elatior* διαθέτει αξιοσημείωτες βιολογικές δραστηριότητες, με πιο σημαντικές τη κυτταροτοξικότητα έναντι των HeLa (Human epithelial carcinoma) καρκινικών κυττάρων¹¹⁵ καθώς και τη γενικότερη κυτταροτοξικότητα έναντι καρκινικών όγκων.¹¹⁶

Το βιολογικά δραστικό διτερπενοειδές (+)-Zerumin B (**7**) απομονώθηκε το 1996 από το κινέζικο θεραπευτικό φυτό *Alpinia Zerumbet* (Σχήμα 3.2).¹¹⁷ Το ίδιο φυσικό προϊόν απομονώθηκε μαζί με άλλα λαβδανικά διτερπένια το 2005 από το λαχανικό *Curcuma mangga*.¹¹⁸ Το λαχανικό αυτό ανήκει στην ίδια φυτική οικογένεια με το

¹¹³ Η απόδοση των ονομάτων chinensine A, B, C, D και E στα μόρια **1**, **2**, **3**, **4**, και **5** έχει πραγματοποιηθεί για την διευκόλυνση της συζήτησης.

¹¹⁴ Mohamad, H.; Lajis, N. H.; Abas, F.; Ali, A. M.; Sukari, M. A.; Kikuzaki, H.; Nakatani, N. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 285.

¹¹⁵ Mackeen, M. M.; Ali, A. M.; El-Sharkawy, S. H.; Manap, M. Y.; Salleh, K. M.; Lajis, N. H.; Kawazu, K. *Int. J. Pharmacogn.* **1997**, *35*, 174.

¹¹⁶ Murakami, A.; Ali, A. M.; Mat-Salleh, K.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2000**, *64*, 9.

¹¹⁷ Xu, H.-X.; Dong, H.; Sim, K.-Y. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 149.

¹¹⁸ a) Abas, F.; Lajis, N. H.; Shaari, K.; Israf, D. A.; Stanslas, J.; Yusuf, U. K.; Raof, S. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1090; b) Abas, F. *Phytochemical and Biological Activity Studies of Comos caudatus and Curcuma mangga, and the On-line Characterization of Bioactive Fractions from Melicope ptelefolia*. Ph.D. Thesis, Universiti Putra Malaysia, **2005**.

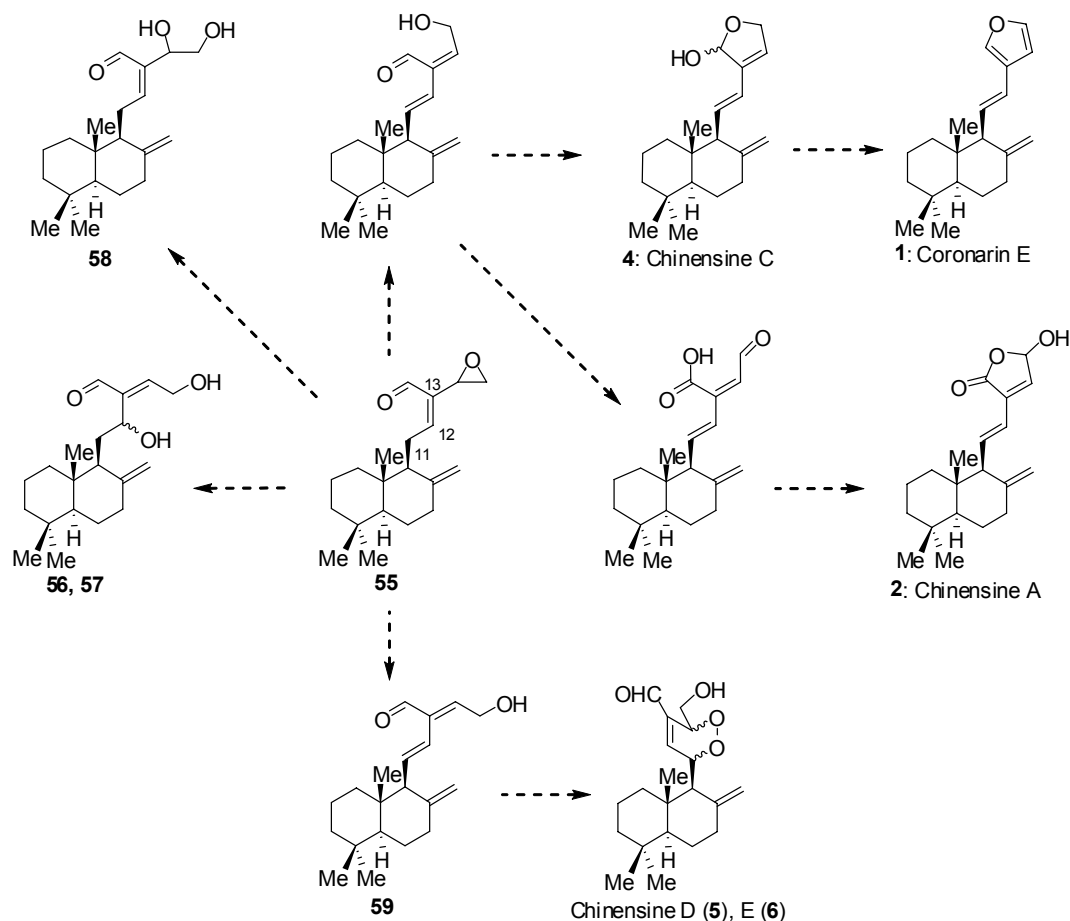
φυτό *Alpinia Chinensis* (*Zingiberaceae*) και απαντάται στην Ταϊλάνδη, στην Μαλαισία και στην Ιάβα όπου χρησιμοποιείται ευρέως στην διατροφή των τοπικών πληθυσμών.¹¹⁹ Το λαχανικό *Curcuma mangga* χρησιμοποιείται στην ασιατική παραδοσιακή ιατρική ως θεραπευτικό που απαλύνει τους στομαχικούς πόνους, τους πόνους του στήθους άλλα και ως αντιπυρετικό. Χρησιμοποιείται επίσης μετά την γέννα ως παράγοντας ίασης της μήτρας. Ωστόσο, βρέθηκε πως η σημαντικότερη βιολογική δραστηριότητα της (+)-Zerumin B (7) είναι η κυτταροτοξικότητα που επιδεικνύει απέναντι σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Ειδικότερα, έναντι της MCF-7 κυτταρικής σειράς (καρκίνος του στήθους) η (+)-Zerumin B (7) βρέθηκε πως διαθέτει εξαιρετική αντικαρκινική δραστηριότητα, με τιμή IC₅₀ της τάξης των 0.59 μΜ.¹¹⁸

Τόσο η (+)-Zerumin B (7) όσο και η Chinensine B (3) αποτελούν ιδιαίτερα ελκυστικούς συνθετικούς στόχους, αφού και οι δυο διαθέτουν αξιοσημείωτες βιολογικές δραστηριότητες, όπως προαναφέρθηκε. Αν και δεν αποτελούν μέλη της οικογένειας των Chinensines, τουλάχιστον με βάση όσα είναι γνωστά μέχρι σήμερα, θα συμπεριληφθούν στην προσπάθεια ολικής σύνθεσης της οικογένειας αυτής λόγω της δομικής τους ομοιότητας και της ιδιαίτερα υποσχόμενης βιολογικής τους δραστηριότητας. Συγκεκριμένα η Chinensine B (3, 3-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολίδιο) αποτελεί τοποισομερές της Chinensine A (2, 2-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολίδιο, Σχήμα 3.2). Η (+)-Zerumin B (7) ομοιάζει δομικά σε μεγάλο βαθμό με την Chinensine A (2). Συγκεκριμένα πέρα από τον ίδιο λαβδανικό σκελετό, διαθέτει και τον ίδιο 2-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολιδικό δακτύλιο (Σχήμα 3.2).

3.2 Προτεινόμενο Βιογεννητικό Σενάριο

Δεδομένης της δομικής ομοιότητας των Chinensines η ερευνητική ομάδα που πραγματοποίησε την απομόνωση οδηγήθηκε στην βάσιμη υπόθεση πως ένα κοινό πρόδρομο μόριο θα μπορούσε να είναι υπεύθυνο για την βιοσύνθεση των υπολοίπων. Θεώρησαν πως μέσω κατάλληλων μετασχηματισμών του εποξειδίου 55 είναι δυνατό να σχηματιστούν τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.¹¹¹ Στο σχήμα 3.3 εικονίζεται συνολικά, ο πιθανός μηχανισμός βιογέννησης τον οποίο προτείνουν.

¹¹⁹ Larsen, K.; Ibrahim, H.; Khaw, S. H.; Saw, L. G. *Gingers of Peninsular Malaysia*; Natural History Publication (Borneo): Kota Kinabalu, 1999.



Σχήμα 3.3: Προτεινόμενος μηχανισμός βιογέννησης των *Chinensines* από την ερευνητική ομάδα απομόνωσης τους.

Αν και συνολικά δεν θα γίνει προσπάθεια αποτίμησης της παραπάνω υπόθεσης ωστόσο ένα συγκεκριμένο στοιχείο χρίζει περαιτέρω σχολιασμού. Σύμφωνα λοιπόν με το βιογεννητικό αυτό πλάνο τα διαστερομερικά ενδοπεροξειδία Chinensine D (**5**) και Chinensine E (**6**) θα μπορούσαν να έχουν προκύψει από την άμεση οξυγόνωση του διενίου **59** με $^1\text{O}_2$, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στην δημοσιευμένη εργασία.¹¹¹

Είναι γνωστό πως μόρια που διαθέτουν διενικά συστήματα, παρουσία $^1\text{O}_2$ είναι δυνατό να συμμετέχουν τόσο σε αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης προς σχηματισμό εξαμελών ενδοπεροξειδικών δακτυλίων¹²⁰ όσο και σε αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης¹²¹ και σε αντιδράσεις ενίου.¹²² Το μηχανιστικό μονοπάτι το οποίο κατά κύριο λόγο θα ακολουθηθεί επηρεάζεται άμεσα από την υποκατάσταση του

¹²⁰ a) Windaus, A.; Brunken, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 225; b) Kondo, K.; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 4363.

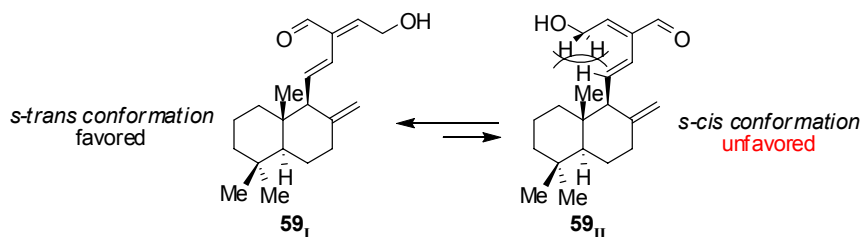
¹²¹ Hasty, N. M.; Kearns, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3380.

¹²² Ficini, J.; Barbara, C.; Ouerfelli, O. *Heterocycles* **1989**, 28, 547.

διενίου. Ανάμεσα στους παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες συμπεριλαμβάνονται:

1. **Η αναλογία των *s-cis/s-trans* διαμορφωμένων του 1,3-διενίου.**¹²³ Για τον σχηματισμό ενδοπεροξειδίων απαιτείται το 1,3-διένιο να υιοθετεί μια *s-cis* διαμόρφωση πριν την προσθήκη του $^1\text{O}_2$. Οι στερεοχημικοί αλλά και ηλεκτρονιακοί παράγοντες που είναι δυνατόν να σταθεροποιούν την *s-cis* διαμόρφωση έναντι της *s-trans* έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της σταθεράς ταχύτητας της [4+2] κυκλοπροσθήκης έναντι των άλλων τύπων αντιδράσεων, καθιστώντας αυτήν και τα προϊόντα της επικρατέστερα των υπολοίπων.¹²³
2. **Η ηλεκτρονιακή κατάσταση του 1,3-διενικού συστήματος.** Λόγω του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του $^1\text{O}_2$,¹²⁴ ευνοείται η αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του σε ηλεκτρονιακά πλούσια 1,3-διενικά συστήματα.¹²⁵

Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως η υπόθεση της συμμετοχής του διενίου **59** σε μια αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης εμφανίζεται προβληματική για δυο λόγους. Κατ' αρχή, προκειμένου το *E,Z*-διένιο **59** να συμμετέχει στην αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] θα πρέπει να υιοθετήσει την απαραίτητη *s-cis* διαμόρφωση **59_{II}**. Η τελευταία όμως, λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων, είναι σαφώς μη ευνοούμενη ενεργειακά σε σχέση με την αντίστοιχη *s-trans* (**59_I**, Σχήμα 3.4).



Σχήμα 3.4: Απεικόνιση των στερεοχημικών παρεμποδίσεων που καθιστούν μη ευνοούμενη την *s-cis* διαμόρφωση του διενίου **59**.

Ο δεύτερος λόγος είναι η ύπαρξη της καρβονυλομάδας. Η ύπαρξη ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων σε συζυγία με το 1,3-διενικό σύστημα το καθιστά

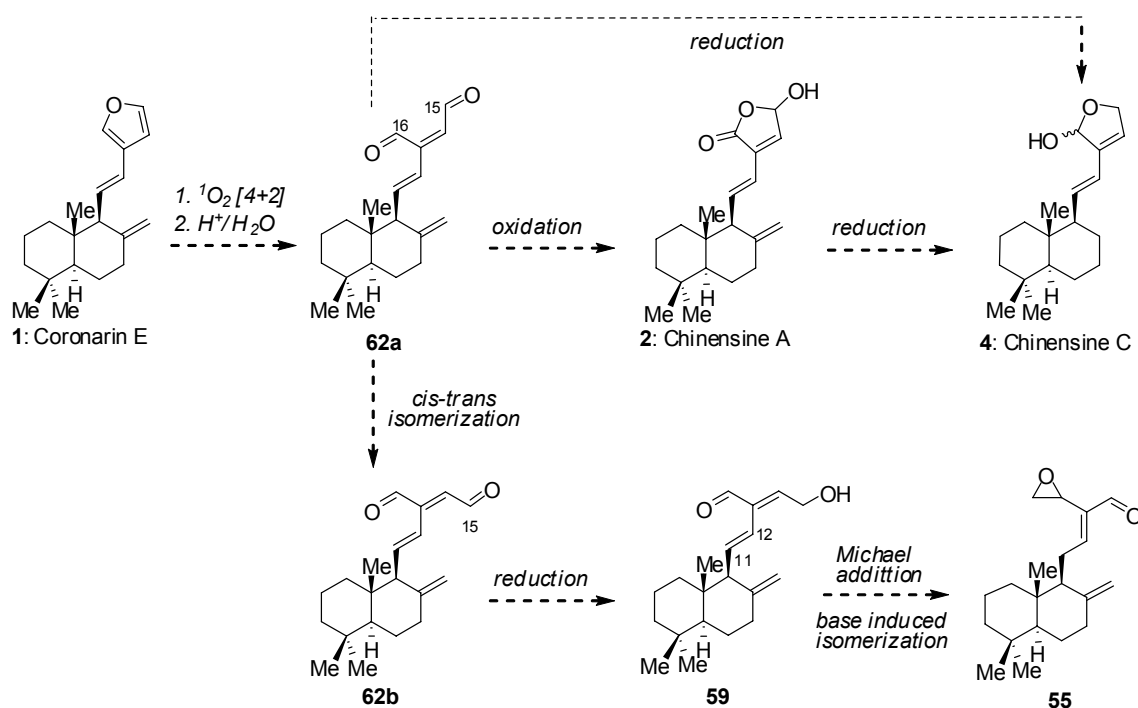
¹²³ a) Foote, C. S.; Brenner, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 6041; b) Matsumoto, M.; Kuroda, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3253.

¹²⁴ Yamaguchi, K. In *Singlet Oxygen. Reaction Modes and Products*; Frimer, A. A. Editor; CRC Press: Boca Raton, FL. **1985**, Vol. II, Part 2, p. 119.

¹²⁵ a) Paquette, L. A.; Liotta, D. C.; Baker, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2681; b) Atkins, R.; Carless, H. A. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6093.

ηλεκτρονιακά φτωχό και δεν ευνοεί την πραγματοποίηση [4+2] αντιδράσεων κυκλοπροσθήκης μεταξύ του $^1\text{O}_2$ και του διενίου. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην αναζήτηση βασιμότερου βιογεννητικού σεναρίου. Η ύπαρξη του υποκατεστημένου φουρανικού παραγώγου Coronarin E (**1**) ταυτόχρονα με την διαλδεύδη **61**, παρέχει σημαντικές ενδείξεις για την κατάστροψη ενός εναλλακτικού πλάνου βιογέννησης.

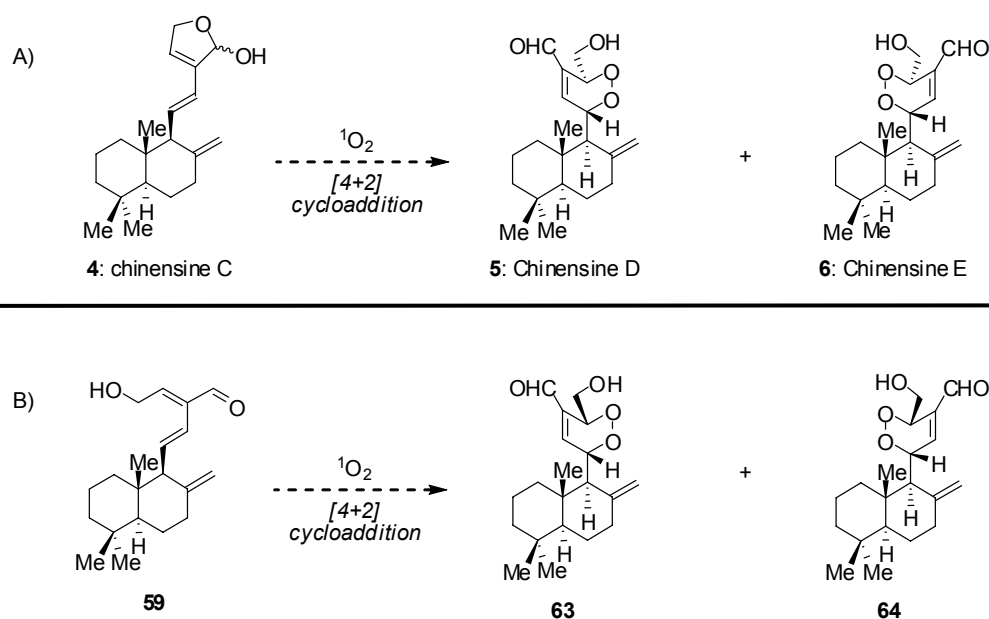
Είναι γνωστό πως η φωτοοξειδωση φουρανικών παραγώγων μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό *cis* αλλά και *trans* δικαρβονυλικών ενώσεων όπως οι ενεδιόνες και οι ενεδιάλες.^{73,85} Η συγκεκριμένη μετατροπή είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί και σε ελαφρά όξινο υδατικό περιβάλλον (βλ. Σχήμα 2.13), δηλαδή σε συνθήκες που κάλλιστα απαντώνται και στη φύση. Στην περίπτωση της Coronarin E τα προϊόντα που είναι δυνατό να προκύψουν βάσει της παραπάνω διαδικασίας είναι τόσο η *cis*-ενεδιάλη **62a** όσο και το αντίστοιχο *trans* ισομερές **62b** (Σχήμα 3.5).



Σχήμα 3.5: Φωτοοξειδωση της Coronarin E και πιθανά προϊόντα αυτής.

Αναγωγή της C_{15} -καρβονυλομάδας της ενεδιάλης **62b** σχηματίζει αρχικά το φυσικό προϊόν **59** το οποίο στη συνέχεια μέσω μιας προσθήκης τύπου *Michael* που συνοδεύεται από ισομερισμό του $\Delta^{11,12}$ διπλού δεσμού υπό βασικές συνθήκες αποδίδει το εποξείδιο **55**. Στην περίπτωση της *cis*-ενεδιάλης **62a** υπάρχουν 2 δυνατότητες. Αναγωγή της C_{15} -καρβονυλομάδας προς σχηματισμό της chinensine C

(4), είτε οξείδωσης της καρβονυλομάδας στον C₁₆ προς σχηματισμό της chinensine A (2). Η αναγωγή του 4-υδροξυβουτενολιδικού δακτυλίου της chinensine A (2) θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει στον σχηματισμό του ημιακεταλικού δακτυλίου της chinensine C (4). Η ημιακετάλη 4 με την σειρά της παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού αποτελεί το ιδανικό πρόδρομο μόριο για τον σχηματισμό των ενδοπεροξειδίων Chinensine D (5) και Chinensine E (6) για λόγους που θα εξηγηθούν ευθύς αμέσως. Η ημιακετάλη 4 φέρει ένα *E,E*-διενικό σύστημα το οποίο μπορεί εύκολα να υιοθετήσει μια *s-cis* διαμόρφωση προκειμένου να συμμετέχει στην επιθυμητή αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης με ¹O₂ (Σχήμα 3.6). Επιπλέον, το διενικό σύστημα της Chinensine C (4) είναι αναμφισβήτητα πιο πλούσιο ηλεκτρονιακά από το αντίστοιχο του διένιου 59, γεγονός το οποίο αναμένεται να ευνοεί σημαντικά την πραγματοποίηση μιας [4+2] κυκλοπροσθήκης.

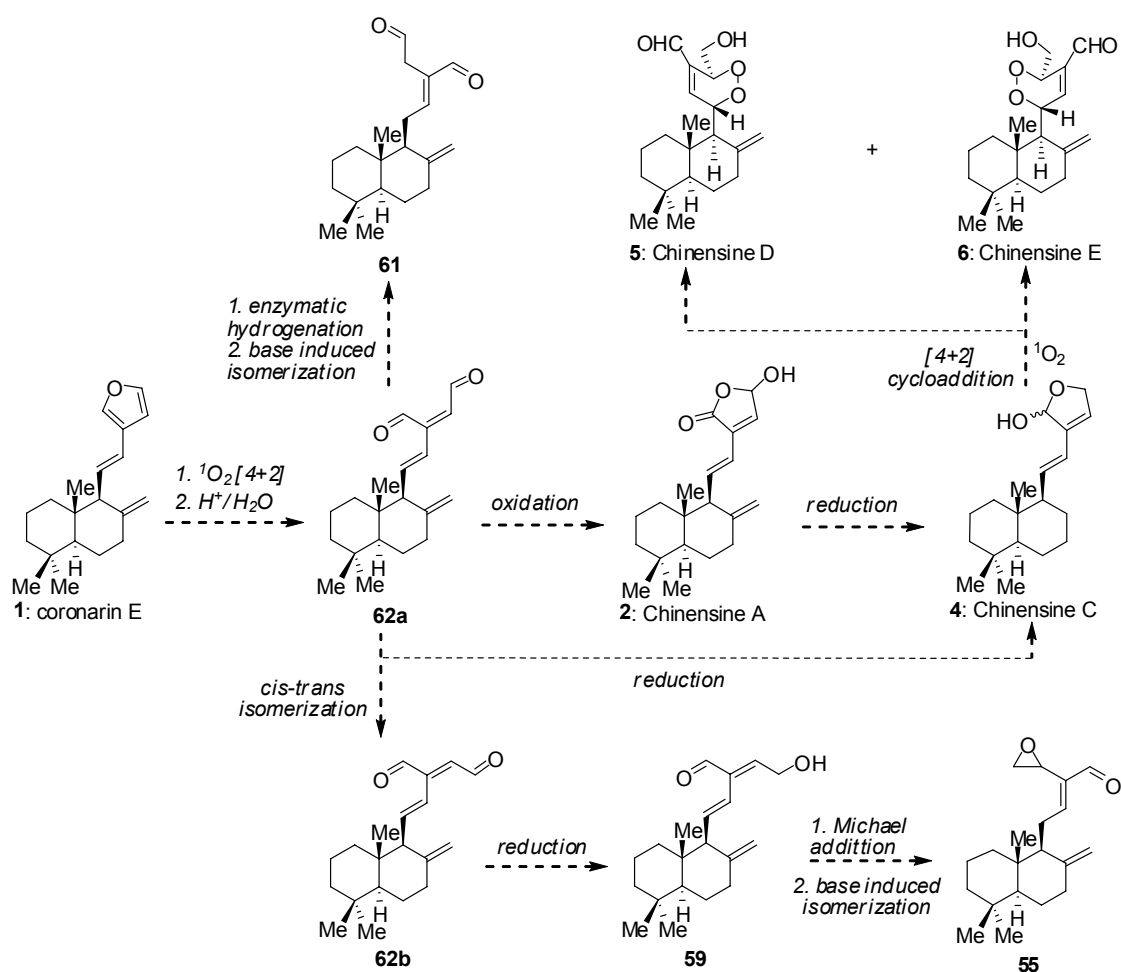


Σχήμα 3.6: Αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του ¹O₂ με A) την chinensine C (4) και B) το διένιο 59.

Η επιβεβαίωση ενός εκ των δύο υποθετικών σεναρίων θα προκύψει από την εξέταση της στερεοχημείας των παραγόμενων ενδοπεροξειδίων, η οποία αξίζει να σημειωθεί πως δεν κατέστη δυνατό να διευκρινιστεί από την ερευνητική ομάδα που πραγματοποίησε την απομόνωσή τους. Συγκεκριμένα είναι γνωστό πως η αντίδραση μεταξύ του ¹O₂ και διενίων λαμβάνει χώρα μέσω ενός σύγχρονου μηχανισμού.¹²⁶

¹²⁶ Για άρθρο ανασκόπησης σχετικά με τις φωτοοξειδώσεις 1,3-διενίων, βλ: Clennan, E. L. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1343; b) Adam, W.; Prein, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 275.

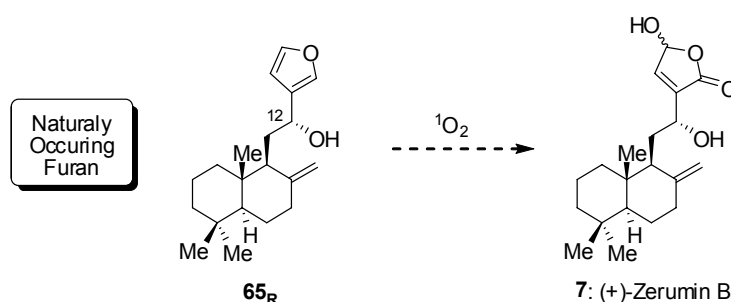
Στην προκειμένη περίπτωση εάν το πρόδρομο μόριο είναι η ημιακετάλη **4** (*E,E*-διένιο) τα σχηματιζόμενα ενδοπεροξειδία **5** και **6** θα διαθέτουν *cis* στερεοχημεία ενώ στην περίπτωση όπου το αντιδρών είναι το διένιο **59** (*E,Z*-διένιο) τότε τα σχηματιζόμενα ενδοπεροξειδία, **63** και **64** θα διαθέτουν *trans* στερεοχημεία (Σχήμα 3.6). Συνολικά, το εναλλακτικό πλάνο το οποίο προτάθηκε βάσει των προηγούμενων παρατηρήσεων και περιγράφει την πιθανή πορεία βιογένεσης των Chinensines, φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα.



Σχήμα 3.7: Προτεινόμενο βιογεννητικό σενάριο.

Στη δημοσιευμένη εργασία της ερευνητικής ομάδας του καθηγητή G. D. Brown στην οποία αναφέρεται η απομόνωση της οικογένειας των φυσικών προϊόντων Chinensines, υπάρχει ένα σχόλιο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σύμφωνα με το σχόλιο αυτό, η διεκρίνιση της δομής της Chinensine A (**2**) είχε πραγματοποιηθεί με τον συσχετισμό των φασματοσκοπικών δεδομένων της, με τα δεδομένα που υπήρχαν διαθέσιμα από το ήδη γνωστό διτερπενοειδές, την (+)-Zerumin B (**7**). Το φυσικό

αυτό προϊόν είχε απομονωθεί ένα χρόνο νωρίτερα, το 1996, από την ίδια οικογένεια φυτών και ενσωμάτωνε επίσης στη δομή της έναν 2-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολιδικό δακτύλιο. Κατ' αναλογία με όσα έχουν αναφερθεί προηγουμένως το φυσικό προϊόν (+)-Zerumin B (7) θα μπορούσε να προκύψει από την φωτοοξειδωση με $^1\text{O}_2$ του κατάλληλου υποκατεστημένου φουρανίου **65_R** (Σχήμα 3.8).

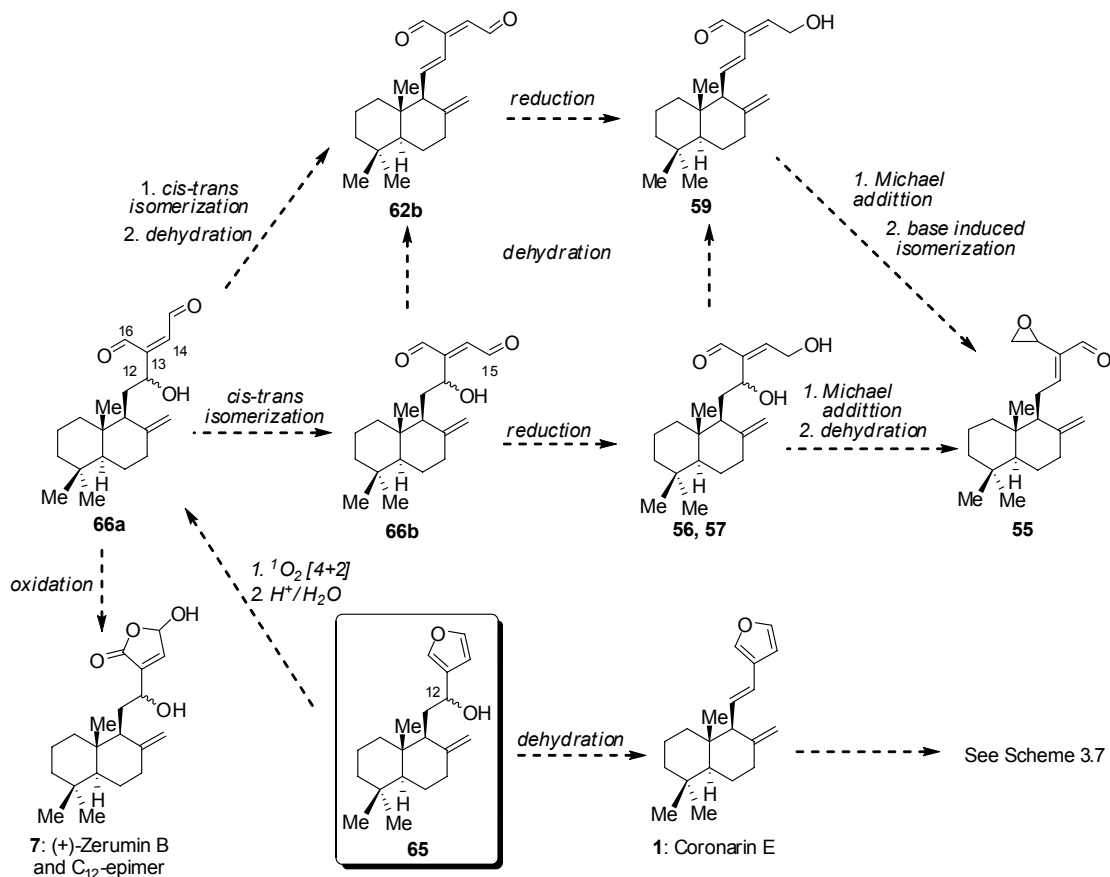


Σχήμα 3.8: Πιθανό σενάριο βιογένεσης του φυσικού προϊόντος (+)-Zerumin B (7).

Βιβλιογραφική έρευνα έδειξε πως το επιθυμητό υποκατεστημένο φουρανικό παράγωγο **65_R**, αλλά και το επιμερές αυτού στον C₁₂, **65_S**, είναι επίσης φυσικά προϊόντα.¹²⁷ Η παρατήρηση αυτή, οδήγησε στην επέκταση του αρχικά προτεινόμενου βιογεννητικού πλάνου (Σχήμα 3.7) ούτως ώστε να περιλαμβάνει σε μια κοινή πορεία τόσο την σύνθεση των Chinensines όσο και της (+)-Zerumin B (7). Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται στο Σχήμα 3.9. Σύμφωνα με αυτό, αφυδάτωση του φυσικού προϊόντος **65** θα είχε ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της Coronarin E (**1**) από την οποία είναι δυνατό να προκύψουν τα φυσικά προϊόντα που αναφέρθηκαν προηγουμένως (Σχήμα 3.7). Με φωτοοξειδωση ωστόσο του **65** είναι δυνατόν να σχηματιστεί η διαλδεύδη **66a** η οποία μπορεί να συμμετέχει σε τρεις διαδικασίες. Οξείδωση της C₁₆ καρβονυλομάδας της **66a** μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό της (+)-Zerumin B (7). *Cis-trans* ισομερισμός του Δ^{13,14} διπλού δεσμού της **66a** και κατόπιν αναγωγή της C₁₅ καρβονυλομάδας της **66b** είναι δυνατόν να οδηγήσει στα διαστερομερή **56** και **57**. Αυτά με την σειρά τους μπορούν είτε να υποστούν αφυδάτωση προς σχηματισμό του **59** είτε μέσω μιας διαδικασίας προσβολής τύπου Michael και κατόπιν αφυδάτωσης της υδροξυλικής ομάδας στον C₁₂ να σχηματίσουν το εποξείδιο **55**. Τέλος, *cis-trans* ισομερισμός του Δ^{13,14} διπλού δεσμού και αφυδάτωση της C₁₂ υδροξυλομάδας της **66a** οδηγεί στον σχηματισμό της **62b**. Η

¹²⁷ a) Jung, M.; Ko, I.; Lee, S. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1394; b) Villamizar, J.; Fuentes, J.; Salazar, F.; Tropper, E.; Alonso, R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1623.

παραπάνω υπόθεση είναι σε πλήρη συμφωνία με την παρουσία του *trans* $\Delta^{11,12}$ διπλού δεσμού στην πλειοψηφία των Chinensines, ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης της υδροξυλομάδας στον C₁₂.



Σχήμα 3.9: Προτεινόμενος μηχανισμός βιογένεσης από τη φουρανόλη **65**.

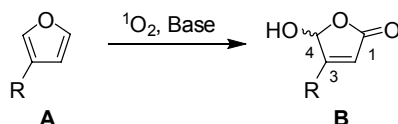
Αν και δεν αποτελεί σκοπό της παρούσας εργασίας η συνολική επιβεβαίωση ή η διάψευση κανενός από τα δυο βιογενετικά σενάρια, τουλάχιστον σε ότι αφορά στην βιοσύνθεση των chinensine D (**5**) και chinensine E (**6**) θα επιχειρηθεί να διασαφηνιστεί η στεreoχημεία του ενδοπεροξειδικού τους δακτυλίου.

Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης πως η (+)-Zerumin B (**7**) και η chinensine A (**2**) διαθέτουν τον σχετικά ασυνήθιστο 2-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολιδικό δακτύλιο.¹²⁸ Ο τοποϊσομερής 3-υποκατεστημένος 4-υδροξυβουτενολιδικός δακτύλιος (Chinensine B) απαντάται στην πλειοψηφία των φυσικών προϊόντων.¹²⁹

¹²⁸ a) Geis, W.; Buschauer, B.; Becker, H. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 643; b) Grossmann, G.; Poncioni, M.; Bornand, M.; Jolivet, B.; Neuburger, M.; Sequin, U. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3237.

¹²⁹ Πολλά φυσικά β-(1-υδροξυάλκυλο)-γ-υδροξυβουτενολιδία έχουν απομονωθεί κατά το παρελθόν, κυρίως από θαλάσσιους σπόγγους. Για παραδείγματα, βλ: a) Gunasekera, G. P.; McCarthy, P. J.;

Τα 3-υποκατεστημένα φουρανικά παράγωγα τύπου **A** (Σχήμα 3.10) παρουσία ήπιας βάσης (π.χ. στη φύση υπάρχει πλήθος αμινών) και $^1\text{O}_2$ μετασχηματίζονται απ' ευθείας προς 3-υποκατεστημένα 4-υδροξυβουτενολίδια (**B**).¹³⁰ Η ενδιαφέρουσα, μη συνήθης τοποϊσομέρεια θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη για την κατάστροψη του κατάλληλου ρετροσυνθετικού πλάνου.



Σχήμα 3.10: Η φωτοοξείδωση 3-υποκατεστημένων φουρανίων παρουσία βάσης αποδίδει 3-υποκατεστημένα 4-υδροξυβουτενολίδια.

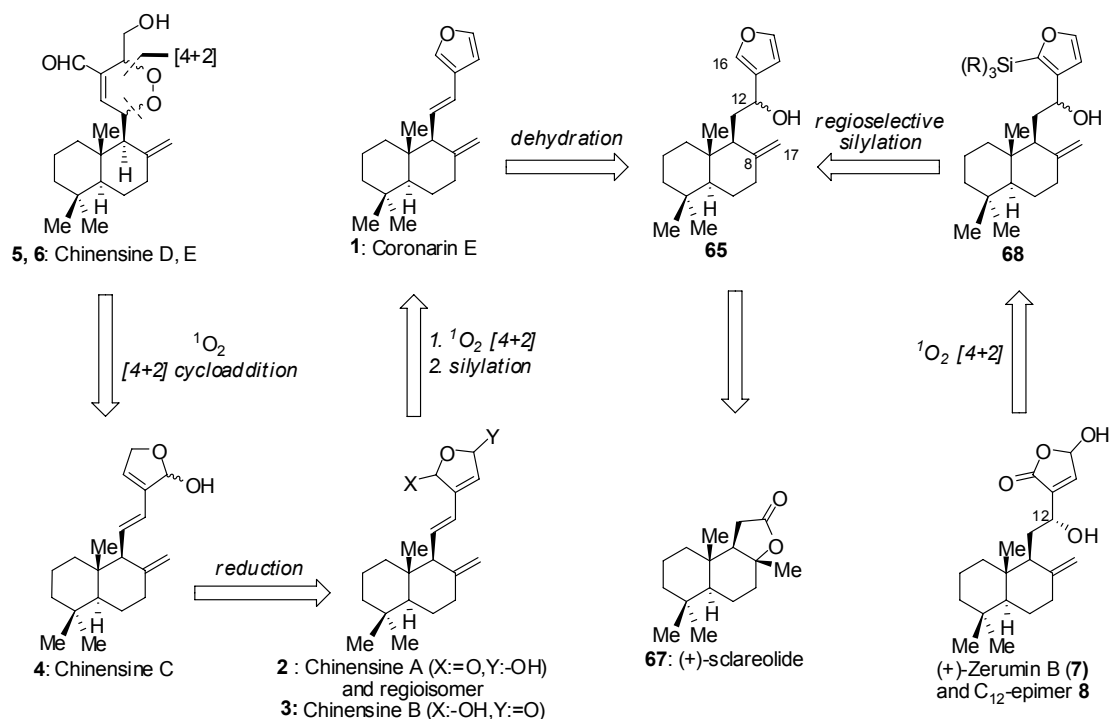
3.3 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Η ρετροσυνθετική προσέγγιση για την οικογένεια των φυσικών προϊόντων Chinensines A–E (**2-6**) όσο και για την (+)-Zerumin B (**7**) και το διαστερομερές της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**7**), βασίζεται στο σενάριο βιοσύνθεσης το οποίο προαναφέρθηκε (Σχήμα 3.9). Το συνολικό ρετροσυνθετικό πλάνο παρουσιάζεται αναλυτικά στο Σχήμα 3.11. Σύμφωνα με όσα έχουν προαναφερθεί, η σύνθεση των Chinensines D (**5**) και Chinensines E (**6**) αναμένεται να επιτευχθεί μέσω της αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ στο διενικό σύστημα της Chinensine C (**4**). Η τελευταία μπορεί να σχηματιστεί από την Chinensine A (**2**) κατόπιν αναγωγής του 4-υδροξυβουτενολιδικού δακτυλίου της, προς τον αντίστοιχο ημιακεταλικό. Τα τοποϊσομερή φυσικά προϊόντα Chinensine A (**2**) και Chinensine B (**3**) αναμένεται να προκύψουν από την φωτοοξείδωση με $^1\text{O}_2$ της κατάλληλα υποκατεστημένης φουρανικής υπομονάδας της Coronarin E η οποία με τη σειρά της είναι δυνατό να προέλθει από αφυδάτωση της C_{12} υδροξυλικής ομάδας που φέρει το φουρανικό παράγωγο **65**. Το φουρανικό παράγωγο **65** είναι δυνατό να προκύψει μέσω κατάλληλων μετασχηματισμών από το φθινό και εμπορικά διαθέσιμο μόριο (+)-sclareolide (**67**). Το μόριο αυτό διαθέτει τον λαβδανικό σκελετό που φέρουν και τα

Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759; b) Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951; c) De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-N.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322; d) Buchanan, M. S.; Edser, A.; King, G.; Whitmore, J.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 300; e) Tsuda, M.; Endo, T.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1507; f) Scio, E.; Ribeiro, A.; Alves, T. M. A.; Romanha, A. J.; de Souza Filho, J. D.; Cordell, G. A.; Zani, C. L. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 1125; g) Faulkner, D. J.; Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 50.

¹³⁰ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

φυσικά προϊόντα Chinensines. Δεδομένου πως σε πολλά από τα μέλη της οικογένειας δεν κατέστη δυνατή η διεκρίνιση της απόλυτης στερεοχημείας τους, το (+)-sclareolide (**67**) αποτελεί ιδανικό πρόδρομο μόριο για την σύνθεση αυτών.



Σχήμα 3.11: Ανάστροφη συνθετική προσέγγιση των Chinensines A-E και της (+)-Zerumin B.

Σύμφωνα με την ρετροσυνθετική ανάλυση που προτείνεται για την (+)-Zerumin B (**7**, Σχήμα 3.11) και του C₁₂ επιμερούς της **8**, αυτές είναι δυνατό να προέλθουν από την φωτοοξείδωση με ¹O₂ του φουρανικού παραγώγου **68**. Το τελευταίο είναι δυνατόν να συντεθεί κατόπιν τοποεκλεκτικής συλλίωσης του φουρανίου **65** στον C₁₆. Ωστόσο, το φουρανικό παράγωγο **65** εμπλέκεται και στην ανάστροφη συνθετική ανάλυση των Chinensines και αναμένεται, όπως αναφέρθηκε, να σχηματιστεί από την λακτόνη (+)-sclareolide (**67**).

Η συγκεκριμένη μεθοδολογία σύνθεσης της (+)-Zerumin B (**7**) μέσω της φωτοοξείδωσης ενός φουρανικού παραγώγου εμφανίζει αυξημένο ενδιαφέρον για έναν ακόμα λόγο. Στην πρώτη και μοναδική μέχρι τώρα ολική σύνθεση αυτού του φυσικού προϊόντος από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή J. Boukouvalas¹³¹ υπάρχει ένα σχόλιο το οποίο παρατίθεται αυτούσιο: “while *γ*-hydroxybutenolides have often been prepared by photooxygenation of 3-substituted furans, this protocol would be unsuitable for the present task since it provides either mixtures of *α*- and *β*-

¹³¹ Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670.

substituted γ -hydroxybutenolides^{132a-c} *or solely the β -regiomers when Hunig's base is included*^{132c-j}. Το σχόλιο αυτό είναι σωστό γενικότερα, ωστόσο η προτεινόμενη σύνθεση της (+)-Zerumin B (7) ως σκοπό έχει να αποδείξει πως η φωτοοξειδωση κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανίων μπορεί να οδηγεί τελικά στην τοποεκλεκτική σύνθεση α -υποκατεστημένων γ -υδροξυβουτενολιδίων.¹³³

Όπως αναφέρθηκε οι δύο προτεινόμενες ρετροσυνθέσεις καταλήγουν στο ίδιο συνθετικό ενδιάμεσο **65**. Συνεπώς, μέρος της σύνθεσης των Chinensines και της (+)-Zerumin B (7) είναι κοινό, αλλά για λόγους ευκολίας οι συνθέσεις αυτές θα παρουσιαστούν ανεξάρτητα.

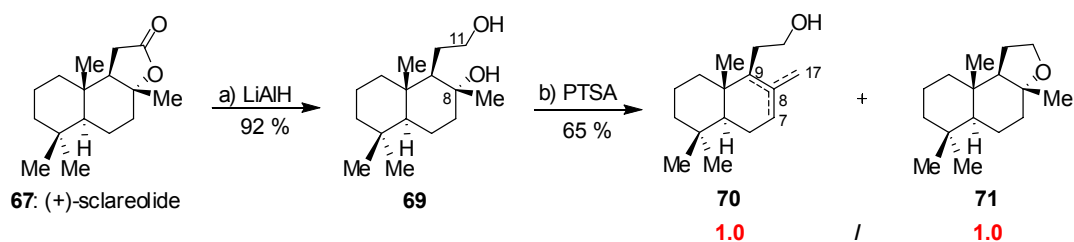
3.4 Συνθετική Προσέγγιση της (+)-Zerumin B

Ένα από τα ενδιαφέροντα δομικά χαρακτηριστικά του λαβδανικού σκελετού της (+)-Zerumin B (7), αλλά και των Chinensines, είναι η ύπαρξη του εξωκυκλικού Δ ^{8,17} διπλού δεσμού (Σχήμα 3.11). Ο διπλός δεσμός αυτός είναι δυνατό να προκύψει κατόπιν διάνοιξης του λακτονικού δακτυλίου του μορίου (+)-sclareolide (**67**) ακολουθούμενη από αφυδάτωση υπό κατάλληλες συνθήκες του προκύπτοντος C₈ υδροξυλίου. Συγκεκριμένα η αρχική προσέγγιση για την εισαγωγή του διπλού δεσμού περιλάμβανε αρχικά την πλήρη αναγωγή του (+)-sclareolide (**67**) προς την αντίστοιχη διόλη **69** (Σχήμα 3.12). Η αφυδάτωση της τριτοταγούς υδροξυλομάδας της διόλης **69** υπό ελαφρώς όξινες συνθήκες με την επίδραση καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος, είχε σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός μίγματος που περιείχε τόσο το επιθυμητό προϊόν με τον Δ ^{8,17} διπλό δεσμό **70a**, αλλά και τα αντίστοιχα Δ ^{7,8} **70b** και Δ ^{8,9} **70c** ισομερή αυτού σε αναλογία 1.0 / 0.3 / 0.2 αντίστοιχα (βάσει Φασματοσκοπίας NMR). Πέρα και από την δημιουργία των δύο ανεπιθύμητων ισομερών το μεγαλύτερο πρόβλημα ήταν η δημιουργία σε μεγάλο ποσοστό ενός άλλου παραπροϊόντος, του κυκλικού αιθέρα **71**. Το αποτέλεσμα αυτό

¹³² Για πρόσφατα παραδείγματα, βλ: a) Held, C.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1058; b) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661; c) Held, C.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 720; d) Demeke, D.; Forsyth, C. J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6531; e) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171; f) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 991; g) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476; h) Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712; i) Izzo, I.; Avallone, E.; Della Monica, C.; Casapullo, A.; Amigo, M.; De Riccardis, F.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5587; j) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

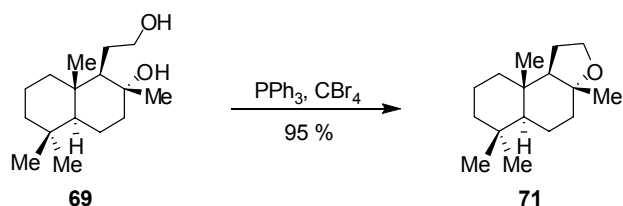
¹³³ Για ιδιαίτερες πρόσφατα παραδείγματα, βλ: a) Patil, S. N.; Liu, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 195; b) Patil, S. N.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6305; c) Aquino, M.; Bruno, I.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4831.

καθιστούσε σαφές ότι δεν θα ήταν αποδοτική οποιαδήποτε απόπειρα αφυδάτωσης της C₈-υδροξυλικής ομάδας παρουσία του C₁₁ υδροξυλίου.



Σχήμα 3.12: Αναγωγή του (+)-sclareolide (**67**). Όξινη αφυδάτωση της διόλης **69**.

Σε μια προσπάθεια αποφυγής της δημιουργίας του κυκλικού αιθέρα δοκιμάστηκε αρχικά η μετατροπή της πρωτοταγούς C₁₁-υδροξυλικής ομάδας προς κάποια μη πυρηνόφιλη ομάδα, όπως το αντίστοιχο βρωμίδιο. Το αποτέλεσμα και αυτή την φορά ήταν απογοητευτικό αφού όχι μόνο δεν αποφεύχθηκε ο σχηματισμός του ανεπιθύμητου παραπροϊόντος **71** αλλά αντίθετα υπήρξε το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης βρωμίωσης και μάλιστα ποσοτικά (Σχήμα 3.13).



Σχήμα 3.13: Δεύτερη προσπάθεια παραγοντοποίησης της διόλης **69**.

Βιβλιογραφική έρευνα έδειξε πως ο κυκλικός αιθέρας **71** είναι από τα σημαντικότερα εμπορικά μόρια της βιομηχανίας αρωμάτων και του οποίου η εμπορική ονομασία είναι (-)-Ambrox®.¹³⁴ Επίσης ο ίδιος κυκλικός αιθέρας **71** αποτελεί δομικό κομμάτι του σκελετού των φυσικών προϊόντων **72**¹³⁵ και **73**¹³⁶ (Σχήμα 3.14) τα οποία ομοιάζουν αρκετά με τα φυσικά προϊόντα που αποτελούν συνθετικούς στόχους της παρούσας εργασίας. Ιδιαίτερα το φυσικό προϊόν (+)-acuminolide (**73**) το οποίο διαθέτει ένα 3-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολίδιο έχει αποτελέσει συνθετικό στόχο αρκετών ερευνητικών ομάδων,^{136,137} λόγω της εξαιρετικής κυτταροτοξικότητας

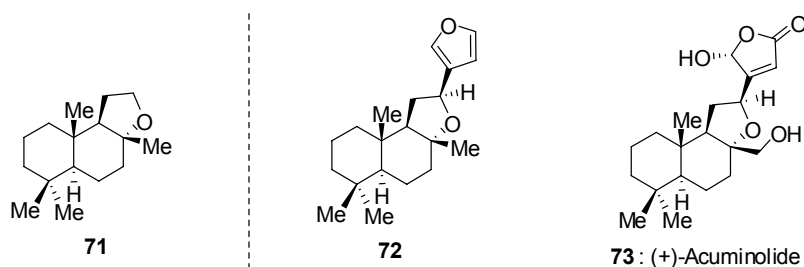
¹³⁴ De la Torre, M. C.; Garcia, I.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6351.

¹³⁵ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 1597.

¹³⁶ Furuichi, N.; Hata, T.; Soetjijpto, H.; Kato, M.; Katsumura, S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8425.

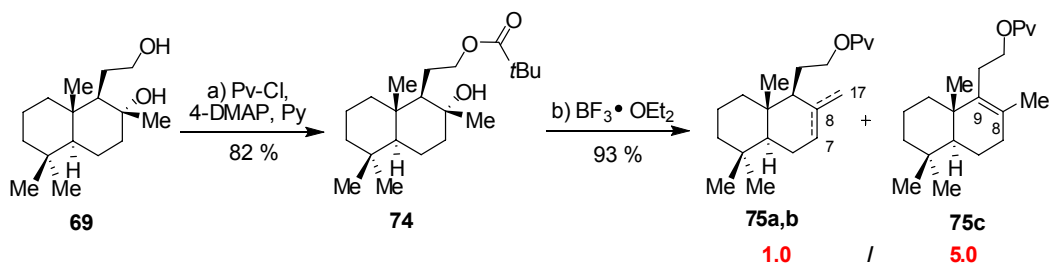
¹³⁷ Zoretic, P. A.; Fang, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1156.

που εμφανίζει κυρίως έναντι ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων μελανώματος αλλά και καρκινικών κυττάρων προστάτη.¹³⁶



Σχήμα 3.14: Φυσικά προϊόντα που ενσωματώνουν στην δομή τους τον κυκλικό αιθέρα **71**.

Συνεχίζοντας, η επόμενη σκέψη ήταν η εκλεκτική προστασία της C₁₁-υδροξυλικής ομάδας πριν την αφυδάτωση του υδροξυλίου του C₈. Έχοντας κατά νου πως η αφυδάτωση παρουσία οξέων κατά Brønsted όπως π.χ. το PTSA δεν είχε δώσει τα επιθυμητά αποτελέσματα, επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί μια δοκιμαστική αντίδραση με επίδραση οξέος κατά Lewis αυτή τη φορά. Ως οξύ κατά Lewis αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί το αντιδραστήριο BF₃•Et₂O. Ως προστατευτική ομάδα αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί η πιβαλόυλο ομάδα λόγω της αντοχής της ομάδας αυτής στις συνθήκες της αντίδρασης αφυδάτωσης. Εκλεκτική προστασία του C₁₁ υδροξυλίου της ένωσης **69** ως πιβαλόυλο-εστέρα είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση της ένωσης **74** (Σχήμα 3.15).

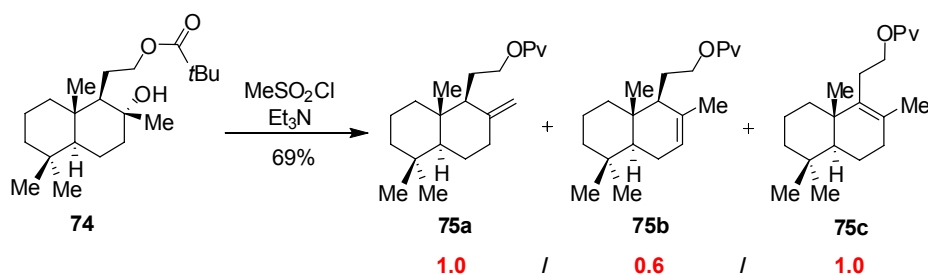


Σχήμα 3.15: Τρίτη προσπάθεια παραγοντοποίησης της διόλης **69**.

Αντίδραση της ένωσης **74** με BF₃•Et₂O οδήγησε στα προϊόντα αφυδάτωσης χωρίς να παρατηρηθεί σχηματισμός του κυκλικού αιθέρα **71**. Η αναλογία όμως των σχηματιζομένων προϊόντων δεν ήταν καλή. Με χρήση Φασματοσκοπίας NMR βρέθηκε πως η αναλογία των Δ^{8,17} (**75a**, επιθυμητό) / Δ^{7,8} (**75b**) / Δ^{8,9} (**75c**) ισομερών, ήταν 1.0 / 1.7 / 13.0. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι προφανώς μη χρήσιμο,

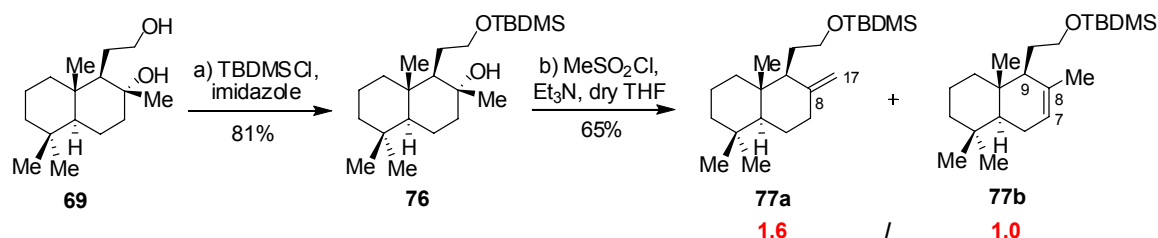
ωστόσο για λόγους που θα γίνουν κατανοητοί στη συνέχεια είναι ιδιαίτερα σημαντική η αναφορά του.

Προχωρώντας σε μια διαφορετική προσέγγιση της αντίδρασης αφυδάτωσης, επιλέχθηκε η μετατροπή της τριτοταγούς υδροξυλομάδας στον αντίστοιχο μεθανοσουλφονικό εστέρα ακολουθούμενη από μια *in situ* E₂ απόσπαση. Το αποτέλεσμα ήταν ελαφρώς ενθαρρυντικό αφού για πρώτη φορά το επιθυμητό ισομερές με τον εξωκυκλικό διπλό δεσμό **75a** λαμβανόταν σε ανεκτό ποσοστό στο μίγμα προϊόντων της αντίδρασης (Σχήμα 3.16).



Σχήμα 3.16: Αφυδάτωση της αλκοόλης **74**.

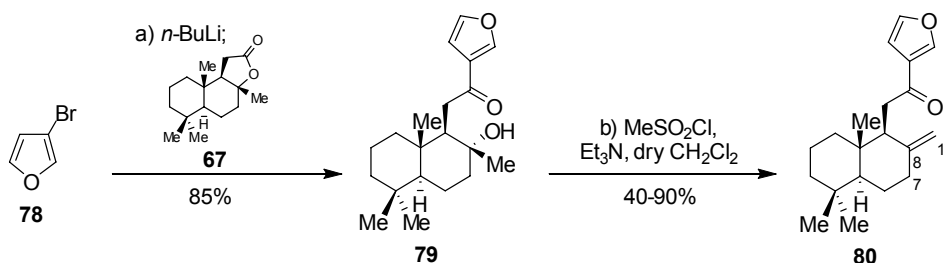
Βιβλιογραφική έρευνα υπέδειξε πως σε παρόμοια συστήματα όπως αυτό της διόλης **69**, προστασία με χρήση σιλυλομάδων του C₁₁ υδροξυλίου, και στην συνέχεια αφυδάτωση της C₈ υδροξυλομάδας, είχε σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση του τοποϊσομερούς που διαθέτε τον εξωκυκλικό διπλό δεσμό. Λαμβάνοντας υπόψη το στοιχείο αυτό, πραγματοποιήθηκε η προστασία του C₁₁ υδροξυλίου της διόλης **69** ως TBDMS-αιθέρα (**76**, Σχήμα 3.17). Η προστατευτική αυτή ομάδα αναμένεται να είναι σταθερή στις συνθήκες της αντίδρασης αφυδάτωσης που θα ακολουθούσε.



Σχήμα 3.17: Τέταρτη προσπάθεια παραγοντοποίησης της αλκοόλης **69**.

Η αφυδάτωση της αλκοόλης **76** είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού σχηματισμού του επιθυμητού αλκενίου **77a** ως προς το $\Delta^{7,8}$ ισομερές **77b** αφού η αναλογία τους βρέθηκε πως ήταν 1.6 / 1.0, ενώ το $\Delta^{8,9}$ ισομερές ανιχνεύθηκε μόνο σε

πολύ μικρό ποσοστό. Τα προϊόντα **77a** και **77b** δεν ήταν δυνατό να διαχωριστούν με χρωματογραφία στήλης. Το αποτέλεσμα αυτά δεν ήταν ικανοποιητικά και σε συνδυασμό με την αναγκαστική προσθήκη σταδίων προστασίας-αποπροστασίας επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί η διάνοιξη του λακτονικού δακτυλίου του (+)-sclareolide (**67**) ταυτόχρονα με τη σύζευξη αυτού με το κατάλληλο φουρανικό παράγωγο. Η διαδικασία αυτή περιλάμβανε την προσθήκη του 3-φούρουλο ανιόντος στο (+)-sclareolide (Σχήμα 3.18). Το 3-φουρυλικό ανιόν σχηματίστηκε μέσω κατεργασίας του εμπορικά διαθέσιμου 3-βρωμοφουρανίου (**78**) με *n*-BuLi, βάσει κατάλληλα τροποποιημένης βιβλιογραφικής διαδικασίας. Προσθήκη του 3-φουρυλικού ανιόντος σε διάλυμα του (+)-sclareolide (**67**) είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση της ένωσης **79**. Η ένωση **79** αποτελεί επίσης φυσικό προϊόν.¹³⁵ Για την αφυδάτωση της τριτοταγούς υδροξυλομάδας της ένωσης **79** χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αφυδάτωσης με επίδραση MeSO₂Cl. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου απέδωσε καλύτερα αποτελέσματα από αυτά που έχουν αναφερθεί στην περίπτωση της αλκοόλης **76**, αφού η αναλογία του επιθυμητής εξωκυκλικής ολεφίνης **80**, προς το Δ^{7,8} ισομερές βρέθηκε να είναι 10.0 / 1.0.

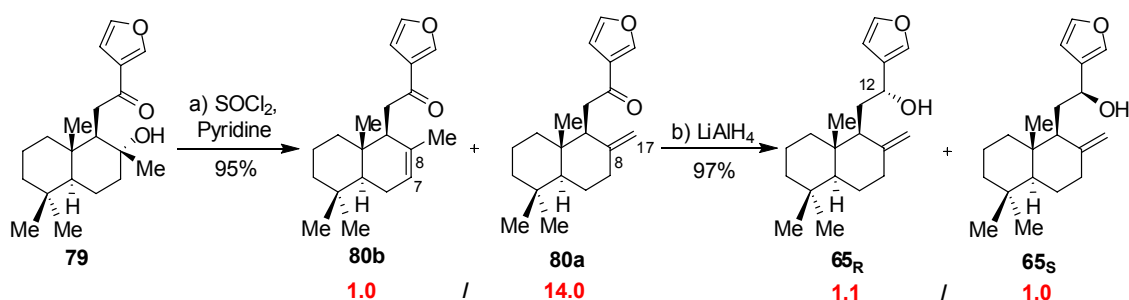


Σχήμα 3.18: Εναλλακτική σύνθεση του φουρανίου **80** από το (+)-sclareolide.

Ωστόσο η αντίδραση αυτή δεν παρείχε επαναλήψιμα αποτελέσματα. Ειδικότερα κατά την πραγματοποίηση των αντιδράσεων σε μεγάλη κλίμακα η απόδοση και η εκλεκτικότητα παρουσίαζαν δραματική μείωση οδηγώντας σε μη διαχωρίσιμα χρωματογραφικά, μείγματα του εξωκυκλικού ισομερούς **80** προς το Δ^{7,8} ενδοκυκλικό ισομερές, σε αναλογία περίπου 2 / 1.

Εκτενής βιβλιογραφική έρευνα οδήγησε στην υπόθεση πως χρήση του αντιδραστήριου SOCl₂ ως μέσου αφυδάτωσης¹³⁴ θα μπορούσε να βελτιώσει την τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Μετά από δοκιμές και κατάλληλη τροποποίηση της πειραματικής διαδικασίας, αφυδατώθηκε η αλκοόλη **79** και η αναλογία του

επιθυμητού $\Delta^{8,17}$ **80** προς το $\Delta^{7,8}$ ισομερές ανήλθε σε 14.0 / 1.0 (Σχήμα 3.19). Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μεθόδους¹³⁸ που είχαν χρησιμοποιηθεί για την συγκεκριμένη αφυδάτωση, η τελευταία, όχι μόνο βελτίωσε εξαιρετικά την παρατηρούμενη τοποεκλεκτικότητα αλλά επιπλέον η εφαρμογή της σε μεγαλύτερες κλίμακες αντιδράσεων δεν παρουσίαζε κανένα πρόβλημα.



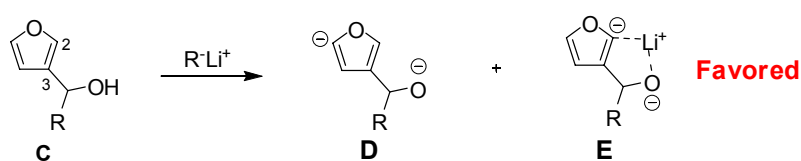
Σχήμα 3.19: Σύνθεση των διαστερομερών φυσικών προϊόντων **65**.

Αναγωγή στη συνέχεια της καρβονυλομάδας του μορίου **80** με χρήση του μικτού υδριδίου λιθίου-αργιλίου (LiAlH_4) απέδωσε ένα σχεδόν ισομοριακό μίγμα των δυο διαστερομερών αλκοολών **65_R** και **65_S** (1.1 / 1.0, Σχήμα 3.19). Οι αλκοόλες αυτές αποτελούν επίσης φυσικά προϊόντα¹²⁷ και είναι διαχωρίσιμες με γρήγη χρωματογραφία στήλης. Έχοντας εξασφαλίσει την σύνθεση των διαστερομερικών φουρανικών παραγώγων **65_R** και **65_S** είχε ταυτόχρονα επιτευχθεί η ολοκλήρωση της κοινής πορείας που εμπεριέχεται τόσο στην σύνθεση της (+)-Zerumin B όσο και των Chinensines (Σχήμα 3.11). Η σύνθεση των φουρανίων **65_R** και **65_S** πραγματοποιήθηκε μέσω μιας γρήγορης αλλά και αποδοτικής διαδικασίας τριών σταδίων, με συνολική απόδοση 79%.

Βάσει της ρετροσυνθετικής ανάλυσης που έχει προηγουμένως αναφερθεί (Σχήμα 3.11) οι επόμενες προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην εύρεση μεθοδολογίας για την τοποεκλεκτική σιλυλίωση του φουρανίου **65** στη θέση-2. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο Κεφάλαιο 2, η σύνθεση 4-υδροξυβουτενολιδίων από φουράνια προάγεται σημαντικά από την παρουσία σιλυλομάδων στη θέση-2 του φουρανικού δακτυλίου.¹⁰³ Επιπλέον, η εκλεκτική σιλυλίωση του φουρανίου **65** στη θέση-2 θα οδηγήσει αποκλειστικά στην δημιουργία του επιθυμητού 2-υποκατεστημένου 4-υδροξυβουτενολιδίου που απαντάται στο φυσικό προϊόν (+)-Zerumin B (**7**).

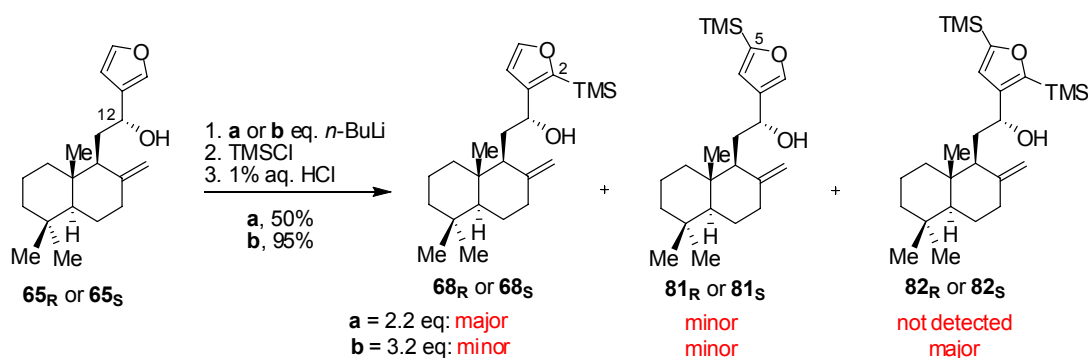
¹³⁸ Για αναφορές παρόμοιων αποτυχιών με χρήση τέτοιων μεθόδων, βλ: Kolympadi, M.; Liapis, M.; Ragoussis, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2003.

Είναι γνωστό πως 3-υποκατεστημένα φουράνια που φέρουν στη θέση-α του υποκαταστάτη ετεροάτομα, όπως O (C, Σχήμα 3.20) ή S, μπορούν να αλκυλιωθούν εκλεκτικά στην περισσότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένη θέση-2 του φουρανίου, κατά την κατεργασία τους με ισχυρές βάσεις που φέρουν ως αντισταθμιστικό κατιόν Li (π.χ. *n*-BuLi). Η εξήγηση για την εμφανιζόμενη εκλεκτικότητα στηρίζεται στην ύπαρξη ενός ενδιάμεσου E, όπου το κατιόν Li σταθεροποιεί το σχηματιζόμενο ανιόν στη θέση-2 του φουρανίου μέσω μιας πενταμελούς κατάστασης συναρμογής, στην οποία συμμετέχει και το ετεροάτομο. Στο Σχήμα 3.20 απεικονίζεται η μηχανιστική εξήγηση για την περίπτωση που το ετεροάτομο είναι O.



Σχήμα 3.20: Εξήγηση της παρατηρούμενης τοποεκλεκτικότητας κατά την αλκυλίωση κατάλληλα 3-(α-υδροξυάλκυλο)-φουρανίων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία αυτά, επιχειρήθηκε η εκλεκτική σιλυλίωση του φουρανίου **65** βάσει γνωστής βιβλιογραφικά διαδικασίας (Σχήμα 3.21).¹³⁹



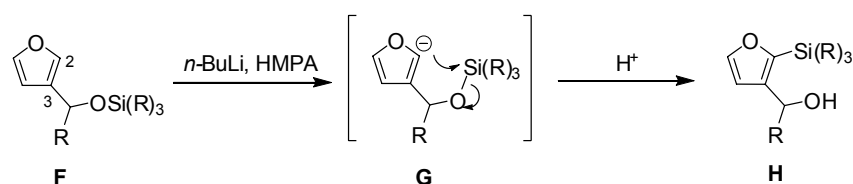
Σχήμα 3.21: Προσπάθεια εκλεκτικής σιλυλίωσης του φουρανίου **65**.

Κατά κύριο λόγο η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος σιλυλίωσης στην θέση-2 του φουρανίου **68** και σε μικρότερο ποσοστό στο ανεπιθύμητο τοποϊσομερές προϊόν **81**, όμως η απόδοση της διαδικασίας αυτής ήταν σχετικά χαμηλή (50%). Προσπάθειες βελτίωσης της αντίδρασης όχι μόνο δεν είχαν το επιθυμητό αποτέλεσμα αλλά αντιθέτως, αύξηση των ισοδυνάμων του *n*-BuLi από

¹³⁹ a) Katsumura, S.; Hori, K.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4625; b) Tanis, S. P.; Head, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4451.

2.2 σε 3.2, είχε ως αποτέλεσμα την δημιουργία ως κύριου προϊόντος του ανεπιθύμητου προϊόντος δισιλύωσης **82**. Τα παραπάνω στοιχεία οδήγησαν στην αναζήτηση εναλλακτικής πορείας σύνθεσης του φουρανίου **68**.

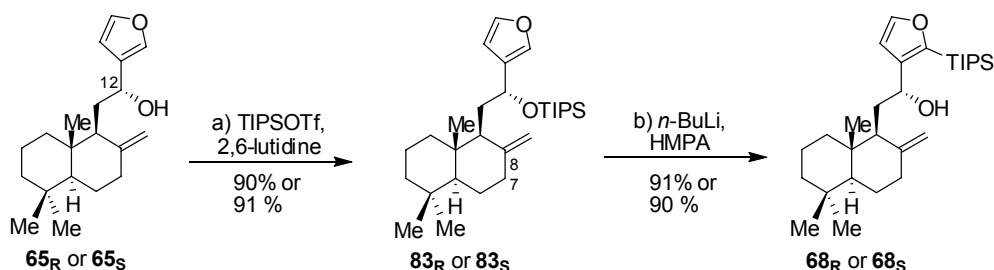
Η λύση στο πρόβλημα της τοποεκλεκτικότητας της αντίδρασης σιλύωσης θα μπορούσε να προέλθει από την εφαρμογή μιας διαφορετικής προσέγγισης. Είναι γνωστό πως 3-υποκατεστημένα φουράνια που φέρουν στη θέση-α του υποκαταστάτη προστατευμένες υδροξυλομάδες ως τριαλκυλοσίλυλο αιθέρες **F**, είναι δυνατό να οδηγήσουν στον σχηματισμό 2-τριαλκυλοσίλυλο-3-υποκατεστημένων φουρανίων **H**, μέσω μιας διαδικασίας [1,4] O→C μετανάστευσης της σιλυλομάδας (**G**, Σχήμα 3.22).¹⁴⁰



Σχήμα 3.22: Μηχανιστική εξήγηση της [1,4] O→C σίλυλο-μετανάστευσης.

Μια κρίσιμη λεπτομέρεια για την επιτυχία της αντίδρασης μετανάστευσης αφορά στο μεγάλο μέγεθος των υποκαταστατών της σιλυλομάδας. Η μεγάλη στερεοχημική παρεμπόδιση που εισαγάγουν οι υποκαταστάτες εξασφαλίζει την αποφυγή παράπλευρων διαμοριακών αντιδράσεων μετανάστευσης της ομάδας αυτής.

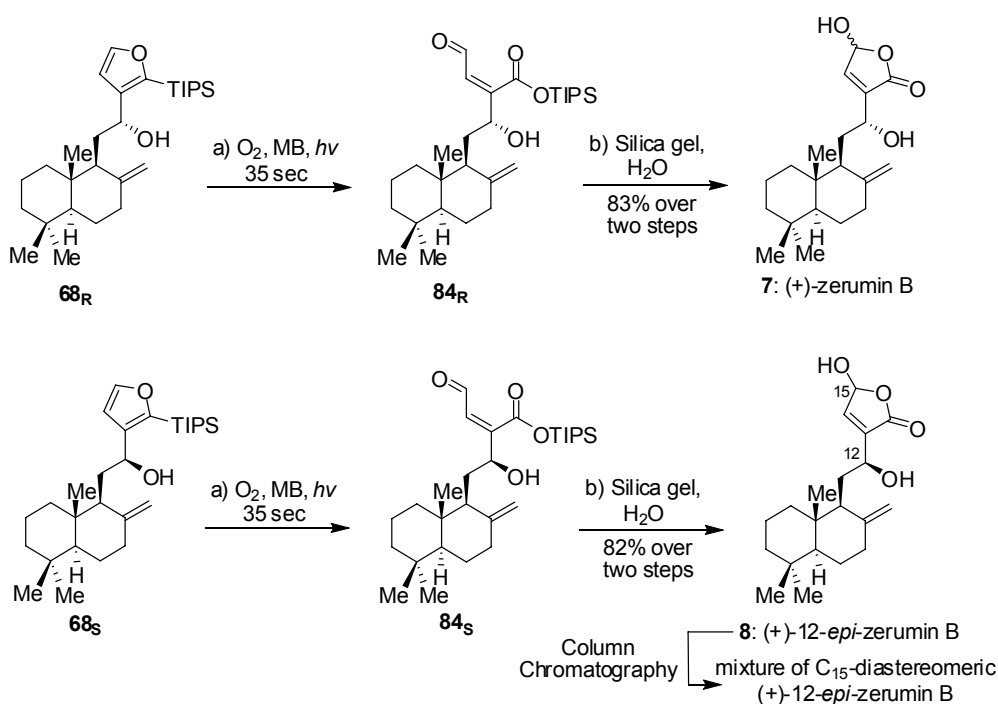
Οι αρχικές προσπάθειες προστασίας της C₁₂ υδροξυλομάδας της **65** με την χρήση τριαλκυλοσιλυλοχλωριδίων όπως TIPSCl ή TBDMSCl, δεν ήταν επιτυχής αφού και στις δύο περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος. Η χρησιμοποίηση του δραστικότερου αντιδραστήριου σιλύωσης TIPSOTf, απέδωσε το σιλυλαιθέρα **83** (Σχήμα 3.23).



Σχήμα 3.23: Τοποεκλεκτική σύνθεση του 2-σίλυλο-3-υποκατεστημένου φουρανίου **68**.

¹⁴⁰ a) Bures, E. J.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5965; b) Bures, E. J.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1247.

Ωστόσο για την επιτυχία της αντίδρασης αυτής ήταν απαραίτητη η εφαρμογή προσεκτικά ελεγχόμενων συνθηκών. Η παρουσία είτε περίσσειας του αντιδραστήριου TIPSOTf, είτε παρατεταμένος χρόνος αντίδρασης πέραν του απαιτούμενου για την ολοκλήρωση αυτής (10 min), οδηγούσε στον ισομερισμό του εξωκυκλικού διπλού δεσμού, προς δημιουργία του $\Delta^{7,8}$ τοποϊσομερούς. Τα δυο αυτά τοποϊσομερή προϊόντα δεν είναι διαχωρίσιμα με υγρή χρωματογραφία στήλης. Η κατεργασία του σιλυλοαιθέρα **83** με *n*-BuLi παρουσία HMPA είχε ως αποτέλεσμα την τοποεκλεκτική σύνθεση του 2-σίλυλο-3-υποκατεστημένου φουρανίου **68** σχεδόν ποσοτικά (Σχήμα 3.23). Αφού είχε εξασφαλιστεί η σύνθεση του φουρανίου **68_R**, ήταν πλέον εφικτή η δοκιμή και του τελευταίου σταδίου της σύνθεσης του φυσικού προϊόντος (+)-Zerumin B (**7**). Φωτοοξειδωση του πρώτου με O₂ για 35 sec σε διαλύτη CH₂Cl₂ παρουσία καταλυτικής ποσότητας του φωτοευαισθητοποιητή Methylene Blue (MB) είχε ως αποτέλεσμα την ποσοτική μετατροπή του αντιδρώντος προς τον σιλυλοεστέρα **84_R** (Σχήμα 3.24).



Σχήμα 3.24: Τελικά στάδια της σύνθεσης της (+)-Zerumin B (**7**) και της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**).

Είναι γνωστό πως παρόμοιοι σιλυλοεστέρες είναι δυνατό να μετατραπούν στα αντίστοιχα 4-υδροξυβουτενολίδια μέσω διαλυτόλυσης τους σε διαλύτη MeOH.⁸⁴ Ωστόσο μια τέτοια μετατροπή δεν ήταν δυνατή στην περίπτωση του συγκεκριμένου

συλλοεστέρα. Ούτε με την επίδραση καταλυτικής ποσότητας οξέος όπως το PTSA πραγματοποιήθηκε η επιθυμητή μετατροπή, αφού ο συλλεστέρας **84_R** και υπό αυτές τις συνθήκες αποδείχθηκε σταθερότατος. Τελικά η ανάδευση αυτού σε διαλύτη CH₂Cl₂ παρουσία ποσότητας silica gel και μικρής ποσότητας H₂O οδήγησε στον σχηματισμό του φυσικού προϊόντος (+)-Zerumin B (**7**).¹⁴¹ Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS) της συντεθείσας (+)-Zerumin B (**7**) ήταν απολύτως ταυτόσημα με αυτά του φυσικού προϊόντος πιστοποιώντας την επιτυχημένη σύνθεση αυτής, γεγονός που επιβεβαιώθηκε επίσης και από τις μετρήσεις οπτικής στροφής, που ήταν σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ($[\alpha]_D^{24} +42.7^\circ$ ($c = 4.0$, acetone), lit.^{118,131} $[\alpha]_D^{24} +42.8^\circ$ ($c = 0.25$, acetone)). Η συντεθείσα (+)-Zerumin B (**7**) όπως και το φυσικό προϊόν απομονώθηκε ως ισομοριακό μείγμα επιμερών στον C₁₅, τα οποία δεν είναι διαχωρίσιμα με υγρή χρωματογραφία στήλης. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και με την ένωση **68s** οδηγώντας αντίστοιχα στην σύνθεση της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**)¹⁴¹ της οποίας τόσο τα φασματοσκοπικά δεδομένα όσο και η τιμή της οπτικής στροφής επίσης ήταν σε απόλυτη συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ($[\alpha]_D^{24} +5.9^\circ$ ($c = 0.84$, acetone), lit.¹³¹ $[\alpha]_D^{24} +5.5^\circ$ ($c = 0.85$, acetone)). Ωστόσο στην περίπτωση της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**) η κατεργασία της με silica gel δεν απέδωσε μείγμα διαστερομερών στον C₁₅ όπως στην περίπτωση της (+)-Zerumin B (**7**). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (¹H NMR, ¹³C NMR) σε αυτήν την περίπτωση συνηγορούν στην παρουσία ενός και μόνο εκ των δύο πιθανών διαστερομερών, το οποίο κατόπιν υγρής χρωματογραφίας στήλης απέδιδε τελικά το ισομοριακό μείγμα διαστερομερών στον C₁₅.^{141, 142}

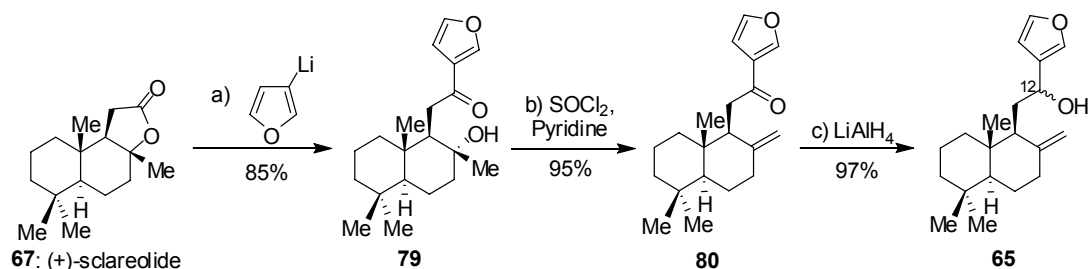
Δεδομένης της σημαντικής κυτταροτοξικότητας που εμφανίζει το φυσικό προϊόν (+)-Zerumin B (**7**), κρίνεται σκόπιμη η πραγματοποίηση μελετών για την διευκρίνιση της βιολογικής δραστηριότητας και της (+)-12-*epi*-Zerumin B (**8**). Αυτός είναι ο λόγος που οδήγησε στην σύνθεση της τελευταίας. Δείγμα της ένωσης (+)-12-*epi*-Zerumin (**8**) θα σταλεί για την πραγματοποίηση βιολογικών δοκιμών.

¹⁴¹ Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, in press.

¹⁴² Για παρόμοια αποτεύματα, βλ: Patil, S. N.; Liu, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 195.

3.5 Συνθετική Προσέγγιση των Chinensines A-E

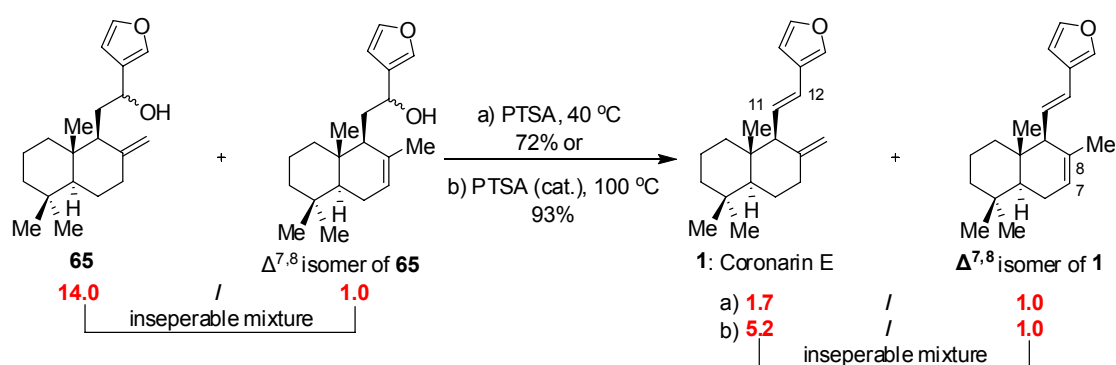
Στο προηγούμενο υποκεφάλαιο αναφέρθηκε η σύνθεση των διαστερομερικών φυσικών προϊόντων **65**, βάσει μιας γρήγορης και αποδοτικής διαδικασίας τριών συνθετικών σταδίων, με συνολική απόδοση 79% (Σχήμα 3.25).



Σχήμα 3.25: Σύνθεση των φυσικών προϊόντων **65** από το (+)-sclareolide (**67**).

Βάσει του ανάστροφου συνθετικού πλάνου της οικογένειας των Chinensines, το οποίο αναλύθηκε στο Σχήμα 3.11, η αφυδάτωση των αλκοολών **65** αναμένεται να αποδώσει το φυσικό προϊόν Coronarin E (**1**), από το οποίο θα συνεχιστεί η πορεία για την σύνθεση και των υπολοίπων μελών της οικογένειας.

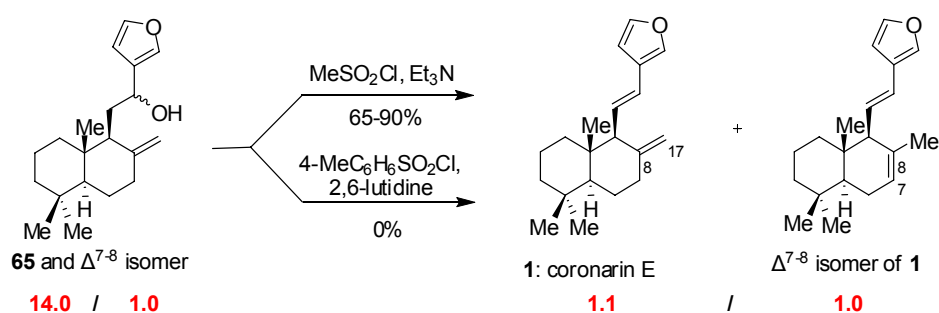
Η αφυδάτωση του φουρυλικού δευτεροταγούς C₁₂ υδροξυλίου της αλκοόλης **65** αναμένεται να πραγματοποιηθεί εύκολα υπό ελαφρά όξινες συνθήκες. Χρήση PTSA και ήπια θέρμανση (40 °C) οδήγησε στην σύνθεση της Coronarin E (**1**, Σχήμα 3.26) αλλά και του ανεπιθύμητου Δ^{7,8} ισομερούς σε αναλογία 1.7/1.0 αντίστοιχα.



Σχήμα 3.26: Αρχικές προσπάθειες αφυδάτωσης της αλκοόλης **65** με επίδραση PTSA.

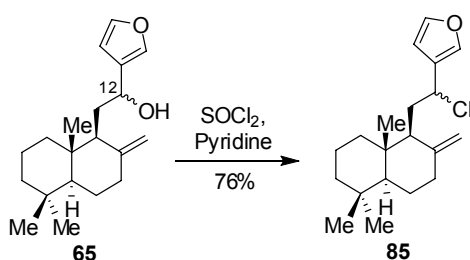
Όταν η αφυδάτωση πραγματοποιήθηκε παρουσία καταλυτικής ποσότητας PTSA (0.02 eq.) σε προθερμασμένο διάλυμα PhMe στους 100 °C, η αναλογία των Δ^{8,17} και Δ^{7,8} προϊόντων ήταν 5.2/1.0 (Σχήμα 3.26). Όπως γίνεται κατανοητό οι όξινες

συνθήκες της αντίδρασης αφυδάτωσης προκαλούν τον ισομερισμό του ιδιαίτερα ευαίσθητου εξωκυκλικού διπλού δεσμού. Ο χρωματογραφικός διαχωρισμός των ισομερών θέσης του διπλού δεσμού δεν ήταν δυνατός ούτε στο μίγμα των αντιδρώντων αλλά ούτε στο μίγμα των προϊόντων. Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η αφυδάτωση της αλκοόλης **65** με επίδραση MeSO_2Cl και Et_3N (Σχήμα.3.27).



Σχήμα 3.27: Προσπάθειες E_2 απόσπασης του μεθανοσουλφονικού και *p*-τολουολοσουλφονικού εστέρα της αλκοόλης **65**.

Η αντίδραση αυτή απέδωσε τις περισσότερες φορές ένα ισομοριακό μίγμα της Coronarin E (**1**) και του $\Delta^{7,8}$ ισομερούς, παρά τις προσπάθειες βελτιστοποίησης της. Εναλλακτικά, χρήση *p*-τολουολοσουλφόνυλο χλωριδίου και 2,6-λουτιδίνης ως βάσης δεν οδήγησε στο σχηματισμό προϊόντων. Συνεχίζοντας, έγινε χρήση του αντιδραστήριου SOCl_2 για την αφυδάτωση της C_{12} -υδροξυλομάδας. Ωστόσο το αποτέλεσμα της κατεργασίας της αλκοόλης **65** με SOCl_2 , ήταν ο σχηματισμός του χλωριδίου **85** (Σχήμα 3.28).

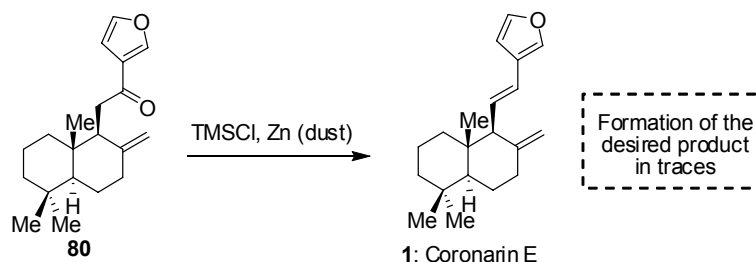


Σχήμα 3.28: Προσπάθεια αφυδάτωσης της αλκοόλης **65** με επίδραση SOCl_2 .

Η βιβλιογραφική αναφορά της σύνθεσης ολεφινών από την άμεση αποοξυγόνωση κετονών,¹⁴³ θεωρήθηκε πως θα μπορούσε να αποτελέσει την λύση. Πραγματοποίηση αντίδρασης αποοξυγόνωσης της κετόνης **80**, απέδωσε ένα μίγμα που περιείχε το

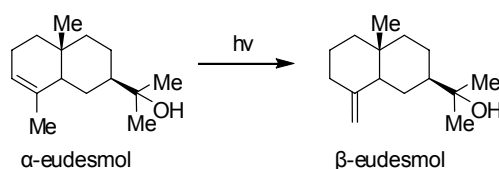
¹⁴³ a) Motherwell, W.B. *Chem. Comm.* **1973**, 24, 935; b) Hodge, P.; Khan, M. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 809.

αρχικό αντιδρών και σε πάρα πολύ μικρό ποσοστό το επιθυμητό προϊόν αφυδάτωσης (Σχήμα 3.29).



Σχήμα 3.29: Προσπάθεια αποξυγόνωσης της κετόνης **80**.

Η πραγματοποίηση φωτοευαισθητοποιούμενου ισομερισμού θέσης του διπλού δεσμού ενώσεων όπως η ευδεσμόλη, είναι αξιοπρόσεκτη (Σχήμα 3.30).¹⁴⁴ Η ακτινοβόληση μίγματος της α -ευδεσμόλης (ενδοκυκλικό ισομερές) και β -ευδεσμόλης (εξωκυκλικό ισομερές) σε διαλύτη βενζόλιο, οδηγεί στον εμπλουτισμό του μίγματος σε β -ευδεσμόλη.¹⁴⁴



Σχήμα 3.30: Ακτινοβόληση μίγματος της α -ευδεσμόλης και β -ευδεσμόλης σε βενζόλιο οδηγεί στον εμπλουτισμό του μίγματος σε β -ευδεσμόλη.

Ατυχώς, η ακτινοβόληση ισομοριακού μίγματος των δύο ισομερών $\Delta^{8,17}$ και $\Delta^{7,8}$ της κετόνης **80** βάσει της γνωστής βιβλιογραφικά διαδικασίας,¹⁴⁵ δεν απέδωσε το αναμενόμενο αποτέλεσμα.

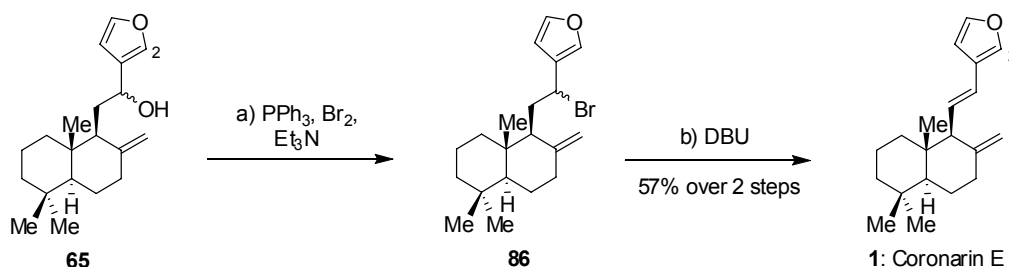
Δεδομένων των προηγούμενων αποτελεσμάτων αφυδάτωσης της αλκοόλης **65**, η βασική επιδίωξη ήταν πλέον η αποφυγή έστω και ελαφρά όξινων συνθηκών. Είναι γνωστό πως η σύνθεση ολεφινών μπορεί να επιτευχθεί σε ήπιες βασικές συνθήκες, μέσω της αφυδραλογόνωσης βρωμιδίων. Για το λόγο αυτό δοκιμάστηκε η μετατροπή της αλκοόλης **65** προς το αντίστοιχο βρωμίδιο. Κατεργασία της αλκοόλης **65** με Br_2 , PPh_3 και Et_3N οδήγησε στον σχηματισμό του αντίστοιχου βρωμιδίου **86** (Σχήμα 3.31).¹⁴⁶ Αντίδραση του μίγματος της αντίδρασης αυτής με DBU με ταυτόχρονη θέρμανση¹⁴⁶ οδήγησε τελικά στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος Coronarin E (**1**), χωρίς να παρατηρηθεί ισομερισμός του εξωκυκλικού διπλού δεσμού. Τα

¹⁴⁴ McQuillin, F. J.; Parrack, J. D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2973.

¹⁴⁵ Kropp, P. J.; Krauss, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *20*, 5199.

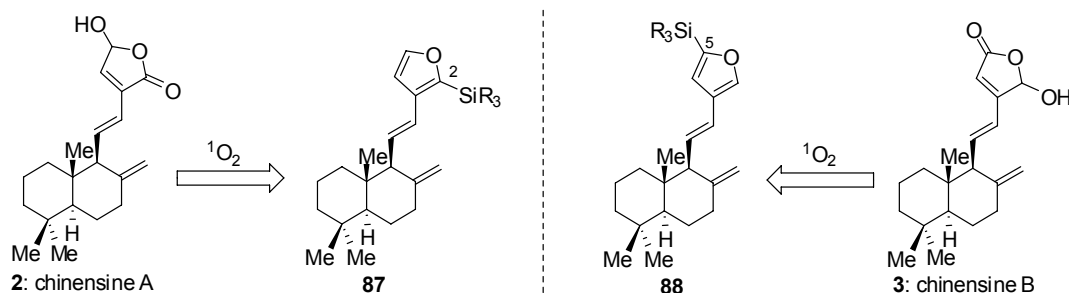
¹⁴⁶ Anderson, J. C.; Headley, C.; Stapleton, P. D.; Taylor, P. W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7703.

φασματοσκοπικά δεδομένα (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, οπτική στροφή) της συντεθείσας Coronarin E (**1**) ήταν σε πλήρη συμφωνία με αυτά του φυσικού προϊόντος ($[\alpha]_D^{24} +21.6$ (c 1.3, CHCl_3), lit.¹⁴⁷ $[\alpha]_D^{24} +21.3$ (c 0.44, CHCl_3)).



Σχήμα 3.31: Σύνθεση της Coronarin E (**1**).

Συνεχίζοντας, η σύνθεση της Chinensine A (**2**) που διαθέτει τον ίδιο 2-υποκατεστημένο 4-υδροξυβουτενολιδικό δακτύλιο με τη (+)-Zerumin B (**7**) θα μπορούσε να προκύψει από φωτοοξείδωση του 2-σιλυλιωμένου φουρανίου **87** (Σχήμα 3.32).

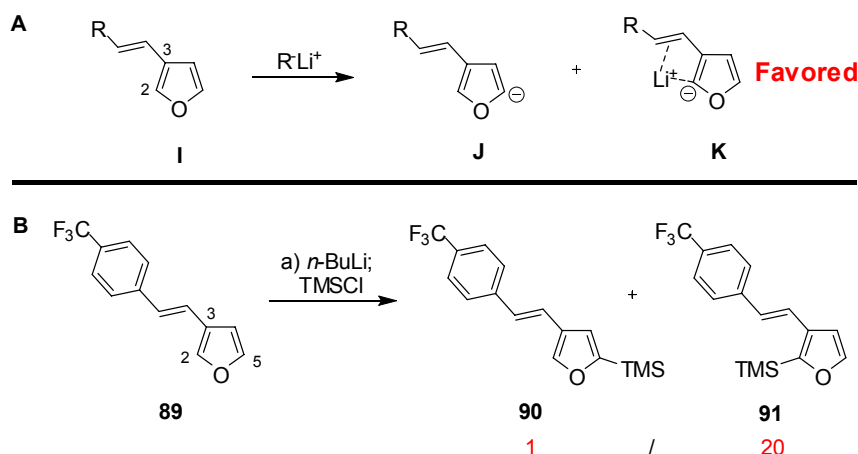


Σχήμα 3.32: Προτεινόμενη σύνθεση των τοποϊσομερών chinensine A και B από τα 2- και 5-σιλυλιωμένα φουράνια **87** και **88** αντίστοιχα.

Η Chinensine B (**3**) είναι δυνατό να προκύψει από την φωτοοξείδωση του 5-σιλυλιωμένου φουρανίου **88**. Δεδομένου πως τα φουράνια **87** και **88** αποτελούν τα δυο πιθανά προϊόντα όρθο-σιλυλίωσης της Coronarin E (**1**), υιοθετήθηκε κοινή στρατηγική για την σύνθεση των Chinensine A (**2**) και Chinensine B (**3**). Σε προγενέστερη δημοσιευμένη εργασία της ερευνητικής μας ομάδας αναφέρεται πως η όρθο-λιθίωση φουρανίων που φέρουν στη θέση-3 υποκαταστάτες οι οποίοι διαθέτουν π-ηλεκτρονιακά συστήματα (δομή **I**, Σχήμα 3.33) πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στη περισσότερο παρεμποδισμένη θέση-2 του φουρανίου και σε μικρότερο ποσοστό

¹⁴⁷ a) Jung, M.; Ko, I.; Lee, S. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1394; b) Itokawa, H.; Morita, H.; Takeya, K.; Motidome, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2682.

στη θέση-5.¹⁴⁸ Η εξήγηση για την παρατηρούμενη τοποεκλεκτικότητα στηρίζεται στην ύπαρξη ενός ενδιάμεσου **K**, όπου το κατιόν Li σταθεροποιεί το σχηματιζόμενο ανιόν στη θέση-2 του φουρανίου μέσω μιας πενταμελούς μεταβατικής κατάστασης στην οποία συμμετέχει και το π -ηλεκτρονιακό σύστημα του υποκαταστάτη στη θέση-3 του φουρανίου (Σχήμα 3.33 A).



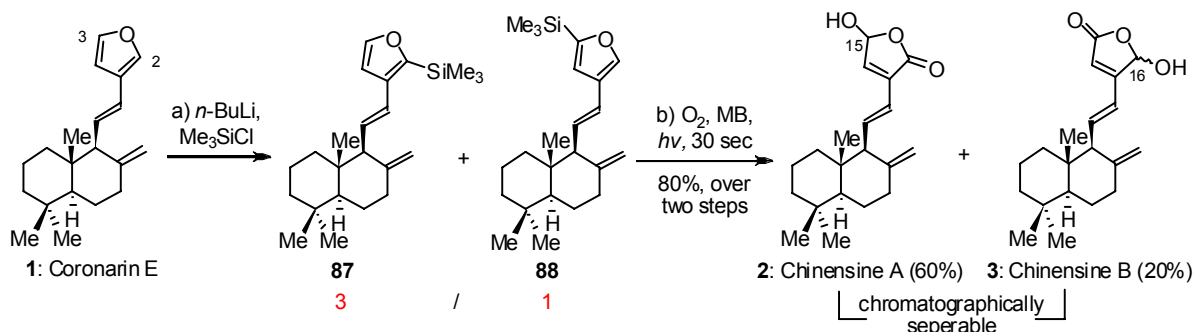
Σχήμα 3.33: A) Εξήγηση της παρατηρούμενης τοποεκλεκτικότητας κατά την όρθο-σιλυλίωση φουρανίων τύπου I. B) Όρθο-σιλυλίωση του 3-υποκατεστημένου φουρανίου **89**.

Ειδικότερα στην περίπτωση του 3-υποκατεστημένου φουρανίου **89** (Σχήμα 3.33 B) το αποτέλεσμα ήταν εντυπωσιακό, αφού ορθο-λιθίωση αυτού ακολουθούμενη από σιλυλίωση, απέδωσε μίγμα των ενώσεων **90** (προϊόν 5-σιλυλίωσης) και **91** (προϊόν 2-σιλυλίωσης) σε αναλογία 1/20. Η Coronarin E (**1**) με τον $\Delta^{11,12}$ διπλό δεσμό που διαθέτει αποτελεί ιδανικό πρόδρομο μόριο για την εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας. Αντίδραση ορθο-λιθίωσης της coronarin E ακολουθούμενη από σιλυλίωση των ενδιάμεσων ανιόντων απέδωσε μίγμα των δύο τοποισομερών προϊόντων **87** και **88** σε αναλογία 3/1 (Σχήμα 3.34). Φωτοοξειδωση του μίγματος των μορίων **87** και **88** παρουσία MB για 30 sec οδήγησε στην σύνθεση των φυσικών προϊόντων Chinensine A (**2**) και Chinensine B (**3**) αντίστοιχα.¹⁴⁹ Τα δυο φυσικά προϊόντα κατέστη δυνατό να διαχωριστούν χρωματογραφικά και να πραγματοποιηθεί στη συνέχεια ο πλήρης φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός τους (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, οπτική στροφή). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα, πλην της οπτικής στροφής, ήταν σε απόλυτη συμφωνία με τα αντίστοιχα των φυσικών προϊόντων (Chinensine A (**2**): $[\alpha]_D^{24} +7.88$ (c 3.40, CHCl_3), lit.¹¹¹ $[\alpha]_D^{24} +33.7$ (c = 0.35, CHCl_3). Πρέπει να

¹⁴⁸ Tofi, M.; Georgiou, T.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org.Lett.* **2005**, 7, 3347.

¹⁴⁹ Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4826.

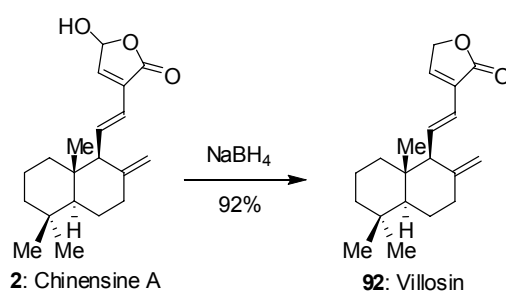
τονιστεί ότι η οπτική στροφή ενός πολύ καθαρού δείγματος της Chinensine A (**2**) μετρήθηκε πολλές φορές, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το σφάλμα οφείλεται πιθανότατα στην μέτρηση της ερευνητικής ομάδας απομόνωσης.



Σχήμα 3.34: Σύνθεση των chinensine A και chinensine B από την coronarin E.

Σε συμφωνία με όσα αναφέρονται στην βιβλιογραφία η Chinensine B απομονώθηκε ως ισομοριακό μίγμα των C₁₆ διαστερομερών της,¹¹⁴ ενώ αντίθετα η Chinensine A απομονώθηκε ως ένα εκ των δύο πιθανών C₁₅ διαστερομερών.¹¹¹

Οι επόμενες προσπάθειες αφορούν στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος Chinensine C (**4**). Απευθείας αναγωγή του 4-υδροξυβουτενολιδικού δακτυλίου της Chinensine A (**2**) με επίδραση του αναγωγικού αντιδραστήριου LiAlH₄ οδήγησε σε μίγμα μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε να ακολουθηθεί μια διαδικασία δύο σταδίων προκειμένου να συντεθεί η Chinensine C. Αναγωγή της Chinensine A (**2**) με NaBH₄ ακολουθούμενη από όξινη κατεργασία οδήγησε στον σχηματισμό της λακτόνης **92** (Σχήμα 3.35).

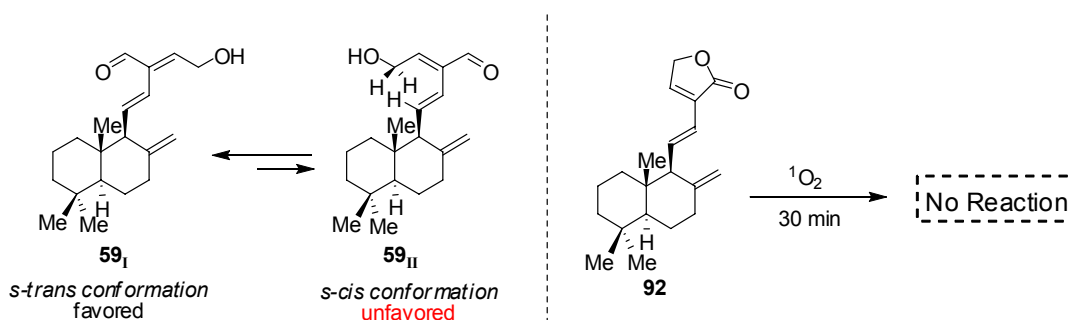


Σχήμα 3.35: Σύνθεση της λακτόνης **92**.

Η λακτόνη **92** είναι επίσης φυσικό προϊόν το οποίο ονομάζεται Villosin.¹⁵⁰ Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS) της τελευταίας ήταν σε

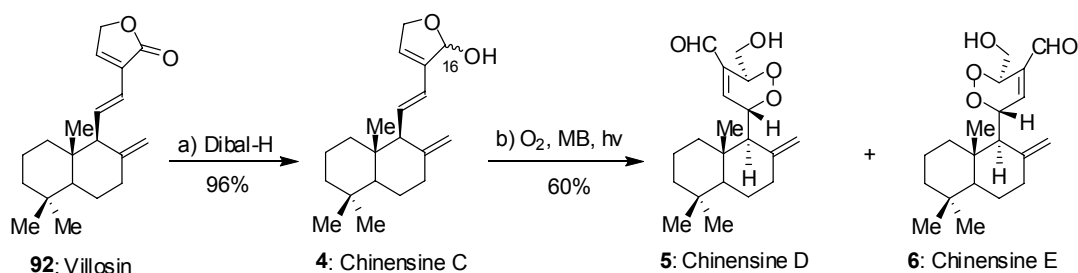
¹⁵⁰ a) Nakatani, N.; Kikuzaki, H.; Yamaji, H.; Yoshio, K.; Kitora, C.; Okada, K.; Padolina, W. G. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1383; b) Xiao, P.; Sum, C.; Zahid, M.; Ishrud, O.; Pan, Y. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 837.

πλήρη συμφωνία με αυτά του φυσικού προϊόντος. Το διένιο **59** και η λακτόνη **92** (Σχήμα 3.36) διαθέτουν ένα παρόμοιο 1,3-διενικό σύστημα. Η σημαντική διαφορά τους είναι πως η λακτόνη **92** μπορεί εύκολα να υιοθετήσει την απαραίτητη *s-cis* διαμόρφωση προκειμένου να συμμετέχει σε αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης με το $^1\text{O}_2$, σε αντίθεση με το διένιο **59**. Στην πράξη, φωτοοξείδωση της λακτόνης **92** όχι μόνο δεν οδήγησε στον σχηματισμό των «αναμενόμενων» προϊόντων [4+2] κυκλοπροσθήκης, αλλά όπως αποδείχθηκε, είναι εντελώς αδρανής ακόμα και μετά από 30 min φωτοοξείδωσης.



Σχήμα 3.36: Μη επιτυχημένη προσπάθεια αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του $^1\text{O}_2$ με το διένιο **92**.

Αναγωγή του λακτονικού δακτυλίου της ένωσης **92** προς την αντίστοιχη λακτόλη με επίδραση Dibal-H στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 min,¹⁵¹ οδήγησε στην σύνθεση του φυσικού προϊόντος Chinensine C (**4**, Σχήμα 3.37).



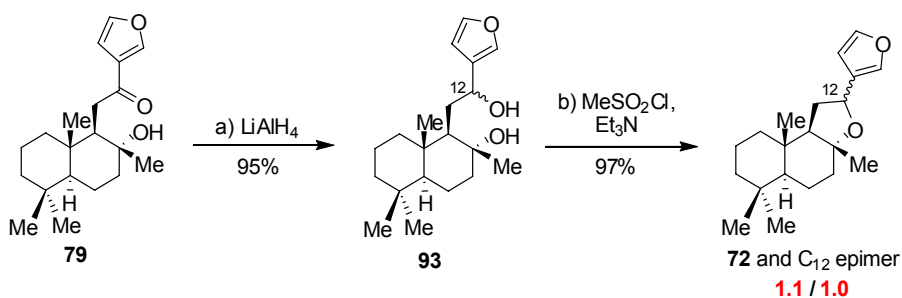
Σχήμα 3.37: Τελικά στάδια της σύνθεσης των Chinensine C, D και E.

Η Chinensine C απομονώθηκε ως ισομοριακό μίγμα των C_{16} διαστερομερών όπως και το φυσικό προϊόν ενώ και τα φασματοσκοπικά της δεδομένα (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, οπτική στροφή) ήταν σε ταύτιση με αυτά του φυσικού προϊόντος ($[\alpha]_D^{24} +24.2$ ($c = 2.0$, CHCl_3), lit.¹¹¹ $[\alpha]_D^{24} +17.6$ ($c = 0.23$, CHCl_3)). Έχοντας συνθέσει

¹⁵¹ Ferrie, L.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, 8(16), 3441.

λοιπόν την Chinensine C, τόσο η σύνθεση των Chinensine D και Chinensine E όσο και η επιβεβαίωση ή όχι του βιογενετικού μας πλάνου θα προέκυπτε από το αποτέλεσμα της επόμενης αντίδρασης. Φωτοοξειδωση της Chinensine C για 20 min οδήγησε στον σχηματισμό μίγματος ενδοπεροξειδίων σε αναλογία 1.3/1 (Σχήμα 3.37). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS) των συντεθέντων ενδοπεροξειδίων που προέκυψαν από αυτή τη διαδικασία, βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με αυτά των φυσικών προϊόντων αποδεικνύοντας έτσι την επιτυχή σύνθεση των Chinensine D (**5**) και Chinensine E (**6**).¹⁴⁹ Η ταύτιση των φασματοσκοπικών δεδομένων των συντεθέντων Chinensine D και Chinensine E με αυτά των φυσικών αποτελεί παράλληλα την επιβεβαίωση του προτεινόμενου μηχανισμού βιογένεσης. Επιπλέον διασαφηνίστηκε η στεreoχημεία του ενδοπεροξειδικού δακτυλίου των Chinensine D (**5**) και Chinensine E (**6**) ως *cis*.¹⁴⁹

Τέλος πρέπει να αναφερθεί πως αναγωγή με LiAlH_4 της κετόνης **79** οδήγησε στην σύνθεση των C_{12} διαστερομερών διολών **93** (Σχήμα 3.38).



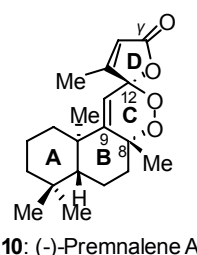
Σχήμα 3.38: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος **72**.

Κατεργασία των διολών **93** με MeSO_2Cl παρουσία Et_3N είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση του φυσικού προϊόντος **72**¹³⁵ καθώς και του C_{12} επιμερούς του. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (^1H NMR) του συντεθέντος κυκλικού αιθέρα **72** είναι σε πλήρη συμφωνία με του φυσικού προϊόντος,¹³⁵ ενώ του C_{12} επιμερούς είναι επίσης σε συμφωνία με τα αντίστοιχα βιβλιογραφικά δεδομένα.¹³⁵

Κεφάλαιο 4: Ολική Σύνθεση της (+)-Premnalane A. Ανάπτυξη Νέας Μεθοδολογίας Σύνθεσης γ-Σπιροπερόξυ γ-Λακτονών

4.1 Απομόνωση, Ταυτοποίηση και Βιολογική Δραστικότητα

Το 1991¹⁵² πραγματοποιήθηκε η απομόνωση ενός νέου λαβδανικού διτερπενοειδούς, από τα υπέργεια μέρη του φυτού *Premna oligotricha* (Verbenaceae), το οποίο απαντάται σε ορεινές περιοχές της επαρχίας Sidamo, στην Νότια Αιθιοπία. Με χρήση φασματομετρίας EI-MS βρέθηκε πως ο μοριακός τύπος του διτερπενίου είναι C₂₀H₂₈O₄ ενώ ανάλυση με χρήση FAB-MS συνηγορούσε στην ύπαρξη μιας υπεροξειδικής ομάδας στην δομή του. Οι προσπάθειες προσδιορισμού της δομής του φυσικού προϊόντος με χρήση Φασματοσκοπίας NMR και συνδυασμό 1D μεθόδων (¹H, ¹³C και DEPT) και 2D μεθόδων (HMQC και HMBC) οδήγησε σε δύο πιθανές δομές. Μελέτες περίθλασης ακτινών X οδήγησαν στην απόδοση σε αυτό της δομής **10** που εικονίζεται στο Σχήμα 4.1. Εφεξής κάθε αναφορά σε αυτό θα γίνεται με το όνομα Premnalane A.¹⁵³



Σχήμα 4.1: Δομή του φυσικού προϊόντος (-)-Premnalane A.

Σχετικά με την απόλυτη στερεοχημεία της Premnalane A, χαρακτηριστικό είναι το σχόλιο που αναφέρεται στην δημοσιευμένη εργασία της ομάδας που πραγματοποίησε την απομόνωση: «Η απόλυτη στερεοαπεικόνιση της ένωσης **10** δεν είναι αναμφίβολα εξακριβωμένη, ωστόσο είναι πιθανό πως αποτελεί *ent*-λαβδάνιο βάσει του αρνητικού πρόσημου της οπτικής στροφής. Βιβλιογραφική μελέτη αποκάλυψε πως τα *ent*-λαβδάνια είναι αριστερόστροφα ενώ τα λαβδάνια δεξιόστροφα¹⁵⁴». Η βιοχημική

¹⁵² Habtemariam, S.; Gray, I. A.; Lavaud, C.; Massiot, G.; Skelton, W. B.; Waterman, P. G.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 893.

¹⁵³ Το όνομα Premnalane A αποδόθηκε στην δομή **10** για διευκόλυνση της συζήτησης.

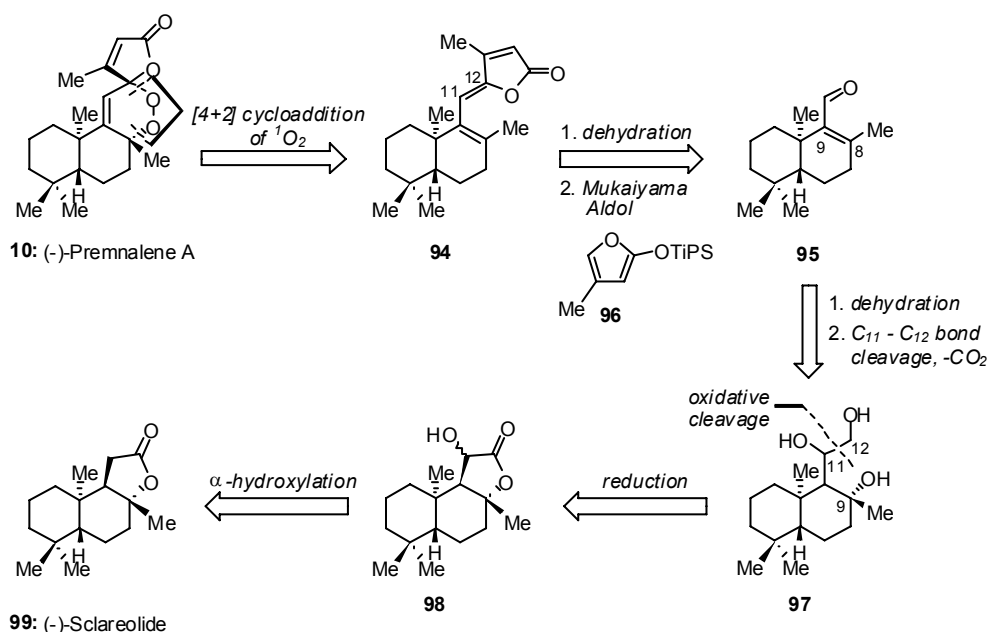
¹⁵⁴ *Dictionary of Chemical Compounds*, ed. J. Buckingham, 5th edn. and supplements, Chapman and Hall, London 1982 – 1987.

αξιολόγηση του νέου αυτού φυσικού προϊόντος έδειξε πως διαθέτει αντιβακτηριακές ιδιότητες.¹⁵²

Η (-)-Premnalane A (**10**) διαθέτει μια πολύ ενδιαφέρουσα δομή. Φέρει δύο δακτυλίους συμπυκνωμένους σε ένα *trans*-δεκαλινικό σύστημα (δακτύλιοι A και B) καθώς και έναν ακόρεστο 6-μελή δακτύλιο (δακτύλιος C), συμπυκνωμένο με το δεκαλινικό σύστημα στις θέσεις C₈ και C₉. Ο δακτύλιος C ενσωματώνει μια ενδοπεροξειδική ομάδα ενώ φέρει επιπλέον στη θέση C₁₂ έναν *spiro*- γ -λακτονικό δακτύλιο (δακτύλιος D), σχηματίζοντας έτσι μια σπάνια δομή. Η Premnalane A με τους τέσσερις πολύπλοκα συμπυκνωμένους δακτυλίους της και τα τέσσερα συνολικά ασύμμετρα κέντρα τα οποία φέρει (τρία εκ των οποίων είναι τεταρτοταγή) διαθέτει μια δομή ιδιαίτερα υψηλής οργάνωσης και αποτελεί έναν δύσκολο συνθετικό στόχο.

4.2 Πετροσυνθετική Ανάλυση

Πετροσυνθετικά, ο ακόρεστος 6-μελής ενδοπεροξειδικός δακτύλιος C της Premnalane A (**10**) θα μπορούσε να προκύψει κατόπιν αντίδρασης [4+2] κυκλοπροσθήκης του μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (¹O₂) στο διένιο **94**, υποδεικνύοντας έτσι και ένα πιθανό μηχανισμό βιογένεσης αυτής (Σχήμα 4.2).



Σχήμα 4.2: Πετροσυνθετική ανάλυση της Premnalane A.

Η ένωση **94** μπορεί να προκύψει από την ένωση **95** μέσω μιας αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης τύπου Mukaiyama της τελευταίας με το 2-σιλυλοξυφουράνιο **96**. Η

αποπροστασία του TIPS ενολικού αιθέρα του φουρανίου αποκαλύπτει τον δακτύλιο της λακτόνης ενώ τελικά κατόπιν αφυδάτωσης σχηματίζεται ο $\Delta^{11,12}$ διπλός δεσμός. Η ένωση **95** είναι δυνατόν να σχηματιστεί από την **97** μέσω μιας διαδικασίας όπου αρχικά πραγματοποιείται οξειδωτική διάσπαση του δεσμού C₁₁-C₁₂. Αφυδάτωση της προκύπτουσας β -υδροξυαλδεύδης θα οδηγήσει στον σχηματισμό του $\Delta^{8,9}$ διπλού δεσμού, δηλαδή στην δημιουργία της α,β -ακόρεστης αλδεύδης **95**. Η ένωση **97** με την σειρά της είναι δυνατό να προκύψει από την αναγωγική διάνοιξη του δακτυλίου της α -υδροξυλακτόνης της ένωσης **98**, η οποία είναι δυνατό να σχηματιστεί με α -υδροξυλίωση του (-)-Sclareolide (**99**).

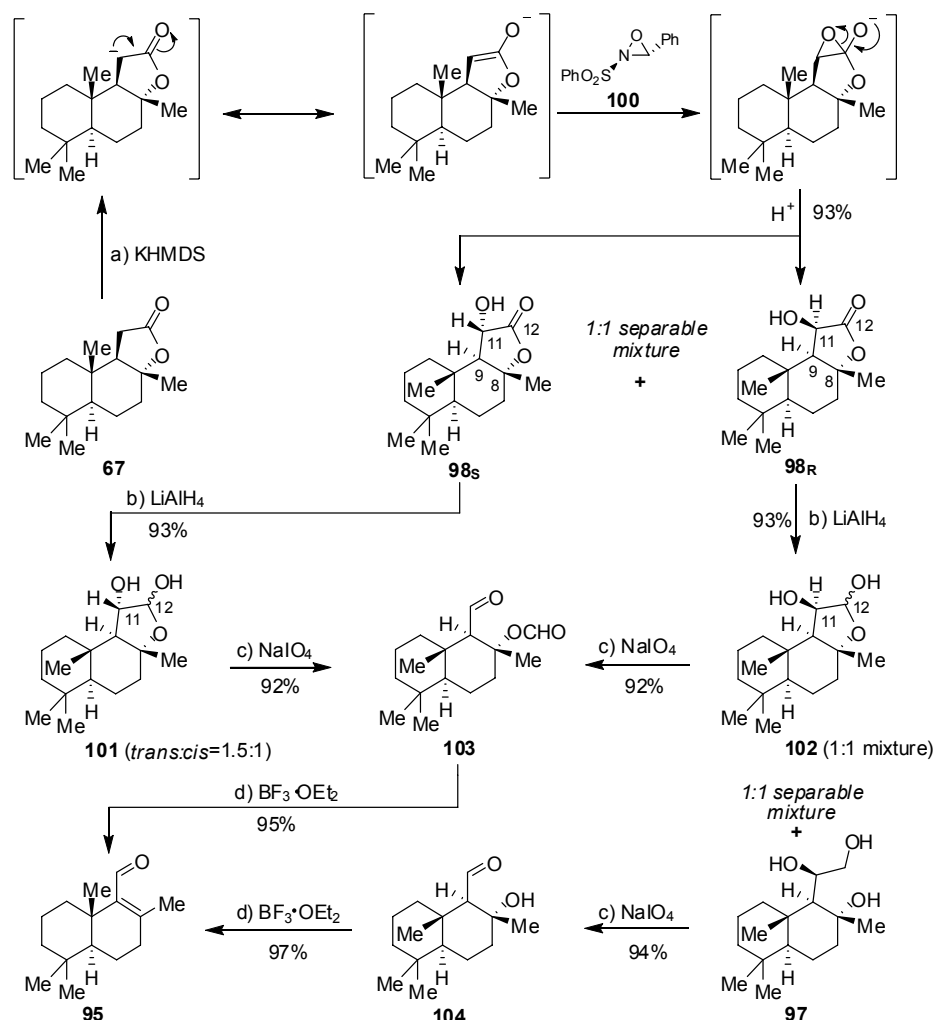
4.3 Πρώτη Συνθετική Προσέγγιση

Το (+)-Sclareolide (**67**) αποτελεί ενατιομερές της ένωσης **99** η οποία προέκυψε από την ρετροσυνθετική ανάλυση του (-)-Premnalane A. Όπως θα γίνει κατανοητό στη συνέχεια, αυτό δεν αποτελεί εμπόδιο στους σκοπούς της παρούσας εργασίας. Έτσι δοκιμάστηκε αρχικά η α -υδροξυλίωση του λακτονικού δακτυλίου, του εμπορικά διαθέσιμου και φθηνού, (+)-Sclareolide (**67**) με αντίδραση του ενολικού ανιόντος αυτού με την οξαζιριδίνη του Davis¹⁵⁵ (**100**, Σχήμα 4.3). Αν και αρχικά χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς ως βάση LDA, η χρήση KHMDS βελτίωσε σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης (67%→93%), αποδίδοντας ένα διαχωρίσιμο μίγμα των διαστερομερών προϊόντων **98** ($98_R/98_S=1/1$). Η διευκρίνιση της στερεοχημείας των **98_R** και **98_S** πραγματοποιήθηκε με την μέτρηση της σταθεράς σύζευξης μεταξύ των γειτονικών C-9 και C-11 υδρογόνων. Η *trans*-διευθέτηση των υδρογόνων αυτών στο πολικότερο διαστερομερές **98_S** είχε ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη σταθερά σύζευξης σε αυτήν την περίπτωση. Η διευκρίνιση των λεπτομερειών αυτών φάνηκε ιδιαίτερος χρήσιμη όταν τέθηκε υπ' όψη η ερευνητική εργασία του Quideau και των συνεργατών του σε παρόμοιο σύστημα.¹⁵⁶ Θέλοντας να συνθέσουν το φυσικό προϊόν (+)-puupehenone, πραγματοποίησαν αρχικά τον επιμερισμό, υπό όξινες συνθήκες, του C₈ στερεοκέντρου του (+)-sclareolide (**67**). Στην ακόλουθη προσπάθεια τους να εισαγάγουν μια υδρόξυ ομάδα στον C₁₁ (με χρήση του αντιδραστηρίου Vedejs', MoO₅•pyridine•HMPA) αντιμετώπισαν αρκετά προβλήματα. Με χρήση LDA δεν

¹⁵⁵ a) Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774; b) Για την παρασκευή του αντιδραστηρίου, βλ: Κεφάλαιο 5, Παρασκευές Αντιδραστηρίων.

¹⁵⁶ Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975.

κατέστη δυνατή η αποπρωτονίωση του συνθετικού τους ενδιάμεσου, επιτεύχθηκε όμως με τη βάση $Mg[(i\text{-Pr})_2N]_2$ (magnesium bisdiisopropylamide). Είναι αξιοσημείωτο πως κατόπιν της διαδικασίας αυτή παρατήρησαν τον σχηματισμό μόνο ενός εκ των δυο πιθανών C_{11} διαστερομερών.



Σχήμα 4.3: Σχηματισμός της συζυγιακής ενάλης **95** από το (+)-Sclareolide (**67**).

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η αναγωγή των υδροξυλακτονών **98**, προς τις διαστερομερείς τριόλες **97**. Προς έκπληξη μας, κατεργασία της **98s** με $LiAlH_4$, οδηγούσε στον σχηματισμό των διαστερομερών λακτολών **101** ως μοναδικά προϊόντα της αντίδρασης (H_{11}, H_{12} trans/cis \approx 1.5:1). Η χρήση περίσσειας $LiAlH_4$ δεν οδήγησε σε πλήρη αναγωγή της ένωσης **101** προς την αντίστοιχη τριόλη. Αντιθέτως, όταν η υδροξυλακτόλη **98r** κατεργάστηκε με $LiAlH_4$ σχηματίστηκε μίγμα των διαστερομερών λακτολών **102** και της τριόλης **97** ($102_R:102_S:97\approx$ 1:1:2). Η αναλογία των προϊόντων και σε αυτή την περίπτωση παρέμεινε σταθερή, παρά τη

χρήση περίσσειας LiAlH_4 . Ο Quideau και οι συνεργάτες του¹⁵⁶ επιχείρησαν να αναγάγουν την υδροξυλακτόνη τους (η οποία διέφερε από την **98s** στην στερεοχημεία του C_8) στην αντίστοιχη τριόλη με χρήση LiAlH_4 , αλλά και στην περίπτωση αυτή δεν κατέστη δυνατή η πλήρης αναγωγή προς την αντίστοιχη τριόλη. Χρήση του αντιδραστηρίου Dibal-H οδήγησε στην δημιουργία της λακτόλης και της επιθυμητής τριόλης (λακτόλη/τριόλη \approx 1.2:1), με χαμηλή όμως απόδοση. Συνεχίζοντας, οξειδωτική διάσπαση των λακτολών **101** and **102** με χρήση NaIO_4 προσροφημένου σε silica gel^{155b,157} απέδωσε τον φορμικό εστέρα **103**, ενώ η τριόλη **97** απέδωσε την υδροξυαλδεΰδη **104**. Η σύνθεση των δυο αυτών διαφορετικών προϊόντων εντός της συνθετικής πορείας δεν αποτέλεσε πρόβλημα, αφού κατέστη δυνατή η μετατροπή των ενώσεων **103** και **104** προς την επιθυμητή α,β -ακόρεστη αλδεΰδη **95**. Αρχικά, η υδροξυαλδεΰδη **104** κατέστη δυνατό να αφυδατωθεί με ήπια θέρμανση της (40°C) σε PhMe παρουσία καταλυτικής ποσότητας PTSA αποδίδοντας την α,β -ακόρεστη αλδεΰδη **95** (απόδοση 54%). Η αντίδραση αυτή βελτιστοποιήθηκε, αφού χρήση του αντιδραστηρίου $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ σε θερμοκρασία δωματίου, είχε ως αποτέλεσμα την ποσοτική μετατροπή της υδροξυαλδεΰδης **104** προς την α,β -ακόρεστη αλδεΰδη **95**. Με χρήση της ίδιας μεθοδολογία, ο φορμικός εστέρας **103** υδρολύθηκε και στη συνέχεια αφυδατώθηκε σε ένα στάδιο, σχηματίζοντας την αλδεΰδη **95** (95%). Η προαναφερθείσα διαδικασία βελτιστοποιήθηκε συνολικά ώστε τα μίγματα που απέδιδαν οι προηγούμενες αντιδράσεις (εισαγωγή της υδοξυλομάδας, αναγωγή και οξειδωτική διάσπαση), μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στις αντιδράσεις, έως και την τελική αφυδάτωση τους, χωρίς κανένα ενδιάμεσο διαχωρισμό. Έτσι η αναγωγή με LiAlH_4 του μίγματος των διαστερομερών λακτολών **98** απέδωσε μίγμα των **101**, **102** και **97** (συνολική απόδοση 93%) το οποίο χωρίς πραγματοποίηση διαχωρισμού κατεργάστηκε με NaIO_4 προσροφημένο σε silica gel, οδηγώντας στην σύνθεση των ενώσεων **103** και **104** (συνολική απόδοση 92%), κατεργασία των οποίων με $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ απέδωσε την αλδεΰδη **95** (συνολική απόδοση 96%).

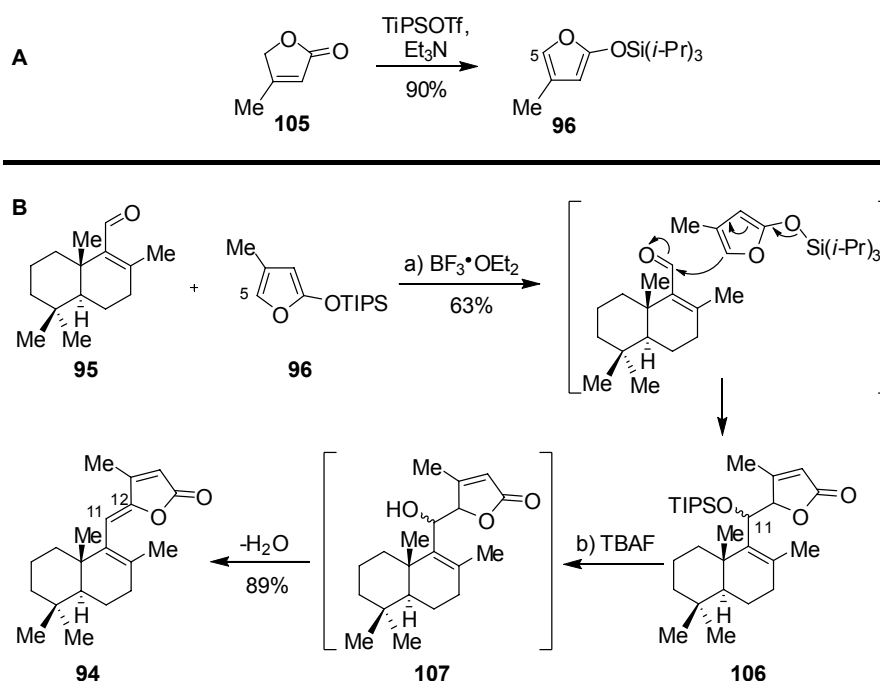
Η σύνθεση του 2-τριϊσοπροπυλοσιλυλοξυφουρανίου **96** πραγματοποιήθηκε βάσει γνωστής βιβλιογραφικά διαδικασίας^{158,159} ξεκινώντας από την λακτόνη **105** (Σχήμα 4.4 A). Αρχικά δοκιμάστηκε η σύζευξη του 2-σιλυλοξυφουρανίου **96** με την

¹⁵⁷ Zhong, Y. L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.

¹⁵⁸ Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.

¹⁵⁹ a) Kayser, M. M.; Breau, L.; Eliev, S.; Morand, P.; Ip, H. S.; *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 104; b) Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, S.; Monaco, Z.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1734; c) Von der Ohe, F.; Brückner, R. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 659.

συζυγιακή αλδεΐδη **95**, μέσω μιας διαδικασίας αποπροτωνίωσης του φουρανικού δακτυλίου της **96** στη θέση-5 και σχηματισμού του αντίστοιχου φουρουλικού ανιόντος, ακολουθούμενη από πυρηνόφιλη προσβολή αυτού στην αλδεΐδομάδα της **95**. Ωστόσο οι προσπάθειες σύζευξης με κατεργασία του 2-τρισοπροπυλοσιλυλοξυφουρανίου **96** με DBU,¹⁶⁰ αλλά και με *sec*-BuLi,¹⁶¹ βάσει γνωστών βιβλιογραφικά διαδικασιών, δεν οδήγησαν στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Αλδολική συμπύκνωση τύπου Mukaiyama,¹⁶² με επίδραση του αντιδραστηρίου BF₃•OEt₂ σε διάλυμα του σιλυλοξυφουρανίου **96** και της α,β -ακόρεστης αλδεΐδης **95** είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της ένωσης **106** μέσω του μηχανισμού που φαίνεται στο Σχήμα 4.4 B.



Σχήμα 4.4: A) Σύνθεση της ένωσης **96** και B) Σύνθεση του διενίου **94**.

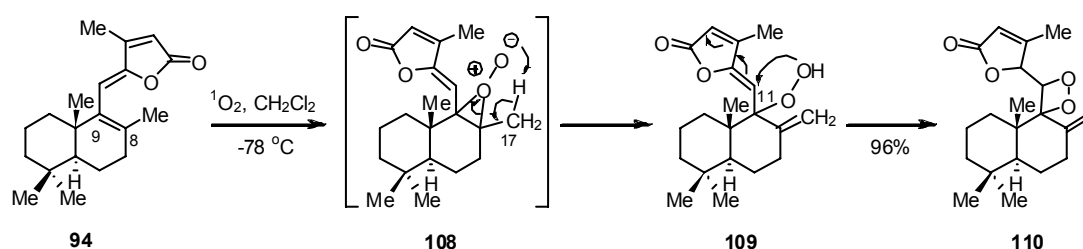
Ο σχηματισμός της ένωσης **106** οφείλεται στο ότι, στις συνθήκες που λαμβάνει χώρα η αντίδραση, πραγματοποιείται η προστασία της προκύπτουσας δευτεροταγούς υδροξυλομάδας στον C₁₁, ως TIPS αιθέρας. Αποπροστασία με TBAF του TIPS αιθέρα, είχε σαν αποτέλεσμα τον απ' ευθείας σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης **94**, αφού η ενδιάμεση αλκοόλη **107** υπόκειται σε αυθόρμητη αφυδάτωση στις συνθήκες της αντίδρασης.

¹⁶⁰ Bellina, F.; Anselmi, C.; Martina, F.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2290.

¹⁶¹ Rosso, G. B.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 185.

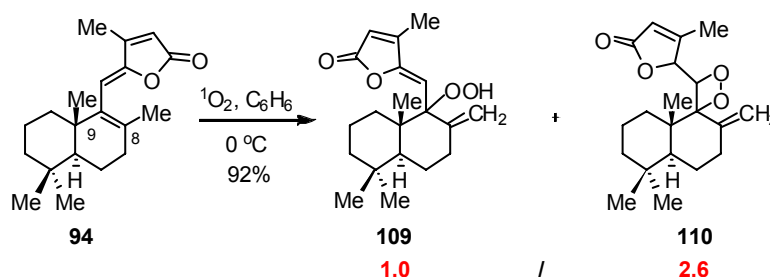
¹⁶² Casiraghi, G.; Rassa, G. *Synthesis* **1995**, (6), 607.

Έχοντας επιτυχώς συνθέσει την ένωση **94**, δοκιμάστηκε η αντίδραση αυτής με $^1\text{O}_2$ σε διαλύτη CH_2Cl_2 , σύμφωνα με το προτεινόμενο βιομημητικό σενάριο, αποδίδοντας ποσοτικά το απομονώσιμο διοξετανίο **110** (Σχήμα 4.6) και όχι την Premnalane A (**9**).¹⁶³ Η προτεινόμενη μηχανιστική εξήγηση περιλαμβάνει την *ene* αντίδραση του $^1\text{O}_2$ με τον $\Delta^{8,9}$ διπλό δεσμό που οδηγεί στον σχηματισμό του υπερεποξειδικού ενδιαμέσου **108** (Σχήμα 4.5). Απόσπαση του αλλυλικού υδρογόνου του C_{17} οδηγεί στον σχηματισμό του υδροπεροξειδίου **109**. Ενδομοριακή προσθήκη τύπου Michael της υδροπεροξειδικής ομάδας της **109** στον C_{11} οδηγεί στον σχηματισμό του διοξετανίου **110**.



Σχήμα 4.5: Φωτοοξειδωση του διενίου **94**. Μηχανιστική εξήγηση σχηματισμού του σταθερού διοξετανίου **110**.

Η ανάλυση με ^1H NMR του μείγματος που προέκυψε από την φωτοοξειδωση του διενίου **94** σε διαλύτη C_6H_6 , παρουσία TPP ως φωτοευαισθητοποιητή (Σχήμα 4.6), απέδειξε την ύπαρξη σε αυτό τόσο του υδροπεροξειδίου **109** όσο και του διοξετανίου **110**, σε αναλογία 1/2.6, επιβεβαιώνοντας την ορθότητα του προτεινόμενου μηχανισμού.¹⁶³ Τα δυο αυτά προϊόντα διαχωρίστηκαν χρωματογραφικά και χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία NMR.

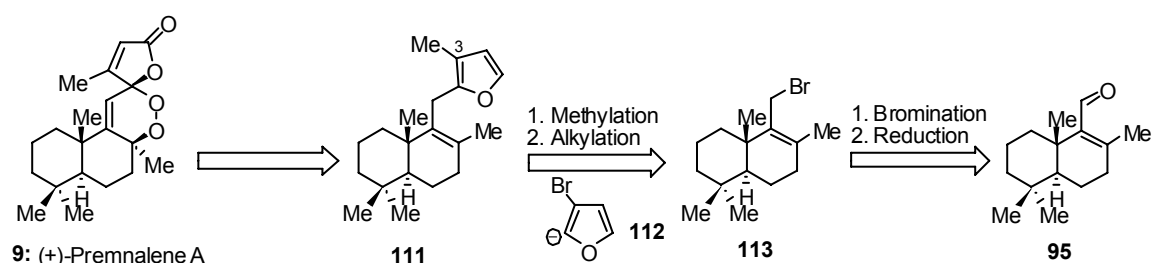


Σχήμα 4.6: Φωτοοξειδωση του διενίου **94** σε διαλύτη C_6H_6 .

¹⁶³ Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5308.

4.4 Δεύτερη Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Η μη επιτυχημένη προσπάθεια σύνθεσης της Premnalane A (**9**) βάσει του προτεινόμενου σεναρίου, οδήγησε σε μια νέα ρετροσυνθετική ανάλυση (Σχήμα 4.7). Το πρόδρομο μόριο της (+)-Premnalane A (**9**) με βάση την ανάλυση αυτή, είναι το φουράνιο **111** (Σχήμα 4.7), το οποίο είναι δυνατό να προέλθει μέσω μιας διαδικασίας δύο σταδίων από το βρωμίδιο **113**. Αλκυλίωση του 2-φούρυλο ανιόντος **112** με το βρωμίδιο **113** ακολουθούμενη από τρανσμετάλωση και αλκυλίωση του σχηματιζόμενου 3-βρωμοφουρανικού παραγώγου αναμένεται να οδηγήσει στο φουράνιο **111**. Το βρωμίδιο **113** αναμένεται να προκύψει από την αναγωγή της αλδεΐδης **95** προς την αντίστοιχη αλκοόλη, ακολουθούμενη από βρωμίωση αυτής.



Σχήμα 4.7: Εναλλακτική ρετροσυνθετική ανάλυση της Premnalane A.

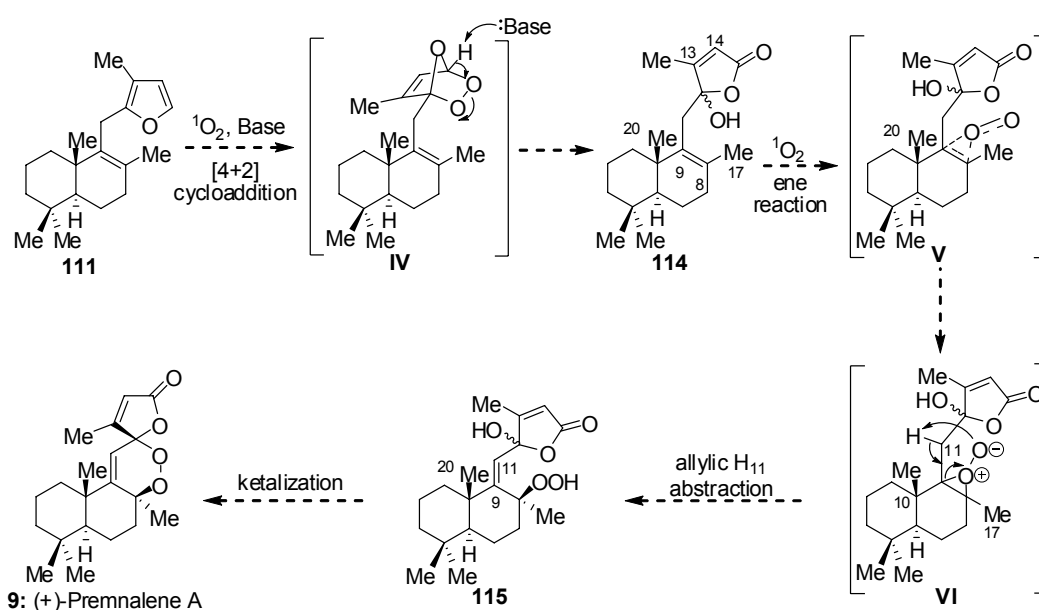
Ωστόσο το πιο ενδιαφέρον στάδιο της προτεινόμενης συνθετικής πορείας είναι ο μετασχηματισμός του φουρανίου **111** προς την (+)-Premnalane A (**9**) που είναι και η βάση μιας νέας προτεινόμενης διαδικασίας βιογένεσης της Premnalane A (Σχήμα 4.8). Αρχικά [4+2] κυκλοπροσθήκη του $^1\text{O}_2$ στον φουρανικό δακτύλιο της **111** δημιουργεί το ενδιάμεσο οζονίδιο **IV**. Σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια, απόσπαση ενός ατόμου υδρογόνου με επίδραση βάσης στο οζονίδιο **IV** οδηγεί στον σχηματισμό του 3,4-υποκατεστημένου 4-υδροξυβουτενολιδικού δακτυλίου της ένωσης **114**. Αν και η ένωση **114** διαθέτει δυο διπλούς δεσμούς που δυνητικά μπορούν να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις ενίου του $^1\text{O}_2$, για ηλεκτρονικούς λόγους αναμένεται να λάβει χώρα τοποεκλεκτική αντίδραση του $^1\text{O}_2$ με τον $\Delta^{8,9}$ διπλό δεσμό.^{164,165,166} Αντίδραση ενίου της **114** αναμένεται να αποδώσει την ένωση **115** για λόγους που θα εξηγηθούν στην συνέχεια. Οι

¹⁶⁴ Kwon, B. M.; Kanner, R. C.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 903.

¹⁶⁵ a) Ogilby, P. R.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3423; b) Hurst, J. R.; Wilson, S. L.; Schuster, G. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2191.

¹⁶⁶ Περαιτέρω υποστήριξη της υπόθεσης αυτής παρέχει και η αντίδραση της **92** με $^1\text{O}_2$ (βλ. Σχήμα 3.36).

αντιδράσεις του $^1\text{O}_2$ είναι ιδιαίτερα εξώθερμες με αποτέλεσμα αυτές να εξελίσσονται μέσω πρώιμων μεταβατικών καταστάσεων (early transition states).¹⁶⁷ Συνεπώς, οι στεreoχημικές αλληλεπιδράσεις που είναι παρούσες τόσο στο αντιδρών μόριο, όσο κι αυτές που αναπτύσσονται μεταξύ του μορίου αυτού και του $^1\text{O}_2$ κατά την πραγματοποίηση μιας αντίδρασης ενίου, είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για την μέτωπο-εκλεκτικότητα (face selectivity), όσο και για την εξέλιξη συνολικά της αντίδρασης.



Σχήμα 4.8: Νέο προτεινόμενο σενάριο βιοσύνθεσης της Premnalene A.

Στην περίπτωση της ένωσης **114**, για λόγους ηλεκτρονικούς (*cis*-effect selectivity)^{44,168} αλλά και στεreoχημικούς, η αντίδραση ενίου αναμένεται να οδηγήσει στον σχηματισμό του υπερεποξειδίου **VI**. Στη συνέχεια, η απόσπαση ενός αλλυλικού υδρογόνου από τον C₁₁ και όχι από τον C₁₇ (large group effect selectivity¹⁶⁹) οδηγεί στον σχηματισμό του Δ^{9,11} διπλού δεσμού του υδροπεροξειδίου **115**. Ο Δ^{9,11} διπλός δεσμός αναμένεται να διαθέτει (*Z*)-γεωμετρία, αφού μια (*E*)-γεωμετρία θα έφερνε την 4-υδροξυβουτενολιδική ομάδα πλησίον του δεκαλινικού συστήματος, προκαλώντας έτσι αυξημένες στεreoχημικές αλληλεπιδράσεις. Κεταλοποίηση υπό ελαφρά όξινες συνθήκες της σχηματιζόμενης υδροπεροξειδικής

¹⁶⁷ Cleenan, L. E. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1343.

¹⁶⁸ Orfanopoulos, M.; Grdina, M. B.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 275.

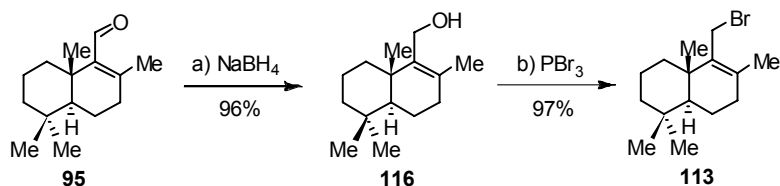
¹⁶⁹ a) Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6417; b) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 425.

ομάδας από την αντίδραση ενίου με την υδροξυλική ομάδα του 4-υδροξυβουτενολιδίου της ένωσης **115** θα έχει ως αποτέλεσμα τον συναρμολόγηση του γ -σπιροπερόξυ γ -λακτονικού συστήματος και άρα την σύνθεση της (+)-Premnalane A (**9**).

Η δημιουργία του $\Delta^{9,11}$ διπλού δεσμού με (*Z*)-γεωμετρία είναι κρίσιμης σημασίας για την ολοκλήρωση της σύνθεσης αφού σε αντίθετη περίπτωση θα είναι αδύνατη η πραγματοποίηση της αντίδρασης κεταλοποίησης. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί πως, με βάση όσα είναι γνωστά, δεν υπάρχει προηγούμενο στη βιβλιογραφία δημιουργίας διπλού δεσμού (*Z*)-γεωμετρίας από αντίδραση ενίου του $^1\text{O}_2$. Επιπρόσθετα, η προτεινόμενη αντίδραση κεταλοποίησης βάσει της οποίας αναμένεται να πραγματοποιηθεί η συναρμολόγηση της *spiro*-υπερόξυ γ -λακτονικής υπομονάδας της Premnalane A επίσης δεν έχει προηγούμενη βιβλιογραφική αναφορά. Το, αν μη τι άλλο, ιδιαίτερα φιλόδοξο αυτό συνθετικό πλάνο αποτελεί μια πραγματική πρόκληση!

4.5 Δεύτερη Συνθετική Προσέγγιση

Με βάση το ρετροσυνθετικό πλάνο πραγματοποιήθηκε αρχικά η αναγωγή με NaBH_4 της καρβονυλομάδας της αλδεΐδης **95** (για την σύνθεση της **95** βλ. Σχήμα 4.3), αποδίδοντας ποσοτικά την αλκοόλη **116** (Σχήμα 4.9).

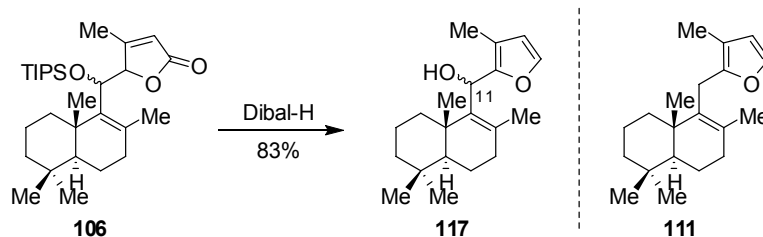


Σχήμα 4.9: Σύνθεση του αλλυλικού βρωμιδίου **113**.

Η αλκοόλη **116** μετασχηματίστηκε ποσοτικά προς το επιθυμητό βρωμίδιο **113** κατόπιν κατεργασίας της πρώτης με PBr_3 . Όμως η προσπάθεια σύζευξης του βρωμιδίου **113** με το ανιόν στη θέση-2 του 3-βρωμοφουρανίου (**112**) δεν απέδωσε το επιθυμητό αποτέλεσμα, οδηγώντας τελικά στην αναζήτηση εναλλακτικής πορείας σύνθεσης του επιθυμητού φουρανίου **111**.

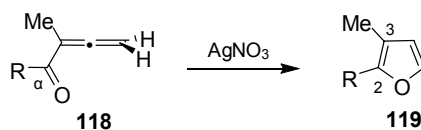
Στα πλαίσια ανάλογων προσπαθειών πραγματοποιήθηκε η αναγωγή του λακτονικού δακτυλίου της ένωσης **106** με χρήση του αντιδραστηρίου Dibal-H, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση του φουρανίου **117** (Σχήμα 4.10). Από το

φουρανικό παράγωγο **117** θα μπορούσε να συντεθεί το φουράνιο **111** με αποοξυγόνωση της C₁₁ υδροξυλομάδας. Ωστόσο, αντίδραση αποοξυγόνωσης τύπου Barton¹⁷⁰ δεν οδήγησε τελικά στον σχηματισμό της ένωσης **111**.



Σχήμα 4.10: Δεύτερη απόπειρα σύνθεσης του υποκατεστημένου φουρανίου **111**.

Σε μια πρωτοποριακή εργασία της ερευνητικής ομάδας του καθηγητή J. A. Marshall βρέθηκε πως είναι δυνατός ο μετασχηματισμός κατάλληλα υποκατεστημένων α -οξοαλλενίων **118** προς 2-υποκατεστημένα 3-μεθυλοφουράνια **119** (Σχήμα 4.11).¹⁷¹



Σχήμα 4.11: Σύνθεση 2-υποκατεστημένων 3-μεθυλοφουρανίων **119** από α -οξοαλλένια **118**.

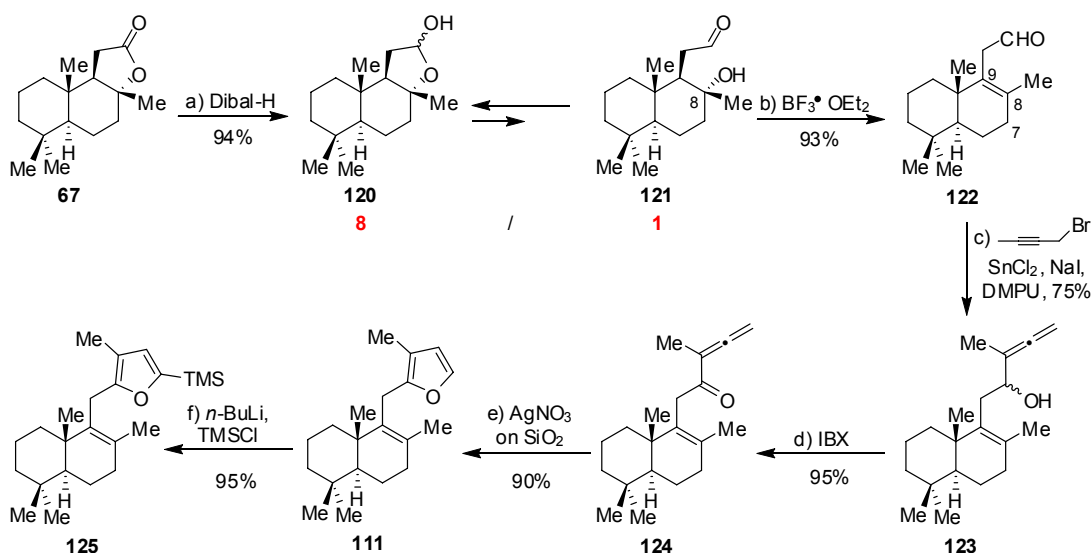
Εφαρμογή της μεθοδολογίας αυτής θα μπορούσε να οδηγήσει στον μετασχηματισμό του α -οξοαλλενίου **124** στο επιθυμητό 2-υποκατεστημένο 3-μεθυλοφουράνιο **111** (Σχήμα 4.12). Με απώτερο σκοπό την σύνθεση της ένωσης **125** αρχικά πραγματοποιήθηκε αναγωγή του λακτονικού δακτυλίου του (+)-sclareolide (**67**) με χρήση Dibal-H προς την αντίστοιχη λακτόλη **120** η οποία βρισκόταν στο διάλυμα σε ισορροπία με την ανοικτή της μορφή, υδροξυαλδεΐδη **121**, σε αναλογία 8/1. Αφυδάτωση της τριτοταγούς υδροξυλομάδας της ένωσης **121** με καταλυτική ποσότητα BF₃•Et₂O¹⁷² απέδωσε αρχικά ένα μίγμα των $\Delta^{8,9}$ και $\Delta^{7,8}$ ισομερών **122** σε αναλογία 4/1. Ωστόσο, βρέθηκε πως ταχεία προσθήκη στοιχειομετρικής ποσότητας

¹⁷⁰ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574; b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329; c) for review see Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413.

¹⁷¹ a) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 960; b) Marshall, J. A.; Bartley, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169; c) Marshall, J. A.; Sehon, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5966.

¹⁷² Η επιλογή του αντιδραστήριου BF₃•Et₂O έγινε βάσει του ποσοστού του $\Delta^{8,9}$ ισομερούς που είχε αποδώσει κατά την αφυδάτωση της αλκοόλης **74** (βλ. Σχήμα 3.15, Κεφ.3).

του $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ σε θερμοκρασία δωματίου, είχε ως αποτέλεσμα την δραματική αλλαγή στην αναλογία της επιθυμητής αλδεΐδης **122** και του $\Delta^{7,8}$ ισομερούς από 4/1 σε 18/1. Πρέπει να αναφερθεί, πως με βάση όσα γνωρίζουμε η χρήση του αντιδραστηρίου $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ για την αφυδάτωση της C_8 υδροξυλομάδας του λαβδανικού σκελέτου ενώσεων όπως η **121**, αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Η τοποεκλεκτικότητα της συγκεκριμένης μεθοδολογίας στην εισαγωγή του $\Delta^{8,9}$ λαβδανικού διπλού δεσμού είναι σαφώς καλύτερη από κάθε άλλη μεθοδολογία που έχει χρησιμοποιηθεί για τον σκοπό αυτό.¹⁷³ Δεδομένου πως υπάρχουν περισσότερα από 200 φυσικά προϊόντα με παρόμοιους λαβδανικούς σκελετούς¹⁷⁴ όπως η ένωση **122** και τα οποία φέρουν επίσης τον τετραϋποκατεστημένο $\Delta^{8,9}$ διπλό δεσμό, η συγκεκριμένη μεθοδολογία μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη για τις συνθετικές προσεγγίσεις τους.



Σχήμα 4.12: Σύνθεση του φουρανίου **125**.

Προσθήκη της αλδεΐδης **122** σε διάλυμα του οργανοκασσιτερικού ενδιάμεσου που προκύπτει από κατεργασία του 1-βρωμο-2-βουτυνίου με SnCl_2 και NaI σε διαλύτη DMPU,¹⁷⁵ οδήγησε στον σχηματισμό των διαστερομερών α -υδροξυαλλενίων **123**.¹⁷⁶ Οξείδωση αυτών με χρήση IBX ^{155b} οδήγησε στον σχηματισμό του α -οξοαλλενίου **124**. Κατεργασία αυτού με AgNO_3 προσροφημένου σε silica gel^{155b} απέδωσε το

¹⁷³ Για αναφορές αποτελεσμάτων άλλων μεθόδων, βλ: παραπομπή 134 και τις παραπομπές που βρίσκονται εκεί.

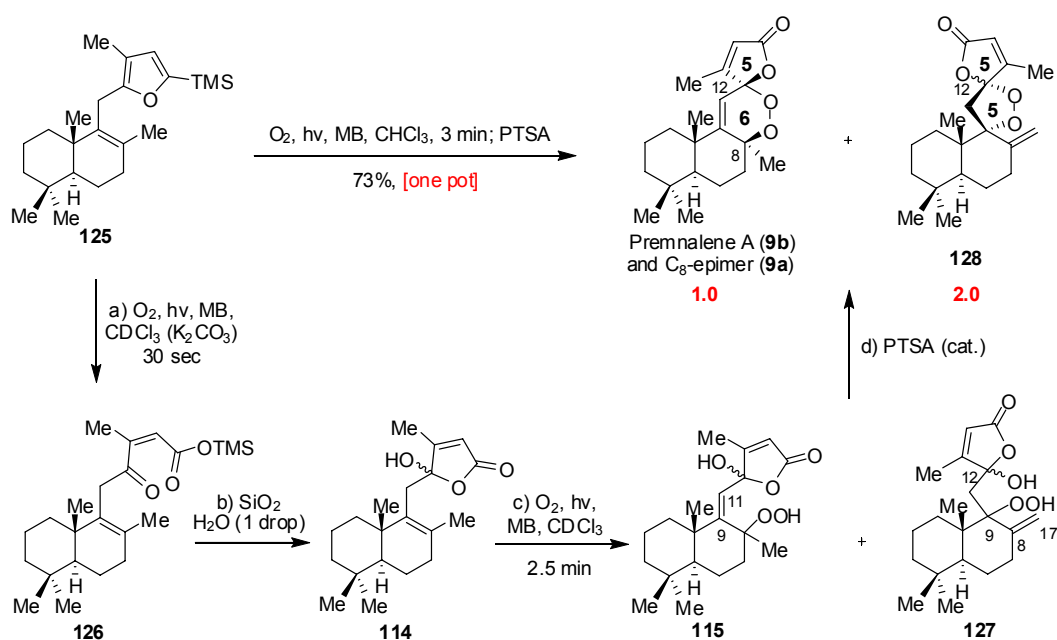
¹⁷⁴ Βασισμένο σε έρευνα στη βάση δεδομένων SciFinder.

¹⁷⁵ Mukaiyama, T.; Harada, T. *Chem. Lett.* **1981**, 621.

¹⁷⁶ Winkler, J. D.; Quinn, K. J.; MacKinnon, C. H.; Hiscock, S. D.; McLaughlin, E. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1805.

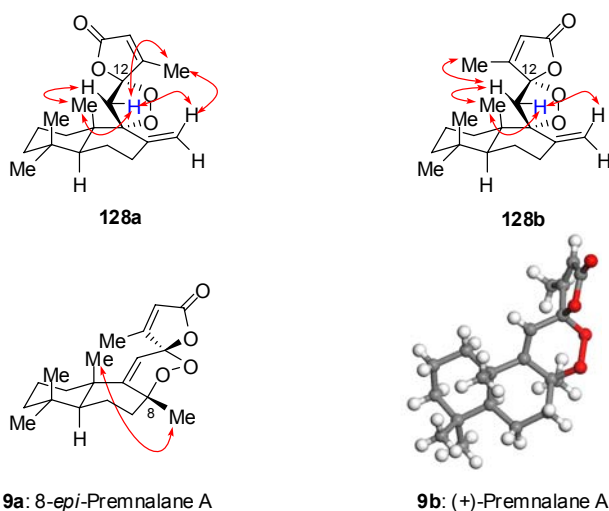
φουρανίου **111**. Τέλος, η σιλυλίωση του φουρανίου **111** στην θέση-5 του φουρανικού δακτυλίου πραγματοποιήθηκε χωρίς πρόβλημα οδηγώντας στην σύνθεση του φουρανίου **125**. Συνολικά, η σύνθεση της **125** πραγματοποιήθηκε σε έξι συνθετικά στάδια με συνολική απόδοση 54%.

Η φωτοοξείδωση του φουρανίου **125** πραγματοποιήθηκε αρχικά σε διαλύτη CDCl_3 (ο οποίος κατεργάστηκε με K_2CO_3 για την απομάκρυνση των όξινων προσμίξεων) ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση της διαδικασίας με φασματοσκοπία $^1\text{H NMR}$. Αντίδραση του φουρανίου **125** με $^1\text{O}_2$ για 30 sec οδήγησε στον ποσοτικό σχηματισμό του σιλυλεστέρα **126** (Σχήμα 4.13). Ο σιλυλεστέρας **126** ήταν σταθερός κατά την παραμονή του σε εξουδετερωμένο CDCl_3 . Κατεργασία αυτού με μικρή ποσότητα ενυδατωμένης silica gel οδήγησε στην ποσοτική μετατροπή του προς τα διαστερομερή 3,4-υποκατεστημένα 4-υδροξυβουτενολίδια **114**. Φωτοοξείδωση με $^1\text{O}_2$ του μίγματος των διαστερομερών **114** για 2.5 min σε διαλύτη CDCl_3 είχε ως αποτέλεσμα την πραγματοποίηση αντίδρασης ενίου και τον σχηματισμό των αλλυλικών υδροπεροξειδίων **115** και **127**. Η διευκρίνηση της γεωμετρίας του σχηματιζόμενου $\Delta^{9,11}$ διπλού δεσμού στο υδροπεροξείδιο **115** ήταν πολύ δύσκολο να επιβεβαιωθεί στο σημείο αυτό. Ωστόσο, η κατεργασία του μίγματος των υδροπεροξειδίων **115** και **127** με καταλυτική ποσότητα PTSA υπήρξε διαφωτιστική, αφού οδήγησε στον σχηματισμό των προϊόντων **9** (**9a:9b=1:1**) και **128** (**128a:128b=10:1**) που εικονίζονται στο Σχήμα 4.13 (**9:128=1:2**).



Σχήμα 4.13: Σύνθεση της (+)-Prenalene A (**9**).

Αξίζει να τονιστεί πως αντικατάσταση του εξουδετερωμένου CDCl_3 με CHCl_3 , και πραγματοποίηση φωτοοξείδωσης του φουρανίου **125** για 3 min ακολουθούμενη από προσθήκη καταλυτικής ποσότητας PTSA είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση των [6,5] γ -σπιροπερόξυ γ -λακτονών **9** και [5,5] γ -σπιροπερόξυ γ -λακτονών **128** εντός της ίδιας φιάλης σε ένα και μόνο συνθετικό στάδιο με συνολική απόδοση 73% (Σχήμα 4.13). Τα [6,5] σπιροπερόξυ προϊόντα **9** διαχωρίστηκαν χρωματογραφικά από τα ισομερή [5,5] προϊόντα **128** και ακολούθησε ο πλήρης φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός τους (^1H NMR, ^{13}C NMR). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **9b** ήταν σε πλήρη συμφωνία με αυτά του φυσικού προϊόντος αποδεικνύοντας έτσι την σύνθεση της (+)-Premnalane A (**9b**).¹⁷⁷ Η δομή της (+)-Premnalane A (**9b**) επιβεβαιώθηκε επιπρόσθετα με μελέτη κρυσταλλογραφίας ακτινών X (Σχήμα 4.14).¹⁷⁸ Κρίσιμης σημασίας ήταν η μέτρηση της οπτικής στροφής της συνθεθείσας (+)-Premnalane A (**9b**, $[\alpha]_D^{24} +126.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3)).¹⁷⁷ Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατή η διευκρίνιση της απόλυτης στερεοχημείας του φυσικού προϊόντος (-)-Premnalane A (**10**, lit.¹⁵² $[\alpha]_D^{24} -128.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3)) ως *ent*-λαβδάνιο. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων NOE που ακολούθησαν απέδειξαν πως τα διαστερομερή προϊόντα **128a** και **128b** διέφεραν ως προς την στερεοχημεία στον C_{12} , ενώ η ένωση **9a** και η (+)-Premnalane A (**9b**) διέφεραν ως προς την στερεοχημεία στον C_8 (Σχήμα 4.14).¹⁷⁷



Σχήμα 4.14: Χαρακτηριστικά NOE που παρατηρήθηκαν για τις δομές **128a**, **128b** και **9a** καθώς και ORTEP απεικόνιση της (+)-Premnalane A.

¹⁷⁷ Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.

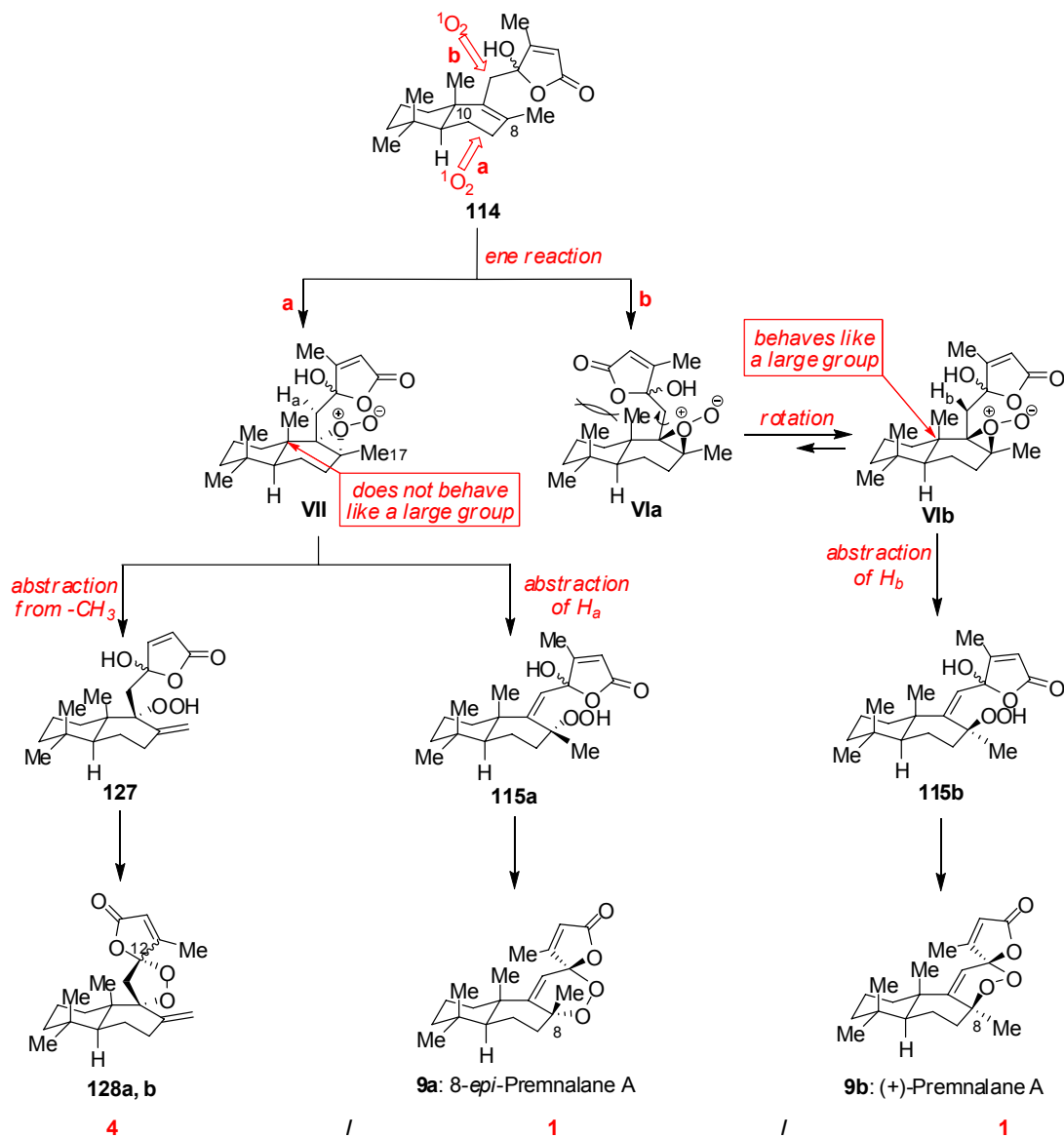
¹⁷⁸ CCDC 658553 περιέχει τα συμπληρωματικά κρυσταλλογραφικά δεδομένα. Τα δεδομένα αυτά διατίθενται χωρίς χρέωση από: The Cambridge Crystallographic Data Centre μέσω www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Η στερεοχημεία των τελικών προϊόντων, είναι αποτέλεσμα τόσο της αντίδρασης ενίου του $^1\text{O}_2$ με την ένωση **114**, όσο και της τελικής αντίδρασης κεταλοποίησης. Ειδικότερα, η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αντίδραση ενίου του $^1\text{O}_2$ με το φουράνο **114**, οδήγησε σε πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Τα βασικά σημεία της διερεύνησης αυτής ήταν:

1. Η μέτωπο-εκλεκτικότητα (face selectivity) της αντίδρασης ενίου
2. Ο προσανατολισμός των υπερεποξειδικών ομάδων (cis effect)
3. Η τοποεκλεκτικότητα της απόσπασης των αλλυλικών υδρογόνων (cis effect selectivity, large group effect selectivity)
4. Η γεωμετρία του σχηματιζόμενου $\Delta^{11,12}$ διπλού δεσμού.

Κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης ενίου το $^1\text{O}_2$ μπορεί να προσεγγίσει τον $\Delta^{8,9}$ διπλό δεσμό της ένωσης **114** από την πλευρά **a** ή από την πλευρά **b** (Σχήμα 4.15). Η παρατηρούμενη διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης ενίου (*trans* ή *cis* διευθέτηση των υπεροξειδικών ομάδων σε σχέση με το αξονικό C_{10} μεθύλιο), οδηγεί στο συμπέρασμα πως η προσέγγιση του $^1\text{O}_2$ από την **a** πλευρά του διπλού δεσμού (**114**→**VII**) ευνοείται σημαντικά. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στις αυξημένες στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις του $^1\text{O}_2$ με το αξονικό μεθύλιο του C_{10} , κατά την προσέγγιση **b**. Τα σχηματιζόμενα υπερεποξειδία **VII** (**a** προσέγγιση του $^1\text{O}_2$) και **VI** (**b** προσέγγιση του $^1\text{O}_2$) προσανατολίζονται όπως υποδεικνύεται στις αντίστοιχες δομές (Σχήμα 4.15), επιβεβαιώνοντας την αρχική μας υπόθεση (cis effect selectivity). Στην περίπτωση του υπερεποξειδίου **VII** η αναλογία των τελικών προϊόντων δείχνει πως είναι δυνατή η απόσπαση τόσο του H_a (**VII**→**115a** →**9a**) όσο και των H_{17} (**VII**→**127** →**128a, b**), με την τελευταία να είναι σαφώς επικρατέστερη. Πρακτικά, το αποτέλεσμα υποδηλώνει την απουσία του large group effect εκ των υποκαταστατών του $\Delta^{8,9}$ διπλού δεσμού. Στην περίπτωση ωστόσο του ενδιάμεσου **VI** (προσέγγιση του $^1\text{O}_2$ από την «επιθυμητή» **b** πλευρά) ο σχηματισμός της (+)-Premnalane A ως μοναδικού προϊόντος (**VI**→**115b**→(+)-Premnalane A) είναι ιδιαίτερος διαφωτιστικός. Καταρχήν, παρατηρείται στην περίπτωση αυτή απόσπαση αποκλειστικά του H_b αλλυλικού υδρογόνου. Αυτό σημαίνει πως το C_{10} αξονικό μεθύλιο λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων που προκαλεί στο γειτονικό υπερεποξειδίο (δομή **VI**, *cis*-διευθέτηση του υπερεποξειδίου ως προς το C_{10} αξονικό μεθύλιο), λειτουργεί ως «μεγάλος» υποκαταστάτης (large group effect selectivity). Η (*Z*)-γεωμετρία του σχηματιζόμενου $\Delta^{9,11}$ διπλού δεσμού ως αποτέλεσμα μιας αντίδρασης ενίου του $^1\text{O}_2$ είναι πρωτοφανής στη βιβλιογραφία. Όπως είχε αρχικά

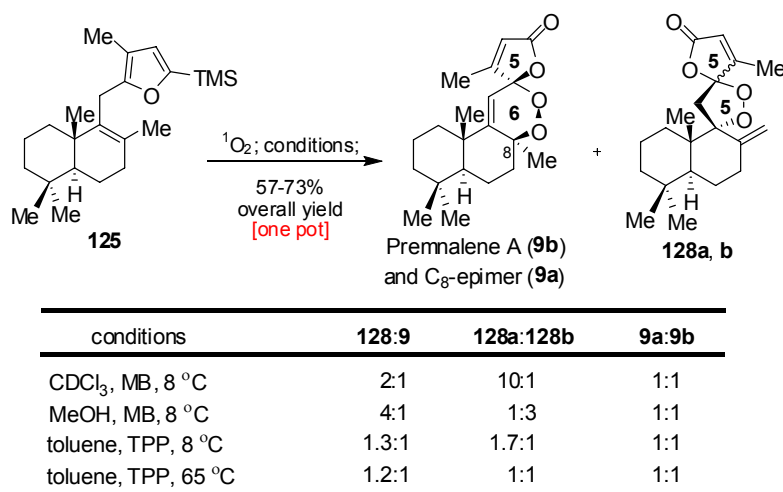
προβλεφθεί, οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις μεταξύ του λαβδανικού σκελετού και του 4-υδροξυβουτενολιδίου (δομή **VIa**) δεν επιτρέπουν την διεύθετη τους στο χώρο με τρόπο που θα οδηγούσε στην δημιουργία διπλού δεσμού (*E*)-γεωμετρίας.



Σχήμα 4.15: Μηχανιστική εξήγηση του σχηματισμού των προϊόντων **128a**, **128b**, **9a** και της (+)-Premnalane A (**9b**).

Η επιτυχής πραγματοποίηση της αντίδρασης κεταλοποίησης στα υποστρώματα **115** αλλά και **127**, την καθιστά μια ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδο για την σύνθεση [5,5] αλλά και [5,6] γ-σπιροπερόξυ γ-λακτονών. Συνολικά τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν πως το προτεινόμενο βιομιμητικό σενάριο σύνθεσης της (+)-Premnalane A (**9**) είναι απόλυτα βάσιμο.

Έχοντας ως στόχο την βελτιστοποίηση του μετασχηματισμού του φουρανίου **125** προς την (+)-Premnalane A (**9b**), εξετάστηκε η επίδραση που προκαλεί η αλλαγή διαλύτη στην εξέλιξη της “one pot” διαδικασίας. Πραγματικά η χρήση της ιδιαίτερα πολικής MeOH άλλαξε σημαντικά την αναλογία των σχηματιζόμενων προϊόντων. Συγκεκριμένα η αναλογία των [5,5] ενδοπεροξειδικών γ-σπιρολακτονών **128** προς τις αντίστοιχες [6,5] ενδοπεροξειδικές γ-σπιρολακτόνες **9** (Σχήμα 4.16) βρέθηκε να είναι 4:1 (με χρήση ¹H Φασματοσκοπίας NMR). Επιπρόσθετα η χρήση MeOH προκάλεσε σημαντική αλλαγή και στην αναλογία των διαστερομερών προϊόντων **128**, αφού το κύριο προϊόν ήταν το **128b** σε αντίθεση με την αντίδραση σε CDCl₃. Η αναλογία της (+)-Premnalane A (**9b**) και του επιμερούς της **9a** παρέμεινε σταθερή. Έχοντας κατά νου το αποτέλεσμα αυτό επιλέχθηκε στη συνέχεια η χρήση ενός άπολου διαλύτη. Η χρήση τολουολίου είχε ως αποτέλεσμα να ευνοηθεί σημαντικά η δημιουργία της (+)-Premnalane A (**9b**) και του επιμερούς της **9a** σε σχέση με τις [5,5] ενδοπεροξειδικές γ-σπιρολακτόνες **128**, με την αναλογία τους να είναι αυτή τη φορά 1/1.3. Η αναλογία **128a/128b** ήταν αυτή τη φορά 1.7/1 ενώ η αναλογία της (+)-Premnalane A (**9b**) και του επιμερούς της **9a** ήταν και πάλι 1/1.



Σχήμα 4.16: Επίδραση του διαλύτη και της θερμοκρασίας στην αναλογία των προϊόντων **128a**, **128b**, **9a** και της (+)-Premnalane A (**9b**).

Γνωρίζοντας πως για τον μετασχηματισμό της ένωσης **115** στα τελικά προϊόντα η θέση συγκεκριμένων ομάδων καθώς και η δυνατότητα περιστροφής κάποιων δεσμών ήταν κρίσιμης σημασίας, πραγματοποιήθηκε προσπάθεια να μελετηθεί η επίδραση της θερμοκρασίας στην εξέλιξη της διαδικασίας και άρα στην αναλογία των προϊόντων. Πραγματοποίηση της “one pot” διαδικασίας σε διαλύτη τολουόλιο με

ταυτόχρονη θέρμανση του διαλύματος στους 65 °C επέφερε μια πολύ μικρή αύξηση της αναλογίας της (+)-Premnalane A (**9b**) και του επιμερούς της **9a** σε σχέση με τις [5,5] ενδοπεροξειδικές γ -σπιρολακτόνες **128** σε 1/1.2 αντίστοιχα. Υπό τις συνθήκες αυτές η αναλογία **128a/128b** αυτή τη φορά ήταν 1/1, ενώ και πάλι η αναλογία (+)-Premnalane A (**9b**)/ **9a** ήταν 1/1. Η αύξηση της θερμοκρασίας ωστόσο είχε σαν αποτέλεσμα η αντίδραση κεταλοποίησης να πραγματοποιείται αυθόρμητα, χωρίς να είναι απαραίτητη η προσθήκη καταλυτικής ποσότητας οξέος.

Εν κατακλείδι, επιτεύχθηκε η ολική σύνθεση της (+)-Premnalane A (**9b**)¹⁷⁷ βάσει του προτεινόμενου σεναρίου βιογένεσης. Η αξιοποίηση των συνθετικών δυνατοτήτων του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης ¹O₂, οδήγησε στον σχεδιασμό μιας domino διαδικασίας, όπου τα τελικά βήματα της σύνθεσης πραγματοποιούνται χωρίς ενδιάμεσους διαχωρισμούς (one pot operation). Η διαδικασία εκκινείται από την αντίδραση [4+2] κυκλοπροσθήκης του ¹O₂ και ενός κατάλληλα υποκατεστημένου φουρανίου (**125**). Η διαδικασία συνεχίζεται με την πραγματοποίηση μιας τοποελεκτικής αντίδρασης τύπου ενίου και τερματίζεται με μια αντίδραση κυκλοποίησης μεταξύ ενός 4-υδροξυβουτενολιδίου και μιας υδροπεροξειδικής ομάδας. Τόσο το 4-υδροξυβουτενολίδιο όσο και η υδροπεροξειδική ομάδα είναι προϊόντα διαφορετικών δράσεων του ¹O₂ στο ίδιο συνθετικό στάδιο. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία μπορεί να εφαρμοστεί γενικότερα για την σύνθεση [5,5] και [5,6] γ -σπιροπερόξυ γ -λακτόνων.¹⁷⁷

Επίλογος

Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκαν οι ολικές συνθέσεις των βιολογικά δραστικών φυσικών προϊόντων (+)-Zerumin B (**7**), Chinensines A–E (**2–6**), Villosin (**92**) και της (+)-Premnalane A (**9**) στη βάση φωτοχημικών μετασχηματισμών του μοριακού οξυγόνου. Οι αντιδράσεις κατάλληλα υποκατεστημένων φουρανικών παραγώγων με το μοριακό οξυγόνο απλής κατάστασης, είναι τα στάδια-κλειδιά των συνθέσεων αυτών. Το αποτέλεσμα των domino αυτών αντιδράσεων είναι η σύνθεση ιδιαίτερα πολύπλοκων δομών ξεκινώντας από σημαντικά απλούστερα μόρια. Οι ολικές αυτές συνθέσεις συνηγορούν υπέρ μιας θεωρίας που προτείνει την συμμετοχή του ¹O₂ στα τελευταία στάδια της βιοσύνθεσης πολυοξυγονομένων φυσικών τερπενοειδών.

Κεφάλαιο 5: Πειραματικές Διαδικασίες.

Γενικές Τεχνικές

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Όλες οι ευαίσθητες στην υγρασία αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό συνθήκες ατμόσφαιρας Ar ή N₂. Ο καθαρισμός και η ξήρανση των άνυδρων διαλυτών πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρονται στο *Chemist Companion*.¹⁷⁹ Το THF αφού προξηράθηκε σε Na, αποστάχτηκε από Na παρουσία βενζοφαινόνης, υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Το CH₂Cl₂ αποστάχτηκε από CaH₂ και διατηρήθηκε σε MS 4Å, το HMPA αποστάχτηκε από BaO και διατηρήθηκε σε MS 4Å, ενώ η πυριδίνη αποστάχτηκε και διατηρήθηκε σε KOH. Η εξέλιξη των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) με χρήση πλακιδίων silica gel (60 F₂₅₄) και για την οπτική τους παρατήρηση χρησιμοποιήθηκε λυχνία UV φωτός. Για την εμφάνιση του πλακιδίου TLC ακολουθήθηκε η διαδικασία εμβάπτισης σε όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειϊκού δημήτριου (cerium(IV) sulfate) συνοδευμένη από θέρμανση. Η τυπική σύσταση του διαλύματος εμφάνισης είναι: H₂O (94 mL), πυκνό H₂SO₄ (6 mL), Ce(SO₄)₂•(H₂O)_n (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης (εκτός και αν υποδεικνύεται διαφορετικά) με χρήση SiO₂ ως πληρωτικού υλικού (silica gel 60, particle size 0.040–0.063 mm) και του καθορισμένου διαλύτη έκλουσης.

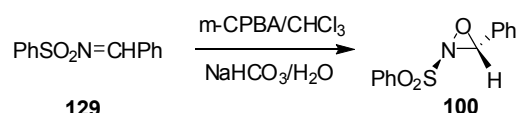
Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker AMX-500 (¹H, ¹³C, NOE) και Bruker MSL-300 (¹H, ¹³C) τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση κατάλοιπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο (7.26 ppm για ¹H NMR και 77.00 ppm για ¹³C NMR σε CDCl₃). Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Τα φάσματα υψηλής ανάλυσης φασματομετρίας μάζας (HR-MS), ελήφθησαν σε φασματόμετρο μάζας Agilent, το οποίο έφερε ανιχνευτή χρόνου πτήσεως (TOF), με χρήση της μεθόδου Ιονισμού από Ηλεκτρικό Πεδίο με Ψεκασμό (ESI). Τα πειράματα ακτινοβολήσης (φωτοοξειδώσεις)

¹⁷⁹ Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemist Companion*, John Wiley and Sons, New York, 1972.

πραγματοποιήθηκαν με λυχνία Xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Οι μετρήσεις οπτικής στροφής ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο ψηφιακού τύπου Jasco DIP360 (μήκος κυψελίδας 50 mm).

Παρασκευές Αντιδραστηρίων

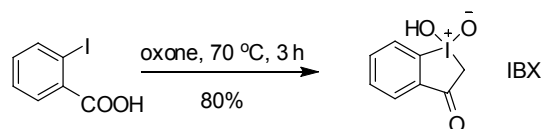
- **Οξαζιριδίνη του Davis (100).**



Σε τρίλαιμη φιάλη των 500 mL η οποία φέρει προσθετική χοάνη έχουν τοποθετηθεί 30 mL κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃, η σουλφονιμίνη **129** (3.0 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.), BTEAC (benzyltriethylammonium chloride, 331 mg, 1.3 mmol, 0.11 equiv.) και CHCl₃ (25 mL).^{155a} Το μίγμα της αντίδρασης ψύχθηκε στους 0 °C (παγόλουτρο) και προστέθηκε υπό έντονη ανάδευση διάλυμα m-CPBA (2.32 g, 13.4 mmol, 1.1 equiv.) σε CHCl₃ (30 mL) σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 min ενώ η ανάδευση συνεχίστηκε για 15 min. Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε και εκπλύθηκε με H₂O (15 mL), υδατικό διάλυμα 10% NaHCO₃ (15 mL), H₂O (2x15 mL) και brine (6 mL). Στη συνέχεια ξηράθηκε με K₂CO₃ (άνυδρο) και ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα σε θερμοκρασία μικρότερη των 40 °C. Το στερεό που προέκυψε ανακρυσταλλώθηκε σε σύστημα διαλυτών EtOAc/εξανίου αποδίδοντας την οξαζιριδίνη του Davis (**100**, 2.640 g, 83%) ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **100**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.1 Hz, 2H), 7.76 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48-7.22 (m, 5H), 5.49 (s, 1H) ppm.

- **IBX.**



Σε φιάλη των 2 L προστέθηκε 2-Ιωδοβενζοϊκό οξύ (50.0 g, 0.20 mol) σε μία δόση σε διάλυμα του αντιδραστηρίου Oxone (181.0 g, 0.26 mol, 1.3 equiv) σε απιονισμένο

H₂O (650 mL).¹⁸⁰ Το μίγμα της αντίδρασης, υπό όσο το δυνατό πιο έντονη ανάδευση, θερμάνθηκε στους 70-73 °C σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 20 min και η ανάδευση συνεχίστηκε για 3 h σε αυτή τη θερμοκρασία. Το αρχικό κολλώδες μίγμα της αντίδρασης σταδιακά μετατράπηκε σε λεπτόκοκκο αιώρημα το οποίο αναδευόταν εύκολα και κατά την παύση της ανάδευσης καθίζανε εύκολα. Το αιώρημα ψύχθηκε στους 5 °C και αφέθηκε υπό αργή ανάδευση σε αυτή τη θερμοκρασία για 1.5 h. Το μίγμα διηθήθηκε σε γυάλινο ηθμό με μεσαίου μεγέθους πόρους και το στερεό εκπλύθηκε με H₂O (6x100 mL) και ακετόνη (2x100 mL). Το λευκό κρυσταλλικό στερεό (IBX) αφέθηκε να ξηραθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 16 h (44.8-45.7 g, 79-81%). Το διήθημα καθώς και τα υγρά των εκπλύσεων ήταν όξινα και προκαλούσαν οξείδωση. Κατεργάστηκαν με στερεό Na₂SO₃ (70 g, 0.55 mol) και εξουδετερώθηκαν με υδατικό διάλυμα NaOH (1 M) πριν την απόρριψη τους. **ΠΡΟΣΟΧΗ!**: Το IBX κατά την πρόσκρουση ή θέρμανση του άνω των 200 °C μπορεί να προκαλέσει έκρηξη!¹⁸¹

- **NaIO₄ προσροφημένο σε silica gel.**

Σε φιάλη των 50 mL, NaIO₄ (2.57 g, 12.0 mmol) διαλύθηκε σε 5 mL θερμού H₂O (~70 °C).¹⁵⁷ Στο θερμό αυτό διάλυμα προστέθηκε silica gel (10 g, particle size 0.040–0.063 mm) και η φιάλη αναταράχθηκε ισχυρά με το χέρι μέχρι να παρατηρηθεί ομογενοποίηση του υλικού και μετατροπή του σε μια ευκίνητη πούδρα. Το αντιδραστήριο NaIO₄ προσροφημένο σε silica gel (~20.4% w/w), μπορεί να φυλαχθεί σε φιάλη και να χρησιμοποιηθεί για χρονικό διάστημα ενός μήνα, με αμελητέα απώλεια της δραστηρότητας του.

- **AgNO₃ προσροφημένο σε silica gel.**

Σε φιάλη των 50 mL, AgNO₃ (1 g, 5.9 mmol) διαλύθηκε σε 10 mL H₂O και προστέθηκε silica gel (9 g, particle size 0.040–0.063 mm).¹⁸² Η φιάλη αναταράχθηκε ισχυρά μέχρι να παρατηρηθεί ομογενοποίηση του υλικού. Απουσία φωτός, το υλικό ενεργοποιήθηκε με ξήρανση σε φούρνο στους 110 °C για 6 h και έπειτα σε αντλία κενού για ακόμα 3 h, αποδίδοντας το αντιδραστήριο AgNO₃ προσροφημένο σε silica gel (10% w/w). Το αντιδραστήριο φυλάσσεται σε φιάλη, προφυλαγμένο από το φως.

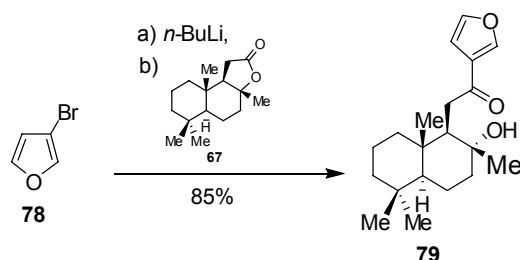
¹⁸⁰ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹⁸¹ Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, July 16, 3.

¹⁸² McKay, J. F.; Latham, D. R. *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 1618.

Σύνθεση (+)-Zerumin B (7) και (+)-12-*epi*-Zerumin B (8)

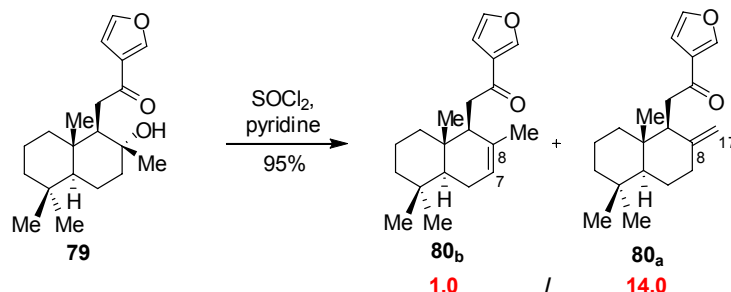
- 8α-Hydroxy-15,16-epoxyabda-13(16),14-diene-12-one (79).



Σε αναδευόμενο διάλυμα του 3-βρωμοφουρανίου (118 μ L, 1.24 mmol, 2.3 equiv.) σε άνυδρο THF (2 mL) στους -78°C , προστέθηκε αργά *n*-BuLi (743 μ L, 1.18 mmol, 2.2 equiv.) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 5 min. Το διάλυμα αυτό προστέθηκε σταγόδη (μεταφορά τύπου canula) σε διάλυμα του (+)-sclareolide (135 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (2 mL) στους -78°C . Η θερμοκρασία του διαλύματος αυξήθηκε από -78°C σε -40°C σε περίπου 20 min, πριν την προσθήκη Brine (2 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (6 mL x 3). Οι οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με MgSO_4 , ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα και το στερεό υπόλειμμα κονιορτοποιήθηκε και εκπλύθηκε 3 έως 5 φορές (x 1.5 mL) με διάλυμα εξανίου–EtOAc (20:1 v/v) αποδίδοντας την ένωση **79** (146 mg, 85%), η οποία χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **79**: $[\alpha]_D^{24} +21.3$ ($c = 2.50$, CHCl_3), lit.¹³⁵ $[\alpha]_D^{24} +20.0$ ($c = 0.49$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (s, 1H), 7.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 2.13 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.95 (td, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 1.70 (br d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.60-1.25 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 0.92 (dt, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.3, 147.0, 144.1, 127.7, 108.9, 73.0, 55.9, 55.8, 44.6, 41.7, 39.4, 38.6, 36.3, 33.3, 33.2, 23.3, 21.4, 20.6, 18.3, 15.7$ ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$: 341.2087 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, found: 341.2090.

- **15,16-Epoxy-labda-8(17),13(16),14-triene-12-one (80).**



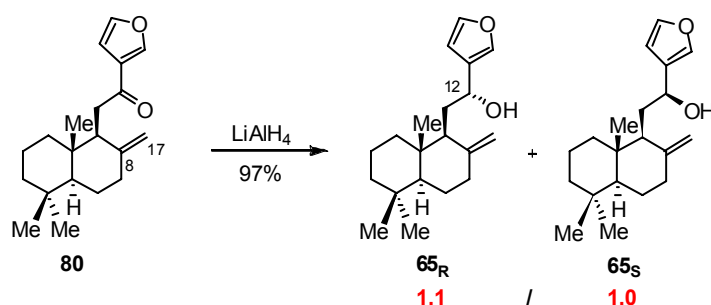
Σε αναδευόμενο διάλυμα της **79** (144 mg, 0.45 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (3 mL) προστέθηκε άνυδρη πυριδίνη (73 μL , 0.91 mmol, 2.0 equiv.). Μετά από ψύξη του διαλύματος στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ και πραγματοποιήθηκε στάγδην προσθήκη, για περίπου 15 min, ενός διαλύματος SOCl_2 (164 μL , 2.26 mmol, 5.0 equiv.) και άνυδρης πυριδίνης (302 μL , 3.74 mmol, 8.25 equiv.) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (1.5 mL) το οποίο είχε ψυχθεί στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Η ανάδευση του μίγματος της αντίδρασης συνεχίστηκε για 30 min στην ίδια θερμοκρασία πριν την προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO_3 (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης ήλθε σε θερμοκρασία δωματίου και οι φάσεις διαχωρίστηκαν. Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (8 mL x 3). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράθηκαν με MgSO_4 . Ο διαλύτης εξατμίστηκε σε ρότορα αποδίδοντας την **80** η οποία χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση (129 mg, 95%, $\Delta^{8,17}\text{-80}$: $\Delta^{7,8}\text{-80}$ = 14:1).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης $\Delta^{8,17}\text{-80}$: $[\alpha]_D^{24}$ -65.1 ($c = 1.25$, CHCl_3), lit.¹⁸³ $[\alpha]_D^{20}$ -63.1 ($c = 0.13$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (s, 1H), 7.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.94 (dd, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 2.65 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz, 1H), 2.14 (dt, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 1.74 (qd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 1.60-1.10 (m, 8H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.2$, 148.9,

¹⁸³ De la Torre, M. C.; Garcia, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6611.

146.5, 143.8, 127.9, 108.5, 106.2, 54.8, 50.9, 41.7, 39.0, 38.7, 37.2, 36.1, 33.3, 33.2, 23.7, 21.5, 19.0, 14.5 ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₈O₂Na: 323.1982 [M+Na⁺], found: 323.1982.

- **15,16-epoxy-12-hydroxy-labda-8(17),13(16),14-triene (65_R/65_S).**



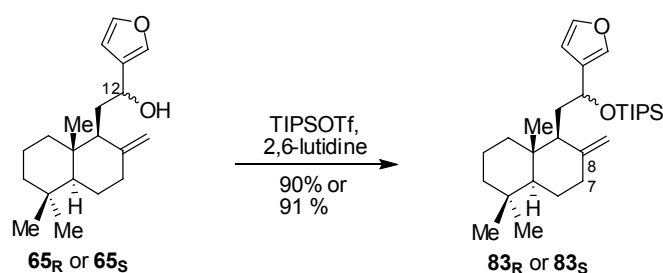
Σε διάλυμα LiAlH₄ (16 mg, 0.43 mmol, 4.0 equiv.) σε άνυδρο THF (1.5 mL) προστέθηκε, υπό ανάδευση, στάγδην διάλυμα της κετόνης **80** (129 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (3.0 mL). Η ανάδευση συνεχίστηκε για 15 min, πριν την προσθήκη διαλύματος brine (2 mL). Στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε EtOAc (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα άλατος του Rochelle (10 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε ισχυρά μέχρι διαύγασης της οργανικής φάσης (περίπου 30 min). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (4 mL x 2). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν, ξηραθήκαν με MgSO₄, διηθήθηκαν και ο διαλύτης εξατμίστηκε σε ρότορα αποδίδοντας μίγμα των αλκοολών **65** (126 mg, 97 %) το οποίο χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω κατεργασία στο επόμενο στάδιο της αφυδάτωσης. Ο πλήρης φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των δυο διαστερομερών αλκοολών πραγματοποιήθηκε κατόπιν χρωματογραφικού διαχωρισμού στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc = 10/1→4/1, v/v).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **65_R** (άπολο διαστερομερές): $[\alpha]_D^{24} +43.3$ ($c = 2.15$, CHCl₃), lit.¹²⁷ $[\alpha]_D^{24} +45.9$ ($c = 0.49$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38$ (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.42 (ddd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 2.4$ Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.24-1.07 (m, 2H), 0.93-0.75 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.9, 143.1, 138.4, 130.2, 108.5, 106.4, 65.2, 55.3,$

52.3, 42.0, 39.2, 38.9, 38.2, 33.53, 33.50, 32.6, 24.3, 21.6, 19.3, 14.5 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₃₀O₂Na: 325.2138 [M+Na⁺], found: 325.2136.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **65_S** (πολικό διαστερομερές): $[\alpha]_D^{24} +10.8$ ($c = 1.35$, CHCl₃), lit.¹²⁷ $[\alpha]_D^{24} +8.50$ ($c = 0.50$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 2.4$ Hz, 1H), 1.98-1.13 (m, 9H), 1.10 (dt, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H), 0.97 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 0.94-0.75 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.8, 143.4, 139.6, 128.7, 108.2, 106.6, 65.9, 55.2, 52.8, 41.9, 39.4, 38.7, 38.1, 33.5, 33.4, 31.8, 24.3, 21.6, 19.3, 14.5$ ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₃₀O₂Na: 325.2138 [M+Na⁺], found: 325.2140.

• **Diastereomeric (1-(furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)ethoxy)triisopropylsilane (83).**



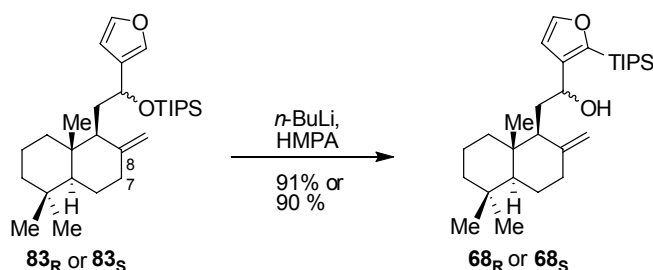
Σε διάλυμα της αλκοόλης **65_R** (λιγότερο πολικό διαστερομερές σε σχέση με την **65_S**, 66 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο DCM (3 mL), υπό ανάδευση προστέθηκε 2,6-λουτιδίνη (53 μ L, 0.46 mmol, 2.1 equiv.). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχθηκε στους 0 °C, TIPSOTf (92 μ L, 0.34 mmol, 1.56 equiv.) προστέθηκε στάγδην και η ανάδευση συνεχίστηκε για 15 min πριν την προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ (2 mL). Στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε Et₂O (10 mL) και έγιναν εκπλύσεις με H₂O (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν, η οργανική στοιβάδα ξηράθηκε με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε στο ρότορα. Διαχωρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc = 50:1 v/v) απέδωσε την TIPS προστατευμένη αλκοόλη **83_R** (90 mg, 90%). Η ίδια πειραματική διαδικασία εφαρμόστηκε και για την αλκοόλη **65_S** (60 mg, 0.20 mmol, πιο πολικό

διαστερομερές) και οδήγησε στην σύνθεση της TIPS προστατευμένης αλκοόλης **83_S** (83 mg, 91%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **83_R**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.41 (ddd, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 4.0 Hz, J_3 = 2.3 Hz, 1H), 2.14 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.05 (m, 12H), 1.05 – 0.93 (m, 21H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.65 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 149.2, 142.7, 138.0, 131.1, 108.9, 106.6, 65.7, 55.8, 52.3, 42.3, 39.3, 38.9, 38.2, 35.2, 33.7, 33.6, 24.4, 21.7, 19.4, 18.2(3C), 18.0(3C), 14.7, 12.6(3C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{SiNa}$: 481.3478 [M+Na+], found: 481.3473.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **83_S**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.82 (dd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.36 (ddd, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 4.1 Hz, J_3 = 2.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.05 (m, 12H), 1.05 – 0.96 (m, 21H), 0.92 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 149.0, 142.8, 139.1, 129.5, 108.8, 106.2, 66.2, 55.4, 52.6, 42.0, 39.3, 38.6, 38.3, 33.8, 33.5, 33.46, 24.4, 21.7, 19.3, 18.1(3C), 18.0(3C), 14.8, 12.3(3C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{SiNa}$: 481.3478 [M+Na+], found: 481.3473.

- **Diastereomeric 1-(2-(triisopropylsilyl)furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-1H-naphthalen-1-yl)ethanol (68).**



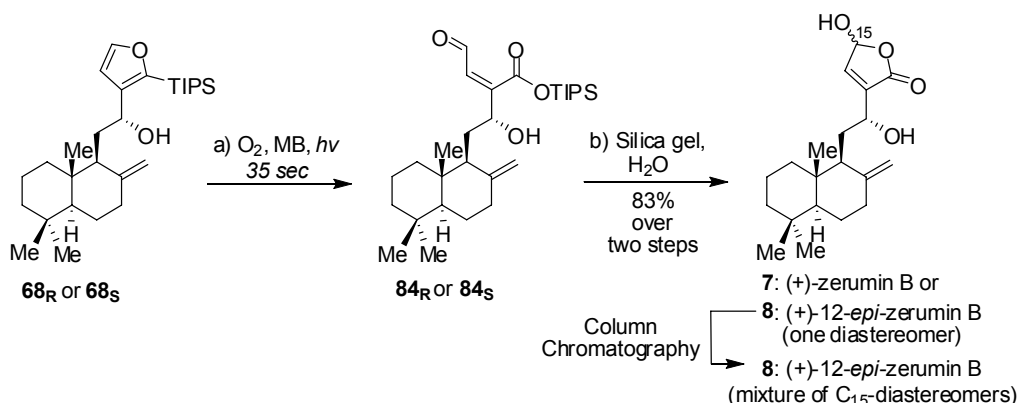
Σε αναδευόμενο διάλυμα της TIPS προστατευμένης αλκοόλης **83_R** (90 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (3 mL) σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε άνυδρο HMPA (41 μL , 0.24 mmol, 1.2 equiv.) και ακολούθησε στάγδην προσθήκη *n*-

BuLi (1.6 M in Hex., 147 μ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.). Μετά από 15 min ανάδευσης, προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης κορεσμένο διάλυμα aq NH₄Cl (1 mL), και κατόπιν Et₂O (10 mL). Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε, εκπλύθηκε με H₂O (2x5 mL), ξηράθηκε με MgSO₄ και συμπυκνώθηκε σε ρότορα. Καθαρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc = 50:1 v/v) οδήγησε στην απομόνωση της αλκοόλης **68_R** (82 mg, 91%). Η ίδια μεθοδολογία εφαρμόστηκε και για την αλκοόλη **83_S** (83 mg, 0.18 mmol) και απέδωσε 75 mg της **68_S** (90%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **68_R**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.41 (ddd, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 3.8 Hz, J_3 = 2.6 Hz, 1H), 2.16 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.48 (m, 5H), 1.45 – 1.15 (m, 8H), 1.10 (d, J = 7.4 Hz, 9H), 1.07 (d, J = 7.4 Hz, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.8, 148.8, 146.8, 140.6, 107.9, 106.2, 64.2, 55.4, 52.2, 42.1, 39.4, 39.0, 38.3, 33.61, 33.58, 32.3, 24.5, 21.7, 19.4, 18.8(3C), 18.7(3C), 14.6, 11.7(3C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₉H₅₀O₂SiNa: 481.3478 [M+Na+], found: 481.3473.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **68_S**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.74 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 3.9 Hz, J_3 = 2.4 Hz, 1H), 2.05 – 1.13 (m, 14H), 1.11 (d, J = 7.4 Hz, 9H), 1.04 (d, J = 7.4 Hz, 9H), 1.00 – 0.84 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 149.3, 147.0, 139.4, 107.6, 107.0, 65.7, 55.2, 52.6, 41.9, 39.6, 38.9, 38.0, 33.5(2C), 31.8, 24.2, 21.7, 19.3, 18.9(3C), 18.7(3C), 14.4, 11.8(3C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₉H₅₀O₂SiNa: 481.3478 [M+Na+], found: 481.3473.

• **(+)-Zerumin B (7) και (+)-epi-Zerumin B (8).**



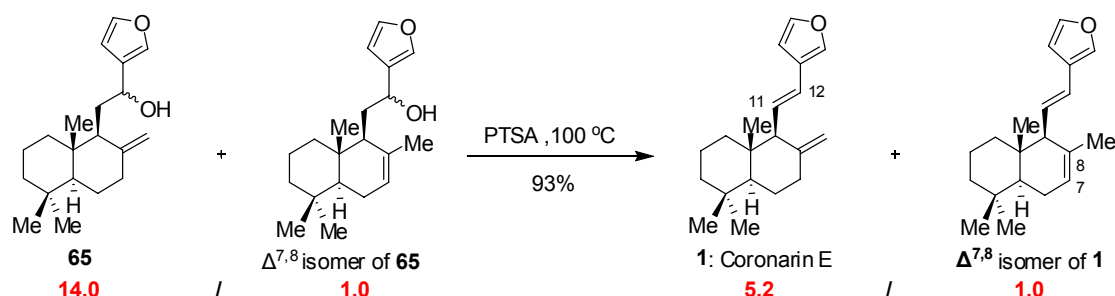
Διάλυμα του φουρανίου **68_R** (82 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) σε CH_2Cl_2 (8 mL) το οποίο περιέχει Methylene Blue (10^{-4} M), τοποθετήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα και O_2 διήλθε από αυτό με ομαλή ροή. Κατόπιν ακτινοβόλησης του διαλύματος για 1 min παρατηρήθηκε πλήρης μετασχηματισμός του αντιδρώντος (TLC). Στο διάλυμα προστέθηκε SiO_2 και μερικές σταγόνες H_2O και ακολούθησε έντονη ανάδευση για 1 h. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε σε ρότορα και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε καθαρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc = 2:1→1:2 v/v) οδηγώντας στην απομόνωση της (+)-Zerumin B (**7**, 50 mg, 83%, 1/1 μίγμα διαστερομερών στον C_{15}). Η ίδια μεθοδολογία εφαρμόστηκε και για το φουράνιο **68_S** (75 mg, 0.16 mmol) και απέδωσε την (+)-epi-Zerumin B (**8**, 45 mg, 82%, 1/1 μίγμα διαστερομερών στον C_{15}).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της (+)-Zerumin B (**7**): $[\alpha]_D^{24} +42.7$ ($c = 4.0$, acetone), lit.^{118,131} $[\alpha]_D^{24} +42.8$ ($c = 0.25$, acetone); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.04$ (s, 1H+1H), 6.11 (s, 1H+1H), 4.91 (br s, 1-OH+1-OH), 4.88 (s, 1H+1H), 4.67 (s, 1H+1H), 4.53 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H+1H), 2.76 (br s, 1-OH+1-OH), 2.41 (md, $J = 12.9$ Hz, 1H+1H), 2.09 – 0.95 (m, 13H+13H), 0.88 (s, 3H+3H), 0.80 (s, 3H+3H), 0.67 (s, 3H+3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.4(2C)$, 148.2(2C), 143.1(2C), 141.4(2C), 107.2(2C), 97.1, 96.9, 65.5(2C), 55.5(2C), 51.8(2C), 42.0(2C), 39.3(2C), 39.0(2C), 38.2(2C), 33.6(4C), 29.7(2C), 24.3(2C), 21.7(2C), 19.3(2C), 14.6(2C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for $C_{20}H_{30}O_4Na$: 357.2042 [M+Na+], found: 357.2036.

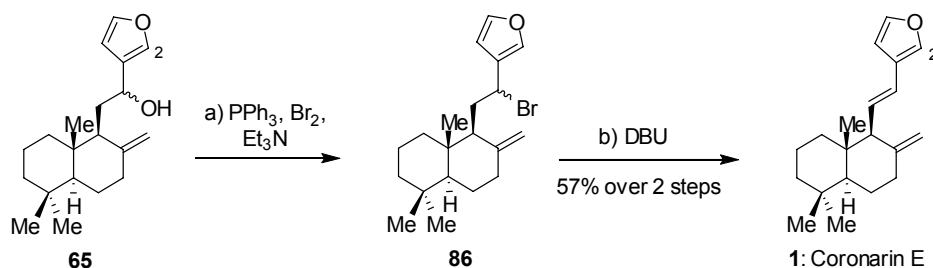
Φασματοσκοπικά δεδομένα της (+)-*epi*-Zerumin B (**8**): $[\alpha]_D^{24} +5.9$ ($c = 0.84$, acetone), lit.¹³¹ $[\alpha]_D^{24} +5.5$ ($c = 0.85$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.04$ (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.11 (br s, 1H+1H), 5.44 (br s, 1-OH+1-OH), 4.88 (br s, 1H+1H), 4.68 (br s, 1H+1H), 4.51 (br t, $J = 6.5$ Hz, 1H+1H), 3.30 (br s, 1-OH+1-OH), 2.39 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H+1H), 2.10 – 0.88 (m, 13H+13H), 0.86 (s, 3H+3H), 0.78 (s, 3H+3H), 0.67 (s, 3H+3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1, 170.7, 149.3, 149.1, 145.4, 144.8, 139.6, 138.5, 107.1, 106.9, 97.52, 97.37, 67.2, 66.5, 55.44, 55.40, 53.3, 53.0, 42.0(2\text{C}), 39.9, 39.8, 38.93, 38.89, 38.18, 38.13, 33.54(2\text{C}), 33.47(2\text{C}), 29.8, 29.4, 24.3(2\text{C}), 21.7(2\text{C}), 19.24, 19.22, 14.44, 14.39$ ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$: 357.2042 [M+Na+], found: 357.2036.

Σύνθεση των Chinensines A–E

• Coronarin E (1).



Πρώτη Μέθοδος: Σε προθερμασμένο, στους 100 °C, διάλυμα των διαστερομερών αλκοολών **65** (126 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.) σε PhMe (8 mL) προστέθηκε υπό ανάδευση τμηματικά PTSA (2 mg, 0.01 mmol, 0.02 equiv.). Μετά από 1.5 h θέρμανσης στους 100 °C, προστέθηκε κορεσμένο aq NaHCO₃ (4 mL) στο μίγμα της αντίδρασης. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και ξηράθηκε (MgSO₄). Εξάτμιση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση απέδωσε μίγμα των Coronarin E: $\Delta^{7,8}$ -isomer = 5.2:1 παρότι η αναλογία των τοποϊσομερών του αντιδρώντος ήταν $\Delta^{8,17}$ -**65** : $\Delta^{7,8}$ -**65** = 14:1). Ακολούθησε διαχωρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης χωρίς την εφαρμογή πίεσης (silica gel, εξάνιο) και απομονώθηκε η Coronarin E (71 mg, 60 %).



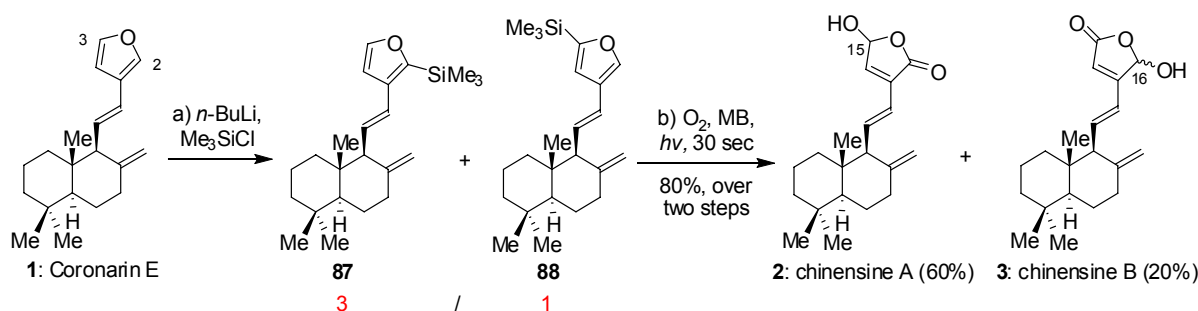
Δεύτερη Μέθοδος: Σε διάλυμα PPh₃ (245 mg, 0.93 mmol, 1.5 equiv.) σε CH₂Cl₂ (3.5 mL) στους 0 °C υπό ανάδευση, πραγματοποιήθηκε στάγδην προσθήκη Br₂ (48 μ L, 0.93 mmol, 1.5 equiv.) και μετά από 5 min προστέθηκε Et₃N (234 μ L, 1.68 mmol, 2.7 equiv.) και η ανάδευση συνεχίστηκε για ακόμη 5 min.¹⁴⁶ Ακολούθησε στάγδην προσθήκη διαλύματος των διαστερομερών αλκοολών **65** (188 mg, 0.62 mmol, 1.0 equiv.) σε CH₂Cl₂ (1.8 mL), το διάλυμα αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίστηκε για 2 h. Ακολούθησε εξάτμιση του διαλύτη σε ρότορα

και καθαρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο-EtOAc=30:1, v/v) που απέδωσε τα διαστερομερή βρωμίδια **86** ως πορτοκαλί έλαιο.

Διάλυμα σε DBU και PhMe (2.5 mL, 1:4) των διαστερομερών βρωμιδίων **86** (192 mg, 0.53 mmol), θερμάνθηκε υπό ανάδευση για 12 h στους 110 °C, σε σφαιρική φιάλη στην οποία είχε προσαρτηθεί κάθετος ψυκτήρας. Το μίγμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αραιώθηκε με Et₂O και εκπλύθηκε με Brine. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράθηκε με MgSO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε σε ρότορα αποδίδοντας μίγμα, Coronarin E : Δ^{7,8}-isomer = 12:1. Κατόπιν διαχωρισμού με υγρή χρωματογραφία στήλης χωρίς εφαρμογή πίεσης (silica gel, hexanes:EtOAc = 60:1 v/v), απομονώθηκε η Coronarin E (101 mg, 57%, σε 2 στάδια) ως άχρωμο έλαιο.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **Coronarin E (1)**: $[\alpha]_D^{24} +21.6$ (*c* 1.3, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D^{24} +21.3$ (*c* 0.44, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.45 (qd, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J*₁ = 9.7 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, *J*₃ = 2.1 Hz, 1H), 2.13 (dt, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, 1H), 1.73 (qd, *J*₁ = 10.3 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 1.60-1.37 (m, 5H), 1.22 (dt, *J*₁ = 13.9 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1H), 1.06 (dt, *J*₁ = 13.3 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.1, 143.2, 139.6, 128.2, 124.5, 121.7, 108.0, 107.6, 61.4, 54.8, 42.3, 40.7, 39.1, 36.7, 33.55, 33.53, 23.4, 21.9, 19.1, 15.0 ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₈ONa: 307.2032 [M+Na⁺], found 307.2032.

- **Chinensine A (15-hydroxyabda-8(17),11,13-trien-16,15-olide [E]) και Chinensine B (16-hydroxyabda-8(17),11,13-trien-15,16-olides [E]).**



Σε διάλυμα της Coronarin E (71 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (5 mL) στους $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, υπό ανάδευση προστέθηκε στάγδην *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 390 μL , 0.63 mmol, 2.5 equiv.). Μετά από 10 min ανάδευσης στους $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, προστέθηκε TMSCl (670 μL , 0.58 mmol, 2.3 equiv.) και το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε brine (2.0 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με Et₂O (5 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα αποδίδοντας μίγμα των τοποισομερών σιλυλοφουρανίων **87** και **88** (3:1), το οποίο χρησιμοποιήθηκε για φωτοοξείδωση χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

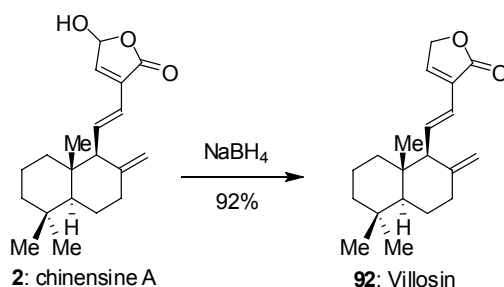
Διάλυμα των **87** και **88** (116 mg, 0.32 mmol) σε CH₂Cl₂ (8 mL) το οποίο περιέχει methylene blue (10^{-4} M), τοποθετήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα από τον οποίο διέρχεται O₂ με ομαλή ροή. Ακτινοβολήση του διαλύματος για 2 min, στους 0 $^{\circ}\text{C}$, οδήγησε στον ποσοτικό μετασχηματισμό των **87** και **88** (TLC). Ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα και το υπόλειμμα διαχωρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο:EtOAc = 8:1→2:1 v/v) αποδίδοντας την ένωση **2** (48 mg, 60%) και το διαστερομερές της, ένωση **3** (16 mg, 20%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **2**: $[\alpha]_D^{24} +7.88$ (*c* 3.40, CHCl₃), lit.¹¹¹ $[\alpha]_D^{24} +33.7$ (*c* = 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.93 (dd, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.08 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.34 (br s, -OH), 2.43 (qd, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H), 2.38 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.07 (dt, J_1 = 13.0 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1H), 1.70 (brd, J_1 = 13.0 Hz, 1H), 1.56-1.13 (m, 6H), 1.08 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 0.99 (br t, J = 12.9 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.2, 149.2, 140.9, 139.5, 132.4, 120.2, 108.4, 96.3, 62.2, 54.6, 42.2, 40.8, 39.3, 36.7, 33.5 (2C), 23.3, 21.9, 19.0, 15.0 ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₂₈O₃Na: 339.1931 [M+Na⁺], found: 339.1932.

Φασματοσκοπικά δεδομένα των διαστερομερών **3**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.58 (br dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H+1H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H+1H), 6.26 (br s, 1H+1H), 5.85 (s, 1H+1H), 4.78 (s+s, 1H+1H), 4.46 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.10 (br s, 2OH), 2.46 (d+d, J = 10.4 Hz, 1H+1H), 2.44 (m, 2H), 2.09 (dt, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 5.3 Hz, 1H+1H), 1.75-1.00 (m, 9H+9H), 0.90 (s, 3H+3H), 0.87 (s, 3H+3H), 0.84 (s,

3H+3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (2C), 161.3 (2C), 148.9, 148.6, 144.0 (2C), 122.7 (2C), 115.4 (2C), 108.9, 108.5, 97.8 (2C), 62.1 (2C), 54.7, 54.6, 42.2 (2C), 41.0, 40.9, 39.6, 39.5, 36.6 (2C), 33.5 (4C), 23.2 (2C), 21.9 (2C), 19.0 (2C), 15.1 (2C) ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 339.1931 [$\text{M}+\text{Na}^+$], found: 339.1932.

- **Villosin (Labda-8(17),11,13-trien-15(16)-olide [E]).**

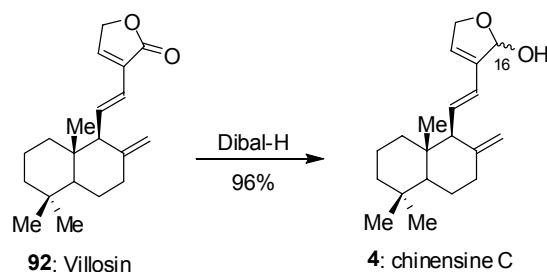


Σε διάλυμα της Chinensine A (**2**, 47 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) σε MeOH (1.5 mL) προστέθηκε NaBH_4 (7.7 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv.) υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από 15 min προστέθηκε στάγδην διάλυμα πυκνού $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ (1/10, v/v)¹⁶⁰ μέχρι να παρατηρηθεί διαύγαση του μίγματος της αντίδρασης και η ανάδευση συνεχίστηκε για 1 min. Το μίγμα αραιώθηκε με EtOAc (6 mL) και εκπλύθηκε με Brine. Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με EtOAc (4 mL x 3). Οι οργανικές στοιβάδες συγκεντρώθηκαν, ξηράθηκαν με MgSO_4 και συμπυκνώθηκαν σε ρότορα. Η villosin (**92**) δεν υποβλήθηκε σε περαιτέρω κατεργασία (41 mg, 92%) και χρησιμοποιήθηκε απευθείας στην επόμενη αντίδραση.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **92**: $[\alpha]_D^{24} +15.5$ ($c = 2.00$, CHCl_3), lit.¹⁵⁰ $[\alpha]_D^{22} -45.0$ ($c = 0.71$, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (br s, 1H), 6.89 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, $J_3 = 2.2$ Hz, 1H), 2.37 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.74-1.35 (m, 6H), 1.18 (dt, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 1.09 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 1.00 (br t, $J_1 = 13.6$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3$, 149.3, 142.4, 136.8, 129.4, 120.6, 108.4, 69.6, 62.1, 54.7, 42.2,

40.8, 39.2, 36.7, 33.5 (2C), 23.3, 21.9, 19.0, 15.0 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₂₈O₂Na: 323.1987 [M+Na⁺], found: 323.1983.

• **Chinensine C (Diastereomeric 15,16-Epoxyabda-8(17),11,13-trien-16-ol [E]).**

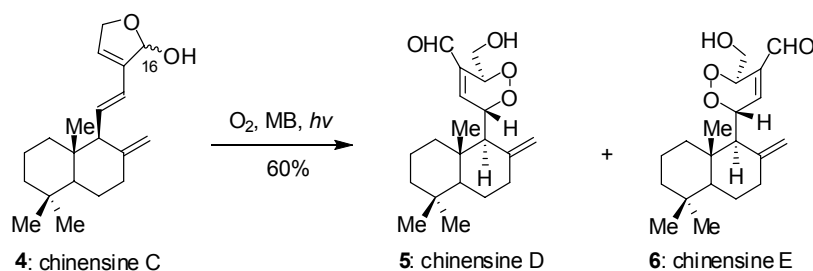


Σε διάλυμα της villosin (**92**, 41 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (1 mL) υπό ανάδευση στους -78 °C, προστέθηκε DIBAL-H (1.0 M in hexane, 246 μL, 0.25 mmol, 1.8 equiv.) για 15 min. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 30 min στους -78 °C και στην ίδια θερμοκρασία έγινε στάγδην προσθήκη MeOH (1.5 mL). Το ομογενές διάλυμα αφού αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αναδεύτηκε για περίπου 1 h οπότε και σχηματίστηκε λευκό ίζημα. Ακολούθησε διήθηση δια μέσω λεπτής στρώσης celite και έκπλυση με Et₂O. Το διήθημα συμπυκνώθηκε σε ρότορα αποδίδοντας τις διαστερομερείς λακτόλες **4** σε αναλογία 1:1 (40 mg, 96%), οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **4**: $[\alpha]_D^{24} +24.2$ ($c = 2$, CHCl₃), lit.¹¹¹ $[\alpha]_D^{22} +17.6$ ($c = 0.23$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.18-6.04$ (m, 6H, 3H for each diastereomer), 5.91 (br s, 2H, 1H for each diastereomer), 4.80 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 4.75 (br s, 2H, 1H for each diastereomer), 4.57 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 4.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.68 (m, 2H, 1H for each diastereomer), 2.44 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 2.34 (br d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 2.07 (m, 4H, 2H for each diastereomer), 1.75-1.33 (m, 10H, 5H for each diastereomer), 1.18 (br t, $J = 13.3$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 1.09 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 1.00 (br t, $J = 11.8$ Hz, 2H, 1H for each diastereomer), 0.89 (br s, 6H, 3H for each diastereomer), 0.833 (br s, 6H, 3H for each diastereomer), 0.827 (s, 3H),

0.82 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =149.78, 149.69, 138.90, 138.86, 133.58, 133.42, 125.35, 125.31, 123.71, 123.61, 108.34, 108.00, 102.66, 102.63, 73.56, 73.55, 61.81, 61.78, 54.70(2C), 42.27(2C), 40.83, 40.80, 39.24, 39.11, 36.68(2C), 33.55(2C), 33.54(2C), 23.33(2C), 21.92(2C), 19.11, 19.09, 15.01(2C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$: 325.2143 [$\text{M}-2+\text{Na}^+$], found: 323.1984.

• **Chinensine D και Chinensine E (15-Hydroxy-11 ξ ,14 ξ -peroxyabda-8(17),12-dien-16-al).**



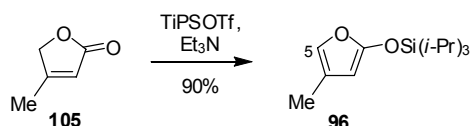
Διάλυμα της Chinensine C (**4**, 40 mg, 0.13 mmol) σε CH_2Cl_2 (4 mL) το οποίο περιέχει methylene blue (10^{-4} M), τοποθετήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα και διήλθε από αυτό O_2 με ομαλή ροή. Ακτινοβόληση του διαλύματος αυτού για 20 min στους 0 °C οδήγησε στον ποσοτικό μετασχηματισμό του αντιδρώντος (έλεγχος της αντίδρασης με φασματοσκοπία ^1H NMR). Ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα και πραγματοποιήθηκε καθαρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο:EtOAc = 6:1→2:1 v/v) αποδίδοντας τα διαστερομερή ενδοπεροξειδία Chinensine D (**5**) και Chinensine E (**6**, 27 mg, 60%, major diastereomer : minor diastereomer = 1 : 0.7) ως αδιαχώριστο μίγμα.

Φασματοσκοπικά δεδομένα του μίγματος των **5** και **6**: $[\alpha]_D^{24} +4.9$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.51 (s, 1H major), 9.50 (s, 1H minor), 7.23 (t, J = 1.4 Hz, 1H major), 6.94 (t, J = 1.4 Hz, 1H minor), 5.39 (t, J = 1.7 Hz, 1H minor), 5.33 (d, J = 5.5 Hz 1H major), 4.99 (br s, 1H major), 4.81 (s + s, 1H major + 1H minor), 4.74 (m, 1H major + 1H minor), 4.65 (s, 1H minor), 3.93 (m, 2H major + 2H minor), 2.41 (m, 1H major), 2.33 (m, 1H minor), 2.25-1.07 (m, 12H major + 12H minor), 0.97 (s, 3H minor), 0.95 (s, 3H major), 0.88 (s, 3H minor), 0.87 (s, 3H major), 0.84 (s, 3H minor), 0.82 (s, 3H major) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =190.42, 190.17,

152.78, 152.73, 147.02, 144.38, 137.19, 136.81, 110.70, 109.40, 79.97, 79.30, 79.00, 78.61, 62.77, 62.32, 62.17, 59.45, 55.83, 55.56, 42.05, 41.92, 41.52, 41.04, 40.00, 39.04, 38.12 (2C), 33.84, 33.67 (2C), 33.57, 24.15, 23.97, 21.75, 21.59, 19.23, 19.17, 16.94, 16.40 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₃₀O₄Na: 357.2036 [M+Na⁺], found: 357.2037.

Σύνθεση του διοξετανίου 110.

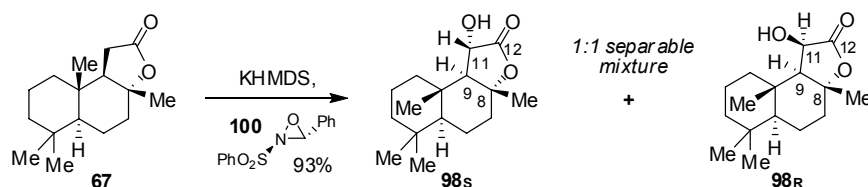
- **Triisopropyl(4-methylfuran-2-yloxy)silane (96).**



Διάλυμα της λακτόνης **105** (1 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο DCM (10 mL) υπό ανάδευση ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται Et₃N (1.98 mL, 14.3 mmol, 1.4 equiv.). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη TIPSOTf (3.57 mL, 13.3 mmol, 1.3 equiv.) στην ίδια θερμοκρασία. Το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίζεται για 4 h. Προστίθεται MeOH (2 mL) και το διάλυμα αναδεύεται για 30 min. Γίνεται εκχύλιση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃, η οργανική στοιβάδα διαχωρίζεται, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε ρότορα. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc/Et₃N 20:1:0.5) αποδίδοντας το σιλολοξουφουράνιο **96** (2.33 g, 90%)

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **96**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=6.59 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 3H), 1.11 (d, *J*=7.6 Hz, 18H) ppm.

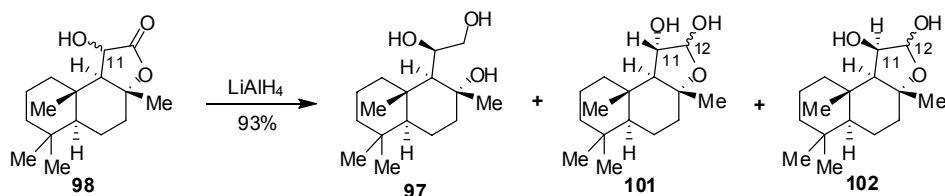
- **(3aR,5aS,9aS,9bS)-1-hydroxy-3a,6,6,9a-tetramethyldecahydro-naphtho[2,1-b]furan-2(3aH)-one (98).**



Σε διάλυμα της βάσης KHMDS (1.53 g, 7.68 mmol, 1.6 equiv.), σε άνυδρο THF (40 mL), στους -20 °C, προστέθηκε στάγδην διάλυμα sclareolide (**67**, 1.20 g, 4.8 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (40 mL). Το διάλυμα θερμάνθηκε από τους -20 στους -10 °C σε χρονικό διάστημα 50 min. Το διάλυμα της αντίδρασης επαναψύχθηκε στους -

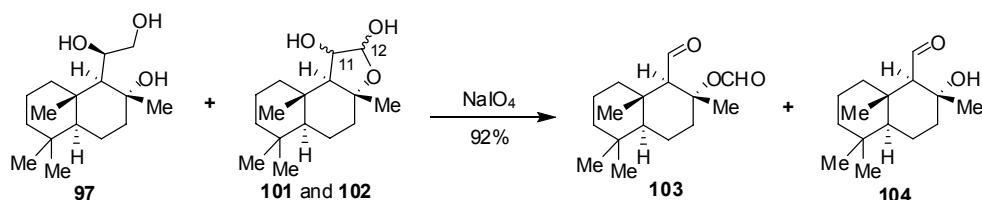
30 °C και προστέθηκε στάγδην διάλυμα της οξαζιριδίνης του Davis (**100**, 2.13 g, 8.16 mmol, 1.7 equiv.) σε άνυδρο THF (50 mL). Το διάλυμα της αντίδρασης θερμάνθηκε από τους -30 στους -10 °C σε χρονικό διάστημα 40 min. Στην αντίδραση προστέθηκε H₂O (4 mL), και αφέθηκε να έρθει στους 0 °C όπου και προστέθηκε Et₃N (4 mL). Μετά από 5 min ανάδευσης προστέθηκε 5% aq HCl (150 mL) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 20 min σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αραιώθηκε με Et₂O (150 mL), εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂CO₃ και μετά με brine. Η οργανική φάση ξηράθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε σε ρότορα. Το υπόλειμμα διαχωρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc 6:1→2:1) αποδίδοντας 0.59 g του λιγότερου πολικού επιμερούς **98_R** και 0.60 g του πιο πολικού επιμερούς **98_S** (93% συνολική απόδοση).

- **(R)-1-((1S,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl)ethane-1,2-diol (97) και (3aR,5aS,9aS,9bS)-3a,6,6,9a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan-1,2-diol (101, 102).**



Σε μίγμα LiAlH₄ (228 mg, 6.0 mmol, 1.6 equiv.) με άνυδρο THF (5 mL) στους 0 °C προστέθηκε στάγδην διάλυμα των δυο διαστερομερών 11-hydroxysclareolides **98** (1.04 g, 3.91 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (10 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου πριν την προσθήκη μερικών σταγόνων EtOAc και η ανάδευση συνεχίστηκε για 5 min. Στη συνέχεια αραιώθηκε με EtOAc και εκπλύθηκε δυο φορές με κορεσμένο υδατικό διάλυμα άλατος του Rochelle. Οι υδατικές στοιβάδες συγκεντρώθηκαν και εκχυλίστηκαν με EtOAc. Οι οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα. Το μίγμα των **97**, **101** και **102** χρησιμοποιήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω κατεργασία (0.98 g, 93%).

- (1R,2R,4aS,8aS)-1-formyl-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-yl formate (**103**) και (1R,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalene-1-carbaldehyde (**104**).



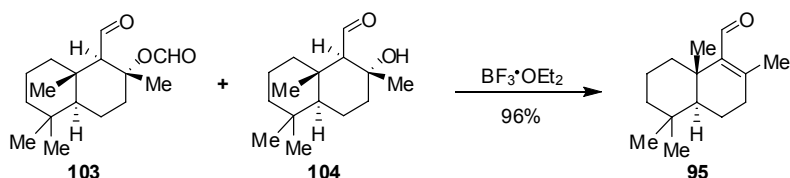
Σε έντονα αναδεδυμένο εναιώρημα του αντιδραστήριου NaIO_4 , το οποίο ήταν προσροφημένο σε SiO_2 (20.4% w/w, 7.34 g, 7.0 mmol, 1.9 equiv.), σε άνυδρο CH_2Cl_2 (18 mL), προστέθηκε στάγδην διάλυμα, σε άνυδρο CH_2Cl_2 (18 mL), του μίγματος των ενώσεων **97**, **101** και **102** (0.98 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) που προέκυψε από την προηγούμενη αντίδραση και η ανάδευση συνεχίστηκε για ακόμα 5 min. Το μίγμα της αντίδρασης διηθήθηκε, και το στερεό υπόλειμμα εκπλύθηκε αρκετές φορές με EtOAc . Ο διαλύτης απομακρύνθηκε σε ρότορα αποδίδοντας το μίγμα των **103** και **104** το οποίο χρησιμοποιήθηκε απευθείας στην επόμενη αντίδραση. Για τον πλήρη φασματοσκοπικό χαρακτηρισμό τους, το μίγμα των **103** και **104** διαχωρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/ EtOAc 9:1→4:1) αποδίδοντας τον φορμικό εστέρα **103** (0.69 g, 71%) και την υδροξυαλδεΐδη **104** (0.18 g, 21%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **103**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =9.98 (d, J =3.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.55 (td, J_1 =12.8 Hz, J_2 =3.5 Hz, 1H), 2.49 (d, J =3.9 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (dd, J_1 =12.4 Hz, J_2 =2.1 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ =204.0, 159.8, 85.6, 68.6, 54.8, 41.4, 39.7, 39.6, 38.8, 33.2, 33.0, 22.0, 21.3, 19.8, 17.9, 17.0 ppm

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **104**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =9.98 (d, J =1.4 Hz, 1H), 3.20 (br s, OH), 2.04 (br, 1H), 1.90 (br d, J =12.6 Hz, 1H), 1.78 (td, J_1 =12.6 Hz, J_2 =3.2 Hz, 1H), 1.66 (m, H), 1.44 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (dq, J_1 =12.3 Hz, J_2 =3.2 Hz, 1H), 1.17 (tt, J_1 =13.3 Hz, J_2 =3.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (dd, J_1 =12.2 Hz, J_2 =2.0 Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz,

CDCl₃): δ=208.0, 72.7, 71.2, 55.0, 42.7, 41.5, 39.7, 37.3, 33.2, 33.1, 25.2, 21.3, 19.8, 18.1, 17.4 ppm.

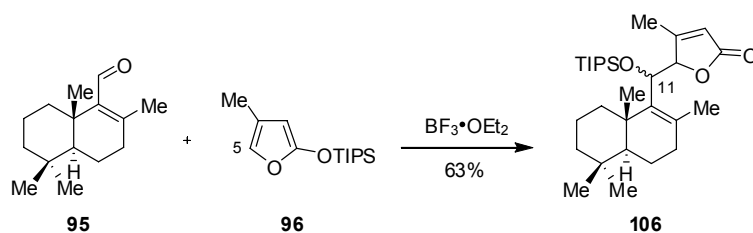
- **(4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (95).**



Σε διάλυμα του φορμικού εστέρα **103** (240 mg, 0.90 mmol) και της υδροξυαλδεύδης **104** (71 mg, 0.30 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (60 mL) προστέθηκε στάγδην BF₃·Et₂O (178 μL, 1.44 mmol, 1.2 equiv.). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 24 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησαν εκπλύσεις με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃, ξήρανση με Na₂SO₄ και απομάκρυνση του διαλύτη στο ρότορα αποδίδοντας την α,β-ακόρεστη αλδεύδη **95** (256 mg, 96%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **95**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=10.04 (s, 1H), 2.55 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.08 (dd, *J*₁=12.6 Hz, *J*₂=1.9 Hz, 1H), 0.97 (dt, *J*₁=13.2 Hz, *J*₂=3.7 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=192.6, 153.5, 143.6, 51.5, 41.5, 37.5, 36.5, 36.2, 33.4, 33.2, 21.6, 20.1, 19.1, 18.8, 18.2 ppm.

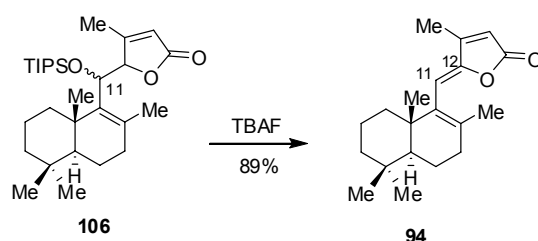
- **4-methyl-5-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)(triisopropylsilyloxy)methyl)furan-2(5H)-one (106).**



Σε διάλυμα της α,β-ακόρεστης αλδεύδης **95** (110 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL) υπό ανάδευση προστέθηκε διάλυμα του 2-σιλυλοξυφουρανίου

96 (378 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχθηκε στους -78 °C και προστέθηκε στάγδην BF₃•Et₂O (63 mL, 0.5 mmol, 1.0 equiv.). Στη συνέχεια αφέθηκε να θερμανθεί στους -40 °C, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ και αφέθηκε να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα αραιώθηκε με CH₂Cl₂ και εκπλύθηκε αρχικά 2 φορές με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ και έπειτα με brine. Η οργανική φάση ξηράθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε στο ρότορα. Στο στερεό υπόλειμμα έγινε διαχωρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc 8:1→6:1) αποδίδοντας το προϊόν σύζευξης **106** (150 mg, 63%).

- **(Z)-4-methyl-5-(((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methylene)furan-2(5H)-one (94).**



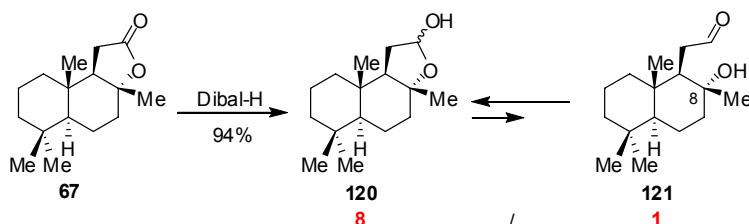
Σε διάλυμα της ένωσης **106** (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (2 mL), υπό ανάδευση προστέθηκε TBAF (0.3 mL, 1.0 M διάλυμα σε άνυδρο THF, 0.3 mmol, 2.0 equiv.) στους 0 °C. Το διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίστηκε για 12 h. Στη συνέχεια αραιώθηκε με Et₂O και εκπλύθηκε με brine. Η οργανική φάση ξηράθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε σε ρότορα. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/EtOAc 20:1→18:1) αποδίδοντας το διένιο **94** (40 mg, 89%).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **94**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=5.89 (s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (br m, 2H), 1.70 (br m, 1H), 1.60 (br m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ=170.0, 154.4, 150.1, 134.5, 132.4, 115.7, 110.2, 50.9, 41.6, 38.5, 38.2, 33.3 (2C), 33.1, 21.7, 21.4, 20.4, 18.9, 18.6, 12.2 ppm.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **110**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =5.83 (br t, J =1.4 Hz, 1H, minor), 5.79 (br t, J =1.4 Hz, 1H, major), 5.78 (d, J =9.5 Hz, 1H, minor), 5.60 (d, J =9.5 Hz, 1H, major), 5.06 (br d, J =1.5 Hz, 1H major plus 1H minor), 4.91 (br t, J =1.8 Hz, 1H, major), 4.80 (d, J =9.5 Hz, 1H, major), 4.76 (d, J =9.5 Hz, 1H, minor), 4.54 (br t, J =1.9 Hz, 1H, minor), 2.55 (qd, J_1 =13.0 Hz, J_2 =2.2 Hz, 1H, major), 2.50 (qd, J_1 =13.0 Hz, J_2 =2.2 Hz, 1H, minor), 2.15 (m, 1H, minor), 2.00 (s, 3H, minor), 1.96 (s, 3H, major), 1.79 (m, 1H major plus 1H minor), 1.68–1.06 (m, 9H major plus 8H minor), 0.99 (s, 3H major plus 3H minor), 0.89 (s, 3H, major), 0.88 (s, 3H, minor), 0.87 (s, 3H, major), 0.86 (s, 3H, minor) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ =173.9, 169.0, 162.5, 144.6, 116.3, 113.4, 111.9, 83.4, 54.1, 42.4, 41.7, 37.7, 37.5, 34.2, 33.6, 23.5, 22.2, 22.1, 19.9, 14.3 ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , minor isomer): δ =173.5, 169.0, 161.5, 146.3, 117.1, 112.7, 112.5, 82.7, 53.2, 42.2, 41.8, 37.5, 37.2, 34.2, 33.5, 23.6, 22.8, 22.5, 21.2, 14.3 ppm.

Σύνθεση των (+)-Premnalane A (9b), (+)-8-*epi*-Premnalane A (9a) και των διαστερομερών [5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδικών γ-λακτονών 128.

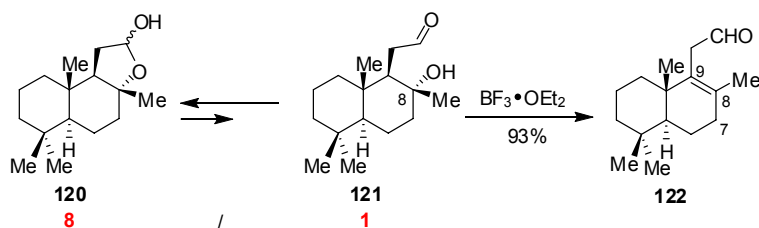
- **(3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan-2-ol (120).**



Σε αναδευόμενο διάλυμα του (+)-sclareolide (123 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (3.5 mL) στους -78 °C προστέθηκε στάγδην DIBAL-H (1.0 M σε εξάνιο, 593 μL, 0.59 mmol, 1.2 equiv.) σε χρονικό διάστημα 15 min. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 30 min στους -78 °C και έπειτα προστέθηκε στην ίδια θερμοκρασία H₂O (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου σε περίπου 1 h και αραιώθηκε με CH₂Cl₂ (10 mL). Κορεσμένο υδατικό διάλυμα άλατος του Rochelle (9 mL) προστέθηκε στη συνέχεια και το διάλυμα αναδεύτηκε έντονα μέχρι να διαυγάσει η οργανική φάση. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράθηκε (MgSO₄) και συμπυκνώθηκε σε ρότορα αποδίδοντας μίγμα των διαστερομερών λακτολών (**120**) σε αναλογία 1.0:0.7 (117 mg, 94%), οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω χρωματογραφικό καθαρισμό.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **120**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.53 – 5.43 (m, 1H major + 1H minor), 4.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, major), 4.39 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, minor), 2.08 – 0.87 (m, 13H major + 13H minor), 1.27 (s, 1 Me major), 1.07 (s, 1 Me minor), 0.84 (br s, 1 Me major + 1 Me minor), 0.83 (s, 1 Me major), 0.79 (br s, 1 Me major + 2 Me minor) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 98.8, 97.1, 83.1, 81.5, 60.7(2C), 57.0(4C), 42.4(2C), 40.2, 39.9, 39.7(2C), 36.0(2C), 33.4(2C), 33.0(2C), 31.5, 31.4, 21.0(2C), 20.4(2C), 18.3(2C), 15.2(2C) ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₈O₂Na: 275.1987 [M+Na⁺], found: 275.1983.

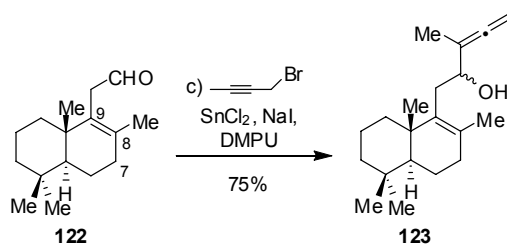
- **2-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)acetaldehyde (**122**).**



Σε αναδεύόμενο διάλυμα των διαστερομερών λακτολών **120** (117 mg, 0.46 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (6 mL) σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε BF₃•Et₂O (70 μL, 0.56 mmol, 1.2 equiv.) σε μια δόση και με όσο το δυνατόν πιο γρήγορη προσθήκη. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 5 min πριν την προσθήκη κορεσμένου διαλύματος aq NaHCO₃ (1 mL) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 5 min. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και ξηράθηκε (MgSO₄). Η ακατέργαστη αλδεύδη **122** η οποία προέκυψε κατόπιν απομάκρυνσης του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση χρησιμοποιήθηκε απευθείας στην επόμενη αντίδραση (101 mg, 93%, Δ^{8,9}-**122**:Δ^{7,8}-**122** = 18:1 με βάση το ¹H NMR).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης Δ^{8,9}-**122**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.09 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.02 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.74 – 1.33 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.24 – 0.92 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.2, 132.1, 131.1, 51.6, 43.1, 41.4, 38.4, 37.1, 33.8, 33.2, 33.1, 21.5, 19.8, 19.7, 18.8(2C) ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₆H₂₆ONa: 257.1881 [M+Na⁺], found: 257.1880.

- **3-methyl-1-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-ol (**123**).**

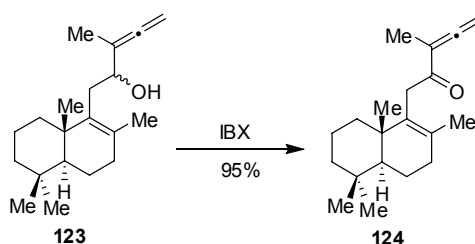


Σε αναδευόμενο διάλυμα του 1-βρωμοβουτ-2-υνίου (41 μ l, 0.45 mmol, 1.05 equiv.) σε absolute DMPU (1.5 mL), προστέθηκε SnCl_2 (95 mg, 0.49 mmol, 1.15 equiv.) και NaI (74 mg, 0.49 mmol, 1.15 equiv.) σε θερμοκρασία δωματίου. Το κιτρινωπό διάλυμα αναδεύτηκε απουσία φωτός για 2 h, οπότε και παρατηρήθηκε πλήρης διάλυση των στερεών ουσιών. Στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα της β,γ -ακόρεστης αλδεΐδης **122** (101 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv.) σε abs. DMPU (0.7 mL). Το πορτοκαλί μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε απουσία φωτός για 20 h. Η αντίδραση αραιώθηκε με Et_2O (10 mL) και εκχυλίστηκε με 30% aq. NH_4F (2x0.9 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική στοιβάδα εκχυλίστηκε με Et_2O (2x5 mL). Οι οργανικές στοιβάδες εκπλύθηκαν με H_2O , ξηράθηκαν (MgSO_4) και συμπυκνώθηκαν σε ρότορα. Καθαρισμός με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο/ EtOAc = 30/1, 25/1, 20/1 v/v) απέδωσε τα διαστερομερή α -υδροξυαλλένια **123** (93 mg, 75 %, 1.6/1 αναλογία διαστερομερών).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **123** (λιγότερο πολικό διαστερομερές): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.75 (dq, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 2H), 4.17 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 1.94 (m, 3H), 1.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.77 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.64 – 1.35 (m, 5H), 1.08 – 0.99 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 205.2, 136.5, 131.0, 102.1, 75.9, 71.9, 51.4, 41.6, 39.2, 37.4, 33.7, 33.6, 33.3, 33.2, 21.7, 20.9, 20.1, 19.0, 18.9, 14.5 ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa}$: 311.2351 [$\text{M}+\text{Na}^+$], found: 311.2346.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **123** (περισσότερο πολικό διαστερομερές): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.75 (dq, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 2H), 4.21 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.39(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59 – 1.34 (m, 6H), 1.29 – 1.06 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 205.2, 137.1, 130.2, 102.3, 76.1, 71.6, 51.3, 41.7, 38.3, 38.0, 34.1, 33.7, 33.4, 33.3, 21.7, 21.4, 20.6, 19.1(2C), 14.6 ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa}$: 311.2351 [$\text{M}+\text{Na}^+$], found: 311.2346.

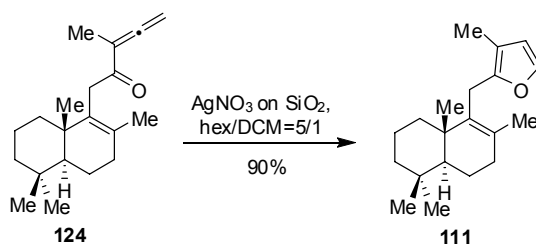
- **3-methyl-1-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-one (124).**



Σε διάλυμα των διαστερεομερών αλκοολών **123** (93 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) σε abs. DMSO (4 mL) υπό ανάδευση προστέθηκε IBX (136 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv.). Μετά από 1.5 h ανάδευσης σε θερμοκρασία δωματίου το μίγμα της αντίδρασης αραιώθηκε με Et₂O (20 mL) και προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα aq. NaHCO₃ (4 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και εκπλύθηκε αρκετές φορές με H₂O (4x4 mL). Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε εκ νέου, ξηράθηκε (MgSO₄) και συμπυκνώθηκε σε ρότορα αποδίδοντας την κετόνη **124** η οποία χρησιμοποιήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω κατεργασία (88 mg, 95 %).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **124**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.10 (q, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J*₁ = 17.8 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, *J*₃ = 7.4 Hz, 1H), 1.94 (br dd, *J*₁ = 17.8 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 1.73 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.67 – 0.93(m, 9H), 1.40 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.77 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 215.4, 198.9, 134.6, 129.3, 103.1, 78.3, 51.1, 41.4, 38.2, 37.7, 36.1, 33.3, 33.1, 33.0, 21.5, 20.0, 19.7, 18.9(2C), 13.2 ppm; HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₃₀ONa: 309.2194 [M+Na⁺], found 309.2191.

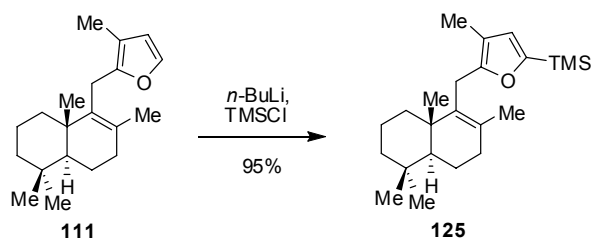
- **3-methyl-2-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan (111).**



Σε αναδευόμενο διάλυμα της κετόνης **124** (88 mg, 0.31 mmol) σε εξάνιο (2.5 mL) και DCM (0.5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε AgNO₃ προσροφημένο σε SiO₂ (10% w/w, 262 mgr, 0.15 mmol, 0.5 equiv.). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία απουσία φωτός για 45 min, αραιώθηκε με Et₂O (5 mL) και διηθήθηκε μέσω λεπτής στρώσης celite. Ακολούθησαν διαδοχικές εκπλύσεις της στρώσης celite, και απομάκρυνση του διαλύτη στο ρότορα, αποδίδοντας το φουράνιο **111** (79 mg, 90 %) ως κίτρινο έλαιο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε απευθείας στην επόμενη αντίδραση.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **111**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 10.9 Hz, *J*₃ = 7.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.63 – 1.35 (m, 4H), 1.26 (br s, 1H), 1.19 (dd, *J*₁ = 12.7 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 1.12 (dt, *J*₁ = 13.3 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 1H), 1.04 (dt, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 3.6 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.3, 139.3, 136.3, 128.5, 112.8(2C), 51.4, 41.6, 38.6, 36.5, 33.7, 33.3, 33.2, 24.6, 21.7, 20.1, 20.0, 19.0(2C), 10.1 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₃₀ONa: 309.2194 [M+Na⁺], found 309.2190.

- **trimethyl(4-methyl-5-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2-yl)silane (125).**

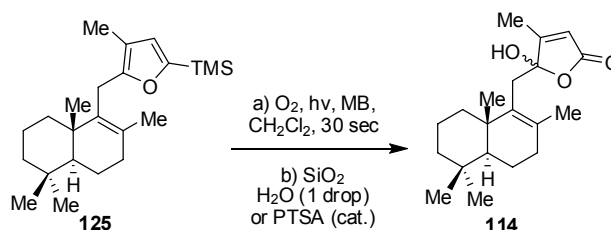


Σε διάλυμα του φουρανίου **111** (79 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο THF (8 mL) υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκε στάγδην *n*-BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 433 μL, 0.69 mmol, 2.5 equiv.). Μετά από 10 min ανάδευσης προστέθηκε TMSCl (88 μL, 0.69 mmol, 2.5 equiv.) και η ανάδευση συνεχίστηκε για 10 min πριν την προσθήκη H₂O (2 mL) και αραιώση με Et₂O. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράθηκε (MgSO₄) και συμπυκνώθηκε στο ρότορα, αποδίδοντας το σιλυλιωμένο

φουράνιο **125** ως πορτοκαλί έλαιο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω κατεργασία (94 mg, 95 %).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **125**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.37 (s, 1H), 3.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.33 (m, 4H), 1.20 – 0.99 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.20 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.9, 154.6, 136.2, 128.2, 123.2, 112.9, 51.6, 41.8, 38.5, 36.6, 33.8, 33.3, 29.7, 25.0, 21.7, 20.2, 20.0, 19.1(2C), 9.9, -1.5(3C) ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{OSiNa}$: 381.2590 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, found 381.2587.

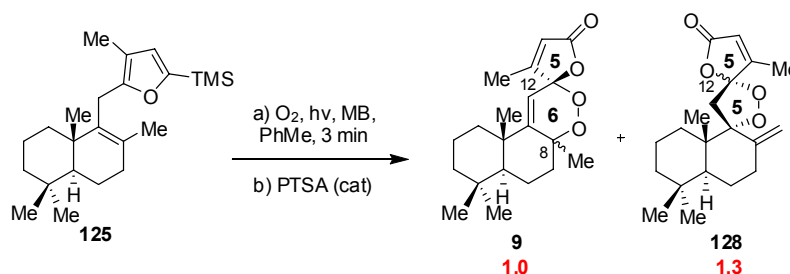
- **5-hydroxy-4-methyl-5-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2(5H)-one (114).**



Διάλυμα του φουρανίου **125** (94 mg, 0.26 mmol) σε CH_2Cl_2 (10 mL) που περιέχει methylene blue (10^{-4} M), τοποθετήθηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα και διήλθε από αυτό O_2 με ομαλή ροή. Ακτινοβόληση για 30 sec σε θερμοκρασία δωματίου (εντός υδατόλουτρου) οδηγεί στη πλήρη κατανάλωση του αντιδρώντος (βάση TLC). Στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε ποσότητα SiO_2 και μερικές σταγόνες H_2O και αναδεύτηκε ισχυρά για 30 min. Ακολούθησε διήθηση και εκπλύσεις της SiO_2 με CH_2Cl_2 , αποδίδοντας τα διαστεreoμερή υδροξυβουτενολίδια **114**. Εναλλακτικά της χρήσης SiO_2 , προσθήκη καταλυτικής ποσότητας PTSA και ανάδευσης για 30 min του μίγματος της φωτοοξειδωσης οδηγεί στην σύνθεση των **114**, το διάλυμα των οποίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας στην επόμενη αντίδραση. Για τον πλήρη φασματοσκοπικό χαρακτηρισμό, απόσταξη του διαλύτη σε ρότορα και καθαρισμός με γρήγη χρωματογραφία στήλης (silica gel, hexanes:EtOAc = 5:1→1:1 v/v) απέδωσε τα υδροξυβουτενολίδια **114** (78 mg, 94%, 1.0 / 0.4 αναλογία των διαστεreoμερών).

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **114**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H, major), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H, minor), 3.92 (br s, OH, major), 3.89 (br s, OH, minor), 2.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H, minor), 2.82 (d, J = 15.2 Hz, 1H, major), 2.56 (d, J = 15.2 Hz, 1H, major), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H, minor), 2.31 – 2.14 (m, 2H major + 2H minor), 2.13 (d, J = 1.3 Hz, 3H, minor), 2.11 (d, J = 1.2 Hz, 3H, major), 2.06 (br s, 1H minor), 2.04 (br s, 1H minor), 1.95 (br d, J = 12.0 Hz, 1H major + 1H minor), 1.87 – 1.70 (m, 1H major + 1H minor), 1.69 (s, 3H, minor), 1.68 (s, 3H, major), 1.65 – 1.19 (m, 4H major + 4H minor), 1.17 (s, 3H, major), 1.15 – 1.00 (m, 2H major + 2H minor), 0.95 (s, 3H, minor), 0.90 (s, 3H, minor), 0.89 (s, 3H, major), 0.87 (s, 3H, major), 0.84 (s, 3H, minor) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.2(2C), 167.7, 167.4, 136.4, 136.0, 134.5, 134.1, 118.6, 118.4, 105.4, 105.3, 51.3(2C), 41.6, 41.5, 38.7, 37.8, 37.7(2C), 34.6(2C), 34.0, 33.9, 33.5, 33.4(2C), 33.3, 29.7(2C), 21.7, 21.1, 20.8, 20.5, 19.1, 18.9, 18.8(2C), 12.9, 12.7 ppm; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$: 341.2093 [$\text{M}+\text{Na}^+$], found: 341.2088.

- **(+)-Premnalane A (9b), 8-*epi*-Premnalane A (9a) και διαστερομερείς [5,5] γ -σπιροενδοπεροξειδικές γ -λακτόνες 128 σε ένα στάδιο από το φουράνιο 125.**

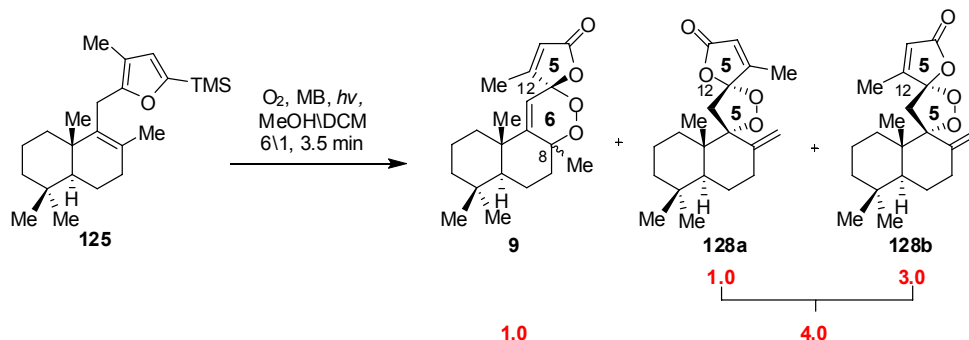


Από δοκιμαστικό σωλήνα που φέρει διάλυμα του φουρανίου **125** (94 mg, 0.26 mmol) σε PhMe (10 mL) και methylene blue (10^{-4} M), αφήνεται να διέλθει O_2 με ομαλή ροή. Ακτινοβολήση του διαλύματος για 3 min σε θερμοκρασία δωματίου (εντός υδατόλουτρου), οδήγησε στο πλήρη μετασχηματισμό του αντιδρώντος (βάση TLC). Στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε καταλυτική ποσότητα PTSA και αναδεύτηκε για 30 min αποδίδοντας τις διαστερομερείς [6,5] γ -σπιροπεροξειδικές γ -λακτόνες **9** (1/1 μίγμα διαστερομερών) και τις διαστερομερείς [5,5] γ -σπιροπεροξειδικές γ -λακτόνες **128** (7/1 μίγμα διαστερομερών) σε αναλογία 1.0/1.3 με βάση το ^1H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Ο διαλύτης

απομακρύνθηκε με απόσταξη σε ρότορα και το στερεό υπόλειμμα διαχωρίστηκε με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο:EtOAc = 15:1→2:1 v/v) αποδίδοντας τις [6,5] γ-σπιροπεροξειδικές γ-λακτόνες **9** (24 mg, μίγμα μη διαχωρίσιμων διαστερομερών) και τις [5,5] γ-σπιροπεροξειδικές γ-λακτόνες **128** (30 mg, μίγμα μη διαχωρίσιμων διαστερομερών), 62 % συνολική απόδοση. Κατόπιν επαναλαμβανόμενων χρωματογραφικών διαχωρισμών κατέστη δυνατή η απομόνωση μικρής ποσότητας της (+)-Premnalane A (**9b**) και μετρήθηκε η οπτική στροφή αυτής.

Φασματοσκοπικά δεδομένα των ενώσεων (+)-Premnalane A (**9b**) και 8-*epi*-Premnalane A (**9a**): **9b**, $[\alpha]_D^{24} +126.0$ ($c = 0.1$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.98 - 5.95$ (m, 1H + 1H), 5.23 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 1.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.66 – 1.23 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.5(2C)$, 163.1, 162.4(2C), 160.4, 121.1(2C), 111.2, 109.4, 107.1, 106.9, 79.7, 78.9, 43.6, 41.8, 41.5, 40.3, 38.8, 38.4, 37.3, 36.1, 33.8, 33.5, 33.0, 32.9, 29.6, 26.3, 25.8, 25.6, 25.3, 21.6, 21.5, 21.2, 19.0, 18.7, 18.5, 16.5, 13.0, 12.9 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₂₈O₄Na: 355.1885 [M+Na⁺], found: 355.1881.

Φασματοσκοπικά δεδομένα των ενώσεων **128a** ([5,5] γ-σπιροπεροξειδική γ-λακτόνη): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.94$ (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.10 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.67 (br dt, $J_1=13.1$, $J_2=5.4$, Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J_1=12.9$, $J_2=4.1$, $J_3=2.3$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.83 – 1.73(m, 1H), 1.65 – 1.20(m, 7H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.1$, 159.8, 148.0, 121.7, 113.9, 110.4, 94.8, 48.0, 42.8, 41.4, 41.2, 33.9, 33.2, 32.0, 29.7, 23.6, 21.9, 18.7, 18.4, 13.1 ppm; HRMS (ESI+): calcd for C₂₀H₂₈O₄Na: 355.1885 [M+Na⁺], found: 355.1881.



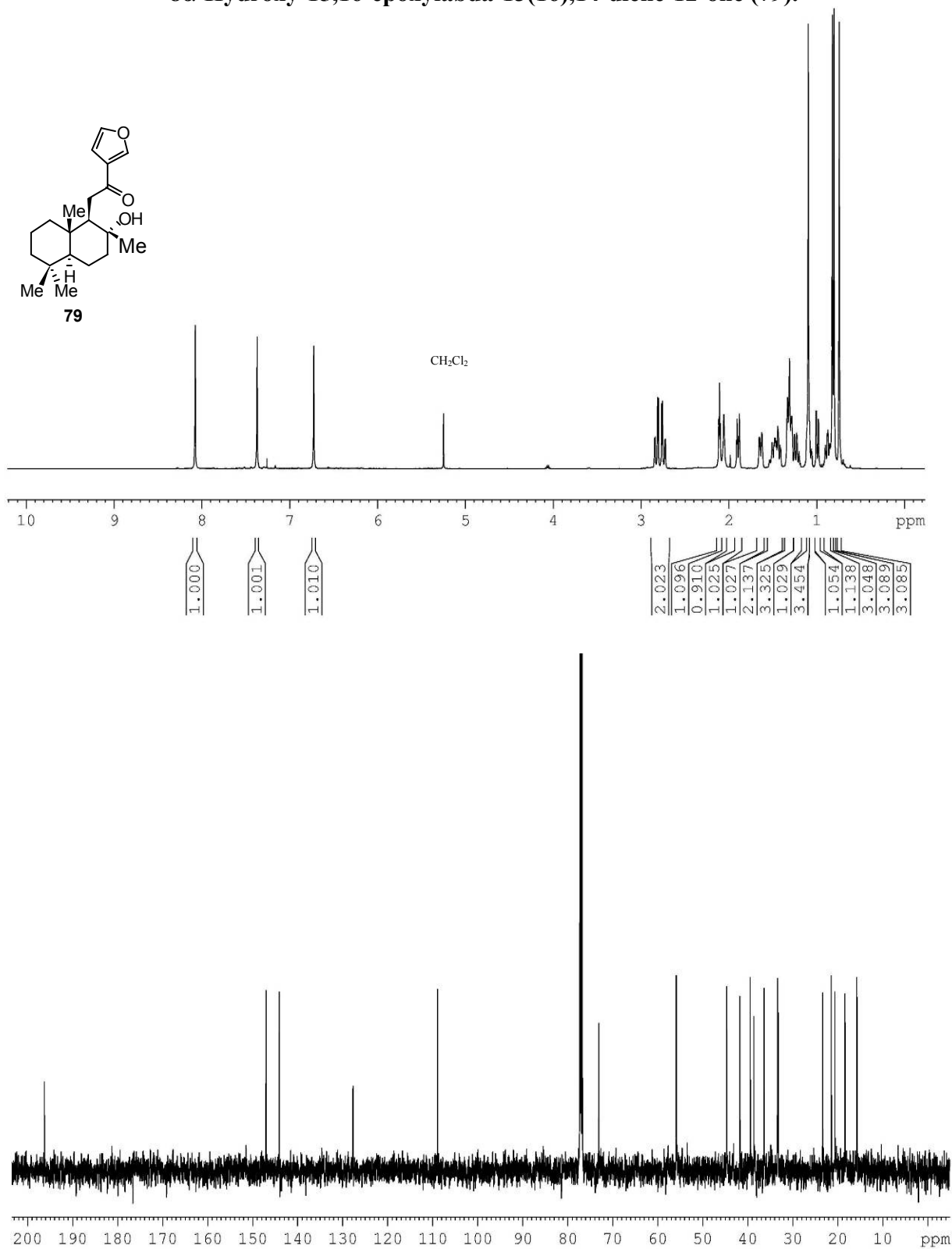
Σε δοκιμαστικό σωλήνα που περιείχε διάλυμα του φουρανίου **125** (30 mg, 0.084 mmol) σε MeOH\DCM (6\1 v/v, 2 mL) και methylene blue (10^{-4} M) αφέθηκε να διέλθει O_2 με ομαλή ροή. Ακτινοβόληση του διαλύματος για 3.5 min σε θερμοκρασία δωματίου (εντός υδατόλουτρου), οδήγησε στην σύνθεση των [6,5] γ -σπιροπεροξειδικών γ -λακτονών **9** (**9a/9b**=1/1) και των [5,5] γ -σπιροπεροξειδικών γ -λακτονών **128** (**128a/128b**=1/3) σε αναλογία 1.0/4.0 βάση του φάσματος 1H NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε στο ρότορα και ακολούθησε καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με υγρή χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξάνιο:EtOAc = 15:1→2:1 v/v) αποδίδοντας τις γ -σπιροπεροξειδικές γ -λακτόνες **9** καθώς και τις γ -σπιροπεροξειδικές γ -λακτόνες **128**.

Φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **128b** ([5,5] γ -σπιροπεροξειδική γ -λακτόνη, C_{12} επιμερές της **128a**): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.43 (br dt, J_1 =13.2, J_2 =4.5, Hz, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (d, J =1.1 Hz, 3H), 1.83 (dt, J_1 =12.0, J_2 =4.9, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.48 (m, 3H), 1.45 – 1.23 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.6, 160.5, 144.3, 121.0, 113.4, 111.3, 94.1, 48.2, 43.5, 41.3, 41.0, 33.8, 33.2, 32.0, 29.7, 23.0, 21.8, 18.9, 17.3, 12.7 ppm; HRMS (ESI+): calcd for $C_{20}H_{28}O_4Na$: 355.1885 [$M+Na^+$], found: 355.1881.

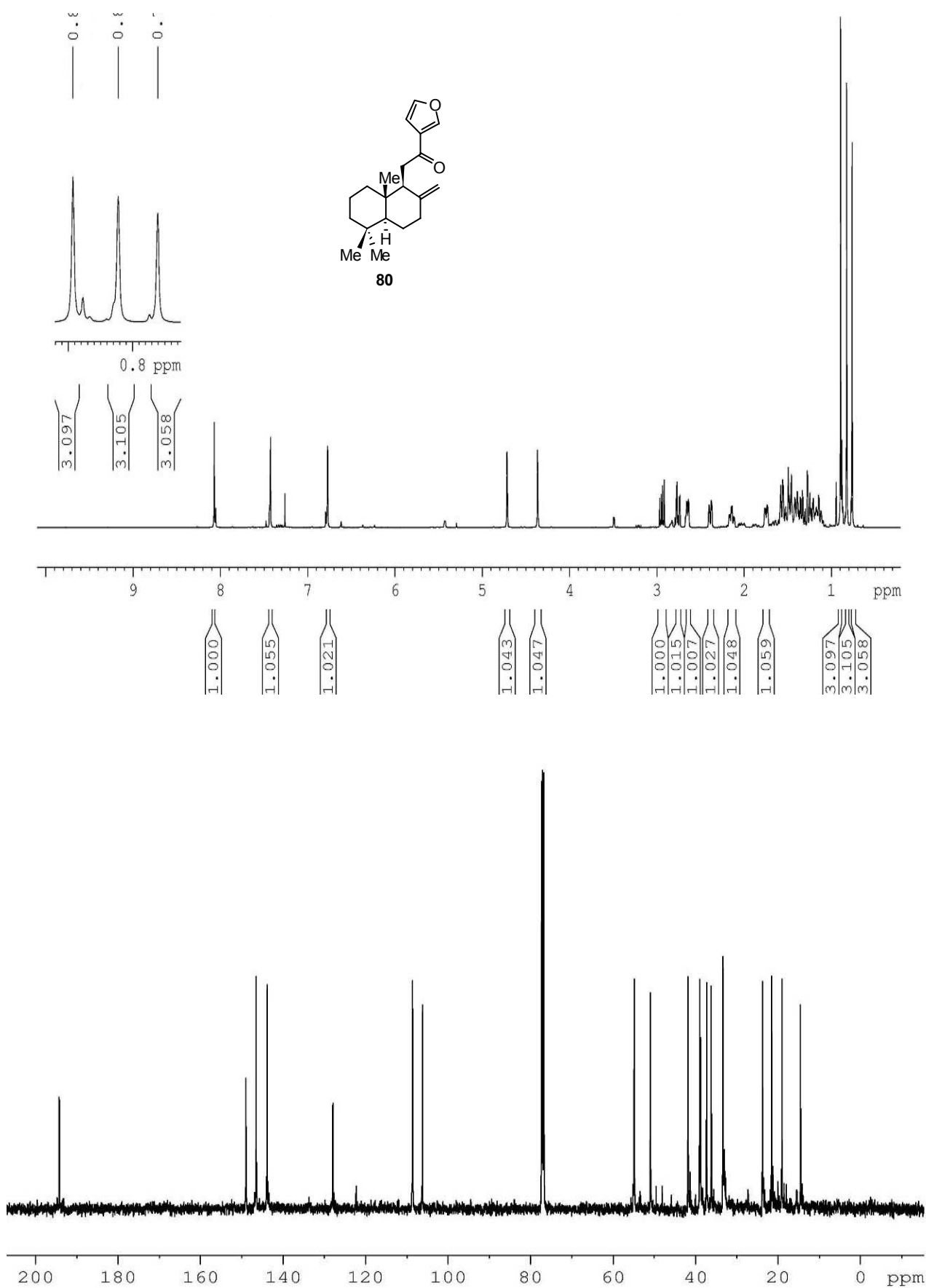
Παράρτημα Φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR

Σύνθεση (+)-Zerumin B (7) και (+)-12-*epi*-Zerumin B (8)

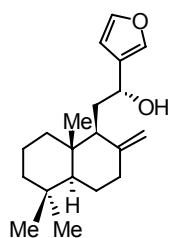
8 α -Hydroxy-15,16-epoxylabda-13(16),14-diene-12-one (79).



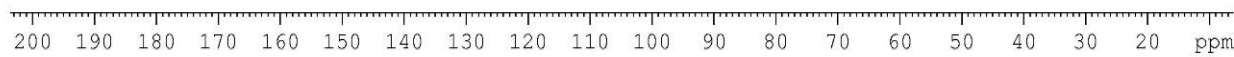
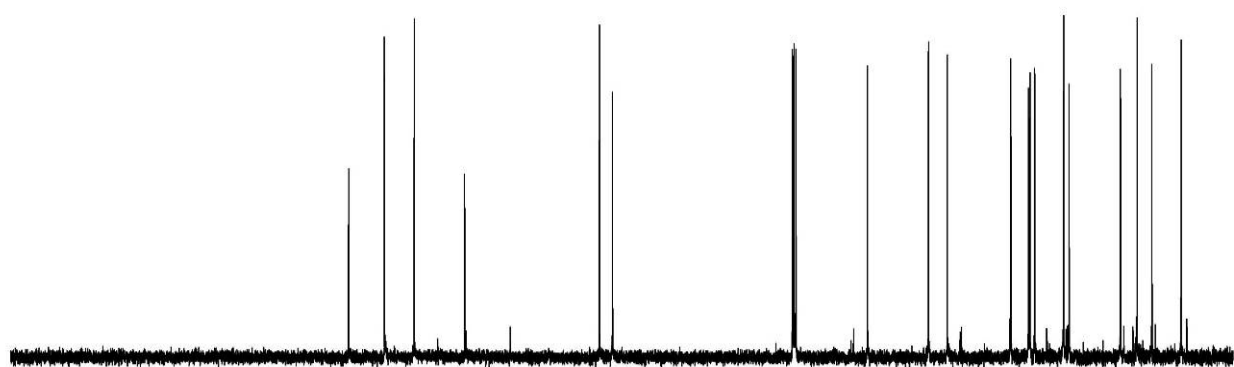
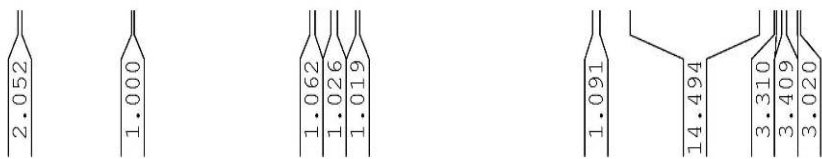
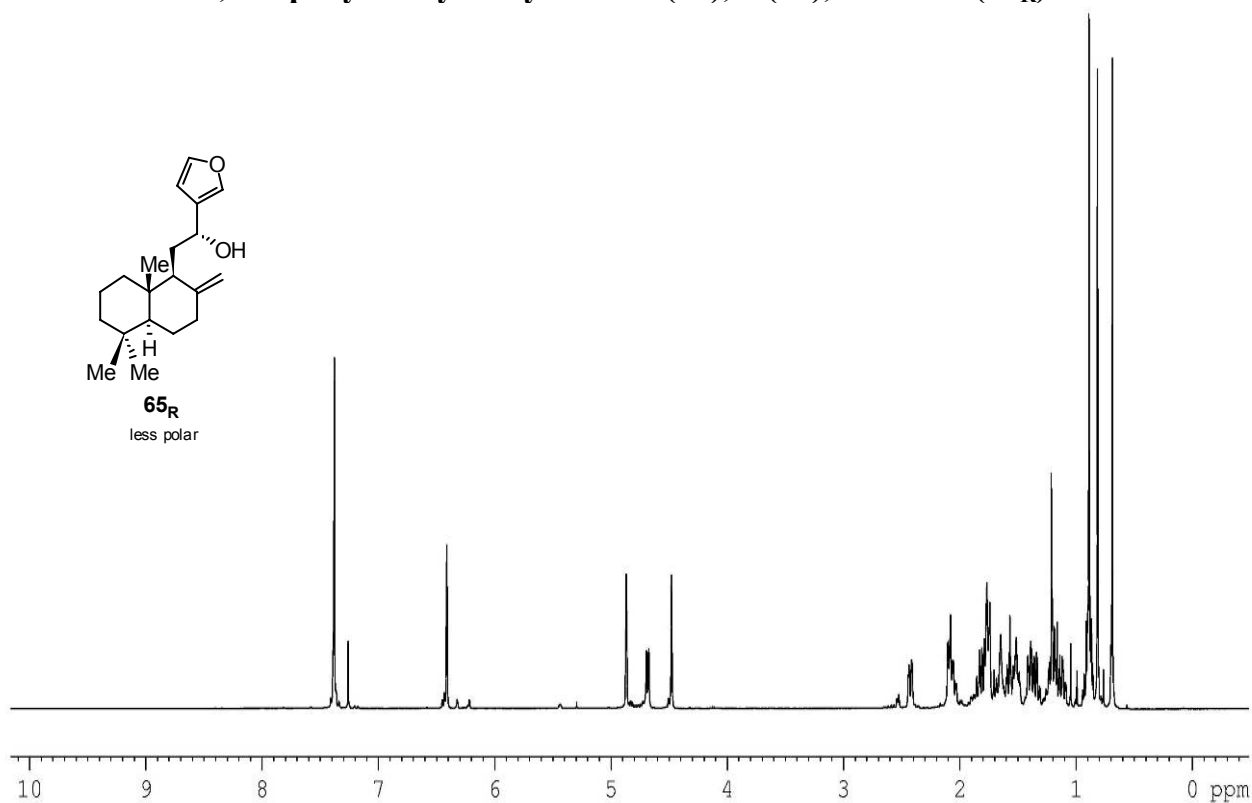
15,16-Epoxy-labda-8(17),13(16),14-triene-12-one (80).



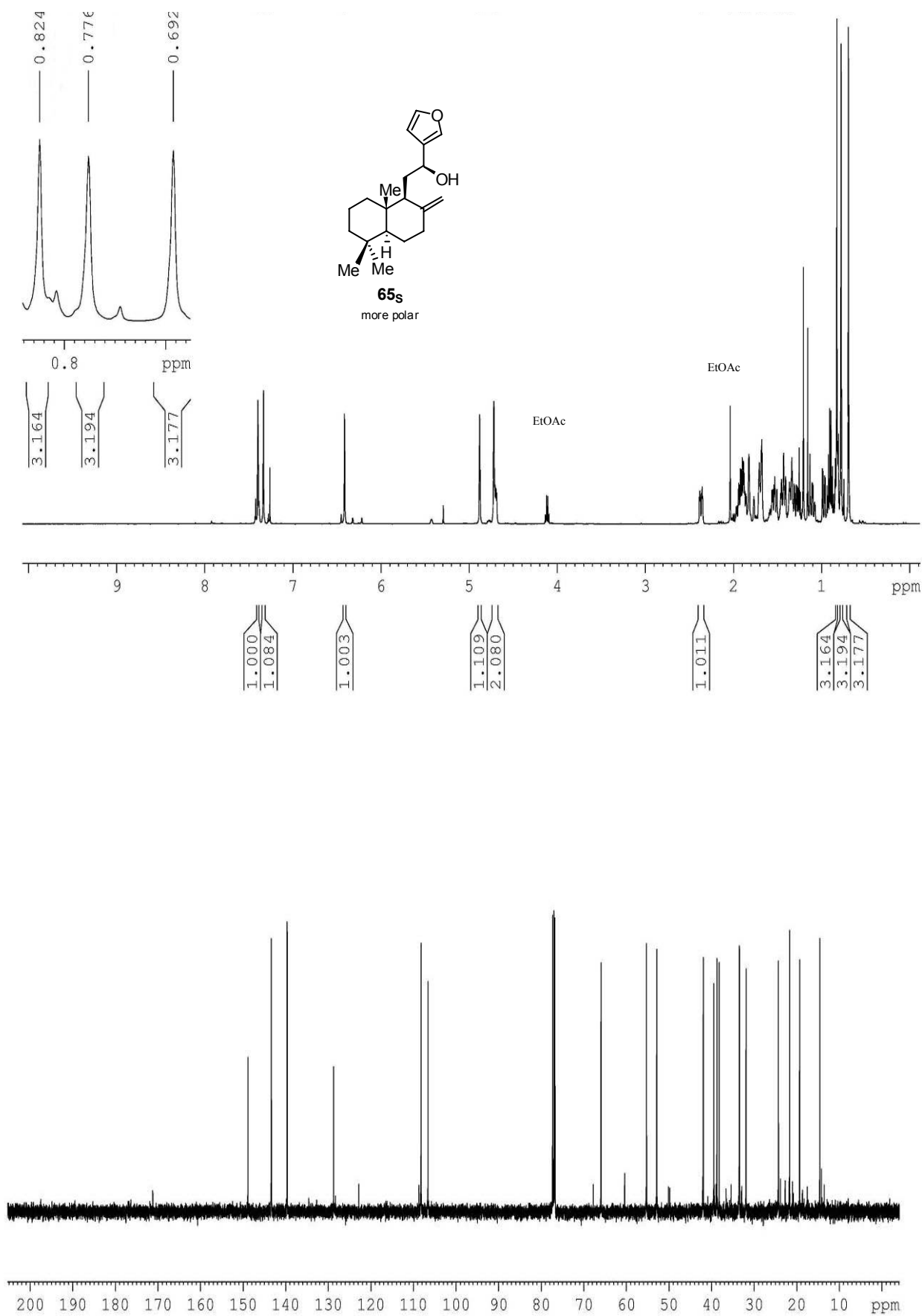
15,16-epoxy-12-hydroxy-labda-8(17),13(16),14-triene (65_R).



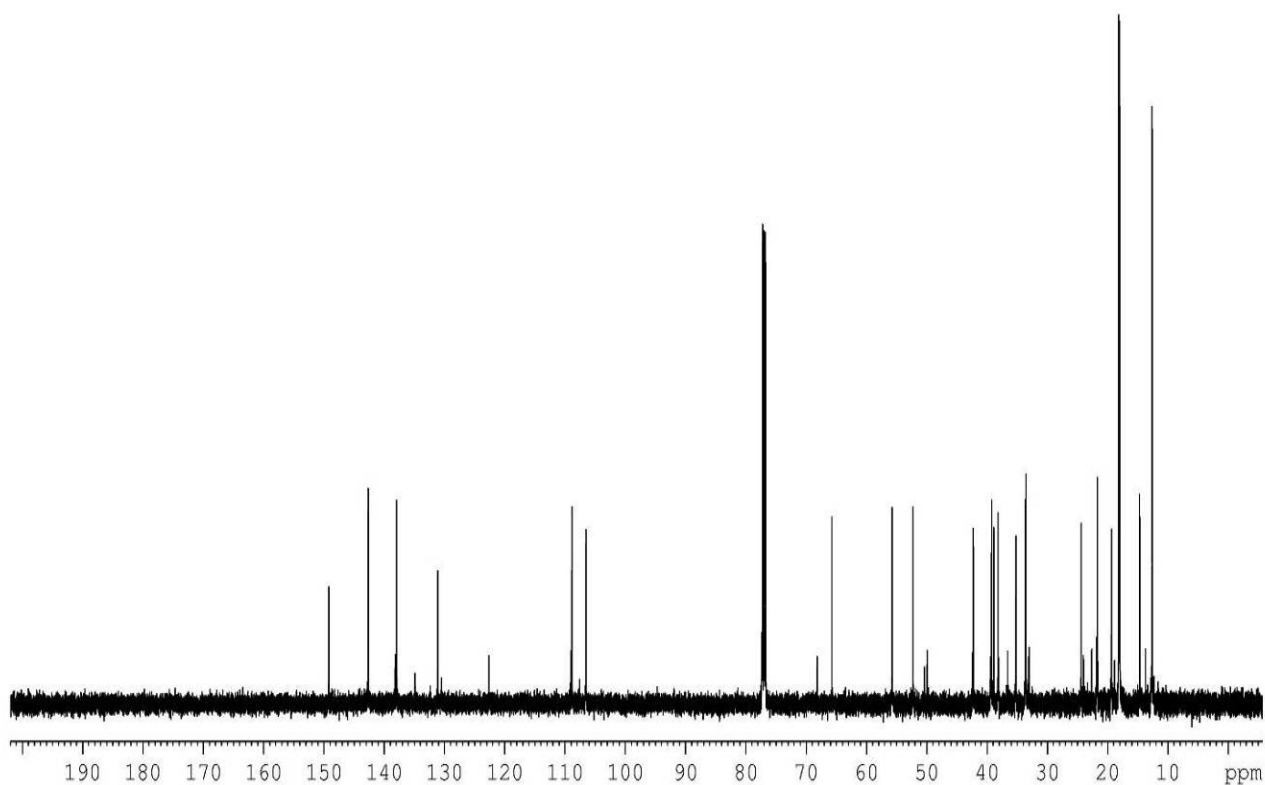
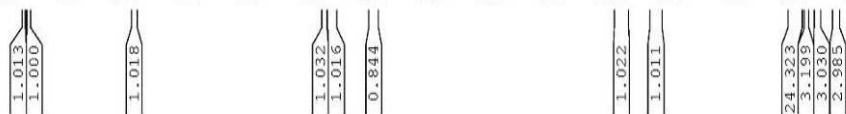
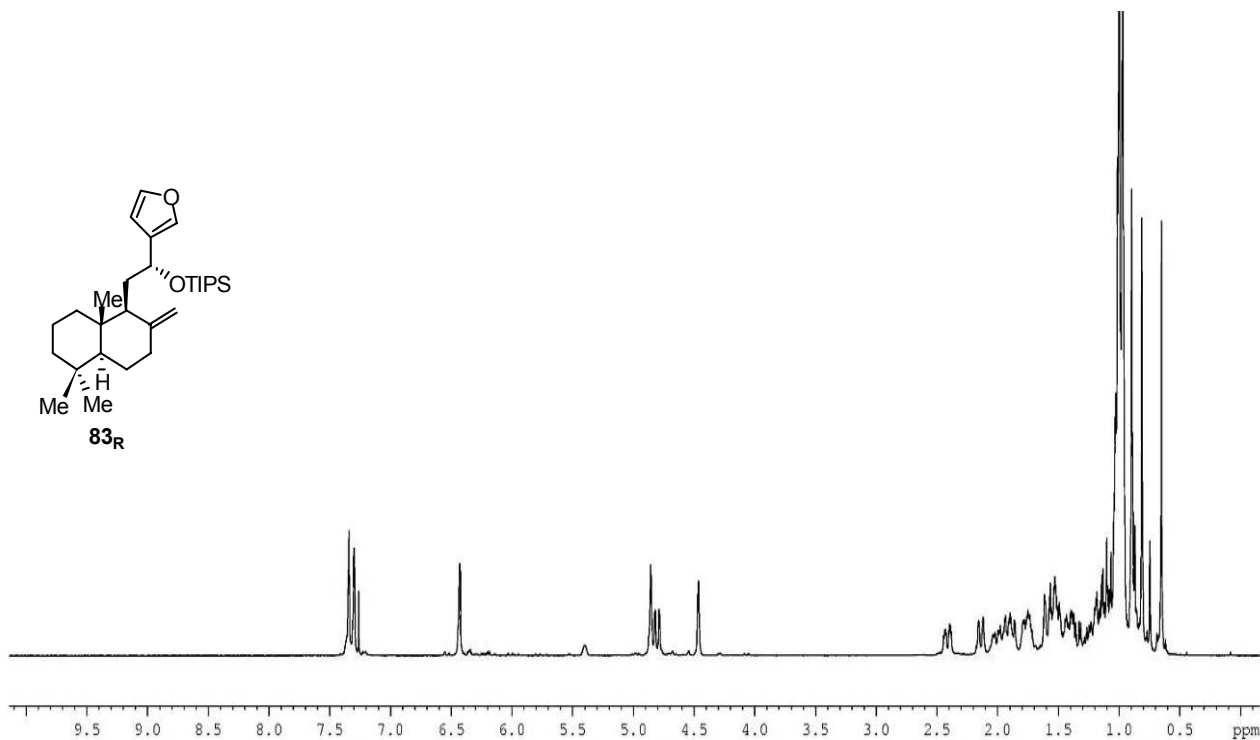
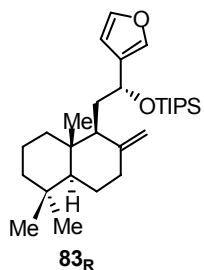
65_R
less polar



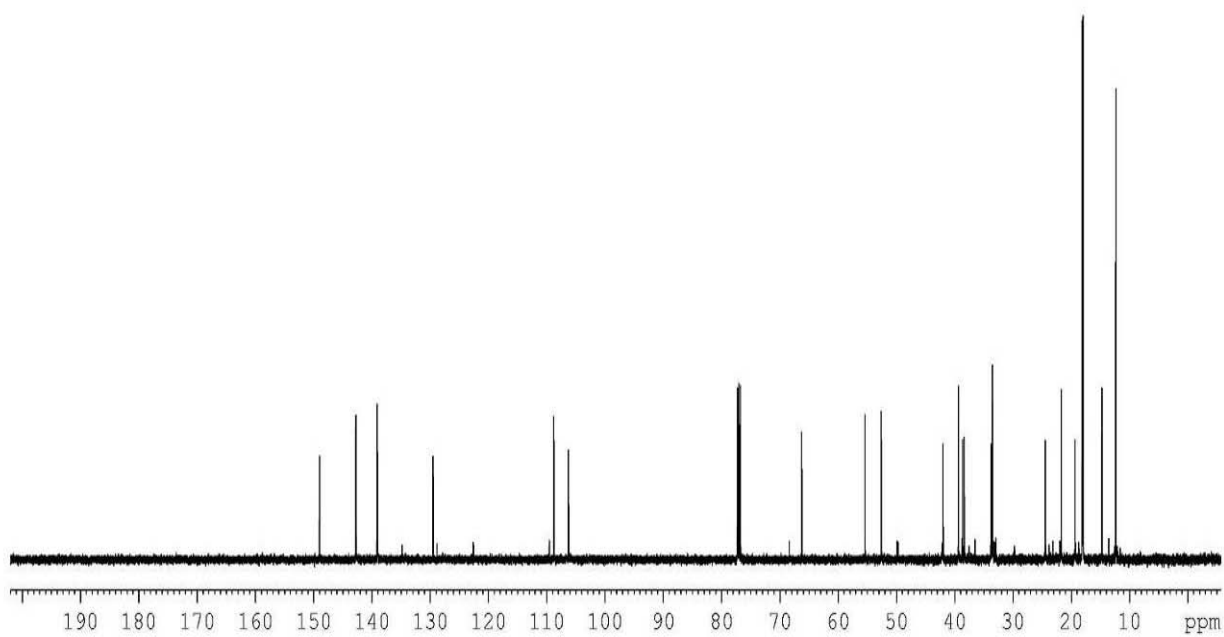
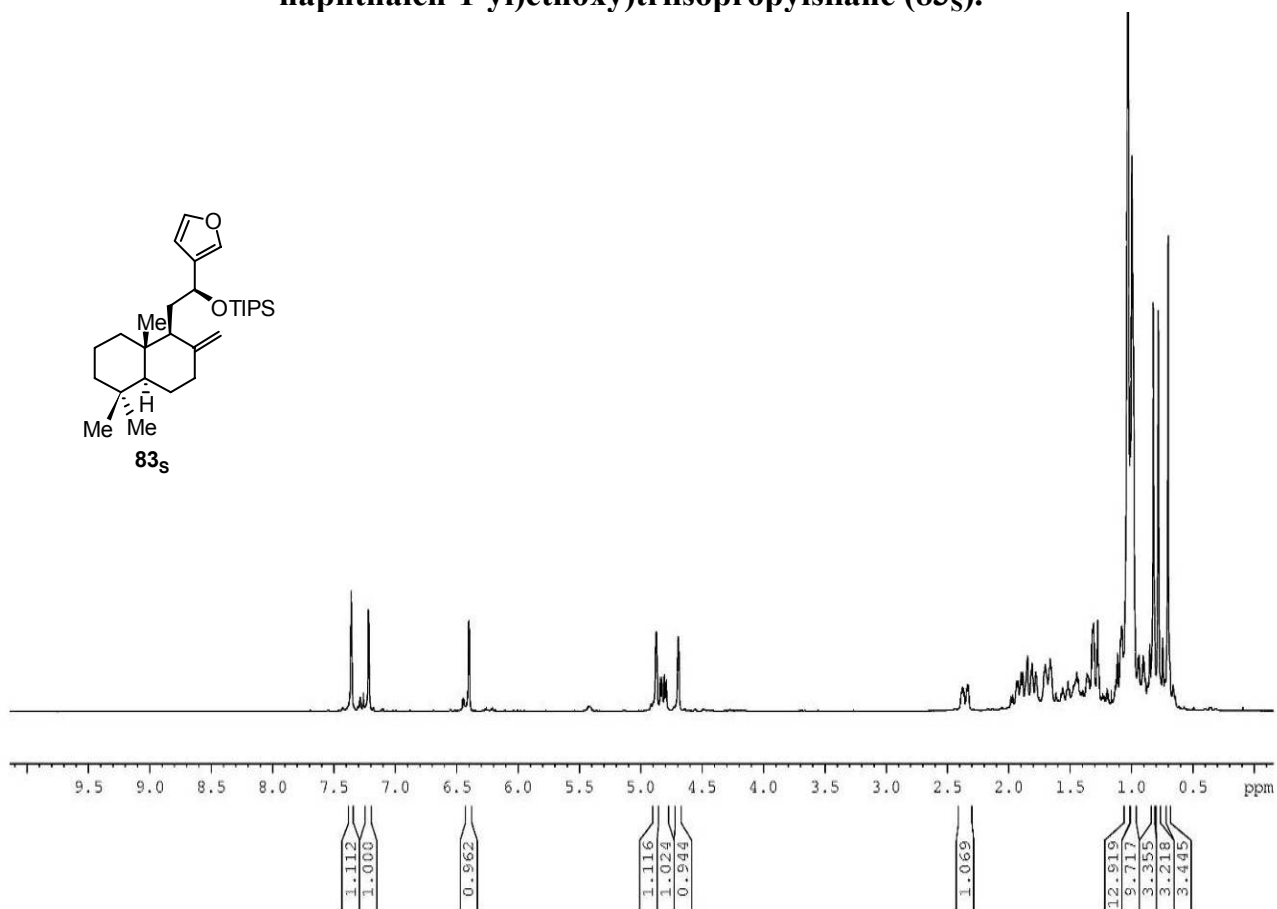
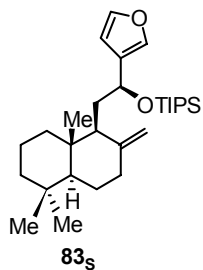
15,16-epoxy-12-hydroxy-labda-8(17),13(16),14-triene (65S).



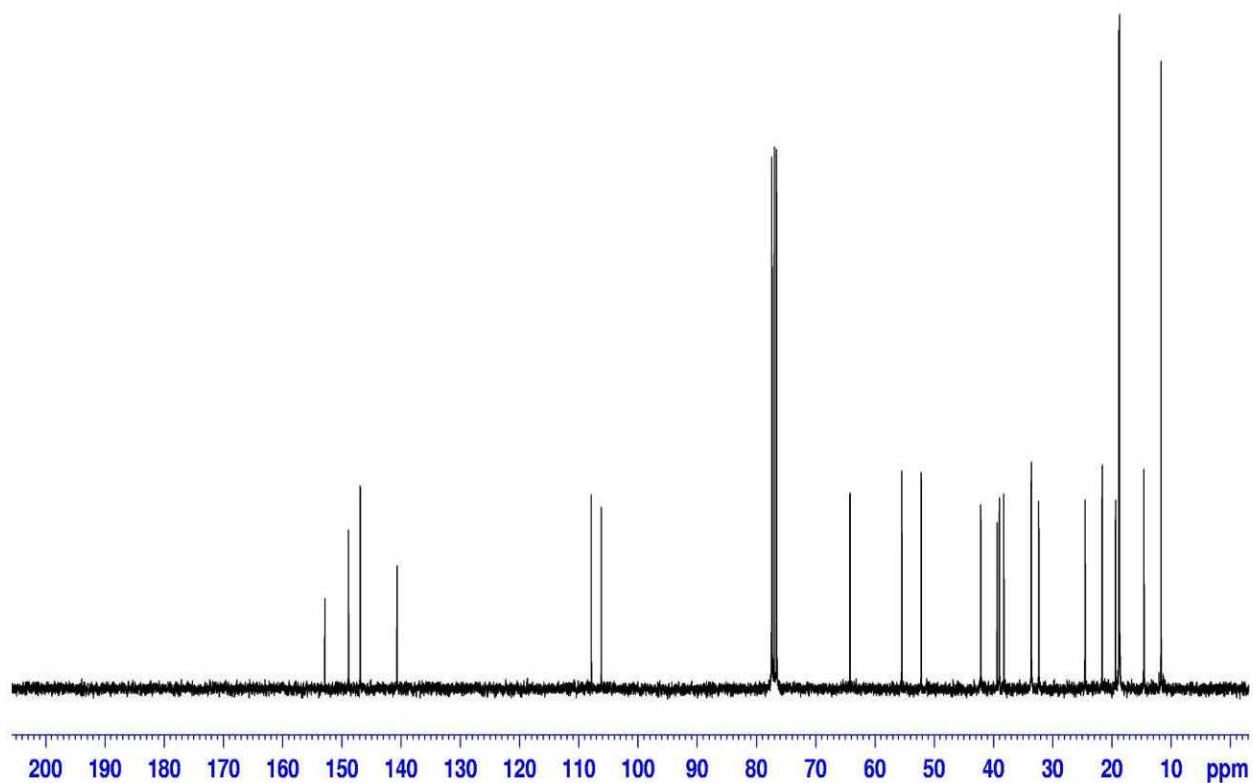
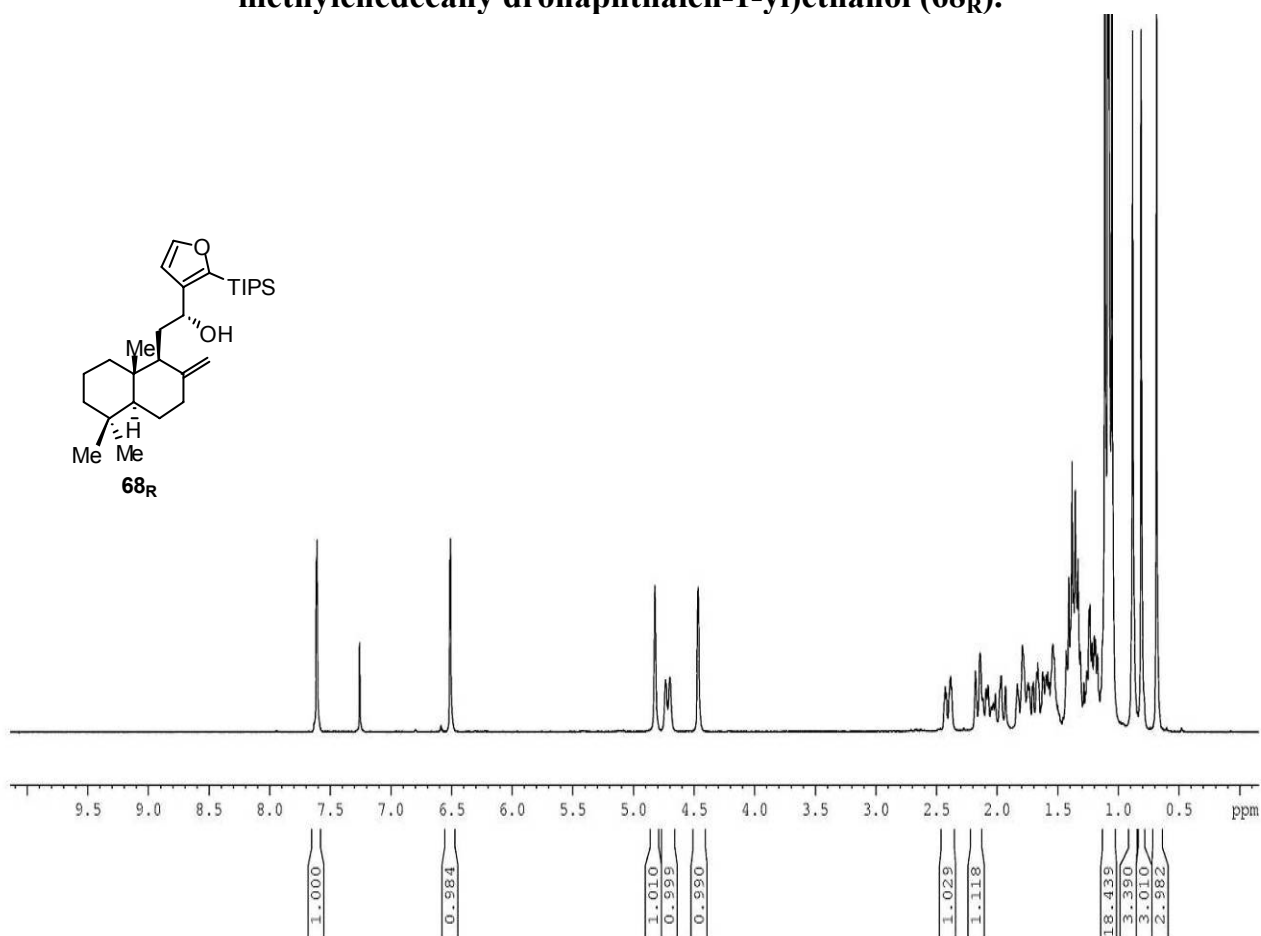
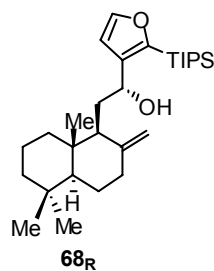
(1-(furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalen-1-yl)ethoxy)triisopropylsilane (83_R).



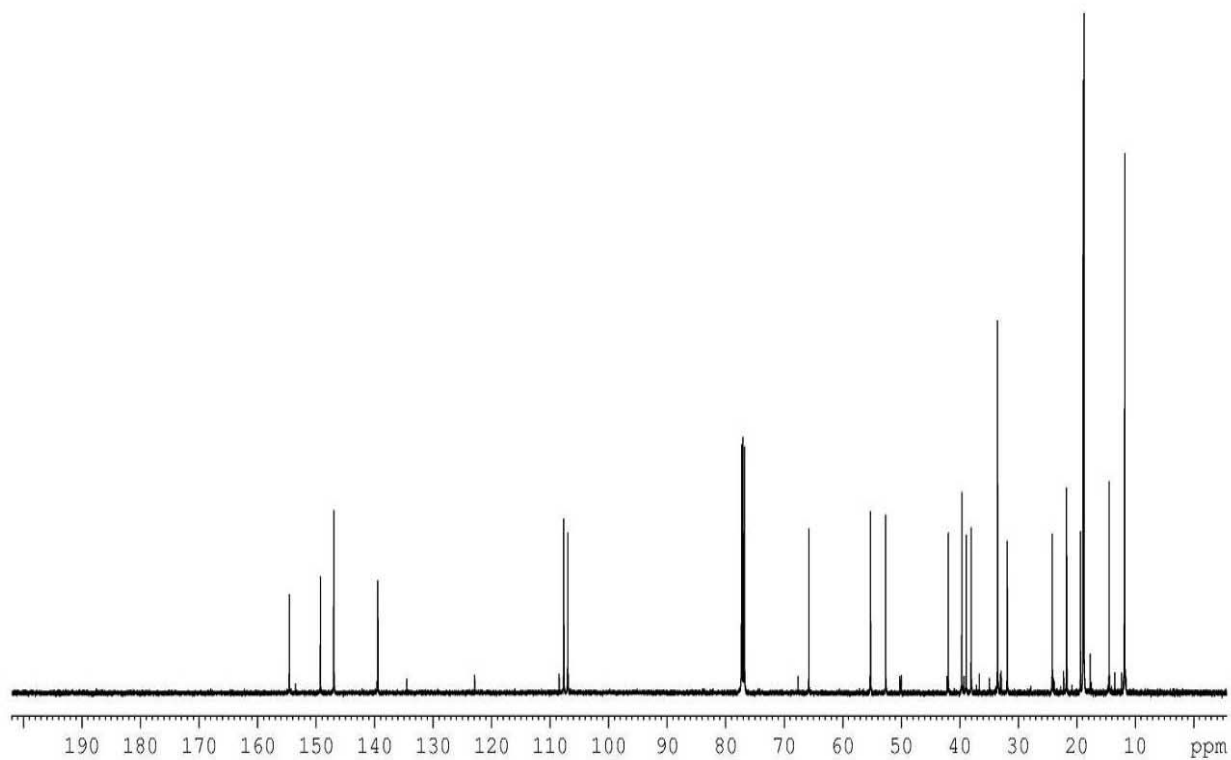
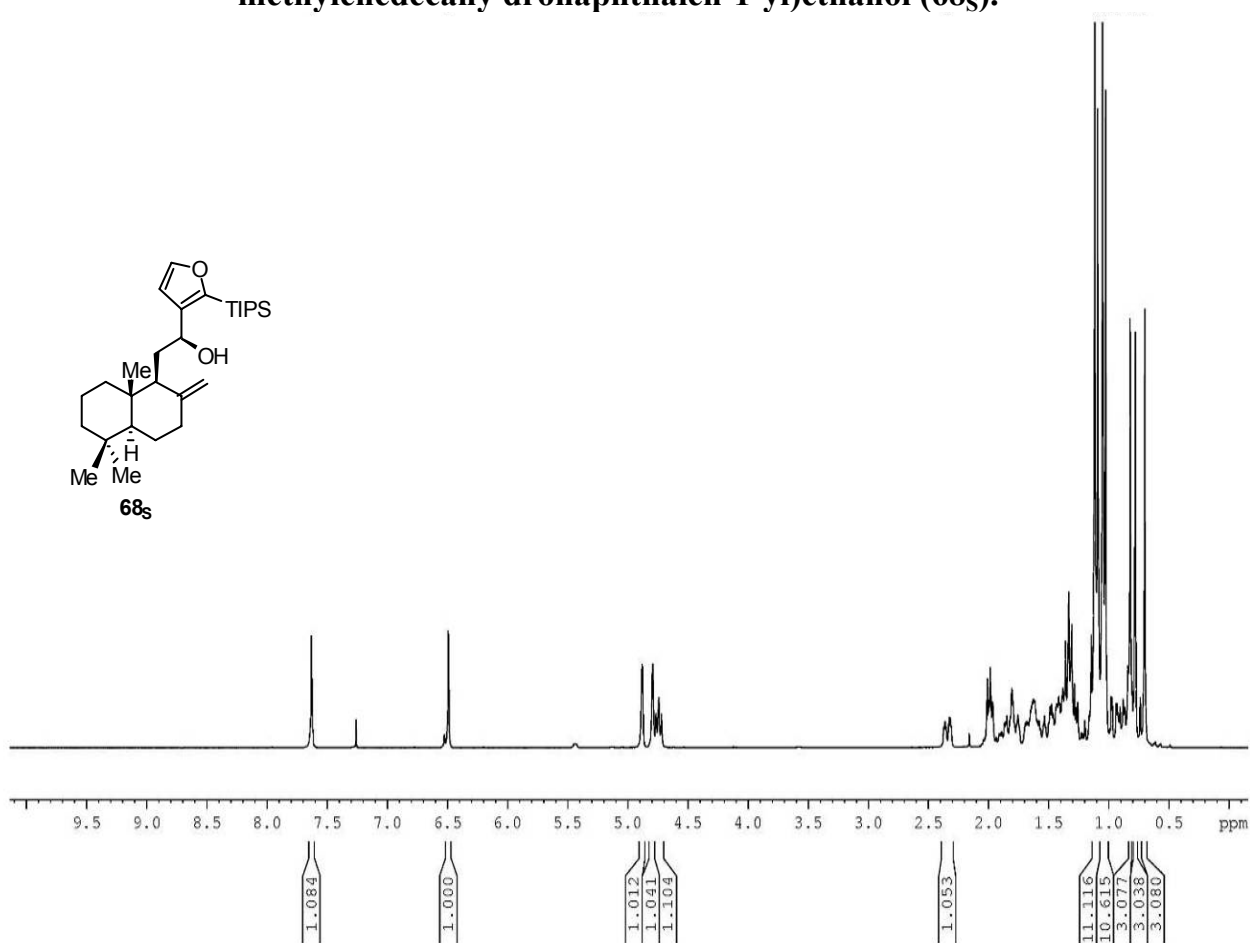
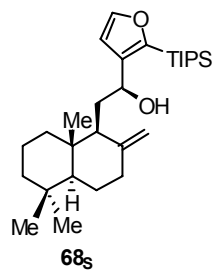
(1-(furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalen-1-yl)ethoxy)triisopropylsilane (83_S).



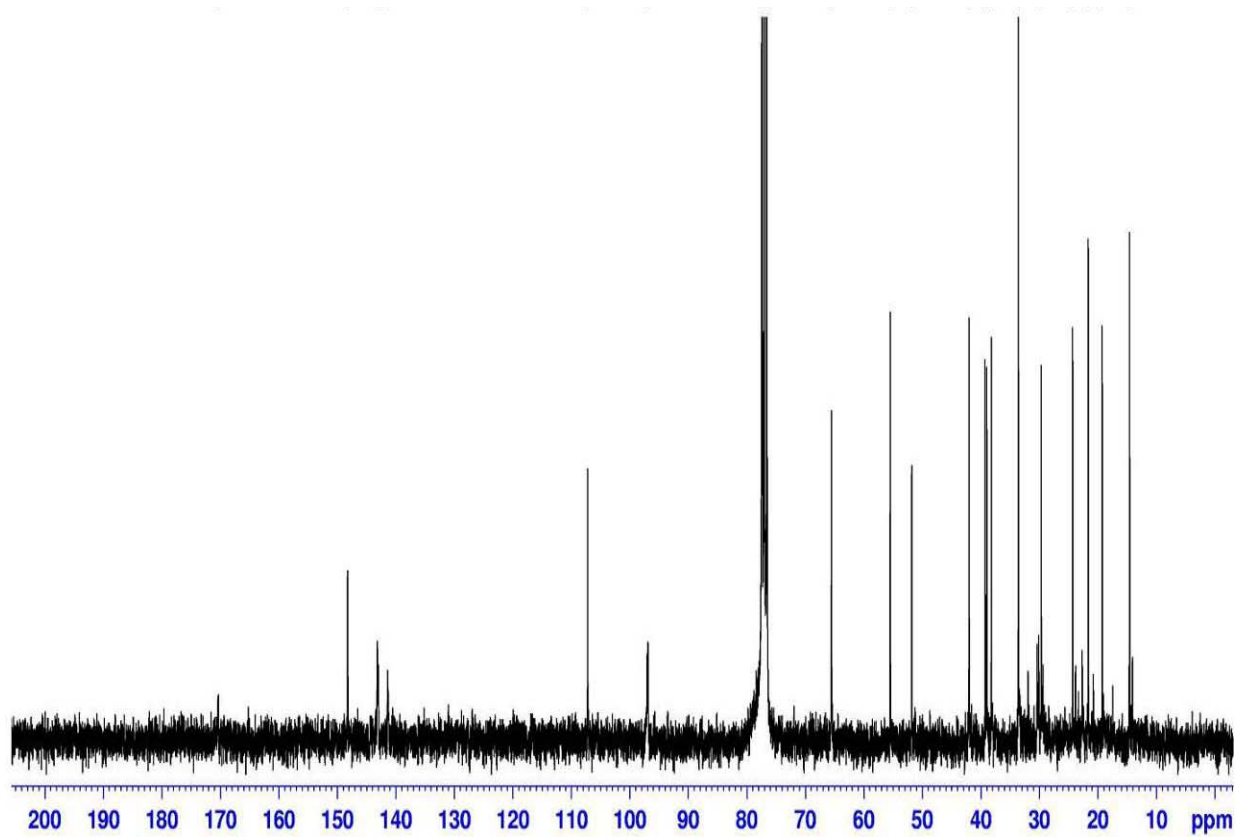
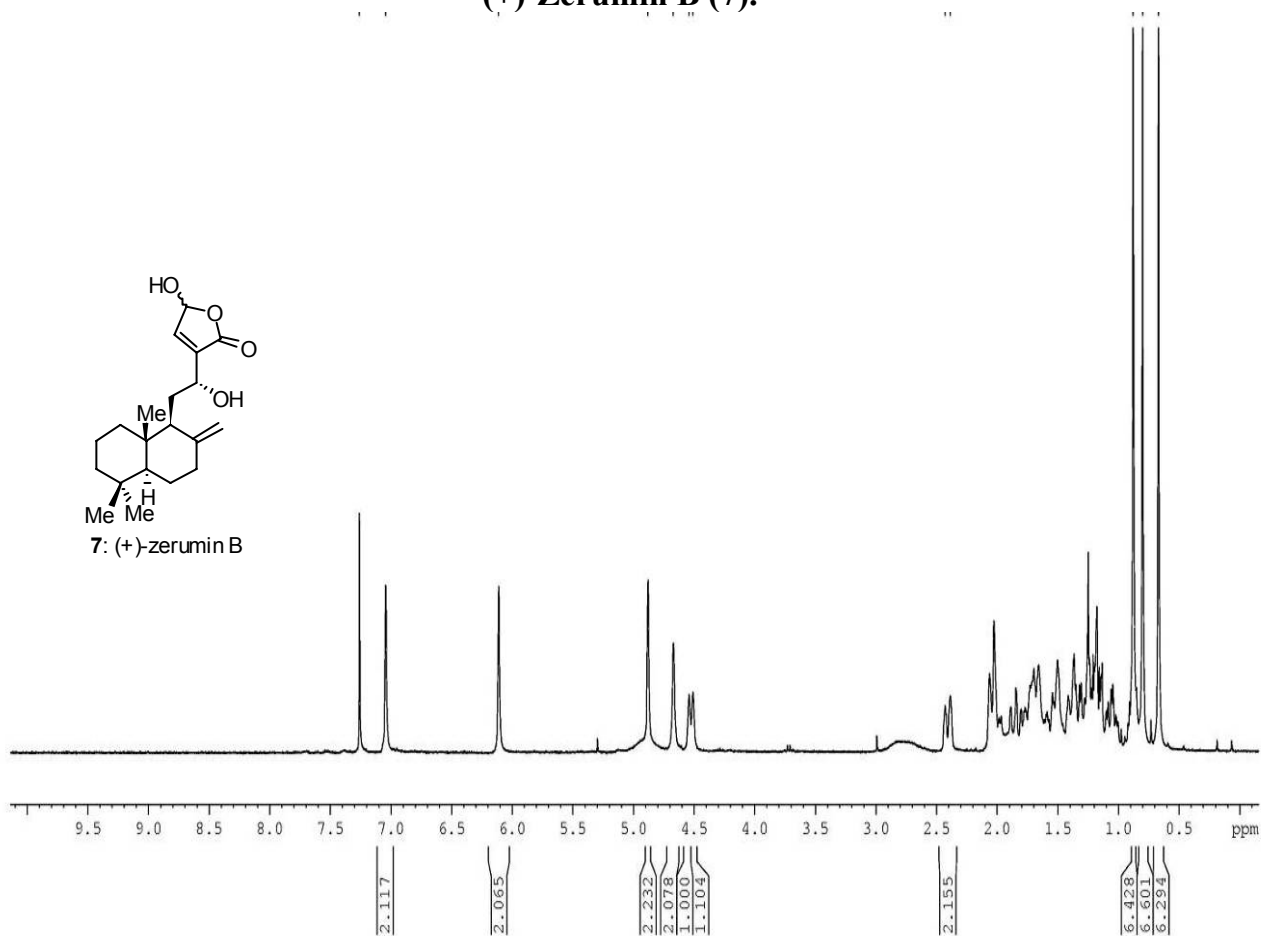
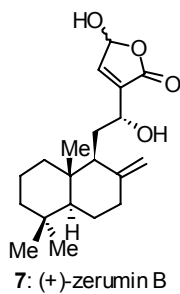
1-(2-(triisopropylsilyl)furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydrodronaphthalen-1-yl)ethanol (68_R**).**



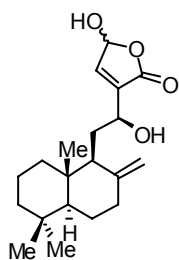
1-(2-(triisopropylsilyl)furan-3-yl)-2-((1S,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydrodronaphthalen-1-yl)ethanol (68_S).



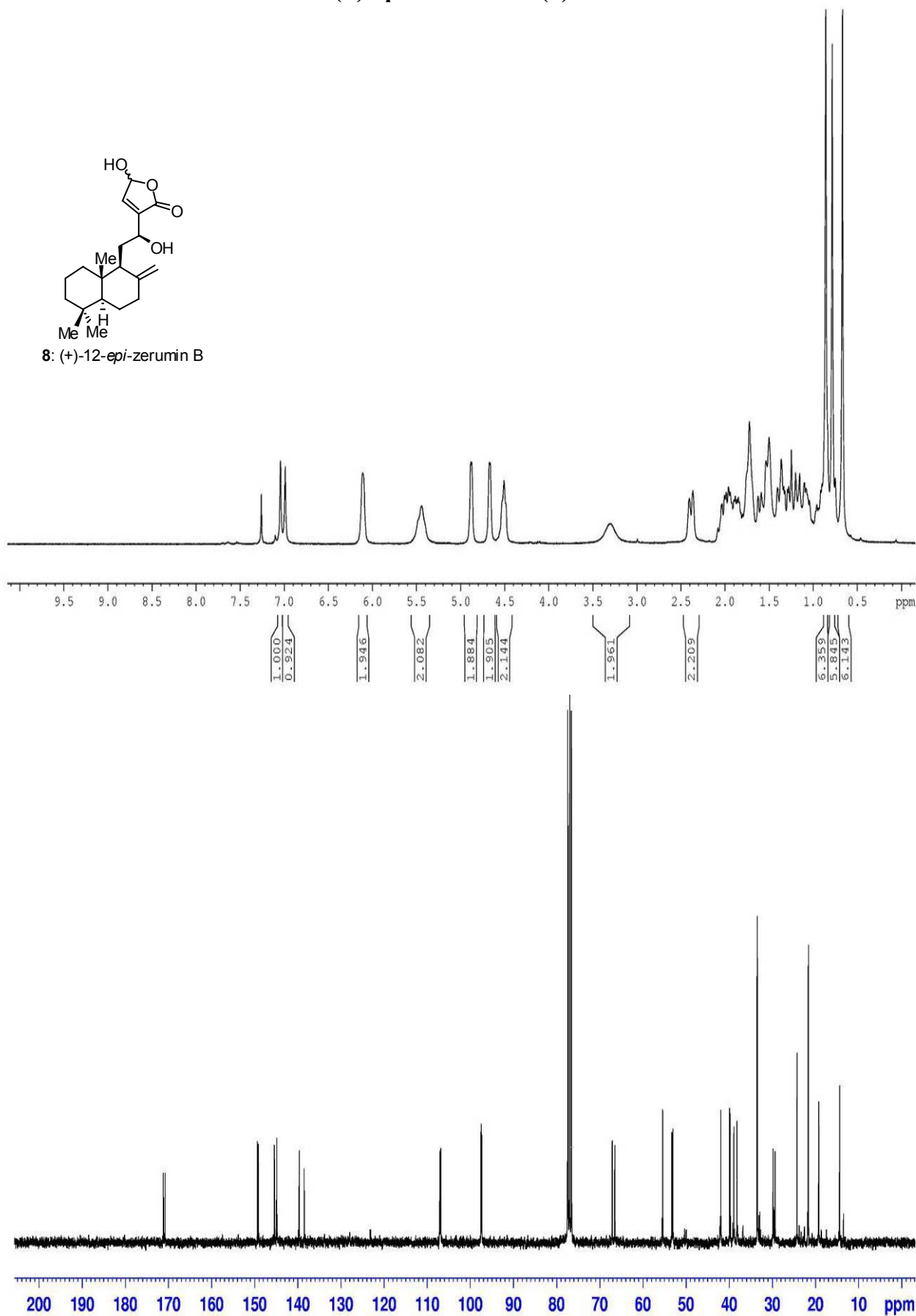
(+)-Zerumin B (7).



(+)-*epi*-Zerumin B (8).

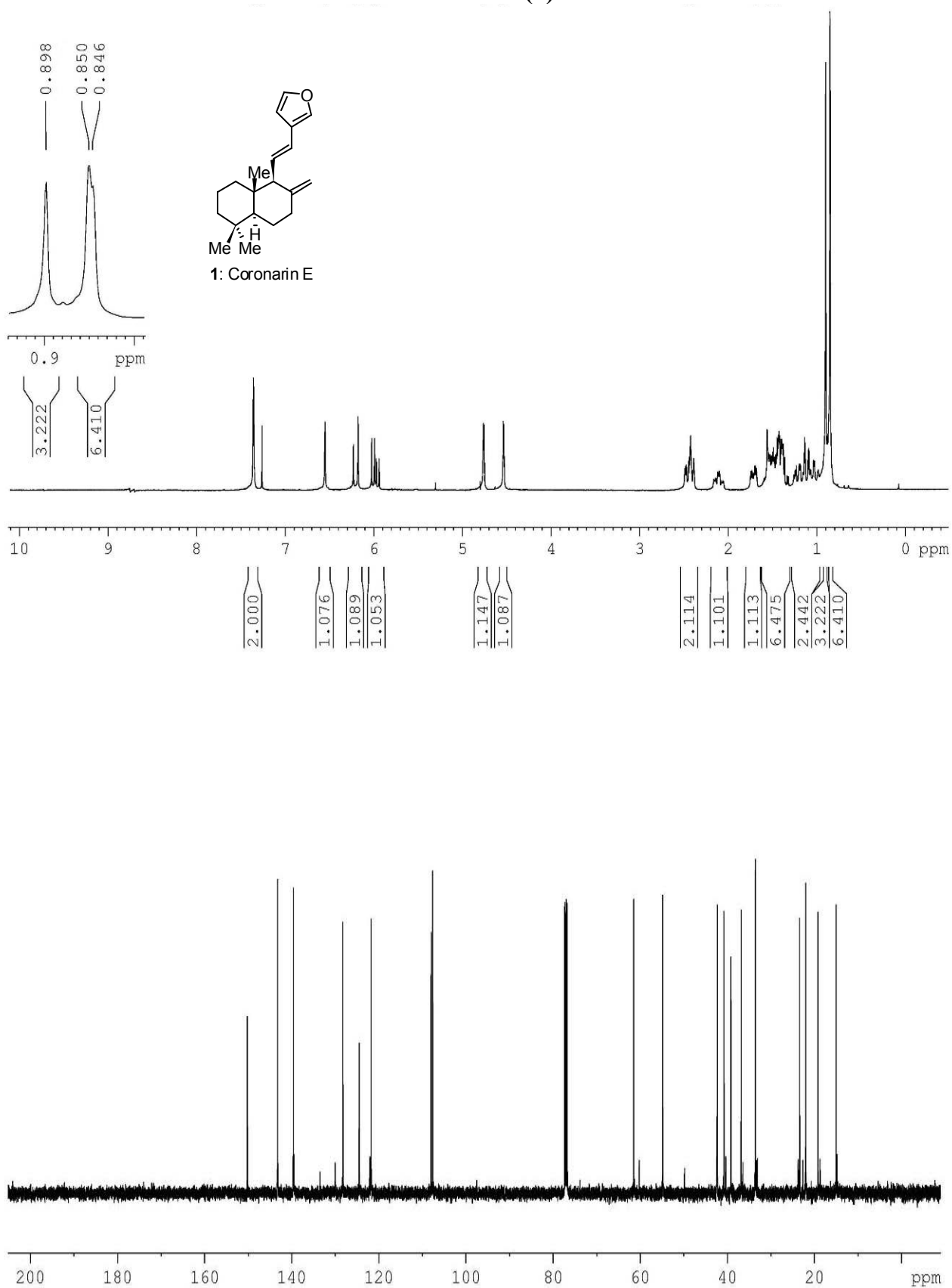


8: (+)-12-*epi*-zerumin B

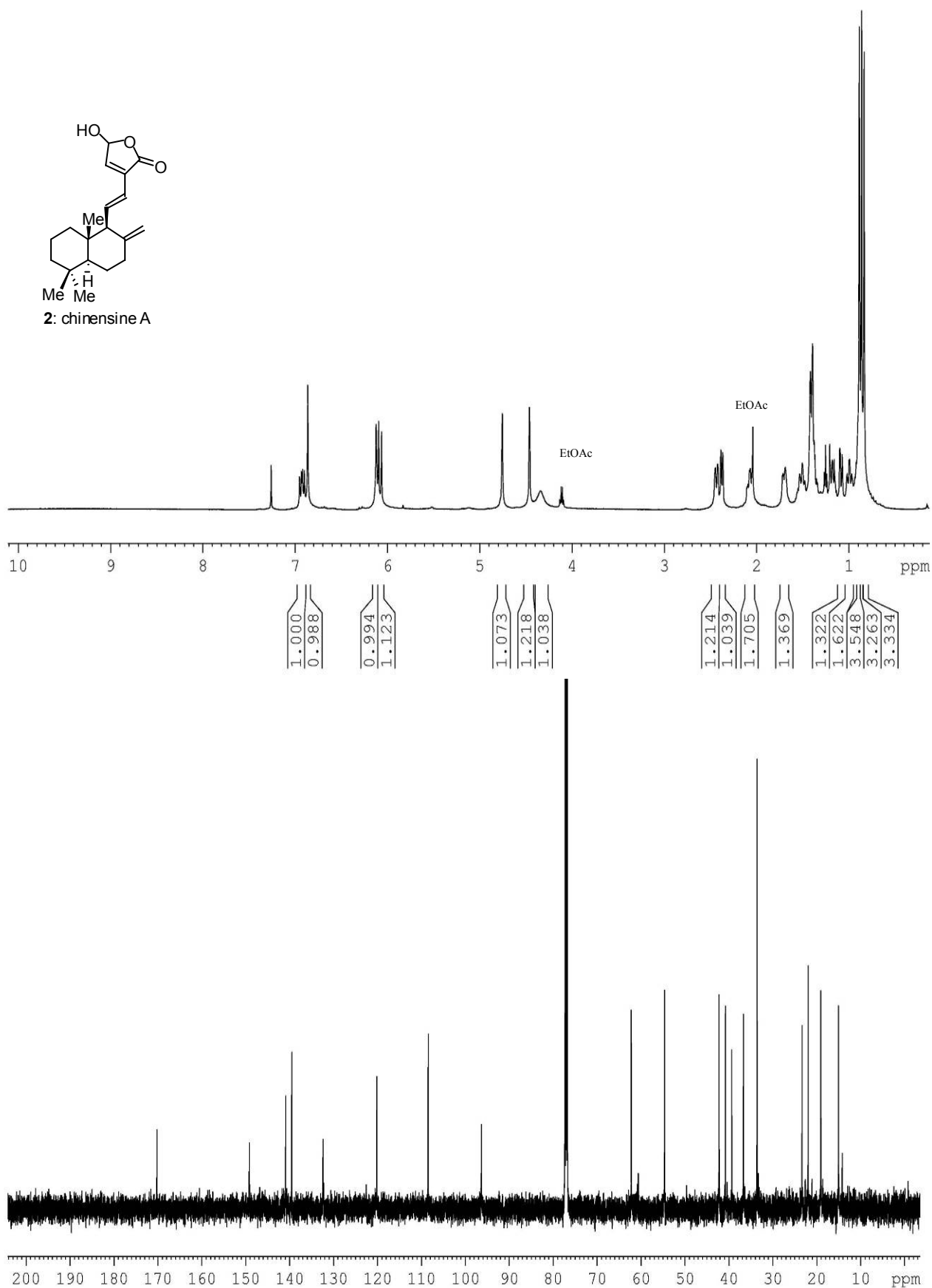
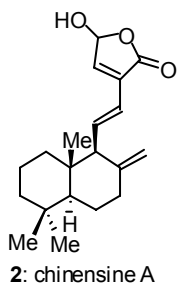


Σύνθεση των Chinensines A–E

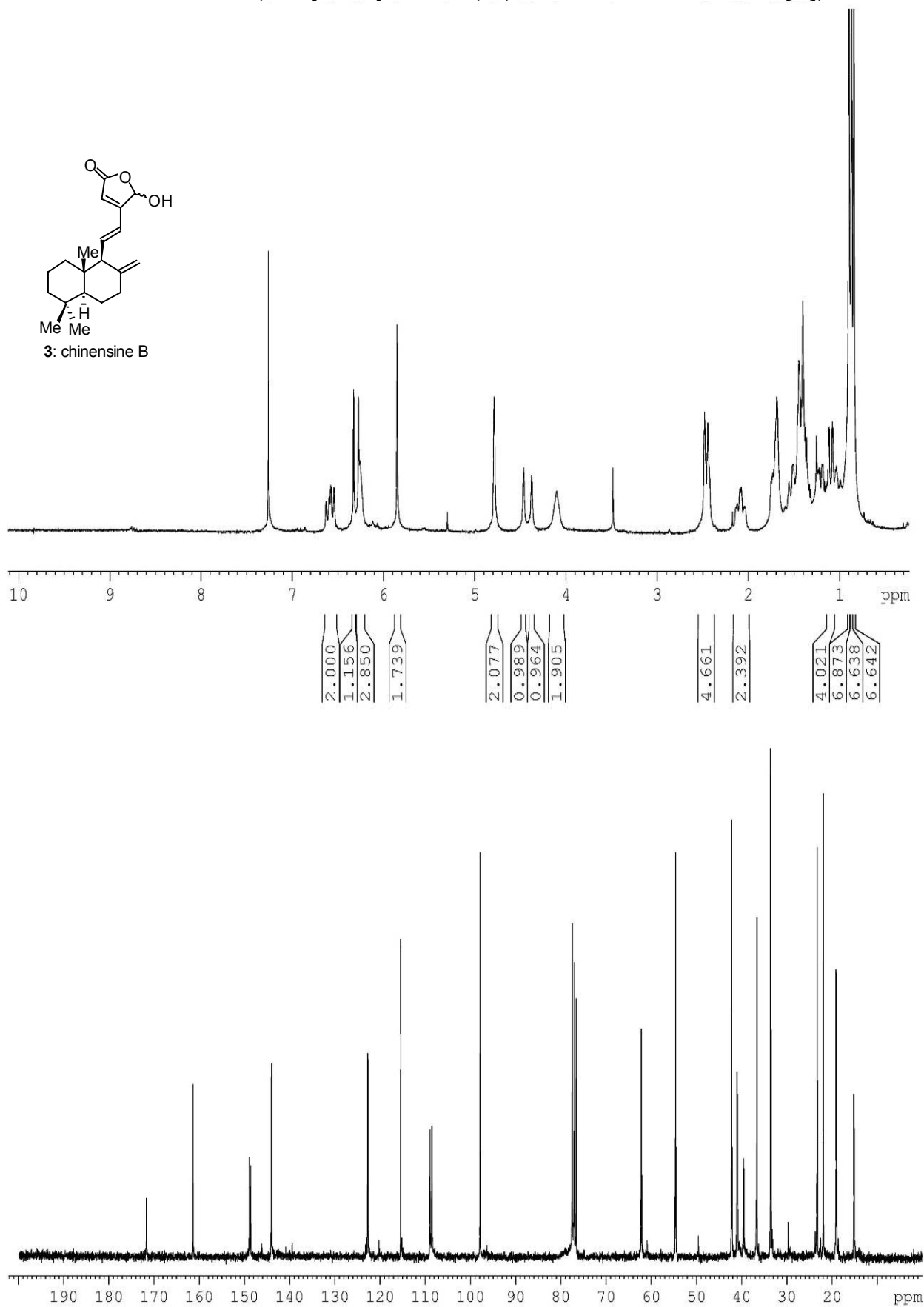
Coronarin E (1).



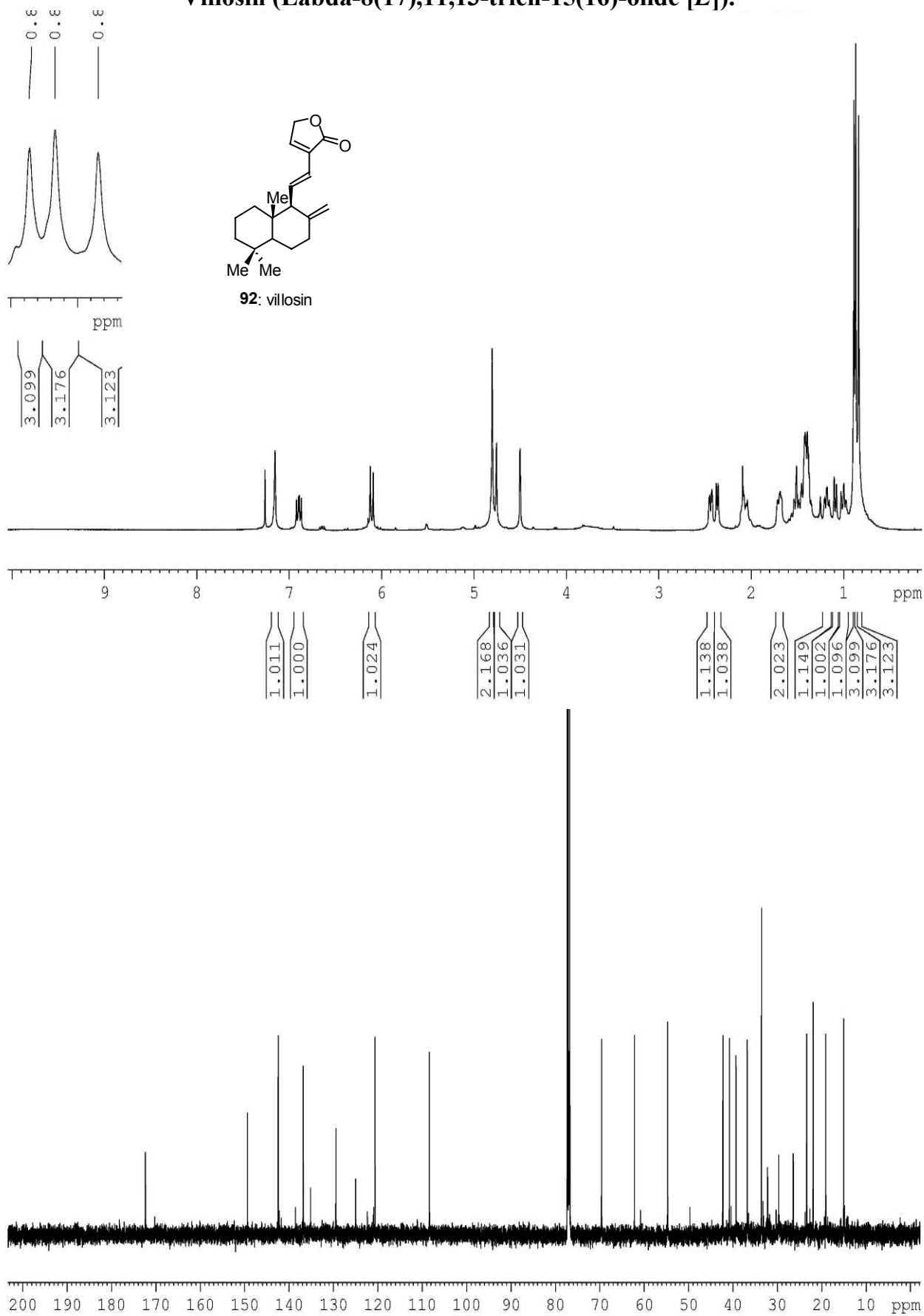
Chinensine A (15-hydroxylabda-8(17),11,13-trien-16,15-olide [E]).



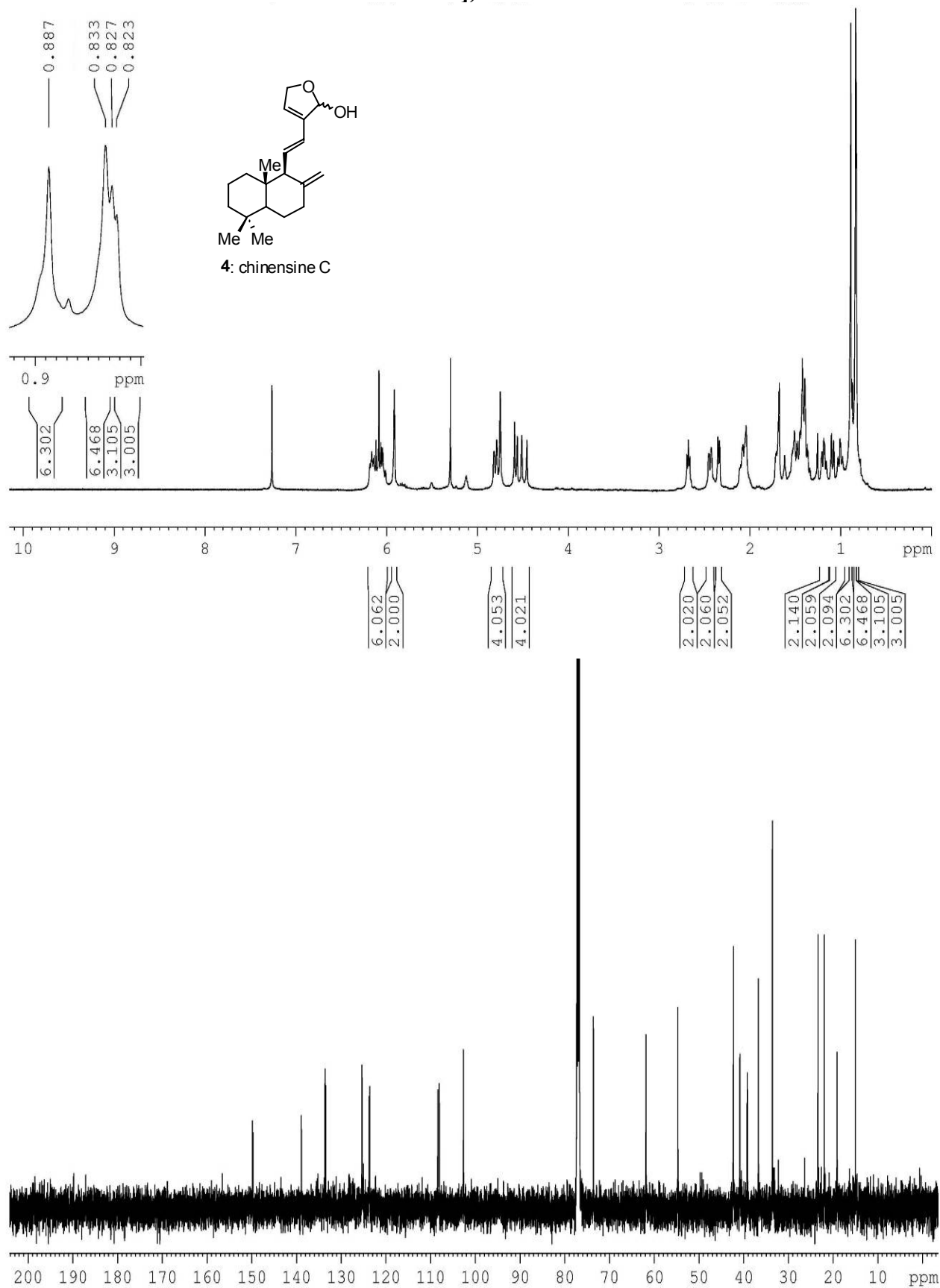
Chinensine B (16-hydroxylabda-8(17),11,13-trien-15,16-olides [E]).



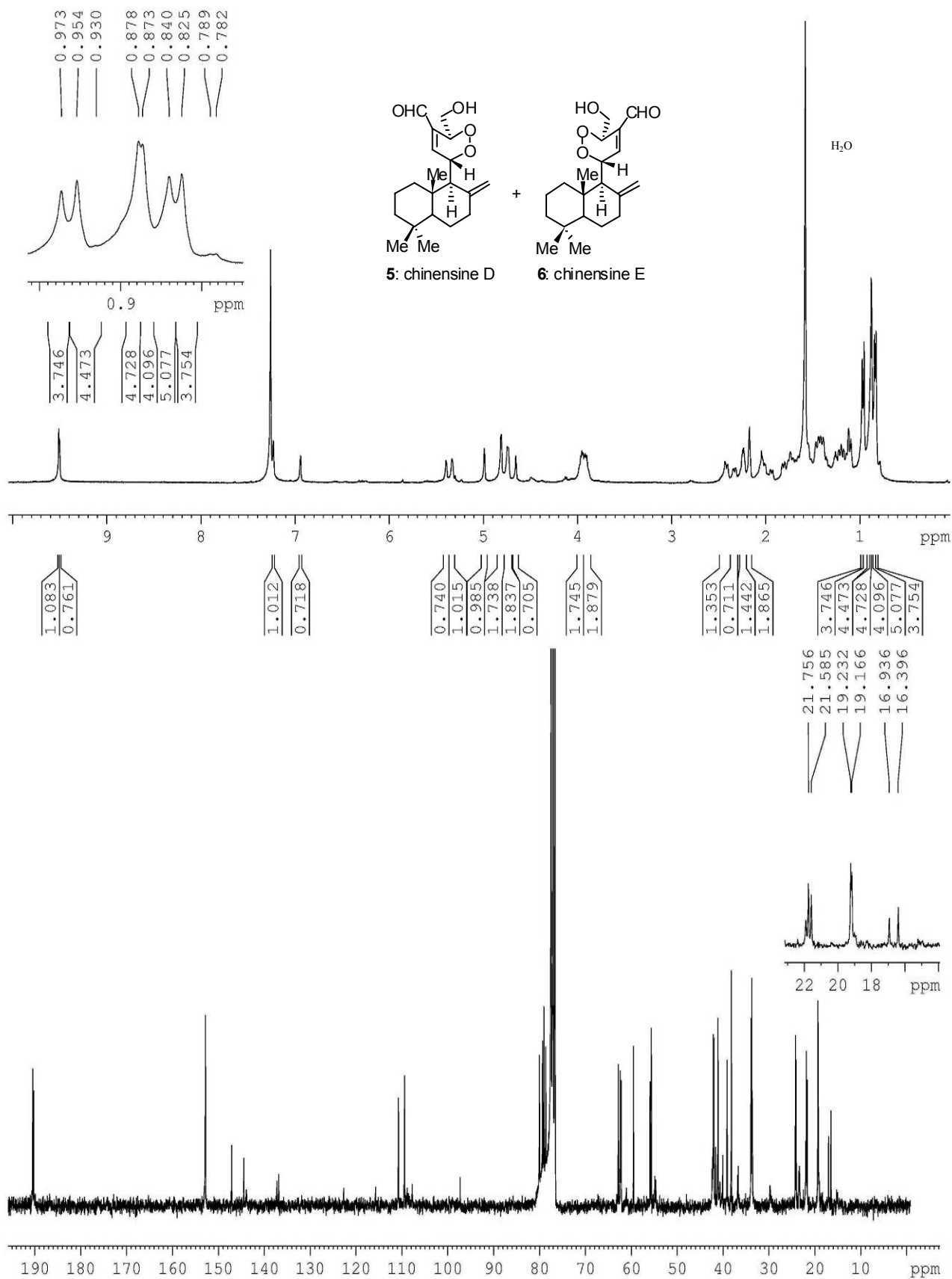
Villosin (Labda-8(17),11,13-trien-15(16)-olide [E]).



**Chinensine C (Diastereomeric 15,16-Epoxyabda-8(17),11,13-trien-16-ol
E).**

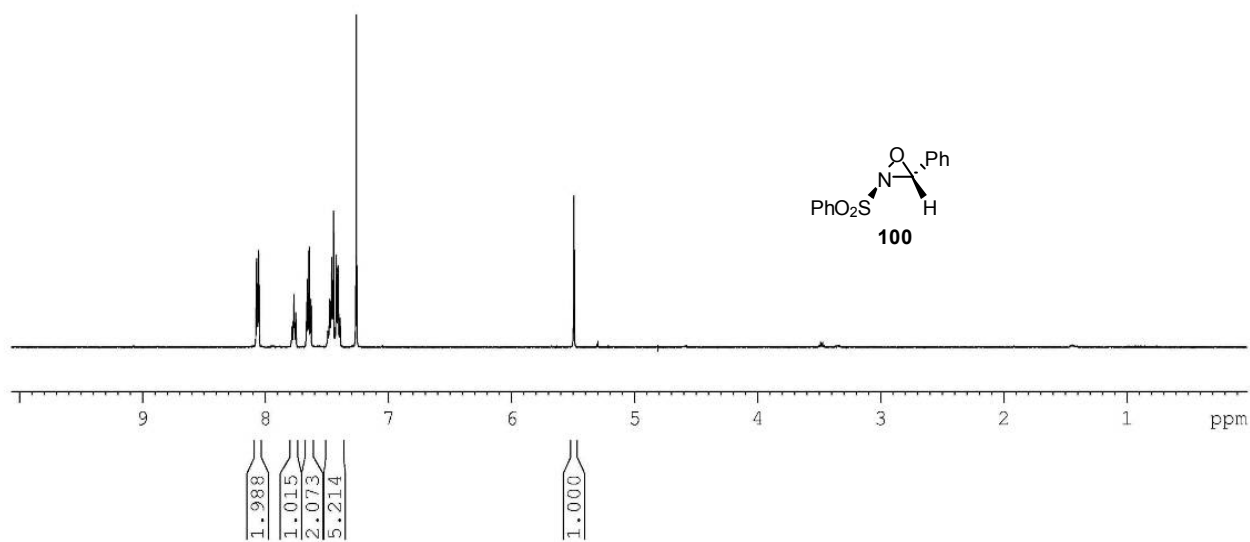


Chinensine D και Chinensine E (15-Hydroxy-11ξ,14ξ-peroxyabda-8(17),12-dien-16-al).

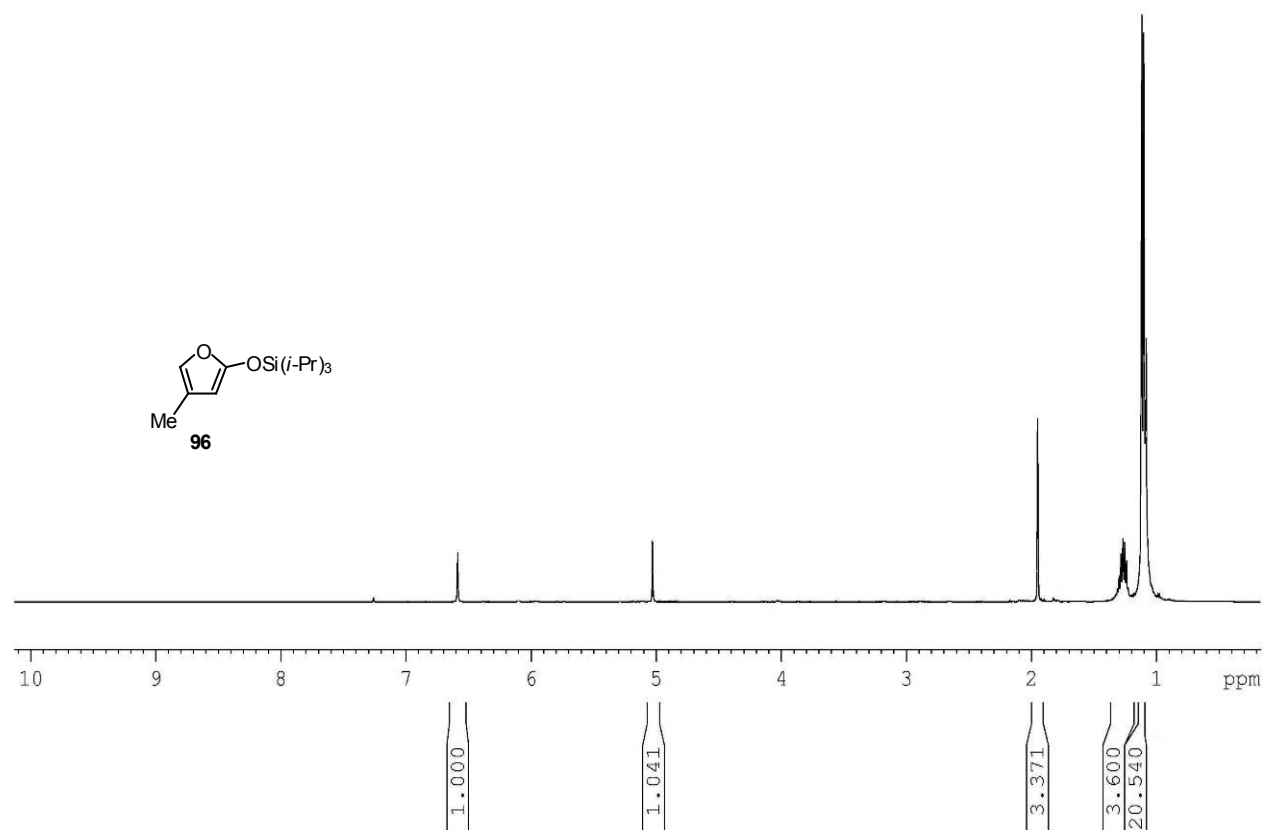


Σύνθεση του διοξετανίου 110.

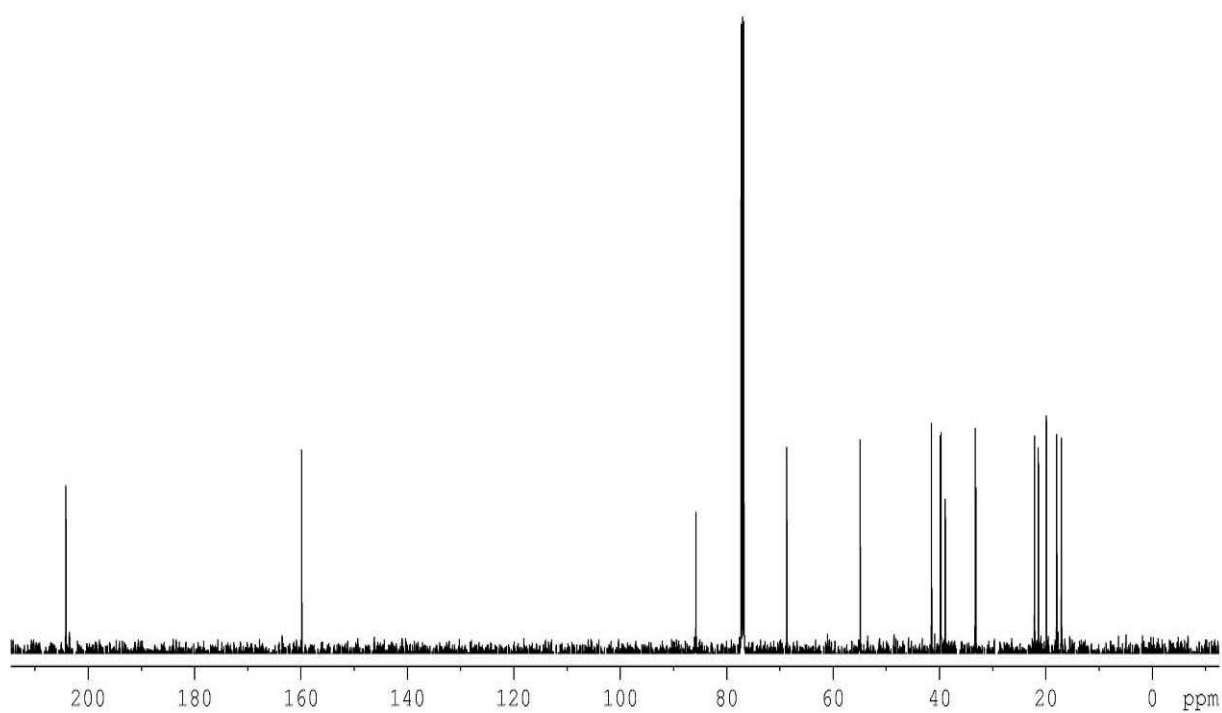
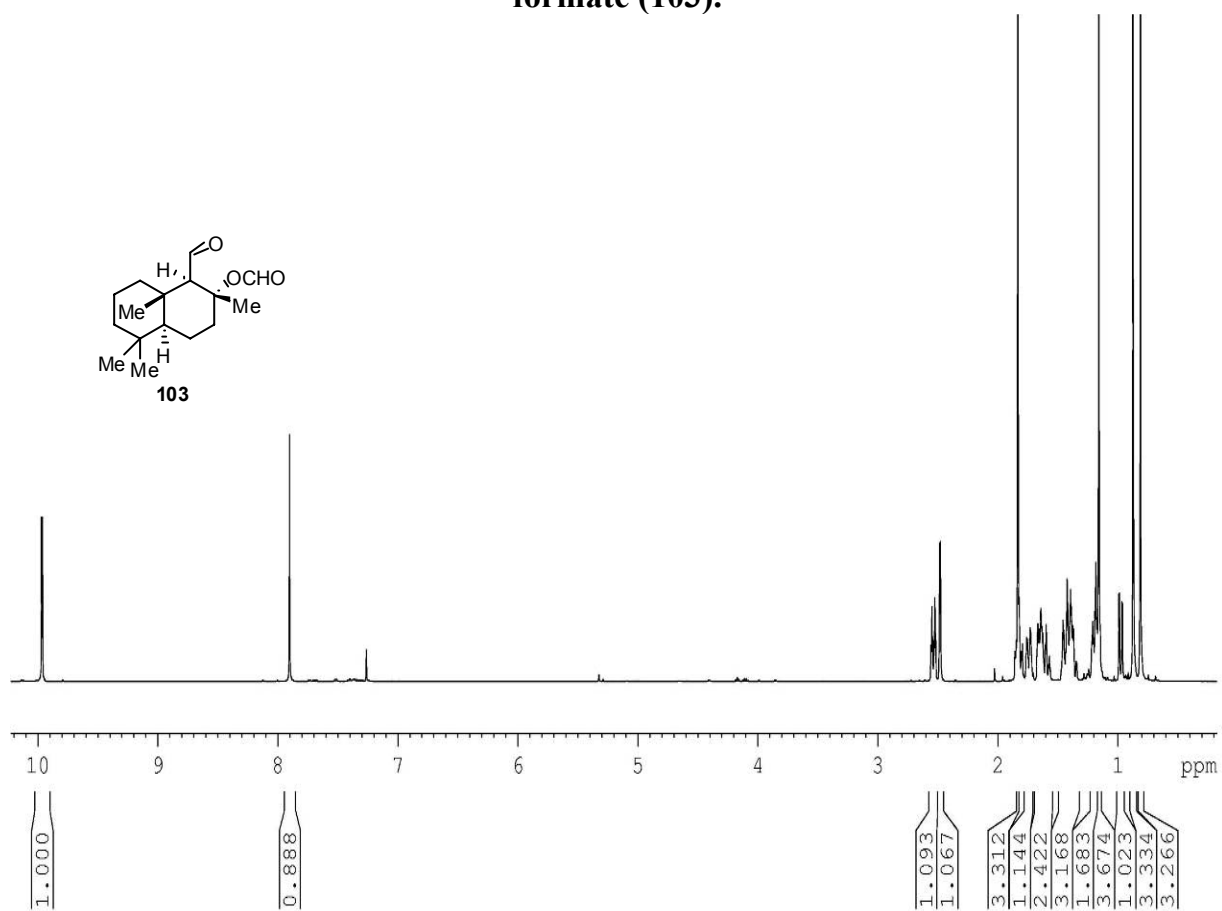
Οξαζιριδίνη του Davis (100).



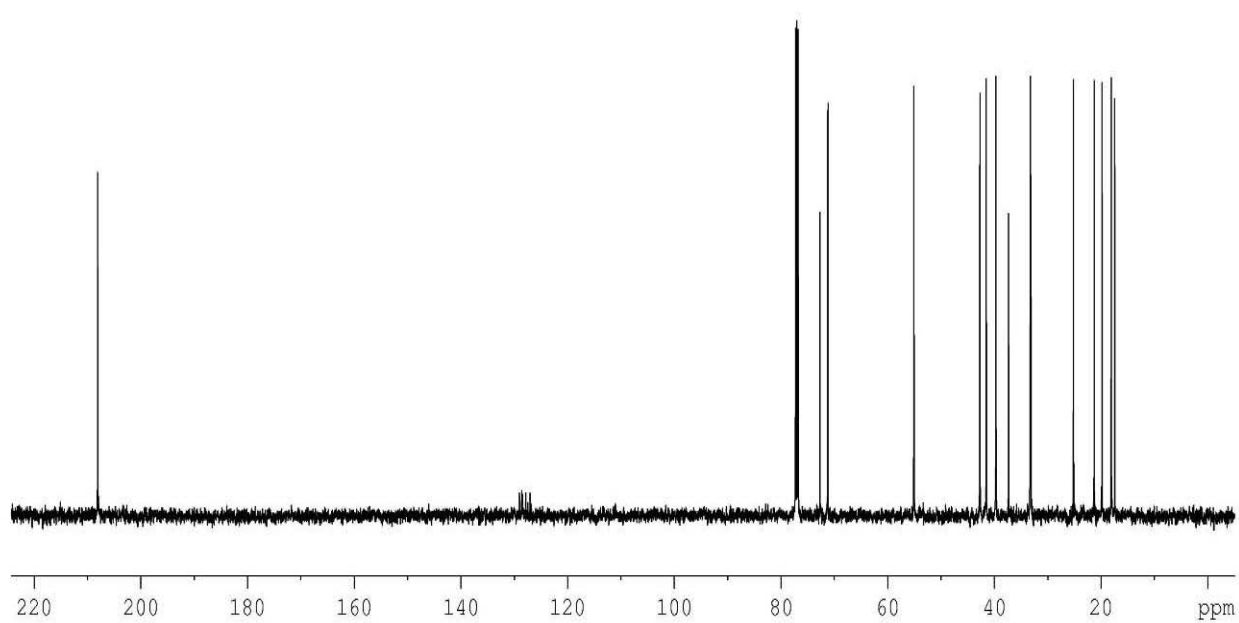
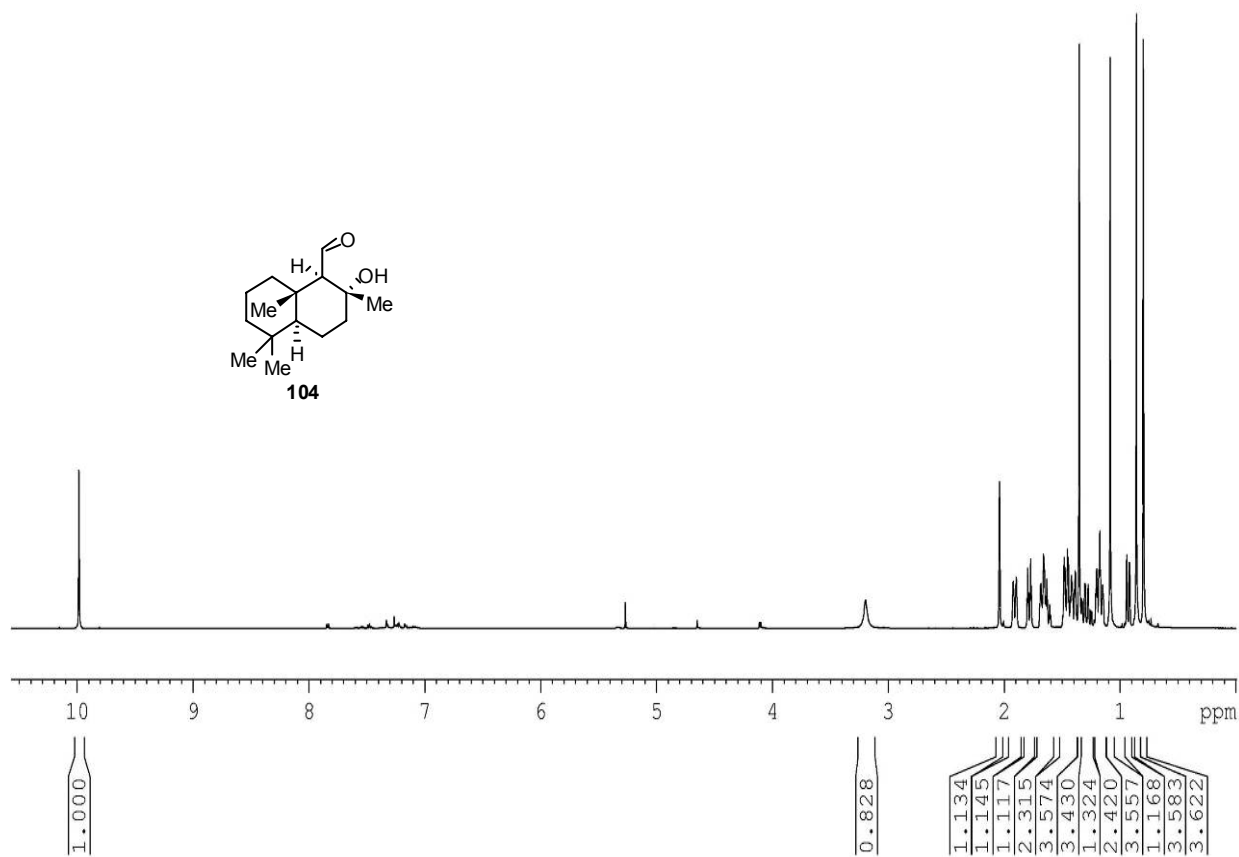
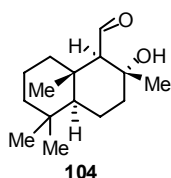
Triisopropyl(4-methylfuran-2-yloxy)silane (96).



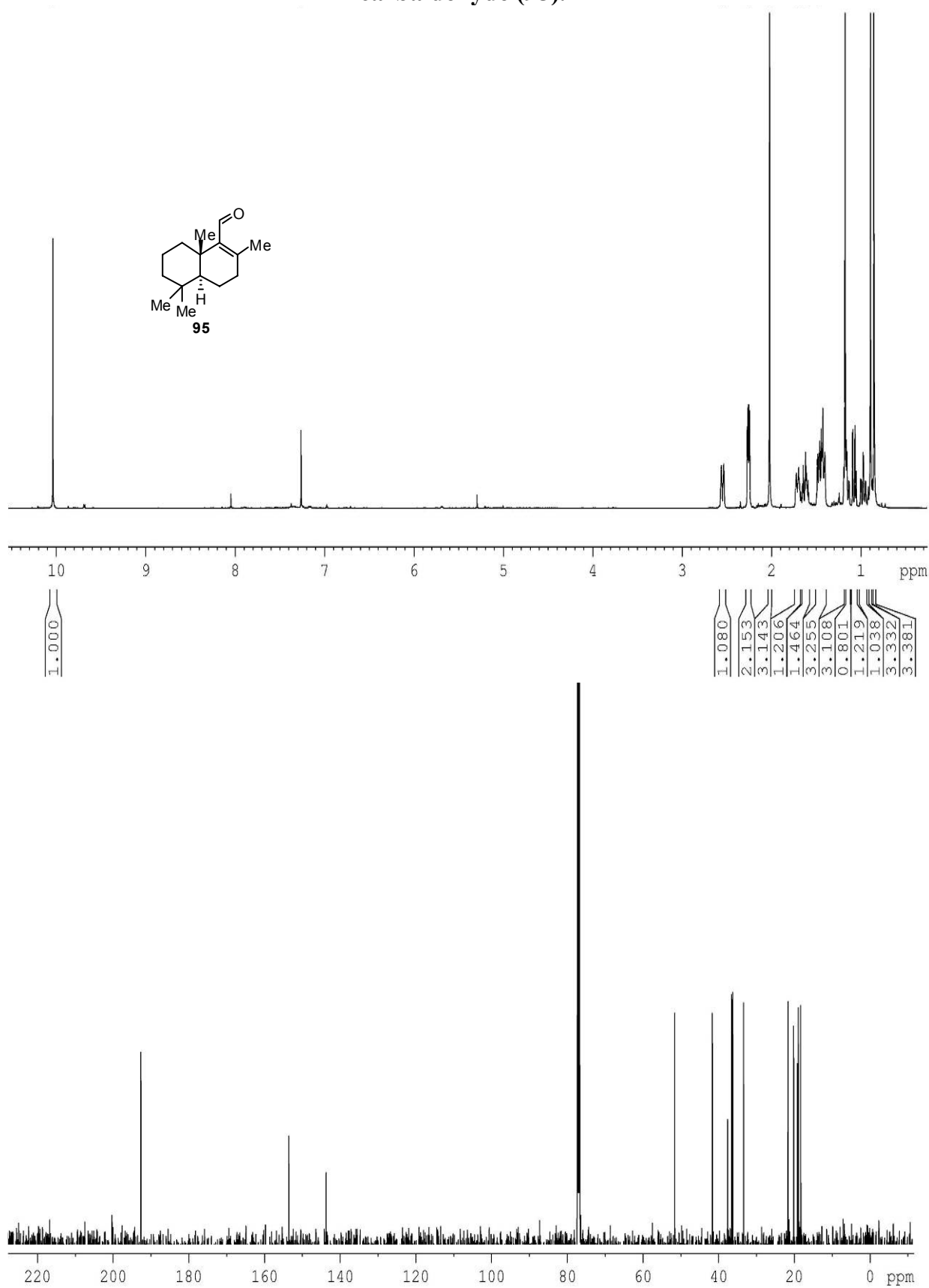
(1R,2R,4aS,8aS)-1-formyl-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-yl formate (103).



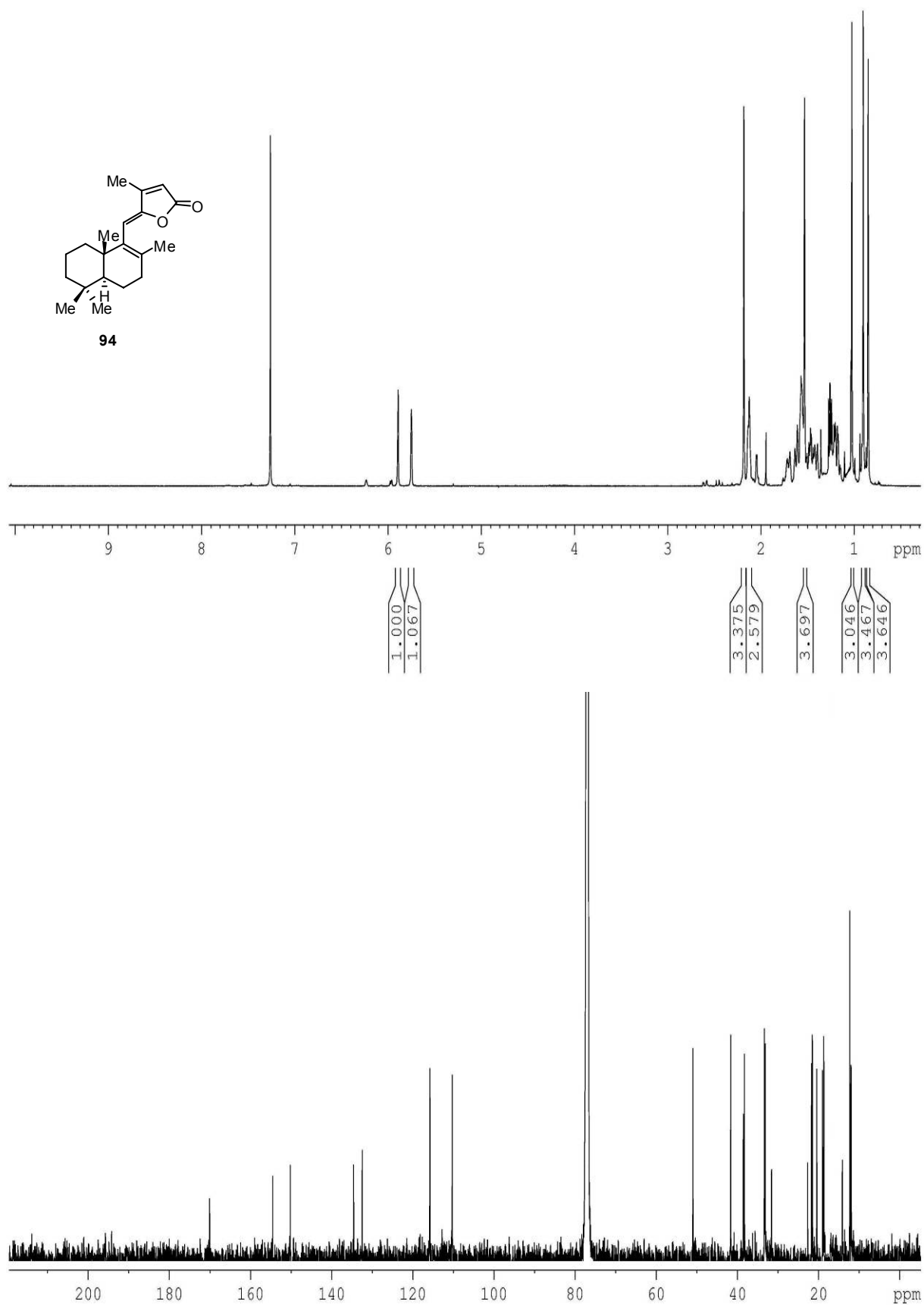
(1R,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetra-methyldecahydrona-phthalene-1-carbaldehyde (104).



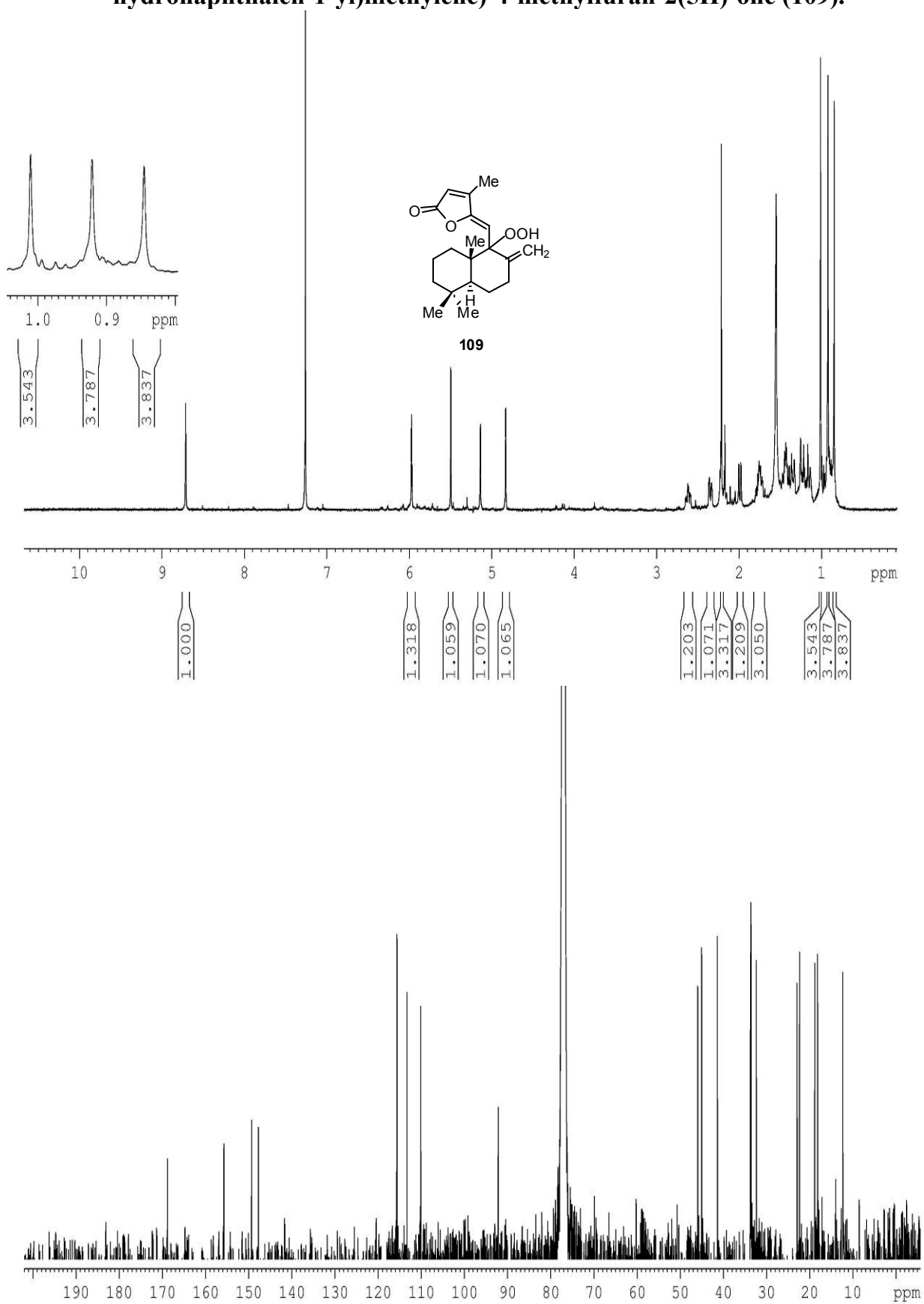
(4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (95).



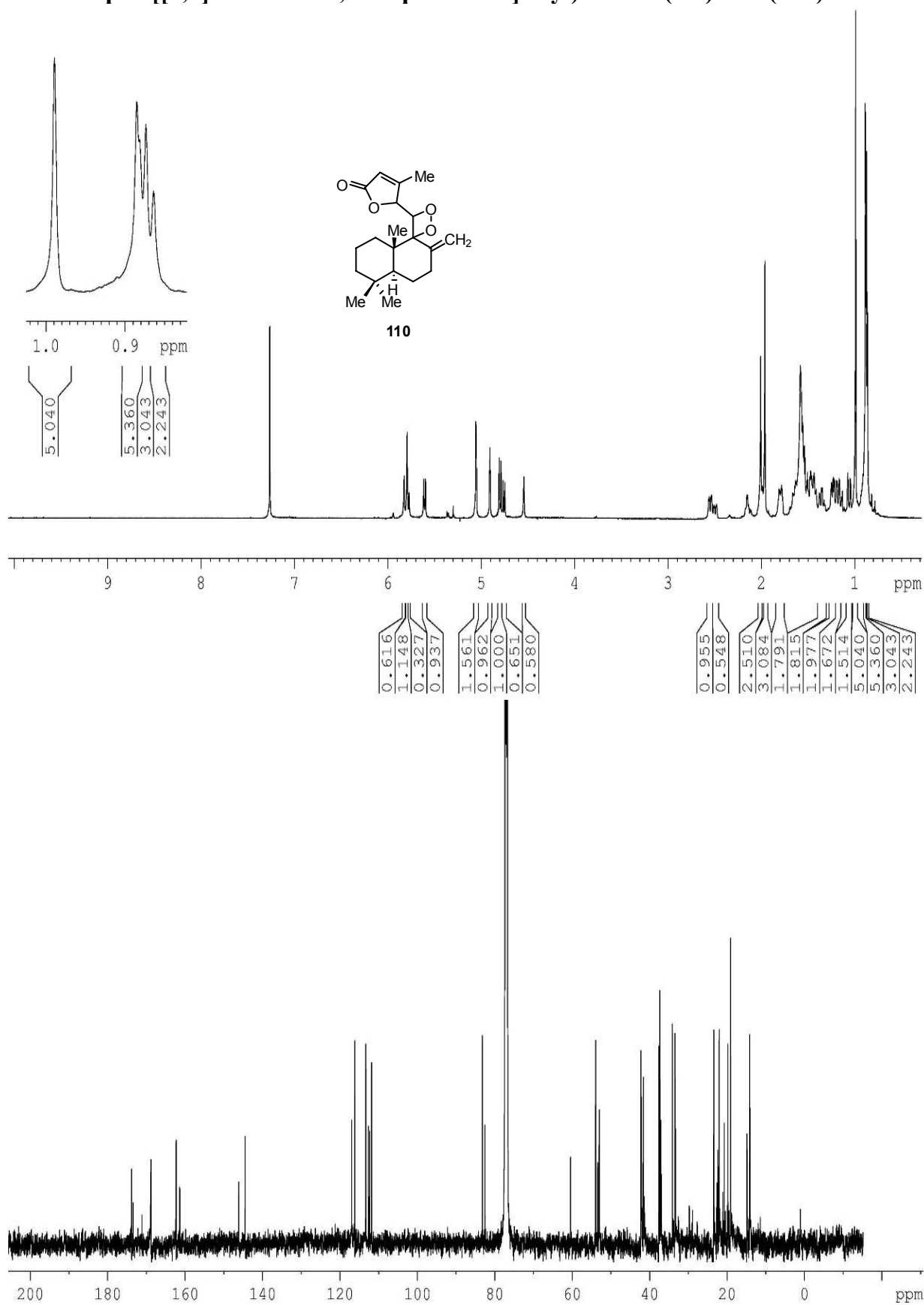
(Z)-4-methyl-5-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methylene)furan-2(5*H*)-one (94).



(Z)-5-(((4a*S*,8a*S*)-1-hydroperoxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methylene)-4-methylfuran-2(5*H*)-one (109).

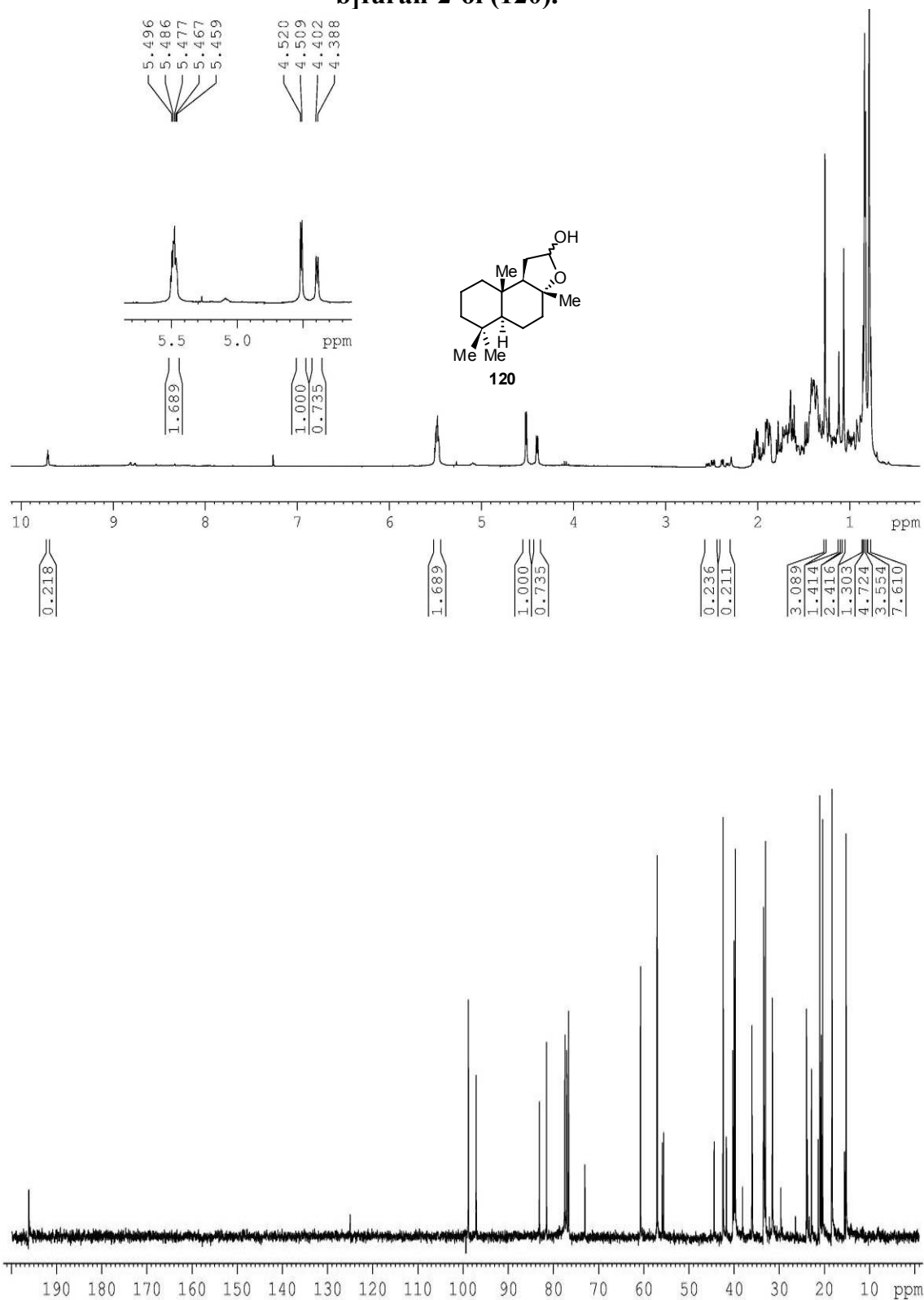


4-methyl-5-((4a'S,8a'S)-5',5',8a'-trimethyl-2'-methyleneoctahydro-2'H-spiro[[1,2]dioxetane-3,1'-naphthalene]-4-yl)furan-2(5H)-one (110).

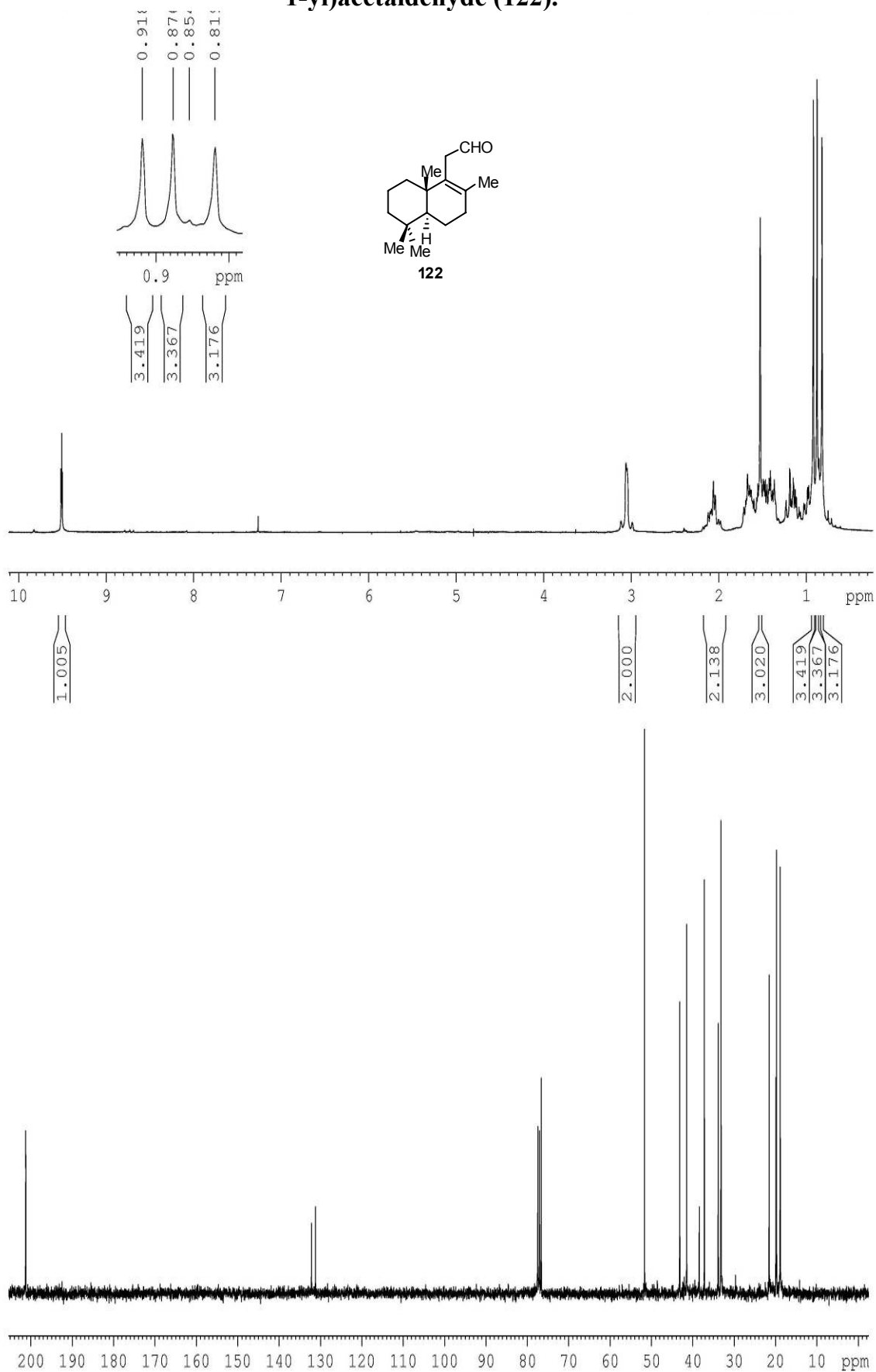


Σύνθεση (+)-Premnalane A (9b), (+)-8-*epi*-Premnalane A (9a) και διαστερομερείς [5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδικές γ-λακτόνες 128.

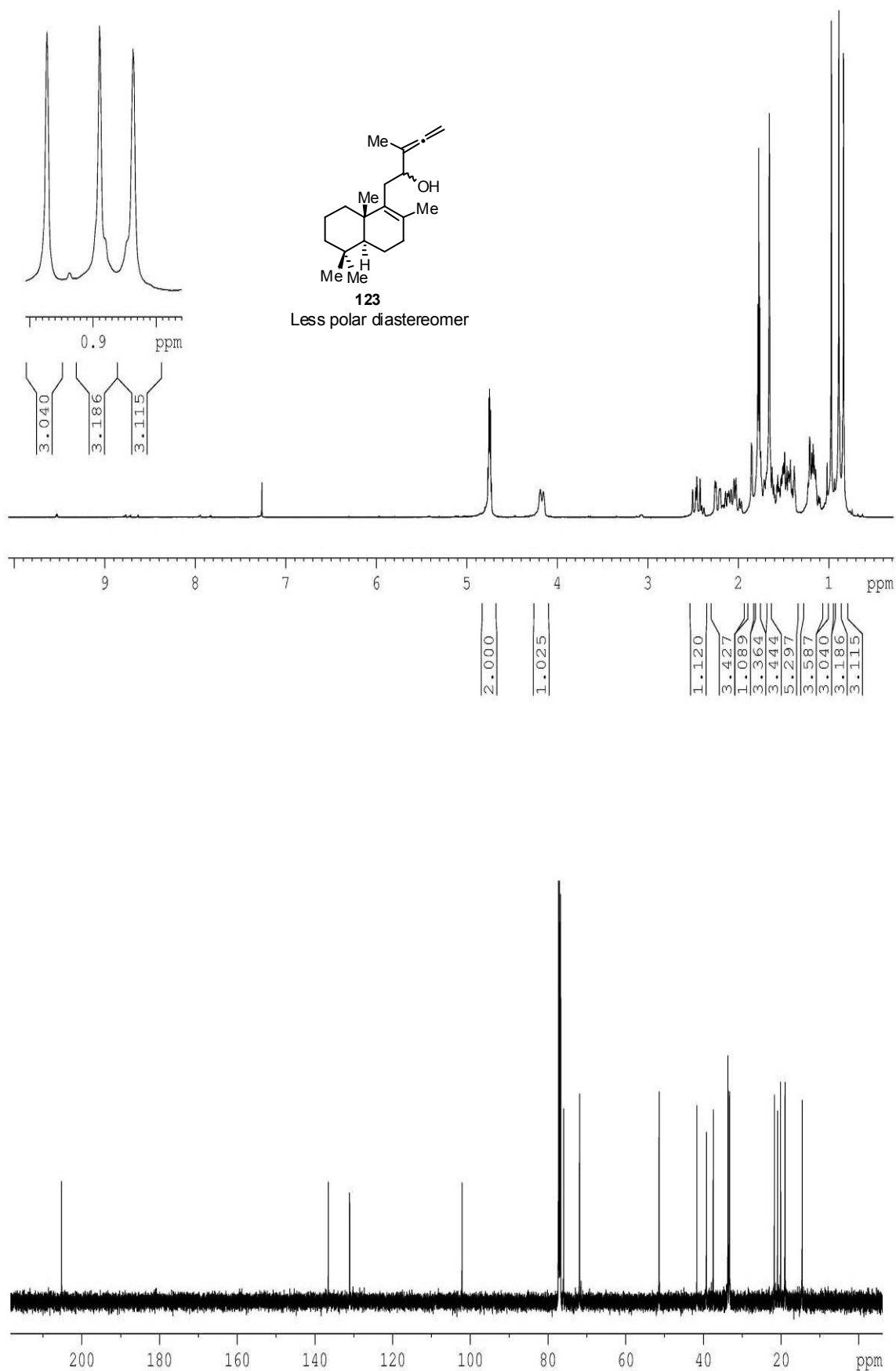
(3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan-2-ol (120).



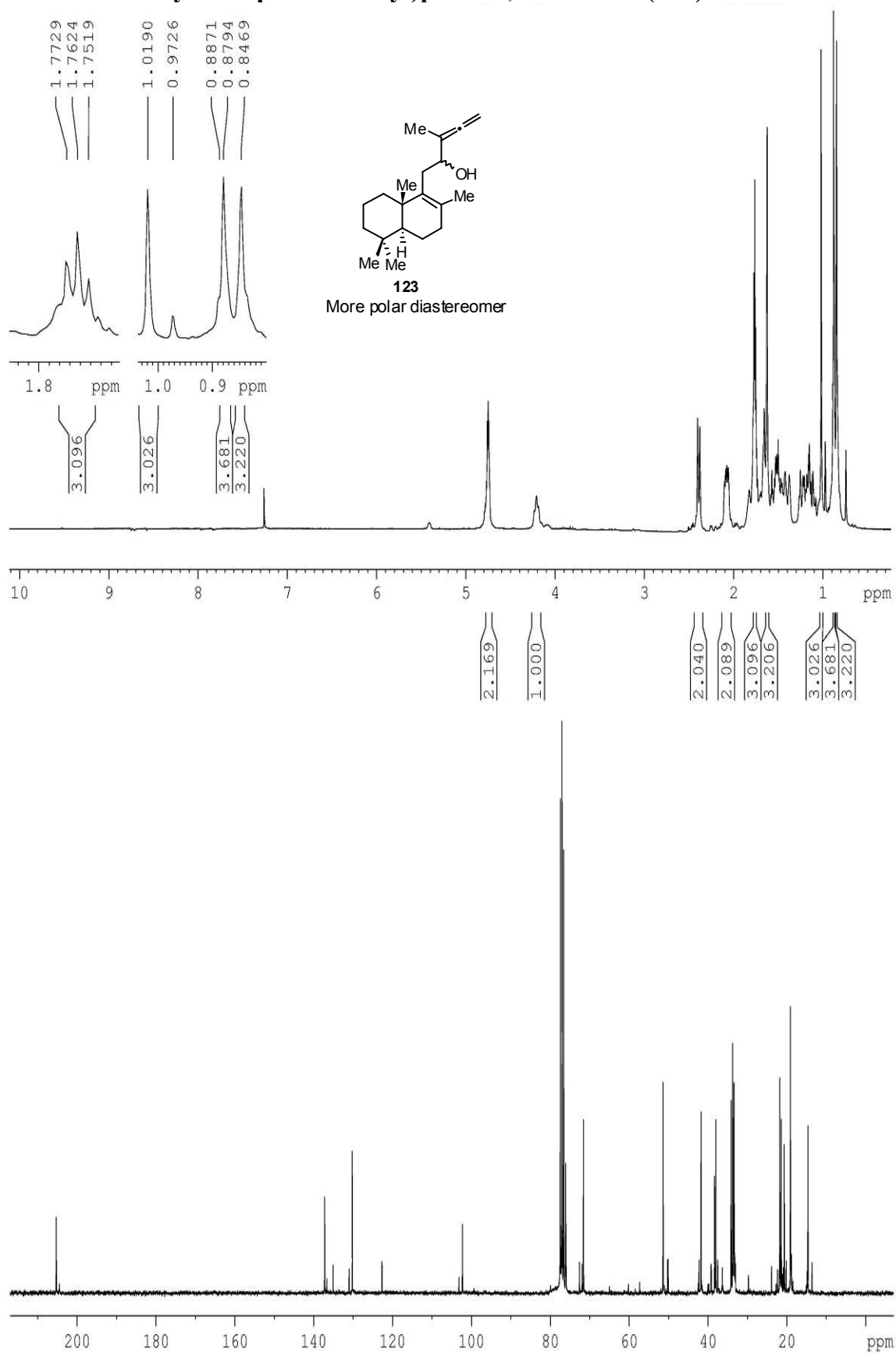
2-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)acetaldehyde (122).



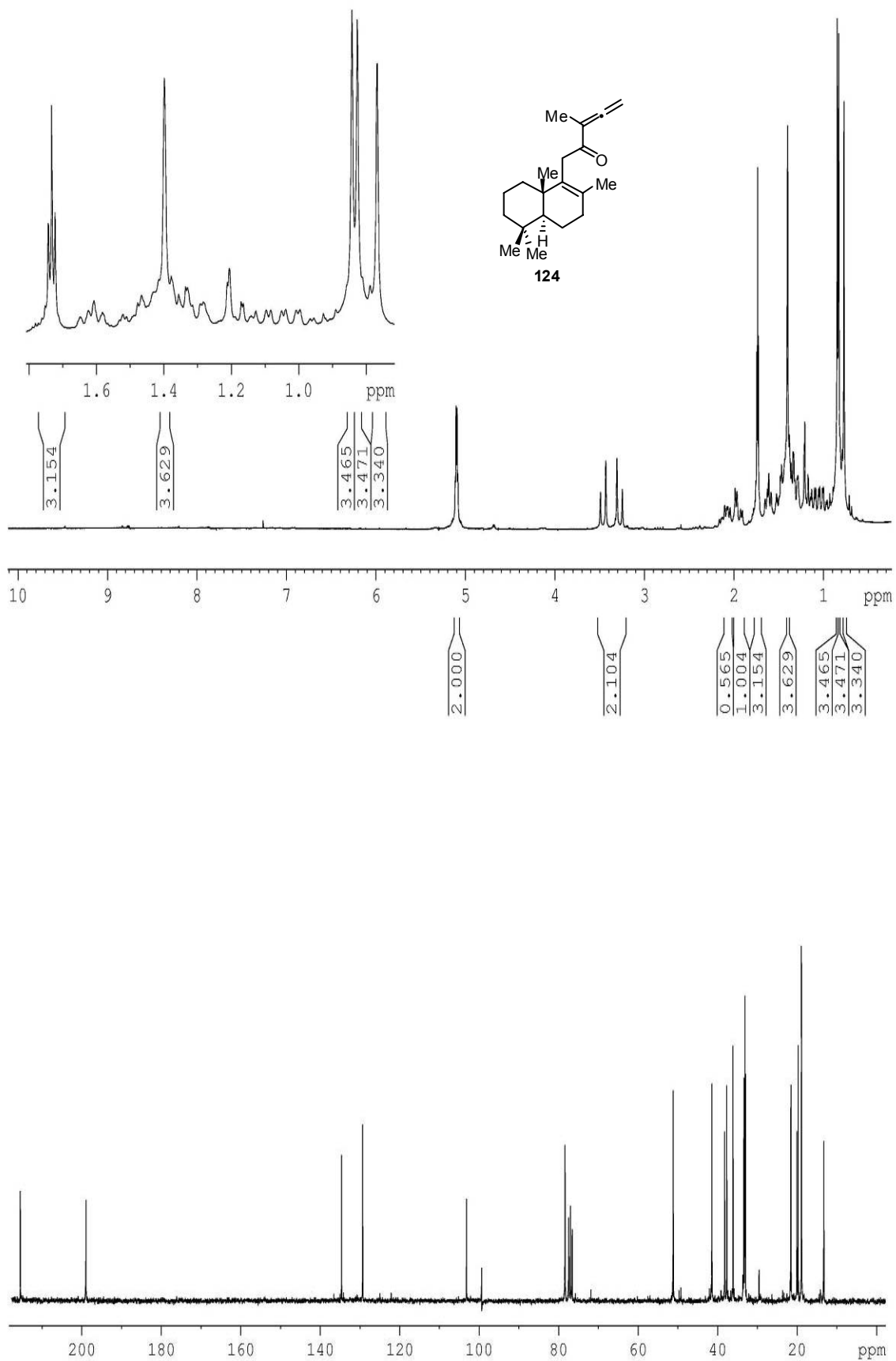
3-methyl-1-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-ol (123).



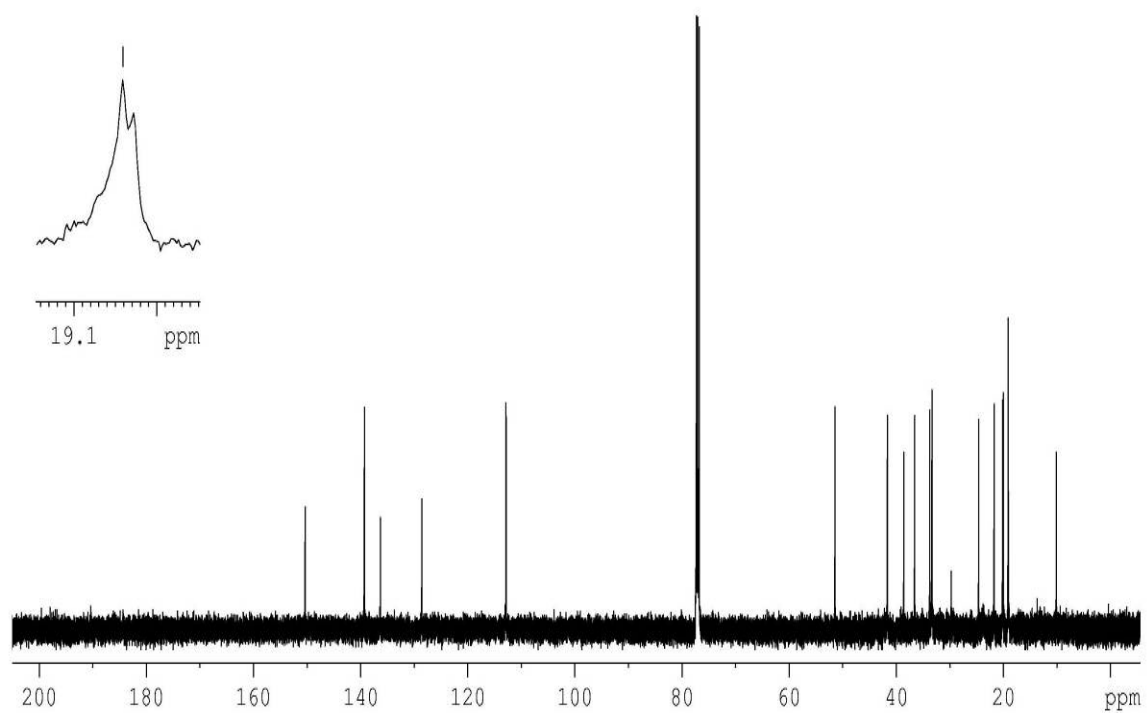
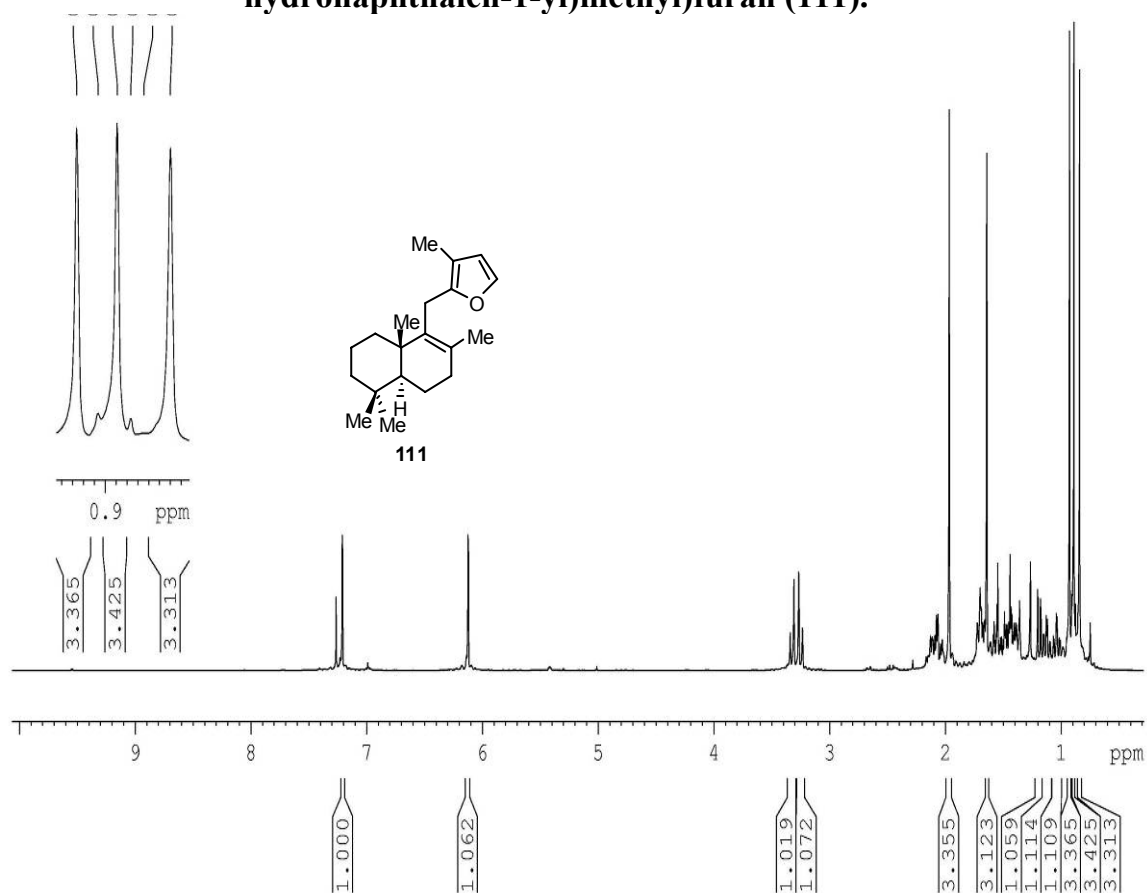
3-methyl-1-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octa-hydronaphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-ol (123).



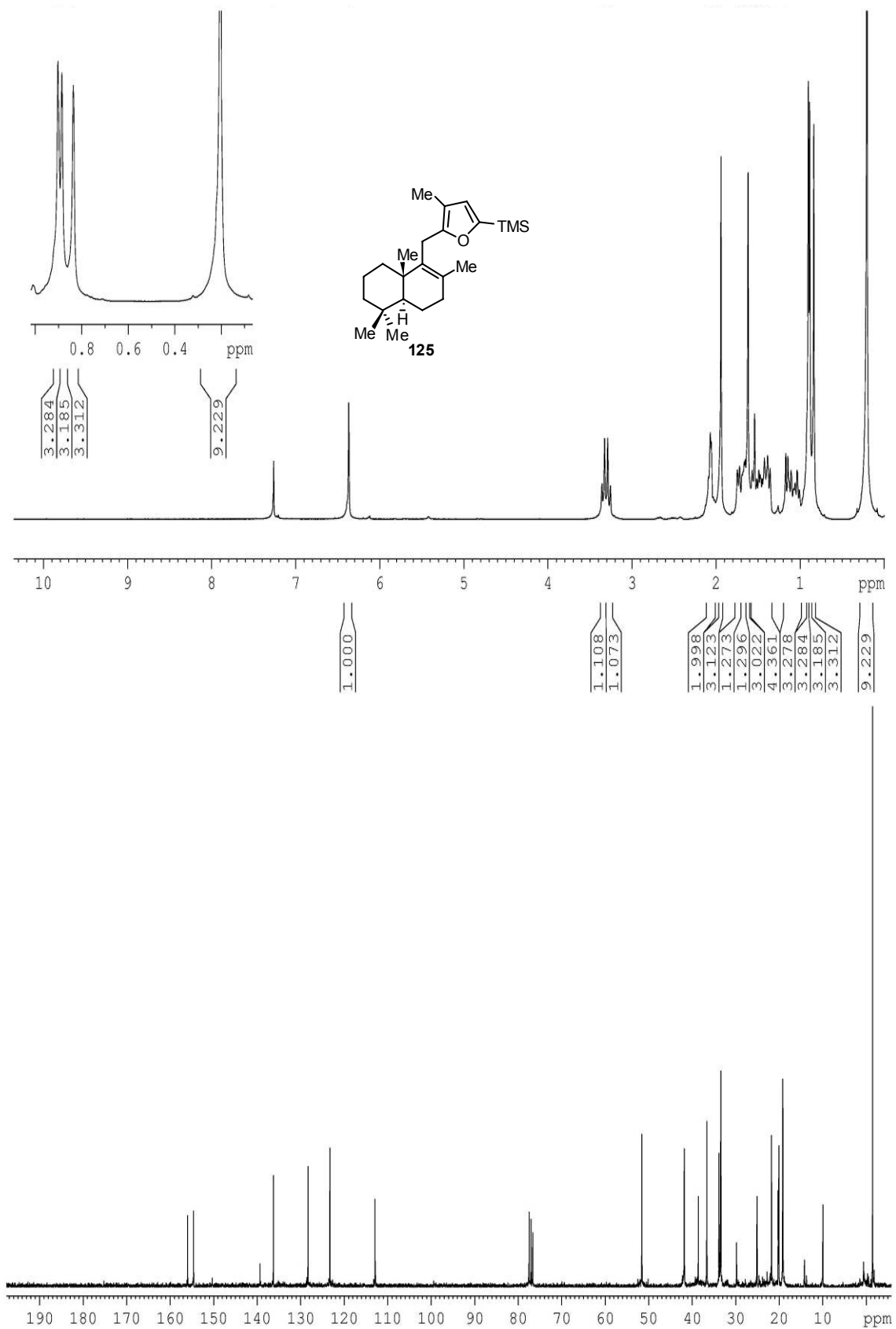
3-methyl-1-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydr-naphthalen-1-yl)penta-3,4-dien-2-one (124).



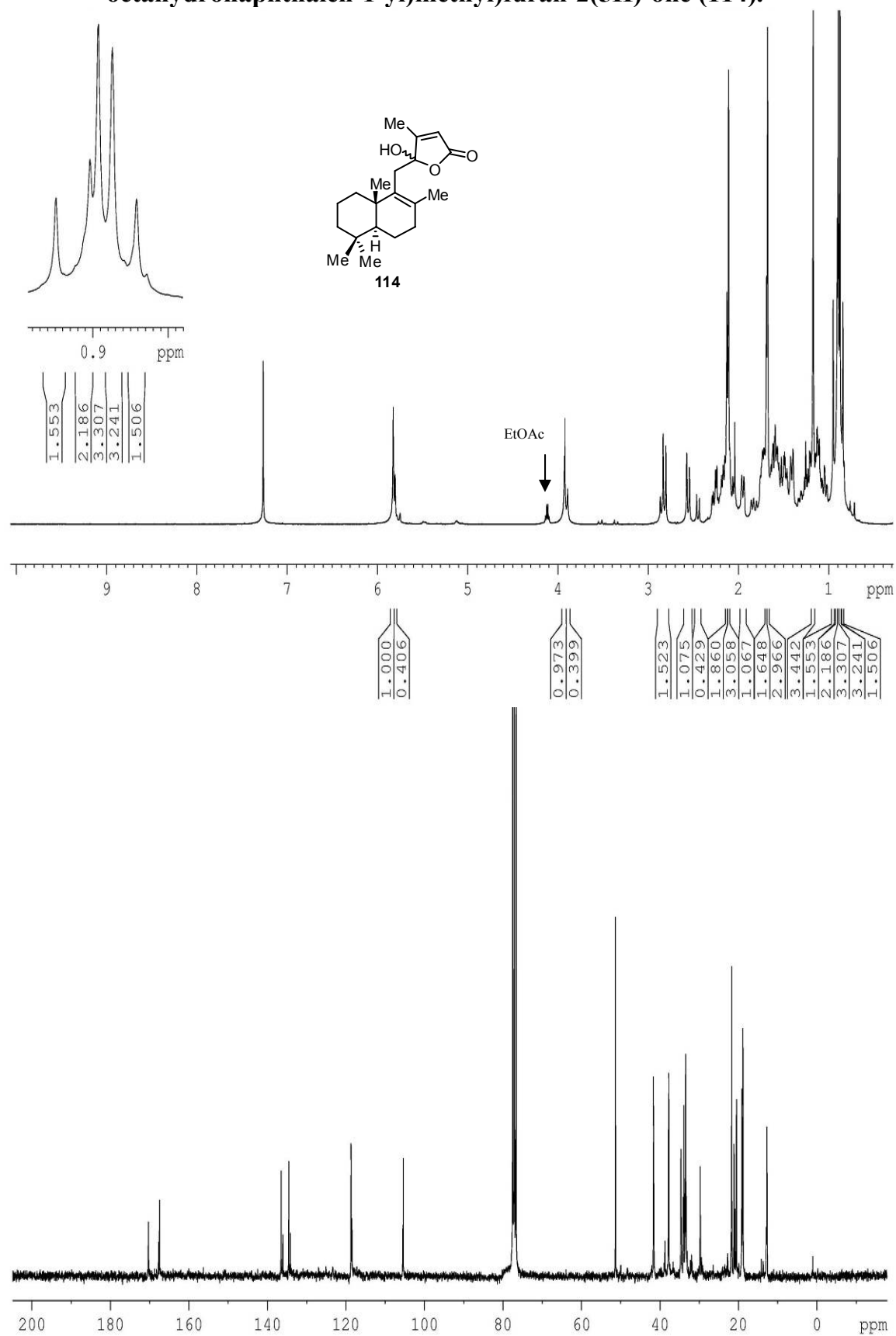
3-methyl-2-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan (111).



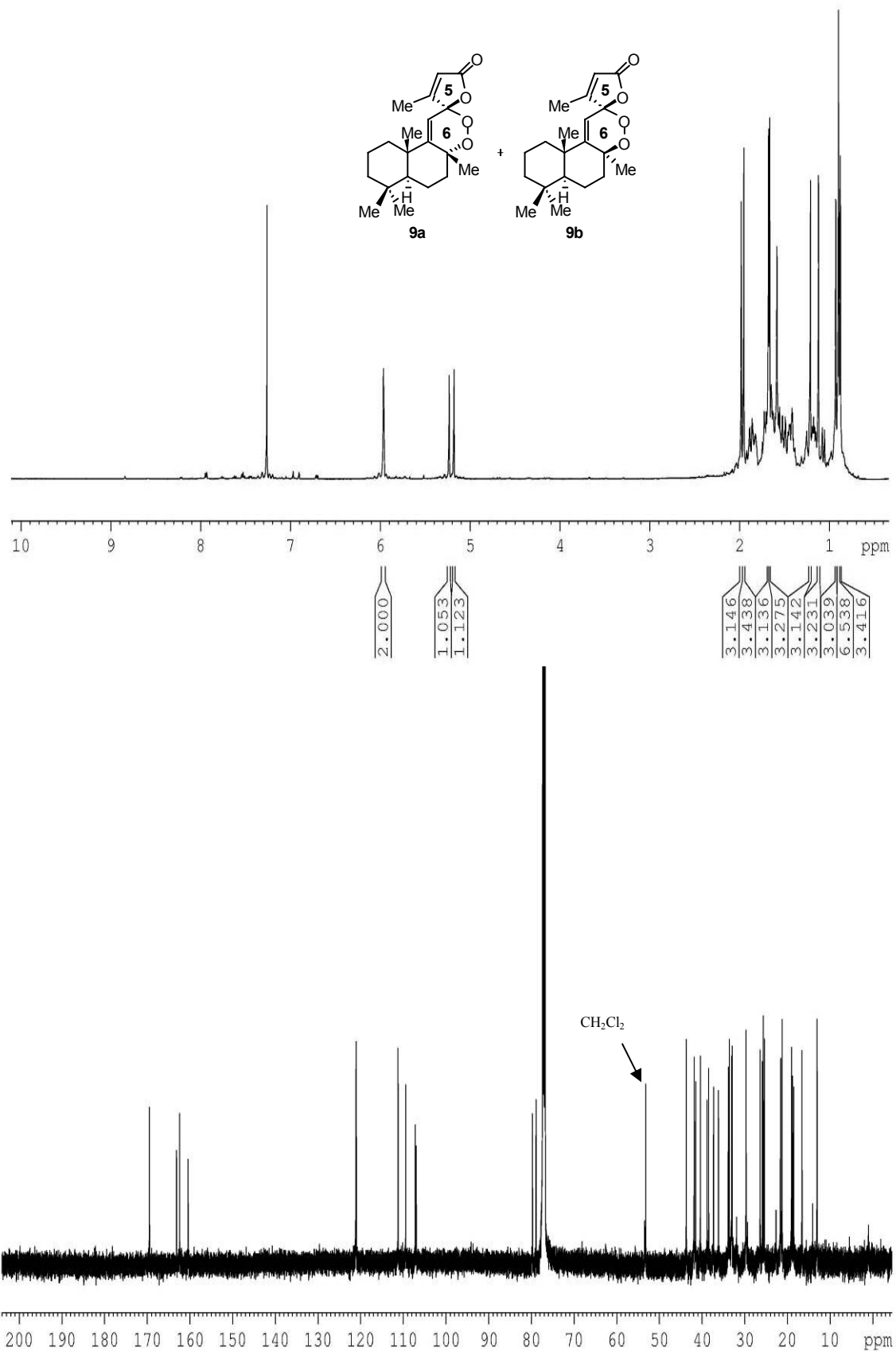
trimethyl(4-methyl-5-(((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8, 8a-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2-yl)silane (125).



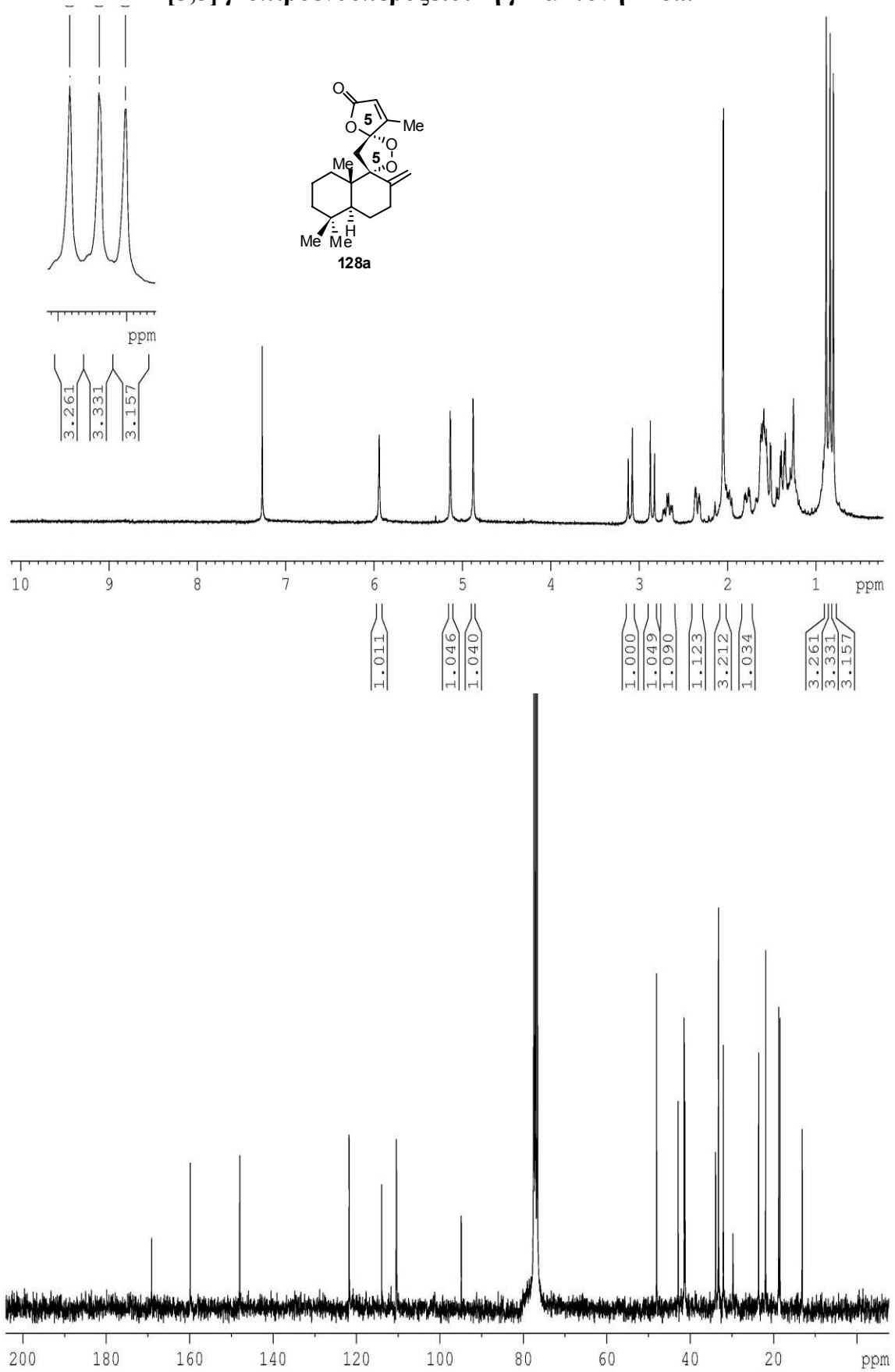
5-hydroxy-4-methyl-5-(((4*S*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetramethyl-3,4,4*a*,5,6,7, 8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-2(5*H*)-one (114).



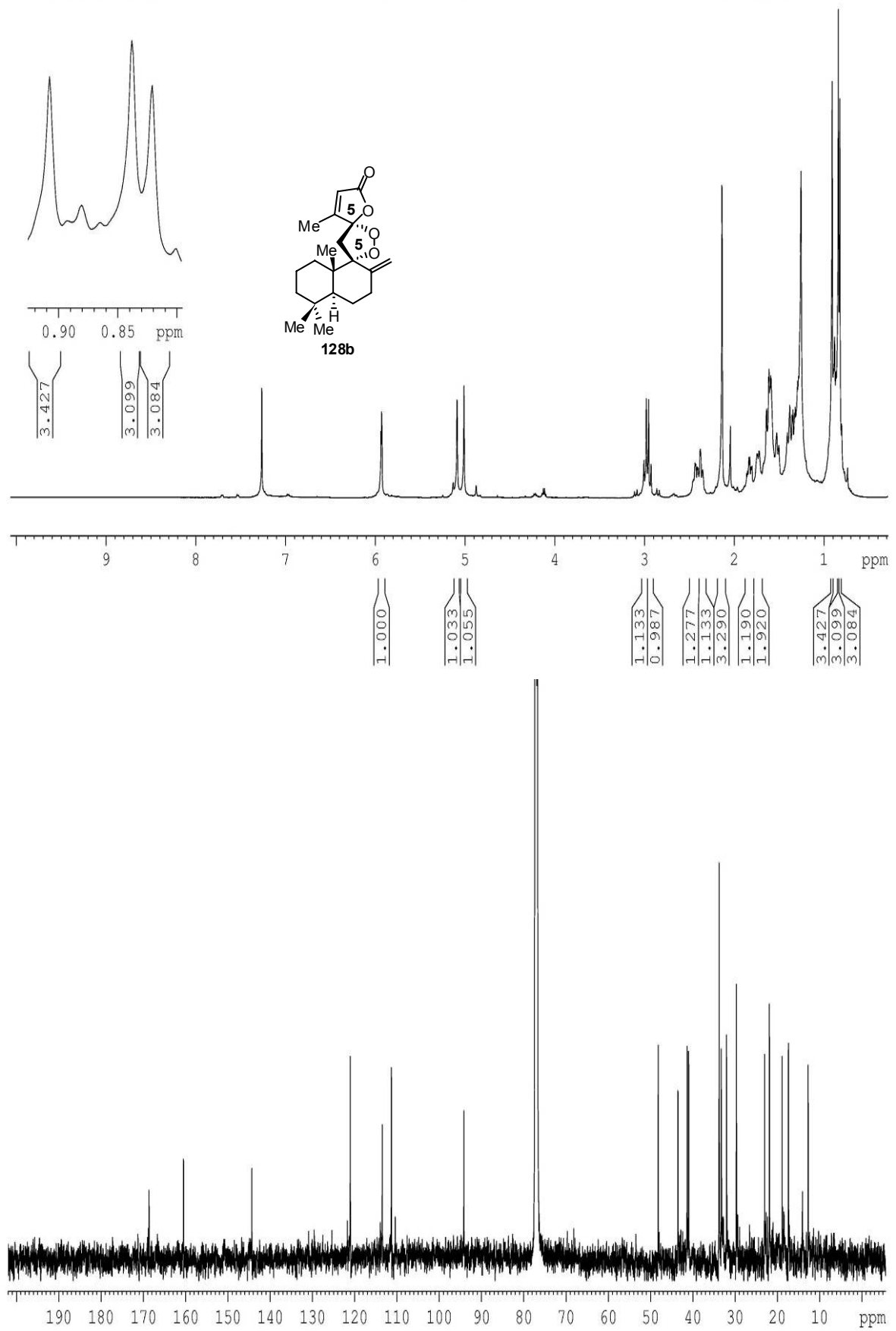
(+)-Premnalane A (9b) και 8-*epi*-Premnalane A (9a).



[5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδική γ-λακτόνη 128a.



[5,5] γ-σπιροενδοπεροξειδική γ-λακτόνη 128b.



Παράρτημα Φασμάτων HR-MS (ESI-TOF)

